

## Analysis of Dynamic Functional Connectivity of Default Mode Network in Alzheimer's Disease

S. Maleki-Balajoo<sup>1</sup>, D. Asemani<sup>2</sup>, H. Soltanian-Zadeh<sup>3, 4, 5\*</sup>

<sup>1</sup>Ph.D Student, Biomedical Engineering Department, Electrical Engineering Faculty, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Electrical Engineering Faculty, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Professor, CIPCE, School of Electrical and Computer Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>4</sup>School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Tehran, Iran

<sup>5</sup>Radiology Image Analysis Lab, Henry Ford Health System, Detroit, MI, USA

Receipt in the Online Submission System: 10 July 2018, Received in Revised Form: 2 September 2018, Accepted: 14 September 2018

---

### Abstract

Early alterations of functional connectivity (FC) within the default mode network (DMN) have been reported in Alzheimer's disease (AD). Recently, the resting-state brain networks have been described with non-stationary profiles since inter- and intra-FC of the brain networks changes over time, even at rest. To fully understand the FC changes that characterize AD, the underlying change of its dynamic pattern needs to be captured. The purpose of this study was to evaluate dynamic FC (dFC) patterns within the DMN in patients with AD relative to healthy aging. Here, a sparse logistic regression (SLR) model was employed to estimate the dFC networks in patients with AD (n = 24) compared with healthy control group (n = 37) using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data. To analyze the dFC network, we introduced a temporal variability-functional pattern (TV-FP) score, which shows how the functional pattern of a given region changes over time. This score is able to quantify the temporal patterns of regions involved in a dFC network. We compared TV-FP score across groups. The results indicate that the main regions of DMN, such as the anterior medial prefrontal cortex (aMPFC) and lateral temporal cortex (LTC), are associated with a significantly increased TV-FP score in the AD group when compared to the HC group. The FC pattern of these regions is impaired in AD according to a conventional static functional connectivity (sFC) analysis. These findings may suggest that aMPFC and LTC may tend to reorganize their functional pattern to compensate for the related functional deficiency due to AD.

**Keywords:** *Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, Dynamic Functional Connectivity, Temporal Variability of Functional Pattern, Default Mode Network, Alzheimer's Disease*

---

\*Corresponding Author

**Address:** School of Electrical and Computer Engineering, University of Tehran, P. O. Box: 1439957131, Tehran, Iran  
**Tel:** +98-21-88027756  
**Fax:** +98-21-88013199  
**E-mail:** [hszadeh@ut.ac.ir](mailto:hszadeh@ut.ac.ir)

## آنالیز ارتباطات عمل کردی دینامیک مربوط به شبکه‌ی حالت پیش فرض در بیماران آلزایمری

سمیه ملکی بالاجوا<sup>۱</sup>، داوود آسمانی<sup>۲</sup>، حمید سلطانیان زاده<sup>۳،۴،۵\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران  
<sup>۳</sup> استاد، قطب علمی کنترل و پردازش هوشمند، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران  
<sup>۴</sup> پژوهشگر ارشد، پژوهشکده‌ی علوم شناختی، مرکز تحقیقات فیزیک نظری و ریاضیات، تهران  
<sup>۵</sup> پژوهشگر ارشد، موسسه‌ی پزشکی هنری فورد، دیترویت، میشیگان، ایالات متحده‌ی آمریکا

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۷/۴/۱۹، بازنگری: ۱۳۹۷/۶/۱۱، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۶/۲۳

### چکیده

اختلال در ارتباطات عمل کردی مربوط به شبکه‌ی حالت پیش فرض در مراحل اولیه‌ی بیماری آلزایمر گزارش شده است. به تازگی، ویژگی غیرایستانی شبکه‌های مغزی، با توجه به این که ارتباطات عمل کردی درون و مابین این شبکه‌ها در طول زمان، حتی در شرایطی که مغز انسان در حالت استراحت است، تغییر می‌کند، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. بنابراین، برای مطالعه‌ی کامل تغییرات ارتباطات عمل کردی در بیماری آلزایمر، لازم است که تغییرات اساسی الگوی دینامیک آن‌ها نیز بررسی شود. هدف از این مطالعه، بررسی الگوهای ارتباط عمل کردی دینامیک درون شبکه‌ی حالت پیش فرض در بیماران آلزایمر نسبت به افراد سالم می‌باشد. در این مطالعه، روشی مبتنی بر رگرسیون منطقی تنک، برای تخمین ماتریس ارتباطات عمل کردی از داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی در حالت استراحت ۲۴ بیمار آلزایمری و ۳۷ فرد سالم استفاده می‌شود. برای تجزیه و تحلیل شبکه‌ی ارتباطات عمل کردی دینامیک، نمره‌ی تغییرات زمانی الگوی عمل کردی برای هر ناحیه‌ی مغزی تعریف می‌شود که می‌تواند چگونگی تغییرات الگوی عمل کردی یک ناحیه‌ی مغزی در طول زمان با استفاده از ارتباطات عمل کردی دینامیک آن ناحیه‌ی مغزی را کمی‌سازی نماید. نتایج مقایسه‌ی گروهی نشان می‌دهد که نمره‌ی تغییرات زمانی الگوی عمل کردی برخی از مناطق اصلی شبکه‌ی حالت پیش فرض مانند قشر قدامی مغز میانی و قشر تمپورال جانبی در بیماران آلزایمری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. همچنین تجزیه و تحلیل متعارف ارتباطات عمل کردی استاتیک نشان می‌دهد که الگوی ارتباطات عمل کردی این نواحی در اثر بیماری آلزایمر مختل می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نواحی قشر قدامی مغز میانی و قشر تمپورال جانبی در بیماران آلزایمری احتمالاً به سازمان‌دهی مجدد الگوی عمل کردی خود در راستای جبران کاهش کارایی عمل کردی ناشی از بیماری آلزایمر، تمایل دارند.

**کلیدواژه‌ها:** تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی در حالت استراحت، ارتباط عمل کردی دینامیک، تغییرات زمانی الگوی عمل کردی، شبکه‌ی حالت پیش فرض، بیماری آلزایمر

\* نویسنده مسئول

نشانی: دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران، ایران، کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۷۱۳۱

تلفن: ۸۸۰۲۷۷۵۶ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۸۸۰۱۳۱۹۹ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: hszadeh@ut.ac.ir

## ۱- مقدمه

بیماری آلزایمر (AD)، شایع‌ترین اختلال عصبی تحلیل‌رونده است که به تازگی به یک مشکل عمده‌ی بهداشت عمومی تبدیل شده است [۱]. دستورالعمل‌های اخیر در مورد معیارهای تشخیصی این بیماری، استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی را برای تشخیص دقیق‌تر پیشنهاد داده‌اند [۲]. نشان‌گرهای زیستی تصویربرداری عصبی حاصل از اختلالات متابولیک، ساختاری و عملکردی، می‌توانند نقش مهمی در شناسایی تغییرات مغز در اثر AD داشته باشند. علاوه بر این، محققان اخیراً نشان دادند که ارزیابی اختلال در کارکرد مغز در اثر AD، با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی در حالت استراحت (rs-fMRI) و بررسی ساختار ارتباطات عملکردی (FC) یا ارتباطات موثر<sup>۴</sup>، با دگرگونی‌های ساختاری مغز، با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI<sup>۵</sup>) و تسورانتشار<sup>۶</sup> و بررسی ساختار ارتباطات ساختاری<sup>۷</sup> مرتبط است [۳]. شبکه‌های FC که بر اساس داده‌های rs-fMRI برآورد می‌شوند، نشان‌گر فعالیت برخی از مناطق دور از هم در مغز در حال استراحت است که دارای نوسانات درونی هماهنگ شده‌ی وابسته به سطح اکسیژن خون (BOLD<sup>۸</sup>) هستند [۴]. شبکه‌های مغز، به ویژه شبکه‌ی حالت پیش‌فرض (DMN<sup>۹</sup>)، در AD دچار اختلال می‌شوند [۵، ۶]. DMN در برگزیده‌ی مجموعه‌ای از مناطق مغز است که شامل قشر میانی جلوی مغزی<sup>۱۰</sup>، لوب تمپورال داخلی (MTL<sup>۱۱</sup>)، قشر خلفی کمربندی (PCC<sup>۱۲</sup>)، و قشر آهیانه‌ی پایینی<sup>۱۳</sup> می‌باشد [۷، ۸]. قطب‌های این شبکه که شامل PCC و تشکیلات هیپوکامپ (HF<sup>۱۴</sup>) هستند، در اثر بیماری آلزایمر اغلب در معرض تغییرات پاتولوژیک، از جمله کاهش متابولیک وابسته به گلوکز<sup>۱۵</sup> [۹]، افزایش حجم

آمیلوئید-بتا<sup>۱۶</sup> [۵، ۱۰، ۱۱] و تحلیل رفتگی ماده‌ی خاکستری مغز (GM<sup>۱۷</sup>) [۱۲، ۱۳] هستند.

مطالعات متعددی روی بیماران مبتلا به AD و هم‌چنین افراد در معرض خطر این بیماری، کاهش FC در DMN را گزارش داده‌اند و این به معنای اختلال در یک‌پارچگی عمل‌کردی<sup>۱۸</sup> این شبکه در اثر AD می‌باشد [۱۴-۱۶]. اساس مطالعات فوق بر این فرض استوار است که شبکه‌های FC در طول زمان ثابت می‌باشند. با این حال، در مطالعات اخیر شواهدی گزارش شده است که FC درون نواحی شبکه‌های مغزی و بین شبکه‌های مغزی، در طول زمان دست‌خوش تغییر می‌شوند [۱۷، ۱۸]. بنابراین، الگوهای ارتباطات عملکردی دینامیک (dFC<sup>۱۹</sup>) ممکن است اطلاعات اضافی درباره‌ی عمل‌کرد مغز و تاثیر اختلالات بیمارهای عصبی-روانی در ساختار و عمل‌کرد شبکه‌های مغزی را نشان دهد [۱۹-۲۱]. مطالعات متعددی از جمله تحلیل زمان-فرکانس [۱۷]، مدل فضای حالت [۲۲] و پنجره‌ی لغزنده<sup>۲۰</sup> در زمان [۱۸، ۲۳، ۲۴] برای تخمین dFC ارائه شده است. البته هر یک از این روش‌ها دارای نقاط ضعف و قدرت هستند. در این میان، روش‌های مبتنی بر پنجره‌ی لغزنده در زمان، متداول‌ترین روش در این حوزه می‌باشد. در این روش، استخراج dFC با استفاده از ماتریس همبستگی یا کوواریانس صورت می‌پذیرد که دارای محدودیت‌هایی از قبیل (۱) نیاز به تعیین طول پنجره‌ی مناسب، (۲) برآورد میزان تنگی<sup>۲۱</sup> ماتریس dFC و (۳) عدم همگنی زمانی<sup>۲۲</sup> در ماتریس‌های dFC تخمین‌زده شده در طی زمان، می‌باشد که تمام این موارد روی ماتریس‌های dFC تخمین‌زده شده موثر هستند. در این مطالعه، از روش رگرسیون منطقی تنگ (SLR<sup>۲۳</sup>) برای تخمین dFC درون DMN در بیماران مبتلا به آلزایمر استفاده شد [۲۵]. این روش برای رفع محدودیت‌های اشاره شده در روش‌های متداول مبتنی بر پنجره‌ی لغزنده در زمان در طول زمان طراحی و ارائه شده است.

در این مطالعه، الگوی dFC درون DMN در بیماران مبتلا به AD در مقایسه با افراد سالم محاسبه شد. برای دستیابی به این منظور، با معرفی معیار تغییرات زمانی الگوی عمل‌کردی

<sup>۱۶</sup> Amyloid-B<sup>۱۷</sup> Gray Matter<sup>۱۸</sup> Functional Integration<sup>۱۹</sup> Dynamic Functional Connectivity<sup>۲۰</sup> Sliding Window<sup>۲۱</sup> Sparsity<sup>۲۲</sup> Temporal Heterogeneity<sup>۲۳</sup> Sparse Logistic Regression<sup>۱</sup> Alzheimer's Disease<sup>۲</sup> Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging<sup>۳</sup> Functional Connectivity<sup>۴</sup> Effective Connectivity<sup>۵</sup> Magnetic Resonance Imaging<sup>۶</sup> Diffusion Tensor Imaging<sup>۷</sup> Structural Connectivity<sup>۸</sup> Blood Oxygen Level Dependent<sup>۹</sup> Default Mode Network<sup>۱۰</sup> Medial Prefrontal Cortex<sup>۱۱</sup> Medial Temporal Lobes<sup>۱۲</sup> Posterior Cingulate Cortex<sup>۱۳</sup> Inferior Parietal Cortices<sup>۱۴</sup> Hippocampal Formation<sup>۱۵</sup> Glucose Hypometabolism

می‌شود. در نهایت، به تحلیل ماتریس‌های dFC از لحاظ معیار TV-FP که برای هر یک از نواحی DMN محاسبه می‌شود و مقایسه‌ی آن با یافته‌های sFC می‌پردازیم.

## ۲-۱-۱- اجزا

داده‌ی تصویربرداری برای ۲۵ بیمار مبتلا به AD و ۴۶ فرد سالم هم‌سان از لحاظ جنس، سن و سطح تحصیلات از پایگاه داده‌ی ADNI به دست آمد. داده‌های تصویربرداری این افراد شامل rs-fMRI و MRI در فاز مطالعاتی ADNI2 تکمیل شده است.

تمامی داده‌های تصویربرداری برای شناسایی داده‌های دارای آرتیفکت‌های تصویربرداری و یا حرکت بیش از حد سر، به صورت بصری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این میان، داده‌های هفت فرد سالم به دلیل آرتیفکت‌های تصویربرداری و همچنین داده‌های دو فرد سالم و یک فرد بیمار به دلیل حرکت بیش از حد سر، از مطالعه حذف شدند. در نهایت از مجموعه‌ای از ۶۱ نفر شامل ۲۴ بیمار مبتلا به AD و ۳۷ فرد سالم با داده‌های تصویربرداری با کیفیت بالا برای این مطالعه استفاده شد. افراد سالم در مرحله‌ی پیش‌بالی‌نی که در آن هیچ نشانه‌ای از افسردگی، اضطراب، نقصان حافظه یا زوال عقل دیده نمی‌شد، قرار داشتند (اطلاعات جمعیتی در جدول (۱) نشان داده شده است).

## ۲-۱-۱- پارامترهای تصویربرداری

داده‌های تصویربرداری مورد استفاده در این مطالعه توسط اسکنر سیستم پزشکی فیلیپس با قدرت میدان سه تسلا تصویربرداری شده است. پارامترهای تصاویر MRI با کنتراست T1 که توسط دنباله‌ی پالسی ام پی-ریج<sup>۴</sup> ثبت شدند عبارتند از (زمان تکرار / زمان اکو / زاویه‌ی چرخش = ۶/۸ ms / ۳/۱ ms / ۹ درجه)؛ ۱۷۰ برش ساژیتال با فواصل ۱/۲ mm؛ با میدان دید ۲۶۵ mm؛ ماتریس ثبت شده = ۲۵۶×۲۵۶؛ اندازه‌ی واکسل = ۱/۰×۱/۰×۱/۲ mm<sup>۳</sup>. داده‌ی rs-fMRI شامل ثبت ۱۴۰ حجم مغزی طی زمان تصویربرداری با استفاده از دنباله‌ی پالسی گرادیان اکو و پارامترهای زیر بوده است: (زمان تکرار / زمان اکو / زاویه‌ی چرخش = ۳۰۰۰ ms / ۳۰ ms / ۸۰ درجه)؛ ۴۸ برش اکسیال با فواصل ۳/۳ mm؛ با میدان دید ۲۱۲ mm؛ ماتریس ثبت شده = ۶۴×۶۴؛ اندازه‌ی واکسل = ۳/۳۱×۳/۳۱×۳/۳۱ mm<sup>۳</sup>.

(TV-FP<sup>۱</sup>) برای هر ناحیه از DMN با استفاده از dFC تخمین زده شده در طول زمان، به بررسی تخریب عمل‌کرد DMN در بیماران مبتلا به AD پرداخته شد. فرضیه‌ی مورد ارزیابی در این مطالعه، احتمال افزایش TV-FP برخی از نواحی DMN در اثر AD می‌باشد. یافته‌های پیشین در مورد سایر بیماری‌های مرتبط با اختلالات روانی از جمله اتیسم، بیش‌فعالی و اسکیزوفرنی نشان داده‌اند که کاهش فعالیت عمل‌کردی برخی از نواحی مغزی در اثر بیماری، ارتباط مستقیمی با افزایش TV-FP آن نواحی مغزی دارد [۲۶]. لذا انتظار می‌رود اختلال در ارتباطات عمل‌کردی مربوط به شبکه‌ی حالت پیش‌فرض، که در مراحل اولیه‌ی بیماری آلزایمر گزارش شده است، به صورت افزایش معیار TV-FP در برخی از نواحی DMN نمود یابد. این امر به نوبه‌ی خود نشان دهنده‌ی این است که تغییرات زمانی الگوی عمل‌کردی این نواحی، با سایر نواحی شبکه‌ی حالت پیش‌فرض سنکرون نبوده و منجر به از بین رفتن یک‌پارچگی عمل‌کردی DMN می‌شود. علاوه بر این، شبکه‌ی FC با فرض استاتیک با استفاده از داده‌های rs-fMRI برای تمام افراد مورد مطالعه در این تحقیق محاسبه شد تا با انجام آنالیزهای گروهی، یافته‌های پیشین در این زمینه مبنی بر کاهش یک‌پارچگی عمل‌کردی DMN در اثر AD را مجدداً راست‌آزمایی نموده و همچنین امکان ارزیابی و مقایسه‌ی یافته‌های dFC با ارتباطات عمل‌کردی استاتیک (sFC<sup>۲</sup>) فراهم گردد.

## ۲- اجزا و روش‌ها

در این مطالعه، داده‌های rs-fMRI بیماران مبتلا به AD و افراد سالم از پایگاه داده‌های تصویری بیماران آلزایمری (ADNI<sup>۳</sup>) [۲۷] به دست آمده و آنالیز شدند. این داده‌ها به صورت تصادفی از میان داده‌های ADNI-2 که بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۶ توسط دستگاه تصویربرداری تشدید مغناطیسی پزشکی فیلیپس با قدرت میدان سه تسلا به دست آمده، انتخاب شدند. در ادامه ابتدا، داده‌های rs-fMRI معرفی شده، سپس کلیات روش SLR [۲۵] برای تخمین dFC به اختصار توضیح داده می‌شود. برای آشنایی با جزئیات این روش، مطالعه‌ی مرجع [۲۵] پیشنهاد می‌شود. در ادامه، ماتریس dFC درون DMN توسط روش SLR و همچنین ماتریس sFC برای تمام افراد مورد مطالعه تخمین زده

<sup>۱</sup>Temporal Variability of Functional Pattern

<sup>۲</sup>Static Functional Connectivity

<sup>۳</sup>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

<sup>۴</sup> Magnetization-Prepared Rapid-Acquisition Gradient Echo

**جدول (۱)** - اطلاعات جمعیتی. برای مقایسه‌ی گروهی از آزمون آماری تی برای تمام متغیرها به جز جنسیت و دست غالب که برای آن‌ها از تست Kruskal-Wallis استفاده شد.

| متغیرها  | بیماران آزیمری   | افراد سالم       | p-value |
|--|------------------|------------------|---------|
| تعداد افراد  | ۲۴               | ۳۷               | -       |
| جنسیت (زن)   | ۱۷               | ۲۵               | ۰/۷۸۰   |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین سن                                | $۷۲/۲۶ \pm ۷/۶۵$ | $۷۵/۳ \pm ۶/۳$   | ۰/۰۹۶   |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین تحصیلات                           | $۱۵/۷۹ \pm ۲/۷۹$ | $۱۶/۵۹ \pm ۱/۹۷$ | ۰/۱۹۴   |
| دست غالب (راست)  | ۲۲               | ۳۶               | ۰/۳۲۴   |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین نمره آزمون حالت کمینه ذهنی (MMSE) | $۲۱/۸۷ \pm ۲/۸۵$ | $۲۸/۹۲ \pm ۱/۴۲$ | <۰/۰۰۰۱ |

**جدول (۲)** - مختصات MNI مربوط به ۱۱ ناحیه‌ی شبکه‌ی حالت پیش‌فرض که به مرکز این مختصات، نواحی کروی شکلی با شعاع ۸ میلی‌متر بر اساس مرجع [۵] تعیین می‌شود. نواحی برودمن که در لیست آمده‌اند، نزدیک‌ترین موقعیت به هر یک از نواحی کروی می‌باشند

| نواحی مغزی                         | علامت اختصاری | نواحی برودمن   | مختصات MNI مرکز نواحی |     |     |
|------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|-----|-----|
|                                    |               |                | x                     | y   | z   |
| قطب‌های شبکه                       |               |                |                       |     |     |
| Anterior medial prefrontal cortex  | aMPFC         | ۳۲، ۱۰         | -۶                    | ۵۲  | -۲  |
| Posterior cingulate cortex         | PCC           | ۳۱، ۲۳         | -۸                    | -۵۶ | ۲۶  |
| ماژول dMPFC                        |               |                |                       |     |     |
| Dorsal medial prefrontal cortex    | dMPFC         | ۳۲، ۹          | ۰                     | ۵۲  | ۲۶  |
| Temporal parietal junction         | TPJ           | ۴۰، ۳۹         | -۵۴                   | -۵۴ | ۲۸  |
| Lateral temporal cortex            | LTC           | ۲۲، ۲۱         | -۶۰                   | -۲۴ | -۱۸ |
| Temporal pole                      | TempP         | ۲۱             | -۵۰                   | ۱۴  | -۴۰ |
| ماژول MTL                          |               |                |                       |     |     |
| Ventral medial prefrontal cortex   | vMPFC         | ۳۲، ۲۵، ۲۴، ۱۱ | ۰                     | ۲۶  | -۱۸ |
| Posterior inferior parietal louble | pIPL          | ۳۹             | -۴۴                   | -۷۴ | ۳۲  |
| Retrosplenial cortex               | Rsp           | ۳۰، ۲۹، ۱۹     | -۱۴                   | -۵۲ | ۸   |
| Parahippocampal cortex             | PHC           | ۳۶، ۲۰، ۱۹     | -۲۸                   | -۴۰ | -۱۲ |
| Hippocampal formation              | HF            | ۳۶، ۲۰         | -۲۲                   | -۲۰ | -۲۶ |

اساس حرکت بیش از حد سر (جابه‌جایی)  $< ۲$  میلی‌متر؛ چرخش  $< ۲$  درجه، داده‌های دو فرد سالم و یک فرد بیمار به دلیل حرکت بیش از حد سر از مطالعه حذف شدند. سپس، تصاویر MRI با وزن T1 با استفاده از نقشه‌های احتمال بافت، به GM، ماده‌ی سفید (WM<sup>۵</sup>) و مایع مغزی نخاعی (CSF<sup>۶</sup>) بخش‌بندی شدند. در ادامه، تمامی تصاویر MRI و rs-fMRI به روش نگاشت خطی روی اطلس استاندارد MNI<sup>۷</sup> منطبق شدند. نقشه‌ی بافت احتمال GM، WM و CSF که از روی تصاویر MRI با کنتراست T1 برای هر فرد به دست آمده بود به فضای اطلس MNI منطبق شده و پس از عمل‌گر آستانه‌گذاری، به عنوان ماسک برای استفاده‌ی بعدی در مرحله‌ی حذف رگرسیون متغیرهای

## ۲-۱-۲- پیش‌پردازش داده‌های تصویربرداری

پیش‌پردازش تصاویر MRI و rs-fMRI با استفاده از نرم‌افزارهای SPM-12<sup>[۲۸]</sup> و DPARSF<sup>۲</sup><sup>[۲۹]</sup> انجام گرفت. برای این منظور، پس از تبدیل تصاویر خام<sup>۳</sup> به تصاویر سه بعدی NIFTI<sup>۴</sup>، تصاویر rs-fMRI در یک راستا قرار گرفته و همگی روی تصویر MRI با کنتراست T1 منطبق شدند. سه حجم مغزی اول از rs-fMRI برای حالت گذرای سیگنال BOLD حذف شدند و حجم‌های باقی‌مانده‌ی هر فرد با استفاده از روش حداقل مربعات با شش درجه‌ی آزادی برای جبران حرکت سر به میانگین حجمی همان فرد منطبق شدند. با توجه به معیار حذف داده‌های تصویربرداری بر

<sup>۱</sup> Statistical Parametric Mapping

<sup>۲</sup> Data Processing Assistant For rs-fMRI

<sup>۳</sup> DICOM

<sup>۴</sup> Neuroimaging Informatics Technology Initiative

<sup>۵</sup> White Matter

<sup>۶</sup> Cerebrospinal Fluid

<sup>۷</sup> Montreal Neurological Institute

## ۲-۲-۲- روش‌ها

### ۲-۲-۲-۱- تجزیه و تحلیل ارتباطات عمل‌کردی استاتیک

تجزیه و تحلیل sFC (که روش متداول در آنالیز FC است) به منظور بررسی و راستی‌آزمایی مطالعات پیشین، که کاهش یک‌پارچگی عمل‌کردی DMN را در بیماران مبتلا به AD گزارش کرده‌اند، انجام شد. برای رسیدن به این هدف، یک ماتریس FC با استفاده از همبستگی پیرسون بین مناطق DMN برای هر سوژه محاسبه شد [۳۵]. سپس تبدیل فیشر برای نرمال کردن مقادیر همبستگی روی تمام ماتریس‌های FC اعمال شده و در ادامه از آزمون آماری تی برای تعیین الگوی FC در هر دو گروه بیماران و افراد سالم استفاده شد. در این آزمون آماری به منظور کنترل و اصلاح خطای مثبت کاذب<sup>۴</sup>، آستانه‌ی قابل قبول<sup>۵</sup> کوچک‌تر و مساوی یک تقسیم بر تعداد ارتباطات ممکن بین نواحی DMN تعریف شد [۳۶]. در نهایت، یک مقایسه‌ی گروهی با استفاده از آزمون جایگشت<sup>۶</sup> با ۱۰۰۰۰۰ تکرار و تعیین p-value کوچک‌تر و مساوی یک تقسیم بر تعداد ارتباطات ممکن بین نواحی DMN درحالی‌که اثر متغیرهای سن، جنس، میزان تحصیلات و دست غالب، کنترل شد، انجام گردید.

### ۲-۲-۲-۲- تخمین ماتریس ارتباطات عمل‌کردی دینامیک

همان‌طور که در مقدمه اشاره شد، در این مطالعه برای تخمین dFC از روش SLR [۲۵] استفاده شد. در این بخش کلیات این روش ارائه شده و خوانندگان می‌توانند برای جزئیات بیشتر به مرجع [۲۵] مراجعه نمایند. روش SLR در واقع یک الگوریتم یادگیری ماشین برای استخراج شبکه‌ی dFC از روی سری زمانی سیگنال BOLD یک مجموعه از نواحی مغزی می‌باشد. در این روش، توزیع مقادیر سیگنال BOLD مناطق مغزی در هر لحظه از زمان، که با استفاده از تعامل عمل‌کردی بین مناطق مغزی اندازه‌گیری شده‌اند، توسط مدل مارکوف تصادفی<sup>۷</sup> مدل می‌شود. این مدل روی ارتباطات از بین رفته در ماتریس FC با استفاده از خاصیت مارکوف دو به دو، متمرکز است. این خاصیت بیان‌گر این مطلب است که هر دو منطقه‌ی غیرمجاور به صورت مشروط با توجه به در نظر گرفتن مقادیر سیگنال BOLD سایر مناطق مغزی، مستقل از هم هستند. در این روش فرض اصلی

مزاحم، نگهداری شدند. اندازه‌ی واکسل در تمامی تصاویر rs-fMRI توسط روش‌های نمونه‌برداری مجدد در اندازه‌ی ۳×۳×۳ میلی‌متر مکعب همسان شدند. سپس تمامی این تصاویر با استفاده از فیلتر گوسی با پهنا‌ی هسته‌ی اصلی ۴×۴×۴ میلی‌متر مکعب هموار شدند.

برای آماده‌سازی داده‌های rs-fMRI برای آنالیز FC، مرحله‌ی حذف روند خطی روی سری زمانی تمامی واکسل‌ها اعمال شد [۳۰]. از آن‌جا که فرکانس پایین (۰/۰۱ تا ۰/۱) در نوسانات سیگنال BOLD منعکس‌کننده‌ی فعالیت عصبی است [۳۱]، با استفاده از فیلتر میان‌گذر، سیگنال‌های فیزیولوژیکی معنادار استخراج شدند. در نهایت، متغیرهای مزاحم، مانند پارامترهای حرکت با مدل Friston-24، سیگنال مرتبط با نواحی WM و CSF به عنوان رگرسور در مدل وارد شده و اثر نامطلوب آن‌ها در نوسانات سیگنال BOLD حذف شد [۳۲]. از آن‌جا که رگرسیون سیگنال کلی<sup>۱</sup> در مطالعات با چالش روبرو است، از اعمال این مرحله روی مجموعه‌ی داده‌ها صرف نظر شد [۳۳، ۳۴].

### ۲-۱-۲- تعیین شبکه‌ی حالت پیش‌فرض

برای تعیین DMN، از مختصات ارائه شده توسط هانا-اندروز، به عنوان نواحی فعال در این شبکه استفاده شد [۷]. جزئیات مختصات ۱۱ ناحیه‌ی مغزی معرفی شده در این مطالعه در جدول (۲) ارائه شده است. بنابراین، برای هر سوژه در این مطالعه، نواحی کروی شکلی به شعاع ۸ میلی‌متر با مرکز مختصات ارائه شده در جدول (۲)، در نظر گرفته شد. سپس میانگین سری زمانی تمامی واکسل‌های درون هر کره استخراج شده و به عنوان سری زمانی سیگنال BOLD متناظر با آن ناحیه در نظر گرفته شد. نواحی گزارش شده توسط هانا-اندروز همگی در نیمکره‌ی چپ مغز و یا نواحی میانی مغز می‌باشند تا اثر ارتباطات قوی که بین نیمکره‌های مغزی وجود دارد را حذف نموده و تمرکز اصلی بر FC بین نواحی قرار گیرد [۷]. این شبکه شامل دو ناحیه‌ی اصلی (قشر قدامی جلویی مغز میانی (aMPFC) و PCC) است و سایر نواحی به دو ماژول جدا از هم شامل ماژول قشر پشتی جلویی مغز میانی (dMPFC) و ماژول MTL تقسیم می‌شوند.

<sup>۴</sup> False Positive Correction

<sup>۵</sup> P-Value

<sup>۶</sup> Permutation Test

<sup>۷</sup> Markov Random Field

<sup>۱</sup> Global Signal

<sup>۲</sup> Anterior Medial Prefrontal Cortex

<sup>۳</sup> Dorsal Medial Prefrontal Cortex

میزان شباهت از یک کران بالایی کسر شود تا بتوانیم مقدار TV-FP متناظر با آن ناحیه‌ی مغزی را محاسبه نماییم. محاسبه‌ی TV-FP بر پایه‌ی روش MI استاندارد که از بالا کران دار نیست، امکان پذیر نمی‌باشد. بنابراین، از روش ضریب همبستگی تعمیم‌یافته<sup>۳</sup>  $r_{MI}(\dots)$  که طبق رابطه‌ی زیر مقدار MI بین دو متغیر تصادفی  $MI(\theta_r^{(i)}, \theta_r^{(j)})$  را به مقدار [۰ ۱] کران دار می‌کند، استفاده کردیم [۳۹].

$$r_{MI}(\theta_r^{(i)}, \theta_r^{(j)}) = \{1 - \exp(-2MI(\theta_r^{(i)}, \theta_r^{(j)})/d)\}^{-1/2} \quad (1)$$

در نتیجه، با استفاده از  $r_{MI}(\theta_r^{(i)}, \theta_r^{(j)})$  می‌توان معیار TV-FP متناظر با هر ناحیه‌ی مغزی  $r$  را به صورت زیر تعریف کرد:

$$TV - FP = 1 - \text{mean}(r_{MI}(\theta_r^{(i)}, \theta_r^{(j)})) \quad (2)$$

در این رابطه،  $i \neq j$  بوده و هر دو ایندکس زمانی هستند  $(i, j = 1, 2, \dots, T)$ . در فرمول فوق، میانگین شباهت الگوی عمل‌کردی مرتبط با یک ناحیه‌ی مغزی طی زمان، از عدد یک کم می‌شود تا بیان‌گر معیار TV-FP متناظر با آن ناحیه‌ی مغزی باشد. به عبارت دیگر، TV-FP مقدار اطلاعاتی که نمی‌توان در مورد الگوی عمل‌کردی یک ناحیه‌ی مغزی در ارتباط با سایر نواحی مغزی در زمان  $t$ -ام از الگوی ارتباطات عمل‌کردی آن ناحیه در سایر زمان‌ها به دست آورد را کمی‌سازی می‌نماید. معیار TV-FP در زمینه‌های مختلف با تعاریف مختلف در مطالعات دیگر به منظور بررسی تغییرات درون و مابین سوژه‌ها از لحاظ تغییرات زمانی عمل‌کردی نواحی مغزی استفاده شده است [۲۶، ۴۰]. در این کار، این معیار برای کمی‌سازی تغییرات زمانی عمل‌کردی هر ناحیه‌ی مغزی درون DMN، از منظر تکامل ساختار عمل‌کردی در طول زمان استفاده شد. بر اساس این معیار، یک مقایسه بین دو گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون جایگشت با ۱۰۰۰۰۰ تکرار و مقدار p-value برای تصحیح خطای ناشی از مقایسه‌ی چندگانه<sup>۴</sup> توسط روش تصحیح بونفرونی<sup>۵</sup> (p-value) کوچک‌تر و مساوی ۰/۰۵ تقسیم بر تعداد نواحی مغزی درگیر در (DMN) در حالی که اثر متغیرهای سن، جنس، میزان تحصیلات و دست غالب کنترل شد، انجام گرفت.

این است که ماتریس‌های dFC که طی یک فرایند عصبی شناختی به وقوع می‌پیوندند، به نرمی و آرامی طی زمان تغییر می‌کنند. بنابراین ماتریس‌های مجاور از لحاظ ساختاری نسبت به ماتریس‌های دور، خیلی به هم شبیه هستند و این امکان را فراهم می‌سازد که با وزن دار کردن مشاهدات نزدیک به زمان اندازه‌گیری، از اطلاعات آن‌ها استفاده شود. در نتیجه، مشکل تخمین ماتریس‌های FC متغیر با زمان به مساله‌ی تخمین یک سری از ماتریس‌های مجزا و استاتیک با استفاده از روش انتخاب همسایگی [۳۷، ۳۸] تبدیل می‌شود. در نهایت، با اعمال روش بهینه‌سازی گرادیان تصویرشده<sup>۱</sup> که بخشی از روش SLR می‌باشد، روی مجموعه‌ای از مسائل بهینه‌سازی کوچک‌تر، تخمین ماتریس‌های dFC با قدرت تفکیک زمانی برابر با نرخ نمونه‌برداری از سیگنال BOLD حاصل می‌شود.

## ۲-۲-۳- تجزیه و تحلیل ماتریس ارتباطات عمل‌کردی دینامیک

### ۲-۲-۳-۱- تغییرات زمانی الگوی عمل‌کردی متناظر با هر ناحیه‌ی مغزی

در این مطالعه، معیاری تحت عنوان TV-FP برای هر ناحیه‌ی مغزی معرفی می‌شود که بیان‌گر چگونگی تغییرات الگوی عمل‌کردی آن ناحیه در طول زمان است. این معیار با استفاده از ماتریس‌های dFC تخمین‌زده شده محاسبه می‌شود. ماتریس dFC تخمین‌زده شده در لحظه‌ی  $i$ -ام با  $\theta^{(i)}$  نمایش داده شد.  $\theta$  یک ماتریس مربعی  $m$  در  $m$  می‌باشد که  $m$  برابر است با تعداد نواحی مغزی که در تعیین ماتریس dFC نقش داشتند. الگوی عمل‌کردی یک ناحیه‌ی مغزی خاص  $r$  در لحظه‌ی  $i$ -ام توسط  $\theta^{(i)}(r, :)$  بیان شده است، که یک بردار  $m$  بعدی است که می‌توان به اختصار آن را به صورت  $\theta_r^{(i)}$  نوشت. معیار TV-FP بیان‌گر مقدار اطلاعاتی است که نمی‌توان در مورد الگوی عمل‌کردی یک ناحیه‌ی مغزی در زمان  $t$ -ام از الگوی ارتباطات عمل‌کردی آن ناحیه در سایر زمان‌ها به دست آورد. برای محاسبه‌ی TV-FP، ابتدا شباهت الگوی عمل‌کردی مرتبط با آن ناحیه‌ی مغزی طی زمان محاسبه شد. یکی از بهترین معیارها که قادر است ارتباطات خطی و غیرخطی بین دو متغیر را استخراج کند، روش مبتنی بر اطلاعات متقابل ( $MI^2$ ) می‌باشد. در مرحله‌ی بعد باید

<sup>۱</sup>Generalized Correlation Coefficient

<sup>۲</sup> Multiple Comparison Error Correction

<sup>۳</sup>Bonferroni Correction

<sup>۱</sup>Projected Gradient Method

<sup>۲</sup> Mutual Information

## ۳- یافته‌ها و بحث

## ۳-۱- ارتباطات عمل کردی استاتیک

ساختار متوسط FC هر دو گروه بیمار و سالم به دست آمده از تجزیه و تحلیل sFC با اندازه‌گیری متوسط شدت هر ارتباط در بین تمام افراد در هر گروه، در شکل (۱) نمایش داده شده است. در این شکل، نواحی DMN روی سطح قشر مغز و با رنگ‌های متفاوت به منظور تشخیص بهتر نمایش داده شده‌اند (نواحی اصلی شبکه به رنگ صورتی و نواحی مرتبط با ماژول‌های MTL و dMPFC با ترتیب با رنگ‌های سبز و آبی مشخص شده‌اند). توجه داشته باشید که ضخامت یال‌های ارتباطی بین نواحی مغزی متناسب با قدر مطلق ضریب FC بین نواحی مغزی بوده، در حالی که رنگ یال‌ها مربوط به مقدار حقیقی شدت ارتباطات بین نواحی DMN است. در قسمت راست شکل (۱) نتیجه‌ی مقایسه‌ی گروهی انجام گرفته بر sFC نشان می‌دهد که ۱۹ ارتباط بین نواحی DMN دارای اختلاف معنادار هستند (برای جزئیات بیشتر به جدول (۳) مراجعه نمایید). همان‌طور که در پنل سمت راست شکل (۱) نشان داده شده، ۱۸ ارتباط بین نواحی DMN در بیماران مبتلا به AD ضعیف‌تر شده‌اند (رنگ آبی) و تنها یک ارتباط بین نواحی DMN در بیماران مبتلا به AD قوی‌تر شده است (رنگ قرمز). به عنوان مثال، تضعیف FC عمدتاً در قشر جلوی مغز میانی (قدامی، خلفی و قطعات شکمی)، PCC، قشر تمپورال جانبی (<sup>۱</sup>LTC)، لوبول خلفی آهیانه‌ی پایینی، قشر رتروسپلنیال، قشر پارا-هیپوکامپ (<sup>۲</sup>PHC) و HF وجود دارد. تنها ارتباط بین HF و LTC در بیماران مبتلا به AD قوی‌تر شده است. نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروهی در جدول (۳) ارائه شده است. این نتایج نشان می‌دهد که یک‌پارچگی عمل کردی DMN در بیماران مبتلا به AD مختل می‌شود. نکته‌ی حائز اهمیت این است که در این بیماران ارتباطات عمل کردی متعددی بین قطب‌های DMN شامل aMPFC و PCC با سایر نواحی شبکه، تضعیف و یا از بین رفته است. علاوه بر این، برخی ارتباطات درون و بین ماژول‌های MTL و dMPFC تضعیف و یا از بین رفته است. همچنین افزایش شدت FC بین HF و LTC در بیماران مبتلا به AD می‌تواند با یک مکانیسم جبرانی در مغز به علت پیشرفت بیماری مرتبط باشد.

یافته‌های این پژوهش در زمینه‌ی sFC، اختلال FC را در بخش‌های پیشانی و آهیانه<sup>۲</sup> در DMN در بیماران مبتلا به AD نشان می‌دهد. این عدم ارتباط عمل کردی بین مناطق قدامی-خلفی از DMN در بیماران مبتلا به AD در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است [۴۱-۴۳]. علاوه بر این، واشنگتن و هم‌کارانش افزایش ارتباطات قدامی-خلفی در DMN را در روند رشد کودکان نشان داده‌اند [۴۴]. متقابلاً، پیری انسان و اختلالات مربوط به کهولت سن، از جمله AD، می‌تواند اتصال بین نواحی قدامی و خلفی بخش‌هایی از DMN را کاهش دهد [۴۳].

به طور کلی، کاهش ارتباطات عمل کردی بین قطب‌های DMN با یکدیگر و با سایر نواحی شبکه و همچنین از بین رفتن ارتباطات بین و درون ماژول‌ها، حاکی از دست رفتن یک‌پارچگی عمل کردی DMN در اثر AD است.

## ۳-۲- ارتباطات عمل کردی دینامیک

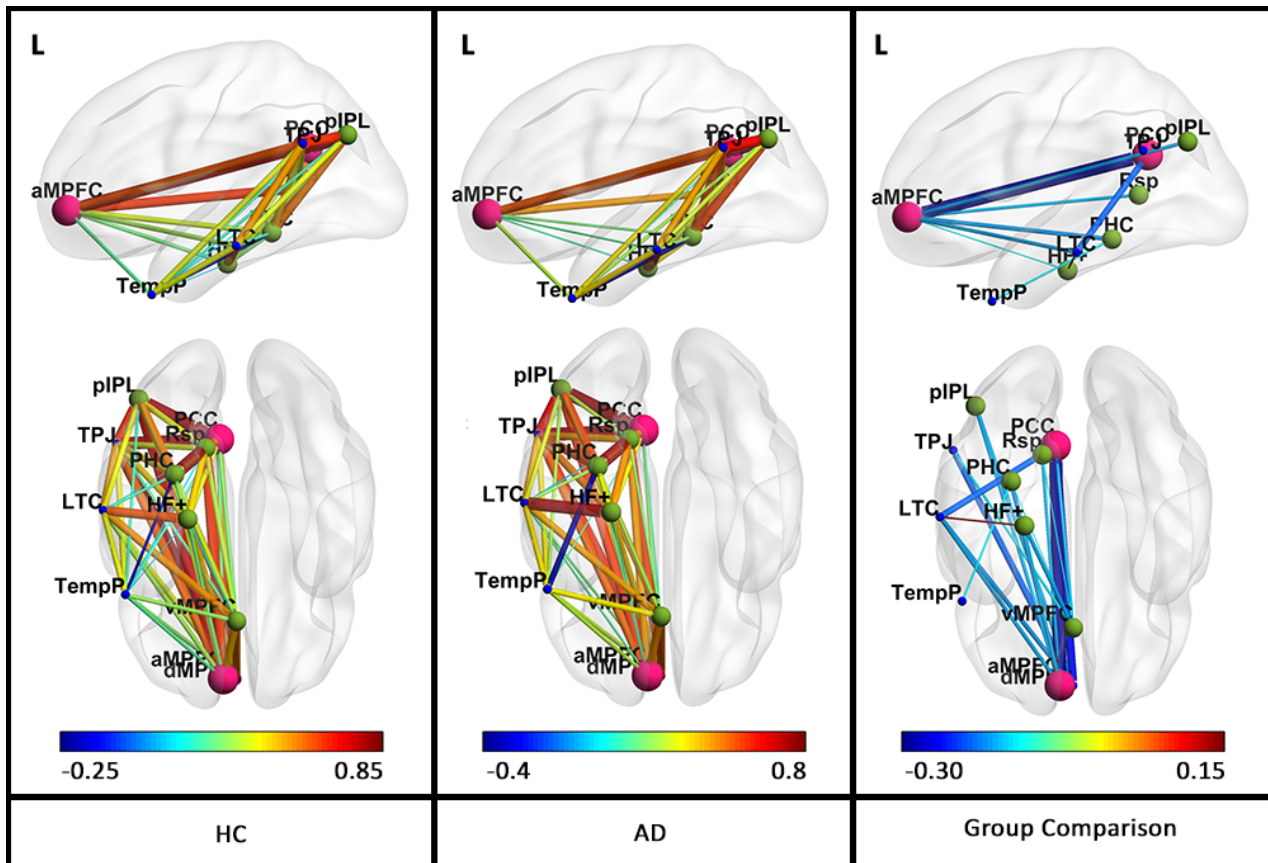
به منظور بررسی رفتار دینامیکی FC درون DMN در بیماران مبتلا به AD، با بهره‌گیری از روش SLR [۲۵] ماتریس‌های dFC طی زمان تخمین‌زده شد. پارامترهای این روش شامل پهنای باند (h) و نرخ جریمه (δ) برای ایجاد تنگی در ماتریس dFC می‌باشند که مقدار بهینه‌ی این پارامترها برای هر فرد طی روند بهینه‌سازی با استفاده از روش انتخاب مدل بر اساس محاسبه‌ی معیار AIC<sup>f</sup> محاسبه می‌شود. پارامترهای تخمین زده شده برای تمام افراد در دو گروه مطالعاتی، بازه‌ی وسیعی از مقادیر ( $h = 39.5 \pm 20.17 \text{ sec}$ ,  $\delta = 0.63 \pm 0.48$ ) را در بر می‌گیرد. در نتیجه، شبکه‌های dFC با تراکم اتصال مختلف برای هر فرد در هر دو گروه تخمین‌زده شده‌اند، که این مقدار در بیماران مبتلا به AD در بازه‌ی ۰/۱۲۳-۰/۵۱۶ و در HC در بازه‌ی ۰/۲۵۲-۰/۵۵۸ بوده است. این گستره‌ی تغییرات در الگوی زمانی شبکه‌های dFC تخمین‌زده شده از داده‌های در حالت استراحت افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، دور از انتظار نبوده است و در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است [۲۰]. شکل‌های (۲) و (۳) نمونه‌ای از الگوی dFC تخمین‌زده شده درون DMN برای یک فرد سالم و بیمار در زمان‌های مختلف (۶۰، ۲۱۰ و ۳۶۰ ثانیه که معادل حجم شماره‌ی ۲۰، ۷۰ و ۱۲۰ است) را نشان می‌دهند. با مقایسه‌ی الگوی dFC درون DMN در بیماران مبتلا به AD و افراد سالم، متوجه

<sup>۱</sup> Parietal<sup>۲</sup> Akaike Information Criterion<sup>۱</sup> Lateral Temporal Cortex<sup>۲</sup> Parahippocampal Cortex



این فرض بدان معنی است که شبکه‌ی dFC بین مناطق مغزی در زمان‌های مجاور،  $t$  و  $t + 1$ ، بسیار مشابه هستند. همان‌طور که در معرفی روش SLR [۲۵] عنوان شده است، توانایی این روش در مقایسه با سایر روش‌های بررسی شده در انتخاب بهینه‌ی پارامترهای مدل بر اساس معیار AIC می‌باشد و پارامترهای بهینه‌سازی شده برای هر فرد باعث میزان تنگی متفاوت در ماتریس‌های dFC می‌شوند، اما از آن‌جا که بازه‌های تراکم اتصال این شبکه‌ها در دو گروه مطالعاتی به هم نزدیک هستند، انتظار می‌رود پارامترهای بهینه‌سازی تخمین زده شده توسط این روش مستقیماً روی نتایج مقایسه‌ی بین گروهی تاثیر نگذارد.

شدیدیم که که شبکه‌ی dFC در این بیماران نسبت به افراد سالم، تنک‌تر و شدت ارتباطات ضعیف‌تر می‌باشد. همچنین میزان شباهت ماتریس‌های dFC تخمین‌زده شده در کل زمان اسکن، با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون بین هر جفت ماتریس dFC تخمین‌زده شده در هر دو گروه از افراد محاسبه شد (پنل پایین در شکل‌های (۲) و (۳)). نتایج نشان می‌دهند که میزان شباهت بین ماتریس dFC تخمین‌زده شده‌ی مجزا، با افزایش فاصله‌ی زمانی بین ماتریس‌ها کاهش می‌یابد. نکته‌ی جالب توجه در مورد این نتیجه این است که میزان شباهت اندازه‌گیری شده برای هر یک از ماتریس‌های dFC تخمین‌زده شده به طور ناگهانی پس از ۲۰ همسایگی مجاور به شدت کاهش می‌یابد و این نتیجه ناشی از همگنی زمانی است که در مدل SLR برای تخمین ماتریس dFC فرض می‌شود.



شکل (۱) - نتایج تجزیه و تحلیل sFC. پنل‌های چپ و وسط نمایش متوسط ساختار ارتباط عمل‌کردی هر گروه است. در این شکل، نواحی DMN روی سطح قشر مغز و با رنگ‌های متفاوت به منظور تشخیص بهتر نمایش داده شده‌اند (نواحی اصلی شبکه به رنگ صورتی و نواحی مرتبط با ماژول‌های MTL و dMPFC به ترتیب با رنگ‌های سبز و آبی مشخص شده‌اند). توجه داشته باشید که ضخامت یال‌های ارتباطی بین نواحی مغزی متناسب با قدر مطلق ضریب FC بین نواحی مغزی است در حالی که رنگ یال‌ها مربوط به مقدار حقیقی شدت ارتباطات بین نواحی DMN است. در قسمت راست شکل، نتیجه‌ی مقایسه‌ی گروهی انجام گرفته بر sFC نشان می‌دهد که ۱۹ ارتباط بین نواحی DMN دارای اختلاف معنادار هستند از این میان، ۱۸ ارتباط بین نواحی DMN در بیماران مبتلا به AD ضعیف‌تر شده‌اند (رنگ آبی) و تنها یک ارتباط بین نواحی DMN در بیماران مبتلا به AD قوی‌تر شده است (رنگ قرمز). برای جزئیات بیشتر به جدول (۳) مراجعه نمایید

جدول (۳) - ارتباطات عمل کردی مختل شده درون شبکه‌ی حالت پیش‌فرض در اثر بیماری آلزایمر

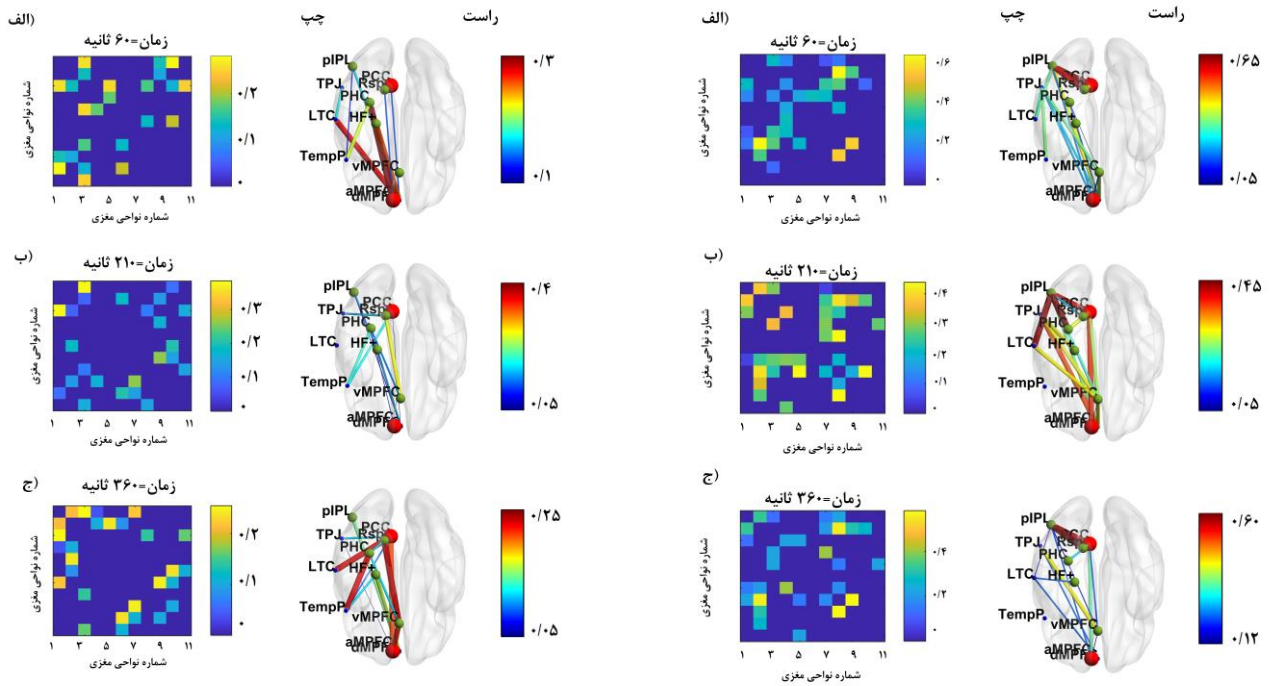
| ارتباط عمل کردی بین نواحی مغزی   | P-value | شدت ارتباط عمل کردی در افراد سالم |              | شدت ارتباط عمل کردی در گروه AD |              |
|--|---------|-----------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|
|  |         | میانگین                           | انحراف معیار | میانگین                        | انحراف معیار |
| شدت ارتباط عمل کردی گروه بیماران آلزایمری > شدت ارتباط عمل کردی گروه افراد سالم: نواحی شبکه حالت پیش‌فرض |         |                                   |              |                                |              |
| aMPC-PCC   | ۰/۰۰۰   | ۰/۲۷۵                             | ۰/۱۹۹        | -۰/۰۳۰                         | ۰/۱۸۱        |
| aMPC-dMPFC   | ۰/۰۰۸   | ۰/۸۰۲                             | ۰/۲۱۳        | ۰/۶۵۸                          | ۰/۱۹۵        |
| PCC-dMPFC  | ۰/۰۰۰۰۲ | ۰/۴۷۲                             | ۰/۱۸۹        | ۰/۲۲۸                          | ۰/۱۷۶        |
| dMPFC-TPJ  | ۰/۰۰۴   | ۰/۸۰۳                             | ۰/۳۱۵        | ۰/۵۹۲                          | ۰/۲۱۴        |
| aMPC-LTC   | ۰/۰۰۰۱  | ۰/۳۳۸                             | ۰/۱۶۵        | ۰/۱۶۲                          | ۰/۱۵۰        |
| PCC-LTC  | ۰/۰۰۰۰۴ | ۰/۰۸۶                             | ۰/۱۹۴        | -۰/۱۲۵                         | ۰/۱۴۵        |
| dMPFC-LTC  | ۰/۰۰۰۲  | ۰/۳۷۵                             | ۰/۱۷۰        | ۰/۱۹۱                          | ۰/۱۷۴        |
| PCC-vMPFC  | ۰/۰۰۲   | ۰/۲۸۷                             | ۰/۱۸۲        | ۰/۱۲۳                          | ۰/۱۸۲        |
| TPJ-vMPFC  | ۰/۰۰۲   | ۰/۲۴۳                             | ۰/۱۹۱        | ۰/۰۸۵                          | ۰/۱۷۹        |
| aMPFC-pIPL   | ۰/۰۰۱   | ۰/۷۳۹                             | ۰/۱۹۳        | ۰/۵۶۷                          | ۰/۱۸۴        |
| dMPFC-pIPL   | ۰/۰۰۲   | ۰/۶۱۱                             | ۰/۲۱۷        | ۰/۴۳۵                          | ۰/۱۹۲        |
| aMPFC-Rsp  | ۰/۰۰۱   | ۰/۶۲۲                             | ۰/۱۸۴        | ۰/۴۵۷                          | ۰/۱۷۲        |
| vMPFC-Rsp  | ۰/۰۰۷   | ۰/۳۵۱                             | ۰/۱۷۷        | ۰/۲۱۵                          | ۰/۱۹۷        |
| aMPFC-PHC  | ۰/۰۰۰۱  | ۰/۳۸۱                             | ۰/۱۶۰        | ۰/۱۹۹                          | ۰/۱۷۴        |
| TempP-PHC  | ۰/۰۰۱   | -۰/۲۲۵                            | ۰/۱۵۳        | -۰/۳۷۳                         | ۰/۱۶۷        |
| vMPFC_PHC  | ۰/۰۱۰   | ۰/۳۶۵                             | ۰/۱۸۵        | ۰/۲۳۵                          | ۰/۲۱۹        |
| aMPFC-HF   | ۰/۰۰۱   | ۰/۲۸۴                             | ۰/۱۵۲        | ۰/۱۴۷                          | ۰/۱۴۴        |
| vMPFC-HF   | ۰/۰۰۰۷  | ۰/۱۴۴                             | ۰/۱۷۱        | -۰/۰۳۴                         | ۰/۱۹۳        |
| شدت ارتباط عمل کردی گروه بیماران آلزایمری < شدت ارتباط عمل کردی گروه افراد سالم: نواحی شبکه حالت پیش‌فرض |         |                                   |              |                                |              |
| LTC-HF   | ۰/۰۰۴   | ۰/۵۹۱                             | ۰/۱۵۴        | ۰/۷۳۸                          | ۰/۲۱۸        |

### ۳-۳- تجزیه و تحلیل شبکه ارتباطات عمل کردی

#### دینامیک

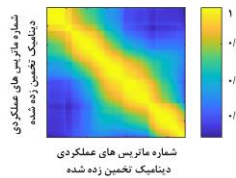
معیار TV-FP برای هر ناحیه از DMN به عنوان میانگین تغییرات زمانی به دست آمده از ماتریس dFC تخمین زده شده محاسبه شد. نمره‌ی تغییرات زمانی که پیش‌تر در بخش اجزا و روش‌ها برای هر ناحیه‌ی مغزی تعریف شده بود، برای توصیف میزان تغییرات الگوی زمانی ارتباطات عمل کردی آن ناحیه در مدت زمان طول اسکن می‌باشد. اگر الگوی عمل کردی یک ناحیه‌ی مغزی به شدت در طول زمان هماهنگ باشد، تغییرات زمانی آن ناحیه، یک امتیاز پایین کسب می‌کند. از سوی دیگر، تغییرات زمانی یک ناحیه‌ی مغزی در صورتی یک نمره‌ی بالا به دست می‌آورد، که الگوی عمل کردی آن در طی زمان دست‌خوش تغییر شود. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که TV-FP برخی نواحی DMN در بیماران مبتلا به AD دست‌خوش تغییر می‌شود و در این میان TV-FP ناحیه‌ی aMPFC و LTC در این بیماران افزایش می‌یابد (جدول ۴). از طرفی، این معیار برای سایر نواحی از قبیل

PCC, vmPFC, PHC و HF کاهش یافته است. اما این تغییرات از لحاظ آماری معنادار نبودند. این یافته‌ها می‌توانند توسط ماهیت دینامیک FC در مغز، خصوصاً در حالت استراحت، توضیح داده شوند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که برخی از مناطق مغز می‌توانند در شبکه‌های مغزی مختلف و یا ماژول‌های عمل کردی متفاوت در زمان‌های مختلف طی زمان اسکن درگیر باشند [۴۵]. بنابراین، انتظار می‌رود که الگوی عمل کردی مناطق مغز در افراد سالم دارای یک بازه‌ی TV-FP خاصی باشد و افزایش یا کاهش این کمیت در گروه بیماران بتواند اطلاعات مفیدی در رابطه با مکانیسم اساسی کاهش شدت FC فراهم نماید. علاوه بر این، مطالعه‌ی پیشین [۲۶] نشان داد که معیار تغییرات زمانی، توانایی بالقوه‌ی یک ناحیه‌ی مغزی به پیکربندی مجدد الگوی عمل کردی خود به نحوی که در سیستم‌های عصبی مختلف در زمان‌های مختلف فعال شود را منعکس می‌کند. بنابراین، یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهند که نواحی aMPFC و LTC در بیماران مبتلا به AD به سازمان‌دهی مجدد الگوی عمل کردی خود در راستای جبران کاهش عمل کرد خود، تمایل دارند.

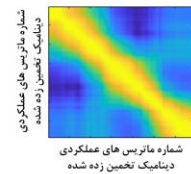


شبهات هر جفت ماتریس ارتباط عملکردی تخمین زده شده مجزا در طول اسکن د)

شبهات هر جفت ماتریس ارتباط عملکردی تخمین زده شده مجزا در طول اسکن د)



شماره ماتریس های عملکردی  
دینامیک تخمین زده شده



شماره ماتریس های عملکردی  
دینامیک تخمین زده شده

**شکل (۳)** - ماتریس ارتباطات عمل کردی دینامیک تخمین زده شده برای یک بیمار مبتلا به آلزایمر. (الف تا ج) تغییرات زمانی شبکه های dFC از لحاظ ساختار شبکه و قدرت ارتباطات در زمان های ۶۰، ۲۱۰ و ۳۶۰ ثانیه. (د) شبهات بین هر جفت ماتریس dFC در طول زمان اسکن

**شکل (۲)** - ماتریس ارتباطات عمل کردی دینامیک تخمین زده شده برای یک فرد سالم. (الف تا ج): تغییرات زمانی شبکه های dFC از لحاظ ساختار شبکه و قدرت ارتباطات در زمان های ۶۰، ۲۱۰ و ۳۶۰ ثانیه. (د) شبهات بین هر جفت ماتریس dFC در طول زمان اسکن

**جدول (۴)** - مقایسه ی گروهی از لحاظ میانگین تغییرات زمانی الگوی عمل کردی (TV-FP) برای نواحی شبکه ی حالت پیش فرض بین گروه بیماران آلزایمری و افراد سالم

| نواحی مغزی                              | افراد سالم             | بیماران آلزایمری       | P-Value |
|---|------------------------|------------------------|---------|
|   | انحراف معیار ± میانگین | انحراف معیار ± میانگین |         |
| <b>DMN: TV-FP &lt; TV-FP افراد سالم</b> |                        |                        |         |
| aMPFC                                   | ۰/۴۳ ± ۰/۱۷            | ۰/۵۴ ± ۰/۲             | ۰/۰۰۱۸  |
| LTC                                     | ۰/۶۹ ± ۰/۱۷            | ۰/۷۶ ± ۰/۱۶            | ۰/۰۰۲۷  |

۴- نتیجه گیری  
به طور خلاصه، این مطالعه به بررسی الگوی dFC درون DMN در بیماران مبتلا به AD می پردازد. علاوه بر این، آنالیز sFC برای ارزیابی قابلیت شبکه ی dFC نسبت به حالت استاتیک انجام شد. استفاده از تجزیه و تحلیل sFC در بیماران مبتلا به AD نشان می دهد که ارتباطات عمل کردی بین نواحی پیشانی و آهیانه از DMN نسبت به افراد سالم

دچار اختلال می شود. این اختلالات عمل کردی به صورت قطع ارتباط نواحی قدامی-خلفی DMN در بیماری AD نمایان می شود. با مقایسه ی الگوی dFC درون DMN در بیماران مبتلا به AD و افراد سالم، متوجه شدیم که شبکه ی dFC در این بیماران نسبت به افراد سالم تنک تر و شدت ارتباطات ضعیف تر می باشد. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل شبکه ی dFC نشان داد که نواحی از DMN شامل aMPFC

- [6] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon, "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 101, no. 13, pp. 4637-42, Mar 30 2004.
- [7] J. R. Andrews-Hanna, J. S. Reidler, J. Sepulcre, R. Poulin, and R. L. Buckner, "Functional-anatomic fractionation of the brain's default network," *Neuron*, vol. 65, no. 4, pp. 550-62, Feb 25 2010.
- [8] P. Fransson and G. Marrelec, "The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis," *Neuroimage*, vol. 42, no. 3, pp. 1178-84, Sep 01 2008.
- [9] K. Blennow, M. J. de Leon, and H. Zetterberg, "Alzheimer's disease," *Lancet*, vol. 368, no. 9533, pp. 387-403, Jul 29 2006.
- [10] E. Klupp *et al.*, "In Alzheimer's disease, hypometabolism in low-amyloid brain regions may be a functional consequence of pathologies in connected brain regions," *Brain Connect*, vol. 4, no. 5, pp. 371-83, Jun 2014.
- [11] E. Klupp *et al.*, "Prefrontal hypometabolism in Alzheimer disease is related to longitudinal amyloid accumulation in remote brain regions," *J Nucl Med*, vol. 56, no. 3, pp. 399-404, Mar 2015.
- [12] G. F. Busatto, B. S. Diniz, and M. V. Zanetti, "Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease," *Expert Rev Neurother*, vol. 8, no. 11, pp. 1691-702, Nov 2008.
- [13] R. de Flores, R. La Joie, and G. Chetelat, "Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease," *Neuroscience*, vol. 309, pp. 29-50, Nov 19 2015.
- [14] C. Sorg *et al.*, "Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 47, pp. 18760-5, Nov 20 2007.
- [15] M. Tahmasian *et al.*, "The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease," *Neurology*, vol. 84, no. 19, pp. 1956-63, May 12 2015.
- [16] M. Tahmasian *et al.*, "Based on the Network Degeneration Hypothesis: Separating Individual Patients with Different Neurodegenerative Syndromes in a Preliminary Hybrid PET/MR Study," *J Nucl Med*, vol. 57, no. 3, pp. 410-5, Mar 2016.
- [17] C. Chang and G. H. Glover, "Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI," *Neuroimage*, vol. 50, no. 1, pp. 81-98, Mar 2010.
- [18] R. M. Hutchison, T. Womelsdorf, J. S. Gati, S. Everling, and R. S. Menon, "Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques," *Hum Brain Mapp*, vol. 34, no. 9, pp. 2154-77, Sep 2013.
- و LTC که دچار کاهش ارتباطات عمل‌کردی ناشی از بیماری آلزایمر می‌شوند، نمره‌ی بالایی برای معیار TV-FP به دست می‌آورند. این معیار می‌تواند نشان‌دهنده‌ی تمایل این نواحی به سازمان‌دهی مجدد الگوی عمل‌کردی خودشان در راستای جبران کاهش عمل‌کردشان باشد.
- شایان ذکر است که معیار TV-FP، منعکس‌کننده‌ی تغییرات زمانی الگوی عمل‌کردی نواحی مغزی است به شرطی که تغییرات الگوی عمل‌کردی آن‌ها در طول زمان به آرامی و نرمی صورت پذیرد. در صورتی که این تغییرات به صورت سوچپینگ سریع بین الگوهای عمل‌کردی متفاوت باشد، این معیار نمی‌تواند تغییرات زمانی را به خوبی منعکس نماید. در این حالت، می‌توان معیاری بر اساس واریانس اطلاعات متقابل تعریف کرد که تغییرات زمانی را منعکس نماید [۴۶]. به هر حال، مطالعات اخیر وجود تغییرات نرم در شبکه‌های عمل‌کردی مغز را نشان داده‌اند [۴۷]. در ماتریس‌های dFC تخمین زده شده در قسمت (د) شکل‌های (۲) و (۳) هم این تغییرات نرم دیده می‌شوند. هم‌چنین، این ویژگی (نرمی تغییرات) در تخمین شبکه‌های dFC و الگوریتم SLR [۲۵] در نظر گرفته شده است.

## ۵- مراجع

- [1] M. Prince, G. C. Ali, M. Guerchet, A. M. Prina, E. Albanese, and Y. T. Wu, "Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia," *Alzheimers Res Ther*, vol. 8, no. 1, p. 23, Jul 30 2016.
- [2] G. M. McKhann *et al.*, "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease," *Alzheimers Dement*, vol. 7, no. 3, pp. 263-9, May 2011.
- [3] A. Tucholka *et al.*, "Structural Connectivity Alterations Along the Alzheimer's Disease Continuum: Reproducibility Across Two Independent Samples and Correlation with Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta and Tau," *J Alzheimers Dis*, vol. 61, no. 4, pp. 1575-1587, 2018.
- [4] M. E. Raichle, "The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function," *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 370, no. 1668, May 19 2015.
- [5] R. L. Buckner *et al.*, "Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory," *J Neurosci*, vol. 25, no. 34, pp. 7709-17, Aug 24 2005.

- [33] M. D. Fox, D. Zhang, A. Z. Snyder, and M. E. Raichle, "The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks," *J Neurophysiol*, vol. 101, no. 6, pp. 3270-83, Jun 2009.
- [34] K. Murphy and M. D. Fox, "Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI," *Neuroimage*, vol. 154, pp. 169-173, Jul 1 2017.
- [35] N. Fallon, Y. Chiu, T. Nurmikko, and A. Stancak, "Functional Connectivity with the Default Mode Network Is Altered in Fibromyalgia Patients," *PLoS One*, vol. 11, no. 7, p. e0159198, 2016.
- [36] M. E. Lynall *et al.*, "Functional connectivity and brain networks in schizophrenia," *J Neurosci*, vol. 30, no. 28, pp. 9477-87, Jul 14 2010.
- [37] M. Wainwright, "High dimensional graphical model selection using l1regularized logistic regression," *Proceeding NIPS'06 Proceedings of the 19th International Conference on Neural Information Processing Systems*, pp. 1465-1472 December 04 - 07, 2006 2006.
- [38] L. Song, M. Kolar, and E. P. Xing, "KELLER: estimating time-varying interactions between genes," *Bioinformatics*, vol. 25, no. 12, pp. i128-36, Jun 15 2009.
- [39] O. F. Lange, Grubmüller, H., "Generalized Correlation for Biomolecular Dynamics," *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 62, pp. 1053-1061, 2006.
- [40] S. Mueller *et al.*, "Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain," *Neuron*, vol. 77, no. 3, pp. 586-95, Feb 06 2013.
- [41] K. N. H. Dillen *et al.*, "Functional Disintegration of the Default Mode Network in Prodromal Alzheimer's Disease," *J Alzheimers Dis*, vol. 59, no. 1, pp. 169-187, 2017.
- [42] Y. Liang, Li, H., Zhang, J., "Deficiency in anterior-posterior connectivity of default-mode network in amnesic mild cognitive impairment: A combined task-related and resting-state fMRI study," presented at the 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI, Shanghai, China, 15-17 Oct. 2011, 2011.
- [43] A. Badhwar, A. Tam, C. Dansereau, P. Orban, F. Hoffstaedter, and P. Bellec, "Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis," *Alzheimers Dement (Amst)*, vol. 8, pp. 73-85, 2017.
- [44] S. D. Washington and J. W. VanMeter, "Anterior-Posterior Connectivity within the Default Mode Network Increases During Maturation," *Int J Med Biol Front*, vol. 21, no. 2, pp. 207-218, 2015.
- [45] S. M. Smith *et al.*, "Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 109, no. 8, pp. 3131-6, Feb 21 2012.
- [46] S. Ma, V. D. Calhoun, R. Phlypo, and T. Adali, "Dynamic changes of spatial functional network
- [19] D. T. Jones *et al.*, "Non-stationarity in the "resting brain's" modular architecture," *PLoS One*, vol. 7, no. 6, p. e39731, 2012.
- [20] A. Liu, X. Chen, M. J. McKeown, and Z. J. Wang, "A sticky weighted regression model for time-varying resting-state brain connectivity estimation," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 62, no. 2, pp. 501-10, Feb 2015.
- [21] C. Y. Wee, S. Yang, P. T. Yap, D. Shen, and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, "Sparse temporally dynamic resting-state functional connectivity networks for early MCI identification," *Brain Imaging Behav*, vol. 10, no. 2, pp. 342-56, Jun 2016.
- [22] J. Kang, L. Wang, C. Yan, J. Wang, X. Liang, and Y. He, "Characterizing dynamic functional connectivity in the resting brain using variable parameter regression and Kalman filtering approaches," *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 1222-34, Jun 01 2011.
- [23] D. A. Handwerker, V. Roopchansingh, J. Gonzalez-Castillo, and P. A. Bandettini, "Periodic changes in fMRI connectivity," *Neuroimage*, vol. 63, no. 3, pp. 1712-9, Nov 15 2012.
- [24] E. A. Allen, E. Damaraju, S. M. Plis, E. B. Erhardt, T. Eichele, and V. D. Calhoun, "Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state," *Cereb Cortex*, vol. 24, no. 3, pp. 663-76, Mar 2014.
- [25] S. Maleki-Balajoo, D. Asemani, and H. Soltanian-Zadeh, "Sparse logistic regression for estimating time-varying functional connectivity networks: A simulation study," in *10th Iranian Conference on Machine Vision and Image Processing*, Isfahan, Iran, 2017: IEEE.
- [26] J. Zhang *et al.*, "Neural, electrophysiological and anatomical basis of brain-network variability and its characteristic changes in mental disorders," *Brain*, vol. 139, no. Pt 8, pp. 2307-21, Aug 2016.
- [27] *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* Available: <http://adni.loni.usc.edu>
- [28] *Statistical Parametric Mapping toolbox*. Available: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [29] C. G. Yan, X. D. Wang, X. N. Zuo, and Y. F. Zang, "DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging," *Neuroinformatics*, vol. 14, no. 3, pp. 339-51, Jul 2016.
- [30] M. J. Lowe and D. P. Russell, "Treatment of baseline drifts in fMRI time series analysis," *J. Comput. Assist. Tomogr*, vol. 23, pp. 463-473, 1999.
- [31] H. Lu *et al.*, "Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 46, pp. 18265-9, Nov 13 2007.
- [32] A. M. Kelly, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, "Competition between functional brain networks mediates behavioral variability," *Neuroimage*, vol. 39, no. 1, pp. 527-37, Jan 01 2008.

[47] P. Lin *et al.*, "Dynamic Default Mode Network across Different Brain States," *Scientific Reports*, Article vol. 7, p. 46088, 04/06/online 2017.

connectivity in healthy individuals and schizophrenia patients using independent vector analysis," *Neuroimage*, vol. 90, pp. 196-206, Apr 15 2014.