

Functional Connectivity Based Diagnosis of Bipolar Disorder by using Resting State fMRI

Chalechale, Amir Hosein ¹ / Khadem, Ali ^{2*}

¹ - M.Sc. Student, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

² - Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.115779.1527

Received: 14 October 2019

Revised: 10 February 2020

Accepted: 24 April 2020

KEYWORDS

Bipolar Disorder
Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging (rs-fMRI)
Seed-Based Correlation
T-Test
Support Vector Machine (SVM)

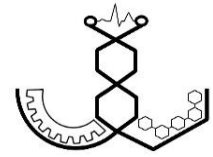
ABSTRACT

The well-timed and correct diagnosis of Bipolar Disorder (BD) followed by proper treatment is vital for avoiding the progress of the illness. Although using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data and the features extracted from them may have an important role in diagnosing this kind of brain disorder, few researches have been conducted on this illness and the obtained results are not accurate. In this research we used a new approach to diagnose BD I. By using seed-based correlation we used the following 4 regions of interest in order to extract the connectivity maps for each subject: the posterior cingulate cortex (PCC) to probe the default mode network (DMN), the amygdala and the subgenual cingulate cortex (sgACC) to probe the salience network (SN) and the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) to probe the frontoparietal network (FPN). After computing the connectivity maps for each subject we extracted the most important connectivities using different threshold on the t-value from the t-test that we applied on them and then we used a support vector machine (SVM) using only four combined features and a leave one out cross-validation (LOOCV) method to classify the two groups. The proposed method was done on rs-fMRI data from 49 healthy control subjects and 34 BD I patients and an accuracy of higher than 90% was obtained in differentiating the two groups from each other. Also there were no hyper-connectivity between the 4 ROIs and the rest of the brain regions for the BD I groups in relation with the healthy controls. The regions that had most of the hypo-connectivity with the 4 ROI's that we used were: the angular gyrus (Ag) and the orbitofrontal cortex (OFC) with the PCC, the anterior cingulate cortex with the amygdala and the dlPFC and the inferior temporal gyrus (ITG) with the sgACC.

*Corresponding Author

| | | | |
|--------------------|---|------------|-----------------|
| Address | Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran | | |
| Postal Code | 16315-1355 | Tel | +98-21-84062229 |
| E-Mail | alikhadem@kntu.ac.ir | Fax | +98-21-88642066 |





تشخیص اختلال دوقطبی مبتنی بر ارتباطات عمل کردی مغز با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی در حالت استراحت

چاله چاله، امیر حسین^۱ / خادم، علی^{۲*}

^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران
^۲ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.115779.1527

پذیرش: ۵ اردیبهشت ۱۳۹۹

بازنگری: ۲۱ بهمن ۱۳۹۸

ثبت در سامانه: ۲۲ مهر ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

تشخیص به موقع و صحیح اختلال دوقطبی (BD) و متعاقب آن انجام فرایندهای درمانی، برای جلوگیری از پیشرفت و وخیم شدن این بیماری ضروری است. اگر چه استفاده از داده‌های مبتنی بر تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی در حال استراحت (rs-fMRI) و ویژگی‌های استخراج شده از آن‌ها ممکن است نقش موثری در تشخیص اختلال دوقطبی داشته باشد، اما تا کنون تحقیقات اندکی روی تشخیص افراد مبتلا به BD به کمک rs-fMRI صورت گرفته و نتایج به دست آمده نیز از صحت بالایی برخوردار نبوده است. در این تحقیق یک روش جدید مبتنی بر ارتباطات عمل کردی برای تشخیص BD I ارائه شده است. برای این منظور با استفاده از ارتباطات عمل کردی بر پایه‌ی دانه، چهار ناحیه‌ی dIPFC، PCC، amygdala و sgACC به ترتیب به عنوان نماینده‌های شبکه‌ی DMN، FPN و SN در نظر گرفته شده تا ارتباطات عمل کردی میان آن‌ها و سایر نواحی مغز محاسبه گردد. پس از محاسبه‌ی ارتباطات عمل کردی برای هر فرد، با استفاده از آستانه‌گذاری مقدار t و ویژگی‌های مفیدتر انتخاب شده و سپس با یک ماشین بردار پشتیبان (SVM) و روش اعتبارسنجی متقابل LOOCV و تنها با استفاده از چهار ویژگی ترکیبی، طبقه‌بندی افراد سالم و افراد دارای اختلال BD I انجام شده است. نتایج روش پیشنهادی روی داده‌های rs-fMRI مربوط به ۴۹ فرد سالم و ۳۴ فرد مبتلا به BD I مورد استفاده قرار گرفته و صحت طبقه‌بندی بیش از ۹۰٪ حاصل شده است. هم‌چنین در بررسی ارتباطات عمل کردی بین چهار ناحیه‌ی مذکور و سایر نواحی مغز در افراد مبتلا به BD I نسبت به افراد سالم کاهش معنی‌داری در ارتباطات مشاهده شده است. ناحیه‌های Ag و OFC (با دانه‌ی PCC)، ACC (با دانه‌های dIPFC و amygdala) و ITG (با دانه‌ی sgACC) در افراد دارای اختلال بیش‌ترین افت ارتباطات عمل کردی را با چهار ناحیه‌ی مذکور داشته‌اند که این نتایج با نتایج تحقیقات پیشین در این زمینه سازگار می‌باشد.

اختلال دوقطبی
تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی در حالت استراحت
ارتباطات عمل کردی
همبستگی مبتنی بر دانه
آزمون t
ماشین بردار پشتیبان

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

تلفن ۹۸-۲۱-۸۴۰۶۲۲۲۹

۱۶۳۱۵-۱۳۵۵

دورنگار ۹۸-۲۱-۸۸۶۴۲۰۶۶

alikhadem@kntu.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

اختلال دوقطبی^۱ (BD) یک اختلال مغزی است که افراد مبتلا به آن دچار تغییراتی در حالت‌های رفتاری خود می‌شوند. این حالت‌های رفتاری مختلف شامل افسردگی و شیدایی (یا شیدایی خفیف) بوده که بسته به انواع مختلف زیردسته‌های آن چگونگی بروز این تغییرات رفتاری در افراد متفاوت است. حالت افسردگی در اختلال دوقطبی نوع اول^۲ (BD I) بسیار مرسوم‌تر بوده اما شرط کافی برای تشخیص آن محسوب نمی‌شود به طوری که حداقل یک دوره‌ی شیدایی لازم است تا بتوان مبتلایان به این اختلال را به عنوان افراد دارای BD I معرفی کرد [۱، ۲]. اختلال دوقطبی نوع دوم^۳ (BD II) دارای علایمی شبیه به نوع اول است با این تفاوت که دوره‌های شیدایی در آن خفیف‌تر بوده و برخلاف BD I افراد مبتلا به BD II وارد فاز شیدایی شدید نمی‌شوند [۲]. یکی دیگر از زیردسته‌های این اختلال خلق ادواری^۴ است که در آن حالت افسردگی شدید وجود نداشته و افراد مبتلا دارای سابقه‌ای از شیدایی خفیف هستند. از لحاظ تشخیصی، شناسایی افراد مبتلا به BD I از اهمیت بالایی برخوردار است زیرا این افراد دچار حالت شیدایی نسبتاً شدیدی شده و باعث انجام کارهایی با خطر و ریسک بالا می‌شود که برای فرد و اطرافیانش خطرناک و زیان‌بار است.

نحوه‌ی تشخیص این اختلال در اکثر نقاط جهان یک‌سان بوده و طبق یک سری از معیارهای روان‌شناسی انجام می‌شود، به طوری که اگر فرد مبتلا به BD باشد زیردسته‌ای که در آن قرار دارد نیز مشخص می‌گردد. البته در حالت کلی افراد مشکوک به اختلال BD باید چندین جلسه زیر نظر متخصص قرار گرفته و با صرف وقت و هزینه‌ی زیاد از وضعیت خود اطلاع پیدا کنند. قابل ذکر است که، به دلیل عدم وجود بعضی از نشانه‌های قطعی در شناسایی این اختلال، ممکن است افرادی به اشتباه بیمار یا سالم تشخیص داده شده و یا حتی زیردسته‌ای که در آن قرار دارند به اشتباه تشخیص داده شود. هم‌چنین به دلیل وجود شباهت‌های زیاد میان علائم BD و سایر اختلالات مغزی نظیر بیش‌فعالی، اسکیزوفرنی (در فاز شیدایی BD) و اختلال افسردگی اساسی (در فاز افسردگی BD) امکان تشخیص اشتباه

BD توسط متخصصان وجود داشته و در نهایت ممکن است با توجه به اتخاذ روش درمانی اشتباه، حالت رفتاری بیمار وخیم‌تر شود. برای جلوگیری از تشخیص اشتباه متخصص و کاهش خطای تشخیص در این اختلال می‌توان از داده‌های عمل‌کردی نظیر الکتروانسفالوگرافی^۵ (EEG) و تصاویر تشدید مغناطیسی عمل‌کردی^۶ (fMRI) استفاده کرد. در سال‌های اخیر استفاده از داده‌های fMRI به منظور تشخیص اختلالات مغزی بسیار مورد توجه قرار گرفته است که دلیل اصلی آن، حد تفکیک مکانی بالای fMRI و امکان اخذ اطلاعات عمل‌کردی از عمق مغز می‌باشد. در واقع fMRI یک نوع روش تصویربرداری بدون خطر مبتنی بر MR^۷ است که اطلاعاتی از عمل‌کرد مغز در اختیار پژوهش‌گران قرار می‌دهد. این نوع تصویربرداری با استفاده از این ویژگی که خون دارای اکسیژن نسبت به خون خالی از اکسیژن در میدان مغناطیسی متفاوت عمل می‌کند، کنتراست لازم جهت تشکیل تصاویر عمل‌کردی را ایجاد می‌نماید [۳].

امروزه استفاده از تصاویر تشدید مغناطیسی عمل‌کردی در حالت استراحت^۸ (rs-fMRI) برای تشخیص اختلالات مغزی به دلیل سهولت اخذ داده‌ها و عدم نیاز به آموزش و هم‌کاری فرد برای انجام یک فعالیت مغزی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. بررسی شبکه‌های عمل‌کردی مغز به کمک داده‌های rs-fMRI در سالیان اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که شبکه‌های حالت پیش‌فرض^۹ (DMN)، برجستگی^{۱۰} (SN) و آهیانه‌ای جلویی^{۱۱} (FPN) سه شبکه‌ی اساسی در مغز هستند که در بسیاری از فرایندهای ادراکی و نیز در حالت استراحت مغز فعالیت نسبتاً زیادی دارند [۴-۶]. نواحی شبکه‌ی DMN مانند قشر میانی جلوی پیشانی^{۱۲} (mPFC)، قشر کمربندی خلفی^{۱۳} (PCC) و لوبول آهیانه‌ای تحتانی^{۱۴} (IPL) در زمان استراحت مغز، مانند رویاپردازی یا مرور خاطرات، بیش‌ترین فعالیت و ارتباط را با یک‌دیگر دارند. از این رو شبکه‌ی DMN یک شبکه‌ی مهم در تحلیل داده‌های rs-fMRI می‌باشد [۷]. شبکه‌ی SN یک شبکه‌ی بزرگ مغزی شامل نواحی اصلی قشر کمربندی قدامی^{۱۵} (ACC)، آمیگدالا^{۱۶} و اینسولا^{۱۷} بوده که وظیفه‌ی اصلی آن‌ها شناسایی تحریک‌های

^۱ Saliency Network^{۱۱} Frontoparietal Network^{۱۲} Medial Prefrontal Cortex^{۱۳} Posterior Cingulate Cortex^{۱۴} Inferior Parietal Lobule^{۱۵} Anterior Cingulate Cortex^{۱۶} Amygdala^{۱۷} Insula^۱ Bipolar Disorder^۲ Bipolar I Disorder^۳ Bipolar II Disorder^۴ Cyclothymia^۵ Electroencephalography^۶ Functional Magnetic Resonance Imaging^۷ Magnetic Resonance^۸ Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging^۹ Default Mode Network

ارتباط پویای نواحی و ارتباط ایستای آن‌ها، تغییر چندانی در بهبود صحت طبقه‌بندی ایجاد نکرده و تنها با استفاده از بررسی ارتباطات پویا می‌توان به صحت قابل قبولی دست یافت. در پژوهشی دیگر برای طبقه‌بندی افراد دارای BD و افراد سالم، با بررسی ارتباطات عمل‌کردی کل نواحی مغز در حالت استراحت، مشخص شده که عمده‌ی تمایز ارتباطی بین نواحی که باعث تفکیک افراد سالم از افراد دارای BD می‌شود بین غده‌های قاعده‌ای و سه شبکه‌ی مغزی DMN، SN و CEN قرار داشته و با استفاده از یک روش خوشه‌بندی بدون نظارت، صحت طبقه‌بندی ۸۹٪ به دست آمده است [۲۰]. در مقاله‌ی [۲۱] سعی شده است تا با استفاده از نظریه‌ی گراف و در نظر گرفتن هر واکسل به عنوان یک گره و محاسبه‌ی تعداد ارتباطات هر گره (درجه) به عنوان ویژگی، افراد دارای BD از افراد سالم طبقه‌بندی شوند. طبقه‌بند مورد استفاده در این تحقیق یک SVM با کرنل RBF بوده که توانسته است با صحت ۸۱٪ افراد سالم را از افراد دارای BD تفکیک کند. در تحقیق مذکور برای هر فرد ضریب همبستگی بین تمام واکسل‌ها محاسبه شده که از حجم محاسباتی بسیار بالایی برخوردار است. از دیگر تحقیقات انجام شده می‌توان به مقاله‌های [۲۲] و [۲۳] اشاره کرد که صحت طبقه‌بندی در آن‌ها کم‌تر از ۷۰٪ بوده که نسبت به سایر روش‌ها نتیجه‌ی مطلوبی به حساب نمی‌آید. در تحقیق حاضر، از روش تحلیل ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه^۶ استفاده شده است. به طوری که برای هر یک از شبکه‌های DMN و FPN یک ناحیه و برای شبکه‌ی SN دو ناحیه به عنوان مرجع در نظر گرفته شده [۲۴] و ارتباطات عمل‌کردی این نواحی با سایر واکسل‌های مغز محاسبه شده است. دلیل اتخاذ این رویکرد این است که با توجه به مقاله‌ی [۲۴] مشخص شده که ارتباطات عمل‌کردی این سه شبکه با سایر نواحی مغز بین افراد سالم و مبتلا به BD تمایز معنی‌داری دارد. از این رو با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از ارتباط این نواحی با سایر نواحی مغز، تلاش شده است تا افراد سالم از افراد دارای BD I طبقه‌بندی شوند. ناحیه‌های PCC و dIPFC به ترتیب به عنوان نواحی مرجع برای شبکه‌های DMN و FPN انتخاب شده و برای شبکه‌ی SN دو ناحیه‌ی مرجع amygdala و sgACC^۷ در نظر گرفته شده است. با توجه به تحقیقات پیشین انتظار می‌رود که میان افراد سالم و افراد دارای BD ناهنجاری‌های ارتباطی این نواحی مرجع با سایر نواحی مغز مشاهده شود [۲۴].

خارجی است که باعث برانگیختگی و توجه مغز می‌شود [۸]. تحقیقات گذشته نشان می‌دهد که هرگاه مغز بخواهد بین فعالیت در دو شبکه‌ی اجرایی مرکزی^۱ (CEN) و DMN تغییر وضعیت دهد، شبکه‌ی SN فعال می‌شود. در واقع شبکه‌ی SN مانند یک واسط بین این دو شبکه عمل می‌کند [۹]. شبکه‌ی FPN متشکل از نواحی قشر پشتی و جنبی جلوی پیشانی^۲ (dIPFC) و قشر آهیانه‌ای خلفی^۳ (PPC)، از شبکه‌های مهم بوده که وظیفه‌ی توجه و تمرکز مغز را بر عهده دارد. نتایج پیشین حاکی از وجود ناحیه‌هایی در FPN و DMN بوده که با یک‌دیگر در تعامل هستند. از این رو شبکه‌ی FPN یک شبکه‌ی اساسی در بررسی داده‌های rs-fMRI به شمار می‌رود [۱۰]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های ارتباطی زیادی در شبکه‌های DMN، FPN و SN بین افراد سالم و افراد مبتلا به BD وجود دارد [۱۱-۱۴]. در مقاله‌ی [۱۵] مشاهده شده است که ارتباط ناحیه‌ی mPFC با DMN در افراد مبتلا به BD نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد. با این وجود با استفاده از تحلیل مولفه‌های مستقل^۴ مشاهده شده است که ارتباطات عمل‌کردی در FPN در افراد مبتلا به BD نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد [۱۶]. در مقاله‌ی [۱۷] مشاهده شده که در افراد مبتلا به BD I ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی ACC با سایر نواحی DMN کاهش یافته و میزان ارتباطات عمل‌کردی بین ACC و PCC نیز تضعیف شده است. مشاهده می‌شود که تحقیقات انجام شده روی این اختلال به نتایج یک‌سانی هم‌گرا نشده است که از دلایل آن می‌توان به استفاده از روش‌های مختلف، کم بودن تعداد نمونه‌ها و عدم توجه به زیردسته‌های این اختلال در زمان اخذ داده‌های fMRI اشاره کرد. از مطالعات انجام شده روی طبقه‌بندی افراد مبتلا به BD I و افراد سالم می‌توان به مقاله‌ی [۱۸] اشاره کرد که در آن با استفاده از هم‌زمان از ویژگی‌های عمل‌کردی و ساختاری مغز و روش SVM-FoBa^۵ (تلفیق یک روش رفت‌وبرگشتی انتخاب ویژگی با طبقه‌بند SVM)، صحت طبقه‌بندی در حدود ۸۰٪ حاصل شده است. در مقاله‌ی [۱۹] با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از ارتباط پویای نواحی که کمک معیار همبستگی (که تغییرات ارتباطات عمل‌کردی بین نواحی را در طول زمان بررسی می‌کند) و مقایسه‌ی آن با ارتباط ایستای نواحی، صحت طبقه‌بندی ۸۴٪ به دست آمده است. نتیجه‌ی دیگر به دست آمده از مقاله‌ی [۱۹] این است که استفاده‌ی توأم از ویژگی‌های

^۵ Support Vector Machine-Forward Selection Backward Elimination^۶ Seed-based Functional Connectivity^۷ Subgenual Anterior Cingulate Cortex (sgACC)^۱ Central Executive Network^۲ Dorsal Lateral Pre-Frontal Cortex^۳ Posterior Parietal Cortex^۴ Independent Component Analysis (ICA)

۳-۲- پیش‌پردازش داده‌ها

پیش‌پردازش تمام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار FSL [۲۶] انجام شده است. در ابتدا با استفاده از جعبه‌ابزار BET^۶ قسمت مربوط به مغز از تمام تصاویر ساختاری استخراج شده و سپس داده‌های عمل‌کردی هر فرد به صورت زیر پیش‌پردازش شده است.

۱- حذف ۵ داده‌ی حجمی اولیه برای رسیدن دستگاه به یک حالت پایدار

۲- اعمال یک فیلتر بالاگذر گوسی با فرکانس قطع پایین ۰/۱ هرتز

۳- اصلاح حرکت از طریق انطباق تمام حجم‌های اخذ شده بر حجم وسطی

۴- اصلاح زمانی برش‌های اخذ شده برای هر حجم از طریق تطبیق تمام برش‌ها بر برش وسطی حجم

۵- اعمال فیلتر مکانی گوسی با $FWHM^7$ ۵ میلی‌متر برای افزایش SNR^8

۶- انطباق تمام تصاویر عمل‌کردی بر یک تصویر استاندارد^۹ پس از اتمام پیش‌پردازش، تعداد نهایی داده‌ها مربوط به افراد سالم و دارای BDI به ترتیب برابر با ۴۹ و ۳۴ شده است. دلیل کاهش داده‌ها، نامطلوب بودن تصاویر اخذ شده از برخی افراد به دلیل حرکات شدید بوده که حتی با روش‌های متداول اصلاح حرکت نیز نتایج مناسبی حاصل نشده است.

۴-۲- آنالیز ارتباطات عمل‌کردی

برای بررسی ارتباطات عمل‌کردی بین چهار دانه‌ی انتخابی و سایر واکسل‌های مغز، چهار ناحیه‌ی مورد توجه^{۱۰} به صورت کره‌هایی به شعاع ۶ میلی‌متر در نظر گرفته شده است. مرکز هر کدام از این چهار ناحیه که به عنوان نماینده‌ی شبکه‌های DMN، SN و FPN در نظر گرفته شده‌اند به صورت زیر می‌باشد.

۱- PCC نیم‌کره‌ی چپ با مختصات MNI (۳۶، -۵۰، -۵) [۲۶-۲۷] برای شبکه‌ی DMN

۲- sgACC نیم‌کره‌ی چپ با مختصات MNI (-۸، ۲۱، -۴) [۲۸، ۲۹]، amygdala نیم‌کره‌ی چپ با مختصات MNI (-۱۹،

-۲۳) [۳۰، ۳۱] برای شبکه‌ی SN

۳- dIPFC نیم‌کره‌ی چپ با مختصات MNI (۲۹، ۲۷، -۳۶) [۳۲، ۳۳] برای شبکه‌ی FPN

در ادامه‌ی این مقاله، در بخش ۲ به بررسی داده‌های مورد استفاده، نحوه‌ی پیش‌پردازش داده‌ها و چگونگی استخراج ویژگی برای طبقه‌بندی پرداخته شده، در بخش ۳ نتایج حاصل از طبقه‌بندی ارائه شده، بخش ۴ به بحث و بررسی نتایج به دست آمده اختصاص داده شده و در نهایت در بخش ۵ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری انجام شده است.

۲- ابزار و روش‌ها

در این بخش ابتدا به معرفی داده‌های rs-fMRI مورد استفاده در این تحقیق و شیوه‌ی اخذ آن‌ها پرداخته شده و سپس پیش‌پردازش انجام شده روی داده‌ها مطرح شده است. در ادامه، نحوه‌ی محاسبه و تحلیل ارتباطات عمل‌کردی جهت استخراج ویژگی و رویکرد این مقاله برای انتخاب ویژگی و طبقه‌بندی افراد سالم از افراد دارای BDI توضیح داده شده است.

۲-۱- داده‌های مورد استفاده

در این تحقیق از داده‌های مرجع [۲۵] موجود در یک وب‌سایت^۱ استفاده شده است. این مجموعه‌ی داده شامل ۵۵ داده‌ی fMRI مربوط به افراد سالم و ۴۰ داده مربوط به افراد دارای اختلال دوقطبی نوع اول (BDI) می‌باشد. از هر فرد داده‌های rs-fMRI به مدت ۳۰۴ ثانیه اخذ شده است. اطلاعات تکمیلی بیش‌تر اعم از سن، جنسیت و ... برای هر فرد در مرجع [۲۵] ارائه شده است.

۲-۲- نحوه‌ی تصویربرداری

برای اخذ داده‌های rs-fMRI از تصویربرداری با وزن $T2^*$ برش‌های اکسیال^۲ با ضخامت برش ۴ میلی‌متر، تعداد کل برش‌ها برابر ۳۴، TR ۲ ثانیه، TE ۳ میلی‌ثانیه، زاویه‌ی چرخش^۳ ۹۰ درجه، ماتریس 64×64 و میدان دید^۴ 192×192 میلی‌متر مربع استفاده شده است. هم‌چنین در تمامی مراحل اخذ داده‌های rs-fMRI چشم افراد بسته بوده است.

از هر فرد تصویر ساختاری T1 با برش‌های ساجیتال^۵ و حد تفکیک مکانی بالا با ضخامت برش ۱ میلی‌متر، تعداد کل برش‌ها برابر ۱۷۶، TR ۱/۹ ثانیه، TE ۲/۲۶ میلی‌ثانیه، زاویه‌ی چرخش ۹۰ درجه، ماتریس 256×256 و میدان دید 250×250 میلی‌متر مربع نیز اخذ شده است.

^۶ Brain Extraction Toolbox

^۷ Full Width at Half Maximum

^۸ Signal to Noise Ratio

^۹ MNI152_T1_2mm

^{۱۰} Region of Interest (ROI)

^۱ <https://openneuro.org/datasets/ds000030>

^۲ Axial

^۳ Flip Angle

^۴ Field of View (FOV)

^۵ Sagittal

بین دو گروه متفاوت است، مقادیر آستانه‌ی مختلفی برای مقدار t در نظر گرفته شده تا میزان صحت طبقه‌بندی بر حسب تغییر آستانه‌ی t مقایسه شود. سپس میانگین مقادیر z -score دراپه‌های انتخابی برای هر کدام از دانه‌های در نظر گرفته شده (هر یک از چهار بردار) به عنوان ویژگی استخراج شده‌ی نهایی برای هر فرد در نظر گرفته شده است. در نهایت برای هر فرد با توجه به مقدار آستانه‌ی در نظر گرفته شده، چهار مقدار ویژگی به دست آمده که در شکل (۲) نمایش داده شده است. پس از به دست آوردن ویژگی‌های مورد نظر برای هر فرد، از یک طبقه‌بند SVM با کرنل RBF جهت طبقه‌بندی استفاده شده است. روش بررسی صحت طبقه‌بندی به صورت LOOCV^۳ بوده به صورتی که در هر مرحله یک نمونه از داده‌ها به عنوان داده‌ی آزمایش و سایر داده‌ها به عنوان داده‌ی آموزش در نظر گرفته شده و صحت طبقه‌بندی داده‌ی آزمایش محاسبه شده است. این روند تا آنجا تکرار شده که تمام داده‌ها یک بار به عنوان داده‌ی آزمایش در نظر گرفته شوند. پس از به دست آمدن صحت طبقه‌بندی برای تمام داده‌های آزمایش، میانگین آن‌ها به عنوان صحت کلی طبقه‌بند در نظر گرفته شده است.

میانگین z -score واکسل‌های در ارتباط با PCC
میانگین z -score واکسل‌های در ارتباط با dlPFC
میانگین z -score واکسل‌های در ارتباط با amygdala
میانگین z -score واکسل‌های در ارتباط با sgACC
= بردار ویژگی

شکل (۲) - بردار ویژگی مربوط به هر فرد با توجه به مقدار آستانه‌ی در نظر گرفته شده

۳- نتایج

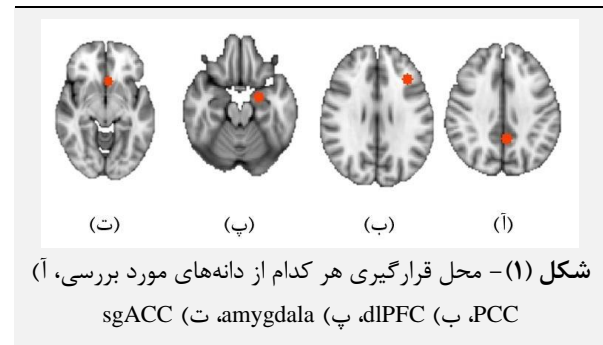
همان‌طور که اشاره شد، با توجه به آزمون t انجام شده، چهار بردار ویژگی برای هر فرد به دست آمده است. جزئیات مربوط به آزمون t در جدول (۱) ارائه شده است.

جدول (۱) - مقادیر کمینه و میانگین t برای ارتباطات

| عمل‌کردی هر واکسل با دانه‌ی متناظر | مقدار میانگین* | کمینه‌ی مقدار t | دانه |
|------------------------------------|----------------|-------------------|----------|
| | -۲/۴۰ | -۴/۵۰ | PCC |
| | -۲/۴۹ | -۴/۹۹ | dlPFC |
| | -۲/۴۴ | -۴/۴۶ | amygdala |
| | -۲/۳۹ | -۴/۹۷ | sgACC |

میانگین*: مقدار میانگین t محاسبه شده برای ارتباطات عمل‌کردی واکسل‌هایی که t آن‌ها در بازه‌ی (-۱/۹۶، کمینه‌ی مقدار t) است

مکان هر یک از دانه‌های در نظر گرفته شده روی برش‌های اکسیال در شکل (۱) قابل مشاهده است. دلیل انتخاب این سه شبکه این است که در تحقیقات اخیر ثابت شده که نحوه‌ی ارتباطات عمل‌کردی این سه شبکه با یکدیگر و نیز با سایر نواحی مغز می‌تواند زیست‌نشان‌گر خوبی برای تشخیص طیف گسترده‌ای از اختلالات روانی از افراد سالم باشد [۳۵، ۳۶].



دلیل انتخاب چهار دانه‌ی مذکور به عنوان نواحی نماینده‌ی این سه شبکه این است که این چهار ناحیه بیش‌ترین ارتباطات عمل‌کردی را با سایر نواحی شبکه‌ی خود داشته و به عنوان مرکز فعالیت شبکه‌ی خود در نظر گرفته می‌شوند [۳۵، ۳۶]. سری‌های زمانی BOLD^۱ مربوط به تمام واکسل‌های داخل این چهار ناحیه، استخراج شده و پس از میانگین‌گیری از آن‌ها، میزان ضریب همبستگی پیروسون آن‌ها با سایر واکسل‌های مغز به طور جداگانه محاسبه شده است. در نهایت برای هر فرد چهار بردار همبستگی ایجاد شده که هر یک میزان همبستگی دانه‌ی مورد نظر با سایر واکسل‌های مغز را نشان می‌دهد. برای نرمالیزه کردن، از طریق تبدیل فیشر میزان همبستگی‌های محاسبه شده به مقادیر z -score تبدیل شده است.

۲-۵- انتخاب ویژگی و طبقه‌بندی

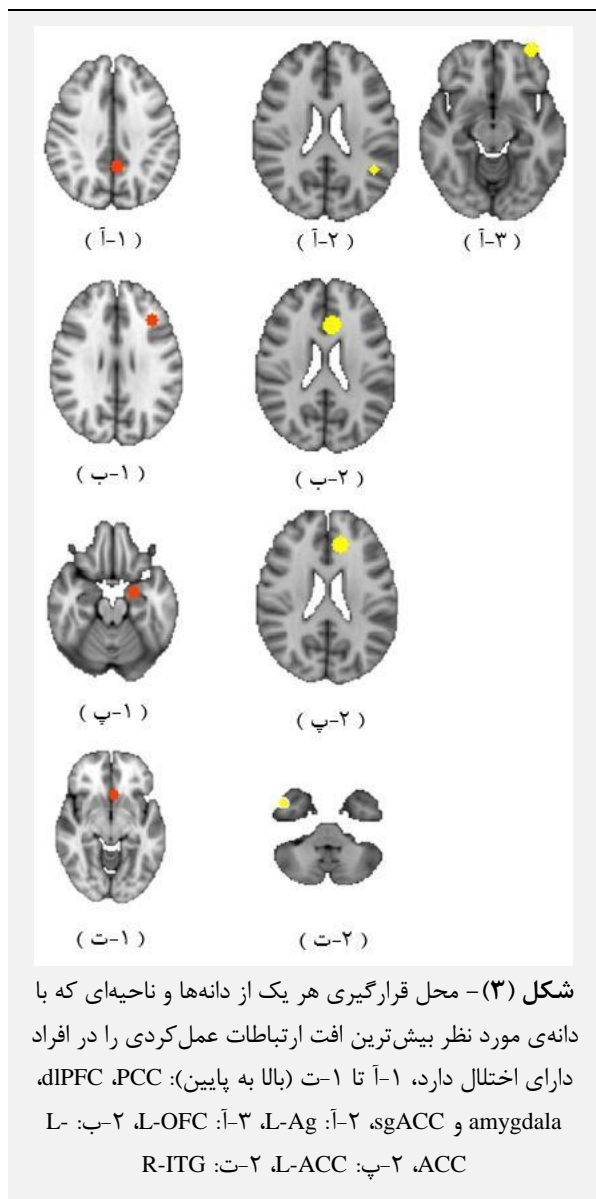
پس از به دست آوردن چهار بردار همبستگی برای تمام افراد، آزمون آماری t ^۲ به طور جداگانه روی هر دراپه از هر بردار انجام شده تا مقادیر ارتباطات عمل‌کردی که بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار دارند مشخص گردد. لازم به ذکر است که گوسی بودن توزیع مقادیر هر دراپه در هر بردار (پیش‌فرض استفاده از آزمون t) برای تمام دراپه‌ها بررسی و تایید شده است. در آزمون‌های آماری انجام شده، میزان p -value < ۰/۰۵ (متناظر با $|t| > ۱/۹۶$) به عنوان مقدار آستانه‌ی معنی‌دار بودن تمایز در نظر گرفته شده است. پس از به دست آوردن واکسل‌هایی که ارتباطات عمل‌کردی آن‌ها با دانه‌های انتخابی به طور معنی‌داری

^۳ Leave One Out Cross Validation

^۱ Blood Oxygen Level Dependent

^۲ T-Test

هم‌چنین محل هر یک از ناحیه‌هایی که بین افراد دارای اختلال و افراد سالم دچار افت ارتباطات عمل‌کردی شده و دانه‌های متناظر با آن‌ها در شکل (۳) نشان داده شده است.



۳-۱- مقایسه‌ی ROC طبقه‌بندی بر حسب آستانه‌های t در نظر گرفته شده

از طریق آستانه‌گذاری روی مقادیر t، به ازای هر t چهار بردار ویژگی برای هر فرد استخراج شده و عمل طبقه‌بندی به صورت جداگانه انجام شده است. همان‌طور که در جدول (۲) مشاهده می‌شود، کیفیت طبقه‌بندی به شدت به مقدار آستانه‌ی t وابسته است. این آستانه باید از مقدار میانگین t بیش‌تر باشد

برای هر مقدار آستانه‌ی t، با میانگین‌گیری از مقادیر z-score و اکسل‌هایی که شرایط مقدار آستانه را رعایت کردند، برای هر فرد یک بردار با چهار ویژگی به دست آمده و برای طبقه‌بندی مورد استفاده قرار گرفته که نتایج آن در جدول (۲) ارائه شده است. مشاهده می‌شود که در این مقاله تنها با استفاده از چهار ویژگی، طبقه‌بندی افراد دارای BD I از افراد سالم با صحتی بالاتر از ۹۰٪ انجام شده که نسبت به روش‌های پیشین نتیجه‌ی مطلوبی به شمار می‌رود.

جدول (۲) - نتایج طبقه‌بندی افراد سالم از افراد دارای BD I با توجه به مقادیر آستانه‌ی t (mean±std %)

| آستانه‌ی t | حساسیت | اختصاصیت | صحت |
|---------------|------------------|------------------|------------------|
| $t < -1/96$ | $67/65 \pm 0/47$ | $83/67 \pm 0/37$ | $77/11 \pm 0/42$ |
| میانگین $t <$ | $73/53 \pm 0/45$ | $83/67 \pm 0/37$ | $79/52 \pm 0/41$ |
| $t < -3/5$ | $85/29 \pm 0/36$ | $93/88 \pm 0/24$ | $90/36 \pm 0/30$ |
| $t < -4$ | $82/35 \pm 0/39$ | $93/88 \pm 0/24$ | $89/16 \pm 0/31$ |

هم‌چنین با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون آماری، مشخص شده که در افراد مبتلا به BD I، میزان ارتباطات عمل‌کردی نواحی PCC، dIPFC، amygdala و sgACC با سایر نواحی مغز به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. از ناحیه‌هایی که ارتباطات عمل‌کردی آن‌ها با ناحیه‌ی PCC کاهش یافته است می‌توان به چین گوشه‌ای^۱، قشر میانی پیشانی^۲ و قشر مداری جلویی^۳ مغز اشاره کرد. هم‌چنین مشاهده می‌شود که در افراد مبتلا به BD I، نواحی dIPFC و amygdala دچار افت شدید ارتباطی با ناحیه‌ی قشر کمربندی قدامی^۴ مغز شده‌اند. نتایج دقیق به دست آمده از افت ارتباطات عمل‌کردی نواحی در جدول (۳) ارائه شده است.

جدول (۳) - نتایج به دست آمده از دسته‌بندی ناحیه‌های

دارای بیش‌ترین کاهش ارتباطات عمل‌کردی با دانه‌ی مورد نظر

| دانه | ناحیه‌ی دارای بیش‌ترین افت ارتباطات عمل‌کردی با دانه‌ی متناظر | کمینه‌ی مقدار t | حجم ناحیه (mm ³) |
|----------|---|-----------------|------------------------------|
| PCC | L-AG ^۱ | -۴/۳۳ | ۲۴۸ |
| | L-OFC ^۲ | -۴/۲۴ | ۶۰۸ |
| dIPFC | L-ACC ^۳ | -۴/۹۷ | ۷۷۴۴ |
| amygdala | L-ACC | -۴/۳۰ | ۳۰۰۸ |
| sgACC | R-ITG ^۴ | -۴/۰۹ | ۶۴۰ |

^۱ Left Angular Gyrus

^۲ Left Orbital Frontal Cortex

^۳ Left Anterior Cingulate Cortex

^۴ Right Inferior Temporal Gyrus

^۱ Angular Gyrus (AG)

^۲ Medial Prefrontal Cortex (mPFC)

^۳ Frontal Orbital Cortex (FOC)

^۴ Anterior Cingulate Cortex (ACC)



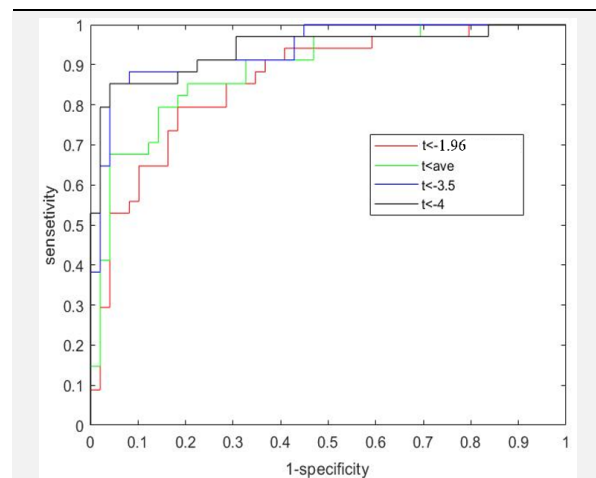
۴- بحث و بررسی

در این مقاله، از طریق آنالیز ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه روی داده‌های rs-fMRI، روشی برای طبقه‌بندی مبتلایان به BD I از افراد سالم ارائه شده که نسبت به پژوهش‌های پیشین از پیچیدگی محاسباتی پایین‌تر و صحت بالاتری برخوردار است. با استفاده از این روش، طبقه‌بندی افراد دارای اختلال BD I از افراد سالم با صحت بالای ۹۰٪ انجام شده است. همچنین مشاهده شد که در افراد دارای BD I، میزان ارتباطات عمل‌کردی دانه‌های انتخابی با سایر نواحی مغز نسبت به افراد سالم کاهش یافته است.

همان‌طور که اشاره شد، در این روش با انتخاب تنها چهار دانه و محاسبه‌ی همبستگی آن‌ها با سایر نواحی مغز، انتخاب یک آستانه‌ی مناسب روی میزان تمایز ارتباطات عمل‌کردی این چهار دانه با سایر واکسل‌های مغز بین دو گروه و میانگین‌گیری از میزان z-score آن‌ها، برای هر فرد یک بردار ویژگی با بعد ۴ ایجاد شده و در نهایت با استفاده از یک SVM با کرنل RBF عمل طبقه‌بندی انجام شده است.

روش ارائه شده در این تحقیق نسبت به سایر روش‌ها نظیر [۱۸-۲۰] از صحت بالایی برخوردار بوده و هزینه‌ی محاسباتی آن نیز بسیار کم‌تر است. برای مثال در مقاله‌ی [۱۸] با استفاده‌ی هم‌زمان از ویژگی‌های عمل‌کردی و ساختاری مغز، با انتخاب ۲۱ ویژگی و با استفاده از طبقه‌بند SVM با کرنل RBF صحت طبقه‌بندی ۸۱٪ به دست آمده است. در مقاله‌ی [۱۹] به کمک ۱۱۵ ویژگی مبتنی بر ضریب همبستگی ایستا و پویای بین نواحی مغزی و با استفاده از طبقه‌بند SVM با کرنل خطی، صحت طبقه‌بندی ۸۴٪ حاصل شده است. در مقاله‌ی [۲۰] نیز با استفاده از ۲۰۲ ویژگی ضریب همبستگی بین نواحی مغزی، یک روش خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی و استفاده از فاصله‌ی اقلیدسی به عنوان معیار عدم شباهت، صحت طبقه‌بندی ۸۹٪ به دست آمده است. در جدول (۵) روش‌های مقالات [۱۸-۲۰] و روش پیشنهادی از لحاظ تعداد و نوع ویژگی‌ها، نوع طبقه‌بند و صحت طبقه‌بندی روی داده‌ها، با یکدیگر مقایسه شده است. از آن‌جا که تعداد تحقیقات انجام شده برای بررسی اختلال دوقطبی به کمک داده‌های rs-fMRI ناچیز است، در حال حاضر هم‌گرایی دقیقی بین نتایج این تحقیقات حاصل نشده است. این وجود در ادامه‌ی این بخش، میزان تطابق نتایج به دست آمده از این تحقیق با تحقیقات گذشته از لحاظ فیزیولوژیکی (پزشکی) مورد بررسی قرار گرفته است.

زیرا با قرار دادن آستانه‌ی مورد نظر روی مقدار میانگین t و یا بیش‌تر از آن، نتایج طبقه‌بندی به شدت تضعیف شده است. در این مقاله با استفاده از منحنی ROC^۱ به مقایسه‌ی آستانه‌های در نظر گرفته شده روی مقادیر t پرداخته شده است. در این روش با استفاده از روش پیشنهادی در [۳۷] پس از آموزش طبقه‌بند SVM با کرنل RBF، مقادیر احتمال پسین هر یک از کلاس‌ها به دست آورده شده و سپس با قرار دادن آستانه‌های مختلف روی احتمال پسین خروجی هر کدام از SVM-های آموزش داده شده، نمودار ROC متناظر با هر طبقه‌بند رسم شده است (شکل ۴).



شکل (۴) - نمودار ROC مربوط به هر طبقه‌بند، با توجه به ویژگی‌های استخراج شده از آستانه‌گذاری روی هر مقدار t

مساحت زیر منحنی ROC یک شاخص مهم در بررسی میزان کارایی ویژگی‌های انتخاب شده جهت طبقه‌بندی می‌باشد. میزان مساحت زیر منحنی ROC برای هر چهار مقدار آستانه‌ی t ($t < -4$ ، $t < -3/5$ ، $t < -2/5$ ، میانگین t و $t < -1/96$) در هنگام طبقه‌بندی در جدول (۴) ارائه شده است. مشاهده می‌شود که مقدار مساحت محاسبه شده در هنگام استفاده از دو آستانه‌ی $t < -4$ و $t < -3/5$ به نسبت دو آستانه‌ی دیگر بیش‌تر است. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که آستانه‌ی انتخابی روی t جهت استخراج ویژگی، باید از مقدار میانگین آن کم‌تر باشد.

جدول (۴) - مساحت زیر هر منحنی ROC با توجه به

ویژگی‌های استخراج شده

| مقدار آستانه‌ی t | مساحت زیر منحنی ROC |
|--------------------|---------------------|
| $t < -1/96$ | ۰/۸۵۸۹ |
| میانگین t | ۰/۸۸۹۰ |
| $t < -3/5$ | ۰/۹۳۸۸ |
| $t < -4$ | ۰/۹۳۷۶ |

^۱ Receiver Operative Characteristic

جدول (۵) - مقایسه‌ی صحت طبقه‌بندی بهترین روش‌های موجود

| مرجع | داده‌های rs-fMRI | تعداد و نوع ویژگی‌های مورد استفاده | روش طبقه‌بندی | صحت طبقه‌بندی |
|--------------|-----------------------------|---|---|---------------|
| [۱۸] | BD: ۲۱ نفر سال: ۲۳ نفر | (۲۱ ویژگی) fALFF نواحی مغزی و ویژگی‌های ساختاری مغز | SVM با کرنل RBF | ۸۰٪ |
| [۱۹] | BD I: ۳۸ نفر سال: ۶۱ نفر | (۱۱۵ ویژگی) ضریب همبستگی ایستا و پویای بین نواحی مغزی | SVM با کرنل خطی و K-fold با K=10 | ۸۴٪ |
| [۲۰] | BD I: ۱۵ نفر سال: ۱۶ نفر | (۲۰۲ ویژگی) ضریب همبستگی بین نواحی مغزی | خوشه‌بندی سلسله مراتبی با معیار فاصله‌ی اقلیدسی | ۸۹٪ |
| روش پیشنهادی | BD I: ۳۴ نفر سال: ۴۹ نفر | (۴ ویژگی) / ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه با استفاده از معیار ضریب همبستگی | SVM با کرنل RBF و LOOCV | ۹۰٪ |

۴-۱- ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی PCC با AG

ناحیه‌ی AG که در قسمت پسین لوبول آهیانه‌ای^۱ قرار دارد، یکی از نواحی در برگیرنده‌ی شبکه‌ی DMN است که در هنگام استراحت، ارتباطات عمل‌کردی آن با سایر نواحی DMN افزایش می‌یابد. در تحقیقات اخیر نشان داده شده است که زمانی که مغز در حالت استراحت از دانش عقلانی و تمثیل‌های ذهنی استفاده کند، ارتباطات عمل‌کردی نواحی DMN با AG افزایش می‌یابد [۳۸]. نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که میزان ارتباطات عمل‌کردی بین AG و PCC (از نواحی اساسی شبکه‌ی DMN) در افراد مبتلا به BD نسبت به افراد سالم به شدت کاهش پیدا می‌کند. نتایج حاصل از ارتباطات عمل‌کردی میان این دو ناحیه در افراد دارای BD شبیه به مرجع [۳۹] است. در مقاله‌ی [۴۰] با بررسی ۹۰ ناحیه‌ی مغزی و به کارگیری داده‌های rs-fMRI این نتیجه به دست آمده است که میزان ارتباطات عمل‌کردی در نواحی مربوط به پردازش سخن در افراد مبتلا به این اختلال کاهش پیدا می‌کند. در یک تحقیق دیگر نشان داده شده است که در افراد مبتلا به BD که سابقه‌ی روان‌پریشی دارند میزان ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی AG با سایر نواحی DMN کاهش پیدا می‌کند. این تحقیق هم‌چنین اشاره دارد که کاهش ارتباطات عمل‌کردی در این ناحیه می‌تواند دلیلی بر وجود سابقه‌ی روان‌پریشی در افراد مبتلا به این اختلال باشد زیرا چنین کاهش ارتباطات عمل‌کردی در افرادی که سابقه‌ی روان‌پریشی نداشتند مشاهده نشده است [۴۰]. در مقاله‌ی [۴۱] نیز با بررسی ارتباطات عمل‌کردی کل مغز نشان داده شده است که در افراد مبتلا به BD میزان ارتباطات عمل‌کردی نواحی DMN با ناحیه‌ی AG دچار کاهش می‌شود. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که وجود اختلال در ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی AG با نواحی DMN یکی از نشانه‌های مهم در تفکیک افراد مبتلا به BD از افراد سالم است.

۴-۲- ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی PCC با OFC

ناحیه‌ی OFC که زیرمجموعه‌ای از ناحیه‌ی PFC است در فعالیت‌هایی هم‌چون تصمیم‌گیری و استدلال نقش دارد. هم‌چنین محققان بر این باور هستند که ویژگی‌های شخصیتی افراد، وابسته به عمل‌کرد این ناحیه است. با توجه به تحقیقات انجام شده، تا کنون تاثیر ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی OFC با ناحیه‌ی PCC در افراد مبتلا به BD به طور گسترده بررسی نشده است. در تحقیق حاضر، این ناحیه پس از ناحیه‌ی AG از مهم‌ترین ناحیه‌هایی است که با ناحیه‌ی PCC در افراد مبتلا به BD I دچار افت ارتباطات عمل‌کردی می‌شود. یکی از ویژگی‌های مشترک در افراد مبتلا به BD I و BD II وجود نشانه‌هایی از اضطراب در آن‌ها است. ناحیه‌ی OFC عمل‌کرد مهمی در زمان اضطراب داشته و با توجه به تحقیقات انجام شده، در افراد مبتلا به اختلال اضطراب، میزان ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی OFC با نواحی amygdala و PCC کاهش می‌یابد [۴۲]. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که ارتباط این ناحیه با PCC می‌تواند نقشی اساسی در تمایز میان افراد سالم و دارای BD ایفا کند. اما با توجه به نتایج اندک به دست آمده از ارتباط این دو ناحیه با یک‌دیگر، لازم است تحقیقات بیش‌تری روی آن‌ها انجام شود تا میزان موثر بودن این ارتباط در تمایز افراد سالم از افراد دارای BD به طور واضح مشخص گردد.

۴-۳- ارتباطات عمل‌کردی نواحی ACC و amygdala

در تحقیقات زیادی بیان شده است که ناحیه‌ی ACC ارتباطات گسترده‌ای با amygdala داشته [۴۳-۴۵] و مسئولیت تنظیم پاسخ‌های ناحیه‌ی amygdala را بر عهده دارد [۴۶]. ارتباطات عمل‌کردی میان ناحیه‌ی ACC با amygdala نقشی اساسی در پردازش احساسات میان افراد داشته و مبتلایان به BD چه در فاز شیدایی و چه در فاز افسردگی در پردازش احساسات دچار

^۱ Parietal Lobule

نتیجه گرفته شده است که ناهنجاری‌های ارتباطی در سه شبکه‌ی DMN، FPN و SN با سایر نواحی مغز می‌تواند یک ویژگی مهم در طبقه‌بندی افراد مبتلا به BD I به حساب آید. از این رو با استفاده از ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه، انتخاب چهار دانه به عنوان نماینده‌های سه شبکه‌ی DMN، FPN و SN و محاسبه‌ی میزان همبستگی این چهار دانه با سایر نواحی مغز به عنوان معیار ارتباطی، برای هر فرد یک بردار ویژگی با تنها چهار بعد به دست آمده است. سپس با استفاده از طبقه‌بند SVM با کرنل RBF، طبقه‌بندی مبتلایان به BD I از افراد سالم با صحتی بیش از ۹۰٪ انجام شده است که نسبت به سایر روش‌ها نتیجه‌ی مطلوبی به شمار می‌رود. علاوه بر این، به دلیل کم بودن تعداد ویژگی‌های انتخاب شده در این روش جهت طبقه‌بندی، هزینه‌ی محاسباتی آن روی داده‌های آزمایش نسبت به سایر روش‌ها به شدت کم‌تر است. هم‌چنین با توجه به آزمون‌های آماری انجام شده در این تحقیق، نشان داده شده که میزان ارتباطات عمل‌کردی چهار دانه‌ی انتخابی با سایر نواحی در افراد مبتلا به BD I نسبت به افراد سالم یا بدون تغییر مانده و یا دچار کاهش ارتباطی شده و هیچ‌گونه افزایش ارتباطات عمل‌کردی بین این چهار دانه و سایر نواحی مغز در افراد مبتلا به BD I نسبت به افراد سالم مشاهده نشده است.

استفاده از ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه می‌تواند حجم محاسباتی طبقه‌بندی روی داده‌های آزمایش را تا حد زیادی کاهش دهد اما انتخاب نامناسب دانه‌ها در این روش می‌تواند تاثیر نامطلوبی روی نتایج داشته باشد. برای رفع این مشکل می‌توان از روش voxel-wise برای طبقه‌بندی این اختلال و سایر اختلالات مغزی استفاده کرد تا نیازی به تعیین دانه بر پایه‌ی دانش پیشین نبوده و احتمالاً صحت طبقه‌بندی بالاتری حاصل شود. اما از طرفی چون در این روش باید ارتباطات عمل‌کردی بین تمام واکسل‌ها با یکدیگر محاسبه شود، حجم محاسباتی آموزش طبقه‌بند و احتمالاً آزمایش آن بسیار بالا خواهد بود. استفاده از رویکرد voxel-wise برای دستیابی به صحت تشخیص بالاتر اختلال BD می‌تواند به عنوان یکی از رویکردهای مطالعات آتی در این زمینه در نظر گرفته شود.

۶- مراجع

- [1] J. H. Barnett and J. W. Smoller, "The genetics of bipolar disorder," *Neuroscience*, vol. 164, pp. 331-343, 2009.
- [2] Renk, Kimberly and White, "Bipolar disorder in children," *Psychiatry journal*, vol. 1, 2014.
- [3] X. Wang, M. Xia and Y. Lai, "Disrupted resting-state functional connectivity in minimally treated chronic schizophrenia," *Schizophrenia research*, vol. 156, pp. 150-156, 2014.

مشکل هستند، از این رو ارتباط بین نواحی ACC و amygdala در مبتلایان به BD دچار اختلال می‌باشد [۴۳]. در این تحقیق که دانه‌ی amygdala به عنوان نماینده‌ی شبکه‌ی SN در نظر گرفته شده، مشخص شده است که این دانه با ناحیه‌ی ACC بیش‌ترین افت ارتباطات عمل‌کردی را در افراد مبتلا به BD I داشته (سازگار با نتایج [۴۳]) و می‌تواند نقشی اساسی در تمایز میان مبتلایان به BD I از افراد سالم داشته باشد.

۴-۴- ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی ACC با dlPFC

در این تحقیق مشاهده شد که ارتباطات عمل‌کردی بین نواحی ACC و dlPFC در افراد مبتلا به BD کاهش می‌یابد. اگر چه تحقیقات زیادی روی ارتباطات عمل‌کردی این دو ناحیه در افراد مبتلا به BD صورت نگرفته است، اما ارتباط میان این دو ناحیه نقشی اساسی در تنظیم حالات رفتاری افراد داشته و ایجاد اختلال در ارتباط میان این دو ناحیه باعث بروز افسردگی در افراد می‌شود [۴۷]. با توجه به تحقیق [۴۸] که در آن با استفاده از تحلیل گراف، ارتباطات عمل‌کردی میان نواحی قشر-پیشانی مغز مورد بررسی قرار گرفته مشخص شده است که در افراد مبتلا به BD ارتباطات عمل‌کردی در نواحی PFC (خصوصاً با ناحیه‌ی ACC) نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد.

۴-۵- ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی ITG با sgACC

تحقیقات اخیر نشان داده است که ITG نقشی اساسی در یادگیری ادراکی رفتار، درک بینایی و حافظه‌ی تصویری دارد [۴۹]. در تحقیق حاضر مشاهده شد که ارتباطات عمل‌کردی میان ناحیه‌ی sgACC و ITG در افراد مبتلا به BD I نسبت به افراد سالم کاهش پیدا می‌کند. در مقاله‌ی [۵۰] با توجه به تحقیق انجام شده روی ناحیه‌ی ITG مشخص شده است که ارتباطات عمل‌کردی این ناحیه با ناحیه‌ی PCC در افراد مبتلا به BD I به BD I نشان داده شده است که کاهش ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی ITG با سایر نواحی مغز می‌تواند به عنوان یک ویژگی اساسی در تمایز افراد دارای این اختلال از افراد سالم در نظر گرفته شود [۵۱]. از این رو می‌توان ارتباطات عمل‌کردی ناحیه‌ی ITG را به عنوان یکی دیگر از ویژگی‌های متمایز کننده‌ی افراد سالم و افراد دارای اختلال BD I در نظر گرفت.

۵- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این تحقیق با استفاده از یک رویکرد جدید و به کارگیری ارتباطات عمل‌کردی بر پایه‌ی دانه، طبقه‌بندی افراد مبتلا به BD I از افراد سالم انجام شده است. با بررسی تحقیقات پیشین



- networks," *Human brain mapping*, vol. 37, pp. 808-818, 2016.
- [17] P. Magioncalda, M. Martino, B. Conio and A. Escelsior, "Functional connectivity and neuronal variability of resting state activity in bipolar disorder—reduction and decoupling in anterior cortical midline structures," *Human brain mapping*, vol. 36, pp. 666-682, 2015.
- [18] N.-F. Jie, M.-H. Zhu, X.-Y. Ma and E. A. Osuch, "Discriminating bipolar disorder from major depression based on SVM-FoBa: efficient feature selection with multimodal brain imaging data," *IEEE transactions on autonomous mental development*, vol. 7, pp. 320-331, 2015.
- [19] B. Rashid, M. R. Arbabshirani, E. Damaraju and M. S. Cetin, "Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity," *Neuroimage*, vol. 134, pp. 645-657, 2016.
- [20] S. Teng, C.-F. Lu, P.-S. Wang and C.-I. Hung, "Classification of bipolar disorder using basal-ganglia-related functional connectivity in the resting state," in *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, 2013, pp. 1057-1060.
- [21] M. Li, T. a. D. W. Das and Q. Wang, "Clinical utility of a short resting-state MRI scan in differentiating bipolar from unipolar depression," *Acta psychiatrica Scandinavica*, vol. 136, pp. 288-299, 2017.
- [22] Anticevic, M. W. Cole, G. Repovs and J. D. Murray, "Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness," *Cerebral cortex*, vol. 24, pp. 3116-3130, 2013.
- [23] Y. Du, G. D. Pearlson, J. Liu and J. Sui, "A group ICA based framework for evaluating resting fMRI markers when disease categories are unclear: application to schizophrenia, bipolar, and schizoaffective disorders," *Neuroimage*, vol. 122, pp. 272-280, 2015.
- [24] J. Gong, G. Chen, Y. Jia and S. Zhong, "Disrupted functional connectivity within the default mode network and salience network in unmedicated bipolar II disorder," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 88, pp. 11-18, 2019.
- [25] R. A. Poldrack, E. Congdon, W. Triplett and K. Gorgolewski, "A phenome-wide examination of neural and cognitive function," *Scientific data*, vol. 3, p. 160110, 2016.
- [26] G. S. Alexopoulos, M. J. Hoptman, D. Kanellopoulos and C. F. Murphy, "Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression," *Journal of affective disorders*, vol. 139, pp. 56-65, 2012.
- [27] R. L. Bluhm, C. R. Clark, A. C. McFarlane and K. A. Moores, "Default network connectivity during a working memory task," *Human brain mapping*, vol. 32, pp. 1029-1035, 2011.
- [4] M. Li, T. Das, W. Deng, Q. Wang, Y. Li, L. Zhao, X. Ma and Y. Wang, "Clinical utility of a short resting-state MRI scan in differentiating bipolar from unipolar depression," *Acta psychiatrica Scandinavica*, vol. 136, pp. 288-299, 2017.
- [5] V. Menon, "Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model," *Trends in cognitive sciences*, vol. 15, pp. 483-506, 2011.
- [6] L. Palaniyappan, G. Deshpande, P. Lanka and D. Rangaprakash, "Effective connectivity within a triple network brain system discriminates schizophrenia spectrum disorders from psychotic bipolar disorder at the single-subject level," *Schizophrenia research*, 2018.
- [7] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna and D. L. Schacter, "The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1124, pp. 1-38, 2008.
- [8] V. Menon and L. Q. Uddin, "Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function," *Brain Structure and Function*, vol. 214, pp. 655-667, 2010.
- [9] D. Sridharan, D. J. Levitin and V. Menon, "A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks," *{Proceedings of the National Academy of Sciences}*, vol. 105, pp. 12569-12574, 2008.
- [10] J. Long, Q. Xie, Q. Ma, M. Urbin and L. Liu, "Distinct interactions between fronto-parietal and default mode networks in impaired consciousness," *Scientific reports*, vol. 6, p. 38866, 2016.
- [11] M.-J. Liang, Q. Zhou, K.-R. Yang and X.-L. Yang, "Identify changes of brain regional homogeneity in bipolar disorder and unipolar depression using resting-state FMRI," *PloS one*, vol. 8, p. e79999, 2013.
- [12] C.-H. Liu, F. Li, S.-F. Li and Y.-J. Wang, "Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: a resting state functional magnetic resonance imaging study," *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 203, pp. 175-179, 2012.
- [13] C. Vargas, C. Lopez-Jaramillo and E. Vieta, "A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder," *Journal of affective disorders*, vol. 150, pp. 727-735, 2013.
- [14] K. Xu, H. Liu, H. Li and Y. Tang, "Amplitude of low-frequency fluctuations in bipolar disorder: a resting state fMRI study," *Journal of affective disorders*, vol. 152, pp. 237-242, 2014.
- [15] D. Ongur, M. Lundy, I. Greenhouse and A. K. Shinn, "Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia," *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 183, pp. 59-68, 2010.
- [16] R. Goya-Maldonado, K. Brodmann, M. Keil and S. Trost, "Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain

- [41] Y. Wang, S. Zhong, Y. Jia and Y. Sun, "Disrupted resting-state Functional connectivity in nonmedicated Bipolar Disorder," *Radiology*, vol. 280, pp. 529-536, 2016.
- [42] Hahn, P. Stein, C. Windischberger and A. Weissenbacher, "Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder," *Neuroimage*, vol. 56, pp. 881-889, 2011.
- [43] F. Wang, J. H. Kalmar, Y. He and M. Jackowski, "Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder," *Biological psychiatry*, vol. 66, pp. 516-521, 2009.
- [44] D. G. Amaral and J. Price, "Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*)," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 230, pp. 465-496, 1984.
- [45] D. Pandya, G. Van Hoesen and M.-M. Mesulam, "Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey," *Experimental brain research*, vol. 42, pp. 319-330, 1981.
- [46] Etkin, T. Egner, D. M. Peraza and E. R. Kandel, "Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala," *Neuron*, vol. 51, pp. 871-882, 2006.
- [47] J. N. Bae, J. R. MacFall, K. R. R. Krishnan and M. E. Payne, "Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression," *Biological psychiatry*, vol. 60, pp. 1356-1363, 2006.
- [48] H. He, Q. Yu, Y. Du and V. Vergara, "Resting-state functional network connectivity in prefrontal regions differs between unmedicated patients with bipolar and major depressive disorders," *Journal of affective disorders*, vol. 190, pp. 483-493, 2016.
- [49] T. Onitsuka, M. E. Shenton, D. F. Salisbury and C. C. Dickey, "Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study," *American Journal of Psychiatry*, vol. 161, pp. 1603-1611, 2004.
- [50] P. Magioncalda, M. Martino, B. Conio and A. Escelsior, "Functional connectivity and neuronal variability of resting state activity in bipolar disorder—reduction and decoupling in anterior cortical midline structures," *Human brain mapping*, vol. 36, pp. 666-682, 2015.
- [51] Q. Zhou, F. Y. Womer, L. Kong and F. Wu, "Trait-Related Cortical-Subcortical Dissociation in Bipolar Disorder: Analysis of Network Degree Centrality.," *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 78, pp. 584-591, 2017.
- [28] R. Jacobs, A. Barba, J. Gowins and H. Klumpp, "Decoupling of the amygdala to other salience network regions in adolescent-onset recurrent major depressive disorder," *Psychological medicine*, vol. 46, pp. 1055-1067, 2016.
- [29] C. Kelly, A. Di Martino, L. Q. Uddin and Z. Shehzad, "Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood," *Cerebral cortex*, vol. 19, pp. 640-657, 2008.
- [30] D. S. Margulies, A. C. Kelly, L. Q. Uddin and B. B. Biswal, "Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex," *Neuroimage*, vol. 37, pp. 579-588, 2007.
- [31] C. McCabe and Z. Mishor, "Antidepressant medications reduce subcortical-cortical resting-state functional connectivity in healthy volunteers," *Neuroimage*, vol. 57, pp. 1317-1323, 2011.
- [32] J. N. Pannekoek, I. M. Veer, M.-J. van Tol and S. J. van der Werff, "Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity," *Journal of affective disorders*, vol. 145, pp. 29-35, 2013.
- [33] H. McCarthy, N. Skokauskas, A. Mulligan and G. Donohoe, "Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood," *JAMA psychiatry*, vol. 70, pp. 1329-1337, 2013.
- [34] Y. I. Sheline, J. L. Price, Z. Yan and M. A. Mintun, "Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, pp. 11020-11025, 2010.
- [35] M. Vinod, "Large-Scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model," *Trends in cognitive sciences*, vol. 15, pp. 483-506, 2011.
- [36] M. Vinod, "The Triple Network Model, Insight, and Large-Scale Brain Organization in Autism," *Biological psychiatry*, vol. 10, pp. 61-74, 1999.
- [37] J. Platt and others, "Probabilistic outputs for support vector machines and comparisons to regularized likelihood methods," *Advances in large margin classifiers*, vol. 84, pp. 236, 2018.
- [38] "The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions," Seghier, Mohamed L., vol. 19, pp. 43-61, Seghier, Mohamed L.
- [39] D. Lv, W. Lin, Z. Xue and W. Pu, "Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission," *Journal of affective disorders*, vol. 197, pp. 116-124, 2016.
- [40] D. Lv, W. Lin, Z. Xue and W. Pu, "Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission," *Journal of affective disorders*, vol. 197, pp. 116-124, 2016.