

مدل سازی وابستگی داده های fMRI در مبتلایان به استئوآرتریت زانو با استفاده از تحلیل بیزی ناپارامتری

فاطمه پورمطهری¹، نسرین برومندنیا²، سید محمد طباطبائی³، حمید علوی مجد^{1*}

¹دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی

²دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های کلیوی و مجاری ادراری

³دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی

چکیده: مدل سازی دقیق داده های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) می تواند اطلاعات مفیدی در مورد مکانیسم های عصبی در بیمارانی با درد مزمن فراهم کند. هدف از مطالعه حاضر در نظر گرفتن ساختار وابستگی داده های بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو با استفاده از یک روش بیزی ناپارامتری است.

واژه های کلیدی: مدل بیزی ناپارامتری، fMRI، استئوآرتریت زانو.

کد موضوع بندی ریاضی (۲۰۱۰): 62P10، 62H20، 62F15.

*نویسنده مسئول: alavimajd@gmail.com

۱ مقدمه

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) یکی از رایج‌ترین ابزارهاست که با اندازه‌گیری سیگنال‌های BOLD^۱ فعالیت‌های عملکردی مغز را مورد بررسی قرار می‌دهد. مطالعات ارتباط عملکردی با برآورد همبستگی زمانی این سیگنال‌ها، می‌توانند تفاوت الگوهای ارتباطی مغز را بین افراد سالم و بیمار تشخیص دهند **لی و همکاران (۲۰۰۹)**؛ **فیکاس و همکاران (۲۰۱۳)**. تحلیل داده‌های ارتباط عملکردی معمولاً بر اساس روش‌های مبتنی بر گراف است. در این روش‌ها شبکه‌ی مغز به صورت یک گراف در نظر گرفته می‌شود به طوری که نواحی مغز به عنوان رأس^۲ و همبستگی بین آن‌ها به عنوان یال^۳ تعریف می‌شوند **لمان و همکاران (۲۰۲۱)**؛ **زالسکی و همکاران (۲۰۱۰)**. به طور کلی برای برازش مدل‌های ارتباط عملکردی نیاز به برآورد ماتریس کوواریانس بین یال‌ها است. با توجه به اینکه همبستگی بین یال‌ها به ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه مغزی مرتبط است در نظر گرفتن این ویژگی در مدل برای محاسبه برآورد صحیحی از پارامترها بسیار مهم است. با این وجود محاسبه ماتریس کوواریانس یال‌ها در مدل‌های ارتباط عملکردی به دلیل ابعاد بالای داده‌ها و ساختار همبستگی پیچیده آن‌ها با مشکلاتی روبرو است. در این راستا چن و همکاران یک مدل پیشرفته بیزی ناپارامتری معرفی کردند که ساختار وابستگی بین یال‌ها را بر حسب ویژگی‌های شبکه‌ی مغزی در نظر می‌گیرد و قابلیت محاسبه سریع تحلیل مغز را دارد **چن و همکاران (۲۰۲۰)**. هدف از مطالعه حاضر معرفی کاربرد مدل بیزی ناپارامتری بر اساس داده‌های fMRI مربوط به بیماران مبتلا به استوآرتريت زانو است.

^۱ Blood Oxygen Level Dependent

^۲ Node

^۳ Edge

۱.۱ مدل بیزی ناپارامتری

داده‌های ارتباط عملکردی هریک از افراد ($n = 1, \dots, N$) به صورت ماتریس متقارن $M_{v \times v}^n$ $\{M_{i,j}^n\}$ فرمول‌بندی می‌شود. هر درایه $M_{i,j}^n$ ضریب همبستگی (تبدیل Z فیشر) بین ناحیه i و j M^n شامل V رأس و $E = V(V-1)/2$ یال است. $(i, j \in 1, \dots, V)$ مغز را نشان می‌دهد. $Y_{1 \times E}^n$ دارای توزیع چند متغیره نرمال $(X_n^T \beta_{p \times E}, \Sigma_{E \times E})$ فرض می‌شود، X_n^T ، p تا متغیر دموگرافیک یا بالینی و $\Sigma_{E \times E}$ ماتریس کوواریانس بین یال‌ها را نشان می‌دهد. باقی مانده‌های رابطه زیر به عنوان اطلاعات ورودی در مدل بیزی در نظر گرفته می‌شوند:

$$Y_{N \times E} = X_{N \times p}^T \hat{\beta}_{p \times E} + \varepsilon_{N \times E}^0$$

فرض می‌شود $\varepsilon_{1 \times E}^n$ دارای توزیع نرمال چند متغیره با میانگین صفر و ساختار وابستگی نامعلوم $\Lambda_{E \times E} = f(G, \rho)$ به صورت $\varepsilon_{1 \times E}^n | \Lambda_{E \times E} \sim N(0, \Lambda_{E \times E})$ است. ماتریس همبستگی $\rho = (\rho_0, \rho_1, \dots, \rho_k)$ است. G ، اندازه‌گیری تابعی از ساختار شبکه و پارامترهای همبستگی K خوشه پنهان^۴ استفاده می‌شود.

تابع ماتریس کوواریانس براساس ساختار توپولوژیکی شبکه‌ی مغزی به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\Lambda_{e_{i,j} \times e_{i',j'}} = \begin{cases} \rho_k & \text{اگر } \omega_i = \omega_j = \omega_{i'} = \omega_{j'} = C_k \\ \rho_0 & \text{جاهای دیگر} \end{cases} \quad (1)$$

درایه‌ای از ماتریس $\Lambda_{E \times E}$ است که همبستگی بین یال $e_{i,j}$ و $e_{i',j'}$ را نشان می‌دهد. $\omega_i = C_k$ به عنوان متغیر نشانگر براساس تخصیص ناحیه i به خوشه k تعریف می‌شود. میزان

⁴Latent

همبستگی یال های درون خوشه بیشتر از یال های بیرون از خوشه فرض می شود ($\rho_k > \rho_0$). در صورتی که جفت یال $e_{i,j}$ و $e_{i',j'}$ مربوط به خوشه یکسانی باشند آن ها برابر فرض می شوند:

$$e_{i,j} \cong e_{i',j'} \in C_k \quad (e_{i,j} \in C_k, e_{i',j'} \in C_k) \quad \text{اگر فقط و اگر} \quad \omega_i = \omega_j = \omega'_i = \omega'_j = C_k$$

در این مدل خوشه ها بر اساس اطلاعات ورودی و ویژگی های ساختار وابستگی رابطه (۱) تعیین می شوند.

توزیع گسسته ای برای تخصیص هر ناحیه به هر یک از K خوشه ($C_1, \dots, C_k$) با احتمال $\pi = (\pi_1, \dots, \pi_k)$ در نظر گرفته می شود. سپس توزیع دیریکله با پارامتر α به صورت زیر تعریف می شود به طوریکه فرآیند دیریکله $DP(\alpha, G_o)$ معادل با رابطه های زیر است:

$$\omega_i = C_k | \pi \sim Discrete(\pi), \quad i = 1, \dots, V$$

$$\pi | \alpha \sim Discrete(\alpha/k, \dots, \alpha/k), \quad k \rightarrow \infty$$

توزیع پیشین نرمال با ابر پارامترهای μ_0, μ_k, τ_0^2 و τ_k^2 برای ρ_0 و ρ_k فرض می شود:

$$\rho_o | \mu_o, \tau_o^2 \sim N(\mu_o, \tau_o^2)$$

$$\rho_k | \mu_k, \tau_k^2 \sim N(\mu_k, \tau_k^2), \quad k = 1, \dots, K$$

احتمال پسینی از $\varepsilon_{N \times E}$ با استفاده از توزیع های پیشین تعریف شده به صورت زیر محاسبه می شود.

$$P(\varepsilon_{N \times E} | \mathbf{\Lambda}_{E \times E}, G, \rho) p(G) p(\rho) \propto |2\pi \mathbf{\Lambda}_{E \times E}|^{-N/2} \exp \left(-\frac{1}{2} \sum_n \varepsilon_n^T (\mathbf{\Lambda}_{E \times E})^{-1} \varepsilon_n \right)$$

$$p(G) p(\rho) = \exp \left\{ -N/2 \left(\log |(\mathbf{\Lambda}_{E \times E})^{-1}| + tr \left(\mathbf{H} (\mathbf{\Lambda}_{E \times E})^{-1} \right) \right) \right\} p(G) p(\rho)$$

که در آن $\mathbf{H}$ و $\mathbf{H}^0$ برابرند با:

$$\mathbf{H} = (\text{Diag}(\mathbf{H}^0))^{-1/2} \mathbf{H}^0 (\text{Diag}(\mathbf{H}^0))^{-1/2}, \quad \mathbf{H}^0 = (\varepsilon^0)^T \varepsilon^0 / (N - p)$$

سپس توزيع‌های پسین ρ و ω به صورت رابطه‌های زیر بدست می‌آیند.

$$p(\omega_i = C_k | \omega_{-i}, \rho, \epsilon_{N \times E}) \\ \propto \exp \left\{ -N/2 \left(\log(\det(f((\omega_{-1}, \omega_i = C_k), \rho))) + \text{tr}(\mathbf{H}f((\omega_{-1}, \omega_i = C_k), \rho)^{-1}) \right) \right\} \\ \times \frac{m_{-ik}}{V-1+\alpha}$$

$m_{-ik} = \sum_{j \neq i} \mathbf{I}(\omega_i = C_k)$ تعدادی نواحی موجود در خوشه k را نشان می‌دهد.

$$p(\omega_i \neq \omega_j \text{ for all } j \neq i | \omega_{-i}, \rho, \epsilon_{N \times E}) \\ \propto \exp \left\{ -N/2 \left(\log(\det(f((\omega_{-1}, \omega_i = C_{k+1}), \rho))) + \text{tr}(\mathbf{H}f((\omega_{-1}, \omega_i = C_{k+1}), \rho)^{-1}) \right) \right\} \\ \times \frac{\alpha}{V-1+\alpha} \\ p(\rho_0 | \omega, \mathbf{H}, \rho_{-0}) \\ \propto \exp \left\{ -N/2 \left(\log(\det(f(\omega, \rho_0, \rho_{-0}))) + \text{tr}(\mathbf{H}f(\omega, \rho_0, \rho_{-0})^{-1}) \right) \right\} \\ \times p(\rho_0 | \mu_0, \tau_0^2) \\ p(\rho_k | \omega, \mathbf{H}, \rho_{-k}) \\ \propto \exp \left\{ -N/2 \left(\log(\det(f(\omega, \rho_k, \rho_{-k}))) + \text{tr}(\mathbf{H}f(\omega, \rho_0, \rho_{-k})^{-1}) \right) \right\} \\ \times p(\rho_k | \mu_k, \tau_k^2)$$

در آخر برآورد ماتریس کوواریانس یال‌ها با نمونه‌گیری از توزیع‌های پسین ρ و ω به روش زنجیره مارکوف مونت کارلو بدست می‌آید [چن و همکاران \(۲۰۲۰\)](#).

۲.۱ نتایج

در این مطالعه داده‌های fMRI در وضعیت استراحت ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو با میانگین سنی ۵۷/۵۸ سال و ۱۲ فرد سالم با میانگین سنی ۵۸/۷۵ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های این

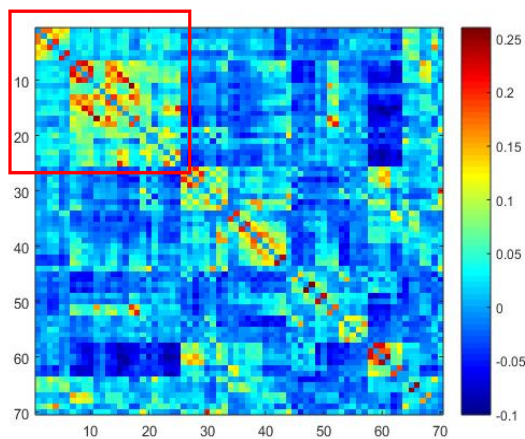
مطالعه از سایت openneuro.org با شماره دسترسی ds۰۰۰۲۰۸ دانلود شده است.

ساختار وابستگی یال‌ها در مدل بیزی ناپارامتری با استفاده از خوشه‌بندی نواحی مغز و میانگینی از برآوردهای همبستگی یال‌های درون خوشه تعیین می‌شود. نمودار ۱ میانگین همبستگی تبدیل Z فیشر نواحی مغز هر دو گروه بیمار و سالم را نمایش می‌دهد. نواحی در این نمودار براساس جایگذاری آن‌ها در خوشه‌ها مرتب شده‌اند. یال‌های همبسته درون هر خوشه، میانگین همبستگی بالاتری را نشان دادند که این می‌تواند بیانگر تشخیص درست خوشه‌بندی توسط مدل بیزی ناپارامتری باشد.

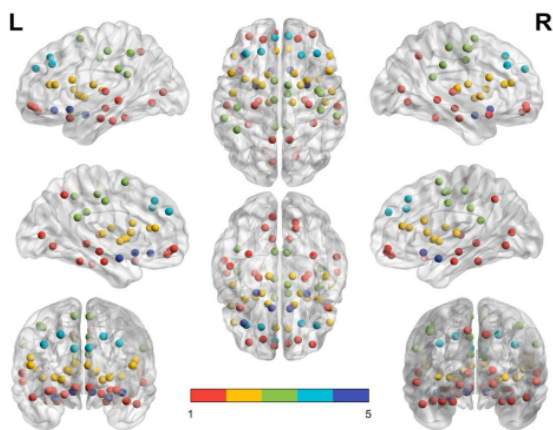
در این مدل ۷۰ ناحیه مورد بررسی قرار گرفت. نمودار ۲ نمایی از خوشه‌بندی مربوط به نواحی مغز را نشان می‌دهد. ناحیه‌های شبکه مغزی به پنج خوشه تقسیم و هر کدام با رنگ یکسانی مشخص شدند. بزرگترین خوشه دارای ۲۵ ناحیه با میانگین همبستگی برابر ۰/۲۱۹ بود. جدول ۱ اسامی نواحی موجود در هر خوشه و میانگینی از برآوردهای همبستگی میان یال‌های درون هر خوشه را نشان می‌دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

برای برآورد ماتریس کوواریانس یال‌ها در داده‌های مربوط به بیماری استئوآرتریت زانو از مدل بیزی ناپارامتری استفاده شد. در این مدل، دو ناحیه medial superior frontal و precuneus به عنوان بخش‌های مهمی از شبکه حالت پیش فرض (DMN) مغز در خوشه اول قرار داشتند که وجود همبستگی بین یال این نواحی با یال‌های دیگر را نشان می‌دهد. این یافته می‌تواند دلیلی بر ایجاد تغییرات عملکردی DMN با سایر نواحی باشد. در این راستا مطالعاتی تغییرات عملکردی ناحیه‌های DMN را در بیماران با درد مزمن نشان دادند [کوچی و همکاران \(۲۰۱۴\)](#)؛ [لان و همکاران \(۲۰۲۰\)](#).



شکل ۱: میانگین همبستگی نواحی مغز تمام افراد در دو گروه بیمار و سالم (۲۵ ناحیه موجود در خوشه اول توسط کادر قرمز رنگ مشخص شده است).



شکل ۲: خوشه‌بندی پنجگانه نواحی مغز براساس مدل بی‌زی ناپارامتری

جدول ۱: اسامی نواحی مغز موجود در هر خوشه بر حسب میانگینی از برآوردهای همبستگی یال‌های آن‌ها

خوشه	اسامی نواحی	میانگین همبستگی
۱	Frontal_Middle_Orbital(L,R) Frontal_Superior_Orbital(L,R) Hippocampus(L,R) Superior_Frontal_Medial_Orbital(L,R) Lingual(L,R) Calcarine(L,R) Parahippocampal(L,R) Superior_temporal(L,R) Precuneus(L,R) Fusiform(L,R) Middle_temporal(L,R) Temporal_pole_Superior(L,R) Inferior_temporal(L)	۰/۲۱۹
۲	Heschl(R) Insula(L,R) Inferior_frontal_Opercular(L,R) Rolandic_operculum(L,R) Inferior_frontal_Triangular(L,R) Caudate_nucleus(L,R) Anterior_cingulate_paracingulate(L,R) Thalamus(L,R) Lenticular_nucleus_Putamen(L,R) Lenticular_nucleus_Pallidum(L,R)	۰/۳۱۱
۳	Supplementary_motor(L,R) Precentral(L,R) Postcentral(L,R) Median_cingulate_paracingulate(L,R) Supramarginal(L,R) Posterior_cingulate(L,R) Inferior_parietal_Supramarginal angular(L)	۰/۱۷۸
۴	Superior_frontal_Medial(L,R) Middle_frontal(L,R) Superior_frontal_Dorsolateral(L,R)	۰/۴۷۰
۵	Olfactory(L,R) Inferior_frontal_Orbital(L) Amygdala(L,R)	۰/۵۴۱

حروف L و R به ترتیب سمت چپ و راست ناحیه مغز را نشان می‌دهند.

در این مدل تخصیص نواحی مختلف به خوشه‌ها براساس شباهت^۵ میان آن‌ها صورت می‌گیرد و متفاوت از روش‌های مرسوم خوشه‌بندی است. مدل‌های پیشین اغلب ساختار وابستگی یال‌ها را براساس میزان فاصله بین ناحیه‌ها در نظر می‌گیرند **کانگ و همکاران (۲۰۱۷)**؛ **بومن و همکاران (۲۰۰۸)**؛ **کاستروچیو و همکاران (۲۰۱۸)**. اما از آنجا که ساختارهای درست شبکه توپولوژی لزوماً به مجاورت مکانی محدود نمی‌شوند، به نظر می‌رسد استفاده از این مدل‌ها چندان مناسب نباشد. مدل بیزی ناپارامتری با در نظر گرفتن همبستگی بین یال‌ها بر اساس ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه، برآورد $\Lambda_{E \times E}$ را محاسبه می‌کند. با توجه به اینکه مطالعات fMRI به تشخیص الگوهای ارتباط عملکردی مرتبط با مکانیسم‌های عصبی بیماری‌ها می‌پردازند، در نظر گرفتن ساختار وابستگی یال‌ها در آزمون‌های آماری برای دستیابی به برآورد صحیحی از پارامترهای مدل اهمیت ویژه‌ای دارد.

مراجع

- Bowman, F. D., Caffo, B., Bassett, S. S., and Kilts, C. (2008). A Bayesian hierarchical framework for spatial modeling of fMRI data. *NeuroImage*, **39**(1), 146-156.
- Castruccio, S., Ombao, H., and Genton, M. G. (2018). A scalable multi-resolution spatio-temporal model for brain activation and connectivity in fMRI data. *Biometrics*, **74**(3), 823-833.
- Chen, S., Xing, Y., Kang, J., Kochunov, P., and Hong, L. E. (2020). Bayesian modeling of dependence in brain connectivity data. *Biostatistics*, **21**(2), 269-286.
- Fiecas, M., Ombao, H., Van Lunen, D., Baumgartner, R., Coimbra, A., and Feng,

⁵Similarity

- D. (2013). Quantifying temporal correlations: A test–retest evaluation of functional connectivity in resting-state fMRI. *NeuroImage*, **65**, 231-241.
- Kang, H., Ombao, H., Fonnesebeck, C., Ding, Z., and Morgan, V. L. (2017). A Bayesian double fusion model for resting-state brain connectivity using joint functional and structural data. *Brain connectivity*, **7**(4), 219-227.
- Kucyi, A., Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., Tenenbaum, H. C., and Davis, K. D. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. (Journal of Neuroscience, **34**(11), 3969-3975.
- Lan, F., Lin, G., Cao, G., Li, Z., Ma, D., Liu, F., ... and Wang, T. (2020). Altered intrinsic brain activity and functional connectivity before and after knee arthroplasty in the elderly: a resting-state fMRI study. *Frontiers in neurology*, **11**, 1087.
- Lehmann, B. C. L., Henson, R. N., Geerligs, L., and White, S. R. (2021). Characterising group-level brain connectivity: a framework using Bayesian exponential random graph models. *NeuroImage*, **225**, 117480.
- Li, K., Guo, L., Nie, J., Li, G., and Liu, T. (2009). Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Computerized medical imaging and graphics*, **33**(2), 131-139.
- Zalesky, A., Fornito, A., and Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*, **53**(4), 1197-1207.

Dependency Modeling of fMRI Data in Patients with Knee Osteoarthritis, Using Nonparametric Bayesian Model

Pourmotahari, F.¹, Borumandnia, N.², Tabatabaei, S.M.³, Alavimajd, H.¹

¹Department of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran
, Iran.

²Urology and Nephrology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran , Iran.

³Department of Medical Informatics, Mashhad University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

Abstract: In functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, accurate modeling of data is important as it can provide useful information on neural mechanisms in patients with chronic pain. The present study aimed to consider the structure of data dependence in patients with knee osteoarthritis, using a Bayesian nonparametric approach.

Keywords: Bayesian nonparametric model, fMRI, Knee osteoarthritis.

Mathematics Subject Classification (2010): 62F15, 62H20, 62P10.
