



Identification of Asperger's from healthy individuals: Using a graph theoretical approach on the task-free fMRI data

Jahangir Mobarezpour¹, Reza Khosrowabadi^{2*} , Reza Ghaderi³, Keivan Navi⁴

1. PhD Student in Cognitive Modeling, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University GC, Tehran, Iran

2. Assistant Professor of Cognitive Modeling, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University GC, Tehran, Iran

3. Associate Professor of Cognitive Modeling, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University GC, Tehran, Iran

4. Professor of Cognitive Modeling, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University GC, Tehran, Iran

Received: 10 Jun. 2018

Revised: 10 Dec. 2018

Accepted: 31 Dec. 2018

Keywords


Asperger's syndrome
Functional magnetic resonance imaging (fMRI)
Graph theory

Corresponding author

Alireza Moradi, Institute for Cognitive Sciences Studies, Chamran Blvd, Pazhouheshkadeh Blvd, Safir Omid Blvd, Edalat Sq, 4th Phase, Pardis, Tehran, Iran

Email: R_khosroabadi@sbu.ac.ir



 doi.org/10.30699/icss.21.3.74

Abstract

Introduction: Asperger's syndrome is generally known as a neurodevelopmental disorder. The main features of this syndrome are the lack of social interaction, non-verbal communication, unusual repetitive behavior, restricted interests, and may have an inherent talent such as mathematics, music, etc. Nonetheless, their brain structural and functional variations as compared to healthy individuals require to be well understood.

Methods: This study intends to identify differences of the task-free fMRI data in Asperger's syndrome as compared to healthy individuals using the graph-theoretical approach. In this approach, graph local and global measures are calculated from the functional network, which estimated through taking the correlation between activities in different parts of the brain. Subsequently, the differential pattern of local and global measures in Asperger's syndrome as compared to healthy control group is investigated. Two groups of the subjects are matched in terms of age, gender, handedness, and IQ scores.

Results: Results revealed the significant differences in local measures at temporal, amygdala, thalamus, and heschl regions. Classification of the tf-fMRI data based on the identified measures shows an accuracy of 84% to discriminate Asperger's individuals from the healthy group.

Conclusion: Accordingly, local measures extracted from the graph of the task-free functional connectivity network have a good potential for screening of Asperger's syndrome that can be used as an automatically-diagnosed method of this disorder.

Citation: Mobarezpour J, Khosrowabadi R, Ghaderi R, Navi K. Identification of Asperger's from healthy individuals: Using a graph theoretical approach on the task-free fMRI data. *Advances in Cognitive Sciences*. 2019;21(3):74-83.



تشخیص افراد اسپرگر از سالم با به کارگیری نظریه گراف بر روی تصاویر عملکردی مغز به روش تشدید مغناطیسی

جهانگیر مبارزپور^۱، رضا خسروآبادی^{۲*} ID، رضا قادری^۳، کیوان ناوی^۴

۱. دانشجوی دکتری مدل‌سازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار مدل‌سازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشیار مدل‌سازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. استاد مدل‌سازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: سندروم اسپرگر به عنوان یک اختلال عصب تحولی شناخته می‌شود و دارای نشانه‌هایی از قبیل عدم تعاملات اجتماعی، عدم ارتباط غیرکلامی، بازه محدود علایق، رفتارهای غیر عادی و تکراری می‌باشد. افراد اسپرگر معمولاً دارای قریحه ذاتی در یک زمینه مانند موسیقی، ریاضی یا غیره هستند. هر چند هنوز تفاوت‌های ساختاری و عملکردی مغز در افراد درگیر این اختلال با افراد سالم به طور کامل شناخته شده نمی‌باشد. بنابراین این مطالعه با هدف شناسایی این تفاوت‌ها با استفاده از تحلیل تصاویر عملکردی مغز به روش تشدید مغناطیسی در حالت استراحت بر اساس نظریه گراف صورت پذیرفت.

روش کار: این تحلیل بر اساس محاسبه ارتباط میزان ارتباط عملکردی نواحی مختلف مغز بر پایه شباهت عملکردی آنها صورت گرفت. میزان اختلاف این ارتباط‌ها در سطح محلی و رفتار کلی مغز بین دو گروه اسپرگر و سالم که از لحاظ سن، جنسیت، راست/چپ دست بودن و میزان بهره هوشی همگن انتخاب شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که این تفاوت‌ها بیشتر به صورت محلی در نواحی گیجگاهی، آمیگدال، تالاموس و هلش قابل مشاهده بود. به علاوه استفاده از روش‌های دسته‌بندی بر روی تفاوت‌های مشاهده شده در شبکه عملکردی مغز نشان داد که می‌توان افراد اسپرگر را با دقت ۸۴ درصد از افراد سالم شناسایی نمود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد، مشخصه‌های محلی شبکه عملکردی مغز در حالت استراحت می‌تواند ابزار مناسبی برای نمایش تفاوت‌های موجود بین دو گروه اسپرگر و سالم باشد که می‌توان از آن در شناسایی خودکار این اختلال بهره برد.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۲۰

اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۰۹/۱۹

پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۱۰

واژه‌های کلیدی

اسپرگر
تصویر برداری تشدید مغناطیسی
نظریه گراف

نویسنده مسئول

رضا خسروآبادی، استادیار مدل‌سازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

ایمیل: R_khosroabadi@sbu.ac.ir



doi.org/10.30699/icss.21.3.74

مقدمه

هستند (۲). پرسش‌ها و مجادلات در خصوص این سندروم کماکان ادامه داشته، زیرا برخی از محققین معتقدند افراد درگیر این سندروم صرفاً دارای اختلاف در گرایش، روش و رفتار هستند لذا نمی‌توان از آن به عنوان یک ناتوانی که می‌بایست مورد درمان قرار گیرد، یاد کرد (۳)، (۴). با این وجود از سال ۲۰۱۳ در نسخه پنجم راهنمای تشخیصی و

سندروم اسپرگر به نام پزشک اتریشی Hans Asperger در سال ۱۹۴۴ نامگذاری شده است. مطالعه وی روی کودکانی بود که دارای عدم ارتباط غیرکلامی، عدم ارتباط و معاشرت با همسالان خود بودند (۱). این سندروم با طیف بیماری اوتیسم تفاوت دارد زیرا این نوع افراد تکامل زبانی و شناختی نسبتاً طبیعی دارند و دارای بهره هوشی طبیعی

روش کار

شرکت کنندگان این مطالعه شامل ۱۳ نفر با سندروم اسپرگر (۳ نفر زن، ۱۰ نفر مرد، سن بین ۱۸-۵۲ سال، ۱۱ نفر راست دست، ۲ نفر چپ دست) و ۲۴ نفر فرد سالم به عنوان سالم (۴ نفر زن، ۲۰ نفر مرد، سن بین ۲۱-۴۸ سال و همه راست دست) بودند، که از داده‌های مرکز تبادل داده‌های تصویر مغزی اوتیسم (Autism Brain Imaging Data Exchange) در مطالعه بخش روان‌پزشکی و روان‌درمانی Ludwlg-Maximilians دانشگاه مونیخ استفاده شده است. در این مطالعه اسکن fMRI افراد شرکت کننده در حالت استراحت به صورت چشم بسته صورت گرفته است. معیار شناسایی و انتخاب افراد با سندروم اسپرگر و سالم برای این مطالعه این بود که می‌بایست بهره هوشی کامل افراد بالاتر از ۸۵ بوده و تفاوت معناداری در بهره هوشی کلامی بین دو گروه وجود نداشته باشد. معیار شناسایی افراد اسپرگر بر اساس تست (Autism quotient questionnaire) توسط متخصص اوتیسم صورت گرفت که عددی برابر یا بالاتر از ۱۷ معرف افراد مبتلا به اسپرگر است. علاوه بر آن افراد اسپرگر تحت دو آزمون روان‌شناسی (Freiburg personality inventory) و (Questionnaire to estimate autistic symptoms) نیز قرار گرفتند که پارامترهای شخصیتی و اجتماعی این نوع افراد مورد ارزیابی قرار می‌داد.

در این مطالعه از بهره هوشی کامل به عنوان پارامتر سایکوفیزیکی شناختی برای مقایسه دو گروه استفاده شده است (جدول ۱). همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر سن و بهره هوشی کامل وجود ندارد ($P < 0.05$). این نتیجه تاییدی برای شواهد قبلی است که مبتلایان به اسپرگر را دارای بهره هوشی طبیعی می‌داند (۲).

تصویربرداری: همه داده‌های تصویری در میدان مغناطیسی ۳ تسلا بدست آمده‌اند. از هر شرکت کننده یک تصور ساختاری و یک تصویر عملکردی در حالت استراحت در یک جلسه گرفته شد. تصویر ساختاری با قدرت تفکیک بالا با استفاده از روش MPRAGE (به صورت اسلایس‌های ساجیتال، TR/TE=1800/3.06/900 msec TA=3:41 min TI=1800/3.06/900 msec زاویه فلیپ ۹ $^{\circ}$ و تصویر عملکردی در حالت استراحت به صورت $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) و تصویر عملکردی در حالت استراحت به صورت $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ (TR/TE=3000/30 msec، TA=6:06 min زاویه فلیپ ۸۰ $^{\circ}$ درجه، اندازه وکسل $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ، ۴۰ اسلایس در هر حجم و ۱۲۰ بار اندازه‌گیری) به نحوی که شرکت کننده چشم خود را بسته و به هیچ چیز فکر نمی‌کند، به دست آمده است.

پیش پردازش تصویر عملکردی در حالت استراحت: پیش

آماری اختلالات روانی (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)) به عنوان یکی از انواع بیماری اوتیسم با یک نمره خاص از نظر شدت شناخته می‌شود (۵). لذا سندروم اسپرگر به عنوان یک نوع بیماری اوتیسم، یک پدیده عصب تحولی بوده و به همین جهت بررسی و شناخت آن مهم است. تشخیص این نوع بیماری بر پایه عصب زیست‌شناسی با توجه به محدودیت دانش در این حوزه مشکل بوده (۶، ۷) ولی امروزه پیشرفت قابل توجهی در تشخیص نشانه‌های بیماری اوتیسم بدست آمده که از میان آنها می‌توان به روش غربال‌گری خودکار اشاره کرد که با توجه به سرعت، عملی بودن و سهولت در فرآیند ارزیابی یک روش مفید به نظر می‌رسد (۸، ۹). در روش غربال‌گری تعریف شاخص‌های زیستی مهم است زیرا در حقیقت اختلاف در این شاخص‌ها است که باعث تفکیک افراد به بیمار و سالم می‌شود. از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی می‌توان به عنوان روش غیر تهاجمی و نسبتاً قابل اعتماد برای غربال‌گری خودکار استفاده کرد. در این مطالعه از تکنیک fMRI به دلیل دارای قدرت تفکیک مکانی بالاتر از روش ثبت امواج مغزی، علیرغم پایین‌تر بودن قدرت تفکیک زمانی ترجیح داده شد. علاوه بر آن تصاویر fMRI در حالت استراحت بدست آمده است، علت استفاده از این حالت کاهش تغییرپذیری در تکرار روش‌های انجام یک وظیفه به هنگام تصویربرداری است (۱۰-۱۲). همچنین روش انجام یک وظیفه صرفاً بخش خاصی از مغز را فعال می‌کند ولی هدف این مطالعه بررسی تمام مغز به صورت یکپارچه بود. در اغلب پژوهش‌ها عنوان می‌شود که ارتباط‌های عملکردی که از حالت استراحت مغز استخراج می‌شود بازتاب عملکرد سازمان مغز از نظر روش‌های ا و شناختی می‌باشد (۱۳). تحلیل‌های مختلفی با استفاده از مدل‌های ریاضی مانند مدل‌سازی معادلات ساختاری، مدل‌سازی سببی پویا (Dynamic causal modelling) و علیت گرانجر (Granger causality) برای شناسایی و مطالعه شبکه ارتباط‌های عملکردی به کار می‌رود، ولی رویکرد نظریه گراف یکی از تحلیل‌های قابل اعتماد و تکرارپذیر برای داده‌های شبکه ارتباط‌های عملکردی محسوب می‌شود (۱۴، ۱۵). نوآوری این روش در مقایسه با مدل‌های پیچیده ریاضی این است که از نظر محاسباتی ساده و نیاز به کاهش ابعاد داده‌ها و دانش قبلی ندارد. به علاوه قابلیت رصد پارامترهای محلی و کلی مغز را به صورت یکجا را نیز در اختیار محقق قرار می‌دهد. از نظریه گراف برای مطالعه سایر بیماری‌ها مانند آلزایمر و اسکیزوفرنی نیز استفاده می‌شود. در این مطالعه علاوه بر معرفی روشی برای شناسایی مبتلایان اسپرگر، تفاوت ارتباط عملکردی در شبکه مغزی این نوع افراد با افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱. اطلاعات مربوط به سن و بهره هوشی کامل گروه‌های مورد مطالعه

مقایسات آماری		آسپرگر تعداد=۱۳		سالم تعداد=۲۴		گروه‌ها
P-value	t-value	بازه	میانگین±انحراف استاندارد	بازه	میانگین±انحراف استاندارد	
۰/۶۴	۰/۴۷۶	۱۸-۵۲	۳۱/۳۸±۹/۹۵	۲۱-۴۸	۳۰±۷/۵۴	سن
۰/۲۹	۱/۰۷	-	۱۱۴/۱۵±۱۱/۳۶	-	۱۱۰/۶۷±۸/۷	بهره هوشی

زمانی بین هر زوج نواحی با استفاده از ضرایب رابطه پیرسون تشکیل می‌شود که در آن رابطه وزنی در ماتریس، فهم بهتری از سازمان‌دهی مغز در شبکه بدست می‌دهد. بنابراین شبکه عملکردی مغز به صورت ماتریس متقارن وزنی و بدون جهت از مقدار مطلق ضرایب پیرسون که شاخصی برای قدرت ارتباط بوده، حاصل شد. در رابطه، ضریب رابطه بین گره‌های i و j است و تمام آرایه‌های قطر اصلی $i=j$ در ماتریس صفر منظور می‌شود.

محاسبات و تحلیل گراف: شبکه پیچیده مغز را می‌توان به شکل گراف نشان داد. در این مطالعه تحلیل نظریه گراف روی ارتباط عملکردی وزنی و بدون جهت شبکه مغز صورت گرفت. توپولوژی ساختار شبکه عملکردی با شاخص‌های دنیای کوچک، ضریب خوشه‌بندی سراسری و بازده سراسری تعیین شد. درجه و مرکزیت گره، نزدیکی، بازده محلی، میان‌گیری و ضریب خوشه‌بندی پارامترهایی هستند که برای تعیین خواص نواحی مغز استفاده شد. این محاسبات با استفاده از نرم افزار BCT به عنوان یک جعبه ابزار در محیط نرم افزار MATLAB اجرا شد (۱۹).

از مشخصات شبکه دنیای کوچک داشتن ضریب خوشه‌بندی بالاتر ولی داشتن طول مسیر مشابه نسبت به شبکه اتفاقی است. ضریب وزنی خوشه‌بندی برای گره i به عنوان کسری از ضریب وزنی خوشه‌بندی شبکه تعریف می‌شود.

$$C_i^w = \frac{\sum_{j,h \in N} (W_{ij} W_{jh} W_{ih})^{1/3}}{k_i (k_i - 1)} \quad (1)$$

که در آن N تعداد گره‌ها در شبکه و K_i درجه هر گره است. بنابراین ضریب وزنی خوشه‌بندی شبکه با رابطه زیر بیان می‌شود.

$$C_i^w = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i^w \quad (2)$$

طول مسیر بین گره‌های i و j برابر با مجموع تمام یال‌ها است که با

پردازش استاندارد روی تصاویر خام با استفاده از نرم‌افزارهای FSL (۱۶) و AFNI (۱۷) صورت گرفت. مراحل پیش پردازش داده‌های تصویر عملکردی در حالت استراحت شامل (۱) حذف ۵ حجم اولیه (۲) تصحیح زمانی بین حجم‌ها با استفاده از درون‌یابی فوریه (۳) تصحیح حرکت سه بعدی (۴) حذف ضربه (Spike) انتهای سری زمانی با استفاده از تابع تبدیل پیوسته (۵) نرمال کردن دامنه همه حجم‌ها بر پایه شدت متوسط (۶) صاف کردن مکانی (Spatial smoothing) با استفاده از نیم پهنای فیلتر کرنل گوسی با ماکزیمم ۶ میلی‌متر (۷) فیلترینگ زمانی میان گذر با $0.01-0.09$ Hz (۸) نگاشت تصویر fMRI روی تصویر MRI ساختاری و سپس نرمال‌سازی تصاویر با اطلس استاندارد MNI 512 با استفاده از تبدیلات خطی و غیر خطی (۹)

حذف نویزهای حرکتی و حذف نویزهای ماده سفید و مایع نخاع مغزی بود. تمام تصاویر ساختاری نیز تحت نظارت متخصصین مجرب جهت شناسایی حرکت و سایر تداخلات مزاحم صورت گرفته است. در پایان مرحله پیش پردازش، شبکه عملکردی مغز برای هر شرکت‌کننده با استفاده داده‌های پیش پردازش شده fMRI ایجاد شد.

ساخت شبکه مغزی: یک شبکه مجموعه‌ای از گره‌ها و یال‌هایی است که در آن گره‌ها مبین اجزای اساسی درون سیستم و یال‌ها نشان‌گر ارتباط بین گره‌ها می‌باشد. در دیدگاه ماکروسکوپی شبکه مغز، گره‌ها به عنوان نواحی تفکیک شده ساختاری یا عملکردی تعریف می‌شود. نظر به اینکه تفکیک‌سازی مغز به تعداد نواحی متفاوت منجر به نتایج مختلف تحلیل شبکه مغز می‌شود در این مطالعه از نمونه (Automated Anatomical Labeling (AAL)) (۱۸) که از ۱۱۶ ناحیه قشری و زیر قشری تشکیل شده، استفاده شد. ارتباط عملکردی در شبکه مغز به مفهوم ارتباط زمانی سیگنال‌های (blood-oxygen-level dependent) هر زوج نواحی تفکیک شده مغز تلقی می‌شود. برای هر فرد سری زمانی در هر ROI با متوسط‌گیری تمام سری زمانی واکسل‌های موجود در آن ناحیه به دست آمد. سپس ماتریس رابطه

$$E_{loc}(G) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N E_{glob}(G_i) \quad (7)$$

که در آن G_i به معنی گراف ناحیه‌ای مشخص از شبکه مغزی است. در نظریه گراف اهمیت یک گره با نزدیکی آن گره شناسایی می‌شود که با دو شاخص درجه و بازده گره تعیین می‌شود. درجه وزنی هر گره برابر با مجموع وزنی یال‌های آن گره با گره‌های مجاور است که به صورت زیر بیان می‌شود.

$$D_i = \sum_{j=1}^N w_{ij} \quad (8)$$

که در آن w_{ij} یال وزنی بین دو گره i و j است. بازده گره به مفهوم توانایی گره برای انتشار اطلاعات به سایر گره‌ها در شبکه است که در شبکه‌ها به عنوان هاب تلقی می‌شود. این پارامتر با رابطه زیر بیان می‌شود.

$$E_i = \frac{1}{(N-1)} \sum_{i \neq j=1}^N \frac{1}{L_{ij}} \quad (9)$$

شاخص میان‌گیری به عنوان کسری از کوتاه‌ترین مسیرها در شبکه است که از یک گره به عنوان واسطه بین دو گره دیگر عبور می‌کند. این معیار با رابطه زیر تعریف می‌شود.

$$b_i = \frac{1}{(N-1)(N-2)} \sum_{i \neq j, h \neq i, h \neq j} \frac{P_{hj}}{P} \quad (10)$$

که در آن P_{hj} کوتاه‌ترین مسیرها بین دو گره h و j و P_{ij} کوتاه‌ترین مسیر بین این دو گره که از گره i عبور میکند، معرفی می‌شود.

آستانه شبکه: مطالعات نشان می‌دهد شبکه مغزی هر فرد برحسب تعداد و وزن یال‌ها با هم متفاوت است (۲۰). لذا می‌توان از یک استراتژی نگاهت با تعیین یک آستانه یکسان برای همه افراد جهت آنالیز آماری و مقایسه دو گروه اسپرگر و سالم استفاده کرد (۲۱، ۲۲). میزان آستانه یک شبکه را می‌توان درصدی از یال‌های یک شبکه از وزن پایین به بالا تعریف کرد. این آستانه در این مطالعه در بازه ۴۰-۱ درصد با گام‌های یک درصد منظور شده است. از این بازه جهت بررسی خواص گره‌ها در شبکه‌های عملکردی استفاده می‌شود. سپس انتگرال این خواص در این بازه به عنوان شاخصی برای مقایسه سنجش‌های گره‌ها استفاده شده است (۲۳).

تحلیل آماری

تفاوت بین دو گروه بر اساس شاخص‌های سراسری شبکه مغزی: برای

$1/w_{ij}$ محاسبه می‌شود و نشان‌گر مسیر اتصال گره‌های i و j است به نحوی که این مسیر از یک گره بیش از یک مرتبه عبور نکند. سپس کوتاه‌ترین طول مسیر بین این دو گره L_{ij} تعیین و با استفاده از آن شاخص طول مسیر گره i به عنوان متوسط کوتاه‌ترین مسیر گره i با سایر گره‌ها با رابطه زیر تعریف می‌شود.

$$L_i = \frac{1}{(N-1)} \sum_{i \neq j=1}^N L_{ij} \quad (3)$$

شاخص طول مسیر وزنی شبکه معیاری برای گسترش اطلاعات به صورت موازی در شبکه است که می‌تواند اشکال عدم اتصال در بخشی از شبکه را جبران کند. این شاخص به صورت زیر بیان می‌شود.

$$L_{net}^w = \frac{1}{\frac{1}{(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{i \neq j=1}^N \frac{1}{L_{ij}}} \quad (4)$$

در نهایت خاصیت دنیای کوچک که مبین ضریب خوشه‌بندی بالا و طول مسیر کوتاه است در مقایسه با شبکه اتفافی با رابطه زیر تعیین می‌شود.

$$SW^w = \frac{C_{net}^w / C_{rand}^w}{L_{net}^w / L_{rand}^w} \quad (5)$$

لذا مقدار $SW^w > 1$ نشان‌دهنده شبکه دنیای کوچک برای شبکه مورد مطالعه خواهد بود. در این مطالعه برای هر فرد با استفاده از تعداد گره‌ها و تعداد یال‌های شبکه خود ۱۰۰ شبکه اتفافی با توزیع گره گوسی ایجاد و سپس ضریب خوشه‌بندی و طول مسیر شبکه اتفافی برای هر فرد از متوسط‌گیری ۱۰۰ شبکه اتفافی بدست آمده است.

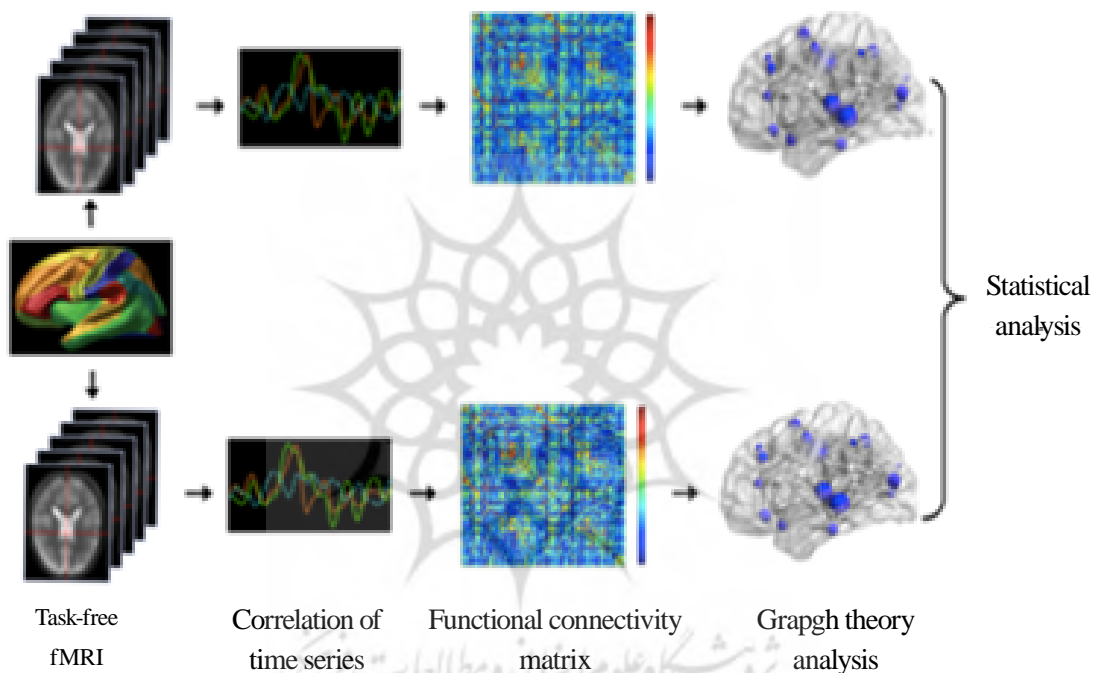
بازده سراسری به عنوان معیاری برای ظرفیت انتقال اطلاعات به صورت موازی در شبکه است که از متوسط‌گیری مجموع معکوس طول مسیر هر گره به دست می‌آید.

$$E_{glob}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{1 \leq i, j \leq N, i \neq j} \frac{1}{L_{ij}} \quad (6)$$

که در آن G به معنی گراف شبکه مغزی، N تعداد گره‌ها در شبکه و L_{ij} کوتاه‌ترین مسیر بین دو گره i و j است. بازده محلی شاخصی برای ظرفیت انتقال اطلاعات در سطح ناحیه‌ای از مغز می‌باشد که با رابطه زیر معرفی می‌شود.

بین دو گروه اسپرگر و سالم با استفاده از t-test برای دو گروه مستقل برای شاخص‌های گره انجام شد. مقایسه صحیح دو گروه با تعیین نرخ خطای مثبت که بر حسب اطمینان $P \geq 0.05$ محاسبه شده، صورت گرفت. همه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار MATLAB انجام گرفت. شکل ۱ طراحی این مطالعه را تا مرحله تحلیل آماری نشان می‌دهد. طبقه‌بندی: از شاخص‌های معنادار گره در شبکه عملکردی مغز می‌توان به عنوان ویژگی‌ها برای طبقه‌بندی افراد اسپرگر و سالم استفاده کرد. در این مطالعه از سه دسته‌کننده برای مقایسه عملکرد آنها و انتخاب روش برتر به کار گرفته شد. این سه روش SVM (۲۵)، KNN (۲۶) و NB

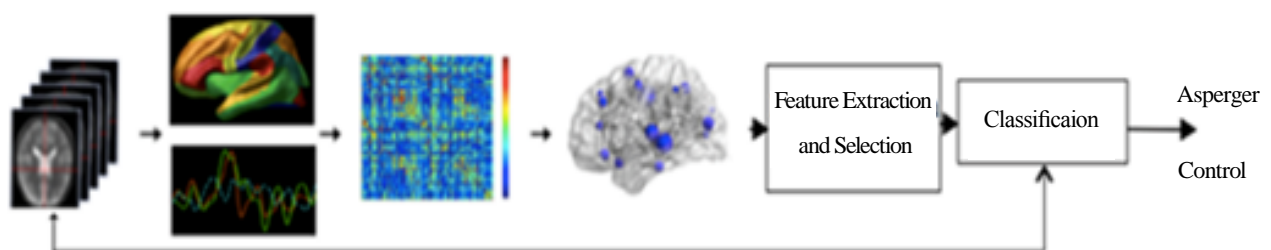
مقایسه بازده سراسری و محلی شبکه عملکردی مغز باید اثر متغیرهای همپراش مانند سن، بهره هوشی کامل، چپ یا راست دست بودن در تفاوت شکل ساختار مغزی بین دو گروه با به کارگیری مدل خطی عمومی حذف شود ولی همان‌طور که در جدول ۱ نشان می‌دهد تفاوت معناداری برای متغیرهای سن و بهره هوشی کامل بین دو گروه اسپرگر و سالم مشاهده نشد ($P < 0.05$). لذا شاخص‌های انتگرال شده بازده سراسری و محلی در بازه تعریف شده آستانه صرفاً با حذف متغیر چپ یا راست دست بودن برای مقایسه دو گروه بکار می‌گیرد. تفاوت بین دو گروه بر اساس شاخص‌های گره در شبکه مغزی: مقایسه



شکل ۱. طراحی مدل مطالعه تا مرحله تحلیل آماری (با استفاده از شکل مرجع ۲۴ با مجوز مولف)

با توجه به تعداد افراد مقدار $K=5$ منظور شد. شکل ۲ طراحی این مطالعه را تا پایان مرحله تمایز افراد اسپرگر از افراد سالم را نشان می‌دهد.

(۲۷) هستند. برای سنجش دقت می‌توان این طبقه‌بندی را مورد آزمون قرار داد. در این مطالعه از روش K-fold برای تایید میانگین استفاده شد و

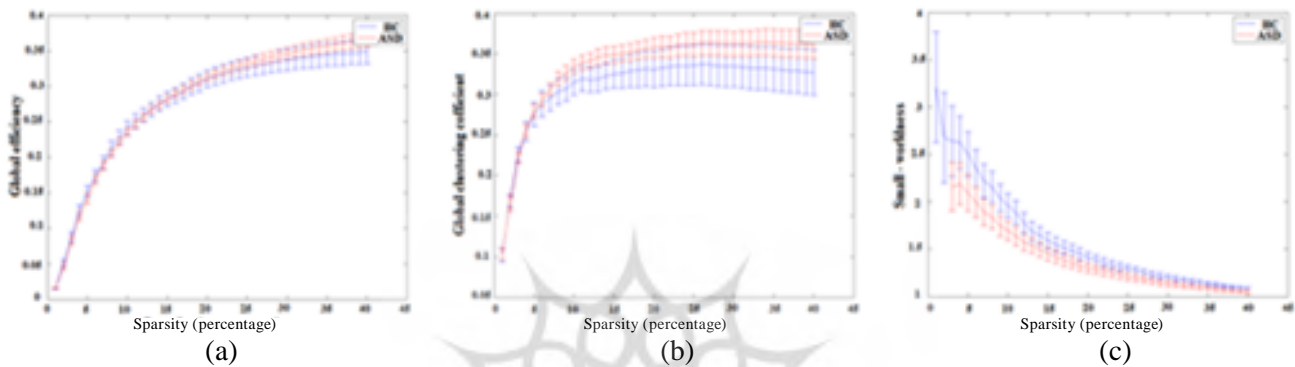


شکل ۲. طراحی مدل مطالعه تا مرحله پایانی تمایز افراد اسپرگر و کنترل

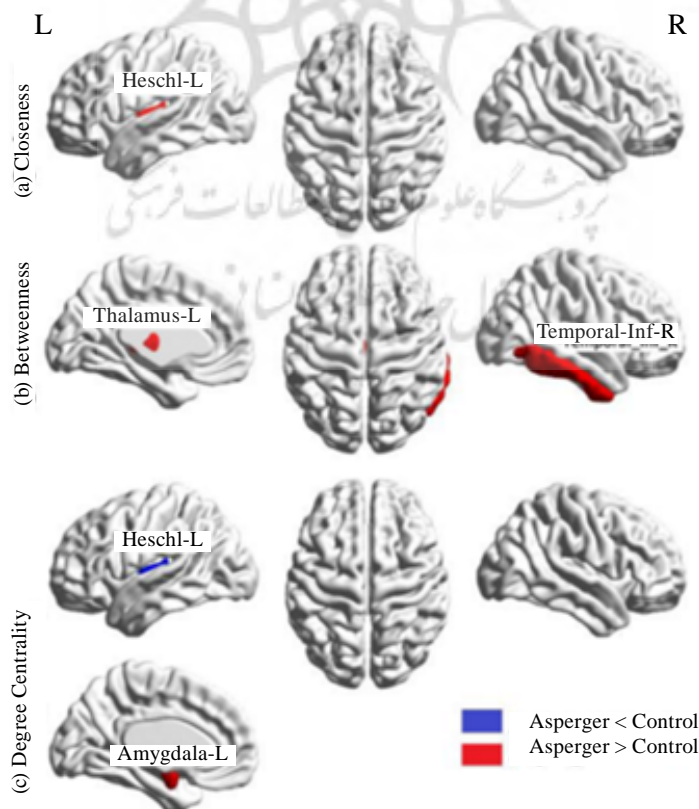
یافته‌ها

مقایسه بین دو گروه اسپرگر و سالم تفاوت معناداری از نظر شاخص سراسری در ارتباط عملکردی نشان داد. این مقایسه با استفاده از ارتباط عملکردی در آستانه‌های متفاوت در یک بازه ۱۰-۴۰ درصد یال‌های شبکه عملکردی مغز صورت گرفته بود. گروه اسپرگر مقدار بزرگتری برای بازده عمومی، مقدار بزرگتری برای ضریب خوشه‌بندی سراسری و مقدار کوچکتری برای خاصیت دنیای کوچک نسبت به گروه سالم نشان داد، ولی این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند (شکل

۳). مرکزیت گره بین دو گروه دارای اختلاف معنادار بود و لذا به عنوان ویژگی‌ها برای طبقه‌بندی دو گروه استفاده شدند. گروه اسپرگر در مقایسه با گروه سالم در نیم کره چپ مغز در چهار ناحیه و در نیم کره راست مغز در یک ناحیه تفاوت داشت (شکل ۴). شاخص نزدیکی در ناحیه Heschl-L، شاخص میان‌گیری در نواحی Temporal-Inf-R و Thalamus-L و شاخص مرکزیت گره در نواحی Amygdala-L و Heschl-L بین دو گروه دارای اختلاف بود (شکل ۴).



شکل ۳. در این شکل قسمت (a)، (b)، (c) به ترتیب مقدار بازده عمومی (Global efficiency)، مقدار بالاتر ضریب خوشه‌بندی (Global efficiency)، مقدار پایین‌تر دنیای کوچک (Global efficiency) افراد با سندروم اسپرگر نسبت به افراد سالم برحسب درصدی از یال‌های شبکه مغزی از وزن پایین به بالا نشان می‌دهد ولی این تفاوت‌ها معنادار نیستند (به ترتیب $P=0/97$ ، $P=0/51$ ، $P=0/79$). خط قرمز اسپرگر_خط آبی: سالم



شکل ۴. نمایش تفاوت نواحی مختلف مغز بین افراد اسپرگر و کنترل با استفاده از نرم‌افزار Brain Net Viewer

مطالعه، جهت اطمینان از آموزش غیر ایستا داده برای دسته‌کننده‌ها و رسیدن به دقت واقعی ۵ مرتبه به ترتیب هر بار ۷ نفر به صورت اتفاقی به عنوان افراد تست برای دسته‌کننده‌ها انتخاب و آنها با سایر افراد آموزش می‌بینند و سپس میانگین دقت و انحراف از استاندارد طبقه‌بندی تعیین شد. جدول ۲ نتایج به دست آمده برای سه دسته‌کننده استفاده شده SVM، KNN و NB نشان می‌دهد.

تمایز افراد اسپرگر با افراد سالم بر اساس شاخص گره ارتباط عملکردی: بر اساس ارتباط عملکردی در ۱۱۶ ناحیه تفکیک شده مغز، ۵ ناحیه از نظر شاخص‌های نزدیکی گره، میان‌گیری گره و مرکزیت گره بین دو گروه اختلاف وجود داشت. لذا به عنوان ویژگی‌ها برای طبقه‌بندی استفاده شد (جدول ۲). نظر به استفاده روش K-fold cross validation برای تایید میانگین و به کارگیری $K=5$ در این

جدول ۲. نتایج دقت روش‌های دسته‌بندی مختلف استفاده شده بر حسب نوع و تعداد ویژگی‌ها

کلاسه‌بند	ماشین بردار پشتیبان	نزدیکترین همسایه	نایف بیز
مولفه مورد نظر	تعداد مولفه	میانگین \pm انحراف استاندارد	
مرکزیت بر اساس درجه	۱	۰/۶۴ \pm ۰/۲۵	۰/۶۰ \pm ۰/۲۶
مرکزیت بر اساس میزان بینابینی	۲	۰/۶۸ \pm ۰/۱۴	۰/۷۷ \pm ۰/۱۶
مرکزیت بر اساس نزدیکی	۲	۰/۷۴ \pm ۰/۲۰	۰/۷۵ \pm ۰/۱۸
کلیه پارامترهای بالا	۵	۰/۸۴ \pm ۰/۱۰	۰/۷۸ \pm ۰/۱۳

بحث

تفاوت معنادار بین دو گروه بود. بر اساس نتایج به دست آمده تفاوت معناداری از نظر شاخص سراسری بین دو گروه مشاهده نشد، ولی از نظر شاخص‌های محلی از قبیل درجه و بینابینی متعلق به گره‌ها تفاوت معناداری مشاهده شد که به عنوان ابزاری برای تمایز دو گروه استفاده گردید. نتایج این مطالعه نشان داد تنها با استفاده از ویژگی‌های محلی گراف می‌توان با دقت ۸۴ درصد افراد با سندرم اسپرگر را از افراد سالم شناسایی کرد. این نتایج می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که پارامترهای کلی درخت عملکردی مغز در اختلال اسپرگر به طور معنادار تغییر نمی‌یابند و تنها میزان شاخ و برگ آن است که در نقاطی معین تغییر یافته و موجب اختلالات رفتاری شناختی می‌گردد. این موضوع می‌تواند امیدواری ما را برای درمان پذیر بودن این اختلال به طور شایسته‌ای بهبود بدهد. زیرا در صورت تغییرات کلی سیستم عملکردی تنظیم مجدد آن با روش‌های دارویی، تحریکی، یا تمرینی کار بسیار پیچیده‌ای خواهد بود ولی تمرکز بر کاهش یا افزایش فعالیت‌های محلی امری دور از انتظار نمی‌باشد. هرچند توجه به این نکته ضروری است که این مطالعه از محدودیت‌هایی برخوردار بوده است، به طور مثال، تحلیل داده‌ها با استفاده از نظریه گراف همواره وابستگی به تعداد گره‌ها و به تعبیری به قدرت تفکیک مدل دارد. لذا در این مدل با استفاده از مرجع

مطالعات زیادی در خصوص اختلالات رفتاری، شناختی و تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در سندرم اسپرگر صورت پذیرفته است که رفتارهای تکراری و وسواس گونه به همراه رفتارهای ارتباطی و هیجانی-اجتماعی متفاوت، رشد غیرمنظم حرکتی و زبان گشودن دیرتر از موعد، از بارزترین مشخصه‌های این اختلال می‌باشد. بی‌شک درک بهتر این اختلال با بررسی تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در این اختلال میسر خواهد شد که شواهدی همچون کاهش ماده خاکستری در قسمت‌های متعدد از قبیل قشر پیشانی، آهیانه‌ای، پس‌سری و آمیگدال، هیپوکامپ، تالاموس در مطالعات قبل گزارش شده است (۲۴). علاوه بر تغییرات ساختاری، مواردی چون فعالیت‌های غیرمعمول مخچه، قشر پیشانی و آهیانه‌ای نیز گزارش شده‌اند که به نقش تاثیرگذار جنسیت نیز بر این تفاوت‌ها تاکید شده است (۲۴). با در نظر گرفتن این نکته که مغز سیستمی پیچیده است و توجه به این نکته که رفتار هر یک اجزای آن می‌تواند بر رفتار کلی آن تاثیر بگذارد ولی رفتار کلی جمع خطی رفتار اجزا نمی‌باشد (۱۹)، مطالعه حاضر صورت پذیرفت. در این مطالعه از نظریه گراف برای تحلیل تصاویر عملکردی مغز در حالت استراحت برای مقایسه شبکه‌های مغزی بین دو گروه اسپرگر و سالم استفاده شد که نتایج حاصل حاکی از

خودکار این اختلال بهره برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله با حمایت پژوهشکده علوم شناختی و مغز دانشگاه شهید بهشتی به انجام رسیده است. از آقای دکتر حمیدرضا پوراعتماد جهت راهنمایی‌های علمی و معنوی، آقای مجید صابری جهت مساعدت در امور مربوط به سرور محاسباتی و خانم صادقی جهت گردآوری و پردازش اولیه داده‌ها، تشکر و قدردانی می‌شود.

AAL که مغز را به ۱۱۶ ناحیه تفکیک کرده، سعی شد که تا حدودی این وابستگی را از بین ببرد ولی در عمل هیچ استاندارد طلایی برای تفکیک‌سازی مغز تعیین نشده است (۲۸).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که مشخصه‌های محلی شبکه عملکردی مغز در حالت استراحت می‌تواند ابزار مناسبی برای نمایش تفاوت‌های موجود بین دو گروه اسپرگر و سالم باشد که می‌توان از آنها در شناسایی

References

- Frith U. Autism and Asperger's syndrome. Cambridge:Cambridge University Press;1991. pp. 37-92.
- Mueller S, Keeser D, Samson AC, Kirsch V, Blautzik J, Grothe M, et al. Convergent findings of altered functional and structural brain connectivity in individuals with high functioning autism: A multimodal MRI study. *PloS One*. 2013;8(6):e67329.
- Clarke J, Van Amerom G. Asperger's syndrome: differences between parents' understanding and those diagnosed. *Social Work in Health Care*. 2008;46(3):85-106.
- Baron-Cohen S. Is Asperger syndrome/high-functioning autism necessarily a disability?. *Development and Psychopathology*. 2000;12(3):489-500.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition:DSM-5®. Arlington VA:American Psychiatric Pub;2013.
- Ecker C, Ginestet C, Feng Y, Johnston P, Lombardo MV, Lai MC, et al. Brain surface anatomy in adults with autism: The relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):59-70.
- Raff MC. Defining cell-surface antigenic markers for mouse T and B cells. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:559.
- Oller DK, Niyogi P, Gray S, Richards JA, Gilkerson J, Xu D, et al. Automated vocal analysis of naturalistic recordings from children with autism, language delay, and typical development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(30):13354-13359.
- Hashemi J, Tepper M, Vallin Spina T, Esler A, Morellas V, Papanikolopoulos N, et al. Computer vision tools for low-cost and noninvasive measurement of autism-related behaviors in infants. *Autism Research and Treatment*. 2014;2014:935686 .
- Smith SM, Beckmann CF, Ramnani N, Woolrich MW, Bannister PR, Jenkinson M,. Variability in fMRI: A re-examination of inter-session differences. *Human Brain Mapping*. 2005;24(3):248-257.
- Zuo XN, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: Test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage*. 2010;49(3):2163-2177.
- Kristo G, Rutten GJ, Raemaekers M, De Gelder B, Rombouts SA, Ramsey NF. Task and task-free FMRI reproducibility comparison for motor network identification. *Human Brain Mapping*. 2014;35(1):340-352.
- Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR, et al. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011;23(12):4022-4037.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(3):186-198.
- Tymofiyeva O, Ziv E, Barkovich AJ, Hess CP, Xu D. Brain without anatomy: Construction and comparison of ful-

- ly network-driven structural mri connectomes. *PloS One*. 2014;9(5):e96196.
16. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23(Supl):208-219.
17. Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*. 1996;29(3):162-173.
18. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-289.
19. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010;52(3):1059-1069.
20. Wen W, Zhu W, He Y, Kochan NA, Reppermund S, Slavin MJ, et al. Discrete neuroanatomical networks are associated with specific cognitive abilities in old age. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(4):1204-1212.
21. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*. 2011;21(9):2147-2157.
22. Zhang Z, Liao W, Zuo XN, Wang Z, Yuan C, Jiao Q, et al. Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks. *PLoS One*. 2011;6(12):e28817.
23. Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cerebral Cortex*. 2009;19(3):524-536.
24. Sadeghi M, Khosrowabadi R, Bakouie F, Mahdavi H, Es-lahchi C, Pouretamad H. Screening of autism based on task-free fMRI using graph theoretical approach. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017;263:48-56.
25. Cristianini N, Shawe-Taylor J. An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods. Cambridge:Cambridge University Press;2000.
26. Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1967;13(1):21-27.
27. Hand DJ, Yu K. Idiot's Bayes—not so stupid after all?. *International Statistical Review*. 2001;69(3):385-398.
28. Wig GS, Schlaggar BL, Petersen SE. Concepts and principles in the analysis of brain networks. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1224(1):126-146.