



Alzheimer ve Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarının fMRG Verilerinin Grup Bağımsız Bileşen Analizi

Group Independent Component Analysis of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients

Duygu Şahin¹, Adil Deniz Duru², Ali Bayram³, Başar Bilgiç⁴, Tamer Demiralp⁵, Ahmet Ademoğlu¹

1. Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü,
Boğaziçi Üniversitesi
{duygu.sahin, ademoglu}@boun.edu.tr

2. Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,
Marmara Üniversitesi
deniz.duru@marmara.edu.tr

3. Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
Üsküdar Üniversitesi
ali.bayram@uskudar.edu.tr

4. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
İstanbul Üniversitesi
bilgicb@gmail.com

5. İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı
İstanbul Üniversitesi
demiralp.tamer@gmail.com

Özetçe

Çağımızda, insan ömrü gün geçtikçe uzamaktadır. Bununla birlikte AH gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklıkları artmaktadır. AH'yi erken evrede saptama çalışmaları günümüzde sinirbilimcilerin önemli hedeflerinden biridir. Güncel tedavi ve önleme stratejileri erken ve presemptomatik evreyi hedeflediğinden biyobelirteçler ortaya koyma amacı ile yapılacak çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla; bu çalışmada, AH'yi ve Hafif Kognitif Bozukluk'u (HKB) kontrol grubundan ayırt edebilecek biyoşaretleyicilerin fMRG verisinden çıkarımı için kullanılacak metodun uygunluğunun kontrolü hedef alınmıştır. Bu amaçla, MR için optimize edilmiş oddball paradigması süresince alınan fMRG verisindeki fonksiyonel bağlantısallık ağları, zamansal olarak denek verilerini birbirine bağlayan bir grup bağımsız bileşen analizi ile elde edilmiştir. Bu analizde otuz bileşen kestirilmiş olup bileşenler uzaysal olarak sekiz farklı ağ grubuna ayrılmıştır. Bu ağlar üzerinde de spektrum ve fonksiyonel ağ bağlantısallığı analizleri gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda uzaysal haritalarda az sayıda vokselle ilgili anlamlı değişiklikler gözlemlenmiştir. Fonksiyonel bağlantısallık ağ haritaları HKB olgularında AH olgularına kıyasla precuneus bölgesinde daha yüksek bağlantısallık göstermişlerdir.

Abstract

In our era, while the life span is expanding, neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), pose a great threat upon the quality of life. Currently, one of the urgent goals of neuroscientists is to detect AD in its early stages. Since recent treatments and prevention techniques aim at early and presymptomatic stages, studies carried out to present possible biomarkers are of importance. Therefore, in this study, the objective is to check the suitability of the method to find a distinctive agent for distinguishing AD and mild cognitive impairment (MCI) patients from controls via fMRI data analysis. In order to achieve that, functional connectivity networks are obtained from an optimized auditory oddball task fMRI data via a group ICA approach using temporal concatenation of the subject data. In this analysis, the initial component number is chosen as thirty and eight different network groups are determined from the spatial classification of the components. Spectral and functional network connectivity analyses are carried out on these networks. In group comparisons, significant differences are found for small number of voxels in spatial maps. Functional connectivity network maps in MCI cases displayed a higher connectivity in precuneus region when compared to AD patients.

Beyinde Bağlıntısallık 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

1. Giriş**1.1. Alzheimer ve Hafif Kognitif Bozukluk**

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) günlük yaşam aktivitelerinde bozukluğa yol açmayacak düzeyde kognitif bozukluğu ifade eder. Bu sürecin durağan seyretmesi veya iyileşmesi mümkündür [1]. Fakat %50 olasılıkla beş yıl içerisinde demansa dönüşme ihtimali vardır [1]. Özellikle sendromun amnestik türünün daha sık oranda Alzheimer Hastalığı'na (AH) dönüştüğü bilinmektedir. Bu yüzden bu sendromun olduğu hastaların çoğu AH'nin prodromal evresindeki hastalardır.

AH kognitif, düşünsel ve davranışsal bozukluğa neden olan ilerleyici bir nörodejeneratif rahatsızlıktır [2]. Patoloji hipokampus ve entorinal kortekste başlayıp temporal lobun çoğuna ve arka singülate sıçrayıp son olarak tüm beyne yayılmaktadır. Bu yüzden hastanın hafıza, dikkat, muhakeme, dil ve yürütücü işlevleri kademeli olarak zayıflamaktadır [3]. Hastalığın temel nedeni hala bilinmemekte olup nörobiyolojik bazı değişiklikler hem sebep hem tanısallık nitelik olarak sunulmaktadır [4, 5, 6]. Bu değişiklikler fonksiyonel bağlantısallık bozukluklarını da kapsamaktadır [4]. Dolayısıyla, bu çalışmada fonksiyonel bağlantısallık analizi ile bir biyobelirteç araştırması yapılmıştır.

1.2. Bağımsız Bileşen Analizi

Fonksiyonel bağlantısallık ağları, bağımsız bileşen analizi ile herhangi bir modelleme yapılmaksızın, veri güdümlü olarak bulunabilmektedir. Bağımsız bileşen analizinin amacı, verideki uzaysal veya zamansal olarak birbirinden bağımsız, birbiri ile doğrusal olarak karışmış bileşenleri ayırmaktır. fMRG verisi için en yaygın yöntem uzaysal olarak bağımsız bileşenleri elde etmektir. Bunun için verinin (X), belli sayıda bağımsız bileşenin oluşturduğu matris (kaynak matrisi) (S) ile zamansal seyirleri içeren bir karıştırma veya ağırlık matrisiyle çarpılarak elde edildiği varsayılır (A) (Denklem 1). Kaynak ve karıştırma matrisi bilinmediği için, bileşenler en iyi şekilde birbirinden bağımsız olacak şekilde, tekrarlı olarak verinin bir çözücü matris (A^{-1}) ile çarpılmasıyla elde edilir (Denklem 2) [7]. Bu işlemde verinin en üst düzeyde Gaussian olmayan dağılıma sahip olması veya bileşenler arası gönderilmiş bilginin (mutual information) asgari miktarda olması beklenir [8].

$$X = AS \quad (1)$$

$$S = XA^{-1} \quad (2)$$

İşlem sonucu elde edilen her bileşen uzaysal haritaya ve zamansal seyre sahiptir. Bileşenin uzaysal haritasında beliren bölgeler, bileşenin zamansal haritasındaki seyrin örneğine sahip olan, yani fonksiyonel bağlantısallık gösteren bölgelerdir. Bu bölgeler zamansal seyirle olan ilinti derecelerine göre renklendirilir.

2. Yöntem**2.1. Manyetik Rezonans İmge Kümesi**

Görüntüleme 1.5T MR tarayıcısında (Achieva, Philips Healthcare, Best, Hollanda) 8 kanal SENSE kafa koili kullanılarak, NPISTANBUL Nöropsikiyatri Hastanesi, İstanbul'da gerçekleştirilmiştir. Rutin kranial MR çekiminin

yanında, T1 ağırlıklı MPRAGE sekansı (voksel boyutu 1.25/ 1.25/ 1.2 mm; 130 kesit; görüş alanı 240 mm) yüksek çözünürlüklü anatomik görüntü almak için kullanıldı. Yaklaşık 20 dakika süren anatomik taramanın ardından dinamik, T2*-ağırlıklı gradyan eko (GE), eko planar görüntüleme (EPI) sekansı 275 dinamik ile BOLD sinyali ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Doku manyetizasyonunun durağan hali için analizlerde kullanılmayan iki dinamik sekans başına eklenmiştir. Fonksiyonel EPI hacimleri Ön Komissür Arka Komissür hizalı, 26 kesit, aralıksız 4 mm kesit kalınlıklı ve görüş alanı 230 x 230 mm (matris = 64 x 64 voksel) ile alınmıştır. Tekrarlama süresi (TR) 2400 ms ile 50 ms süren eko süresi (TE) kullanılmıştır

2.2. Denekler ve Deney Paradigması

Denekler, yaş ortalamaları 68 olan beş Alzheimer hastası, altı HKB hastası ve beş sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

Deney paradigması olarak, OİP/OİS ölçümlerinde kullanılan işitsel oddball paradigmasının uyarılar arası süreleri olaya ilişkin fMRG ölçümüne göre optimize edilmiş bir varyantı kullanılmıştır. İşitsel oddball paradigmasında, 1000 Hz'lik standart sesler arasına %20 olasılıkla ve rastlantısal bir sırada yerleştirilen 1500 Hz'lik hedef uyarılar verilmiştir. Deneklerden hedef uyarıları (ince ses) işittikleri sırada olabildiğince hızlı şekilde bir düğmeye basarak yanıt vermeleri istenmiştir. Uyarılar 200 ms süreli seslerden oluşmaktadır. Uyarılar arası süreler, en azı 1.2 s ve ortalamaları 2.2 s olacak şekilde rastsal olarak belirlenmiştir. Analizler sırasında, hedef uyarılara ait BOLD yanıtlarının standart seslerden ayrıştırılmasını kolaylaştırmak için sekans optimizasyonu yapılmıştır.

2.3. fMRG Önleme ve Fonksiyonel Bağlıntısallık Beyin Ağları**2.3.1. fMRG Önleme Aşamaları**

fMRG verisi zayıf bir Kan Oksijenasyon Düzeyine Bağımlı (Blood-Oxygenation-Level-Dependent - BOLD) sinyal ile zaman-mekansal gürültüden oluşur. Bu gürültü, veriyi özilintili bir hale getirir [9]. Dolayısıyla; veri, analiz yöntemlerinin ve istatistiksel testlerin gerektirdiği varsayımlara uygun sinyal halinde bazı önleme aşamalarından geçerek elde edilir. En temel önleme aşamaları sırasıyla kesit zaman düzeltmesi, hareket düzeltmesi, çakıştırma, normalizasyon ve uzaysal yumuşatma işlemlerinden oluşmaktadır. Bu aşamalardan önce yapısal imgeler kafatasından FreeSurfer v5.3.0 [10] bünyesindeki watershed algoritması ve BrainSuite v.13a4 [11] ile sıyrılmıştır. Diğer işlemler Matlab tabanlı Statistical Parametric Mapping (SPM12b) [12] aracı ile tamamlanmıştır. Normalizasyon aşamasına kadar öntanımlı algoritmalar kullanılırken bu aşama ve sonrasında öntanımlı algoritmadan daha gerçekçi sonuç veren [13] DARTEL [14] algoritması kullanılmıştır.

2.3.2. fMRG Bağımsız Bileşen Analizi

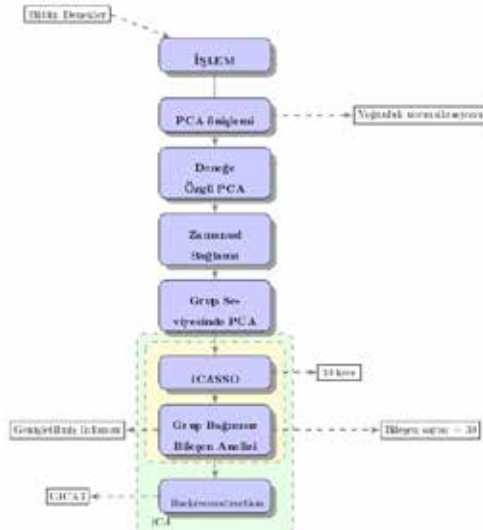
Matlab tabanlı GIFT [15] aracıyla grup bağımsız bileşen analizi yapılmıştır. Temel bileşen analiziyle (Principal Component Analysis - PCA) veri önce indirgenmiştir. Aynı zamanda yoğunluk normalizasyonu ve zamansal birleştirmeye uğramıştır. Takibinde, bağımsız bileşen analizi 30 bileşen çıkaracak şekilde genişletilmiş infomax algoritmasıyla [16] 30 defa ICASSO metoduyla tekrarlanmıştır. Elde edilen 30 x 30 tane bileşen yığınsal hiyerarşik kümelemeyle (agglomerative

Beyinde Bağlantısallık 1

hierarchical clustering) 30 gruba ayrılmış ve her grubun merkezindeki bileşen en sabit bileşen olması nedeniyle seçilmiştir. Bu bileşenler daha sonra GICA3 algoritması [17] ile geri yapılandırılmış (backreconstruction) ve deneklere özel bileşenler elde edilmiştir. Şekil 1'de işlem aşamaları detaylıca görülmektedir.

2.3.3. Bağımsız Bileşen Analizi Sonrasında Yapılan İşlemler

Bağımsız bileşen analizi sonucunda hem bütün deneklerin ortalaması olan hem de her deneye ait bileşenler elde edilir. Her bileşen uzaysal haritaya ve zamansal seyre sahiptir. Bu çalışmada hem bütün deneklerin ortalaması olan sonuçlar hem de her deneye özel sonuçlar uzaysal ve zamansal olarak incelenmiştir. Şekil 2'de bütün deneklerin ortalamaları olan sonuçlar üzerine yapılan aşamalar görülmektedir. Bunun haricinde, aynı aşamalar her denek için ayrı ayrı tekrarlanmıştır. Şekil 2'de görüldüğü üzere, uzaysal haritalar görsel olarak sınıflandırılmıştır. Zamansal seyirler ise hem spektrum analizine hem de bağlantısallık analizine tabi tutulmuştur. Bu analizlerden önce, zaman seyirleri sıvırlmış sinyallerden arındırılmış, filtrelenmiş (alçak geçiren 0.2 Hz olan Butterworth filtresi ile) ve seyirlerin taban çizgileri düzeltilmiştir. Spektrum analizinde elde edilen güç grafiği üzerinden hem dinamik aralık (dynamic range) hem de yüksek frekanstaki (1.5 Hz – 2.0 Hz) toplam güç ile düşük frekanstaki (0.1 Hz'in altındaki) toplam güç oranı bulunmuştur [18]. Fonksiyonel bağlantısallık analizi içinse; Pearson ilintisi sonucunda elde edilen katsayılar, Fisher'in dönüşümü ile z-skora çevrilip haritalanmıştır. Deneklere özel spektrum analizleri, fonksiyonel bağlantısallık haritaları ve uzaysal haritalar hastalığa göre gruplandırılarak MANCOVA analizi ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 1: Bağımsız bileşen analizi işlem şeması



2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

Şekil 2: Bağımsız bileşen analizi sonrası işlem şeması

3. Sonuçlar ve Tartışma

Bu analiz sonucunda sekiz farklı ağa mensup onaltı ağ alt bileşeni bulunmuştur (bakınız Şekil 3). Bu ağlar, artefakt içeriği fazla olan bileşenlerden hem Şekil 4'te görülen dinamik aralık ve frekans oranı grafiğinden faydalanılarak hem de literatürdeki bilinen bileşenlerin ve sinyal bozukluğuna sebebiyet verebilecek bölgelerin bilgisinden yola çıkılarak ayrıştırılmıştır. Buna göre, Şekil 4'teki grafikte sol alt köşede toplanmış olan kırmızı bileşenler ve hava boşluklarına yakın olan bölgeleri, damarlanmanın fazla olduğu bölgeleri, ventrikülleri ve beyin-omurilik sıvısını içeren bölgeri yoğun olarak kapsayan bileşenler fonksiyonel bağlantısallık ağları arasından çıkarılmıştır.

Analizler sonucunda anlamlı olarak elde edilen ağlar:

Varsayılan mod ağı (Default mode network) (DMN): Bu ağ çoğunlukla dinlenme durumundayken, içsel düşünme sırasında veya dalgınken aktif olur [19, 20]. Fakat bir görev sırasında, eğer göreve yönelik çalışan ağlar aktive olursa bu durum tersine döner. Çalışmada, ilgili ağ grubunda beş bileşen bulunmuştur.

Görsel Ağ: Bu ağ, görsel uyarıların algılanması sürecinde aktive olur [21, 22, 23]. Çalışmada, ilgili ağ grubunda dört bileşen bulunmuştur.

Beyincik Ağı: Bu ağ; eylemlerin yürütülmesi, algı-somestezi-zincirleri, bazı duysal-motor, otonom ve kognitif fonksiyonlar sırasında aktive olur [21, 23, 24]. Çalışmada tek ilgili bileşen bulunmuştur.

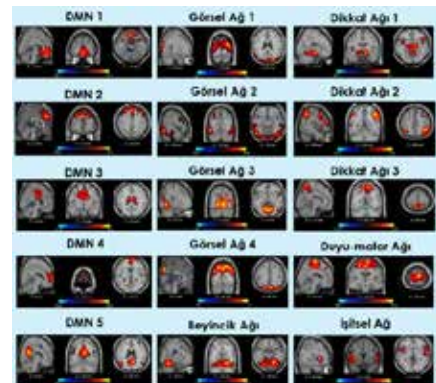
Dikkat Ağı: Bu ağ grubu, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar sırasında aktive olur. Çalışmada, ilgili ağ grubunda üç bileşen bulunmuştur.

Somatik duysal-motor ağ: Bu ağ, eylemlerin yürütülmesi ve algı-somestezi zincirlerini ilgilendiren görevler sırasında aktive olur. Çalışmada, tek bileşen olarak bulunmuştur.

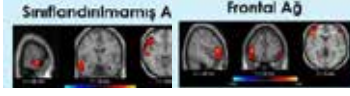
İşitsel ağ: Bu ağ, çoğunlukla işitsel görevlerde aktive olur [25]. Çalışmada, tek bileşen olarak bulunmuştur.

Sınıflandırılmamış ağ: Bu ağ, literatürde dört farklı ağ ile (ventral stream, semantic network, auditory processing network, temporo-parietal network) kısmi örtüşmeye sahip olduğu için sınıflandırılmamıştır [25]. Fakat çoğunlukla semantik işlevi olduğu düşünülmektedir.

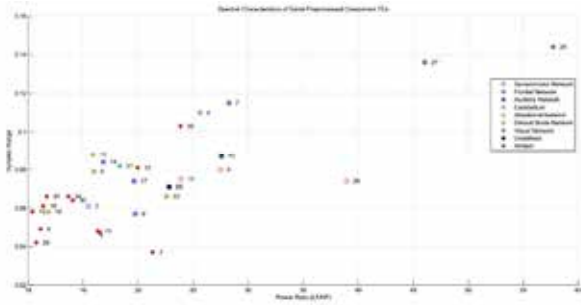
Bu ağlar görev olsun olmasın, veriden çıkarılabilmektedir. Görev olmadığı durumda dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları olarak yorumlanmaktadır.



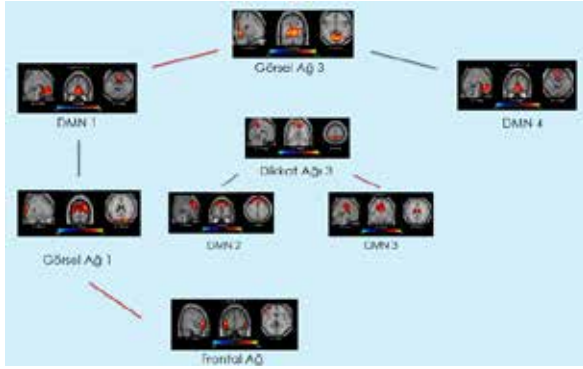
Beyinde Bağlantısallık 1



Şekil 3: Bağımsız bileşen analizi sonrası bütün deneklerin ortalaması olan fonksiyonel bağlantısallık ağlarının uzaysal haritaları



Şekil 4: Dinamik aralık ve frekans orantısı grafiği



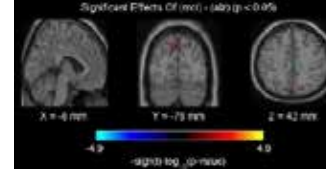
Şekil 5: Fonksiyonel ağların bağlantısallığı

Şekil 5'te, çalışmada bulunan ağlar arasındaki ilintiliğin z-skor haritasında 0.3 değerinden büyük olduğu durumlar şema halinde görülmektedir. Şekilde kırmızı çizgiler pozitif, mavi çizgilerse negatif bağı göstermektedir. Bağlar tamamen yönsüz ve sırasız olup, pozitif olanlar birlikte aktive olmayı, negatif olanlara biri aktive iken diğerinin sönümlendiğini belirtmektedir. Bulunan bağlantısallık kısaca görsel ağ grubu bileşenleri ile DMN ve frontal ağ bileşenlerini, dikkat ağı ile de DMN bileşenlerini kapsamaktadır. Bulunan görsel ağ bileşeni ile frontal ağ bileşeni arasındaki bağı görsel bir hafıza görevi sırasında frontal ağın yukardan aşağı kontrolüyle oluştuğu bilinmektedir [25]. Bu çalışmada görsel bir görev yoktur fakat durum yaşlıların bilişsel süreciyle ve doku kaybını telafi edici mekanizmalarıyla ilgili olabilir. Çeşitli görsel ağ bileşenleri ile DMN bileşenleri arasındaki pozitif ve negatif bağlar görevle alakasız görsel ve içsel uyarıların engellenmesine yönelik bir anlam taşıyor olabilir. Dikkat ağı bileşeni ile DMN bileşenlerinin bağlantısı ise, dikkat ağının bu bileşenin görev ve dinlenme sırasında bir geçiş merkezi olmasına dayandırılabilir.

Şekil 6'da deneklere özel bileşenlerin uzaysal haritalarının, deneklerin hastalıklarına göre gruplandırılarak karşılaştırılmaları sonucunda elde edilmiştir. Düzeltmeler FDR (False Discovery Rate) ile $p=0.05$ için yapılmıştır. Buna

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

göre, prekuneus bölgesinde 5 voksel'den küçük, HKB hastalarında Alzheimer hastalarına oranla daha fazla bağlantısallık gösteren alanlara rastlanmıştır. Bu sonuçlar oldukça net bir belirleyici olmasa da, deney sırasında oluşan sinyal kayıpları giderilip veri 3T ve üzeri bir tarayıcı ile toplandığında ayırt edici bilgilere ulaşma olasılığını göstermektedir.



Şekil 6: Fonksiyonel bağlantısallık ağlarının uzaysal haritalarının gruplara göre farkları

Özetlemek gerekirse, çalışmanın amacı AH ve HKB olan bireylerin fonksiyonel bağlantısallık haritalarını karşılaştırarak bir biyobelirtecin ortaya çıkarılmasıdır. Bu bağlamda zamansal birleştirme uygulayan bir grup bağımsız bileşen yöntemi otuz bileşen ile tercih edildi. Sonucunda sekiz farklı gruba mensup olan ağlar bulundu. Bu ağlar geri yapılandırma yöntemi ile her denek için ayrıca hesaplandı. Hem deneklerin ortalaması olan ağlar üzerinde hem de deneklere özel ağlar üzerinde spektrum ve fonksiyonel ağ bağlantısallığı analizleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda küçük de olsa uzaysal haritalarda farklar tespit edildi. Daha güçlü ve daha etkili sonuçlar için hem dinlenme durumu hem de görevle alakalı fMRG verilerinin 3T MR yardımıyla uzunlamasına bir çalışma süresince diğer olası modalitelerle ölçülmesi sonraki aşama olarak planlanmaktadır. Böylece uzaysal haritalarda, onların zamansal seyirlerinde ve bağlantısallıklarında ayırt edici farkların bulunması amaçlanmaktadır.

Kaynaklar

- [1] S. Gauthier, B. Reisberg, M. Zaudig, R. C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J. L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M. Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M. C. Tierney, P. Whitehouse, and B. Winblad, "Mild cognitive impairment.," *Lancet*, vol. 367, no. 9518, pp. 1262–70, Apr. 2006.
- [2] Y. Liu, K. Wang, C. Yu, Y. He, Y. Zhou, M. Liang, L. Wang, and T. Jiang, "Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies.," *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 6, pp. 1648–56, Jan. 2008.
- [3] Z. Liu, Y. Zhang, H. Yan, L. Bai, R. Dai, W. Wei, C. Zhong, T. Xue, H. Wang, Y. Feng, Y. You, X. Zhang, and J. Tian, "Altered topological patterns of brain networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study.," *Psychiatry Res.*, vol. 202, no. 2, pp. 118–25, May 2012.
- [4] M. R. Brier, J. B. Thomas, and B. M. Ances, "Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining



Beyinde Bağlantısallık 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

the disconnection hypothesis.,” *Brain Connect.*, vol. 4, no. 5, pp. 299–311, Jun. 2014.

[5] E. Klupp, S. Förster, T. Grimmer, M. Tahmasian, I. Yakushev, C. Sorg, B. H. Yousefi, and A. Drzezga, “In Alzheimer’s disease, hypometabolism in low-amyloid brain regions may be a functional consequence of pathologies in connected brain regions.,” *Brain Connect.*, vol. 4, no. 5, pp. 371–83, Jun. 2014.

[6] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum, and A. J. Hudspeth, *Principles of Neural Science*, 5th Editio. McGraw-Hill Medical, 2013.

[7] A. Hyvärinen and E. Oja, “Independent component analysis: algorithms and applications.,” *Neural Netw.*, vol. 13, no. 4–5, pp. 411–30, 2000.

[8] A. Hyvärinen, J. Karhunen, and E. Oja, *Independent Component Analysis*. John Wiley & Sons, 2004, p. 504.

[9] M. A. Lindquist, “The Statistical Analysis of fMRI Data,” *Stat. Sci.*, vol. 23, no. 4, pp. 439–464, Nov. 2008.

[10] FSL – Surfer, ver. v5.3.0, [Online]. Available: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.

[11] Brain Suite, ver. v.13a4, [Online]. Available: <http://brainsuite.org/>

[12] Statistical Parametric Mapping, ver. SPM12b, [Online]. Available: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12b/>.

[13] A. Klein, J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M.-C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collins, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann, and R. V. Parsey, “Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration.,” *Neuroimage*, vol. 46, no. 3, pp. 786–802, Jul. 2009.

[14] J. Ashburner, “A fast diffeomorphic image registration algorithm.,” *Neuroimage*, vol. 38, no. 1, pp. 95–113, Oct. 2007.

[15] Group ICA, ver. GroupICATv3.0a, [Online]. Available: <http://mialab.mrn.org/software/#gica>.

[16] M. G. T. J. S. Te-won Lee, “Independent Component Analysis Using an Extended Infomax Algorithm for Mixed Sub-Gaussian and Super-Gaussian Sources.”

[17] E. B. Erhardt, S. Rachakonda, E. J. Bedrick, E. A. Allen, T. Adali, and V. D. Calhoun, “Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data.,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 32, no. 12, pp. 2075–95, Dec. 2011.

[18] E. A. Allen, E. B. Erhardt, E. Damaraju, W. Gruner, J. M. Segall, R. F. Silva, M. Havlicek, S. Rachakonda, J. Fries, R. Kalyanam, A. M. Michael, A. Caprihan, J. A. Turner, T. Eichele, S. Adelsheim, A. D. Bryan, J. Bustillo, V. P. Clark, S. W. Feldstein Ewing, F. Filbey, C. C. Ford, K. Hutchison, R. E. Jung, K. A. Kiehl, P. Kodituwakku, Y. M. Komesu, A. R. Mayer, G. D. Pearlson, J. P. Phillips, J. R. Sadek, M. Stevens, U. Teuscher, R. J. Thoma, and V. D. Calhoun, “A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks.,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 5, p. 2, Jan. 2011.

[19] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna, and D. L. Schacter, “The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease.,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1124, pp. 1–38, Mar. 2008.

[20] W. Hasenkamp, C. D. Wilson-Mendenhall, E. Duncan, and L. W. Barsalou, “Mind wandering and attention during focused meditation: a fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states.,” *Neuroimage*, vol. 59, no. 1, pp. 750–60, Jan. 2012.

[21] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, and C. F. Beckmann, “Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 31, pp. 13040–5, Aug. 2009.

[22] E. A. Allen, E. B. Erhardt, E. Damaraju, W. Gruner, J. M. Segall, R. F. Silva, M. Havlicek, S. Rachakonda, J. Fries, R. Kalyanam, A. M. Michael, A. Caprihan, J. A. Turner, T. Eichele, S. Adelsheim, A. D. Bryan, J. Bustillo, V. P. Clark, S. W. Feldstein Ewing, F. Filbey, C. C. Ford, K. Hutchison, R. E. Jung, K. A. Kiehl, P. Kodituwakku, Y. M. Komesu, A. R. Mayer, G. D. Pearlson, J. P. Phillips, J. R. Sadek, M. Stevens, U. Teuscher, R. J. Thoma, and V. D. Calhoun, “A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks.,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 5, p. 2, Jan. 2011.

[23] A. R. Laird, P. M. Fox, S. B. Eickhoff, J. A. Turner, K. L. Ray, D. R. McKay, D. C. Glahn, C. F. Beckmann, S. M. Smith, and P. T. Fox, “Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks.,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 23, no. 12, pp. 4022–37, Dec. 2011.

[24] L. Heine, A. Soddu, F. Gómez, A. Vanhudenhuysse, L. Tshibanda, M. Thonnard, V. Charland-Verville, M. Kirsch, S. Laureys, and A. Demertzi, “Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States.,” *Front. Psychol.*, vol. 3, p. 295, Jan. 2012.

[25] D. Şahin, “Functional Connectivity Network Analysis of Alzheimer and Mild Cognitive Impairment Patients,” M.S. thesis, BME., Boğaziçi Univ., İstanbul, 2014.