

ارائه راهکاری جهت تشخیص بیماری MS با استفاده از ابزارهای شبکه ارتباطات کارکردی پویای مغز و شبکه عصبی هوشمند به کمک داده‌های آزمایشگاهی

مسعود خالیدی^۱، فاضل فیض‌الهی^۲، مریم بهبودی^۳، سیروس جلیلی^۴، میثم سیاه منصوری^۵

^۱ کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، masoudkhaledielec@gmail.com

^۲ کارشناسی ارشد مهندسی برق، گروه کنترل، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، f.feizollahi@modares.ac.ir

^۳ استادیار، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، m.behboudi@srbiau.ac.ir

^۴ استاد، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، cjalili@kums.ac.ir

^۵ استادیار، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، meysam.smansoori@kums.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۶

ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۱۰

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴

چکیده: در بیماری MS، آسیب‌های وارد شده به فیبر عصبی در داده‌های ساختاری به خوبی قابل تشخیص نیست. لذا استفاده از داده‌های ساختاری به تنهایی، موجب پنهان ماندن بیماری می‌شود. این مطلب نشان‌گر اهمیت داده‌های کارکردی در تشخیص زودهنگام بیماری است. در این مقاله به بررسی داده‌های fMRI برای دو گروه سالم و بیمار به کمک ابزارهای شبکه ارتباطات کارکردی و شبکه عصبی پرداخته می‌شود. با توجه به اختلال شناختی ناشی از ضایعات ساختاری در مراحل اولیه بیماری، ارائه مدل ارتباطات کارکردی امکان ارزیابی تغییرات مشخصه‌های توپولوژی مغز را فراهم می‌کند. برای این منظور، تعداد ۶۰ سوژه شامل ۳۰ نفر سالم و ۳۰ نفر بیمار در بازه سنی ۲۰ تا ۶۰ سال با دوره بیماری با میانگین ۳۰ ماه و با تعداد حملات متغیر انتخاب شده‌اند. در ادامه یک دیکشنری کامل با حضور سری‌های زمانی داده‌های هر دو گروه استخراج شده و در نهایت، مفهوم ساختار مازولار از وزن‌های پراکنده برای بیان ارتباطات نواحی مختلف مغز به کار گرفته شده است. بررسی نتایج نشان داد که در کل تعداد ۵۷ ناحیه ROI از هر دو گروه افراد سالم و بیمار محاسبه شده که از بین ۵۷ ناحیه به دست آمده، تنها ۱۶ ناحیه در میان دو گروه سالم و بیمار مشترک است.

کلمات کلیدی: بیماری MS، داده‌های تصویربرداری fMRI، شبکه ارتباطات کارکردی پویای مغز، شبکه عصبی هوشمند.

Proposing a solution for diagnosing MS disease using dynamic functional brain connectivity tools and intelligent neural network by experimental data

Masoud Khaledi, Fazel Feizollahi, Maryam Behboudi, Cyrus Jalili, Meysam Siyah Mansoori

Abstract: In MS disease, the damage imposed on the nerve fiber in structural data is not well detectable. Therefore, relying solely on structural data can lead to the concealment of the disease. This indicates the importance of functional data in the early diagnosis of MS disease. This article examines the analysis of fMRI data for two groups, healthy and MS patients, using dynamic functional brain connectivity tools and intelligent neural networks. Due to cognitive impairment caused by structural damage in the early stages of the disease, presenting a dynamic functional connectivity network model provides the ability to evaluate changes in the topological characteristics

of the brain. To this end, a total of 60 subjects, including 30 healthy individuals and 30 patients aged 20 to 60 years, and disease duration ranging from 8 to 60 months with a mean of 30 months, and variable attack numbers, were selected. Subsequently, a complete dictionary with the time series of data from both two groups was extracted and finally, the modular structure concept from sparse weights was used to express the relationships between different brain regions. Reviewing the results showed that a total of 57 ROI regions from both healthy and patient groups were calculated out of which only 16 regions were common between the two groups.

Keywords: MS disease, fMRI imaging data, dynamic functional brain connectivity network, intelligent neural network.

۱- مقدمه

در بیماری MS، سیستم ایمنی بدن به بخشی از مغز تحت عنوان میلین^۱ حمله می‌کند [۱]. میلین ماده‌ای است که به عنوان عایق در اطراف رشته‌های عصبی قرار گرفته است. این حمله موجب خوردگی و تخریب میلین و در نتیجه کاهش سرعت انتقال پیام و آسیب عصبی می‌گردد. روند پیشرفت بیماری MS اغلب آهسته و طی چند سال می‌باشد. کسانی که تحت درمان قرار نگیرند، ممکن است دچار اختلالات حرکتی شوند. این در حالی است که افرادی که دارای فرم‌های شدید پیش‌رونده از این بیماری هستند، ممکن است دچار آسیب‌هایی نظیر ذات‌الریه شوند [۲] و [۳]. در اوایل بیماری MS، آسیب‌های واردشده به فیبر عصبی در داده‌های ساختاری برخلاف داده‌های کارکردی به خوبی قابل تشخیص نیست. لذا استفاده از داده‌های ساختاری به تنهایی، موجب پنهان ماندن بیماری و پیشرفت آن تا مراحل بعدی می‌شود. این مطلب بیان‌گر اهمیت داده‌های کارکردی در تشخیص زودهنگام بیماری MS است. شیوه fMRI بهترین گزینه برای بررسی ناهنجاری‌های عملکردی به وجود آمده در نواحی مختلف مغز با تفکیک مکانی بالا است [۴]. از آنجا که به نظر می‌رسد تغییرات ارتباطی وابسته به آسیب‌شناسی مغز در بیماری MS تا حد زیادی با اختلالات شناختی همبستگی داشته باشند، تصور می‌شود که ارائه مدل جامع از شبکه ارتباطات کارکردی پویای مغز می‌تواند شاخص خوبی از پیشرفت بیماری ارائه دهد.

طی چند سال اخیر، بخش عمده‌ای از مطالعات به طور گسترده آنالیز سری‌های زمانی و fMRI حالت استراحت را برای بررسی تغییرات فعالیت‌های مغز در انواع بیماری‌های عصبی از جمله MS به کار گرفته‌اند و این در حالی است که منشاء عصبی واقعی نوسانات فوکانس پایین در سیگنال‌های fMRI هنوز کاملاً شناخته نشده است [۵]. بنابراین، برخی از همبستگی‌های مشاهده شده در سیگنال حالت استراحت داده‌های fMRI ممکن است مربوط به آسیب افکت‌های فیزیولوژیکی باشد. از سوی دیگر، بیشتر دانسته‌های بشر در مورد عملکرد مغز از مطالعاتی حاصل می‌شود که تغییر فعالیت نورونی مغز را به یک محرک بیرونی و یا در هنگام انجام فعالیت فیزیکی یا ادراکی مشخص، مورد بررسی قرار می‌دهند. با این

وجود، توجه کمتری به طور مستقیم به ارزیابی توپولوژی شبکه مغز ساخته شده از داده‌های fMRI در هنگام انجام یک وظیفه شناختی، شده است [۶]. از این رو، موضوع این مقاله، بررسی سیگنال‌های مغز در حالت انجام یک وظیفه شناختی می‌باشد. در این راستا، با استفاده از راهکارهای مختلف استخراج ارتباطات کارکردی پویا و ترکیب آن با بحث سری‌های زمانی داده‌های fMRI شبکه ارتباطی در بیماران مبتلا به MS با شبکه ارتباطی افراد سالم در حال اجرای یک وظیفه شناختی طراحی شده مشخص مورد مقایسه قرار گرفته است.

به منظور درک بهتر بیماری MS جهت تسهیل در پیشگیری، تشخیص و درمان این بیماری در مراحل اولیه آن، در سال‌های اخیر کارهای قابل توجهی مبتنی بر روش‌های تصویربرداری عصبی در هر دو زمینه ساختاری و عملکردی ارائه شده است به این امید که وجه تمایز افراد سالم و مبتلا به بیماری MS از این نظر مشخص شود [۷]. در مرجع [۸]، مطالعه‌ای در مورد ارتباطات کارکردی مربوط به تغییرات ماده سفید درون شبکه حافظه-کاری در مراحل اولیه بیماری MS انجام گردیده است. این گروه به این نتیجه رسیده‌اند که ارتباطات کارکردی بیماران در مراحل اولیه MS، درون شبکه حافظه-کاری بسته به وسعت آسیب بافت ماده سفید تغییر یافته است. در مرجع [۹] به الگوهای قابل بازتولیدی از فعالیت مغزی در نقاط خاصی از مغز دست یافتند. مرجع [۱۰] به مطالعه‌ای در مورد ارتباطات کارکردی و مؤثر پرداخته است که در آن به این نتیجه رسیده‌اند که برخلاف ارتباطات آناتومیکی که مرتبط با ارتباطات فیزیکی مغز هستند، ارتباطات کارکردی مربوط به الگوهای مشابه فعال‌سازی در نواحی مختلف مغزی بدون توجه به ارتباط فیزیکی آنها می‌باشد.

در سال‌های اخیر، تغییرات ارتباطات کارکردی پویا مورد توجه بسیاری از پژوهشگران بوده است، به طوری که کارهای زیادی در حوزه ارتباطات کارکردی به ارتباطات کارکردی پویا اختصاص یافته است. در مرجع [۱۱]، تغییرات در شدت و جهت ارتباطات کارکردی مشاهده شده است. پژوهشگران بر این باور هستند که اطلاعات زمان-متغیر می‌توانند جهت درک ویژگی‌های اساسی شبکه‌های مغزی به کار روند. به عنوان مثال، آلن^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مرجع [۱۲]، چانگ^۳ و همکاران

³ Chang

¹ Myelin

² Allen

در سال ۲۰۱۳ در مرجع [۱۳]، تگلیازوچی^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مرجع [۱۴] و تامسون^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مرجع [۱۵] همبستگی‌های بین تغییرات در ارتباطات کارکردی حالت استراحت و داده‌های الکتروفیزیولوژیک ثبت شده را به علاوه داده‌های رفتاری، به طور همزمان ثبت نمودند و به این نتیجه رسیدند که این تغییرات منشاء نورونی دارند.

روش‌های متفاوتی برای برآورد همبستگی پویا وجود دارد. در اکثر پژوهش‌ها از روش پنجره متحرک استفاده شده است که می‌توان به آلن و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مرجع [۱۲]، چانگ و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مرجع [۱۶] و هندورکر^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مرجع [۱۷] اشاره نمود. در سال ۲۰۱۸، زنینگ فو^۴ و همکاران در مرجع [۱۸] دامنه دینامیکی نوسانات با فرکانس کم و روابط آن با ارتباط کارکردی پویا در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی را مورد بررسی قرار دادند که به این نتیجه رسیدند که دامنه نوسانات فرکانس کوتاه نواحی مغز در حالت استراحت به صورت بسیار شدیدی در حال نوسان هستند و این الگوهای دینامیکی در اسکیزوفرنی متغیر می‌باشند. همچنین، گزارش نمودند که دامنه دینامیکی نوسان فرکانس کم و DFC در آن مورد به طور چشم‌گیری همبسته می‌باشند.

در سال ۲۰۱۸، ماریا دیز^۵ و همکاران در مرجع [۱۹] وجود اختلالات مغزی کارکردی پویا را در بیماران پارکینسون دارای مشکلات شناختی خفیف گزارش دادند؛ در حالی که در بیماران پارکینسون بدون مشکلات شناختی چنین اختلالاتی را ثبت نموده بودند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که روش DFC می‌تواند برای درک اختلالات شناختی بیماران پارکینسون مفید واقع گردد. در سال ۲۰۱۸، پریجاس تیواری^۶ و همکاران در مطالعه [۲۰] به این نتیجه رسیدند که آسیب به ماده خاکستری قشر مغزی و تالاموس، افزایش کلی را در ارتباطات مغزی به همراه دارد. در حالی که آسیب به ماده سفید در ابتدا یک افزایش ارتباطات را به همراه کاهش کلی در پی دارد. شبیه‌سازی‌های این گروه نشان داد که توپولوژی و زمان آسیب ساختاری، فاکتورهای مهمی در تشریح ناهنجاری‌های کارکردی در MS می‌باشند.

لی^۷ و همکاران در مرجع [۲۱]، روش آنالیز آماری جدیدی را برای داده‌های fMRI به منظور غلبه بر ایرادات روش‌های داده‌محور متداول مانند ICA ارائه کرده‌اند. در این روش، جهت تجزیه سری‌های زمانی BOLD که دینامیک‌های مجزای مغزی شامل مؤلفه‌های سیگنالی مرتبط با وظیفه و غیرمرتبط با وظیفه را نشان می‌دهند، یک چارچوب داده‌محور بر اساس مدل خطی عمومی (GLM^۸) پراکنده ارائه شده است. این روش، نداشت

پارامتری آماری (SPM) را با یادگیری دیکشنری پراکنده برای آنالیز داده‌محور fMRI ترکیب می‌کند. روش ارائه شده قادر است ماتریس طراحی تطبیقی مکانی^۹ و همچنین مؤلفه‌های پراکنده سیگنال را که دینامیک‌های عصبی هم‌زمان، یکپارچه و سازمان‌یافته به لحاظ عملکردی را نمایش می‌دهند، تخمین بزنند. برخلاف مدل GLM استاندارد که یک ماتریس از پیش تعریف‌شده را به عنوان ماتریس طراحی به کار می‌گیرد، مدل داده‌محور GLM پراکنده، ماتریس طراحی را به عنوان یک دیکشنری کلی مجهول فرض کرده است. با این تصور که اتم آن یک پاسخ عصبی عمدتاً غالب را در مجموعه کوچکی از دینامیک‌های عصبی هم‌زمان نشان می‌دهد. در این مطالعه، از میان روش‌های مختلف یادگیری دیکشنری از الگوریتم 'k-SVD' استفاده شده که به دلیل پیچیدگی محاسباتی این الگوریتم برای تعداد زیاد واکسل‌ها، تقریب کاهش نمونه‌ها^{۱۱} نیز اعمال شده است. روش ارائه شده روی چهار مجموعه از داده‌های fMRI به کار گرفته شده است. این مجموعه شامل داده‌های شبیه‌سازی شده، مجموعه داده‌های یک سوژه در حال اجرای یک وظیفه شنیداری با طراحی بلوکی، مجموعه داده‌های ثبت شده از چهار سوژه در حال اجرای وظیفه ضربه زدن با انگشت دست راست (RFT^{۱۲}) با طراحی بلوکی و طراحی وابسته به رخداد است. نتایج حاصل‌شده روی داده‌های شبیه‌سازی شده و واقعی fMRI نشان می‌دهند که روش ارائه‌شده در مقایسه با روش‌های ICA مکانی و زمانی بهتر می‌تواند با تغییرات منحصر به فرد انطباق یابد و الگوهای فعال‌سازی را صحیح‌تر استخراج نماید.

با این وجود، وی^{۱۳} و همکاران در مرجع [۲۲]، در پژوهش‌های خود به این موضوع اشاره داشته‌اند که قید پراکنده‌گی زمانی که در سطح فردی اعمال می‌شود، ناگزیر منجر به تغییرپذیری میان سوژه‌ای می‌شود؛ بنابراین، کارایی طبقه‌بندی کاهش می‌یابد. به همین دلیل، آن‌ها برای به دست آوردن شبکه‌های ارتباطاتی پراکنده، سری زمانی هر ناحیه را به عنوان یک نمایش خطی از سری زمانی دیگر نواحی که به لحاظ توپولوژیکی در میان همه افراد یکسان است را فرمول‌بندی کرده‌اند. در این فرمول‌بندی، به طور خاص نرم l_1 برای هر سوژه جهت فیلتر کردن ارتباطات کم‌اهمیت اعمال شده است تا شبکه‌های پراکنده حاصل شود. یک قید گروهی^{۱۴} نیز توسط نرم l_2 اعمال شده است تا ارتباطات غیر صفر ثابتی را در میان سوژه‌ها ایجاد کند. این نمایش پراکنده با قید گروهی، شبکه‌های ارتباطات کارکردی پایداری به لحاظ توپولوژی تولید می‌کند که امکان مقایسه مستقیم بین افراد در طبقه‌بندی را فراهم می‌نماید. قید گروهی علاوه بر آن‌که توپولوژی شبکه را برای همه افراد یکسان می‌کند، در عین حال اطلاعات هر فرد را به واسطه مقادیر مختلف ارتباطاتی‌شان محفوظ نگاه می‌دارد. این مدل

⁸ Sparse General Linear Model⁹ Spatially Adaptive Design Matrix¹⁰ K-Singular Value Decomposition¹¹ Down-sampling¹² Right Finger Tapping Task¹³ Wee¹⁴ Group-Constraint¹ Tagliazucchi² Thompson³ Handwerker⁴ Zening Fu⁵ María Díez⁶ Prejaas Tewarie⁷ Lee

مرتبط با وظیفه را به طور هم‌زمان شناسایی کند. این شبکه‌ها همواره در سه گروه وجود دارند اما به روش‌های متفاوتی با افزایش شدت بیماری تحت تأثیر قرار گرفته‌اند.

یو^{۱۱} و همکاران در مرجع [۲۵]، مدل‌سازی شبکه را با در نظر گرفتن شدت ارتباطات به دست آمده از همبستگی پیرسون و شرط پراکندگی و اضافه کردن یک محدودیت مبتنی بر ساختار گروهی برای طبقه‌بندی افراد مبتلا به MCI بهینه‌سازی کرده‌اند. آن‌ها ارتباطات معنی‌دار بسیاری برای تفکیک دو گروه سالم و مبتلا به MCI با ارائه مدل خود بر اساس پراکندگی، ارتباطات حاصل شده از همبستگی پیرسون و ساختار گروهی جهت ساخت شبکه‌های مغز به دست آورده‌اند.

وانگ^{۱۲} و همکاران نیز در مرجع [۲۶]، مدل جدیدی را با ادغام دو قید پراکندگی و کم رتبه بودن^{۱۳} برای حفظ ساختار ماژولار شبکه مغز معرفی کرده‌اند. این مدل ساخت شبکه پیشنهادی، کارایی طبقه‌بندی بین بیماران مبتلا به افسردگی و افراد سالم را با استفاده از هشت ویژگی بهینه مبتنی بر گراف با صحت بالایی بهبود بخشیده‌اند.

مرجع [۲۷]، به این مبحث می‌پردازد که با وجود این که مطالعات زیادی در مورد ارتباطات کارکردی در بیماران MS انجام گردیده است، اما ارزیابی و برآوردی از ارتباطات FC و DFC با هم و ارتباط وابستگی آنها با شناخت^{۱۴} هنوز انجام نشده است. این مطالعه بر ارتباطات بین دو نیم‌کره^{۱۵} تمرکز کرده است و این در حالی است که در مطالعات پیشین نشان داده است که بین ارتباطات همسان آناتومیک و شناخت ارتباط وجود دارد. در پژوهش مذکور همچنین، ارتباطات کارکردی بین دو نیم‌کره در بیماری MS در روش حالت استراحت fMRI با استفاده از هر دو استراتژی ایستا و پویا و همچنین مقادیر ارتباطی آنها برای عملکرد سرعت پردازش مورد بررسی قرار گرفته است. IC عملکردی ایستا بین نواحی مورد نظر همسان با استفاده از همبستگی^{۱۶} ارزیابی گردیده است. برای IC پویا از یک روش پنجره لغزان به منظور کمی‌سازی تغییرات بین ROIهای همسان در طول زمان استفاده شده است. کاهش تقارن (هم زمانی) روش مگنتوانسفالوگرافی بین دو نیم‌کره در بیماران MS مشاهده گردیده است که احتمالاً بیان‌گر آن است که IC عملکردی ضعیف می‌تواند برای نارسایی‌های شناختی به عنوان یک بیومارکر در نظر گرفته شود.

با توجه به مراجع بررسی شده، طی چند سال اخیر بخش عمده‌ای از مطالعات به طور گسترده آنالیز سری‌های زمانی و fMRI حالت استراحت^{۱۷} را برای بررسی تغییرات فعالیت‌های مغز در انواع بیماری‌های عصبی از جمله MS به کار گرفته‌اند. منشأ عصبی واقعی نوسانات فرکانس پایین در

پیشنهادی برای شناسایی بیماران مبتلا به MCI اعتبارسنجی شده است. نتایج امیدوارکننده به دست آمده برتری مدل را در تشخیص بیماری، به ویژه حساسیت^۱ بالاتر آن را در مراحل اولیه آسیب‌شناسی مغز نشان داده است. بنابراین، در مطالعاتی که اخیراً انجام شده است، از نمایش پراکنده برای تجزیه و تحلیل سیگنال‌های fMRI و تشخیص فعال‌سازی استفاده شده است. این موضوع بر اساس این فرض که سیگنال fMRI هر واکسل به طور خطی از مؤلفه‌های پراکنده تشکیل شده است. پژوهش‌های قبلی، کدگذاری پراکنده را برای مدل‌سازی شبکه‌های ارتباطاتی کارکردی در مدالیت‌ها^۲ و مقیاس‌های مختلف به کار گرفته‌اند. با الهام از پژوهش‌های انجام گرفته، الوی^۳ و همکاران در مرجع [۲۳]، نشان داده‌اند که چگونه نمایش پراکنده می‌تواند برای شناسایی شبکه‌های کارکردی در یک روش مبتنی بر واکسل^۴ و در کل مقیاس مغز به کار رود. در پژوهش یادشده، روشی جدید و جایگزین برای شناسایی شبکه‌های کارکردی چندگانه^۵ به وسیله نمایش پراکنده سیگنال‌های fMRI مبتنی بر وظیفه برای کل مغز ارائه شده است. ایده اصلی پژوهش مذکور بر این اساس است که سیگنال‌های fMRI کل مغز یک سوژه در یک ماتریس داده بزرگ^۶ جمع‌آوری شده و سپس به یک ماتریس دیکشنری پایه فوق کامل^۷ و یک ماتریس وزن از طریق یک الگوریتم یادگیری دیکشنری آنلاین مؤثر^۸ تقسیم شوند. نتایج تجربی گسترده پژوهش فوق نشان داده است که روش ارائه شده می‌تواند شبکه‌های کارکردی چندگانه را کشف کند و این شبکه‌ها به خوبی می‌توانند در حوزه مکان، زمان و فرکانس بر اساس دانش فعلی مغز مشخص و تفسیر شوند.

الوی و همکاران در پژوهش دیگری در [۲۴]، رویکرد نوین جهت نمایش پراکنده گروهی^۹ داده‌های fMRI برای سه گروه از افراد ارائه کرده‌اند و تفاوت‌های فعالیت‌های عملکردی سیستماتیک را در بین آن‌ها ارزیابی نموده‌اند. به طور خاص در این رویکرد، یک دیکشنری مشترک از ادغام سیگنال‌های fMRI همه افراد سه گروه، آموزش دیده است. سپس ماتریس‌های وزن ضرایب (به نام نقشه آماری ضرایب^{۱۰} SCM) مرتبط با دیکشنری مشترک برای هر گروه به طور جداگانه به لحاظ آماری ارزیابی شده است. نتایج تجربی این پژوهش از طریق مقایسه‌های بین گروهی بر اساس تناظر ایجاد شده توسط دیکشنری مشترک، نشان داده شده است که استراتژی کدگذاری پراکنده گروهی و SCM می‌تواند به طور مؤثر مجموعه‌ای از نواحی و شبکه‌های مغزی که تحت تأثیر سطوح مختلف از شدت بیماری قرار گرفته‌اند را آشکار سازد. نتایج همچنین نشان داده‌اند که این روش مبتنی بر گروه داده محور می‌تواند شبکه‌های مغزی متنوع

¹⁰ Statistical Coefficient Map (SCM)

¹¹ Yu

¹² Wang

¹³ Low-Rank

¹⁴ Cognition

¹⁵ Interhemispheric Connections (IC)

¹⁶ Correlation

¹⁷ Resting state

¹ Sensitivity

² Modalities

³ Lv

⁴ Voxel-wise

⁵ Multiple Functional Networks

⁶ Big Data Matrix

⁷ Over-Complete

⁸ Effective Online Dictionary Learning Algorithm

⁹ Group-wise Sparse Representation

۲- متدولوژی

در این بخش ضمن ارائه روند داده‌گیری و شیوه‌نامه ثبت داده‌های fMRI، یک ابزار جدید و ترکیبی جهت تحلیل ارتباطات کارکردی پویای بیماران MS مبتنی بر داده‌های پردازش شده fMRI ارائه خواهد شد. این ابزار جدید، ترکیبی از روش‌های آنالیز آماری سری‌های زمانی مربوط به داده‌های fMRI و همچنین شبکه‌های عصبی هوشمند است. به بیان دقیق‌تر، هدف از به کار بردن روش‌های آنالیز آماری، تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI پیش پردازش شده در بخش قبلی و دلیل به کارگیری شبکه‌های عصبی، ایجاد یک شبکه هوشمند جهت مقایسه ارتباطات کارکردی پویای مدار پاپز بیماران MS و افراد سالم است.

۲-۱ روند داده‌گیری و شیوه‌نامه ثبت داده‌های fMRI

در این مقاله تعداد ۶۰ سوژه شامل ۳۰ نفر افراد سالم و ۳۰ نفر بیمار مبتلا به MS در بازه سنی ۲۰ تا ۶۰ سال با میانگین سنی و انحراف معیار 44.58 ± 10.5 سال، دوره بیماری بین ۸ تا ۶۰ ماه با میانگین ۳۰ ماه و با تعداد حملات متغیر انتخاب شده‌اند. همه بیماران مطابق معیارهای اصلاح‌شده مک دونالد^۱ [۲۸]، در مراحل اولیه بیماری MS و با تشخیص قطعی RRMS رتبه‌بندی شده‌اند. در این راستا به منظور ارزیابی و پیش‌بینی میزان ناتوانی بیماران مبتلا به MS از مقیاس وضعیت ناتوانی گسترش‌یافته (EDSS^۲) استفاده شده است. این روش سطوح ناتوانی را روی یک مقیاس درجه‌بندی ترتیبی از حالت نرمال (EDSS=۰) تا مرگ ناشی از MS (EDSS=۱۰) نمره‌گذاری می‌کند. در این میان، حالت EDSS=۶ مقیاسی اساسی و قابل توجه است که در این مقیاس، بیماران برای راه رفتن نیاز به کمک (عصا، چوب زیر بغل و ...) دارند. حالت EDSS=۹.۵ نیز آخرین نمره قبل از مرگ بیمار است. باید به این نکته اشاره داشت که بیماران مورد مطالعه در این مقاله با طول دوره تشخیص بیماری کمتر از ۵ سال و نمره EDSS کمتر از ۳.۵ در نظر گرفته شده‌اند. نکته قابل توجه دیگر این است که بیماران می‌بایست در زمان فرآیند آزمایش‌ها، در فاز حمله نباشند و حداقل ۳ تا ۴ هفته از آخرین زمان بستری شدن بیماران سپری شده باشد. همه سوژه‌هایی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، توسط متخصصان مغز و اعصاب از مرکز تصویربرداری امام خمینی واقع در تهران با در نظر گرفتن تمامی شرایط فوق انتخاب شده‌اند. ذکر این نکته ضروری است که آزمایش‌ها با اخذ رضایت‌نامه از بیماران جهت همکاری در این مقاله انجام شده است.

برای هر کدام از سوژه‌ها چندین آزمون از جمله آزمون مقیاس تجدید نظر شده حافظه و کسلر (WMS-R^۳)، زیرمجموعه‌هایی از آزمون مقیاس هوشی تجدید نظر شده و کسلر برای بزرگسالان^۴ شامل آزمون نماد رقم^۵ و طراحی بلوکی و همچنین آزمون استروپ^۶ برای ارزیابی عملکردهای

سیگنال‌های fMRI هنوز کاملاً شناخته نشده است. مسأله قابل توجه آن است که آیا نوسانات خود به خودی، اثر مستقیم فعالیت عصبی است و یا ناشی از پدیده‌های فیزیولوژیکی مانند حرکت قلب، تنفس و یا نوسانات رگ‌ها است. بنابراین، برخی از همبستگی‌های مشاهده شده در سیگنال حالت استراحت داده‌های fMRI ممکن است مربوط به آسیب افکت‌های فیزیولوژیکی باشد. از سوی دیگر، بیشتر دانسته‌های بشر در مورد عملکرد مغز از مطالعاتی حاصل می‌شود که تغییر فعالیت نورونی مغز را به یک محرک بیرونی و یا در هنگام انجام فعالیت فیزیکی یا ادراکی مشخص، مورد بررسی قرار می‌دهند. با این وجود، توجه کمتری به طور مستقیم به ارزیابی توپولوژی شبکه مغز ساخته شده از داده‌های fMRI در هنگام انجام یک وظیفه شناختی^۱ شده است. این موضوع به این دلیل اهمیت دارد که برخی از ویژگی‌های ارتباطاتی معین در طول اجرای یک وظیفه ممکن است در حالت استراحت آشکار نشوند. از این رو، اساس نتایج به دست آمده در این مقاله بر پایه داده‌های حاصل از انجام یک وظیفه شناختی بنا شده است. به طور خلاصه، می‌توان تفاوت مقاله حاضر با مراجع بررسی شده اخیر را در موارد زیر بیان کرد:

- ۱) ساخت شبکه ارتباطاتی کارکردی پویا با استفاده از آنالیز سری‌های زمانی و همچنین ارزیابی ساختار ماژولار شبکه‌های کارکردی پویای مغز؛
- ۲) به دست آوردن نمایش سری زمانی داده‌های fMRI برای دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS و ارائه دیکشنری مناسب برای هر دو گروه مورد مطالعه؛
- ۳) به کارگیری دو مشخصه مهم سری‌های زمانی و ساختار ماژولار برای ساخت شبکه ارتباطی کارکردی پویای مغز و ترکیب آن با شبکه‌های عصبی هوشمند به منظور شناسایی نواحی با اهمیت و ویژگی‌های معنی‌دار متمایزکننده بین دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS جهت تشخیص ارتباطات غیرطبیعی ایجاد شده از اختلالات شناختی؛
- ۴) طراحی و شبیه‌سازی شبکه عصبی هوشمند به منظور شناسایی شبکه ارتباطات کارکردی پویا برای افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS برای مجموعه داده‌های fMRI استفاده شده در این مقاله.

مقاله حاضر در چهار بخش تنظیم شده است. در بخش دوم، متدولوژی کار ارائه شده و روابط و بلوک دیاگرام‌های مربوط به روش کنترلی بیان شده است. در بخش سوم، نتایج شبیه‌سازی ارائه شده و در انتها بخش چهارم به نتیجه‌گیری اختصاص داده شده است.

^۵ Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

^۶ Symbol Digit

^۷ Stroop Test

^۱ Cognitive task

^۲ Revised McDonald Criteria

^۳ Expanded Disability Status Scale

^۴ Wechsler Memory Scale-Revised

تصحیح حرکت سر^{۱۳}، هموار کردن مکانی داده‌ها^{۱۴}، فیلتر کردن زمانی^{۱۵} و انطباق تصاویر عملکردی بر روی تصویر ساختاری هر فرد و سپس روی تصویر مغز استاندارد MNI^{۱۶} انجام گرفته است.

باید اشاره شود که یکی از مشکلات اصلی در فرآیند ثبت داده‌ها در این مقاله، دسترسی دشوار به سوژه‌های مبتلا به بیماری MS بود. زیرا از جامعه آماری اولیه، تعدادی از بیماران به دلیل مشکلاتی همچون سطح عملکردی شناختی بسیار پایین، عدم دسترسی به موقع به دلیل بُعد مسافت و ترس از قرار گرفتن در محیط MRI از ادامه کار حذف شدند. از طرف دیگر، برای برخی از سوژه‌ها به دلیل مشکلات فنی در فرآیند ثبت داده مانند حرکت اشتباه سر سوژه‌ها، مشکلات و خرابی‌های دستگاه MRI به دلیل عدم کالیبراسیون و همچنین وجود نویزهای محیطی، فرآیند ثبت داده‌ها برای چندین بار تکرار شد تا داده‌های مورد نظر حاصل گردد.

۲-۲ آنالیز آماری سری‌های زمانی داده‌های fMRI

در این بخش، برای همه سوژه‌ها (یعنی تعداد ۳۰ فرد مبتلا به بیماری MS و ۳۰ فرد سالم) سری زمانی هر واکسل مربوط به تصویر fMRI آن‌ها استخراج شده است. پس از آن، با استفاده از اطلس AAL، مغز هر سوژه به ۱۱۶ ناحیه تقسیم‌بندی شده است. به دنبال آن، با میانگین‌گیری از سیگنال‌های fMRI کلیه واکسل‌های درون هر ناحیه ROI^{۱۷}، رشته زمانی هر کدام از این ۱۱۶ ناحیه محاسبه شده است. در ادامه، سری‌های زمانی استخراج شده برای نماینده هر ناحیه به میانگین صفر و انحراف معیار ۱ نرمال‌سازی شده است. پس از آن، ماتریس داده سوژه k ام $(1 \leq k \leq 60)$ به صورت رابطه زیر تعریف شده است:

$$S_k \in \mathbb{R}^{t \times n} \quad (1)$$

در رابطه (۱)، t تعداد نمونه‌های زمانی (یا تعداد حجم‌های مغز هر سوژه) و n بیان‌گر تعداد نواحی (ROI) است. در نهایت، تمامی داده‌های مربوط به هر ۶۰ نفر سوژه در دو گروه سالم (S_{GHC}) و مبتلا به MS (S_{GMS}) در قالب یک مجموعه سیگنال بزرگ و به صورت ماتریسی به شکل رابطه زیر تشکیل می‌گردد:

$$([S_{GHC}, S_{GMS}]), S \in \mathbb{R}^{t \times N} \quad (2)$$

مختلف حافظه، مهارت‌های توجه و سرعت پردازش اطلاعات با استفاده از محرک‌های دیداری و شنیداری انجام شده است. این آزمون‌ها به بررسی اختلالات حوزه شناختی در بیماران مبتلا به MS کمک کرده و در بیماری‌های عصبی مختلفی تأیید شده‌اند. بیماران MS مورد مطالعه در این مقاله برای حافظه کامل^۱ نمرات بین ۶۷ تا ۱۱۲ (با میانگین نمره و انحراف معیار 92.25 ± 13.32)، برای حافظه کلامی^۲ نمرات بین ۶۵ تا ۱۰۳ (با میانگین نمره و انحراف معیار $118.1 + 90.37$)، برای شاخص تمرکز/توجه^۳ نمرات بین ۹۱ تا ۱۲۱ (با میانگین نمره و انحراف معیار $102.37 + 10.38$)، و برای توجه شنیداری نمرات بین ۴ تا ۱۰ (با میانگین نمره و انحراف معیار $1.92 + 6.37$) را کسب نموده‌اند.

داده‌های fMRI در حالی جمع‌آوری شده‌اند که هر یک از بیماران می‌بایست نسخه فارسی از وظیفه جمع متوالی شنیداری گام به گام (PASAT) اصلاح شده را اجرا کند. وظیفه PASAT متشکل از ارقام تصادفی تک رقمی بین ۱ تا ۹ است که در طول ۶ بلوک ۳۰ ثانیه‌ای به صورت محرک‌های شنیداری ارائه می‌شوند. هر یک از بلوک‌های فعال‌سازی وظیفه با یک بلوک ۳۰ ثانیه‌ای استراحت به صورت یک در میان ارائه شده است. به شرکت کنندگان آموزش داده شده بود که دو رقم آخر را بلافاصله پس از شنیدن کامل آخرین رقم، با یکدیگر جمع کنند و نتیجه را با فشار دادن یکی از کلیدهای جعبه پاسخ اعلام نمایند. در طول این آزمایش، صحت و زمان‌های عکس‌العمل برای هر بیمار ذخیره شده است. ارائه محرک‌های شنیداری، دریافت پاسخ از خروجی جعبه پاسخ و همچنین ذخیره نتایج با به کارگیری جعبه‌ابزار سایکوتولباکس-۳^۴ انجام شده است.

داده‌های ساختاری و عملکردی MRI با استفاده از اسکنر Tim Trio 3 MRI تسلا زیمنس^۵ دریافت شده است. از همه ۶۰ سوژه انتخاب شده، تصاویر MR عملکردی EPI با پروتکل تصویربرداری عملکردی تنظیم شده‌ای با مشخصات زمان تکرار $(TR^6) = 2$ ثانیه، زمان اکو $(TE^7) = 30$ میلی ثانیه، میدان دید $(FOV^8) = 192$ میلی‌متر مربع، زاویه چرخش 90° درجه، اندازه ماتریس 64×64 ، اندازه واکسل $3 \times 3 \times 4$ میلی‌متر مکعب، تعداد برش در هر حجم $30 = 1'$ برش، ضخامت برش $4 = 11$ میلی‌متر و تعداد تصویر حجمی عملکردی $180 =$ تصویر دریافت گردیده است. در نهایت، مراحل پیش‌پردازش داده‌های fMRI با استفاده از نرم‌افزار FSL^{۱۲} گروه FMRIB دانشگاه آکسفورد انجام شده است. در مرحله پیش‌پردازش عملیات جداسازی بخش سر، حذف ۵ تصویر حجمی اولیه کامل سر جهت از بین بردن اثرات ناشی از عدم پایداری ممان‌های مغناطیسی اسکنر،

¹⁰ Slices per Volume

¹¹ Slice Thickness

¹² FMRIB's Software Library

¹³ Motion Correction

¹⁴ Spatial Smoothing

¹⁵ Temporal Filtering

¹⁶ Montreal Neurological Institute

¹⁷ Region Of Interest

¹ Full Memory

² Verbal Memory

³ Attention/Construction Index

⁴ Psychtoolbox-3

⁵ Tesla Siemens scanner

⁶ Repetition Time

⁷ Echo Time

⁸ Field of View

⁹ Flip Angle

نکته مهم‌تر در مورد نرم ℓ_1 این است که مسأله کمینه کردن این نرم را می‌توان به صورت یک مسأله خطی بیان کرد. با توجه به این مزایا، برای حل مسأله (۴) یک راه‌حل به کمک برنامه‌ریزی خطی^۵ پیشنهاد شده است که به خانواده پیگرد پایه (BP^۴) معروف است. این روش تحت عنوان پیگرد تطابقی (MP^۵) نام‌گذاری شده است که به صورت تکراری و با الگوریتم حریصانه^۶ پاسخ را تقریب می‌زند. در این روش، ابتدا اتمی انتخاب می‌شود که بیشترین میزان شباهت را با باقیمانده نمایش سیگنال دارد. این باقیمانده در مرحله اول بهینه‌سازی، خود سیگنال بوده و در مراحل بعدی حاصل تفاضل خود سیگنال و تقریب آن می‌باشد. معیار توقف روش نیز رسیدن خطای مدل‌سازی به حداقل مقدار از پیش تعیین شده است. در نهایت، آن دسته از اتم‌هایی که به ازای آن‌ها خطای مدل‌سازی حداقل می‌گردد و وزن‌های متناظر با این اتم‌ها، به عنوان خروجی الگوریتم انتخاب می‌گردند. به این ترتیب که تعداد اتم‌های دیکشنری مختلفی از ۲۰۰ تا ۵۰۰ با اندازه گام ۱۰۰ مورد بررسی قرار گرفته است. با مشاهده نتایج به دست آمده، در نهایت تعداد ۴۰۰ اتم دیکشنری انتخاب شده است. علاوه بر آن، ضریب تنظیم λ هم مقدار ۰/۱۵ تعیین شده است که بتواند بالاترین مصالحه را در تابع هدف تعریف شده ایجاد کند. در ادامه این مقاله و با حفظ کلیت مسأله، خطای مدل‌سازی برای اتم‌های برگزیده برابر با صفر در نظر گرفته می‌شود.

به عنوان گام پایانی در این بخش، سری زمانی حاصل از رشته‌های زمانی اتم‌های برگزیده الگوریتم MP و وزن‌های متناظر با این اتم‌ها تشکیل شده است. این سری زمانی که مربوط به داده‌های fMRI همه سوژه‌ها (شامل افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS) است، توسط یک دیکشنری آموزش دیده محاسبه شده است. لازم به ذکر است که دیکشنری در نظر گرفته شده دارای رشته زمانی اتمی مشترک و یکسان برای همه سوژه‌ها در هر دو گروه سالم و بیمار می‌باشد. در رابطه زیر، این سری زمانی ارائه شده است.

$$\mathbf{S} = [S_{HC_1}, \dots, S_{HC_{x_1}}, S_{MS_1}, \dots, S_{MS_{x_2}}] \quad (5)$$

$$= \mathbf{D} \times \boldsymbol{\alpha}: [\alpha_{HC_1}, \dots, \alpha_{HC_{x_1}}, \alpha_{MS_1}, \dots, \alpha_{MS_{x_2}}]$$

۳-۲ ایجاد طرح اولیه شبکه ارتباطات عملکردی پویا بر اساس مفهوم ساختار ماژولار مغز

ویژگی‌های مهمی که به منظور ساخت شبکه ارتباطات عملکردی پویا در این مقاله در نظر گرفته شده است عبارتند از: کدگذاری فعالیت‌های عصبی مغز، در نظر گرفتن شدت ارتباطات دو گانه^۷ هر ناحیه خاص از مغز را با توجه به اثرات سایر نواحی و ساختار ماژولار مغز. با توجه به مرجع

در رابطه (۲)، بعد بردار N برابر با $n \times x$ بوده که در آن، x تعداد کل افراد شرکت‌کننده در آزمایش می‌باشد. باید به این نکته توجه داشت که در این مقاله برای کدگذاری سیگنال‌های fMRI مرتبط با وظیفه^۱ از یک دیکشنری فوق کامل استفاده می‌شود که اجزای تشکیل‌دهنده این دیکشنری اتم نامیده می‌شود. کاربرد این مدل‌سازی بدین صورت است که می‌توان هر سری زمانی fMRI را براساس ادغام خطی تعدادی از این اتم‌های دیکشنری نمایش داد [۲۹]. هر اتم دیکشنری بیان‌گر فعالیت‌های شبکه عملکردی مغز بوده و ضرایب متناظر با آن، توزیع مکانی این اتم دیکشنری را نمایش می‌دهد. در مرجع [۳۰]، مجموعه سیگنال fMRI مرتبط با وظیفه که در قالب S نمایش داده شده است، می‌تواند بر اساس یک ماتریس دیکشنری فوق کامل $D \in \mathbb{R}^{t \times m}$ (که در آن $t > m$) و یک ماتریس وزن ضرایب $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^{m \times N}$ به صورت رابطه زیر مدل شوند:

$$\mathbf{S} = \mathbf{D} \times \boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (3)$$

در رابطه (۳)، m و $\boldsymbol{\varepsilon}$ به ترتیب نشان‌دهنده تعداد اتم‌های دیکشنری و خطای مدل‌سازی (به تعبیر دقیق‌تر، نویز) هستند. ماتریس ضرایب $\boldsymbol{\alpha}$ بر اساس گروه‌های افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS از α_{GMS} و α_{GHC} که مطابق با نحوه سازمان‌دهی گروهی و ترتیب قرارگیری نواحی در ماتریس S هستند، تشکیل شده است. هدف آن است که با در نظر گرفتن محدودیت‌های عملی بر روی ماتریس ضرایب، خطای مدل‌سازی را به حداقل مقدار ممکن رساند. برای نیل به این هدف، می‌توان روش آنالیز آماری سری‌های زمانی داده‌های fMRI را در قالب یک مسأله بهینه‌سازی به صورت رابطه زیر تعریف کرد:

$$\mathbf{C} \triangleq \{D \in \mathbb{R}^{t \times m} \quad s.t. \quad \forall j = 1, \dots, m, \quad d_j^T d_j \leq 1\} \quad (4)$$

در رابطه (۴)، λ پارامتر تنظیم بوده و وظیفه آن ایجاد مصالحه بین میزان دقت تقریب $\|\mathbf{S} - \mathbf{D}\boldsymbol{\alpha}\|_F^2$ و ضرایب به کارگرفته شده $\|\boldsymbol{\alpha}\|_{1,1}$ است. همچنین، با ایجاد محدودیت بر روی اتم‌های دیکشنری یعنی $d_1, d_2, \dots, d_m$ به صورت $d_j^T d_j \leq 1$ از ایجاد مقادیر بزرگ دلخواه جلوگیری شده است. پس از آن، با اضافه کردن محدودیت غیرمنفی بودن بر روی ماتریس وزن ضرایب به صورت $\|\boldsymbol{\alpha}\|_{1,1}$ ، این ماتریس به صورت همواره مثبت در معادلات وارد شده است.

رابطه (۴) یک مسأله بهینه‌سازی تنظیم شده با نرم ℓ_1 است. مزیت نرم یک به نرم صفر این است که یک تابع پیوسته و محدب است. لذا کمینه کردن این نرم را می‌توان توسط روش‌های بهینه‌سازی محدب^۲ انجام داد.

^۵ Matching Pursuit^۶ Greedy algorithm^۷ Pairwise Connectivity Strength^۱ task-related fMRI^۲ Convex optimization^۳ Linear programming^۴ Basis Pursuit

است. با بسط رابطه (۹) برای تمامی نواحی ۱۱۶ گانه، شبکه ارتباطات کارکردی برای همان سوژه به صورت رابطه (۱۰) محاسبه می‌گردد. در نهایت، می‌توان با بسط رابطه (۱۰)، شبکه ارتباطات عملکردی پویا را برای تمامی سوژه‌ها به صورت رابطه (۱۱) محاسبه کرد.

$$C(k=1)_{(ROI_1, ROI_2)} = (\alpha_{1,1} \cdot \alpha_{1,2}) + (\alpha_{2,1} \cdot \alpha_{2,2}) + \dots + (\alpha_{400,1} \cdot \alpha_{400,2}) \\ = \sum_{i=1}^{i=400} (\alpha_{i,1} \cdot \alpha_{i,2}) \quad (9)$$

$$C(k=1)_{(ROI_{n_1}, ROI_{n_2})} = \sum_{\substack{i=1 \\ n_1, n_2 \in \{1, \dots, 116\} \\ n_1 \neq n_2}}^{i=400} (\alpha_{i,1} \cdot \alpha_{i,2}) \quad (10)$$

$$Connectivity_k = \begin{bmatrix} 0 & \dots & C(k=1)_{(ROI_{n_1}, ROI_{n_2})} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C(k=60)_{(ROI_{n_1}, ROI_{n_2})} & \dots & 0 \end{bmatrix} \quad (11)$$

همچنین، روش پیشنهادی قادر خواهد بود که مفهوم ساختار ماژولار را برای ایجاد شبکه ارتباطات کارکردی پویا ایجاد کند. زیرا، انتظار می‌رود که آن نواحی ROI که وظایف پردازشی یکسانی دارند، بر پایه اتم‌های دیکشنری مشابه مدل‌سازی شوند. نتیجه اینکه مجموع ضرب نقطه‌ای ضرایب این نواحی منجر به ایجاد یک ارتباط قوی‌تر می‌شود. بنابراین، ارتباطات دو گانه نواحی مختلف به نوع فعالیت آن‌ها که براساس وزن ضرایب و اتم‌های نماینده متناظر با آن‌ها مشخص شده‌اند، بستگی دارد.

۴-۲ طراحی شبکه عصبی هوشمند

هدف از طراحی شبکه عصبی هوشمند، ارائه یک راهکار جهت شناسایی شبکه ارتباطات کارکردی برای افراد سالم و بیمار است. این روش شناسایی به روش مدل‌سازی یکنواخت معروف است [۳۲]. مکانیزم عملکردی این روش به این گونه بوده که در طول آموزش، مدل شبکه ارتباطات کارکردی پویا و شبکه عصبی یک ورودی یکسان را دریافت می‌کنند. سپس، خروجی‌ها مقایسه شده و خطای محاسبه شده برای به روزرسانی وزن‌های شبکه عصبی استفاده می‌شوند. این حالت، یک نمونه یادگیری نظارت شده^۳ است.

داده‌های مورد استفاده در روش شناسایی مدل‌سازی یکنواخت، سیگنال‌های پایه مربوط به ستون‌های ماتریس دیکشنری D برای تعداد ۶۰ سوژه شامل ۳۰ نفر سالم و ۳۰ نفر مبتلا به بیماری MS است. بدین ترتیب که ابتدا ۶۰ درصد داده‌ها با نسبت کاملاً مساوی از بین افراد سالم و بیمار برای آموزش شبکه عصبی استفاده می‌شود. در ادامه و برای بقیه داده‌ها، ۲۵ درصد برای اعتبارسنجی و ۱۵ درصد به منظور آزمون شبکه عصبی

[۳۱]، این روش مدل‌سازی تحت عنوان ساختار ماژولار از وزن‌های پراکنده (یا به اختصار MSPW^۱) نام‌گذاری شده است. به بیان دقیق‌تر، در این پژوهش برای تعریف گره‌های شبکه ارتباطات کارکردی از اطلس تقسیم‌کننده ALL و برای محاسبه شبکه ارتباطات کارکردی بین ناحیه‌ای از روش MSPW استفاده خواهد شد. نحوه مدل‌سازی روش MSPW با در نظر گرفتن ویژگی‌های سه گانه فوق بدین ترتیب خواهد بود که ابتدا سیگنال‌های fMRI مرتبط با وظیفه جمع‌آوری شده از هر دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS کدگذاری می‌شوند. بر اساس این روش کدگذاری، ستون‌های ماتریس D برای هر کدام از سوژه‌ها را سیگنال‌های پایه (اتم‌ها) تشکیل می‌دهند. به عنوان مثال، نمایش این ماتریس برای یکی از سوژه‌های دلخواه (مثلاً سوژه $k=1$) متشکل از ۴۰۰ اتم انتخاب شده در بخش (۲-۲)، به صورت رابطه (۶) می‌باشد. لازم به یادآوری است که متغیر k می‌تواند از ۱ تا ۶۰ تغییر کرده و بیان‌گر ۳۰ نفر سوژه سالم ($HC_1, \dots, HC_{30}$) و ۳۰ نفر سوژه مبتلا به بیماری MS ($MS_1, \dots, MS_{30}$) می‌باشد.

$$D(k=1) = [d_1 : d_2 : \dots : d_{400}] \quad (6)$$

ماتریس ضرایب نمایش پراکنده سیگنال‌ها برای همان سوژه انتخابی نیز با توجه به تعداد اتم‌های برگزیده و تعداد نواحی ROI (تعداد ۱۱۶ ناحیه) به صورت رابطه زیر محاسبه می‌گردد.

$$\alpha(k=1) = \begin{bmatrix} \alpha_{1,1} & \alpha_{1,2} & \dots & \alpha_{1,116} \\ \alpha_{2,1} & \alpha_{2,2} & \dots & \alpha_{2,116} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{400,1} & \alpha_{400,2} & \dots & \alpha_{400,116} \end{bmatrix} \quad (7)$$

با جاگذاری روابط (۶) و (۷) در رابطه (۵)، می‌توان سیگنال‌های همه نواحی ROI مربوط به سوژه مورد نظر را به وسیله ترکیب خطی از یک مجموعه پراکنده از اتم‌های برگزیده و ضرایب نمایش به صورت رابطه (۸) محاسبه کرد. باید توجه داشت که هر مؤلفه اتمی این اتم‌های برگزیده دارای یک الگوی زمان-فرکانس منحصر به فرد و متفاوت با بقیه می‌باشد.

$$S(k=1) = D(k=1) \times \alpha(k=1) \\ = \begin{cases} ROI_1: \alpha_{1,1}d_1 + \alpha_{2,1}d_2 + \dots + \alpha_{400,1}d_{400} \\ ROI_2: \alpha_{1,2}d_1 + \alpha_{2,2}d_2 + \dots + \alpha_{400,2}d_{400} \\ \vdots \\ ROI_{116}: \alpha_{1,116}d_1 + \alpha_{2,116}d_2 + \dots + \alpha_{400,116}d_{400} \end{cases} \quad (8)$$

پس از مرحله کدگذاری، شبکه ارتباطات کارکردی وزن‌دار برای هر سوژه، با استفاده از مجموع ضرب دو گانه^۲ نقطه‌ای ضرایب مربوط به هر دو ناحیه ایجاد گشته است. در این روش، وزن ارتباط هر ناحیه ROI با خودش در ماتریس ارتباطات مقدار صفر در نظر گرفته شده است. در رابطه (۹) شبکه ارتباطات کارکردی وزن‌دار برای سوژه ($k=1$) و مجموع ضرب دو گانه نقطه‌ای ضرایب مربوط به ناحیه ۱ و ناحیه ۲ فرمول‌بندی شده

³ Supervised

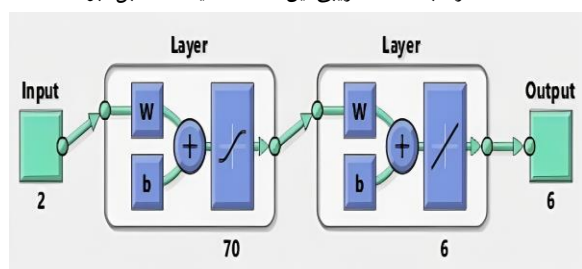
¹ Modular Structure of Sparse Weights

² Sum of Pairwise Multiplication

جهت عملکرد صحیح شبکه عصبی، تعداد نورون‌های لایه خروجی برابر با تعداد نورون‌های نزدیک‌ترین لایه پنهان یعنی ۶ نورون در نظر گرفته شود [۳۳]. در شکل ۱، ساختار این شبکه عصبی نشان داده شده است.

در نهایت، قبل از اینکه شبکه‌ی ANN^۶ آموزش داده شده، به عنوان مدل شناسایی شده شبکه ارتباطات کارکردی پویا مورد بهره‌برداری قرار گیرد، باید اعتبار آن در شبکه MLP مورد بررسی قرار گیرد. برای این کار از معیار میانگین خطای مربعات (MSE^۷) استفاده شده است. معیار MSE برای داده‌های آموزش، داده‌های اعتبارسنجی و داده‌های آزمون در

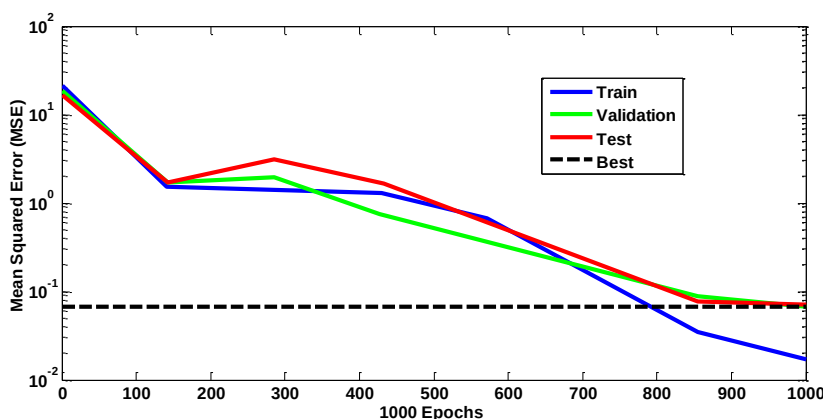
شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به اینکه آستانه بهترین کمتر از ۱۰^{-۱} در نظر گرفته شده است، مشاهده می‌شود که عملکرد داده‌های آزمایش پس از حدود ۸۰۰ تکرار و داده‌های اعتبارسنجی و آزمون پس از حدود ۱۰۰۰ تکرار به مقدار تقریبی این آستانه رسیده که قابل قبول است.



شکل ۱: ساختار شبکه عصبی

طراحی شده استفاده می‌گردد. ذکر این نکته ضروری است که ترتیب داده‌هایی که برای اعتبارسنجی و تست شبکه عصبی استفاده می‌شود از نظر سالم یا بیمار بودن، کاملاً تصادفی می‌باشد. برای آموزش شبکه‌ی عصبی، از روش لونیگ-مارکوورت^۱ برای شبکه پرسپترون چندلایه (MLP^۲) استفاده شده است. این روش، ترکیبی از روش گرادینت کاهشی^۳ و روش نیوتن^۴ بوده و کاراترین و سریع‌ترین الگوریتم پس‌انتشار^۵ در نرم‌افزار **MATLAB** است. از این روش برای کمینه کردن خطای بین داده‌های اندازه‌گیری و داده‌های هدف استفاده می‌شود.

در گام بعد باید ساختار شبکه عصبی از نظر تعداد لایه‌ها و تعداد نورون‌ها برای هر لایه مشخص شود. به بیان دقیق‌تر، در کنار لایه ورودی و لایه خروجی، باید تعداد لایه‌های پنهان و تعداد نورون‌ها برای هر کدام از لایه‌ها تعیین گردد. اما باید توجه داشت که هیچ روش تحلیلی برای یافتن تعداد لایه‌های پنهان و تعداد نورون‌های پنهان در هر لایه وجود نداشته و فقط با آزمایش و خطا و بررسی شبکه‌های مختلف می‌توان به یک شبکه‌ی مناسب دست پیدا کرد [۳۳]. بنابراین، برای رسیدن به نتایج بهینه در این مقاله، شبکه‌ها با ساختارهای مختلف و با تعداد نورون‌های متفاوت در لایه پنهان مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت، یک شبکه با دو لایه پنهان که هر لایه به ترتیب شامل ۷۰ و ۶ نورون باشند، به عنوان بهترین شبکه انتخاب شده است. همچنین، با توجه به اینکه دو نوع داده مرتبط با سوژه سالم و سوژه بیمار به عنوان ورودی به شبکه وارد می‌شود، تعداد نورون‌های لایه ورودی ۲ در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، توصیه شده است که



شکل ۲: اعتبارسنجی شبکه MLP با استفاده از معیار MSE

برای این منظور، اتم‌هایی از درون دیکشنری آموزش‌دیده که بیان‌گر دینامیک‌های مبتنی بر وظیفه یا مخالف وظیفه هستند، انتخاب می‌گردند. لازمه این انتخاب، بررسی همزمان مشخصه زمانی و فرکانسی سیگنال‌های

۳- نتایج شبیه‌سازی

پس از استخراج سیگنال‌های fMRI هر ناحیه ROI، لازم است که مناطق مغزی درگیر در اجرای وظیفه PASAT برای سوژه‌ها تعیین گردد.

^۵ Back-Propagation

^۶ Artificial Neural Network

^۷ Mean Square Error

^۱ Levenberg-Marquardt

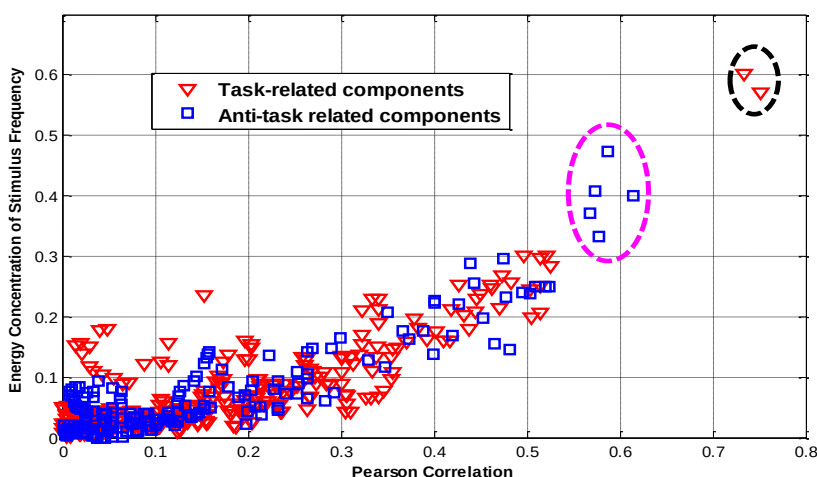
^۲ Multilayer Perceptron Network

^۳ Gradient descend method

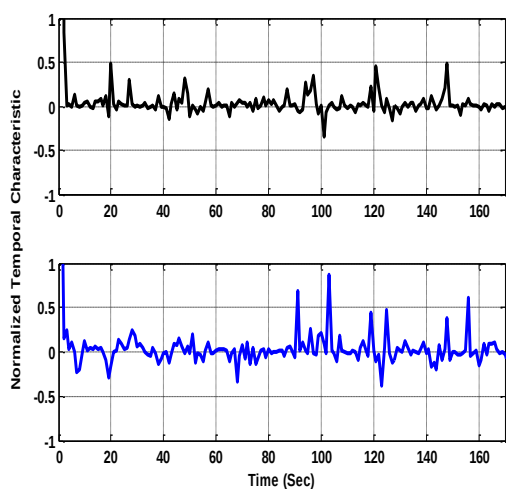
^۴ Newton's method

به منظور بررسی همزمان مشخصه‌های زمانی و فرکانسی، در شکل ۳، تمامی مؤلفه‌های دیکشنری آنلاین آموزش داده شده (شامل اتم‌های دیکشنری مبتنی بر وظیفه و مخالف وظیفه) بر اساس قدرمطلق ضرایب همبستگی (محور افقی) و $E_{f_{PASAT}}$ (محور عمودی) نمایش داده شده است. در این نحوه نمایش، اتم‌های مبتنی بر وظیفه به صورت مثلث قرمز رنگ و اتم‌های مخالف وظیفه به صورت مربع آبی رنگ مشخص شده‌اند. ذکر این نکته ضروری است که ضرایب همبستگی اتم‌های مخالف وظیفه منفی است؛ اما به منظور مقایسه دقیق‌تر با اتم‌های مبتنی بر وظیفه، نمایش بر اساس قدرمطلق این ضرایب در شکل ۳ ارائه شده است.

این اتم‌هاست [۲۴]. برای ارزیابی مشخصه زمانی، همبستگی پیرسون^۱ اتم‌های دیکشنری با مدل وظیفه محاسبه می‌گردد. این اتم‌ها بر حسب داشتن همبستگی مثبت و یا منفی با مدل وظیفه، به ترتیب به دو دسته مبتنی بر وظیفه و مخالف وظیفه تقسیم‌بندی می‌شوند. همچنین به منظور ارزیابی مشخصه فرکانسی، ابتدا فرکانس تحریک در اجرای وظیفه PASAT تحت عنوان f_{PASAT} تعیین می‌گردد. سپس، غلظت انرژی^۲ در فرکانس f_{PASAT} تحت عنوان $E_{f_{PASAT}}$ محاسبه می‌شود. غلظت انرژی در فرکانس تحریک به صورت نسبت انرژی فرکانس الگوی تحریک به انرژی کل محدوده مقادیر فرکانسی تعریف شده است.



شکل ۳: نمایش تمامی اتم‌های دیکشنری آموزش داده شده مبتنی بر وظیفه (مثلث قرمز رنگ) و مخالف وظیفه (مربع آبی رنگ) بر اساس $E_{f_{PASAT}}$ و قدرمطلق ضرایب همبستگی

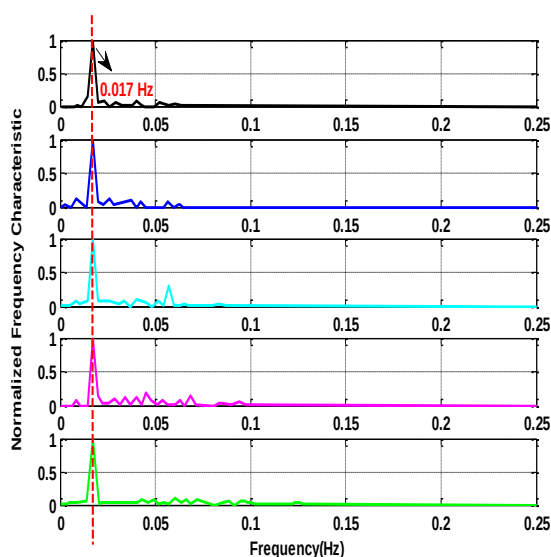


شکل ۴: مشخصه زمانی دو اتم دیکشنری انتخاب شده مرتبط با وظیفه، محور X بیان‌گر نمونه‌های زمانی و محور Y بیان‌گر رشته زمانی هر اتم

با توجه به شکل ۳، بهترین اتم‌های مرتبط با وظیفه و مخالف وظیفه بر اساس هر دو مقدار همبستگی بالا و غلظت انرژی بزرگ‌تر انتخاب شده‌اند. در میان این اتم‌ها، دسته‌ای از اتم‌ها واقع در گوشه بالا سمت راست که دارای مقادیر بزرگ‌تر $E_{f_{PASAT}}$ و ضرایب همبستگی بزرگ‌تر هستند، با کشیدن یک بیضی مانند به دور آن‌ها به عنوان اتم‌های پاسخ‌دهنده به مدل وظیفه انتخاب شده‌اند. بدین ترتیب، دو اتم مرتبط با وظیفه (اتم‌های به شکل مثلث قرمز رنگ) و پنج اتم مخالف وظیفه (اتم‌های به شکل مربع آبی رنگ) از دیکشنری آموزش داده شده از بین کلیه اتم‌ها انتخاب شده‌اند. در مرحله بعد، مشخصات مکانی اتم‌های انتخاب شده با توجه به اطلس AAL و از طریق تبدیل نتایج T -value گروهی به مقادیر استاندارد و آستانه‌گذاری شده $Z > 1.65$ محاسبه شده است. برای این کار، مشخصه زمانی و فرکانسی دو اتم انتخابی مرتبط با وظیفه همراه با نواحی ROI مغزی مربوط به آن‌ها محاسبه شده و به نمایش در خواهد آمد. در شکل ۴ مشخصه زمانی دو اتم دیکشنری انتخابی مرتبط با وظیفه و در شکل ۵ مشخصه فرکانسی این دو اتم نشان داده شده است.

² Energy Concentration

¹ Pearson Correlation

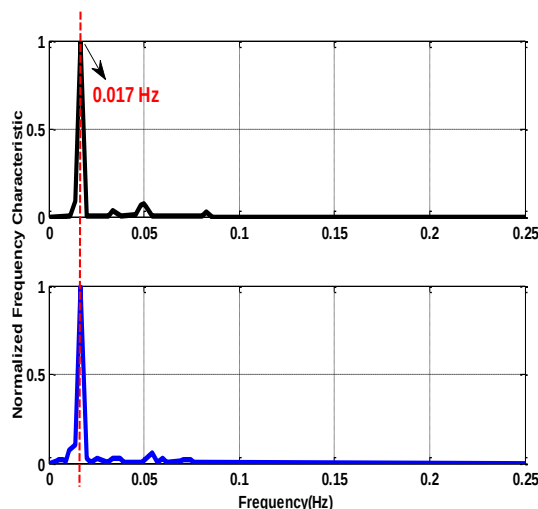


شکل ۷: مشخصه فرکانسی پنج اتم دیکشنری انتخاب شده مخالف وظیفه، محور x بیانگر فرکانس و محور y بیانگر انرژی متناظر نرمال شده

نتایج آنالیز آماری بر روی مشخصه‌های کلی سیگنال‌های fMRI از نظر مدولاریتی بیانگر تفاوت‌های معنی‌دار بین دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS می‌باشد. این آزمون بر اساس روش غیرپارامتری ویلکاکسون^۱ تصحیح شده با روش نرخ کشف اشتباه (FDR^2) انجام گرفته است. دلیل این انتخاب، تعداد بالای داده‌های آماری جهت تجزیه و تحلیل است. چنین آزمون‌هایی که با تعدد فرض‌های آماری به صورت همزمان مواجه است را آزمون‌های چندگانه می‌نامند. به کمک روش FDR، می‌توان امید ریاضی^۳ نتایج اشتباه در میان تمامی نتایج را به گونه‌ای کنترل کرد که بتوان درستی نتایج به دست آمده را اثبات کرد [۳۴]. در

شکل ۸ ساختار توپولوژیکی شبکه ارتباطات کارکردی پویا مبتنی بر روش MSPW برای یک سوژه سالم و یک سوژه مبتلا به بیماری MS نشان داده شده است.

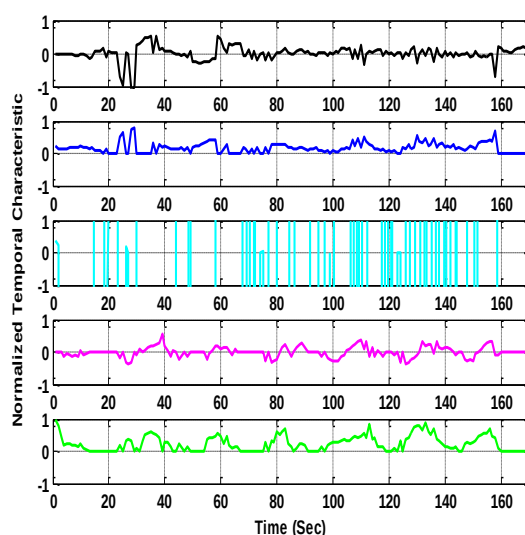
از آنجاکه روش MSPW پیشنهادی در این مقاله برای ایجاد شبکه ارتباطات کارکردی پویا بر اساس مفهوم ماژولار ساختار مغز عمل می‌کند، این انتظار وجود داشت که مشخصه مدولاریتی نشان‌دهنده تفاوت‌های معنی‌داری به صورت ضریب $p < 0.05$ (تصحیح شده با روش FDR) بین دو گروه از سوژه‌ها باشد. در شکل ۹، میانگین و خطای استاندارد مقادیر مدولاریتی برای هر دو گروه سالم و مبتلا به MS برای کلیه شبکه‌های وزن‌دار نشان داده شده است. با توجه به نتایج مشخصه مدولاریتی، گروه بیماران MS به طور قابل توجهی مقادیر مدولاریتی پایین‌تری را از گروه افراد سالم در هنگام اجرای وظیفه شناختی از خود نشان می‌دهد. در ادامه، بر اساس نتایج آزمون ویلکاکسون تصحیح شده با روش FDR، ارتباطات مهم بین آن دسته از نواحی ROI که تفاوت‌های



شکل ۵: مشخصه فرکانسی دو اتم دیکشنری انتخاب شده مرتبط با وظیفه، محور x بیانگر فرکانس و محور y بیانگر انرژی متناظر نرمال شده

در ادامه، مشخصه زمانی و فرکانسی پنج اتم انتخابی مخالف وظیفه همراه با نواحی ROI مغزی مربوط به آن‌ها محاسبه شده و به نمایش در خواهد آمد.

شکل ۶ مشخصه زمانی پنج اتم دیکشنری انتخابی مخالف وظیفه و در شکل ۷ مشخصه فرکانسی این پنج اتم نشان داده شده است.

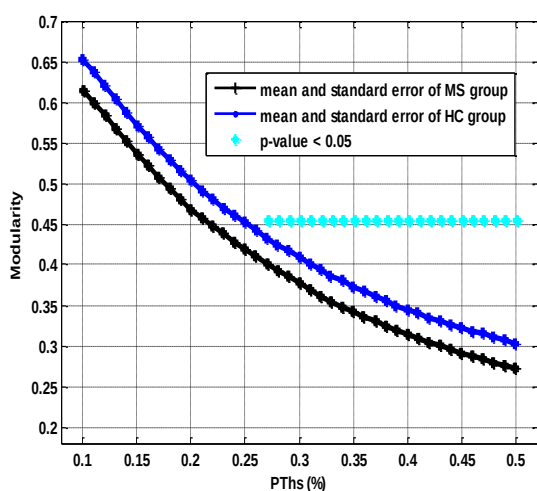


شکل ۶: مشخصه زمانی پنج اتم دیکشنری انتخاب شده مخالف وظیفه، محور x بیانگر نمونه‌های زمانی و محور y بیانگر رشته زمانی هر اتم

³ Expected Value

¹ Wilcoxon rank-sum test

² False Discovery Rate

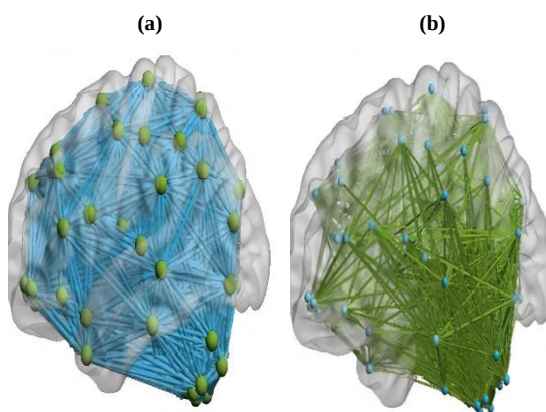


شکل ۹: مقادیر مدولاریتی شبکه برای گروه افراد سالم (خط آبی)، گروه افراد مبتلا به بیماری MS (خط مشکی) و تفاوت‌های معنی‌دار بین دو گروه (خط چین دایره‌ای) برای کلیه شبکه‌های کارکردی پویای آستانه‌گذاری شده وزن‌دار مراجع متعدد از جمله [۳۵] وجود ضایعات خاکستری در مراحل اولیه بیماری MS را به گونه‌ای گزارش کرده‌اند که نواحی مخچه و هیپوکامپ بیشترین آسیب را دیده‌اند. اگرچه وظیفه اصلی مخچه کنترل حرکت می‌باشد، اما نقش آن در برخی فرآیندهای شناختی نیز گزارش شده است [۳۶]. به طور مثال، مرجع [۳۷] افزایش فعالیت در ناحیه مخچه را برای سوژه‌های سالم مورد آزمایش در طول اجرای وظیفه‌های مرتبط با حافظه گزارش نموده است. افزون بر این موارد، در مرجع [۳۸] همبستگی معکوس معنی‌داری بین نمره آزمون PASAT و ناحیه مخچه نشان داده شده است. همچنین، مرجع [۳۹] نیز ارتباطی بین کاهش فعالیت در نواحی اوربیتال میانی شکنج پیشانی فوقانی چپ و سطح خستگی برای بیماران MS در هنگام اجرای یک وظیفه خاص بیان نموده است.

در نهایت، نواحی مهم مغز که حاوی اطلاعات مفید و ارتباطات متفاوت معنی‌دار بین دو گروه سالم و مبتلا به MS بودند، بر اساس قدرت تفکیک آنها بر پایه شدت ارتباطات دوگانه محاسبه شده است. این نواحی بیشتر تحت تأثیر اختلالات شناختی در بیماری MS بودند و شامل نواحی شکنج فوزیفرم دو طرفه، هشل و شکنج گیجگاهی فوقانی راست، شکنج لینگوآل و سینگولیت خلفی چپ، هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ، کودیت دو طرفه، آمیگدال چپ و بخش‌هایی از مخچه و شکنج پیشانی هستند. با بررسی مراجع مشابه، کاهش اندکی در ارتباطات عملکردی حالت استراحت برای بیماران MS که حتی ناهنجاری در حجم هیپوکامپ آن‌ها وجود نداشته نیز گزارش شده است [۴۰]. همچنین، مرجع [۴۱] ساختار ماژولار مغز که در سوژه‌های سالم متعلق به نواحی مخچه بود، در گروه سوژه‌های مبتلا به MS با اضافه شدن نواحی هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ به ماژول‌ها، گسترش یافته است. همچنین، نتایج به دست آمده در این مقاله با

معنی‌داری را بین دو گروه سالم و بیمار نشان دادند، شناسایی شده است. علاوه بر آن، نواحی ROI مغزی وابسته به این وزن‌های ارتباطاتی دوگانه متمایزکننده نیز تشخیص داده شده است. تعداد این ارتباطات مهم و معنی‌دار به دست آمده، ۳۳ ارتباط بوده که بر اساس نواحی متناظرشان در جدول ۱ فهرست شده‌اند.

با توجه به جدول ۱، در توجیه نواحی ROI به دست آمده فوق و با توجه به داده‌های مرجع [۲۹]، می‌توان گفت که پژوهش‌های جدید انجام گرفته در زمینه عصب‌شناسی کارکردی به وضوح نشان داده‌اند که قسمت‌های مختلف مخچه به برخی از عملکردهای شناختی مانند تصویرسازی ذهنی^۱ مرتبط هستند. همچنین، شکنج هشل و شکنج گیجگاهی فوقانی عمدتاً در هنگام پردازش‌های شنوایی فعال می‌گردند. دسته‌ای از نواحی ROI مغز شامل شکنج فوزیفرم دو طرفه، هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ، لینگوآل، آمیگدال و کودیت با حافظه به عملکردهایی مانند رمزگذاری و بازیابی حافظه، پردازش معنایی^۲، حفظ کردن، پردازش حافظه، تصمیم‌گیری، شناسایی و شناخت محیط پیرامون مرتبط هستند. به علاوه، ناحیه سینگولیت خلفی (PCC^۳) که به عنوان یک مؤلفه مرکزی از شبکه حالت پایه (DMN) شناخته شده است، به عملکردهایی مانند حافظه، یادگیری و توجه مرتبط می‌باشد. در نهایت، با توجه به نتایج تجزیه و تحلیل آماری به دست آمده روی شدت ارتباطات کارکردی نواحی ROI مختلف مغز، می‌توان ادعا کرد که این نواحی مغزی همراه با ارتباطات مفید و معنی‌دار متناظر با آن‌ها قادر خواهند بود که برای تشخیص یکسری اختلالات شناختی در مراحل اولیه بیماری MS و پیشگیری از آن کارایی بالایی داشته باشند.



شکل ۸: ساختار توپولوژیکی شبکه ارتباطات کارکردی پویا مبتنی بر روش MSPW برای (a) یک نمونه از سوژه‌های سالم، (b) یک نمونه از سوژه‌های مبتلا به بیماری MS

³ Posterior Cingulate Cortex

¹ Mental Imagery

² Semantic Processing

مراجع پیشین که فعال شدن یا غیرفعال شدن معنی‌دار نواحی لینگوآل و شکنج پیشانی فوقانی میانی را در سوژه‌های مبتلا به MS در طول اجرای وظیفه PASAT گزارش کرده‌اند، مطابقت کامل دارد [۴۲].

جدول ۱: فهرستی از نواحی ROI مغزی به همراه نواحی متناظرشان

ناحیه ROI	مختصات MNI	اطلس AAL	تمایزکننده‌ترین ارتباطات دوگانه متناظر	ارتباط با کمترین مقدار p
116	0, -46, -32	Vermis_10	ROIs: 17, 82 (Task-related) ROIs: 6, 10, 16, 22, 23, 24, 32, 37, 38, 40, 41, 56, 71 (anti-Task-related) ROIs: 5, 9, 14, 15, 18, 47, 51, 55, 57, 72, 73, 91, 100	$\rho=0.001$ (ROIs: 116, 71)
80	46, -17, 10	Heschl_R (Task-related)	ROI: 105 (anti-Task-related) ROI: 104	$\rho=0.00079$ (ROIs: 80, 105)
47	-15, -68, -5	Lingual_L	ROIs: 16, 35 (anti-Task-related)	$\rho=0.00079$ (ROIs: 47, 35)
56	34, -39, -20	Fusiform_R	ROI: 116	$\rho=0.0014$ (ROIs: 56, 116)
105	10, -49, -46	Cerebellum_9_L (anti-Task-related)	ROIs: 80 (anti-Task-related)	$\rho=0.00079$ (ROIs: 105, 80)
35	-5, -43, 25	Cingulum_Post_L (anti-Task-related)	ROIs: 46, 47	$\rho=0.00079$ (ROIs: 35, 47)

در ادامه و به منظور بررسی کمی عملکرد شبکه عصبی طراحی شده، جدول ۲ تنظیم شده که در آن معیارهای عملکردی مدل‌سازی‌های انجام گرفته در این مقاله نشان داده شده است. در این معیارها، پارامترهای مختلف مربوط به خطای مدل‌سازی همچون $RMSE^1$ (خطای مجذور میانگین مربعات)، IAE^2 (انتگرال قدرمطلق تابع خطا)، $ITAE^3$ (انتگرال زمان در قدرمطلق تابع خطا)، ISE^4 (انتگرال مجذور تابع خطا) و $ITSE^5$ (انتگرال زمان در مجذور تابع خطا) مورد مقایسه قرار گرفته است. در اینجا نیز مانند مقایسه کیفی انجام گرفته، داده‌های fMRI مربوط به تعدادی از

سوژه‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. با این تفاوت که در اینجا، نوع سوژه انتخاب شده از نظر سالم یا بیمار بودن مشخص شده است. بدین منظور، داده‌های مربوط به چهار نفر از افراد سالم و چهار نفر از افراد مبتلا به بیماری MS انتخاب شده است. بررسی نتایج به دست آمده برای پارامترهای خطا بیان گر دقت بالای شبکه عصبی طراحی شده در مقایسه با شبکه ارتباطات کارکردی پویا می‌باشد.

جدول ۲: بررسی پارامترهای خطای مدل‌سازی برای روش شبکه عصبی هوشمند

روش مورد بررسی	نوع سوژه انتخابی	معیار RMSE	معیار IAE	معیار ITAE	معیار ISE	معیار ITSE
بررسی عملکرد کمی شبکه عصبی هوشمند برای سوژه‌های سالم	سوژه سالم اول	۰/۱۵	۰/۲۱	۰/۲۵	۰/۲	۰/۲۳
	سوژه سالم دوم	۰/۱	۰/۱۸	۰/۲۲	۰/۱۷	۰/۲
	سوژه سالم سوم	۰/۹	۰/۸۳	۰/۸۷	۰/۷۵	۰/۸۲

⁴ Integral of Square Error⁵ Integral of Time Square Error¹ Root Mean Square Error² Integral of Absolute Error³ Integral of Time Absolute Error

۰/۲	۰/۱۵	۰/۲	۰/۲۵	۰/۳	سوژه سالم چهارم	
۰/۸	۰/۵۵	۰/۷۳	۰/۶۵	۰/۵۴	سوژه بیمار اول	بررسی عملکرد کمی شبکه عصبی هوشمند برای سوژه‌های مبتلا به بیماری MS
۰/۴۸	۰/۳۴	۰/۵۸	۰/۴۷	۰/۸۳	سوژه بیمار دوم	
۰/۸۹	۰/۸۳	۰/۷۵	۰/۷۳	۰/۹۲	سوژه بیمار سوم	
۰/۷۴	۰/۶۴	۰/۷۰	۰/۶۵	۰/۴۵	سوژه بیمار چهارم	

۴- نتیجه‌گیری

از آنجاکه وجود ضایعات ساختاری در بیماری MS می‌تواند موجب ایجاد تغییرات در خصوصیات توپولوژی شبکه‌های کارکردی شود، این مقاله توانسته است که تفاوت‌های ایجادشده بین گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS را به کمک ابزارهای کاربردی همچون شبکه ارتباطات کارکردی پویا و شبکه عصبی هوشمند را شناسایی کند. این ویژگی‌ها با ساخت شبکه ارتباطات کارکردی پویا به کمک آنالیز سری‌های زمانی و همچنین ارزیابی ساختار ماژولار شبکه‌های عملکردی مغز به دست آمده است. سپس، با ترکیب شبکه کارکردی ساخته شده با شبکه عصبی هوشمند، نواحی با اهمیت و ویژگی‌های معنی‌دار متمایزکننده بین دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری MS شناسایی شده است. نواحی مغزی که به طور قابل توجه بیماران MS را از گروه افراد سالم در چهار ویژگی فوق متمایز کرده‌اند، بر اساس اطلس AAL متناظر با برخی از بخش‌های مخچه، شکج لینگوآل و اوربیتال میانی شکج پیشانی فوقانی چپ می‌باشند. این ناحیه‌ها در جنبه‌های فراوانی از اختلالات شناختی برای بیماران MS تأثیرگذار بوده و می‌توانند در تشخیص مراحل اولیه بیماری کمک‌کننده باشند. با توجه به اینکه در این مقاله، نواحی مذکور به عنوان نواحی مرتبط یا مخالف با وظیفه شناسایی شده‌اند، به عنوان بخشی از کارهای آینده می‌توان امیدوار بود که ارزیابی ارتباطات کارکردی پویا بین شبکه‌های مرتبط با وظیفه و مخالف وظیفه می‌تواند در جهت دریافت داده‌های بیشتر در مورد تغییرات شناختی مغز بیماران مبتلا به MS نقش مهمی ایجاد کند.

مراجع

- [1] D. T. Chard *et al.*, "Mind the gap: from neurons to networks to outcomes in multiple sclerosis," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 17, no. 3, pp. 173–184, 2021.
- [2] M. M. Schoonheim, T. A. Broeders, and J. J. Geurts, "The network collapse in multiple sclerosis: An overview of novel concepts to address disease dynamics," *NeuroImage Clin.*, p. 103108, 2022.
- [3] C. T. Briels, D. N. Schoonhoven, C. J. Stam, H. de Waal, P. Scheltens, and A. A. Gouw, "Reproducibility of EEG functional connectivity in Alzheimer's disease," *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–14, 2020.
- [4] M. Sjøgård *et al.*, "Brain dysconnectivity relates to disability and cognitive impairment in multiple sclerosis," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 42, no. 3, pp. 626–643, 2021.
- [5] G. Castellazzi *et al.*, "Functional connectivity alterations reveal complex mechanisms based on clinical and radiological status in mild relapsing remitting multiple sclerosis," *Front. Neurol.*, vol. 9, p. 690, 2018.
- [6] M. M. Schoonheim *et al.*, "Disability in multiple sclerosis is related to thalamic connectivity and cortical network atrophy," *Mult. Scler. J.*, vol. 28, no. 1, pp. 61–70, 2022.
- [7] M. B. Vlaicu, "Epilepsy in multiple sclerosis as a network disease," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 36, p. 101390, 2019.
- [8] M.-V. A. Duong *et al.*, "Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 25, no. 10, pp. 1245–1253, 2005.
- [9] W. Majeed, M. Magnuson, and S. D. Keilholz, "Spatiotemporal dynamics of low frequency fluctuations in BOLD fMRI of the rat," *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 30, no. 2, pp. 384–393, 2009.
- [10] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity: a review," *Brain Connect.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, 2011.
- [11] R. M. Hutchison *et al.*, "Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 360–378, 2013.
- [12] E. A. Allen, E. Damaraju, S. M. Plis, E. B. Erhardt, T. Eichele, and V. D. Calhoun, "Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state," *Cereb. Cortex*, vol. 24, no. 3, pp. 663–676, 2014.

- construction for M CI classification,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 5, pp. 2370–2383, 2017.
- [26] X. Wang, Y. Ren, and W. Zhang, “Depression disorder classification of fMRI data using sparse low-rank functional brain network and graph-based features,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2017, 2017.
- [27] S.-J. Lin *et al.*, “Both stationary and dynamic functional interhemispheric connectivity are strongly associated with performance on cognitive tests in multiple sclerosis,” *Front. Neurol.*, vol. 11, p. 407, 2020.
- [28] C. H. Polman *et al.*, “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria,” *Ann. Neurol.*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302, 2011.
- [29] F. Azarmi, S. N. M. Ashtiani, A. Shalbaf, H. Behnam, and M. R. Daliri, “Granger causality analysis in combination with directed network measures for classification of MS patients and healthy controls using task-related fMRI,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 115, p. 103495, 2019.
- [30] S. Hao, C. Yang, Z. Li, and J. Ren, “Distinguishing patients with temporal lobe epilepsy from normal controls with the directed graph measures of resting-state fMRI,” *Seizure*, vol. 96, pp. 25–33, 2022.
- [31] J. Huang *et al.*, “Altered functional connectivity in white and gray matter in patients with multiple sclerosis,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 14, p. 563048, 2020.
- [32] M. Rosoł, M. Młyńczak, and G. Cybulski, “Granger causality test with nonlinear neural-network-based methods: Python package and simulation study,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 216, p. 106669, Apr. 2022.
- [33] L.-Q. Zhou *et al.*, “Artificial intelligence in medical imaging of the liver,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 6, p. 672, 2019.
- [34] Q. Zhang *et al.*, “Comparing the effectiveness of brain structural imaging, resting-state fMRI, and naturalistic fMRI in recognizing social anxiety disorder in children and adolescents,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 323, p. 111485, 2022.
- [35] F. Tsouki and A. Williams, “Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis,” *Stem Cells*, vol. 39, no. 8, pp. 993–1007, 2021.
- [36] R. Hemmatjo, M. Motamedzade, M. Aliabadi, O. Kalatpour, and M. Farhadian, “The effects of multiple firefighting activities on information processing and work performance in a smoke-diving room: An intervention study,” *Hum. Factors Ergon. Manuf. Serv. Ind.*, vol. 27, no. 6, pp. 261–267, Nov. 2017.
- [13] C. Chang, Z. Liu, M. C. Chen, X. Liu, and J. H. Duyn, “EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity,” *Neuroimage*, vol. 72, pp. 227–236, 2013.
- [14] E. Tagliazucchi, F. Von Wegner, A. Morzelewski, V. Brodbeck, and H. Laufs, “Dynamic BOLD functional connectivity in humans and its electrophysiological correlates,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 6, p. 339, 2012.
- [15] G. J. Thompson *et al.*, “Short-time windows of correlation between large-scale functional brain networks predict vigilance intraindividually and interindividually,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 34, no. 12, pp. 3280–3298, 2013.
- [16] C. Chang and G. H. Glover, “Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI,” *Neuroimage*, vol. 50, no. 1, pp. 81–98, 2010.
- [17] D. A. Handwerker, V. Roopchansingh, J. Gonzalez-Castillo, and P. A. Bandettini, “Periodic changes in fMRI connectivity,” *Neuroimage*, vol. 63, no. 3, pp. 1712–1719, 2012.
- [18] Z. Fu *et al.*, “Characterizing dynamic amplitude of low-frequency fluctuation and its relationship with dynamic functional connectivity: an application to schizophrenia,” *Neuroimage*, vol. 180, pp. 619–631, 2018.
- [19] M. Díez-Cirarda *et al.*, “Dynamic functional connectivity in Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition,” *NeuroImage Clin.*, vol. 17, pp. 847–855, 2018.
- [20] P. Tewarie *et al.*, “Explaining the heterogeneity of functional connectivity findings in multiple sclerosis: An empirically informed modeling study,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 39, no. 6, pp. 2541–2548, 2018.
- [21] K. Lee, S. Tak, and J. C. Ye, “A data-driven sparse GLM for fMRI analysis using sparse dictionary learning with MDL criterion,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 30, no. 5, pp. 1076–1089, 2010.
- [22] C.-Y. Wee, P.-T. Yap, D. Zhang, L. Wang, and D. Shen, “Group-constrained sparse fMRI connectivity modeling for mild cognitive impairment identification,” *Brain Struct. Funct.*, vol. 219, no. 2, pp. 641–656, 2014.
- [23] J. Lv *et al.*, “Sparse representation of whole-brain fMRI signals for identification of functional networks,” *Med. Image Anal.*, vol. 20, no. 1, pp. 112–134, 2015.
- [24] J. Lv *et al.*, “Assessing effects of prenatal alcohol exposure using group-wise sparse representation of fMRI data,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 233, no. 2, pp. 254–268, 2015.
- [25] R. Yu, H. Zhang, L. An, X. Chen, Z. Wei, and D. Shen, “Connectivity strength-weighted sparse group representation-based brain network

- [37] M. Zhang, X. Huang, B. Li, H. Shang, and J. Yang, "Gray matter structural and functional alterations in idiopathic blepharospasm: A multimodal meta-analysis of VBM and functional neuroimaging studies," *Front. Neurol.*, vol. 13, p. 889714, 2022.
- [38] V. A. Politakis, A. Slana Ozimič, and G. Repovš, "Cognitive control challenge task across the lifespan," *Front. Psychol.*, vol. 12, p. 789816, 2022.
- [39] S. Spiteri, T. Hassa, D. Claros-Salinas, M. Schoenfeld, and C. Dettmers, "Functional MRI changes illustrating cognitive fatigue in patients with multiple sclerosis," in 25. *Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium*, 2016, p. 370. Accessed: Dec. 04, 2023.
- [40] M. A. Rocca, M. M. Schoonheim, P. Valsasina, J. J. Geurts, and M. Filippi, "Task-and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective," *NeuroImage Clin.*, vol. 35, p. 103076, 2022.
- [41] O. L. Gamboa *et al.*, "Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity networks," *Neuroimage*, vol. 94, pp. 385–395, 2014.
- [42] A. D. Savva, G. D. Mitsis, and G. K. Matsopoulos, "Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique," *Brain Behav.*, vol. 9, no. 4, p. e01255, Apr. 2019.