

طبقه‌بندی بیماری پارکینسون بر مبنای شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و بین ناحیه‌ای شبکه حرکتی مغز با استفاده از دادگان fMRI حالت استراحت

مهدیه قاسمی^۱ و علی محلوچی‌فر^۲

^۱ گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه نیشابور، خراسان رضوی، ایران

^۲ گروه مهندسی پزشکی، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که با عالم بالینی ترمور، سفتی عضلات و کندی حرکت مشخص می‌شود. تحقیقات اخیر در بررسی فعالیت مغز انسان با استفاده از دادگان تصویربرداری تشخیصی عملکردی (fMRI) نشان می‌دهد که در حالت استراحت شبکه‌ای از ارتباطات و فعالیت به صورت نوسانات خود به خودی در نواحی مختلف مغز وجود دارد که در بیماری‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در این مقاله روش‌های دامنه نوسانات فرکانس پایین (ALFF) و آنالیز همگنی ناحیه‌ای (ReHo) جهت استخراج شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و آنالیز همبستگی مقابله (CCA) جهت استخراج شاخص‌های بین ناحیه‌ای در نواحی آناتومیکی حرکتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به نتایج روش CCA، مدلی از شبکه ارتباطات عملکردی در افراد سالم و بیماران پارکینسونی را اثابت کرد. نتایج مقایسه دو شبکه نشان می‌دهد که در بیماران پارکینسونی ارتباطات منفی معناداری بین مخچه و هسته‌های قaudate ای برقرار است، در حالی که این ارتباطات در افراد سالم ضعیف و غیرمعنادار است. همچنین میانگین مقادیر ALFF و ReHo به عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای به همراه شاخص‌های بین ناحیه‌ای به عنوان ورودی طبقه‌بندی‌کننده استفاده شده‌اند. نتایج خوش‌بندی بر مبنای متمازیکننده ترین ویژگی‌ها دقت ۸۵٪، مشخصه امتیاز ۸۹٪ و مشخصه جکارد ۷۵٪ را نشان می‌دهد. ما همچنین دریافتیم که در بیماران پارکینسونی شاخص‌های بین ناحیه‌ای مغز بیشتر از شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای تحت تأثیر قرار می‌گیرند و متمازیکننده ترین ویژگی بین افراد سالم و پارکینسونیسم همبستگی بین مخچه و پوتامن در نیمکره چپ است.

وازگان کلیدی: تصویربرداری تشخیصی عملکردی، حالت استراحت، بیماری پارکینسون، دامنه نوسانات فرکانس پایین، شباهت ناحیه‌ای، آنالیز همبستگی مقابله.

۱- مقدمه

محدوده کمتر از ۰/۱ هرتز در سیگنال BOLD وجود دارد که دارای وابستگی در بین نواحی مختلف مغز است. این الگوهای یکپارچه عملکردی در بین افراد مختلف، یک شبکه حالت استراحت (Resting State Network) ایجاد می‌کند که چندین ناحیه مجزای مکانی در آنها وجود دارد (Greicius, 2003; Damoiseaux, 2006; Zuo, 2010; Luca, 2005). ساختارهای آناتومیکی شناخته شده که دارای همانگی در دامنه نوسانات فرکانس پایین باشند، ارتباطات عملکردی مغز در حالت استراحت را تأیید می‌کنند (Fox, 2009).

در سال‌های اخیر تصاویر تشخیصی عملکردی (Rs-fMRI) طیف وسیعی از مطالعات بر روی عملکرد مغز را به خود اختصاص داده است. یکی از روش‌های رایج برای آنالیز دادگان fMRI در حالت استراحت، استفاده از نوسانات فرکانس پایین (کمتر از ۰/۰۸ هرتز) در سیگنال BOLD است. با وجود آنکه حالت استراحت درواقع شرایط غیرتعییف شده است (Luca, 2006) اما Biswal و Biswal (1995) نشان دادند که در حالت استراحت، یکسری نوسانات فرکانس پایین خودبه‌خودی در

دقت داشته است (Caslake, 2008)، روش‌های تصویربرداری عصبی مختلف از جمله SPECT، PET و به خصوص MRI برای بررسی وضعیت مغز در این بیماران به کار گرفته شده است. در برخی از تحقیقات با استفاده از اطلاعات آناتومیکی در تصاویر DTI و T-weighted، تغییرات آناتومیکی مغز در بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته است (Menke, 2009). علاوه‌بر بررسی‌های آناتومیکی، نتایج تحقیقات با استفاده از دادگان fMRI بر مبنای تحрیکات حرکتی مختلف، کاهش سطح سیگنال BOLD در ناحیه هسته‌های قاعده‌ای (basal ganglia) و ناحیه حرکتی مکمل (supplementary motor area) و افزایش فعالیت را در کورتکس حرکتی اولیه (primary motor cortex) و مخچه (cerebellum) نشان می‌دهد (Hong, 2007; Wu, 2005; Dirnberger, 2005). همچنین نتایج مطالعات بر روی ارتباطات بین نواحی مختلف نشان می‌دهد که در بیماران پارکینسونی ارتباطات بین پوتامن خلفی و کورتکس آهیانه تحتانی کاهش پیدا می‌کند؛ در حالی که ارتباطات پوتامن خلفی با بخش جلویی آن افزایش می‌یابد (Helmich, 2010). علاوه‌بر این بخشی از تغییرات ارتباطات عملکردی در بیماران پارکینسونی به مرحله ترشح دوپامین نیز بستگی دارد. در حین دوره خاموشی در بیماران، ارتباطات عملکردی در نواحی حرکتی مکمل، کورتکس پیشانی جانبی-خلفی چپ و پوتامن چپ به طور معناداری کاهش پیدا می‌کند. همچنین ارتباطات عملکردی در نواحی مخچه چپ، کورتکس حرکتی اولیه چپ و کورتکس پریتال چپ در مقایسه با افراد طبیعی افزایش می‌یابد. به طور کلی در این گونه تحقیقات که بر پایه یک عمل خاص است، ارتباطات به عملکرد حرکتی بیمار وابسته است (Wu, 2009).

به دلیل آن که علائم بالینی در بیماری پارکینسون اختلال در حرکت است، غالباً پژوهش‌گران به بررسی تغییرات سیگنال BOLD ناشی از یک تحрیک خاص در مقایسه با حالت کنترلی روی آورده‌اند و به وضعیت فعالیت مغز در حالت استراحت در این بیماری کمتر پرداخته شده است. این در حالی است که نشانه‌های بالینی پارکینسون مانند ترمور در حالت استراحت رخ می‌دهد. علاوه‌بر این، مطالعات نشان می‌دهد که در بیماری‌های مختلف برای انجام یک تحрیک خاص، به طور معمول فعالیت نواحی مختلف برای جریان عملکرد ناقص نواحی آسیب‌دیده تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Xiong, 1999)، بنابراین آنالیز عملکردی حالت

2007). ارتباطات عملکردی به صورت وابستگی زمانی الگوهای فعالیت عصبی نواحی آناتومیکی جداگانه تعریف می‌شود (Lee, 2002). برای بررسی ارتباطات بین نواحی مغز، Functional روشهای مختلف آنالیز ارتباطات عملکردی (Connectivity) به عنوان یک ابزار قوی برای تعیین تقابلات عصبی توسعه پیدا کرده است. از جمله این روشهای آنالیز همبستگی متقابل نواحی (Seed Correlation Analysis) است که در آن همبستگی بین سری‌های زمانی مرجع در نواحی مورد نظر (ROIs) به عنوان معیاری برای اندازه‌گیری ارتباطات عملکردی در نظر گرفته می‌شود. در این روش نیاز است که الگوی نواحی شبکه به عنوان یک پیش‌فرض در دسترس باشد و به همین دلیل این روش وابسته به مدل است (Weissenbacher, 2009). روشهای مستقل از مدل بسیاری نیز برای بررسی ارتباطات عملکردی از روی دادگان fMRI وجود دارد، از جمله: آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA) (Friston, 1993)، تجزیه مقادیر تکین (SVD) (Worsley, 2005) و آنالیز مؤلفه‌های مستقل (ICA) (Kiviniemi, 2003; Beckmann, 2005; Luca, 2006) است. علاوه‌بر روشهای آنالیز زمانی که به آنها اشاره شد، تغییرات عملکردی می‌تواند با روش‌هایی با رویکرد واکسلی که شباهت یک واکسل را در یک خوشه محاسبه می‌کند، تخمین زده شود. این روش شباهت ناحیه‌ای (ReHo) نام دارد. نواحی با بیشترین مقادیر ReHo در شبکه حالت استراحت قرار دارند (Zang, 2004).

روشهای بسیاری برای آنالیز دادگان fMRI در حالت استراحت وجود دارد؛ اما همواره جای این سؤال باقی است که کدامیک از روش‌هایی که به آنها اشاره شد، در تحلیل یک بیماری انحطاط مغزی خاص در حالت استراحت بر دیگری برتری دارد و می‌تواند ویژگی‌های قدرتمندی جهت تمایز و تشخیص یک بیماری خاص ارائه کند. نمونه‌ای از بیماری که در آن مسیرهای عصبی و ارتباطات عملکردی مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرد، بیماری پارکینسون است. بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک (PD) نوعی اختلال دستگاه عصبی است که با علائم بالینی مانند ترمور، سفتی عضلات، کندی حرکت و راه رفتن غیرطبیعی بروز پیدا می‌کند (Wichmann, 1995; Galvan, 2008). عامل اصلی این بیماری کاهش ترشح دوپامین در ناحیه جسم مخطط است (Jankovic, 2008). از آنجا که تشخیص بیماری پارکینسون فقط بر مبنای معیارهای کلینیکی تنها تا ۸۲٪

فصل نهم
دو



استراحت تمرکز می‌کنیم و شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و بین‌ناحیه‌ای مغز را با هدف طبقه‌بندی مورد استفاده قرار می‌دهیم.

الگوهای حالت استراحت کل مغز از همه افراد، مجموعه نمونه‌هایی را تشکیل می‌دهد که در فضای ویژگی با ابعاد بالا توزیع شده‌اند. این مسئله منجر به تفسیر پیچیده حجم اطلاعات بالا و محاسبات طولانی می‌شود. جهت رفع این مشکل ویژگی‌های حالت استراحت در برخی نواحی آناتومیکی مجزا که در سامانه حرکتی دخالت دارند، مورد توجه قرار می‌گیرند. سپس اطلاعات مفید متایزکننده برای طبقه‌بندی دادگان به وسیله روش انتخاب ویژگی در فضای دادگان با بعد کم استخراج می‌شود. درنهایت یک k- means مورد استفاده قرار می‌گیرد تا قدرت تمایز و تشخیص شاخص‌های مختلف ارزیابی شود. علاوه‌بر این مسئله‌ای که تاکنون بسیار محدود به آن پرداخته شده است، تقابل بین نواحی مجزای مغز در حالت استراحت برای بیماری پارکینسون است که در این مقاله مدل اولیه‌ای از شبکه ارتباطات عملکردی سامانه حرکتی مغز در افراد سالم و بیماران پارکینسونی ارائه می‌شود.

۲- مجموعه دادگان

مجموعه دادگان fMRI حالت استراحت شامل ده نفر بیمار پارکینسونی و ده نفر سالم می‌باشد. افراد سالم از لحاظ سن و جنس با افراد بیمار همانگی داشته‌اند. در هنگام انجام آزمایش افراد در وضعیت استراحت قرار دارند و از آنها خواسته شده که به‌طور کامل در حالت آرامش بوده و چشمان خود را بینندن، بدون آنکه دچار خواب آلودگی شوند. همه بیماران به لحاظ کلینیکی بررسی شده و مطابق معیار Hoehn & Yahr رتبه‌بندی شده‌اند.

۲-۱- دریافت تصاویر

دادگان fMRI توسط سامانه MRI سه تسلیا شرکت زیمنس در دانشگاه آکسفورد دریافت شده است. از همه افراد هم تصویر حالت استراحت T_2 و هم تصویر وضوح بالای ساختاری T_1 دریافت شده است. تصاویر حالت استراحت بصورت دادگان چهار بعدی داده شده‌اند که در آنها resolution=3mm×3mm, slice thickness=3mm, TR=3000ms, TE=30ms, 120 volumes ایجاد شده است. ابعاد هر

استراحت می‌تواند نگاشت ارتباطات کاملتر و دقیق‌تری نسبت به آنالیز حالت تحریک فراهم کند و فعالیت نواحی مختلف مغز و آسیب‌های آنها بهتر و دقیق‌تر قابل بررسی خواهد بود.

مزیت مهم دیگر استفاده از دادگان حالت استراحت آن است که این نوع تصویربرداری از لحاظ پیاده‌سازی آن آسان‌تر است چون اول این که نیاز به طراحی پیچیده ندارد و دوم این که از طرف بیماران پارکینسونی به‌سهولت مورد پذیرش قرار می‌گیرد، چون بسیاری از بیماران PD دارای مشکلات حرکتی هستند.

فعالیت شبکه استراحت مغز به‌وسیله تکنیک‌های مختلف در بین افراد سالم نتایج یکسان قابل قبولی را نشان داده است. این دستاوردهای بیان‌گر آن است که بیماری‌های روانی و یا بیماری‌های انحطاط مغزی می‌توانند برخی از ویژگی‌های شبکه حالت استراحت را تحت تأثیر قرار دهند. به‌همین دلیل در سال‌های اخیر آنالیز دادگان Rs-fMRI در بیماری‌های مختلف مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته است. دامنه نوسانات فرکانس پایین سیگنال BOLD و شدت ارتباطات مربوط به آنها در بیماری‌های عصبی‌روانی مختلف تغییرات قابل توجهی را نشان داده است، از جمله بیماری ADHD ، اسکیزوفرنی (Zhou, 2008) MS Li, 2006; Zang, 2007) و آزادیم زودهنگام (Tian, 2006; Zang, 2007) Greicius, 2004; Wang, 2007 2007 و پارکینسون (Wu, 2009). این سری تحقیقات نشان می‌دهد که مقادیر دامنه نوسانات فرکانس پایین (ALFF) و ارتباطات عملکردی می‌توانند به عنوان معیار و ابزار قوی برای بررسی عملکرد نامناسب مغز به‌کار گرفته شوند و در این صورت امکان تشخیص زودهنگام تغییرات پاتولوژیکی مغز نیز بهبود پیدا می‌کند.

مسئله اساسی که باید مورد توجه قرار گیرد آن است که آیا روش‌های مختلف آنالیز دادگان Rs-fMRI می‌تواند نشانه‌های واقعی و بالفعلی را برای تمایز بیماران پارکینسونی از افراد سالم استخراج کنند؟ برای بررسی این مسئله ما روش‌های دامنه نوسانات فرکانس پایین (ALFF) و آنالیز همگنی ناحیه‌ای (ReHo) را جهت استخراج شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و آنالیز همبستگی متقابل (CCA) را جهت استخراج شاخص‌های بین ناحیه‌ای مورد استفاده قرار داده‌ایم. در این مقاله ما به صورت هدفمند بر روی مسئله تمایز بیماران پارکینسونی با استفاده از دادگان fMRI حالت

فیلتر میان‌گذر با بازه فرکانسی $1\text{--}8\text{ Hz}$ هرتز بر روی آن اعمال می‌شود تا اثرات دریفت فرکانس پایین و نوکره فرکانس بالای مربوط به ریتم قلب و تنفس حذف شوند. سپس میانگین جذر فرکانس‌های طیف توان برای هر واکسل در محدوده فرکانسی محاسبه شده و یک نگاشت ALFF از مغز حاصل می‌شود (Yang, 2007; Zang, 2007). برای هر بیمار مقادیر ALFF با تقسیم مقدار آن در هر واکسل بر میانگین مقادیر ALFF در کل مغز هنجارسازی شده است. این مشابه فرآیند هنجارسازی شده‌ای است که توسط *Raichle* و *Raichle*, 2001 همکارانش بر روی دادگان PET انجام شده است.

۲-۳- آنالیز شباهت ناحیه‌ای (Regional Homogeneity)

ضریب تطبیقی کنдал (KCC) برای اندازه‌گیری میزان شباهت یک سری زمانی در یک خوش بر مبنای فرضیه شباهت ناحیه‌ای به کار گرفته می‌شود. در این روش تعداد ۷، ۱۹ یا ۲۷ واکسل از نزدیکترین همسایه‌های یک واکسل بعنوان یک خوش تعریف می‌شوند و مقدار KCC که عددی بین ۰ و ۱ است به واکسلی که در مرکز خوش قرار گرفته است، نسبت داده می‌شود. مقدار KCC مطابق فرمول زیر محاسبه شده است:

$$w = \frac{\sum(R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12}k^2(n^3 - n)} \quad (1)$$

که در آن k تعداد سری‌های زمانی یک خوش، R_i مجموع رتبه هر نقطه زمانی، \bar{R} میانگین R_i ها و n رتبه یا همان تعداد حجم‌هاست (Zang, 2004).

در این مقاله برای محاسبه نگاشت‌های ReHo از نرمافزار ReHoMRI (Yong HE Yong) که توسط دکتر (Yong) ارائه شده، استفاده شده است. برای پیداگاه سازی ReHo مراحل پیش‌پردازش به جز فیلترینگ مکانی در مورد دادگان اعمال شده است. برای حذف اثر تغییرات KCC بین افراد، نگاشت‌های ReHo با تقسیم مقدار KCC در هر واکسل بر میانگین مقادیر آن در کل مغز هنجارسازی شده‌اند.

۳-۳- آنالیز ارتباطات عملکردی

به طور کلی در روش آنالیز همبستگی جهت محاسبه ارتباطات عملکردی در دادگان حالت استراحت دو روش پیشنهاد شده

یک از تصاویر $64\times64\times50$ است که سه بعد اول آن، یک حجم کامل اسکن شده از مغز و بعد چهارم طول سری زمانی را نشان می‌دهد. تصاویر ساختار نیز با زاویه انحراف ۱۸ درجه و اندازه ماتریس $182\times218\times182$ دریافت شده و به فرمت Nifti ذخیره شده‌اند.

۲-۲- پیش‌پردازش تصاویر

پیش‌پردازش تصاویر با استفاده از ابزارهای موجود در نرم‌افزار گروه FMRIB دانشگاه آکسفورد انجام شده است (Smith, 2004). در ابتدا در مورد همه تصاویر بخش جمجمه سر حذف و قشر مغز استخراج شده است. برای اطمینان از صحت عملکرد ماسک‌گذاری، تصاویر دوباره در محیط تصویری FSLview تصحیح شده‌اند. سه فریم اولیه نیز جهت ازبین بردن اثرات ناشی از عدم پایداری گشتاور مغناطیسی پویش گر حذف شده‌اند. همچنین هنجارسازی کردن اندازه شدت تصاویر، تصحیح زمان پویش‌ها و تصحیح حرکت سر نیز با منطبق کردن پویش‌های مختلف بر روی هم در FSL انجام شده است جهت انجام آنالیزهای سطوح بالا نیز، در طی دو مرحله تصاویر عملکردی حالت استراحت هر فرد با هفت درجه آزادی به تصاویر واضح بالای ساختاری انتقال داده شده و سپس تصاویر واضح بالا با ۱۲ درجه آزادی به فضای اطلس استاندارد مؤسسه عصب‌شناسی مونترآل (MNI) انتقال داده شده‌اند. درنهایت دادگان با استفاده از نرم‌افزار spm8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) با full width at half (FWHM) ۶ میلی‌متر هموار شده‌اند.

تصاویر ساختاری واضح بالا با استفاده از ابزار قطعه‌بندی (FAST) به سه قسمت: بخش خاکستری (CSF)، بخش سفید (GM) و مایع مغزی-نخاعی (WM) (WM)، بخش مغزی-نخاعی (GM) و مایع مغزی-نخاعی (CSF) قطعه‌بندی شده‌اند.

۳- آنالیز دادگان

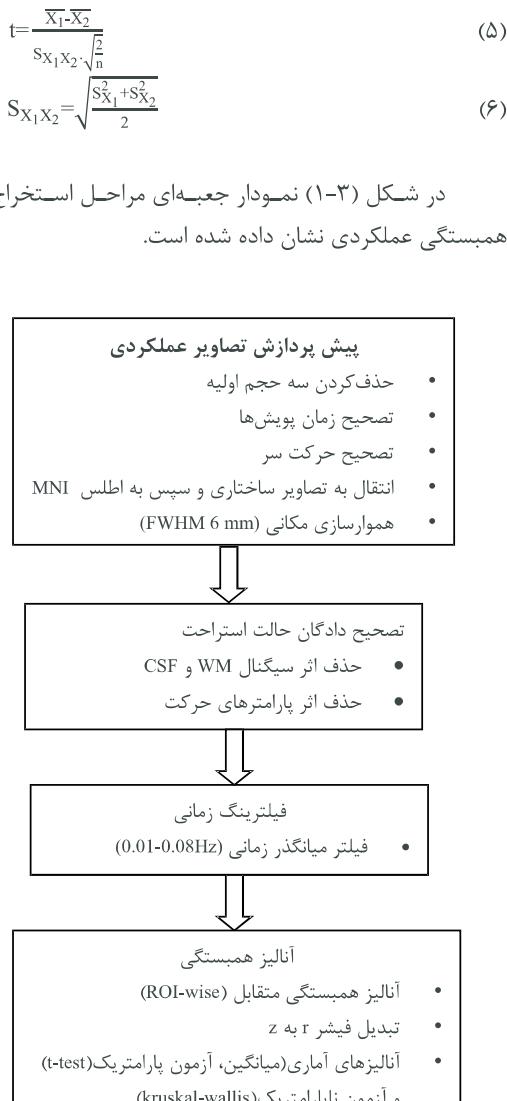
۳-۱- آنالیز دامنه نوسانات فرکانس

پایین (ALFF)

Biswal و همکارانش نشان دادند که بازه فرکانسی حاوی اطلاعات مفید در نوسانات سیگنال BOLD در محدوده $0.08\text{--}0.1\text{ Hz}$ هرتز قرار گرفته است (Biswal, 1995; Lowe, 1998). در آنالیز ALFF، سری زمانی fMRI با استفاده از تبدیل فوریه سریع (FFT) به حوزه فرکانس برده شده و

دوسنی





(شکل ۱-۳): فرآیند آنالیز دادگان fMRI در حالت استراحت برای محاسبه ارتباطات عملکردی

۴-۳- انتخاب نواحی مورد نظر

با توجه به مدل ارتسطی معرفی شده توسط Galvan, (Galvan, 2008) و Wichmann هسته‌های قاعده‌ای هستند. با توجه به این نکته هشت ROI انتخاب و ماسک مربوط به هر یک از نواحی استخراج شده است. در جدول (۱-۳) نواحی انتخابی به همراه نام اختصاری آنها آورده شده است. ناحیه کورتکس حرکتی با ترکیب نواحی کورتکس حرکتی اولیه، کورتکس پیش حرکتی و ناحیه حرکتی مکمل ساخته شده است. مراحل آماده‌سازی

است: رویکرد واکسلی و رویکرد ناحیه‌ای رویکرد ناحیه‌ای بر مبنای محاسبه ضرایب همبستگی متقابل بین سری‌های زمانی دو ناحیه مورد نظر است و به آن CCA گفته می‌شود. در پیاده‌سازی این روش نیاز است که نواحی مورد نظر به عنوان پیش‌فرض از قبل مشخص شوند. سری زمانی مرجع، به صورت میانگین سری‌های زمانی موجود در ناحیه محاسبه می‌شود (Cordes, 2001).

یکی از مهم‌ترین مراحل پیش‌پردازش در آنالیز همبستگی حالت استراحت حذف اثرات و عوامل مزاجم است. بدین منظور هشت عامل تداخلی شامل میانگین سری‌های زمانی نواحی WM و CSF به علاوه شش سری زمانی بیان‌کننده حرکت سر با کمک ابزار MCFLIRT در استخراج شده و اثرات آنها از روی سری‌های زمانی مرجع حذف شدند؛ سپس آنالیز همبستگی با استفاده از معیار پیرسون بین سری‌های زمانی مربوط به نواحی مختلف محاسبه شده است:

$$pcorr(x,y) = \frac{\int_0^T [x(t)-\bar{x}][y(t)-\bar{y}]dt}{[\int_0^T [x(t)-\bar{x}]^2 dt]^{\frac{1}{2}} [\int_0^T [y(t)-\bar{y}]^2 dt]^{\frac{1}{2}}} \quad (2)$$

که در آن x و y سری زمانی مربوط به دو ناحیه است. برای ضرایب همبستگی تعداد کل نواحی داریم:

$$\begin{aligned} Y_1 &= \beta_{11} Y_1 + \beta_{12} Y_2 + \dots + \beta_{1n} Y_n \\ &\vdots \\ Y_i &= \beta_{i1} Y_1 + \beta_{i2} Y_2 + \dots + \beta_{in} Y_n \\ &\vdots \\ Y_n &= \beta_{n1} Y_1 + \beta_{n2} Y_2 + \dots + \beta_{nn} Y_n \end{aligned} \quad (3)$$

که در آن Y_i سری زمانی مرجع مربوط به ناحیه i ام، $n=8$ است. نتیجه یک ماتریس 8×8 حاوی مقادیر همبستگی متقابل نواحی (β_{ij}) است. از آنجا که مقادیر همبستگی در محدوده بین -1 و 1 قرار دارند، نمی‌توان برای آنها توزیع نرمال در نظر گرفت، بنابراین تبدیل فیشر r به z طبق فرمول زیر برای هنجارسازی کردن مقادیر همبستگی اعمال شده است:

$$z = 0.5 \log \frac{1+r}{1-r} \quad (4)$$

برای آنالیزهای گروهی آزمون t در یک گروه 2n-2 همچنین آزمون t دو نمونه‌ای دوطرفه با درجه آزادی 2n-2 بین دو گروه انجام شده و مقادیر p کوچکتر از سطح خطای نوع اول (0.05) نواحی با CCA به طور کامل متفاوت بین دو گروه سالم و بیمار را نشان می‌دهند.

۴-نتایج

۱-۴- نتایج شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای

روش‌های ALFF و ReHo دو معیار اندازه‌گیری بر مبنای واکسل هستند که تغییرات این مقادیر درون نواحی مختلف به عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای در این مقاله مورد استفاده قرار گرفته‌اند. شکل (۱-۴) تغییرات میانگین و واریانس مقادیر ALFF را در شانزده ناحیه بهترتیب برای افراد سالم و بیمار نشان می‌دهد. همان‌گونه که در شکل نشان داده شده است، بیشترین مقادیر ALFF، مربوط به نواحی CER و PFC و بعد از آنها MC و THAL است. نتایج آنالیز بین گروهی t-test با مقدار P برابر ۰/۰۵ نشان می‌دهد که مقادیر ALFF برای هیچیک از نواحی به جز R-HIPP معنادار نیستند.

همچنین تغییرات میانگین و واریانس مقادیر ReHo در شانزده ناحیه بهترتیب برای افراد سالم و بیمار شکل (۲-۴) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که نواحی PFC و CER و بعد از آنها MC دارای بیشترین مقادیر ReHo می‌باشند. نتایج آنالیز بین گروهی t-test برای هیچیک از نواحی مقدار معناداری را نشان نمی‌دهد.

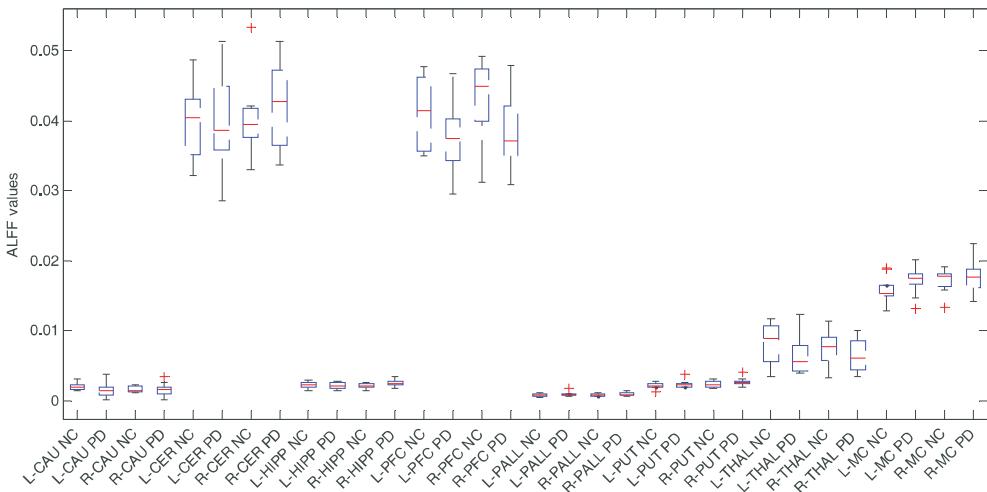
ماسک مربوط نواحی به صورت زیر بوده است:

- استخراج ماسک مربوط به هر یک از نواحی با استفاده از اطلس‌های موجود در نرم‌افزار FSL.
- تفکیک ماسک‌ها به دو بخش در نیمکره راست و چپ مغز با استفاده از دستورهای fslmaths در محیط FSL
- دودویی کردن ماسک‌های استخراج شده با آستانه ۷۵٪.

(جدول (۳-۱)): نواحی مورد نظر در استخراج ارتباطات عملکردی

به همراه نام اختصاری

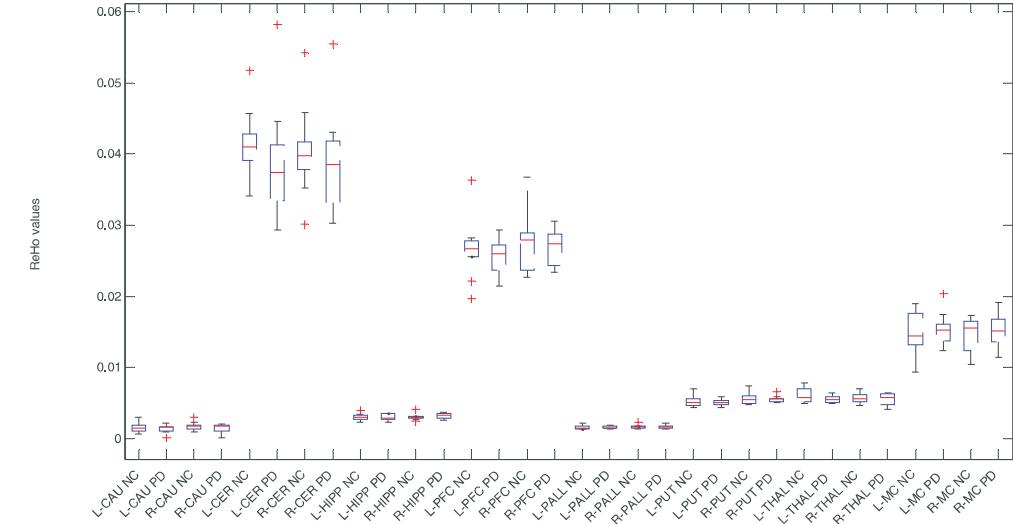
نام اختصاری	ناحیه مورد نظر (ROI)
THAL	(Thalamus)
CAU	(Caudate)
PUT	(Putamen)
PALL	(Pallidum)
HIPP	(Hippocampus)
PFC	(PreFrontal Cortex)
CER	(cerebellum)
MC(M1+PMC+SM A)	(primary (motor motor cortex+ Premotor cortex+ Supplementary motor area)cortex



(شکل (۱-۴)): نمایش میانگین و واریانس مقادیر ALFF در شانزده ناحیه بهترتیب در افراد سالم و بیمار

فصلنامه
علمی





(شکل (۴-۲)): نمایش میانگین و واریانس مقادیر ReHo در شانزده ناحیه به ترتیب در افراد سالم و بیمار

نتایج آزمون t پارامتری بوده است. با توجه به نتایج نکات زیر قبل توجه است:

- در گروه بیمار همبستگی معنادار منفی بین CER و نواحی واقع در هسته‌های قاعده‌ای (PALL, THAL) وجود دارد، در حالی که رابطهٔ بین CER و هسته‌های قاعده‌ای در افراد سالم ضعیف و غیرمعنادار است. ارتباطات عملکردی منفی بیان گر آن است که با کاهش فعالیت در یک ناحیه فعالیت نواحی دیگر افزایش می‌یابد. این نتیجه نشان‌دهنده اختلال در عملکرد متعادل مغز در حالت استراحت است که می‌تواند از جمله عوامل تأثیرگذار در مشکلات بالینی بیماران پارکینسونی مانند ترسور محاسبه شود (Hong, 2007). نتایج آزمون بین گروهی با مقادیر $t=3.86$ و $p=0.001$ و $t=3.43$ و $p=0.003$ در ارتباط بین CER و PUT و مقادیر $t=2.23$ در نیمکره چپ این مسئله را تأیید می‌کند.

- در گروه سالم همبستگی مثبت معنادار بین نواحی واقع شده در هسته‌های قاعده‌ای مانند THAL و PALL به جز CAU وجود دارد، در حالی که در بیماران پارکینسونی CAU همبستگی مثبت با دیگر نواحی هسته‌های قاعده‌ای در هر دو نیمکره دارد. نتایج آزمون بین گروهی با مقادیر $p=0.038$ و $t=2.23$ در ارتباط بین CAU و PALL و

۲-۴- نتایج شاخص بین ناحیه‌ای

جهت آنالیز ارتباطات عملکردی دادگان fMRI از یک فیلتر میان گذر ($0.08-0.10$ هرتز) عبور داده شدند. همچنین با توجه به وجود پالس‌های موجود در بخش سفید و مایع مغزی-نخاعی (CSF)، به عنوان عوامل مزاحم در آنالیزها، میانگین سیگنال BOLD در ناحیه CSF و WM به علاوه پارامترهای حرکت سر، از سری زمانی fMRI حذف شدند. سپس ضرایب همبستگی متقابل برای همه افراد در دو گروه محاسبه شده و به ازای هر فرد یک ماتریس 8×8 حاوی مقادیر همبستگی مربوط به هر نیمکره به دست آمده است. بررسی وضعیت هنجارسازی بودن دادگان با محاسبه کشیدگی و چولگی با استفاده از تست Kolmogorov-Smirnov چک شده است. سپس آزمون t داخل هر گروه و آزمون t دوطرفه بین گروهی با سطح خطای کمتر از 0.05 بر روی دادگان انجام شده است. در جداول (۱-۴) مقادیر میانگین همبستگی در گروه سالم و بیمار به همراه جزئیات آزمون t داخل گروهی و بین گروهی به ترتیب برای نیمکره چپ و راست آورده شده است. همچنین جهت اطمینان از صحت نتایج و عدم وابستگی آنها به تعداد دادگان، آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis نیز بر روی مقادیر همبستگی بین گروهی انجام شده است. همان‌گونه که در جداول مشاهده می‌شود نتایج آزمون ناپارامتریک مؤید

- در گروه سالم HIPP ارتباط معنادار با PUT ندارد
در حالی که در بیماران ارتباط معنادار مثبت بین HIPP و PUT در هر دو نیمکره وجود دارد.
- THAL دارای بیشترین ارتباطات با دیگر نواحی است که تعداد ارتباطات معنادار آن در بیماران بیشتر است و به نظر می‌رسد که می‌تواند مرکز ارتباطات در بیماران نسبت به افراد سالم محسوب شود.

مقادیر $t=2.17$ و $p=0.044$ در ارتباط بین CAU و THAL در نیمکره راست مؤید این مسئله است.
- PFC دارای ارتباط منفی قوی با PUT و THAL در گروه سالم است در حالی که این ارتباطات در بیماران کاهش پیدا می‌کند.
- MC در هر دو گروه و در هر دو نیمکره با THAL همبستگی معنادار منفی دارد.

جدول (۴): میانگین مقادیر همبستگی و نتایج آزمون‌های آماری گروهی، شبکه نواحی در گیر در بیماری پارکینسون در نیمکره چپ

آزمون پارامتری kruskal (wallis)	نتایج آزمون پارکینسونی			گروه بیماران پارکینسونی مقدار p	گروه افراد سالم مقدار T	مقدار در گروه p	میانگین مقادیر همبستگی	گروه افراد سالم مقدار در گروه p	میانگین مقادیر همبستگی	ناحیه ۲	ناحیه ۱	شماره
	آزمون	پارامتری	کوئیل									
.۰/۷۳۳	0.580	0.467	0.047	-0.238±0.0641	0.084	-0.174±0.080	L_CER	L_CAU	1			
.۰/۴۰۵	0.648	-0.546	0.700	0.066±0.046	0.803	-0.019±0.010	L_HIPP	L_CAU	2			
.۰/۷۰۰	0.643	0.471	0.080	-0.179±0.0923	0.248	-0.116±0.107	L_MC	L_CAU	3			
.۰/۱۵۰	0.140	-1.547	0.306	0.109±0.092	0.301	-0.123±0.079	L_PALL	L_CAU	4			
.۰/۶۵۰	0.456	-0.743	0.435	0.047±0.083	0.777	-0.016±0.030	L_PFC	L_CAU	5			
.۰/۱۵۰	0.174	-1.517	0.007	0.296±0.053	0.288	0.103±0.064	L_PUT	L_CAU	6			
.۰/۰۴۹	0.029	-2.390	0.029	0.344±0.064	0.707	-0.035±0.111	L_THAL	L_CAU	7			
.۰/۰۷۵	0.050	2.110	0.005	-0.287±0.180	0.811	-0.024±0.013	L_HIPP	L_CER	8			
.۰/۱۳۰	0.241	-1.316	0.481	0.080±0.071	0.335	-0.089±0.032	L_MC	L_CER	9			
.۰/۰۰۴	0.003	3.438	0.009	-0.288±0.086	0.177	0.109±0.048	L_PALL	L_CER	10			
.۰/۳۶۴	0.431	-0.821	0.368	-0.097±0.088	0.071	-0.218±0.034	L_PFC	L_CER	11			
.۰/۰۰۳	0.001	3.859	0.003	-0.355±0.082	0.292	0.078±0.073	L_PUT	L_CER	12			
.۰/۳۶۴	0.224	1.156	0.028	-0.236±0.059	0.059	-0.115±0.032	L_THAL	L_CER	13			
.۰/۴۴۹	0.334	0.970	0.026	-0.202±0.087	0.294	-0.092±0.081	L_MC	L_HIPP	14			
.۰/۱۵۰	0.403	-1.104	0.050	0.201±0.109	0.591	0.045±0.036	L_PALL	L_HIPP	15			
.۰/۲۵۶	0.259	-1.136	0.284	-0.073±0.054	0.065	-0.208±0.167	L_PFC	L_HIPP	16			
.۰/۲۱۱	0.282	-1.197	0.014	0.270±0.171	0.282	0.109±0.079	L_PUT	L_HIPP	17			
.۰/۴۹۶	0.465	-0.808	0.472	0.115±0.962	0.805	-0.025±0.014	L_THAL	L_HIPP	18			
.۰/۸۲۰	0.819	0.201	0.124	-0.140±0.074	0.035	-0.121±0.034	L_PALL	L_MC	19			
.۰/۷۶۲	0.887	0.104	0.180	0.137±0.088	0.163	0.151±0.101	L_PFC	L_MC	20			
۱/۰	0.823	0.231	0.239	-0.113±0.033	0.382	-0.084±0.056	L_PUT	L_MC	21			
.۰/۱۳۰	0.298	1.011	0.026	-0.254±0.060	0.040	-0.141±0.026	L_THAL	L_MC	22			
.۰/۴۴۹	0.745	-0.504	0.309	-0.105±0.100	0.081	-0.172±0.034	L_PFC	L_PALL	23			
.۰/۸۲۰	0.672	-0.701	1 e-06	0.722±0.038	9 e-05	0.658±0.032	L_PUT	L_PALL	24			
.۰/۹۳۹	0.843	0.225	0.004	0.498±0.144	0.0002	0.529±0.028	L_THAL	L_PALL	25			
.۰/۲۵۶	0.424	-0.838	0.259	-0.117±0.0960	0.030	-0.227±0.053	L_PUT	L_PFC	26			
.۰/۶۵۰	0.511	-0.626	0.024	-0.106±0.090	0.035	-0.151±0.049	L_THAL	L_PFC	27			
.۰/۵۹۶	0.767	-0.208	0.002	0.447±0.099	0.001	0.419±0.063	L_THAL	L_PUT	28			



(جدول (۲-۴)): میانگین مقادیر همبستگی و نتایج آزمون‌های آماری گروهی، شبکه نواحی درگیر در بیماری پارکینسون در نیمکره راست

نحوی نیمکره راست	ناحیه ۱	ناحیه ۲			گروه افراد سالم		گروه بیماران پارکینسونی		نتایج آزمون بین گروهی		آزمون kruskal نایپارامتری(- (wallis)	p	مقدار	T	مقدار	p	میانگین مقادیر همبستگی
			شماره	میانگین مقادیر همبستگی	مقدار در گروه	میانگین مقادیر	مقدار	گروه بیماران پارکینسونی	نتایج آزمون بین گروهی	آزمون kruskal نایپارامتری(- (wallis)							
			۱	R_CER	R_CAU	-0.151±0.076	0.123	-0.230±0.107	0.023	0.559	0.663	0.405					
			۲	R_HIPP	R_CAU	-0.070±0.023	0.336	-0.057±0.035	0.670	0.947	-0.095	۰.۸۲۰					
			۳	R_MC	R_CAU	-0.131±0.080	0.243	-0.239±0.084	0.042	0.477	0.748	۰.۷۶۴					
			۴	R_PALL	R_CAU	-0.138±0.114	0.148	0.155±0.109	0.149	0.040	-2.233	۰.۰۸۲					
			۵	R_PFC	R_CAU	0.064±0.036	0.289	0.072±0.033	0.599	0.944	-0.076	۰.۲۸۹					
			۶	R_PUT	R_CAU	0.144±0.099	0.105	0.228±0.068	0.015	0.476	-0.772	۰.۴۹۶					
			۷	R_THAL	R_CAU	0.019±0.096	0.871	0.308±0.148	0.006	0.043	-2.170	۰.۰۵۰					
			۸	R_HIPP	R_CER	0.048±0.034	0.564	-0.131±0.101	0.057	0.096	1.779	۰.۱۳۰					
			۹	R_MC	R_CER	-0.106±0.069	0.131	0.120±0.097	0.185	0.047	-2.134	۰.۰۶۶					
			۱۰	R_PALL	R_CER	0.140±0.057	0.074	-0.220±0.079	0.054	0.009	3.083	۰.۰۱۰					
			۱۱	R_PFC	R_CER	-0.257±0.105	0.004	-0.269±0.106	0.021	0.816	0.101	۰.۸۲۰					
			۱۲	R_PUT	R_CER	0.042±0.050	0.650	-0.237±0.075	0.026	0.036	2.225	۰.۰۴۱					
			۱۳	R_THAL	R_CER	-0.184±0.027	0.013	-0.287±0.077	0.005	0.283	1.036	۰.۱۹۸					
			۱۴	R_MC	R_HIPP	-0.098±0.076	0.349	-0.045±0.039	0.569	0.676	-0.403	۰.۵۴۵					
			۱۵	R_PALL	R_HIPP	0.065±0.035	0.484	0.165±0.096	0.148	0.552	-0.702	۰.۴۰۰					
			۱۶	R_PFC	R_HIPP	-0.217±0.106	0.037	-0.124±0.068	0.227	0.528	-0.721	۰.۴۰۵					
			۱۷	R_PUT	R_HIPP	0.108±0.066	0.316	0.291±0.106	0.009	0.290	-1.307	۰.۱۳۰					
			۱۸	R_THAL	R_HIPP	0.043±0.019	0.600	0.156±0.111	0.305	0.517	-0.730	۰.۳۶۴					
			۱۹	R_PALL	R_MC	-0.183±0.023	0.014	-0.188±0.065	0.062	0.895	0.041	۰.۹۰۹					
			۲۰	R_PFC	R_MC	0.078±0.097	0.557	0.055±0.085	0.614	0.899	0.163	۰.۸۲۰					
			۲۱	R_PUT	R_MC	-0.156±0.085	0.077	-0.081±0.075	0.198	0.416	-0.782	۰.۵۴۵					
			۲۲	R_THAL	R_MC	-0.218±0.032	0.003	-0.277±0.091	0.006	0.499	0.639	۰.۴۹۶					
			۲۳	R_PFC	R_PALL	-0.231±0.073	0.005	-0.067±0.099	0.504	0.237	-1.360	۰.۱۷۳					
			۲۴	R_PUT	R_PALL	0.597±0.068	9 e-05	0.647±0.014	3 e-05	0.596	-0.586	۰.۴۹۶					
			۲۵	R_THAL	R_PALL	0.515±0.059	3 e-05	0.521±0.134	0.002	0.627	-0.050	۰.۲۲۶					
			۲۶	R_PUT	R_PFC	-0.284±0.075	0.006	-0.112±0.090	0.287	0.196	-1.372	۰.۱۹۸					
			۲۷	R_THAL	R_PFC	-0.094±0.035	0.193	-0.117±0.014	0.257	0.802	0.196	۰.۹۳۹					
			۲۸	R_PUT	R_PFC	0.363±0.077	0.003	0.418±0.099	0.003	0.633	-0.429	۰.۴۴۹					

۳-۴ - نتایج طبقه‌بندی

یکی از مهم‌ترین اهداف این مقاله یافتن الگوهای واقعی و شاخص‌های کمی برای تشخیص بیماری پارکینسون است. آنالیز دادگان fMRI حالت استراحت به ما این امکان را می‌دهد تا بتوانیم شاخص‌هایی را که حساسیت تاحدودی مناسب را برای نشان‌دادن مراحل پیشرفت بیماری پارکینسون داشته باشند؛ استخراج کنیم. برای استخراج ویژگی‌ها از دادگان fMRI از مقادیر ویژگی در همهٔ واکسل‌ها استفاده نشده است؛ بلکه میانگین مقادیر ALFF و ReHo برای واکسل‌های درون نواحی مورد نظر به عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای محاسبه شده‌اند. همچنین با توجه

به ماتریس متقاضی مقادیر همبستگی عملکردی، ۲۸ (۷×۸) مقدار همبستگی متقابل به عنوان شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای در نظر گرفته شده‌اند. بنابراین کل ویژگی‌ها شامل شانزده مقدار میانگین ALFF، شانزده مقدار ReHo، ۲۸ مقدار همبستگی در نیمکره راست و ۲۸ مقدار در نیمکره چپ هستند؛ سپس ما از بین ۹۱ ویژگی با استفاده از روش انتخاب ویژگی (ttest) متمایز کننده‌ترین ویژگی‌ها بین دو گروه را انتخاب کرده و به عنوان ورودی طبقه‌بندی‌کننده استفاده کرده‌ایم. نتایج روش انتخاب ویژگی به همراه مقادیر T و P آنها در جدول (۳-۴) نشان داده شده

۵-بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش‌های اخیر برای بررسی وضعیت مغز در بیماری‌های مختلف، آنالیز دادگان حالت استراحت fMRI روش توجه قرار گرفته است. در این مقاله با استفاده از سه روش آنالیز دامنه نوسانات فرکانس پایین (ALFF)، آنالیز شباهت ناحیه‌ای (ReHo) و آنالیز همبستگی متقابل (CCA)، شبکه حالت استراحت مغز در بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین ویژگی‌های استخراج شده از این روش‌ها به عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و بین ناحیه‌ای جهت طبقه‌بندی بیماران و افراد سالم مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

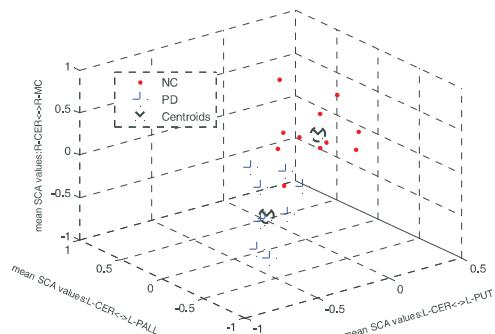
با وجود آن که آنالیز‌های حالت استراحت قابلیت این را دارند که عملکرد غیرصحیح مغز را دقیق‌تر نشان دهند، اما تاکنون بدلیل آنکه عمدۀ آسیب‌های بیماری پارکینسون مربوط به حرکت است، بیشتر پژوهش‌گران به بررسی فعالیت عصبی مغز در حالت انجام عمل خاص روى آورده‌اند و فقط تعداد کمی از تحقیقات به بررسی دادگان fMRI حالت استراحت اختصاص یافته است (Skidmore, 2011; Skidmore, 2011). در این مقاله ما روش‌های مختلف آنالیز دادگان Rs-fMRI را مورد اعتبارسنجی قرار دادیم که تا چه اندازه قابلیت بیان عملکرد غیرصحیح مغز را در بیماری پارکینسون دارند و چه شاخص‌های واقعی و بالفعلی را برای تمایز بیماران پارکینسونی از افراد سالم می‌توانند استخراج کنند.

از دیدگاه روش‌شناسی، روش‌های مورد بررسی به دو گروه دسته‌بندی می‌شوند: ویژگی‌های درون‌ناحیه‌ای و ویژگی‌های بین ناحیه‌ای. از جنبه شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای، ویژگی دامنه نوسانات فرکانس پایین سیگنال Rs-fMRI پیشنهاد شده است. در این روش میانگین جذر طیف توان در بازه فرکانسی $0.01-0.08$ هرتز به عنوان معیار شدت دامنه نوسانات سیگنال BOLD در هر واکسل در نظر گرفته می‌شود (Fox, 2007). روش ReHo نیز به عنوان شاخص دیگر درون‌ناحیه‌ای شباهت مکانی را اندازه‌گیری می‌کند؛ با این فرض که یک سری زمانی حداقل در یک خوش‌دارای عملکرد هماهنگ با بقیه سری‌های زمانی است. نمایش میانگین و اریانس مقادیر ALFF و ReHo در شانزده ناحیه CER و در هر دو گروه سالم و بیمار نشان می‌دهد که نواحی PFC و به دنبال آنها MC بیشترین مقادیر ALFF و ReHo را به خود اختصاص داده‌اند.

است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، همبستگی عملکردی بین L-CER و L-PUT متمایز‌کننده‌ترین ویژگی در کل ویژگی‌ها بین بیماران و افراد سالم بوده است. نتیجه طبقه‌بندی کننده با استفاده از شانزده ویژگی انتخابی و خوشبندی Kmeans در شکل (۳-۴) نشان داده شده است. این شکل یک نمایش سه‌بعدی از سه ویژگی اول است. دقت این طبقه‌بندی کننده ۸۵٪، مشخصه امتیاز آن ۰.۸۹ و ضریب جکارد که توسط Sneath (1957) معرفی شده است برابر ۷۵٪ بوده است. این نتایج که برای نخستین بار از روی ویژگی‌های دادگان Rs-fMRI ارائه می‌شود، قابلیت متمایز‌کننده‌گی شاخص‌های پیشنهادی را که با سه روش مختلف استخراج شده‌اند، نشان می‌دهد.

جدول (۳-۴): نتایج آماری متمایز‌کننده‌ترین ویژگی‌های انتخاب شده برای طبقه‌بندی کننده

شماره	ویژگی‌های انتخاب شده	مقدار T	مقدار p
1	CCA: L-CER , L-PUT	3.859	0.001
2	CCA: L-CER , L-PALL	3.438	0.003
3	CCA: R-CER , R-PALL	3.083	0.009
4	CCA: L-CAU ,L-THAL	-2.390	0.029
5	CCA: R-CAU ,R-PALL	-2.233	0.036
6	CCA: R-CER , R-PUT	2.225	0.039
7	CCA: R-CAU ,R-THAL	-2.170	0.043
8	CCA: R-CER , R-MC	-2.134	0.047
9	Mean ALFF: R-HIPP	-2.115	0.048
10	L-HIPP,CCA: L-CER	2.110	0.050
11	Mean ALFF: R-MC	2.083	0.051
12	Mean ALFF: L-MC	1.782	0.091
13	CCA: R-CER , R-HIPP	1.779	0.096
14	CCA: L-CAU , L-PALL	-1.547	0.140
15	Mean ALFF: L-PUT	1.538	0.141
16	CCA: L-CAU , L-PUT	-1.517	0.174



شکل (۳-۴): نمایش سه‌بعدی از نتیجه طبقه‌بندی کننده براساس سه ویژگی اول

فصل نهم
پنجم



دیگر نواحی هسته‌های قاعده‌ای در هر دو نیمکره دارد. این نتیجه نشان‌دهنده اختلال در عملکرد متعدد مغز در حالت استراحت است که می‌تواند از جمله عوامل تأثیرگذار در مشکلات بالینی بیماران پارکینسونی مانند ترمور محسوب شود. سوم آن که PFC دارای ارتباط منفی قوی با PUT و THAL در گروه سالم است درحالی‌که این ارتباطات در بیماران کاهش پیدا می‌کند و نکته آخر آن که MC در هر دو گروه و در هر دو نیمکره با THAL همبستگی معنادار منفی دارد. همچنین THAL دارای بیشترین ارتباطات با دیگر نواحی است که تعداد ارتباطات معنادار آن در بیماران بیشتر است.

این یافته‌ها بیان می‌کنند که تغییرات در نظم عملکردی مغز در حالت استراحت، ساختار نقل و انتقال ارتباطات بین نواحی مختلف مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این مسئله هم عامل ایجاد نقص‌های عملکردی اولیه و هم اختلالات شناختی مرتاب بالا در بیماران پارکینسونی است. این تغییرات ارتباطات در بیماران پارکینسونی می‌تواند سبب مختل شدن تعادل دینامیکی حالت استراحت در مغز شود و قابلیت آمادگی سامانه حرکتی مغز را برای انجام یک عمل خاص کاهش دهد. درنتیجه آن که شبکه‌های حرکتی در بیماران پارکینسونی برای انجام یک حرکت سریع آمادگی کمتری دارند و این یکی از عوامل مهمی است که در اختلالات حرکتی بیماران پارکینسونی مانند کندي حرکت نقش دارد (Hong, 2007).

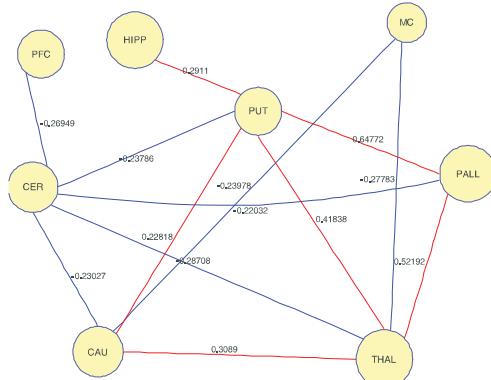
مقایسه آماری شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و بین ناحیه‌ای نشان می‌دهد که همبستگی عملکردی بین L-CER و L-PUT متمایز‌کننده‌ترین ویژگی در کل ویژگی‌ها بین بیماران و افراد سالم بوده است. با توجه به نتایج جدول پارکینسونی شاخص‌های بین ناحیه‌ای بسیار بیشتر از شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای تحت تأثیر قرار می‌گیرند و بنابراین در این بیماری ارتباطات بین نواحی بیشتر دست‌خوش تغییر می‌شود تا دامنه فعالیت در یک ناحیه خاص. نتایج طبقه‌بندی دقیق ۷۵٪ و امتیاز ۸۹٪ را نشان می‌دهد. عملکرد اصلی پوتامن کنترل حرکات و تأثیرگذاری بر انواع مختلف یادگیری است و پوتامن برای انجام اینکار از ترشح دوپامین کمک می‌گیرد. بدلیل آنکه پوتامن نقش حیاتی در انجام حرکات دارد، افزایش همبستگی آن با مخچه به منزله انسجام‌دادن به ارتباطات بهمنظور جبران کاهش

روش‌های ALFF و ReHo نمی‌توانند اطلاعات مربوط به ارتباطات عملکردی بین نواحی مختلف را استخراج کنند، در صورتی که در بیماری پارکینسون یکی از نکات مهم تغییرات تقابلات بین نواحی است. به همین دلیل برای آنالیز ارتباطات عملکردی بین نواحی روش همبستگی مقابل به عنوان شاخص بین ناحیه‌ای انتخاب شده است. در آنالیز همبستگی عملکردی اگر بین نواحی مختلف در سینگال BOLD حالت استراحت همزمانی و هماهنگ وجود داشته باشد، این بیان‌گر وجود ارتباطات عصبی است. بنابراین همبستگی در فعالیت حالت استراحت می‌تواند دیدگاهی نسبت به اساس ساختار عملکردی افراد سالم و بیماران ایجاد کند.

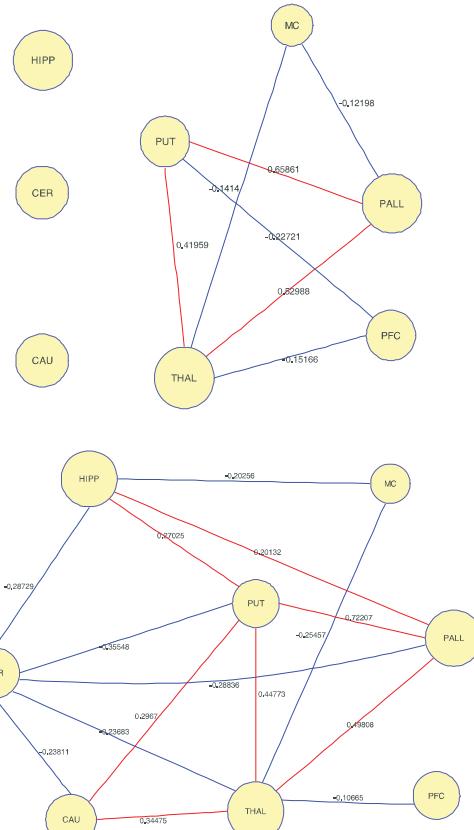
بر مبنای مدل پاتوفیزیولوژیک از بیماری پارکینسون، هشت ناحیه عمدهاً مرتبط با حرکت انتخاب و همبستگی با رویکرد ناحیه‌ای امکان بررسی شبکه عملکردی مغز و تعیین ارتباطات بین نواحی را براساس مدل شبکه گرافیکی ارتباطی فراهم می‌کند. با توجه به نتایج آنالیز همبستگی عملکردی در جداول (۱-۴) و (۲-۴)، شبکه ارتباطات عملکردی حالت استراحت مغز در شکل‌های (۴-۴) و (۵-۴) به تفکیک دو نیمکره راست و چپ در گروه سالم و بیمار ترسیم شده است. فقط در صورت معناداربودن مقادیر همبستگی، در شکل بین دو ناحیه ارتباط برقرار شده و مقدار همبستگی بر روی خطوط نشان داده شده است. با توجه به تغییرات شبکه ارتباطی دو نیمکره در بیماری پارکینسون در شکل‌های (۴-۴) و (۵-۴) و با در نظر گرفتن مقادیر آزمون آماری بین گروهی در جداول (۱-۴) و (۲-۴) نکات زیر قابل استنتاج است: نخست آن که در گروه بیمار همبستگی معنادار منفی بین CER و نواحی واقع در هسته‌های قاعده‌ای وجود دارد، در حالی که این رابطه در افراد سالم ضعیف و غیرمعنادار است. ارتباطات عملکردی منفی بیان‌گر آن است که با کاهش فعالیت در یک ناحیه فعالیت نواحی دیگر افزایش می‌یابد. بهدلیل نقش اساسی مخچه در کنترل حرکت و شناخت، اختلال در ارتباطات مخچه با بقیه نواحی می‌تواند عاملی برای بسیاری از مشکلات بالینی در بیماران پارکینسونی باشد. این ارتباطات مخدوش شده نمایان گر دلایل عدم آمادگی بیماران برای حرکت است (Helmich, 2010). دوم آن که در گروه سالم همبستگی مثبت معنادار بین نواحی موجود در هسته‌های قاعده‌ای به جز CAU وجود دارد، در حالی که در بیماران پارکینسونی CAU همبستگی مثبت با

ترشح دوپامین در بیماران است.

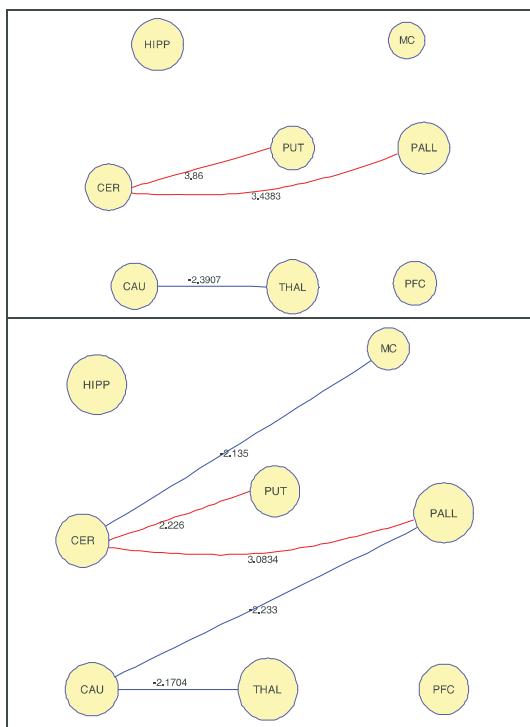
ما در این مقاله نشان دادیم که روش‌های آنالیز دادگان Rs-fMRI قابلیت ایجاد اطلاعات در مورد سامانه‌های عملکردی و تقابلات پویا بین آنها را دارند و می‌توانند به عنوان ابزار مهمی برای بررسی تغییرات عملکردی در حالات مختلف مغز و یا در بیماری‌ها به کار گرفته شوند.



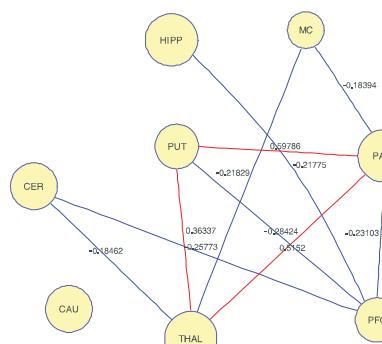
(شکل ۴-۵): شبکه ارتباطات عملکردی نواحی نیمکره راست در افراد سالم (بالا) و بیماران پارکینسونی (پایین). اعداد روی خطوط بیان گر مقدار همبستگی عملکردی است. ارتباطات منفی با رنگ آبی و ارتباطات مثبت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.



(شکل ۴-۶): شبکه ارتباطات عملکردی نواحی نیمکره چپ در افراد سالم (بالا) و بیماران پارکینسونی (پایین). اعداد روی خطوط بیان گر مقدار همبستگی عملکردی است. ارتباطات منفی با رنگ آبی و ارتباطات مثبت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.



(شکل ۴-۷): مقایسه آماری شبکه ارتباطات عملکردی بین افراد سالم و بیماران در نواحی نیمکره راست در نیمکره چپ (بالا) و نیمکره راست (پایین). اعداد روی خطوط بیان گر مقدار T مقایسه بین دو گروه هستند. ارتباطات منفی با رنگ آبی و ارتباطات مثبت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.



سپاس‌گزاری

با تشکر فراوان از جناب آقای دکتر مجتبی زارعی از مرکز تصویربرداری تشخیصی عملکردی مغز دانشگاه آکسفورد بهدلیل در اختیار قراردادن دادگان حالت استراحت بیماری پارکینسون که در این مقاله مورد استفاده قرار گرفت.

مراجع

- Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 253–258.
- Greicius M.D., Flores B.H., Menon V., Glover G.H., Solvason H.B., Kenna H., Reiss A.L., Schatzberg A.F., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry*, 62:429–437.
- Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., Menon V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:4637–4642.
- Helmich R.C., Derikx L.C., Bakker M., Scheeringa R., Bloem B.R., Toni I., 2010. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*, 20(5):1175–1186.
- Hong Y.U., Dagmar S., Corcos D.M. and Vaillancourt D.E., 2007. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 35:222–233.
- Jankovic J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 368–376.
- Kiviniemi V., Kantola J.H., Jauhainen J., Hyvarinen A., Tervonen O., 2003. Independent component analysis of non-deterministic fMRI signal sources. *Neuroimage*, 19: 253–60.
- Lee L., Harrison L.M., Mechelli A., 2003. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, 19:457–65.
- Li S.J., Li Z., Wu G., Zhang M.J., Franczak M., Antuono P.G., 2002. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology*, 225: 253–259.
- Lowe M.J., Beall E.B., Sakae K.E., Koenig K.A., Stone L., Marrie R.A., Phillips M.D., 2008. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum. Brain Mapp*, 29:818–827.
- Lowe, M.F., Mock, B.J., Sorenson, J.A., 1998. Functional connectivity in single and multi-slice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 7: 119–132.
- Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T. and Smith S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 360 (1457):1001–1013.
- Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34 (4): 537–541.
- Caslake R., Moore J.N., Gordon J.C., Harris C.E., Counsell C., 2008. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with Parkinsonism. *J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry*, 79:1202–1207.
- Cordes D., Haughton V., Arfanakis K., Carew J.D., Turski P.A., Moritz C.H., Quigley M.A., Meyerand M.E., 2001. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in resting-state data. *Am. J. Neuroradiol.*, 22: 1326–1333.
- Damaiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Smith S.M., Beckmann C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 13848–13853.
- Dirnberger G., Frith C.D., Jahanshahi M., 2005. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *NeuroImage*, 25:588–599.
- Fox, M.D. and Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8:700–711.
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F. and Frackowiak R.S., 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 13 (1) :5–14
- Galvan A., Wichmann T., 2008. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 119:1459–1474.

- Weissenbacher A., Kasess C., Gerstl F., Lanzenberger R., Moser E., Windischberger C., 2009. Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. *NeuroImage*, 47: 1408–1416.
- Wichmann T., Vitek J.L. and DeLong M.R., 1995. Parkinson's disease and the Basal Ganglia: Lessons from the Laboratory and from Neurosurgery. *Neuroscientist*, 1:236-244.
- Worsley K.J., Chen J.I., Lerch J. and Evans A.C., 2005. Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 360 (1457):913–920.
- Wu T., Hallett M., 2005. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 128:2250–2259.
- Wu T., Wang L., Chen Y., Zhao C., Li K., Chan P., 2009. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 460: 6–10.
- Xiong J., Parsons L.M., Gao J.H., Fox P.T., 1999. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum. Brain Mapp.*, 8:151–156.
- Yang H., Long X.Y., Yang Y., Yan H., Zhu C.Z., Zhou X.P., Zang Y.F., Gong Q.Y., 2007. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage*, 36:144-152.
- Yong H.E., <http://www.bic.mni.mcgill.ca/users/yonghe>
- Zang Y., Jiang T., Lu Y., He Y., Tian L., 2004. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 22:394-400.
- Zang Y.F., He Y., Zhu C.Z., Cao Q.J., Sui M.Q., Liang M., Tian L.X., Jiang T.Z., Wang Y.F., 2007. Altered baseline brain activity in REST children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain*, 29: 83-91.
- Zhou Y., Shu N., Liu Y., Song M., Hao Y., Liu H., Yu Ch., Liu Z., Jiang T., 2008. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100: 120–132.
- Zuo X., Milham M., 2010. The oscillating brain: complex and reliable, *NeuroImage*, 49(2): 1432-1445.
- Luca M.D., Beckmann C.F., Stefano N. D., Matthews P.M., Smith S.M., 2006. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, 29: 1359 – 1367.
- Luca M.D., Smith S., Stefano N. D., Federico A. and Matthews P.M., 2005. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res* 167: 587–594.
- Menke R. A., Scholz J., Miller K. L., Deoni S., Jbabdi S., Matthews P. M., Zarei M., 2009. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: A combined quantitative T1 and DTI study. *NeuroImage*, 47: 435-441.
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:676–682.
- Skidmore F.M., Korenkevych D., Liua Y., He G., Bullmore E., Pardalos P.M., 2011. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neuroscience Letters*, 499:47–51.
- Skidmore F.M., Yang M., Baxter L., von Deneen K.M., Collingwood J., He G., White K., Korenkevych D., Savenkov A., Heilman K.M., Gold M., Liu Y., 2011. Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *NeuroImage*, In Press.
- Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M. W., Beckmann C.F., Behrens T.E.J., Johansen-Berg H., Bannister P.R., DeLuca M., Dobrajek I., Flitney D.E., Niazy R.K., Saunders J., Vickers J., Zhang Y., DeStefano N., Brady J.M., Matthews P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23:208–219.
- Sneath P.H.A., 1957. Some thoughts on bacterial classification. *Journal of General Microbiology*, 17:184-200.
- Tian L.X. , Jiang T.Z., Wang Y.F., Zang Y.F., He Y., Liang M., 2006. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 400: 39–43.
- Wang K., Liang M., Wang L., Tian L., Zhang X., Li K., Jiang T., 2007. Altered Functional Connectivity in Early Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Human Brain Mapping*, 28:967–978.

فصلنامه
علوم پردازشی



مهندیه قاسمی مدرک کارشناسی را در سال ۱۳۸۲ و کارشناسی ارشد را در سال ۱۳۸۴ در رشته مهندسی پزشکی-بیوالکتریک از دانشگاه صنعتی امیرکبیر تهران اخذ کرد



است. وی در سال ۱۳۹۲ مدرک دکترای خود را در همین رشته از دانشگاه تربیت مدرس دریافت کرد و هم‌اکنون استادیار گروه برق دانشگاه نیشابور است. زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه ایشان آنالیز دادگان تصویربرداری تشخیصی مغناطیسی عملکردی (fMRI)، ارتباطات عملکردی و تأثیری مغز و آنالیزهای آماری سیگنال است.

نشانی رایانمۀ ایشان عبارت است از:
m.ghasemi@neyshabur.ac.ir

علی محلوجی فر در مقطع کارشناسی مهندسی برق از دانشگاه تهران فارغ‌التحصیل شده و کارشناسی ارشد خود را در رشته برق، گرایش الکترونیک دبجیتال دانشگاه صنعتی شریف به اتمام رسانده است. وی مدرک دکترای خود را

در رشته مهندسی پزشکی گرایش ابزار دقیق از دانشگاه منچستر انگلستان دریافت کرده و هم‌اکنون دانشیار گروه مهندسی پزشکی دانشکده برق و کامپیوتر دانشگاه تربیت مدرس است. زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه ایشان ابزار دقیق، آنالیز سیگنال فرماحت و پردازش تصویر است.

نشانی رایانمۀ ایشان عبارت است از:
mahlooji@modares.ac.ir