

شناسایی بیماری اختلال شناختی خفیف با استفاده از ارتباطات عملکردی مغز و نظریه گراف از طریق تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۱۲ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۹/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱

زمینه و هدف: تشخیص زودهنگام بیماران در مراحل اولیه آلزایمر که به عنوان اختلال شناختی خفیف نامیده می‌شود یک موضوع مهم در درمان و یا به تعویق انداختن ابتلا به آلزایمر می‌باشد. در این مطالعه قصد داریم از روی دادگان تصویربرداری عملکردی تشدید مغناطیسی (fMRI) در حال استراحت، افراد دچار بیماری اختلال شناختی خفیف را از افراد سالم تفکیک کنیم.

روش بررسی: در این پژوهش که از اردیبهشت تا آذر ۱۳۹۹ در تهران انجام شد، پس از انجام پیش‌پردازش دادگان fMRI، با استفاده از اطلس برچسب‌گذاری خودکار آناتومیکی، ۱۱۶ ناحیه مغزی تفکیک شدند. سپس، ماتریس ارتباط عملکردی این نواحی با استفاده از روش‌های همبستگی پیرسون و اطلاعات متقابل محاسبه شدند. در ادامه، شبکه گراف مغزی تشکیل شده و یال‌های معنادار و قوی حفظ شدند. در انتها ۱۱ ویژگی سراسری از شبکه گراف استخراج شده و پس از انجام آنالیزهای آماری و انتخاب ویژگی‌های موثر، طبقه‌بندی ۱۴ فرد سالم و ۱۱ بیمار دارای اختلال شناختی خفیف با استفاده از طبقه‌بند ماشین‌بردار پشتیبان انجام شد.

یافته‌ها: محاسبات انجام شده نشان داد که روش اطلاعات متقابل و پنج ویژگی سراسری از شبکه گراف با نام‌های میانگین قدرت، دوری از مرکز، بهره‌وری محلی، ضریب خوشه‌بندی و انتقال‌پذیری با استفاده از طبقه‌بند ماشین‌بردار پشتیبان دارای بهترین جواب با صحت ۸۴٪، حساسیت ۸۶٪ و اختصاصیت ۹۳٪ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: ترکیب ویژگی‌های گراف مغزی و ارتباطات عملکردی، براساس تجزیه و تحلیل دادگان fMRI می‌تواند افراد با اختلال شناختی خفیف را با دقت بالایی تفکیک نماید.

کلمات کلیدی: آلزایمر، تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی، یادگیری ماشین، اختلال شناختی خفیف.

حسن محمدی کیانی^۱، احمد شالباف^{۲*}، آرش مقصودی^۱

۱- گروه مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه مهندسی و فیزیک پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۶۶

E-mail: Shalbaf@sbm.ac.ir

مقدمه

سن رخ دهد. به نظر می‌رسد که بیماری آلزایمر در اثر فاسد شدن سلول‌های منطقه هایپوکامپ (Hippocamp) مغز به وجود می‌آید. این منطقه از مغز مسئول ایجاد تشکیل خاطرات جدید است و به همین دلیل یکی از نشانه‌های اصلی بیماری آلزایمر عدم توانایی در تحکیم یک یادگیری تازه (مانند یادآوری آدرس تازه) و دشواری در جهت‌یابی است.

تشخیص زودهنگام و جداسازی بیماران در مراحل اولیه آلزایمر

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) یک بیماری علاج‌ناپذیر، تحلیل برنده و مرگ‌آور است و دمانس یا زوال عقل در نتیجه این بیماری حاصل می‌شود. براساس اطلاعات گزارش شده در انجمن آلزایمر، بیماری آلزایمر بر ۱۰٪ از جمعیت بالای ۶۵ سال تأثیر می‌گذارد. هرچند آلزایمر با شیوع کمتر می‌تواند بسیار زودتر از این

Theory بررسی کردند.^۷ آنها افزایش کوتاه‌ترین مسیر و کاهش ضرایب خوشه‌ای همراه با افزایش میزان شناختی را نشان دادند. Khazaei و همکاران نیز برای طبقه‌بندی این افراد از ارتباطات مغزی و نظریه گراف استفاده کردند.^۸ معیارهای گراف مانند بازده سراسری و کوتاه‌ترین طول مسیر را استخراج کرده‌اند و از ماشین‌بردار پشتیبان به عنوان طبقه‌بند استفاده کردند. Hojjati و همکاران از ارتباطات موثر مغزی و روش طبقه‌بند ماشین‌بردار پشتیبان برای تشخیص افراد دارای اختلال شناختی خفیف و آلزایمر استفاده کردند.^۹ در پایان، Koch و همکاران با ترکیب دو روش همبستگی سری زمانی با وکسل دلخواه و تجزیه نمونه مستقل افراد سالم و آلزایمر را با دقت بالا از هم تفکیک نمودند.^{۱۰}

در این مطالعه قصد داریم از روی دادگان fMRI در حالت استراحت افراد دچار بیماری اختلال شناختی خفیف که مرحله پیش از بیماری آلزایمر است، را از افراد سالم با استفاده از ارتباطات عملکردی مغز و نظریه گراف تفکیک کنیم. در این مطالعه از روش‌های اندازه‌گیری همبستگی پیرسون (Pearson correlation) و اطلاعات متقابل (Mutual information) برای محاسبه ارتباطات عملکردی نواحی مختلف مغز استفاده کرده و از نظریه گراف برای توصیف و مدل‌سازی شبکه پیچیده مغز استفاده می‌کنیم. استفاده از تئوری گراف در حوزه نوروساینس و بررسی انواع ارتباطات در شبکه‌های مغزی بسیار رو به افزایش است که این مهم مبین قدرت این روش در این مطالعات می‌باشد.

روش بررسی

معرفی پایگاه داده و پیش‌پردازش: در این تحقیق دادگان fMRI ۱۶ فرد سالم (۱۱ مرد و پنج زن) و ۱۳ فرد (هفت مرد و شش زن) دچار اختلال شناختی خفیف از پایگاه داده ADNI فراهم شده است.^{۱۱} متوسط و انحراف معیار سن افراد دو گروه سالم و دارای اختلال شناختی خفیف برابر $۷۵/۹ \pm ۶/۷۹$ و $۷۱/۷۷ \pm ۷/۷۸$ به ترتیب می‌باشد. دو نفر از افراد سالم و هم‌مینور دو نفر از افراد دچار اختلال شناختی خفیف در تجزیه تحلیل‌های بعدی حذف شده‌اند. بنابراین، پس از حذف این دادگان، ۲۵ نفر (۱۴ سالم و ۱۱ اختلال شناختی خفیف) در تجزیه تحلیل‌های fMRI شرکت کردند. این پایگاه داده با هدف

یک موضوع مهم در درمان این بیماری است. بیماری اختلال شناختی خفیف به‌عنوان بیماری اولیه آلزایمر، مرحله بین کاهش شناختی مورد انتظار پیری طبیعی و کاهش زوال عقل است. فرد مبتلا به اختلال شناختی خفیف در معرض خطر ابتلا به آلزایمر و دمانس است. روند دچار شدن بیمار از اختلال شناختی خفیف به آلزایمر یک روند چند ساله است. اگر بتوان افرادی را که در مرحله اختلال شناختی خفیف هستند را تشخیص داد، امکان درمان یا به تعویق انداختن ابتلا به آلزایمر وجود خواهد داشت. روش تصویربرداری عملکردی تشدید مغناطیسی (fMRI) یک روش بسیار رایج برای تصویربرداری پاسخ مغز به تحریک و یا در حال استراحت است و در روند بررسی مراحل تشخیص بیماری آلزایمر امروزه بسیار مورد توجه واقع شده است.^۱ این روش با اندازه‌گیری فعالیت نورونی از طریق تشخیص تغییرات جریان خون، نگاشت فعالیت مغز انسان را مشخص می‌کند.^۲ تاکنون در ارتباط با تشخیص بیماری آلزایمر از روی داده‌های fMRI در حالت استراحت مطالعات مختلفی صورت گرفته است. انواع الگوریتم‌های یادگیری ماشین با موفقیت نسبی در تشخیص بیماری آلزایمر در مراحل مختلف اعمال شده‌اند. در یکی از مطالعات از روش تجزیه تحلیل مستقل و یک روش مبتنی بر مولفه‌های همبستگی برای بررسی فعالیت شبکه پایه مغزی به‌منظور تفکیک افراد سالم، افراد دارای اختلال شناختی خفیف و بیمار آلزایمر استفاده شده است.^۳ در مطالعه دیگری برای تفکیک این سه گروه، از کاهش ارتباطات عملکردی در شبکه حالت پایه مغزی استفاده شده است.^۴ آنها به وضوح اختلال اتصال عملکردی در شبکه حالت را به‌عنوان پیشرفت بیماری نشان دادند. Zheng و همکاران ارتباط عملکردی زیربنای مخچه را مورد بررسی قرار دادند.^۵ آنها متوجه شدند که گروه بیمار آلزایمر در مدل شبکه حالت پیش‌فرض و SMN که مناطق مهم مرتبط با شناخت مغز می‌باشند، الگوهای اتصال عملکردی را در مقایسه با گروه سالم مختل کرده است. افزون‌براین، آنها در بعضی از مناطق مانند قشر پشتی مغز بیمار مبتلا به آلزایمر، آتروفی ماده خاکستری را مشاهده کردند. Wang و همکاران از میانگین آنتروپی نگاشت مغزی برای تفکیک چهار گروه سالم، اختلال شناختی خفیف اولیه، اختلال شناختی خفیف ثانویه و افراد دچار آلزایمر استفاده کردند.^۶ J.Xiang و همکاران برای تفکیک این چهار گروه، اختلال در اتصال عملکردی مغز را با استفاده از نظریه Graph

مغز پیدا شود. ارتباطات عملکردی به‌عنوان وابستگی زمانی الگو فعالیت‌های نورونی نواحی مکانی منفصل (از دیدگاه آناتومیکی) تعریف می‌شود.^{۱۶} در این نوع ارتباطات، نواحی مغزی با وجود انفصال مکانی از یکدیگر، از لحاظ عملکردی متصل هستند و پیوسته در تبادل و به اشتراک‌گذاری اطلاعات با یکدیگر هستند. اولین روش برای محاسبه ارتباطات عملکردی بین سیگنال‌های زمانی نواحی مغزی، ضریب همبستگی پیرسون (Pearson) است. برای همبستگی متقابل دو سری زمانی X و Y داریم:

(۱)

$$\text{corr}(X, Y) = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y}$$

که در آن σ_X و σ_Y انحراف‌معیار سری‌های X و Y است. Cov (X, Y) کواریانس (Covariance)، E امید ریاضی و μ میانگین است. دومین روشی که برای محاسبه ارتباطات عملکردی بین سیگنال‌های زمانی نواحی مغزی استفاده شده است، روش اطلاعات متقابل (Mutual information) است. اطلاعات متقابل اندازه‌گیری وابستگی متقابل بین دو متغیر است و اطلاعات مشترک را بین دو سری زمانی بر اساس آنتروپی شانون (Shannon entropy) ارزیابی می‌کند. به عبارت دیگر، اندازه‌گیری اطلاعات متقابل، روشی مبتنی بر تئوری اطلاعات است که براساس کمی‌سازی اطلاعات متغیر تصادفی (آنتروپی شانون) می‌باشد و به‌عنوان معیار مناسبی جهت بررسی ارتباطات عملکردی مغز (خطی و غیرخطی) دو متغیر تصادفی در نظر گرفته می‌شود.^{۱۷}

(۲)

$$MI(x, y) = \sum_{x, y} p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)}$$

در این رابطه $p(x)$ ، $p(y)$ و $p(x, y)$ به‌ترتیب تابع چگالی احتمال x، تابع چگالی احتمال y و تابع چگالی احتمال مشترک x و y می‌باشد.

تشکیل شبکه گراف و استخراج ویژگی: نظریه گراف با ایجاد یک چارچوب متحد، سیستم‌های پیچیده را مدل کرده و رفتار آنها را درک و مورد تحقیق و بررسی قرار می‌دهد. در شبکه پیچیده مغزی، تئوری گراف می‌تواند نواحی مختلف مغز را به‌صورت گره و ارتباط عملکردی بین آنها را که پیش‌تر اشاره شد به‌وسیله یال‌ها مدل کند.^{۱۸}

بهبود آزمایش‌های کلینیکی برای جلوگیری و درمان بیماری آلزایمر است و افراد دچار آلزایمر، افراد دارای اختلال شناختی خفیف و گروه‌های کنترلی که هیچگونه علایمی ندارند تحت تحقیق و بررسی قرار می‌گیرند. در این مطالعه با توجه به اینکه هدف بررسی و تشخیص اختلال شناختی خفیف از افراد سالم است از این‌رو از پروژه ADNI-1 استفاده شده است. در کلیه بیماران، اختلال قابل‌توجهی در سایر حوزه‌های شناختی، فعالیت‌های روزمره زندگی و عدم وجود جنون مشاهده نشده است. کلیه تصاویر با دستگاه تصویربرداری تشدید مغناطیسی (فیلیپس، هلند، ۳ تسلا) دریافت شده‌اند. صفحه تصویربرداری همگی ساجیتال بوده و از وزن‌دهی T1 بهره برده شده است. تصاویر fMRI در حالت استراحت هر شخص با پارامترهای میدان دید 198×212 ، زمان تکرار ۳۰۰۰ میلی‌ثانیه، زمان اکو ۳۰ میلی‌ثانیه و ضخامت هر اسلایس تصویر برابر ۳/۳۱ mm و دارای ۴۸ برش هستند. زمان تصویربرداری عملکردی هر شخص ۴۲۰ ثانیه بوده است.

پیش‌پردازش داده‌های خام به‌منظور آماده‌کردن برای آنالیز آماری ضروری است. در پیش‌پردازش بر روی داده‌های خام گرفته شده تکنیک‌های متفاوت پردازش سیگنال و تصویر به منظور کاهش نویز و آرتیفکت اعمال می‌شود. برای انجام کلیه مراحل پیش‌پردازش از نرم‌افزار استاندارد پردازش داده برای fMRI در حال استراحت (DPARSF) و بسته SPM12 استفاده شده است.^{۱۹} سری‌های زمانی fMRI با استفاده از شش پارامتر تبدیلات جسم صلب برای جبران اثرات حرکت سر هم‌تراز شدند.^{۱۳} سپس اطلس برچسب‌گذاری خودکار آناتومیکی (Automated anatomical labeling, AAL) به‌کار گرفته شد.^{۱۴} به‌طوری که ۱۱۶ سری زمانی مطابق با ۱۱۶ ناحیه مغزی براساس این اطلس استاندارد استخراج شد.

محاسبه ارتباطات عملکردی مغزی: بررسی نحوه عملکرد و ارتباط بین بخش‌های مختلف مغز یکی از روش‌های مطالعه و تحلیل سیستم پیچیده مغزی می‌باشد. تحقیقات انجام شده بر این باور است که بین نواحی مختلف مغز ارتباطاتی وجود دارد که این ارتباطات در حین انجام فعالیت‌های مختلف با یکدیگر متفاوتند.^{۱۵} ارتباطات بین نواحی مغزی را به سه دسته تقسیم می‌کنند. ارتباط ساختاری یا آناتومیکی، توصیف‌کننده اتصالات واقعی در مغز است. در ارتباطات موثر تلاش می‌شود ارتباط علت و معلولی بین نواحی مورد نظر در

استفاده شده است. این آزمون، برای مقایسه میانگین یک متغیر کمی در بین دو گروه مستقل استفاده می‌شود. نتیجه حاصل از این آزمون، مقدار احتمال یا P می‌باشد. همانطور که می‌دانیم در انجام تحلیل‌های آماری، مقدار احتمال بین صفر و یک می‌باشد و مقادیر کوچک‌تر آن (معمولا کوچک‌تر یا مساوی ۰/۰۵) مطلوب است. مطالعات تصویربرداری عصبی معمولا براساس تعداد کمی از افراد انجام می‌شود. بنابراین، برای غلبه بر از دست دادن تعمیم به دلیل تعداد نمونه‌های کم آموزش و آزمایش از اعتبارسنجی متقابل k برابر استفاده می‌شود.^{۲۵} در این تحقیق، ما از $k=5$ برای اعتبارسنجی متقابل طبقه‌بندی استفاده کردیم. پارامترهای صحت، حساسیت و اختصاصیت برای عملکرد طبقه‌بندیها در همه حالت‌ها محاسبه و استفاده شده‌اند.

یافته‌ها

پس از انجام پیش‌پردازش دادگان fMRI، با استفاده از اطلس برجسب‌گذاری خودکار آناتومیکی، ۱۱۶ ناحیه مغزی تفکیک می‌شوند. سپس، ماتریس ارتباط عملکردی بین سیگنال‌های زمانی ۱۱۶ ناحیه مغزی با استفاده از روشهای همبستگی پیرسون و اطلاعات متقابل محاسبه می‌شوند. با استفاده از محاسبات ارتباطات عملکردی، شبکه گراف مغزی تشکیل شده و در ادامه تنک‌سازی شبکه ارتباطات مغزی به منظور حفظ یال‌های معنادار و قوی و حذف یال‌های ضعیف‌تر که احتمالا نویز و داده‌های اشتباهی هستند انجام می‌شود. در انتها، ۱۱ ویژگی سراسری از شبکه گراف استخراج شده و پس از انجام آنالیزهای آماری و انتخاب ویژگی‌های موثر، طبقه‌بندی افراد سالم و افراد دارای اختلال شناختی خفیف انجام می‌شود. بلوک دیگرام روش پیشنهادی در شکل ۱ نشان داده شده است.

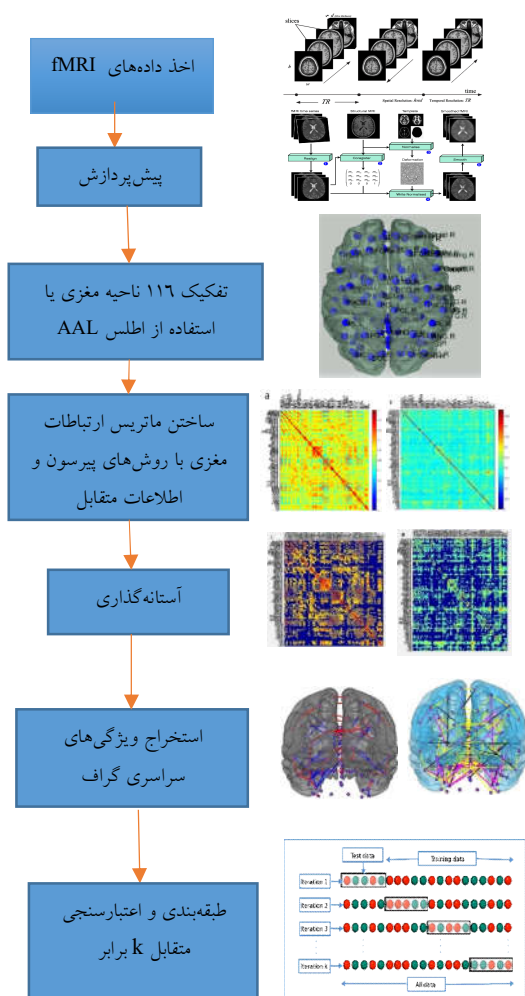
در شکل‌های ۲ و ۳ شبکه گراف مغزی ناشی از ماتریس ارتباطات عملکردی بین سری‌های زمانی نواحی ۱۱۶ گانه مغزی از طریق دو روش همبستگی پیرسون و اطلاعات متقابل هم برای افراد سالم و هم برای افراد دارای اختلال شناختی خفیف نشان داده شده است. سطرها و ستون‌ها مبین گره‌ها و مقادیر ماتریس مبین لینک بین گره‌ها و در حقیقت مقدار ارتباطات عملکردی بین آنها است. به عبارت دیگر، مقدار ماتریس تشکیل‌دهنده مبین قدرت ارتباطات

این روش مدل‌سازی باعث می‌شود که از دانش پیشین در زمینه تئوری گراف برای آنالیز شبکه عملکردی مغز استفاده کرد.^{۱۹} اولین و ضروری‌ترین گام در آنالیز شبکه گراف تعریف گره‌ها است. ۱۱۶ سری زمانی fMRI که با به‌کارگرفتن اطلس برجسب‌گذاری خودکار آناتومیکی (AAL) به‌دست آمده را به‌عنوان گره انتخاب می‌کنیم. مرحله بعدی تعیین وزن یال‌های شبکه است که از روش ارتباطات عملکردی بین سری‌های زمانی نواحی مختلف مغزی استفاده می‌شود. دو روش محاسبه ارتباطات عملکردی نواحی مختلف مغزی، ضریب همبستگی پیرسون و روش اطلاعات متقابل است. مرحله پس از تشکیل گراف استخراج ویژگی از آن شبکه است. ویژگی‌های اندازه‌گیری شده، یک یا چند جنبه از ارتباط محلی یا سراسری شبکه را منعکس می‌کنند و مشخص‌کننده میزان تفکیک‌پذیری و یکپارچگی عملکردی شبکه هستند.^{۲۰} در این پژوهش ۱۱ ویژگی سراسری از روی شبکه گراف باینری محاسبه و اندازه‌گیری شده است. این ویژگی‌ها که برای دو گروه سالم و اختلال شناختی خفیف اندازه‌گیری شده‌اند عبارتند از: ضریب خوشه‌بندی، طول مسیر مشخصه، میانگین قدرت، شعاع، قطر، دوری از مرکز، انتقال‌پذیری، بهره‌وری سراسری، بهره‌وری محلی، ضریب جهان کوچک (Small-world network) و ماژولاریتی (Modularity).^{۲۰} این ۱۱ ویژگی سراسری گراف با استفاده از نرم‌افزار BRAPH (Brain Analysis using Graph Theory), University of Gothenburg, Sweden) یک جعبه ابزار تحت متلب است پس از ساخته شدن شبکه ارتباطات مغزی توسط دادگان سری‌های زمانی نواحی مختلف مغزی توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی برای هر دو گروه سالم و اختلال شناختی خفیف اندازه‌گیری شده است.^{۲۱}

طبقه‌بندی: در این تحقیق از سه روش طبقه‌بندی‌کننده، شبکه عصبی مصنوعی، k نزدیک‌ترین همسایه و ماشین‌های بردار پشتیبان که همگی از روش‌های با نظارت یادگیری ماشین هستند، برای طبقه‌بندی افراد سالم و اختلال شناختی خفیف با استفاده از ویژگی‌های شبکه گراف استخراج شده از داده‌های fMRI استفاده شده است.^{۲۲} این روش‌های طبقه‌بندی به‌طور گسترده در طبقه‌بندی دادگان پزشکی استفاده شده‌اند.^{۲۳، ۲۴} محاسبات با استفاده از نرم‌افزار (MATLAB, Massachusetts, USA) انجام گرفته است.

از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه یا ANOVA در این تحقیق

از سه طبقه‌بند شبکه عصبی مصنوعی، k - نزدیک‌ترین همسایه و ماشین‌های بردار پشتیبان با روش اعتبارسنجی ۵- لایه برای تفکیک افراد دو کلاس سالم و اختلال‌شناختی خفیف استفاده کردیم. طبقه‌بندی در سه مرحله انجام گرفت. در مرحله اول کلیه ویژگی‌های گراف (۱۱ ویژگی) با همه مقادیر احتمال، در مرحله بعد ویژگی‌هایی از گراف با مقادیر احتمال کمتر از ۰/۱ و در مرحله آخر، آن دسته از ویژگی‌های گراف که مقدار احتمال آنها کوچک‌تر ۰/۰۵ بوده‌اند



شکل ۱: بلوک دیاگرام مراحل انجام تفکیک افراد سالم و اختلال‌شناختی خفیف با استفاده از روش ارتباطات عملکردی و نظریه گراف از طریق تصاویر fMRI.

عملکردی بین نواحی ۱۱۶ گانه مغزی در نظر گرفته می‌شود. در این ماتریس ارتباطات، تعداد زیادی یال وجود دارد که لزوماً مبین ارتباط عملکردی ناحیه مغزی نیستند و احتمالاً براساس داده‌های اشتباهی یا نویز ایجاد شده‌اند از این‌رو در اکثر تحقیقات در این مرحله تنک‌سازی گراف پیاده می‌شود و بسیاری از این یال‌ها حذف می‌شوند.^{۲۶} حذف شدن یال‌ها براساس آستانه‌گذاری انجام می‌شود. بدین ترتیب که از بالاترین ضرایب همبستگی استفاده می‌شود تا یال‌های معنادار و قوی حفظ شوند و یال‌های ضعیف‌تر که احتمالاً نویز و داده‌های اشتباهی هستند، حذف شوند. از آنجایی که روش مشخص و دقیقی برای تعیین آستانه وجود ندارد، در تحقیق‌های مختلف آستانه‌های متفاوت را در نظر گرفته می‌شود. در این تحقیق، با آستانه‌گذاری تجربی این کار انجام شد و ماتریس‌های ارتباطات مغزی برای روش پیرسون و اطلاعات متقابل با آستانه ۰/۶۲ و ۰/۲۰ به ترتیب تنک کرده و یال‌های معنادار و قوی حفظ شده‌اند (شکل ۲ و ۳). در ادامه از گراف تشکیل شده با استفاده نرم‌افزار BRAPH، ۱۱ ویژگی سراسری با عناوین میانگین قدرت، شعاع، قطر، دوری از مرکز، طول مسیر مشخصه، بهره‌وری سراسری، بهره‌وری محلی، ضریب خوشه‌بندی، انتقال‌پذیری، ماژولاریتی، ضریب جهان کوچک برای دو گروه سالم و اختلال‌شناختی خفیف اندازه‌گیری شده است. سپس برای تعیین ویژگی‌های بهینه برای تفکیک دو کلاس از آزمون آماری Anova استفاده کرده‌ایم. نتایج حاصل از این ویژگی‌ها برای دو روش ارتباطات عملکردی پیرسون و اطلاعات متقابل بر حسب مقدار احتمال در جدول ۱ و ۲ آورده شده است. در روش ارتباطات عملکردی با روش پیرسون ویژگی‌های قطر، دوری از مرکز، طول مسیر مشخصه، ضریب خوشه‌بندی، انتقال‌پذیری، ماژولاریتی و ضریب جهان کوچک دارای مقادیر احتمال کمتر از ۰/۱ و سه ویژگی دوری از مرکز، ماژولاریتی و ضریب جهان کوچک دارای مقدار احتمال کوچک‌تر ۰/۰۵ بوده‌اند.

در روش ارتباطات عملکردی با روش اطلاعات متقابل ویژگی‌های میانگین قدرت، قطر، دوری از مرکز، بهره‌وری محلی، ضریب خوشه‌بندی، انتقال‌پذیری و ماژولاریتی دارای مقادیر احتمال کمتر از ۰/۱ و پنج ویژگی میانگین قدرت، دوری از مرکز، بهره‌وری محلی، ضریب خوشه‌بندی و انتقال‌پذیری دارای مقادیر احتمال کوچک‌تر ۰/۰۵ بوده‌اند. با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده گراف

به‌عنوان ویژگی ورودی طبقه‌بندها در نظر گرفته شده‌اند. مقدار میانگین و انحراف‌معیار صحت، حساسیت، اختصاصیت برای هر سه حالت انتخاب ویژگی و برای سه طبقه‌بند بر حسب دو روش استخراج ویژگی پرسون و اطلاعات متقابل در جدول ۳ بیان شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید، بهترین جواب با صحت ۰/۸۴، دوری از مرکز، بهره‌وری محلی، ضریب خوشه‌بندی و انتقال‌پذیری با مقادیر احتمال کوچک‌تر از ۰/۰۵ و طبقه‌بند ماشین‌بردار پشتیبان حاصل شده است.

جدول ۱: میانگین و انحراف‌معیار ویژگی‌های سراسری گراف با استفاده از ماتریس ارتباطات عملکردی به‌روش همبستگی پرسون برای ۱۴ فرد سالم و ۱۱ فرد دارای اختلال شناختی خفیف و مقادیر احتمال آنها.

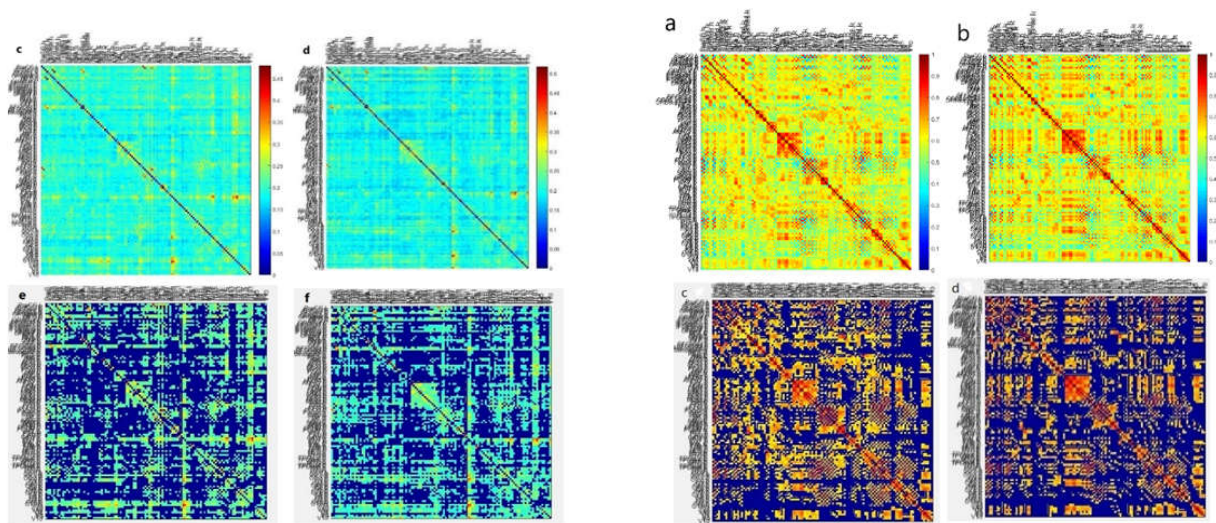
ویژگی گراف	افراد سالم	افراد اختلال شناختی خفیف	مقدار احتمال آزمون Anova
میانگین قدرت	۶۸/۷۶±۳/۲۴	۶۷/۱۴±۳/۹۴	۰/۱۳
شعاع	۲/۲۳±۰/۲۰	۲/۲۸±۰/۲۱	۰/۲۷
قطر	۳/۴۶±۰/۱۴	۳/۵۶±۰/۱۷	۰/۰۶
دوری از مرکز	۳/۰۰±۰/۱۳	۳/۱۱±۰/۱۹	۰/۰۴
طول مسیر مشخصه	۱/۷۸±۰/۰۹	۱/۸۴±۰/۱۱	۰/۰۶
بهره‌وری سراسری	۰/۶۰±۰/۰۲	۰/۵۹±۰/۰۳	۰/۱۶
بهره‌وری محلی	۳/۹۸±۰/۳۴	۳/۸۵±۰/۳۸	۰/۱۸
ضریب خوشه‌بندی	۰/۵۸±۰/۰۳	۰/۵۶±۰/۰۳	۰/۰۹
انتقال‌پذیری	۰/۸۷±۰/۰۴	۰/۸۴±۰/۰۵	۰/۰۹
ماژولاریتی	۰/۰۶±۰/۰۱	۰/۰۷±۰/۰۲	۰/۰۲
ضریب دنیای کوچک	۰/۹۷±۰/۰۱	۰/۹۵±۰/۰۲	۰/۰۱

جدول ۲: میانگین و انحراف‌معیار ویژگی‌های سراسری گراف با استفاده از ماتریس ارتباطات عملکردی به روش اطلاعات متقابل برای ۱۴ فرد سالم و ۱۱ فرد دارای اختلال شناختی خفیف و مقادیر احتمال آنها.

ویژگی‌های گراف	افراد سالم	افراد اختلال شناختی خفیف	مقدار احتمال آزمون Anova
میانگین قدرت	۸۱/۴۵±۲/۸۹	۸۳/۵۷±۳/۶۶	۰/۰۴
شعاع	۱/۴۸±۰/۱۵	۱/۴۴±۰/۱۳	۰/۱۰
قطر	۲/۵۰±۰/۱۴	۲/۳۷±۰/۱۰	۰/۰۶
دوری از مرکز	۲/۰۳±۰/۱۲	۱/۹۹±۰/۰۸	۰/۰۳
طول مسیر مشخصه	۱/۴۳±۰/۰۶	۱/۴۱±۰/۰۶	۰/۱۳
بهره‌وری سراسری	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۱۴
بهره‌وری محلی	۵/۷۱±۰/۴۵	۵/۹۷±۰/۵۷	۰/۰۲
ضریب خوشه‌بندی	۰/۶۹±۰/۰۲	۰/۷۱±۰/۰۲	۰/۰۳
انتقال‌پذیری	۱/۰۴±۰/۰۳	۱/۰۷±۰/۰۴	۰/۰۱
ماژولاریتی	۰/۰۲±۰/۰۰۷	۰/۰۴±۰/۰۰۵	۰/۰۹
ضریب دنیای کوچک	۱۰/۰۱±۰/۰۰۶۲	۱/۰۰۴±۰/۰۰۹	۰/۱۱

جدول ۳: مقدار میانگین صحت، حساسیت و اختصاصیت برای سه طبقه‌بند شبکه عصبی، k-نزدیک‌ترین همسایه و ماشین‌های بردار پشتیبان برای تمام مقادیر ویژگی‌ها، ویژگی‌های با احتمال کوچک‌تر از ۰/۱ و کوچک‌تر از ۰/۰۵ برای ماتریس ارتباط همبستگی پیرسون و اطلاعات متقابل

ماتریس ارتباطات	طبقه‌بند	مقدار احتمال	صحت	حساسیت	اختصاصیت
همبستگی پیرسون	شبکه عصبی	all	٪۶۸	٪۵۸	٪۶۹
		$P < 0/1$	٪۷۲	٪۸۶	٪۸۲
	k-نزدیک‌ترین همسایه	all	٪۶۰	٪۲۷	٪۸۶
		$P < 0/1$	٪۶۴	٪۳۶	٪۷۱
		$P < 0/05$	٪۶۴	٪۳۶	٪۶۴
		all	٪۶۸	٪۴۵	٪۵۰
اطلاعات متقابل	ماشین‌های بردار پشتیبان	$P < 0/1$	٪۷۲	٪۳۶	٪۸۶
		$P < 0/05$	٪۷۶	٪۴۵	٪۸۶
	شبکه عصبی	all	٪۶۸	٪۸۲	٪۷۹
		$P < 0/1$	٪۷۲	٪۶۴	٪۷۹
		$P < 0/05$	٪۷۶	٪۶۴	٪۷۱
		all	٪۶۰	٪۴۵	٪۵۷
ماشین‌های بردار پشتیبان	$P < 0/1$	٪۶۴	٪۴۵	٪۵۷	
	$P < 0/05$	٪۶۸	٪۴۵	٪۶۴	
	all	٪۸۰	٪۶۴	٪۷۹	
	$P < 0/1$	٪۸۰	٪۷۹	٪۷۱	
		$P < 0/05$	٪۸۴	٪۸۶	٪۹۳



شکل ۳: ماتریس ارتباط ۱۱۶ سری زمانی fMRI با روش اطلاعات متقابل. ماتریس ارتباط همبستگی اطلاعات متقابل برای افراد سالم (a) و افراد دچار اختلال شناختی خفیف (b) ماتریس تنک شده با آستانه ۰/۲۰ برای افراد سالم (c) و افراد دچار اختلال شناختی خفیف (d).

شکل ۲: ماتریس ارتباط ۱۱۶ سری زمانی fMRI با روش همبستگی پیرسون. ماتریس ارتباط همبستگی پیرسون برای افراد سالم (a) و افراد دچار اختلال شناختی خفیف (b) ماتریس تنک شده با آستانه ۰/۶۲ برای افراد سالم (c) و افراد دچار اختلال شناختی خفیف (d).

بحث

طبقه‌بندی نبودند. در میان طبقه‌بندها، ماشین‌های بردار پشتیبان بهترین عملکرد را داشت و روش‌های شبکه عصبی و k - نزدیک‌ترین همسایه در جایگاه دوم و سوم به ترتیب قرار می‌گیرند.

بررسی تنک کردن گراف با آستانه‌گذاری تجربی انجام شده است. بدین صورت که از آستانه‌گذاری‌های مختلف استفاده شده است و نتایج نیز براساس همان آستانه‌ها محاسبه شده است. در نهایت براساس بهترین ویژگی‌های استخراج شده، مقدار آستانه انتخاب شده است. به طوری که آستانه‌گذاری نهایی (۰/۶۲) برای روش همبستگی پیرسون و ۰/۲۰ برای روش اطلاعات متقابل) با کمترین مقدار احتمال ممکن برای هر دو روش حاصل شده است.

روند دچار شدن شخص از اختلاف شناختی خفیف به آلزایمر یک روند چندساله است و مشخص نیست افراد اختلال شناختی خفیف در کدام مرحله از این فرآیند چندساله قرار داشته‌اند. اگر بتوان افرادی را که در مرحله اولیه اختلاف شناختی خفیف هستند را تشخیص داد شاید امکان درمان و یا به تعویق انداختن ابتلا به آلزایمر با شانس بیشتری وجود داشته باشد. از این‌رو در آینده قصد داریم به تفکیک و طبقه‌بندی افراد دچار اختلاف شناختی خفیف پرداخته و بتوانیم آنان را از یکدیگر تفکیک نماییم.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "شناسایی بیماری اختلال شناختی خفیف MCI با استفاده از ارتباطات عملکردی مغز و نظریه گراف از طریق دادگان FMRI مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۸ می‌باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی اجرا شده است.

در این مطالعه از روی دادگان fMRI با استفاده از محاسبه ارتباطات عملکردی نواحی مختلف مغز به روش اطلاعات متقابل و سپس استخراج ویژگی‌های موثر از شبکه گراف مغزی، افراد دچار بیماری اختلال شناختی خفیف را از افراد سالم با دقت بالا با استفاده از طبقه‌بند ماشین‌برداری پشتیبان تفکیک کردیم. نتایج نشان می‌دهد که تجزیه و تحلیل تصویربرداری عملکردی تشدید مغناطیسی براساس ترکیب ویژگی‌های گراف مغزی با رویکرد یادگیری ماشین در تشخیص بیماری اختلال شناختی خفیف (آلزایمر ابتدایی) بسیار موثر می‌باشد. روش اطلاعات متقابل نتیجه بهتری نسبت به روش همبستگی پیرسون داشته است. به طوری که تعداد ویژگی‌های گراف دارای مقدار احتمال کوچک‌تر از ۰/۰۵ در روش اطلاعات متقابل بیشتر از روش پیرسون بوده (جدول ۱ و ۲) و دقت حاصل از طبقه‌بند ماشین‌برداری پشتیبان بیشتر می‌باشد (جدول ۳). با توجه به ماهیت رفتار خطی و غیرخطی که مغز از خود نشان می‌دهد، استفاده از روش‌هایی مانند اطلاعات متقابل که وابستگی‌ها خطی و غیرخطی دو متغیر را محاسبه می‌کند، منجر به نتیجه بهتر در تفکیک اختلال خفیف شناختی مغز شده است. در هر دو روش همبستگی پیرسون و اطلاعات متقابل، ویژگی‌هایی که مقدار احتمال آنها کوچک‌تر ۰/۰۵ بوده‌اند منجر به بیشترین دقت شده و هر سه طبقه‌بند در این حالت بهترین عملکرد را داشته‌اند. این نشان‌دهنده این است ویژگی‌هایی که مقدار احتمال بزرگ‌تر از ۰/۰۵ داشته‌اند ویژگی‌های قوی برای

References

- Lind J, Ingvar M, Persson J, Slegers K, Van Broeckhoven C, Adolfsson R, et al. Parietal cortex activation predicts memory decline in apolipoprotein E-εε4 carriers. *Neuroreport* 2006;17(16):1683-6.
- Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci* 1936;22(4):210-6.
- Koch W, Teipel S, Mueller S, Benninghoff J, Wagner M, Bokde AL, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):466-78.
- Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010;4:19.
- Zheng W, Liu X, Song H, Li K, Wang Z. Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2017;9:143.
- Wang B, Niu Y, Miao L, Cao R, Yan P, Guo H, et al. Decreased complexity in Alzheimer's disease: resting-state fMRI evidence of brain entropy mapping. *Front Aging Neurosci* 2017;9:378.
- Xiang J, Guo H, Cao R, Liang H, Chen J. An abnormal resting-state functional brain network indicates progression towards Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 2013;8(30):2789.
- Khazae A, Ebrahimzadeh A, Babajani-Feremi A. Identifying patients with Alzheimer's disease using resting-state fMRI and graph theory. *Clin Neurophysiol* 2015;126(11):2132-41.
- Hojjati SH, Ebrahimzadeh A, Khazae A, Babajani-Feremi A, Initiative AsDN. Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM. *J Neurosci Methods* 2017;282:69-80.
- Koch W, Teipel S, Mueller S, Benninghoff J, Wagner M, Bokde AL, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):466-78.

11. Jack Jr CR, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(4):685-91.
12. Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:13.
13. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100(1):253-8.
14. Van Essen DC. Windows on the brain: the emerging role of atlases and databases in neuroscience. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(5):574-9.
15. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34(4):537-41.
16. Miezin FM, Maccotta L, Ollinger J, Petersen S, Buckner R. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage* 2000;11(6):735-59.
17. Pluim JP, Maintz JA, Viergever MA. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22(8):986-1004.
18. Reinhard Diestel. *Graph Theory* (3rd ed'n). Electronic Edition Springer-Verlag Heidelberg, New York. 2005
19. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52(3):1059-69.
20. Cao H, Plichta MM, Schäfer A, Haddad L, Grimm O, Schneider M, et al. Test-retest reliability of fMRI-based graph theoretical properties during working memory, emotion processing, and resting state. *Neuroimage* 2014;84:888-900.
21. Mijalkov M, Kakaei E, Pereira JB, Westman E, Volpe G, Initiative AsDN. BRAPH: a graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLoS one* 2017;12(8):e0178798.
22. Hsu C-W, Chang C-C, Lin C-J. A practical guide to support vector classification. Taipei; 2003.
23. Shalhaf A, Shalhaf R, Saffar M, Sleight J. Monitoring the level of hypnosis using a hierarchical SVM system. *J Clin Monit Comput* 2020;34(2):331-8.
24. Shalhaf A, Saffar M, Sleight JW, Shalhaf R. Monitoring the depth of anesthesia using a new adaptive neurofuzzy system. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017;22(3):671-7.
25. Arlot S, Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Stat Surv* 2010;4:40-79.
26. Smith SM. Overview of fMRI analysis. *Br J Radiol* 2004;77(suppl_2):S167-S75.

Identification of mild cognitive impairment disease using brain functional connectivity and graph analysis in fMRI data

Hasan Mohammadi Kiani
M.Sc.¹
Ahmad Shalbaf Ph.D.^{2*}
Arash Maghsoudi Ph.D.¹

1- Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medical Sciences and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Department of Biomedical Engineering and Medical Physics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Biomedical Engineering and Medical Physics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-23872566
E-mail: Shalbaf@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 02 Dec. 2020 Revised: 09 Dec. 2020 Accepted: 12 Apr. 2021 Available online: 21 Apr. 2021

Background: Early diagnosis of patients in the early stages of Alzheimer's, known as mild cognitive impairment, is of great importance in the treatment of this disease. If a patient can be diagnosed at this stage, it is possible to treat or delay Alzheimer's disease. Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) is very common in the process of diagnosing Alzheimer's disease. In this study, we intend to separate subjects with mild cognitive impairment from healthy control based on fMRI data using brain functional connectivity and graph theory.

Methods: In this article, which was done from April to November 2020 in Tehran, after pre-processing the fMRI data, 116 brain regions were extracted using an Automated Anatomical Labeling atlas. Then, the functional connectivity matrix between the time signals of 116 brain regions was calculated using Pearson correlation and mutual information methods. Using functional connectivity calculations, the brain graph network was formed, followed by thresholding of the brain connectivity network to keep significant and strong edges while eliminating weaker edges that were likely noise. Finally, 11 global features were extracted from the graph network and after performing statistical analyses and selecting optimal features; the classification of 14 healthy individuals and 11 patients with mild cognitive impairment was performed using a support vector machine classifier.

Results: Calculations were showed that the mutual information algorithm as a functional connectivity method and five global features of the graph network, including average strength, eccentricity, local efficiency, coefficient clustering and transitivity, using the support vector machine classifier achieved the best performance with the accuracy, sensitivity and specificity of 84, 86 and 93 percent, respectively.

Conclusion: Combining the features of brain graph and functional connectivity by the mutual information method with a machine learning approach, based on fMRI imaging analysis, is very effective in diagnosing mild cognitive impairment in the early stages of Alzheimer's which consequently allows treating or delaying this disease.

Keywords: Alzheimer's disease, functional magnetic resonance imaging, machine learning, mild cognitive impairment.