



Statistical Analysis of Altered Brain Structural and Functional Connectivity in Schizophrenia Patients

Keyvanfard, Farzaneh ¹ / Rahiminasab, Alireza ² / Nasiraei Moghaddam, Abbas ^{3*}

¹ - Post-Doctoral Research Fellow, School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Tehran, Iran

² - M.Sc. Student, Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

³ - Associate Professor, Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2021.533988.1704

Received: 13 July 2021

Revised: 20 September 2021

Accepted: 1 October 2021

KEYWORDS

Magnetic Resonance Imaging
Schizophrenia
Functional Connectivity
Structural Connectivity

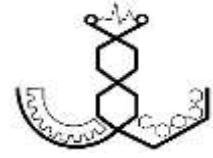
ABSTRACT

In brain disorders, both the brain structural and functional connectivity are altered and cause different behavioral symptoms. Recognizing these variations can help us to diagnose, treat, and control its progression. Schizophrenia is one of these mental disorders that widely affects the brain structure and function. Investigation of brain variations in this disease has commonly been based on voxel-wise analysis or region-based studies. The aim of this study is to evaluate brain structure and function alterations in schizophrenia patients comparing to healthy control from the brain connectivity perspective. For this purpose, using the statistical test method, a comparison was made between all the structural and functional connections in the brain of 92 healthy individuals and 37 schizophrenia patients obtained from diffusion tensor imaging (DTI) and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) respectively. The findings of this study indicate that the number of altered edges in the brain functional network of patients is about 4 times more than the number of varied structural connections, which indicates the high impact of this disorder on brain function. Also, examination of the number of altered edges connected to each node, the affected areas in this disease were identified and it was shown that the schizophrenia patients' brain has changed in parts of the brain subnetworks related to the default mode network (DMN), attention, somatomotor and vision networks. It was also shown that the altered brain structural connections of patients are involved in the areas of the superior frontal gyrus, temporal gyrus and part of the occipital cortex which are mostly shown relative increasing of the structural connectivity weights. The results of this study indicate the widespread effect of this disorder on the brain and suggest that the occurrence of some abnormal behaviors in schizophrenia patients may be due to some increased structural connectivity weights.

*Corresponding Author

Address	Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran			
Postal Code	159163-4311	Tel	+98-21-64542350	
E-Mail	nasiraei@aut.ac.ir		Fax	+98-21-66468186





تحلیل آماری تغییرات اتصالات ساختاری و کارکردی مغز در بیماران اسکیزوفرنی

کیوان فرد، فرزانه^۱ / رحیمی نسب، علیرضا^۲ / نصیرائی مقدم، عباس^{۳*}

- ۱- پژوهشگر پسادکتری، پژوهشکده‌ی علوم شناختی، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران
- ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
- ۳- دانشیار، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2021.533988.1704

پذیرش: ۹ مهر ۱۴۰۰

بازنگری: ۲۹ شهریور ۱۴۰۰

ثبت در سامانه: ۲۲ تیر ۱۴۰۰

چکیده

واژه‌های کلیدی

در بیماری‌های مغزی عموماً هر دو اتصال ساختاری و کارکردی مغز دست‌خوش تغییر شده و باعث بروز علایم رفتاری متفاوتی می‌شود. شناخت این تغییرات می‌تواند در راستای تشخیص، درمان و کنترل پیش‌رفت بیماری‌های مغزی کمک کننده باشد. بیماری اسکیزوفرنی یکی از این اختلالات روانی است که هر دو بخش ساختار و کارکرد مغز را به طور گسترده تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعاتی که در زمینه‌ی تغییرات مغزی این بیماری صورت گرفته عموماً از دیدگاه بررسی ناحیه‌ای و یا واکنشی تصاویر مغز بوده است. هدف این پژوهش بررسی تغییرات مغزی از دیدگاه اتصالات مغزی برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بوده که از دو جنبه‌ی ساختار و کارکرد مغز مورد سنجش قرار گرفته است. بدین منظور با استفاده از روش آزمون آماری، مقایسه‌ای میان تمام اتصالات ساختاری و کارکردی مغز ۹۲ فرد سالم و ۳۷ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی به دست آمده از تصاویر تشدید مغناطیسی صورت گرفته است. یافته‌های این پژوهش حاکی از آن است که تعداد یال‌هایی از شبکه‌ی کارکردی مغز افراد بیمار که دست‌خوش تغییر شده حدود ۴ برابر بیش از اتصالات ساختاری تغییر یافته در آن‌ها بوده که نشان از میزان بالای تاثیرگذاری این بیماری بر عملکرد مغز دارد. همچنین با بررسی تعداد یال‌های تغییر یافته به هر گره، نواحی درگیر شناسایی شده و نشان داده شده است که بیماران اسکیزوفرنی در بخش‌هایی از زیرشبکه‌های مغزی مربوط به شبکه‌ی حالت پیش‌فرض، توجه، حرکتی و بینایی دچار اختلال می‌شوند. همچنین اتصالات ساختاری مغز این بیماران در نواحی شکنج پیشانی فوقانی، شکنج گیج‌گاهی و بخشی از قشر پس‌سری درگیر شده و در این نواحی عموماً افزایش نسبی قدرت اتصالات ساختاری دیده می‌شود. نتایج این پژوهش حاکی از پراکندگی بالای تاثیرگذاری این بیماری روی مغز است و به بیان فرضیه‌ای کمک می‌کند که بروز برخی از رفتارهای خاص در افراد مبتلا به این بیماری می‌تواند به دلیل افزایش قدرت اتصالات ساختاری باشد.

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
کد پستی: ۱۵۹۱۶۳-۴۳۱۱
پست الکترونیک: nasiraei@aut.ac.ir
تلفن: ۹۸-۲۱-۶۴۵۴۲۳۵۰
دورنگار: ۹۸-۲۱-۶۶۴۶۸۱۸۶



۱- مقدمه

اسکیزوفرنی یکی از بیماری‌های روانی شایع مربوط به مغز انسان است که بر بخش‌های گسترده‌ای از مغز تاثیر گذاشته و فعالیت‌های شناختی مختلفی مانند حافظه، توجه، احساسات و غیره را دچار اختلال می‌کند. با وجود این که منشا و مکانیسم تغییرات ایجاد شده‌ی مغزی در این بیماری هم‌چنان ناشناخته باقی مانده، فرضیه‌ی کاهش و یا از بین رفتن تعدادی از اتصالات مغزی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی از سال ۱۹۹۵ مطرح شده است [۱]. بر اساس این فرضیه، اسکیزوفرنی ناشی از عدم وجود یک پارچگی میان اتصالات مغزی و یا از بین رفتن بخشی از اتصالات مدارات عصبی مغز بوده که منجر به عدم امکان پردازش مناسب اطلاعات وارد شده به مغز می‌شود. در این راستا با استفاده از ابزارهای مختلف تصویربرداری و ثبت سیگنال، مطالعات بسیاری برای بررسی مکانیسم تغییرات مغزی در این بیماری انجام شده است.

روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۱ به دلیل انعطاف‌پذیری بالا برای ایجاد تصاویر مغزی با وزن‌دهی‌های مختلف، از متداول‌ترین ابزارها در زمینه‌ی مطالعات مغزی به شمار می‌رود. اتصالات کارکرد و ساختار مغز را می‌توان به ترتیب با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۲ و تصاویر تانسور انتشار^۳ تحلیل کرد و این تغییرات را می‌توان در سطوح مختلفی مانند واکسلی، ناحیه‌ای و یا اتصالات مغزی بررسی نمود.

در روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی، ارتباط آماری میان نواحی مختلف مغزی به کمک نوسانات زمانی وابسته به سطح اکسیژن خون محاسبه شده و از این طریق عمل‌کرد مغز مورد سنجش قرار می‌گیرد. این کار می‌تواند به دو روش، حین انجام یک وظیفه‌ی مشخص و یا در حالت استراحت انجام شود.

در مطالعاتی که آنالیز واکسلی (پیکسلی) و ناحیه‌ای را هدف قرار می‌دهند، تفاوت میزان تغییرات شدت سیگنال در زمان‌های استراحت و انجام وظیفه و یا همبستگی زمانی دو ناحیه در زمان استراحت محاسبه می‌شود. سپس این مقادیر میان دو گروه از افراد مورد مقایسه قرار گرفته و بدین ترتیب ناحیه‌هایی که عمل‌کرد آن‌ها در اثر بیماری تغییر یافته است مشخص می‌شود. برای مثال، همپلتون و هم‌کارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی در زمان انجام وظیفه‌های مربوط به حافظه‌ی کاری، فعالیت

کم‌تری در نواحی قشری پیش‌پیشانی^۴ مانند قشر خلفی جانبی پیش‌پیشانی^۵ دارند [۲]. در یک مطالعه‌ی دیگر، سینگ و هم‌کارانش با تعریف فعالیت حرکت مداوم انگشت، گزارش کردند که فعالیت مغزی در نواحی مربوط به شکنج پیش‌مرکزی و پس‌مرکزی در سمت مغزی مخالف با سمت انجام حرکت، نسبت به افراد سالم کم‌تر است [۳]. در سال ۲۰۰۱ کلهون و هم‌کارانش روشی را برای آنالیز گروهی مبنی بر روش آنالیز مولفه‌های مستقل^۶ ارائه کرده تا مولفه (های) تمایز دهنده‌ی گروه افراد سالم و بیمار (اسکیزوفرنی) را به دست آورند [۴]. در مطالعه‌ی آن‌ها که روی افراد اسکیزوفرنی در زمان انجام فعالیت بینایی صورت گرفت، یکی از مولفه‌های به دست آمده که در لوب پس‌سری و آهیانه‌ای وجود داشت، اختلاف معناداری را میان گروه سالم و بیمار نشان داد.

از جمله مطالعاتی که بر فعالیت مغز در حالت استراحت تمرکز داشته، می‌توان به پژوهشی اشاره کرد که در سال ۲۰۱۱ توسط کمچونگ و هم‌کارانش انجام شده است. نتایج این پژوهش نشان داده که نواحی میانی لوب پیشانی و ناحیه‌ی قدامی در برآمدگی سینگولیت در بیماران اسکیزوفرنی دچار تغییر کارکردی شده است [۵]. کاهش قدرت اتصالات کارکردی در نواحی حرکتی، بینایی و هسته‌های زیرقشری افراد مبتلا به اسکیزوفرنی نیز در سال ۲۰۱۷ گزارش شده است [۶]. هم‌چنین در سال ۲۰۱۹ در یک مقاله‌ی مروری بیان شده که اتصالات کارکردی افراد اسکیزوفرنی در ناحیه‌ی شنوایی و شبکه‌ی پیش‌فرض کاهش یافته و اثری از افزایش قدرت اتصالات کارکردی گزارش نشده است [۷]. با این حال جیما و هم‌کارانش در سال ۲۰۲۱ با استفاده از روش ICA نشان دادند که در گروه مطالعاتی آن‌ها به طور عجیبی میزان فعالیت مغزی افراد اسکیزوفرنی در نواحی شبکه‌ی حالت پیش‌فرض مغزی و مخ‌چه بیش‌تر است [۸].

دسته‌ی دیگری از مطالعات عمل‌کردی مغز که روی اتصالات تمرکز می‌کند، آنالیز اتصالات کارکردی مغز^۷ است که عموماً روی تصاویر اخذ شده در حالت استراحت تمرکز دارد. در این مطالعات اتصالات کارکردی مغز عموماً از طریق همبستگی میان سری‌های زمانی سیگنال حاصل از fMRI تعیین می‌شود. با تعیین اتصالات کارکردی مغز، توجه بسیاری از مطالعات این حوزه به بررسی پارامترهای نظریه‌ی گراف معطوف شده است [۹-۱۴]. در این رابطه، مغز هم‌چون یک شبکه در نظر گرفته شده و ارتباط میان بخش‌های مختلف این شبکه از طریق

^۴ Dorsolateral Prefrontal Cortex^۵ Independent Component Analysis (ICA)^۶ Functional Connectivity (FC)^۱ Magnetic Resonance Imaging (MRI)^۲ Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)^۳ Diffusion Tensor Imaging (DTI)^۴ Prefrontal Cortex

تغییرات مغز در این بیماری به دست آید. در ادامه، روش انجام تحقیق و نتایج حاصل از پیاده‌سازی این مقاله روی داده‌های افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی شرح داده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

در این بخش، ابتدا مشخصات داده و پیش‌پردازش‌های انجام شده روی آن‌ها تشریح شده و سپس روند آنالیز اتصالات کارکردی و ساختاری توصیف شده است.

۲-۱- مشخصات داده

مجموعه‌ی داده‌ی مورد استفاده شامل تصاویر ۹۲ فرد سالم (محدوده‌ی سنی $29/8 \pm 9/8$ ، ۵۵ مرد) و ۳۷ فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی (محدوده‌ی سنی $41/1 \pm 9/2$ ، ۲۹ مرد) بوده که با دستگاه زمینس (۳ تسلا، کوئل ۳۲ کاناله) مستقر در بخش تحقیقاتی دانشگاه لوزان-سوییس اخذ شده است. این مجموعه‌ی داده از سه نوع تصویر آناتومیکی، کارکردی و دیفیوژن تشکیل شده است. رضایت‌نامه‌ی اخذ داده نیز برای هر شخص بر اساس کمیته‌ی اخلاقی بخش تحقیقاتی دانشگاه لوزان-سوییس تهیه شده است.

تصاویر آناتومیکی (وزن T1 و رشته‌ی پالس (MPRAGE) با سایز ماتریس 257×240 در طول ۱۶۰ اسلایس با ابعاد و کسل $1 \times 1 \times 1/2$ میلی‌متر مکعب، زاویه‌ی چرخش 9° درجه و با پارامترهای زمانی $TE=3$ ، $TR=2300$ و $TI=900$ میلی‌ثانیه اخذ شده است.

تصویربرداری کارکردی در حالت استراحت مغز با توالی پالس گرادیان اکو GRE-EPI از ماتریسی به ابعاد 58×64 در طول ۳۲ اسلایس مغزی ثبت شده است. رزولوشن این تصاویر به صورت متقارن $3/3$ میلی‌متر بوده و تصویربرداری با 280 تکرار با زمان‌های $TE/TR=30/1920$ میلی‌ثانیه انجام شده است.

برای اخذ تصاویر ساختاری از پروتکل DSI استفاده شده است. ماتریس تصویر دارای $96 \times 96 \times 34$ واکسل است که رزولوشنی برابر با $2/2 \times 2/2 \times 3$ mm³ دارد. ماکسیمم وزن انتشار تصاویر $b=8000$ s/mm² قرار داده شده که در ۱۲۸ جهت گرادیبانی اعمال شده است. پارامترهای زمانی تصویربرداری $TE/TR=144/6100$ میلی‌ثانیه بوده و علاوه بر تصاویر وزن‌دار شده با انتشار، یک تصویر بدون وزن نیز اخذ شده است.

معیارهایی مانند طول کوتاه‌ترین مسیر^۱، قدرت گره^۲، ضریب خوشه‌بندی^۳ و غیره ارزیابی می‌شود. در یک مقاله‌ی منتشر شده در سال ۲۰۰۸، تغییر در خاصیت جهان کوچک بودن^۴ شبکه‌ی کارکردی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مطرح شده به طوری که پارامترهای گراف در لوب‌های پیش‌پیشانی، گیج‌گاهی و آهیانه‌ای نشان دهنده‌ی عدم تجمیع اطلاعات در مغز این افراد است [۱۲]. هم‌چنین در یک مطالعه‌ی دیگر کاهش قدرت اتصالات کارکردی، خاصیت جهان کوچک و ضریب خوشه‌بندی شبکه‌ی کارکردی مغز گزارش شده است [۱۵].

تجزیه و تحلیل تغییرات فیبرهای ماده‌ی سفید مغز در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی نیز مانند مطالعه‌ی کارکردی مغز توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. در تعداد زیادی از مقالات منتشر شده در این حوزه به مقایسه‌ی تغییرات فیبرهای مغزی به صورت واکسلی پرداخته شده و از روش آنالیز آماری مکانی وابسته به فیبرها (TBSS^۵) در آن‌ها استفاده شده است [۱۶]. به عنوان نمونه، نوچل و هم‌کارانش در سال ۲۰۱۲ به مقایسه‌ی میزان ناهمسان‌گردی کسری^۶ فیبرهای مغزی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و گروه سالم پرداخته و نشان دادند که مقدار این پارامتر در فیبرهای قشری-نخاعی^۷ و سینگولوم^۸ در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته و در پیکسل‌های مربوط به فیبر کمانی فاسیکول^۹ افزایش پیدا کرده است [۱۷]. با استفاده از روش مذکور، در سال ۲۰۱۴ کاهش میزان ناهمسان‌گردی کسری برای افراد مبتلا به اسکیزوفرنی در فیبر corpus callosum تایید شده است [۱۸].

مطالعاتی که دیدگاه اتصالات را برای تجزیه و تحلیل ساختار مغز این بیماران انتخاب کرده‌اند، تعیین پارامترهای مربوط به نظریه‌ی گراف را در دستور کار خود قرار داده و بیان کرده‌اند که طول کوتاه‌ترین مسیر، افزایش داشته و ضریب خوشه‌بندی، بازدهی و ویژگی جهان کوچک در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی کاهش داشته است [۱۹-۲۴].

از آن‌جا که در مطالعاتی که تا کنون ارائه شده، مقایسه‌ای میان تک‌تک یال‌های مغز انجام نشده و تغییرات ساختار و کارکرد مغز به صورت جداگانه و نه در کنار هم مورد تحلیل قرار گرفته، هدف این پژوهش مقایسه‌ی آماری میان تمام اتصالات مغزی در هر دو نوع ساختاری و کارکردی تعریف شده است تا با تعیین روند کاهش یا افزایشی وزن یال‌ها دید جامعی نسبت به

^۱ Fractional Anisotropy (FA)

^۲ Cortico-Spinal Tracts

^۳ Cingulum

^۴ Arcuate Fasciculus

^۵ Flip Angle

^۱ Shortest Path Length

^۲ Nodal Strength

^۳ Clustering Coefficient

^۴ Small Worldness

^۵ Tract-Based Spatial Statistics

۲-۲- پیش‌پردازش تصاویر

قشر مغز روی تصاویر آناتومیکی، با استفاده از نرم‌افزار Freesurfer ورژن ۵ و مراحل پردازشی مختلف به ۱۲۹ ناحیه تقسیم‌بندی شده است [۲۳].

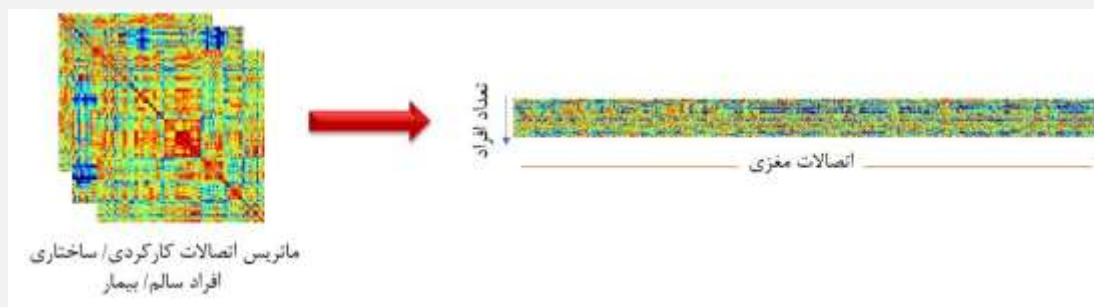
بازسازی تصاویر DSI بر مبنای تابع توزیع جهت^۱ برای هر پیکسل در نرم‌افزار Diffusion Toolkit انجام شده است. پس از انجام مرحله‌ی ترکتوگرافی معین [۲۴] برای مسیریابی فیبرهای عصبی، عمل تطبیق دادن خطی^۲ تصاویر آناتومیکی بخش‌بندی شده با تصویر b0، در نرم‌افزار FSL صورت گرفته است [۲۵]. مغز هر فرد بر اساس اطلس دسیکان-کیلان^۳ به ۱۲۹ ناحیه تقسیم‌بندی شده که شامل ۱۱۴ ناحیه‌ی قشری، ۱۵ ناحیه‌ی زیرقشری و ساقه‌ی مغز است [۲۶]. با تعیین این نواحی و عمل ترکتوگرافی انجام شده، ماتریسی بر اساس تعداد فیبرهای عصبی^۴ میان دو ناحیه از مغز برای هر فرد ساخته شده است. ماتریس اتصالات ساختاری نهایی (SC) با اعمال تبدیل لگاریتمی روی درایه‌های ماتریس حاصل و نرمالیزه کردن مقادیر آن به محدوده‌ی [۰-۱] به دست آمده است.

برای آنالیز تصاویر fMRI، در مرحله‌ی اول برای اطمینان از ثبات سیگنال به دست آمده، ۴ تصویر اولیه‌ی آن کنار گذاشته شده و سپس اصلاح حرکت سر با استفاده از نرم‌افزار FSL انجام شده است. در مرحله‌ی بعد میانگین سیگنال بخش ماده‌ی سفید مغز و مایع مغزی-نخاعی به همراه ۶ پارامتر حرکتی از سیگنال اصلی تصویر حذف شده است. پس از آن فیلتر میان‌گذری در بازه‌ی

[۰/۰۱-۰/۱] هر تتر روی داده‌ها اعمال شده و عمل انطباق خطی روی داده‌های fMRI نیز انجام شده است [۲۷]. سری زمانی هر یک از ۱۲۹ ناحیه‌ی مغزی با استفاده از تصاویر کارکردی استخراج شده و اتصال کارکردی میان هر دو ناحیه از مغز از طریق محاسبه‌ی میزان همبستگی میان آن دو ناحیه مشخص شده است. در نهایت ماتریس اتصالات کارکردی (FC) با استفاده از محاسبه‌ی ضریب همبستگی بین سری‌های زمانی ۱۲۹ ناحیه‌ی مغزی تعیین شده است. پس از انجام این مراحل، برای هر فرد یک ماتریس SC و یک ماتریس FC با ابعاد ۱۲۹×۱۲۹ حاصل شده است. برای انجام آنالیزهای بیان شده از نرم‌افزار Connectome Mapping Toolkit^۵ به همراه کدنویسی در متلب و پایتون استفاده شده است.

۲-۳- انجام آنالیز آماری

ماتریس اتصالات ساختاری و کارکردی ایجاد شده با ابعاد ۱۲۹×۱۲۹، به منظور مقایسه‌ی داده‌ها، به صورت سطری مرتب شده و سطرها‌ی مربوط به تمام افراد یک گروه در کنار هم قرار داده شده است. بنابراین تعداد اتصالات مغزی برای هر فرد برابر با $۸۲۵۶/۲ = ۱۲۹ \times ۱۲۹$ است. روند سطری کردن در شکل (۱) نشان داده شده و ابعاد هر ماتریس برابر با تعداد افراد یک گروه در تعداد یال‌های مربوط به شبکه‌ی مغزی بوده که برای هر یک از اتصالات ساختاری و کارکردی و هر گروه افراد سالم و اسکیزوفرنی به ترتیب برابر با ۹۲×۸۲۵۶ و ۳۷×۸۲۵۶ است.



شکل (۱) - سطری‌سازی ماتریس‌های اتصالات کارکردی/ساختاری افراد و ابعاد آن

با توجه به شکل سه‌بعدی مغز و عدم ایجاد درک مناسب از مناطق مغزی درگیر در بیماری در صورت نمایش اتصالات روی مغز، بصری‌سازی بر اساس قدرت گره انتخاب شده است. به این صورت که مجموع تعداد یال‌های با تفاوت معنی‌دار به عنوان قدرت گره در نظر گرفته شده و پس از نرمالیزه شدن با استفاده

برای مقایسه‌ی اتصالات مغزی میان دو گروه افراد سالم و اسکیزوفرنی از روش آزمون T برای بررسی تغییرات تک‌تک اتصالات شبکه‌ی مغز استفاده شده، بنابراین این آزمون برای دو گروه موجود و ۸۲۵۶ یال انجام شده و تمام اتصالات دارای تفاوت معنی‌دار ($\alpha < 0/05$) مشخص شده است.

^۱ Number of Streamline (NoS)

^۵ <http://cmtk.org>

^۱ Orientation Distribution Function (ODF)

^۲ Linear Registration

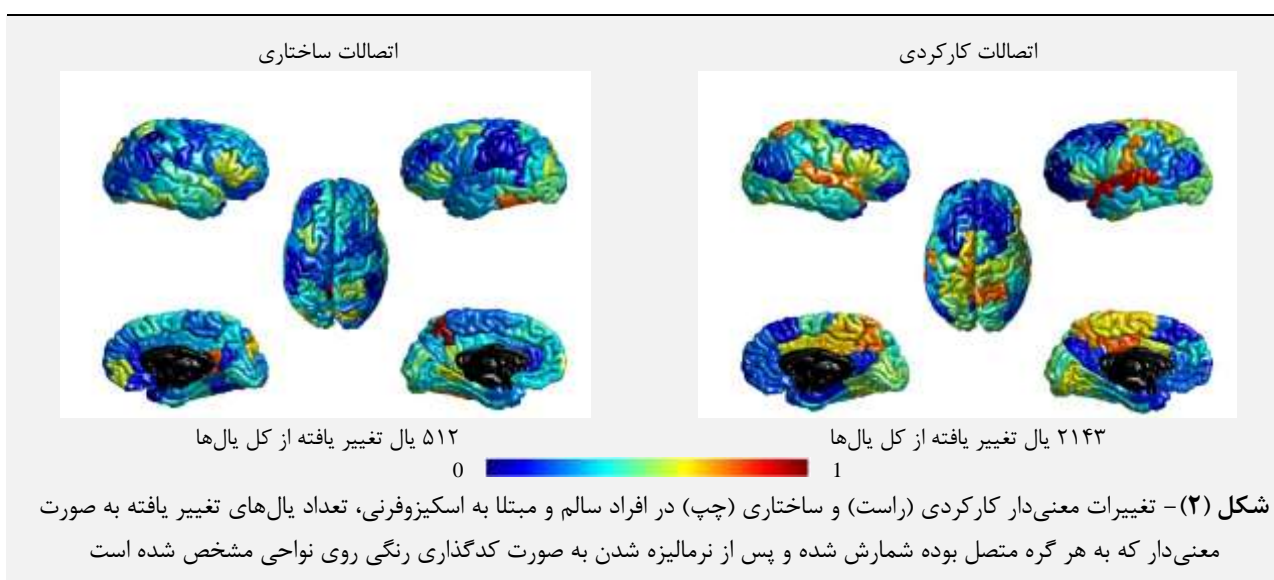
^۳ Desikan Killian Atlas

داده شده است. در میان ۸۲۵۶ یال که برای ۱۲۹ ناحیه مغزی در نظر گرفته شده، ۲۱۴۳ یال از اتصالات کارکردی و ۵۱۲ یال از اتصالات ساختاری به دلیل بیماری اسکیزوفرنی دچار تغییر شده است. تعداد لینک‌های تغییر کرده‌ی اتصالات ساختاری در مقایسه با اتصالات کارکردی، حدود یک‌چهارم بوده در حالی که حدود یک‌چهارم کل اتصالات کارکردی دست‌خوش تغییر شده است. این مساله البته توسط تحقیقات مستقل تایید شده که عموماً در روند یک بیماری، کارکرد مغز نسبت به ساختار آن بیش‌تر و سریع‌تر دچار اختلال می‌شود. به عبارت دیگر تغییرات روی اتصالات ساختاری مغز که به معنای فیبرهای ماده‌ی سفید مغز بوده زمان بیش‌تری برای نمایان شدن نیاز دارد، در حالی که تغییرات کارکردی مغز در مراحل اولیه‌ی بیماری و چه بسا پیش از آن قابل مشاهده است [۲۸-۳۱].

از میانگین و انحراف استاندارد برای تمام گره‌ها، کدگذاری رنگی از آبی تا قرمز به ترتیب متناسب با کم‌ترین تا بیش‌ترین قدرت گره اعمال شده است. پس از مشاهده‌ی تمام تغییرات اتصالات مغز، با توجه به مقالاتی که به صورت جداگانه کاهش یا افزایش وزن اتصالات مغزی را در این بیماری گزارش کرده‌اند، به تجزیه و تحلیل همین مساله پرداخته شده تا از مزیت در دسترس بودن هر دو داده‌ی fMRI و DTI استفاده شده و آنالیز به صورت جامعی انجام شود.

۳- یافته‌ها و بحث

آزمون آماری روی تمام یال‌ها اعمال شده و بصری‌سازی آن مطابق مطالب بخش ۲-۳ انجام شده است. تفاوت‌های میان دو گروه برای دو نوع اتصال ساختاری و کارکردی در شکل (۲) نشان



دارد که شامل نواحی قشر پس‌سری^۳، ناحیه‌ی گیج‌گاهی^۴، شکنج پیش‌مرکزی^۵ و شکنج خلفی مرکزی^۶ می‌شود. این یافته‌ها با نتایج پژوهش‌های پیشین هماهنگ بوده که در آن‌ها تغییرات مشخصات شبکه‌ی کارکردی مغز در این بیماری با استفاده از روش‌های مختلف مانند تئوری گراف در لوب‌های آهیانه‌ای و گیج‌گاهی [۱۴]، پیشانی تحتانی^۷، شکنج گیج‌گاهی میانی^۸، شکنج خلفی مرکزی [۳۲-۳۴] گزارش شده است.

پژوهش‌های پیشین، افزایش قدرت یک اتصال ساختاری را با اضافه شدن حالت هذیان‌گویی در این بیماران مرتبط دانسته‌اند [۳۵]. باید ذکر شود که اگر چه در مطالعاتی که تا کنون انجام

برای آن که مشخص شود روند این تغییرات به چه صورتی بوده، افزایشی یا کاهشی بودن وزن اتصالات مغزی بررسی شده که نتایج آن در شکل (۳) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که اکثر تغییرات معنی‌دار (۸۹/۵٪) یال‌های کارکردی در جهت کاهشی بوده، در حالی که روند افزایشی قدرت یال برای سهم بیش‌تری از اتصالات ساختاری (۷۶٪ از کل یال‌های تغییر یافته) در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده شده است.

با توجه به شکل (۳)، اتصالات کارکردی که در افراد بیمار دچار کاهش قدرت اتصال شده است، بیش‌تر در بخش‌هایی از شبکه‌های حرکتی، بینایی، توجه پشتی^۱ و توجه پیشین^۲ قرار

^۵ Precentral Gyrus

^۶ Postcentral Gyrus (PoCG)

^۷ Inferior Prefrontal Cortex (IPFC)

^۸ Middle Temporal Gyrus

^۱ Dorsal Attention

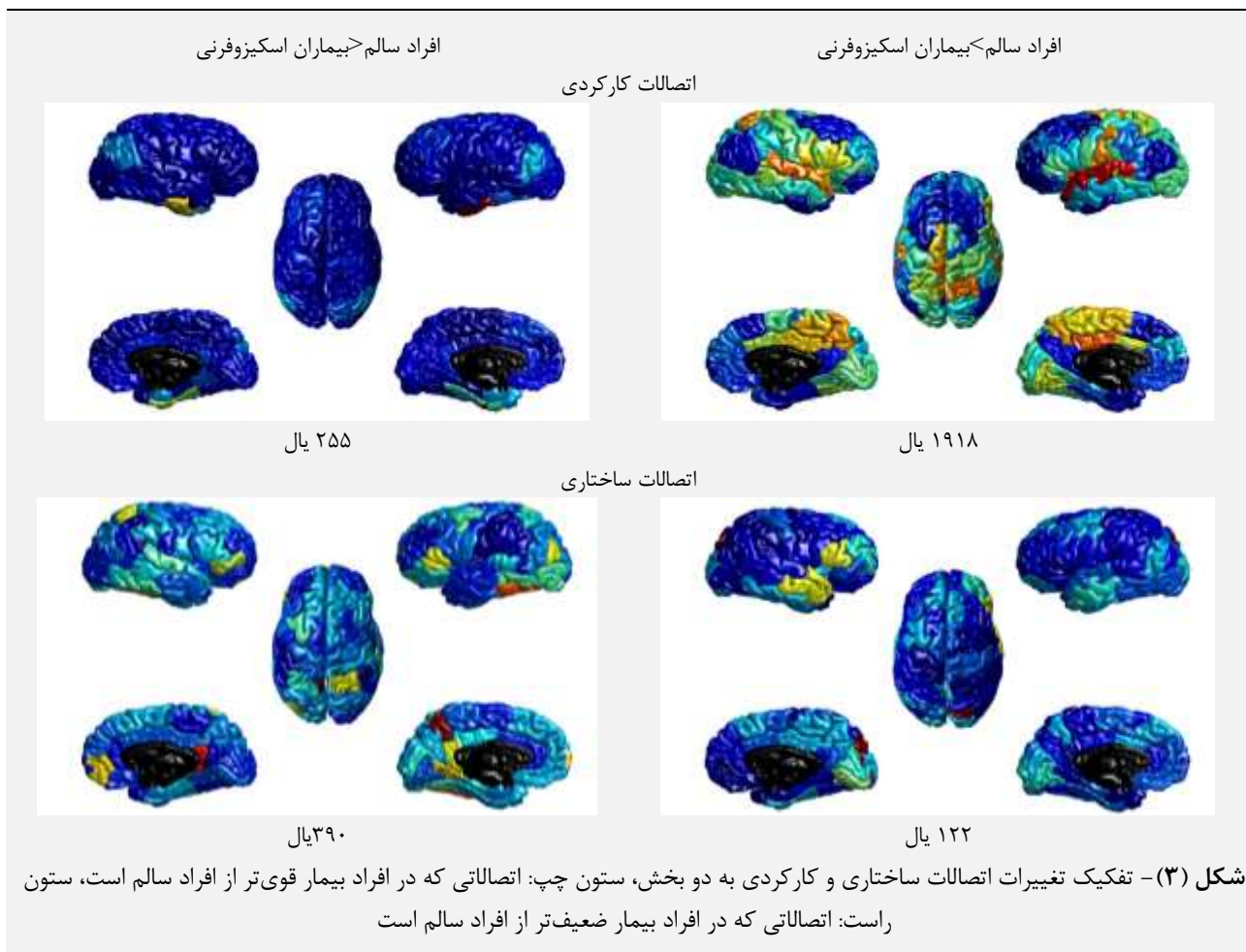
^۲ Ventral Attention

^۳ Occipital Lobe

^۴ Temporal Lobe

جهت فیبر شده و در نتیجه افزایش تعداد فیبرها در یک مسیر نسبی بوده و در واقع نشانه‌ی کاهش تعداد آن‌ها در سایر مسیرهای جایگزین می‌باشد. بنابراین علاوه بر وجود دلایل فیزیولوژیکی برای این موضوع، روند محاسباتی و الگوریتم‌های مسیریابی نیز می‌تواند تاثیرگذار باشد.

شده، گاهی افزایش قدرت اتصال ساختاری میان دو ناحیه در مغز گزارش شده [۳۵، ۳۶]، اما با توجه به الگوریتم‌های مسیریابی معین^۱ که از تعداد معینی نقطه‌ی شروع^۲ شروع به جست‌وجو و حرکت در راستای مسیر فیبر می‌کنند، ممکن است در اثر بیماری، تغییرات آناتومیکی در مغز ایجاد شده که باعث تغییر



مناطق مهمی بوده که در این گروه از بیماران دچار آسیب شده و از نظر تغییرات آناتومیکی و آنالیزهای پیکسلی نیز قابل مشاهده است [۳۸، ۳۹]. هم‌چنین در مطالعات دیگری که به بررسی تغییرات اتصالات ساختاری مغز پرداخته‌اند، به نواحی شکنج پیشانی فوقانی^۷، شکنج گیج‌گاهی تحتانی^۸، بخش‌هایی از قشر پیشانی و پس‌سری اشاره شده است [۱۶، ۲۰، ۴۰، ۴۱] که نتایج این پژوهش را تایید می‌کند. از محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم بیماران اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم بوده که البته در دست‌رس بودن داده‌های زیاد از این بیماری کار دشواری است. عدم دسترسی به

با توجه به نواحی مشخص شده در شکل (۳) می‌توان مشاهده کرد که در این بیماری اتصالات ساختاری در بخش کمی از شبکه‌ی پیش‌فرض مغزی و شبکه‌ی توجه پشتی درگیر شده که با توجه به میزان شدت تغییرات نشان داده شده، بیش‌ترین مقدار مربوط به شکنج‌های میانی^۳ و فوقانی^۴ گیج‌گاهی و قشر سینگولیت خلفی^۵ است. ارتباطات این نواحی مربوط به عمل‌کرد حافظه‌ی کاری^۶ در شخص بوده که اختلال در آن در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مشهود است [۳۷]. در مطالعاتی که آناتومی مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنی را بررسی کرده‌اند، نشان داده شده که شکنج فوقانی گیج‌گاهی یکی از

^۱ Posterior Cingulate Cortex (PCC)

^۲ Working Memory

^۳ Superior Frontal Gyrus (SFG)

^۴ Inferior Temporal Gyrus (ITG)

^۱ Deterministic Tractography

^۲ Seed Point

^۳ Middle Temporal Gyrus

^۴ Superior Temporal Gyrus

- [3] S. Singh et al., "Motor function deficits in schizophrenia: An fMRI and VBM study," *Neuroradiology*, vol. 56, no. 5, pp. 413–422, 2014, doi: 10.1007/s00234-014-1325-3.
- [4] P. J. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, "A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis.," *Hum Brain Mapp*, vol. 14, no. 3, pp. 140–51, 2001, doi: 10.1089/neu.2014.3723.
- [5] J. Camchong, A. W. MacDonald, C. Bell, B. A. Mueller, and K. O. Lim, "Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia," *Schizophr. Bull.*, vol. 37, no. 3, pp. 640–650, 2011, doi: 10.1093/schbul/sbp131.
- [6] Skåtun KC, Kaufmann T, Doan NT, Alnæs D, Córdova-Palomera A, Jönsson EG, Fatouros-Bergman H, Flyckt L; KaSP, Melle I, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT. "Consistent Functional Connectivity Alterations in Schizophrenia Spectrum Disorder: A Multisite Study". *Schizophr Bull.* 2017 Jul 1;43(4):914-924. doi: 10.1093/schbul/sbw145. PMID: 27872268; PMCID: PMC5515107.
- [7] Siyi Li1, Na Hu, Wenjing Zhang, Bo Tao, Jing Dai, Yao Gong, Youguo Tan5, Duanfang Cai and Su Lui. "Dysconnectivity of Multiple Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity." *Frontiers in psychiatry* vol. 10 482. 12 Jul. 2019, doi:10.3389/fpsy.2019.00482
- [8] A. A. JAMEA et al., "Altered default mode network activity and cortical thickness as vulnerability indicators for SCZ: A preliminary resting state MRI study," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 25, no. 2, pp. 669–677, 2021, doi: 10.26355/eurrev_202101_24628.
- [9] van den Heuvel MP, Fornito A. "Brain networks in schizophrenia." *Neuropsychol Rev.* 2014 Mar;24(1):32-48. doi: 10.1007/s11065-014-9248-7. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24500505..
- [10] S. Micheloyannis, "Graph-based network analysis in schizophrenia," *World J. Psychiatry*, vol. 2, no. 1, 2012, doi: 10.5498/wjp.v2.i1.EDITORIAL.
- [11] Q. Yu, E. A. Allen, J. Sui, M. R. Arbabshirani, and V. D. Calhoun, "Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging," *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 12, no. 21, pp. 2415–2425, 2015.
- [12] Y. Liu et al., "Disrupted small-world networks in schizophrenia," *Brain*, vol. 131, no. 4, pp. 945–961, 2008, doi: 10.1093/brain/awn018.
- [13] M. E. Lynall et al., "Functional connectivity and brain networks in schizophrenia," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 28, pp. 9477–9487, 2010, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010.
- [14] Algunaïd, Rami F., Ali H. Algumaei, M. Rushdi and I. Yassine. "Schizophrenic patient identification using graph-theoretic features of resting-state fMRI data." *Biomed. Signal Process. Control.* 43 (2018): 289-299.

اطلاعات مختلف بیماران نیز از دیگر محدودیت‌های این پژوهش است که در نتیجه‌ی آن امکان بررسی ارتباط میان تغییرات مغزی مشاهده شده با شرایط پیش‌رفت بیماری وجود ندارد.

۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بررسی تغییرات میان اتصالات ساختاری و کارکردی مغز برای افراد مبتلا به اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم پرداخته شده است. به منظور دستیابی به این هدف، اتصالات مغزی با استفاده از آنالیز تصاویر fMRI و DTI تعیین شده، آزمون آماری T برای تعیین تفاوت معنی‌دار میان تمام اتصالات به کار گرفته شده و از نمایش قدرت گره مربوط به یال‌های متفاوت استفاده شده است. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که این افراد تغییرات کم‌تری را در اتصالات ساختاری خود نسبت به کارکرد تجربه کرده و برخی از این تغییرات در جهت افزایش وزن یال بوده که برخلاف مشاهدات معمول برای اتصالات کارکردی بوده اما بر اساس حالات خاصی که این افراد در شنیدن صداها، مختلف و هذیان‌گویی پیدا می‌کنند، قابل قبول است. بنابراین هر دو حالت کاهش و یا افزایش وزن اتصالات مغزی برای افراد مبتلا به اسکیزوفرنی وجود دارد. همچنین اتصالات کارکردی میان نواحی مختلفی از شبکه‌های توجه انسان، بینایی و حرکتی دچار تغییرات زیادی شده و وزن اتصالات آن‌ها کاهش می‌یابد، در حالی که اتصالات ساختاری بیش‌تر در شبکه‌ی حالت پیش‌فرض مغزی دچار تغییر می‌شود. بر اساس این پژوهش که تغییرات متفاوتی را برای اتصالات ساختاری و کارکردی مغز این افراد نشان داده است، می‌توان به دنبال بررسی میزان همبستگی میان تغییرات مثبت و منفی در اتصالات ساختاری و کارکردی بود و همچنین امکان صحت فرضیه‌های فیزیولوژیکی قوی‌تر برای افزایش قدرت اتصالات ساختاری را مورد آزمون قرار داد.

۵- سپاس‌گزاری

نویسندگان از آقای پاتریک هگمن و خانم الساندر گریفا به دلیل ثبت تصاویر مغزی و پیش‌پردازش آن‌ها تشکر می‌کنند.

۶- مراجع

- [1] K. J. Friston and C. D. Frith, "Schizophrenia: a disconnection syndrome," *Clin Neurosci*, vol. 3, no. 2, pp. 89–97, 1995.
- [2] L. S. Hamilton et al., "Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 30, no. 12, pp. 3958–3969, 2009, doi: 10.1002/hbm.20820.



- based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980.
- [27] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, “Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images,” *Neuroimage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, 2002.
- [28] E. Caruyer et al., “Diffusion MRI Signal Reconstruction with Continuity Constraint and Optimal Regularization To cite this version: HAL Id : hal-00711883 Diffusion MRI Signal Reconstruction with Continuity Constraint and Optimal,” 2012.
- [29] L. E. Suárez, R. D. Markello, R. F. Betzel, and B. Misic, “Linking Structure and Function in Macroscale Brain Networks,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 24, no. 4, pp. 302–315, 2020, doi: 10.1016/j.tics.2020.01.008.
- [30] S. M. Lawrie, A. M. McIntosh, J. Hall, D. G. C. Owens, and E. C. Johnstone, “Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: The evidence from studies of subjects at increased genetic risk,” *Schizophr. Bull.*, vol. 34, no. 2, pp. 330–340, 2008, doi: 10.1093/schbul/sbm158.
- [31] L. L. Beason-Held et al., “Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment,” *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 46, pp. 18008–18014, 2013, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1402-13.2013.
- [32] S. Li et al., “Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: A meta-analysis of resting-state functional connectivity,” *Front. Psychiatry*, vol. 10, no. JULY, pp. 1–11, 2019, doi: 10.3389/fpsy.2019.00482.
- [33] T. Li et al., “Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia,” *Oxford Heal. NHS Found. Trust*, vol. 43, no. 2, pp. 436–448, 2017, doi: 10.1093/schbul/sbw099.
- [34] B. Xiao, S. Wang, J. Liu, T. Meng, Y. He, and X. Luo, “Abnormalities of localized connectivity in schizophrenia patients and their unaffected relatives: A meta-analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging studies,” *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 13, pp. 467–475, 2017, doi: 10.2147/NDT.S126678.
- [35] T. Bracht et al., “Increased structural connectivity of the medial forebrain bundle in schizophrenia spectrum disorders is associated with delusions of paranoid threat and grandiosity,” *NeuroImage Clin.*, vol. 24, no. June, p. 102044, 2019, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102044.
- [36] E. Ji et al., “Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder,” *Schizophr. Bull.*, vol. 45, no. 6, pp. 1367–1378, 2019, doi: 10.1093/schbul/sbz015.
- [37] Eryilmaz, H., Tanner, A., Ho, N. et al. Disrupted Working Memory Circuitry in Schizophrenia: Disentangling fMRI Markers of Core Pathology vs Other Aspects of Impaired Performance. [15] Olejarczyk E, Jernajczyk W. “Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia.” *PLoS One*. 2017 Nov 30;12(11):e0188629. doi: 10.1371/journal.pone.0188629. PMID: 29190759; PMCID: PMC5708839.
- [16] A. L. Wheeler and A. N. Voineskos, “A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, no. August, pp. 1–18, 2014, doi: 10.3389/fnhum.2014.00653.
- [17] C. Knöchel et al., “Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives,” *Schizophr. Res.*, vol. 140, no. 1–3, pp. 129–135, 2012, doi: 10.1016/j.schres.2012.06.001.
- [18] J. Fujino et al., “Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia,” *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 48, pp. 117–123, 2014, doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.018.
- [19] D. S. Bassett, E. Bullmore, B. A. Verchinski, V. S. Mattay, D. R. Weinberger, and A. Meyer-Lindenberg, “Hierarchical organization of human cortical networks in health and Schizophrenia,” *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 37, pp. 9239–9248, 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008.
- [20] A. Zalesky et al., “Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia,” *Biol. Psychiatry*, vol. 69, no. 1, pp. 80–89, 2011, doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.022.
- [21] Y. Zhang et al., “Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 141, no. 2–3, pp. 109–118, 2012, doi: 10.1016/j.schres.2012.08.021.
- [۲۲] کیوان فرد، ف.، نصیریایی مقدم، ع.، ۱۳۹۸. آنالیز توام اتصالات کارکردی و ساختاری مغز در بیماران اسکیزوفرنی با رویکرد شبکه‌ای. مهندسی پزشکی زیستی، ۱۳(۲)، ۱۴۷–۱۵۸. doi: 10.22041/ijbme.2019.102379.1453
- [23] L. Cammoun et al., “Mapping the human connectome at multiple scales with diffusion spectrum MRI,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 203, no. 2, pp. 386–397, 2012, doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.09.031.
- [24] D. K. Jones, “Studying connections in the living human brain with diffusion MRI,” *cortex*, vol. 44, no. 8, pp. 936–952, 2008.
- [25] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “Fsl,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- [26] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral

- [40] G. Collin, M. A. de Reus, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn, and M. P. van den Heuvel, "Disturbed grey matter coupling in schizophrenia," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 23, no. 1, pp. 46–54, 2013, doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.001.
- [41] K. H. Karlsgodt, D. Sun, and T. D. Cannon, "Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia," *Current Directions in Psychological Science*, vol. 19, no. 4, pp. 226–231, 2010, doi: 10.1177/0963721410377601.
- [38] I. D. Bandeira, J. L. Barouh, I. D. Bandeira, and L. Quarantini, "Analysis of the superior temporal gyrus as a possible biomarker in schizophrenia using voxel-based morphometry of the brain magnetic resonance imaging: A comprehensive review," *CNS Spectr.*, pp. 1–7, Jan. 2019, doi: 10.1017/S1092852919001810.
- [39] K. Ohi et al., "Structural alterations of the superior temporal gyrus in schizophrenia: Detailed subregional differences," *Eur. Psychiatry*, vol. 35, pp. 25–31, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.02.002.