

Alteration in resting state EEG functional connectivity in children with Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)

Maliheh Ahmadi¹, Kamran Kazemi¹, Katarzyna Kuc², Anita Cybulska-Klosowicz³, Mohammad Sadegh Helfroush¹, Ardalan Aarabi^{4,5}

¹ Department of Electrical and Electronics Engineering, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

² SWPS University of Social Sciences and Humanities, Warsaw, Poland

³ Laboratory of Emotions Neurobiology, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

⁴ Laboratory of Functional Neuroscience and Pathologies (LNFP), University Research Center (CURS), University Hospital, Amiens, France

⁵ Faculty of Medicine, University of Picardy Jules Verne, Amiens, France

Corresponding author's address: Kamran Kazemi, Department of Electrical and Electronics Engineering, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

Abstract- Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children. In this study, we investigated alterations in functional connectivity in children with ADHD compared to healthy controls (HC) using high-density electroencephalographic (EEG) data. We computed current source densities using the exact low-resolution electromagnetic tomography (eLORETA) method. Then, the lagged phase synchronization was used to evaluate group differences in functional connectivity. We also explored differences in network topological properties between ADHD and HC. Compared to HC, ADHD was characterized with a decrease in delta LPS in the occipital regions. ADHD also showed higher LPS in theta and alpha bands over frontal, temporal, central and occipital areas. Both ADHD and HC showed the small-world properties ($S > 1$) in all frequency bands. Compared to HC, ADHD was further characterized by increased global efficiency and decreased average clustering coefficient in delta and theta band, respectively. Our findings show that the EEG source connectivity analysis can better characterize alterations in functional connectivity in children with ADHD.

Keywords- Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), Electroencephalography (EEG), Graph analysis, Functional connectivity, Cortical source imaging, Lagged phase synchronization (LPS).

تغییرات ارتباطات عملکردی در مغز کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش فعالی با استفاده از سیگنال های EEG حالت استراحت

ملیحه احمدی^۱، کامران کاظمی^{۲*}، کاتارزینا کوچ^۳، آنیتا سیبولسکا-کلوسوویچ^۳، محمدصادق هل فروش^۱، اردلان اعرابی^۴

۱- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران.

۲- دانشگاه علوم اجتماعی و انسانی SWPS، ورشو، لهستان

۳- آزمایشگاه عصب شناسی احساسات، موسسه زیست شناسی تجربی ننکی، آکادمی علوم لهستان، ورشو، لهستان.

۴- آزمایشگاه علوم اعصاب و آسیب شناسی عملکردی (LNFP)، مرکز تحقیقات دانشگاهی (CURS)، بیمارستان دانشگاهی، آمیان، فرانسه.

۵- دانشکده پزشکی، دانشگاه پیکاردی ژول ورن، آمیان، فرانسه

^۱Kazemi@sutech.ac.ir, MA.Ahmadi@sutech.ac.ir

* نشانی نویسنده مسئول: کامران کاظمی، شیراز، خیابان مدرس، دانشگاه صنعتی شیراز، دانشکده مهندسی برق و الکترونیک.

چکیده- اختلال نقص توجه/بیش فعالی (ADHD) یکی از شایع ترین اختلالات عصبی رشدی در کودکان است. ما در این مطالعه، تغییرات ارتباطات عملکردی در کودکان مبتلا به ADHD را در مقایسه با افراد سالم (HC) با استفاده از داده های الکتروانسفالوگرافی (EEG) با رزولوشن بالا بررسی نموده ایم. در ابتدا داده های EEG ثبت شده توسط الکترودها را به فضای سورس منتقل نموده و چگالی جریان منابع مغزی کودکان مبتلا و سالم را با استفاده از روش eLORETA محاسبه کرده ایم. سپس شاخص همزمانی تاخیر فاز (LPS) را جهت ارزیابی اختلافات بین گروهی در ارتباطات عملکردی، مورد استفاده قرار داده ایم. همچنین تفاوتها در ویژگی های توپولوژیک شبکه های مغزی ADHD و HC را بررسی نمودیم. در مقایسه با HC، کودکان ADHD در باند فرکانس سی دلتا، کاهش LPS را در نواحی پس سر م شخص نمودند. همچنین ADHD، افزایش LPS را در باندهای تتا و آلفا در نواحی فرونتال، تمپورال، مرکزی و پس سر آشکار کرده اند. هر دو گروه ADHD و HC خاصیت جهان کوچکی ($S > 1$) را در همه ی باندهای فرکانس نشان داده اند. در مقایسه با HC، ADHD افزایش کارایی عمومی را در باند دلتا و کاهش میانگین ضریب خود شیبندی را در باند تتا نشان داده اند. یافته های ما نشان می دهند، تجزیه و تحلیل داده های EEG در فضای سورس، تغییرات ارتباطات عملکردی را در کودکان ADHD بخوبی نشان می دهند.

واژه های کلیدی: نقص توجه / بیش فعالی (ADHD)، الکتروانسفالوگرافی (EEG)، آنالیز گراف، ارتباطات عملکردی، تصویربرداری منابع قشری مغزی، همزمانی تاخیر فاز (LPS).

۱- مقدمه

می شوند، بیماری ADHD، یکی از بیماری هایی است که تغییرات وسیعی در سطح مغز ایجاد می کند. در مطالعاتی که در زمینه ی کودکان ADHD صورت گرفته است، بنظر می رسد مغز این گروه در طی دوران رشد در مقاطعی دچار یک نوع توقف، تاخیر فاز^۱ و کاهش فعالیت شده است که در نهایت منجر به بروز علائم نقص توجه و بیش فعالی می شود. اگرچه مطالعه ی طولی کاملی در این زمینه انجام نشده است، اما وجود شواهد نسبی در کاهش علائم اختلال در مقاطع سنی بالاتر، می تواند مرتبط با ادامه ی رشد و تکامل مغز باشد

عملکرد مغز انسان با توجه به شرایط محیطی و مسائل ژنتیکی ممکن است دچار اختلال شود. گاهی به دلایل پیچیدگی ارتباطات مغزی، اختلال ایجاد شده سبب می شود بخش های دیگری که با آن ناحیه در ارتباط هستند نیز بدرستی عمل نکرده و اختلال شدیدتری در عملکرد مغز بوجود بیاید. این اختلال در عملکرد می تواند بصورت بیماری هایی نظیر افسردگی، پارکینسون و یا ADHD آشکار شود. در میان بیماری هایی که موجب اختلال در ساختار و عملکرد مغز

[۱، ۲].

با در نظر گرفتن تنها ۱۶ الکتروود صورت گرفته است. در این مطالعه آنالیز ارتباطات عملکردی با استفاده از شاخص PLV انجام شد و نشان داده شد که در کودکان ADHD ارتباطات بین لوب‌های فرونتال، پری‌تال و تمپورال کاهش یافته است [۱۲].

از منظر تئوری گراف، نتایج در [۱۳] حاکی از بالاتر بودن مقدار ویژگی ضریب خوشه‌بندی^{۱۵} در گروه ADHD نسبت به گروه سالم بوده است. از طرفی قادری و همکاران [۱۴] بیشتر بودن مقدار ویژگی ضریب خوشه‌بندی در گروه ADHD را نسبت به گروه سالم در باند تتا مشاهده کرده‌اند حال آنکه در مقاله [۱۰] این نتیجه گزارش نشده است. دلایل این ناسازگاری‌ها می‌تواند مربوط به شرایط آزمایش، ثبت داده‌ها در حالت استراحت و یا وظیفه‌های بکارگرفته شده باشد. متخصصان علوم اعصاب اختلالات رفتاری و ارتباطی را به نارسایی‌های شبکه‌های عملکردی مغز و تفاوت‌هایی در ارتباطات نواحی مختلف مغز نسبت می‌دهند.

در این مقاله، هدف بررسی و شناسایی تفاوت‌های ارتباطات عملکردی کودکان مبتلا به ADHD با استفاده از داده‌های EEG حالت استراحت و با در نظر گرفتن شبکه‌های مقیاس بالاست. پس از در نظر گرفتن ارتباطات عملکردی، استخراج پارامترهای گراف از دو جنبه‌ی تفکیک^{۱۶} و یکپارچگی^{۱۷} عملکردی در باندهای فرکانسی مدنظر خواهد بود بگونه‌ای که بتوان گراف شبکه‌های مغزی کودکان مبتلا به ADHD و افراد سالم را بخوبی از چندین جنبه مورد مطالعه قرار داد. بنابراین ابتدا به نحوه‌ی استخراج گراف شبکه‌ی مغز و تشکیل ماتریس ارتباطات عملکردی خواهیم پرداخت. سپس روش‌های محاسبه‌ی ویژگی‌های گراف و روابط لازم را معرفی خواهیم کرد. در ادامه نتایج حاصل از بررسی ارتباطات عملکردی را بصورت مجزا تحلیل خواهیم نمود.

۲- روش پیشنهادی

۲-۱- داده‌ها و پیش پردازش

۷۴ کودک سالم و ۶۷ کودک مبتلا به ADHD در بازه سنی ۸-۱۶ سال در این پژوهش شرکت کردند. تشخیص کودکان ADHD براساس کتابچه‌ی راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی^{۱۸} (DSM) در بیمارستان آموزشی عمومی کودکان در بیمارستان ورشو لهستان انجام شد. با استفاده از مقیاس درجه بندی (ADHD-RS)، علائم و شدت بیماری ADHD در افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. معیارهای ورود به پژوهش شامل تشخیص ADHD بر پایه ملاک-های DSM، عدم وجود مشکلات و اختلالات جسمی و نرولوژیک از جمله سابقه صرع، عدم سابقه‌ی قبلی جراحیات سر و فقدان هوشیاری، رضایت والدین برای مشارکت در پژوهش و عدم مصرف

بررسی تاثیر بیماری‌های مغزی در روند رشد و عملکرد کودکان با استفاده از ابزارهای تصویربرداری عملکردی مانند EEG^۳ و fMRI^۴ صورت می‌گیرد. استفاده از سیگنال EEG بدلیل رزولوشن زمانی بالا نسبت به سایر ابزارهای تصویربرداری عصبی ترجیح داده می‌شود. مطالعات نروفیزولوژی نشان داده‌اند که افراد مبتلا به ADHD در نواحی قشری^۵ و زیرقشری^۶ با نقص‌ها و اختلالاتی در ارتباطات مغزی مواجه می‌باشند [۳، ۴]. مطالعات و تحقیقات متعددی به کمک داده‌های EEG جهت بررسی ارتباطات و تعاملات نواحی مغزی انجام گرفته است که غالباً در فضای الکتروود انجام شده‌اند. جهت بدست آوردن ماتریس ارتباطات عملکردی، معیارهای مختلفی چون ضریب همبستگی^۷ [۵]، کوهرنس^۸ [۶]، شاخص تاخیر فاز^۹ (PLI) [7]، احتمال همزمانی^{۱۰} (SL)، شاخص تاخیر فاز قفل شده^{۱۱} (PLV) و همزمانی تاخیر فاز^{۱۲} [۸] معرفی شده‌اند.

در پژوهش‌های مربوط به آنالیز ارتباطات عملکردی، بمنظور تشخیص اختلال در ارتباطات مغزی، تجزیه و تحلیل شبکه‌ی مغزی افراد سالم و مبتلا به ADHD از دو جنبه‌ی مقایسه‌ی ارتباطات عملکردی و مقایسه‌ی ویژگی‌های گراف پرداخته شده است. در این مطالعات با استفاده از روش‌های رایج، ماتریس ارتباطات عملکردی در فضای الکتروود استخراج شده‌اند و به بررسی داده‌های افراد ADHD از دیدگاه شبکه‌های پیچیده^{۱۳} پرداخته شده است. بعنوان نمونه در مطالعه‌ی انجام شده در [۹] توسط برتولد، معیار SL اندازه-گیری شده در افراد مبتلا به ADHD در نواحی فرونتال سر بیشتر از گروه سالم گزارش شده است. بصورت مشابه در پژوهش انجام شده در [۱۰]، شاخص کوهرنس بین جفت الکتروودها محاسبه شد و مقایسه‌ی آماری انجام شده حاکی از ارتباطات بیشتر بامعنی بخش فرونتال در گروه ADHD و در باند بتا بوده است. یکی دیگر از نتایج مطالعه‌ی گروه برتولد بیان کننده‌ی تفاوت معنی‌دار در ارتباطات متصل کننده‌ی قسمت میانی سر به پس سر بوده است. این تفاوت بصورت مشابه در مقاله‌ی [۱۰] نیز دیده شده است. در پژوهش انجام شده در مقاله‌ی [۱۱]، بر بیشتر بودن ارتباطات گروه ADHD نسبت به افراد سالم در جلوی سر تاکید شده است. همچنین در تحقیق انجام شده توسط این گروه عنوان شده است که افراد گروه ADHD نسبت به گروه سالم، کمبود جدی در انتقال اطلاعات از مناطق پس سر به جلوی سر دارند. بنابر این نتیجه انتظار می‌رود تفاوت‌های معنی‌دار در مقایسه‌ی گروه سالم و مبتلا بصورت ارتباطاتی از پس سر به نواحی جلوی سر وجود داشته باشد [۱۱]. در مطالعه‌ی دیگری که مربوط به رویکرد مبتنی بر حالت وظیفه^{۱۴} بوده است و جهت بررسی ارتباطات مغزی انجام شد، عملکرد مغز در فضای سورس و

۲-۲- تخمین ارتباطات عملکردی

شکل ۱ مراحل روش پیشنهادی برای بررسی ارتباطات عملکردی را نشان می‌دهد. پس از انجام پیش‌پردازش و حذف نویز، اولین قدم، انجام آنالیز سورس و بدست آوردن چگالی جریان منابع مغزی در باندهای فرکانسی مختلف شامل دلتا، تتا، آلفا و بتا است. دلیل استفاده از فضای سورس نسبت به فضای الکتروود در این بوده است که سیگنال‌های جمع‌آوری شده از سطح جمجمه با استفاده از EEG و در فضای الکتروود مستقیماً به محل نوروهای فعال اشاره نمی‌کند و نیز بدلیل اثرات مربوط به هدایت حجمی پوست سر که در انتقال سیگنال‌های الکتریکی وجود دارد، این مساله باید در فضای سورس که با حل مساله معکوس مکانیابی منابع بدست می‌آید، انجام گیرد. این کار در مطالعه‌ی فعلی توسط روش تصویر ساختاری و یک نقشه سه بعدی از امواج مغزی انسان درست کرده و عملکرد الکتریکی سلول‌های مغزی (نوروها) را مشخص نمود. در واقع این روش، روشی نوین برای مشخص نمودن فعالیت الکتریکی در مغز است، بگونه‌ای که با تلفیق سیگنال‌های EEG و دانش تصویربرداری مغزی می‌توان تصویری از مناطق مغزی فرد داشته باشیم.

قدم بعدی مشخص کردن گره‌ها (نواحی مغزی) و یال‌های ماتریس ارتباطات عملکردی می‌باشد. اکثر مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی داده‌های EEG به بررسی ارتباطات مغزی در سطح الکتروود پرداخته‌اند و برای محاسبه‌ی ماتریس ارتباطات از شاخص‌هایی چون PLV، PLI و کوهرنس استفاده کرده‌اند. حال آنکه بنا به دلایلی چون رسانایی الکتریکی حجمی پوست سر، آنالیز داده‌ها در فضای سورس نسبت به فضای الکتروود ترجیح داده می‌شود و برای محاسبه‌ی ارتباطات عملکردی معیار LPS ترجیح داده می‌شود. این معیار نسبت به آرتیفکت‌های حجمی و نویزهای فیزیولوژیکی مقاوم است؛ در صورتیکه معیارهای ارتباطی با تاخیر صفر مانند PLV، نسبت به معیارهایی چون LPS، نسبت به هدایت حجمی حساس می‌باشند [17, 18].

معیار LPS با همزمانی فاز تاخیر یافته شباهت بین سیگنال‌ها را در حوزه‌ی فرکانس و بر مبنای تبدیل فوریه نرمالیزه محاسبه می‌کند. به همین جهت این شاخص، معیاری از ارتباطات عملکردی غیرخطی است و بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$\varphi_{x,y}^2(w) = \frac{\left\{ \text{Im} \left[f_{x,y}(w) \right] \right\}^2}{1 - \left\{ \text{Re} \left[f_{x,y}(w) \right] \right\}^2} \quad (1)$$

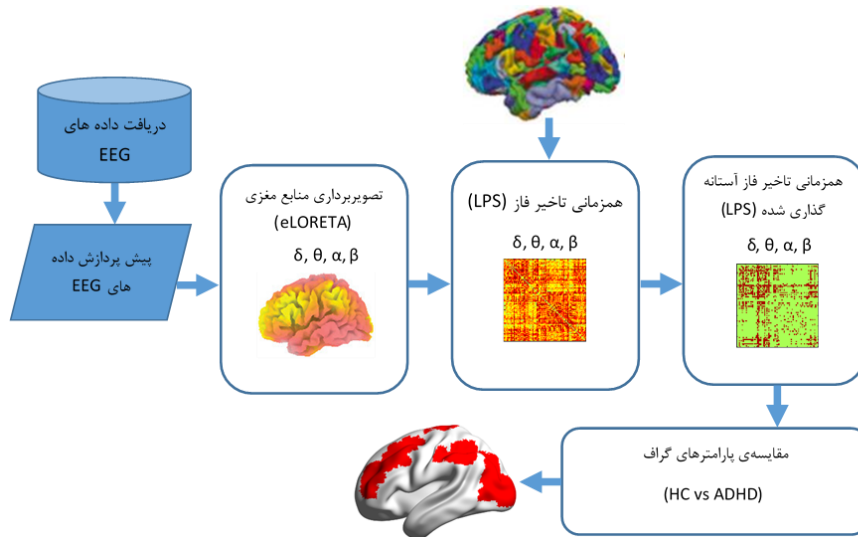
دارو حداقل ۴۸ ساعت قبل از مطالعه بود. سیگنال‌های EEG این افراد با استفاده از سیستم EGI ۶۴ کاناله و با نرخ نمونه برداری ۲۵۰ هرتز ثبت شدند. طول داده‌ی ثبت شده برای هر فرد مجموعاً ۵ دقیقه بود که متشکل از ۳ دقیقه چشم بسته و ۲ دقیقه چشم باز بود. وضعیت چشم باز برای جلوگیری از به خواب رفتن افراد در طول آزمایش گنجانده شده بود. پس از بررسی و حذف آرتیفکت‌های سیگنال‌های EEG چشم بسته، تعداد افراد انتخاب شده جهت ارزیابی پردازش‌های بعدی به ۴۱ کودک سالم در بازه‌ی سنی ۲.۳±۱۳ و ۴۰ کودک مبتلا به ADHD در رنج سنی ۲.۴±۱۲.۹ کاهش یافت. دلیل کاهش تعداد داده‌های مورد بررسی، کاهش طول سیگنال بدون نویز سبجکت‌های مربوطه بوده است.

جدول ۱: مشخصات گروه‌های ADHD و سالم بازای رده‌های سنی

۸-۱۰ سال، ۱۲-۱۰ سال، ۱۴-۱۲ سال و ۱۶-۱۴ سال.

HC	Subgroup	HC ₈₋₁₀	HC ₁₀₋₁₂	HC ₁₂₋₁₄	HC ₁₄₋₁₆
	# of subjects	4	12	12	13
	Gender (F/M)	4M	3F/9M	3F/9M	4F/9M
	Age (M ± SD)	9.1±0.4	11.2±0.5	13.1±0.4	15.7±0.6
ADHD	Subgroup	ADHD ₈₋₁₀	ADHD ₁₀₋₁₂	ADHD ₁₂₋₁₄	ADHD ₁₄₋₁₆
	# of subjects	5	11	11	13
	Gender (F/M)	5M	2F/9M	4F/7M	2F/11M
	Age (M ± SD)	9.3±0.42	11.0±0.5	13.1±0.6	15.6±0.8
	Total score	39.5±9.3	41.7±7.8	34.5±10.8	33.6±10.4
	Inattention score	20.8±5.1	20.4±4.2	20.9±3.2	19.3±3.5
	Hyperactivity score	9.8±0.9	10.6±3.7	8.8±4.4	7.5±4.5
	Impulsivity score	9±3.8	10.7±1.4	7.8±4.2	7±4.0

در جدول ۱ داده‌های مورد مطالعه در این پژوهش نشان داده شده‌اند. با استفاده از جعبه ابزار EEGLAB و کدنویسی‌هایی در نرم افزار Matlab بخش‌هایی از سیگنال EEG که شامل نویزها و آرتیفکت‌های چشمی و ماهیچه‌ای بودند شناسایی و حذف شدند. سپس کانال‌های بد که به صورت دیداری شناسایی شده بودند، توسط داده‌های الکتروودهای همسایه جایگزین شدند. داده‌های EEG عاری از نویز و آرتیفکت از فیلتر میان گذر با فرکانس قطع ۰.۵ و ۳۰ هرتز عبور داده شدند و پس از انجام مرحله‌ی re-referencing که با استفاده از شیوه‌ی میانگین گیری کانال‌ها انجام شده است، به سگمنت‌های پنج ثانیه‌ای و با همپوشانی ۲۵٪ تقسیم شدند. به طور متوسط تعداد ۳۷±۹ سگمنت برای سبجکت‌های نرمال و ۳۱±۱۰ سگمنت برای سبجکت‌های ADHD شناسایی شد [۱۵].



شکل ۱: مراحل پردازش شامل پیش پردازش، آنالیز سورس، آنالیز گراف و ارتباطات عملکردی با استفاده از داده های EEG در فضای سورس.

سابجکتهای مختلف محاسبه شد. برای داشتن تعداد یالهای یکسان برای تمامی سابجکتهای با میانگین گیری از نمودار GCE تمامی سابجکتهای در نهایت آستانه بهینه که برای آن بیشترین کارایی برای ماتریسهای گراف حاصل شده بود برای باندهای فرکانسی دلتا، تتا، آلفا و بتا در ۰.۲ بدست آمد.

بگونه ای که:

$$f_{x,y}(w) = \frac{1}{N_R} \sum_{k=1}^{N_R} \left[\frac{x_k(w)}{|x_k(w)|} \right] \left[\frac{y_k^*(w)}{|y_k(w)|} \right], \quad (2)$$

$$k = 1 \dots N_R$$

متغیرهای $x_k(w)$ و $y_k(w)$ بیان کننده ی تبدیل فوریه گسسته دو سیگنال x و y در فرکانس w مربوط به سگمنت k ام سیگنال EEG می باشد و N_R تعداد کل سگمنتها را نشان می دهد ($k=1 \dots N_R$). $\text{Im}[f]$ و $\text{Re}[f]$ به یلنگر بخش حقیقی و موهومی c می باشند.

۲-۳- آنالیز گراف
شبکه ی مغزی را می توان با استفاده از ابزارهای ریاضی مانند نظریه ی گراف مدلسازی نمود و با استفاده از ویژگی های بدست آمده از گراف مغزی، به تحلیل عملکرد مغز در حوزه ی علوم اعصاب پرداخت. ویژگی های استخراج شده از گراف شبکه ی مغز را می توان در حالت کلی از دو جنبه ی تفکیک عملکردی و یکپارچه سازی عملکردی تقسیم نمود که جنبه های مختلفی از سازمان شبکه ای مغز را متمایز می سازند. از جمله این ویژگی ها می توان به ضریب خوشه بندی، کارایی^{۲۰}، درجه^{۲۱} و جهان کوچکی^{۲۲} اشاره نمود که بوسیله ی ماتریس همبستگی آستانه گذاری شده یا وزن دار محاسبه می شوند [۲۰].

ارتباطات عملکردی مربوط به هر سابجکت با توجه به خروجی آنالیز سورس و در هر یک از باندهای فرکانسی دلتا، تتا، آلفا و بتا و با استفاده از اطلس AAL محاسبه شده است. حاصل نتایج این مرحله یک ماتریس متقارن 80×80 است که سطرها و ستونها مرتب با نواحی AAL می باشند و هر درایه ی ماتریس نشان دهنده ی ارتباط بین دو ناحیه ی AAL است.

ضریب خوشه بندی

پژوهش های بسیاری در زمینه ی بررسی شبکه های مغزی انجام گرفته است و نشان داده اند نواحی مغزی مشخص با خوشه ها و ارتباطات زیاد وجود دارد. در حقیقت وجود خوشه ها در شبکه بیانگر یک سازماندهی از وابستگی آماری و تفکیک عملکردی بخش های مختلف مغز می باشند. هنگامی که ضریب خوشه بندی یک ناحیه بالا باشد نشان می دهد همسایگان هر ناحیه همسایه ی یکدیگر

پس از محاسبه ی ماتریس ارتباطات هر سابجکت، قدم بعدی بدست آوردن آستانه بهینه جهت باینری کردن ماتریسهای ارتباطات سابجکتها بوده است. از آنجا که ماتریسهای ارتباطی محاسبه شده، وزن دار می باشند، باید بوسیله ی آستانه گذاری ارتباطات ضعیف با درجه اهمیت پایین تر حذف شوند. جهت بدست آوردن آستانه بهینه، معیار کارایی هزینه ی عمومی (GCE)^{۱۹} بکار گرفته شد [۱۹]. بازای مقادیر آستانه در بازه ی ۰.۰۵ تا ۰.۳ که با گام های ۰.۰۲۲۵ صورت گرفته است، میزان کارایی گرافهای

که $E_{loc,i}$ کارایی محلی گره i و $d_{jh}(N_i)$ طول کوتاهترین مسیر بین j و h که تنها همسایه‌های i را شامل می‌شوند، می‌باشند.

شبکه‌های جهان کوچک

بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند که ارتباطات آناتومی، عملکردی و موثر مغز به طور همزمان دو وظیفه متضاد یکپارچگی عملکردی و تفکیک عملکردی را برآورده می‌نمایند. بنابراین در یک شبکه که خاصیت جهان کوچکی داشته باشد گره‌های زیادی وجود دارند که با هم هم‌سایه نیستند اما هم‌سایگان هر یک از گره‌ها با احتمال زیاد بهم وصل هستند. شبکه‌های جهان کوچک باید همزمان تفکیک و یکپارچگی بالایی داشته باشند. هنگامی که یک شبکه پیچیده دارای میانگین کوتاه‌ترین مسیرهای کوچک و ضریب خوشه‌بندی بزرگی باشد دارای خاصیت جهان کوچک است [۲۱]. در این نوع شبکه‌ها می‌توان با تعداد گام کم از هر گره به گره دیگر رسید.

$$S = \frac{C/C_{rand}}{L/L_{rand}} \quad (7)$$

در رابطه‌ی بالا C و C_{rand} ضرایب خوشه‌بندی و L و L_{rand} مشخصه‌های طول مسیر به ترتیب برای شبکه‌ی مورد آزمایش (گراف) و یک شبکه‌ی تصادفی می‌باشند. شبکه‌های جهان کوچک معمولاً دارای $S \gg 1$ هستند.

۳- نتایج

شکل ۲ اختلافات معنی‌دار را برای شاخص LPS مابین کودکان سالم و ADHD در باندهای فرکانسی مختلف نشان می‌دهد. بطور مشخص، در باند فرکانسی دلتا کاهش مقادیر LPS در نواحی خلفی نیمکره‌ی راست گروه ADHD نسبت به گروه سالم مشاهده شده است. در باندهای فرکانسی تتا و آلفا افزایش مقادیر LPS در نواحی پس‌سر، تمپورال، فرونتال و مرکزی کودکان ADHD نسبت به سالم دیده شده است. در باند فرکانسی بتا گروه‌های سالم و ADHD اختلاف معنی‌دار نشان نداده‌اند. در شکل ۳ توزیع مکانی آندسته از نواحی که اختلافات آماری معنی‌دار برای معیارهای محلی درجه K ، ضریب خوشه‌بندی C و کارایی E بین گروه‌های سالم و ADHD نشان داده‌اند بر روی قشر مغز به تصویر کشیده شده است. در مقایسه با گروه سالم در باند دلتا، کودکان ADHD افزایش مقادیر K ، C و E را در نواحی فرونتال و مرکزی آشکار ساخته‌اند. همچنین کاهش مقادیر K و E در نواحی پس‌سر کودکان ADHD نسبت به سالم ظاهر شده است. در باند فرکانسی تتا، افزایش مقادیر K ، C و E در نواحی پس‌سر و کاهش مقادیر را در نواحی فرونتال و مرکزی نشان داده‌اند. در باند فرکانسی آلفا کاهش مقادیر K در نیمکره‌ی

هستند و در حقیقت مقیاسی است برای بررسی اینکه به چه نسبتی همسایه‌های یک راس با هم در ارتباط هستند. ضریب خوشه‌بندی راس i که با $C(i)$ نشان داده می‌شود، بصورت نسبت بین تعداد یال‌هایی که بین دو راس همسایه i وجود دارد که با t_i تعریف می‌شود به تعداد کل یال‌هایی که می‌تواند بین کل همسایه‌های i موجود باشد، نشان داده می‌شود. t_i تعداد مثلث‌ها در اطراف یک گره i را نشان می‌دهد که هر چه بیشتر باشد نشان‌دهنده‌ی تفکیک بهتری است. بنابراین:

$$C(i) = \frac{t_i}{(k_i \times (k_i - 1)) / 2} \quad (3)$$

ضریب خوشه‌بندی یک گراف میانگین ضریب خوشه‌بندی راس‌های گراف است که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$C(G) = \frac{\sum_{i \in N} C(i)}{n} \quad (4)$$

ضریب خوشه‌بندی یک گراف عددی بین صفر و یک است. زمانی که ضریب خوشه‌بندی یک راس برابر یک باشد، آن راس با همسایگان خود تشکیل یک دسته با سه راس (دسته به یک مجموعه راس گفته می‌شود که دو به دو با هم در ارتباط هستند) می‌دهد. زمانی که ضریب خوشه‌بندی یک گراف صفر است هیچ مثلثی بین راس‌های آن گراف تشکیل نمی‌شود. منظور از مثلث یک مجموعه سه راسی است که هر کدام با دو راس دیگر در ارتباط باشند.

درجه

k_i درجه‌ی گره i را مشخص می‌کند. درجه‌ی گره i در گراف بدون جهت از رابطه‌ی زیر بدست می‌آید:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (5)$$

در ماتریس همبستگی باینری، a_{ij} اتصال میان i و j را مشخص می‌کند و a_{ij} برابر یک است هنگامیکه یال بین دو راس i و j وجود داشته باشد.

کارایی محلی

مفهوم دیگر که در دسته‌بندی معیارهای تفکیک عملکردی قرار می‌گیرد، کارایی محلی است که توانایی یک شبکه را برای انتقال اطلاعات در سطح محلی ارزیابی می‌کند.

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)} \quad (6)$$

جهت شناسایی ارتباطات و نواحی بااهمیت، شاخص LPS به‌مراه پارامترهای سطح اول شبکه جهت شناسایی نواحی بامعنی در باندهای فرکانسی مختلف محاسبه شدند. پس از محاسبه‌ی ویژگی‌های شبکه در هریک از باندهای فرکانسی، آندسته از ارتباطات و نواحی که نشان دهنده‌ی تمایزات گروه‌های سالم و ADHD بوده‌اند شناسایی گشتند.

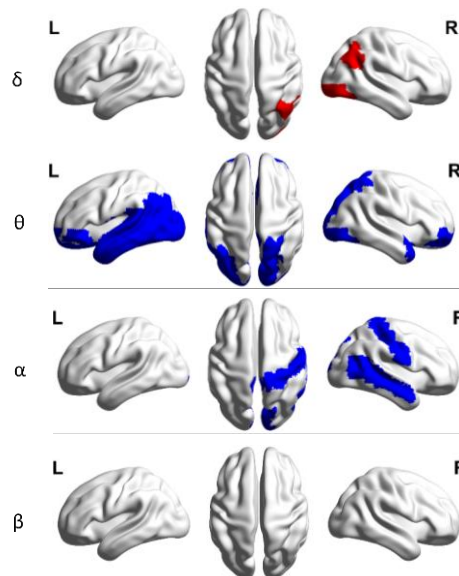
باند فرکانسی دلتا: در باند دلتا، از نظر مقایسه‌ی شاخص LPS، نتایج ما مقادیر پایین‌تر LPS را در نواحی پس سر گروه ADHD نشان داد که هم‌راستا با آنچه مورياس در مقاله‌ی [۲۲] با استفاده از شاخص کوهرنس بدست آورده شده می‌باشد. نتایج حاکی از مقادیر کمتر ضریب خوشه‌بندی در نواحی فرونتال گروه ADHD نسبت به گروه سالم بوده است. همچنین مقادیر بالاتر ضریب خوشه-بندی در نواحی مرکزی چپ گروه ADHD دیده شده است.

باند فرکانسی تتا: کودکان و بزرگسالان مبتلا به ADHD در مقایسه با گروه سالم در باند فرکانسی تتا به دفعات تفاوت‌های آشکاری را نشان داده‌اند. با مقایسه‌ی شاخص LPS مقادیر بیشتر ارتباطات در نواحی فرونتال، تمپورال و پس سر در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد که با آنچه در مطالعات مختلف در رابطه با تتای شاخص کوهرنس گزارش شده است همخوانی داشته است [۲۲-۲۴].

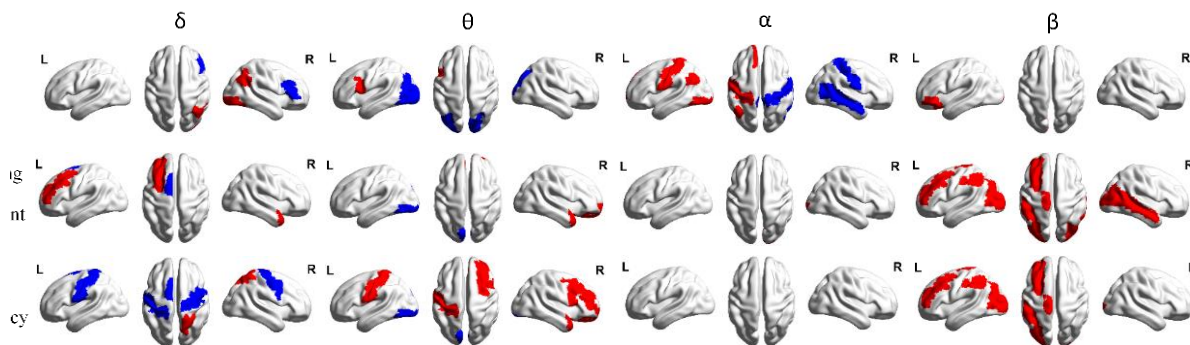
چپ و افزایش مقادیر K در نیمکره‌ی راست مشخص شد. در باند فرکانسی بتا کاهش مقادیر K، C و E نیمکره‌ی چپ کودکان ADHD و نیز نواحی تمپورال نیمکره‌ی راست نسبت به کودکان سالم مشاهده شد. در شکل ۴ میانگین معیارهای گراف شبکه‌ی مغزی گروه‌های HC و ADHD در باندهای فرکانسی مختلف نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که صرف نظر از باندهای فرکانسی، هر دو گروه خاصیت جهان کوچکی با مقدار $S \gg 1$ را دارا بوده‌اند. گروه ADHD در مقایسه با گروه سالم کاهش معنی‌دار ویژگی میانگین خوشه‌بندی را در باند تتا و همینطور افزایش ویژگی کارایی عمومی را در باند فرکانسی دلتا نشان داده‌اند. دو گروه ADHD و HC بازای ویژگی میانگین درجه و جهان کوچکی اختلاف معنی‌داری را آشکار نکرده‌اند.

۴- بحث و بررسی

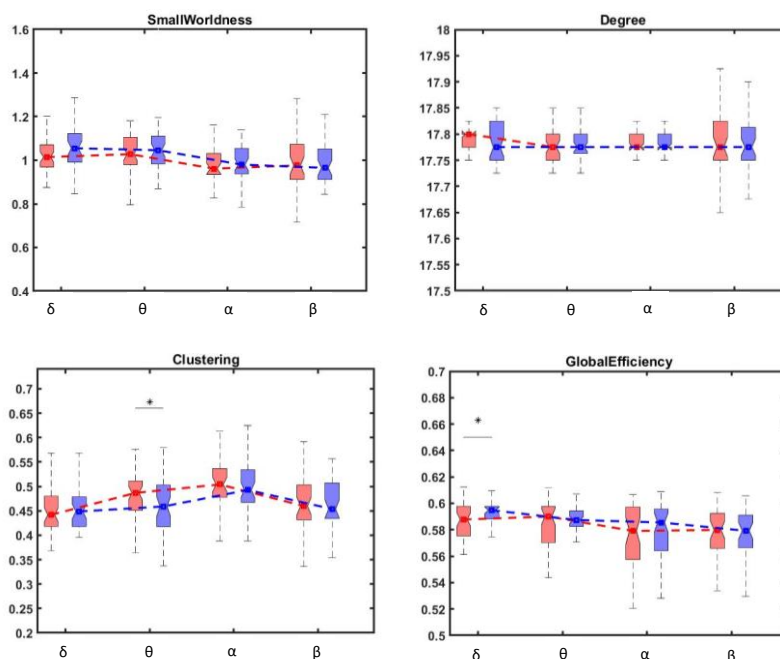
جهت آشکارسازی ارتباط عملکردی مابین جمعیت‌های نورونی مغز، ماتریس ارتباطات عملکردی با استفاده از داده‌های ثبت شده EEG در فضای سورس ساخته شد. مقادیر این ماتریس با استفاده از روش LPS که مبتنی بر همزمانی فاز تاخیر یافته می‌باشد بدست آمده که میان هر جفت نواحی مغزی محاسبه شده است. در واقع درایه‌های این ماتریس نشان دهنده‌ی مشابهت فاز جمعیت‌های نورونی بخش‌های مختلف مغز می‌باشد.



شکل ۴: تفاوت‌های آماری معنی‌دار ($p < 0.05$) بازای شاخص LPS در باندهای فرکانسی دلتا (δ)، تتا (θ)، آلفا (α) و بتا (β) برای گروه‌های HC و ADHD نشان داده شده است. مناطقی که تفاوت‌های بین گروهی نشان داده‌اند بر روی سطح قشر مغز نگاشت شده‌اند. رنگ آبی (قرمز) مناطقی را نشان می‌دهد که میانگین LPS در ADHD در مقایسه با HC افزایش (کاهش) یافته است.



شکل ۳: تفاوت‌های آماری معنی‌دار (p<0.05) بازای معیارهای درجه، ضریب خوشه بندی و کارایی محلی در باندهای فرکانسی دلتا (δ)، تتا (θ)، آلفا (α) و بتا (β) برای گروه های ADHD و HC نشان داده شده است. مناطقی که تفاوت های بین گروهی نشان داده اند بر روی سطح قشر مغز نگاشت شده اند. رنگ آبی (قرمز) مناطقی را نشان می دهد که معیارهای محلی گراف (درجه، ضریب خوشه بندی و کارایی محلی) در ADHD در مقایسه با HC افزایش (کاهش) یافته است.



شکل ۴: تفاوت‌های آماری معنی‌دار (p<0.05) بازای معیارهای میانگین درجه، میانگین ضریب خوشه بندی، شبکه‌ی جهان کوچک و کارایی عمومی در باندهای فرکانسی دلتا (δ)، تتا (θ)، آلفا (α) و بتا (β) برای گروه های ADHD و HC نشان داده شده است.

باند آلفا به تغییرات عملکردهای شناختی و حسی-حرکتی حساس هستند [۲۵، ۲۶].

جانبی بودن غیر معمول مغز^{۳۳} در بسیاری از مطالعات مربوط به کودکان و بزرگسالان مبتلا به ADHD به اثبات رسیده است [۲۴، ۲۷]. از منظر پارامترهای سطح اول گراف، ضریب خوشه‌بندی گروه ADHD نسبت به گروه سالم در باند آلفا متفاوت نبوده است. این نتیجه با نتایج حاصل از مقاله‌ی [۱۴] که افزایش ضریب خوشه‌بندی آلفا را در زیرگروه‌های ADHD گزارش کردند مطابقت ندارد.

از نظر ویژگی‌های گراف، در باند تتا مقادیر کمتر ضریب خوشه‌بندی در نواحی پیش‌پیشانی مشاهده شد. این نتیجه با یافته‌های حاصل از مقاله‌ی قادری و همکاران [۱۴] که کاهش ضریب خوشه‌بندی را در زیرگروه ADHDc نسبت به افراد سالم مشاهده کرده‌اند مطابقت دارد (در این مقاله نویسندگان ضریب خوشه‌بندی را بازای آستانه‌های مختلف بدست آورده‌اند).

باند آلفا: مطالعه‌ی امواج آلفا در بسیاری از پژوهش‌ها به دفعات زیاد صورت گرفته است. تحقیقات نشان داده‌اند که ویژگی‌های طیفی

منجر به تولید نتایج قابل اعتمادتر و با عمومیت بالاتر می‌شود. از طرفی آنالیز ارتباطات عملکردی در مطالعه‌ی فعلی مبتنی بر روش LPS است که این مزیت را دارد که نسبت به آرتیفکت‌های حجمی و نویزهای فیزیولوژیکی مقاوم‌تر است در صورتیکه معیارهای ارتباطی با تاخیر صفر مانند PLV، نسبت به هدایت حجمی حساس می‌باشند. اما محدودیت حاصل از مطالعه‌ی فعلی در این است که اگرچه در این مقاله ویژگی‌های گرافی که بصورت معنی‌دار ($Pvalue < 0.05$) قابلیت تفکیک و جداسازی دو گروه HC و ADHD را دارند، با استفاده از آنالیزهای آماری مشخص کرده‌ایم اما مطالعه‌ی فعلی بتنهایی قابلیت تشخیص افراد مبتلا به ADHD را ندارد و می‌تواند به همراه معیارهای کلینیکی دیگر منجر به تشخیص دقیق‌تر بیماری بنماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله تحت حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران (INSF) و ستاد توسعه علوم شناختی (CSTC) با شماره‌های 97008049 و 6672 قرار گرفته است. لذا بدینوسیله از این دو نهاد که پشتیبان این یافته‌ها بوده‌اند نهایت سپاس را داریم.

مراجع

- [1] P. Shaw *et al.*, "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 49, pp. 19649-19654, 2007.
- [2] Y. Wang, C. Zuo, Q. Xu, L. Hao, and Y. Zhang, "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in subcortical maturation," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 104, p. 110044, 2020.
- [3] M. Murias, S. J. Webb, J. Greenson, and G. Dawson, "Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism," *Biological psychiatry*, vol. 62, no. 3, pp. 270-273, 2007.
- [4] S. Furlong, J. R. Cohen, J. Hopfinger, J. Snyder, M. M. Robertson, and M. A. Sheridan, "Resting-state EEG Connectivity in Young Children with ADHD," *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, pp. 1-17, 2020.
- [5] Y. Wang, F. Tao, C. Zuo, M. Kanji, M. Hu, and D. Wang, "Disrupted Resting Frontal-Parietal Attention Network Topology Is Associated With a Clinical Measure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder," *Frontiers in psychiatry*, vol. 10, p. 300, 2019.
- [6] J. S. Bendat and A. G. Piersol, *Random data: analysis and measurement procedures*. John Wiley & Sons, 2011.
- [7] C. J. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer, "Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources," *Human brain mapping*, vol. 28, no. 11, pp. 1178-1193, 2007.
- [8] C. J. Stam, B. Jones, G. Nolte, M. Breakspear, and P. Scheltens, "Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease," *Cerebral cortex*, vol. 17, no. 1, pp. 92-99, 2007.
- [9] P. Barttfeld *et al.*, "Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder," *Neuropsychobiology*, vol. 69, no. 2, pp. 65-75, 2014.
- [10] H. Dini, F. Ghassemi, and M. S. Sendi, "Investigation of Brain Functional Networks in Children Suffering from Attention

باند بتا: کاهش فعالیت باند بتا به طور مکرر در بیشتر مطالعات کودکان ADHD گزارش شده است. مقایسه‌ی آماری پارامترهای شبکه بین گروه سالم و ADHD نشان داده است از منظر معیار ضریب خوشه بندی و کارایی محلی، کودکان ADHD مقادیر پایین‌تر این ویژگی‌ها را در نواحی فرونتال-مرکزی و عقب سر نسبت به کودکان سالم نشان داده‌اند. همچنین مقادیر پایین‌تر درجه در نواحی پیش پیشانی چپ گروه ADHD نسبت به سالم آشکار شده است.

۵- نتیجه گیری

در این مقاله، با استفاده از الگوریتم eLORETA و انتقال داده‌های EEG به فضای سورس و بکارگیری شاخص LPS تفاوت ارتباطات عملکردی را در کودکان ADHD در مقایسه با کودکان HC و در باندهای فرکانسی مختلف مورد بررسی قرار دادیم. این مطالعه با استفاده از داده‌های EEG با رزولوشن بالا (۶۴ کاناله) که در حالت چشم بسته ثبت شده بودند، انجام گرفته است. توزیع تغییرات ارتباطات عملکردی و نیز ویژگی‌های گراف را در شبکه‌های مغزی کودکان ADHD در باندهای فرکانسی دلتا، تتا، آلفا و بتا بدست آوردیم. نتایج، کاهش معنی‌دار ارتباطات عملکردی ($p < 0.05$) را در نواحی پس سری باند دلتای کودکان ADHD نسبت به سالم نشان داده‌اند، حال آنکه افزایش مقادیر ارتباطات عملکردی در نواحی فرونتال، مرکزی، پس سر و تمپورال این کودکان نسبت به کودکان HC در باندهای فرکانسی تتا و آلفا مشاهده شده است. از نظر ویژگی‌های محلی نیز کاهش ویژگی‌های درجه، ضریب خوشه‌بندی و کارایی محلی در نیمکره‌ی چپ باند بتا مشاهده شد. این مساله نشان می‌دهد تفکیک عملکردی شبکه‌ی مغزی کودکان ADHD در این باند فرکانسی نسبت به کودکان HC کمتر است. همچنین نتایج نشان داده‌اند در باند دلتا افزایش مقادیر ضریب خوشه‌بندی و کارایی محلی در نواحی مرکزی کودکان ADHD نسبت به سالم بیشتر بوده است. با مقایسه‌ی معیارهای عمومی گراف، کودکان ADHD افزایش کارایی عمومی را در باند دلتا نشان داده‌اند. این مساله بیانگر این است که یکپارچگی عملکردی شبکه‌ی مغزی کودکان ADHD در این باند فرکانسی نسبت به کودکان HC بالاتر است. بطور کلی در زمینه‌ی آنالیز سورس پژوهش‌های محدودی انجام شده که با تعداد الکترودهای محدود بوده است [۲۸]. مزیت مطالعه‌ی انجام گرفته در این تحقیق به سایر مطالعات در این است که آنالیزهای انجام شده در فضای سورس، بر روی داده‌های EEG با تعداد الکترودهای بالا بوده است که این مساله شرط لازم برای انجام آنالیز سورس می‌باشد و همچنین داده‌های EEG افراد بیشتری در این مطالعه استفاده شده است که این مساله

- [20] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059-1069, 2010.
- [21] D. J. Watts and S. H. Strogatz, "Collective dynamics of 'small-world' networks," *nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440-442, 1998.
- [22] R. J. Barry, A. R. Clarke, R. McCarthy, and M. Selikowitz, "EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types," *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 4, pp. 579-585, 2002.
- [23] J. Montagu, "The hyperkinetic child: a behavioural, electrodermal and EEG investigation," *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 17, no. 3, pp. 299-305, 1975.
- [24] R. J. Chabot and G. Serfontein, "Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder," *Biological psychiatry*, vol. 40, no. 10, pp. 951-963, 1996.
- [25] W. Klimesch, P. Sauseng, and S. Hanslmayr, "EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis," *Brain research reviews*, vol. 53, no. 1, pp. 63-88, 2007.
- [26] M. E. Smith, L. K. McEvoy, and A. Gevins, "Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition," *Cognitive Brain Research*, vol. 7, no. 3, pp. 389-404, 1999.
- [27] T. S. Hale *et al.*, "Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 10, pp. 2082-2088, 2009.
- [28] M. Jouzizadeh, R. Khanbabaie, and A. Ghaderi, "A spatial profile difference in electrical distribution of resting-state EEG in ADHD children using sLORETA," *International Journal of Neuroscience*, vol. 130, no. 9, pp. 917-925, 2020.
- Deficit Hyperactivity Disorder," *Brain Topography*, vol. 33, no. 6, pp. 733-750, 2020.
- [11] M. Ahmadi and H. Adeli, "Functional community analysis of brain: A new approach for EEG-based investigation of the brain pathology," *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 401-408, 2011.
- [12] C. Chen *et al.*, "Altered Functional Connectivity in Children with ADHD Revealed by Scalp EEG: An ERP Study," *Neural Plasticity*, vol. 2021, 2021.
- [13] M. Ahmadi, H. Adeli, and A. Adeli, "Graph theoretical analysis of organization of functional brain networks in ADHD," *Clinical EEG and neuroscience*, vol. 43, no. 1, pp. 5-13, 2012.
- [14] A. H. Ghaderi, M. A. Nazari, H. Shahrokhi, and A. H. Darooneh, "Functional brain connectivity differences between different ADHD presentations: impaired functional segregation in ADHD-combined presentation but not in ADHD-inattentive presentation," *Basic and Clinical Neuroscience*, vol. 8, no. 4, p. 267, 2017.
- [15] M. Ahmadi *et al.*, "Cortical source analysis of resting state EEG data in children with attention deficit hyperactivity disorder," *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, no. 9, pp. 2115-2130, 2020.
- [16] R. D. Pascual-Marqui *et al.*, "The resting microstate networks (RMN): cortical distributions, dynamics, and frequency specific information flow," *arXiv preprint arXiv:1411.1949*, 2014.
- [17] L. Canuet *et al.*, "Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy," *PloS one*, vol. 6, no. 11, p. e27863, 2011.
- [18] R. D. Pascual-Marqui, "Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition," *arXiv preprint arXiv:0711.1455*, 2007.
- [19] D. S. Bassett, E. T. Bullmore, A. Meyer-Lindenberg, J. A. Apud, D. R. Weinberger, and R. Coppola, "Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks," *Proceedings of the*

پاورقی‌ها:

¹³ Complex networks

¹⁴ Task

¹⁵ Clustering coefficient

¹⁶ Segregation

¹⁷ Integration

¹⁸ Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)

¹⁹ Global cost efficiency (GCE)

²⁰ Efficiency

²¹ Degree

²² Smallworldness

²³ Abnormal brain laterality

¹ Attention deficit/hyperactivity disorder

² Phase lag

³ Electroencephalography

⁴ Functional magnetic resonance imaging

⁵ Cortical

⁶ Sub-cortical

⁷ Correlation coefficient

⁸ Coherence

⁹ Phase lag index(PLI)

¹⁰ Synchronization likelihood(SL)

¹¹ Phase lag value (PLV)

¹² Lagged phase synchronization (LPS)