

Extraction of Significant Differences between Autism Spectrum Disorder and Typically Control Groups through Brain Intra/Inter Network Connectivity Analyses in Transient States and by Considering Age and Social Responsiveness Score

Talesh Jafadideh, Alireza¹ / Mohammadzadeh Asl, Babak^{2*}

¹ - Ph.D. Student, Biomedical Engineering Department, Electrical and Computer Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² - Associate Professor, Biomedical Engineering Department, Electrical and Computer Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.123742.1582

Received: 29 March 2020

Revised: 15/6/2020-30/6/2020

Accepted: 30 June 2020

KEYWORDS

Rest Functional Magnetic Resonance Imaging (rfMRI)

Dynamic Functional Connectivity (DFC)

Autism Spectrum Disorder (ASD)

Typical Control (TC)

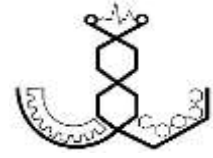
ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a highly prevalent neurodevelopmental disorder characterized by impaired social communication and restricted and repetitive behaviors. Comparison study between ASD and typically control (TC) subjects through magnetic resonance imaging (MRI) provides valuable understanding for differences in brain function. Recently, through dynamic functional connectivity (DFC) analysis, it is found that brain functional connectivity possesses dynamic nature and shows transient connectivity patterns ("states") repeating over time. In this comparison study between ASD and TC, we employed the rest functional MRI (rfMRI) data of San Diego State University (SDSU) of ABIDE II database to examine the brain intra and inter network connectivity and also to investigate the relations of age and social responsiveness scale (SRS) score (score measuring autistic traits) to brain inter regions connectivity strength. These aims were implemented in all DFC states. The ASD subjects experienced more the state with less intra and inter network connections. Further, the DMN segregation reduction from other functional networks emerged as a common them. Furthermore, in ASD, the connection strength between auditory and visual networks was decreased by increasing the age. In ASD, the SRS had more positive relation to connectivity strength existing between cerebellar, auditory, visual networks and cognitive control network in comparison to TC. All these results demonstrate that some differences exist in brain network connection of ASD in comparison to the TC subjects and these differences can be more distinctively revealed by employing DFC analysis.

***Corresponding Author**

Address	Biomedical Engineering Department, Electrical and Computer Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran		
Postal Code	14115-111	Tel	+98--21-82883370
E-Mail	babakmasl@modares.ac.ir		
		Fax	+98-21-82884325





استخراج تفاوت‌های معنی‌دار بین گروه مبتلا به اختلال طیف اوتیسم و گروه کنترل با استفاده از آنالیز ارتباطات درون/بین شبکه‌ای مغز در حالت‌های گذرا و با در نظر گرفتن اثر سن و نمره‌ی پاسخ‌دهی اجتماعی

طالب جفادیده، علیرضا^۱ / محمدزاده اصل، بابک^{۲*}

^۱ - دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی-بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
^۲ - دانشیار، گروه مهندسی پزشکی-بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.123742.1582

پذیرش: ۱۰ تیر ۱۳۹۹

بازنگری: ۱۳۹۹/۳/۲۶-۱۳۹۹/۴/۱۰

ثبت در سامانه: ۱۰ فروردین ۱۳۹۹

چکیده

واژه‌های کلیدی

اختلال طیف اوتیسم نوعی اختلال عصبی رشدی است که با اختلال در ارتباطات اجتماعی و رفتارهای محدود و تکراری تشخیص داده می‌شود. تصویربرداری تشدید مغناطیسی ابزاری غیرتهاجمی و قدرتمند برای بررسی تغییرات در ساختار، عمل‌کرد و متابولیسم مغز کودکان مبتلا به اوتیسم و معرفی نشان‌گرهای زیستی مفید به شمار می‌رود. مطالعه‌ی مقایسه‌ای بین افراد مبتلا به اوتیسم و کنترل با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی درک باارزشی از تفاوت در عمل‌کرد مغز فراهم می‌کند. امروزه با استفاده از آنالیز ارتباطات عمل‌کردی پویا مشخص شده است که ارتباطات عمل‌کردی مغزی ماهیتی پویا داشته و الگوهای گذرا (استیت) از خود نشان داده که در طی زمان تکرار می‌شوند. در این مطالعه‌ی مقایسه‌ای که بین دو گروه مبتلا به اوتیسم و کنترل انجام شده از داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی حالت استراحت دانشگاه ایالت سن‌دیگو استفاده شده است تا ارتباطات درون و بین شبکه‌ای مغزی و همچنین ارتباط سن و نمرات مربوط به پاسخ‌دهی اجتماعی (نمره‌ای برای اندازه‌گیری خواص اوتیستیکی) با قدرت ارتباطات بین نواحی مورد بررسی قرار داده شود. این اهداف برای تمام استیت‌های آنالیز ارتباطات عمل‌کردی پویا اجرا شده است. افراد مبتلا به اوتیسم، استیتی با ارتباط درون و بین شبکه‌ای کم‌تر را بیش‌تر تجربه کرده و همچنین، کاهش جدایی شبکه‌ی مد پیش‌فرض از سایر شبکه‌های عمل‌کردی به عنوان یک ویژگی رایج در بیش‌تر استیت‌ها پدیدار شده است. برای گروه مبتلا به اوتیسم، با افزایش سن قدرت ارتباط بین شبکه‌های بینایی و شنوایی کم‌تر شده است. همچنین در گروه اوتیسم نسبت به کنترل، رابطه‌ی خواص اوتیستیکی با قدرت ارتباطی شبکه‌های مخی، شنوایی و بینایی با شبکه‌ی شناختی-کنترلی مثبت‌تر شده است. تمام این نتایج بیان‌گر تفاوت‌هایی بین ارتباطات بین شبکه‌های مغزی دو گروه مبتلا به اوتیسم و کنترل و تاثیر سن بر این تفاوت‌ها است که این تفاوت‌ها با کمک آنالیز ارتباطات عمل‌کردی پویا بهتر تمیز داده می‌شوند.

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تلفن +۹۸-۲۱-۸۲۸۸۳۳۷۰

دورنگار

۱۴۱۱۵-۱۱۱

+۹۸-۲۱-۸۲۸۸۴۳۲۵

babakmasl@modares.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

اختلال طیف اوتیسم^۱ (ASD) معمولاً با سه علامت شامل روابط اجتماعی ضعیف، مشکل ارتباط کلامی و غیرکلامی و رفتارها، فعالیت‌ها و علایق محدود و تکراری همراه است [۱، ۲]. این اختلال نرخ شیوع زیادی داشته و تخمین زده شده که در آمریکا از هر ۴۵ کودک در سن مدرسه ۱ نفر به آن مبتلا است [۳]. یکی از فرضیه‌های مهم در مورد منشا ASD، توسعه‌ی غیرعادی ارتباطات عصبی در سرتاسر مغز می‌باشد [۴]. از این رو در دهه‌ی گذشته مطالعه روی شبکه‌های مغزی در افراد ASD مورد توجه قرار گرفته و منجر به افزایش آگاهی در این زمینه شده است. ارتباطات عمل‌کردی تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۲ به نوعی از آنالیز اشاره دارد که در آن ارتباطات آماری بین نواحی مغزی با استفاده از نوسانات زمانی وابسته به سطح اکسیژن خون^۳ آن نواحی محاسبه و آشکار می‌شود [۵]. از این آنالیز برای بررسی ارتباطات داخل و بین شبکه‌های مغزی افراد سالم^۴ (TC) در مقایسه با افراد ASD استفاده شده است. هر چند تحقیقات انجام شده در این زمینه نتایج ناسازگاری در رابطه با بیش‌ارتباطی و کم‌ارتباطی بدون هم‌گرا شدن به یک مدل توضیحی داشته است [۶، ۷]. بیش‌ارتباطی/کم‌ارتباطی به صورت افزایش/کاهش ارتباط یا کاهش/افزایش ضدارتباط بین دو ناحیه‌ی مغزی در افراد ASD نسبت به TC تعریف می‌شود. در اکثر آنالیزها از ارتباطات عمل‌کردی ایستا^۵ (SFC) استفاده شده که در آن تمام نقاط زمانی اسکن در تعیین مقدار ارتباط بین دو ناحیه به کار برده می‌شود. ارتباطات عصبی بین نواحی مغز بسیار انعطاف‌پذیر بوده و در نتیجه در روش SFC بسیاری از خواص گذرا در بازه‌ی زمانی کوتاه نادیده گرفته می‌شوند. ارتباطات عمل‌کردی پویا^۶ (DFC) اطلاعات ارتباطی منحصر به فردی را ارائه داده و به خواص عصبی-زیستی توسعه‌ی مغز حساس است [۸]. رایج‌ترین روش تخمین DFC استفاده از پنجره‌ی لغزان برای محاسبه‌ی ارتباطات عمل‌کردی و تولید ماتریس ارتباطات پیوسته‌ی زمانی است. این ماتریس ارتباطات به مرحله‌ی خوشه‌بندی وارد شده و به چند استیت^۷ مشخص خوشه‌بندی می‌شود. این استیت‌ها بیان‌گر حالت‌های مغزی مشخصی بوده که افراد در طول اسکن تجربه می‌کنند [۹]. با وجود جدید بودن DFC، این آنالیز می‌تواند برای پاسخ به ناسازگاری‌های موجود در ادبیات SFC کمک کننده باشد.

ارتباطات عمل‌کردی غیرعادی در افراد ASD پیچیده‌تر از آن است که توسط روش‌های ایستا پیشنهاد می‌شود. برای مثال، تفاوت‌های گروه‌های ASD و TC ممکن است بین استیت‌های مغزی تغییر کرده و این به معنی تغییر ارتباطات در گذر زمان اسکن است که توسط SFC قابل آشکارسازی نمی‌باشد. روش DFC برای اختلالاتی مانند اسکیزوفرنی و دوقطبی نیز به کار برده شده است [۱۰، ۱۱]. با وجود محدود بودن استفاده از DFC برای یافتن ناهنجاری‌ها در ASD، مطالعات اولیه امیدوارکننده بوده است. در مقاله‌ی [۱۲] یک چارچوب مبتنی بر خوشه‌بندی برای تشخیص ASD با استفاده از آنالیز مولفه‌های مستقل زمانی پیشنهاد شده که به صحت ۷۱٪ رسیده است. در مطالعه‌ی دیگر مشخص شده که کم‌ارتباطی پیدا شده با SFC با افزایش تغییرپذیری در طول زمان مرتبط است [۱۳، ۱۴]. در واقع هر چقدر ارتباط بین دو ناحیه ضعیف‌تر باشد، واریانس مقدار ارتباط بین آن نواحی در طول اسکن بیش‌تر است. در مطالعات جدید، ماهیت پویای پردازش غیرعادی اطلاعات در ASD مورد بررسی قرار گرفته است [۱۴-۱۶]. در مقاله‌ی [۱۷] گزارش شده است که مغز افراد مبتلا به اوتیسم در مقایسه با مغز افراد سالم کم‌تر استیت خود را تغییر داده و این پایداری غیرعادی با علایم شدید در ASD مرتبط می‌باشد. در تعدادی از تحقیق‌ها تغییرات در ارتباطات عمل‌کردی پویا در بعضی نواحی خاص گزارش شده است [۱۴]. در مقاله‌ی [۱۵] داده‌های rfMRI^۸ مربوط به ۷۷۴ کودک ۶-۱۰ سال مورد استفاده قرار گرفته است. این کودکان در دو گروه ASD و TC قرار نداشته بلکه نمره‌ی پاسخ‌دهی اجتماعی^۹ (SRS) آن‌ها به عنوان معیاری کمی از خواص اوتیستیکی موجود بوده است. نمره‌ی SRS یک اندازه‌گیری مداوم از توانایی اجتماعی (از دارای اختلال تا بالاتر از حد متوسط) را به جای جواب بله/خیر طبقه‌بندی شده از ASD فراهم می‌کند. نمره‌های بالا با اختلالات شدید اجتماعی همراه است. پرسش‌نامه‌ی SRS می‌تواند توسط والدین، سرپرستان یا معلمی که توانایی‌های فرد را در انواع تنظیمات اجتماعی می‌شناسد تکمیل شود. در واقع در مقاله‌ی [۱۵] کودکان از نظر بالینی ASD تشخیص داده نشده اما دارای خواص اوتیستیکی (مقادیر SRS) متفاوتی می‌باشند. آنالیزهای انجام شده نشان داده است که کودکان با نمره‌های SRS بیش‌تر، زمان بیش‌تری را در استیت با تعداد ارتباطات درون و

^۶ Dynamic Functional Connectivity^۷ State^۸ Rest Functional Magneto Resonance Imaging^۹ Social Responsiveness Scale^۱ Autism Spectrum Disorder^۲ Functional Connectivity Magneto Resonance Imaging^۳ Blood Oxygen Level Dependent^۴ Typically Control^۵ Static Functional Connectivity



ارتباط بین نواحی مغزی نیز مورد بررسی قرار گرفته تا تفاوت‌های معنی‌دار بین دو گروه شناسایی و معرفی شود. در ادامه در بخش ۲ داده‌های مورد استفاده، پیش‌پردازش‌های لازم و آنالیزهای مورد نیاز برای پیاده‌سازی اهداف توضیح داده شده، در بخش ۳، نتایج و تفسیرها بیان شده و مورد بحث قرار گرفته و در بخش ۴ به نتیجه‌گیری پرداخته شده است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- داده‌های مورد استفاده

در این مطالعه از مجموعه‌ی داده‌ی rfMRI پایگاه داده‌ی ABIDE II در دانشگاه سن‌دیگو^۸ استفاده شده است [۱۹]. این داده‌ها مربوط به ۵۸ نفر (۳۳ ASD و ۲۵ TC) در بازه‌ی سنی ۷/۴-۱۸ سال بوده که دو گروه ASD و TC از نظر سنی اختلاف معنی‌داری نداشته ($p=0/56$) اما نمرات SRS و VIQ^۹ آن‌ها به طور معنی‌داری متفاوت است ($p_{SPS}=0/04$, $p_{VIQ}=0$). معیار VIQ یک معیار کمی برای سنجش سطح هوش لغات در افراد است. طبق آزمون chi-square، جنسیت^{۱۰} و راست/چپ دست بودن^{۱۱} در دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد (جنسیت: $p=0/19$ ، راست/چپ دست بودن: $p=0/88$). اطلاعات مربوط به داده‌ها در جدول (۱) ارائه شده است. معیار ریشه‌ی متوسط مربعات جابه‌جایی^{۱۲} (RMSD) در بخش بعد توضیح داده شده است.

بین شبکه‌های بسیار کم و یا ضعیف سپری می‌کنند. در مقاله‌ی [۱۵] اثر سن و جنسیت بر ارتباطات بین نواحی مغزی نیز بررسی شده و رابطه‌ی مثبت سن با ارتباطات بین بخش‌های پیشانی و گیج‌گاهی مغز آشکار شده است. همچنین ارتباطات قوی‌تر بین بخش‌های پیشانی و گیج‌گاهی و بخش‌های پیشانی و آهیانه‌ای برای دختران در مقایسه با پسران گزارش شده است. در مطالعه‌ی حاضر از داده‌های rfMRI استفاده شده که افراد شرکت کننده در آن در دو گروه ASD و TC قرار دارند. با استفاده از آنالیز DFC، استیتهای مختلف به دست آمده و سپس دو هدف اصلی دنبال شده است. در هدف اول، تفاوت بین گروه‌ها در ارتباطات بین و درون شبکه‌ای در استیتهای مختلف به دست آمده و در هدف دوم، رابطه‌ی بین سن افراد و ارتباط بین نواحی مختلف مغزی در دو گروه ASD و TC و در مقایسه‌ی بین دو گروه بررسی شده و این آنالیز برای SRS نیز انجام شده است. در این مطالعه هفت شبکه‌ی مهم مغزی شامل شبکه‌ی مد پیش‌فرض^۱ (DMN)، شبکه‌ی بینایی^۲ (Vis)، شبکه‌ی شنوایی^۳ (Aud)، شبکه‌ی حسی-حرکتی^۴ (SM)، شبکه‌ی زیرقشری^۵ (SC)، شبکه‌ی کنترلی-شناختی^۶ (CC) و شبکه‌ی مخ^۷ (CB) [۱۸] مورد بررسی قرار گرفته است. آنالیزهای این مقاله در دو گروه ASD و TC و همچنین در مقایسه‌ی بین دو گروه انجام شده و اثر نمره‌ی SRS بر قدرت

جدول (۱) - اطلاعات مربوط به داده‌های SDSU از پایگاه داده‌ی ABIDE II، t: آزمون t، X: آزمون chi-square، گروه ASD: ۳۳ نفر، گروه TC:

۲۵ نفر، میانگین و انحراف معیار: انحراف معیار ± میانگین

p	آمار	TC (۲۵)	ASD (۳۳)	سن (سال)
۰/۵۶	$t(55)=0/59$	$13/39 \pm 3/02$ [۸/۱-۱۷/۷]	$12/89 \pm 3/28$ [۷/۴-۱۸]	
۰/۱۹	$X^2(1)=1/73$	۲۲ مرد	۲۶ مرد	جنسیت
۰/۸۸	$X^2(1)=0/02$	۲۰ راست دست	۲۷ راست دست	راست/چپ دست
$1/3 \times 10^{-7}$	$t(54)=19/81$	$42/62 \pm 5/21$ [۳۵-۵۲]	$83/37 \pm 9$ [۶۲-۹۴]	SRS
۰/۰۴	$t(54)=2/15$	$105/12 \pm 10/64$ [۷۳-۱۲۷]	$97/22 \pm 15/5$ [۷۰-۱۲۷]	VIQ
۰/۷	$t(55)=0/39$	$0/03 \pm 0/03$ [۰/۰۱-۰/۱۱]	$0/04 \pm 0/03$ [۰/۰۱-۰/۱۲]	(mm) RMSD

$FOV^{16}=256$ ، رزولوشن ۱ میلی‌متر و ۱۷۲ برش و مشخصات ثبت تصویر T_2^* به صورت $TR=2000$ ms، $TE=30$ ms، $FA=90^\circ$ ، $FOV=220$ mm، رزولوشن ۳/۴ میلی‌متر، ماتریس $64 \times 64 \times 42$ برش محوری می‌باشد. تعداد ۱۸۰ حجم در مدت

داده‌ها توسط دستگاه GE 3T MR750 هشت کاناله در مرکز تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی دانشگاه سن‌دیگو ثبت گردیده است. مشخصات ثبت تصویر T1 به صورت ms $TR^{13}=8/136$ ، $TE^{14}=3/172$ ، $FA^{15}=8^\circ$ ، mm

^۹ Verbal Intelligence Quantity

^{۱۰} Sex

^{۱۱} Handedness

^{۱۲} Root Mean Squared Displacement

^{۱۳} Time Repetition

^{۱۴} Time Echo

^{۱۵} Flip Angle

^{۱۶} Field of View

^۱ Default Mode Network

^۲ Visual Network

^۳ Auditory Network

^۴ Sensorymotor Network

^۵ Subcortical Network

^۶ Cognitive Control Network

^۷ Cerebral Network

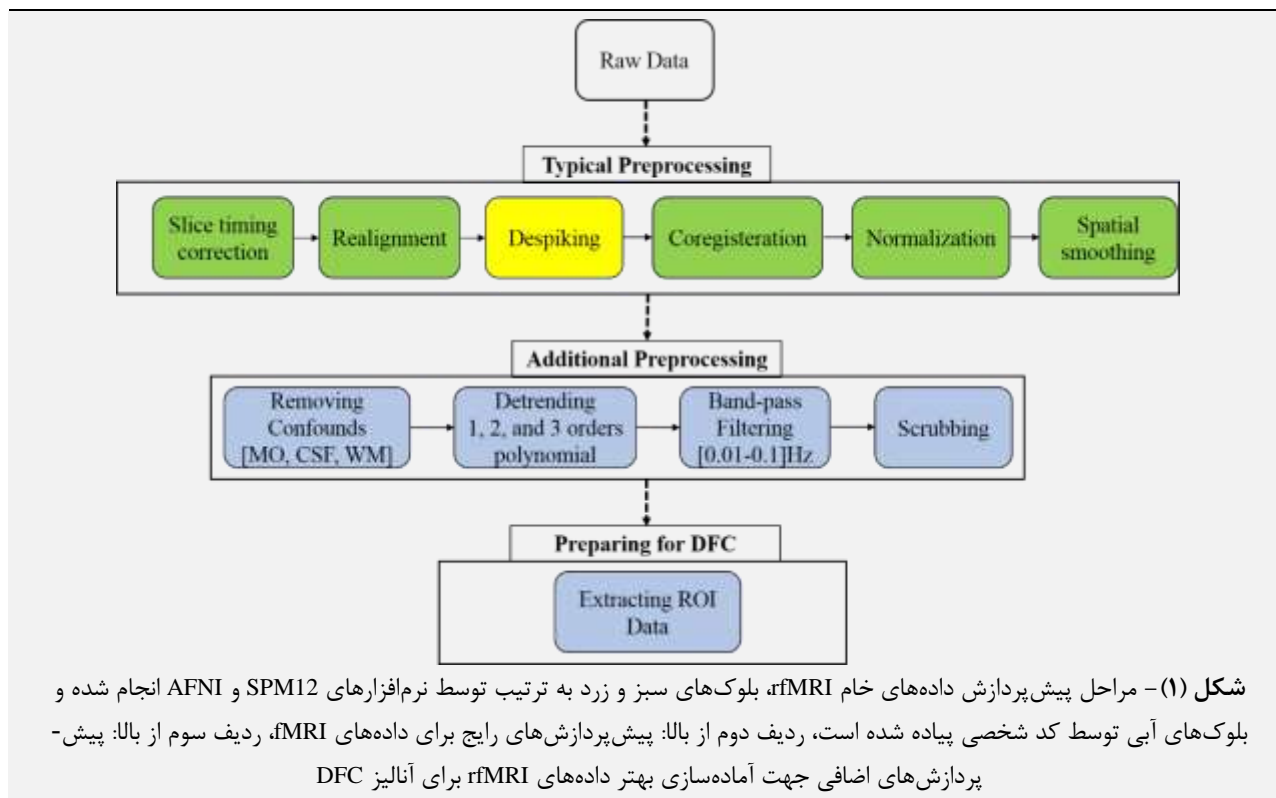
^۸ San Diego State University

شده است. با این حال برای پیش‌پردازش rfMRI و آنالیز دقیق‌تر DFC به مراحل بیشتری نیاز است. پس از انجام تمام این مراحل، نواحی مغز با استفاده از اطلس AAL مشخص شده [۲۰]، سیگنال هر ناحیه به دست آمده و این سیگنال‌ها وارد مرحله‌ی آنالیز DFC شده است. فلوجارت مربوط به مراحل اجرای پیش‌پردازش در شکل (۱) نشان داده شده است.

۶-۱۰ دقیقه گرفته شده که از ۵ حجم اول به دلیل اثرات تعادل T1 صرف نظر شده است.

۲-۲- پیش‌پردازش داده‌ها

برای پیش‌پردازش داده‌های fMRI یک سری مراحل رایج وجود دارد که با استفاده از نرم‌افزارهای SPM12^۱ و AFNI^۲ انجام



متغیر دوم مربوط به مشتق مرتبه‌ی اول این متغیرها) و حذف مولفه‌ی اساسی مربوط به مایع مغزی-نخاعی^{۱۱} (CSF) و ماده‌ی سفید مغز^{۱۲} (WM) می‌باشد. بنابراین در کل ۱۴ متغیر Confound وجود دارد که باید اثر آن‌ها از سیگنال زمانی هر واکسل با رگرسیون خطی حذف شود. در ادامه از چندجمله‌ای مرتبه‌ی ۱، ۲ و ۳ برای حذف ترندهای سیگنال هر واکسل استفاده شده و به منظور حذف یا تضعیف نویزهای نوسانات آرام رگی/سوخ‌وساز و نوسانات فیزیولوژیکی مانند تنفسی (تقریباً ۰/۳ هرتز) و قلبی (تقریباً ۱ هرتز) از یک فیلتر مرتبه‌ی ۵ باتروث با باند عبور [۰/۱-۰/۱] هرتز بهره گرفته شده است. همان‌طور که بیان شد، فرد در طول اسکن حرکت کرده و در بعضی از حجم‌ها مقدار حرکت بسیار زیاد بوده که در نتیجه

مراحل رایج پیش‌پردازش شامل اصلاح اختلاف زمانی بین برش‌های مختلف در تصویر^۳، هم‌سوسازی اسکن‌ها در طول زمان برای اصلاح اثر حرکت سر^۴، اصلاح دامنه‌ی سیگنال در بعضی نقاط زمانی با تغییر دامنه‌ی زیاد نسبت به نقاط زمانی مجاور^۵، هم‌تراز کردن تصویر آناتومی فرد به متوسط تصاویر rfMRI حاصل از بخش هم‌سوسازی^۶، منطبق کردن آناتومی هم‌تراز شده و تصاویر fMRI (اصلاح دامنه شده) تمام افراد به الگوی آناتومی استاندارد (MNI152)^۷ و هموارسازی سیگنال واکسل‌ها با فیلتر گوسی با پهنای کامل در نیمه‌ی بیشینه^۸ (FWHM) به اندازه‌ی ۵ واکسل^۹ می‌باشد. پیش‌پردازش‌های خاص برای آنالیز DFC داده‌های rfMRI نیز شامل حذف ۱۲ Confound حرکتی^{۱۰} (۶ مورد اول مربوط به حرکت فرد در ۶ جهت و ۶

^۷ Normalization

^۸ Full Width At Half Maximum

^۹ Spatial Smoothing

^{۱۰} Motion

^{۱۱} Cerebrospinal Fluid

^{۱۲} White Matter

^۱ Statistical Parametric Mapping

^۲ Analysis of Functional Neuroimages

^۳ Slice Timing Correction

^۴ Realignment

^۵ Despiking

^۶ Coregistering



جنسیت و متوسط RMSD به عنوان متغیرهای کمکی (covariate) و ارتباطات بین نواحی به عنوان خروجی) مشخص شده است که هیچ ارتباط معنی‌داری بین RMSD و ارتباطات بین نواحی در هیچ یک از استیته‌ها و در هیچ یک از دو گروه ASD و TC وجود ندارد (تمام مقادیر p-value بیش‌تر از ۰/۲). از آن‌جا که بیش‌ترین تعداد حجم حذف شده از داده‌های یک فرد برابر با ۱۹ بوده و ۵ حجم اول نیز به دلیل عدم تعادل مناسب در T1 حذف شده است، در کل ۱۵۶ حجم برای این فرد وجود داشته (از ۱۸۰ حجم اولیه) و تعداد حجم‌های مناسب برای سایر افراد نیز بین ۱۵۶ تا ۱۷۵ می‌باشد. برای آنالیز DFC بهتر است تعداد حجم‌ها برای تمام افراد برابر باشد تا همه با مقدار اطلاعات یک‌سان وارد خوشه‌بندی شوند. به همین دلیل حجم‌های پایانی افراد در دو گروه حذف شده تا تعداد نمونه برای سیگنال زمانی واکسل‌های هر فرد برابر با ۱۵۶ باشد.

در مرحله‌ی نهایی پیش‌پردازش، جهت استفاده از روش مبتنی بر نواحی اطلس برای بررسی ارتباطات در کل سر و آنالیز DFC، به استخراج سیگنال زمانی نواحی سر و تعیین نواحی مربوط به هفت شبکه‌ی مهم مغزی نیاز است. به کمک اطلس AAL، سر به ۱۱۶ ناحیه تقسیم شده است. بر اساس نقشه‌های مکانی و مختصات آن‌ها در سیستم استاندارد MNI [۲۲، ۲۳]، ۹۸ مورد از ۱۱۶ ناحیه در هفت شبکه‌ی DMN، Aud، Vis، SM، SC، CC و CB دسته‌بندی شده است (جدول ۲). برای هر ناحیه، سیگنال زمانی واکسل‌ها متوسط‌گیری شده تا یک سیگنال زمانی برای آن ناحیه به دست آید. این مراحل برای هر فرد اجرا شده و سیگنال‌های نهایی به آنالیز DFC وارد شده است.

حجم‌های ثبت شده برای آنالیزهای بعدی مناسب نمی‌باشند. در این بخش، حجم‌هایی که RMSD جابه‌جایی فرد در آن‌ها در ۶ جهت بیش‌تر از ۰/۵ میلی‌متر بوده به همراه دو حجم بعدی آن‌ها حذف شده است که اصطلاحاً به این حذف Scrubbing گفته می‌شود. به منظور تبدیل رادیان به میلی‌متر فرض شده که مغز کره‌ای با شعاع $r=50$ میلی‌متر بوده که این مقدار تقریباً برابر با فاصله‌ی متوسط بین قشر مغز و مرکز سر است [۲۱]. برای تبدیل رادیان (θ) به طول (x) بر حسب میلی‌متر از رابطه‌ی $x=r\theta$ استفاده شده است. با حذف حجم‌هایی که در نقاط زمانی مختلف در طول اسکن برای یک فرد اتفاق می‌افتند، سیگنال به چند تکه تبدیل شده و ممکن است که پیوستگی اطلاعات سیگنال از بین برود. به همین دلیل تکه‌هایی از سیگنال با کم‌تر از ۱۰ نمونه‌ی پشت سر هم در طول زمان حذف شده است [۲۲]. اگر پس از Scrubbing تعداد نمونه‌های باقی‌مانده کم‌تر از ۷۵٪ کل نمونه‌های اولیه باشد (تقریباً ۴/۵ دقیقه از ۶ دقیقه ثبت باقی‌مانده باشد) داده‌های آن فرد از کل آنالیز حذف شده که متوسط تعداد نقاط زمانی حذف شده برای گروه ASD و TC به ترتیب برابر با ۰/۹۵ و ۰/۴۵ است. تعداد افرادی از گروه ASD و TC که هیچ لحظه‌ی حذف شده‌ای نداشتند به ترتیب برابر با ۲۵ و ۲۲ بوده که بیان‌گر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نمی‌باشد ($X^2(1)=1/73$ ، $p=0/19$). بیش‌ترین تعداد نقاطی که از یک فرد در ASD و TC حذف شده به ترتیب برابر با ۱۹ و ۱۶ معادل ۳۴/۵۴٪ و ۸۴/۲۱٪ از تعداد کل نقاط حذف شده برای دو گروه است که بیان‌گر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نمی‌باشد ($t(55)=0/82$ ، $p=0/41$). با آنالیز ancova (سن،

جدول (۲) - دسته‌بندی نواحی مغز با اطلس AAL در شبکه‌های مختلف مغزی، L: نیم‌کره‌ی چپ مغز، R: نیم‌کره‌ی راست مغز، Inferior: تحتانی)، Med: Medial (میانه‌ای)، Ant: Anterior (قدامی)، Sup: Superior (بالایی)، Post: Posterior (پشتی)، Mid: Middle (وسطی)، Orb: Orbito Supplementary، اطلاعات بیش‌تر در مورد نواحی اطلس AAL در صفحه‌ی اینترنتی مربوط به این اطلس [۲۰] موجود است

Cerebelum_4_5_L	Calcarine_L	Temporal_Inf_L	Frontal_Mid_R	DMN
Cerebelum_4_5_R	Calcarine_R	Temporal_Inf_R	Frontal_Mid_Orb_L	Frontal_Sup_Medial_L
Cerebelum_6_L	Cuneus_L	Aud	Frontal_Mid_Orb_R	Frontal_Sup_Medial_R
Cerebelum_6_R	Cuneus_R	Heschl_L	Frontal_Inf_Oper_L	Frontal_Med_Orb_L
Cerebelum_7b_L	Lingual_L	Heschl_R	Frontal_Inf_Oper_R	Frontal_Med_Orb_R
Cerebelum_7b_R	Lingual_R	Temporal_Sup_L	Frontal_Inf_Tri_L	Cingulum_Ant_L
Cerebelum_8_L	Occipital_Sup_L	Temporal_Sup_R	Frontal_Inf_Tri_R	Cingulum_Ant_R
Cerebelum_8_R	Occipital_Sup_R	SM	Frontal_Inf_Orb_L	Cingulum_Mid_L
Cerebelum_9_L	Occipital_Mid_L	Precentral_L	Frontal_Inf_Orb_R	Cingulum_Mid_R
Cerebelum_9_R	Occipital_Mid_R	Precentral_R	Insula_L	Cingulum_Post_L
Cerebelum_10_L	Occipital_Inf_L	Supp_Motor_Area_L	Insula_R	Cingulum_Post_R
Cerebelum_10_R	Occipital_Inf_R	Supp_Motor_Area_R	Hippocampus_L	Angular_L
SC	Fusiform_L	Olfactory_L	Hippocampus_R	Angular_R
Caudate_L	Fusiform_R	Olfactory_R	ParaHippocampal_L	Precuneus_L
Caudate_R	CB	Postcentral_L	ParaHippocampal_R	Precuneus_R
Putamen_L	Cerebelum_Crus1_L	Postcentral_R	Parietal_Sup_L	CC
Putamen_R	Cerebelum_Crus1_R	SupraMarginal_L	Parietal_Sup_R	Frontal_Sup_L
Pallidum_L	Cerebelum_Crus2_L	SupraMarginal_R	Parietal_Inf_L	Frontal_Sup_R
Pallidum_R	Cerebelum_Crus2_R	Paracentral_Lobule_L	Parietal_Inf_R	Frontal_Sup_Orb_L
Thalamus_L	Cerebelum_3_L	Paracentral_Lobule_R	Temporal_Mid_L	Frontal_Sup_Orb_R
Thalamus_R	Cerebelum_3_R	Vis	Temporal_Mid_R	Frontal_Mid_L

۲-۳- آنالیز DFC روی داده‌ها

با کانال‌ها کردن یک سیگنال مربعی (بهنا: $2\pi TRS=44$ s) با گوسی (انحراف معیار: $3TRs$) یک پنجره‌ی مخروطی به دست آمده، این پنجره بر داده‌های استخراج شده از کل نواحی مغزی اعمال شده و ماتریس ارتباطات بین نواحی محاسبه شده است. برای محاسبه‌ی ارتباطات از روش همبستگی پیرسون (یک روش رایج برای محاسبه‌ی ارتباطات عمل‌کردی از روی داده‌های rfMRI) استفاده شده است. با توجه به فاصله‌ی یک نمونه‌ی شیفت بین دو پنجره‌ی متوالی برای هر فرد ۱۳۵ ماتریس ارتباطات به دست آمده که از آن برای مرحله‌ی خوشه‌بندی استفاده شده است. برای اطمینان از این که ارتباط به دست آمده بین نواحی حاصل از سیگنال بوده و نه نویز و آرتیفکت، از روش آزمون جایگشت استفاده شده است. بدین منظور برای ارتباط بین دو ناحیه، سیگنال زمانی یک ناحیه ثابت و سیگنال ناحیه‌ی دیگر برهم شده و مقدار ارتباط بین دو ناحیه به دست آمده است. این کار ۲۰۰۰ بار انجام شده تا توزیع مقدار ارتباط تخمینی بین دو ناحیه با فرض عدم وجود ارتباط به دست آید. سپس احتمال خطای این که مقدار ارتباط اصلی (بدون برهم زدن) مشاهده‌ای از توزیع به دست آمده در نظر گرفته نشود محاسبه شده است. اگر مقدار احتمال خطا کم‌تر از $0/01$ (سطح معنی‌داری ارزیابی) باشد، مقدار ارتباط بین دو ناحیه برابر با همان مقدار اصلی و در غیر این صورت برابر با صفر در نظر گرفته شده است.

خوشه‌بندی برای گروه‌های ASD و TC به صورت جداگانه انجام شده تا اگر تعداد استیت یک گروه بیش‌تر است مشخص شود. ستون‌های ماتریس ارتباطات زیر هم قرار داده شده تا یک بردار به دست آمده و وارد مرحله‌ی خوشه‌بندی شود. به منظور کاهش هزینه‌ی محاسباتی، خوشه‌بندی k-means در دو مرحله انجام شده تا استیت‌ها مشخص شوند. در مرحله‌ی اول یک زیرمجموعه از بردارهای ارتباط هر فرد تعیین و وارد خوشه‌بندی شده تا هم تعداد مناسب خوشه‌ها و هم مراکز اولیه‌ی مناسب برای خوشه‌بندی مرحله‌ی دوم مشخص شود. در مرحله‌ی دوم با توجه به اطلاعات به دست آمده از مرحله‌ی اول، خوشه‌بندی با استفاده از کل بردارها انجام شده و مراکز و اعضای نهایی خوشه‌ها تعیین شده است. هر خوشه اطلاعات مربوط به یک استیت مغزی را در بر دارد. برای انتخاب یک زیرمجموعه از بردارهای ارتباطات، تمام بردارهای ارتباطات فرد به دست آمده، سپس واریانس بردار هر لحظه محاسبه شده و بردار واریانس

تشکیل شده است. بردار ارتباطات نقاط زمانی از اسکن که بردار واریانس در آن‌ها دارای ماکسیمم محلی می‌باشد انتخاب شده است. این ماکسیمم بدین معنی است که تنوع ارتباطات در آن نقاط زمانی از نقاط زمانی مجاور خود بیش‌تر بوده و در نتیجه حاوی اطلاعات بیش‌تری می‌باشد.

۲-۴- مقایسه‌ی گروه‌ها در سطح شبکه‌های مغزی

برای آنالیز آماری ارتباطات بین دو شبکه در هر استیت، متوسط مقادیر ارتباط بین نواحی درگیر در دو شبکه برای هر فرد در آن استیت محاسبه شده است. در ادامه با داشتن مقادیر ارتباط برای افراد دو گروه، آزمون مستقل t اعمال شده است. با توجه به اعضای محدود دو گروه در بعضی استیت‌ها، سطح معنی‌داری به جای $0/05$ (مقدار رایج در مقالات) برابر با $0/01$ در نظر گرفته شده تا اطمینان بیش‌تری از پیدا کردن ارتباط معنی‌دار بین دو شبکه حاصل شود. هر فرد ممکن است در یک استیت چندین ماتریس ارتباط و در نتیجه چندین مقدار برای ارتباط بین دو ناحیه داشته باشد. از این رو میانگین مقادیر موجود برای هر فرد در استیت مورد بررسی به عنوان مقدار ارتباط بین نواحی آن فرد در نظر گرفته شده است. تمام نتایج پس از تصحیح خطای چندمقایسه‌ای^۱ (MCC) با استفاده از روش FDR^2 با سطح توجه $0/01$ گزارش شده است.

۲-۵- رابطه‌ی ارتباطات مغزی با متغیرهای سن و

نمره‌های SRS

در این مرحله چندین رگرسیون انجام شده تا رابطه‌ی بین ارتباطات مغزی با متغیرهای توضیح دهنده^۳ (سن و نمره‌ی SRS) مشخص شود. دو مدل مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در مدل اول، سن به عنوان متغیر مستقل^۴ و جنسیت به عنوان متغیر کمکی در نظر گرفته شده و اثر سن محاسبه شده است. در مدل دوم، نمره‌ی SRS به عنوان متغیر مستقل و سن و جنسیت به عنوان متغیرهای کمکی در نظر گرفته شده است. از این مدل‌ها برای تمام استیت‌های آنالیز پویا استفاده شده است. رگرسیون مورد بررسی از نوع Step Wise GLM بوده که در آن با افزودن و حذف کردن متغیرهای مورد نظر مدل نهایی به دست آمده است. ضرایب تاثیر (β) متغیرهای مدل اگر دارای $p\text{-value} < 0/01$ باشند حفظ شده و در غیر این صورت حذف شده است. تعامل بین متغیرها (سن-جنسیت، سن-SRS) و مرتبه‌های ۲ و ۳ نیز بررسی شده و ضریب تاثیر متغیر (سن یا

^۱ Explanatory Variables

^۲ Predictor

^۱ Multiple Comparison Correction

^۲ False Discovery Rate

استیتهای ۱ و ۲ بهتر قابل مشاهده است. ارتباطات درون شبکه‌های DMN برای گروه ASD بیش‌تر بوده و ارتباطات درون شبکه‌های قوی در شبکه‌ی Vis در تمام استیتهای وجود دارد. در استیت ۳، ارتباطات مثبت بین شبکه‌های بیش‌تری در گروه ASD نسبت به گروه TC وجود دارد. در نتایج به دست آمده، ارتباطات مثبت داخل و بین شبکه‌های به مراتب بیش‌تر از ارتباطات منفی بوده و این نوع از ارتباطات در استیتهای ۳ و ۴ بیش‌تر قابل مشاهده است. ارتباطات مثبت داخل و بین شبکه‌های در استیت ۴ در اکثر موارد برای گروه ASD قوی‌تر است. ارتباطات منفی در بین شبکه‌ی DMN با شبکه‌های SM و CC، بین شبکه‌ی Vis با شبکه‌های CC و SM و بین شبکه‌های CC و SM بیش‌تر مشهود است. استیت ۴ که در آن ارتباطات مثبت و قوی زیادی در دو گروه مشاهده شده در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است [۱۵].

۳-۲- تفاوت‌های گروه‌ها در ارتباطات شبکه‌به‌شبکه

برای آنالیز ارتباطات بین شبکه‌ها در استیتهای مختلف، متوسط مقادیر t بین نواحی درگیر در دو شبکه برای هر استیت محاسبه شده است (شکل ۳). هر چقدر مقدار p -value معنی‌داری ارتباط حاصل از آزمون مستقل t برای ارتباطات بین دو شبکه کم‌تر باشد، ارتباط بین دو شبکه قوی‌تر بوده و می‌توان وجود ارتباط معنی‌دار بین دو شبکه را با اطمینان بیش‌تری پذیرفت. در استیتهای ۱ و ۴ کم‌ارتباطی بین شبکه‌های Aud و SM وجود داشته که میزان این کم‌ارتباطی در استیت ۴ به سطح قابل توجهی رسیده است. در این استیت، کم‌ارتباطی بین شبکه‌های Aud و CC زیاد بوده اما معنی‌دار نمی‌باشد. در استیت ۱، بیش‌ارتباطی بین شبکه‌ی DMN با شبکه‌های CC و SC و کم‌ارتباطی بین شبکه‌های Aud و Vis به سطح معنی‌دار نرسیده است. در استیت ۲، بیش‌ارتباطی بین شبکه‌ی SC با شبکه‌های DMN، Aud، CC و دارای سطح قابل توجهی بوده و بیش‌ارتباطی درون شبکه‌ی SC نیز معنی‌دار است. در استیت ۳، بیش‌ارتباطی بین شبکه‌ی Vis با شبکه‌های Aud، CB و SC و بین شبکه‌ی SC با شبکه‌های Aud، CC و DMN وجود داشته و بیش‌ارتباطی درون شبکه‌ای CB نیز معنی‌دار است. در استیت ۴، بیش‌ارتباطی معنی‌دار بین شبکه‌های CC و CB و بین شبکه‌های SC و DMN وجود دارد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات پیشین سازگار بوده که در آن‌ها میزان جدایی شبکه‌ی DMN از سایر شبکه‌ها ضعیف [۲۵، ۲۶] و بیش‌ارتباطی بین شبکه‌ی SC با نواحی قشری گزارش شده است [۲۷، ۲۸].

(SRS) در بهترین مدل به دست آمده در نظر گرفته شده است. نمونه‌ای از معادلات مرتبه‌ی ۱ در رابطه‌ی (۱) ارائه شده است.

$$\begin{aligned} \text{Model - 1}_{dFNC}: dFNC_i^{state(k)} &= \beta_0 + \beta_1 age_i \\ &+ \beta_2 sex_i + \varepsilon_i \\ \text{Model - 2}_{dFNC}: dFNC_i^{state(k)} &= \beta_0 + \beta_1 SRS_i \\ &+ \beta_2 age_i + \beta_3 sex_i + \varepsilon_i \end{aligned} \quad (1)$$

در رابطه‌ی (۱)، دو مدل مربوط به FC پویا ارائه شده که در آن $dFNC_i$ مقادیر ارتباطات برای جفت نواحی i -ام در استیت k ، β_i ضریب تاثیر هر متغیر، β_0 مقدار ثابت^۱ و ε_i خطای مدل است. برای هر گروه در هر استیت و برای هر متغیر مورد نظر می‌توان یک ضریب تاثیر مشخص کرد اما در این جا هدف بررسی وجود یا عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه برای متغیر مورد نظر بوده که بدین منظور از رابطه‌ی (۲) استفاده شده است [۲۴].

$$Z = \frac{(\beta_{ASD} - \beta_{TC})}{\sqrt{(SE \beta_{ASD})^2 + (SE \beta_{TC})^2}} \quad (2)$$

در این رابطه، Z مقدار نمره‌ی z در توزیع Z ، β ضریب تاثیر متغیر مورد بررسی در دو گروه TC و ASD و SE خطای معیار ضریب تاثیر می‌باشد. تمام نتایج پس از MCC با استفاده از روش FDR با سطح توجه ۰/۰۱ گزارش شده است.

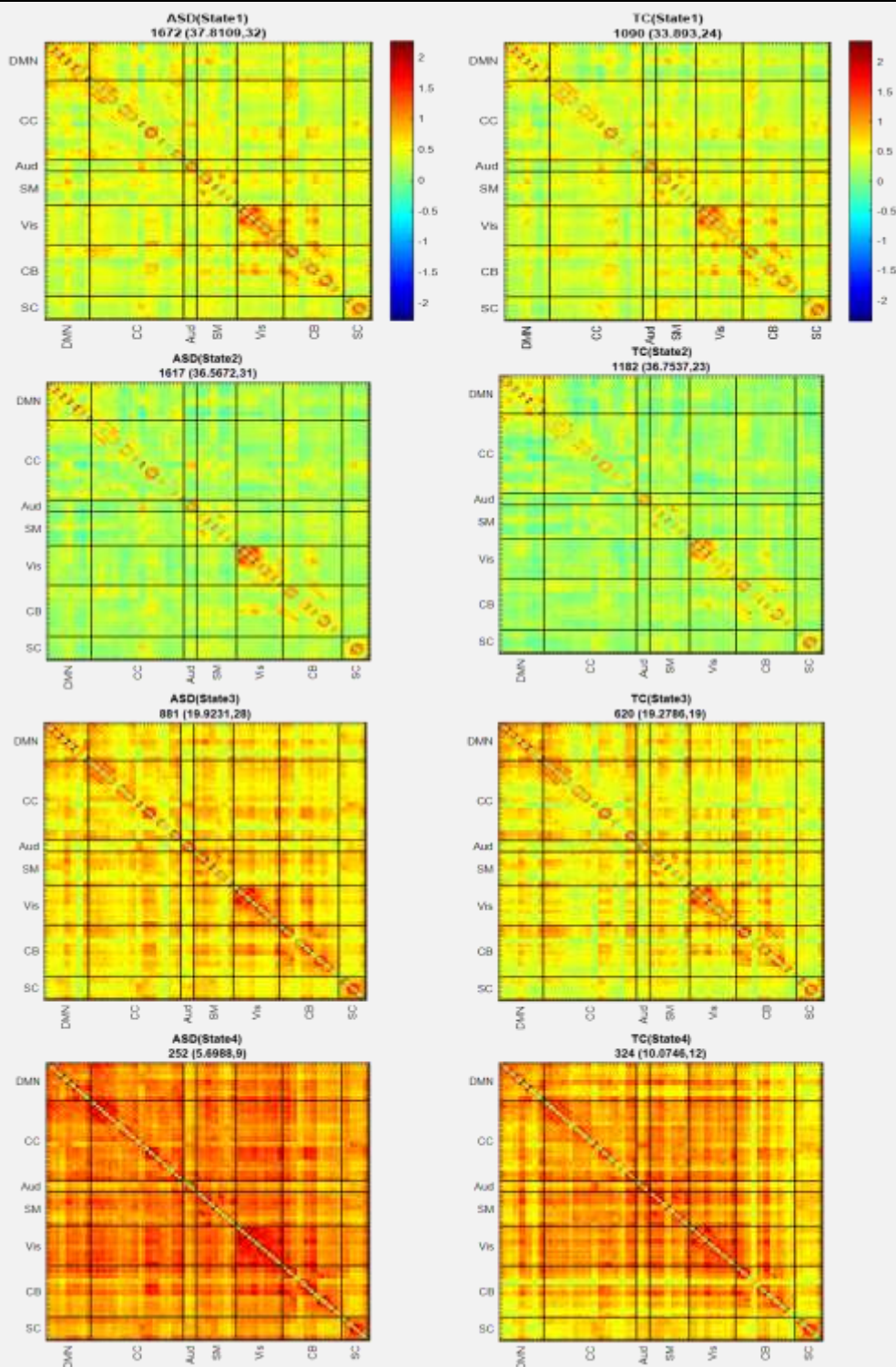
۳- یافته‌ها و بحث

۳-۱- استیتهای مربوط به آنالیز DFC در دو گروه

ASD و TC

با معیار elbow چهار خوشه برای هر گروه پیدا شده و نتایج نهایی مربوط به استیتهای (مراکز خوشه‌ها) در شکل (۲) نشان داده شده است. بر اساس آزمون χ^2 می‌توان گفت که دو گروه از لحاظ حضور استیتهای در افراد تفاوت معنی‌داری ندارند، هر چند در استیت ۴ تا حد زیادی تفاوت محسوسی قابل مشاهده است ($p=0/08$). افراد گروه ASD استیت ۴ که در آن ارتباطات بین و درون شبکه‌های به نسبت سایر استیتهای زیاد است را کم‌تر و استیت ۱ که در آن ارتباطات درون و بین شبکه‌ای کم است را بیش‌تر تجربه می‌کنند. این یافته می‌تواند بیان‌گر توقف یا تاخیر در تولید ارتباطات لازم باشد. همان‌طور که در شکل (۲) مشاهده می‌شود استیتهای دو گروه شباهت زیادی به هم دارند. در استیتهای ۱، ۲ و ۴ ارتباطات مثبت بیش‌تر مشاهده شده و در استیت ۲ ارتباطات منفی بیش‌تر مشخص است. در اکثر استیتهای ارتباطات درون شبکه‌ای قوی‌تر از ارتباطات بین شبکه‌ای بوده که در

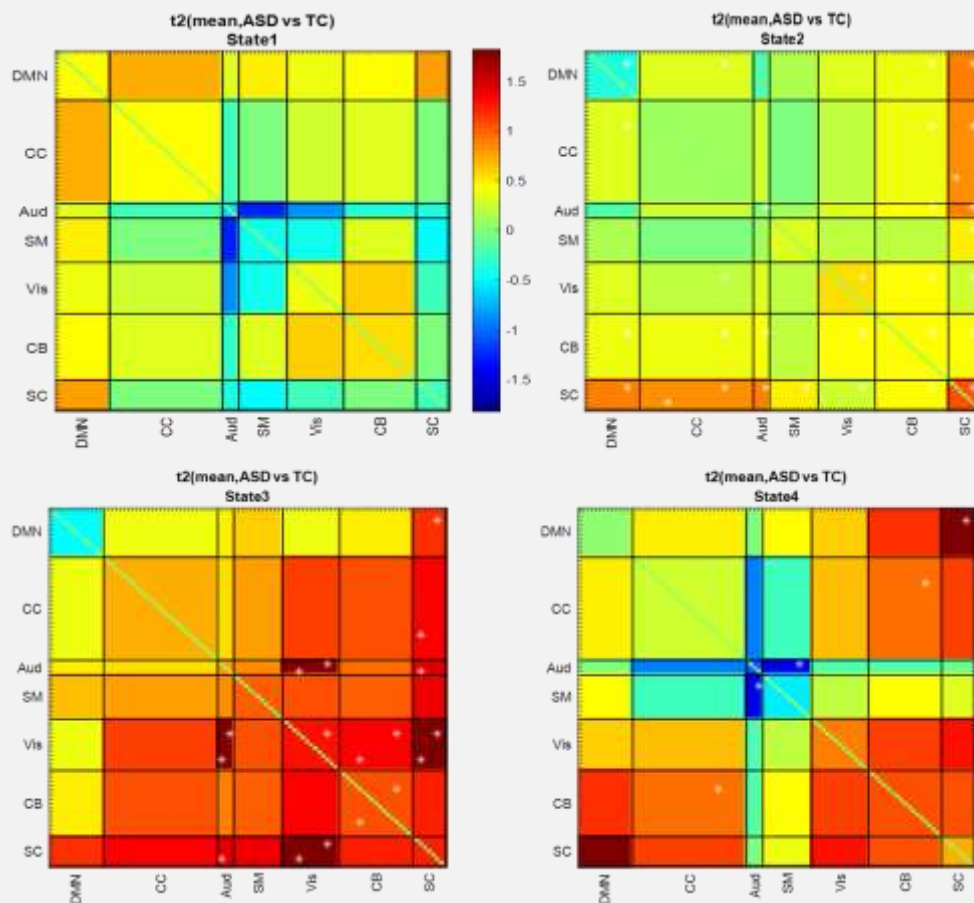
^۱ Percept



شکل (۲) - چهار استیت مربوط به دو گروه ASD و TC، هفت شبکه‌ی مغزی DMN، CC، Aud، SM، Vis، CB و SC برای بررسی هر استیت مشخص شده است، در بالای هر استیت اعدادی به صورت A(B,C) نوشته شده که A تعداد ماتریس ارتباطات شرکت کننده در استیت، B درصد این تعداد ماتریس نسبت به تعداد کل ماتریس‌های ارتباطات موجود برای گروه مورد مطالعه و C تعداد افراد عضو در آن استیت است

Aud، SM و Vis ضروری است [۶]. هر چند برای اظهار نظر قطعی و هم‌چنین بیان این که چنین نواقصی محدود به یک سری از استیت‌های خاص مغزی است باید تحقیقاتی در زمینه‌ی رفتارهای تکراری، ناهنجاری‌های حسی و نواقص موجود در ارتباطات اجتماعی افراد مبتلا به اوتیسم انجام شود.

کم‌ارتباطی بین دو شبکه‌ی Vis و Aud و دو شبکه‌ی Aud و SM در استیت‌های ۱ و ۴ مشاهده شده که می‌تواند بیان‌گر محدودیت‌های رفتاری و پاسخ‌های حرکتی نامناسب افراد ASD جهت برقراری ارتباط اجتماعی متناسب با فرد صحبت کننده باشد، زیرا برای تعاملات اجتماعی ارتباط مناسب بین شبکه‌های



شکل (۳) - مقایسه‌ی بین دو گروه ASD و TC در سطح شبکه-شبکه با استفاده از آزمون مستقل t ، متوسط مقادیر t برای نواحی بین شبکه‌ها محاسبه شده و به عنوان مقدار متوسط ارتباط بین دو شبکه نشان داده شده است، دو ستاره و یک ستاره‌ی سفید به ترتیب برای ارتباط بین شبکه‌هایی با مقدار p -value معنی‌داری ارتباط کم‌تر از سطح توجه $0/01$ و $0/1$ است

۳-۳- رابطه‌ی ارتباطات مغزی با متغیرهای سن و نمره‌های SRS

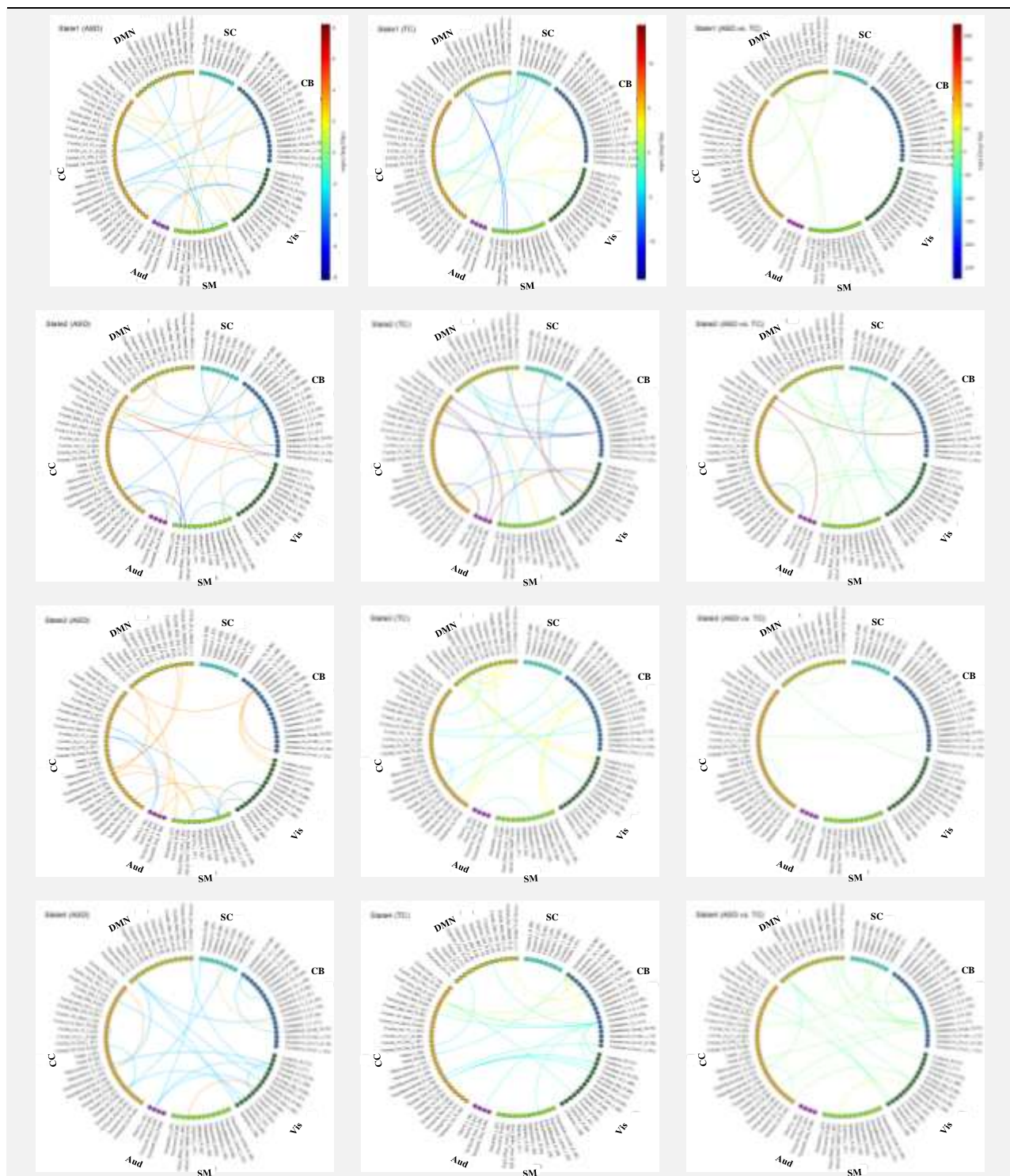
نتایج مربوط به بررسی رابطه‌ی بین ارتباطات مغزی در استیت‌های مختلف با متغیرهای سن و نمره‌های SRS به ترتیب در شکل‌های (۴) و (۵) نشان داده شده است. برای گروه ASD در استیت ۱، با افزایش سن قدرت ارتباط بین شبکه‌ی Vis و Aud کم‌تر شده است. این نکته می‌تواند بیان‌گر این باشد که در صورت تشخیص زودهنگام ASD و ارائه نکردن روش‌های درمانی، فرد مبتلا به ASD توانایی ارتباط با اجتماع را بیش‌تر از دست می‌دهد چون ارتباط بین شنوایی و بینایی یک عنصر مهم در برقراری تعامل اجتماعی است. در استیت ۲، قدرت ارتباط بین شبکه‌های SM و CC به خصوص بین نواحی *Supp_Motor_Area_L* و *Parietal_Inf_L* با سن رابطه‌ی معکوس داشته و قدرت ارتباط بین ناحیه‌ی *Cerebelum_Crus1_L* از شبکه‌ی CB و ناحیه‌ی *Frontal_Sup_Orb_R* از شبکه‌ی CC با سن رابطه‌ی مستقیم دارد. در استیت ۳، قدرت ارتباط بین *Cerebelum_Crus1_L* و *Cerebelum_6_R* از شبکه‌ی CB با سن رابطه‌ی مستقیم دارد.

یافته‌های این مقاله در مورد کاهش جدایی DMN از دیگر شبکه‌ها نشان می‌دهد که این کاهش در الگوهای مختلف و در استیت‌های مختلف اتفاق افتاده است (در یک استیت فقط SC و در استیت‌های دیگر CB و CC نیز درگیر بوده و ارتباط آن‌ها با DMN زیاد شده است). این یافته‌ها نشان می‌دهد که با استفاده از DFC می‌توان به ناسازگاری‌های پیدا شده در SFC پاسخ داد. ممکن است در بعضی از تحقیقات SFS کم‌ارتباطی و در بعضی بیش‌ارتباطی بین دو ناحیه یا شبکه گزارش شود. با آنالیز DFC ممکن است جوابی برای چنین ناسازگاری‌هایی پیدا شود به طوری که در یک استیت کم‌ارتباطی و در استیت دیگر بیش‌ارتباطی بین آن دو ناحیه یا شبکه مشاهده شود. در واقع با آنالیز DFC تغییرات بیش‌تر موجود در مغز مشخص شده و انعطاف‌پذیری بیش‌تری برای کشف و بررسی رفتارهای گذرای مغز در طول اسکن فراهم می‌شود.

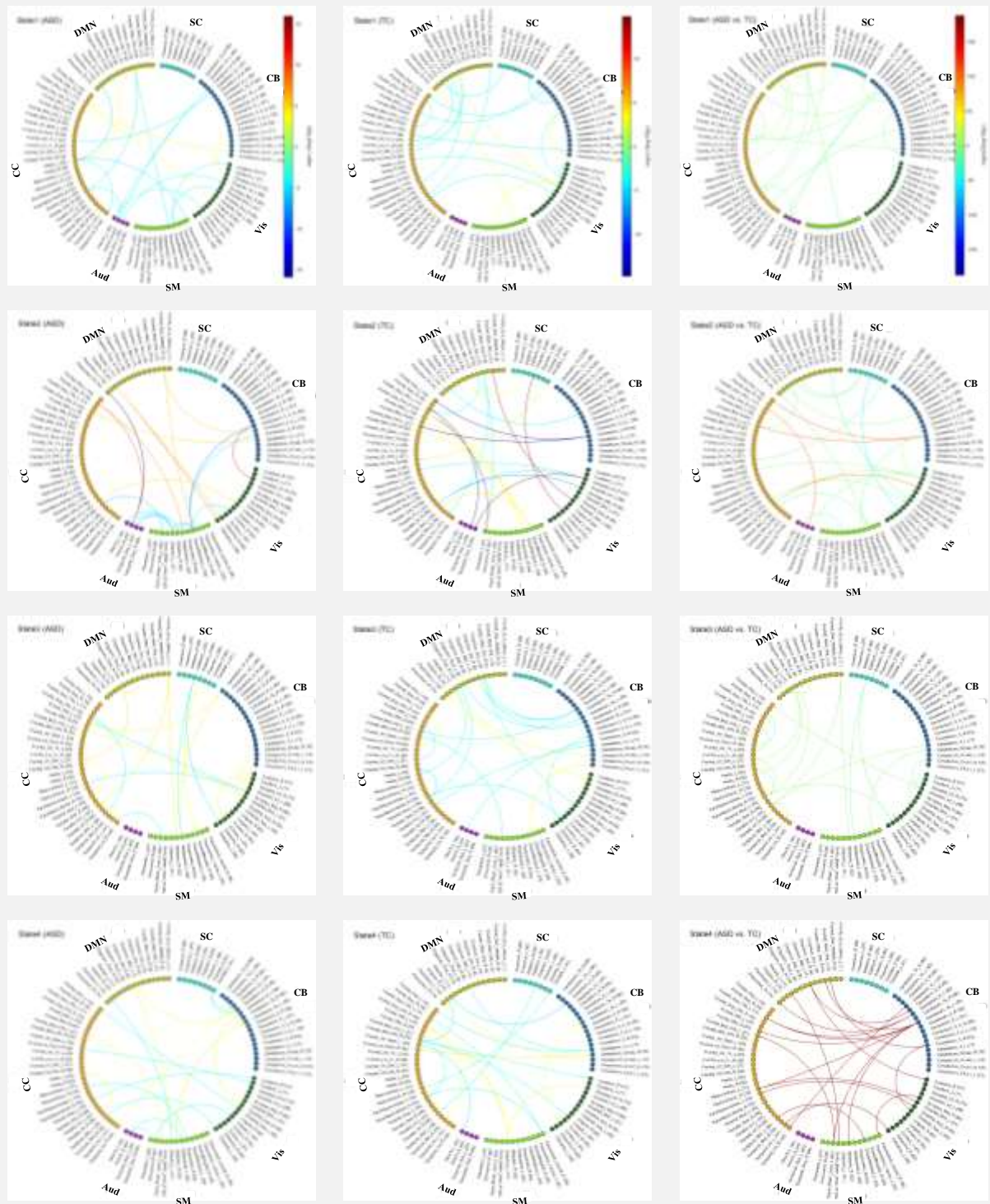
ارتباطات درون شبکه‌ای DMN نیز در استیت‌های ۲ و ۳ برای گروه ASD در مقایسه با گروه TC ضعیف‌تر بوده هر چند به سطح معنی‌داری نرسیده است. این رفتار در شبکه‌ی DMN در تحقیقات پیشین نیز گزارش شده است [۲۹، ۳۰].

درد که می‌تواند بیان‌گر مشکل افراد ASD در به کارگیری ورودی بینایی جهت برنامه‌ریزی حرکتی باشد [۳۱، ۳۲].

در این استییت، ارتباطات منفی بین سن و ارتباطات بین شبکه‌ی Vis با ناحیه‌ی Supp_Motor_Area_L از شبکه‌ی SM وجود



شکل (۴) - آنالیز رابطه‌ی سن با ارتباطات بین نواحی مغزی، وجود یک خط بین دو ناحیه بیان‌گر ارتباط معنی‌دار بین سن و مقادیر ارتباط مربوط به بین دو ناحیه است، رنگ خط با استفاده از $-\text{sign}(\beta)\log_{10}(p)$ در رنگ‌بندی jet تعیین شده که p و β به ترتیب مقدار احتمال و ضریب تاثیر مربوط به سن و حاصل از اعمال step wise glm می‌باشند، هر چقدر رنگ خط به سمت آبی یا قرمز تیره تمایل داشته باشد ارتباط بین سن و مقدار ارتباط بین دو ناحیه قوی‌تر است، رنگ قرمز بیان‌گر رابطه‌ی مستقیم و رنگ آبی بیان‌گر رابطه‌ی معکوس بین سن و قدرت ارتباط بین دو ناحیه است، تمام مقادیر p-value پس از MCC با استفاده از روش FDR با سطح معنی‌داری ۰/۰۱ گزارش شده است، نواحی سر در قالب هفت شبکه‌ی مغزی DMN، SC، CB، Vis، SM، Aud و CC نشان داده شده است، نتایج برای گروه‌های ASD و TC و هم‌چنین مقایسه‌ی بین دو گروه و برای هر استییت رسم شده است



شکل (۵) - آنالیز ارتباطات نمرة‌های SRS با ارتباط بین نواحی مغزی، وجود یک خط بین دو ناحیه بیان‌گر ارتباط معنی‌دار بین نمرة‌های SRS و مقادیر ارتباط مربوط به بین دو ناحیه است، رنگ خط با استفاده از $-\text{sign}(\beta)\log_{10}(p)$ -رنگ‌بندی jet تعیین شده که p و β به ترتیب مقدار احتمال و ضریب تاثیر مربوط به نمرة‌های SRS و حاصل از اعمال step wise glm می‌باشند، هر چقدر رنگ خط به سمت آبی یا قرمز تیره تمایل داشته باشد ارتباط بین نمرة‌های SRS و مقدار ارتباط بین دو ناحیه قوی‌تر است، رنگ قرمز بیان‌گر رابطه‌ی مستقیم و رنگ آبی بیان‌گر رابطه‌ی معکوس بین نمرة‌های SRS و قدرت ارتباط بین دو ناحیه است، تمام مقادیر p-value پس از MCC با استفاده از روش FDR با سطح توجه ۰/۰۱ گزارش شده است، نواحی سر در قالب هفت شبکه‌ی مغزی DMN، SC، CB، Vis، SM، Aud و CC نشان داده شده است، نتایج برای گروه‌های ASD و TC و هم‌چنین مقایسه‌ی بین دو گروه و برای هر استیت رسم شده است

برای گروه TC در استیت ۱، قدرت ارتباط بین شبکه‌های DMN و SC و به طور خاص بین نواحی Pallidum_R و Angular_R در این دو شبکه با سن رابطه‌ی معکوس داشته و قدرت ارتباط بین دو شبکه‌ی SM و DMN و به طور خاص

برای گروه TC در استیت ۱، قدرت ارتباط بین شبکه‌های DMN و SC و به طور خاص بین نواحی Pallidum_R و Angular_R در این دو شبکه با سن رابطه‌ی معکوس داشته و قدرت ارتباط بین دو شبکه‌ی SM و DMN و به طور خاص

Insula_R از شبکه‌ی CC وجود دارد. ناحیه‌ی مهم و کلیدی از DMN که در مقالات از آن به عنوان PCC^۱ نام برده شده نقش مهمی در شناخت اجتماعی داشته و ناحیه‌ی Insula ناحیه‌ی مهم و مرکزی از شبکه‌ی برجسته^۲ (SAL) است. محققان شبکه‌ی SAL را با پردازش‌های اجتماعی [۳۵]، وظایف کنترلی-شناختی [۳۶] و مشکل رفتارهای محدود و تکراری [۳۷] در افراد ASD مرتبط دانسته‌اند. ارتباط مستقیم نمره‌ی SRS با رابطه‌ی بین نواحی PCC و Insula بیان‌گر قدرت بیش‌تر ارتباط بین این دو ناحیه با شدت گرفتن بیش‌تر اختلالات اجتماعی است [۳۸]. ارتباط قوی‌تر بین این دو ناحیه در حالت استراحت می‌تواند نشان دهنده‌ی اختلال در تعاملات عادی بین دو شبکه‌ی DMN و SAL در پاسخ به تحریک‌های اجتماعی برجسته باشد که منجر به درک ضعیف‌تر نیت و فعالیت افراد در تعاملات اجتماعی می‌شود [۳۸].

در گروه TC هرچه نمره‌های SRS پایین‌تر باشد قدرت ارتباطات شبکه‌های Vis، CB و Aud با شبکه‌ی CC بیش‌تر است. قدرت ارتباطات شبکه‌های SC، DMN و Aud با شبکه‌ی Vis با SRS رابطه‌ی مستقیم دارد. هم‌چنین هر چقدر SRS بیش‌تر باشد قدرت ارتباط بین دو شبکه‌ی CC و SM بیش‌تر است.

در گروه ASD نسبت به TC، در استیت ۲ ارتباط بین SRS و قدرت ارتباط شبکه‌های CB، Aud و Vis با شبکه‌ی CC مثبت‌تر یا کم‌تر منفی است. عکس این مورد بین شبکه‌ی Vis با شبکه‌های SC و DMN برقرار است. در استیت ۴، در تمام ارتباطات معنی‌دار بین شبکه‌ای، گروه ASD در مقایسه با گروه TC ارتباط مثبت‌تری با نمره‌های SRS دارد.

البته ممکن است تفاوت‌هایی بین نتایج این مقاله با نتایج سایر مقالات مشاهده شود که دلیل آن می‌تواند نوع آنالیز انتخاب شده، تعداد و شرایط افراد مورد بررسی، پارامترهای مورد استفاده ثبت سیگنال و غیره باشد. برای مثال در مقاله‌ی [۱۵] از آنالیز ICA روی ۷۷۴ کودک ۶-۱۰ سال با نمره‌های SRS مختلف استفاده شده در حالی که در مقاله‌ی حاضر از روش ناحیه‌بندی مغز بر اساس اطلس AAL و افراد در محدوده‌ی سنی ۷/۴-۱۸ سال در دو گروه ASD و TC استفاده شده است.

۴- نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داده است که ماهیت ارتباطات عمل‌کردی غیرعادی در ASD با گذر زمان تغییر کرده و الگوهای متمایزی از تفاوت بین دو گروه در استیت‌های مختلف وجود دارد. افراد ASD در مقایسه با افراد TC، استیت‌های با

نواحی Supp_Motor_Area_R و Supp_Motor_Area_L از شبکه‌ی SM با ناحیه‌ی Angular_R از شبکه‌ی DMN با سن رابطه‌ی معکوس دارد. در استیت ۲، هم ارتباط مستقیم و هم معکوس با سن وجود دارد. قدرت ارتباط بین بعضی نواحی شبکه‌های CB و CC با سن رابطه‌ی منفی داشته و قدرت ارتباط شبکه‌ی Vis با شبکه‌های DMN و SC با سن مثبت است. با افزایش سن قدرت ارتباط بین Occipital_Inf_R از شبکه‌ی Vis و Temporal_Sup_R از شبکه‌ی Aud بیش‌تر شده و افزایش سن باعث تقویت ارتباط بین نواحی Calcarine_L و Frontal_Sup_Orb_R از دو شبکه‌ی Vis و CC شده است. بین دو شبکه‌ی Aud و CC نیز هر دو نوع رابطه‌ی مستقیم و معکوس با سن وجود دارد.

در مقایسه‌ی ASD و TC، تفاوت معنی‌دار در استیت ۲ مشاهده شده است. قدرت ارتباط بین Cerebellum_3_R از شبکه‌ی CB و Frontal_Sup_L از شبکه‌ی CC با سن در گروه ASD در مقایسه با گروه TC مثبت‌تر بوده یا کم‌تر منفی است. در واقع ارتباط بین این دو ناحیه در ASD با سن مستقیم‌تر است. این مورد بین نواحی Frontal_Sup_Orb_L و Temporal_Sup_L از شبکه‌های CC و Aud نیز وجود دارد. شبکه‌ی CC و به خصوص نواحی Frontal آن به دلیل نقش آن‌ها در کنترل سایر شبکه‌های عمل‌کردی ممکن است نقش مهمی در سن ایفا کند [۳۳، ۳۴]. ارتباط بیش‌تر این نواحی شبکه‌ی CC با سایر شبکه‌ها در ASD با گذر سن می‌تواند بیان‌گر بخشی از یک مکانیسم جبرانی برای بهبود افراد ASD باشد [۳۴]. قدرت ارتباط گروه TC در مقایسه با ASD بین نواحی Putamen_R و Cuneus_R از شبکه‌های SC و Vis با سن مثبت‌تر یا کم‌تر منفی است. این مورد بین نواحی Parietal_Sup_L و Heschl_L از شبکه‌های CC و Aud نیز وجود دارد.

در هر دو گروه بیش‌ترین ارتباط با SRS در استیت ۲ وجود دارد. هم‌چنین در استیت ۲ تعدادی از ارتباطات ASD در مقایسه با TC ارتباط قوی‌تری با SRS دارند. در گروه ASD، قدرت ارتباط بین دو ناحیه‌ی Occipital_Inf_R و Cerebellum_4_5_R از دو شبکه‌ی Vis و CB و بین دو ناحیه‌ی Frontal_Sup_R و Heschl_R از شبکه‌های CC و Aud با SRS مثبت است. ارتباطات درون شبکه‌ی SM و بین دو شبکه‌ی SM و Aud با SRS منفی است. بین Aud و DMN و بین CB و SM با SRS رابطه‌ی منفی وجود دارد. در گروه ASD، رابطه‌ی مستقیم بین نمره‌های SRS و ارتباط بین ناحیه‌ی Cingulum_Post_R از شبکه‌ی DMN و ناحیه‌ی

^۱ Salience Network

^۱ Posterior Cingulate Cortex

- spectrum disorders. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2233–2243.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq296>.
- [8] Hutchison, R. M., & Morton, J. B. (2015). Tracking the brain's functional coupling dynamics over development. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6849–6859.
- [9] Vidaurre, D., Smith, S. M., & Woolrich, M. W. (2017). Brain network dynamics are hierarchically organized in time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 12827–12832.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1705120114>.
- [10] Du, Y., Fryer, S. L., Fu, Z., Lin, D., Sui, J., Chen, J., Calhoun, V. D. (2017). Dynamic functional connectivity impairments in early schizophrenia and clinical high-risk for psychosis. *NeuroImage*, 180, 632–645.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.022>.
- [11] Rashid, B., Damaraju, E., Pearlson, G.D., Calhoun, V.D., (2014). Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI identify differences among schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects. *Front. Hum. Neurosci.* 8.
- [12] Wee, C. Y., Yap, P. T., & Shen, D. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorders using temporally distinct resting-state functional connectivity networks. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(3), 212–219. <https://doi.org/10.1111/cns.12499>.
- [13] Chen, H., Nomi, J. S., Uddin, L. Q., Duan, X., & Chen, H. (2017). Intrinsic functional connectivity variance and state-specific underconnectivity in autism. *Human Brain Mapping*, 38, 5740–5755. <https://doi.org/10.1002/hbm.23764>.
- [14] Falahpour, M., Thompson, W. K., Abbott, A. E., Jahedi, A., Mulvey, M. E., Datko, M., Müller, R. A. (2016). Underconnected, but not broken? Dynamic functional connectivity MRI shows underconnectivity in autism is linked to increased intra-individual variability across time. *Brain Connectivity*, 6(5), 403–414.
<https://doi.org/10.1089/brain.2015.0389>.
- [15] Rashid, B., Blanken, L. M. E., Muetzel, R. L., Miller, R., Damaraju, E., Arbabshirani, M. R., et al. (2018). Connectivity dynamics in typical development and its relationship to autistic traits and autism spectrum disorder. *Hum. Brain Mapp.* 39, 3127–3142. doi: 10.1002/hbm.24064.
- [16] Harlaka, V., Bapi, R. L., Vinod, P. K., Roy, D. (2019). Atypical Flexibility in Dynamic Functional Connectivity Quantifies the Severity in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 13.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00006>.
- [17] Watanabe, T., and Rees, G. (2017). Brain network dynamics in high functioning individuals with autism. *Nat. Commun.* 8:16048. doi: 10.1038/ncomms16048.

ارتباط درون و بین شبکه‌ای کم‌تر را بیش‌تر تجربه کرده و هم‌چنین کاهش جدایی شبکه‌ی DMN از سایر شبکه‌های عمل‌کردی به عنوان یک ویژگی رایج در بیش‌تر استیت‌ها پدیدار شده هر چند در آنالیزهای آماری به سطح معنی‌دار نرسیده است. علاوه بر این، برای گروه ASD با افزایش سن قدرت ارتباط بین شبکه‌ی Vis و Aud کم‌تر شده است. در گروه ASD نسبت به TC، رابطه‌ی خواص اوتیستیکی با قدرت ارتباط شبکه‌های CB، Aud و Vis با شبکه‌ی CC مثبت‌تر است. تمام این نتایج بیان‌گر تفاوت‌هایی بین ارتباطات بین شبکه‌های مغزی دو گروه ASD و TC و تاثیر سن بر این تفاوت‌ها است که این تفاوت‌ها با کمک آنالیز DFC و بررسی استیت‌ها بهتر تمیز داده می‌شوند.

۵- سپاس‌گزاری

این پژوهش با حمایت مالی ستاد توسعه‌ی علوم و فناوری‌های شناختی انجام شده است.

۶- مراجع

- [1] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (p. 947). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- [۲] مختاری، بهناز، کریم زاده، بهناز. (۲۰۱۸). مروری بر بیماری اوتیسم با رویکردی بر مهمترین نشانگرهای زیستی. *مجله علوم پزشکی رازی*, ۲۴(۱۶۵), ۳۵–۴۶.
- [3] Zablotsky, B., Black, L. I., Maenner, M. J., Schieve, L. A., & Blumberg, S. J. (2015). Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Reports*, 87, 1–20 .
- [4] Geschwind, D. H., & Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurology*, 17(1), 103–111.
- [5] Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>.
- [6] Hull, J. V., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., & Van Horn, J. D. (2016). Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: A review. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 205.
- [7] Müller, R. A., Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J. R., Leyden, K. M., & Shukla, D. K. (2011). Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism



- [29] Doyle-Tomas, K. A. et al. (2015). Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Annals of neurology*, 77.
- [30] Jung, M. et al. (2014). Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Molecular autism*, 5, 35.
- [31] Dowd, A.M., McGinley, J.L., Taffe, J.R., Rinehart, N.J. (2012). Do planning and visual integration difficulties underpin motor dysfunction in autism? A kinematic study of young children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 42, 1539-1548.
- [32] Glazebrook, C., Gonzalez, D., Hansen, S., Elliott, D. (2009). The role of vision for online control of manual aiming movements in persons with autism spectrum disorders. *Autism*, 13, 411-433.
- [33] Shaw, E.E., Schultz, A.P., Sperling, R.A., Hedden, T. (2015). Functional connectivity in multiple cortical networks is associated with performance across cognitive domains in older adults. *Brain Connectivity*, 5, 505-516.
- [34] Bathelt, J., Koolschijn, P. C., Geurts, H. M. (2020). Age-variant and age-invariant features of functional brain organization in middle aged and older autistic adults. *Molecular Autism*, 11, 9.
- [35] Eger, E., Moretti, L., Dehaene, S., Sirigu, A. (2013). Decoding the representation of learned social roles in the human brain. *Cortex*, 49, 2484-2493.
- [36] Solomon, M., Ozonoff, S.J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., et al. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47, 2515-2526.
- [37] Uddin, L.Q., Supekar, K., Lynch, C.J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., et al. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, 70, 869-879.
- [38] Elton, A., Di Martino, A., Hazlett, C. H, Gao, W. (2016). Neural Connectivity Evidence for a Categorical Dimensional Hybrid Model of Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 80, 120-128.
- [18] Abrol, A., Damaraju, E., Miller, R. L., Stephen, J. M., Claus, E. D., Mayer, A. R., & Calhoun, V. D. (2017). Replicability of time-varying connectivity patterns in large resting state fMRI samples. *Neuroimage*, 163, 160-176.
- [19] http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/abide_II.html.
- [20] <http://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal>.
- [21] Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3), 2142-2154.
- [22] Mash, L. E., Linke, A. C., Olson, L. A., Fishman, I., Liu, T. T., & Müller, R. A. (2019). Transient states of network connectivity are atypical in autism: A dynamic functional connectivity study. *Human brain mapping*, 40(8), 2377-2389.
- [23] Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*, 24(3), 663-676.
- [24] Paternoster, R., Brame, R., Mazerolle, P., & Piquero, A. (1998). Using the correct statistical test for the equality of regression coefficients. *Criminology*, 36(4), 859-866.
- [25] Abbott, A. E., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M., Jahedi, A., Fishman, I., & Müller, R. A. (2016). Patterns of atypical functional connectivity and behavioral links in autism differ between default, salience, and executive networks. *Cerebral Cortex*, 26(10), 4034-4045. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv191>.
- [26] Yerys, B. E., Gordon, E. M., Abrams, D. N., Satterthwaite, T. D., Weinblatt, R., Jankowski, K. F., ... Vaidya, C. J. (2015). Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from nonmedicated children. *NeuroImage: Clinical*, 9, 223-232.
- [27] Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R. M., Di Martino, A., Thioux, M., & Keysers, C. (2015). Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 767-777. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0101>.
- [28] Delmonte, S., Gallagher, L., O'Hanlon, E., McGrath, J., & Balsters, J. H. (2013). Functional and structural connectivity of frontostriatal circuitry in autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 430. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00430>.