

Detecting Dependency Structure of the Brain Motor Network in Resting State fMRI data of Parkinson Disease using Copulas

M. Ghasemi^{1*}, A. Mahloojifar², M. Omid³

¹Assistant Professor, Electrical Engineering Department, Faculty of Engineering, University of Neyshabur

²Associate Professor, Electrical and Computer Engineering Department, Tarbiat Modares University

³Assistant Professor of Statistics, Department of Mathematics, Faculty of Science, Ilam University

Abstract

Functional changes in the brain motor network are responsible for the major clinical features of Parkinson's disease (PD). Recent studies on investigation of the brain function show that there are spontaneous fluctuations between regions at rest as resting state network affected in various disorders. In this paper, we examine changes of functional dependency between brain regions of interest associated with known anatomical pathology in Parkinson Disease (PD) using copula theory on resting state fMRI. Five types of copulas were tested: Gaussian and t (Euclidean), Clayton, Gumbel and Frank (Archimedean). We used an efficient maximum likelihood procedure for estimating copula parameters. Goodness of fits was tested using root mean square error (RMSE) and kulback-leibler divergence between each copula function and joint empirical cumulative distribution. Control vs PD group comparison was also done on dependency parameter using parametric and nonparametric tests. The results show that functional dependency between cerebellum and basal ganglia is much stronger in PD than in control. In this paper, we proposed for the first time that joint distribution characteristics could potentially provide information on discriminative features for functional connectivity analysis between healthy and patients.

Keywords: *Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Functional Connectivity, Resting State, Parkinson Disease (PD), Copulas*

*Corresponding author

Address: Mahdieh Ghasemi, Electrical Engineering Department, Faculty of Engineering, University of Neyshabur, Postal Code: 9319774400, Neyshabur, Iran
Tel: +98 51 43305245
Fax: +98 51 42629001
E-mail: m.ghasemi@neyshabur.ac.ir

تشخیص ساختار وابستگی شبکه حرکتی مغز در دادگان fMRI حالت استراحت بیماری پارکینسون با استفاده از توابع مفصل

مهدیه قاسمی^{۱*}، علی محلوچی^۲، مهدی امیدی^۳

^۱استادیار، گروه مهندسی برق، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه نیشابور، نیشابور
^۲دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
^۳استادیار، گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام

چکیده

تغییرات عملکردی شبکه‌ی حرکتی مغز در بیماری پارکینسون نقش اساسی در بروز علائم بالینی بر عهده دارد. بررسی فعالیت مغز انسان با استفاده از دادگان تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) نشان می‌دهد که در حالت استراحت شبکه‌ای، ارتباطها و فعالیت نوسان‌های خودبه‌خودی در نواحی مختلف مغز وجود دارد که در بیماری‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌گیرند. درین تحقیق، تغییرات وابستگی عملکردی بین نواحی آناتومیکی حرکتی در بیماری پارکینسون با استفاده از تئوری تابع مفصل در دادگان حالت استراحت fMRI بررسی شد. پارامتر مفصل در پنج تابع مختلف از خانواده‌ی مفصل با استفاده از فرایند ماکزیمم شباهت تخمین زده شد. میزان شباهت بین مفصل تخمین زده شده و مفصل تجربی با روش‌های جذر میانگین مجموع مربع‌های خطا و فاصله‌ی *kulback-leibler* محاسبه شد. مقایسه‌ی پارامترهای تخمین زده شده بین افراد سالم و بیماران پارکینسونی با آزمون‌های آماری پارامتریک و ناپارامتریک نشان داد که هم‌بستگی عملکردی بین منحنی و هسته‌های قاعده‌ای در گروه بیماران، قوی‌تر از افراد سالم است. درین مقاله برای نخستین بار پیشنهاد شده که توزیع مشترک سری زمانی فعالیت نواحی مختلف مغز می‌تواند به عنوان روشی برای آنالیز ارتباطات عملکردی در دادگان fMRI، حاوی ویژگی‌های متمایز کننده بین بیماران و افراد سالم باشد.

کلیدواژه‌ها: تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی، ارتباطات عملکردی، شبکه‌ی حالت استراحت، بیماری پارکینسون، توابع مفصل

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: نیشابور، شهرک قدس، انتهای بلوار جانبازان، انتهای ادیب، پردیس دانشگاه نیشابور، ساختمان کلاس‌ها، گروه مهندسی برق، کد پستی: ۹۳۱۹۷۷۴۴۰۰

تلفن: ۰۵۱-۴۳۳۰۵۲۴۵، دورنگار: ۰۵۱-۴۲۶۲۹۰۰۱، پیام‌نگار: m.ghasemi@neyshabur.ac.ir

۱- مقدمه

در سال‌های اخیر، تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی حالت استراحت (Rs-fMRI) طیف وسیعی از مطالعات را روی عملکرد مغز 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 شرایط غیر تعریف شده است [۱]، اما بیسوال و هم‌کارانش [۲] نشان دادند که در حالت استراحت یک سری نوسانات فرکانس پایین خودبه‌خودی در محدوده‌ی کمتر از ۰/۱ هرتز در سیگنال BOLD وجود دارد که دارای وابستگی در بین نواحی مختلف مغز است. این الگوهای یکپارچه عملکردی در بین افراد مختلف، یک شبکه‌ی حالت استراحت (RSN) ایجاد می‌کند که شامل چندین ناحیه‌ی مجزای مکانی است [۳]. ساختارهای آناتومیکی شناخته شده که دارای هماهنگی در دامنه‌ی نوسانات فرکانس پایین باشند، ارتباطات عملکردی مغز در حالت استراحت را تأیید می‌کنند [۴]. ارتباطات عملکردی به صورت وابستگی زمانی الگوهای فعالیت عصبی نواحی آناتومیکی جداگانه تعریف می‌شود [۵]. برای بررسی ارتباطات بین نواحی مغز، روش‌های مختلف آنالیز ارتباطات عملکردی به عنوان یک ابزار قوی برای تعیین برهم‌کنش‌های عصبی توسعه پیدا کرده است. از جمله‌ی این روش‌ها، آنالیز هم‌بستگی متقابل نواحی (CCA) 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. درین 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 [۶].

رایج‌ترین روش برای محاسبه‌ی هم‌بستگی، استفاده از آزمون پیرسون است. هم‌بستگی پیرسون می‌تواند فقط نوع خاصی از ارتباط، یعنی ارتباطات خطی را به صورت کمی بیان کند و در صورتی بهینه است که ساختار ارتباطی دو متغیر بیضوی (نرمال) باشد. بنابراین، ضرایب هم‌بستگی پیرسون محدود به ارتباط خطی میان متغیرها است. اگر بخواهیم

اطلاعات کامل‌تری در مورد وابستگی بین دو یا چند متغیر پیدا کنیم، باید به دنبال راه‌کارهایی باشیم که بتواند وابستگی بین دو متغیر را به صورت پارامتریک به گونه‌ای بیان کند که اولاً به توزیع‌های هریک از متغیرها وابسته نبوده و ثانیاً فقط محدود به بیان رابطه‌ی خطی بین دادگان نباشد.

درین مقاله، استفاده از ایده‌ی تابع مفصل، جهت یافتن ساختارهای مختلف وابستگی بین سری‌های زمانی fMRI برای نخستین بار پیشنهاد شد. توابع مفصل توابعی چند متغیره با توزیع‌های کناری یک‌نواخت بر بازه‌ی [0,1] هستند که یک توزیع چند متغیره را به توزیع‌های کناری آن‌ها پیوند می‌دهند. در ارتباط بین توزیع‌های کناری و توزیع‌های مشترک، یکی از راه‌کارها آن است که ساختار وابستگی ثابت و توزیع‌های کناری تغییر کنند. برعکس در حالت دوم، با توزیع‌های کناری ثابت، توزیع مشترک جدید برای آن‌ها تعریف شود. در ایده‌ی مفصل از راه‌کار دوم استفاده می‌شود. از آنجا که مفصل بستگی به نوع توزیع‌های کناری ندارد، کمیتی که درین روش بررسی می‌شود، اندازه وابستگی است که با استفاده از پارامترهای توابع مفصل در توزیع مشترک بیان می‌شود [۷].

در مفصل، برهم‌کنش مرتبه‌های بالا و هم‌بستگی‌های منفی نیز می‌توانند به صورت پارامتری نشان داده شوند. مزیت مهم روش مفصل، مدولار بودن آن است، به گونه‌ای که تابع مفصل استفاده شده برای یک آنالیز به راحتی می‌تواند با تابعی دیگر جای‌گزین شود. خانواده‌های مختلف از توابع مفصل وجود دارد که هر کدام می‌توانند ویژگی متفاوتی از ساختار وابستگی میان متغیرها را بیان کنند. بنابراین، کل ساختار وابستگی درین روش قابل تغییر است و به راحتی می‌توان ویژگی‌های متفاوت ارتباطی بین دو توزیع را استخراج کرد. در نتیجه، امکان بیان جزئی‌تر و دقیق‌تر وابستگی‌ها را نسبت به روش‌های آماری قبلی مانند ضرایب هم‌بستگی فراهم می‌کند.

درین مقاله، پنج نوع از رایج‌ترین توابع مفصل استفاده شد: توابع خانواده‌ی اقلیدسی با نام‌های t و گوسی، و توابع خانواده‌ی ارشمیدسی با نام‌های کلایتون، گامبل و فرانک [۸]. از نقطه نظر کاربردی، در علوم اعصاب شناختی استفاده از تابع مفصل در آنالیزهای مختلف EEG در سال‌های اخیر مورد

است [۱۷]. علاوه بر بررسی‌های آناتومیکی، نتایج تحقیقات با استفاده از دادگان fMRI بر مبنای تحریک‌های حرکتی مختلف، کاهش سطح سیگنال BOLD در ناحیه‌ی هسته‌های قاعده‌ای^۱ و ناحیه‌ی حرکتی مکمل^۲ و افزایش فعالیت را در کورتکس موتور اولیبه^۳ و مخچه^۴ نشان می‌دهد [۱۸-۲۰].

نتایج مطالعات روی روابط بین نواحی مختلف نشان داد که در بیماران پارکینسونی، ارتباطات بین پوتامن خلفی و کورتکس آهیانه تحتانی کاهش پیدا می‌کند، درحالی که ارتباطات پوتامن خلفی با بخش جلویی آن افزایش می‌یابد [۲۱]. علاوه بر این، بخشی از تغییرات ارتباطات عملکردی در بیماران پارکینسونی به مرحله‌ی ترشح دوپامین نیز بستگی دارد. در حین دوره‌ی خاموشی در بیماران، ارتباطات عملکردی در نواحی حرکتی مکمل، کورتکس پیشانی جانبی/خلفی چپ و پوتامن چپ به طور معناداری کاهش پیدا می‌کند. ارتباطات عملکردی در نواحی مخچه چپ، کورتکس حرکتی اولیه‌ی چپ و کورتکس پریتال چپ در مقایسه با افراد نرمال افزایش می‌یابد. به طور کلی در این گونه تحقیقات که بر پایه‌ی یک عمل خاص است، ارتباطات به عملکرد حرکتی بیمار وابسته است [۲۲].

به دلیل آنکه علائم بالینی در بیماری پارکینسون اختلال در حرکت است، غالب محققان 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 درین بیماری کم‌تر پرداخته شده‌است. این، درحالی 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، معمولاً فعالیت نواحی مختلف برای جبران عملکرد ناقص نواحی آسیب دیده تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بنابراین، آنالیز عملکردی حالت استراحت می‌تواند نگاهیست ارتباطات کامل‌تر و دقیق‌تری نسبت به آنالیز حالت تحریک فراهم کند و فعالیت نواحی مختلف مغز و آسیب‌های آن‌ها بهتر و دقیق‌تر

توجه قرار گرفته‌است. اونکن و هم‌کارانش بر مبنای تابع مفصل یک مدل چند متغیره از توزیع‌های کناری دل‌خواه را برای شمارش تعداد اسپایک‌ها در فعالیت تعداد زیادی نورون ارائه دادند [۹]. سیروویچ و ساگردوت استفاده از تابع مفصل را برای مدل کردن ارتباطات بین دو یا چند نورون پیشنهاد دادند [۱۰]. ساگردوت و هم‌کارانش وابستگی بین رشته اسپایک‌های هر جفت نورون را با استفاده از توابع مفصل تعیین کردند [۱۱].

در حیطه‌ی تشخیصی، اینگارا و هم‌کارانش هم‌زمانی بین سیگنال‌های EEG را که ویژگی‌های آماری غیرگوسی و وابستگی‌های غیرخطی دارد، با توابع مفصل، مدل کرده و مدل ویژگی‌های آماری مشترک همراه با مقادیر هم‌زمانی را برای تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر به کار گرفتند [۱۲].

استفاده از تئوری مفصل برای بررسی ارتباطات عملکردی در دادگان fMRI موضوع جدیدی است و هدف این مقاله، استخراج ساختار ارتباطی با توابع مختلف مفصل و بررسی تغییرات ارتباطات عملکردی در یک بیماری انحطاط مغزی خاص در حالت استراحت است. بیماری پارکینسون، نمونه‌ای از بیماری است که در آن مسیرهای عصبی و ارتباطات عملکردی مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

تغییرات عملکردی شبکه‌ی حرکتی مغز در بیماری پارکینسون نقش اساسی در بروز علائم بالینی درین بیماری بر عهده دارد. بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک (PD) نوعی اختلال سیستم عصبی است که با علائم بالینی مانند ترمور، سفتی عضلات، کندی حرکت و راه رفتن غیر طبیعی بروز پیدا می‌کند [۱۳، ۱۴]. عامل اصلی این بیماری، کاهش ترشح دوپامین در ناحیه‌ی جسم مخطط است [۱۵].

از آنجا که تشخیص بیماری پارکینسون فقط بر مبنای معیارهای کلینیکی تنها تا ۸۲٪ دقت دارد [۱۶]، روش‌های تصویربرداری عصبی مختلف، از جمله PET، SPECT و خصوصاً MRI برای بررسی وضعیت مغز در این بیماران به کار گرفته شده‌است. در برخی از تحقیقات با استفاده از اطلاعات آناتومیکی در تصاویر DTI و T₁-weighted، تغییرات آناتومیکی مغز در بیماری پارکینسون بررسی شده

¹ basal ganglia

² supplementary motor area

³ primary motor cortex

⁴ cerebellum

۲-۱- دریافت تصاویر

دادگان fMRI با سیستم MRI سه تسلا شرکت زیمنس در دانشگاه آکسفورد دریافت شد. از همی افراد تصویر حالت استراحت T₂ و هم تصویر رزولوشن بالای ساختاری T₁ دریافت شد. تصاویر حالت استراحت به صورت دادگان چهار بعدی داده شد که در آنها resolution=3mm×3mm, slice thickness=3mm, TR=3000ms, TE=30ms, 120 volumes است. ابعاد هریک از تصاویر ۱۲۰×۵۰×۶۴×۶۴ است که سه بعد اول آن، یک حجم کامل اسکن شده از مغز و بعد چهارم طول سری زمانی را نشان می‌دهد. تصاویر ساختار با زاویه‌ی انحراف ۱۸ درجه و اندازه ماتریس ۱۸۲×۲۱۸×۱۸۲ دریافت شد و به فرمت Nifti ذخیره شدند.

۲-۲- پیش‌پردازش تصاویر

پیش‌پردازش تصاویر با استفاده از ابزارهای موجود در نرم‌افزار FSL گروه FMRIB دانشگاه آکسفورد انجام شده است [۳۲]. در ابتدا در مورد همه تصاویر بخش مجمله سر حذف و قشر مغز استخراج شد. برای اطمینان از صحت عملکرد ماسک‌گذاری، تصاویر مجدداً در محیط تصویری FSLview تصحیح شدند. سه فریم اولیه نیز جهت ازبین بردن اثرات ناشی از عدم پایداری ممان‌های مغناطیسی اسکنر حذف شدند. نرمالیزه کردن اندازه‌ی شدت تصاویر، تصحیح زمان اسکن‌ها و تصحیح حرکت سر نیز با منطبق کردن اسکن‌های مختلف روی هم در FSL انجام شد. جهت انجام آنالیزهای سطوح بالا نیز، در طی دو مرحله، تصاویر عملکردی حالت استراحت هر فرد با ۷ درجه آزادی به تصاویر رزولوشن بالای ساختاری انتقال داده شد. سپس، تصاویر رزولوشن بالا با ۱۲ درجه‌ی آزادی به فضای اطلس استاندارد مؤسسه‌ی عصب-شناسی مونترآل (MNI) انتقال داده شد. در نهایت، دادگان با استفاده از نرم‌افزار spm8 با فیلتر پایین‌گذر گوسی با FWHM ۶ میلی‌متر هموار شد (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). تصاویر ساختاری رزولوشن بالا با ابزار قطعه‌بندی FSL (FAST) به سه قسمت: بخش خاکستری (WM)، بخش سفید (GM) و مایع مغزی/نخاعی (CSF) قطعه‌بندی شدند.

یکی از مهم‌ترین مراحل پیش‌پردازش در آنالیز هم‌بستگی

قابل بررسی است [۲۳]. مزیت مهم دیگر استفاده از دادگان حالت استراحت آن است که این نوع تصویربرداری از لحاظ پیاده‌سازی آن آسان‌تر است. زیرا، اولاً نیاز به طراحی پیچیده ندارد و ثانیاً از طرف بیماران پارکینسونی به سهولت مورد پذیرش است، چون بسیاری از بیماران PD دارای مشکلات حرکتی هستند.

فعالیت شبکه‌ی استراحت مغز به وسیله‌ی 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 شبکه‌ی حالت استراحت را تحت تأثیر قرار دهند. به همین دلیل، در سال‌های اخیر آنالیز دادگان Rs-fMRI در بیماری‌های مختلف مورد توجه محققان قرار گرفته است. از جمله بیماری پارکینسون، MS، اسکیزوفرنی، بیماری کاهش توجه (ADHD)، آلزایمر زود هنگام و افسردگی را می‌توان نام برد [۲۲-۳۱]. این تحقیقات نشان می‌دهد که ارتباطات عملکردی حالت استراحت می‌تواند به عنوان معیار و ابزار قوی برای بررسی عملکرد نامناسب مغز به کار گرفته شود. درین صورت، امکان تشخیص زودهنگام تغییرات پاتولوژیکی مغز نیز بهبود پیدا می‌کند. درین مقاله، فراتر از معیارهای شباهت رایج مانند هم‌بستگی، با ایده‌ی مفصل، ساختاری کلی و همه‌جانبه از وابستگی‌ها جهت آنالیز ارتباطات عملکردی بیماری پارکینسون با استفاده از دادگان fMRI ارائه شد.

۲- مجموعه‌ی دادگان

مجموعه‌ی دادگان fMRI حالت استراحت شامل ۱۰ نفر بیمار پارکینسونی و ۱۰ نفر سالم است. افراد سالم از لحاظ سن و جنس با افراد بیمار هماهنگی داشتند. در هنگام انجام آزمایش افراد در وضعیت استراحت قرار داشته و از آن‌ها خواسته شده که در حالت آرامش باشند و چشم‌های خود را ببندند، بدون آنکه خواب‌آلوده شوند. بیماران در هنگام انجام آزمایش داروی معمول روزانه را مصرف کردند. همه بیماران به لحاظ کلینیکی بررسی شده و مطابق معیار هوهن و یاهره رتبه‌بندی شدند.

⁵ Hoehn & Yahr

در رابطه‌ی (۲) حرف C برای نمایش بیان مفصل بر حسب PDFها به کار رفته‌است. تابع $f^p(z)$ از حاصل ضرب توابع چگالی حاصل می‌شود. چگالی مفصل وزن‌های توزیع حاصل ضرب را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که ساختار وابستگی بین n متغیر در آن وارد شود. بنابراین، مدل‌های مفصل می‌توانند یک توزیع مشترک را به گونه‌ای تفکیک کنند که ساختار وابستگی از حاصل ضرب توزیع‌های کناری جدا شود. به همین دلیل، می‌توان توزیع‌های مشترک با توابع کناری دل‌خواه و ساختار وابستگی مورد نظر را ایجاد کرد.

۲-۳- تابع مفصل جهت آنالیز ارتباطات عملکردی

در آنالیز ارتباطات عملکردی، برای یافتن میزان شباهت بین سری‌های زمانی از قدیمی‌ترین تئوری‌های است. دیدگاه جدیدی که تاکنون کم‌تر به آن پرداخته شده، بر مبنای محاسبه وابستگی شرطی بین سری‌های زمانی جهت یافتن میزان ارتباطات بین آنها است. ایده‌ی مفصل به دو دلیل، یکی از بهترین گزینه‌ها برای محاسبه وابستگی عملکردی است. نخست آنکه به توزیع‌های کناری که یکی از موارد بحث‌انگیز در سری‌های زمانی fMRI است، وابسته نیست و دوم آنکه در مبحث مفصل توابع مختلفی برای بیان هم‌بستگی با ویژگی‌های مختلف وجود دارد.

محاسبه‌ی توزیع تجمعی مشترک بین سری‌های زمانی همه واکسل‌های مغز سبب بالا رفتن حجم محاسبات و پیچیدگی نتایج می‌شود، در نتیجه، در پیاده‌سازی این روش یک سری نواحی مورد نظر (ROI) مشخص شده و میانگین سری‌های زمانی موجود در هر ناحیه به عنوان سری زمانی مرجع در نظر گرفته شد [۳۴]. در مورد نواحی کوچک کنار هم که مرز طولانی مشترک دارند، فعالیت یک‌سان واکسل‌های مجاور مرزها در دو ناحیه سبب می‌شود که سری زمانی میانگین مرزها به هم نزدیک باشد، در حالی که واکسل‌های میانی که تعداد کمی بودند، عملکرد کاملاً متفاوتی در دو ناحیه داشتند. درین وضعیت، ممکن است فعالیت دو ناحیه به اشتباه یک‌سان تشخیص داده شود.

درین مقاله، تابع توزیع مشترک در حالت دو متغیره

حالت استراحت حذف اثرات و عوامل مزاحم است. بدین منظور، هشت عامل تداخلی شامل میانگین سری‌های زمانی نواحی WM و CSF به علاوه‌ی ۶ سری زمانی بیان‌کننده حرکت سر با کمک ابزار MCFLIRT در FSL استخراج شده و اثرات آنها از روی سری‌های زمانی مرجع حذف شدند.

۳- تابع مفصل

۱-۳- تئوری تابع مفصل

توابع مفصل، مدلی از وابستگی میان متغیرهای تصادفی به صورت تابعی از توزیع‌های کناری یک‌نواخت ارائه می‌دهد. به بیانی دیگر، مفصل تابعی است که یک چندبعده‌ی واحد را به مقادیری در فاصله [۰ ۱] نگاشت می‌کند. توابع مفصل اولین بار توسط اسکالر به عنوان تابعی برای ساخت توزیع چند متغیره بر اساس توزیع‌های کناری معرفی شد [۳۳]. این توابع به گونه‌ای هستند که با ایجاد توزیع توأم ساختار وابستگی میان متغیرها را به دست می‌آورند. فرض کنید $F(\bar{z})$ تابع توزیع تجمعی (CDF) توأم متغیرهای $Z = [Z_i]_{i=1}^N$ و $F_1(z_1), F_2(z_2), \dots, F_N(z_N)$ توزیع‌های کناری باشند، درین صورت، طبق نظریه Sklar برای مشاهده z_1, z_2, \dots, z_n در $[-\infty, \infty]$ تابعی مانند مفصلی مانند $C(\cdot)$ به صورت ذیل وجود دارد:

$$F(\bar{z}) = C(F_1(z_1), F_2(z_2), \dots, F_N(z_N)) \quad (۱)$$

اگر متغیرهای کناری پیوسته باشند، آنگاه $C(\cdot)$ به صورت یکتابی بر مجموعه $Ran(F_{z_1}) \times Ran(F_{z_2}) \times \dots \times Ran(F_{z_N})$ تعریف می‌شود که در آن $Ran(X)$ بیان‌گر محدوده‌ی مربوط به X است. عکس قضیه بالا هم برقرار است، یعنی اگر $C(\cdot)$ یک مفصل و $F_1(z_1), F_2(z_2), \dots, F_N(z_N)$ توابع توزیع تجمعی کناری آن باشند می‌توان گفت که تابع $F(\bar{z})$ در معادله بالا یک مقدار CDF قابل قبول با توزیع‌های کناری داده‌است. مشتق مرتبه n-ام رابطه (۱) عبارتی را بر حسب تابع چگالی احتمال مشترک می‌دهد:

$$f^c(\bar{z}) = \frac{(\prod_{n=1}^N f_n(z_n)) c(F_1(z_1), F_2(z_2), \dots, F_N(z_N))}{f^p(z)} \quad (۲)$$

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= \theta_{11}Y_1 + \theta_{12}Y_2 + \dots + \theta_{1n}Y_n \\
 &\vdots \\
 Y_i &= \theta_{i1}Y_1 + \theta_{i2}Y_2 + \dots + \theta_{in}Y_n \quad (6) \\
 &\vdots \\
 Y_n &= \theta_{n1}Y_1 + \theta_{n2}Y_2 + \dots + \theta_{nn}Y_n
 \end{aligned}$$

Y_i سری زمانی مرجع مربوط به ناحیه Δ_i ، $1 < i < n$ و $n=8$ است. θ_{11} نشان دهنده اثر Y_1 بر خودش و بیانگر مفاهیم خود همبستگی است. نتیجه‌ی آن، یک ماتریس 8×8 حاوی مقادیر پارامتر مفصل (θ_{ij}) است. از آنجا که در تابع مفصل جابه‌جایی مؤلفه‌ها تأثیری ندارد، رابطه (۷) را داریم.

$$C(Y_i, Y_j) = C(Y_j, Y_i) \quad (7)$$

بنابراین به ازای هر تابع مفصل $(8 \times 7) / 2$ یعنی ۲۸ مقدار پارامتر تخمینی وجود خواهد داشت. برای آنالیزهای بین گروهی آزمون t student دو نمونه‌ای دوطرفه با درجه آزادی $2n-2$ بین دو گروه انجام شده و مقادیر p کوچکتر از سطح خطای نوع اول (۰/۰۵) نواحی با پارامترهای مفصل کاملاً متفاوت بین دو گروه سالم و بیمار را نشان می‌دهند.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{X_1 X_2} \sqrt{\frac{2}{n}}} \quad (8)$$

$$S_{X_1 X_2} = \sqrt{\frac{S_{X_1}^2 + S_{X_2}^2}{2}} \quad (9)$$

از بین توابع مفصل بکار گرفته شده، بهترین تابع مفصل بنحوی انتخاب می‌شود که بهتر به دادگان برازنده شده باشد. تابعی که دارای حداقل فاصله بین تابع مفصل تخمین زده شده آن و تابع مفصل تجربی باشد، بهترین انتخاب است. مفصل تجربی برای اولین بار توسط دهیولز معرفی شده و برای محاسبه آن از فرمول زیر استفاده می‌شود [۳۶].

$$C_n(u, v) = \frac{|\{k \in \{1, 2, \dots, n\} | x_k < u, y_k < v\}|}{n} \quad (10)$$

آزمون بهترین برازش با استفاده از تقریب مجموع Riemann (مجموع مربعات خطا) بصورت زیر است:

$$\tilde{J}_n = \sum_{i=1}^N (C_n(u_i, v_i)) - C_{\hat{\theta}}(u_i, v_i)^2 \quad (11)$$

در شکل (۱) بلوک دیاگرام مراحل استخراج وابستگی عملکردی با استفاده از تابع مفصل نشان داده شده است.

فرض شد و همبستگی عملکردی بین هردو ناحیه محاسبه شد. جو [۳۵] و نلسن [۸] چند خانواده از توابع مفصل را مورد بررسی قرار دادند. با توجه به شرایط آن‌ها پنج خانواده که دو خانواده اقلیدوسی شامل مفصل t و مفصل گوسی و سه خانواده ارشمیدسی شامل کلایتون، گامبل و فرانک مورد استفاده قرار گرفت که تابع آن‌ها در جدول (۱) نشان داده است. درین جدول u و v دو متغیر مورد نظر، ρ ضریب همبستگی، θ درجه آزادی، Γ تابع گاما و θ پارامتر مفصل است.

جدول (۱) - خانواده توابع مفصل ارشمیدسی

تعریف	تابع مفصل
$\frac{1}{\sqrt{1-\rho^2}} \exp\left\{\frac{u^2+v^2}{2} + \frac{2uv\rho - u^2 - v^2}{1-\rho^2}\right\}$	گوسی
$\rho^{-\frac{1}{2}} \frac{\Gamma(\frac{\theta+2}{2}) \Gamma(\frac{\theta}{2})}{\Gamma(\frac{\theta+1}{2})^2} \left(1 + \frac{u^2+v^2-2\rho uv}{\theta(1-\rho^2)}\right)^{-\frac{\theta+2}{2}}$	تی
$(u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{-\frac{1}{\theta}}$	کلایتون
$\frac{-1}{\theta} \ln\left[1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1}\right]$	فرانک
$\exp\left\{-\left[(-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta\right]^{\frac{1}{\theta}}\right\}$	گامبل

برای تحلیل دادگان با استفاده از تخمین گر کرنل تابع توزیع تجمعی به بازه [۰ ۱] برده و توزیع یک‌نواخت شدند. سپس، برای برآورد پارامتر θ روش حداکثر درست‌نمایی برای مجموعه دادگان دو متغیره در توابع مفصل به صورت روابطه (۴) و (۵) استفاده شد.

$$\mathcal{L}(\theta) = \sum_{i=1}^N \log(C_\theta(u_i, v_i)) \quad (4)$$

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta \in \Theta} \mathcal{L}(\theta) \quad (5)$$

در آن u_i و v_i توابع توزیع کناری در فاصله [۰ ۱] است. نتایج حاصل از آنالیز مفصل شامل پارامتر و تابع مفصل تخمین زده شد. با استفاده از پارامتر وابستگی برای کل نواحی رابطه (۶) به دست می‌آید.

کورتکس حرکتی اولیه، کورتکس پیش حرکتی و ناحیه حرکتی مکمل ساخته شد. مراحل آماده سازی ماسک مربوط نواحی به صورت ذیل است:

- استخراج ماسک مربوط به هریک از نواحی با استفاده از اطلس های موجود در نرم افزار FSL؛
- تفکیک ماسک ها به دو بخش، در نیم کره راست و چپ مغز با استفاده از دستورات fslmaths در محیط FSL؛
- باینری کردن ماسک های استخراج شده با آستانه ۰.۵۰٪.

جدول (۲) - نواحی مورد نظر در استخراج ارتباطات عملکردی به همراه 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(MI+PMC+SMA)	کورتکس حرکتی (primary motor cortex + Premotor cortex + Supplementary motor area) cortex

۴- نتایج

جهت آنالیز مفصل، دادگان fMRI از یک فیلتر میان گذر (۰.۰۱-۰.۰۸ هرتز) عبور داده شد. با توجه به وجود پالس های موجود در بخش سفید (WM) و مایع مغزی/نخاعی (CSF)، به عنوان عوامل مزاحم در آنالیزها، میانگین سیگنال BOLD در ناحیه CSF و WM به علاوه پارامترهای حرکت سر، از سری زمانی fMRI حذف شد [۱۷]. پارامتر مفصل و تابع توزیع تجمعی مفصل به ازای هریک از پنج نوع توابع مفصل تخمین زده شد. به ازای هر فرد یک ماتریس ۸×۸ حاوی پارامترهای وابستگی مربوط به هر نیم کره به دست آمد. با توجه به ماتریس متقارن مقادیر وابستگی عملکردی،

پیش پردازش تصاویر عملکردی

- حذف کردن سه حجم اولیه
- تصحیح زمان اسکن ها
- تصحیح حرکت سر
- انتقال به تصاویر ساختاری و سپس به اطلس MNI
- هموارسازی مکانی (FWHM 6 mm)



تصحیح دادگان حالت استراحت

- حذف اثر سیگنال WM و CSF
- حذف اثر پارامترهای حرکت



فیلترینگ زمانی

- فیلتر میان گذر زمانی (0.01-0.08Hz)



آنالیز مفصل

- استفاده از تخمین گر کرنل تابع توزیع تجمعی برای یکنواخت کردن توزیع دادگان
- برآورد پارامتر وابستگی با استفاده از روش حداکثر درستنمایی
- آنالیزهای آماری (میانگین، آزمون پارامتریک (t-test) و آزمون ناپارامتریک (Mann-Whitney)) روی پارامترهای تخمی زده شده
- آزمون بهترین برازش برای انتخاب بهترین تابع مفصل

شکل (۱) - فرآیند آنالیز دادگان fMRI در حالت استراحت برای محاسبه وابستگی عملکردی با استفاده از تابع مفصل

۳- انتخاب نواحی مورد نظر

با توجه به مدل ارتباطی معرف شده توسط ویچمن [۱۴]، در بیماری پارکینسون دو ناحیه کلی حرکتی و هسته های قاعده ای تحت تأثیر قرار می گیرند. بدین روی، هشت ROI انتخاب و ماسک مربوط به هریک از نواحی استخراج شد. در جدول (۲) نواحی انتخابی به همراه نام اختصاری آنها نشان داده شده است. ناحیه کورتکس حرکتی با ترکیب نواحی

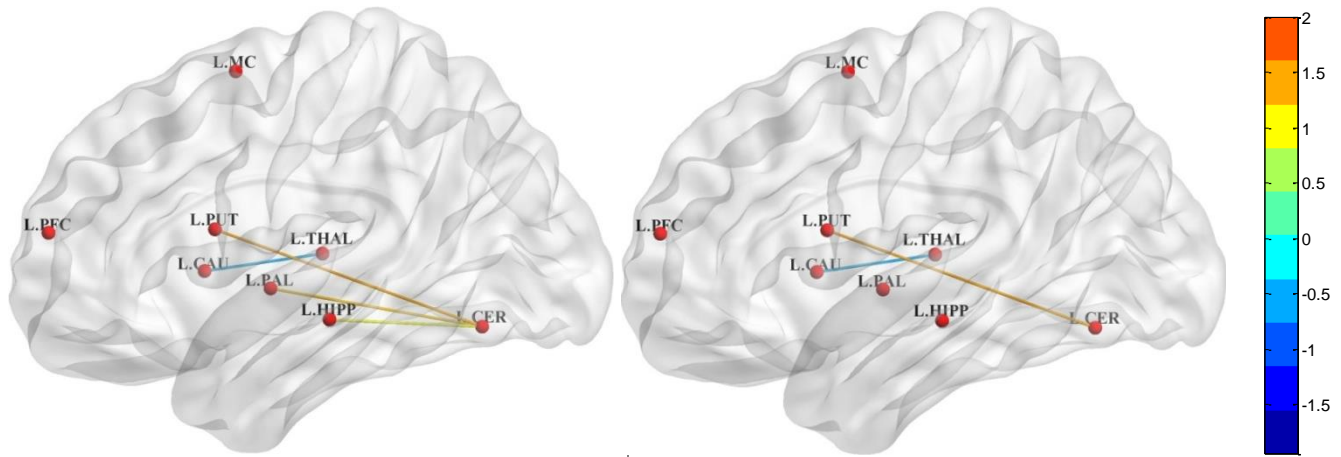
وابستگی بین گروهی انجام شد. نتایج مؤید نتایج آزمون t پارامتری است [۳۷]. توابع گوسی، t و فرانک ارتباطات معنادار یکسانی در مقایسه بین گروهی دارند (شکل سمت چپ). توابع کلایتون و گامبل نیز نتایج یکسانی داشتند (شکل سمت راست). درین شکل‌ها، رنگ خطوط اتصالی بین دو ناحیه بیانگر مقدار T در آنالیز بین گروهی است. نتایج مربوط به نیم‌کره راست با توجه به جدول (۴) در شکل (۳) مشخص است. توابع گوسی، t و فرانک در مقایسه بین گروهی ارتباطات معنادار مشابه داشتند (شکل ۱ A). توابع کلایتون و گامبل نتایج متفاوتی دارند که به ترتیب در شکل (۱ B و C) نشان داده شده‌است.

$28 = (7 \times 8) / 2$ پارامتر تخمینی بر هر تابع مفصل محاسبه شد (جدول‌های ۳ و ۴).

برای مقایسه کمی پارامترهای استخراج‌شده بین افراد سالم و بیمار آزمون t دوطرفه بین گروهی با تصحیح مقایسه چند گروهی (FDR) روی دادگان انجام شد. ارتباطات معنادار با سطح خطای کم‌تر از ۰/۰۵ در هر تابع مفصل در جداول (۳) و (۴) با رنگ قرمز مشخص شده‌اند. شبکه‌ی ارتباطی حاصل از اتصالاتی که در مقایسه بین گروهی معنادار بودند در نیم‌کره چپ در شکل (۲) نشان داده شده‌است. جهت اطمینان از صحت نتایج و عدم وابستگی آنها به تعداد دادگان، آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney روی پارامترهای

جدول (۳) - میانگین پارامترهای مفصل تخمین‌زده شده در نیم‌کره چپ برای هر یک از توابع مفصل

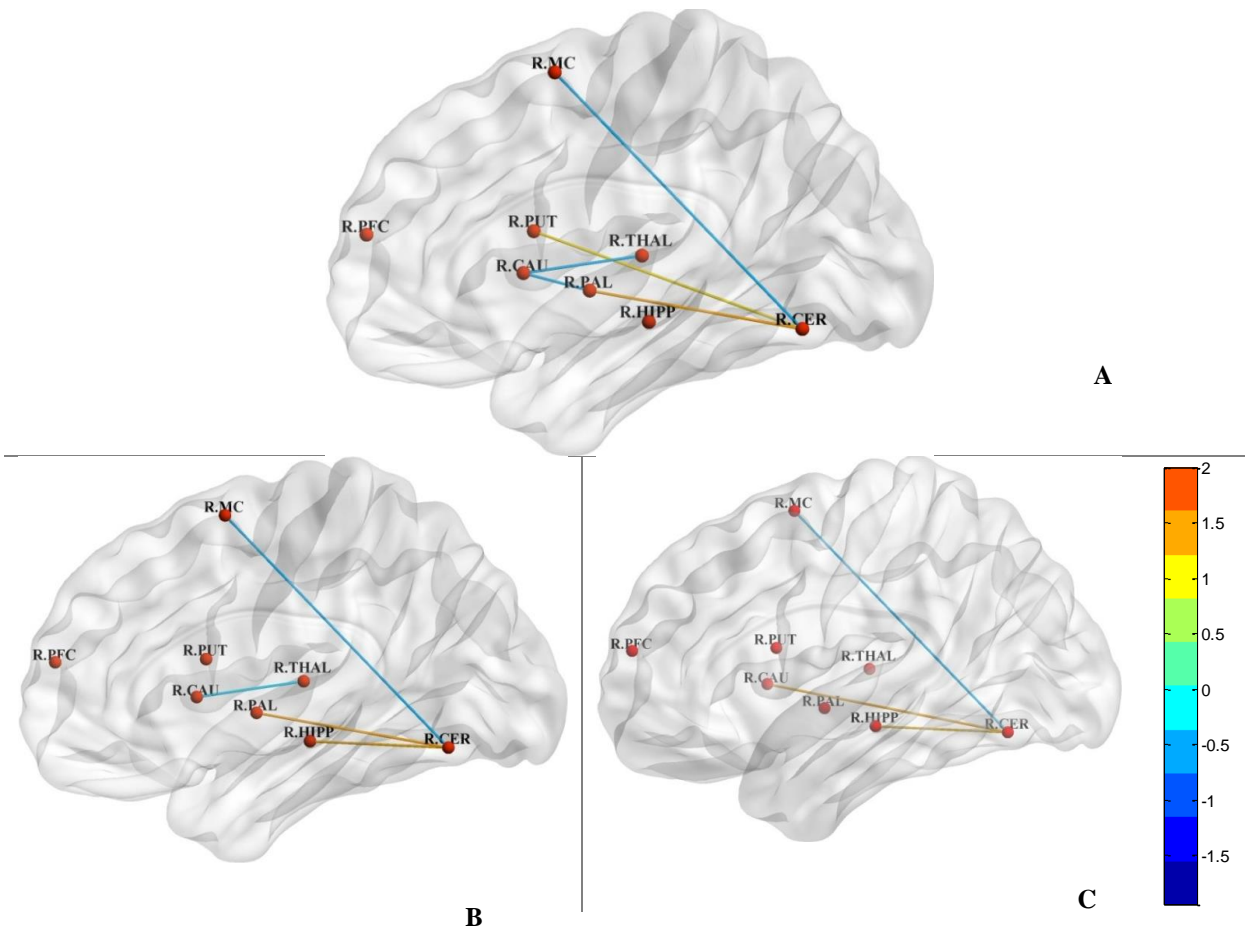
numbers	ROIs in Left hemisphere		Mean of Dependency parameters using Gaussian copula		Mean of Dependency parameters using t copula		Mean of Dependency parameters using Clayton copula		Mean of Dependency parameters using Gumbel copula		Mean of Dependency parameters using Frank copula	
			NC	PD	NC	PD	NC	PD	NC	PD	NC	PD
1	L_CAU	L_CER	-0.164	-0.232	-0.178	-	0.065	0.052	1.045	1.041	-0.975	-1.730
2	L_CAU	L_HIPP	-0.027	0.069	-0.038	0.079	0.090	0.349	1.068	1.232	-0.202	0.3756
3	L_CAU	L_MC	-0.127	-0.174	-0.147	-	0.059	0.092	1.045	1.025	-0.948	-1.194
4	L_CAU	L_PALL	-0.116	0.108	-0.129	0.124	0.103	0.345	1.095	1.217	-0.870	0.976
5	L_CAU	L_PFC	-0.013	0.047	-0.018	0.055	0.078	0.147	1.055	1.081	-0.138	0.249
6	L_CAU	L_PUT	0.094	0.294	0.093	0.332	0.272	0.532	1.198	1.341	0.736	2.151
7	L_CAU	L_THAL	-0.050	0.343	-0.082	0.370	0.111	0.985	1.099	1.688	-0.548	3.696
8	L_CER	L_HIPP	-0.023	-0.286	-0.039	-	0.155	0.014	1.100	1.013	-0.275	-2.149
9	L_CER	L_MC	-0.089	0.077	-0.107	0.096	0.122	0.257	1.060	1.136	-0.592	0.431
10	L_CER	L_PALL	0.108	-0.289	0.115	-	0.252	0.059	1.137	1.036	0.771	-2.095
11	L_CER	L_PFC	-0.206	-0.097	-0.214	-	0.078	0.146	1.067	1.076	-1.365	-0.668
12	L_CER	L_PUT	0.073	-0.359	0.079	-	0.211	0.036	1.112	1.009	0.452	-2.794
13	L_CER	L_THAL	-0.116	-0.244	-0.134	-	0.056	0.024	1.027	1.024	-0.842	-1.730
14	L_HIPP	L_MC	-0.095	-0.201	-0.093	-	0.114	0.033	1.061	1.022	-0.686	-1.394
15	L_HIPP	L_PALL	0.042	0.198	0.023	0.220	0.309	0.413	1.195	1.220	0.425	1.384
16	L_HIPP	L_PFC	-0.208	-0.073	-0.216	-	0.074	0.053	1.042	1.037	-1.456	-0.405
17	L_HIPP	L_PUT	0.105	0.266	0.113	0.299	0.304	0.514	1.171	1.305	0.787	1.905
18	L_HIPP	L_THAL	-0.021	0.116	-0.027	0.132	0.226	0.415	1.138	1.238	-0.134	0.739
19	L_MC	L_PALL	-0.120	-0.143	-0.145	-	0.057	0.081	1.020	1.036	-0.767	-1.051
20	L_MC	L_PFC	0.151	0.130	0.179	0.157	0.361	0.313	1.199	1.185	1.096	0.986
21	L_MC	L_PUT	-0.087	-0.112	-0.102	-	0.129	0.087	1.077	1.045	-0.569	-0.762
22	L_MC	L_THAL	-0.149	-0.252	-0.187	-	0.042	0.093	1.026	1.034	-1.104	-1.829
23	L_PALL	L_PFC	-0.165	-0.111	-0.182	-	0.066	0.103	1.052	1.051	-1.113	-1.158
24	L_PALL	L_PUT	0.658	0.716	0.691	0.757	1.719	1.805	2.191	2.201	6.860	6.897
25	L_PALL	L_THAL	0.528	0.496	0.569	0.536	1.113	1.413	1.787	2.002	4.579	5.518
26	L_PFC	L_PUT	-0.222	-0.117	-0.248	-	0.051	0.118	1.038	1.075	-1.473	-0.952
27	L_PFC	L_THAL	-0.151	-0.102	-0.164	-	0.023	0.025	1.005	1.006	-0.991	-0.676
28	L_PUT	L_THAL	0.422	0.451	0.454	0.504	0.790	0.970	1.554	1.630	3.3846	3.808



شکل (۲) - شبکه ارتباطات معنادار در آنالیز بین گروهی در نیم کره چپ برای توابع گوسی، t و فرانک (سمت چپ) و توابع کلاپتون و گامبل (سمت راست)

جدول (۴) - میانگین پارامترهای مفصل تخمین زده شده در نیم کره راست برای هر یک از توابع مفصل

Numbers	ROIs in Right hemisphere		Mean of Dependency parameters using Gaussian copula		Mean of Dependency parameters using t copula		Mean of Dependency parameters using Clayton copula		Mean of Dependency parameters using Gumbel copula		Mean of Dependency parameters using Frank copula	
			NC	PD	NC	PD	NC	PD	NC	PD	NC	PD
1	R_CAU	R_CER	-0.150	-0.231	-0.151	-0.252	0.045	0.020	1.041	1.001	-1.098	-1.636
2	R_CAU	R_HIPP	-0.070	-0.052	-0.082	-0.071	0.101	0.241	1.039	1.126	-0.452	-0.396
3	R_CAU	R_MC	-0.140	-0.238	-0.167	-0.262	0.071	0.053	1.056	1.028	-1.082	-1.902
4	R_CAU	R_PALL	-0.137	0.153	-0.156	0.170	0.091	0.377	1.064	1.206	-0.962	1.106
5	R_CAU	R_PFC	0.057	0.078	0.075	0.098	0.170	0.212	1.081	1.140	0.470	0.387
6	R_CAU	R_PUT	0.146	0.224	0.154	0.257	0.298	0.412	1.178	1.214	0.970	1.562
7	R_CAU	R_THAL	0.013	0.305	0.015	0.344	0.180	0.575	1.130	1.352	-0.027	2.439
8	R_CER	R_HIPP	0.049	-0.129	0.050	-0.148	0.196	0.049	1.121	1.025	0.274	-0.903
9	R_CER	R_MC	-0.099	0.125	-0.114	0.134	0.032	0.308	1.019	1.151	-0.751	0.877
10	R_CER	R_PALL	0.138	-0.223	0.158	-0.241	0.275	0.054	1.134	1.020	0.987	-1.752
11	R_CER	R_PFC	-0.246	-0.268	-0.270	-0.298	0.029	0.025	1.006	1.019	-1.585	-2.026
12	R_CER	R_PUT	0.040	-0.242	0.049	-0.269	0.184	0.079	1.102	1.032	0.284	-1.757
13	R_CER	R_THAL	-0.190	-0.289	-0.227	-0.333	0.023	0.051	1.011	1.013	-1.333	-2.055
14	R_HIPP	R_MC	-0.102	-0.045	-0.106	-0.039	0.144	0.112	1.089	1.064	-0.825	-0.304
15	R_HIPP	R_PALL	0.063	0.162	0.054	0.184	0.257	0.383	1.144	1.239	0.383	1.119
16	R_HIPP	R_PFC	-0.209	-0.123	-0.216	-0.134	0.033	0.103	1.032	1.054	-1.439	-0.974
17	R_HIPP	R_PUT	0.105	0.285	0.111	0.311	0.344	0.586	1.218	1.322	0.878	2.130
18	R_HIPP	R_THAL	0.051	0.153	0.054	-0.094	0.211	0.405	1.131	1.271	0.480	1.004
19	R_MC	R_PALL	-0.184	-0.185	-0.207	0.167	0.021	0.049	1.008	1.027	-1.304	-1.382
20	R_MC	R_PFC	0.065	0.049	0.071	-0.205	0.255	0.188	1.135	1.128	0.292	0.281
21	R_MC	R_PUT	-0.158	-0.079	-0.183	0.062	0.057	0.079	1.028	1.034	-1.187	-0.527
22	R_MC	R_THAL	-0.227	-0.278	-0.264	-0.311	1 e-06	0.037	1.001	1.013	-1.633	-2.103
23	R_PALL	R_PFC	-0.228	-0.065	-0.245	-0.067	0.010	0.155	1.006	1.077	-1.496	-0.474
24	R_PALL	R_PUT	0.595	0.643	0.628	0.681	1.393	1.479	1.877	2.081	5.326	6.068
25	R_PALL	R_THAL	0.510	0.523	0.550	0.562	0.949	1.326	1.621	1.923	3.910	5.125
26	R_PFC	R_PUT	-0.287	-0.108	-0.316	-0.119	0.014	0.104	1.009	1.069	-2.155	-0.758
27	R_PFC	R_THAL	-0.088	-0.113	-0.096	-0.130	0.065	0.106	1.047	1.063	-0.649	-0.851
28	R_PUT	R_THAL	0.365	0.419	0.395	0.473	0.698	0.886	1.444	1.586	2.921	3.505



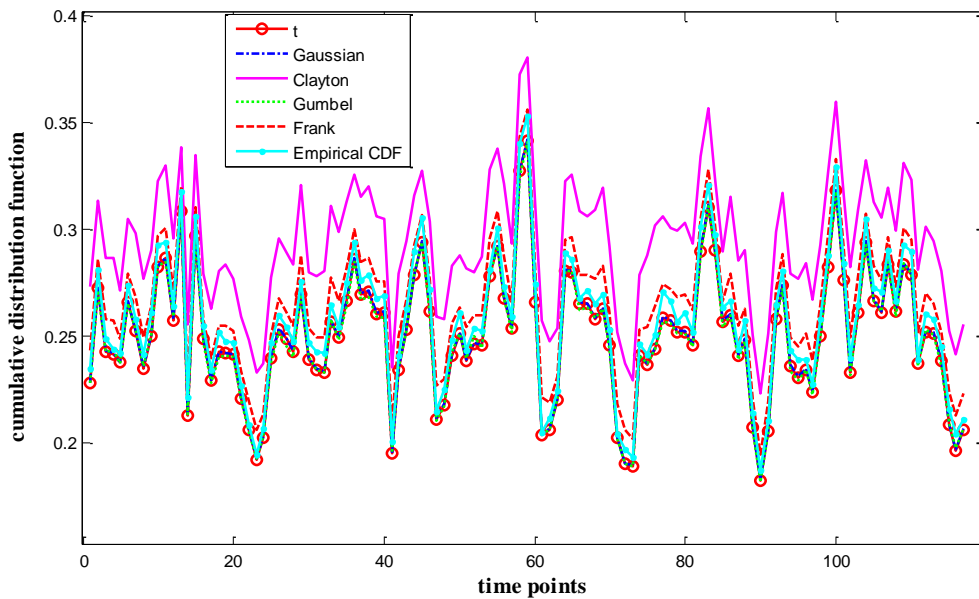
شکل (۳) - شبکه ارتباطات معنادار در آنالیز بین گروهی در نیم کره راست برای توابع گوسی، t و فرانک (A)، تابع کلایتون (B) و گامبل (C)

مختلف به همراه میانگین تابع مفصل تجربی نشان داده شده است.

جدول (۵) - توابع مفصل و نتایج آزمون بهترین برازش بین توزیع مفصل تخمین زده شده و توزیع مفصل تجربی

تابع مفصل	RMSE	KL
گوسی	0.0222	0.005
T	0.0221	0.005
کلایتون	0.057	0.03
گامبل	0.041	0.015
فرانک	0.038	0.013

برای انتخاب بهترین تابع مفصل از بین توابع مفصل به کار گرفته شد. از فواصل توزیع مفصل تخمین زده شده و توزیع مفصل تجربی هر جفت ناحیه استفاده شد. جدول (۵) فواصل توزیع مفصل تخمین زده شده و توزیع مفصل تجربی را با دو روش جذر میانگین توان دوم (RMSE) و روش واگرایی Kullback-Leibler (KL) به تفکیک توابع مفصل مختلف نشان می دهد. توابع خانواده اقلیدسی کمترین مقدار RMSE و KL در بین سایر توابع مفصل را دارند. در بین توابع خانواده ارشمیدسی تابع مفصل فرانک کمترین مقدار فاصله را دارد. در شکل (۴) میانگین توابع مفصل تخمین زده شده در کل نواحی برای توابع



شکل (۴) - میانگین توابع تخمین زده شده در کل نواحی برای توابع مختلف

بین یک جفت سری زمانی تعیین شود. انواع مختلف توابع مفصل وجود دارند که می‌توانند شکل‌های مختلفی از وابستگی را بیان کنند، به صورتی که امکان بیان دقیق و جزئی وابستگی‌ها نسبت به روش‌های آماری قدیمی فراهم می‌شود.

بر مبنای مدل پاتوفیزیولوژیک از بیماری پارکینسون ۸ ناحیه که درین بیماری متأثر می‌شوند، انتخاب شد و وابستگی بین هر جفت ناحیه محاسبه شد. در جدول‌های (۳ و ۴) مقادیر میانگین پارامتر وابستگی در گروه سالم و بیمار نشان داده شده‌است. در مقایسه بین گروهی ارتباطات معنادار با سطح خطای کم‌تر از ۰/۰۵ با رنگ قرمز مشخص شده‌اند. جهت اطمینان از صحت نتایج و عدم وابستگی آن‌ها به تعداد دادگان، آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney روی پارامترهای وابستگی بین گروهی انجام شده و نتایج آن مؤید نتایج آزمون t پارامتری بوده است. با توجه به مقادیر آزمون آماری بین گروهی در جدول‌های (۳ و ۴) و با در نظر گرفتن تغییرات شبکه ارتباطی دو نیم‌کره در بیماری پارکینسون در شکل‌های (۲ و ۳) نکات ذیل استنتاج می‌شود:

وابستگی بین مخچه و پوتامن در نیم‌کره چپ در گروه سالم بسیار بیشتر از بیماران است. این نتیجه در پارامترهای مفصل همه توابع مشاهده می‌شود. عملکرد اصلی پوتامن کنترل حرکات و تأثیرگذاری بر انواع مختلف یادگیری است. پوتامن برای انجام این کار از ترشح دوپامین کمک می‌گیرد. به دلیل

۵- بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین هدف این مقاله آنالیز دادگان fMRI حالت استراحت برای یافتن ساختار وابستگی کمی بین نواحی مختلف در جهت ارزیابی تغییرات ارتباطات مغزی در بیماری پارکینسون است. علی‌رغم آنکه عمده آسیب‌های بیماری پارکینسون مربوط به حرکت است، اما آنالیزهای حالت استراحت قابلیت این را دارند که عملکرد غیرصحيح مغز را دقیق‌تر نشان دهند. به همین دلیل، تعداد زیادی از تحقیقات، به بررسی دادگان fMRI حالت استراحت اختصاص یافته‌است [۳۸-۴۰]. در آنالیز هم‌بستگی عملکردی، هم‌زمانی و هماهنگی در سیگنال BOLD نواحی مختلف، بیان‌گر وجود ارتباطات عصبی در حالت استراحت است. بنابراین، هم‌بستگی در فعالیت حالت استراحت می‌تواند دیدگاهی نسبت به اساس ساختار عملکردی افراد سالم و بیماران ایجاد کند. درین مقاله، فراتر از معیارهای شباهت رایج مانند هم‌بستگی، با استفاده از ایده‌ی مفصل، ساختاری کلی و همه‌جانبه از وابستگی‌ها را جهت آنالیز ارتباطات عملکردی با استفاده از دادگان fMRI ارائه شد.

مفصل یک توزیع احتمال مشترک با توزیع‌های کناری یکنواخت دارد که قادر است وابستگی‌های غیرخطی بین متغیرهای تصادفی غیرگوسی را استخراج کند. بنابراین، روش مفصل، این امکان را فراهم می‌کند تا همه وابستگی‌های ممکن

یک‌سان دارند. از دلایل اصلی این مسأله آن است که همه‌ی توابع مفصل نمی‌توانند کل طیف مقادیر ممکن وابستگی را پوشش دهند. اگر یک تابع مفصل این ویژگی را داشته باشد به آن تابع فراگیر^۶ می‌گویند. توابع گوسی، t و فرانک فراگیر هستند، درحالی که کلایتون و گامبل این‌گونه نیستند. توابع کلایتون و گامبل فقط وابستگی‌های مثبت را می‌توانند نشان دهند. به همین دلیل، به آن‌ها نیمه فراگیر گویند. دیدگاه دیگر در مورد وابستگی‌های بیان‌شده با مدل‌های مختلف مفصل بر مبنای تابع امید شرطی (CEF) بیان می‌شود. این تابع، توزیع نرمال دو متغیره خطی است، به گونه‌ای که $E(\varepsilon_2 / \varepsilon_1) = \rho \varepsilon_1$ در مورد توابع کلایتون و فرانک فرم بسته‌ای برای CEF در دست‌رس نیست. اما می‌توان آن‌ها را به طور مستقیم با شبیه‌سازی به دست آورد. نتایج این شبیه‌سازی نشان می‌دهد که تابع فرانک متقارن است و CEF آن در مرکز خطی و در دو انتها صاف است. این تابع برای مقادیر کوچک وابستگی رفتار کاملاً خطی دارد. این درحالی است که توابع کلایتون و گامبل غیرمتقارن است و وابستگی قوی‌تری در سمت چپ و یا راست نشان می‌دهند [۴۳].

برخی از توابع مفصل ساختارهای وابستگی مشابهی را نشان می‌دهند و پارامترهای مفصلی آن‌ها به شدت با هم هم‌بستگی دارند. برای مثال، توابع فرانک و گوسی هر دو می‌توانند وابستگی‌های هم مثبت هم منفی را به طور هم‌زمان در دم‌های بالا و پایین توزیع دادگان بیان کنند. اگرچه بیان وابستگی در دم‌ها با تابع فرانک ضعیف‌تر از گوسی نشان داده می‌شود [۷]. این درحالی است که توابع کلایتون و گامبل به ترتیب وابستگی‌های دم پایین و بالا دارند. وابستگی‌های دم پایین و بالا به ترتیب ناشی از ویژگی مهارکنندگی و تحریک‌کنندگی بین جفت دادگان ورودی است [۹]. اگر وابستگی‌های بیان‌شده با یک تابع در یک مجموعه برای جفت نواحی مختلف به صورت قابل توجهی تغییر کند (همان گونه که در مجموعه دادگان رخ داد)، این چنین تابع مفصلی انعطاف لازم برای نمایش وابستگی‌های پیچیده در کل دادگان را ندارد. درین موارد غالباً از توابع مفصل بیضوی مانند گوسی و t استفاده می‌شود [۷]. علاوه بر این، نتایج انتخاب

آنکه پوتامن نقش حیاتی در انجام حرکات دارد، با کاهش تشریح دوپامین در بیماران پارکینسونی ارتباطات آن با مخچه نیز کاهش می‌یابد. به دلیل نقش اساسی مخچه در کنترل حرکت و شناخت، کاهش ارتباطات مخچه با نواحی موجود در هسته‌های قاعده‌ای می‌تواند عاملی برای بسیاری از مشکلات بالینی در بیماران پارکینسونی باشد. این ارتباطات مخدوش شده نمایان‌گر دلایل عدم آمادگی بیماران برای حرکت است [۴۱].

افزایش وابستگی بین کودیت و تلاموس در نیم‌کره چپ با همه‌ی توابع مفصل تشخیص داده شد. این تغییرات در نیم‌کره راست نیز با همه‌ی توابع مفصل به جز گامبل تشخیص داده شد. 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. در نیم‌کره چپ، کاهش وابستگی بین مخچه و پالیدوم فقط در توابع گوسی، t و فرانک دیده شد.

افزایش وابستگی بین مخچه و کورتکس حرکتی در نیم‌کره راست نسبت به گروه بیماران با همه‌ی توابع مفصل تشخیص داده شد. به طور کلی وابستگی بین مخچه و نواحی پالیدوم، پوتامن و هیپوکمپوس در بیماران پارکینسونی کاهش پیدا می‌کند، درحالی که وابستگی بین سه ناحیه در بیماران افزایش می‌یابد. 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. این مسأله 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 سیستم حرکتی مغز را برای انجام یک عمل خاص کاهش دهد. در نتیجه، شبکه‌های حرکتی در بیماران پارکینسونی برای انجام یک حرکت سریع آمادگی کم‌تری دارند. این یکی از عوامل مهمی است که در اختلالات حرکتی بیماران پارکینسونی مانند کندی حرکت نقش دارد [۴۲].

نتایج مقادیر معنادار در آنالیز گروهی در به کارگیری توابع مفصل مختلف نشان می‌دهد که توابع گوسی، t و فرانک نتایج

⁶ comprehensive

۵- مرجع‌ها

- [1] J. P. Sieb, W. Köhler, "Benefits from Sustained-release Pyridostigmine Bromide in Myasthenia Gravis: Results of a Prospective Multicenter Open-label Trial" *Clin Neurol Neurosurg* 112, 781-784, 2010.
- [2] R. A. Maselli, J. D. Henderson, J. Ng, D. Follette, G. Graves G, B. W. Wilson, "Protection of Human Muscle Acetylcholinesterase from Soman by Pyridostigmine Bromide" *Muscle Nerve* 43, 591-595, 2011.
- [3] Q. Y. Tan, M. L. Xu, J. Y. Wu, H. F. Yin, J. Q. Zhang, "Preparation and Characterization of Poly (lactic acid) Nanoparticles for Sustained Release of Pyridostigmine Bromide" *Pharmazie* 67 (4), 311-8, 2012.
- [4] N. Hegazy, M. Demirel, Y. Yazan, "Preparation and in vitro evaluation of pyridostigmine bromide microparticles" *Int J Pharm* 242, 171-174, 2002.
- [5] Y. Huang, T. Tsai, C. Cheng, T. Cham, "Formulation Design of a Highly Hygroscopic Drug (Pyridostigmine Bromide) for its Hygroscopic Character Improvement and Investigation of In vitro/In vivo Dissolution Properties" *Drug Dev Ind Pharm*, 33, 403-416, 2007.
- [6] N. Bolourchian, M. Rangchian, M. Foroutan, "Prolonged Release Matrix Tablet of Pyridostigmine Bromide: Formulation and Optimization Using Statistical Methods" *Pak J Pharm Sci* 25, 607-616, 2012.
- [7] Q. Tan, R. Jiang, M. Xu, G. Liu, S. Li, J. Zhang, "Nanosized sustained-release pyridostigmine bromide microcapsules: process optimization and evaluation, of characteristics" *Int J Nanomed* 8, 737-745, 2013.
- [8] S. Bagheri-Khoulenjani, H. Mirzadeh, M. Etrati-Khosroshahi, "Chitosan and Nanohydroxyapatite Roles in Physical and Chemical Characteristics of Gelatin/Chitosan/Nanohydroxyapatite Microspheres" *Iran J Polym Sci Technol* 23(6), 487-498, 2011.
- [9] S. Bagheri-Khoulenjani, S. M. Taghizadeh, H. Mirzadeh, "An Investigation on the Short-Term biodegradability of Chitosan with Various Molecular Weight and Degree of Deacetylation" *Carbohydr Polym* 78, 773-778, 2009.
- [10] L. Y. Jiang, Y. B. Li, X. J. Wang, L. Zhang, J. Q. Wen, M. Gong, "Preparation and Properties of Nano-hydroxy apatite/Chitosan/Carboxymethyl Cellulose Composite Scaffold" *Carbohydr Polym* 74, 680-684, 2008.
- [11] F. Naimian, F. Khoylo, R. Beteshobabrud, "The Role of Solvent on Radiation Degradation and Antibacterial Activity of Chitosan Against *Pectobacterium Carotovorum*" *Iran J Polym Sci Technol* 23 (4), 305-310, 2010.
- [12] H. Mirzadeh, F. Hormozi, M. A. Mohagheghi, N. Yaghobi, S. Amanpour, H. Ahmadi, "Preparation of Chitosan Derived from Shrimps Shell of Persian

بهترین تابع مفصل با محاسبه فواصل توزیع مفصل تخمین زده شده و توزیع مفصل تجربی با دو روش RMSE و KL بیان گر آن است که برای مجموعه دادگان ما که ویژگی‌های مختلف وابستگی دارند، توابع مفصل خانواده‌ی اقلیدسی ترجیح داده می‌شوند. از بین توابع خانواده‌ی ارشمیدسی نیز تابع فرانک بهترین گزینه است.

در چند دهه‌ی اخیر، مدل‌سازی با استفاده از توابع مفصل به عنوان یک راه‌کار کلی برای هم‌بستگی پیرسون غیرشرطی به منظور بیان دادگان در یک ساختار وابستگی پارامتری با توزیع‌های غیرگوسی توسعه پیدا کرده است. درین مقاله، برای نخستین بار نشان داده شد که روش مفصل با استخراج پارامترهای ساختار ارتباطی مشترک بین سری زمانی فعالیت نواحی مختلف مغز در دادگان Rs-fMRI، قابلیت استخراج اطلاعات درمورد سیستم‌های عملکردی و برهم‌کنش‌های بین آن‌ها را دارد.

در تحقیقات گذشته دامنه نوسانات فرکانس پایین در نواحی مختلف به عنوان ویژگی متمایزکننده بیماران پارکینسونی از افراد سالم مورد توجه قرار گرفته است [۳۹، ۴۴].

با توجه به آنکه در بیماری پارکینسون ارتباطات بین نواحی مختلف به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد، پارامترهای هم‌بستگی عملکردی که درین مقاله مورد استفاده قرار گرفت، با پوشش گسترده ارتباطات خطی و غیرخطی ابزار مقاوم‌تری برای تمایز بیماران و افراد سالم است. نتایج نشان داد که روش مفصل می‌تواند حاوی شاخص‌های واقعی و بالفعلی را برای تمایز بیماران و افراد سالم باشد و به عنوان ابزار مهمی برای بررسی تغییرات عملکردی در حالات مختلف مغز و یا بیماری‌ها به کار گرفته شود.

۶- سپاس‌گزاری

درین تحقیق، از دادگان حالت استراحت بیماری پارکینسون مرکز تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی مغز در دانشگاه آکسفورد استفاده شد. از جناب آقای دکتر مجتبی زارعی به جهت در اختیار قرار دادن مجموعه دادگان تشکر و قدردانی می‌شود.

- [22] A. Chenite, C. Chaput, C. H. Combes, A. Selmani, F. Jalal, "Temperature-controlled pH-Dependent Formation of Ionic Polysaccharide Gels" *US Patent* 6, 344, 488, 2002.
- [23] M. Berradaa, A. Serreqlia, F. Dabbarha, A. Owusub, A. Guptaa, S. Lehnert, "A Novel Non-toxic Camptothecin Formulation for Cancer Chemotherapy" *Biomaterials* 26, 2115-2120, 2005.
- [24] S. Kempe, H. Metz, M. Bastrop, A. Hvilson, R. Contri, R. Mäder, "Characterization of Thermosensitive Chitosan-based Hydrogels by Rheology and Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy" *Eur J Pharm Biopharm* 68, 26-33, 2008 .
- [25] J. Wu, Z. G. Su, G. H. Ma, "A Thermo- and pH-sensitive Hydrogel Composed of Quaternized Chitosan/glycerophosphate" *Int J Pharm* 315, 1-11, 2006.
- [26] K. E. Crompton, R. J. Prankerd, D. M. Paganin, T. F. Scott, M. K. Horne, D. I. Finkelstein, K. A. Gross, J. S. Forsythe, "Morphology and gelation of thermosensitive chitosan hydrogels" *Biophysic Chemist* 117, 47-53, 2005.
- [27] E. Ruel-Gariepy, A. Chenite, C. Chaput, S. Guirguis, J. C. Leroux, "Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs" *Int J Pharm* 203, 89-98, 2000.
- [28] J. Yan, L. Yang, G. Wang, Y. Xiao, B. Zhang, N. Qi, "Biocompatibility Evaluation of Chitosan-based Injectable Hydrogels for the Culturing Mice Mesenchymal Stem Cells In Vitro" *J Biomater Appl* 24, 625-637, 2010.
- [29] A. Chenite, M. Buschmann, D. Wang, C. Chaput, N. Kandani, "Rheological characterization of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions" *Carbohyd Polym* 46, 39-47, 2001.
- [30] G. Arora, K. Malik, I. Singh, S. Arora, V. Rana, "Formulation and evaluation of controlled release matrix mucoadhesive tablets of domperidone using Salvia plebeian gum" *J Adv Pharm Technol Res* 2 (3), 163-169, 2011.
- Gulf as a Blood Hemostasis Agent" *Iran Polym J* 11, 63-68, 2002.
- [13] S. M. Taghizadeh, G. Davari, "Study on Mucoadhesion Properties of Xhitosan" *Iran J Polym Sci Technol* 20, 515-519, 2007.
- [14] Y. Mohamadi, H. Mirzadeh, F. Moztarzadeh, M. Soleimani, E. Jabbari, "Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on Novel Three-Dimensional Poly (L-Lactic Acid) /Chitosan /Gelatin /Beta-Tricalcium Phosphate Hybrid Scaffolds" *Iran Polym J* 16 57-69, 2007.
- [15] F. Afshar-Taromi, F. Nayeb-Habib, S. Salahshoor-Kordestani, Z. Shariatinia, "A Novel Topical Biocompatible Tissue Adhesive Based on Chitosan-modified Urethane Pre-polymer" *Iran Polym J* 20 (8), 671-680, 2011.
- [16] H. Yang, S. Hua, W. Wang, A. Wang, "Composite Hydrogel Beads Based on Chitosan and Laponite: Preparation, Swelling, and Drug Release Behaviour" *Iran Polym J* 20 (6), 479-490, 2011.
- [17] F. Ganji, M. J. Abdekhodaie, A. Ramazany, "Gelation Time and Degradation Rate of Chitosan as a Thermosensitive Injectable Hydrogel" *J Sol-Gel Sci Technol* 42, 47-53, 2007.
- [18] J. Wu, W. Wei, L. Wang, Z. Su, G. Ma, "A Thermosensitive Hydrogel Based on Quaternized Chitosan and Poly (ethylene glycol) for Nasal Drug Delivery System" *Biomaterials* 28, 2220-2232, 2007.
- [19] E. Khodaverdi, M. Tafaghodi, F. Ganji, K. Abnoos, H. Naghizadeh, "In Vitro Insulin Release from Thermosensitive Chitosan Hydrogel" *AAPS Pharm Sci Tech* 13 (2), 460-466, 2012.
- [20] H. Y. Zhou, Y. P. Zhang, W. F. Zhang, X. G. Chen, "Biocompatibility and Characteristics of Injectable Chitosan-based Thermosensitive Hydrogel for Drug Delivery" *Carbohyd Polym* 83 (4), 1643-1651, 2011.
- [21] A. Chenite, C. Chaput, D. Wang, C. Combes, M. Buschmann, C. Hoemann, J. Leroux, B. Atkinson, F. Binette, A. Selmani, "Novel Injectable Neutral Solutions of Chitosan form Biodegradable Gels In Situ" *Biomaterials* 21, 2155-2161, 2000.