

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

مهديه 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 علائم بالینی ترمور، سفتی عضلات و کندی حرکت مشخص می‌شود. تحقیقات اخیر در بررسی فعالیت مغز انسان با استفاده از دادگان تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) نشان می‌دهد که در حالت استراحت شبکه‌های از ارتباطات و فعالیت به‌صورت 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 متقابل (CCA) جهت استخراج شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای 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 ارائه شده است. نتایج مقایسه دو شبکه نشان می‌دهد که در بیماران پارکینسونی ارتباطات منفی معناداری بین مخچه و هسته‌های قاعده‌ای برقرار است، در حالی که این ارتباطات در افراد سالم ضعیف و غیرمعنادار است. همچنین میانگین مقادیر ALFF و ReHo به‌عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای به‌همراه شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای به‌عنوان ورودی طبقه‌بندی‌کننده استفاده شده‌اند. نتایج خوشه‌بندی بر مبنای متمایزکننده‌ترین ویژگی‌ها دقت ۸۵٪، مشخصه امتیاز ۸۹٪ و مشخصه جکارد ۷۵٪ را نشان می‌دهد. ما همچنین دریافتیم که در بیماران پارکینسونی شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای مغز بیشتر از شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای تحت تأثیر قرار می‌گیرند و متمایزکننده‌ترین ویژگی بین افراد سالم و پارکینسونیسم همبستگی بین مخچه و پوتامن در نیمکره چپ است.

واژگان کلیدی: تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی، حالت استراحت، بیماری پارکینسون، دامنه نوسانات فرکانس پایین، شباهت ناحیه‌ای، آنالیز همبستگی متقابل.

۱- مقدمه

محدوده کمتر از 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 می‌کنند که چندین ناحیه مجزای مکانی در آنها وجود دارد (Zuo, 2010; Damoiseaux, 2006; Greicius, 2003; Luca, 2005). ساختارهای آناتومیکی شناخته‌شده که دارای هماهنگی در دامنه نوسانات فرکانس پایین باشند، ارتباطات عملکردی مغز در حالت استراحت را تأیید می‌کنند (Fox, 2005).

در سال‌های اخیر تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی حالت استراحت (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 در واقع شرایط غیرتعریف‌شده است (Luca, 2006) اما Biswal و همکارانش (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 PET، SPECT 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 T₁-weighted، تغییرات آناتومیکی مغز در بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته است (Menke, 2009). علاوه بر بررسی‌های آناتومیکی، نتایج تحقیقات با استفاده از دادگان fMRI بر مبنای تحریکات 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؛ درحالی‌که ارتباطات پوتامن خلفی با بخش جلویی آن افزایش می‌یابد (Helmich, 2010). علاوه بر 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 پریتنال 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، غالب پژوهش‌گران به بررسی تغییرات سیگنال BOLD ناشی از یک تحریک 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. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که در بیماری‌های مختلف برای انجام یک تحریک خاص، به طور معمول فعالیت نواحی مختلف برای جبران 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، روش‌های مختلف آنالیز ارتباطات عملکردی (Functional Connectivity) به عنوان یک ابزار قوی برای تعیین تقابلات عصبی توسعه پیدا کرده است. از جمله این روش‌ها، روش 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 پیش فرض 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. علاوه بر روش‌های آنالیز زمانی که به آنها اشاره شد، تغییرات عملکردی می‌تواند با روش‌هایی با رویکردی واکنشی که شباهت یک واکنش 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٪

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 مسأله 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 متمایزکننده برای طبقه‌بندی دادگان به‌وسیله روش انتخاب ویژگی در فضای دادگان با بعد کم استخراج می‌شود. در نهایت یک طبقه‌بندی‌کننده بدون سرپرستی بر مبنای خوشه‌بندی k -means مورد استفاده قرار می‌گیرد تا قدرت تمایز و تشخیص شاخص‌های مختلف ارزیابی شود. علاوه بر این مسأله‌ای 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 هماهنگی 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 ببندند، بدون آنکه دچار خواب‌آلودگی 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 تسلا شرکت زیمنس در دانشگاه آکسفورد دریافت شده است. از همه افراد هم‌تصویر حالت استراحت T_2 و هم‌تصویر 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 است. ابعاد هر

استراحت می‌تواند نگاهت 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 دستاورد 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 عصبی-روانی مختلف تغییرات قابل توجهی را نشان داده است، از جمله بیماری MS (Lowe, 2008)، اسکیزوفرنی (Zhou, 2008)، ADHD (Li, 2002; Tian, 2006; Zang, 2007)، آلزایمر زود هنگام (Wu, 2009). این سری تحقیقات نشان می‌دهد که مقادیر دامنه نوسانات فرکانس پایین (ALFF) و ارتباطات عملکردی می‌توانند به‌عنوان معیار و ابزار قوی برای بررسی عملکرد نامناسب مغز به‌کار گرفته شوند و در این صورت امکان تشخیص زود هنگام تغییرات پاتولوژیکی مغز نیز بهبود پیدا می‌کند.

مسأله اساسی که باید مورد توجه قرار گیرد آن است که آیا روش‌های مختلف آنالیز دادگان Rs-fMRI می‌توانند نشانه‌های واقعی و بالفعلی را برای تمایز بیماران پارکینسونی از افراد سالم استخراج کنند؟ برای بررسی این مسأله 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 بین‌ناحیه‌ای مورد استفاده قرار داده‌ایم. در این مقاله ما به‌صورت هدفمند بر روی مسأله تمایز بیماران پارکینسونی با استفاده از دادگان fMRI حالت

فیلتر میان‌گذر با بازه فرکانسی $0/08-0/01$ هرتز بر روی آن اعمال می‌شود تا اثرات دریافت فرکانس پایین و نوفه 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 همکارانش بر روی دادگان PET انجام شده است (Raichle, 2001).

۲-۳- آنالیز شباهت ناحیه‌ای (Regional Homogeneity)

ضریب تطبیقی کندال (KCC) برای اندازه‌گیری میزان شباهت یک سری زمانی در یک خوشه 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 خوشه تعریف می‌شوند و مقدار KCC که عددی بین ۰ و ۱ است به واکسلی که در مرکز خوشه قرار گرفته است، نسبت داده می‌شود. مقدار KCC مطابق فرمول زیر محاسبه شده است:

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

که در آن k تعداد سری‌های زمانی یک خوشه، 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 ReHoFMRI که توسط دکتر HE Yong (Yong) ارائه شده، استفاده شده است. برای پیاده‌سازی ReHo تمامی مراحل پیش‌پردازش به‌جز 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

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

یک از تصاویر $120 \times 50 \times 64 \times 64$ 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 $182 \times 218 \times 182$ دریافت شده و به فرمت Nifti ذخیره شده‌اند.

۲-۲- پیش‌پردازش تصاویر

پیش‌پردازش تصاویر با استفاده از ابزارهای موجود در نرم‌افزار FSL 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 از بین بردن اثرات ناشی از عدم پایداری گشتاور مغناطیسی پویا حذف شده‌اند. همچنین هنجارسازی کردن اندازه شدت تصاویر، تصحیح زمان پویاها و تصحیح حرکت سر نیز با منطبق کردن پویاها 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 وضوح بالای ساختاری انتقال داده شده و سپس تصاویر وضوح بالا با ۱۲ درجه آزادی به فضای اطلس استاندارد مؤسسه عصب‌شناسی مونترآل (MNI) انتقال داده شده‌اند. در نهایت دادگان با استفاده از نرم‌افزار spm8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) با فیلتر پایین‌گذر گوسی با (full width at half maximum) ۶ میلی‌متر هموار شده‌اند.

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

۳-۲- آنالیز دادگان

۳-۱- آنالیز دامنه نوسانات فرکانس

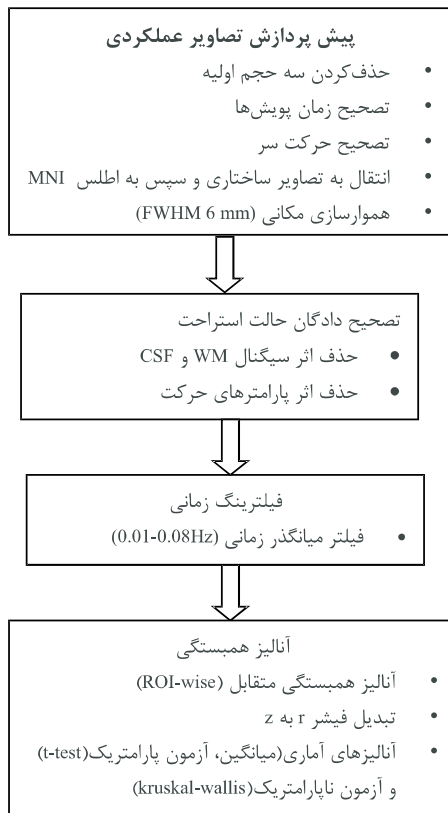
پایین (ALFF)

Biswal و همکارانش نشان دادند که بازه فرکانسی حاوی اطلاعات مفید در نوسانات سیگنال BOLD در محدوده $0/08-0/01$ هرتز قرار گرفته است (Biswal, 1995; Lowe, 1998). در آنالیز ALFF، سری زمانی fMRI با استفاده از تبدیل فوری سریع (FFT) به حوزه فرکانس برده شده و

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{X_1 X_2} \sqrt{\frac{2}{n}}} \quad (5)$$

$$S_{X_1 X_2} = \sqrt{\frac{S_{X_1}^2 + S_{X_2}^2}{2}} \quad (6)$$

در شکل (۳-۱) نمودار جعبه‌ای مراحل استخراج همبستگی عملکردی نشان داده شده است.



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

۳-۴- انتخاب نواحی مورد نظر

با توجه به مدل ارتباطی معرفی شده توسط Galvan و Wichmann (2008) دو ناحیه کلی که در بیماری پارکینسون تحت تأثیر قرار می‌گیرند، ناحیه حرکتی و هسته‌های قاعده‌ای هستند. با توجه به این نکته هشت ROI انتخاب و ماسک مربوط به هر یک از نواحی استخراج شده است. در جدول (۳-۱) 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 به‌عنوان پیش‌فرض از قبل مشخص شوند. سری زمانی مرجع، به‌صورت میانگین سری‌های زمانی موجود در ناحیه محاسبه می‌شود (Cordes, 2001).

یکی از مهم‌ترین مراحل پیش‌پردازش در آنالیز همبستگی حالت استراحت حذف اثرات و عوامل مزاحم است. بدین منظور هشت عامل تداخلی شامل میانگین سری‌های زمانی نواحی WM و CSF به‌علاوه شش سری زمانی بیان‌کننده حرکت سر با کمک ابزار MCFLIRT در FSL 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:

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

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 نام، $n=8$ و $1 < i < n$ 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 z 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 student t در یک گروه و 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 به‌طور کامل متفاوت بین دو گروه سالم و بیمار را نشان می‌دهند.

۴- نتایج

۴-۱- نتایج شاخص‌های درون ناحیه‌ای

روش‌های ALFF و ReHo دو معیار اندازه‌گیری بر مبنای واکنش هستند که تغییرات این مقادیر درون نواحی مختلف به‌عنوان شاخص‌های درون ناحیه‌ای در این مقاله مورد استفاده قرار گرفته‌اند. شکل (۴-۱) 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 به‌جز R-HIPP معنادار نیستند.

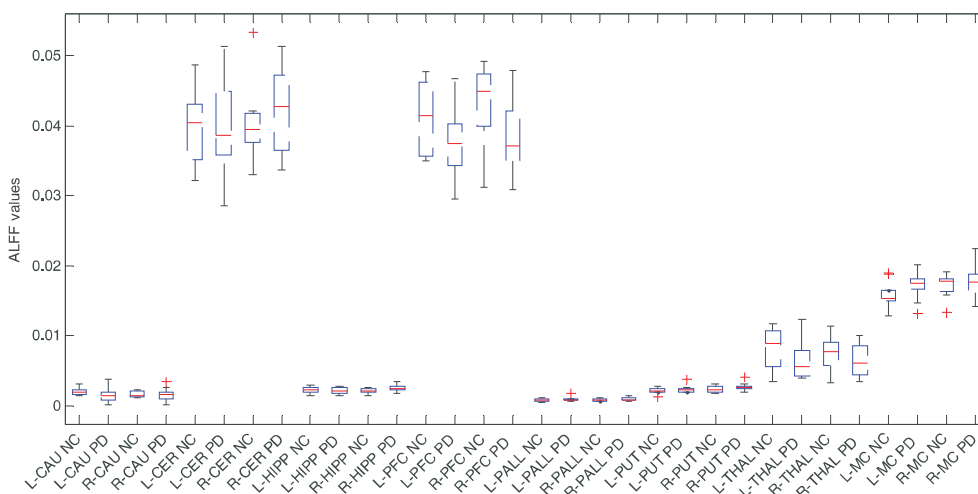
همچنین تغییرات میانگین و واریانس مقادیر ReHo در شانزده ناحیه به‌ترتیب برای افراد سالم و بیمار شکل (۴-۲) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که نواحی CER و PFC و بعد از آنها MC دارای بیشترین مقادیر ReHo می‌باشند. نتایج آنالیز بین گروهی t-test برای هیچ‌یک از نواحی مقدار معناداری را نشان نمی‌دهد.

ماسک مربوط نواحی به‌صورت زیر بوده است:

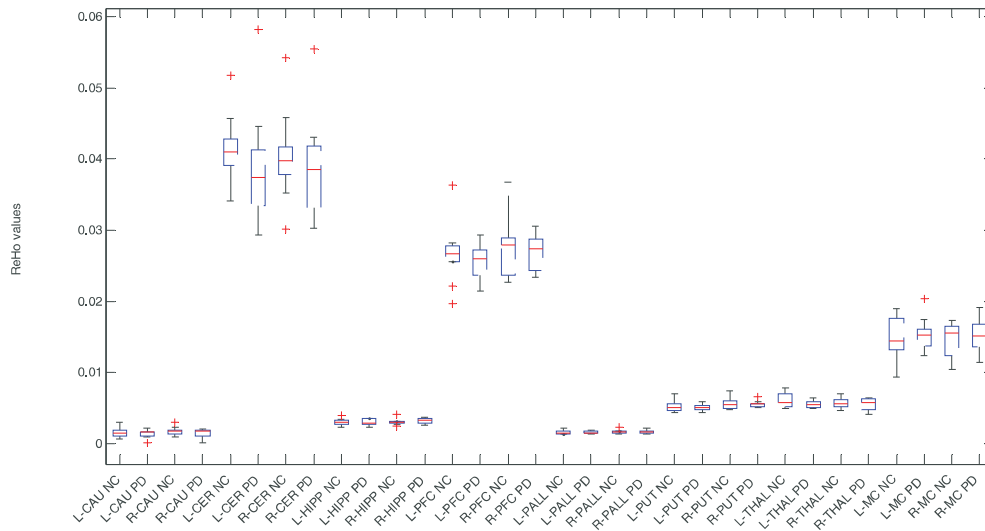
- استخراج ماسک مربوط به هر یک از نواحی با استفاده از اطلس‌های موجود در نرم‌افزار FSL.
- تفکیک ماسک‌ها به دو بخش در نیمکره راست و چپ مغز با استفاده از دستوره‌های fslmaths در محیط FSL
- دودویی کردن ماسک‌های استخراج‌شده با آستانه ۰/۵۰

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

نام اختصاری	ناحیه مورد نظر (ROI)
THAL	تالاموس (Thalamus)
CAU	کودیت (Caudate)
PUT	پوتامن (Putamen)
PALL	پالیدوم (Pallidum)
HIPP	هیپوکمپوس (Hippocampus)
PFC	کورتکس پیشانی (PreFrontal Cortex)
CER	مخچه (cerebellum)
MC(M1+PMC+SM A)	کورتکس حرکتی (primary motor cortex+ Premotor cortex+ Supplementary motor area)cortex



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



(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 قابل توجه است:

- در گروه بیمار همبستگی معنادار منفی بین CER و نواحی واقع در هسته‌های قاعده‌ای (PUT, CAU, THAL, PALL) وجود دارد، در حالی که رابطه بین CER و هسته‌های قاعده‌ای 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. این نتیجه نشان‌دهنده اختلال در عملکرد متعادل مغز در حالت استراحت است که می‌تواند از جمله عوامل تأثیرگذار در مشکلات بالینی بیماران پارکینسونی مانند ترمور محسوب شود (Hong, 2007). نتایج آزمون بین گروهی با مقادیر $t=3.86$ و $p=0.001$ در ارتباط بین CER و PUT و مقادیر $t=3.43$ و $p=0.003$ در ارتباط بین CER و PALL در نیمکره چپ این مسأله را تأیید می‌کند.
- در گروه سالم همبستگی مثبت معنادار بین نواحی واقع شده در هسته‌های قاعده‌ای مانند THAL, PUT 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

۴-۲- نتایج شاخص بین‌ناحیه‌ای

جهت آنالیز ارتباطات عملکردی دادگان fMRI از یک فیلتر میان‌گذر ($0.08-0.1$ هرتز) عبور داده شدند. همچنین با توجه به وجود پالس‌های موجود در بخش سفید و مایع مغزی-نخاعی (CSF)، به‌عنوان عوامل مزاحم در آنالیزها، میانگین سیگنال BOLD در ناحیه CSF و WM به‌علاوه 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 به‌دست 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 (۴-۱) و (۴-۲) مقادیر میانگین همبستگی در گروه سالم و بیمار به همراه جزئیات آزمون t داخل گروهی و بین گروهی به‌ترتیب 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

- مقادیر $t=-2.17$ و $p=0.044$ در ارتباط بین CAU و THAL در نیمکره راست مؤید این مسأله است.
- PFC دارای ارتباط منفی قوی با PUT و THAL در گروه سالم است درحالی که این ارتباطات در بیماران کاهش پیدا می کند.
- MC در هر دو گروه و در هر دو نیمکره با THAL همبستگی معنادار منفی دارد.
- در گروه سالم HIPP ارتباط معنادار با PUT ندارد درحالی 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 می رسد که می تواند مرکز ارتباطات در بیماران نسبت به افراد سالم محسوب شود.

جدول (۴-۱): میانگین مقادیر همبستگی و نتایج آزمون های آماری گروهی، شبکه نواحی درگیر در بیماری پارکینسون در نیمکره چپ

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

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

شماره	نواحی نیمکره راست		گروه افراد سالم		گروه بیماران پارکینسونی		نتایج آزمون بین گروهی		
	ناحیه ۱	ناحیه ۲	میانگین مقادیر همبستگی	مقدار p در گروه	میانگین مقادیر همبستگی	مقدار p در گروه	مقدار T	مقدار p	آزمون ناپارامتری (kruskal-wallis)
1	R_CAU	R_CER	-0.151±0.076	0.123	-0.230±0.107	0.023	0.663	0.559	0.405
2	R_CAU	R_HIPP	-0.070±0.023	0.336	-0.057±0.035	0.670	-0.095	0.947	0.820
3	R_CAU	R_MC	-0.131±0.080	0.243	-0.239±0.084	0.042	0.748	0.477	0.364
4	R_CAU	R_PALL	-0.138±0.114	0.148	0.155±0.109	0.149	-2.233	0.040	0.082
5	R_CAU	R_PFC	0.064±0.036	0.289	0.072±0.033	0.599	-0.076	0.944	0.289
6	R_CAU	R_PUT	0.144±0.099	0.105	0.228±0.068	0.015	-0.772	0.476	0.496
7	R_CAU	R_THAL	0.019±0.096	0.871	0.308±0.148	0.006	-2.170	0.043	0.050
8	R_CER	R_HIPP	0.048±0.034	0.564	-0.131±0.101	0.057	1.779	0.096	0.130
9	R_CER	R_MC	-0.106±0.069	0.131	0.120±0.097	0.185	-2.134	0.047	0.066
10	R_CER	R_PALL	0.140±0.057	0.074	-0.220±0.079	0.054	3.083	0.009	0.010
11	R_CER	R_PFC	-0.257±0.105	0.004	-0.269±0.106	0.021	0.101	0.816	0.820
12	R_CER	R_PUT	0.042±0.050	0.650	-0.237±0.075	0.026	2.225	0.036	0.041
13	R_CER	R_THAL	-0.184±0.027	0.013	-0.287±0.077	0.005	1.036	0.283	0.198
14	R_HIPP	R_MC	-0.098±0.076	0.349	-0.045±0.039	0.569	-0.403	0.676	0.545
15	R_HIPP	R_PALL	0.065±0.035	0.484	0.165±0.096	0.148	-0.702	0.552	0.405
16	R_HIPP	R_PFC	-0.217±0.106	0.037	-0.124±0.068	0.227	-0.721	0.528	0.405
17	R_HIPP	R_PUT	0.108±0.066	0.316	0.291±0.106	0.009	-1.307	0.290	0.130
18	R_HIPP	R_THAL	0.043±0.019	0.600	0.156±0.111	0.305	-0.730	0.517	0.364
19	R_MC	R_PALL	-0.183±0.023	0.014	-0.188±0.065	0.062	0.041	0.895	0.909
20	R_MC	R_PFC	0.078±0.097	0.557	0.055±0.085	0.614	0.163	0.899	0.820
21	R_MC	R_PUT	-0.156±0.085	0.077	-0.081±0.075	0.198	-0.782	0.416	0.545
22	R_MC	R_THAL	-0.218±0.032	0.003	-0.277±0.091	0.006	0.639	0.499	0.496
23	R_PALL	R_PFC	-0.231±0.073	0.005	-0.067±0.099	0.504	-1.360	0.237	0.173
24	R_PALL	R_PUT	0.597±0.068	9 e-05	0.647±0.014	3 e-05	-0.586	0.596	0.496
25	R_PALL	R_THAL	0.515±0.059	3 e-05	0.521±0.134	0.002	-0.050	0.627	0.226
26	R_PFC	R_PUT	-0.284±0.075	0.006	-0.112±0.090	0.287	-1.372	0.196	0.198
27	R_PFC	R_THAL	-0.094±0.035	0.193	-0.117±0.014	0.257	0.196	0.802	0.939
28	R_PUT	R_THAL	0.363±0.077	0.003	0.418±0.099	0.003	-0.429	0.633	0.449

۳-۴- نتایج طبقه‌بندی

به ماتریس متقارن مقادیر همبستگی عملکردی، ۲۸ (۲/۸×۷) مقدار همبستگی متقابل به‌عنوان شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای در نظر گرفته شده‌اند. بنابراین کل ویژگی‌ها شامل شانزده مقدار میانگین ALFF، شانزده مقدار میانگین 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) متمایزکننده‌ترین ویژگی‌ها بین دو گروه را انتخاب کرده و به‌عنوان ورودی طبقه‌بندی‌کننده استفاده کرده‌ایم. نتایج روش انتخاب ویژگی به همراه مقادیر T و P آنها در جدول (۴-۳) نشان داده شده

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 Rs-fMRI از مقادیر ویژگی در همهٔ واکسل‌ها استفاده نشده است؛ بلکه میانگین مقادیر ALFF و ReHo برای واکسل‌های درون نواحی مورد نظر به‌عنوان شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای محاسبه شده‌اند. همچنین با توجه

۵- بحث و نتیجه گیری

در پژوهش‌های اخیر برای بررسی وضعیت مغز در بیماری‌های مختلف، آنالیز دادگان حالت استراحت fMRI مورد 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 درون ناحیه‌ای و بین ناحیه‌ای جهت طبقه‌بندی بیماران و افراد سالم مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

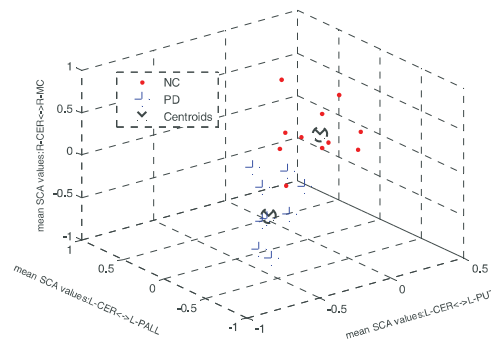
با وجود آن که آنالیزهای حالت استراحت قابلیت این را دارند که عملکرد غیرصحيح مغز را دقیق تر نشان دهند، اما تاکنون به دلیل آنکه عمده آسیب‌های بیماری پارکینسون مربوط به حرکت است، بیشتر پژوهش‌گران به بررسی فعالیت عصبی مغز در حالت انجام عمل خاص روی آورده‌اند و فقط تعداد کمی از تحقیقات به بررسی دادگان fMRI 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 غیرصحيح 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 درون ناحیه‌ای و ویژگی‌های بین ناحیه‌ای. از جنبه شاخص‌های درون ناحیه‌ای، ویژگی دامنه نوسانات فرکانس پایین سیگنال Rs-fMRI پیشنهاد شده است. در این روش میانگین جذر طیف توان بازه فرکانسی ۰/۰۸-۰/۰۱ 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 درون ناحیه‌ای شباهت مکانی را اندازه‌گیری می‌کند؛ با این فرض که یک سری زمانی حداقل در یک خوشه دارای عملکرد هماهنگ با بقیه سری‌های زمانی است. نمایش میانگین و واریانس مقادیر ALFF و ReHo در شانزده ناحیه و در هر دو گروه سالم و بیمار نشان می‌دهد که نواحی CER و 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 طبقه‌بندی‌کننده با استفاده از شانزده ویژگی انتخابی و خوشه‌بندی Kmeans در شکل (۴-۳) نشان داده شده است. این شکل یک نمایش سه‌بعدی از سه ویژگی اول است. دقت این طبقه‌بندی‌کننده ۰/۸۵، مشخصه امتیاز آن ۰/۸۹ و ضریب جکارد که توسط Sneath (1957) معرفی شده است برابر ۰/۷۵ بوده است. این نتایج که برای نخستین بار از روی ویژگی‌های دادگان Rs-fMRI ارائه می‌شود، قابلیت متمایزکنندگی شاخص‌های پیشنهادی را که با سه روش مختلف استخراج شده‌اند، نشان می‌دهد.

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

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 (۴-۳): نمایش سه‌بعدی از نتیجه طبقه‌بندی‌کننده براساس سه ویژگی اول

مجله SID



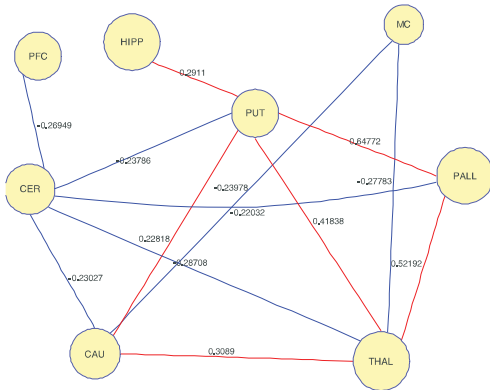
دیگر نواحی هسته‌های قاعده‌ای در هر دو نیمکره دارد. این نتیجه نشان‌دهنده اختلال در عملکرد متعادل مغز در حالت استراحت است که می‌تواند از جمله عوامل تأثیرگذار در مشکلات بالینی بیماران پارکینسونی مانند ترمور محسوب شود. سوم آن‌که PFC دارای ارتباط منفی قوی با PUT و THAL در گروه سالم است در حالی که این ارتباطات 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 اطلاعات بین نواحی مختلف مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این مسأله هم عامل ایجاد نقص‌های عملکردی اولیه و هم اختلالات شناختی مراتب 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. در نتیجه 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 کندی حرکت نقش دارد (Hong, 2007).

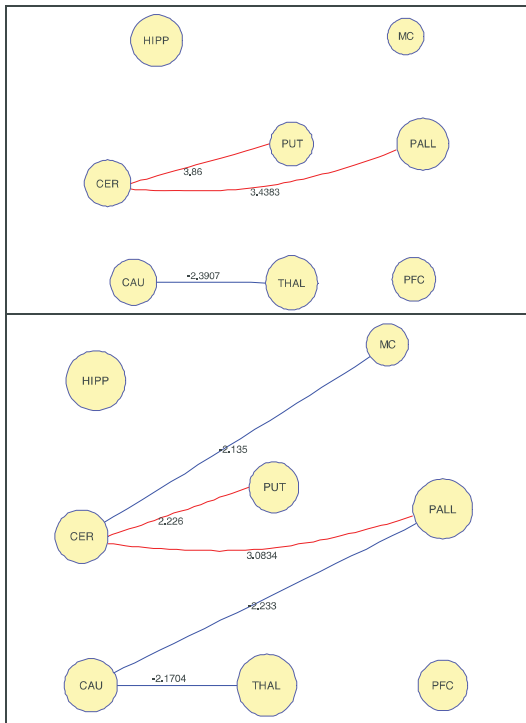
مقایسه آماری شاخص‌های درون‌ناحیه‌ای و بین‌ناحیه‌ای نشان می‌دهد که همبستگی عملکردی بین L-CER و L-PUT متمایزکننده‌ترین ویژگی در کل ویژگی‌ها بین بیماران و افراد سالم بوده است. با توجه به نتایج جدول (۳-۴) متمایزکننده‌ترین ویژگی‌ها غالباً مربوط به آنالیز CCA هستند. این نتیجه نشان می‌دهد که در بیماران پارکینسونی شاخص‌های بین‌ناحیه‌ای 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 دقت 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. به دلیل آنکه پوتامن نقش حیاتی در انجام حرکات دارد، افزایش همبستگی آن با مخچه به منزله انجام‌دادن 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 متقابل به‌عنوان شاخص بین ناحیه‌ای انتخاب شده است. در آنالیز همبستگی عملکردی اگر بین نواحی مختلف در سیگنال BOLD حالت استراحت همزمانی و هماهنگی 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 عمده‌تر مرتبط با حرکت انتخاب و همبستگی با رویکرد ناحیه‌ای محاسبه شده است. همبستگی با رویکرد ناحیه‌ای امکان بررسی شبکه عملکردی مغز و تعیین ارتباطات بین نواحی را بر اساس 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 آن‌که 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. به دلیل 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 نمایان‌گر دلایل عدم آمادگی بیماران برای حرکت است (Helmich, 2010). دوم آن‌که در گروه سالم همبستگی مثبت معنادار بین نواحی موجود در هسته‌های قاعده‌ای به‌جز CAU وجود دارد، در حالی که در بیماران پارکینسونی CAU همبستگی مثبت با

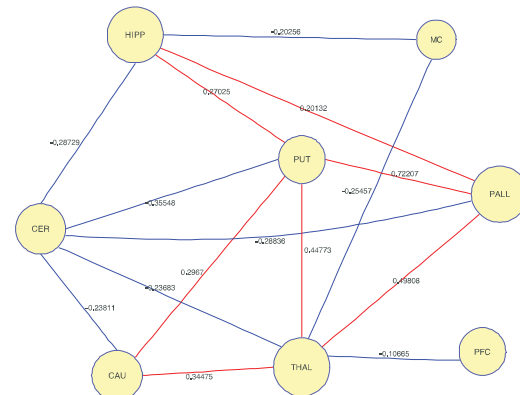
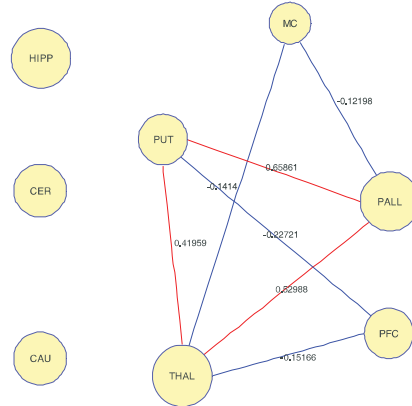


شکل (۴-۵): شبکه ارتباطات عملکردی نواحی نیمکره راست در افراد سالم (بالا) و بیماران پارکینسونی (پایین). اعداد روی خطوط بیان گر مقدار همبستگی عملکردی است. ارتباطات منفی با رنگ آبی و ارتباطات مثبت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.

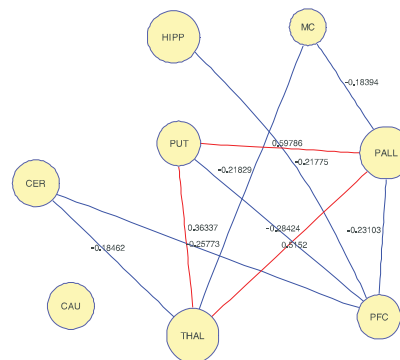


شکل (۴-۶): مقایسه آماری شبکه ارتباطات عملکردی بین افراد سالم و بیماران در نواحی نیمکره راست در نیمکره چپ (بالا) و نیمکره راست (پایین). اعداد روی خطوط بیان گر مقدار T مقایسه بین دو گروه هستند. ارتباطات منفی با رنگ آبی و ارتباطات مثبت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.

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 به‌عنوان ابزار مهمی برای بررسی تغییرات عملکردی در حالات مختلف مغز و یا در بیماری‌ها به‌کار گرفته شوند.



شکل (۴-۷): 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.



دو فصلنامه

شماره ۲ پیاپی ۲۲
پروداز و داده‌ها

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., Jauhiainen 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., Antonino 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., Sakaie 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.

سپاس‌گزاری

با تشکر فراوان از جناب آقای دکتر مجتبی زارعی از مرکز تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی مغز دانشگاه آکسفورد به دلیل در اختیار قراردادن داده‌گان حالت استراحت بیماری پارکینسون که در این مقاله مورد استفاده قرار گرفت.

مراجع

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.

Damoiseaux 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., Drobnjak 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.



مهديه قاسمی مدرک کارشناسی را در سال ۱۳۸۲ و کارشناسی ارشد را در سال ۱۳۸۴ در رشته مهندسی پزشکی بیوالکترونیک از دانشگاه صنعتی امیرکبیر تهران اخذ کرده 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 داده‌گان تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI)، ارتباطات عملکردی و تأثیری مغز و آنالیزهای آماری سیگنال است. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

m.ghasemi@neyshabur.ac.ir



علی محلوچی فر در مقطع کارشناسی مهندسی برق از دانشگاه تهران فارغ‌التحصیل شده و کارشناسی ارشد خود را در رشته برق، گرایش الکترونیک دیجیتال 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 فراصوت و پردازش تصویر است. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

mahlooji@modares.ac.ir