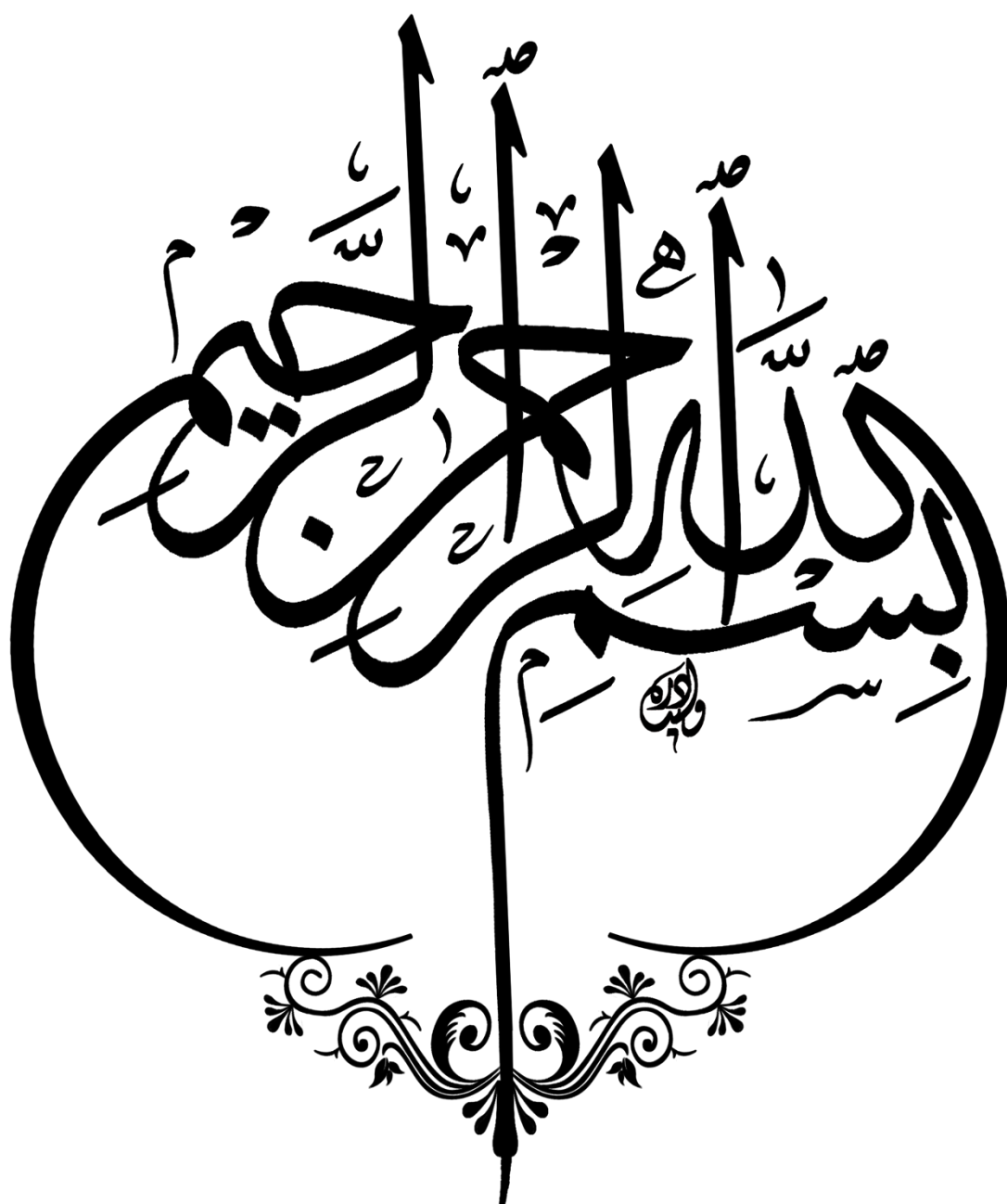






دانشکده مهندسی برق

رشته مهندسی برق گرایش مخابرات سیستم

پایان نامه کارشناسی ارشد

شناسایی بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های fMRI مبتنی بر شبکه‌های عمیق

نگارنده:

علی بقایری

استاد راهنما:

دکتر حسین خسروی

بهمن ۱۴۰۰

تقديم به

آنان که محبتشان بی مزد، دعایشان بی منت و حمایتشان همیشگی است

پر حسّی نازیرم و مادر دلسوزم

پاسکزاری...

پاس یکران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش متفکرمان نمود و خوشه چینی علم و معرفت را روزی مان ساخت و درود و ارادت فراوان به درگاه فزاینده

و پیروان خرد و تجربه.

در محارث این پیمان نامه پیش از همه ستایش کر کوشش های همه آموزگاران خویش از آغاز تا امروز می باشم، که نه تنها دانش خود را به من آموختند که سبب رانیز به هر چند وارثان در

وصف شان قاصد و قلم در خطان باطل است؛ با دافره لطفشان با خدای قادر است. مراتب پاس خود را تقدیم می کنم به استاد راهنمای ارجمند، جناب آقای دکتر حسین خسروی که

با راهنمایی ها و نکته سنجی ها و نگاه دقیق و موثق فائز شان راه را به اینجانب شناسانیده و با شکلیابی فراوانی که در جریان محارث پیمان نامه از خود نشان دادند به من فرصت آزمون راه های

کوناگون تاریدن به سر منزل مقصود را عطا کردند. و در پیمان از خانواده عزیزم که با تحمل و بردباری، بستری مساعد جهت ادامه تحصیل و انجام این پژوهش را برایم مهیا نمودند کمال تشکر

و امتنان را دارم.

تعهدنامه

اینجانب **علی بقایری** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته مخابرات سیستم دانشکده برق و رباتیک دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه با موضوع **شناسایی بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های**

fMRI مبتنی بر شبکه‌های عمیق تحت راهنمایی دکتر حسین خسروی متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام **دانشگاه صنعتی شاهرود** و یا **Shahrood University of Technology** به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آن‌ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ:

امضا دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات، مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم‌افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

بیماری آلزایمر یک بیماری زوال عصبی پیش‌رونده است که باعث ایجاد اختلال در فعالیت‌های شناختی و از دست رفتن حافظه می‌شود. اگرچه تاکنون روش شناخته شده‌ای برای درمان بیماری آلزایمر ارائه نشده است ولی می‌توان با تشخیص زودهنگام این بیماری به‌ویژه در مراحل اولیه، نقش بسزایی در کنترل و پیشرفت آن داشت. یکی از روش‌های شناسایی بیماری آلزایمر بررسی عملکرد نواحی مغز با استفاده از روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی (fMRI) است. با تجزیه و تحلیل داده‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، می‌توان عملکرد هر ناحیه از مغز را اندازه‌گیری کرد.

در این پایان‌نامه، تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI با استفاده از رویکرد مبتنی بر شبکه‌های عصبی همگشتی به منظور شناسایی بیماری آلزایمر ارائه شده است. بدین منظور تصاویر fMRI در سه گروه مربوط به افراد سالم، افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، افراد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه از پایگاه داده ADNI جمع‌آوری شده است. پس از جمع‌آوری و پیش‌پردازش تصاویر fMRI، یک مدل شبکه عصبی همگشتی دو بعدی جهت تفکیک و طبقه‌بندی دو کلاسه طراحی و بر روی مجموعه داده‌های جمع‌آوری شده آموزش داده می‌شود. از معیار دقت جهت بررسی عملکرد روش پیشنهادی استفاده شده است. در نهایت دقت مدل پیشنهادی جهت تفکیک افراد مبتلا به بیماری اختلال خفیف شناختی اولیه از افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری آلزایمر به ترتیب ۷۴/۳ و ۷۸/۷۸ گزارش شده است.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، فعالیت‌های شناختی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی،

شبکه عصبی همگشتی، بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه.

فهرست

۱- فصل اول: مقدمه	۱
۱-۱- مقدمه	۲
۱-۲- بیان مسئله	۳
۱-۳- اهداف پایان نامه	۴
۱-۴- ساختار پایان نامه	۴
۲- فصل دوم: بحث نظری	۷
۲-۱- مقدمه	۸
۲-۲- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی	۸
۲-۳- نحوه‌ی تشکیل تصویر از روی سیگنال	۱۲
۲-۴- حالت استراحت و رابطه آن با بیماری آلزایمر	۱۴
۲-۴-۱- بیماری آلزایمر	۱۴
۲-۴-۲- حالت استراحت	۱۴
۲-۵- انواع تحلیل داده‌های fMRI	۱۵
۲-۵-۱- تحلیل آماری	۱۵
۲-۵-۲- یادگیری عمیق	۱۵
۲-۵-۳- آموزش شبکه‌های عصبی	۱۹
۲-۶- جمع‌بندی	۲۱

۲۳	۳- فصل سوم: مروری بر کارهای گذشته.....
۲۴	۳-۱- مقدمه.....
۲۴	۳-۲- روش‌های مختلف آنالیز داده‌های fMRI حالت استراحت.....
۲۴	۳-۲-۱- روش مبتنی بر دانه.....
۲۵	۳-۲-۲- روش آنالیز اجزای مستقل.....
۲۶	۳-۲-۳- آنالیز گراف.....
۲۷	۳-۲-۴- روش‌های یادگیری عمیق.....
۳۱	۳-۳- نتیجه‌گیری.....
۳۳	۴- فصل چهارم: روش پیشنهادی پژوهش.....
۳۴	۴-۱- مقدمه.....
۳۴	۴-۲- پایگاه داده.....
۳۴	۴-۲-۱- جمع‌آوری و دریافت داده‌ها.....
۳۵	۴-۳- پیش پردازش داده‌ها.....
۳۵	۴-۳-۱- اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها.....
۳۶	۴-۳-۲- اصلاح حرکت سر.....
۳۸	۴-۳-۳- هم‌مرجع سازی.....
۳۹	۴-۳-۴- نرمال سازی مکانی.....
۳۹	۴-۳-۵- هموارسازی مکانی.....

- ۴-۴- ساختار شبکه‌های عصبی پیشنهادی ۴۰
- ۴-۴-۱- شبکه عصبی همگشتی سه‌بعدی ۴۰
- ۴-۴-۲- ساختار شبکه عصبی همگشتی دوبعدی آزمایشی ۴۱
- ۴-۴-۳- مدل شبکه عصبی پیشنهادی پایان‌نامه ۴۲
- ۴-۵- نتیجه‌گیری ۴۴
- ۵- فصل پنجم: ارزیابی‌های پژوهش ۴۵
- ۵-۱- مقدمه ۴۶
- ۵-۲- پیش‌پردازش داده‌ها ۴۶
- ۵-۲-۱- اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها ۴۶
- ۵-۲-۲- اصلاح حرکت سر ۴۷
- ۵-۲-۳- هم‌مرجع‌سازی ۴۷
- ۵-۲-۴- نرمال‌سازی مکانی ۴۸
- ۵-۲-۵- هموارسازی مکانی ۴۹
- ۵-۳- بررسی عملکرد شبکه عصبی پیشنهادی ۴۹
- ۵-۳-۱- بررسی عملکرد شبکه در جداسازی افراد مبتلا به AD از EMCI ۵۰
- ۵-۳-۲- بررسی عملکرد شبکه در جداسازی افراد مبتلا به EMCI از افراد NC ۵۱
- ۵-۴- نتیجه‌گیری ۵۲
- ۶- فصل ششم: نتیجه‌گیری و پیشنهاد ۵۳

۵۴ ۱-۶- مقدمه

۵۴ ۲-۶- نتیجه گیری

۵۵ ۳-۶- پیشنهادات

۵۶ ۷- منابع

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ نواحی مربوط به حافظه تحت تاثیر بیماری آلزایمر ۳
- شکل ۱-۲ یک اتم تک هسته با بار الکتریکی مثبت ۸
- شکل ۲-۲ جهت چرخش اتم‌های هیدورژن. (الف): بدون میدان مغناطیسی یکنواخت (ب): تحت تاثیر میدان مغناطیسی ۹
- شکل ۳-۲ چرخش اتم‌های هیدورژن. (الف): قبل از اعمال پالس فرکانس رادیویی. (ب) بعد از اعمال پالس فرکانس رادیویی ۹
- شکل ۴-۲ انواع کنتراست‌های مختلف در تصویربرداری fMRI الف: تصاویر نشان‌دهنده چگالی پروتون ب: تصاویر با وزن T2. ج: تصاویر با وزن T1. د: عدم وجود تصویر ۱۰
- شکل ۵-۲ الف: تصاویر عملکردی. ب: تصویر ساختاری ۱۱
- شکل ۶-۲ تابع پاسخ همودینامیکی وابسته به سطح اکسیژن خون به هنگام یک فعالیت عصبی ۱۲
- شکل ۷-۲ (الف) ساختار سه‌بعدی تصاویر مغزی. (ب) چگالی پروتون‌های موجود در یک برش مغزی ۱۲
- شکل ۸-۲ تشکیل تصویر از سیگنال fMRI. (الف) فضای k و (ب) فضای مکانی تصویر ۱۳
- شکل ۹-۲ عمل همگشت بر روی تصویر ۱۷
- شکل ۱۰-۲ خروجی لایه max pooling ۱۸
- شکل ۱۱-۲ average pooling ۱۹
- شکل ۱-۳ ارتباط عملکردی ناحیه هیپوکامپ با سایر نواحی مغز بر اساس میزان شدت سیگنال دریافتی (لکه‌های قرمز رنگ) از وکسل‌ها، الف: در افراد سالم ب: در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر ۲۵
- شکل ۲-۳ فعال بودن همزمان شبکه حالت پایه ۲۶
- شکل ۳-۳ ساختار شبکه Le_Net-5 برای پردازش داده‌های fMRI ۲۸

- شکل ۳-۴: معماری شبکه (CCNN) پیشنهادی جهت تفکیک مراحل مختلف بیماری اختلالات خفیف شناختی بر اساس ماتریس اتصالات عملکردی ۲۹
- شکل ۳-۵: معماری شبکه پیشنهادی (C3d-LSM) ۳۰
- شکل ۴-۱: قسمت بالای شکل (قبل از اصلاح سری زمانی)، پاسخ همودینامیکی تک تک برش‌ها در مقاطع زمانی مختلف ثبت شده است. قسمت پایین شکل (پس از اصلاح سری زمانی) ثبت همزمان پاسخ همودینامیکی برش‌های مغزی. ۳۶
- شکل ۴-۲: حرکت سر در فضای ۳ بعدی را می‌توان با استفاده از ۶ پارامتر حرکتی شامل ۳ پارامتر انتقالی و ۳ پارامتر دورانی اندازه‌گیری و اصلاح کرد. ۳۸
- شکل ۴-۳: هم‌مرجع سازی تصاویر عملکردی با تصاویر ساختاری ۳۸
- شکل ۴-۴: مدل شبکه عصبی سه‌بعدی پیشنهادی ۴۰
- شکل ۴-۵: مدل شبکه عصبی دو بعدی ۴۲
- شکل ۴-۶: ساختار شبکه عصبی دوبعدی پیشنهادی ۴۲
- شکل ۵-۱: نمایش خروجی مرحله اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) عرضی، (ج) سهمی ۴۶
- شکل ۵-۲: خروجی مرحله اصلاح حرکت سر برای یک نمونه داده fMRI. (الف): میزان جابجایی سر در راستای ۳ محور x, y, z . (ب): میزان چرخش حرکت سر حول سه محور اصلی x, y, z ۴۷
- شکل ۵-۳: هم‌مرجع سازی تصاویر عملکردی روی تصویر ساختاری. مختصات انتخاب شده در تصویر ساختاری با تصویر عملکردی یکسان است. (الف) تصویر ساختاری، (ب) تصویر عملکردی ۴۸
- شکل ۵-۴: نمایش خروجی مرحله نرمال سازی تصاویر هم‌مرجع سازی شده بر فضای استاندارد SPM99 به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) سهمی، (ج) عرضی ۴۸
- شکل ۵-۵: نمایش خروجی مرحله هموار سازی مکانی برای یک نمونه داده به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) سهمی، (ج) عرضی. (د) نمایش کرنل گوسین ۴۹

شکل ۵-۶ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه

۵۰ (AD_EMCI)

شکل ۵-۷ روند تابع هزینه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه

۵۰ (AD_EMCI)

شکل ۵-۸ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آزمایش دو گروه

۵۱ (AD_EMCI)

شکل ۵-۹ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه

۵۱ (NC_EMCI)

شکل ۵-۱۰ روند تابع هزینه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه

۵۲ (NC_EMCI)

شکل ۵-۱۱ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آزمایش دو گروه

۵۲ (NC_EMCI)

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۳ مقایسه مدل پیشنهاد شده با سایر روش‌های آزمایش شده در مطالعه ۳۰

جدول ۱-۴ جزئیات ساختار مدل شبکه عصبی پیشنهادی ۴۳

فهرست علائم اختصاری

AD	Alzheimer's Disease
EMCI	Early Mild Cognitive Impairment
LMCI	Late Mild Cognitive Impairment
MCI	Mild Cognitive Impairment
NC	Normal Control
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
MRI	Magnetic Resonance Imaging
AI	Artificial Intelligence
HRF	Hemodynamic Response Function
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
SNR	Signal-to-noise ratio
CNN	Convolutional Neural Network
relu	rectified linear unit
DL	Deep Learning
EPI	Echo-planar imaging
M	Momentum
SGD	Stochastic Gradient Descent
TR	Repetition Time
TE	Time to Echo
DMN	Default Mode Network
ICA	Independent Component Analysis
LSTM	Long short term memory
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
PET	Positron Emission Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
MNI	Montreal Neurological Institute
GPU	Graphics Processing Unit
FWHM	Full width at half maximum

فصل اول:

مقدمه

مغز انسان یک شبکه عملکردی پیچیده متشکل از یک سری نواحی به هم پیوسته است [۱]. از اهداف مطالعات در حوزه علوم اعصاب شناختی^۱ بررسی عملکرد نواحی مختلف این شبکه به منظور درک فعالیت‌های شناختی^۲ و شناسایی بیماری‌های مرتبط با آن است. در واقع فعالیت‌های شناختی به توانایی فرد در انجام یکسری فعالیت‌های ذهنی از جمله یادگیری اطلاعات جدید، حافظه، گفتار، ادراک، اشاره دارد. افزایش سن و بیماری، ممکن است باعث اختلال در عملکرد فعالیت‌های شناختی از جمله از دست رفتن حافظه شود.

در پژوهش‌های پیشین نشان داده شده است که محل ذخیره‌سازی حافظه محدود به ناحیه خاصی از مغز نمی‌شود. ولی برخی نواحی از جمله هیپوکامپوس^۳، قشر درون بینی^۴، پیش‌گوه^۵، قشر کمربندی مغز^۶، آمیگدال^۷، قشر اطراف بینی^۸ و ناحیه زانویی مغز^۹ نقش اساسی در عملکرد حافظه دارند (شکل ۱-۱). همچنین مطالعات نشان داده است که بیماری آلزایمر با از بین بردن سلول‌های عصبی برخی از نواحی مرتبط با حافظه باعث ایجاد اختلال در عملکرد فعالیت‌های شناختی می‌شود [۲]. تشخیص به‌موقع این بیماری در مراقبت از بیمار به‌ویژه در مراحل اولیه نقش بسزایی در کنترل و پیشرفت آن دارد. از این جهت محققان در تلاش‌اند عملکرد نواحی از مغز که در ارتباط با بیماری آلزایمر دچار اختلال می‌شوند را در مراحل اولیه شناسایی کنند. یک رویکرد مناسب بررسی عملکرد مغز از روی تصاویر روزنانس مغناطیسی عملکردی با استفاده از روش‌های مبتنی بر یادگیری عمیق است.

^۱ Cognitive neuroscience

^۲ Cognitive skills

^۳ Hippocampus

^۴ Entorhinal cortex

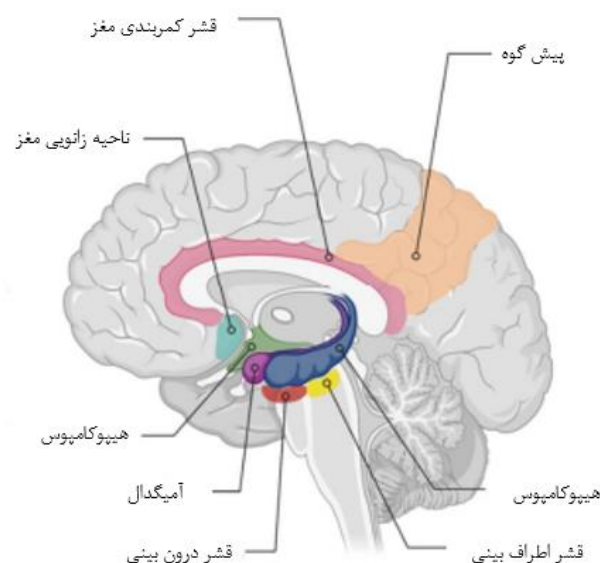
^۵ Precuneus

^۶ Cingulate cortex

^۷ Amygdala

^۸ Perirhinal cortex

^۹ Subgenual area



شکل ۱-۱ نواحی مربوط به حافظه تحت تاثیر بیماری آلزایمر [۲]

۱-۲- بیان مسئله

بیماری آلزایمر یک بیماری زوال عصبی پیش‌رونده است. مطالعات نشان داده است که اختلالات شناختی^۱ ناشی از این بیماری ممکن است یک دهه قبل از شروع علائم بالینی آغاز شود [۳]. بنابراین اکثر بیماران در مراحل اولیه از این بیماری در طب بالینی ناشناخته می‌مانند. یک رویکرد موثر در زمینه شناسایی این بیماری، بررسی دقیق تغییرات در عملکرد نواحی مختلف مغزی با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی^۲ است [۴].

نکته قابل توجه این است که شناسایی و طبقه‌بندی مراحل مختلف بیماری آلزایمر با استفاده از تصاویر رزونانس مغناطیسی عملکردی، نیازمند روشی بسیار دقیق جهت استخراج ویژگی از این تصاویر است. استفاده از روش‌های یادگیری عمیق به دلیل استخراج خودکار ویژگی رویکردی مناسب در پیش‌برد این نوع مطالعات است [۵]. مدل‌هایی مانند شبکه‌های عصبی همگشتی سه‌بعدی در زمینه شناسایی و طبقه‌بندی این بیماری به موفقیت‌های بزرگی رسیده‌اند [۶].

^۱ Cognitive disorder

^۲ Functional magnetic resonance imaging

در پژوهش پیش رو نیز رویکردی بر مبنای شبکه‌های عصبی همگشتی به منظور شناسایی و طبقه‌بندی مراحل مختلف بیماری آلزایمر ارائه می‌شود. در این پایان‌نامه برای آموزش و ارزیابی مدل پیشنهادی، مجموعه از داده‌های fMRI از ۳ گروه مختلف شامل: افراد سالم، بیماران مبتلا به آلزایمر و افراد دچار اختلال شناختی خفیف اولیه^۱ جمع‌آوری شده و مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۳-۱- اهداف پایان‌نامه

هدف اصلی از انجام این پژوهش، استفاده از هوش مصنوعی^۲ در حوزه علوم اعصاب شناختی جهت شناسایی زودهنگام بیماری آلزایمر است. لذا برآنیم مدلی بر اساس شبکه‌های عصبی عمیق طراحی کنیم که بتواند مراحل اولیه این بیماری را از مرحله نهایی آن شناسایی و تفکیک کند.

۴-۱- ساختار پایان‌نامه

تاکنون در این فصل، مقدمه و کلیاتی از اهداف انجام این پایان‌نامه بیان شد. در ادامه در فصل دوم از این پایان‌نامه برخی مفاهیم و تئوری‌های لازم که در بخش‌های مختلف این پژوهش استفاده شده است ارائه خواهد شد.

در فصل سوم ابتدا روش‌های مختلف تحلیل داده‌های fMRI حالت استراحت بیان می‌شود. سپس مروری بر برخی از مهمترین مطالعات انجام شده در بکارگیری این روش‌ها به منظور شناسایی بیماری آلزایمر خواهیم داشت و در نهایت پس از بررسی مطالعات انجام شده نشان می‌دهیم که شبکه‌های عصبی عمیق رویکردی مناسب جهت شناسایی بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های fMRI محسوب می‌شوند.

^۱ Early Mild Cognitive Impairment

^۲ Artificial Intelligence

در فصل چهارم روش پیشنهادی این پژوهش در بخش‌های مختلف به طور مفصل شرح داده می‌شود. همچنین در فصل پنجم نتایج هر مرحله از رویکرد پیشنهادی این پژوهش ارائه خواهد شد. در نهایت در فصل ششم نتیجه‌گیری نهایی انجام می‌شود سپس پیشنهاداتی جهت ادامه کار ارائه خواهد شد.

فصل دوم:

مباحث نظری

۲-۱- مقدمه

در این فصل مفاهیم و تئوری‌های لازم جهت درک روش‌های بکاربرده شده در این پژوهش بیان می‌شود. این مفاهیم شامل روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، نحوه تشکیل تصاویر از روی سیگنال fMRI، روش‌های مختلف تحلیل داده‌های fMRI، آموزش شبکه‌های عصبی و همچنین روش یادگیری عمیق می‌شود.

۲-۲- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی

روش‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی بر مجموعه‌ای از اصول علم فیزیک استوار است. یک اتم تک هسته را می‌توان به عنوان یک کره با بار الکتریکی مثبت که همواره در حال چرخش است در نظر گرفت (شکل ۱-۲). در عمل نمی‌توان گشتاور زاویه‌ای حاصل از چرخش یک اتم را به تنهایی توسط دستگاه MRI^۱ اندازه‌گیری کرد، از این رو شبکه‌ای از اتم‌ها با بار الکتریکی مثبت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

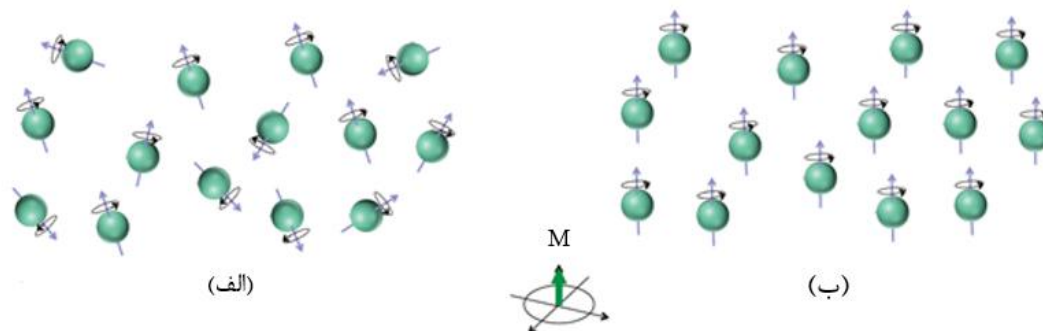


شکل ۱-۲ یک اتم تک هسته با بار الکتریکی مثبت [۷]

هنگامی شخص در دستگاه MRI قرار می‌گیرد اتم‌های هیدروژن موجود در خون (شبکه‌ای با بار الکتریکی مثبت) تحت تاثیر میدان مغناطیسی یکنواخت تولید شده توسط دستگاه، با یک فرکانس زاویه‌ای اما با فاز متفاوت شروع به چرخش می‌کنند (شکل ۲-۲). چرخش اتم‌ها باعث به وجود آمدن

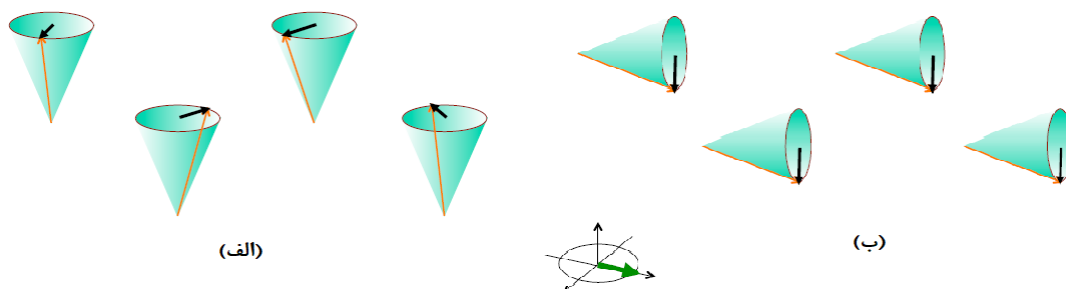
^۱ Magnetic resonance imaging

گشتاور زاویه‌ای (M) همسو با میدان مغناطیسی می‌شود. گشتاور زاویه‌ای دارای دو مولفه یکی در جهت میدان مغناطیسی (گشتاور طولی) و دیگری عمود بر میدان مغناطیسی (گشتاور عرضی) است.



شکل ۲-۲ جهت چرخش اتم‌های هیدورژن. (الف): بدون میدان مغناطیسی یکنواخت (ب): تحت تاثیر میدان مغناطیسی [۷]

برای یکسان‌سازی فاز چرخش اتم‌های هیدورژن یک پالس الکترومغناطیسی^۱ در محدوده‌ی فرکانس رادیویی^۲ اعمال می‌شود. که باعث کاهش گشتاور طولی و به‌وجود آمدن یک گشتاور عرضی جدید می‌شود (شکل ۲-۳).



شکل ۳-۲ چرخش اتم‌های هیدورژن. (الف): قبل از اعمال پالس فرکانس رادیویی. (ب) بعد از اعمال پالس فرکانس رادیویی [۷]

بعد از حذف پالس فرکانس رادیویی سیستم به حالت تعادل خود برمی‌گردد، گشتاور عرضی توسط یک رابطه‌ی نمایی با ثابت زمانی T_2 شروع به ناپدید شدن می‌کند. این فرایند استراحت عرضی^۳ نامیده

^۱ Electromagnetic pulse

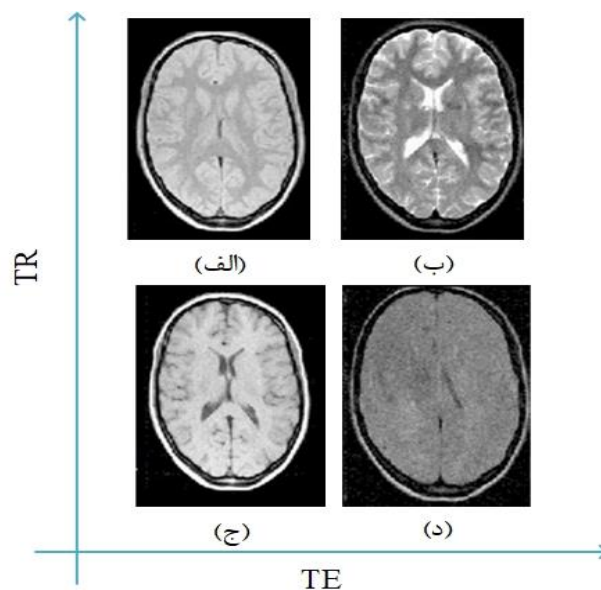
^۲ Radio frequency

^۳ Transverse rest

می‌شود. در سوی دیگر گشتاور طولی نیز با یک رابطه نمایی با ثابت زمانی T1 رفته رفته رشد کرده و به مقدار اولیه خود برمی‌گردد. این فرایند استراحت طولی^۱ نامیده می‌شود. طی بازگشت به حالت تعادل سیگنالی به وجود می‌آید که توسط سیم‌پیچ گیرنده^۲ دستگاه MRI قابل اندازه‌گیری است (رابطه ۱-۲).

$$M_0(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})(e^{-\frac{TE}{T_2}}) \quad (1-2)$$

در (رابطه ۱-۲) TR^۳ و TE^۴ هر دو از مشخصه‌های دستگاه MRI هستند که به ترتیب زمان ارسال هر پالس رادیویی و زمان ثبت سیگنال تولید شده طی بازگشت به حالت تعادل پس از اعمال پالس رادیویی تعریف می‌شوند. از این رو می‌توان با تنظیم TR و TE نوع پروتکل تصویربرداری را تنظیم کرد (شکل ۲-۴). در عمل برای ایجاد تصویر از میدان مغناطیسی گرادیان استفاده می‌شود که باعث کاهش زمان استراحت عرضی (T2) شده و به آن T2* می‌گویند.



شکل ۲-۴ انواع کنتراست‌های مختلف در تصویربرداری fMRI: الف: تصاویر نشان‌دهنده چگالی پروتون ب: تصاویر با وزن T2. ج: تصاویر با وزن T1. د: عدم وجود تصویر [۸]

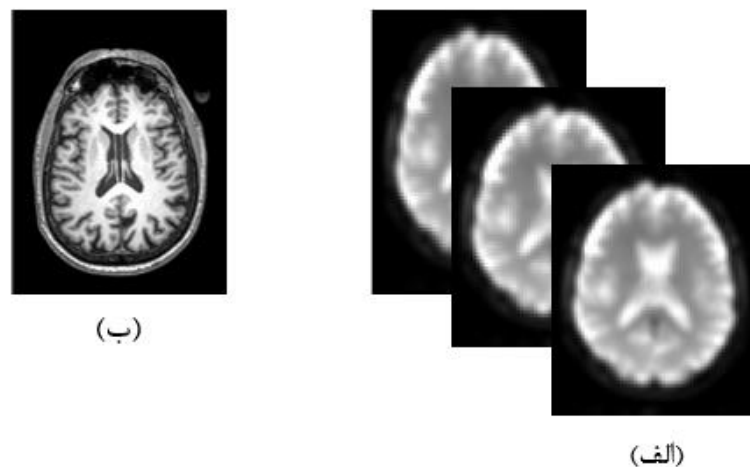
^۱ Longitudinal rest

^۲ Receiver coil

^۳ Repetition time

^۴ Echo time

اساس تصویربرداری MRI و fMRI یکسان است و توسط یک دستگاه انجام می‌شود. در تصویربرداری MRI یک تصویر ساختاری با وضوح مکانی بالا و با وزن T1 اخذ می‌شود در حالی که در تصویربرداری fMRI مجموعه‌ای از تصاویر عملکردی با فواصل زمانی یکسان با وزن $T2^*$ اخذ شده که دارای وضوح پایین‌تری نسبت به تصویر MRI هستند (شکل ۲-۵).



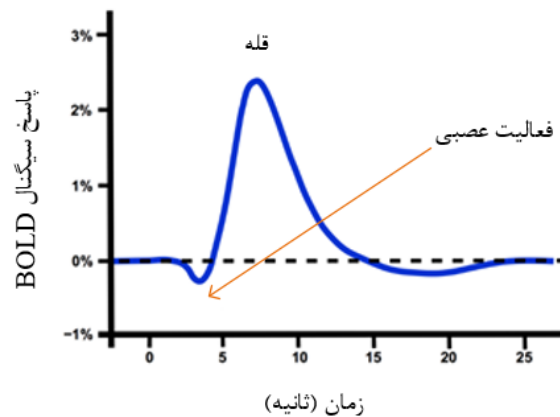
شکل ۲-۵ : الف: تصاویر عملکردی. ب: تصویر ساختاری

یکی از تغییراتی که به هنگام فعالیت عصبی در مغز رخ می‌دهد تغییر میزان سطح اکسیژن خون^۱ است. اندازه‌گیری این تغییرات اساس تصویربرداری fMRI است [۹]. به هنگام فعال شدن یک ناحیه از مغز میزان مصرف اکسیژن در آن ناحیه افزایش می‌یابد و طی مدت کوتاهی باعث کاهش فشار اکسیژن خون در آن ناحیه می‌شود، به دنبال آن خاصیت پارامغناطیسی در یک لحظه افزایش یافته، که باعث کاسته شدن شدت سیگنال HRF^2 می‌شود. بلافاصله برای جبران کاهش فشار اکسیژن خون در ناحیه فعال شده، جریان خون در آن ناحیه به سرعت افزایش می‌یابد؛ در نتیجه میزان اکسیژن خون زیاد شده که باعث کاهش شدید خاصیت پارامغناطیسی می‌شود و به دنبال آن شدت سیگنال HRF افزایش

^۱ Blood-oxygen-level-dependent

^۲ Hemodynamic Response Function

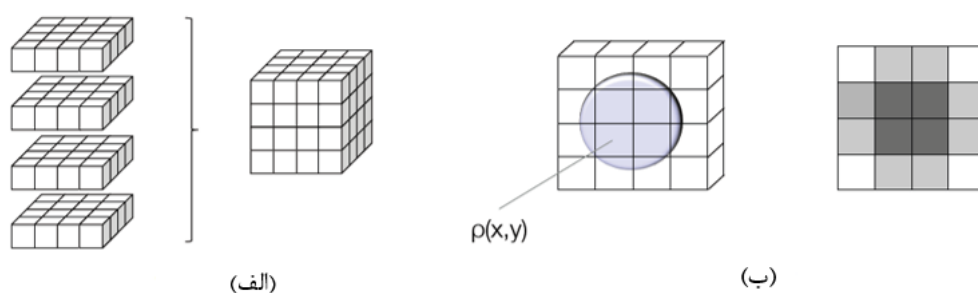
می‌یابد. سپس طی مدت زمان کوتاهی مجموعه به حالت تعادل اولیه خود برمی‌گردد. سیگنال HRF طی چنین فرایندی به فرم (شکل ۲-۶) خواهد بود.



شکل ۲-۶ تابع پاسخ همودینامیکی وابسته به سطح اکسیژن خون به هنگام یک فعالیت عصبی [۱۰]

۳-۲- نحوه‌ی تشکیل تصویر از روی سیگنال

تصاویر MRI و fMRI یک ساختار سه بعدی از مجموعه برش‌های دو بعدی هستند که پشت سر هم چیده شده‌اند. در صورتی که تعداد پروتون‌های هر وکسل از یک برش مغزی اندازه‌گیری شود می‌توان به تصویر خاکستری آن برش دسترسی پیدا کرد (شکل ۲-۷).



شکل ۲-۷ (الف) ساختار سه‌بعدی تصاویر مغزی. (ب) چگالی پروتون‌های موجود در یک برش مغزی

سیگنال اندازه‌گیری شده توسط کوئل‌های دریافتی حاوی اطلاعاتی از کل تعداد اتم‌های هیدروژن در تمامی برش‌های مغزی است (رابطه ۲-۲). در عمل از دومین میدان مغناطیسی دستگاه MRI تحت عنوان میدان مغناطیسی گرادیان استفاده می‌شود، که باعث به‌وجود آمدن یک غیریکنواختی در میدان

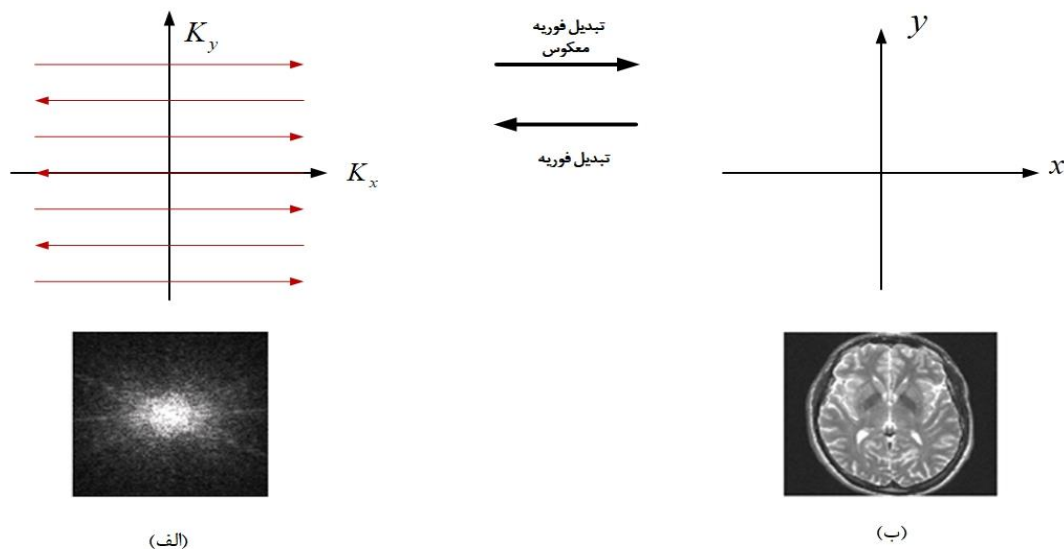
مغناطیسی ثابت تولد شده می‌شود، در نتیجه می‌توان سیگنال قسمت‌های مختلف مغز را اندازه‌گیری کرد (رابطه ۲-۳).

$$s(t) = \iint \rho(x, y) dx dy \quad (2-2)$$

$$s(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) e^{-i2\pi(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (3-2)$$

در واقع (رابطه ۲-۳) همان رابطه تبدیل فوریه است. پس در نهایت سیگنال دریافت شده از وکسل‌های^۱ مغز همان تبدیل فوریه تصویر fMRI است. بنابراین با اعمال تبدیل فوریه معکوس تصویر تشکیل شده به دست می‌آید (رابطه ۴-۲). این اندازه‌گیری در حوزه فرکانس بوده که در پروتکل تصویربرداری MRI به آن فضای K^2 گفته می‌شود (شکل ۸-۲).

$$\rho(x, y) = \iint s(k_x, k_y) e^{i2\pi(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y \quad (4-2)$$



شکل ۸-۲ تشکیل تصویر از سیگنال fMRI. (الف) فضای k و (ب) فضای مکانی تصویر [۱۱]

^۱ Voxel

^۲ K-space

۴-۲- حالت استراحت و رابطه آن با بیماری آلزایمر

۴-۲-۱- بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک بیماری زوال عصبی پیش‌رونده است که رایج‌ترین علامت ابتدایی این بیماری، اختلال در حافظه کوتاه‌مدت است. یکی از مشخصات این بیماری از بین رفتن سلول‌های عصبی در قشر مغز و برخی مناطق زیرقشری مغز است. نابودی این سلول‌ها منجر به آتروفی شدید در مناطق درگیر از جمله تخریب در لوب آهیانه، لوب گیجگاهی و بخش‌هایی از لوب پیشانی و قشر سینگولیت می‌شود [۱۲].

۴-۲-۲- حالت استراحت

یکی از روش‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، تصویربرداری در حالت استراحت^۱ است. هدف اصلی در این نوع تصویربرداری ارزیابی فعل و انفعالات نواحی مختلف مغز به هنگام حالت استراحت است [۱۳]. مطالعاتی که در این حوزه انجام شده است عدم فعالیت برخی از نواحی مغز را در پاسخ به یک وظیفه گزارش کرده‌اند. در واقع این نواحی از مغز بیشترین فعالیت و بالاترین مصرف اکسیژن را در حالت استراحت دارند. از جمله نواحی قابل تشخیص حالت استراحت می‌توان به شبکه حالت پایه مغز^۲ اشاره کرد. این شبکه شامل نواحی قشر سینگولیت خلفی، پرکونئوس، قشر میانی جلو مغز، و هیپوکامپوس است [۱۴] [۱۵].

نکته قابل توجه این است که بیماری آلزایمر تاثیر مستقیمی بر عملکرد نواحی شبکه حالت پایه می‌گذارد [۱۶] [۱۷]. بر این اساس fMRI حالت استراحت اختلالات قابل توجهی در فعالیت نواحی DMN در بیماران مبتلا به آلزایمر را شناسایی کرده است [۱۸]. برای مثال کاهش فعالیت نواحی لوب گیجگاهی میانی افراد در خطر ابتلا به بیماری به وسیله fMRI حالت استراحت مبتنی بر وظیفه مشاهده شده است [۱۹].

^۱ Resting state fMRI

^۲ Default mode network

۲-۵- انواع تحلیل داده‌های fMRI

۲-۵-۱- تحلیل آماری

هدف از تحلیل و آنالیز آماری داده‌های fMRI ایجاد تصویری از نواحی فعال مغز در پاسخ به یک تحریک خاص حسی-حرکتی است. در حالت کلی روش‌های تحلیل داده‌های fMRI به دو دسته اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند [۲۰]:

۱. روش‌های مبتنی بر مدل: در این دسته از روش‌ها، مغز به نواحی مختلفی تقسیم می‌شود. سپس با در نظر گرفتن یک مدل پیش‌فرض برای شبیه‌سازی تحریک، عملکرد نواحی مختلف مغز با ثبت سیگنال fMRI بررسی می‌شود. شباهت میان مدل پیش‌فرض و تصاویر fMRI حاصل از سیگنال ثبت شده، با روش‌های آماری مختلفی نظیر آنالیز همبستگی متقابل تعیین می‌شود [۲۱].

۲. روش‌های مبتنی بر داده: اساس کار این روش‌ها آنالیز و بررسی خود مجموعه داده‌های fMRI ثبت شده به منظور شناسایی و نحوه عملکرد نواحی فعال مغز است. از آنجایی که این روش‌ها نیازمند داشتن مدلی پیش‌فرض برای اخذ سیگنال fMRI نیستند روشی کارآمد در حوزه مطالعات fMRI حالت استراحت محسوب می‌شوند.

۲-۵-۲- یادگیری عمیق

یادگیری عمیق زیر مجموعه‌ای از روش‌های یادگیری ماشین، مبتنی بر شبکه‌های عصبی مصنوعی است که قابلیت یادگیری ویژگی از روی داده‌های خام را دارد. یادگیری ویژگی می‌تواند تحت نظارت^۱،

^۱ Supervised learning

بدون نظارت^۱ و یا نیمه نظارت^۲ شده باشد [۲۲]. معماری‌های مختلفِ روش‌های یادگیری عمیق از جمله شبکه‌های عصبی بازگشتی^۳ و شبکه‌های عصبی همگشتی^۴ عملکرد فوق العاده در زمینه‌هایی مانند تشخیص گفتار و آنالیز و طبقه‌بندی تصاویر پزشکی از خود نشان داده‌اند [۲۳]. از آن‌جا که استخراج ویژگی از داده‌ها در روش‌های یادگیری عمیق به صورت خودکار انجام می‌شود، بنابراین این روش‌ها می‌تواند به عنوان رویکردی مناسب در تحلیل داده‌های مختلف از جمله داده‌های fMRI در نظر گرفته شوند.

۲-۵-۲-۱- شبکه‌های عصبی همگشتی

شبکه‌های عصبی همگشتی کلاسی از شبکه‌های عصبی مصنوعی هستند که در زمینه‌های مختلفی همچون تشخیص و طبقه‌بندی تصاویر، تجزیه و تحلیل داده‌های حجیم مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آنجا که فرایند بهینه‌سازی فیلترها اعمال شده بر روی داده‌ها در شبکه‌های عصبی همگشتی به صورت خودکار انجام می‌شود این شبکه‌ها نیازمند پیش‌پردازش کمتری در قیاس با دیگر الگوریتم‌های سنتی طبقه‌بندی تصاویر هستند.

شبکه‌های عصبی همگشتی در واقع همان شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه بهبود یافته‌ای هستند که بجای استفاده از لایه کاملاً متصل از لایه همگشت در ساختار آن‌ها استفاده شده است. از مزایای اصلی استفاده از لایه همگشت نسبت به لایه کاملاً متصل، کاهش چشمگیر پارامترهای قابل یادگیری شبکه است. برای مثال اگر فیلتری به ابعاد $6 \times 5 \times 5$ با یک تصویر رنگی با ابعاد $32 \times 32 \times 3$ که شامل 3072 پارامتر برداری است کانوالو شود، خروجی تصویری به ابعاد $6 \times 28 \times 28$ با 4707 پارامتر برداری می‌شود. حال اگر بخواهیم شبکه‌ای با 3072 نورون در یک لایه و 4707 نورون در لایه دیگر داشته باشیم و همچنین از لایه کاملاً متصل برای پیاده‌سازی استفاده کنیم، اندازه ماتریس وزن شبکه

^۱ Unsupervised learning

^۲ Semi supervised

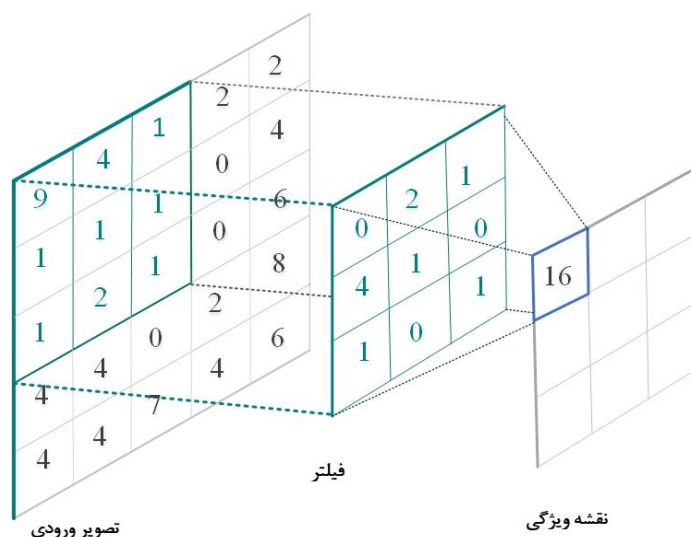
^۳ Recurrent neural networks

^۴ Convolutional neural networks

(4707×3072) می‌شود، یعنی شبکه حدوداً دارای ۱۴ میلیون پارامتر قابل یادگیری می‌شود. امروزه می‌توان چنین شبکه‌ای را آموزش داد ولی این تعداد پارامتر قابل یادگیری تنها برای یک تصویر کوچک بود. در سوی دیگر تعداد پارامترهای قابل یادگیری برای زمانی که شبکه از لایه همگشت استفاده می‌کند ۱۵۶ پارامتر می‌شود (۶ فیلتر هر فیلتر دارای ۲۶ پارامتر قابل یادگیری) که این تعداد پارامتر نسبت به حالت قبل بسیار اندک است.

ساختار کلی شبکه‌های عصبی از جمله شبکه‌های همگشتی متشکل از یک لایه ورودی، چندین لایه پنهان و یک لایه خروجی است. لایه‌های پنهان در شبکه‌های عصبی همگشتی را می‌توان به سه زیرلایه اصلی تقسیم کرد:

۱. لایه همگشت: اصلی‌ترین لایه سازنده شبکه‌های عصبی همگشتی است که شامل مجموعه‌ای از کرنل‌هایی با پارامترهایی آموزش‌پذیر است. عمل همگشت در این لایه، با ضرب نقطه‌ای کرنل در ماتریس ورودی لایه انجام می‌شود. همان‌طور که کرنل روی ماتریس ورودی لایه می‌لغزد، همگشت کرنل با هر بلوک از ماتریس ورودی، باعث تشکیل نقشه ویژگی در



شکل ۹-۲ عمل همگشت بر روی تصویر

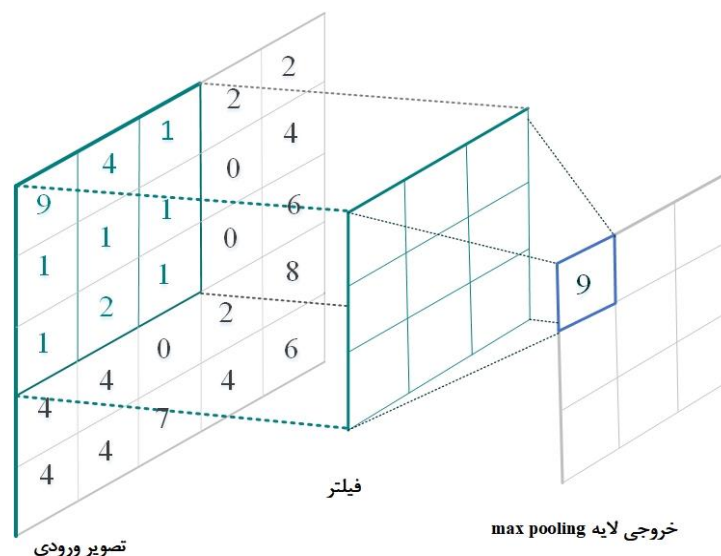
۲. لایه ادغام: هدف از لایه ادغام کاهش ابعاد ماتریس ورودی و خلاصه‌سازی ویژگی‌های اصلی

ماتریس است. به طور کلی دو نوع لایه ادغام وجود دارد.

- Max pooling: در این نوع ادغام بزرگترین مقدار از ناحیه‌ای که کرنل پوشانده است

انتخاب می‌شود. بنابراین خروجی یک نقشه‌ی ویژگی از برجسته‌ترین ویژگی‌های

ماتریس ورودی لایه است (شکل ۲-۱۰).

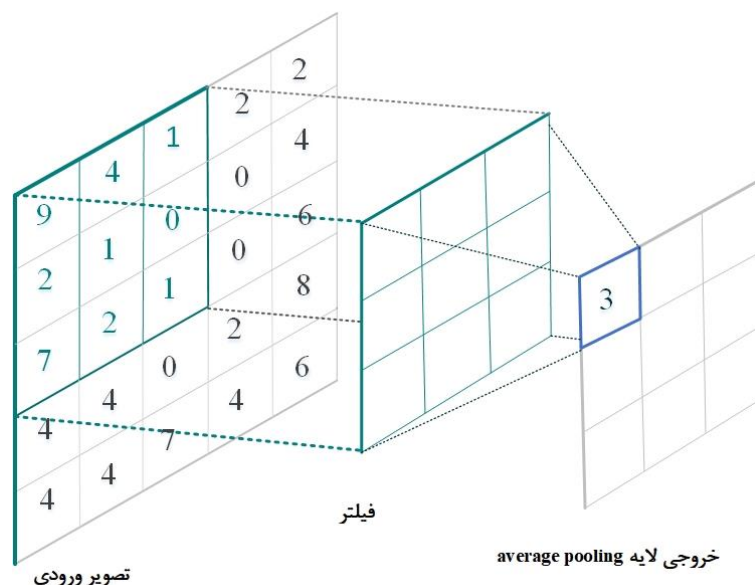


شکل ۲-۱۰ خروجی لایه max pooling

- Average pooling: این نوع ادغام میانگین ناحیه‌ای که کرنل روی آن قرار

گرفته است را محاسبه می‌کند در نتیجه خروجی میانگینی از ویژگی‌های

ماتریس ورودی لایه می‌شود (شکل ۲-۱۱).



شکل ۱۱-۲ average pooling

۳. لایه‌های کاملاً متصل: ساختار این لایه‌ها در واقع همان ساختار شبکه‌های عصبی پرسپترون چند لایه است که هر نورون از یک لایه به نورون‌های دیگر در لایه بعدی متصل می‌شود. هدف از این لایه طبقه‌بندی ویژگی‌های ماتریس ورودی به لایه است.

۲-۵-۳- آموزش شبکه‌های عصبی

منظور از آموزش شبکه، بهینه‌سازی پارامترهای شبکه است به گونه‌ای که داده‌های ورودی با دقت بیشتری به کلاس خروجی صحیح نگاشت داده شوند. در طی فرایند آموزش، پارامترهای آموزش‌پذیر شبکه با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌ساز نظیر گرادیان کاهشی به طور مکرر به‌روزرسانی می‌شوند تا در نهایت مقدار تابع هزینه^۱ تعریف شده برای شبکه به حداقل مقدار خود برسد.

^۱ Loss function

۲-۵-۳-۱- تابع هزینه

در شبکه عصبی تابع هزینه با کمی سازی تفاوت بین نتیجه مورد انتظار (y_i) و نتیجه تولید شده توسط مدل ($\hat{y}_i$)، عملکرد شبکه را تنها برای یک داده آموزشی اندازه گیری می کند. نوعاً در شبکه های عصبی برای حل مسائل طبقه بندی از توابع خطای آنتروپی متقابل استفاده می شود رابطه (۵-۲).

$$Cross\ Entropy\ Loss = - \sum_{i=1}^c y_i \log(\hat{y}_i) \quad (5-2)$$

در مسائل طبقه بندی دو کلاسه تابع خطا آنتروپی به فرم رابطه (۶-۲) تعریف می شود. که در آن y مقدار مورد انتظار و $\hat{y}$ مقدار بدست آمده از مدل است.

$$\ell(\hat{y}, y) = -(y \log \hat{y} + (1 - y) \log(1 - \hat{y})) \quad (6-2)$$

۲-۵-۳-۲- تابع هزینه و فرایند به روز رسانی پارامترهای شبکه

تابع هزینه عملکرد شبکه عصبی را تنها بر روی یک داده اندازه گیری می کند. به منظور بررسی عملکرد شبکه روی کل مجموعه داده ها تابع هزینه کلی تعریف می شود (رابطه ۷-۲). در واقع تابع هزینه کلی، میانگین مجموع توابع هزینه تمامی داده ها را محاسبه می کند. پس از محاسبه تابع هزینه، می توان با استفاده از روش پس انتشار، گرادیان تابع هزینه را نسبت به هر یک از پارامترهای آموزش پذیر شبکه اندازه گیری کرد. سپس با استفاده از مقدار گرادیان محاسبه شده می توان پارامترهای آموزش پذیر شبکه را در جهت کمینه کردن مقدار تابع هزینه شبکه با استفاده از الگوریتم های بهینه ساز نظیر الگوریتم گرادیان کاهشی، به روز رسانی کرد. (رابطه ۸-۲) که در آن α پارامتر نرخ یادگیری شبکه است.

$$J(w, b) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \ell(\hat{y}^{(i)}, y^{(i)}) \quad (7-2)$$

^۱ Learning rate

$$w_{new} = w - \alpha \cdot \frac{\partial J(w, b)}{\partial w} \quad (۸-۲)$$

$$b_{new} = b - \alpha \cdot \frac{\partial J(w, b)}{\partial b}$$

۲-۶- جمع‌بندی

در این فصل مجموعه‌ای از مفاهیم اولیه جهت دنبال کردن روند کلی این پژوهش ارائه شد. بدین منظور ابتدا روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی به طور مفصل توضیح داده شد، سپس رویکرد fMRI حالت استراحت در جهت شناسایی نواحی تحت تاثیر بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت. در پایان این فصل روش‌های مختلف تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI به طور خلاصه شرح داده شد. اطلاعات تکمیلی در مورد نحوه به کارگیری روش‌های معرفی شده در فصل چهارم ارائه می‌شود.

فصل سوم:

مروری بر کارهای گذشته

در سال‌های اخیر، بررسی عملکرد مغز با استفاده از روش‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، به طور ویژه مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. در این میان، تجزیه و تحلیل تصاویر رزونانس مغناطیسی عملکردی حالت استراحت، روشی کارآمد در شناسایی بیماری‌های شناختی از جمله بیماری آلزایمر محسوب می‌شود. به منظور شناسایی این بیماری، محققان روش‌های متفاوتی را برای تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI توسعه داده‌اند. در این فصل، روش‌های گوناگون تحلیل داده‌های fMRI حالت استراحت بیان شده است. سپس در ادامه عملکرد هر کدام از این روش‌ها در شناسایی بیماری‌های شناختی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

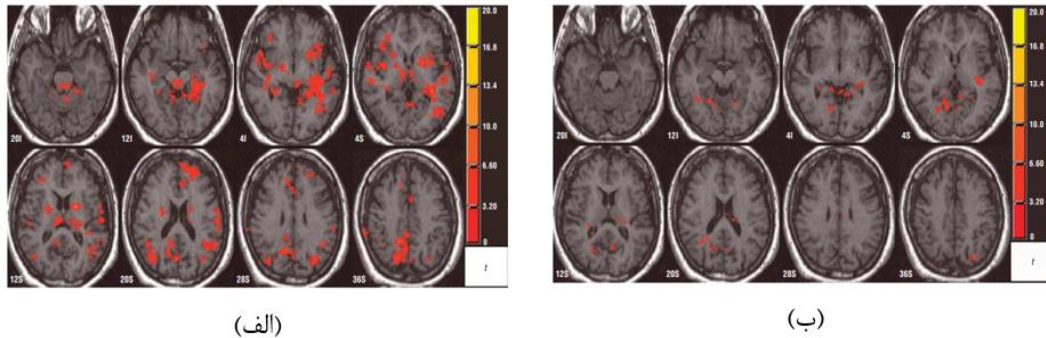
۳-۲- روش‌های مختلف آنالیز داده‌های fMRI حالت استراحت

۳-۲-۱- روش مبتنی بر دانه^۱

بررسی عملکرد نواحی مختلف مغز در روش fMRI حالت استراحت با ثبت نوسانات خودبخودی فرکانس‌های پایین سیگنال BOLD در سراسر مغز انجام می‌شود. به منظور بررسی عملکرد این نواحی محققان روش‌های مختلفی را برای تحلیل داده‌های fMRI ارائه داده‌اند. نخستین روش، آنالیز مبتنی بر دانه است که اولین بار توسط بیزوال و همکارانش معرفی شد [۲۴]. در این روش ابتدا سری زمانی وکسل‌های ناحیه مورد نظر (seed) استخراج شده، سپس با استفاده از روش‌های آماری با سری زمانی سایر وکسل‌ها در مناطق مختلف مغز مقایسه می‌شود. نتیجه حاصل از این مقایسه نقشه عملکرد نواحی مختلف مغزی است. از معایب این روش وابستگی بسیار زیاد در انتخاب مناسب ناحیه مورد نظر است. به عنوان مثال Greg Allen و همکاران [۲۵] جهت شناسایی بیماری آلزایمر و تاثیر آن بر عملکرد مغز، نواحی سمت چپ و راست قسمت هیپوکامپ مغز هر شخص را به عنوان ناحیه دانه (seed) در نظر گرفتند. سپس به منظور بررسی ارتباطات عملکردی، مقدار میانگین سری زمانی ۵ وکسل از ناحیه مورد نظر به عنوان عملکرد ناحیه مرجع، با سری زمانی سایر وکسل‌ها در نواحی مختلف مغز با استفاده از

^۱ Seed

همبستگی خطی مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که میزان ارتباط عملکردی هیپوکامپ با سایر نواحی دیگر در مغز، در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر به شدت کاهش داشته است (شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱ ارتباط عملکردی ناحیه هیپوکامپ با سایر نواحی مغز بر اساس میزان شدت سیگنال دریافتی (لکه‌های قرمز رنگ) از وکسل‌ها، الف: در افراد سالم ب: در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر [۲۵]

۳-۲-۲- روش آنالیز اجزای مستقل^۱

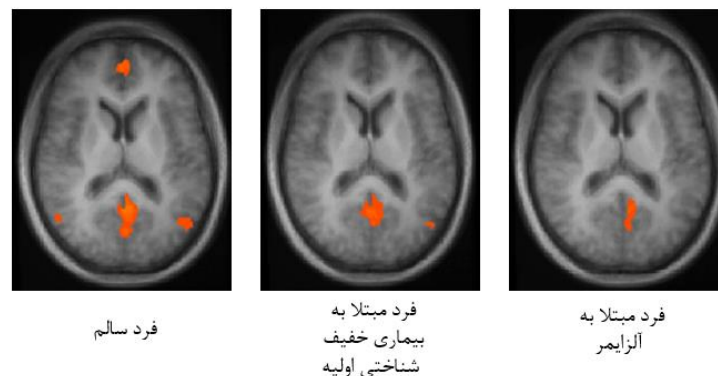
روش پرکاربرد دیگر در بررسی عملکرد نواحی مختلف مغز، استفاده از روش آماری آنالیز اجزاء مستقل است [۲۶]. این روش قادر به استخراج نقشه اتصالات عملکردی^۲ از کل مغز است، در واقع روش ICA به دنبال وجود منابع مکانی سیگنال‌های حالت استراحت در سراسر مغز است که حداکثر استقلال آماری را از یکدیگر داشته باشند. سیگنال‌های ناخواسته از قبیل سیگنال ناشی از حرکات سر، تنفس معمولاً به صورت منابع مکانی جدا از منابع مکانی سیگنال حالت استراحت ظاهر می‌شود، تشخیص درست شبکه حالت استراحت شناخته شده از سیگنال‌های مصنوعی تولید شده از جمله مشکلات استفاده از این روش است. همچنین در آنالیز گروهی، ممکن است شبکه عملکردی استخراج شده با استفاده از این روش در تمام افراد گروه یکسان نباشد.

برای مثال، در مطالعه‌ی [۲۷] به منظور شناسایی و طبقه‌بندی بیماری آلزایمر و تغییرات ایجاد شده در عملکرد شبکه حالت پایه مغز، از آنالیز اجزای مستقل و روشی مبتنی بر تحلیل همبستگی سری

^۱ Independent component analysis

^۲ Functional connectivity map

زمانی برای پردازش داده‌های fMRI استفاده شده است. در این مطالعه داده‌های fMRI حالت استراحت ۱۵ فرد مبتلا به آلزایمر، ۲۱ فرد سالم و ۱۷ فرد مبتلا به بیماری اختلال خفیف شناختی مورد بررسی قرار گرفته است. سپس با استفاده از روش آنالیز اجزاء مستقل، ۳۰ ناحیه از مغز به عنوان منابع مکانی سیگنال حالت استراحت برای هر شخص استخراج شده و با بکارگیری روش خوشه‌بندی خود سازمان یافته شبکه حالت پایه شناسایی شده است [۲۸]. با اندازه‌گیری مقدار سیگنال BOLD نواحی مختلف شبکه حالت پایه و همچنین مقایسه دو به دو این سیگنال با استفاده از معیار ضریب همبستگی پیرسون نقشه ارتباطات عملکردی شبکه حالت پایه برای هر شخص بدست آمده است (شکل ۲-۳). در نهایت برای مقایسه عملکرد شبکه حالت پایه سه گروه افراد سالم با افراد مبتلا به اختلال خفیف شناختی و بیماران مبتلا به آلزایمر از آزمون آماری t^1 استفاده شده است.



شکل ۲-۳ فعال بودن همزمان شبکه حالت پایه [۲۷]

۳-۲-۳- آنالیز گراف

روشی کارآمد در پردازش داده‌های fMRI حالت استراحت است. نقشه اتصال عملکردی در این روش با اندازه‌گیری مقدار همبستگی سیگنال fMRI بین نواحی مختلف مغز که معمولاً از یک اطلس آناتومی به دست می‌آید حاصل می‌شود. از معایب این روش پیچیدگی در محاسبه و تحلیل داده‌ها بین گروهی است.

¹ T-test

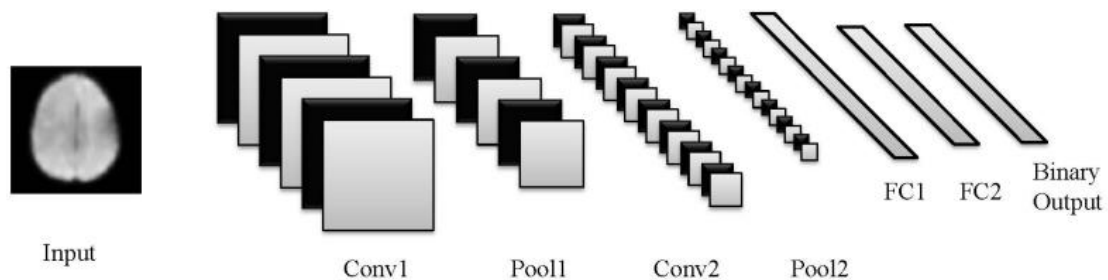
در [۲۹] تاثیر بیماری آلزایمر بر ویژگی‌های توپولوژیک شبکه عملکردی مغز با استفاده از روش گراف بررسی شده است. بدین منظور پس از پیش پردازش‌های لازم، مغز با استفاده از یک الگوی برجسب گذاری خودکار به ۹۰ ناحیه عملکردی تقسیم شد [۳۰]. سپس عملکرد هر ناحیه با محاسبه میانگین سری زمانی وکسل‌های تشکیل دهنده آن ناحیه بدست آمد. با تعریف ضریب همبستگی پیرسون بین هر جفت ناحیه عملکردی از این ۹۰ ناحیه، نقشه عملکردی مغز برای هر شخص حاصل شد. سپس ویژگی‌های توپولوژیک شبکه عملکردی مغز، از جمله ضریب خوشه‌بندی، درجه ارتباط عملکردی، میزان انعطاف شبکه و همچنین یکپارچگی عملکردی اندازه‌گیری شد. در نهایت برای مقایسه آماری ویژگی‌های اندازه‌گیری شده شبکه عملکردی افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، از آزمون آماری t استفاده شد.

۳-۲-۴- روش‌های یادگیری عمیق

روش‌های یادگیری عمیق به دلیل استخراج خودکار ویژگی رویکردی موثر در تحلیل داده‌های پیچیده محسوب می‌شوند. در سال‌های اخیر روش‌های یادگیری عمیق متعددی در تحلیل داده‌های fMRI به منظور شناسایی و طبقه‌بندی بیماری‌های شناختی از جمله بیماری آلزایمر توسط پژوهشگران معرفی شده‌است.

در مطالعه [۳۱] صراف و توفیقی رویکردی بر مبنای شبکه‌های عصبی همگشتی با بکارگیری معماری Le_Net_5 جهت جداسازی افراد مبتلا به بیماری آلزایمر از افراد سالم ارائه کرده‌اند (شکل ۳-۳) بدین منظور از داده‌های fMRI حالت استراحت ۴۳ فرد، شامل ۲۸ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر و ۱۵ فرد سالم برای آموزش شبکه استفاده شد. پس از پیش پردازش‌های لازم داده‌های ۴ بعدی در امتداد محور Z و t چیده شده و تبدیل به مجموعه‌ای از تصاویر دو بعدی شدند. و در گام بعد به منظور طبقه‌بندی افراد سالم از افراد مبتلا به بیماری آلزایمر هر کدام از این تصاویر برجسب گذاری شدند. فرایند دو بعدی سازی داده‌های fMRI باعث افزایش تعداد داده‌ها شد. به منظور آموزش شبکه ۶۰

درصد از مجموعه تصاویر به عنوان داده آموزش^۱، ۲۰ درصد به عنوان داده‌های اعتبارسنجی^۲ و ۲۰ درصد دیگر به عنوان داده‌های آزمایش^۳ انتخاب شد. ۳۰ دوره تکرار^۴ برای آموزش شبکه انتخاب شد. پس از آموزش شبکه، فرایند اعتبارسنجی شبکه ۵ بار تکرار شد، در نهایت با محاسبه میانگین دقت عملکرد کلاسه‌بند ۹۶ درصد گزارش شد.



شکل ۳-۳ ساختار شبکه Le_Net-5 برای پردازش داده‌های fMRI [۳۱]

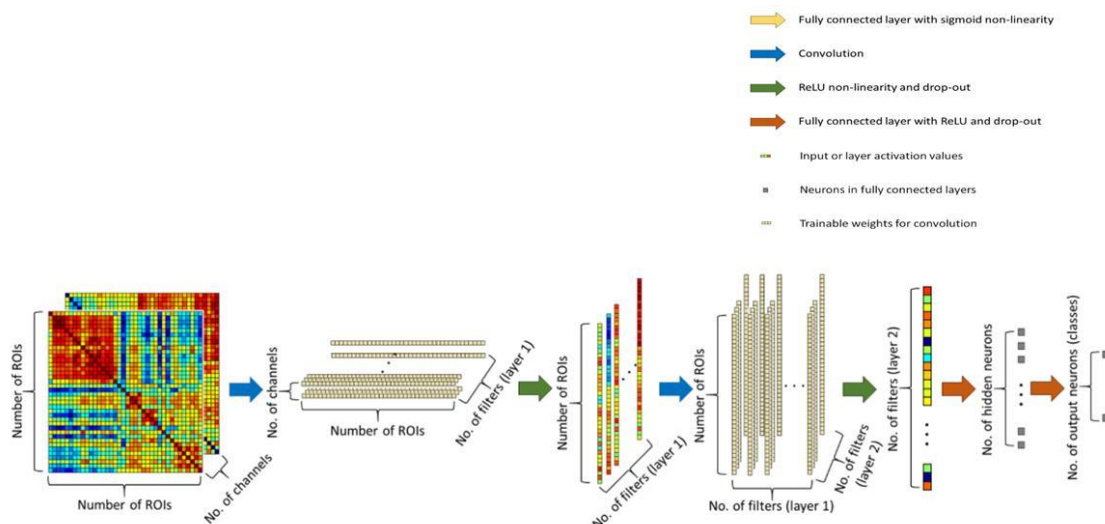
در [۳۲] مدلی مبتنی بر شبکه‌های عصبی همگشتی طراحی شد تا بتواند با آنالیز ماتریس اتصالات عملکردی مغز، اختلالات خفیف شناختی را بر اساس شاخص ارتباط عملکردی بین نواحی طبقه‌بندی کند (شکل ۳-۴). در این روش پس از پیش پردازش‌های لازم روی داده‌های fMRI حالت استراحت، به منظور تشکیل نقشه اتصال عملکردی مغز، سیگنال BOLD ۴۹۹ ناحیه از مغز بر اساس اطلس عملکردی Willard استخراج شد. با استفاده از این ۴۹۹ سری زمانی، ماتریس اتصالات عملکردی با ابعاد ۴۹۹×۴۹۹ برای هر شخص تشکیل شد. سپس از ماتریس اتصالات عملکردی اشخاص برای آموزش شبکه به منظور طبقه‌بندی مراحل مختلف بیماری اختلالات خفیف شناختی استفاده شد.

^۱ Train Data

^۲ Validation Data

^۳ Test Data

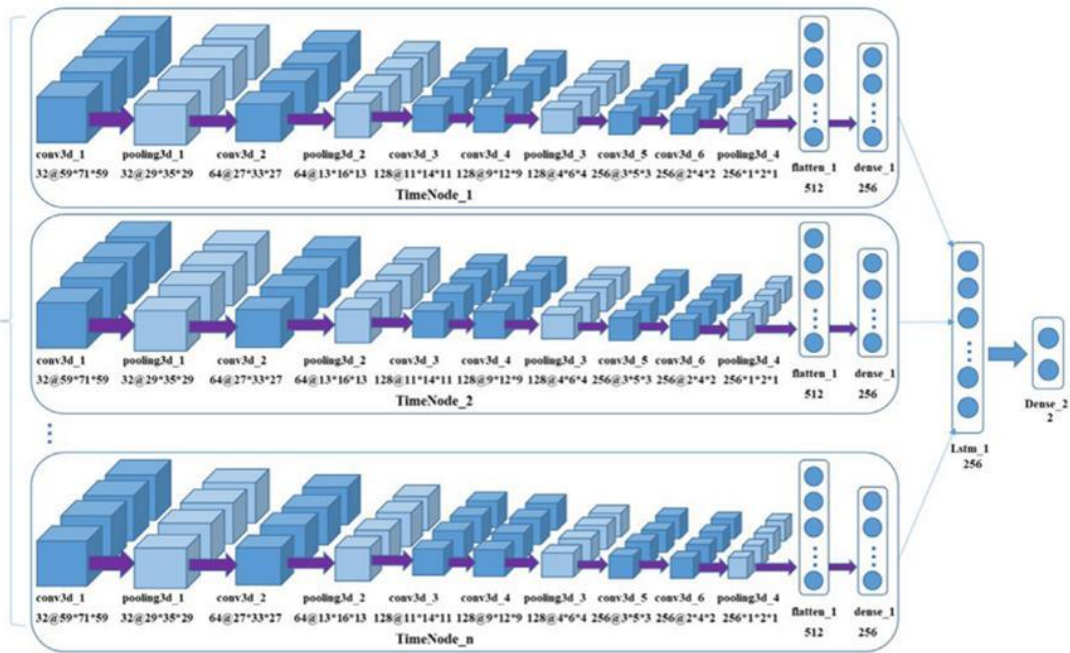
^۴ Epoch



شکل ۳-۴: معماری شبکه (CCNN) پیشنهادی [۳۲] جهت تفکیک مراحل مختلف بیماری اختلالات خفیف شناختی بر اساس ماتریس اتصالات عملکردی

با توجه به ماهیت ۴ بعدی داده‌های fMRI، Li و همکاران [۶] از یک مدل یادگیری عمیق چهار بعدی برای طبقه‌بندی ۱۱۶ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر، ۵۰ فرد مبتلا به اختلال شناختی خفیف و ۱۷۴ فرد سالم استفاده شده است (شکل ۳-۵). مدل پیشنهادی قادر به استخراج همزمان اطلاعات مکانی و تغییرات ایجاد شده در سری زمانی، از داده‌های fMRI حالت استراحت است. معماری شبکه عصبی بکار گرفته شده در این مطالعه، ساختاری متشکل از شبکه‌های عصبی همگشتی ۳ بعدی و یک شبکه LSTM است. شبکه‌های همگشتی سه بعدی قادر به استخراج ویژگی‌های مکانی از داده‌های fMRI است. شبکه LSTM نیز می‌تواند با استفاده از ویژگی‌های مکانی استخراج شده، تغییرات ایجاد شده در سری زمانی داده‌های fMRI را استخراج کند.

مزیت اصلی مدل پیشنهادی استفاده مستقیم از داده‌های ۴ بعدی fMRI در لایه ورودی شبکه است. بنابراین نیازی به دو یا سه بعدی سازی داده‌های fMRI و یا تبدیل این داده‌ها به داده‌های شبکه عملکردی مغز نبود.



شکل ۳-۵ معماری شبکه پیشنهادی (C3d-LSM) [۶]

در این مطالعه به منظور بررسی عملکرد مدل پیشنهادی، مدل‌های یادگیری عمیق ۲ بعدی نظیر مدل شبکه‌های مغزی، VGG19 و Resnet50 و Densenet121 و یک شبکه همگشتی ۳ بعدی با ساختاری مشابه شبکه همگشتی استفاده شده در روش پیشنهادی و همچنین مدلی بر مبنای آنالیز شبکه عملکردی مغز با استفاده از همین مجموعه داده مورد آزمایش قرار گرفته شد. نتایج طبقه‌بندی در (جدول ۳-۱) نشان داده شده است. نتایج حاکی از آن است که مدل پیشنهادی مدلی مناسب برای تحلیل داده‌های fMRI حالت استراحت محسوب می‌شود.

جدول ۳-۱ مقایسه مدل پیشنهاد شده با سایر روش‌های آزمایش شده در مطالعه [۶]

Model	AD/MCI	MCI/NC	AD/NC	AD/NC/MCI
Brain Networks model	۷۳/۹۴±۱/۲۱	۷۰/۴۲±۱/۴۲	۷۹/۹۷±۰/۸۳	۶۲/۳۲±۰/۱/۲۴
VGG19	۸۳/۸۸±۰/۷۴	۷۹/۵۲±۰/۸۶	۹۴/۹۹±۰/۵۸	۷۹/۲۱±۰/۷۲
Resnet50	۸۴/۲۳±۰/۸۴	۷۶/۷۵±۰/۶۸	۹۴/۷۸±۰/۶	۷۸/۷±۰/۷۱
Densenet121	۸۲/۳۲±۰/۹۳	۷۸/۸۸±۰/۸۲	۹۵/۱۲±۰/۵۵	۸۱/۵۸±۰/۷۶
C3d	۸۸/۴۷±۰/۷۸	۸۱/۱۷±۰/۷۲	۹۶/۴۷±۰/۶۳	۸۲/۴۶±۰/۷۴
C3d_LSTM	۹۲/۱۱±۰/۵۴	۸۸/۱۲±۰/۷۴	۹۷/۳۷±۰/۵۶	۸۹/۴۷±۰/۶۲

نتایج مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که استفاده از روش‌های یادگیری عمیق می‌تواند رویکردی مناسب در جهت شناسایی و تفکیک بیماری‌های شناختی از جمله آلزایمر باشند.

۳-۳- نتیجه‌گیری

در این فصل مجموعه‌ای از مطالعات انجام شده در زمینه شناسایی بیماری آلزایمر معرفی شد. بررسی مطالعات نشان داد که روش‌های مبتنی بر یادگیری عمیق می‌تواند به عنوان رویکردی مناسب جهت شناسایی بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود.

روش پیشنهادی پژوهش

فصل چهارم:

۴-۱- مقدمه

در فصل قبل به معرفی روش‌های مختلف تحلیل داده‌های fMRI حالت استراحت به منظور شناسایی بیماری آلزایمر پرداختیم. در این فصل می‌خواهیم رویکرد پیشنهادی این پژوهش جهت شناسایی این بیماری، با استفاده از داده‌های fMRI حالت استراحت معرفی کنیم. جهت رسیدن به چنین مدلی ابتدا چندین مدل شبکه عصبی عمیق با معماری‌های مختلف از جمله شبکه‌های عصبی همگشتی سه‌بعدی و شبکه‌های عصبی همگشتی دوبعدی با کتابخانه‌های متن باز یادگیری ماشین از جمله تنسورفلو و پایتورچ پیشنهاد و سپس بررسی شده است. در انتها مدلی مبتنی بر شبکه‌های عصبی همگشتی دو بعدی ارائه خواهد شد که می‌تواند افراد مبتلا به بیماری آلزایمر را از افراد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه، با دقت نسبتاً خوبی تفکیک کند.

۴-۲- پایگاه داده

داده‌های مورد استفاده در این پژوهش متشکل از سه گروه، شامل ۲۸ فرد سالم، ۲۸ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر و ۲۸ فرد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه، از پایگاه داده ADNI جمع‌آوری شده است. پایگاه داده ADNI داده‌های آزمایشگاهی مطمئن را در قالب تصاویر MRI، fMRI، PET و آزمون‌های شناختی-ژنتیک، به منظور مطالعه و درک آسیب‌شناسی^۱ بیماری آلزایمر فراهم می‌کند. این داده‌ها در سایت (<http://adni.loni.usc.edu>) قرار داشته و دسترسی به این داده‌ها نیازمند ثبت‌نام است.

۴-۲-۱- جمع‌آوری و دریافت داده‌ها

تمامی تصاویر عملکردی و ساختاری مورد استفاده در این پژوهش به صورت خام و با فرمت DICOM توسط دستگاه MRI فیلیپس ۳ تسلا جمع‌آوری شده است. تصاویر عملکردی برای هر شخص شامل ۱۴۰ حجم با ابعاد $48 \times 64 \times 64$ با اندازه وکسل $3.1 \times 3.1 \times 3.1$ میلیمتر است. همچنین زمان تکرار ارسال هر پالس رادیویی (TR) ۳۰۰۰ میلی ثانیه و زمان اخذ سیگنال (TE) ۳۰ میلی ثانیه است. تصاویر

ساختاری نیز برای هر شخص با ابعاد $170 \times 256 \times 256$ با ضخامت برش $1/2$ میلیمتر و زاویه پرش ۹ درجه با زمان تکرار $6/8$ میلی ثانیه و زمان بازتاب $3/1$ میلی ثانیه جمع‌آوری شده است.

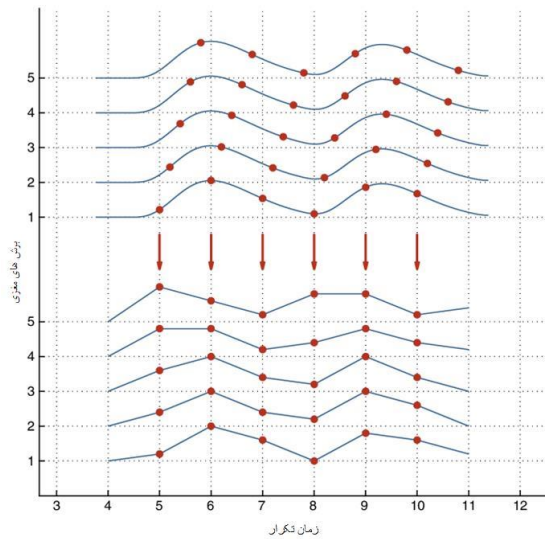
۳-۴- پیش پردازش داده‌ها

تحلیل و آنالیز داده‌های خام fMRI به دلایل مختلفی از جمله آرتیفکت‌هایی مانند حرکت سر، ضربان قلب و تنفس، کاری پیچیده و دشوار است. بنابراین قبل از هرگونه تحلیل به منظور حذف این آرتیفکت‌ها و رسیدن به داده‌های استاندارد، چندین مرحله پیش‌پردازش روی داده‌های fMRI اعمال می‌شود. مراحل پیش‌پردازش شامل: اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها، اصلاح حرکت سر، هم مرجع سازی، نرمال‌سازی مکانی و هموارسازی مکانی است. در ادامه به‌طور مفصل هر کدام از این مراحل شرح داده خواهد شد.

۳-۴-۱- اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها^۱

برای ثبت یک حجم کامل از مغز به روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، دنباله‌ای از برش‌های دو بعدی از مغز تصویربرداری می‌شود. از آنجا که مدت زمان اخذ هر برش متفاوت از برش دیگر است، در نتیجه اختلاف زمانی بین برش‌ها پدیدار می‌شود. وجود این اختلاف زمانی باعث ایجاد خطا در اخذ سیگنال BOLD هر وکسل می‌شود. در نتیجه قبل از هرگونه تحلیل، با استفاده از روش درون‌یابی زمانی اختلاف زمانی بین برش‌ها حذف می‌شود. تصحیح زمان‌بندی برش‌ها باعث افزایش دقت در آنالیز داده‌های fMRI می‌شود (شکل ۴-۱).

^۱ Slice Timing Correction



شکل ۴-۱: قسمت بالای شکل (قبل از اصلاح سری زمانی)، پاسخ همودینامیکی تک تک برش‌ها در مقاطع زمانی مختلف ثبت شده است. قسمت پایین شکل (پس از اصلاح سری زمانی) ثبت همزمان پاسخ همودینامیکی برش‌های مغزی.

۴-۳-۲- اصلاح حرکت سر^۱

هنگامی که فردی در داخل دستگاه MRI قرار می‌گیرد سر فرد به دلیل تنفس و عوامل غیرارادی دارای حرکت‌های جزئی است. حتی کوچکترین حرکت سر منجر به تغییرات ناخواسته در شدت سیگنال و کسل‌ها و کاهش کیفیت داده‌ها fMRI می‌شود. هدف از اصلاح حرکت سر، یکسان سازی موقعیت مغز برای تمامی تصاویر اخذ شده از یک سوژه است. این کار معمولاً با در نظر گرفتن میانگین تمامی تصاویر اخذ شده به عنوان تصویر مرجع و سپس اعمال چرخش و جابجایی سایر تصاویر نسبت به تصویر مرجع صورت می‌پذیرد. تغییرات حرکت سر با شش پارامتر قابل توصیف است (شکل ۴-۲). سه پارامتر انتقالی برای بیان تغییرات حرکت در راستای محورهای مختصات X و Y و Z و سه پارامتر دورانی برای بررسی میزان چرخش حول همین محورها، در نظر گرفته می‌شود. فرایند اصلاح حرکت سر شامل دو گام اصلی می‌شود که در گام اول سر به عنوان جسم صلب در نظر گرفته می‌شود. از آن جا که تغییرات جسم صلب به صورت یکپارچه اعمال می‌شود، با حرکت سر تمامی نواحی دچار تغییرات حرکتی مشابه می‌شوند. در

^۱ Motion Correction

گام دوم پارامترهایی که حرکت سر را به عنوان یک جسم صلب توصیف می کنند تخمین زده می شوند که با استفاده از این پارامترها می توان تغییرات حرکتی پیش آمده را تصحیح کرد. این رویکرد به این صورت است که اگر نقطه (x_0, y_0, z_0) را به عنوان ورودی و (X_0, Y_0, Z_0) را به عنوان خروجی مرحله تثبیت تعریف شود (رابطه ۱-۴) می توان با استفاده از این نقاط ماتریس M را که به عنوان ماتریس تغییرات حرکتی جسم صلب در نظر گرفته می شود را توسط رابطه (۲-۴) بدست آورد. در این رابطه ماتریس T (رابطه ۳-۴) و ماتریس R (رابطه ۵-۴) به ترتیب نشان دهنده تغییرات انتقالی و دورانی در راستای سه محور اصلی تعریف می شوند.

$$X_0 = m_{11}x_0 + m_{12}y_0 + m_{13}z_0 \quad (۱-۴)$$

$$Y_0 = m_{21}x_0 + m_{22}y_0 + m_{23}z_0$$

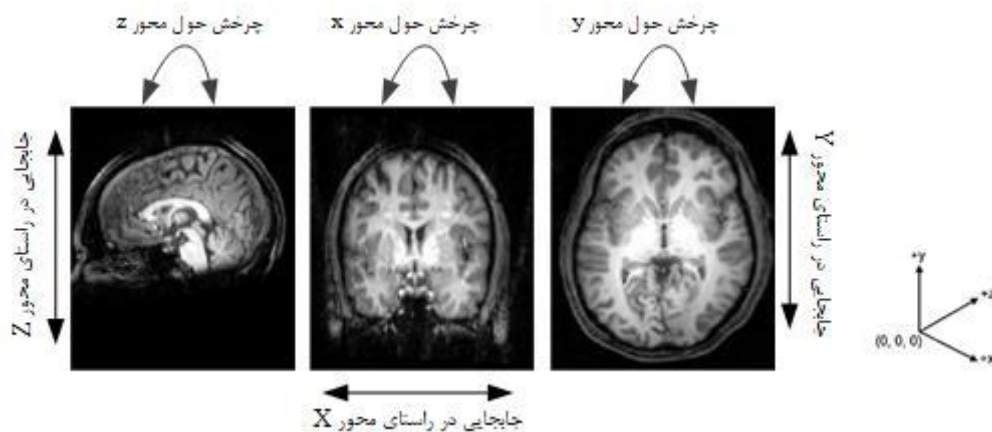
$$Z_0 = m_{31}x_0 + m_{32}y_0 + m_{33}z_0$$

$$M_{4 \times 4} = T_{4 \times 4} R_{4 \times 4} \quad (۲-۴)$$

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & X_{translation} \\ 0 & 1 & 0 & Y_{translation} \\ 0 & 0 & 1 & Z_{translation} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (۳-۴)$$

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\varphi) & \sin(\varphi) & 0 \\ 0 & -\sin(\varphi) & \cos(\varphi) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \cos(\theta) & 0 & \sin(\theta) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\theta) & 0 & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \cos(\Omega) & \sin(\Omega) & 0 & 0 \\ -\sin(\Omega) & \cos(\Omega) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (۵-۴)$$

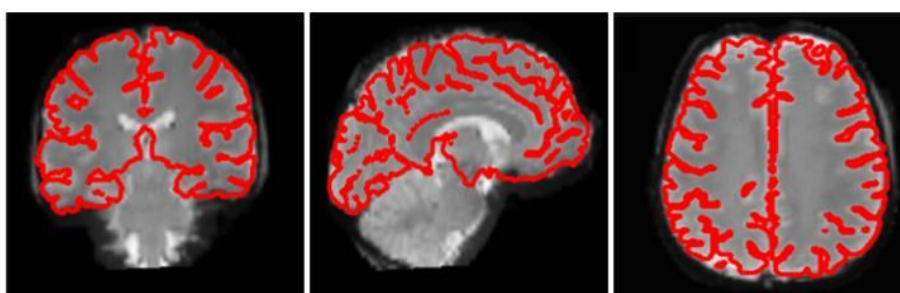
در نهایت می توان با استفاده از درجات مختلف درونیابی اصلاح حرکت سر را انجام داد.



شکل ۲-۴ حرکت سر در فضای ۳ بعدی را می‌توان با استفاده از ۶ پارامتر حرکتی شامل ۳ پارامتر انتقالی و ۳ پارامتر دورانی اندازه‌گیری و اصلاح کرد.

۴-۳-۳ هم‌مرجع‌سازی^۱

بعد از انجام مرحله‌ی اصلاح حرکت سر که تنها روی تصاویر عملکردی انجام شد، گام بعد تراز کردن این تصاویر بر روی تصویر ساختاری است (شکل ۳-۴). اینکار به ما این اجازه را می‌دهد تا بتوان تبدیلاتی نظیر نرمال‌سازی که تنها روی تصویر ساختاری اعمال می‌شود، به طور مستقیم بر روی تصاویر عملکردی نیز اعمال کنیم. خروجی این مرحله علاوه بر اطلاعات عملکردی حاوی اطلاعات مکانی نیز است.



شکل ۳-۴ هم‌مرجع‌سازی تصاویر عملکردی با تصاویر ساختاری

^۱ Coregistration

۴-۳-۴- نرمال سازی مکانی^۱

مغز افراد در شکل و اندازه از یکدیگر متفاوت است. برای اینکه بتوان مقایسه‌ای بین تصاویر مغزی افراد مختلف انجام داد بایستی در ابتدا مغز هر فرد را به یک الگوی استاندارد مغزی نگاشت دهیم. به این عمل نرمال سازی می‌گویند. برای نرمال سازی همواره به دو تصویر نیازمندیم:

۱. تصویر الگو: یک تصویر استاندارد از مغز است که به عنوان فضای مرجع در نظر گرفته شده و داده‌ها به آن نگاشت داده می‌شوند. این تصویر استاندارد می‌تواند فضای Talairach یا MNI یا فضای استاندارد SPM باشد.

۲. تصویر مبدا: یک تصویر ساختاری با رزولوشن بالا است که از آن برای محاسبه ماتریس انتقال تصویر مبدا بر روی تصویر الگو استفاده می‌شود. سپس از این ماتریس می‌توان برای نگاشت تصاویر همسان شده عملکردی با ساختاری بر روی فضای مرجع استفاده کرد.

۴-۳-۵- هموار سازی مکانی^۲

هدف از انجام هموار سازی مکانی سیگنال fMRI، از بین بردن نویز فیزیولوژیک فرکانس بالا و افزایش نسبت سیگنال به نویز است. نویز فیزیولوژیک در شدت سیگنال fMRI تاثیر گذاشته و باعث تغییر میزان سطح روشنایی تصاویر حاصل از سیگنال ثبت شده توسط دستگاه MRI می‌شود. رایج ترین رویکرد برای از بین بردن این نویز اعمال فیلتر گوسین^۳ بعدی بر تصاویر fMRI است. میزان هموار سازی تصاویر با توجه به هدف پردازش و به وسیله پارامتر پهنا در نصف مقدار بیشنه فیلتر گوسین (FWHM) تنظیم می‌شود.

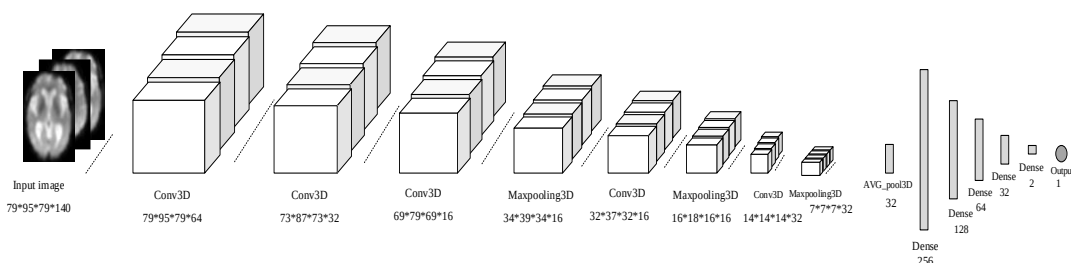
^۱ Normalization

^۲ Smoothing

۴-۴- ساختار شبکه‌های عصبی پیشنهادی

۴-۴-۱- شبکه عصبی همگشتی سه‌بعدی

پس از پیش‌پردازش‌های لازم روی داده‌های fMRI با توجه به ابعاد و اندازه این داده‌ها و همچنین عملکرد فوق‌العاده شبکه‌های همگشتی سه‌بعدی در دسته‌بندی داده‌ها با ابعاد بالا، مدلی مبتنی بر شبکه‌های عصبی همگشتی سه‌بعدی پیشنهاد دادیم. مدل پیشنهادی اولیه ساختاری متشکل از یک لایه ورودی چندین لایه همگشت سه‌بعدی و چندین لایه کاملاً متصل و یک لایه خروجی است (شکل ۴-۴).



شکل ۴-۴ مدل شبکه عصبی سه‌بعدی پیشنهادی

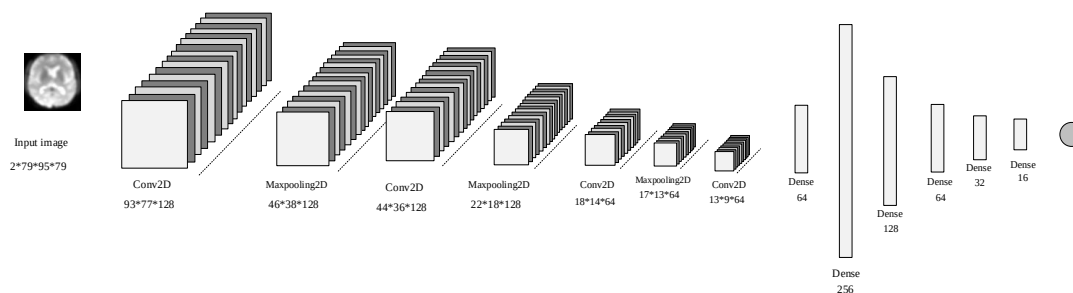
پس از نرمال‌سازی و برچسب‌گذاری داده‌های پیش‌پردازش شده، ۸۰ درصد از داده‌ها به عنوان داده‌های آموزش و ۲۰ درصد دیگر به عنوان مجموعه داده‌های آزمایش انتخاب شده است. به منظور آموزش شبکه عصبی سه‌بعدی پیشنهادی، مجموعه داده‌های آموزش با ابعاد $79 \times 95 \times 79$ به صورت تصادفی به دسته‌های کوچک با اندازه ۲ نمونه تقسیم شده است. در ابتدا مدل خامی از شبکه که شامل ۱ لایه ورودی ۵ لایه همگشت سه‌بعدی، ۴ لایه ادغام، ۵ لایه کاملاً متصل و یک لایه خروجی با تابع فعال‌ساز سیگموید، آموزش داده شده است. پس از طی ۲۰ دوره‌ی آموزشی، شبکه عصبی روی داده‌های آموزش بیش‌برازش شد. با توجه به محدودیت در تعداد داده‌ها به منظور جلوگیری از بیش‌برازش از روش کاهش وزن و حذف تصادفی در ساختار این مدل استفاده شده است. تحقیقات زیادی درباره نوع چینش، اضافه و یا کم کردن تعداد لایه‌ها، انتخاب نرخ یادگیری، استفاده از لایه نرمال‌ساز دسته‌ای، انتخاب نرخ‌های متفاوت برای لایه حذف تصادفی انجام و غیره انجام شد. در نهایت مدل شبکه عصبی سه‌بعدی به دلیل

محدودیت‌هایی از قبیل تعداد داده‌ها و محدودیت‌های سخت افزاری نتوانست عملکرد خوبی در جداسازی اشخاص مبتلا به بیماری آلزایمر از اشخاص مبتلا به بیماری خفیف شناختی اولیه از خود نشان دهد.

کدنویسی شبکه عصبی سه‌بعدی پیشنهادی با استفاده از کتابخانه تنسورفلو نسخه ۲٫۱ با زبان پایتون انجام شده است. همچنین شبکه به طور همزمان روی GPU با مدل NVIDIA GEFORCE 840M آموزش داده شده است. مدت زمان آموزش شبکه برای ۲۰ دوره آموزشی ۱۶ ساعت گزارش شده است.

۴-۲-۴- ساختار شبکه عصبی همگشتی دوبعدی آزمایشی

به دلیل محدودیت‌های سخت افزاری (مانند محدودیت در حافظه رم و گرافیک) و کاهش تعداد پارامترهای آموزش‌پذیر شبکه (پارامتر وزن و بایاس شبکه)، مدلی مبتنی بر شبکه‌های عصبی همگشتی دوبعدی پیشنهاد داده شد. کدنویسی شبکه عصبی پیشنهادی در این مرحله نیز با استفاده از کتابخانه تنسورفلو نسخه ۲٫۱ انجام شده است. ساختار این مدل متشکل از ۱ لایه ورودی، ۴ لایه همگشت دوبعدی، ۳ لایه ادغام، ۴ لایه کاملاً متصل و یک لایه خروجی است (شکل ۴-۵). در ابتدا مدل روی داده‌های معرفی شده در قسمت ۴-۲ طی ۳۰ دوره آموزش داده شد، ولی به دقت خوبی روی داده‌های آزمایش نرسید. به منظور رسیدن به عملکردی مطلوب، ساختارهای متفاوتی از مدل پیشنهادی با ایجاد تغییراتی در پارامترهای شبکه، از جمله تغییر در نرخ یادگیری، افزایش تعداد دوره‌های تکرار آموزش، افزایش و یا کاهش تعداد کرنل‌های لایه همگشت، تغییر نرخ کاهش وزن و غیره مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت پس از ۴۰ دوره آموزش دقت مدل روی مجموعه داده‌های آزمایش، ۶۱ درصد گزارش شد. پس از آزمایش چندین مدل دیگر، با بررسی نتایج بدست آمده دریافتیم که شبکه‌های همگشتی دوبعدی می‌توانند نتایج قابل قبول و بهتری را ارائه دهند. بدین منظور بررسی یک مدل شبکه عصبی همگشتی دوبعدی در کتابخانه پایتورچ، به عنوان هدف بعدی پژوهش در نظر گرفته شد.

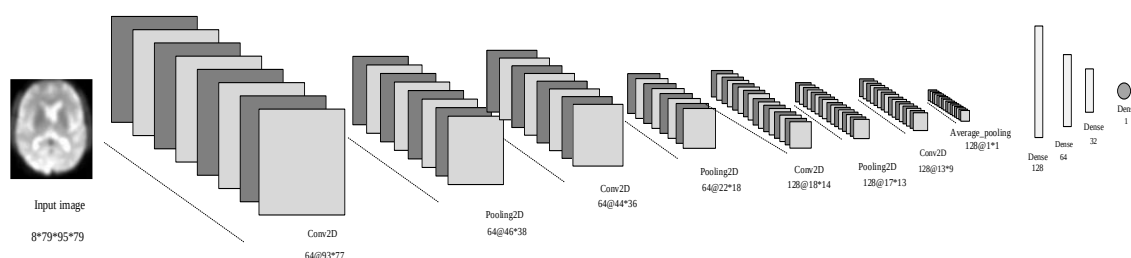


شکل ۵-۴ مدل شبکه عصبی دو بعدی

به منظور رفع محدودیت سخت افزاری حافظه رم، مدل پیشنهادی این پژوهش در کتابخانه پایتورچ نسخه 1.9.1 به زبان پایتون پیاده‌سازی شده است. مزیت کتابخانه پایتورچ نسبت به تنسورفلو در نحوه‌ی خوانش داده‌ها و آموزش شبکه است، به گونه‌ای که در این کتابخانه می‌توان پس از خوانش هر داده، شبکه را روی آن داده آموزش داد سپس به سراغ داده دیگر رفت، این رویکرد از پر شدن حافظه رم در هنگام خواندن داده‌ها جلوگیری می‌کند.

۴-۳-۳ مدل شبکه عصبی پیشنهادی پایان‌نامه

رویکرد پیشنهادی این پژوهش، مدلی ساده مبتنی بر شبکه عصبی همگشتی دو بعدی است که قادر است سوژه‌های معرفی شده در بخش ۴-۲ را به صورت دو کلاسه، با دقت نسبتاً خوبی طبقه‌بندی کند. ساختار مدل پیشنهادی در (شکل ۴-۶) نشان داده شده است، همچنین جزئیات این مدل در (جدول ۴-۱) خلاصه شده است.



شکل ۴-۶ ساختار شبکه عصبی دوبعدی پیشنهادی

جدول ۱-۴ جزئیات ساختار مدل شبکه عصبی پیشنهادی

نوع لایه	تعداد فیلتر / تعداد نورون	اندازه فیلتر	گام حرکت	لایه سازی	اندازه خروجی
Convolution2D	۶۴	(۳×۳)	(۱×۱)	۰	(۹۳×۷۷)
Max Pooling2D	۶۴	(۲×۲)	(۲×۲)	۰	(۴۶×۳۸)
Convolution2D	۶۴	(۳×۳)	(۱×۱)	۰	(۴۴×۳۶)
Max Pooling2D	۶۴	(۲×۲)	(۲×۲)	۰	(۲۲×۱۸)
Convolution2D	۱۲۸	(۵×۵)	(۱×۱)	۰	(۱۸×۱۴)
Max Pooling2D	۱۲۸	(۲×۲)	(۲×۲)	۰	(۹×۷)
Convolution2D	۱۲۸	(۵×۵)	(۱×۱)	۰	(۵×۳)
Adaptive Average Pooling	۱۲۸	--	--	--	(۱×۱)
Dense (with drop out)	۱۲۸	--	--	--	۱۲۸
Dense (with drop out)	۶۴	--	--	--	۶۴
Dense	۳۲	--	--	--	۳۲
Dense	۱	--	--	--	۱

۴-۳-۱- آموزش شبکه

مجموعه داده‌های عملکردی مورد استفاده برای آموزش شبکه جهت طبقه‌بندی دو کلاس شامل ۷۸۴۰ حجم با ابعاد ۴۸×۶۴×۶۴ است. که پس از پیش‌پردازش ابعاد این داده‌ها به ۷۹×۹۵×۷۹ تغییر پیدا کرده است. به منظور آموزش مدل پیشنهادی، پس از برچسب‌گذاری داده‌ها میزان سطح روشنایی و کسل‌های هر حجم به اعدادی بین ۰ و ۱ نرمال‌سازی شده است. سپس ۷۰ درصد از داده‌ها به عنوان داده‌های آموزش و ۳۰ درصد دیگر به عنوان مجموعه داده‌های اعتبارسنج در نظر گرفته شده است. شبکه پیشنهادی، طی ۴۲ دوره تکرار (جهت طبقه‌بندی دو کلاس افراد AD و EMCI) روی نمونه‌های ۸ تایی از داده‌های ورودی آموزش داده شده است. پارامتر نرخ یادگیری شبکه ۰/۰۰۰۱ در نظر گرفته شده و از تابع فعال‌ساز “relu” در ساختار لایه‌های مخفی شبکه استفاده شده است. همچنین به منظور

جلوگیری از بیش‌برازش روش حذف تصادفی با احتمال $0/3$ به کار گرفته شده است. در ساختار پیشنهادی با توجه به دو کلاسه بودن مسئله، تابع Binary cross entropy به عنوان تابع هزینه انتخاب شد. در مدل پیشنهادی، بروزرسانی پارامترهای آموزش شبکه به منظور بهینه‌سازی تابع هزینه با استفاده از روش Adam انجام می‌شود.

۵-۴- نتیجه‌گیری

در این فصل رویکرد پیشنهادی این پژوهش به طور مفصل شرح داده شد. اطلاعات مورد نیاز در مورد داده‌های مورد استفاده و نحوه پیش‌پردازش آن‌ها ارائه شد. همچنین سعی شد تا ساختار هر یک شبکه‌های عصبی آزمایش شده در جهت رسیدن به مدل شبکه عصبی پیشنهادی این پژوهش به طور کامل توضیح داده شود.

ارائه یافته‌های پژوهش

۵-۱- مقدمه

در این فصل یافته‌ها و نتایج هر مرحله از روش پیشنهادی این پژوهش، به صورت مجزا در بخش‌های مختلف ارائه می‌گردد. سپس به بررسی عملکرد روش پیشنهادی و مقایسه آن با سایر روش‌ها خواهیم پرداخت.

۵-۲- پیش‌پردازش داده‌ها

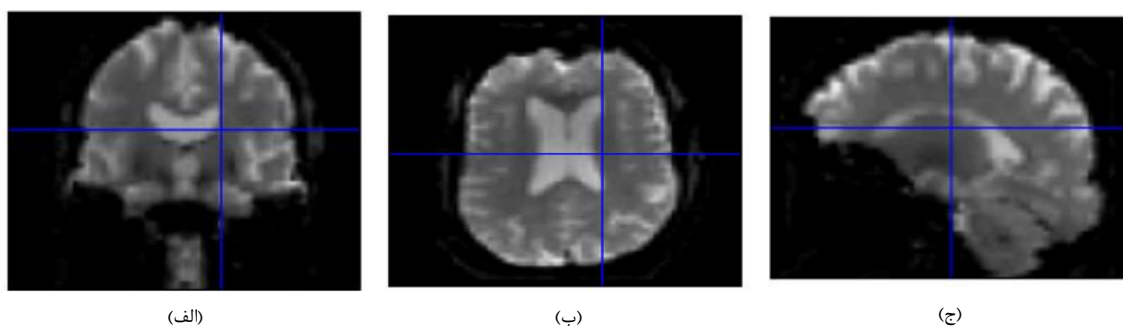
تمامی مراحل پیش‌پردازش داده‌ها با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPM12 در محیط نرم‌افزار متلب انجام شده است.

۵-۲-۱- اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها

برای اینکه بتوانیم تمامی برش‌های تصویربرداری شده از مغز را به صورت همزمان ثبت کنیم، نیازمند یک اصلاح زمانی روی مجموعه داده‌های fMRI هستیم. تعداد برش‌ها در تمامی داده‌های مورد استفاده در این پژوهش ۴۸ برش است. برش‌ها به روش ورق ورق (interleaved) با زمان تکرار ۳ ثانیه اخذ شده‌اند. زمان اخذ هر برش نیز برابر ۲,۹۳۷ است از (رابطه ۵-۱) قابل محاسبه است.

$$TA = TR - (TR / \text{number of slice}) \quad (۵-۱)$$

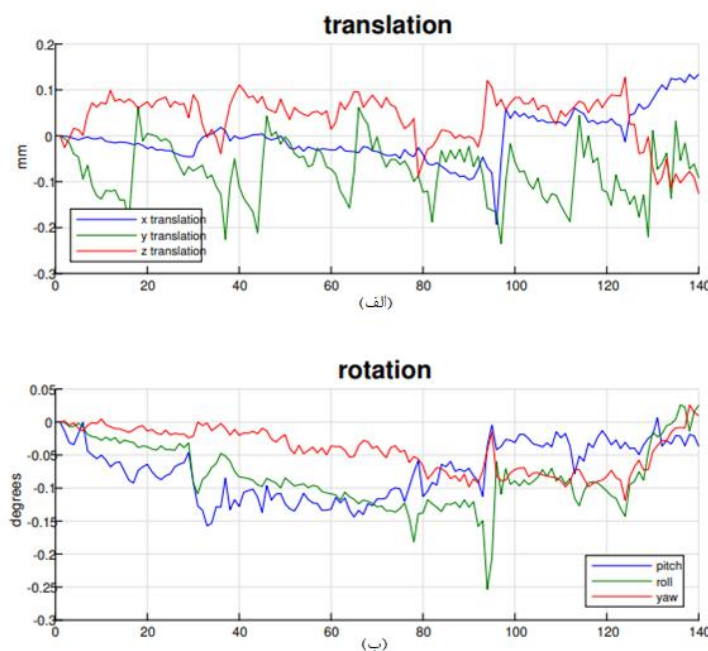
خروجی این مرحله از پیش‌پردازش در (شکل ۵-۱) نشان داده شده است.



شکل ۵-۱ نمایش خروجی مرحله اصلاح فاصله زمانی ثبت برش‌ها به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) عرضی، (ج) سهمی

۵-۲-۲- اصلاح حرکت سر

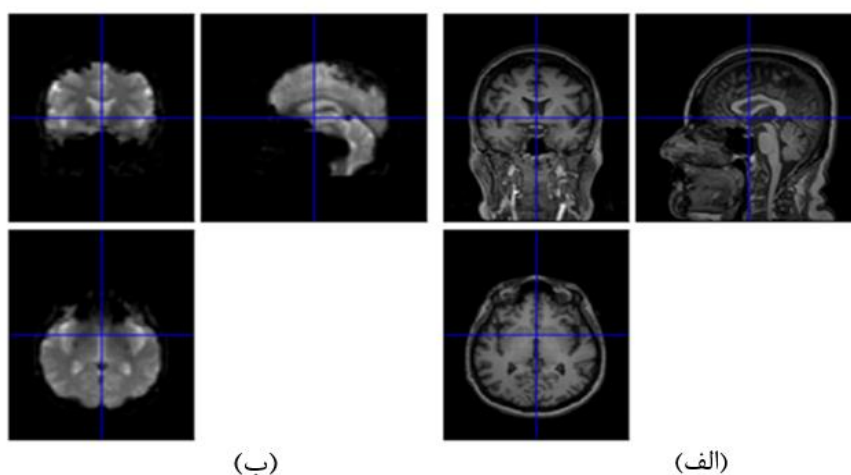
هدف از انجام این مرحله از پیش‌پردازش، به حداقل رساندن تاثیر مخرب حرکت سر بر کیفیت داده‌های fMRI است. اصلاح حرکت سر معمولاً با بازنشانی تصاویر اخذ شده به تصویر مرجع با استفاده از یک تبدیل جسم صلب انجام می‌شود. در این مرحله سوژه‌هایی که میزان جابجایی و چرخش سر آنها به ترتیب، بیشتر از ۳ میلی‌متر، ۳ درجه گزارش شد، از مجموعه داده‌های ما حذف شدند. (شکل ۵-۲) میزان جابجایی و چرخش حرکت سر را پس از انجام این مرحله از پیش‌پردازش نشان می‌دهد.



شکل ۵-۲ خروجی مرحله اصلاح حرکت سر برای یک نمونه داده fMRI. (الف): میزان جابجایی سر در راستای ۳ محور x, y, z . (ب): میزان چرخش حرکت سر حول سه محور اصلی x, y, z

۵-۲-۳- هم‌مرجع‌سازی

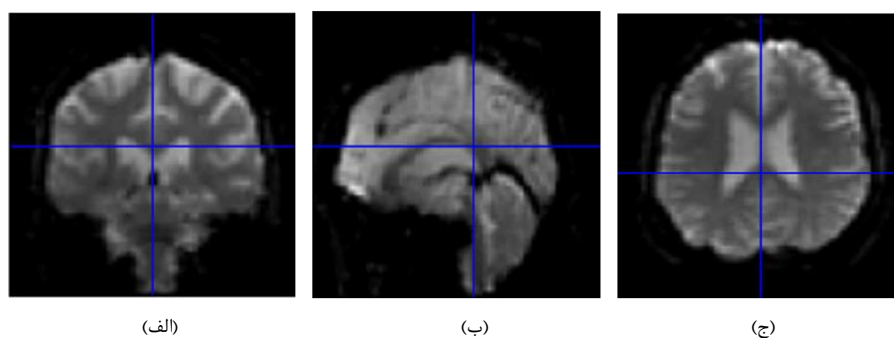
منظور از هم‌مرجع‌سازی، قراردادن تصاویر عملکردی با وزن T2 بر روی تصاویر ساختاری با وزن T1 است. خروجی این مرحله از پیش‌پردازش برای یک نمونه داده در (شکل ۵-۳) نشان داده شده است.



شکل ۳-۵ هم‌مرجع‌سازی تصاویر عملکردی روی تصویر ساختاری. مختصات انتخاب شده در تصویر ساختاری با تصویر عملکردی یکسان است. (الف) تصویر ساختاری، (ب) تصویر عملکردی

۵-۲-۴- نرمال سازی مکانی

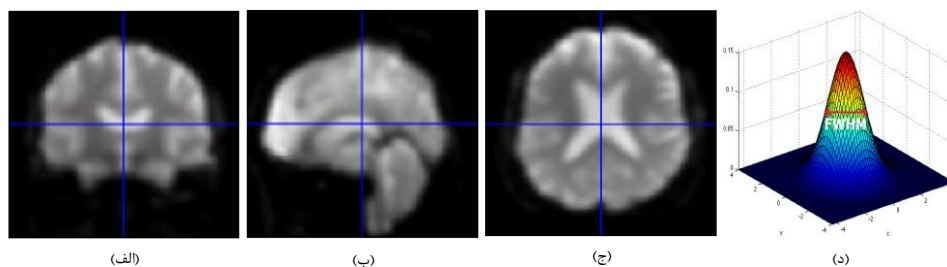
در این مرحله از پیش پردازش تمامی تصاویر هم‌مرجع‌سازی شده، به فضای استاندارد SPM99 با اندازه وکسل $2 \times 2 \times 2$ نرمال می‌شوند. لذا ابعاد داده‌ها از $48 \times 64 \times 64$ به $79 \times 95 \times 79$ تغییر پیدا می‌کند. خروجی این مرحله برای یک نمونه داده fMRI در (شکل ۴-۵) نشان داده شده است.



شکل ۴-۵ نمایش خروجی مرحله نرمال‌سازی تصاویر هم‌مرجع‌سازی شده بر فضای استاندارد SPM99 به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) سهمی، (ج) عرضی

۵-۲-۵- هموارسازی مکانی

رایج‌ترین رویکرد برای از بین بردن نویز فیزیولوژیک، همگشت تصاویر fMRI با فیلتر گوسین است. در این مرحله تمامی تصاویر fMRI با یک فیلتر گوسین سه‌بعدی با پارامتر FWHM به اندازه $6 \times 6 \times 6$ کانوالو می‌شوند. (شکل ۵-۵) خروجی این مرحله از پیش‌پردازش را برای یک نمونه داده fMRI نشان می‌دهد.



شکل ۵-۵ نمایش خروجی مرحله هموارسازی مکانی برای یک نمونه داده به ترتیب در صفحات (الف) تاجی، (ب) سهمی، (ج) عرضی. (د) نمایش کرنل گوسین

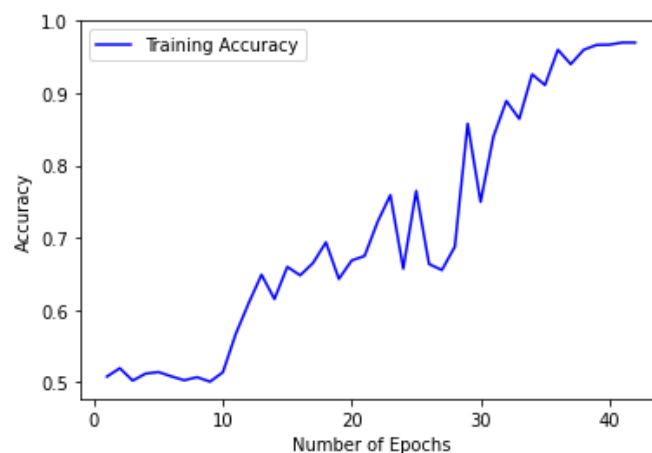
۵-۳- بررسی عملکرد شبکه عصبی پیشنهادی

در بخش ۴-۴-۳ مدل شبکه عصبی پیشنهادی این پژوهش به منظور شناسایی و تفکیک بیماری آلزایمر به تفصیل شرح داده شد. در اینجا می‌خواهیم به بررسی عملکرد این مدل و مقایسه آن با برخی از مطالعات انجام شده در این حوزه بپردازیم.

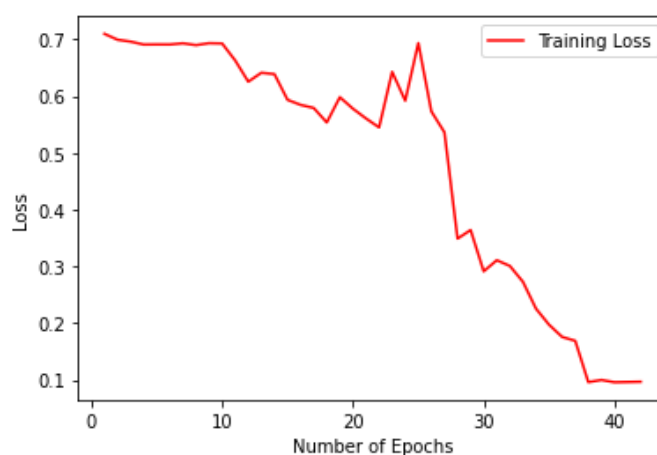
ارزیابی مدل پیشنهادی این پژوهش طی فرایند آموزش انجام می‌شود. بدین صورت که در انتهای هر بار تکرار دوره آموزش، عملکرد شبکه بر اساس معیار دقت و خطا روی مجموعه داده‌های آموزش و بر اساس معیار دقت روی مجموعه داده‌های آزمایش به صورت همزمان سنجیده می‌شود. فرایند آموزش شبکه تا زمانی ادامه پیدا می‌کند که تغییری در معیارهای سنجش عملکرد شبکه مشاهده نشود یا مدل به سمت بیش‌برازش حرکت کند و یا اینکه شبکه به سمت واگرایی حرکت کند.

۵-۳-۱- بررسی عملکرد شبکه در جداسازی افراد مبتلا به AD از EMCI

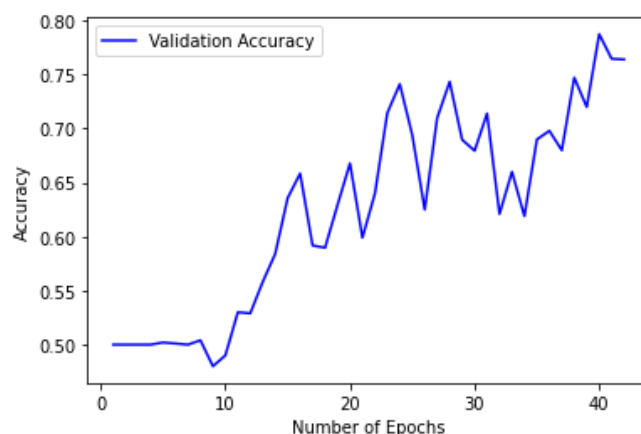
مدل پیشنهادی این پژوهش برای تفکیک افراد مبتلا به بیماری آلزایمر از افراد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه، طی ۴۲ دوره تکرار روی مجموعه داده‌های دو گروه، آموزش داده شد. با وجود محدودیت در تعداد داده‌های مورد استفاده برای آموزش شبکه، مدل پیشنهادی توانست افراد این دو گروه را با دقت قابل قبولی از یکدیگر تفکیک کند. عملکرد شبکه بر اساس معیار دقت و خطا در (شکل‌های ۵-۶ و ۵-۷ و ۵-۸) نشان داده شده است.



شکل ۵-۶ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه (AD_EMCI)



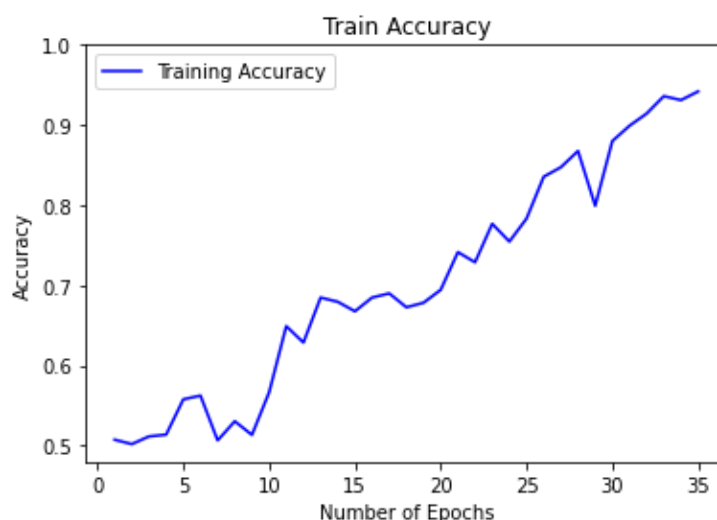
شکل ۵-۷ روند تابع هزینه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه (AD_EMCI)



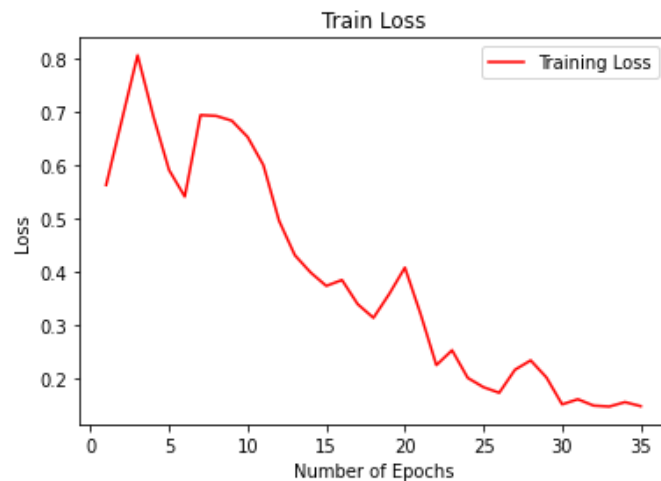
شکل ۵-۸ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آزمایش دو گروه (AD_EMCI)

۵-۳-۲- بررسی عملکرد شبکه در جداسازی افراد مبتلا به EMCI از افراد NC

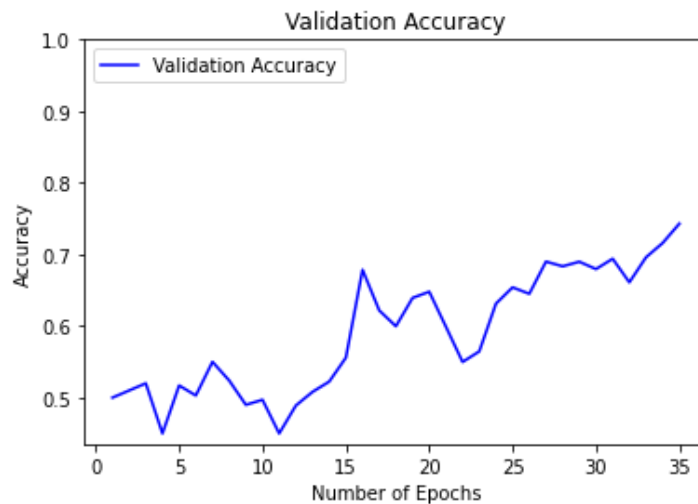
به منظور شناسایی زود هنگام بیماری آلزایمر، مدل پیشنهادی را روی مجموعه داده‌ها مربوط به دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه آموزش دادیم. محدودیت در تعداد داده‌های آموزش و همچنین شباهت عملکردی-ساختاری مغز افراد سالم با مغز افراد مبتلا به EMCI چالشی برای جداسازی این دو گروه از یکدیگر محسوب می‌شود. با این وجود شبکه با دقت قابل قبولی (۷۴/۳) توانست افراد این دو گروه را از یکدیگر تفکیک کند. نتایج عملکرد روش پیشنهادی پس از ۳۵ دوره تکرار به ترتیب در (شکل‌های ۵-۹، ۵-۱۰، ۵-۱۱) نشان داده شده است.



شکل ۵-۹ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه (NC_EMCI)



شکل ۵-۱۰ روند تابع هزینه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آموزش دو گروه (NC_EMCI)



شکل ۵-۱۱ روند دقت شبکه بر اساس تعداد دوره آموزش روی مجموعه داده‌ها آزمایش دو گروه (NC_EMCI)

۵-۴- نتیجه‌گیری

در این فصل یافته‌ها و نتایج هر مرحله از گام‌های روش پیشنهادی که در طی این پژوهش صورت گرفت مطرح شد. مشاهده شد که مدل پیشنهادی می‌تواند افراد مبتلا به بیماری اختلال خفیف شناختی اولیه از افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری آلزایمر را به ترتیب با دقت $74/3$ و $78/78$ از یکدیگر تفکیک کند.

نتیجہ گیری و پیشہ دات

۶-۱- مقدمه

در فصل پنجم یافته‌های روش پیشنهادی این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت. در این فصل به جمع‌بندی و نتیجه‌گیری مطالب پایان‌نامه می‌پردازیم، سپس پیشنهاداتی را به منظور بهبود عملکرد این روش و همچنین ادامه‌ی تحقیق در این حوزه ارائه می‌کنیم.

۶-۲- نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر یک بیماری زوال عصبی غیر قابل درمان است که جمعیت قابل توجهی از مردم جهان را تحت تاثیر خود قرار داده است. از مشخصه‌های این بیماری تغییر در ساختار و عملکرد فعالیت نواحی مختلف مغز است در نتیجه یک رویکرد مناسب جهت شناسایی این بیماری بررسی عملکرد نواحی مغز است.

با پیشرفت تکنولوژی، روش‌های مختلفی جهت مطالعه و بررسی عملکرد نواحی مختلف مغز فراهم آمده است. یکی از این روش‌ها، روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی است که می‌تواند تغییرات در عملکرد نواحی مختلف مغز را اندازه‌گیری کند. با تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی، می‌توان عملکرد هر ناحیه از مغز را استخراج کرد. یک رویکرد مناسب جهت تحلیل این داده‌ها استفاده از روش‌های یادگیری عمیق است.

هدف از انجام این پژوهش ارائه رویکردی مبتنی بر شبکه‌های عصبی عمیق به منظور شناسایی بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های fMRI حالت استراحت بود. رویکرد پیشنهادی توانست افراد مبتلا به بیماری آلزایمر را از افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری اختلال خفیف شناختی اولیه با دقت نسبتاً خوبی تفکیک کند. نتایج این پژوهش نشان داد که ادغام روش تصویربرداری عصبی fMRI حالت استراحت با روش‌های یادگیری عمیق، می‌تواند به تشخیص بیماری‌های زوال عصبی از جمله تشخیص بیماری آلزایمر کمک کند.

۶-۳- پیشنهادات

- در این پایان نامه رویکردی جهت تفکیک افراد مبتلا به بیماری آلزایمر از افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری اختلال شناختی خفیف اولیه ارائه شد. یک گام دیگر در این زمینه می تواند جداسازی سایر مراحل مختلف بیماری های شناختی، نظیر جداسازی بیماران مبتلا به ^۱MCI از بیماران مبتلا به EMCI و ^۲LMCI باشد که از دیدگاه پزشکی این نکته نیز بسیار حائز اهمیت است زیرا می توان با نظارت مداوم مراحل مختلف بیماری های شناختی نقش بسزایی در کنترل و سرعت پیشرفت این بیماری ها داشت.
- ساختار مدل شبکه ی عصبی مورد استفاده در این پژوهش به صورت تجربی بدست آمد و داده ها به صورت دو کلاسه از یکدیگر تفکیک شدند. بررسی کاملتر ساختار شبکه به منظور افزایش سرعت و دقت عملکرد شبکه و همچنین طبقه بندی سه کلاسه سوژه های مورد مطالعه، می تواند یک پیشنهاد اصلی جهت ادامه کار این پژوهش در نظر گرفته شود.
- مراحل مختلف انجام شده در این پژوهش از جمله پیش پردازش داده ها، استخراج ویژگی و همچنین طبقه بندی با استفاده از شبکه عصبی عمیق، مختص شناسایی بیماری آلزایمر نمی شود. بنابراین می توان در کارهای آتی از رویکرد پیشنهادی این پژوهش جهت تشخیص سایر بیماری های مرتبط با مغز، از جمله اسکیزوفرنی (شیزوفرنی^۳) و اختلال کم توجهی- بیش فعالی^۴ استفاده کرد.

^۱ Mild Cognitive Impairment

^۲ Late Mild Cognitive Impairment

^۳ Schizophrenia

^۴ Attention-deficit hyperactivity disorder

- [1] E. Bullmore and O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems," *Nature reviews neuroscience*, vol. 10, no. 3, pp. 186-198, 2009.
- [2] A. Serrano-Pozo, M. P. Frosch, E. Masliah and B. T. Hyman, "Neuropathological alterations in Alzheimer disease," *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 618--619, 2011.
- [3] J. E. Galvin, P. Aisen, J. B. Langbaum, E. Rodriguez, M. Sabbagh, R. Stefanacci, R. A. Stern, E. A. Vassey, A. de Wilde, N. West and others, "Early stages of alzheimer's disease: evolving the care team for optimal patient management," *Frontiers in Neurology*, vol. 11, no. 1, pp. 1882, 2021.
- [4] P. Scheltens and E. S. Korf, "Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias," *Current opinion in neurology*, vol. 13, no. 4, pp. 391--396, 2000.
- [5] S. M. Plis, D. R. Hjelm, R. Salakhutdinov, E. A. Allen, H. J. Bockholt, J. D. Long, H. J. Johnson, J. S. Paulsen, J. A. Turner and V. D. Calhoun, "Deep learning for neuroimaging: a validation study," *Frontiers in neuroscience*, vol. 8, pp. 229--237, 2014.
- [6] W. Li, X. Lin and X. Chen, "etecting Alzheimer's disease Based on 4D fMRI: An exploration under deep learning framework," *Neurocomputing*, vol. 388, pp. 280--287, 2020.
- [7] M. A. Lindquist and T. D. Wager, *Principles of fMRI*, leanpub, 2015.
- [8] T. D. Wager and M. A. Lindquist, "Principles of fMRI," in *Principles of fMRI*, New York, Leanpub, 2015.
- [9] S. Ogawa, T.-M. Lee, A. R. Kay and D. W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation," *proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, no. 24, pp. 9868--9872, 1990.

- [10] "MRIQUESTIONS," [Online]. Available: Magnetism - Questions and Answers in MRI." <http://mriquestions.com/does-boldbrain-activity.html>. [Accessed 2021].
- [11] K. Miller, "MRI Image formation," studylib, 2016.
- [12] G. L. Wenk and others, "Neuropathologic changes in Alzheimer's disease," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 64, pp. 7--10, 2003.
- [13] B. B. Biswal, "Resting state fMRI: a personal history," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 938--944, 2012.
- [14] M. E. a. M. A. M. a. S. A. Z. Raichle, W. J. Powers, D. A. Gusnard and G. L. Shulman, "A default mode of brain function," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 2, pp. 676--682, 2001.
- [15] C. Lustig, A. Z. Snyder, M. a. O. K. C. Bhakta, M. McAvoy, M. E. Raichle, J. C. Morris and R. L. Buckner, "Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 24, pp. 14504--14509, 2003.
- [16] L. Mosconi, "Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 32, no. 4, pp. 486--510, 2005.
- [17] 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," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 13, pp. 4637--4642, 2004.
- [18] S. M. Adriaanse, A. M. Wink, B. M. Tijms, R. Ossenkoppele, S. C. Verfaillie, A. A. Lammertsma, R. Boellaard, P. Scheltens, B. N. Van Berckel and F. Barkhof, "The association of glucose metabolism and eigenvector centrality in Alzheimer's disease," *Brain connectivity*, vol. 6, no. 1, pp. 1--8, 2016.
- [19] N. Filippini, B. J. MacIntosh, M. G. Hough, G. M. Goodwin, G. B. Frisoni, S. M. Smith, P. M. Matthews, C. F. Beckmann and C. E. Mackay, "Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- allele," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 17, pp. 7209--7214, 2009.

- [20] K. Li, L. Guo, J. Nie, G. Li and T. Liu, "Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI," *Computerized medical imaging and graphics*, vol. 33, no. 2, pp. 131--139, 2009.
- [21] J. Cao and K. Worsley, "The Geometry Of Correlation Fields," *The Annals of Applied Probability*, vol. 9, no. 4, pp. 1021--1057, 1999.
- [22] Y. Bengio, A. Courville and P. Vincent, "Representation learning: A review and new perspectives," *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 35, no. 8, pp. 1798--1828, 2013.
- [23] M. I. Razzak, S. Naz and A. Zaib, "Deep Learning for Medical Image," *Classification in BioApps*, vol. 26, pp. 323--350, 2018.
- [24] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 34, no. 4, pp. 537--541, 1995.
- [25] G. Allen, H. Barnard, R. McColl, A. L. Hester, J. A. Fields, M. F. Weiner, W. K. Ringe, A. M. Lipton, M. Brooker, E. McDonald and others, "Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease," *Archives of neurology*, vol. 64, no. 10, pp. 1482--1487, 2007.
- [26] V. Kiviniemi, J.-H. Kantola, J. Jauhiainen, A. Hyvriinen and O. Tervonen, "Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources," *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, pp. 253--260, 2003.
- [27] W. Koch, S. Teipel, S. Mueller, J. Benninghoff, M. Wagner, A. L. Bokde, H. Hampel, U. Coates, M. Reiser and T. Meindl, "Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease," *Neurobiology of aging*, vol. 33, no. 3, pp. 466--478, 2012.
- [28] F. Esposito, T. Scarabino, A. Hyvarinen, J. Himberg, E. Formisano, S. Comani, G. Tedeschi, R. Goebel, E. Seifritz and F. Di Salle, "Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering," *Neuroimage*, vol. 25, no. 1, pp. 193--205, 2005.
- [29] X. Zhao, Y. Liu, X. Wang, B. Liu, Q. Xi, Q. Guo, H. Jiang, T. Jiang and P. Wang, "Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer's disease: a resting-state FMRI study," *PloS one*, vol. 7, no. 3, pp. 33540--33546, 2012.

- [30] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer and M. Joliot, "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain," *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273--289, 2002.
- [31] S. Sarraf and G. Tofighi, "Deep learning-based pipeline to recognize Alzheimer's disease using fMRI data," in *Future Technologies Conference*, San Francisco, United States, 2016.
- [32] R. J. Meszler, K. Buza and Z. Vidnyánszky, "Resting state fMRI functional connectivity-based classification using a convolutional neural network architecture," *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 11, pp. 61--72, 2017.

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that causes cognitive impairment and memory loss. Although there is no known cure for Alzheimer's disease but, early detection of the disease can play a serious role in its control and progression. One way to diagnose Alzheimer's disease is to evaluate the operation of different area of the brain using functional magnetic resonance imaging (fMRI). By analyzing the data obtained from the functional magnetic resonance imaging method, the function of each area of the brain can be measured. In this dissertation, the analysis of fMRI data using a convolution neural network-based approach to diagnose Alzheimer's disease is presented. For this purpose, fMRI images in three different groups of healthy people, Alz, and people with Early mild cognitive impairment were collected from the ADNI database. After collecting and pre-processing the fMRI data, a 2-D convolutional neural network model is designed to separate and classify the two classes and is learned on the image datasets. Finally, the accuracy of the proposed model for separating people with early mild cognitive impairment from healthy control and people with Alzheimer's disease is reported to be 74.3 and 78.78, respectively.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive skills, functional magnetic resonance imaging, convolutional neural network, Early Mild Cognitive Impairment



Shahrood University of Technology
Faculty of Electrical Engineering

M.Sc. Thesis in Communication Systems Engineering

**Alzheimer's disease diagnosis using fMRI data based on
deep learning**

By:
Ali Baghayeri

Supervisor:
Dr. Hossein Khosravi

January 2022