

به نام خدا

ریاست محترم پژوهشکده علوم کامپیوتر پژوهشگاه دانش‌های بنیادی

با اهدای سلام و احترام

اینجانب مصطفی صالحی، عضو هیات علمی و دانشیار دانشگاه تهران، به منظور اجراء طرح "تحلیل و مدلسازی

شبکه مغز انسان"، تقاضای تنظیم قرارداد پژوهشی تک پروژه غیرمقیم را از آن پژوهشکده دارم.

سه نفر از متخصصین صاحب نظر در این حوزه پژوهشی عبارتند از:

- آقای دکتر حمیدرضا ربیعی، عضو هیات علمی دانشگاه صنعتی شریف، ایمیل: rabiee@sharif.edu
- آقای دکتر سامان هراتی‌زاده، عضو هیات علمی دانشگاه تهران، ایمیل: haratizadeh@ut.ac.ir
- آقای دکتر بهزاد اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه تربیت مدرس، ایمیل: b.akbari@modares.ac.ir

به پیوست جزئیات طرح پیشنهادی آورده شده است.

با تشکر

مصطفی صالحی، عضو هیات علمی و دانشیار دانشگاه تهران

موسس آزمایشگاه شبکه‌های کامپیوتری و اطلاعاتی دانشگاه تهران، <https://coinlab.ut.ac.ir/>

آدرس: تهران، خ کارگر شمالی، روبروی خیابان دهم، دانشکده علوم و فنون نوین، طبقه سوم، اتاق ۳۳۷

تلفن همراه: ۰۹۱۲۳۴۰۳۹۷۷، تلفن ثابت: ۰۲۱۸۶۰۹۳۲۹۸، آدرس ایمیل: mostafa_salehi@ut.ac.ir

چکیده

مغز انسان همچون یک شبکه پیچیده و متشکل از مدارهای مختلف عصبی است که ابعاد ناشناخته بسیاری دارد و در طول دوره پیش از تولد و چند سال ابتدایی پس از تولد دستخوش رشد و تکامل سریع ساختاری و عملکردی می‌شود. این امر به طور قابل توجهی بر رشد شناختی و رفتاری در دوره‌های بعدی زندگی تأثیر می‌گذارد و مهارت‌های اساسی را در مراحل بعدی زندگی پایه‌ریزی می‌کند. تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی و نوروفیزیولوژی، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را برای ترسیم چگونگی تکامل مغز انسان از دیدگاه علم شبکه فراهم می‌کند. این پیشرفت‌ها منجر به بینش جدید و مهیج در مورد تکامل ساختاری و عملکردی اولیه مغز در هر دو جمعیت سالم و بیمار شده و راه را برای درک بهتر منشا معماری و پویایی عصبی و همچنین مکانیزم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانپزشکی تکاملی هموار کرده است. در بیشتر مواقع متخصصین برای تشخیص از اطلاعات تصویربرداری مغز و اعصاب به صورت جداگانه استفاده کرده و داده‌های موجود را به صورت تک‌مدالیته بررسی و تحلیل می‌کنند. این امر باعث می‌شود اطلاعات مشترک و مکمل موجود در مدالیت‌های مختلف مورد استفاده قرار نگیرد که از نقاط ضعف این نوع تحلیل محسوب می‌شود. در صورتی که با کاربرد روش‌های چند مدالیته قادر به ارائه تحلیل‌های جامع و دقیق‌تری از نوع رفتار و عملکرد مغز خواهیم بود.

با عنایت به مطالب پیشگفت و اهمیت شایان توجه شبکه مغزی در سیر تکامل انسان، هدف از این پژوهش بررسی روند رشد و تکامل اولیه مغز با استفاده از مدل‌سازی مبتنی بر گره و علم شبکه با بکارگیری تصویربرداری تانسور انتشار و تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی به منظور ایجاد شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز است. به این منظور در این پژوهش برآنیم که ضمن مدل‌سازی شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز به بررسی همزمان اتصالات و توپولوژی این شبکه‌ها بپردازیم و برای هر دو شبکه ساختاری و عملکردی معیارهای محلی و سراسری شبکه را محاسبه و ارزیابی نماییم. علاوه بر آن روند تغییرات معیارهای محاسبه شده در سیر رشد و تکامل مغز در سنین مختلف و برای هر دو جنس در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول بررسی خواهد شد.

واژگان کلیدی شبکه مغز، شناسایی زیست‌نشانگرها، رشد و تکامل مغز، اختلالات عصبی-تکاملی، تحلیل چندمدالیته، علوم اعصاب شبکه‌ای

فهرست مطالب

ت فهرست تصاویر

ج فهرست جداول

۱ فصل ۱: مقدمه

۴ ۱.۱ بیان مسئله

۸ ۲.۱ اهمیت موضوع و کاربرد آن

۹ ۳.۱ چالش‌ها

۱۱ ۴.۱ ساختار پیشنهاد پژوهشی

۱۲ فصل ۲: ادبیات موضوع و کارهای پیشین

۱۲ ۱.۲ مقدمه

۱۳ ۲.۲ مروری بر مفاهیم علوم اعصاب

۱۴ ۱.۲.۲ بخش‌های تشکیل دهنده مغز

۱۶ ۳.۲ تصویربرداری تانسور انتشار

۱۸ ۴.۲ تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی

۱۹ ۱.۴.۲ انواع آزمایش‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی

۲۲ ۵.۲ روش‌های تحلیل و شناخت مغز

۲۴ ۶.۲ تحلیل اتصالات مبتنی بر واکسل

۲۵ ۱.۶.۲ تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه (SCA)

۲۵ ۲.۶.۲ تحلیل مولفه‌های مستقل (ICA)

۲۸	تحلیل دامنه نوسانات فرکانس پایین کسری (fALFF)	۳.۶.۲
۲۹	تحلیل شباهت ناحیه‌ای (ReHo)	۴.۶.۲
۳۰	تحلیل اتصالات مبتنی بر گره	۷.۲
۳۳	اتصالات ساختاری	۱.۷.۲
۳۵	اتصالات عملکردی	۲.۷.۲
۳۶	اتصالات موثر	۳.۷.۲
۳۷	روند رشد و تکامل شبکه مغز	۸.۲
۳۸	تکامل مغز در دوره قبل از تولد	۱.۸.۲
۴۰	تکامل مغز در دوره نوزادی و شیرخوارگی	۲.۸.۲
۴۳	تکامل اولیه غیر معمول شبکه مغزی	۳.۸.۲
۴۵	تکامل مغز در کودکان	۴.۸.۲
۴۶	تکامل مغز در نوجوانی و بزرگسالی	۵.۸.۲
۴۸	جمع‌بندی	۹.۲
۵۲	پیشنهاد پژوهشی	فصل ۳:
۵۲	بیان مسئله	۱.۳
۵۶	مجموعه داده	۲.۳
۵۷	روش‌های ارزیابی	۳.۳
۵۸	معیارهای محلی و سراسری	۱.۳.۳
۶۳	تحلیل آماری	۲.۳.۳
۶۵	کارهای انجام شده	۴.۳
۶۷	پیش‌پردازش داده‌های fMRI در حالت استراحت	۱.۴.۳
۷۷	استخراج شبکه عملکردی	۲.۴.۳
۸۱	محاسبه معیارها و تحلیل آماری نتایج	۳.۴.۳
۸۸	جمع‌بندی	۵.۳
۸۹	نتیجه‌گیری و کارهای آتی	فصل ۴:

۱۰۴	جمع‌بندی	۸۹
۲۰۴	کارهای آتی	۹۲
۳۰۴	نقشه راه	۹۷

مراجع	۹۸
-------	----

فصل ۱

مقدمه

یکی از پیچیده‌ترین و حساس‌ترین اعضای بدن انسان‌ها مغز است که انسان را قادر می‌سازد به اعمال مختلفی همچون دیدن، شنیدن، فهمیدن، درک لذت، شادی و خنده یا غم و اندوه و ناراحتی دست بزند. به عبارت دیگر انسان به کمک مغز به حکمت و دانش دست می‌یابد و به تجزیه و تحلیل وقایع و یادگیری مطالب جدید می‌پردازد. مغز قدرت یادآوری خاطرات گذشته و یا فراموش کردن آنها را به انسان می‌دهد. اهمیت بررسی این ارگان مهم زمانی قابل درک است که به قابلیت‌های بارز و قابل توجه آن از جمله تفکر، تجربه، منطق و احساس گوناگون مانند ترس، حال ناخوش و خجالت اشاره کرد [۱۱].

امروزه شاهد گسترش چشمگیر مطالعات در زمینه‌ی علم شبکه^۱ در شاخه‌های مختلف علمی هستیم. مغز انسان همچون یک شبکه پیچیده^۲ و متشکل از مدارهای مختلف عصبی است که ابعاد ناشناخته بسیاری دارد. این ارگان مهم و پیچیده علیرغم وزن کمی که نسبت به کل بدن دارد (۲٪ از کل وزن بدن) تقریباً یک پنجم انرژی بدن را مورد استفاده قرار می‌دهد، چون در مقایسه با سایر ارگان‌ها بیشترین فعالیت را در بدن انجام می‌دهد و انرژی مورد استفاده را برای تسریع و انعطاف ارتباطات میان سلول‌های عصبی مصرف می‌کند. بر همین اساس عمده‌ترین چالش‌های موجود در عصب‌شناسی^۳، مطالعه دقیق ساختار^۴ و عملکرد^۵ مغز است [۱۲].

¹Network Science

²Complex Network

³Neurology

⁴Structure

⁵Function

به منظور مطالعه مبانی اصلی ساختار و عملکرد بخش‌های گوناگون مغز، رویکردهای مختلفی مثل روش‌های ژنتیکی و زیست مولکولی تا روش‌های جدید شبکه‌ای بر مبنای نظریه گراف^۱ وجود دارد [۱۳]. در رویکردهای نوین، مغز انسان به مثابه یک سیستم حیاتی پیچیده در نظر گرفته می‌شود چون به طور کاربردی ماهیت یکپارچه‌ی عملکردی مغز از دیدگاه شبکه پیچیده قابل توصیف است. جهت درک بهتر این ارگان نیاز مبرمی به شناخت اجزای سیستم و نحوه‌ی تعامل این اجزا و مشخصات اثرات متقابل آن‌ها احساس می‌شود.

وجود پایگاه داده‌های عظیم و تجهیزات پیشرفته کامپیوتری، شرایط مساعدی برای ثبت، تحلیل و مدل‌سازی سیستم‌های پیچیده‌ای که در تعامل با میلیون‌ها عنصر هستند را فراهم نموده است. این سیستم‌های پیچیده نمایشگر الگوهای سازمان‌یافته و گوناگونی است که با ارتباطات ساختار یافته از طریق یک شبکه پیچیده از اتصالات میان عناصر بوجود می‌آید. این اتصالات به انواع گوناگونی امکان پذیر است از جمله: از طریق اتصالات سیناپسی^۲، فعل و انفعالات مولکولی، پیوند معنایی^۳، گذرگاه‌های سوخت و ساز^۴، شبکه‌های غذایی محیط زیست، لینک‌های فرایبندی^۵، الگوهای استناد^۶، شبکه‌های اجتماعی. در همه موارد روش‌های ریاضی و آماری برای تحلیل کمی ارتباطات شبکه مورد نیاز است [۱۴]. برای بررسی مغز و تحلیل اتصالات بخش‌های مختلف آن، علم شبکه و استفاده از نظریه گراف ابزار قدرتمندی محسوب می‌شود.

اخیراً در رشته‌های مختلف علمی مجموعه داده‌هایی با ابعاد بالا تولید شده که لزوم تلاش روزافزون برای تجزیه و تحلیل اینگونه داده‌ها احساس می‌شود. با توجه به توسعه روزافزون روش‌ها و تجهیزات پیشرفته تصویربرداری با وضوح بسیار بالای تصاویر و پردازش آن‌ها در علوم اعصاب^۷، شاهد بروز چالش نوین داده‌های با ابعاد بالا شده‌ایم. برای تجزیه و تحلیل این داده‌ها به منظور آشکارسازی اثرات اختلال، پیش‌بینی اختلالات، خوشه‌بندی داده‌ها، نمایش، تفسیر، بازیابی داده‌ها، ابزار و روش‌های متنوعی وجود دارد که در حال تکامل و پیشرفت هستند. بررسی تحقیقات جدید حاکی از آن است که نه فقط تولید مجموعه داده‌هایی با مدالیته‌های مختلف رشد قابل توجهی داشته بلکه روش‌های تحلیل اینگونه داده‌ها نیز به سرعت افزایش و ارتقا پیدا کرده است [۱۵، ۱۶].

¹Graph theory²Synaptic connections³Semantic association⁴Metabolic pathways⁵Hyperlinks⁶Citation patterns⁷Neuroscience

مجموعه داده‌های چندمدالیت^۱، به داده‌هایی اطلاق می‌شود که در آن با استفاده از مجموعه‌ای از دستگاه‌ها یا آزمایش‌ها بر روی یک گروه یا نمونه خاصی چند نوبت اندازه‌گیری انجام می‌شود. این داده‌ها را برای بررسی دقیق‌تر یک اختلال مشخص، بررسی چگونگی کارکرد، رشد و تکامل^۲ مغز افراد سالم یا تشخیص افراد بیمار با دقت بالاتر، تولید و استفاده می‌کنند. بر همین اساس همه مجموعه داده‌های چندمدالیت اطلاعات مشترکی در بین خود دارند که بر حسب عوامل فیزیکی و سایر عوامل مرتبط به وجود آمده‌اند و در عین حال شامل خصوصیات مخصوص به خود هم هستند؛ به‌صورتی که با ترکیب کردن خصوصیات مشترک و انحصاری با داده‌های دیگر مدالیت‌ها ایجاد می‌شود. به طور کلی مهم‌ترین اهداف این حوزه، ایجاد یک دیدگاه فیزیولوژیکی جامع‌تر بر روی فرایندها و ساختار مغز، ارتقای رزولوشن مکانی و زمانی موثر در بررسی عملکرد و اتصالات مغزی، تعمیم‌پذیری، هنجارسازی و در نهایت تولید زیست‌نشانگر^۳های جدید می‌باشد. پس مدالیت‌ها بایستی به صورتی انتخاب شوند که افزودن یک مدالیت جدید به داده‌ها از حالتی که همان پدیده به تنهایی و به صورت تک مدالیت برای بررسی فرآیند فیزیولوژیکی خاص مورد بررسی قرار گیرد، مفیدتر باشد. مثلاً تلفیق همزمان داده‌های تصویربرداری تانسور انتشار^۴ (DTI) و تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی^۵ (fMRI) امتیازاتی از قبیل تسهیل در مطالعات اتصالات ساختاری و کارکردی، بررسی روابط ساختار و عملکرد و راهنمایی جراحان مغز و اعصاب برای بررسی تداخلات ساختاری و عملکردی دارد [۱۵، ۱۶].

شبکه‌ای از تعاملات اجزا در اکثر سیستم‌های پیچیده وجود دارد. الگوهای پیچیده مثل گرداب‌های اقیانوسی یا تقارن زیبای بلورهای برف می‌تواند متعاقب ارتباطات اجزای بسیار کوچک مانند مولکول‌های آب ایجاد شود. فعالیت‌های گروهی نورو^۶ن‌ها توسط شبکه‌ی متراکمی از ارتباطات پیچیده، رفتار، شکل افکار، تشکیل و بازیابی خاطرات و ایجاد آگاهی در موجودات زنده را هدایت می‌کنند [۱۷]. درک این فعالیت هماهنگ مغز مستلزم فهم دقیق شبکه‌ی مغز و الگوهای پیچیده و ساده نشدنی آن است.

¹Multimodal dataset

²Development

³Biomarker

⁴Diffusion tensor imaging

⁵Functional magnetic resonance imaging

⁶Neuron

۱.۱ بیان مسئله

ساختمان مغز انسان پیچیدگی زیادی دارد؛ به گونه‌ای که هنوز بسیاری از جنبه‌های آن شناخته شده نیست. برای پژوهش پیرامون ساختار پیچیده و الگوی ارتباطات مغز و نحوه کارکرد آن روش‌های گوناگونی پیشنهاد شده است. عملکرد مغز در سطوح و مقیاس‌های مختلف قابل بررسی است. در پایان قرن بیستم، تحقیقات بسیار و پیشرفت‌های شگرفی در حوزه عصب‌شناسی در سطوح اولیه مانند زیست مولکولی و مکانیسم‌های ژنتیکی صورت گرفته است؛ اما مطالعات حوزه پردازش در سطح بالاتر در مغز کمتر انجام شده است. بر همین اساس تحقیقات این حوزه با اقبال بیشتری مواجه شده است [۱۸].

مطالعه ارگان مغز به عنوان یک شبکه پیچیده از چشم‌اندازهای بررسی سیستم مغزی محسوب می‌شود که برای تحلیل آن می‌توان از نظریه گراف استفاده نمود. در این مدل‌سازی، گره‌ها نماینده نواحی مختلف مغز و یال‌ها نشان دهنده ارتباطات ساختاری یا عملکردی مابین این نواحی هستند. علم شبکه با معیارهای تحلیلی و تشریحی ساختار گراف را مورد بررسی قرار داده و برای شناخت بیشتر مغز، اطلاعات مفیدی به ما ارائه می‌کند [۱۹].

شبکه مغز از دو بخش کلی شبکه ساختاری و عملکردی تشکیل شده است. شبکه‌ای که متشکل از گره‌هایی است که نمایانگر نوروها یا نواحی مختلف مغزی است، شبکه ساختاری مغز^۱ نامیده می‌شود. سیناپس‌ها اتصالات فیزیکی بین گره‌ها هستند که یال‌های گراف نمایش دهنده آن‌ها هستند. در شبکه ساختاری مغز سلول‌های عصبی و نواحی نزدیک به آن از لحاظ فیزیکی شانس بیشتری برای اتصال دارند در صورتی که سلول‌های عصبی و نواحی دور از احتمال کمتری برای اتصال فیزیکی برخوردارند [۲۰، ۲۱]. معمولاً آکسون‌های^۲ طول‌تر برای فعالیت نیاز به صرف انرژی و ماده بیشتری دارند که شبکه ساختاری مغز بر اساس به حداقل رساندن طول آکسون‌ها تشکیل می‌شود [۲۲].

به منظور تشخیص نحوه تعامل بخش‌های مختلف شبکه‌ی ساختاری که منجر به انجام فعالیت‌های پویا می‌شود مد نظر قرار دادن شبکه عملکردی نیز موثر است. نحوه ساخت شبکه عملکردی مغز^۳ به گونه‌ای است که از دو دسته معیار جهت دار و بدون جهت برای یافتن یال‌های شبکه استفاده می‌کند. در روش‌های بدون جهت، معیارهای مقارنی مورد استفاده قرار می‌گیرند که مفهوم جهت در آن وجود ندارد و از جمله

¹Structural Brain Network

²Axon

³Functional Brain Network

معروف‌ترین آن‌ها در حوزه زمان به همبستگی^۱ و در حوزه فرکانس به توابع انسجام^۲ می‌توان اشاره نمود. در روش‌های جهت‌دار، تشکیل شبکه عملکردی مغز که با عنوان معیارهای اتصال شناخته می‌شوند در تلاش برای به دست آوردن جریان اطلاعات بین گره‌های شبکه بوده که در نهایت خروجی آن‌ها به شبکه‌ای جهت‌دار تبدیل شود [۵].

برای تصویربرداری از مغز و اعصاب روش‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرد که هر یک جنبه‌های مختلفی از ساختار و عملکرد مغز را نمایش می‌دهد. به عنوان مثال، برای دستیابی به اطلاعات مربوط به آناتومی نوع بافت مناطق مختلف مغز از جمله ماده سفید^۳ (WM)، ماده خاکستری^۴ (GM) و مایع مغزی نخاعی^۵ (CSF)، از تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۶ (MRI) کمک می‌گیریم. علاوه بر این، تصویربرداری ساختاری دیگری به نام DTI، اطلاعاتی از جمله جهت و تعداد فیبرهای عصبی را به همراه اتصالات ساختاری شبکه‌ای داخل مغز به ما می‌دهد. از روش‌های دیگر تصویربرداری از مغز به fMRI می‌توان اشاره کرد که قادر به اندازه‌گیری پاسخ همودینامیکی فعالیت‌های نورونی مغز است. از دیگر روش‌های ثبت کارکرد مغز روش الکتروانسفالوگرافی^۷ (EEG) را می‌توان نام برد که به وسیله آن فعالیت الکتریکی مغز را با رزولوشن زمانی بالاتر نسبت به fMRI (میلی ثانیه در برابر چند صد میلی ثانیه و یا چند ثانیه) اندازه‌گیری می‌کنند که البته بدلیل محدود بودن تعداد الکترودها این روش رزولوشن مکانی کم‌تری به نسبت fMRI دارد [۲۳، ۲۴]. پس با توجه به مطالب گفته شده در می‌یابیم که هر مدالیت چشم انداز بخصوصی را در ساختار یا عملکرد مغز به تصویر در می‌آورد که ممکن است اطلاعات حاصله با سایر مدالیت‌ها مشترک بوده یا فقط به همان مدالیت مورد نظر اختصاص داشته باشد [۲۵].

در بیشتر مواقع متخصصین برای تشخیص از اطلاعات تصویربرداری مغز و اعصاب به صورت جداگانه استفاده کرده و داده‌های موجود را به صورت تک‌مدالیت^۸ بررسی و تحلیل می‌کنند. این امر باعث می‌شود اطلاعات مشترک و مکمل موجود در مدالیت‌های مختلف مورد استفاده قرار نگیرد که از نقاط ضعف این نوع تحلیل محسوب می‌شود. به عبارت دیگر تحلیل‌های انجام شده بر روی یک مدالیت موجب ناآگاهی از

¹Correlation²Coherence Functions³White matter⁴Gray matter⁵Cerebrospinal fluid⁶Magnetic resonance imaging⁷Electroencephalography⁸Unimodal

اطلاعات سایر مدالیت‌ها می‌شود که در برخی از موارد موجب ارائه تحلیل ناقص و بعضاً تشخیص نادرست می‌شود [۲۶]. در صورتی که با کاربرد روش‌های چند مدالیت قادر به ارائه تحلیل‌های جامع و دقیق‌تری از نوع رفتار و عملکرد مغز خواهیم بود [۲۷].

متعاقب ساخت شبکه، خصوصیات معنی دار نوروبیولوژیکی از آن استخراج می‌شوند. این ویژگی‌ها شامل توزیع درجه^۱ رئوس، خاصیت جهان کوچکی^۲ [۲۸]، معیارهای مرکزیت^۳، ضریب خوشه‌بندی^۴ [۲۹]، تناسب^۵ [۳۰]، کارایی^۶ [۳۱] و غیره می‌باشند که معمولاً از آن‌ها برای تحلیل شبکه‌های پیچیده استفاده می‌شود و استفاده از آن‌ها در مطالعات بیماری، فعالیت، یادگیری، بررسی رفتار و ساختار مغز، موفقیت‌هایی را در پی داشته است [۳۲، ۳۳].

تاکنون پروژه‌های زیادی در حوزه مغز و اعصاب تعریف شده‌اند که شامل مجموعه‌داده‌های مختلفی در زمینه بیماری‌های گوناگون عصبی، بحث اعتیاد، تحقیقات در حوزه تکامل و پیری مغز و سایر موارد می‌شود. این مطالعات عمدتاً روی بزرگسالان و افراد مسن تمرکز کرده‌اند. تکامل اولیه مغز^۷ انسان یک زمینه تحقیقاتی جذاب و به میزان زیادی ناشناخته است و به دلیل ضعف دستگاه‌ها و روش‌های نامناسب تصویربرداری، تا همین چند سال پیش مجموعه‌داده مناسبی که تعداد نمونه‌های بالایی داشته باشد و دارای رزولوشن مکانی و زمانی مناسبی باشد، وجود نداشت. مطالعات پیشین علوم اعصاب تکاملی و شناختی، عمدتاً بر روند بلوغ کودک از سنین مدرسه تا اواسط بزرگسالی متمرکز بوده‌اند. در مقام مقایسه با این مطالعات، رشد مغز در دوران جنینی و اوایل دوران نوزادی علیرغم علاقه زیاد، به‌ویژه از نظر چگونگی اتصالات عملکردی مغز و تکامل شبکه‌های عملکردی عصبی در اولین سال‌های زندگی به میزان زیادی ناشناخته است. از اینرو مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI) و تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) روی مغز کودک در سال‌های ابتدای زندگی هنوز در مراحل اولیه است و اخیراً به یک حوزه تحقیق فعال تبدیل شده است.

مغز انسان در طول دوره پیش از تولد و چند سال ابتدایی پس از تولد دستخوش رشد و تکامل سریع ساختاری و عملکردی می‌شود. این امر به طور قابل توجهی بر رشد شناختی و رفتاری در دوره‌های بعدی زندگی تأثیر می‌گذارد و مهارت‌های اساسی را در مراحل بعدی زندگی پایه‌ریزی می‌کند. پیش از تولد، در اثر

¹Degree distribution²Small-worldness³Centrality⁴Clustering coefficient⁵Assortativity⁶Efficiency⁷Early Brain Development

تکثیر سریع و مهاجرت نورون‌ها، همراه با رشد آکسون‌ها و سیناپتوژنز^۱، تعداد قابل توجهی از مدارهای عصبی در مغز ایجاد می‌شود [۳۴-۳۶]. بلافاصله پس از تولد، مغز وارد مرحله انسجام^۲ می‌شود که ویژگی مشخص آن، میلین‌سازی طولانی مدت و هرس رقابتی در پاسخ به محیط پیچیده و جدید خود مشخص می‌شود [۳۷-۳۹]. تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی و نوروفیزیولوژی، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را برای ترسیم چگونگی تکامل مغز انسان از دیدگاه شبکه‌ای از طریق نقشه‌برداری غیرتهاجمی الگوهای کانکتوم ساختاری و عملکردی فراهم می‌کند. این پیشرفت‌ها منجر به بینش جدید و مهیج در مورد تکامل اولیه مغز در هر دو جمعیت سالم و بیمار شده و راه را برای درک بهتر منشا معماری و پویایی عصبی و همچنین مکانیزم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانپزشکی تکاملی هموار کرده است [۴۰-۴۲].

با عنایت به مطالب پیشگفت و اهمیت شایان توجه شبکه مغزی در سیر تکامل انسان، هدف از این پژوهش بررسی روند رشد و تکامل اولیه مغز با استفاده از مدل سازی مبتنی بر علم شبکه با بکارگیری تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساختاری^۳ (sMRI)، تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) و همچنین تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) به منظور ایجاد شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز است. در این مطالعه اتصالات ساختاری و عملکردی همزمان مورد بررسی قرار خواهند گرفت و برای هر دو شبکه ساختاری و عملکردی معیارهای محلی و سراسری شبکه، مورد محاسبه و ارزیابی قرار خواهند گرفت. علاوه بر آن روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سیر رشد و تکامل مغز در سنین مختلف و برای هر دو جنس در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول بررسی خواهد شد. به منظور نیل به اهداف فوق، بایستی پاسخ سوالات زیر را پیدا کنیم:

- چگونه روند رشد و تکامل شبکه عملکردی مغز را با تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) با بهره‌گیری از تئوری گراف مدل‌سازی کنیم؟ معیارهای محلی و سراسری شبکه ایجاد شده چقدر است؟ آیا روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سنین مختلف و برای هر دو جنس متفاوت است؟ آیا شبکه‌های عملکردی و معیارهای محاسبه شده در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول تفاوت معنی‌داری دارند؟

¹Synaptogenesis²Consolidation³Structural magnetic resonance imaging

● چگونه روند رشد و تکامل شبکه ساختاری مغز را با بکارگیری تصاویر تانسورانتشار (DTI) و بهره‌گیری از تئوری گراف مدل‌سازی کنیم؟ معیارهای محلی و سراسری شبکه ایجاد شده چقدر است؟ آیا روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سنین مختلف و برای هر دو جنس متفاوت است؟ آیا شبکه‌های ساختاری و معیارهای محاسبه شده در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول تفاوت معنی‌داری دارند؟

● چگونه از اطلاعات مدالیت‌های مختلف sMRI، fMRI و DTI به طور هم‌زمان در روند رشد و تکامل شبکه مغزی استفاده کنیم؟

۲.۱ اهمیت موضوع و کاربرد آن

علم عصب‌شناسی در گذشته مشتمل بر دو شاخه عصب‌شناسی تجربی^۱ و عصب‌شناسی بالینی^۲ بود ولی امروزه به دنبال پیشرفت و توسعه ابزارهای محاسباتی کامپیوتری و پیشرفت مفاهیم ریاضی از یک سو و تولید حجم انبوه داده‌های تجربی از سوی دیگر، شاخه‌ی جدید عصب‌شناسی نظری^۳ به شاخه‌های قبلی اضافه شده تا ضمن تحلیل مجموعه داده‌های بزرگ موجود برای سیستم عصبی مدلی ارائه کند که پاسخگوی نیازهای علوم اعصاب باشد. از طرف دیگر شناخت دقیق‌تر و ارائه مدلی مناسب برای مغز انسان که از پیچیده‌ترین ماشین‌های محاسباتی موجود است این امکان را به مهندسين خواهد داد تا با الهام گرفتن از سیستم عملکردی مغز انسان در سایر حوزه‌ها استفاده بهینه نمایند. اطلاعاتی که امروزه از سیستم مغزی موجود است محدود به این است که مغز متشکل از بخش‌های مختلفی است که هر بخش در فعالیت خاصی دخالت دارد. یکی از مهم‌ترین نظریه‌های موجود برای تشریح چگونگی فعالیت مغز، دستیابی به توانایی‌های شناختی بر اساس نحوه اتصالات در مغز می‌باشد که از مهم‌ترین ابزارها برای مدل‌سازی و تحلیل در چنین حوزه‌هایی می‌توان به استفاده از علم شبکه اشاره نمود. عصب‌شناسان نظری به دنبال تایید نظریه‌های موجود و یا ارائه‌ی شواهد برای تکمیل آن‌ها هستند [۱۱]. در زیر بعضی از دلایل اهمیت استفاده از علم شبکه برای تحلیل مغز را بر

¹Experimental Neuroscience

²Clinical Neuroscience

³Theoretical Neuroscience

می‌شماریم:

- شبکه‌های پیچیده قادر هستند با بهره‌گیری از تعداد محدودی از معیارهای شبکه که محاسبه‌ی آنها آسان و از لحاظ عصب‌شناسی معنادار هستند، ساختار پیچیده مغز را مورد ارزیابی قرار دهند.
- در افراد مختلف اندازه و شکل مغز تفاوت دارد؛ استفاده از علم شبکه این امکان را به ما می‌دهد که صرف نظر از این ویژگی‌ها، شباهت‌ها و تفاوت‌ها، ساختار کلی شبکه را مورد بررسی قرار دهیم.
- چنانچه شبکه‌های عملکردی و ساختاری را بر روی یک نقشه‌ی مشخص استخراج کنیم، قادر خواهیم بود اتصالات ساختاری و ارتباطات عملکردی را استخراج کرده و به بررسی آنها بپردازیم.
- با مقایسه‌ی توپولوژی شبکه‌های ساختاری و عملکردی در جمعیت‌های مختلف می‌توان روند رشد و تکامل طبیعی بر اساس سن، جنس و سایر متغیرها را شناسایی نمود؛ همچنین می‌توان تغییرات غیرطبیعی در ارتباطات بین نواحی مختلف مغزی را در بیماری‌های روانی و عصبی در مقایسه با افراد سالم شناسایی کرد.

تحقیقات حاکی از آن است که شبکه‌های پیچیده نسبت به توانایی‌های شناختی، تغییرات رفتاری، اطلاعات ژنتیکی، عوامل ژنتیکی مشترک، سن، جنسیت، بیماری و مصرف دارو حساس هستند. بر همین اساس می‌توان ادعا کرد که علم شبکه با ساده‌سازی پیچیدگی مغز، مطالعه عوامل مختلف موثر بر ساختار و عملکرد مغز را تسهیل می‌نماید [۴۳].

۳.۱ چالش‌ها

از آنجا که علوم اعصاب از جمله علوم میان‌رشته‌ای بشمار می‌آید؛ برای فعالیت در این حوزه، لزوم کسب اطلاعات از سایر حوزه‌ها اجتناب ناپذیر است. علاوه بر آن، چشم انداز علوم اعصاب شبکه‌ای^۱ موضوع

^۱Network Neuroscience

جدیدی است که علیرغم وجود یافته‌های فراوان، بررسی‌های عمیق‌تری را می‌طلبد. یکی از چالش‌های این حوزه، مراحل طولانی و زمانبر پیش‌پردازش داده‌ها و مشکلات در تفسیر نتایج است. به همین دلیل تفسیر معیارهای شبکه و تغییرات حاصله در آن‌ها کار آسانی نیست. گاهی اوقات تغییرات ساختاری نشان‌دهنده الگوی پیچیده‌ای از یک تغییر جزئی در اتصالات است و نیز چگونگی انتخاب آستانه به منظور تبدیل قدرت اتصالات به صورت باینری فعالیت پیچیده‌ای است که بر معیارها اثرگذار است. پس تعیین اختلاف در قدرت اتصالات می‌تواند روشی اساسی‌تر و در مواردی ساده‌تر از نظر تعبیر نسبت به روش‌های توپولوژیک باشد [۴۴]. روش‌هایی وجود دارد که تفاوت اتصالات که در اثر یک فعالیت و یا یک بیماری و غیره ممکن است به وجود آید را مشخص می‌کند. به طور کلی در این روش‌ها یک آزمون تک متغیره بر روی هر کدام از اتصالات در شبکه انجام می‌شود و با روش‌های مختلفی مانند نرخ کشف خطا^۱ و یا روش تصحیح بنفرونی^۲، خطای گروهی^۳ را کنترل می‌کنند. شایان ذکر است که در خیلی از موارد روش‌های تصحیح خطا برای مقایسه چندگانه باعث از بین رفتن تفاوت‌هایی می‌شود که برای ما با اهمیت است. مفهوم شبکه‌های چندلایه هم موضوعی است که اخیراً مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است. توجه به این نکته حائز اهمیت زیادی است که علیرغم این که به دلیل نوپا بودن این حوزه، دسترسی کم‌تری به روش‌های تحلیل برای آن‌ها موجود است؛ ولی امکان رشد و نوآوری بیشتری در آن وجود دارد. به طور کلی نحوه ادغام و تلفیق داده‌های چند مدالیتیه از مسائل چالش‌برانگیز محسوب می‌شود. اصلی‌ترین چالش در جریان تحلیل اینگونه داده‌ها، ابعاد بسیار بالا و متنوع هر یک از این مدالیتیه‌ها است. بعلاوه داده‌های هر مدالیتیه از نقطه نظر جنس، رزولوشن زمانی، رزولوشن مکانی نرخ کانترست به نویز^۴ (CNR)، نسبت سیگنال به نویز^۵ (SNR)، شدت روشنایی، میزان هموارسازی مکانی^۶ و تعداد واکسل اختلاف زیادی با هم دارند که لازم است این تنوع و تفاوت در مدل‌سازی مورد توجه قرار گیرد [۴۵].

¹False Discovery Rate²Benferroni³Family-Wise Error⁴Contrast to noise ratio⁵Signal to noise ratio⁶Spatial smoothness

۴.۱ ساختار پیشنهاد پژوهشی

در این بخش چارچوب ارائه مباحث در پیشنهاد پژوهشی حاضر ارائه می‌شود. در فصل دوم این پیشنهادیه در مرحله اول مفاهیم مربوط به علوم اعصاب و روش‌های تصویربرداری از مغز مورد بحث قرار می‌گیرد. سپس روش‌های مدل‌سازی و تحلیل شبکه مغز را بررسی می‌نماییم و در نهایت به مرور مطالعات مرتبط در حیطه علوم اعصاب شبکه‌ای می‌پردازیم. در فصل سوم به بیان مسئله پژوهشی پرداخته و مجموعه داده را معرفی می‌نماییم. سپس اقدامات صورت گرفته برای نیل به پاسخ سوال اول پژوهشی را به طور مبسوط بیان می‌کنیم و متعاقب آن یافته‌ها را بر اساس نحوه مدل‌سازی و تحلیل آماری مرتبط ارائه کردیم. در فصل چهارم به بیان نتیجه‌گیری اقدامات انجام شده و نیز ترسیم نقشه راه برای فعالیت‌های آینده می‌پردازیم.

فصل ۲

ادبیات موضوع و کارهای پیشین

۱.۲ مقدمه

فرهنگ‌های گوناگون بشری در ادوار مختلف معتقد بوده‌اند که مسئولیت اندیشه و خودآگاهی انسان بر عهده اعضای مختلف بدن از جمله مغز، قلب، کبد و شکم بوده و از سالیان قبل اندیشمندان و پژوهشگران مختلف اقبال و توجه ویژه‌ای به تحقیق پیرامون مرکز تصمیم‌گیری، فهم و ادراک انسان داشته‌اند. علوم اعصاب از دسته علوم جدیدی است که اخیراً مورد توجه قرار گرفته و در حالی که قدمت پژوهش‌های ارگان مغز و تئوری‌های مربوط به آن بسیار زیاد است تا جایی که گزارش‌ها حاکی از آن است که در تاریخ باستانی مصر اطلاعات زیادی از صدمات مغزی داشتند و علیرغم مداخلات زیادی که برای غلبه بر این مشکلات انجام می‌دادند کارایی خاصی را برای مغز قائل نبودند. آن‌ها در بیش از ۵۰۰۰ سال قبل اعمالی همچون آگاهی و اندیشه را که در حال حاضر به مغز مرتبط می‌دانند به قلب نسبت می‌دادند. بعضی از اندیشمندان باستان از جمله ارسطو قلب را مرکز آگاهی شناخته و وظیفه مغز را خنک کردن خون به مثابه یک رادیاتور می‌دانست. علیرغم باور مصریان باستان، در یونان به عملکرد نسبی مغز اعتقاد داشتند و بر این باور بودند که بدلیل استقرار اعضای چون چشم و گوش و بینی، سر و مغز به گونه‌ای طراحی شده‌اند که وظیفه حس کردن محیط اطراف را تحقق بخشند [۱۱].

مغز انسان که ۲ درصد وزن یک انسان بالغ (با وزن ۱۳۰۰ الی ۱۵۰۰ گرمی) را به خود اختصاص می‌دهد متشکل از حدود ۱۰^{۱۱} (۱۰۰ میلیارد) سلول عصبی و حدود ۱۰^{۱۴} (۱۰۰ تریلیون) ارتباط عصبی است که

بخش زیادی (۲۰ تا ۲۵ درصد) از انرژی بدن را مورد استفاده قرار داده و به عنوان مرکز اندیشه، تشخیص و اعمال انسان با ماکزیمم مصرف ۲۵ وات محسوب می‌شود. با این تفاسیر در می‌یابیم که بررسی چنین ارگانی که پیچیدگی زیاد و اجزای متعددی دارد چالش‌های زیادی را در پی خواهد داشت.

این پژوهش یک موضوع بین‌رشته‌ای محسوب می‌شود که هدف گذاری آن مستلزم آشنایی کامل با مفاهیم مرتبط و مطالعه فعالیت‌های علمی در حیطه‌های علوم اعصاب، علم شبکه و نیز مفاهیم آماری مربوط است. بر این اساس ابتدا به مفاهیم موجود و مورد نیاز در علوم اعصاب می‌پردازیم؛ پس از آن کاربرد علم شبکه در علوم اعصاب را مورد مطالعه قرار می‌دهیم تا به مفاهیم اولیه، جنس و قابلیت‌های مطالعات در این رشته اشراف پیدا کنیم. سپس به تبیین مختصر روش‌های مطالعه، کاربردها و تحلیل داده‌های تصویربرداری مغزی می‌پردازیم و نتایج گزارش شده از پژوهش‌های پیشین موجود در این حوزه را مطرح می‌نماییم.

۲.۲ مروری بر مفاهیم علوم اعصاب

مغز مهم‌ترین ارگان پیچیده و منظم بدن است که وظیفه کنترل تمام قسمت‌های بدن و عملکرد کلی ما را بر عهده دارد. این ارگان با استفاده از مسیرهای عصبی به بخش‌های گوناگون بدن پیام ارسال نموده و به دریافت پیام از محیط بیرونی و اعضای بدن می‌پردازد. این مسیرهای عصبی، برقراری ارتباط بین قسمت‌های مختلف مغز را نیز میسر می‌کند. به عبارتی می‌توان گفت که این نقل و انتقالات پیام‌های عصبی، عملکرد مغز را تشکیل می‌دهد. مغز متشکل از میلیاردها سلول عصبی است که ارتباط آن‌ها توسط یک فعالیت الکتروشیمیایی برقرار می‌گردد و موجب انتقال پیام عصبی که خود واجد ماهیت الکتروشیمیایی است می‌شود. بمنظور انجام یک فعالیت، سلول عصبی و مسیرهای عصبی خاصی در سیستم عصبی فعال می‌شوند [۴۶].

یکی از پیچیده‌ترین و مهم‌ترین اعضای بدن انسان مغز است که با وجودی که فقط ۲ درصد وزن بدن را به خود اختصاص می‌دهد مصرف روزانه انرژی (کالری) آن بالغ بر ۳۰ درصد است که عمده انرژی مورد استفاده مغز از طریق کربوهیدرات‌ها (گلوکز خون) تامین می‌شود و حتی در زمان خواب گلوکز مصرفی سریعاً سوزانده می‌شود. از طرف دیگر مصرف اکسیژن مغز از همه اعضای بدن بیشتر است. تخمین زده می‌شود که قشر مغز^۱ یک انسان بالغ ۳۳-۱۵ بلیون یاخته‌ی عصبی (نورون) داشته که هر یک از این سلول‌های عصبی با سیناپس^۲ به چندین هزار سلول عصبی (نورون) دیگر متصل شده است. رشته‌های پروتوپلاسمی بلندی به نام

¹Cortex

²Synapse

آکسون ارتباط یافته‌ها را با یکدیگر برقرار می‌نمایند. آکسون‌ها وظیفه حمل دنباله‌ای از ضربان‌های سیگنالی را که پتانسیل عمل^۱ نام دارند تا دورترین نقاط مغز یا یاخته‌های دریافت کننده ویژه هدف بر عهده دارند [۴۷]. از دیدگاه تکاملی حیات، مغز وظیفه کنترل متمرکز بر اعضای بدن را بر عهده دارد. مغز کنترل بدن را به وسیله تولید الگوهای فعالیت عضلانی یا توسط هدایت مواد شیمیایی ترشحی (هورمون) انجام می‌دهد. این کنترل متمرکز مغز موجب بروز پاسخ متناسب و سریع به محرک‌های محیطی می‌شود [۴۸]. بعضی از انواع پاسخ‌های پایه‌ای مثل واکنش، ممکن است که بوسیله طناب نخاعی یا گره‌ها بوجود آید، در حالی که کنترل هدفمند و پیچیده بر رفتارها بر اساس احساس ورودی پیچیده مستلزم قدرت یکپارچه کردن اطلاعات یک مغز متمرکز می‌باشد [۴۷].

۱.۲.۲ بخش‌های تشکیل دهنده مغز

مهم‌ترین قسمت سیستم عصبی مرکزی انسان، مغز است که متشکل از قسمت‌های مختلفی مانند مخ، تالاموس، هیپوتالاموس، پل مغزی، بطن‌های مغز، ساقه مغز، بادامه مغز، عقده‌های قاعده‌ای می‌باشد. قشر چین و چروک دار مغز، قشر مغز نام دارد که لایه خاصی است که بر روی مخ قرار دارد. دانشمندان بوسیله نقشه برداری قشر مغز، موفق به شناسایی نواحی مختلف مغز شدند که در ارتباط مستقیم و نزدیک با پاره‌ای از عملکردهای حیاتی انسان می‌باشند [۴۹]. از نقطه نظر ساختمانی، مغز انسان شباهت زیادی با سایر پستانداران دارد اما در مقام مقایسه با دیگر پستانداران، ناحیه قشر مغز وسعت و پیشرفت قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده است. سیگنال‌هایی که از نورون عبور می‌کنند منشا ایجاد تمام افکار و احساسات انسان است. نورون از سه بخش جسم سلولی^۲، دندریت^۳ و آکسون تشکیل شده است [۵۰].

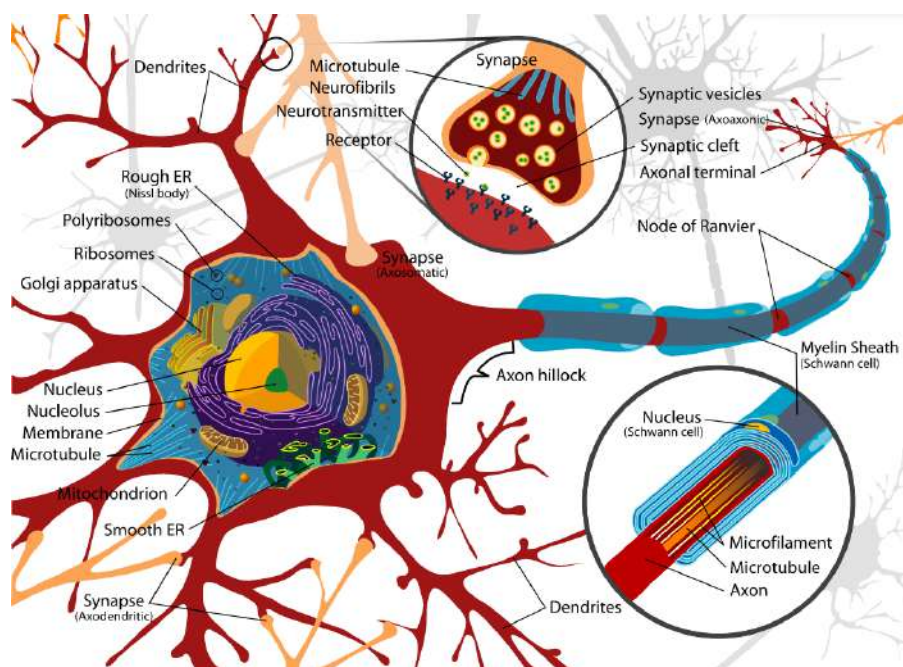
تعریف ۱.۲.۲. جسم سلولی حاوی هسته سلول است که اکثر مولکول‌های مورد نیاز نورون برای زنده ماندن و فعالیت را فراهم می‌کند.

تعریف ۲.۲. دندریت شبیه شاخه‌های درختی است که به جسم سلولی وصل می‌باشند و از سایر سلول‌های عصبی، پیام‌ها را دریافت می‌کند. سیگنال‌ها از طریق دندریت به جسم سلولی و از جسم سلولی به آکسون هدایت می‌شود.

¹Action potential

²Cell body

³Dendrite



شکل ۱.۲: ساختمان کامل سلول عصبی [۱]

تعریف ۳.۲. آکسون به رشته بلند و باریکی گفته می‌شود که وظیفه انتقال پیام‌های الکتریکی از جسم سلولی نوروں به سلول‌های عصبی دیگر را بر عهده دارد.

تعریف ۴.۲. سیناپس به محلی گفته می‌شود که سیگنال‌ها از یک نوروں به نوروں دیگر انتقال می‌یابد.

تعریف ۵.۲. پتانسیل عمل به تغییراتی بسیار سریع گفته می‌شود که در پتانسیل غشاء است و موجب انتقال سیگنال‌های عصبی می‌شود. پتانسیل عمل با یک تغییر ناگهانی از پتانسیل استراحت منفی غشاء به یک پتانسیل مثبت غشاء آغاز می‌شود و سپس تقریباً با همان سرعت به پتانسیل منفی برمی‌گردد.

هر نوروں بطور معمول حاوی فقط یک آکسون و چندین دندریت است. نوروں‌ها بوسیله تعداد زیادی از سلول‌ها احاطه شده‌اند. بعضی از سلول‌ها در اطراف آکسون مستقر می‌شوند تا یک غلاف عایق بوجود آید. این پوسته ممکن است یک مولکول چربی به نام میلین باشد و موجب انتقال سریعتر سیگنال‌های عصبی شود [۵۰]. پتانسیل عمل در طول فیبر عصبی به‌منظور هدایت سیگنال عصبی به حرکت درمی‌آید. مجموعه این تغییرات در پتانسیل غشاء در عرض چند ده هزارم ثانیه اتفاق می‌افتد. دو نوع سیناپس وجود دارد: الکتریکی و شیمیایی، که معمولاً تعداد سیناپس‌های شیمیایی از سیناپس‌های الکتریکی خیلی بیشتر است. با توجه به نوع نوروں‌های تحریکی و مهارتی دو نوع سیناپس شیمیایی وجود دارد: تحریک کننده و مهار کننده. عملکرد

نورون‌های تحریکی جهت انتقال تحریک به سلول‌های دیگر می‌باشد، درحالی‌که عملکرد نورون‌های مهاری با مهار افزایش پتانسیل غشاء موجب جلوگیری از تحریک می‌گردد. زمانی که سیگنال به پایانه آکسون رسید کیسه‌های مواد شیمیایی به عنوان انتقال دهندگان عصبی نورونی تحریک می‌گردد و در نهایت آزاد می‌شوند که باعث عبور سیگنال از سیناپس شده و وارد گیرنده‌های سایر سلول‌ها می‌شود [۵۰].

۳.۲ تصویربرداری تانسور انتشار

زمانی که میان نواحی مختلف قشر مغز که متشکل از جسم سلولی است ارتباط عملکردی دیده شود به احتمال زیاد میان آن نواحی، بستر ارتباط مادی موجود است. رشته‌های عصبی یا همان آکسون‌ها در واقع همین بستر مادی است و ماده سفید مغز با استقرار تعداد زیادی آکسون در مجاورت هم بوجود آمده است که بخش عمده‌ای از مغز را به خود اختصاص می‌دهد. در تصویربرداری روتین مثل تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساختاری (sMRI) و CT از سر، تشخیص یک رشته عصبی به صورت مجزا و دنبال کردن مسیر آن به دلیل انسجام ماده سفید امکان پذیر نیست. تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) تکنیکی است که علیرغم فشردگی ساختار بافت ماده سفید قادر به آشکار کردن آن است [۵۱-۵۳].

در اوایل سال ۱۹۹۰ میلادی برای اولین بار تصویربرداری تانسور انتشار مغز برای استفاده در نورورادیولوژی بالینی استفاده شد و به عنوان ابزار بررسی در بیماران مشکوک به ابتلا به سکته مغزی مورد استفاده قرار گرفت. امروزه فناوری DTI پیشرفت قابل توجهی نموده و ارتقای شایانی در کیفیت تصویرها ایجاد شده است که امکان بهره برداری از آن در کاربردهای بالینی و بسیاری از اختلالات عصبی و روانی فراهم شده است و به طور کلینیکی جهت نقشه برداری قبل از عمل از ماده سفید و پیش از برداشتن توده داخل جمجمه مورد استفاده قرار می‌گیرد. تعیین مسیر رشته‌های عصبی در مغز، از چند جهت بایستی مورد توجه قرار گیرد. یکی از جنبه های اهمیت و کاربرد آن به بررسی و تعیین میزان جراحات و صدمه‌های مغزی متعاقب بروز حوادث، انجام عمل‌های جراحی مانند لوبکتومی^۱ و یا بیماری‌های زوال عقل^۲ مثل آلزایمر می‌باشد. کاربرد دیگر ارزیابی ماده سفید مغز، اتکاء بر نتایج آن به منظور راستی آزمایی یافته‌های حاصل از سایر مطالعات عملکردی مغز است؛ همچنانکه اشاره شد ارتباطات عملکردی نواحی مختلف مغز نیازمند بستری مادی است [۵۴].

¹Lobectomy

²Neurodegenerative disorder

مبنای کار تصویربرداری تانسور انتشار مبتنی بر حرکت براونی^۱ است. چنانچه یک قطره جوهر را در مایعی همگن بریزیم، مولکول‌های جوهر به‌طور یکنواخت در تمام جهات منتشر می‌گردند و معمولاً مولکول‌های ماده گرایش دارند از مکان با چگالی بالاتر به محلی با چگالی پایین‌تر حرکت کنند. در صورتی که محیط انتشار دیگر همگن نبود و یا چنانچه در آن حرکت در یک جهت از جهات دیگر آسان‌تر باشد، سیال ما دیگر قادر نخواهد بود به‌صورت یکنواخت در محیط پخش شود. مشابه این اثر در ماده سفید مغز نیز وجود دارد. آب بخش اعظمی از سیال درون ماده سفید را تشکیل می‌دهد که عموماً درون آکسون‌ها حرکت می‌کنند. شکل هندسی آکسون‌ها به گونه‌ای است که مولکول‌های آب در طول آکسون راحت‌تر از عرض آن منتشر می‌شوند. پس عوامل موثر بر انتشار آب در تمام مسیرها یکسان نبوده و در راستای آکسون بیشتر از عرض آن انجام می‌شود. حرکات میکروسکوپی تصادفی مولکول‌ها در اثر گرما یا همان انتشار را با عنوان حرکت براونی نیز می‌نامند. در دمای ثابت، نرخ نفوذ را می‌توان از معادله اینشتین محاسبه کرد:

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (1.2)$$

که در آن، $\langle r^2 \rangle$ میانگین مجذور جابجایی مولکول‌ها، t زمان و D ثابت انتشار می‌باشد. نوع انتشار مورد مطالعه در DTI بالینی، میزان خودانتشاری آب می‌باشد؛ به این معنی که حرکت گرمایی مولکول‌های آب در محیطی که خود عمدتاً متشکل از آب است. ثابت انتشار را معمولاً با واحد میلی‌متر مربع بر ثانیه بیان می‌کنند و بالا بودن این مقدار به معنای قابلیت تحرک بالاتر مولکول‌ها است [۵۵].

به منظور تخمین تصویر فضایی از مدل آکسون‌ها، بایستی حداقل در سه جهت اصلی تصویربرداری انجام شود. سپس با ارزیابی پارامترهای محاسبه شده میزان انتشار در جهت‌های گوناگون مشخص می‌شود. در ادامه با اندازه‌گیری میزان انتشار در راستای مختلف، محاسبه متغیرهایی همچون میانگین نفوذ^۲ (MD)، ناهمسانگردی کسری^۳ (FA)، ناهمسانگردی نسبی^۴ (RA) و نسبت حجم^۵ (VR) میسر می‌گردد. علاوه بر آن با روش‌های تراکتوگرافی که مصداق کلی روش‌های گوناگون ریاضی است به تخمین مسیر کلی آکسون‌ها، از طریق یافتن ارتباط منطقی بین پارامترهای محاسبه شده در بخش قبل دست می‌یابیم. با تشخیص مسیر

¹Brownian motion

²Mean Diffusivity

³Fractional Anisotropy

⁴Relative Anisotropy

⁵Volume Ratio

رشته‌های عصبی و روشن شدن اتصال آن‌ها به بخش‌هایی از قشر مغز، اقدام به یافتن اتصالات ساختاری میان نواحی گوناگون نموده و شبکه ساختاری یا کانکتوم ساختاری حاصل می‌شود [۵۵].

۴.۲ تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) شاخه خاصی از تصویربرداری MRI محسوب می‌شود. در سالیان اخیر به نحو فزاینده‌ای در مطالعات بالینی و شناختی ارتباطات مغز از تصویربرداری fMRI استفاده شده است [۵۶]. fMRI به صورت غیر مستقیم فعالیت مغز را با استفاده از پاسخ سیستم همودینامیک^۱ به شکل سیگنال وابسته به سطح اکسیژن خون^۲ (BOLD) در هر واکسل به ثبت می‌رساند [۵۷].

در مغز فعالیت عصبی با تغییرات غلظت اکسیژن خون ارتباط دارد، زیرا نورون‌ها برای فعالیت علاوه بر گلوکز به اکسیژن نیز احتیاج دارند. اکسیژن بوسیله اکسی‌هموگلوبین^۳ موجود در گلبول‌های قرمز به نورون‌ها انتقال می‌یابد؛ نورون‌ها اکسیژن را جذب نموده که در این مسیر اکسیژن از اکسی‌هموگلوبین جدا شده و به دی‌اکسی‌هموگلوبین^۴ مبدل می‌شود. پاسخ‌دهی به نیاز نورون‌ها به اکسیژن و گلوکز برای فعالیت عصبی توسط سیستم همودینامیک انجام می‌شود، بدین منظور جریان خون و نفوذ خون در سطح مویرگی افزایش می‌یابد. ذکر این نکته لازم است که میزان اکسیژن اضافه شده از میزان اکسیژن مصرفی نورون کمتر بوده؛ به همین دلیل نسبت مقدار اکسی‌هموگلوبین به دی‌اکسی‌هموگلوبین افزایش می‌یابد. متعاقب فعالیت عصبی که منجر به مصرف اکسیژن شده، نفوذپذیری خون نسبت به اکسیژن توسط سیستم همودینامیک کاهش می‌یابد تا موجب نزدیک شدن به نفوذپذیری بافت‌های اطراف گردد [۵۸].

خاصیت مغناطیسی اکسی‌هموگلوبین و دی‌اکسی‌هموگلوبین نسبت به بافت‌های اطراف به ترتیب دیامغناطیس و پارامغناطیس می‌باشد که کنتراست تصویر fMRI از همین تفاوت خاصیت مغناطیسی تعیین می‌شود. در نتیجه می‌توان ادعا کرد که تغییر خاصیت مغناطیسی خون در اثر تغییر میزان اکسیژن خون اتفاق می‌افتد [۵۸]. متعاقب از دست دادن اکسیژن و تغییر خاصیت مغناطیسی خون، در همگنی میدان مغناطیسی که توسط MRI ایجاد شده، تغییر ایجاد می‌شود و موجب افزایش پارامتر زمان استراحت عرضی^۵ (T_2^*) می‌شود.

¹Hemodynamic System Response

²Blood Oxygen Level Dependent

³Oxyhemoglobin

⁴Deoxyhemoglobin

⁵Transverse Relaxation Time

رشته پالس‌هایی خاص با وزن وابسته به T_2^* می‌تواند این پدیده را اندازه‌گیری کند. کنتراست تصاویر تشدید مغناطیسی در این حالت، تابعی از میزان اکسیژن خون محسوب می‌شود. دامنه این سیگنال تشدید مغناطیسی با کاهش نفوذپذیری خون نسبت به اکسیژن، افزایش پیدا می‌کند. به دلیل وابسته بودن به سطح اکسیژن خون، این سیگنال به عنوان سیگنال BOLD نامیده می‌شود. درواقع کنتراست T_2^* از تصویربرداری تشدید مغناطیسی که fMRI نامیده می‌شود، سیگنال BOLD را اندازه می‌گیرد که به فعالیت عصبی مرتبط است. پس می‌توان گفت fMRI به صورت غیر مستقیم تصویربرداری از فعالیت عصبی را انجام می‌دهد [۵۸].

خصوصیات تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی موجب گردیده که این تکنیک در مجموع موقعیتی خاص در بین تکنیک‌های ثبت داده‌ی عملکردی داشته باشد. در مقام مقایسه، رزولشن مکانی fMRI از EEG و MEG بیشتر بوده و نیز سیگنال از کل حجم سر ثبت می‌گردد و جهت رسیدن به فعالیت عصبی در درون حجم سر احتیاجی به حل مسئله‌ی معکوس نیست. علاوه بر آن رزولوشن زمانی بهتری در مقایسه با PET دارد. با این اوصاف هر چند fMRI رزولوشن زمانی پایین‌تری نسبت به EEG و MEG دارد، جامع‌نگر بودن، رزولوشن قابل قبول زمانی و رزولوشن بالای مکانی، امتیازات ویژه این تکنیک تصویربرداری به خصوص در مطالعات مبتنی بر اتصالات عملکردی می‌باشد که موجب اقبال بیشتر پژوهشگران برای استفاده از آن است [۵۸].

۱.۴.۲ انواع آزمایش‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی

از اولین اهداف استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی، تهیه نقشه عملکردی مغز بود. پژوهشگران درصدد یافتن نواحی از مغز بودند که مسئولیت عملکردهای خاص فیزیکی مانند بینایی و شنوایی [۵۹]، یا عملکردهای شناختی مثل به یاد آوردن یک واقعه بی‌نظیر (حافظه رویدادی) را بر عهده داشتند [۶۰]. معرفی اطلس‌ها و شبکه‌های مغزی، از یافته‌های این آزمایشات بود. روش انجام آزمایش‌ها به نحوی است که اثر یک محرک بیرونی را بر فرد ارزیابی می‌کنند و اثر سایر محرک‌ها را به حداقل می‌رسانند. در زمان تاثیر محرک خارجی فعالیت مغزی ثبت شده و در نقشه‌های مغزی حاصل، نواحی که در اثر تحریک فعالیت بیشتری از خود بروز داده‌اند مشخص می‌شود. با تکرار آزمایش‌ها و محاسبه میانگین یافته‌ها از حصول صحت ارتباط نواحی مغزی طی آزمایشات، اطمینان کسب می‌شود [۶۱]. بر اساس کاربردهای دو گانه بالینی و تشخیصی،

بررسی های fMRI به دو گروه آزمایش های وظیفه محور^۱ و آزمایش های حالت استراحت^۲ طبقه بندی می شوند.

● آزمایش های وظیفه محور

این نوع مطالعات، مبنای آزمایشات کلاسیک fMRI را تشکیل می دهد. با شناخت بیشتر بخش های گوناگون مغز و عملکرد آن، محققین به طراحی آزمایش های مختلف fMRI پرداخته که طی آن ها افراد در معرض یک محرک خارجی یا شناختی خاص و یا فعالیت فیزیکی قرار گرفته و پاسخ آن ها مورد بررسی قرار می گیرد. در این آزمایش ها فرد مورد بررسی به طور متناوب بین حالت فعالیت و استراحت قرار می گیرد. وظیفه انجام شده در بعضی از بخش های مغز منجر به تغییر در شدت فعالیت عصبی شده که در ثبت تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی تاثیر آن را می توان مشاهده کرد. طراحی مطالعه، مهم ترین رکن آزمایش های وظیفه محور است. تحقیق باید به نحوی طراحی شود که امکان تاثیر متغیرهای مداخله گر یا سایر تحریک ها برای نمونه به حداقل برسد. از آنجا که در ضمن انجام فعالیت های گوناگون، فقط نواحی قشری کمی رفتارهای مختلفی بروز می دهند، پس نواحی قابل بررسی با این آزمایش ها محدود هستند. علاوه بر آن حتی در آزمایش های وظیفه محوری که از دانش آماری مناسب، منابع کافی زمانی و یافته های قابل بررسی دارند محدودیت وجود دارد؛ چون زمانی که فرد درون گانتری قرار می گیرد منجر به محدود شدن حرکت و توان اجرایی او می شود پس بایستی بین فعالیت مورد نظر و ساختار دستگاه تصویربرداری سازگاری وجود داشته باشد، علاوه بر آن آموختن فعالیت های سنگین و پیچیده تر به افراد با شرایط سنی خاص مثل کودکان و سالمندان یا افراد دچار محدودیت مغزی، امری مشکل و یا حتی غیرممکن خواهد بود.

● آزمایش های حالت استراحت

بر اساس یک روند تاریخی بررسی های عملکردی مغز عمدتاً مطالعه های وظیفه محور هستند. محققین برای نخستین بار گزارش کردند که ثبت fMRI در حالت استراحت قادر به آشکار ساختن تغییرات شبکه های عملکردی مغز توسط سری های زمانی غیروابسته به یک وظیفه خاص می باشند [۶۲]. علاوه بر آن نتایج پژوهش ها حاکی از آن است که تغییرات نوسانات خودانگیخته BOLD، بروز رفتارهای گوناگون را در پی دارد [۶۳]. کم کم بررسی بر روی تصاویر MRI ثبت شده بدون محرک خارجی یا فعالیت بیرونی شروع شده و در زمینه های مختلف مورد توجه قرار گرفته است. به داده های ثبت شده

¹Task based

²Resting state

در شرایط فوق، تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی حالت استراحت^۱ (rs-fMRI) اطلاق می‌گردد [۶۴]. مطالعه ارگان مغز از نقطه نظر میزان مصرف انرژی موید این واقعیت است که این عضو حدود یک پنجم (۲۰ درصد) کالری تولید شده در بدن را مورد استفاده قرار می‌دهد [۶۵]. با نگاهی به افزایش ۵ درصدی انرژی مصرفی مغز متعاقب انجام یک فعالیت، این فرضیه را در ذهن متبادر می‌کند که بقیه این کالری جهت همان نوسانات خود انگیزه در مغز استفاده می‌شود. بنابراین تلاش به منظور فراهم کردن زمینه تجزیه و تحلیل کامل و مدرن این تغییرات منجر به آگاهی از ساختار و نحوه فعالیت مغز می‌گردد [۶۶]. در مطالعات وظیفه محور، به این سیگنال خود انگیزه، نویز اطلاق می‌شود که معمولاً حذف آن با میانگین گیری از سیگنال انجام می‌شود. بنابراین به دلیل اهمیت غیر قابل انکار فعالیت مغز در زمان استراحت، گروه دیگری از آزمایش‌های fMRI ایجاد شده که قادر به تمرکز انحصاری بر روی سیگنال خود انگیزه است و بر اساس عدم انجام فعالیت شناختی خاص موسوم به آزمایش‌های حالت استراحت است.

یکی از مهم ترین دلایل انجام روزافزون آزمایش‌ها بر روی داده‌های تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی در حالت استراحت را می‌توان به اعتبار بالای این داده‌ها در بازتولید یافته‌ها نسبت داد. بر همین اساس کانکتوم^۲ عملکردی حالت استراحت را به عنوان اثر انگشت عملکردی می‌شناسند و معتقدند که از روی این داده‌ها به صورت انحصاری می‌توان به احراز هویت افراد دست یافت [۶۷]. شایان ذکر است که مضاف بر کاربرد مهم سیگنال BOLD و کانکتوم عملکردی که اشاره شد، تغییرات کانکتوم عملکردی در اثر اختلالات با منشأ عصبی می‌باشد. پس می‌توان ادعا کرد که پژوهش‌ها پیرامون شبکه عملکردی دو حوزه شناخت بیماری و شناسایی بیماری در افراد را پوشش می‌دهد [۶۲]. ازینرو شبکه عملکردی با استفاده از همبستگی سیگنال BOLD اخذ شده از نواحی مختلف قشر مغز، مرکز توجه بررسی‌ها واقع می‌شود [۶۸]. از طرف دیگر دلیل افزایش اهمیت قائل شدن برای سیگنال BOLD وجود اختلاف معنادار میان طیف فرکانسی آن در مقایسه با طیف فرکانسی نویز سفید می‌باشد. فرکانس‌های پایین نوسانات BOLD از انرژی بالاتری برخوردارند که به دلیل توزیع آماری $1/f$ طیف فرکانسی آن می‌باشد [۶۹]. حال آن که نویز سفید توزیع یکنواختی در همه نقاط طیف فرکانس دارد. بر همین اساس در می‌یابیم که اختلاف قابل توجهی بین سیگنال‌های BOLD و نویز سفید موجود است و نوسانات خود انگیزه BOLD حاوی اطلاعات هستند [۷۰].

^۱Resting state functional magnetic resonance imaging

^۲Connectome

تفسیر داده‌های fMRI حالت استراحت مبتنی بر دو اصل تفکیک عملکردی^۱ و ترکیب عملکردی^۲ می‌باشد. در گذشته تحلیل‌های شبکه‌ی مغز به طور عمده با اتکا بر تفکیک عملکردی انجام می‌شد. این گونه تفسیرها قادر به توجیه انجام فعالیت‌های پیچیده در مغز نیست و از طرفی به دلیل پیشرفت‌های قابل توجه در ابزارهای تصویربرداری عملکردی و روش‌های نوین تحلیل داده‌های عملکردی مورد اقبال چندانی نیست. در مقابل محلی‌سازی^۳، برای تفسیر عملکرد فعالیت‌های پیچیده‌ی مغز در ترکیب عملکردی مورد نظر است. در ترکیب عملکردی، به جای بررسی جداگانه نواحی فعال‌شده مغز، توجه زیاد محققین به ارتباط میان بخش‌های مختلف مغز و تعامل آن‌ها جهت انجام یک عملکرد شناختی معطوف شده است [۷۱]. دو نوع از ارتباطات در ترکیب عملکردی قابل تعریف است، ارتباطات فانکشنال (عملکردی) در واقع نوعی همبستگی زمانی میان وقایع نوروفیزیولوژیکی دور از هم را نشان می‌دهد و ارتباط موثر به حالتی اطلاق می‌شود که قسمت‌های مختلف مغز بر روی هم تاثیر دارند که این تاثیر به شکل مستقیم یا غیر مستقیم بر روی سیستم‌های دیگر اعمال می‌شود. اندازه ارتباطات شبکه‌ی مغز ممکن است بر اثر علیت و یا جهت ارتباط تغییر کند و در مطالعات مختلف یکسان نباشد [۷۲]. در ادامه به توضیح روش‌های مورد استفاده برای مطالعه و تحلیل مغز می‌پردازیم.

۵.۲ روش‌های تحلیل و شناخت مغز

تئوری‌های گوناگونی برای شناخت و تحلیل مغز کاربرد دارد که در سطوح مختلفی قابل اجرا است. گروهی از پژوهش‌ها فعالیت یک یا مجموعه‌ای از سلول‌های عصبی خاص، در اثر یک تحریک خاص را بررسی می‌کنند و هدف آن‌ها توصیف فعالیت یک یا مجموعه‌ای از نورون‌های خاص می‌باشد، مثلاً بر مبنای ادعای فرضیه‌های بسیار، اطلاعات در نرخ^۴، هماهنگی زمانی^۵ و یا فاز^۶ فعالیت نرون‌ها در سیستم عصبی موجود است که انتقال اطلاعات بر اساس آن صورت می‌پذیرد. گروه دیگر نواحی فعال در یک وظیفه^۷ی خاص را مورد مطالعه قرار می‌دهند که مغز را به نواحی مختلف تقسیم نموده و به ترسیم نگاشتی از وظیفه به این نواحی اقدام می‌کند.

¹Functional Segregation

²Functional Integration

³Localization

⁴Rate

⁵Temporal

⁶Phase

⁷Task

لایه بعدی تحلیل، به جای مطالعه عملکرد یک ناحیه، به مطالعه ارتباط میان دو ناحیه می‌پردازد؛ به عبارت دیگر به جای در نظر گرفتن فعالیت یک منطقه، بر ارتباط و هماهنگی دو یا چند ناحیه توجه و تاکید می‌شود. در سطحی دیگر، ارتباط دو ناحیه موجب بروز یک فعالیت شناختی نیست و مسئولیت یک فعالیت شناختی بر عهده شبکه‌هایی متشکل از چندین ناحیه مغزی است، مثلاً شبکه‌ی حالت پیش‌فرض^۱ (DMN)، شبکه‌ی برجسته^۲ (SN) و یا شبکه‌ی اجرایی مرکزی^۳ (CEN)، هر کدام مجموعه‌ای از مناطقی را تشکیل می‌دهند که هماهنگی آن نواحی منجر به بروز یک فعالیت شناختی می‌شود [۷۳]. نهایتاً، به منظور مطالعه فعالیت‌های شناختی سطح بالا، رفتارشناسی و یا اثر بیماری در ساختار عملکردی سراسری مغز، بایستی به بررسی اثرات یک بیماری بر خصوصیات شبکه‌ی مغزی پرداخت که این مطالعه در زمره تحلیل یکپارچه‌ی مغز^۴ محسوب می‌شود.

با در نظر گرفتن اهداف مطالعه و لایه تحلیل مد نظر، از روش‌های مختلفی برای مطالعه ی مغز استفاده می‌شود. یکی از انواع طبقه‌بندی، روش‌ها را به دو دسته تهاجمی^۵ و غیر تهاجمی^۶ تقسیم می‌کند. روش‌های تهاجمی، مجموعه روش‌هایی را شامل می‌شود که بافت مغز به طور مستقیم در دسترس قرار می‌گیرد. به عنوان مثال، با برداشتن جمجمه یا زنده نگه داشتن مغز درون ظرف، نحوه فعالیت آن را با استفاده از الکترودهای کاشته شده در مغز مورد مطالعه قرار می‌دهند. در بعضی از روش‌های بررسی اقدام به خروج کامل بافت مغز و برش در سطوح مختلف و بررسی سلولی آن می‌نمایند. این بررسی‌ها، اطلاعات کامل‌تر و معتبرتری در اختیار ما قرار می‌دهد ولی به دلیل صدمات دائمی که به مغز وارد می‌نماید بر روی انسان قابل انجام نیست و فقط بر روی نمونه‌های حیوانی مانند کرم سی الگانس^۷ و مگس سرکه^۸ به علت سادگی یا موش و میمون به علت شباهت به انسان صورت می‌گیرد.

دستاورد سالیان گذشته پژوهشگران در ایجاد علم شبکه بود که به سمت توصیف و ساختار و عملکرد شبکه‌های مختلف هدایت شده است. هر شبکه‌ای متشکل از اجزای کوچک‌تری است که عملکرد تعاملی این اجزا منجر به ظهور رفتار درشت‌نگرانه^۹ شبکه می‌شود. امروزه حصول داده‌های شبکه‌های مختلف و با دقت

¹Default Mode Network

²Salience Network

³Central Executive Network

⁴whole-brain analysis

⁵Invasive

⁶Non-Invasive

⁷Caenorhabditis Elegans

⁸Drosophila

⁹Macroscopic

بالا، منجر به کشف این واقعیت گردیده که علیرغم تفاوت‌های زیاد رفتار ریزنگرانه^۱ شبکه‌ها، مشابهت‌های زیادی در رفتار درشت‌نگرانه آن‌ها وجود دارد که با استفاده از معیارهای کمی قابل توصیف هستند.

نواحی مغزی در زمان انجام فعالیت‌های شناختی، به صورت مستقل عمل نمی‌کنند، بلکه با استفاده از شبکه‌های پیچیده و پویا تعاملات گسترده‌ای را با معماری متفاوت زمانی و عملکردی به انجام می‌رسانند. مغز انسان از سیستم‌های پیچیده‌ای مشتمل بر مدارهای بازداری و تحریکی عصبی با عملکردهای تخصصی تشکیل شده که توسط رشته‌های عصبی، اقدام به ارسال سیگنال‌های عصبی را به منظور ارتباط و تعاملات نواحی مغزی می‌نماید.

روش‌های نوین نقشه برداری مغز مانند EEG، fMRI، MRI و MEG به مجموعه عظیمی از الگوهای انسجام عملکردی و ساختاری تبدیل شده‌اند. این پیشرفت‌های همزمان فناوری منجر به ایجاد پایگاه داده‌های گوناگونی در حیطه‌های بیولوژیکی، تکنولوژیکی، اجتماعی و سایر زمینه‌های علمی شده است. در سالیان اخیر اهتمام اندیشمندان برای تحلیل داده‌ها، ظهور یک رویکرد بین رشته‌ای جهت بررسی سیستم‌های پیچیده را در پی داشته است [۱۷، ۷۴]. تحلیل شبکه‌های پیچیده، اقدام به توصیف ویژگی‌های مهم سیستم‌های پیچیده با استفاده از کمی‌سازی بازنمایی‌های توپولوژیکی هر نقطه‌ی شبکه می‌نماید [۵].

داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی حالت استراحت متعاقب انجام پیش پردازش، آماده تجزیه و تحلیل اتصالات عملکردی هستند. هدف اغلب روش‌های مورد استفاده برای مطالعه اتصالات عملکردی حالت استراحت، شناسایی شباهت‌ها میان نواحی متمایز مغز است. روش‌های زیادی برای پردازش داده‌های حالت استراحت و استخراج و تحلیل شبکه‌های عملکردی توسط پژوهشگران مورد استفاده قرار گرفته و همچنان روش‌ها و رویکردهای نوین رو به پیشرفت هستند. این رویکردها را به روش‌های تحلیل اتصالات مبتنی بر واکسل^۲ و تحلیل اتصالات مبتنی بر گره^۳ تقسیم می‌کنند.

۶.۲ تحلیل اتصالات مبتنی بر واکسل

روش‌های مبتنی بر واکسل در این مورد اشتراک دارند که همه آن‌ها تخمین یک اتصال عملکردی برای هر واکسل مغز را بر عهده دارند و از نظر اثرات توزیع‌شده فضایی ارتباطات عملکردی را توصیف می‌کنند. پس

^۱Microscopic

^۲Voxel-based Connectivity Analyses

^۳Node-based Connectivity Analyses

بدون در نظر گرفتن تفاوت در روش‌های مبتنی بر واکسل، خروجی همه این روش‌ها یک یا چندین نقشه از مغز حاوی مقادیری برای همه واکسل‌ها می‌باشد. روش‌های تحلیل اتصالات عملکردی مبتنی بر واکسل متداول از جمله تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه^۱ (SCA)، تحلیل مولفه‌های مستقل^۲ (ICA)، تحلیل دامنه نوسانات فرکانس پایین کسری^۳ (fALFF) و تحلیل شباهت ناحیه‌ای^۴ (ReHo) می‌باشند که هر یک واجد مزایا و معایب مربوط به خود می‌باشند. در ادامه به طور خلاصه به تشریح این روش‌ها می‌پردازیم.

۱.۶.۲ تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه (SCA)

در روش تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه که در پژوهش‌های متعددی مورد استفاده قرار گرفته، یک ناحیه از مغز را به عنوان ناحیه‌ی دانه لحاظ نموده و بعد از آن با به‌دست آوردن همبستگی سری زمانی این ناحیه با سری‌های زمانی نواحی دیگر مغز، نگاشت اتصالات عملکردی مغز حاصل می‌شود. در این روش ناحیه‌ی دانه ناحیه‌ی فعال می‌باشد و معمولاً انتخاب ناحیه‌ی دانه در مغز مبتنی بر خصوصیات یا ویژگی‌های ساختار مغز صورت می‌پذیرد. علاوه بر آن تعیین ناحیه دانه را می‌توان با توجه به ثبت فعالیت حاصل از انجام یک تحریک خاص انجام داد. شکل ۲.۲ اساس کار این روش را بهتر نشان می‌دهد [۲].

به علت سادگی پیاده‌سازی و سهولت تفسیر نتایج، بررسی‌های زیادی این روش را مورد استفاده قرار داده‌اند. با این حال روش تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه واجد کاستی‌هایی است. در این روش نیازمند دانش و شناخت اولیه برای تعیین ناحیه دانه هستیم و نیز قادر به تحلیل همزمان زیرشبکه‌های مختلف مغزی نیستیم. بر همین اساس پژوهشگران بسیاری از روش‌های دیگر مبتنی بر واکسل مثل تحلیل مولفه‌های مستقل یا رویکرد تحلیل اتصالات مبتنی بر گره که فاقد این معایب است را مورد استفاده قرار می‌دهند.

۲.۶.۲ تحلیل مولفه‌های مستقل (ICA)

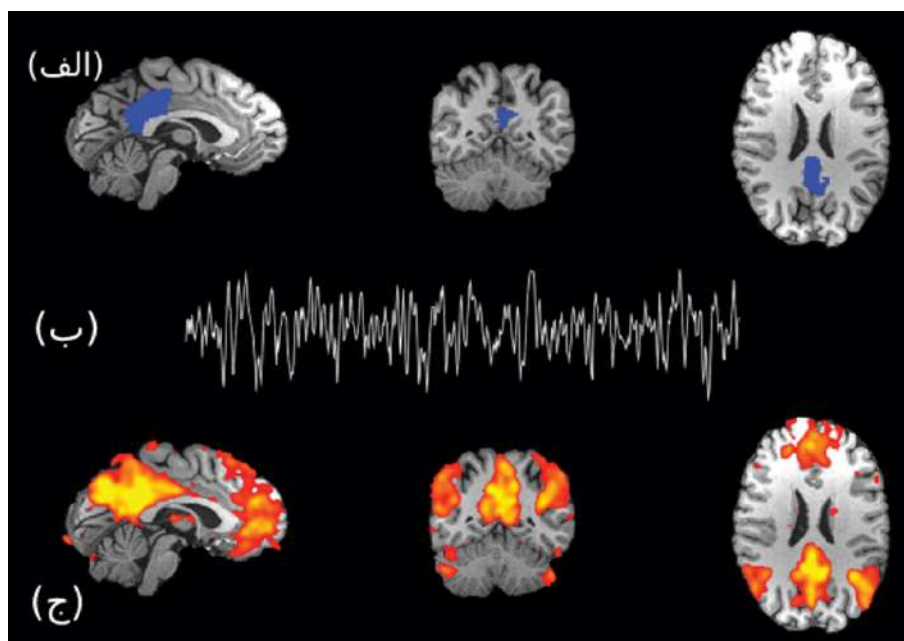
با توجه به این که روش تحلیل مولفه‌های مستقل نیازمند هیچ دانش اولیه‌ای از الگوهای مکانی یا زمانی سیگنال منبع نیست، جهت بررسی داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی حالت استراحت روش مناسبی می‌باشد. هدف این روش پیدا کردن ترکیبی خطی از مولفه‌هایی است که حتی المقدور از نقطه نظر آماری

¹Seed-based correlation analysis

²Independent component analysis

³Fractional Amplitude of low-frequency fluctuations

⁴Regional homogeneity



شکل ۲.۲: نتایج حاصل از تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه برای یک نمونه. (الف) ناحیه دانه مورد نظر در ناحیه PCC به رنگ آبی (ب) میانگین سری‌های زمانی استخراج شده در این ناحیه (ج) نقشه همبستگی آستانه‌ای از تمام واکسل‌های دیگر با سری زمانی دانه نشان داده شده است. از روش SCA می‌توان برای یافتن شبکه‌های حالت استراحت مانند DMN همانطور که در این شکل نشان داده شده است، وابسته به مکان دانه مورد نظر استفاده کرد [۲].

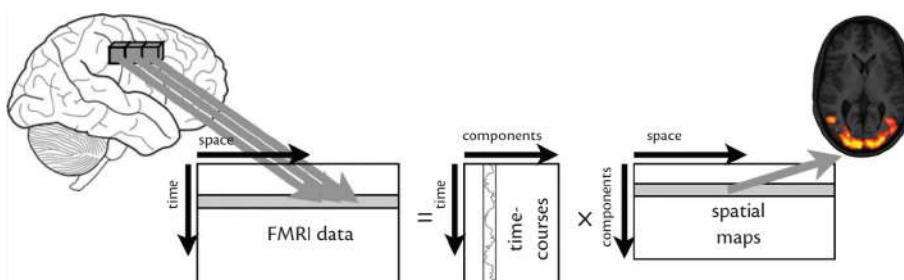
مستقل هستند [۲، ۷۵]. در صورتی که داده‌ی X دارای N واکسل و T نقطه زمانی باشد، مدلی مطابق معادله‌ی زیر داریم:

$$X = AC = \sum_{i=1}^N A_i C_i \quad (2.2)$$

که در آن A ماتریسی با ابعاد $T \times N$ و A_i ستون‌های ماتریس A و C_i امین منبع سیگنال در مولفه‌های IC می‌باشد. در صورتی که ماتریس W معکوس ماتریس A باشد، می‌توان مولفه‌های مستقل را به صورت زیر محاسبه نمود:

$$C = WX \quad (3.2)$$

که برای پیدا کردن C و W می‌توان از الگوریتم‌های مختلفی مثل Fixed-Point یا Infomax استفاده کرد [۷۶، ۷۷]. بنابراین در این روش، منابع مکانی و زمانی اولیه به مولفه‌های مستقل و نگاشت‌های IC تجزیه می‌شوند. این نگاشت‌ها همبستگی را اندازه‌گیری کرده و با اعمال یک آستانه‌ی مناسب می‌توان به منابع متناظر و نگاشت‌های اتصالات دست یافت که در شکل ۳.۲ روش تجزیه‌ی منابع مکانی و زمانی به مولفه‌های مستقل و نگاشت‌های حاصل را می‌توان ملاحظه نمود.



شکل ۳.۲: تجزیه‌ی منابع مکانی و زمانی به مولفه‌های مستقل و نگاشت‌های متناظر در روش تحلیل مولفه‌های مستقل [۲]

شایان ذکر است که در تحلیل مولفه‌های مستقل (ICA) وابسته به کاربرد مد نظر و خصوصیات سیگنال، داده‌ها را می‌توان به دو دسته مولفه مستقل مکانی (sICA) و مولفه مستقل زمانی (tICA) تجزیه کرد و هر دو روش در مطالعات زیادی استفاده شده‌اند. علیرغم مزایای تحلیل مولفه‌های مستقل در مطالعات اتصالات عملکردی و کاربرد وسیع آن به ویژه در داده‌های fMRI حالت استراحت، محدودیت‌هایی برای استفاده از این روش وجود دارد. پیش فرض روش ICA استقلال زمانی یا مکانی مولفه‌ها است که در صورت عدم صحت این فرض، قابلیت ICA به میزان زیادی کاهش می‌یابد. از چالش‌های مهم دیگر در این روش چگونگی انتخاب تعداد مولفه‌های مستقل و آستانه‌گذاری نگاشت‌های IC است. مطالعات حاکی از آن است که چنانچه تعداد ICهای حاصل از این الگوریتم از تعداد منابع کمتر باشند، یافته‌های ICA به تعداد مولفه‌ها وابستگی شدیدی پیدا می‌کنند [۷۸]. با توجه به این که داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی در ICA منحصر به وسیله سیگنال‌های منبع ماتریس A و ماتریس C مشخص می‌شوند، هر نوع ارزیابی آماری منابع تخمین زده شده در قالب فرض‌های آماری امکان پذیر نخواهد بود و این مسئله در تجزیه‌ی منابع معنی‌دار ساختار مغز و منابع نویری نقش مهمی ایفا می‌کند.

۳.۶.۲ تحلیل دامنه نوسانات فرکانس پایین کسری (fALFF)

در حالی که بیشتر معیارهای اتصالات عملکردی در حالت استراحت بر تشخیص شباهت‌های نوسانات سیگنال BOLD بین دو ناحیه تمرکز می‌کنند؛ نتایج پژوهش بیسوال و همکارانش حاکی از آن است که رنج فرکانسی حاوی اطلاعات مفید در نوسانات سیگنال BOLD در بازه ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتز می‌باشد. در روش تحلیل ALFF، سری‌های زمانی که از داده‌های fMRI استخراج شده‌اند با تبدیل فوریه به حوزه فرکانس رفته و فیلتر میانگذر در محدوده فرکانسی ۰/۰۸ - ۰/۰۱ هرتز اعمال شده تا اثر دریافت فرکانس پایین و نویز فرکانس بالا (ضربان قلب و تنفس) حذف شوند [۷۹]. تبدیل فوریه برای محاسبه طیف توان یک سری زمانی استفاده می‌شود که نشان می‌دهد چگونه سیگنال از فرکانس‌های جداگانه تشکیل شده است. بر اساس تبدیل فوریه، ALFF را می‌توان با گرفتن میانگین جذر فرکانس‌های طیف توان برای هر واکسل در بازه فرکانسی ۰/۰۱ - ۰/۰۸ یا محدوده فرکانس پایین ۰/۱ - ۰/۰۱ هرتز محاسبه کرد که این مقدار را معمولاً با تقسیم آن بر میانگین سراسری ALFF (میانگین محاسبه شده در تمام واکسل‌ها) استاندارد می‌شود. بدین ترتیب یک مقدار ALFF برای سری زمانی مربوط به هر واکسل بدست می‌آید و نگاشتی کامل از مغز با انجام این محاسبه در همه واکسل‌ها حاصل می‌شود [۸۰]. با این حال بر اساس یافته‌های مطالعات گوناگون، این مقادیر تحت تاثیر نویزهای فیزیولوژیکی مثل ضربان قلب و تنفس می‌باشند. این نویزها معمولاً در بازه خارج از رنج فرکانسی ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتز، دامنه بسیار بالاتری نسبت به نوسانات خودبخودی حالت استراحت از خود نشان می‌دهند. پس در صورتی که سری زمانی در خارج از این بازه واجد دامنه بالایی باشد ممکن است در اثر فعالیت خودبخودی سیگنال در حالت استراحت نبوده و دلیل بالا بودن دامنه نویز فیزیولوژیکی باشد که بایستی اثر آن را تضعیف نمود. به منظور و بهبود مقادیر ALFF و حل مشکل حساسیت به نویز، پیشنهاد می‌شود از روشی به نام تحلیل دامنه نوسانات فرکانس پایین کسری (fALFF) استفاده شود که نرخ توان هر فرکانس در رنج فرکانسی ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتز نسبت به طیف توان کل رنج فرکانسی ۰ تا ۰/۲۵ هرتز محاسبه می‌گردد. با حذف روند خطی سیگنال^۱ و محاسبه نرخ fALFF سری زمانی مربوط به هر واکسل بدون اعمال فیلتر میان‌گذر به حوزه فرکانس رفته و جذر طیف توان در هر فرکانس محاسبه می‌شود. هر دامنه در بازه فرکانسی ۰/۰۸ - ۰/۰۱ هرتز بر انتگرال طیف توان در محدوده فرکانسی ۰/۲۵ - ۰ هرتز تقسیم می‌شود. پس اگر سیگنال با ماهیت نویزی داشته باشیم، تضعیف شده و از سیگنال‌های مربوط به داده‌های BOLD قابل تفکیک است [۸۱، ۲].

¹Detrend

از هر دو روش ALFF و fALFF می‌توان به سادگی استفاده کرد و همچنین با سرعت بالایی می‌توان نداشت کامل از مغز یک نمونه را بدست آورد. اما شایان ذکر است که در این دو روش اتصالات عملکردی مستقیماً اندازه‌گیری نمی‌شوند، چون به شباهت‌های بین نواحی مغزی توجهی نمی‌شود و هیچ تضمینی وجود ندارد که نتایج این دو روش مربوط به اتصالات عملکردی باشد. در عوض، نتایج حاصل از تحلیل روش‌های ALFF و fALFF ویژگی‌های محلی مربوط به داده‌های BOLD را خلاصه می‌کند؛ بنابراین به طور بالقوه به ارتیفک‌های ناشی از اسکینر و فیزیولوژی در مقایسه با روش‌های دیگر حساس‌تر هستند [۲].

۴.۶.۲ تحلیل شباهت ناحیه‌ای (ReHo)

از ضریب تطبیقی کندال (KCC) جهت اندازه‌گیری میزان شباهت یک سری زمانی در یک خوشه بر مبنای فرضیه شباهت ناحیه‌ای استفاده می‌گردد. پیش فرض استفاده از این معیار فعالیت متابولیکی هم‌زمان و مشابه واکسل‌های همسایه در یک ناحیه عملکردی مغز است. محققین نشان داده‌اند که محاسبه شباهت گروهی با ضریب کندال نسبت به سایر معیارهای آماری از پایداری بیشتری برخوردار است [۲، ۸۲]. به عنوان مثال در این روش تعداد ۶، ۱۸ یا ۲۶ واکسل از نزدیک‌ترین همسایه‌های یک واکسل به عنوان یک خوشه در نظر گرفته می‌شوند و مقدار ضریب تطبیقی کندال به واکسل مرکز خوشه نسبت داده می‌شود. مقدار KCC عددی بین صفر و یک است و مطابق زیر محاسبه می‌شود:

$$W = \frac{\sum (R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12}k^2(n^3 - n)} \quad (4.2)$$

در معادله بالا R_i و $\bar{R}$ به ترتیب رتبه هر نقطه زمانی و میانگین R_i ‌ها، k تعداد سری‌های زمانی در یک خوشه و n تعداد حجم‌ها (رتبه) می‌باشد.

با توجه به اینکه ReHo معیاری برای اتصالات عملکردی محلی است، توجه به این نکته ضروری است که بین استفاده از ReHo در فضای حجمی (واکسل) یا سه‌بعدی و در سطح دوبعدی قشر مغز تفاوت وجود دارد و توصیه می‌شود که ReHo را به جای فضای حجمی روی سطح اجرا کنید. هدف ReHo اضافه نمودن یک نشانگر دیگر و بررسی جنبه‌ای متفاوت از اتصالات عملکردی در مقایسه با روش‌های شرح داده شده می‌باشد. با این حال، یکی از معایب این روش حساسیت به میزان هموارسازی فضایی است، به این دلیل که کاملاً به همسایگی محلی وابسته است. همچنین این امکان وجود دارد که با نوسانات موضعی غیر عصبی به شدت

تحت تاثیر قرار گیرد. علاوه بر این، این روش به شکل تفاوت‌های بالقوه در همسایگی محلی حساس نیست که ممکن است محدودیت مهمی باشد؛ زیرا اندازه و شکل نواحی عملکردی مغز یکنواخت نیست. علاوه بر این تفسیر نتایج ReHo در مقایسه با دیگر روش‌های اتصالات عملکردی دوربرد مانند SCA، ICA و روش‌های مبتنی بر گره که در ادامه به آن پرداخته می‌شود، دشوارتر می‌باشد [۲].

۷.۲ تحلیل اتصالات مبتنی بر گره

روش‌های تحلیل مبتنی بر واکسل که در بخش قبلی شرح داده شدند، روش‌های قدرتمندی هستند که می‌توانند اطلاعاتی در خصوص سازماندهی فضایی مغز و چگونگی تاثیر آن در اختلالات مختلف در اختیار قرار دهند. با این حال، این روش‌ها به طور کلی در مورد چگونگی ساختار اتصالات یا ترکیب اطلاعات بین نواحی عملکردی مغز نمی‌پردازند. به طور خاص، به کمک روش‌های مبتنی بر واکسل نمی‌توان به سوالات زیر پاسخ داد.

● ارتباط عملکردی بین ناحیه A و ناحیه B چقدر قوی است؟

● آیا شدت اتصالات بین ناحیه A و B بین بیماران و افراد سالم متفاوت است؟

به کمک رویکردهای مبتنی بر واکسل معمولاً تعداد اندکی از شبکه‌های فضایی مانند شبکه حالت پیش فرض استخراج می‌شود که اکثر تحلیل‌های بعدی بین نمونه‌ها یا بین گروه‌ها در این زیرشبکه‌ها بررسی می‌شود. از سوی دیگر در روش‌های مبتنی بر گره معمولاً اتصالات بین تعداد بیشتری از واحدهای عملکردی (گره‌ها) که از نظر فضایی کوچک‌تر هستند را می‌توان بررسی کرد. همچنین قدرت اتصالات در یال‌ها در سطح گروه یا بین نمونه را می‌توان مقایسه کرد. یک رویکرد مبتنی بر گره می‌تواند شامل مجموعه کوچکی از گره‌ها باشد که فقط بخشی از مغز را پوشش می‌دهند (به عنوان مثال، نواحی یک سیستم خاص مدنظر) یا شامل مجموعه بزرگی از گره‌ها که کل مغز را پوشش می‌دهند. نقشه‌های مغزی حاصل از روش‌های مبتنی بر واکسل، اطلاعاتی در مورد تغییرات قدرت اتصالات محلی و همچنین تغییر در شکل و اندازه شبکه‌ها در اختیار می‌گذارند. از سوی دیگر در روش‌های مبتنی بر گره، گره‌ها را می‌بایست قبل از تحلیل تعریف کرد و نتیجه این تحلیل، ماتریس

قدرت اتصالات بین نواحی و خلاصه‌ای از معیارهای محلی و سراسری می‌باشد [۲].

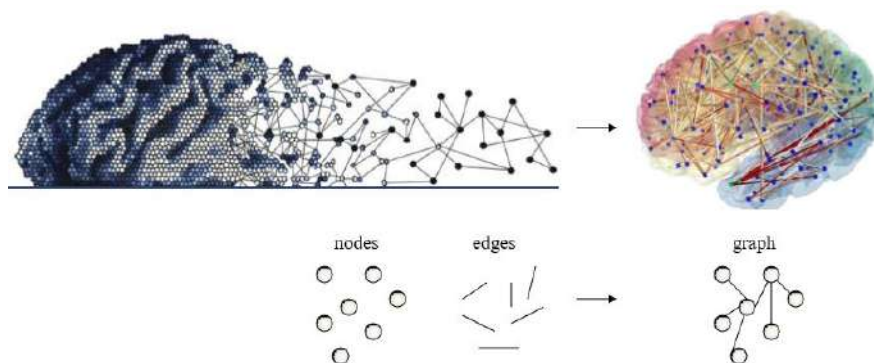
در حیطه عصب‌شناسی یکی از سوالات مهم بر این محور می‌چرخد که چه ارتباطی میان فعالیت‌های سطح بالاتر مغز از جمله عملیات شناختی با تعاملات نواحی مختلف مغز وجود دارد و چگونه این ارتباطات بین نواحی مختلف مغز برقرار می‌شود؟ پاسخ به این پرسش را می‌توان در دو سطح ریزنگرانه یعنی تعامل بین نورون‌ها یا در سطح درشت‌نگرانه یعنی ارتباط و اتصالات بین نواحی مغز پاسخ داد. بررسی‌ها حاکی از آن است که یک مکانیزم مهم برای تبادل اطلاعات میان نواحی مختلف مغز، هماهنگ‌سازی فعالیت‌های عصبی می‌باشد. مدل‌سازی‌های ریاضی در سطوح مختلف به منظور درک این مکانیزم مورد استفاده قرار می‌گیرند. مکانیزم‌های اساسی که زیربنای فرآیندهای عصبی و ارتباط این فرآیندها به علوم اعصاب را تشکیل می‌دهد با کمک مدل‌های محاسباتی در مقیاس مختلف قابل درک می‌شود. از آنجا که در سطح تک نورون اطلاعات بین عناصر محاسباتی مغز رد و بدل می‌شود، لازم است مدل‌سازی در این سطح انجام شود. مدل‌های مزوسکوپی چگونگی رفتار عناصر عصبی در سطح ریزنگرانه را برای ما مشخص می‌کند. در حالی که مدل‌های درشت‌نگرانه، اطلاعاتی در خصوص دینامیک کل مغز و تعاملات بین سیستم‌های عصبی در مقیاس بزرگ مانند نواحی مختلف قشر مغز، تالاموس و ساقه مغز ارائه می‌دهند. این مدل‌ها قادر به تعیین انواعی از شبکه‌های عصبی هستند که امکان انجام محاسبات در مقیاس بزرگ را دارند و نیز توان تشخیص ویژگی‌های ظاهری آن‌ها را دارند [۸۳].

به طور کلی در سالیان اخیر، پایگاه داده‌های با کیفیت بالا، در دسترس و انعطاف پذیر در طیف گسترده‌ای از سیستم‌های پیچیده یک بینش اساسی را ایجاد کرد مبنی بر این که سیستم‌های پیچیده مختلف، ویژگی‌های خاصی را بروز می‌دهند که توسط معیارهای یکسانی قابلیت کمی‌سازی دارند [۸۴-۸۶]. به بیانی دیگر، سیستم‌های پیچیده متعددی با وجود اختلاف‌های زیاد در مقیاس ریزنگرانه در حیطه ویژگی‌های مرتبط با عناصر و مکانیزم تعاملاتی، در معیار درشت‌نگرانه عملکرد مشابهی را از خود بروز می‌دهند. پیشرفت‌های روش‌شناسی در علم شبکه، کمک قابل توجهی جهت تعیین سایر خواص توپولوژیکی سیستم‌های پیچیده، همانند توزیع هاب‌های شبکه، کارایی سراسری، کارایی محلی و مرکزیت که در حال حاضر بسیاری از آنها در مغز اندازه‌گیری شده‌اند نموده است [۵].

در قرن هجدهم میلادی، در شهر کویزنبرگ روسیه مسئله‌ای با عنوان هفت پل کویزنبرگ مطرح شد. در شهر کویزنبرگ رودخانه‌ای وجود داشت که در میان شهر قرار داشت و شهر را به دو بخش تقسیم کرده بود؛ رودخانه هم دو جزیره نسبتاً بزرگی داشت که همه این بخش‌ها را هفت پل به هم متصل می‌کرد. پرسشی که

بر این اساس در شهر طرح شده بود به این شکل بود که آیا این امکان وجود دارد که از نقطه‌ای از شهر آغاز به حرکت نمود و از همه‌ی پل‌ها فقط یک بار عبور کرد و مجدداً به نقطه آغاز رسید؟ مسئله هفت پل کویزنبرگ طلعه مبحثی به نام نظریه گراف در علم ریاضیات بود. یک گراف بازتابی از دنیای واقعی سیستم پیچیده در علم ریاضی است و به وسیله مجموعه‌ای از گره‌ها و یال‌های بین جفت گره معرفی می‌شود [۴].

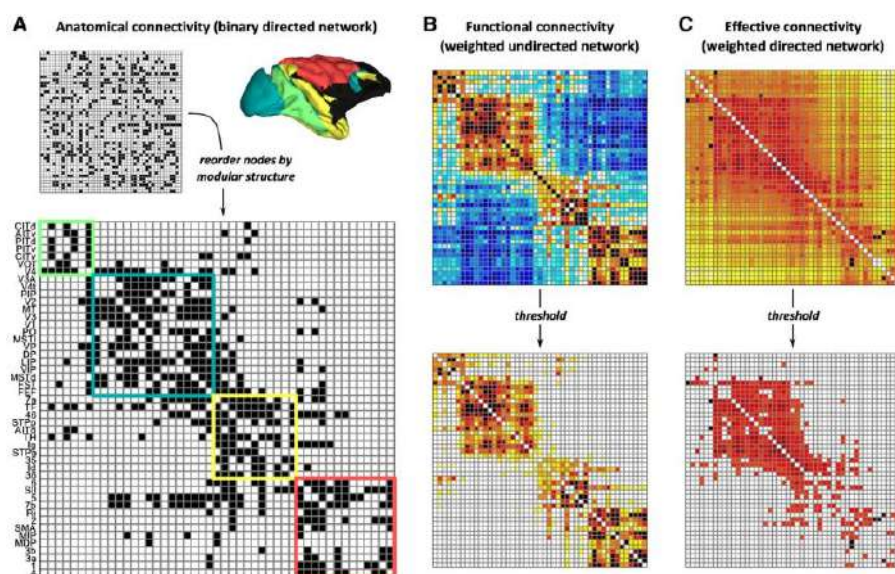
تجزیه و تحلیل شبکه پیچیده، ریشه‌های خود را مدیون نظریه گراف می‌داند [۴]. نظریه گراف، معرفی مجموعه‌ای از قوانین در بازنمایی نظریه گراف را بر عهده دارد که در توصیف هر نوع شبکه، زیر شبکه و روابط بین نواحی مختلف و زیر شبکه‌ها کاربرد دارد. به عنوان نمونه توسط EEG از نواحی مختلف مغز، سری زمانی ثبت می‌گردد؛ میزان همبستگی عملکردی هر کدام از نواحی با دیگر نواحی، با استفاده از نظریه گراف بدست می‌آید [۸۷]. استم اولین بار از نظریه گراف در تحلیل داده‌های MEG در سال ۲۰۰۴ استفاده کرد؛ در این تحقیق فعالیت ۱۲۶ الکتروود MEG در پنج فرد سالم در حالت استراحت با چشمان بسته و ارتباط نواحی مغزی در الکتروودهای مختلف برآورد شد. در نهایت ماتریس اتصالات عملکردی در هر باند فرکانسی بدست آمد [۸۷]. در هر صورت، توسعه دانش ما از فیزیک شبکه‌های پیچیده، علم شبکه را به عنوان یک علم فرارشته‌ای به منظور توصیف ساختار و عملکرد شبکه‌ی مغز در عرصه علوم وارد نمود.



شکل ۴.۲: در مقیاس درشت‌نگرانه گره‌های شبکه مغز نواحی مختلف مغز و یال‌ها اتصالات ساختاری، اتصالات عملکردی و یا اتصالات موثر هستند [۳].

شبکه عصبی متشکل از تعداد زیادی نورون می‌باشد. نورون در یک شبکه مغزی، تابعی ریاضی محسوب می‌شود که بر اساس معماری خاصی داده‌ها را جمع‌آوری و طبقه‌بندی می‌نماید. نورون‌ها به صورت فیزیکی با هم اتصال دارند. هر نورون قادر است به تعداد زیادی از نورون‌های دیگر متصل باشد که دارد این اتصالات در شبکه بسیار وسیع باشد [۸۸]. با در نظر گرفتن مقیاس مطالعه در علوم اعصاب شبکه‌ای، گره مورد بررسی

می تواند نوروها در لایه ریزنگرانه و یا نواحی مغزی مجزا در لایه درشت نگرانه انجام شود. از اینرو گرهها در مقیاس درشت نگرانه شبکه های مغز (شکل ۴.۲)، معمولا نشان دهنده نواحی مختلف مغزی [۳]، در حالی که یالها نشان دهنده ی اتصالات ساختاری، اتصالات عملکردی و اتصالات موثر می باشند [۴، ۵، ۸۹] (شکل ۵.۲) که در ادامه شرح داده می شوند.



شکل ۵.۲: نمایش ماتریس اتصالات در مطالعه هانی و همکاران که (A) ماتریس اتصالات ساختاری، (B) ماتریس اتصالات عملکردی و (C) ماتریس اتصالات موثر می باشد و سطرها و ستون ماتریس نواحی مختلف مغزی هستند [۴].

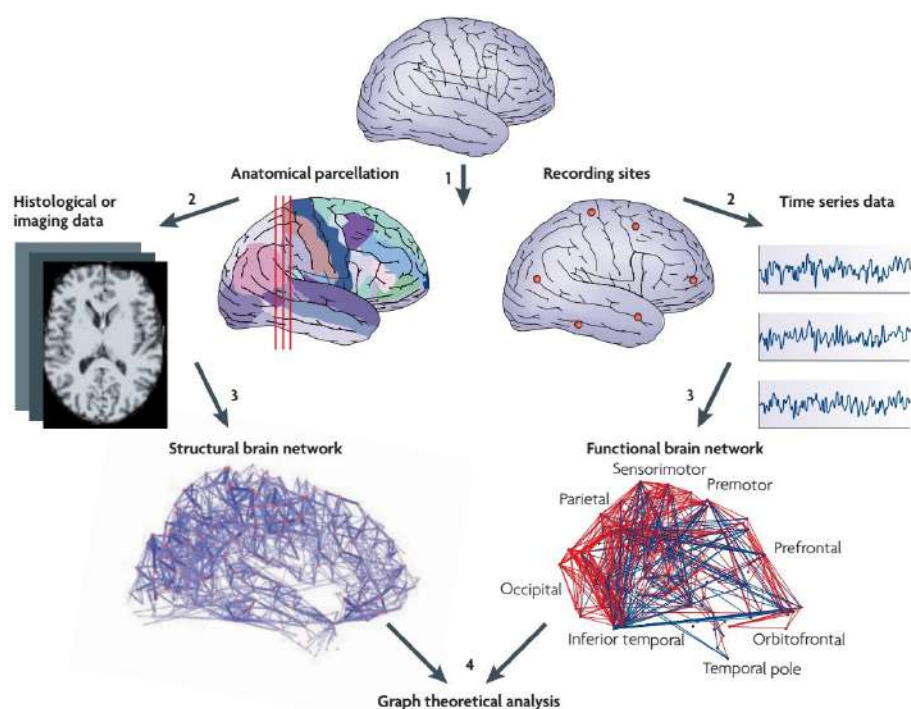
۱.۷.۲ اتصالات ساختاری

متخصصین علوم اعصاب کاربردی به مدت طولانی بر روی اتصالات آناتومیکی یا اتصالات ساختاری^۱ شبکه مغز، مشتمل بر اتصال بین نوروها به صورت درون ناحیه ای یا برون ناحیه ای مطالعات گسترده ای انجام دادند. اتصالات ساختاری، وابسته به مجموعه ی داده مورد استفاده، به طور معمول با ماده سفید بین دو ناحیه مغزی تطابق دارد (شکل ۶.۲ سمت چپ) [۴].

شبکه های ساختاری مغز بر اساس نظریه گراف از عناصر عصبی (نواحی مغز) به عنوان گره تشکیل شده که به وسیله اتصالات فیزیکی (سیناپس یا آکسون) که نماینده یالها هستند، به هم متصل می شوند. سلولهای

¹Structural Connectivity

عصبی و نواحی مغزی که مجاورت بیش تری دارند، شانس اتصال بیشتری دارند؛ آکسون‌هایی که بلندتر هستند میزان مصرف انرژی بیش تری دارند و از نظر اقتصادی هزینه بیش تری تحمیل می‌کنند. بر مبنای یک تئوری، با در نظر گرفتن استقرار فضایی سلول‌های عصبی، جهت کاهش هزینه اقتصادی، توجه به حجم آکسون‌ها حائز اهمیت است. پس در مسیر تکامل مغز، کاهش طول آکسون‌ها عامل مهم و تاثیرگذاری محسوب می‌شود [۵]. تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) که یک روش غیرتهاجمی می‌باشد برای به دست آوردن معماری ماده سفید استفاده می‌شود. اتصالات ساختاری حاصل از DTI، به دلیل محدودیت این روش تصویربرداری فاقد جهت است؛ زیرا مشخص کردن جهت آکسون ممکن نیست و نمی‌توان بین اتصالات تحریکی و مهاری تمایز قائل شد [۵، ۸۸].



شکل ۶.۲: مراحل استخراج شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز از داده‌های تصویربرداری. گره‌های شبکه از بخش‌بندی نواحی مختلف مغز یا مکان قرارگیری سنسورها مشخص می‌شوند. یال‌ها با استفاده از روش DTI و الگوریتم‌های تراکتوگرافی (اتصالات ماده سفید مغز) و یا با محاسبه وابستگی آماری بین سری‌های زمانی نواحی عملکردی مغز به دست می‌آید [۵].

۲.۷.۲ اتصالات عملکردی

هرچند درک معماری اساسی اتصالات بین نواحی مختلف مغز با تجزیه و تحلیل شبکه‌های ساختاری امکان پذیر است، ولی مطالعه اتصالات عملکردی^۱ به دلیل بررسی تعاملات عملکردی نواحی جهت پشتیبانی از فیزیولوژی عصبی حائز اهمیت فراوانی است. از طرف دیگر، علیرغم ناسازگاری زیاد رویکردهای روش شناختی، میزان بالای همگرایی بین مطالعات شبکه‌های عملکردی مغز چشم‌انداز روشنی را مقابل ما قرار می‌دهد. به ارتباطات آماری یا همبستگی بین سری‌های زمانی در نواحی مخلف مغزی، اتصالات عملکردی اطلاق می‌شود. برای نمونه ارتباط بین دو واکسل را می‌توان اینگونه تشریح کرد؛ چنانچه سری‌های زمانی دو واکسل میزان بالایی همبستگی مثبتی داشته باشند، بین این دو نقطه از لحاظ آماری و عملکردی اتصال قوی وجود دارد و در صورتی که میزان بالایی همبستگی منفی مشاهده شود، نتیجه گیری می‌شود که زمانی که یکی از نقاط فعال است، نقطه مقابل فعال نمی‌شود [۵].

داده‌های عملکردی از روش‌های مختلف تصویربرداری از جمله fMRI، MEG و EEG حاصل می‌شود و محاسبه همبستگی بین نواحی به روش‌های مختلفی مانند ضریب همبستگی^۲، کوواریانس^۳ و یا وابستگی طیفی^۴ انجام می‌شود. شایان ذکر است که در صورتی که بین دو ناحیه ارتباط عملکردی داشته باشیم، امکان دارد بین همان نواحی اتصال مستقیم ساختاری وجود نداشته باشد [۵، ۸۸].

تجزیه و تحلیل داده‌ها به منظور بررسی اتصالات عملکردی برای نخستین بار در یک مطالعه PET انجام شد و پس از آن برای بررسی داده‌های تصویربرداری fMRI، MEG و EEG مورد استفاده قرار گرفته است. این اتصالات در موقعیت‌های مختلف مثلاً در زمان انجام وظیفه‌ای خاص یا در حالت استراحت اختلاف دارند. ارتباطات آشکار در داده‌های حالت استراحت، قادر است دیدگاهی در خصوص شبکه‌های عصبی و عملکردی در سراسر مغز، بدون در نظر گرفتن فعالیت خاصی ایجاد کند؛ از سوی دیگر، اتصالات مرتبط با وظیفه که هنگام انجام فعالیتی خاص آشکار می‌شوند، به طور واقع گرایانه‌ای اتصالات عملکردی نواحی مرتبط را نمایش می‌دهند [۵].

بررسی‌های متعدد انجام شده در حیطه مطالعات الگوهای اتصالات عملکردی، نمایشی از فعل و انفعالات پیچیده و فرآیندهای پویا و یکپارچه در تمامی نواحی مختلف مغزی در فرآیند زبان‌آموزی [۹۰]، فرایند

¹Functional Connectivity

²Correlation coefficient

³Covariance

⁴Spectral coherence

تصمیم‌گیری [۹۱]، فرآیندهای تشخیص بصری [۹۲]، تعاملات شناختی هیجانی [۹۳]، کنترل شناختی و عملکرد اجرایی [۹۴] و شناخت اجتماعی [۹۵] است. طی سنوات گذشته مطالعات انجام شده با استفاده از رویکرد مبتنی بر گره و داده‌های در حالت استراحت، به تحقیق بر روی الگوی ارتباطات عملکردی در حالت استراحت و مطالعه توپولوژیکی شبکه پرداخته‌اند [۶۲، ۹۶]. درحالی که در آنالیز داده‌های وظیفه‌محور بر خلاف تحقیقاتی از این دست، افزایش و یا کاهش فعالیت‌های یک یا چند ناحیه‌ی مغزی در یک بازه زمانی در حین انجام تعاملات شناختی و یا هنگام انجام تحرکات مطالعه می‌شود. انسجامات زمانی عملکردهای عصبی محاسبه شده در زمان فعالیت، الگوهای ذاتی عملکرد عصبی را انعکاس داده و نشان دهنده‌ی یکپارچگی کارکردی در نواحی مجاور و ارتباطات عملکردی میان نواحی دور در بخش‌های مغزی غیرمرتبط است [۶۲، ۷۰، ۹۷-۹۹].

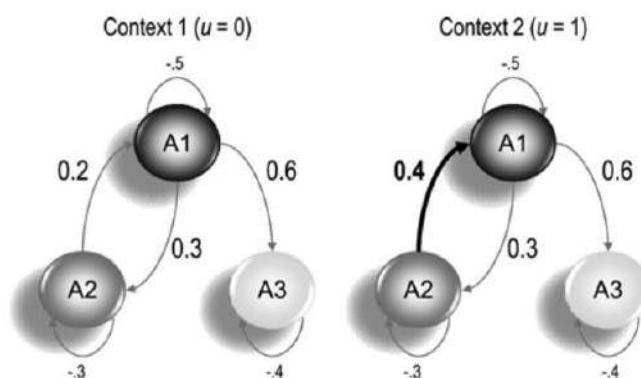
اغلب تحقیقات انجام گرفته بر اساس یافتن الگوی اتصالات و ارتباطات عملکردی در زمان استراحت، اثبات کرده اند که قدرت اتصال، معیاری برای ظرفیت حافظه [۱۰۰]، مقیاسی برای ارزیابی هوش [۴۳]، یادگیری کلامی و فراخوان‌های بصری [۱۰۱] هستند. بر اساس یافته‌های پژوهش‌های اخیر، اتصالات عملکردی وظیفه محور با ارتباطات در حالت استراحت تفاوت دارند. چنین تحقیقاتی موجب تشخیص اختلاف‌های جزئی ولی بسیار مهم در عملکرد شبکه عصبی طی تحریک‌های بینایی و شنوایی [۱۰۲]، فرایند تصمیم‌گیری [۹۱]، فعالیت‌های بویایی [۱۰۳]، یادگیری حرکتی [۱۰۴]، تغییرات بارگذاری در حافظه کاری [۱۰۵] و پردازش عاطفی چهره [۱۰۶] گردیده‌اند.

۳.۷.۲ اتصالات موثر

از آنجا که در اتصالات عملکردی امکان تشخیص جهت جریان اطلاعات و اثرات علیتی در شبکه مغز وجود ندارد، از روش دیگری با عنوان اتصالات موثر^۱ استفاده می‌شود که به مطالعه اثرات علیتی سیستم مغزی بر روی سایر سیستم‌ها می‌پردازد [۸۹]. اتصالات موثر به مفهوم معنا بخشی، آنالیز و ترسیم اثرگذاری یک ناحیه مغزی بر روی ناحیه دیگر با کمک ارزیابی همبستگی سری‌های زمانی است (شکل ۷.۲) [۵، ۶]. به بیانی دیگر، در بررسی اتصالات موثر، سری‌های زمانی را همچون یک سیستم دینامیک در نظر می‌گیرند که در آن سیستم کارکرد یک بخش بر عملکرد بخش‌های ساختاری دیگر اثرگذار است. فریستون برای تعریف اتصالات موثر به منظور توصیف ارتباطات میان نواحی مختلف مغز استفاده کرده است. که در واقع نشان دهنده‌ی

¹Effective connectivity

اثری است که یک بخش از مغز بر بخش دیگری می‌گذارد [۸۹]. برای مطالعه ارتباطات موثر، دو روش مهم گرانگر و روش علت و معلولی کاربرد دارد [۵، ۶]. با این حال با توجه به محدودیت‌های تکنیک‌های تصویربرداری در این حوزه نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.



شکل ۷.۲: تحلیل اتصالات موثر در سه ناحیه مختلف مغزی [۶]

۸.۲ روند رشد و تکامل شبکه مغز

مغز انسان در طول دوره پیش از تولد و چند سال ابتدایی پس از تولد دستخوش رشد و تکامل سریع ساختاری و عملکردی می‌شود. این امر به طور قابل توجهی بر رشد شناختی و رفتاری در دوره‌های بعدی زندگی تأثیر می‌گذارد و مهارت‌های اساسی را در مراحل بعدی زندگی پایه‌ریزی می‌کند. پیش از تولد، در اثر تکثیر سریع و مهاجرت نورون‌ها، همراه با رشد آکسون‌ها و سیناپتوز، تعداد قابل توجهی از مدارهای عصبی در مغز ایجاد می‌شود [۳۴-۳۶]. بلافاصله پس از تولد، مغز وارد مرحله انسجام می‌شود که ویژگی مشخص آن، میلین‌سازی طولانی مدت و هرس رقابتی در پاسخ به محیط پیچیده و جدید خود مشخص می‌شود [۳۷-۳۹]. تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی و نوروفیزیولوژی، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را برای ترسیم چگونگی تکامل مغز انسان از دیدگاه شبکه‌ای از طریق نقشه‌برداری غیرتهاجمی الگوهای کانکتوم ساختاری و عملکردی فراهم می‌کند. این پیشرفت‌ها منجر به بینش جدید و مهیج در مورد تکامل اولیه مغز در هر دو جمعیت سالم و بیمار شده و راه را برای درک بهتر منشا معماری و پویایی عصبی و همچنین مکانیزم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانپزشکی تکاملی هموار کرده است [۴۰-۴۲].

با عنایت به مطالب پیشگفت و اهمیت شایان توجه شبکه مغزی در سیر تکامل انسان، هدف از این پژوهش

بررسی روند رشد و تکامل اولیه مغز با استفاده از مدل سازی مبتنی بر علم شبکه با بکارگیری تصاویر تانسور انتشار (DTI) و همچنین تصاویر تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI) به منظور ایجاد شبکه های ساختاری و عملکردی مغز است. در این مطالعه اتصالات ساختاری و عملکردی همزمان مورد بررسی قرار خواهند گرفت و برای هر دو شبکه ساختاری و عملکردی معیارهای محلی و سراسری شبکه، مورد محاسبه و ارزیابی قرار خواهند گرفت. علاوه بر آن روند تغییرات متریک های محاسبه شده در سیر رشد و تکامل مغز در سنین مختلف و برای هر دو جنس در دو گروه تکامل طبیعی و غیر معمول بررسی خواهد شد. با توجه به اهمیت غیرقابل انکار رشد و تکامل مغز در مراحل جنینی و نوزادی، تاکید عمده این پژوهش بر روی این دوران از زندگی است و بر همین اساس به بررسی مطالعات انجام شده در این دوران توجه خاص شده است.

۱.۸.۲ تکامل مغز در دوره قبل از تولد

در دوره ی جنینی، مغز تحت فرآیندهای رشد و تکامل قابل توجهی قرار می گیرد. در سه ماهه ی دوم، مغز جنین به سرعت از طریق تکوین سیناپسی و زایش دندریتی رشد می کند که این امر سبب تشریح اتصالات عصبی می شود [۱۰۷]. در سه ماهه ی آخر بارداری، این اتصالات نورونی با تشکیل سیناپس ها فعال تر می شوند که این به ظهور ارتباطات عملکردی در مغز جنین کمک می کند. قدرت ارتباطات عملکردی مخصوصا در اتصالات بلندتر با افزایش سن جنین بیشتر می شود [۱۰۸-۱۱۲].

در اکثر مطالعات کانکتوم، به دلیل دشواری تصویربرداری از مغز جنین، از نوزادان نارس [۱۱۳-۱۱۷] یا نمونه های مغزی جنین مرده [۱۱۸] به عنوان مدل جایگزین جهت تحقیق در خصوص رشد طبیعی در اواسط بارداری تا سه ماهه آخر استفاده شده است. طبق این مطالعات ساختارهای توپولوژیکی شبیه بزرگسالان از قبل در شبکه ساختاری پیش از تولد ایجاد شده اند. ساختار جهان کوچک اولین بار در جنین های مرده در سن ۲۰ هفته گی در مطالعه [۱۱۸] مشاهده شده است؛ همچنین این ساختار در سایر مطالعات شبکه ی مغز نارس ملاحظه شده است [۱۱۴-۱۱۷]. توزیع درجه نوده های شبکه ساختاری در دوره پیش از تولد از یک قانون قدرت ناقص نمایی پیروی می کند که وجود هاب های بسیار کارآمد اما نه چندان بزرگ را تضمین می کند [۱۱۳، ۱۱۵، ۱۱۷]. طبق گزارشات مطالعات مختلف، هاب های ساختاری در مغز نوزاد نارس تا حد زیادی با موارد مشاهده شده در مغز بزرگسالان همپوشانی دارد [۱۱۹] که در درجه اول در قشر فرونتال فوقانی و داخلی، فوقانی- پریتال، حسی- حرکتی و خلفی- داخلی قرار دارند [۱۱۳، ۱۱۷، ۱۲۰، ۱۲۱]. تکامل ارتباطات و نواحی مغزی در شبکه ناهمگن است؛ اتصالات کوتاه برد، سریع تکامل می یابند و با پیوندهایی

بین قشر حسی-حرکتی اولیه، قشر پس سری و قشر فرونتال در نیمکره ایجاد می‌شوند [۱۱۳، ۱۲۰]. نواحی هاب در سن ترم تا قشر پیشانی و انسولای تحتانی گسترش می‌یابند [۱۱۳] که باعث افزایش کارایی اتصال گره و مرکزیت بینایی گره در آن نواحی می‌شود [۱۱۷، ۱۲۰]. این تغییرات مرکزیت، ساختار هاب‌هایی که از قبل وجود داشتند را برجسته می‌کند تا هاب‌ها بین نواحی مغز غالب باشند. شایان ذکر است، هاب‌های ناحیه‌ای که مسئول ارتباطات درون ماژولی هستند، با سرعت بیشتری نسبت به هاب‌های رابط، تکامل می‌یابند که نشانگر یک سوگیری در تفکیک ساختاری شبکه، هنگام تکامل هاب است [۱۲۰].

با استفاده از تحلیل ICA و نگاشت مولفه‌های فضایی زمانی در زمان قبل از تولد، اتصالات درون لوبی و نیمکره‌ای در جنین با رشد طبیعی مشاهده شد [۱۰۹، ۱۱۲]. به علاوه، تامسون و همکارانش اتصالات عملکردی را در نیمکره چپ اندازه‌گیری کرده و به ارزیابی قدرت اتصال هر ناحیه سمت مقابل در نیمکره‌ی راست پرداختند. آن‌ها نشان دادند که فقط نیمی از سیستم‌های عملکردی دوطرفه‌ی مغز نشان دهنده‌ی اتصال بین نیمکره‌ای هستند و قدرت اتصالات بین نواحی همگن با سن جنین افزایش پیدا می‌کند [۱۰۹].

ژاکاب و همکارانش با استفاده از فواصل اقلیدسی ساختار اتصالات بین نواحی در نمونه‌هایی با سن بین ۲۶ تا ۲۹ هفتگی را بررسی کردند که دوره گسترش نامیده می‌شد. قبل از ۲۶ هفتگی، اتصالات کوتاه در برخی از لوب‌های عملکردی اصلی مشخص می‌شود، مخصوصاً اتصالات پس سری دوطرفه و گیجگاهی یک طرفه، در حالی که اتصالات بین نیمکره پراکنده‌تر هستند. پس از ۲۹ هفتگی، نسبت اتصالات بلند بیشتر می‌شود؛ به طور ویژه، به افزایش اتصالات بلند بین لوب‌های پیشانی و گیجگاهی اشاره کردند [۱۰۸]. مطابق با این نتایج، تامسون و همکارانش نیز با استفاده از تحلیل اتصالات مبتنی بر دانه در سه گروه سنی مختلف برای ۱۰ شبکه‌ی اتصال درونی (ICN) نشان دادند که قدرت اتصالات بین شبکه‌ای در جنین‌های با سن بالاتر بیشتر است و همچنین اتصالات بلندتری دارند [۱۱۱]. در حدود ۳۵ هفتگی، شکل اولیه‌ی شبکه پیش فرض (DMN) وجود دارد [۱۲۲]. سایر شبکه‌های عملکردی، مثل شبکه‌های حسی حرکتی (SMN)، بصری (VIS) و شنیداری (AUD) نیز به شکل نابالغ از هفته‌ی ۳۰ تشکیل می‌شود [۱۱۱]. در دو مطالعه که از نظریه گراف برای بررسی ساختار مغز جنین در حالت استراحت استفاده شد، ساختار ماژولار مشاهده شد؛ که نشان دهنده‌ی وجود هاب‌ها در دوره قبل از تولد است. این ساختار در مطالعه‌ای روی ۳۳ جنین (۲۷-۳۴ هفتگی) بررسی شد و نتایج حاصل نشان دادند که نه تنها اتصال بین این ماژول‌ها در جنین‌های با سن بالا افزایش یافته است، بلکه این ماژول‌ها نقش مهمی در نواحی پس سری، شنیداری و حرکتی دارند [۱۱۰]. در پژوهشی دیگر، هاب‌ها در نواحی اصلی حسی حرکتی، شنیداری، حرکتی و بصری مشاهده شدند. همچنین

مشاهده شد که حذف نواحی هاب از شبکه‌های جنین می‌تواند بر کارایی سراسری تاثیر بگذارد و این نشان دهنده نقش مهم هاب‌ها در ارتباطات عملکردی در زندگی جنین است [۱۲۳، ۱۲۴]. خاطر نشان می‌گردد که همه‌ی مطالعات فوق به جز یک مورد تعداد نمونه‌های کمی داشتند. بنابراین جهت اطمینان از صحت نتایج و عدم سوگیری نیازمند پژوهش‌های بیشتری هستیم.

۲.۸.۲ تکامل مغز در دوره نوزادی و شیرخوارگی

در حال حاضر، تعداد کمی از مطالعات بر رشد و تکامل طبیعی مغز در سال‌های اولیه زندگی متمرکز شده‌اند. پژوهش‌های انجام شده روی کودکان تازه متولد شده وجود شبکه‌های حسی حرکتی اولیه (SMN)، شنیداری (AUD) و بصری (VIS) را نشان داد که تایید کننده نتایج در دوره جنینی بود. به علاوه، آنها نشان دادند که شبکه‌های مرتبه بالاتری تشکیل می‌شوند. در واقع، گائو و همکارانش با استفاده از تحلیل مبتنی بر دانه در سن ۳۵ تا ۴۲ هفته برای ۶۵ نوزاد، ۹ شبکه اصلی را در یک مطالعه طولی در هر ۳ ماه برای ۶۵ نوزاد بررسی کردند [۱۲۵]. آنها نشان دادند که شبکه‌های حسی حرکتی اولیه و شنیداری در زمان تولد تشکیل می‌شود و اتصال تقریباً پایداری در سال اول زندگی دارند. همچنین نشان دادند که شبکه‌های اولیه و ثانویه بصری در سن ۰ تا ۳ ماهگی رشد سریعی دارد و به تدریج با ساختار شبکه بصری در بزرگسالان شباهت زیادی پیدا می‌کند. برخلاف شبکه‌های حسی اولیه، شبکه توجه پشتی (DAN) و شبکه حالت پیش‌فرض قبل از تولد نابالغ هستند و به تدریج در سال اول زندگی تکامل قابل توجهی دارند و در یک سالگی این شبکه‌ها به ساختار مشابه بزرگسالان می‌رسند [۱۲۵]. همچنین، امرسون و همکاران به بررسی تغییرات طولی اتصالات عملکردی در نواحی مرتبط با زبان پرداختند. افزایش اتصال نیمکره‌ای را در نواحی بروکا و ورنیکه در یک سالگی نشان دادند. در سال دوم، اتصالات این نواحی به صورت مشابه با بزرگسالان در می‌آید. این امر نشان می‌دهد که شبکه زبانی چهارمین شبکه‌ای است که در مغز نوزاد مشابه بزرگسالان تکامل پیدا می‌کند [۱۲۶].

در مطالعات طولی با استفاده از رویکردهای مبتنی بر دانه و رویکرد ICA افزایش قدرت اتصالات درون شبکه‌ای تا یک سالگی مشاهده شده است (یعنی فرآیند تفکیک عملکردی). در حالی که قدرت اتصالات عملکردی به تدریج تا سن یک سالگی افزایش پیدا می‌کند، در سال دوم زندگی نیز تقویت می‌شود و در نتیجه شاهد تغییر شبکه از ساختاری محلی به ساختار شبکه توزیع شده هستیم [۱۲۵، ۱۲۷-۱۲۹]. مطابق با نتایج رویکرد مبتنی بر گره در مغز جنین، یکی از مطالعات اخیر خصوصیات ماژولار و هاب‌ها را در ۵۱ نوزاد با سنین ۰-۱۲ ماهگی بررسی کرد. این پژوهشگران افزایش اتصالات عملکردی درون ماژولی و بین ماژول‌ها

را نشان دادند. به علاوه، توپولوژی هاب، که عمدتاً در شبکه‌های حسی اولیه در مغز نوزادان قرار دارد، در سال‌های اول به تدریج به توپولوژی مشابه بزرگسالان تغییر می‌کند [۱۳۰].

در زمان تولد نوزاد ترم، شبکه‌های عملکردی مغز نوزادان، ساختار جهان کوچک و پیمانی بسیار کارآمدی دارند [۱۳۱-۱۳۳]، اگرچه هنوز تا حد زیادی نابالغ هستند. هنگام تولد تنها برخی از شبکه‌های عملکردی اولیه، مانند شبکه حسی-حرکتی، الگویی مانند بزرگسالان را نشان می‌دهند [۱۳۲، ۱۳۴]. شبکه توجه پشتی و شبکه حالت پیش فرض در یک سالگی در یک ساختار بالغ ظاهر می‌شوند، در حالی که شبکه‌های شناختی مرتبه بالا، مانند شبکه سالیانس (salience) و شبکه‌های دو طرفه فرونتوپاریتال، در پایان سال اول هنوز ناقص هستند [۱۳۵]. چهار مطالعه شبکه عملکردی مغز را در دوره اولیه پس از تولد بررسی کرده‌اند. دو مورد مربوط به پیکربندی شبکه مغز نوزادان ترم [۱۳۱، ۱۳۳] و دو مورد نیز مربوط به تحولات توپولوژیک مرتبط با سن [۱۳۲، ۱۳۶]. گائو و همکارانش [۱۳۲] تحقیقاتی را در مورد تغییرات توپولوژیکی شبکه مربوط به سن را در مغز ۱۴۷ نوزاد سالم با سن دو هفته، یک سال و دو سال که در وضعیت طبیعی خواب بودند، اجرا کردند. آن‌ها دریافتند که کارایی سراسری و محلی شبکه عملکردی مغز در نوزادان یک ساله نسبت به نوزادان تازه متولد شده بیشتر است و در طول سال دوم زندگی ثابت می‌ماند [۱۳۲]. آن‌ها نتایج را در دامنه وسیعی از آستانه‌گذاری شبکه تأیید کردند و همچنین نشان دادند که توسعه اتصالات راه دور کمک زیادی به افزایش کارایی سراسری می‌کند. مطالعه MEG دیگری در مورد تکامل توپولوژی شبکه حسی-حرکتی از دوران نوزادی تا بزرگسالی نشان داد که افزایش قابل توجهی در کارایی سراسری و محلی پس از سال اول زندگی وجود دارد [۱۳۶]. این تغییرات افزایش تفکیک و ترکیب عملکردی شبکه را در طی رشد اولیه پس از تولد نشان می‌دهد.

پس از تولد، تکامل توزیع هاب عملکردی از طریق پیکربندی‌های ناحیه‌ای پویا ادامه می‌یابد. مشخص شد که کارایی محلی در طول سال اول زندگی در نواحی گیجگاهی و پس سری و همچنین چندین نواحی زیر قشری مغز افزایش و در نواحی فرونتال کاهش می‌یابد. همچنین کارایی سراسری در الگویی گسترده در طول سال اول و سال دوم زندگی در نواحی شبکه حالت پیش فرض افزایش می‌یابد [۱۳۲]. هاب‌های عملکردی مغز نوزادان هنگام تولد ابتدا در قشرهای حسی-حرکتی و بینایی قرار دارند [۱۳۱-۱۳۳] و در سال دوم به سمت نواحی مانند چین فرونتال داخلی فوقانی و برخی از مناطق شبکه حالت پیش فرض که در عملکردهای شناختی مرتبه بالا شرکت دارند، یافت می‌شوند [۱۳۲]. طبق مشاهدات و آنالیز اتصالات، نواحی قشر قدامی و خلفی از طریق اتصال عملکردی طویل تا دو سالگی با یکدیگر متصل می‌شوند، در حالی که بیشتر نواحی حسی-حرکتی اولیه در زمان تولد از لحاظ عملکردی متصل هستند [۱۳۲، ۱۳۷-۱۳۹]. طبق آنالیز اتصالات مغزی fNIRS

مبتنی بر تسک، نواحی فعال عصبی در نوزادان طی پردازش اشیا و پردازش‌های احساسی-اجتماعی در طول سال اول زندگی مشابه بزرگسال در حال افزایش است [۱۴۰]. در مجموع، این مطالعات تکامل واضحی از بلوغ‌های مغزی را از نواحی اولیه تفکیک شده به قشرهای عملکردی مرتبه بالاتر یکپارچه نشان می‌دهند که با مشاهدات رفتاری در این دوره سازگار است [۱۴۱]. علاوه بر این، در شبکه عملکردی هنگام تولد هر چند که اجزاء نواحی ناقص هستند، با این حال از شبکه‌های مقیاس آزاد شبیه سازی شده در حملات هدفمند تاب‌آوری بیشتری دارند [۱۳۳]. تکامل اولیه پس از تولد از طریق افزایش ارتباطات عملکردی راه دور، باعث ایجاد بهبودهای وابسته به سن در تاب‌آوری شبکه در برابر حملات تصادفی و هدفمند می‌شود [۱۳۲].

در مقایسه با تغییرات توپولوژیکی که قبل از تولد طبیعی اتفاق می‌افتد، پیکربندی‌های شبکه ساختاری که در طی دوره پس از تولد رخ می‌دهد، الگوهای رشد متفاوتی را نشان می‌دهد. مخصوصاً، کاهش پیمانی در نوزادان ۶ ماهه [۱۱۶] و همچنین کاهش پیمانی و افزایش تعداد اتصالات بین ماژولی در کودکان نوپا ۲ ساله در مقایسه با نوزادان ترم مشاهده شد [۱۴۲]. در همین حال، کاهش مشخصه طول مسیر در نوزادان ۶ ماهه [۱۱۶] و افزایش کارایی سراسری در کودکان نوپای دوساله در مقایسه با نوزادان ترم یافت شد [۱۴۲، ۱۴۳]. این نتایج نشان می‌دهد که تفکیک ساختاری در حال کاهش است در حالی که ترکیب ساختاری با افزایش سن در دوره اولیه پس از تولد در حال افزایش می‌باشد. کاهش تفکیک شبکه همچنین با یافته‌هایی تأیید شد که ضریب خوشبندی و ساختار جهان کوچک در نوزادان ترم، نوپایان دوساله و بزرگسالان به صورت یکنواخت کاهش می‌یابد [۱۱۶، ۱۴۲]. علاوه بر این، مشخص شد که کارایی محلی شبکه ساختاری در کودکان نوپای یک و دوساله در مقایسه با نوزادان یک ماهه افزایش می‌یابد، که نشان دهنده بهبود توانایی تاب‌آوری در شبکه‌ها است [۱۴۲، ۱۴۳]. تغییر شکل ناحیه‌ای نسبتاً پویا نیز در شبکه ساختاری در اوایل زندگی پس از تولد اتفاق می‌افتد. به طور کلی، شبکه ساختاری مغز در اوایل زندگی پس از تولد توزیع درجه قانون قدرت ناقص را حفظ می‌کند و برخی از اصلاحات را نمایان می‌کند. نوزادان یک ساله و دوساله در برابر هر دو نوع حمله‌های تصادفی و هدفمند، تاب‌آوری وابسته به سن را از خود نشان می‌دهند [۱۴۳]. توزیع هاب که با کارایی محلی مشخص می‌شود، هنوز الگویی مانند بزرگسالان را ارائه می‌دهد و اصولاً بدون تغییر باقی می‌ماند [۱۱۶، ۱۴۲]، بجز چین‌سینگولیت قدامی چپ و شکنج فوقانی پس سری چپ که بر خلاف مغز نوزادان یک ماهه به هاب‌هایی در مغز کودک نوپا تبدیل می‌شوند [۱۴۲]. با این حال، با توجه به درجه درون ماژولی و ضریب مشارکت، نقش توپولوژیکی مناطق مغز با افزایش سن با دسترسی به طبقه بندی‌های مربوط به سن تغییر می‌کند [۱۴۳]. طبق مشاهدات، مرکزیت نواحی خلفی-میانی، مانند پرکونئوس و کونئوس، قبل

از بلوغ افزایش می‌یابد [۱۴۲، ۱۴۳]، در حالی که اهمیت برخی نواحی مغزی، مانند چین هشل چپ و چین دو طرفه پری سترال، به دلیل کاهش کارایی محلی و با افزایش سن کاهش می‌یابد [۱۴۲].

مطالعات علاوه بر مدل‌سازی شبکه اتصالات ساختاری فردی، از مدل شبکه کوواریانس آناتومیکی نیز برای یافتن الگوهای کوواریانس محلی در طول رشد اولیه مغز استفاده کرده‌اند [۱۴۴، ۱۴۵]. توپولوژی جهان کوچک کارآمد و سازمان ماژولار غیر تصادفی کانکتوم کوواریانس مورفولوژیکی در نوزادان یک ماهه تا دو ساله مشاهده شد [۱۴۵]. در همان مطالعه، کارایی سراسری، کارایی محلی و پیمانی شبکه ساختاری، همگی با افزایش سن بیشتر شده و نشان دهنده‌ی افزایش تفکیک و ترکیب ساختاری شبکه همراه با تکامل مغز است [۱۴۵]. مطالعه دیگری با استفاده از مدل شبکه همبستگی منحنی قشر، افزایش کارایی محلی و کاهش کارایی سراسری را از تولد تا دو سالگی یافته است که نشان دهنده تقویت تفکیک شبکه ساختاری مغز می‌باشد [۱۴۴]. این مطالعه همچنین نشان داد که ویژگی‌های مختلف آناتومیکی یال‌های شبکه، الگوهای متمایزی از تکامل را نشان می‌دهند؛ کارایی محلی شبکه همبستگی ضخامت قشر مغز و شبکه همبستگی چگالی فیر، با افزایش سن تا قبل از دو سالگی کاهش می‌یابد، درحالی که کارایی سراسری ثابت باقی می‌ماند [۱۴۴]. این نتایج متناقض ممکن است ناشی از بلوغ همزمان ناحیه‌ای مختلف در آناتومی حین تکامل قشر باشند. الگوهای مختلف تکامل بین شبکه کوواریانس آناتومیکی و شبکه اتصالات ساختاری قابل تصور هستند زیرا برخلاف اتصالات ماده سفید، کوواریانس آناتومیکی ناحیه‌ای، یک مسیر بیولوژیکی واقعی برای انتقال اطلاعات نیست بلکه یک شاخص جامع از ساختار و عملکرد مغز است [۱۴۶].

۳.۸.۲ تکامل اولیه غیر معمول شبکه مغزی

متداول ترین نوع رشد غیرمعمول در مراحل اولیه، تکامل نارس است که شامل توقف ناگهانی فرایندهای معمول تکامل در نتیجه تأثیر عوامل پیچیده ژنتیکی و محیطی است [۱۴۷]؛ علاوه بر آن یک فاکتور پرخطر برای اختلالات خاص روانپزشکی، مانند اختلالات نقص توجه / بیش‌فعالی (ADHD) [۱۴۸] و اختلال طیف اوتیسم (ASD) [۱۴۹، ۱۵۰] است. با استفاده از مدل‌سازی تئوری گراف، توپولوژی غیر طبیعی مغز نارس را می‌توان در مرحله نوزادی تشخیص داد. تحقیقات ساختاری حاکی از آن است که نوزادان نارس اختلالات قابل توجهی در اتصالات قشری-زیرقشری و قشری-قشری کوتاه برد دارند [۱۱۳، ۱۱۴]؛ همچنین کاهش وزن یال در بافت‌های گسترده با تولد نارس ارتباط دارد [۱۲۱]. در مغزهای نارس در مقایسه با گروه نرم، افزایش ضریب خوشه‌بندی و خوشه‌بندی نودال گره واقع در قشرهای لترال پریتال، و نترال و لترال

فرونتال و همچنین نواحی اطراف شکاف سیلویین مشاهده شد [۱۱۳]. از همه مهم‌تر، تغییرات در شبکه مغزی ناشی از تولد نارس تا مراحل بعدی زندگی نیز ادامه دارد. کودکان بسیار نارس، چگالی و کارایی سراسری پایین اما کارایی محلی بیشتری نسبت به کودکان ترم دارند و کاهش اتصالات نیز نشانه‌ای برای پیش‌بینی ضریب‌هوشی (IQ) پایین و اختلال حرکتی است [۱۵۱].

نوزادان نارس در بزرگسالی دارای ساختار باشگاه ثروتمندان مستحکم‌تری در مقایسه با نوزادان ترم هستند. جالب این‌که، تغییرات ساختاری مشاهده شده در شبکه‌های ماده سفید مغز نوزاد نارس شبیه به آن چیزی است که در طول مسیر تکامل مغزی در دوره پیش از زایمان مشاهده شده، از جمله افزایش تفکیک (افزایش خوشه بندی محلی) و پیکربندی باشگاه ثروتمندان، حاکی از این احتمال است که نوزادان نارس در طی مراحل بعدی تکامل، دچار تکامل بیش از حد مغز یا بلوغ جبرانی مغز می‌شوند. گزارشاتی از چند نتیجه متناقض نیز وجود داشته است؛ طبق یک مطالعه در مورد شبکه ساختاری کودکان، دوره بارداری طولانی‌تر موجب افزایش اتصالات باشگاه ثروتمندان و تقویت کارایی سراسری و محلی می‌شود [۱۵۲]. تحقیقی در مورد شبکه عملکردی نشان می‌دهد، در عین حفظ ساختار باشگاه ثروتمندان در نوزادان نارس، کاهش اتصالات هسته و کاهش تفکیک عملکردی، همراه با کاهش معنادار ضرایب خوشه‌بندی، هوموفیلی و پیمانی در نوزادان ترم مشاهده شد [۱۵۳]. اثرات تجمعی مادام‌العمر و اختلالات حالت‌های مختلف تولد نارس در کانکتوم مغز، نیاز به تحقیقات بیشتر چندمدال‌یته تصویربرداری دارد که به منظور تشخیص کل تغییرات محدوده سنی وسیعی را پوشش دهد. یکی دیگر از شرایط نامطلوب در ابتدای تکامل، توقف رشد داخل رحمی (IUGR) است که به عنوان کاندیدای اختلالات مغزی در نظر گرفته شده است [۱۵۴]. طبق مطالعات، شبکه‌های ساختاری و عملکردی نوزادان درگیر IUGR، کارایی سراسری و محلی پایین‌تر و چندین ویژگی ناحیه‌ای تغییر یافته دارند [۱۵۵، ۱۵۶]. نوزادان IUGR در سنین مدرسه در عین حفظ ویژگی‌های پیمانی، جهان‌کوچکی و باشگاه ثروتمندان، ساختارهای انجمنی مختلفی در شبکه دارند [۱۵۷]؛ این نتایج نشانگر آسیب‌پذیری نسبی ترکیب و تفکیک شبکه به دلیل IUGR است.

در همین حال، بسیاری از اختلالات روانپزشکی تکاملی، خطرات ژنتیکی یا پاتولوژیک بالایی را در منشا تکامل مغز نشان می‌دهند. اسکیزوفرنی مادری در نوزادان پرخطر باعث کاهش کارایی سراسری، فاصله ارتباطی طولانی‌تر و هاب‌های محلی کمتر در شبکه کوواریانس ساختاری می‌شود [۱۵۸]. در سن ۲ سالگی، کارایی سراسری و محلی شبکه ساختاری مغز نوزادان اتیستیک به میزان قابل توجهی از نوزادان سالم کمتر است [۱۵۹] و نوزادان در معرض خطر ابتلا به اختلال طیف اوتیسم را با تحلیل چند پارامتری و چند مقیاسی

شبکه‌های ساختاری آن‌ها می‌توان با دقت ۷۶ درصد شناسایی کرد [۱۶۰]. علاوه بر این، در بررسی سازمان توپولوژیکی شبکه ساختاری مختل شده در کورپوس کالوزوم نیز در مرحله جنینی در سن ۲۰ هفتگی، افزایش قدرت نودال محلی و کاهش مرکزیت مشاهده شده است [۱۶۱]. این یافته‌ها حاکی از حساسیت بالای شاخص‌های تئوری گراف در تشخیص ناهنجاری‌های رشد بوده و بر اهمیت مداخله زودرس در بیماران مبتلا به اختلالات مغزی تأکید می‌کند.

۴.۸.۲ تکامل مغز در کودکان

تاکنون، رشد عملکردی مغز در حالت استراحت در کودکان بین ۲-۶ ساله، در دوره پیش دبستانی، کمتر بررسی شده و بنابراین مسیرهای رشد مغز سالم در دوره پیش دبستانی به درستی درک نشده‌اند. اما، یک تیم پژوهشی این دوره خاص را در کودکان ۲-۶ ساله با استفاده از رویکرد ALFF و ReHo بررسی کرده است. آن‌ها دریافتند که گره‌های شبکه DMN افزایش اتصالات عملکردی محلی و سراسری را در دوران پیش دبستانی نشان می‌دهند؛ با این حال، PCC فقط افزایش اتصال سراسری را نشان داد. این حاکی از تقویت این شبکه در این دوره است. در مقایسه، برخی از نودهای متعلق به شبکه FP افزایش اتصال محلی را نشان می‌دهند. این حاکی از آن است که چنین شبکه‌ای در اوایل کودکی یک فرآیند تفکیک را تجربه می‌کند [۱۶۲]. این نتایج با یک مطالعه طولی دیگر تایید شد که به بررسی توسعه شبکه‌های زبانی در کودکان ۵ تا ۶ ساله با استفاده از روش مبتنی بر گره پرداخت. به طور مشابه، آن‌ها وجود هاب‌ها را در شبکه DMN و در قشر گیجگاهی نشان دادند، که در یک دوره یک ساله تقویت می‌یابد. به طور کلی، در این دوره پیش دبستانی، تغییرات مرتبط با سن با افزایش اتصال محلی و سراسری در نودهای درون DMN و افزایش اتصال محلی در شبکه FP مشاهده شد [۱۶۳]. به علاوه، کای و همکاران به بررسی اتصال بین شبکه DMN با سایر شبکه‌ها از ۸ تا ۲۴ سالگی با تحلیل مبتنی بر دانه پرداختند. در کودکان (۸-۱۲ سال)، همبستگی مثبت بین قشر پیش‌پیشانی میانی و قشر خلفی جانبی پیش‌پیشانی، و همچنین بین شکنج پیشانی میانی چپ، پرکونئوس چپ و شکنج سوپرمارژینال راست مشاهده شد، در حالی که گروه نوجوانان (۱۳-۱۷ سال) همبستگی منفی را بین این نواحی نشان دادند. نتایج نشان داد که همبستگی‌های منفی متداول بین نواحی DMN و سایر شبکه‌ها در دوران نوجوانی (۱۳-۱۷ سال) نمایان می‌شوند و در بزرگسالان جوان (۱۸-۲۴ سال) تقویت می‌شوند [۱۶۴، ۱۶۵]. یکی از مطالعات با استفاده از مدل‌سازی علیت دینامیکی به بررسی اتصالات موثر بین نواحی مختلف مغز پرداخت، که شامل DMN، DAN و SAL در ۴۲۰ نوجوان و بزرگسال جوان بود (۱۴-۲۳

سال). آن‌ها اتصالات مهارکننده از شبکه‌های SAL و DAN را روی شبکه DMN گزارش کردند. در نتیجه، این مطالعه نشان داد که در نوجوانان و بزرگسالان جوان، شبکه‌هایی با همبستگی منفی ایجاد می‌شوند [۱۶۶]. این نتایج مطابق با مقاله کای و همکارانش است، که نشان دادند شبکه‌های دارای همبستگی منفی در حدود ۱۳-۱۷ سالگی تشکیل می‌شود. اما این نتایج مغایر با دو مطالعه قبلی هستند که ظهور اولیه همبستگی منفی را در دوران جنینی و یک سالگی گزارش کرد [۱۱۱، ۱۲۷]. با وجود آن که مطالعات ژو و همکارانش و کای و همکارانش از نظر روش مدل‌سازی و تحلیل متفاوت است (روش ICA در مقایسه با رویکرد مبتنی بر دانه)، اما نتایج مشابهی برای دوره سنی یکسان به دست آمد. این نشان می‌دهد که تفاوت با نتایج قبلی می‌تواند به دلیل تفاوت بین طراحی مطالعه (طولی و مقطعی)، نحوه تعریف نواحی مورد نظر و بازه سنی مطالعه باشد. به علاوه، گائو و همکارانش از الگوهای بزرگسال برای تعریف مولفه ICA استفاده کردند که می‌تواند بر نتایج در دوران نوزادی اثر بگذارد. این نتایج متناقض بر نیاز به مطالعات بیشتر رشد و تکامل مغز تاکید دارند.

۵.۸.۲ تکامل مغز در نوجوانی و بزرگسالی

مارک و هوانگ از تحلیل مبتنی بر گره و تئوری گراف برای ارزیابی ساختار ماژولار استفاده کردند و پنج شبکه مغزی مختلف را در سنین ۱۰ تا ۲۶ سال ارزیابی کردند. در این مطالعه از ۱۹۲ نمونه که به گروه‌های کودکان (۱۰-۱۲ سال)، اوایل نوجوانی (۱۳-۱۵ سال)، اواخر نوجوانی (۱۶-۲۰ سال) و بزرگسال جوان (۲۰-۲۶ سال) تقسیم شدند، استفاده شد. ضریب همبستگی پیرسون برای ارزیابی تغییرات قدرت اتصال بین گروه‌ها به کار رفت و از ضریب مشارکت جهت بررسی اتصال بین شبکه‌ای استفاده شد. کاهش کلی قدرت اتصالات درون شبکه‌ای و بین شبکه‌ها از دوران کودکی (۱۰-۱۲ سال) تا اوایل نوجوانی (۱۳-۱۵ سال) مشاهده شد. از اوایل نوجوانی (۱۳-۱۵ سال) تا اواخر نوجوانی (۱۶-۲۰ سال) مشاهده شد که اتصال درون شبکه پایدار می‌ماند، در حالی که اتصال بین شبکه افزایش پیدا می‌کند. همچنین تحلیل‌های مبتنی بر نمونه نشان داد، ضریب مشارکت که به سطح برقراری اتصال گره یا ماژول (شبکه) با سایر شبکه‌ها اشاره دارد، فقط برای شبکه CO از اواخر کودکی تا ۱۴ سالگی افزایش قابل توجهی دارد و پس از آن پایدار می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که ساختار شبکه‌های عملکردی بزرگ مقیاس در کودکان وجود داشته و تا اوایل بزرگسالی پایدار است [۱۶۷]. در یکی از مطالعات طولی اخیر، از رویکرد مبتنی بر گره و fMRI چند اکویی در ترکیب با تحلیل همبستگی استفاده شد تا مسیرهای تغییرات عملکردی مغز را روی ۲۹۸ شرکت‌کننده در سنین ۱۴-۲۶ سال ارزیابی کنند. در ۱۴ سالگی، اتصال مثبت قدرتمند بین نواحی قشری و نیز بین نواحی قشری و زیرقشری، مخصوصاً

در نواحی اولیه و حسی، مشاهده شد. از ۱۴ تا ۲۶ سالگی، قدرت اتصالات نواحی اصلی و حسی قشری (با سایر نواحی قشری) و نیز اتصالات بین نواحی زیرقشری و نواحی ارتباطی (قشر پیشانی و آهیانه‌ای) تقویت می‌شود. در مقایسه، اتصالات بین نواحی زیرقشری و برخی از نواحی حسی حرکتی کاهش را نشان می‌دهند. نویسندگان به این موضوع اشاره کردند که این تغییرات منعکس‌کننده دو فرآیند مختلف در زمان نوجوانی هستند: «حالت محافظه کارانه»، که به تقویت اتصالات موجود در دوران نوجوانی اشاره دارد (یعنی افزایش اتصال)، و «حالت تخریبگر»، که شامل افزایش جزئی اتصالات یا کاهش قدرت اتصالات موجود است. این نویسندگان اشاره کردند که «قوی‌ها ضعیف‌تر و ضعیف‌ها قوی‌تر می‌شوند» [۱۶۸].

به طور کلی، به نظر می‌رسد که تکامل عملکردی مغز نوجوانان عمدتاً به دلیل تغییرات درون شبکه تا بین شبکه است که بدون سازماندهی مجدد ساختار شبکه‌های بزرگ مقیاس اتفاق می‌افتد. بنابراین، بازسازی همزمان اتصالات عملکردی سبب اصلاح تدریجی شبکه‌های عملکردی می‌شود. این اصلاح می‌تواند به دلیل کاهش اتصالات غیر ضروری و ماندگاری اتصالات مرتبط باشد که در نهایت سبب بهبود کارایی شبکه‌های عملکردی می‌شوند. مارک و همکارانش تغییر از اواخر دوره نوجوانی (۱۶-۱۹ سال) تا ابتدای بزرگسالی (۲۰-۲۶ سال) را بررسی کردند. تحلیل قدرت اتصال سراسری نشان داد که تغییرات قدرت اتصال درون شبکه کاهش پیدا می‌کند، در حالی که اتصال بین شبکه همچنان در این دوره افزایش می‌یابد. به علاوه، از اواخر دوره نوجوانی تا اوایل دوره بزرگسالی، تحلیل مبتنی بر میانگین ضریب مشارکت در شبکه‌های DMN و VIS و آرون شدن مسیرهای کودکی تا نوجوانی را نشان دادند. شبکه FP، که ضریب مشارکت آن تا اواخر نوجوانی کاهش دارد، افزایش قابل توجهی را تا اوایل بزرگسالی نشان می‌دهد. نتایج دقیق این مطالعه حاکی از آن است که فرآیند ترکیب شبکه‌های پایدار و توزیع شده در دوران نوجوانی تا اوایل بزرگسالی ادامه پیدا می‌کند تا تعادل کافی بین فرآیندهای تفکیک و ترکیب به وجود بیاید. به علاوه، افزایش سراسری قدرت اتصال بین شبکه‌ها، مخصوصاً برای شبکه‌های مرتبه بالاتر، سبب بهبود توانایی مشارکت شبکه‌های مختلف می‌شود [۱۶۹].

یکی از مطالعات اخیر که شامل ۴۲۷ بزرگسال سالم بین ۲۰-۸۰ سال در چهار گروه سنی اجرا شد، اما نتایج انحصاری آن برای بزرگسالان جوان (۲۰-۳۴ سال) تا بزرگسالان میانسال جوان (۳۵-۴۹ سال) گزارش شد. در این مطالعه، ضریب همبستگی پیرسون به عنوان قدرت اتصالات درون شبکه و بین شبکه در ۱۰ شبکه عملکردی مورد استفاده قرار گرفت. به علاوه، نویسندگان یک مقیاس تفکیک را در نظر گرفتند که نشان می‌داد کدام گره‌های مغزی درون شبکه به صورت مستقل از هم عمل می‌کنند. با وجود آن که تحلیل کل مغز نشان دهنده کاهش تفکیک عملکردی بود که عمدتاً با کاهش اتصال درون شبکه به وجود می‌آید،

نتایج مقایسه بین گروهی هیچ تفاوت معنی‌داری را نشان نداد [۱۷۰]. این کاهش اتصال درون شبکه برای کل مغز مطابق با نتایج مارک و همکارانش (۲۰۱۵) است [۱۶۷]. به علاوه، این نشان می‌دهد که کاهش قدرت اتصال درون شبکه فرآیندی است که در اواخر نوجوانی شروع شده و تا سنین میانسالی ادامه پیدا می‌کند. یک مطالعه دیگر نیز ایده‌ی اتصالات مجدد را در این دوره تایید کرد. با استفاده از تحلیل مبتنی بر دانه و مقایسه قدرت اتصالات درون شبکه و بین شبکه به کمک همبستگی پیرسون در سه گروه سنی مختلف از بزرگسالان جوان و مسن پرداختند. شش شبکه، کاهش قابل توجه قدرت اتصال را نشان دادند (مخصوصاً DMN)، در حالی که شبکه حرکتی (MN) نشان دهنده افزایش قدرت اتصال بزرگسالان میانساز (۴۱-۶۱ سال) در مقایسه با بزرگسالان جوان (۲۱-۴۰ سال) بود [۱۷۱]. بنابراین، گذار از دوره جوانی تا میانسالی با کاهش اتصال درون شبکه‌ای در شبکه‌های مرتبه بالاتر مرتبط است، به جز برای MN که افزایش اتصال مشاهده شد. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهند که اتصالات عملکردی درون شبکه و بین شبکه از دوران کودکی تا جوانی تغییر کرده و در بزرگسالی به سطح پایداری می‌رسد.

۹.۲ جمع‌بندی

به طور کلی، رشد اولیه‌ی شبکه‌ی مغز انسان که پیش از تولد در طول اواسط دوره‌ی بارداری تا تقریباً دو سال ابتدایی زندگی رخ می‌دهد، شامل یک سوگیری انتقالی در روندهای رشد، از تفکیک شبکه به ترکیب می‌باشد. پیش از تولد، شبکه‌ی ساختاری دارای اتصالات قابل توجه و شبکه‌ی عملکردی به صورت چندپارچه و غیرمتصل است که توپولوژی جهان کوچک و ماژول‌های توزیع شده را شکل می‌دهند. در حین تکامل، شبکه‌ی ساختاری، توانایی انتقال اطلاعات محلی و ظرفیت یکپارچه‌سازی را افزایش می‌دهد اما تمایل بیشتری به تفکیک ساختاری دارد. در همین حین، شبکه‌ی عملکردی، در درجه‌ی اول ارتباطات بین خوشه‌های اصلی محلی و یال‌های کوتاه برد را افزایش می‌دهد که منجر به جداسازی بیشتر شبکه می‌شود. پس از تولد، شبکه‌های مغزی ساختاری و عملکردی در انتقال اطلاعات محلی و سراسری کارآمدتر می‌شوند اما در ظرفیت ترکیب و یکپارچه‌سازی رشد بیشتری حاصل می‌کنند. ارتباطات دوربرد که نواحی مغزی توزیع شده را به یکدیگر پیوند می‌دهند، قدرت خود در شبکه را افزوده و اعضای جدیدی را به شبکه عملکردی ملحق می‌کنند. یک توضیح احتمالی برای تغییر در رشد از تفکیک به ترکیب شبکه این است که پیش از تولد در هنگام آماده‌سازی برای زایمان، مغز خوشه‌های درون نرونی را به طور فعالانه تقویت می‌کند تا یک مبنای مازاد محلی از کارکردهای

خاص را ایجاد کند. پس از تولد، محرک‌های محیطی فراوان می‌توانند مستلزم همکاری زیادی بین سیکل‌های کارکردی مختلف برای دستیابی به پاسخ‌های دقیق و توانایی‌های شناختی مرتبه بالا باشند. این فرضیه توسط الگوی رشد محلی به توزیع شده مغز انسان پشتیبانی می‌شود که در ابتدا به عنوان یک چارچوب تخصصی تعاملی پیشنهاد شده و در ادامه به مطالعات مدل‌سازی شبکه‌ی مغز گسترش یافته است [۱۷۲-۱۷۴]. خاطرنشان می‌گردد که پشتیبانی‌های ساختاری از ظهور عملکردی بسیار جلوتر هستند. شبکه‌ی ساختاری مسیرهایی را بین نواحی مرتبه بالا ایجاد کرده و هاب‌هایی مشابه با بزرگسالان، در زمان تولد شکل داده است. مادامیکه شبکه‌های عملکردی مشابه با بزرگسالان درگیر توانایی‌های شناختی پیچیده‌ای مانند خودآگاهی، توجه یا پردازش هستند [۹۷، ۹۹]، مستلزم همکاری میان نواحی چندگانه‌ی دور از هم می‌باشند و این شبکه‌ها تا حد زیادی در مغز نوزاد ناقص هستند [۱۱۷، ۱۳۵، ۱۳۷-۱۳۹]. با این حال، ترکیب جفت‌شدگی قوی و یال‌های مشترک زیادی میان شبکه‌ی ساختاری و عملکردی نوزاد مشاهده شده‌اند [۱۱۷]. مطالعات نشان داده‌اند که سازماندهی عملکردی مغز بزرگسالان توسط ساختار آناتومیکال بنیادین شکل می‌گیرد [۱۷۵، ۱۷۶]. به منظور آشکارسازی چگونگی پیشیانی از رشد شبکه‌های عملکردی به وسیله‌ی مبانی توپولوژیکی ساختاری ابتدایی، نیاز مبرم به مطالعات بیشتر وجود دارد. رشد و تکامل اولیه‌ی شبکه‌ی مغز فرصتی را برای بررسی زمان ظهور ویژگی‌های برجسته‌ی توپولوژیکی در حین شکل‌گیری شبکه فراهم می‌کند؛ برای نمونه جهان‌کوچکی و ساختار ماژولی در نخستین بررسی از شبکه‌ی ساختاری و عملکردی مغز در مرحله‌ی سه ماهه‌ی میانی مشاهده شدند [۱۱۸، ۱۷۷]. بیشتر الیاف ماده‌ی سفید و اتصالات عملکردی هنوز در طول این دوره آشکار نشده‌اند. استنباط اینکه این ساختارهای توپولوژیکی به طور ذاتی برای پیشبرد طرح‌های بعدی شبکه از پیش شکل گرفته‌اند، منطقی است. با توجه به ظرفیت کارآمد اطلاعات و ساختار جهان کوچک و پیمانی، این توپولوژی‌ها می‌توانند در هنگام افزودن یال‌های جدید به شبکه‌ی مغز، هزینه‌های اتصال را به حداقل برسانند و به عنوان یک زیرسازه برای رشد شبکه از لحاظ ساختار و کارکرد عمل کنند [۱۷۸]. مطالعه‌ی مدل‌سازی محاسباتی مشخص کرده است که با محدودیت‌های هزینه‌ی اتصال اندک و راندمان پردازشی بالا، ساختارهای توپولوژیکی مانند ماژول‌ها و هاب‌ها در سیستم‌های عصبی مشاهده خواهند شد [۱۷۹، ۱۸۰]. مطالعات بیشتر باید توپولوژی‌های مغز را در دوره‌ی اولیه تایید کند و با مدل‌های پیش‌بینی‌کننده‌ی خاصی ترکیب شود تا مکانیزم‌های بنیادین شکل دهنده به سازماندهی شبکه مغز را در گام اولیه کشف کند.

جدول ۱.۲: مروری بر مطالعات رشد و تکامل شبکه مغز

مرجع	سال	نمونه	سن	روش تحلیل	تعداد نواحی	معیار ارزیابی	یافته اصلی
[۱۸۱]	۲۰۲۱	۱۳۸	حدود ۱۹ ساله	مبتنی بر گره، اتصالات ساختاری و وزندار و تراکتوگرافی MSMT	۱۲۱ ناحیه	FA، MD، NDI، ODI	بررسی اثر بلندمدت نارسایی شدید بر ویژگی‌های ساختاری و ریزساختاری شبکه ساختاری مغز با بررسی معیارهای سراسری و محلی شبکه؛ مشاهده کاهش اتصالات ساختاری و تراکم نوریت مغز بسیار نارس در مقایسه با مغز ترم در افراد بزرگسال
[۱۸۲]	۲۰۲۱	۴۰	۳۷ – ۴۴ هفته	ICA و خوشه‌بندی و اتصالات ساختاری باینری	۱۰۰، ۳۰۰ و ۷۰۰، ۵۰۰ و ۹۰۰ ناحیه	معیارهای محلی و سراسری شبکه	انجام آنالیز اتصالات و توپولوژی شبکه چندمقیاسی و گزارش مقادیر مشخصه طول مسیر، جهان‌کوچکی، چگالی، کارایی سراسری و محلی، ضریب خوشه‌بندی و مرکزیت بینابینی
[۱۶۸]	۲۰۲۰	۲۹۸	۱۴ تا ۲۶ سال	مبتنی بر گره و بخش‌بندی Freesurfer و Glasser	۳۷۶ ناحیه	تبدیل فیشر ضریب همبستگی	تقویت اتصالات موجود در دوران نوجوانی و به تدریج تا ۲۶ سالگی افزایش جزئی اتصالات و کاهش قدرت اتصالات موجود مشاهده شد.
[۱۸۳]	۲۰۲۰	۱۶	دو گروه ۲۳ – ۳۳ و ۳۴ – ۳۷ هفته	مبتنی بر گره و اتصالات عملکردی وزندار	سنسورهای EEG	شباهت همدوسی	مشاهده ساختار جهان کوچکی در سن ۳۵ هفته؛ در گروه ELGA پارامتر قدرت باند فرکانس تتا در نیمکره راست پایین تر از نیمکره چپ مشاهده شد که این عدم تقارن در گروه نارس با سن بیشتر ظاهر نشد.
[۱۳۰]	۲۰۱۹	۱۵۸	۵ گروه با میانگین سنی ۹،۶، ۱۲ و ۳۰ ماهه	مبتنی بر گره و بخش‌بندی Craddock	۱۸۰ ناحیه	تبدیل فیشر ضریب همبستگی و ماژولاریتی	بررسی توپولوژی هاب‌ها و مشاهده افزایش اتصالات عملکردی درون ماژولی و بین ماژول‌ها
[۱۷۰]	۲۰۱۹	۴۲۷	۲۰ تا ۸۰ سال	مبتنی بر گره و بخش‌بندی Power	۲۶۴ ناحیه	ضریب مشارکت، ماژولاریتی و کارایی	کاهش تفکیک عملکردی که عمدتاً با کاهش اتصال درون ماژولی همراه بود؛ نتایج مقایسه بین گروهی هیچ تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.
[۱۲۳]	۲۰۱۸	۱۰۵	۲۰/۶ – ۳۹/۶ هفته	مبتنی بر گره و بخش‌بندی Craddock	۱۹۷ ناحیه	مرکزیت درجه و بینابینی	پیدایش هاب‌ها در دوران جنینی؛ عمدتاً در نواحی شبکه حسی-حرکتی اصلی، شنیداری، حرکتی و بصری
[۱۶۶]	۲۰۱۸	۴۰۸	۱۴ تا ۲۳ سال	تحلیل مولفه‌های مستقل DCM و (ICA)	۳ زیرشبکه	اتصالات موثر	شبکه‌های دارای همبستگی منفی در حدود ۱۳-۱۷ سالگی تشکیل می‌شود.
[۱۶۲]	۲۰۱۷	۶۳	۲/۵ – ۵/۸ ساله	مبتنی بر واکنش ReHo و ALFF، fALFF	-	فعالیت محلی و سراسری (ECM)	افزایش اتصالات عملکردی محلی و سراسری در گره‌های زیرشبکه DMN: افزایش اتصال سراسری در PCC

تحلیل شبکه مغز جهت شناسایی زیست‌نشانگرها در اختلالات عصبی-تکاملی فصل ۲: ادبیات موضوع و کارهای پیشین

مرجع	سال	نمونه	سن	روش تحلیل	تعداد نواحی	معیار ارزیابی	یافته اصلی
[۱۲۶]	۲۰۱۶	۷۱	۳۵-۴۲ هفته و یک و دو سالگی	مبتنی بر دانه	نواحی مرتبط با زیرشبکه زبانی	تبدیل فیشر ضریب همبستگی	افزایش اتصال نیمکره‌ای در نواحی بروکا و ورنیکه در یک سالگی؛ در سال دوم، اتصالات این نواحی به صورت مشابه با بزرگسالان می‌شود.
[۱۶۳]	۲۰۱۶	۵۳	۵ تا ۶ سال	مبتنی بر گره و خوشه‌بندی	بررسی خوشه‌ها	مرکزیت درجه گره و هاب‌ها	مشاهده هاب‌ها در زیرشبکه DMN و در قشر گیجگاهی؛ با افزایش سن، افزایش اتصال محلی و سراسری در گره‌های درون DMN و افزایش اتصال محلی در شبکه FP ملاحظه شد.
[۱۲۷]	۲۰۱۵	۳۳۳	سه گروه با میانگین سنی ۳۳ روزه، یک ساله و دو ساله	تحلیل مولفه‌های مستقل (ICA)	۲ زیرشبکه	تبدیل فیشر ضریب همبستگی	ظهور اتصالات با همبستگی منفی در یک سالگی و تقویت آن تا ۲ سالگی؛ تغییر شبکه از ساختاری محلی به ساختار شبکه توزیع شده
[۱۲۵]	۲۰۱۵	۶۵	۵ گروه با میانگین سنی ۹،۶،۳،۱ و ۱۲ ماهه	تحلیل مبتنی بر دانه	۹ ناحیه	تبدیل فیشر ضریب همبستگی	مشاهده شبکه‌های حسی حرکتی اولیه (SMN)، شنیداری (AUD) و بصری (VIS)؛ تشکیل شبکه‌های مرتبه بالاتر با افزایش سن
[۱۲۹]	۲۰۱۵	۱۴۳	سه گروه با میانگین سنی ۳۳ روزه، یک ساله و دو ساله	مبتنی بر گره و خوشه‌بندی K-means	تعداد نواحی	کارایی محلی و سراسری	قدرت اتصالات عملکردی به تدریج تا سن یک سالگی افزایش پیدا می‌کند، در سال دوم زندگی نیز تقویت می‌شود و در نتیجه شاهد تغییر شبکه از ساختاری محلی به ساختار شبکه توزیع شده هستیم.
[۱۱۱]	۲۰۱۵	۳۲	سه گروه با میانگین سنی ۲۷/۵ و ۳۲/۸ و ۳۶/۱ هفته	تحلیل مبتنی بر دانه	۱۰ ناحیه	تبدیل فیشر ضریب همبستگی	تشکیل شبکه‌های عملکردی نابالغ، مثل شبکه‌های حسی حرکتی (SMN)، بصری (VIS) و شنیداری (AUD) در سن ۳۰ هفته
[۱۱۰]	۲۰۱۴	۳۳	دو گروه با میانگین سنی ۲۷/۶ و ۳۴/۴ هفته	مبتنی بر گره و فواصل اقلیدسی و بخش‌بندی Craddock	۱۵۰ ناحیه	ماژولاریتی و ضریب مشارکت و قدرت و فاصله اتصالات	مشاهده ساختار ماژولار به خصوص در نواحی پس‌سری، شنیداری و حرکتی؛ افزایش اتصال بین ماژول‌ها با افزایش سن
[۱۰۸]	۲۰۱۴	۳۲	۲۱-۳۷ هفته	ماتریس فواصل اقلیدسی و اطلس Desikan	۷۰ ناحیه	تبدیل فیشر-Z-ضریب همبستگی	شناسایی اتصالات کوتاه‌برد در لوب‌های عملکردی اصلی؛ مشاهده افزایش اتصالات بلند بین لوب‌های پیشانی و گیجگاهی
[۱۰۹]	۲۰۱۳	۲۵	۲۴-۳۹ هفته	تحلیل مبتنی بر داده و مولفه‌های مستقل با استفاده از اطلس Broad-man	۸۴ ناحیه	ضریب همبستگی پیرسون	مشاهده اتصالات درون لوبی و نیمکره‌ای در جنین با رشد طبیعی؛ ارزیابی قدرت اتصال هر ناحیه نیمکره چپ و ناحیه متناظر در نیمکره راست؛ قدرت اتصالات با افزایش سن بیشتر می‌شود.
[۱۱۲]	۲۰۱۲	۱۶	۲۰-۳۶ هفته	تحلیل مولفه‌های مستقل (ICA)	۲۳ ناحیه	ضریب همبستگی پیرسون	تشخیص ۳ زیرشبکه حالت استراحت در جنین

فصل ۳

پیشنهاد پژوهشی

۱.۳ بیان مسئله

ساختمان مغز انسان پیچیدگی زیادی دارد؛ به گونه‌ای که هنوز بسیاری از جنبه‌های آن شناخته شده نیست. برای پژوهش پیرامون ساختار پیچیده و الگوی ارتباطات مغز و نحوه کارکرد آن روش‌های گوناگونی پیشنهاد شده است. عملکرد مغز در سطوح و مقیاس‌های مختلف قابل بررسی است. در پایان قرن بیستم، تحقیقات بسیار و پیشرفت‌های شگرفی در حوزه عصب‌شناسی در سطوح اولیه مانند زیست مولکولی و مکانیسم‌های ژنتیکی صورت گرفته است؛ اما مطالعات حوزه پردازش در سطح بالاتر در مغز کمتر انجام شده است. بر همین اساس تحقیقات این حوزه با اقبال بیشتری مواجه شده است [۱۸].

مطالعه ارگان مغز به عنوان یک شبکه پیچیده از چشم‌اندازهای بررسی سیستم مغزی محسوب می‌شود که برای تحلیل آن می‌توان از نظریه گراف استفاده نمود. در این مدل‌سازی، گره‌ها نماینده نواحی مختلف مغز و یال‌ها نشان‌دهنده ارتباطات ساختاری یا عملکردی مابین این نواحی هستند. علم شبکه با معیارهای تحلیلی و تشریحی ساختار گراف را مورد بررسی قرار داده و برای شناخت بیشتر مغز، اطلاعات مفیدی به ما ارائه می‌کند [۱۹].

شبکه مغز از دو بخش کلی شبکه ساختاری و عملکردی تشکیل شده است. شبکه‌ای که متشکل از گره‌هایی است که نمایانگر نوروها یا نواحی مختلف مغزی است، شبکه ساختاری مغز نامیده می‌شود. سیناپس‌ها اتصالات فیزیکی بین گره‌ها هستند که یال‌های گراف نمایش‌دهنده آن‌ها هستند. در شبکه ساختاری

مغز سلول‌های عصبی و نواحی نزدیک به آن از لحاظ فیزیکی شانس بیشتری برای اتصال دارند در صورتی که سلول‌های عصبی و نواحی دور از احتمال کمتری برای اتصال فیزیکی برخوردارند [۲۰، ۲۱]. معمولاً آکسون‌های طولی‌تر برای فعالیت نیاز به صرف انرژی و ماده بیشتری دارند که شبکه ساختاری مغز بر اساس به حداقل رساندن طول آکسون‌ها تشکیل می‌شود [۲۲].

به منظور تشخیص نحوه تعامل بخش‌های مختلف شبکه‌ی ساختاری که منجر به انجام فعالیت‌های پویا می‌شود مد نظر قرار دادن شبکه عملکردی نیز موثر است. نحوه ساخت شبکه عملکردی مغز به گونه‌ای است که از دو دسته معیار جهت دار و بدون جهت برای یافتن یال‌های شبکه استفاده می‌کند. در روش‌های بدون جهت، معیارهای مقارنی مورد استفاده قرار می‌گیرند که مفهوم جهت در آن وجود ندارد و از جمله معروف‌ترین آن‌ها در حوزه زمان به همبستگی و در حوزه فرکانس به توابع انسجام می‌توان اشاره نمود. در روش‌های جهت‌دار، تشکیل شبکه عملکردی مغز که با عنوان معیارهای اتصال شناخته می‌شوند در تلاش برای به دست آوردن جریان اطلاعات بین گره‌های شبکه بوده که در نهایت خروجی آن‌ها به شبکه‌ای جهت‌دار تبدیل شود [۵].

برای تصویربرداری از مغز و اعصاب روش‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرد که هر یک جنبه‌های مختلفی از ساختار و عملکرد مغز را نمایش می‌دهد. به عنوان مثال، برای دستیابی به اطلاعات مربوط به آناتومی نوع بافت مناطق مختلف مغز از جمله ماده سفید (WM)، ماده خاکستری (GM) و مایع مغزی نخاعی (CSF)، از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) کمک می‌گیریم. علاوه بر این، تصویربرداری ساختاری دیگری به نام DTI، اطلاعاتی از جمله جهت و تعداد فیبرهای عصبی را به همراه اتصالات ساختاری شبکه‌ای داخل مغز به ما می‌دهد. از روش‌های دیگر تصویربرداری از مغز به fMRI می‌توان اشاره کرد که قادر به اندازه‌گیری پاسخ همودینامیکی فعالیت‌های نورونی مغز است. از دیگر روش‌های ثبت کارکرد مغز روش الکتروانسفالوگرافی (EEG) را می‌توان نام برد که به وسیله آن فعالیت الکتریکی مغز را با رزولوشن زمانی بالاتر نسبت به fMRI (میلی ثانیه در برابر چند صد میلی‌ثانیه و یا چند ثانیه) اندازه‌گیری می‌کنند که البته بدلیل محدود بودن تعداد الکترودها این روش رزولوشن مکانی کمتری به نسبت fMRI دارد [۲۳، ۲۴]. پس با توجه به مطالب گفته شده در می‌یابیم که هر مدالیت چشم انداز بخصوصی را در ساختار یا عملکرد مغز به تصویر در می‌آورد که ممکن است اطلاعات حاصله با سایر مدالیت‌ها مشترک بوده یا فقط به همان مدالیت مورد نظر اختصاص داشته باشد [۲۵].

در بیشتر مواقع متخصصین برای تشخیص از اطلاعات تصویربرداری مغز و اعصاب به صورت جداگانه استفاده کرده و داده‌های موجود را به صورت تک‌مدالیت بررسی و تحلیل می‌کنند. این امر باعث می‌شود

اطلاعات مشترک و مکمل موجود در مدالیت‌های مختلف مورد استفاده قرار نگیرد که از نقاط ضعف این نوع تحلیل محسوب می‌شود. به عبارت دیگر تحلیل‌های انجام شده بر روی یک مدالیت موجب ناآگاهی از اطلاعات سایر مدالیت‌ها می‌شود که در برخی از موارد موجب ارائه تحلیل ناقص و بعضاً تشخیص نادرست می‌شود [۲۶]. در صورتی که با کاربرد روش‌های چند مدالیت قادر به ارائه تحلیل‌های جامع و دقیق‌تری از نوع رفتار و عملکرد مغز خواهیم بود [۲۷]. متعاقب ساخت شبکه، خصوصیات معنی‌دار نوروبیولوژیکی از آن استخراج می‌شوند. این ویژگی‌ها شامل توزیع درجه رئوس، خاصیت جهان کوچکی [۲۸]، معیارهای مرکزیت، ضریب خوشه‌بندی [۲۹]، تناسب [۳۰]، کارایی [۳۱] و غیره می‌باشند که معمولاً از آن‌ها برای تحلیل شبکه‌های پیچیده استفاده می‌شود و استفاده از آن‌ها در مطالعات بیماری، فعالیت، یادگیری، بررسی رفتار و ساختار مغز، موفقیت‌هایی را در پی داشته است [۳۲، ۳۳].

تاکنون پروژه‌های زیادی در حوزه مغز و اعصاب تعریف شده‌اند که شامل مجموعه‌داده‌های مختلفی در زمینه بیماری‌های گوناگون عصبی، بحث اعتیاد، تحقیقات در حوزه تکامل و پیری مغز و سایر موارد می‌شود. این مطالعات عمدتاً روی بزرگسالان و افراد مسن تمرکز کرده‌اند. تکامل اولیه مغز انسان یک زمینه تحقیقاتی جذاب و به میزان زیادی ناشناخته است و به دلیل ضعف دستگاه‌ها و روش‌های نامناسب تصویربرداری، تا همین چند سال پیش مجموعه‌داده مناسبی که تعداد نمونه‌های بالایی داشته باشد و دارای رزولوشن مکانی و زمانی مناسبی باشد، وجود نداشت. مطالعات پیشین علوم اعصاب تکاملی و شناختی، عمدتاً بر روند بلوغ کودک از سنین مدرسه تا اواسط بزرگسالی متمرکز بوده‌اند. در مقام مقایسه با این مطالعات، رشد مغز در دوران جنینی و اوایل دوران نوزادی علیرغم علاقه زیاد، به‌ویژه از نظر چگونگی اتصالات عملکردی مغز و تکامل شبکه‌های عملکردی عصبی در اولین سال‌های زندگی به میزان زیادی ناشناخته است. از اینرو مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI) و تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) روی مغز کودک در سال‌های ابتدای زندگی هنوز در مراحل اولیه است و اخیراً به یک حوزه تحقیق فعال تبدیل شده است.

مغز انسان در طول دوره پیش از تولد و چند سال ابتدایی پس از تولد دستخوش رشد و تکامل سریع ساختاری و عملکردی می‌شود. این امر به طور قابل توجهی بر رشد شناختی و رفتاری در دوره‌های بعدی زندگی تأثیر می‌گذارد و مهارت‌های اساسی را در مراحل بعدی زندگی پایه‌ریزی می‌کند. پیش از تولد، در اثر تکثیر سریع و مهاجرت نورون‌ها، همراه با رشد آکسون‌ها و سیناپتوژنز، تعداد قابل توجهی از مدارهای عصبی در مغز ایجاد می‌شود [۳۴-۳۶]. بلافاصله پس از تولد، مغز وارد مرحله انسجام می‌شود که ویژگی مشخص آن، میلین‌سازی طولانی مدت و هرس رقابتی در پاسخ به محیط پیچیده و جدید خود مشخص می‌شود [۳۷-۳۹].

[۳۹]. تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی و نوروفیزیولوژی، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را برای ترسیم چگونگی تکامل مغز انسان از دیدگاه شبکه‌ای از طریق نقشه‌برداری غیرتهاجمی الگوهای کانکتوم ساختاری و عملکردی فراهم می‌کند. این پیشرفت‌ها منجر به بینش جدید و مهیج در مورد تکامل اولیه مغز در هر دو جمعیت سالم و بیمار شده و راه را برای درک بهتر منشا معماری و پویایی عصبی و همچنین مکانیزم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانپزشکی تکاملی هموار کرده است [۴۰-۴۲].

با عنایت به مطالب پیشگفت و اهمیت شایان توجه شبکه مغزی در سیر تکامل انسان، هدف از این پژوهش بررسی روند رشد و تکامل اولیه مغز با استفاده از مدل سازی مبتنی بر علم شبکه با بکارگیری تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساختاری (sMRI)، تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) و همچنین تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) به منظور ایجاد شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز است. در این مطالعه اتصالات ساختاری و عملکردی همزمان مورد بررسی قرار خواهند گرفت و برای هر دو شبکه ساختاری و عملکردی معیارهای محلی و سراسری شبکه، مورد محاسبه و ارزیابی قرار خواهند گرفت. علاوه بر آن روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سیر رشد و تکامل مغز در سنین مختلف و برای هر دو جنس در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول بررسی خواهد شد. به منظور نیل به اهداف فوق، بایستی پاسخ سوالات زیر را پیدا کنیم:

- چگونه روند رشد و تکامل شبکه عملکردی مغز را با تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) با بهره‌گیری از تئوری گراف مدل‌سازی کنیم؟ معیارهای محلی و سراسری شبکه ایجاد شده چقدر است؟ آیا روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سنین مختلف و برای هر دو جنس متفاوت است؟ آیا شبکه‌های عملکردی و معیارهای محاسبه شده در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول تفاوت معنی‌داری دارند؟

- چگونه روند رشد و تکامل شبکه ساختاری مغز را با بکارگیری تصاویر تانسور انتشار (DTI) و بهره‌گیری از تئوری گراف مدل‌سازی کنیم؟ معیارهای محلی و سراسری شبکه ایجاد شده چقدر است؟ آیا روند تغییرات متریک‌های محاسبه شده در سنین مختلف و برای هر دو جنس متفاوت است؟ آیا شبکه‌های ساختاری و معیارهای محاسبه شده در دو گروه از نمونه‌ها با تکامل طبیعی و تکامل غیرمعمول تفاوت معنی‌داری دارند؟

- چگونه از اطلاعات مدالیت‌های مختلف sMRI، fMRI و DTI به طور هم‌زمان در روند رشد و تکامل شبکه مغزی استفاده کنیم؟

۲.۳ مجموعه داده

درک جزئیات اتصالات مغز انسان و توانایی تشخیص تنوع این ارتباطات در کانکتوم و همچنین یافتن الگوهای معنادار، بینش‌هایی را در مورد فرآیندهای عصبی اساسی و بیماری‌های عصب روانپزشکی صعب‌العلاج ارائه می‌دهد. یکی از پروژه‌های بزرگی که به همین منظور انجام شد، پروژه‌ی کانکتوم انسان (HCP) بود که تا اواخر سال ۲۰۱۶، ۱۲۰۰ داده باکیفیت و چند مدالیت از مغز بالغ افراد بزرگسال برای تحقیقات در اختیار عموم قرار گرفت.

متعاقب ارتقای تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی و با ارائه چارچوبی نوظهور در خصوص تکامل کانکتوم انسان، سازماندهی دقیق و پیچیده کانکتوم‌های ساختاری و عملکردی در دوره اولیه زندگی اخیراً مورد بررسی قرار گرفته است. با بررسی کانکتوم در جمعیت کودکان سالم و کودکان در معرض خطر یا مبتلا به اختلالات رشد و تکامل، می‌توان الگوها و ویژگی‌های مهمی را در کانکتوم‌های ساختاری و عملکردی یافت که این موارد کاربردهای بالینی بالقوه مهمی در کاوش و شناسایی آسیب‌پذیری در طی مراحل اولیه رشد و تکامل مغز کودک دارند. این پیشرفت‌ها منجر به بینش جدید و مهیج در مورد تکامل اولیه مغز در هر دو جمعیت سالم و بیمار شده و راه را برای درک بهتر منشأ معماری عصبی پیچیده و پویایی و همچنین مکانیزم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانپزشکی مربوط به رشد و تکامل هموار کرده است. به طور قابل توجهی، اخیراً پروژه‌ای در مقیاس بزرگ با عنوان پروژه کانکتوم انسان در حال تکامل^۱ (dHCP) [۱۸۴] آغاز شده است که نشان دهنده نیاز فوری برای درک بهتر چگونگی تکامل شبکه‌های مغزی از دوره نوزادی تا اوایل کودکی و اهمیت چگونگی شکل‌گیری مهارت‌های شناختی و رفتاری در دوران بعدی زندگی است.

کانکتوم انسان در حال تکامل (dHCP) پروژه‌ای ۱۵ میلیون یورویی اروپایی است که توسط کینگز کالج لندن، کالج امپریال لندن و دانشگاه آکسفورد رهبری می‌شود و توسط مرکز هماهنگی کانکتوم (CCF)

¹Developing Human Connectome Project

اداره می‌شود. این پروژه امکان استفاده گسترده را برای جامعه علمی در مورد فرآیندهای اساسی عصبی و مکانیسم‌های اساسی اختلالات عصبی-روانی مرتبط با تکامل مانند اوتیسم را فراهم می‌کند و هدف اصلی آن جمع‌آوری اطلاعات چند مدالیته تصویربرداری MRI شامل sMRI، rs-fMRI و dMRI، اطلاعات بالینی، رفتاری و ژنتیکی مرتبط با کودکان در سنین ۲۰ تا ۴۴ هفتگی پس از بارداری است که در حال حاضر از ۷۸۳ نمونه ۸۸۶ اسکن منتشر شده و جمع‌آوری اطلاعات بیشتر همچنان ادامه دارد. خاطرنشان می‌گردد که تصاویر MR به عنوان بخشی از dHCP دریافت شدند که توسط کمیته اخلاقی پژوهش ملی تایید شد و رضایتنامه‌ی کتبی مطلعانه از والدین و شرکت کنندگان دریافت شد. ماموریت پروژه کانکتوم انسانی در حال تکامل، تسهیل در رسم نقشه‌ی توسعه‌ی ساختاری و کارکردی سیستم‌های مغزی در دوره‌های پیراژنسی^۱ (قبل و بعد از تولد) است و هدف نهایی آن توسعه‌ی مدل‌های هنجاری دقیق کانکتوم در دوران قبل و بعد از تولد است.

همه‌ی داده‌ها توسط دستگاه ۳ تسلا فیلیپس آچیوا با سیستم تصویربرداری اختصاصی نوزادان دریافت شدند که شامل یک کوئل سر با آرایه‌ی فازدار ۳۲ کانالی در واحد مراقبت ویژه‌ی نوزادان در بیمارستان کودکان اولینای لندن بود. اخذ تصاویر آناتومیک $T1w$ و $T2w$ و داده‌های rs-fMRI و dMRI بدون استفاده از آرامبخش انجام شد و زمان برآورد کلی ۶۳ دقیقه بود.

۳.۳ روش‌های ارزیابی

علم شبکه جهت آنالیز داده‌های تصویربرداری عصبی در سالیان جدید به طور فزاینده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. شبکه ساختاری و عملکردی تحت شرایط مختلف بالینی و یا آزمایشی به منظور بررسی مغز انسان مدل‌سازی شده است. از جنبه‌های گوناگون، شبکه مغز قابل مطالعه است؛ به گونه‌ای که مقایسه اتصالات ساختاری و یا عملکردی به صورت دو به دو در پایین‌ترین سطح انجام می‌شود. در این سطح یال به عنوان ویژگی در نظر گرفته شده و وجود یا فقدان یال در شبکه‌های دودویی و یا وزن یال در گراف وزن‌دار مقایسه می‌گردند. در تحقیقاتی که مبتنی بر هدف طبقه‌بندی^۲ گراف‌ها می‌باشد، این رویکرد کاربرد بیش‌تری دارد؛ با استفاده از روش‌های طبقه‌بندی غیر خطی مانند ماشین بردار پشتیبان یا دیگر دسته‌بندها مثل شبکه‌ی عصبی مصنوعی و یا شبکه‌ی عصبی عمیق می‌توان به فرایند یادگیری اقدام کنند. اگرچه استفاده از این روش‌ها جهت

¹Perinatal

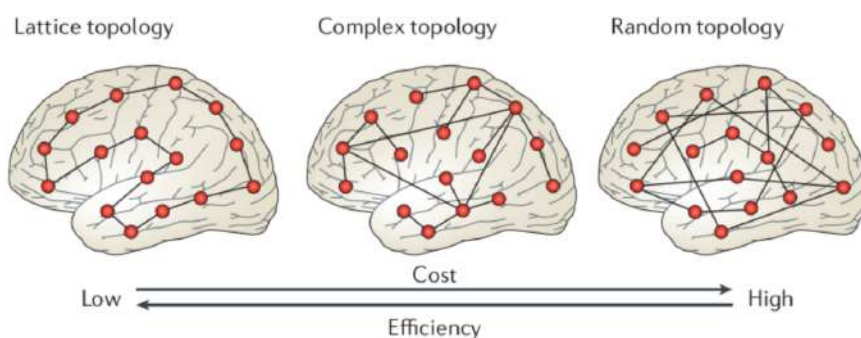
²Classification

تشخیص گروه بیمار از افراد سالم قابل انجام است ولی اطلاعاتی مبنی بر تفکیک شبکه افراد سالم از بیمار که توانایی توصیف شبکه بیمار را داشته باشد به دست نمی‌آید. پس ضرورت ایجاد می‌کند که در حوزه تحلیل تکامل شبکه‌ی نمونه‌ها برای توصیف شبکه معیارهای محلی و سراسری گراف مورد استفاده قرار گیرند. شبکه‌ها قادرند با ویژگی‌هایی در سطوح مختلف سراسری و محلی مدل شده و شناسایی شوند. گره‌ها و یال‌ها از اجزای شبکه محسوب می‌شوند و یال‌ها اتصالات بین گره‌ها بوده که می‌توانند دارای وزن بوده و مقادیر گسسته و یا پیوسته را به خود اختصاص دهند که مبین قدرت ارتباط می‌باشد [۵].

حدود ۱۰۰ میلیارد نورون در مغز موجود است که به طور میانگین برای هر نورون، ۱۰ هزار اتصال داریم. در مقام مقایسه با سایر شبکه‌های پیچیده، مغز را می‌توان شبکه‌ای با اتصالات کم و نسبتاً تنک به حساب آورد. شاید دلیل آن را بتوان در فشار ناشی از تکامل سیستم برای داشتن ارتباطات کم هزینه‌تر در اتصالات شبکه مغزی جستجو کرد. انرژی و ماده بیولوژیکی نمادی از هزینه‌ی اتصالات است؛ بر همین اساس توپولوژی که قادر باشد پردازش اطلاعات یکسانی را با هزینه پایین‌تر تامین کند در موقعیت مناسب‌تری از نقطه نظر تکاملی می‌باشد. شبکه مغزی در جهتی تکامل پیدا کرده که از ویژگی‌های توپولوژیکی مناسبی همچون کارایی بالا در عین دارا بودن پایین‌ترین هزینه برای ارتباطات برخوردار است [۱۷۸]. توپولوژی شبکه‌ی مغز از ساختاری میان شبکه‌های تصادفی و منظم برخوردار است. با این ساختار، مغز به هدف غایی خود که پردازش بهینه اطلاعات است، نایل شده و در نهایت به کاهش مصرف انرژی منجر می‌شود (شکل ۱.۳). بر اساس شواهد موجود به موازات فرآیند رشد، ترکیب تصادفی در شبکه مغز توسعه پیدا می‌کند. به خصوص در بخش اعصاب و دندریت که به صورت تدریجی رشد کرده و به یکدیگر متصل می‌شوند، این پدیده به وضوح مشاهده می‌شود [۱۸۵].

۱.۳.۳ معیارهای محلی و سراسری

از لحاظ نظری شبکه‌های عملکردی و ساختاری مغز را می‌توان با استفاده از گراف $(V, E)G$ نمایش داد که V نماینده مجموعه‌ی گره‌ها و E نمایشگر مجموعه‌ی یال‌ها می‌باشد. از ماتریس اتصالات جهت نمایش ساختار اتصالات و ارتباطات بین گره‌ها یا نواحی مختلف مغز در این گراف استفاده شده و پس از آستانه‌گذاری از ماتریس مجاورت A جهت محاسبه معیارهای محلی و سراسری استفاده می‌شود. در صورتی که گرافی بدون جهت و باینری داشته باشیم، درایه a_{ij} در ماتریس مجاورت A اگر و تنها اگر یالی بین گره‌های i و j وجود داشته باشد، برابر یک و در غیر این صورت مقدار صفر دارد و در صورتی که گراف وزن‌دار باشد، این درایه



شکل ۱.۳: شبکه‌ی مغز ساختاری بین شبکه‌های تصادفی و منظم دارد؛ در جهتی تکامل پیدا کرده که در عین دارا بودن پایین‌ترین هزینه ساخت اتصالات از کارایی مناسبی برخوردار باشد [۱۷۲].

دارای وزن W_{ij} است. خاطر نشان می‌گردد که چون گراف فاقد جهت است، این درایه با درایه a_{ji} برابر است. در ادامه به آن دسته از معیارهای مطرح شده در علم شبکه که در تحلیل شبکه مغز مورد استفاده قرار می‌گیرند، اشاره می‌کنیم.

معیارهای تفکیک شبکه: قدرت مغز در شبکه‌های ساختاری و عملکردی جهت انجام پردازش در گروه‌های مشخص و یا نواحی مجزا را تحت عنوان تفکیک می‌شناسیم که برای اندازه‌گیری آن روش‌های گوناگونی وجود دارد. برای نمونه جهت تحلیل شبکه مغز، می‌توان از دو معیار مطرح ضریب خوشه‌بندی و ماژولاریتی استفاده کرد. چنانچه گراف و ماتریس مجاورت A مطابق تعریف بخش قبل در نظر گرفته شود، ضریب خوشه‌بندی را که میانگین نسبت تعداد مثلث‌های موجود در گراف همسایگی هر گره به کل مثلث‌های ممکن در گراف همسایگی آن گره می‌باشد، می‌توان مطابق زیر محاسبه کرد:

$$C = \frac{1}{N} \sum_k \frac{\sum_{i,j} a_{ij} a_{ik} a_{jk}}{k_k(k_k - 1)} \quad (۱.۳)$$

در معادله فوق N تعداد گره‌ها و k_k درجه گره k می‌باشد. اغلب شبکه‌های موجود در طبیعت از ساختار ماژولار برخوردارند. معیارهای متفاوتی برای اندازه‌گیری میزان ماژولاریتی یک شبکه موجود است. یکی از معیارها که در ۲۰۰۶ توسط نیومن ارائه شده، مطابق زیر محاسبه می‌شود:

$$C = \sum_{i \in M} [e_{ii} - (\sum_{j \in M} e_{ij})^2] \quad (۲.۳)$$

که در آن گراف تقسیم به M ماژول بدون اشتراک شده و e_{ij} نسبتی از تعداد یال‌های اتصالی بین ماژول i و ماژول j به کل یال‌ها می‌باشد [۱۴].

معیارهای ترکیب شبکه: توانایی مغز جهت ترکیب پردازش در ناحیه‌های توزیع شده را ترکیب می‌نامند. ازجمله معیارهایی که برای اندازه‌گیری ترکیب مغز به کار برده می‌شود، میانگین طول مسیر و کارایی می‌باشد. کارایی سراسری را می‌توان به صورت زیر محاسبه کرد [۴، ۳۱]:

$$E_{glob}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{1 \leq i, j \leq N, i \neq j} \frac{1}{L_{ij}} \quad (۳.۳)$$

که در آن، L_{ij} کوتاه‌ترین مسیر بین گره i و j است. جهت بررسی بهینه‌سازی سیستم انتقال و ارتباطات و پردازش‌های عالی شناختی در مغز از مفهوم کارایی سراسری استفاده می‌شود که در واقع معیاری جهت اندازه‌گیری ظرفیت سراسری برای انتقال و پردازش یکپارچه و ترکیب اطلاعات موازی میان اجزای جدا از هم در مغز می‌باشد. کارایی سراسری مقداری بین صفر و یک دارد و به صورت میانگین معکوس طول کوتاه‌ترین مسیرها در هر گره با سایر گره‌ها محاسبه می‌شود. عدد یک نشان‌دهنده ماکزیمم کارایی سراسری در شبکه است [۴، ۳۱].

کارایی محلی به اندازه‌گیری متوسط کارایی برای انتقال اطلاعات در زیرشبکه‌ها و یا همسایگان یک گره اطلاق می‌شود و به صورت میانگین معکوس کوتاه‌ترین طول مسیر از همه‌ی همسایه‌های یک گره مطابق زیر محاسبه می‌شود [۴، ۳۱]:

$$E_{loc}(G) = \frac{1}{N} \sum_{1 \leq i, j \leq N} E_{glob}(G) \quad (۴.۳)$$

که در رابطه بالا، G_i زیرگراف یا زیرشبکه نزدیک‌ترین همسایه‌های گره i می‌باشد. به منظور اندازه‌گیری کارایی محلی یک گره، ابتدا بایستی زیر گره‌ها و ارتباطات گره مشخص گردد، بدین منظور گره مورد نظر حذف شده و کوتاه‌ترین مسیرها بین همه گره‌های باقیمانده را محاسبه می‌کنند. در مرحله بعد، میانگین معکوس تمام کوتاه‌ترین مسیرهای گره‌هایی که قبلاً با گره مورد نظر یال داشته‌اند، حاصل می‌شود. مقدار

کارایی محلی نیز مشابه کارایی سراسری عددی بین صفر و یک است. مقدار عددی زیاد کارایی محلی جهت بررسی اتصالات در شبکه‌ی مغزی نمایانگر پردازش‌های مجزا در مغز می‌باشد. کارایی محلی برخلاف کارایی سراسری، نشان‌دهنده ظرفیت انتقال اطلاعات در همسایه‌های گره است و کارایی محلی بالا، نشان‌دهنده‌ی انتقال اطلاعات کارآمد در همسایگی هر گره می‌باشد [۴، ۳۱].

در هر صورت، ساختار توپولوژیکی شبکه‌های ساختاری و عملکردی مغز ارتباط مستقیمی با کارایی محلی و سراسری به عنوان مشخصه‌های اندازه‌گیری ترکیب اطلاعات به صورت کارآمد در مغز محسوب می‌شوند. در پژوهش‌های صورت گرفته در این حیطه‌ها، معیار کارایی محلی نماینده چگونگی ترکیب اطلاعات به طور موثر بین همسایگان یک گره است؛ حال آن که کارایی سراسری، معیار ارزیابی چگونگی ترکیب در شبکه مغز می‌باشد. بررسی‌ها حاکی از آن است که نواحی مختلف مغزی، در طول فرآیندهای عالی شناختی سطح بالاتر، با استفاده از ویژگی کارایی محلی و سراسری اطلاعات را در کل شبکه یکپارچه‌سازی و ترکیب می‌کنند [۴، ۵، ۱۷۸].

ساز و کار جهان کوچک: بسیاری از شبکه‌های واقعی ساختاری تصادفی و منظم ندارند. در این شبکه‌ها، میانگین طول مسیر قابل مقایسه با شبکه‌های تصادفی و کوتاه‌تر از شبکه‌های منظم می‌باشد. همچنین این شبکه‌ها، از ضریب خوشه‌بندی بالایی برخوردارند که با شبکه‌های منظم، قابل مقایسه می‌باشد. براین اساس جهان کوچکی پدید آمده است و مطابق زیر محاسبه می‌شود [۴]:

$$SmallWorldness = \frac{C/C_{random}}{L/L_{random}} \quad (۵.۳)$$

در رابطه بالا، C_{random} میانگین ضریب خوشه‌بندی L_{random} میانگین طول مسیر در شبکه‌های تصادفی می‌باشد. جهت بالا بردن دقت مقدار این شاخص، باید به تولید گراف‌های تصادفی با تعداد بالا مثلاً ۱۰۰۰ عدد با حفظ توزیع درجه از گراف اولیه پرداخت و سپس میانگین ضریب خوشه‌بندی و میانگین طول مسیر را محاسبه نمود.

معیار مرکزیت: میزان مرکزیت هر گره یا یال در نظریه گراف، نشان‌دهنده‌ی میزان مشارکت آن عنصر در تعاملات بین عناصر شبکه می‌باشد. با این پیش‌فرض که تعاملات با طی کم‌ترین فواصل در گراف واقع می‌شوند، هر چه تعداد یال‌هایی که محل عبور عنصر است بیش‌تر باشد نشان‌دهنده‌ی مرکزیت بیشتر و اهمیت

بالا تر آن گره می باشد. مرکزیت درجه که مقداری برابر با درجه گره دارد، ساده ترین معیار محاسبه مرکزیت می باشد. این مقدار را برای شبکه بدون جهت مطابق زیر می توان حساب کرد [۵، ۱۸۶]:

$$C_D(i) = k_i = \sum_{i \neq j} A_{ij} \quad (۶.۳)$$

که در آن، $C_D(i)$ مرکزیت درجه گره i ، k_i درجه گره i می باشد. در این تعریف از مرکزیت، فرض می شود که گره هایی که اتصالات بیشتری دارند، نفوذ بیشتر بر عملکرد شبکه و در نتیجه مرکزیت توپولوژیکی بالاتری دارند.

تاب آوری شبکه: بررسی تعدادی از معیارهای علم شبکه به منظور اندازه گیری میزان مقاومت شبکه در برابر خطا انجام می شود که تحت عنوان معیارهای تاب آوری^۱ نامیده می شوند. در واقع شبکه های واقعی رفتار متناسبی را از خود نشان می دهند به این شکل که گره های با درجه بالا به اتصال با گره های با درجه بالا گرایش دارند، حال آن که گره های با درجه بالا در شبکه های نامتناسب به اتصال به گره های با درجه پایین گرایش نشان می دهند. معیاری که برای محاسبه میزان تناسب ارائه شده، درواقع برابر ضریب همبستگی درجه گره ها در دو سر یال می باشد و بدین ترتیب محاسبه می شود:

$$r = \frac{\frac{1}{E} \sum_{j>k} k_i k_j a_{ij} [\frac{1}{E} \sum_{j>k} \frac{1}{\sqrt{k_i + k_j}} a_{ij}]^2}{\frac{1}{E} \sum_{j>k} \frac{1}{\sqrt{k_i^2 + k_j^2}} a_{ij} [\frac{1}{E} \sum_{j>k} \frac{1}{\sqrt{k_i + k_j}} a_{ij}]^2} \quad (۷.۳)$$

در رابطه بالا، E نشان دهنده تعداد یال ها می باشد. در صورتی که مقدار r بزرگ تر از صفر باشد شبکه متناسب و اگر r کوچک تر از صفر شبکه نامتناسب می باشد. اگر که مقدار r برابر صفر باشد، هیچ همبستگی بین درجه گره های شبکه نمی باشد [۵۷]. شایان ذکر است که معیارهای محلی و سراسری بسیاری تاکنون معرفی شده اند و در مطالعات زیادی به خصوص حوزه علوم اعصاب شبکه ای استفاده شده اند. معرفی همه ی آن ها از حوصله ی این پیشنهاد پژوهشی خارج است و جهت مطالعه می توان به مراجع [۴، ۵، ۱۱۹، ۱۷۸] مراجعه کرد.

¹Resiliency

۲.۳.۳ تحلیل آماری

هدف تحلیل آماری در بسیاری از پژوهش‌ها به‌خصوص مطالعات علوم اعصاب، مقایسه و بررسی اختلاف در نمونه‌ها و گروه‌های مرتبط با مطالعه یا ارزیابی تاثیر یک دارو یا مداخله‌ای خاص بر اساس متغیرهای کمی یا کیفی مورد مطالعه می‌باشد که نحوه انجام تحلیل آماری و روش‌های رایج در ادامه شرح داده می‌شوند.

روش آماری T-TEST: کاربرد این روش ارزیابی صحت یافته‌های حاصل از روش‌های یک متغیره در مناطق فعال مغز است. میزان فعال بودن هر واکسل در روش‌های تک‌متغیره برای هر فرد و در هر جلسه مشخص می‌شود. هدف روش t-test بررسی مقادیر حاصل شده در نمونه‌های مختلف است تا واقعی یا تصادفی بودن فعالیت یک واکسل در یک فرد مشخص گردد که برای حصول به این هدف به این ترتیب عمل می‌شود:

$$t = \frac{\bar{X}}{\text{var}(X)/\sqrt{n}} \quad (۸.۳)$$

$$P - \text{value} = P(t) \quad (۹.۳)$$

که در آن بردار X در برگرفته همه مقادیر فعالیت حاصل برای یک واکسل است که بایستی میانگین مقادیر موجود در بردار X را جهت ارزیابی اهمیت فعالیت واکسل بر واریانس تقسیم نمود. عدد حاصل را با عنوان t-score می‌نامند، هرچه این عدد بزرگ‌تر باشد نشانگر قابل اطمینان‌تر بودن فعالیت آن واکسل است. علت آن را می‌توان این گونه بیان نمود که چنانچه میانگین فعالیت نمونه‌های گوناگون، مقدار بالایی بوده و واریانس آن‌ها رقم پایینی باشد مقدار t-score رقم بزرگی می‌شود که در اغلب اوقات آن واکسل در آن حالت فعال بوده و تغییرات کمی هم در میزان فعالیت آن ایجاد شده که در نتیجه نشان دهنده فعالیت قابل اطمینان واکسل مربوطه در آن حالت خاص است. بعد از حصول ضرایب t-score برای واکسل‌ها در یک مطالعه، با استفاده از جدول مربوط به محاسبه مقدار احتمال (P-value) با توجه به مقدار t-score، می‌توان به محاسبه میزان P-value برای تمامی واکسل‌ها اقدام کرد و بعد از آن یک آستانه مناسب بر روی مقادیر P-value (به طور معمول ۰/۵) واکسل‌های با میزان P-value کمتر از آستانه را اعمال نمود (شایان ذکر است که هرچه

مقدار t -score بزرگتر بود مقدار ضریب احتمال کمتر خواهد بود) [۱۸۷، ۱۸۸].

روش آماری Permutation Test جهت مطالعه قابلیت اطمینان در معادله‌های با سائز بزرگ مثلاً در روش چند متغیره پردازش داده‌های تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) از روش آماری Permutation Test استفاده می‌شود. در صورتی که ماتریس X شامل الگوهای فعالیت زمانی مکانی و Y شامل یک متغیر مرتبط دیگر مانند الگوهای رفتاری افراد باشد، اگر روشی چند متغیره به نام f اعمال شود و در بردار B ، الگوهای ارتباط بین این دو گروه داده ذخیره گردد، این روش آماری به منظور ارزیابی قابلیت اطمینان هر یک از درایه‌های بردار B قابل استفاده است. سطرهای ماتریس X در تعداد تکرار زیاد به عنوان مثال ۱۰۰۰ بار در پردازش داده‌ها به طور تصادفی جابه‌جا شده ولی سطرهای ماتریس Y ثابت می‌مانند؛ در هر کدام از حالت‌های مختلف تابع f مجدداً اعمال شده و بردارهای B' تولید می‌شوند. چنانچه به دلیل وجود ارتباطی معنی‌دار در بخشی از ماتریس‌های X و Y ، مقدار بدست آمده برای یک عضو این بردار بزرگ باشد، آن ضریب بایستی مقدار کمتری از حالت اولیه را به خود اختصاص دهد. ولی چنانچه نویز، علت بزرگ بودن مقدار عضوی از بردار B بوده که آن عضو مقدارش را به طور تصادفی بزرگ انتخاب کرده باشد، ممکن است در هر کدام از تکرارها، مقادیری بالاتر از مقدار ابتدایی به خود بگیرد. در نتیجه ضریب Permutation در این روش با تعداد دفعاتی که مقدار یک متغیر در حالات تصادفی از مقدار اصلی آن متغیر بزرگ‌تر می‌شود، برای متغیرهای با مقدار قابل اطمینان بایستی کوچک بوده و بالعکس برای متغیرهای نویزی میزان بزرگی دارد. در نهایت با استفاده از این روش آماری یافته‌های به دست آمده از روش‌های چند متغیره که داده‌ها پیوسته بوده و در یک ماتریس بزرگ پوشش داده می‌شوند، امکان مطالعه‌ی اهمیت یافته‌ها وجود دارد (به علت وجود تنها یک ماتریس بزرگ در این روش‌ها، استفاده از روش t -test ممکن نیست) [۱۸۹].

روش آماری مبتنی بر شبکه (NBS): هدف این روش، یافتن هر نوع اتصال بین نواحی می‌باشد که تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها مشاهده شود. یک آماره‌ی آزمون به صورت مستقل با استفاده از مقادیر موجود در ماتریس اتصال هر فرد در گروه‌ها برای هر یک از این اتصالات بین ناحیه‌ای مورد محاسبه قرار می‌گیرد. در پاره‌ای از مواقع، مقادیر اندازه‌گیری‌های اتصال (یال) بین نواحی لازم است تبدیل شوند. مثلاً برای حصول اطمینان از نرمال بودن امکان دارد مقادیر همبستگی بین ناحیه‌ها (r) به z فیشر تبدیل شود. از آنجایی که روش NBS یک روش غیر پارامتری محسوب می‌شود، تبدیل لزومی ندارد ولی انجام آن شاخص مطلوبی از تغییرات برای اعمال آستانه را ایجاد می‌کند [۱۹۰].

روش NBS تلاش در یافتن هر نوع ساختار به هم پیوسته‌ای که متشکل از تعدادی از یال‌های فوق آستانه

هستند را دارد. بعد از آن وسعت توپولوژیکی این ساختار به هم پیوسته با عنوان مقیاس تشخیص اهمیت و معناداری آن مورد استفاده قرار می گیرد. انجام این فرآیند به شرح زیر است: آستانه گذاری آماره‌ی محاسبه شده برای هر اتصال یا یال انجام شده تا مجموعه‌ای از یال‌های فوق آستانه حاصل شوند. با بهره گیری از یک روش جستجوی ردیفی، اجزای به هم پیوسته‌ای که احتمالاً در دسته یال‌های فوق آستانه موجود هستند، مشخص می شوند و تعداد یال‌های متشکل آن با نام جزء به هم پیوسته ذخیره می شود. به منظور تخصیص یک مقدار احتمال p به هر جزء به هم پیوسته با در نظر گرفتن مقدار آن، آزمون جایگشتی مورد استفاده قرار می گیرد. تعداد M جایگشت تصادفی مستقل به وجود می آید به گونه‌ای که افراد به طور تصادفی در هر جایگشت بین گروه‌ها تقسیم می گردند. مقدار آماره‌ی مورد نظر برای هر یال محاسبه و پس از آن مقدار آستانه‌ی قبلی به آن افزوده می شود تا برای آن جایگشت تصادفی، دسته یال‌های فوق آستانه حاصل شود. بعد از آن در یال‌های فوق آستانه در هر کدام از M جایگشت تصادفی، بزرگترین اندازه‌ی جزء به هم پیوسته معین شده و ذخیره می گردد تا با بهره گیری از آن‌ها، توزیع پوچ بزرگترین اندازه‌ی جزء به هم پیوسته تخمین زده شود. در نهایت، با استفاده از توزیع به دست آمده، مقدار p هر جزء مشاهده شده با اندازه‌ی k در داده‌های اصلی مشخص می شود. به این منظور تعداد جایگشت‌های تصادفی که در آنها مقدار بزرگترین جزء مشاهده شده از k بالاتر بوده است به M تقسیم می گردد. پیاده سازی روش NBS، نیازمند الگوریتمی است که همه‌ی اجزای به هم پیوسته در شبکه را پیدا کند. با بهره گیری از روش جستجوی ردیفی، دستیابی به این کار در زمان از مرتبه‌ی $O(N + L)$ که N و L به ترتیب تعداد گره‌ها و تعداد یال‌های فوق آستانه است، امکان پذیر است. تکرار این کار باید در M جایگشت تصادفی هم انجام شود تا توزیع پوچ تخمین پذیرد که در این حالت نیاز به زمان اجرای $O(M(N + L))$ می باشد. بیشترین زمان اجرای الگوریتم در عرصه عمل، به محاسبه‌ی آماره‌ی آزمون مورد نظر در هر یال مربوط است [۱۹۰].

۴.۳ کارهای انجام شده

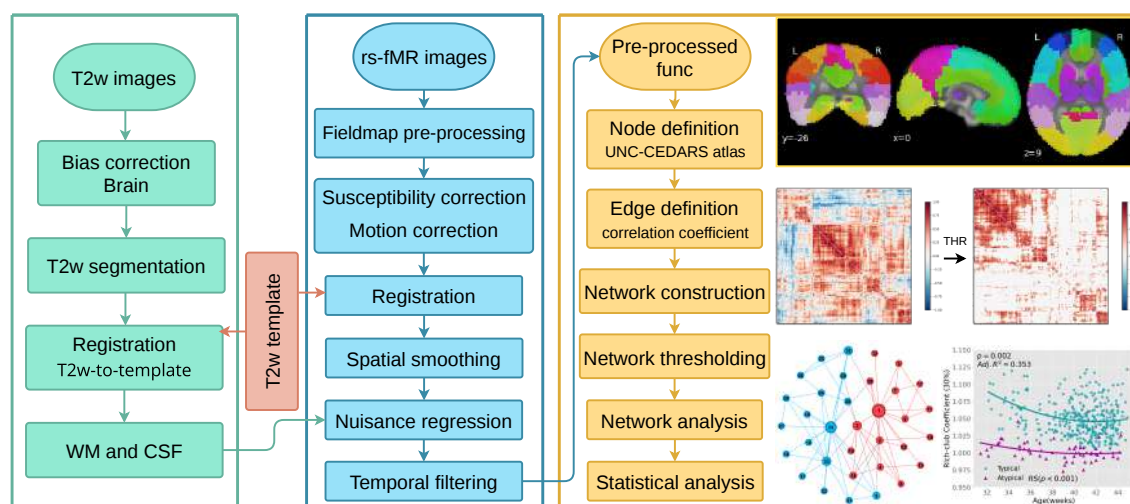
وقتی نوزاد انسان به دنیا می آید، سیستم‌های عصبی عملکردی اصلی به سرعت رشد می کنند تا ظرفیت‌های عملکردی لازم را به وجود آورند. تعیین خصوصیات مغز در دوران پیرا زایشی با استفاده از fMRI می تواند اطلاعاتی را درباره‌ی مسیرهای رشد نسبی سیستم‌های مغزی در این دوره حیاتی رشد فراهم کند. از fMRI برای تعیین فعالیت عصبی در ارتباط با سیستم‌های حسی حرکتی، بویایی و بصری، صوتی و ادراک عاطفی

استفاده شده است. با این که مطالعات مبتنی بر فعالیت می‌توانند اطلاعات خوبی را فراهم کنند، اما اجرای آنها برای نوزادان قبل از این که قادر به صحبت کردن باشند دشوار خواهد بود. مطالعات مرتبط با فعالیت همزمان مغز برای دوره‌ی پیرازایشی مناسب بوده و می‌توانند دید کلی از سازماندهی زمانی و فضایی سیستم‌های کارکردی و تکامل آنها به ما بدهند.

دریافت، پیش پردازش، و تجزیه و تحلیل داده‌های MRI از جمعیت نوزادان و جنین می‌تواند چالش‌های منحصر به فردی داشته باشد، زیرا ترکیب بافت، آناتومی و عملکرد آنها در دروه پیرازایشی دچار تغییرات سریعی شده و با مغز بالغ تفاوت اساسی دارد. این تفاوت‌ها نیازمند ارزیابی مجدد خطوط ارتباطی برقرار شده هستند. تغییرات ترکیب بافت، به دلیل فرآیندهایی مثل میلین‌دار شدن و اثر کوچک شدن عروق و اعصاب بر کنتراست اثر می‌گذارند. این تغییرات نیازمند الگوهای ساختاری رشدی ابتکاری و تکنیک‌های ثبت بهینه‌سازی شده هستند. باید احتیاط کرد تا اثرات تغییر رزولوشن و اکسل نسبی و SNR بر تحلیل‌ها اصلاح شده و مورد نظارت قرار گیرد. همودینامیک مغز نوزادان با بزرگسالان متفاوت بوده و می‌تواند تغییرات اساسی را در دوره‌ی پیرازایشی نشان دهد. مهم‌تر آن که، سطوح حرکت سر روی اسکن‌های fMRI گسترش یافته معمولاً زیاد بوده و نسبت به بزرگسالان ماهیت متفاوتی دارد. از آنجایی که حرکت و آرتیفکت‌های ضربانی می‌توانند تاثیر برجسته‌ای بر مقیاس‌های اتصال در حالت استراحت داشته باشند، به دقت بالایی در مورد تصحیح اعوجاج و حرکت در نوزادان نیاز است. بنابراین تمرکز اصلی پروژه dHCP بر پیشرفت در پروتکل‌های دریافت و تحلیل بهینه‌سازی شده برای مغز نوزادان است.

جهت پاسخ به سوال پژوهشی اول، بایستی در ابتدا شبکه عملکردی را مدل‌سازی کرده و سپس با اعمال آستانه‌گذاری مناسب مقادیر در ماتریس اتصالات، ماتریس مجاورت حاصل می‌شود که در ادامه معیارهای محلی و سراسری محاسبه و تحلیل آماری نتایج مطابق با متغیرهای مستقل و متغیر وابسته انجام می‌شود. شکل ۲.۳ مراحل انجام این پردازش عملکردی و تحلیل نتایج را نشان می‌دهد.

در این بخش به شرح ساز و کار استخراج شبکه عملکردی و تحلیل آن می‌پردازیم. فرض می‌شود تصویربرداری عملکردی و ساختاری تشدید مغناطیسی بر روی افراد انجام شده است. این رویه برای هر فرد به صورت مجزا اجرایی می‌شود. این رویه گام اول با تصاویر آناتومیک شروع می‌شود. این اسکن‌ها از آن جهت اهمیت پیدا می‌کنند که دارای رزولوشن بالا بوده و گام‌های رجیستر کردن و بخش‌بندی کردن تصاویر عملکردی را ممکن می‌سازند. روند کار به این صورت است که ابتدا تصاویر ساختاری بر روی یک الگو یا اطلس مرجع واحد رجیستر و نرمال می‌شوند. سپس تصاویر عملکردی بر روی تصاویر ساختاری رجیستر شده



شکل ۲.۳: مراحل انجام شده جهت پیش پردازش داده‌ها، استخراج شبکه عملکردی مغز نوزاد و تحلیل نتایج

و سپس با استفاده از پارامترهای به دست آمده در مرحله‌ی رجیستر تصاویر ساختاری بر روی تصاویر مرجع رجیستر شده و بخش بندی می‌شود. در ادامه مراحل پیش پردازش داده‌ها توضیح داده شده است.

۱.۴.۳ پیش پردازش داده‌های fMRI در حالت استراحت

متعاقب اتمام تصویربرداری، در فواصل زمانی تصاویر حجمی مغز گردآوری شده است. اما جهت پردازش و تحلیل ارتباطات مغزی، بهره‌برداری از این تصاویر حجمی مستلزم انجام پیش پردازش‌های خاصی است تا به حذف متغیرهای مخدوش کننده و افزایش اعتبار نتایج منجر شود. با استفاده از fMRI حالت استراحت، در زمان مطالعه اتصالات عملکردی، به استخراج میزان شباهت بین سیگنال BOLD و نواحی مختلف مغز در حالت استراحت می‌پردازند. به همین خاطر، به حذف فعالیت‌های مغزی که مبنای فعالیت عصبی در حالت استراحت ندارد اقدام می‌شود. هر گونه عملکرد غیرعصبی که بر روی سیگنال BOLD اثر می‌گذارد، قادر به تغییر میزان اتصال عملکردی است [۲، ۵۸]. در ادامه مطلب، پیش پردازش‌های ضروری که باید بر روی این داده‌های مغزی انجام شود مورد بحث قرار می‌گیرد.

اصلاح زمانی برش از آنجایی که در زمان تصویربرداری از حجم کل مغز، به طور مقطعی از لایه‌های گوناگون مغز، تصویر سه بعدی تهیه می‌شود، به دلیل تأخیر زمانی بین تصویربرداری برش‌های متوالی مغز، تصحیح تصویر حجمی ضروری است. در واقع رزولوشن زمانی تصویر، معادل تأخیر زمانی بین تصویربرداری اولین برش و آخرین برش است. جهت همگام سازی تصاویر برش‌های گوناگون، روش‌های درونیابی سیگنال

مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اصلاح حرکت سر یکی از منابع مهم اعوجاج و نویز سیستماتیک در تصاویر تشدید مغناطیسی در هنگام تصویربرداری، حرکت سر است. این حرکت در زمان تصویربرداری باعث ایجاد اعوجاج و ناهماهنگی بین برش‌های تصاویر حجمی می‌گردد. که این اختلالات منجر به بی‌اعتبار شدن تصاویر حاصل می‌شود. الگوریتم‌های تطبیق به منظور از بین بردن اثر حرکت سر می‌گردد که طی آن با روش‌های جابجایی و چرخش، حرکات سر نسبتاً حذف شده و تصاویر اصلاح می‌گردند. برای نیل به این هدف، به طور معمول، از تصویر حجمی اول یا میانگین تصاویر حجمی به عنوان مرجع استفاده می‌شود و سایر تصاویر حجمی با آن انطباق پیدا می‌کند.

نرمال‌سازی همان گونه که گفته شد در صورت رزولوشن بالای مکانی ساختاری در تصاویر، امکان تطبیق تصاویر عملکردی سوژه به تصاویر ساختاری را فراهم می‌کند که این کیفیت را هم تطبیقی می‌نامند. از آنجا که هندسه‌ی مغز افراد مختلف است، ضروری است در همه‌ی سوژه‌ها نواحی مغزی به طور یکسان تعریف گردند؛ لذا جهت انطباق نقشه‌ی مغز افراد مختلف با اطلس تهیه شده واحد مغز، بایستی نرمال‌سازی صورت پذیرد. از این رو در کنار تطبیق تصاویر عملکردی، بایستی سائز تصاویر نیز نرمال شوند که این نرمال‌سازی دو حیطه مکانی و اندازه واکسل را پوشش می‌دهد.

بخش‌بندی در این مرحله حذف بخش‌های مرتبط با جمجمه، کاسه‌ی سر و اجزای صورت انجام می‌شود. که با این اقدام در پردازش بعدی، همه‌ی واکسل‌های مورد بررسی به نواحی مغزی مرتبط است.

فیلترکردن زمانی و هموارسازی مکانی فیلتر کردن زمانی جهت حذف سیگنال‌های مربوط به منابع غیر نوروینی و افزایش SNR انجام می‌شود. عوامل مزاحم و سایر آرتیفکت‌ها مانند آرتیفکت‌های مربوط به تنفس، ضربان قلب، پلک زدن چشم و یا دریافت دستگاه عکس‌برداری و عوامل ناخواسته‌ای که به نام نویز نامیده می‌شوند، در زمان تصویربرداری اعمال اثر می‌کنند. داده‌های تصویربرداری برای حذف فاکتورهای مزاحم بایستی فیلتر گردند. با عنوان مثال می‌توان با فیلتر کردن محتوای فرکانسی مربوط به فعالیت‌های عصبی در داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی حالت استراحت در بازه ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتز، تاثیر سایر فاکتورهای مخدوش کننده را کاهش داد. علاوه بر آن فیلترهای زمانی به منظور حذف آرتیفکت‌هایی با فرکانس مشخص، کاربرد دارد. اکثر فاکتورهای مزاحم در فرکانس‌های بالای ۰/۱ هرتز به نویز فرکانس بالا ارتباط داشته و در محدوده‌ی فرکانسی زیر ۰/۰۱ هرتز عوامل مزاحم به گرم شدن اسکنر و دریافت آن مرتبط می‌باشد. به طور کلی امکان هموارسازی فیلتر تصاویر عملکردی، با افزایش نسبت سیگنال به نویز توسط فیلترهای مکانی

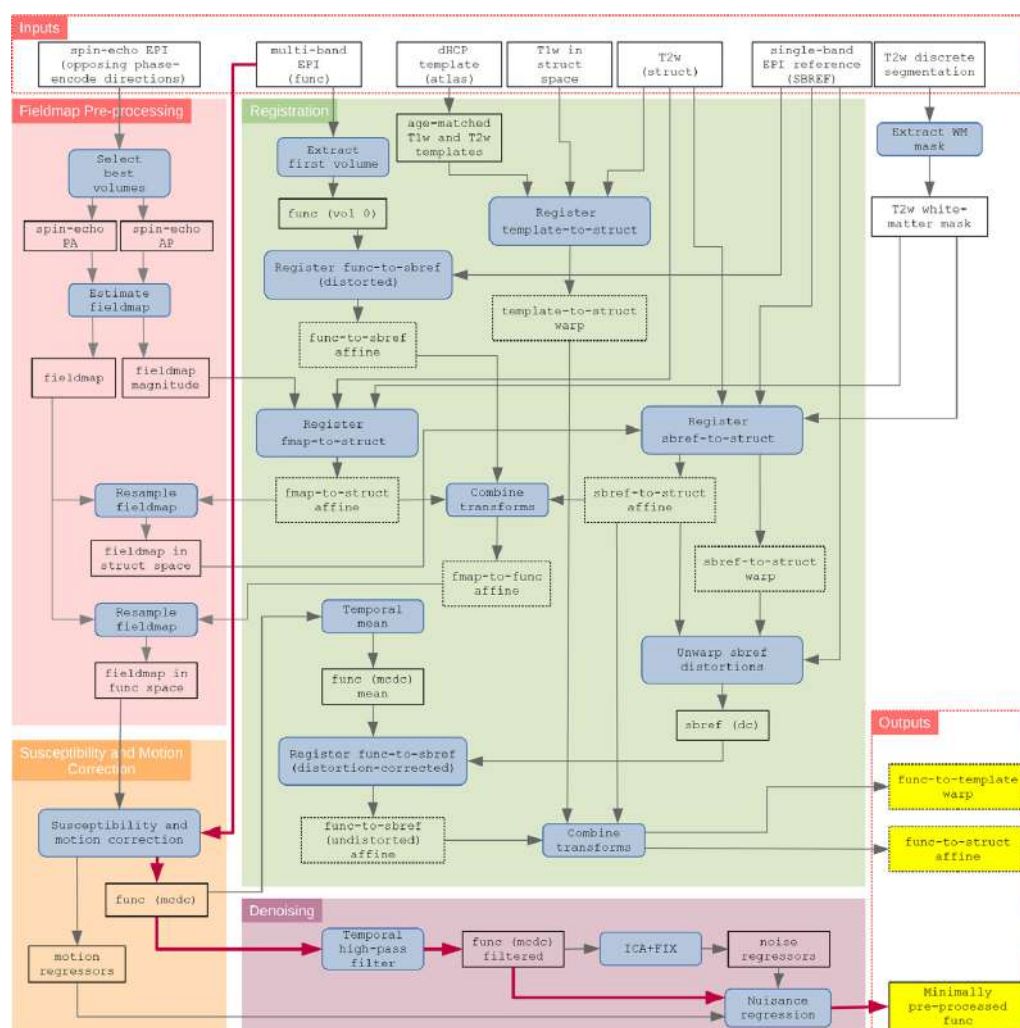
فراهم می‌شود. هموارسازی به وسیله یک منحنی گوسی و معیار FWHM (پهنای منحنی در نصف ارتفاع ماکزیمم)، در این مرحله صورت می‌گیرد. به طور معمول FWHM تا ۲ - ۳ برابر سایز واکسل‌های تصویر در نظر گرفته می‌شود که این عمل منجر به افزایش همبستگی در مناطق مجاور می‌شود.

تا اواخر سال ۲۰۲۰ هیچ خط‌لوله‌ای جهت پیش‌پردازش داده‌های rs-fMRI مغز نوزاد پذیرفته‌نشده و قابل اجرا نبوده است. مطالعات قبلی که در فصل گذشته مورد بررسی قرار گرفتند از جعبه‌ابزارهای آماده موجود مانند FSL و SPM که جهت پیش‌پردازش مغز بزرگسال ارائه شده‌اند برای انجام مراحل پیش‌پردازش شامل اصلاح زمانی برش، اصلاح حرکت سر، هموارسازی مکانی، حذف روند خطی زمانی، فیلتر زمان و رگرسیون سیگنال‌های اضافی استفاده کرده‌اند. تمام مراحل انجام شده و تنظیم پارامترها مشابه مراحل طی شده برای بزرگسالان انجام شده است.

پیش‌پردازش داده‌های rs-fMRI نوزاد نیاز به ملاحظات ویژه‌ای دارد. استفاده مستقیم از روش‌های ارائه شده و خطوط لوله پیش‌پردازش rs-fMRI مربوط به افراد بزرگسال، منجر به مدل‌سازی و ایجاد نتایج نادرستی می‌شود. مقالات منتشرشده‌ی متعددی به‌طور جداگانه در مورد تعدادی از مشکلات روش‌شناختی در خطوط لوله پیش‌پردازش، مانند حرکت سر، اعوجاج تصویر، نبود اطلس مخصوص سن، ملاحظات اخلاقی و غیره بحث کرده‌اند [۱۹۱، ۱۹۲].

خط لوله fMRI نوزادان dHCP [۷] با الهام از خطوط لوله پیش‌پردازش مینیمال HCP [۱۹۳] و خط لوله FSL-FEAT [۱۹۴] برای بزرگسالان ایجاد شد؛ اما هدف آن توجه ویژه به چالش‌های داده‌های نوزادان است. این چالش‌ها و راهکارهای آنها به طور کامل در کل مقاله آمده‌اند. هدف از این خط لوله تولید داده‌های rs-fMRI پیش‌پردازش شده مینیمال با کیفیت بالا جهت کمک به جامعه تصویربرداری عصبی است. انگیزه‌ی پیش‌پردازش مینیمال تضمین آن است که جامعه‌ی علمی در تحلیل بعدی روی داده‌ها (شامل پیش‌پردازش بیشتر) محدود نیست.

ورودی‌های این خط لوله شامل EPI عملکردی خام مولتی باند (func)، مرجع EPI تک باند (sbref) و EPI اسپین-اکو با جهت‌های رمزگذاری فاز مخالف و نیز خط لوله ساختاری dHCP پیش‌پردازش شده هستند: تصویر ساختاری $T2w$ تصحیح شده با سوگیری (struct)، تصویر $T1w$ تصحیح شده با سوگیری هم‌جهت با $T2w$ بود و بخش‌بندی گسسته $T2w$ انجام شد (dseg). خروجی اصلی تصویر عملکردی ۴ بعدی پیش‌پردازش شده است که حرکت و اعوجاج آن تصحیح می‌شود، فیلتر بالاگذر روی آن اعمال شده و نویزدایی می‌شود و به خروجی‌های ثانویه تبدیل می‌شوند تا مطابق با تصاویر عملکردی پیش‌پردازش شده با



شکل ۳.۳: تصویر شماتیک خط لوله پیش پردازش مینیمال داده‌های fMRI نوزاد [۷].

فضاهای ساختاری ($T2w$) و الگو (اطلس) باشد. خاطر نشان می‌گردد که در هر مرحله خط لوله ارزیابی و اصلاح انجام شده تا سطح بالای عملکرد و پایایی آن تضمین شود. این خط لوله شامل اعوجاج دینامیکی یکپارچه و تصحیح حرکت، رویکرد ثبت چند حالتی قدرتمند، نویزدایی مبتنی بر ICA ابتکاری و چارچوب کنترل کیفیت (QC) خودکار است. تصویر شماتیک خط لوله پیش پردازش مینیمال داده‌های fMRI در حالت استراحت مغز نوزاد در شکل ۳.۳ ارائه شده است. بخش‌های اصلی این خط لوله عبارتند از:

• پیش پردازش نقشه‌ی میدانی

پذیرفتاری میدان اعوجاج را برآورد کرده و آن را با داده‌های عملکردی مطابقت می‌دهد.

• تطابق

همه‌ی تصاویر را به فضای طبیعی تصویر ساختاری و فضای اطلس نوزادی مطابقت می‌دهد.

• پذیرفتاری و تصحیح حرکت

تصحیح حرکت برش به حجم و تصحیح اعوجاج پذیرفتاری دینامیکی را اجرا کرده و رگسورهای مزاحم حرکتی را برآورد می‌کند.

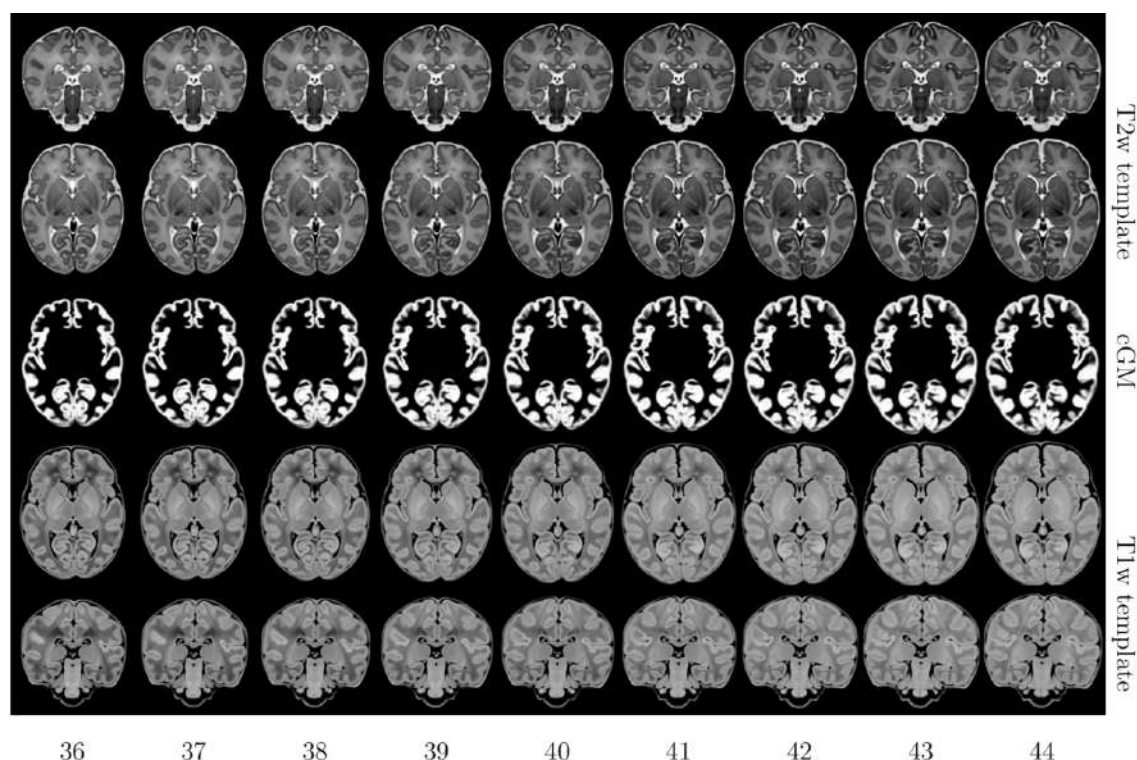
• نویزدایی

رگسورهای مزاحم آرتیفکت را برآورد کرده و آرتیفکت‌ها را از داده‌های عملکردی حذف می‌کند.

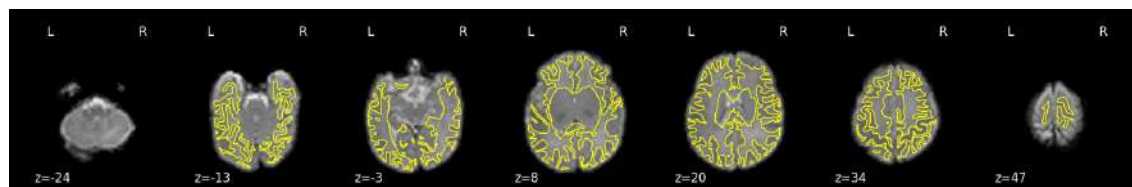
توالی EPI نسبت به ناهمگنی‌های میدانی ایجاد شده با تفاوت‌های مغناطیس پذیری در سر نوزاد حساس است. این سبب اعوجاج در تصویر مخصوصاً در واسطه‌های بافت در جهت رمزگذاری فاز (PE) می‌شود. اما اگر میدان خارج تشدید القا شده با پذیرفتاری مشخص شد، این اعوجاج‌ها قابل پیش‌بینی بوده و تصحیح می‌شوند. بدین منظور از FSL-TOPUP برای برآورد میدان خارج از تشدید القا شده با پذیرفتاری از EPI اسپین-اکو با جهت‌های رمزگذاری فاز متقابل استفاده کردیم و آن را به میدان جابجایی واکسل تبدیل کردیم تا اعوجاج‌های EPI تصحیح شود. ورودی TOPUP دو حجم EPI اسپین-اکو را برای هر جهت رمزگذاری فاز نشان می‌دهد. این حجم‌ها به دلیل جهت‌های مختلف PE دارای اعوجاج متفاوتی هستند؛ بنابراین TOPUP از یک فرآیند تکراری برای برآورد میدان خارج از تشدید استفاده می‌کند که اختلاف تصحیح شده با اعوجاج بین دو تصویر را به حداقل می‌رساند.

محتوای آب و میلین جسم سفید مغز همچنان در حال تکامل است که این سبب تغییر کنتراست $T1w$ و $T2w$ در مقایسه با اسکن‌های مغز انسان بزرگسال می‌شود. در مقایسه با $T1w$ که در گروه‌های بزرگسال متداول‌تر است، تاثیر این میلین‌دار شدن ناهمگن با استفاده از تصویر $T2w$ به عنوان فضای هدف ساختاری کم می‌شود؛ به همین منظور از تصویر $T2w$ به عنوان فضای ساختاری درون نمونه استفاده می‌شود. به علاوه، از تابع هزینه BBR برای ثبت درون نمونه‌ای استفاده می‌گردد که فقط شدت تصویر را در مرز GM/WM با کنتراست بالا نمونه‌گیری می‌کند تا گرادیان شدت ایجاد شود و مقاومت آن در برابر میلین‌دار شدن ناهمگن نسبت به توابع هزینه ثبت بیشتر است که به طور یکنواخت از کل تصویر نمونه‌گیری می‌کنند.

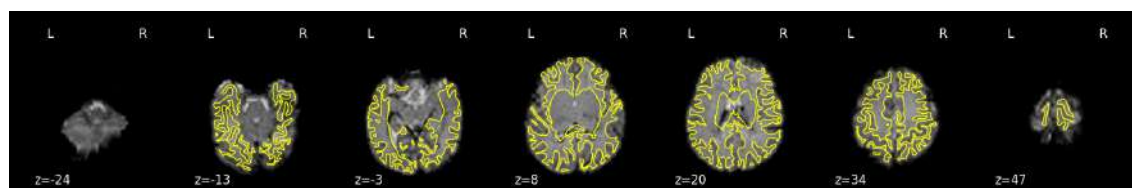
در دوره پیرازایشی، ابعاد مغز تا حد زیادی رشد می‌کند و چین و شکنج‌های آن تشکیل می‌شوند؛ بنابراین تعریف فضای الگوی متداول بدون سوگیری برای تحلیل‌های گروهی مهم خواهد بود. در نتیجه، میبایست از اطلس تکاملی استفاده کنیم که به این منظور از الگو تکاملی که در مطالعه [۸] با استفاده از داده‌های dhCP توسعه پیدا کرد، استفاده کردیم. الگو حجمی dhCP شامل الگوهای حجمی $T1w/T2w$ در هر هفته از ۲۸ تا ۴۴ هفتگی است.



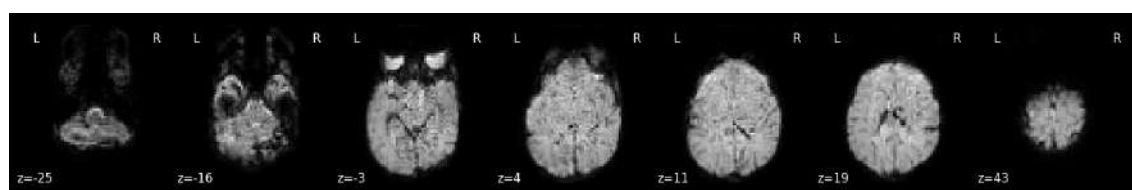
شکل ۴.۳: اطلس حجمی dhCP شامل الگوهای حجمی $T1w/T2w$ در هر هفته [۸]



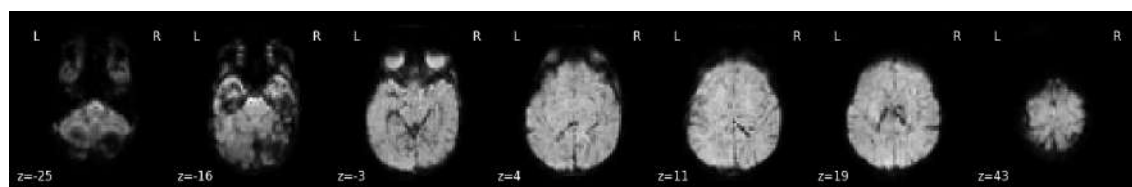
(آ) تطابق نقشه میدان به ساختاری



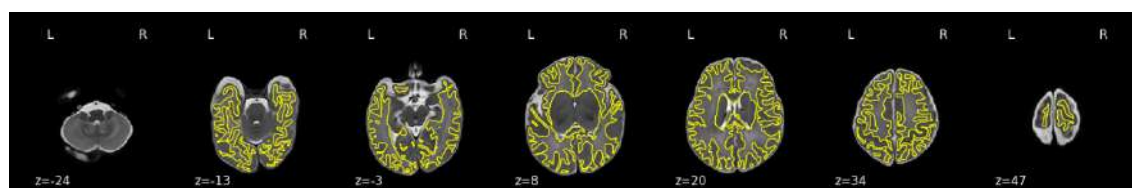
(ب) تطابق sbref به ساختاری



(ج) تطابق عملکردی به sbref (دارای اعوجاج)



(د) تطابق عملکردی به sbref (تصحیح اعوجاج)

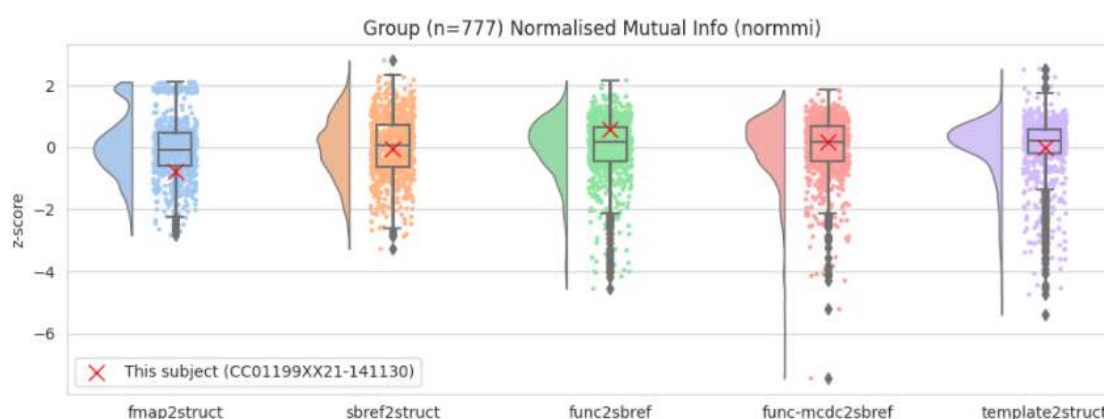


(ه) تطابق الگویی به ساختاری

شکل ۵.۳: نتیجه مرحله تطابق برای یکی از نمونه‌ها؛ برای دستیابی به فضاها ساختاری و الگویی ما پنج تطابق اولیه را اجرا کردیم.

ما از تبدیلات غیرخطی هفته به هفته استفاده کردیم که با استفاده از ثبت چند حالتی و ابرریخت (T_{1w}/T_{2w}) آن را تقویت کردیم. به همین منظور از ابزار ANTs-SyN در پکیج ANTs و زبان برنامه‌نویسی پایتون استفاده شد که نتیجه مرحله تطابق برای یکی از نمونه‌ها در شکل ۵.۳ نمایش داده شده است. برای دستیابی به فضاهای ساختاری و الگویی ما پنج تطابق اولیه را اجرا کردیم: (آ) نقشه میدان به ساختاری، (ب) sbref به ساختاری، (ج) کارکردی به sbref (دارای اعوجاج)، (د) کارکردی به sbref (تصحیح اعوجاج) و (ه) الگویی به ساختاری. در شرایطی که سن نمونه خارج از محدوده پوشش داده شده در اطلس بود، از نزدیکترین سن الگویی در اطلس استفاده شد. از این پنج ثبت اولیه، انواعی از هم‌ترازی‌های ترکیبی محاسبه می‌شوند، که مهم‌ترین موارد آنها عبارتند از: (۱) نقشه میدان به کارکردی، (۲) کارکردی به ساختاری (بدون اعوجاج) و (۳) کارکردی به الگویی (بدون اعوجاج).

کیفیت انجام تطابق روی مجموعه داده برای هر یک از تطبیق‌های اولیه با ارزیابی تشابه تصویر منبع (متحرک، نمونه‌گیری مجدد در فضای مرجع) و تصویر مرجع (ثابت) ارزیابی شد و از اطلاعات متقابل نرمال شده (NMI) به عنوان معیار تشابه استفاده شد (شکل ۶.۳).

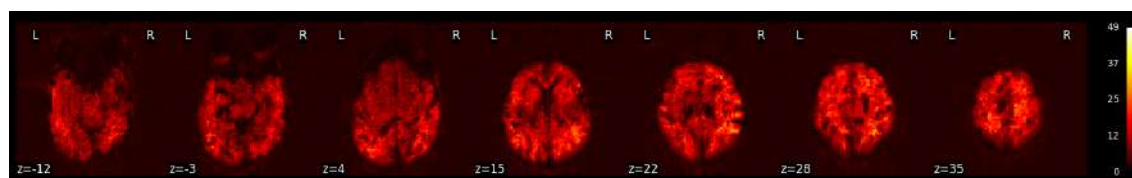


شکل ۶.۳: توزیع اطلاعات متقابل نرمال شده با امتیاز z بین تصویر منبع و تصویر مرجع (هر دو در فضای مرجع)

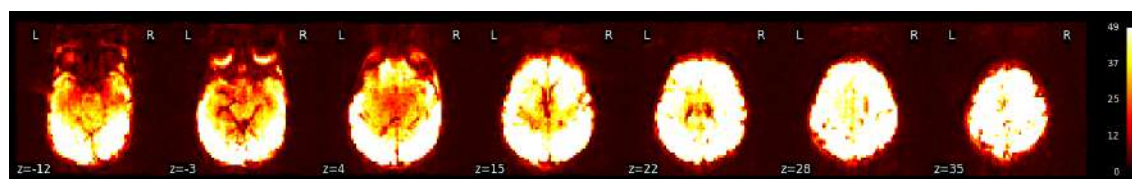
تحلیل‌های rs-fMRI نسبت به حرکت سر نمونه حساس هستند؛ حرکت سر می‌تواند آرتیفکت‌های مختلفی را در تصویربرداری به وجود آورد که بسیاری از آنها معمولاً در پیش‌پردازش متداول بزرگسالان تصحیح نمی‌شوند که می‌توان به (۱) عدم هم‌ترازی حجم و مقطع (۲) اعوجاج پذیرفتاری به دلیل حرکت و (۳) آرتیفکت‌های تاریخیچه اسپین اشاره کرد. از یک رویکرد اولیه برای تصحیح آرتیفکت‌ها استفاده کردیم

که با اصلاح آرتیفکت حرکتی در ترکیب با نویزدایی مبتنی بر ICA، امکان کاهش اثرات حرکت را بدون حذف هر نمونه یا نقاط زمانی می‌دهد. در این مرحله تصحیح حرکت و اعوجاج (MCDC) با استفاده از ابزار FSL-EDDY انجام شد. انگیزه استفاده از EDDY در داده‌های fMRI آن است که می‌تواند آرتیفکت‌های حرکتی درون حجمی و آرتیفکت‌های مرتبط با پذیرفتاری القا شده با تغییرات میدان خارج از تشدید (آرتیفکت پذیرفتاری با حرکت) را تصحیح کند.

حتی بعد از تصحیح اعوجاج پذیرفتاری و حرکتی، همچنان آرتیفکت‌های مرتبط با حرکت باقیمانده وجود دارد (مثلاً به دلیل اثرات تاریخچه اسپین) که باید با آنها سر و کار داشت. تعدادی آرتیفکت نویز ساختاری دیگر نیز وجود دارد که با حرکت سر مرتبط نیست و باید به آن توجه شود. بنابراین، ما یک روند نویزدایی را بر اساس تحلیل مولفه مستقل فضایی (sICA) اجرا کردیم تا این آرتیفکت‌های نویز سازماندهی شده حذف شوند. sICA یک ابزار قدرتمند برای جداسازی نویز سازماندهی شده از سیگنال عصبی بوده و به طور گسترده از آن برای نویزدایی fMRI در بزرگسالان و نوزادان استفاده می‌شود و ارزش استفاده از آن در پروژه‌های کانکتوم شامل پروژه‌ی کانکتوم انسانی بزرگسال و بانک زیستی انگلستان به اثبات رسیده است. sICA با استفاده از FSL-MELODIC انجام شد. ابعاد sICA به صورت خودکار با استفاده از برآورد ابعادی بیزی MELODIC تنظیم شد.



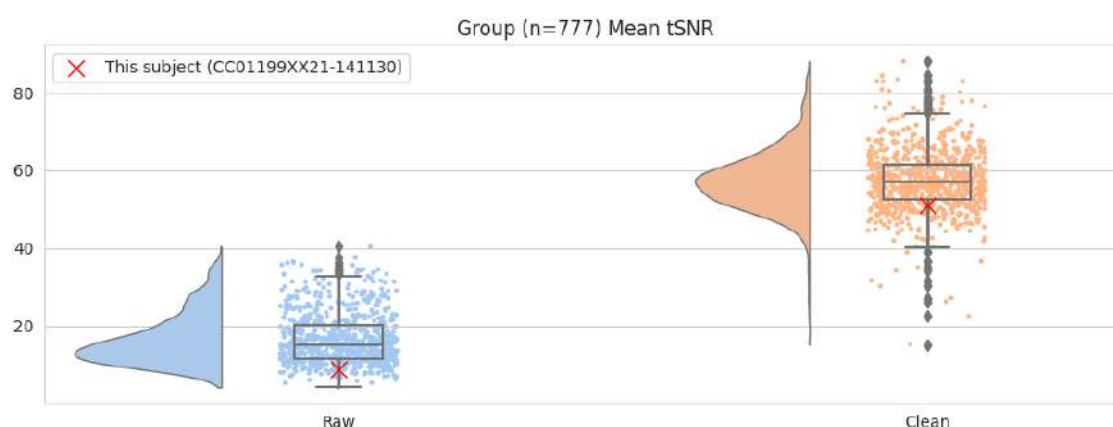
شکل ۷.۳ (آ) tSNR خام قبل از نویزدایی



شکل ۷.۳ (ب) tSNR بعد از نویزدایی

شکل ۷.۳: tSNR خام قبل از نویزدایی و بعد از نویزدایی برای نمونه CC۰۱۱۹۹XX۲۱ در جلسه ۱۴۱۱۳۰ با سن ۴۰/۱۴ هفته

در ادامه مولفه‌های مستقل آرتیفکتی (IC) به صورت خودکار با استفاده از Xnoiseifier مبتنی بر ICA-FMRIB (FIX) شناسایی شد که از یک طبقه‌بندی کننده یادگیری ماشین تجمعی برای برچسب گذاری IC به عنوان آرتیفکت یا سیگنال ارگو استفاده می‌کند. دسته‌بند FIX با داده‌های sICA که قبلاً توسط متخصصین به صورت دستی برچسب‌گذاری شده بود با الگوی آموزش «حذف یک مورد» (LOO) آموزش داده شد؛ نرخ مثبت صحیح (TPR) میانه LOO برابر ۱۰۰ درصد بود و نرخ منفی صحیح (TNR) میانه برابر ۹۶ درصد بود که نشان‌دهنده این است که مولفه‌های نامعین به عنوان سیگنال برچسب‌گذاری شدند. در نهایت با استفاده از MELODIC/FIX روی مجموعه داده، IC های نویز FIX و پارامترهای حرکتی به طور همزمان از سری‌های زمانی عملکردی تصحیح شده و اعوجاج و حرکت رگرسیون‌گیری و تصحیح شدند. پس از نویززدایی FIX، tSNR، به نحو اساسی و معنادار در کل مغز بهبود پیدا کرد و بیشترین بهبود در نواحی قشری مشاهده شد.



شکل ۸.۳: میانگین tSNR تمام نمونه‌ها قبل و بعد از نویززدایی و مشخص نمودن نمونه CC01199XX21 در جلسه ۱۴۱۱۳۰ با سن ۴۰/۱۴ هفته

این نتایج نشان می‌دهند که ترکیب حرکت و تصحیح اعوجاج با نویززدایی مبتنی بر ICA+FIX می‌تواند به نحو اساسی سبب بهبود SNR با حذف تغییرات نویز از داده‌ها شود، در حالی که به طور همزمان سیگنال را حفظ کرده و در نهایت نتایج خروجی را بهبود می‌بخشد.

در مطالعاتی که در خصوص پیش‌پردازش داده‌های عملکردی در حالت استراحت و تحلیل اتصالات عملکردی مبتنی بر گره منتشر شده‌است، توصیه شده که علاوه بر مراحل پیش‌پردازش مینیمال ذکر شده در خط لوله فوق، قبل استخراج گراف عملکردی و تعریف گره‌ها و یال‌ها لازم است پیش‌پردازش‌های دیگری

روی داده‌ها انجام شود. همان‌طور که اشاره شد انگیزه‌ی پیش‌پردازش مینیمال تضمین آن است که جامعه‌ی علمی در انتخاب روش تحلیل داده‌ها و انجام مراحل پیش‌پردازش بیشتر محدود نیست. فرکانس نوسانات BOLD مورد نظر در این پژوهش با توجه به استفاده از داده‌های مربوط به نوزادان، بین ۰/۰۹ تا ۰/۰۸ هرتز است؛ بنابراین در این بازه فرکانسی از یک فیلتر میان‌گذر استفاده شد و سری زمانی مربوط به همه‌ی واکسل‌ها فیلتر شدند. علاوه بر آن، جهت افزایش نسبت سیگنال به نویز تصاویر با استفاده از فیلتری مکانی هموارسازی شدند. بدین منظور تصاویر در نهایت با کرنل گوسی با FWHM برابر ۳ میلی‌متر همان‌طور که در [۱۹۵] پیشنهاد شد، هموارسازی شدند که این عمل سبب افزایش همبستگی در واکسل‌های مجاور شد.

۲.۴.۳ استخراج شبکه عملکردی

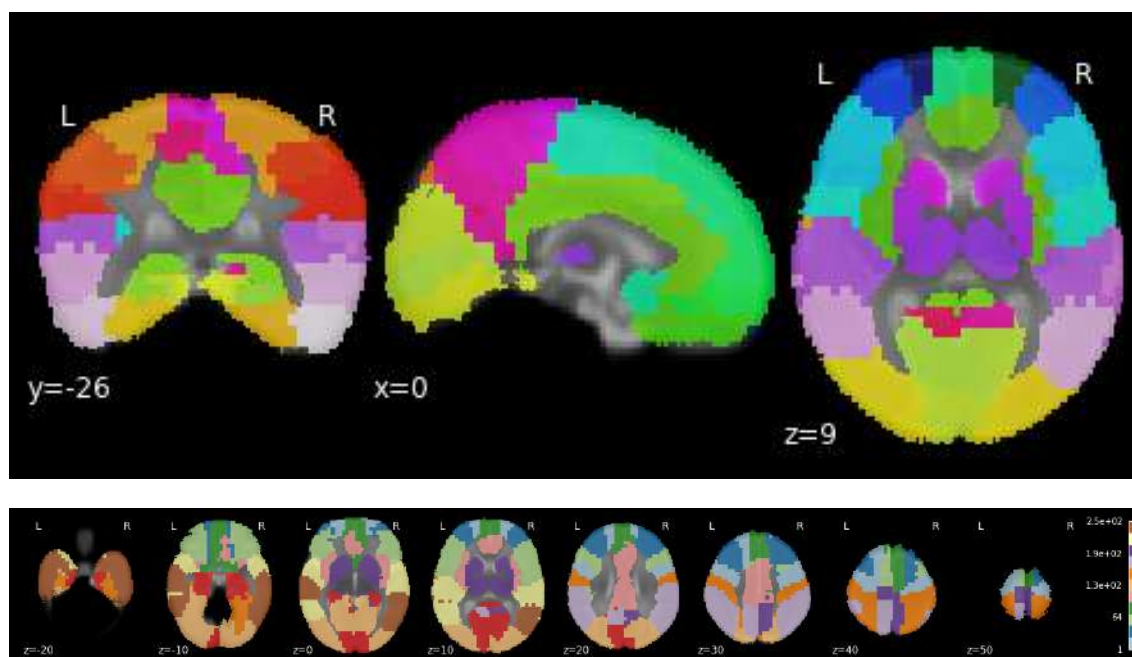
بعد از اتمام مراحل پیش‌پردازش، استخراج شبکه عملکردی از داده‌های تصاویر تشدید مغناطیسی عملکردی انجام می‌گیرد. در فصل قبل روش‌های مبتنی بر گره و اتصالات مربوط به آن بطور کامل شرح داده شد. در این قسمت به ملاحظات ویژه در استخراج این شبکه جهت آنالیزهای بعدی پرداخته می‌شود. سوال اول پژوهش حاضر، بر هدف مدل‌سازی شبکه عملکردی مغز در حال تکامل و تحلیل روند رشد و تغییرات تکاملی تاکید دارد، همانگونه که در فصل دوم بیان شد در روش‌های مبتنی بر گره، بازسازی شبکه‌ی مغز با استفاده از نمایش گرافی یا ماتریس اتصالات مهم‌ترین اقدام می‌باشد. انتخاب گره‌ها و یال‌ها نخستین قدم در توصیف گرافی شبکه‌ی مغز می‌باشد. که این انتخاب می‌تواند تحت تاثیر بخش‌بندی برای تعریف گره و نحوه تعیین اتصالات یا یال‌ها قرار گرفته و دستخوش تغییر شود. گزینش گره‌ها و یال‌ها از آنچنان اهمیتی برخوردار است که با تغییر تعداد گره‌ها و یال‌ها نه فقط منجر به تغییر توپولوژی شبکه می‌شود بلکه حتی قادر است موجب دگرگونی ویژگی‌ها و معیارهای شبکه شود که نقش مهم و تعیین‌کننده‌ای در مقایسه نمونه‌ها و یا گروه‌ها دارد که در ادامه به معرفی آن‌ها خواهیم پرداخت. با این تفاسیر در گزینش گره‌ها، نکات زیر باید مد نظر قرار گیرد: نکته اول آنکه بایستی نواحی مغزی یک افراز از حجم سر باشد. به این مفهوم که نباید در نواحی همپوشانی وجود داشته باشد. مضاف بر این با توجه به این که امکان نادیده گرفتن سیگنال به دست آمده از قسمتی از قشر مغز را نداریم پس باید تمام مناطق قشر مغز در نواحی واقع شوند. به‌منظور بررسی مقایسه‌ای شبکه‌های مغز توجه به این نکته حائز اهمیت است که هر گره از گراف نماینده‌ی یک ناحیه از قشر مغز می‌باشد. پس در مقام مقایسه در سطح یال‌ها و معیارهای گراف، فقط گره‌های شبکه که به طور یکسان تعریف شده‌اند قابل مقایسه هستند. به‌منظور تعریف گره از دو رویکرد اصلی تعریف گره مبتنی بر اطلس و مبتنی بر داده استفاده می‌شود. در

تحقیقات گذشته، گره‌های مبتنی بر اطلس با بهره جستن از داده‌های ساختاری و یا داده‌های عملکردی به منظور ارائه‌ی اطلس‌های ساختاری یا آناتومیکال و اطلس‌های عملکردی حاصل می‌شوند. اساس این رویکرد استفاده از بخش‌بندی نواحی مغزی است که تعریف گره‌های شبکه بر مبنای بخش‌بندی اطلس صورت می‌گیرد. برای تعریف مبتنی بر داده معمولاً از مجموعه داده مورد استفاده برای تحلیل در مرحله بعدی جهت تقسیم‌بندی و تعیین مرزهای گره استفاده می‌شود؛ به بیانی دیگر تعیین گره‌های شبکه بر اساس داده‌ها انجام می‌شود که چنین مرزبندی و تعریف گره در استفاده از مجموعه داده‌های دیگر امکان پذیر نیست. مثلاً در زمان استفاده از خوشه‌بندی، هر گره معادل یک خوشه در نظر گرفته می‌شود.

در مطالعات مرتبط پیشین جهت بخش‌بندی مغز، نواحی بخش‌بندی شده در اطلس ساختاری AAL نوزادان برای تعریف گره‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. به همین دلیل متعاقب انجام مرحله تطبیق، مطابقت داده‌های عملکردی بر روی اطلس صورت پذیرفته و نواحی مورد نظر و گره‌ها بر اساس بخش‌بندی اطلس مشخص شدند. به منظور استخراج گره‌های شبکه عملکردی، استفاده از اطلس ساختاری یا آناتومیکال با در نظر گرفتن اهمیت مرزهای عملکردی پیشنهاد نمی‌گردد. گره‌های تعریف شده بر مبنای اطلس‌های آناتومیکال قادر به انعکاس دقیق مرزهای عملکردی به دلایل زیر نیستند: (۱) قدیمی بودن روش‌های مورد استفاده، (۲) ایجاد بر مبنای تعداد کم نمونه و (۳) عملکردهای متفاوت نواحی همگن ساختاری. به همین دلیل استفاده از اطلس‌های عملکردی یا روش‌های مبتنی بر داده برای استخراج گره‌های عملکردی پیشنهاد می‌شود. در این قسمت به بررسی مزایا و معایب این دو روش می‌پردازیم.

در زمان استفاده از اطلس ساختاری یا عملکردی، از قبل به تعداد نواحی و گره‌ها اشراف کامل داریم؛ برای مثال مغز نوزادان در اطلس آناتومیکال AAL مشتمل بر ۹۰ ناحیه است. حال آنکه تعداد گره‌ها در روش مبتنی بر داده معین نیست و بر اساس روش مورد استفاده و فرضیه‌های مدل اقدام به تعریف نواحی مختلف می‌کنند. در حال حاضر این پرسش پیش روی ماست که کدام روش را برای تعیین گره‌ها مورد استفاده قرار دهیم؟ در پاسخ به این پرسش نیاز داریم سوال پژوهشی و صورت مسئله را مورد توجه قرار دهیم. چنانچه برای تحلیل داده‌ها اطلس مناسبی در دسترس باشد منطق حکم می‌کند به دلیل امکان مقایسه نمودن با نتایج مطالعات پیشین و تفسیر بهتر یافته‌ها از آن اطلس استفاده شود. ولی در صورت موجود نبودن اطلس استاندارد منطبق با داده‌ها، ناچار به استفاده از روش‌های مبتنی بر داده که نیازمند اطلاعات آناتومی عصبی نسبتاً بالایی دارد، می‌باشیم. بر همین اساس با عنایت به وجود اطلس عملکردی مناسب جهت بخش‌بندی مغز نوزاد که در مطالعه [۱۹۶] ارائه شده، تصمیم به استفاده از این اطلس عملکردی گرفتیم. به اختصار می‌توان گفت که

در این مطالعه در نوزادان، کودکان یک و دو ساله با لحاظ نمودن مرزبندی آناتومیکال، بمنظور خوشه‌بندی و بخش‌بندی همگن عملکردی مغز از روشی مبتنی بر اتصالات عملکردی استفاده شد. برای حصول این هدف، رویکرد برش نرمال (NCUT) اصلاح شده و معیار توقف مبتنی بر شباهت در طول فرآیندی تکراری برای تعیین تعداد واحدهای عملکردی در هر ناحیه AAL در گره‌های سنی مختلف مورد استفاده قرار گرفت و روش برش نرمال تکرار شونده هیبریدی (HI-NCUT) توصیه گردید. بخش‌بندی توصیه شده در قالب یک فضای مختصات مشترک ایفای نقش نموده که منجر به تسهیل مقایسه میان پژوهش‌های مختلف می‌گردد. امتیاز ویژه استفاده از مرزبندی AAL را می‌توان به سهولت مرتبط کردن هر واحد عملکردی با بخشی از اطلس AAL نسبت داد که موجب گستردگی و تعدد استفاده از آن در مطالعات مختلف شده است. علاوه بر آن در مقام مقایسه با سایر تقسیم‌بندی‌های عملکردی مغزی، سطح همگنی عملکردی بالاتری را از خود نشان داده است.



شکل ۹.۳: بخش‌بندی داده‌ها و تعریف گره‌ها پس از انجام عمل تطبیق با اطلس UNC

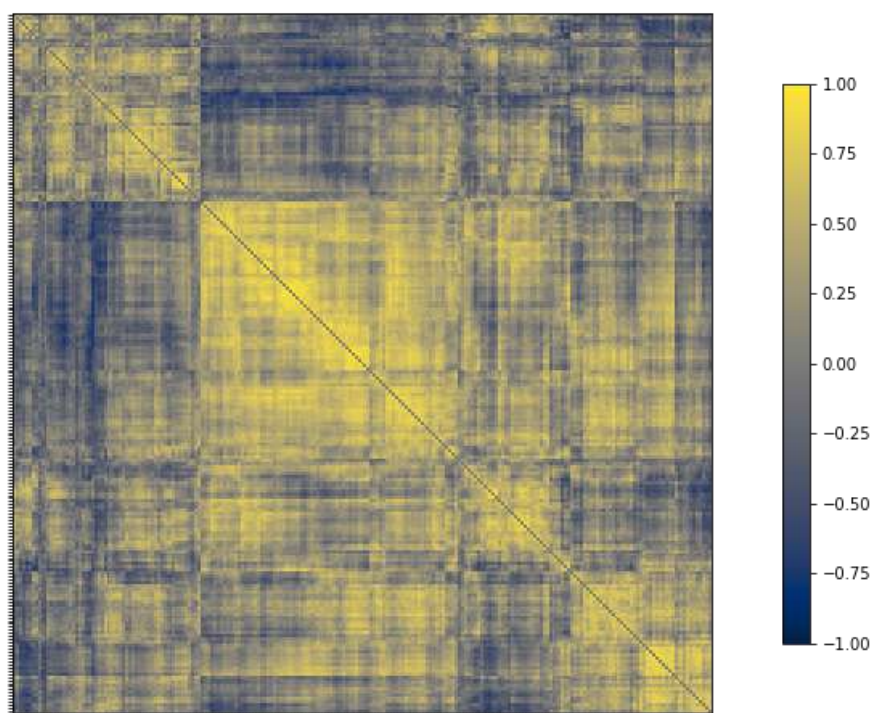
با عنایت به توضیحات پیش گفت، در پژوهش حاضر بمنظور بخش‌بندی و تعریف گره‌های شبکه عملکردی، اطلس عملکردی UNC مخصوص مغز نوزادان را مورد استفاده قرار دادیم. در مجموع با انجام عمل تطبیق داده‌ها و اطلس ۲۲۳ ناحیه مطابق شکل ۹.۳ حاصل شد. قدم بعدی متعاقب تعریف گره‌ها در روش تحلیل مبتنی بر گره، استخراج سری‌های زمانی به عنوان نماینده برای تمامی گره‌ها می‌باشد؛ که برای

نیل به این هدف اقدام به محاسبه میانگین سری زمانی همه‌ی واکسل‌های درون هر گره کردیم. لازم به ذکر است که در ادامه سری‌های زمانی استخراج شده از هر ناحیه را به عنوان نماینده در نظر گرفته و از آن‌ها برای تعریف یال‌های گراف استفاده می‌کنیم.

به منظور سنجش میزان ارتباط دو متغیر، ابزاری آماری با عنوان ضریب همبستگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. انواع متفاوتی از ضریب همبستگی در آمار وجود دارد که در پژوهش حاضر ضریب همبستگی پیرسون استفاده می‌شود. برای اندازه‌گیری میزان همبستگی خطی دو متغیر تصادفی، ضریب همبستگی پیرسون استفاده می‌شود که معادل کوواریانس آن دو متغیر تقسیم بر انحراف معیار آن‌ها است. این ضریب مقادیر -1 تا 1 را به خود اختصاص می‌دهد که مقدار یک به مفهوم همبستگی مثبت کامل، صفر نشانگر فقدان همبستگی و -1 نماینده همبستگی منفی کامل می‌باشد. در علم آمار این ضریب که توسط کارل پیرسون بر اساس ایده‌ی اولیه‌ی فرانسیس گالتون تدوین شد و در تحلیل اتصالات عملکردی کاربرد زیادی دارد. برای محاسبه‌ی ضریب همبستگی بین سری‌های زمانی نماینده‌ی گره‌ها که در قسمت قبل محاسبه شدند و تعیین وزن یال‌های شبکه از آن مطابق رابطه زیر استفاده می‌شود [۵۲]:

$$r_{ij} = \frac{\sum_{t=1}^n ([X_i(t) - \bar{X}_i] \cdot [X_j(t) - \bar{X}_j])}{\sqrt{\sum_{t=1}^n [X_i(t) - \bar{X}_i]^2} \cdot \sqrt{\sum_{t=1}^n [X_j(t) - \bar{X}_j]^2}} \quad (۱۰.۳)$$

که در آن، n تعداد تصاویر حجم کامل از سر (TR یا تعداد نقاط زمانی)، $X_i(t)$ و $X_j(t)$ سیگنال‌های ناحیه i و ناحیه j در نقطه زمانی t و $\bar{X}_i$ و $\bar{X}_j$ نمایانگر میانگین سیگنال‌ها در هر کدام از ناحیه‌ها می‌باشند. پس از محاسبه این مقادیر برای هر کدام از نواحی یا گره‌ها با فرض داشتن m گره، ماتریس اتصالات عملکردی $m \times m$ حاصل می‌شود. اقدامات انجام شده به این صورت است که ابتدا سری‌های زمانی ۲۲۳ ناحیه در مغز استخراج گردید. سپس با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، یال‌های شبکه‌ی مغز به صورت اتصال عملکردی همه‌ی جفت نواحی معرفی شدند و ماتریس اتصالات عملکردی حاصل شد. از آنجا که ماتریس اتصالات عملکردی، چگال، دارای وزن و غیرجهت‌دار هستند؛ ضرورت دارد قبل از تجزیه و تحلیل توسط آستانه‌گذاری جهت محاسبه معیارهای سراسری و محلی به ماتریس مجاورت تبدیل شود. شکل ۱۰.۳ ماتریس اتصالات عملکردی حاصل را برای یکی از نمونه‌ها نشان می‌دهد.



شکل ۱۰.۳: ماتریس اتصالات عملکردی حاصل از داده پیش‌پردازش شده fMRI یکی از نمونه‌ها

۳.۴.۳ محاسبه معیارها و تحلیل آماری نتایج

به منظور اطمینان از عدم سوگیری نتیجه توسط یک آستانه واحد، ما از دو رویکرد آستانه‌گذاری رایج در مطالعات علوم اعصاب شبکه‌ای استفاده کردیم. بنابراین ماتریس‌های اتصالات عملکردی مربوط به نمونه‌ها که در بخش قبلی ایجاد شدند با دو روش مبتنی بر چگالی و آستانه‌مطلق آستانه‌گذاری شده و ماتریس مجاورت نمونه‌ها ایجاد شدند. با استفاده از روش مبتنی بر چگالی از ۱۰٪ تا ۵۰٪ با گام ۱۰٪، پنج ماتریس مجاورت برای هر نمونه حاصل شد. علاوه بر آن با استفاده از آستانه‌گذاری مطلق اتصالات منفی حذف شده و مقادیر به صفر تبدیل شدند و فقط اتصالات مثبت حفظ شد. بنابراین برای هر نمونه شش ماتریس مجاورت بدست آمد. در ادامه جهت یافتن مشخصه‌های شبکه عملکردی مغز نوزادان، معیارهای کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب باشگاه ثروتمندان، ماژولاریتی، میانگین طول مسیر، ضریب خوشه‌بندی و جهان‌کوچکی در تمام شش آستانه و برای همه‌ی نمونه‌ها محاسبه شدند. در مرحله بعد جهت تعیین تغییرات مرتبط با روند رشد و تکامل از مدل رگرسیونی GLM استفاده کردیم. بدین ترتیب از رگرسیون خطی چندگانه و متغیرهای سن، وزن،

جنسیت و نمره رادیولوژی (RS) استفاده کردیم و مدل‌های GLM به شرح زیر تعیین شدند:

$$Y_1 = \beta_0 + \beta_1 \times age + \beta_2 \times weight + \beta_3 \times sex + \beta_4 \times RS \quad (11.3)$$

$$Y_2 = \beta_0 + \beta_1 \times age + \beta_2 \times age^2 + \beta_3 \times weight + \beta_4 \times sex + \beta_5 \times RS \quad (12.3)$$

برای بررسی روند رشد و تکامل طبیعی و غیر معمول مرتبط با نمره رادیولوژی، از مدل GLM دیگری مطابق معادله زیر استفاده شد که متغیرهای سن، وزن، جنسیت و نمره رادیولوژی و تعامل آن با سن ارزیابی گردید.

$$Y_3 = \beta_0 + \beta_1 \times age + \beta_2 \times age^2 + \beta_3 \times weight + \beta_4 \times RS + \beta_5 \times RS \times age \quad (13.3)$$

ملاحظه شد که توپولوژی شبکه عملکردی مغز به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) با سن در طول دوره رشد و تکامل همبستگی دارد. شکل‌های ۱۱.۳، ۱۲.۳، ۱۳.۳، ۱۴.۳، ۱۵.۳ شاخص‌ها و معیارهای کلیدی شبکه مغز نوزاد را از ۳۱ تا ۴۵ هفتگی نشان می‌دهد. ارتباط مثبت معنی‌داری بین سن و کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب خوشه‌بندی و جهان‌کوچکی ملاحظه شد و همچنین ارتباط منفی معنی‌داری بین سن و ماژولاریتی و میانگین طول مسیر یافت شد. درحالی که ضریب باشگاه ثروتمندان ارتباط مثبت درجه دوم را نشان داد.

علاوه بر آن، ما اختلاف RS معنی‌داری ($P < 0.05$) را در کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب باشگاه ثروتمندان و ضریب خوشه‌بندی پیدا کردیم که نمونه‌های با تکامل طبیعی مقادیر قابل توجه و بالاتری در مقایسه با نمونه‌های با تکامل غیر معمول نشان دادند. به علاوه نتایج اختلاف RS معنی‌داری ($P < 0.05$) را در میانگین طول مسیر نشان داد که مقدار آن برای افراد با تکامل غیر معمول از موارد طبیعی بالاتر بود. اما تفاوت RS معنی‌داری در ماژولاریتی در هر دو گروه وجود نداشت.

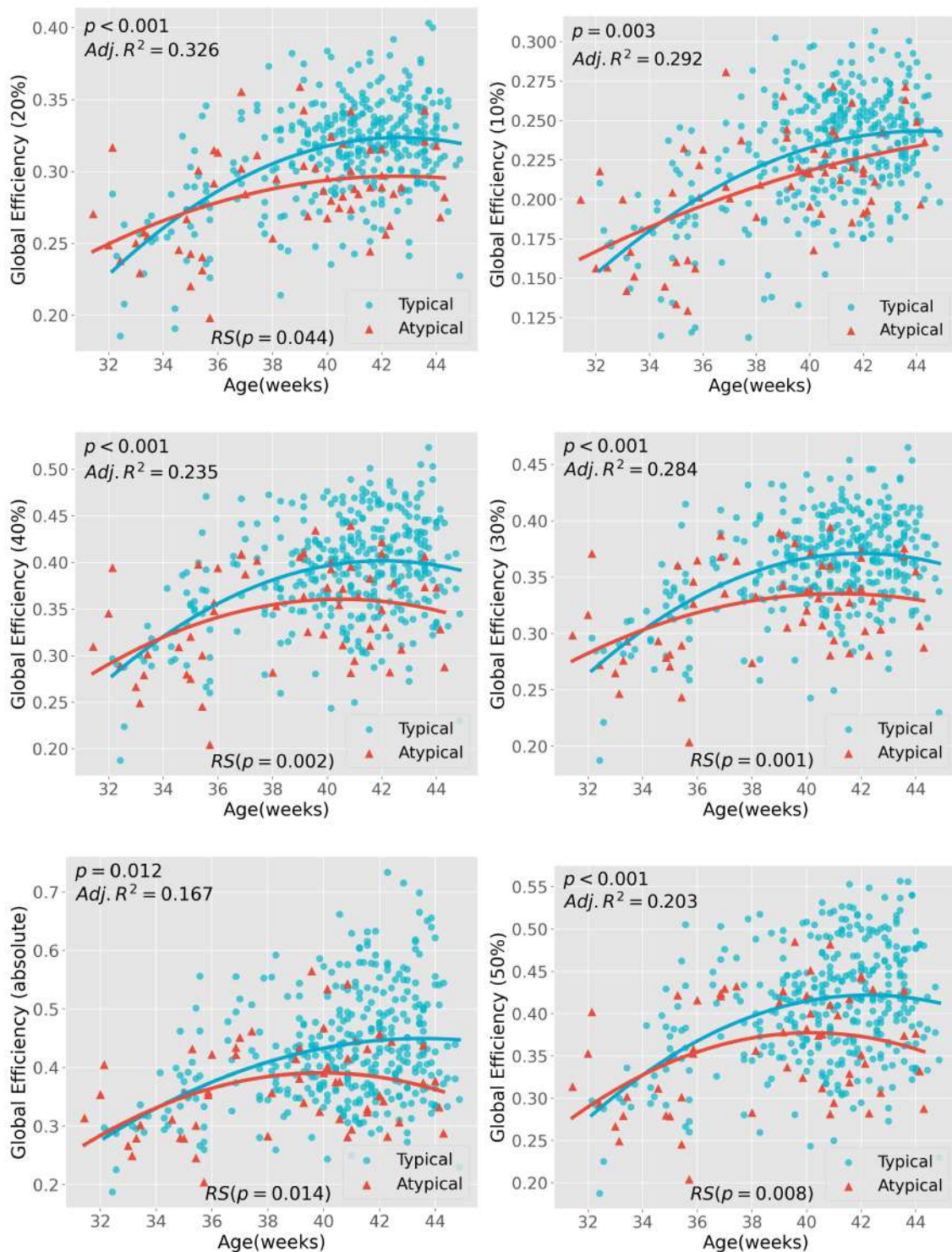
نتایج همچنین اختلاف معنی‌داری ($P < 0.05$) را بین وزن نمونه‌ها و کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب باشگاه ثروتمندان، میانگین طول مسیر و ضریب خوشه‌بندی نشان داد. با این حال تفاوت معنی‌داری در جنسیت نمونه‌ها مشاهده نشد.

با استفاده از مرکزیت درجه، به عنوان معیاری که نشان‌دهنده گره‌های با بیشترین اتصال هستند، هاب‌های

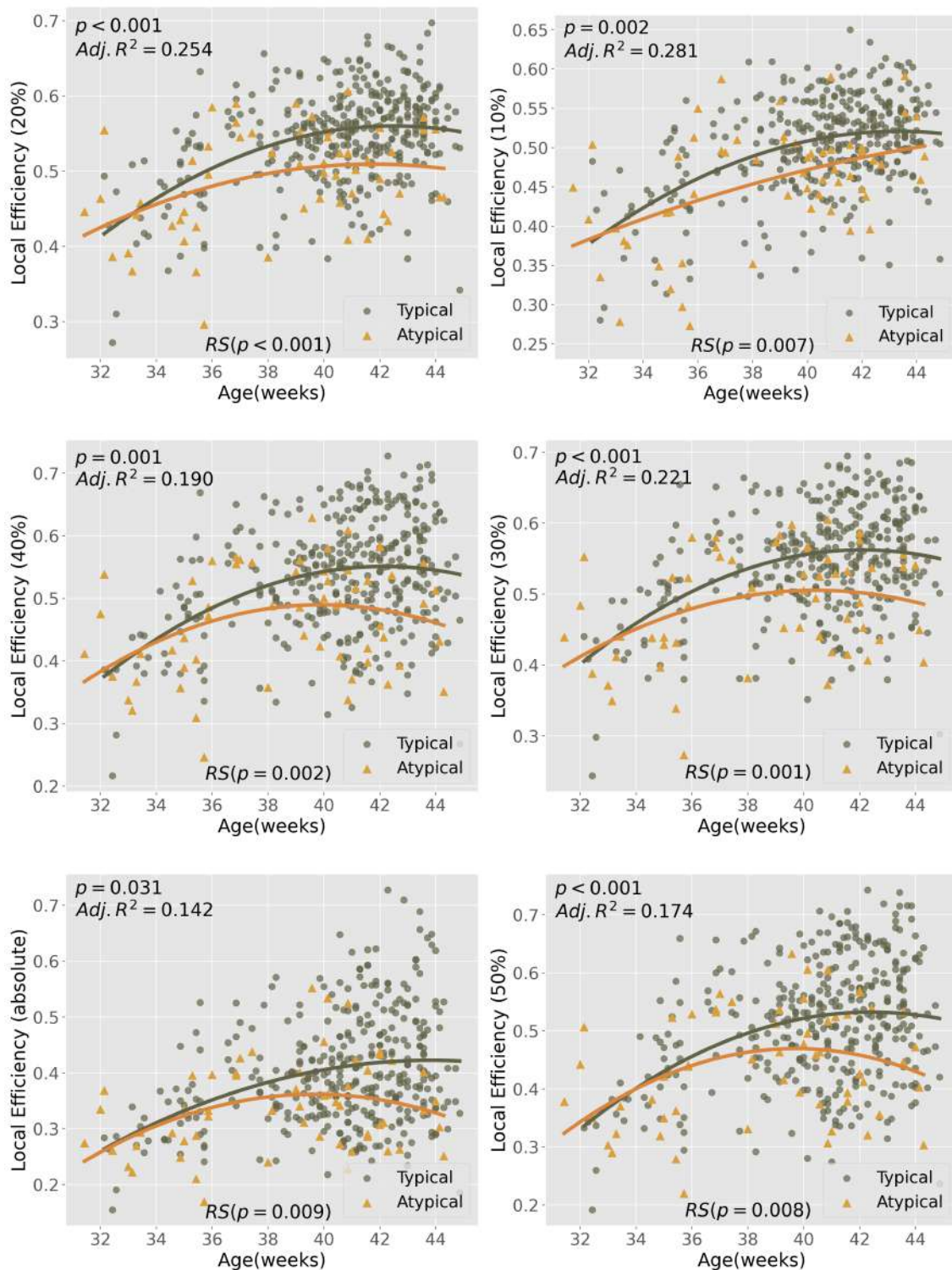
عملکردی را در تمامی نمونه‌ها شناسایی کردیم و دریافتیم که هاب‌های مغز نوزاد عمدتاً در نواحی MFG، PreCG-L، SFGmed، ACG-R، MCG، PCUN-R و MTG قرار دارند (جدول ۱.۳). همچنین در نواحی هاب به دلیل اتصالات متراکم‌تر بین این نواحی، ساختار باشگاه ثروتمندان مشاهده شد. با توجه به این نتایج ملاحظه شد که ضریب باشگاه ثروتمندان ($P < 0.05$) در دوران نوزادی (از ۳۱ تا ۴۵ هفتگی) ابتدا کاهش و سپس افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، اختلاف RS معنی‌داری ($P < 0.05$) بین ضریب باشگاه ثروتمندان در تکامل طبیعی و غیر معمول یافت شد.

جدول ۱.۳: نواحی هاب و اندیس و نام اختصاری مربوطه در اطلس UNC-CEDARS

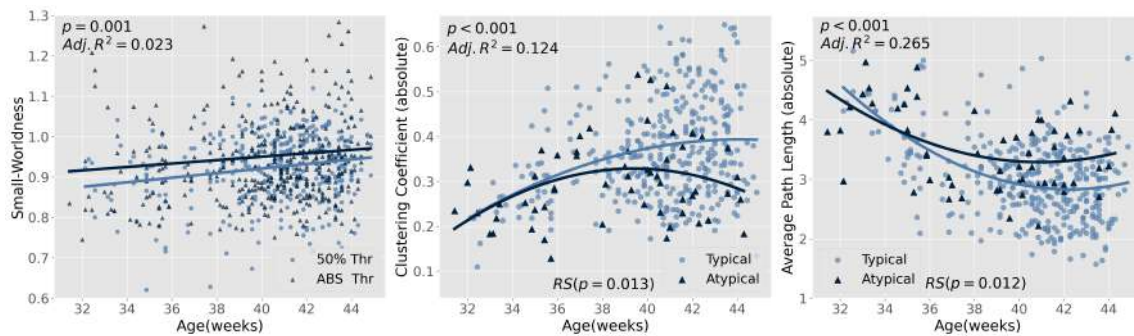
نام اختصاری	ناحیه	اندیس
PreCG-L	left gyrus Precentral	۲
MFG-L	left gyrus frontal Middle	۳۳
MFG-R	right gyrus frontal Middle	۳۶
SFGmed-L	left (medial) gyrus frontal Superior	۶۲
SFGmed-R	right (medial) gyrus frontal Superior	۶۷
ACG-R	right gyrus cingulate Anterior	۹۰
MCG-L	left gyrus cingulate Middle	۹۲
MCG-R	right gyrus cingulate Middle	۹۵
PCUN-R	right Precuneus	۱۶۷
MTG-L	left gyrus temporal Middle	۲۰۳
MTG-R	right gyrus temporal Middle	۲۰۵



شکل ۱۱.۳: مقادیر کارایی سراسری به عنوان تابعی از سن و همچنین تفاوت‌های RS در آستانه‌های مختلف



شکل ۱۲.۳: مقادیر کارایی محلی به عنوان تابعی از سن و همچنین تفاوت‌های RS در آستانه‌های مختلف



(آ) میانگین طول مسیر

(ب) ضریب خوشه‌بندی

(ج) جهان کوچکی

شکل ۱۵.۳: تغییرات مرتبط با سن در (آ) میانگین طول مسیر، (ب) ضریب خوشه‌بندی و (ج) جهان کوچکی

۵.۳ جمع‌بندی

در این فصل، به بیان مسئله پژوهشی پرداخته و مجموعه داده مورد استفاده را معرفی نمودیم. سپس اقدامات صورت گرفته به منظور دستیابی به پاسخ سوال اول پژوهشی را بیان کردیم. برای این منظور ابتدا داده‌های تصویربرداری مغناطیسی عملکردی (fMRI) پیش‌پردازش شدند و سپس شبکه عملکردی مغز نوزاد استخراج شد و متعاقب آن معیارهای کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب باشگاه ثروتمندان، ماژولاریتی، میانگین طول مسیر، ضریب خوشه‌بندی و جهان‌کوچکی شبکه محاسبه شده و مورد تحلیل آماری قرار گرفتند. در فصل چهارم به بیان نتیجه‌گیری اقدامات انجام شده و نیز ترسیم نقشه راه برای فعالیت‌های آتی می‌پردازیم.

فصل ۴

نتیجه‌گیری و کارهای آتی

۱.۴ جمع‌بندی

در پاسخ به سوال پژوهشی اول، ما شبکه عملکردی مغز نوزاد را با استفاده از rs-fMRI مدل‌سازی کردیم و معیارهای سراسری و محلی شبکه را در طول دوره تکامل اولیه و تأثیر تولد نارس، سن، جنسیت، وزن نمونه‌ها و تکامل طبیعی و غیرمعمول بر ویژگی‌های شبکه عملکردی را بررسی کردیم. با بررسی‌های انجام شده، این اولین مطالعه‌ی طولی در دوره تکامل نوزاد است که از روش مبتنی بر گره با استفاده از اطلس عملکردی جهت تعریف نواحی یا گره‌های مغزی استفاده می‌کند. علاوه بر آن برای تأیید این نتایج از حجم نمونه‌ای بالا (۴۲۱ نمونه) و روش‌های آستانه‌گذاری مختلف استفاده کردیم. یافته‌های اصلی شامل موارد زیر بود:

- شبکه‌های عملکردی مغز از ۳۱ تا ۴۵ هفته پس از قاعدگی افزایش کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب خوشه‌بندی و جهان کوچکی را نشان دادند، حال آنکه کاهش مازولاریتی و میانگین طول مسیر را شاهد بودیم، از سوی دیگر ضریب باشگاه ثروتمندان تغییرات مثبت درجه دوم را نشان داد که به درجه نارس بودن در بدو تولد مرتبط بود.

- نمونه‌های نرمال (از نظر نمره رادیولوژی) در مقایسه با افراد غیرمعمول در طول دوره تکامل، کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب باشگاه ثروتمندان و ضریب خوشه‌بندی بالاتر و میانگین طول مسیر

کمتر را نشان دادند.

- هاب‌های عملکردی مغز در محل های MFG، PreCG-L، SFGmed، ACG-R، MCG، PCUN-R و MTG در طی تکامل قرار گرفتند.

- معیارهای شبکه عملکردی با سن، وزن و نمره رادیولوژی نمونه‌ها ارتباط معنی‌داری را نشان داد اما با جنس نمونه‌ها ارتباط معنی‌داری نداشت. در حالی که، با در نظر گرفتن همه مقادیر در تمامی آستانه‌ها، نتایج اختلاف معنی‌دار آماری را بین جنسیت و ماژولاریتی نشان می‌دهد.

در مجموع، ما تغییرات توپولوژیکی قابل توجهی در کانکتوم مغز انسان از ۳۱ تا ۴۵ هفته پس از قاعدگی شناسایی کردیم که به نظر می‌رسد تحت تأثیر سن، وزن نمونه و امتیاز رادیولوژی باشد. توپولوژی شبکه عملکردی مغز به طور معنی‌داری ($p < 0.05$) با سن نمونه‌ها در حین تکامل همبستگی داشت. ارتباط مثبت معنی‌داری بین سن و کارایی سراسری، کارایی محلی، ضریب خوشه‌بندی و جهان‌کوچکی یافت شد، اما بین سن و ماژولاریتی و میانگین طول مسیر ارتباط منفی یافت شد، در حالی که ضریب باشگاه ثروتمندان اختلاف مثبت معنی‌دار درجه دوم را نشان داد. معیارهای توپولوژیکی را می‌توان بر اساس ارتباط آنها با تفکیک شبکه و فرآیندهای یکپارچه‌سازی یا ترکیب شبکه طبقه‌بندی کرد. تفکیک توپولوژیکی در پردازش اطلاعات شبکه به پردازش عصبی انجام شده در میان گره‌های مجاور از لحاظ فضایی با اتصالات محلی در فواصل کوتاه اشاره دارد که تخصص عملکردی مغز را تضمین می‌کند که بدین منظور جهت اندازه‌گیری ظرفیت تفکیک شبکه‌ها از دو معیار ضریب خوشه‌بندی و کارایی محلی شبکه در سراسر گره‌ها استفاده می‌شود. در مقابل، فرایند ترکیب یا یکپارچه‌سازی شبکه به کارایی ارتباطات یا انتقال اطلاعات سراسری و توانایی یکپارچه‌سازی اطلاعات توزیع شده در شبکه اشاره دارد که معمولاً با میانگین طول مسیر یا کارایی سراسری شبکه اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین، ما ارتباط مثبت معنی‌داری بین سن و کارایی سراسری و ارتباط منفی معنی‌داری بین سن و ماژولاریتی و میانگین طول مسیر در شبکه‌های عملکردی مشاهده کردیم که نشان‌دهنده افزایش تدریجی کارایی انتقال اطلاعات سراسری است. این نتایج نشان‌دهنده ارتقای فرایند ترکیب یا یکپارچه‌سازی شبکه عملکردی مغز نوزاد است. از سوی دیگر، با افزایش ضریب خوشه‌بندی و کارایی محلی در طول دوره تکامل اولیه، اتصالات

به صورت محلی خوشه‌بندی شدند و باعث رشد ظرفیت انتقال اطلاعات محلی و همچنین ظرفیت تحمل خطا در شبکه شده که نشان‌دهنده درجه بالایی از تفکیک عملکردی شبکه است. شایان ذکر است که تفکیک عملکردی با رشد رفتاری در ارتباط است. به عنوان مثال، "اصل ارتوژنتیک" ورنر پیشنهاد کرد که افزایش تمایز و سازماندهی سلسله مراتبی رفتار در طول رشد کودک رخ می‌دهد [۱۹۷، ۱۹۸]. چارچوب تخصصی تعاملی [۱۹۹] پیش‌بینی می‌کند که هم شبکه‌ها و نواحی درون شبکه‌ای با بالغ شدن از نظر عملکردی تخصصی‌تر یا جدا می‌شوند. مطالعات اولیه با نتایج ما مطابقت داشت و افزایش کارایی سراسری [۲۰۰، ۲۰۱]، کارایی محلی [۲۰۰، ۲۰۱] و همچنین کاهش ماژولاریتی [۱۱۰] با افزایش سن را نشان می‌داد. مطابق مطالعه [۲۰۰] مشاهده شد که کارایی سراسری و کارایی محلی شبکه عملکردی مغز در یک سالگی نسبت به دوران نوزادی افزایش می‌یابد، در حالی که در سال دوم زندگی ثابت می‌ماند. در میان این تغییرات، افزایش کارایی سراسری عمدتاً ناشی از تکامل اتصالات دوربرد است. کاهش وابسته به سن در ماژولاریتی و افزایش قدرت اتصال بین ماژولی در مطالعه fMRI جنینی [۱۱۰] یافت شد که نشان‌دهنده افزایش فرآیند یکپارچه‌سازی یا ترکیب شبکه است. در مطالعه دیگری با استفاده از MEG افزایش معنی‌دار آماری در کارایی محلی و کارایی سراسری زیرشبکه حسی حرکتی پس از سال اول زندگی مشاهده شد [۲۰۱]. این تغییرات افزایش تفکیک شبکه و فرآیندهای یکپارچه‌سازی یا ترکیب شبکه عملکردی را در دوره پس از تولد نشان می‌دهند. با این حال، یک نتیجه متناقض نیز مشاهده شد. مطالعه [۲۰۲] با استفاده از EEG نشان داد که توپولوژی شبکه با افزایش سن در نوزادان در باندهای تتا و آلفا به سمت یک سازماندهی کمتر متمرکز و سلسله‌مراتبی در حال تغییر است که همچنین نشان‌دهنده افزایش تفکیک شبکه عملکردی و همچنین افزایش قطر وابسته به سن است که مشابه با میانگین طول مسیر یافت شده در مغز نوزادان است و این نشان‌دهنده کاهش ترکیب عملکردی است و تا حدی مطابق با یافته‌های ما می‌باشد. تفاوت‌های روش‌شناختی، مانند انتخاب روش آستانه‌گذاری شبکه یا نحوه بخش‌بندی نواحی و یا تعریف گره و تکنیک‌های مختلف تصویربرداری عملکردی مغز، ممکن است دلیل این اختلاف را توضیح دهد. یکی دیگر از یافته‌های کلیدی در مطالعه حاضر افزایش ویژگی‌های کاربردی در مغز نوزاد از دیدگاه علم شبکه بود. مشابه مطالعه [۲۰۳]، ما متوجه شدیم که ساختار جهان کوچک در طول دوره سنی مورد مطالعه در شبکه‌های عملکردی نوزاد وجود دارد. علاوه بر این، ما ارتباط مثبت معنی‌داری بین سن و جهان کوچکی شناسایی کردیم که منعکس‌کننده ظهور الگوی تفکیک و ترکیب عملکردی است. خاطر نشان می‌گردد که تعادل بهینه بین تفکیک و ترکیب ساختار جهان کوچک برای همگام‌سازی بالا و انتقال سریع اطلاعات در شبکه ضروری است [۲۰۴، ۲۰۵]. بنابراین می‌توان گفت که

شبکه‌های عملکردی نوزادان تعادل بهینه‌شده‌ای بین ترکیب سراسری و تفکیک محلی جهت انتقال اطلاعات نشان می‌دهند. شایان ذکر است که معمولاً هاب‌ها در شبکه‌های دارای ساختار جهان کوچک حضور دارند. به ویژه هاب‌های با درجه بالا یا مرکزی به شدت گرایش به اتصال به صورت متراکم داشته و ساختار باشگاه ثروتمندان را تشکیل می‌دهند که ستون فقرات حیاتی برای ارتباط کارآمد در سراسر شبکه می‌باشند. مطالعات قبلی شبکه‌های عملکردی در دوران جنینی و نوزادی از حضور هاب‌های عملکردی در نواحی حسی-حرکتی، شنوایی، حرکتی و بینایی اولیه حکایت دارند [۱۲۳، ۱۳۱، ۱۳۳، ۲۰۰، ۲۰۶] که نتایج ما در جدول ۱.۳ با این یافته‌ها مطابقت دارد. همچنین، مطابق با مطالعه دیگری [۲۰۳] نتایج ما حاکی از آن است که سازمان باشگاه ثروتمندان در ۳۱ هفته‌گی وجود دارد و با افزایش سن، اندازه آن افزایش می‌یابد. همچنین مشاهده کردیم که ضریب باشگاه ثروتمندان تا حدود ۴۰ هفته‌گی کاهش یافته و در سنین بالاتر افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده تکامل توزیع هاب‌ها از طریق پیکربندی‌های منطقه‌ای پویا در دوران بعد از تولد می‌باشد. هاب‌ها و سازمان باشگاه ثروتمندان نقش مهمی در انتقال اطلاعات سراسری به قیمت هزینه‌های نسبتاً بالاتر سیم‌کشی و تاب‌آوری ایفا می‌کنند.

۲.۴ کارهای آتی

به طور کلی در پاسخ به سوال پژوهشی اول پویایی کانکتوم عملکردی مغز در دوران نوزادی در سطح سراسری و محلی بررسی شد و بینش جدیدی جهت درک رشد و تکامل مغز و اتصالات عملکردی به منظور تشخیص ناهنجاری‌های مرتبط با اختلالات عصبی و بیماری‌های مرتبط با رشد و تکامل ارائه می‌دهد. با این حال در این بخش فقط بر روی تغییرات عملکردی مغز بدون در نظر گرفتن تحلیل ساختاری تمرکز کردیم. نتایج مطالعات حاکی از آن است که شکل‌گیری ارتباطات عملکردی در مغز نیازمند بستری مادی و ساختاری دارد. هر چند بررسی تعاملات عملکردی نواحی مختلف مغز در شبکه‌های عملکردی برای پشتیبانی از فیزیولوژی عصبی حائز اهمیت است، با این حال درک معماری اساسی اتصالات بین نواحی مختلف و شکل‌گیری این اتصالات در دوره تکامل اولیه و تحلیل اتصالات ساختاری نیز ضروری می‌باشد. با در نظر گرفتن تفاوت‌های ساختاری و ارتباط آن‌ها با نتایج عملکردی می‌توان با دید وسیع‌تری تغییرات مرتبط با رشد و تکامل را بررسی و تحلیل جامع‌تری ارائه داد. که مطالعه در این رابطه به درک ما از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی نهفته در تغییرات مرتبط با سن کمک می‌کند که برای این منظور در سوال دوم پژوهشی برآینم تا اقدام به مدل سازی ساختاری

شبکه مغز نوزاد و محاسبه معیارهای سراسری و محلی و تحلیل آماری نتایج نماییم. برای نیل به این هدف لازم است مراحل زیر را انجام دهیم.

به منظور تخمین تصویر فضایی از مدل آکسون‌ها، بایستی حداقل در سه جهت اصلی تصویربرداری انجام شود. سپس با ارزیابی پارامترهای محاسبه شده میزان انتشار در جهت‌های گوناگون مشخص می‌شود. در ادامه با اندازه‌گیری میزان انتشار در راستای مختلف، استخراج اطلاعات از داده‌های تانسور انتشار و محاسبه متغیرهایی همچون میانگین نفوذ (MD)، ناهمسانگردی کسری (FA)، ناهمسانگردی نسبی (RA) و نسبت حجم (VR) میسر می‌گردد. علاوه بر آن با روش‌های تراکتوگرافی که مصداق کلی روش‌های گوناگون ریاضی است به تخمین مسیر کلی آکسون‌ها، از طریق یافتن ارتباط منطقی بین پارامترهای محاسبه شده در بخش قبل دست می‌یابیم. [۵۵]. بنابراین ابتدا نوبت محاسبه و نمایش کمیت‌های تصویر است، سپس باید به انتخاب روش آنالیز عددی داده‌ها پرداخته شود که این مرحله به سه روش مورفومتری مبتنی بر واکسل^۱، تحلیل آماری فضایی مبتنی بر مسیر^۲ و ردیابی سه‌بعدی فیبرهای عصبی به تجزیه و تحلیل تصاویر می‌پردازد. مورفومتری مبتنی بر واکسل (VBA) یک روش تحلیل آماری تصویربرداری عصبی برای بررسی تفاوت کانونی در آناتومی مغز است [۲۰۷]. حجم کل و یا زیربخش‌های مغز در مورفومتری سنتی، به واسطه ترسیم نواحی مورد نظر (ROI) بر روی تصاویر مغز مجزا و حجم محصور در هر ناحیه محاسبه می‌شود. این روش بسیار وقت‌گیر است و فقط توانایی ارائه اطلاعات محدودی در زمینه نواحی نسبتاً بزرگ مغز را دارا است و این احتمال وجود دارد که تفاوت‌های موجود در حجم‌های کوچک‌تر نادیده گرفته شوند. تحلیل آماری فضایی مبتنی بر مسیر (TBSS) روشی خودکار برای تشخیص میزان تغییرات گروهی معیارهای انتشار ماده سفید در مغز به شمار می‌رود [۵۰]. نقشه‌های FA در نمونه آزمایش‌ها، برای تولید نگاشت FA متوسط رجیستر می‌شوند. اسکلت‌بندی نگاشت FA میانگین به‌منظور پیدا کردن هسته ماده سفید با بیشترین مقدار FA انجام می‌گیرد. سپس، مقادیر FA افراد مختلف با هدف تحلیل آماری واکسل‌محور بر روی اسکلت نگاشته می‌شود. به راحتی می‌توان با استفاده از روش TBSS، همزمان تغییرات FA را در تمام قسمت‌های ماده سفید مغز شناسایی کرد. با این وجود، همانند VBA، TBSS نیز وابسته به تطابق دقیق نمونه‌هاست که ممکن است به واسطه بیماری و یا ناهنجاری‌های مادرزادی مقدور نباشد که در نتیجه‌ی آن‌ها ممکن است تغییرات آناتومیکی بسیاری اتفاق بیفتد. ردیابی سه‌بعدی فیبرهای عصبی نیز با استفاده از روش‌های تراکتوگرافی و مشخصات تانسور

¹Voxel-based morphometry

²Tract-based spatial statistics

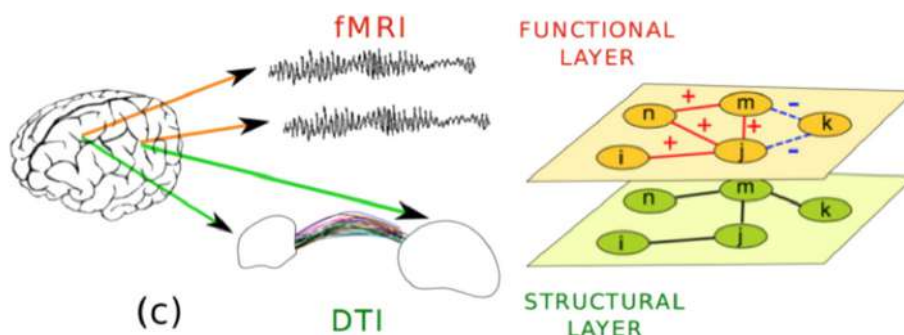
تصویر است که جهت استخراج شبکه ساختاری و تعریف یال‌های شبکه از الگوریتم‌های تراکتوگرافی استفاده خواهیم کرد. امکان ردیابی کمی فیبر DTI به دو رویکرد قطعی و یا احتمالاتی عملی است. پارامترهای اتصال تولیدشده به واسطه روش ردیابی احتمالی در آستانه‌گذاری یک ROI سه‌بعدی قابل استفاده است و اندازه‌گیری‌ها به واکسل‌هایی محدود شده‌اند که احتمال عبور فیبرهای ماده سفید از آنها بیشتر است. در روشی جایگزین، امکان وزن‌دهی به سهم هر واکسل در اندازه‌گیری هر مسیر با متریک اتصال تولیدشده به واسطه ردیابی احتمالاتی فیبر وجود دارد. در نتیجه، واکسل‌هایی که کمتر احتمال دارد فیبرهای ماده سفید مطلوبی داشته باشند، سهم کمتری در برآورد نهایی خواهند داشت. مطالعات انجام شده به تکرارپذیر بودن ردیابی کمی فیبر DTI و دقت و درستی روش‌ها و همچنین بهبود قابلیت اطمینان ارزیابی درونی در مقایسه با انتخاب نواحی به صورت دستی اشاره می‌کنند.

تا به امروز الگوریتم‌های تراکتوگرافی DTI بسیاری توسعه یافته‌اند و هر ساله الگوریتم‌های جدیدتری به آن‌ها اضافه می‌شوند که لازم است جهت استفاده در نوزادان برای وصول به نتیجه صحیح و معتبر از الگوریتم و تنظیم پارامتر مناسبی بهره بگیریم. به عنوان مثال حداقل آستانه FA معمول برای مغز بزرگسالان در محدوده ۰/۱ تا ۰/۳ قرار دارد. در نوزادانی که اندازه FA آن‌ها کم‌تر از مغز بزرگسالان است، حداقل آستانه FA برای ردیابی فیبرها ممکن است به کم‌تر از ۰/۱ برسد. آستانه پایین‌تر FA در شرایطی که تمام پارامترهای دیگر مساوی باشند، باعث تولید مسیرهای بیشتر و طولانی‌تر خواهد شد ولی کاهش SNR و تولید فیبرهای جعلی (تشخیص مثبت کاذب) مشکلی است که با آن مواجه خواهیم بود. مقادیر رایج حداکثر زاویه چرخش بین دو واکسل در محدوده ۴۰ تا ۷۰ درجه مشخص می‌شود. برای مناطقی که در آن رشته‌های عصبی دارای چرخش‌های تند هستند، ممکن است نیاز باشد آستانه بالاتری انتخاب شود. با این حال، حداکثر زاویه چرخش بزرگ‌تر می‌تواند به طور چشمگیری تعداد مسیرهای کاذب را افزایش دهد و همچنین بار محاسباتی بزرگی را بر ردیابی فیبرها تحمیل کند. بنابراین جهت پاسخ به سوال پژوهشی دوم، پس از مرحله پیش‌پردازش داده‌های DTI، گره‌های شبکه را مشابه پاسخ سوال پژوهشی اول به کمک اطلس تعریف کرده و سپس با انتخاب پارامترهای مناسب نوزادان و استفاده از الگوریتم تراکتوگرافی مناسب اقدام به تعریف یال‌ها خواهیم کرد و در نهایت ماتریس اتصالات ساختاری ایجاد می‌شود و مشابه فصل قبل اقدام به محاسبه معیارهای سراسری و محلی و تحلیل آماری نتایج خواهیم نمود.

در بیشتر مواقع متخصصین برای تشخیص از اطلاعات تصویربرداری مغز و اعصاب به صورت جداگانه استفاده کرده و به عبارتی دیگر فقط شبکه‌های ساختاری و یا عملکردی را به صورت مجزا مورد بررسی قرار

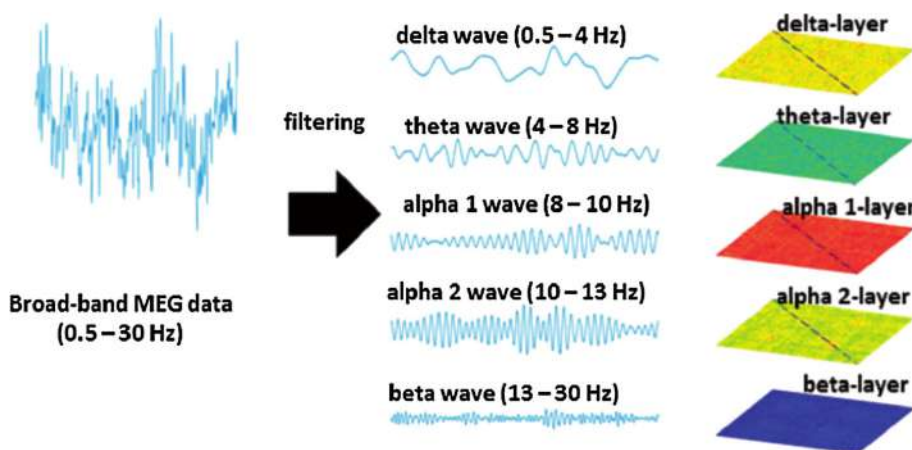
می‌دهند؛ بنابراین داده‌های موجود را به صورت تک‌مدالیتیه بررسی و تحلیل می‌کنند. این امر باعث می‌شود اطلاعات مشترک و مکمل موجود در مدالیتیه‌های مختلف مورد استفاده قرار نگیرد که از نقاط ضعف این نوع تحلیل محسوب می‌شود. به عبارت دیگر تحلیل‌های انجام شده بر روی یک مدالیتیه موجب ناآگاهی از اطلاعات سایر مدالیتیه‌ها می‌شود که در برخی از موارد موجب ارائه تحلیل ناقص و بعضاً تشخیص نادرست می‌شود [۲۶]. در صورتی که با کاربرد روش‌های چند مدالیتیه قادر به ارائه تحلیل‌های جامع و دقیق‌تری از نوع رفتار و عملکرد مغز خواهیم بود [۲۷].

برای این منظور در سوال پژوهشی سوم قصد داریم که اتصالات ساختاری و عملکردی را همزمان مورد بررسی قرار دهیم. اخیراً، شبکه‌های چندلایه در علوم اعصاب مورد استفاده قرار گرفته‌اند که دلیل آن توانایی آن‌ها در گرفتن اطلاعات کامل مجموعه داده‌های چند مدالیتیه، چند مقیاسی و مکانی- زمانی است. شبکه‌های سنتی فقط قادر به ثبت یک حالت تعامل بین واحدها هستند مثلاً در آن واحد امکان اندازه‌گیری تعاملات عملکردی از طریق fMRI یا EEG و یا تکنیک‌های ثبت ساختاری همچون DTI که قدرت اتصالات فیزیکی بین نواحی را دارد. بنابراین با ظهور مجموعه داده‌های بزرگ و چندمدالیتیه، نیاز به یک مدل کمی است که به اندازه کافی غنی و انعطاف‌پذیر باشد تا هم تعاملات بین مقیاس‌ها و روش‌های چندمدالیتیه را توصیف کند و هم امکان تجزیه و تحلیل معنادار داده‌ها را فراهم کند تا بینش‌های جدید و قدرتمندی در مورد سازماندهی مغز ارائه دهد. متأسفانه، شبکه‌های سنتی برای مدل‌سازی این فعل و انفعالات چندگانه در زمان، فرکانس یا مدالیتیه مجهز نیستند و ضرورت استفاده از روش‌های چندمدالیتیه که امکان ارائه تحلیل‌های جامع و دقیق از جنبه‌های عملکردی و ساختاری مغز را فراهم کند بیش از پیش احساس می‌شود. به منظور رویارویی با این چالش‌های جدید در علوم اعصاب شبکه‌ای استفاده از شبکه‌های چندلایه برای مدل‌سازی تعاملات پیچیده متعددی که شبکه‌های سنتی قادر به انجام آن نیستند، آغاز شده است.



شکل ۱۰۴: ایجاد شبکه چندلایه با استفاده از هر دو داده fMRI و DTI مغز [۹]

با توجه به داده‌های fMRI (عملکردی) و تصویربرداری تانسور انتشار (ساختاری) برای یک نمونه، می‌توان یک شبکه چند لایه با دو لایه ساخت: یکی نشان‌دهنده شبکه عملکردی مغز و دیگری شبکه‌ی ساختاری مغز. به کمک داده‌های fMRI، می‌توان یک شبکه عملکردی با گره‌هایی که نمایانگر نواحی مختلف مغز بوده و یال‌هایی که نشان‌دهنده ارتباطات عملکردی هستند، ساخت. با استفاده از داده‌های DTI، می‌توان با تقسیم مجدد مغز به نواحی گوناگون به عنوان گره و سپس اندازه‌گیری قدرت اتصالات فیزیکی بین این نواحی، یک شبکه ساختاری ساخت. در نهایت، شبکه چند لایه با در نظر گرفتن هر یک از این شبکه‌ها به عنوان لایه‌ای از شبکه و افزودن یال‌هایی از ناحیه مغز در لایه fMRI به خودش در لایه DTI شکل می‌گیرد که در مطالعه‌ی پایلوت انجام گرفته [۹] مطابق شکل ۱۰۴ مدل‌سازی انجام شد. روشی دیگر جهت ایجاد شبکه چند لایه از داده‌های fMRI، MEG یا EEG این است که ابتدا سیگنال را به چندین باند فرکانسی برای هر ناحیه مغز تجزیه کرده و سپس شباهت عملکردی بین نواحی مغز در هر یک از این لایه‌های فرکانس را اندازه‌گیری کنیم. یال‌های بین لایه‌ای را می‌توان به روش‌های مختلفی مانند جفت کردن تمام نواحی مغز به خودشان در سراسر لایه‌ها یا با اندازه‌گیری شباهت بین سیگنال‌ها در لایه‌ها اضافه کرد که در پژوهش [۱۰] از این روش به منظور ساخت شبکه‌ی چند لایه از سیگنال‌های MEG استفاده شده است (شکل ۲۰۴).



شکل ۲۰۴: ساخت یک شبکه فرکانس چند لایه از سیگنال MEG [۱۰]

با عنایت به مطالب فوق و در پاسخ به سوال پژوهشی سوم تصمیم داریم با استفاده از داده‌های rs-fMRI و DTI اقدام به ساخت شبکه چند لایه نموده تا از این رهگذار ضمن تطبیق شبکه ساختاری و عملکردی مغز، افق جدیدی برای شناسایی زیست‌نشانگرهای جدید به منظور تشخیص روند طبیعی رشد و تکامل در مغز و پیش‌گویی اختلالات احتمالی آتی ترسیم کنیم.

مراجع

- [1] LadyofHats, “Complete neuron cell diagram,” Jul 2007. [Accessed 18-Aug-2022].
- [2] J. Bijsterbosch and C. Beckmann, *An introduction to resting state fMRI functional connectivity*. Oxford University Press, 2017.
- [3] S. Micheloyannis, E. Pachou, C. J. Stam, M. Vourkas, S. Erimaki, and V. Tsirka, “Using graph theoretical analysis of multi channel eeg to evaluate the neural efficiency hypothesis,” *Neuroscience letters*, vol. 402, no. 3, pp. 273–277, 2006.
- [4] M. Rubinov and O. Sporns, “Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations,” *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, 2010.
- [5] 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.
- [6] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity: a review,” *Brain connectivity*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, 2011.
- [7] S. P. Fitzgibbon, S. J. Harrison, M. Jenkinson, L. Baxter, E. C. Robinson, M. Bastiani, J. Bozek, V. Karolis, L. C. Grande, A. N. Price, *et al.*, “The developing human connectome project (dhcp) automated resting-state functional processing framework for newborn infants,” *Neuroimage*, vol. 223, p. 117303, 2020.
- [8] A. Schuh, A. Makropoulos, E. C. Robinson, L. Cordero-Grande, E. Hughes, J. Hutter, A. N. Price, M. Murgasova, R. P. A. Teixeira, N. Tusor, *et al.*, “Unbiased construction of a temporally consistent morphological atlas of neonatal brain development,” *BioRxiv*, p. 251512, 2018.
- [9] F. Battiston, V. Nicosia, M. Chavez, and V. Latora, “Multilayer motif analysis of brain networks,” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 27, no. 4, p. 047404, 2017.

- [10] M. Yu, M. M. Engels, A. Hillebrand, E. C. Van Straaten, A. A. Gouw, C. Teunissen, W. M. Van Der Flier, P. Scheltens, and C. J. Stam, "Selective impairment of hippocampus and posterior hub areas in alzheimer's disease: an meg-based multiplex network study," *Brain*, vol. 140, no. 5, pp. 1466–1485, 2017.
- [11] M. Bear, B. Connors, and M. Paradiso, "Neuroscience: Exploring the brain, lippincott williams & wilkins," *Baltimore, MD:[Google Scholar]*, 2006.
- [12] M. Bozzali, C. Dowling, L. Serra, B. Spano, M. Torso, C. Marra, D. Castelli, N. G. Dowell, G. Koch, C. Caltagirone, *et al.*, "The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in alzheimer's disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 44, no. 1, pp. 243–250, 2015.
- [13] U. Braun, S. F. Muldoon, and D. S. Bassett, "On human brain networks in health and disease," *eLS*, pp. 1–9, 2015.
- [14] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D.-U. Hwang, "Complex networks: Structure and dynamics," *Physics reports*, vol. 424, no. 4-5, pp. 175–308, 2006.
- [15] S. Wang, B. Chen, Y. Yu, H. Yang, W. Cui, J. Li, and G. G. Fan, "Alterations of structural and functional connectivity in profound sensorineural hearing loss infants within an early sensitive period: A combined dti and fmri study," *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 38, p. 100654, 2019.
- [16] D. Zhu, T. Zhang, X. Jiang, X. Hu, H. Chen, N. Yang, J. Lv, J. Han, L. Guo, and T. Liu, "Fusing dti and fmri data: a survey of methods and applications," *NeuroImage*, vol. 102, pp. 184–191, 2014.
- [17] S. H. Strogatz, "Exploring complex networks," *nature*, vol. 410, no. 6825, pp. 268–276, 2001.
- [18] S. Lang, "Cognitive eloquence in neurosurgery: Insight from graph theoretical analysis of complex brain networks," *Medical hypotheses*, vol. 98, pp. 49–56, 2017.
- [19] K. Mandke, J. Meier, M. J. Brookes, R. D. O'Dea, P. Van Mieghem, C. J. Stam, A. Hillebrand, and P. Tewarie, "Comparing multilayer brain networks between groups: Introducing graph metrics and recommendations," *NeuroImage*, vol. 166, pp. 371–384, 2018.
- [20] B. Hellwig, "A quantitative analysis of the local connectivity between pyramidal neurons in layers 2/3 of the rat visual cortex," *Biological cybernetics*, vol. 82, no. 2, pp. 111–121, 2000.
- [21] V. Braitenberg and A. Schüz, *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity*. Springer Science & Business Media, 2013.

- [22] D. B. Chklovskii, T. Schikorski, and C. F. Stevens, "Wiring optimization in cortical circuits," *Neuron*, vol. 34, no. 3, pp. 341–347, 2002.
- [23] A. R. Groves, S. M. Smith, A. M. Fjell, C. K. Tamnes, K. B. Walhovd, G. Douaud, M. W. Woolrich, and L. T. Westlye, "Benefits of multi-modal fusion analysis on a large-scale dataset: life-span patterns of inter-subject variability in cortical morphometry and white matter microstructure," *Neuroimage*, vol. 63, no. 1, pp. 365–380, 2012.
- [24] H. Müller and D. Unay, "Retrieval from and understanding of large-scale multi-modal medical datasets: a review," *IEEE transactions on multimedia*, vol. 19, no. 9, pp. 2093–2104, 2017.
- [25] N. M. Correa, Y.-O. Li, T. Adali, and V. D. Calhoun, "Fusion of fmri, smri, and eeg data using canonical correlation analysis," in *2009 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, pp. 385–388, IEEE, 2009.
- [26] S. M. Plis, M. P. Weisend, E. Damaraju, T. Eichele, A. Mayer, V. P. Clark, T. Lane, and V. D. Calhoun, "Effective connectivity analysis of fmri and meg data collected under identical paradigms," *Computers in biology and medicine*, vol. 41, no. 12, pp. 1156–1165, 2011.
- [27] J. Sui, Q. Yu, H. He, G. D. Pearlson, and V. D. Calhoun, "A selective review of multimodal fusion methods in schizophrenia," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 6, p. 27, 2012.
- [28] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, M. Boersma, and H. H. Pol, "Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain," *Neuroimage*, vol. 43, no. 3, pp. 528–539, 2008.
- [29] P. Zhang, J. Wang, X. Li, M. Li, Z. Di, and Y. Fan, "Clustering coefficient and community structure of bipartite networks," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 387, no. 27, pp. 6869–6875, 2008.
- [30] M. E. Newman, "Assortative mixing in networks," *Physical review letters*, vol. 89, no. 20, p. 208701, 2002.
- [31] V. Latora and M. Marchiori, "Efficient behavior of small-world networks," *Physical review letters*, vol. 87, no. 19, p. 198701, 2001.
- [32] F. de Vico Fallani, J. Richiardi, M. Chavez, and S. Achard, "Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 369, no. 1653, p. 20130521, 2014.
- [33] M. Vaiana and S. F. Muldoon, "Multilayer brain networks," *Journal of Nonlinear Science*, vol. 30, no. 5, pp. 2147–2169, 2020.

- [34] I. Bystron, C. Blakemore, and P. Rakic, "Development of the human cerebral cortex: Boulder committee revisited," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 2, pp. 110–122, 2008.
- [35] J. Stiles and T. L. Jernigan, "The basics of brain development," *Neuropsychology review*, vol. 20, no. 4, pp. 327–348, 2010.
- [36] S. J. Webb, C. S. Monk, and C. A. Nelson, "Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development," *Developmental neuropsychology*, vol. 19, no. 2, pp. 147–171, 2001.
- [37] P. I. Yakovlev, "The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain," *Regional development of the brain in early life*, pp. 3–70, 1967.
- [38] D. J. Miller, T. Duka, C. D. Stimpson, S. J. Schapiro, W. B. Baze, M. J. McArthur, A. J. Fobbs, A. M. Sousa, N. Šestan, D. E. Wildman, *et al.*, "Prolonged myelination in human neocortical evolution," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 41, pp. 16480–16485, 2012.
- [39] P. R. Huttenlocher, "Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex," *American journal of mental deficiency*, 1984.
- [40] M. Cao, H. Huang, Y. Peng, Q. Dong, and Y. He, "Toward developmental connectomics of the human brain," *Frontiers in neuroanatomy*, vol. 10, p. 25, 2016.
- [41] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter, "The human connectome: a structural description of the human brain," *PLoS computational biology*, vol. 1, no. 4, p. e42, 2005.
- [42] M. Cao, H. Huang, and Y. He, "Developmental connectomics from infancy through early childhood," *Trends in neurosciences*, vol. 40, no. 8, pp. 494–506, 2017.
- [43] M. P. Van Den Heuvel, C. J. Stam, R. S. Kahn, and H. E. H. Pol, "Efficiency of functional brain networks and intellectual performance," *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 23, pp. 7619–7624, 2009.
- [44] A. Zalesky, L. Cocchi, A. Fornito, M. M. Murray, and E. Bullmore, "Connectivity differences in brain networks," *Neuroimage*, vol. 60, no. 2, pp. 1055–1062, 2012.
- [45] A. R. Groves, C. F. Beckmann, S. M. Smith, and M. W. Woolrich, "Linked independent component analysis for multimodal data fusion," *Neuroimage*, vol. 54, no. 3, pp. 2198–2217, 2011.

- [46] G. Konopka, "Functional genomics of the brain: uncovering networks in the cns using a systems approach," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, vol. 3, no. 6, pp. 628–648, 2011.
- [47] Y. Li, Y. Liu, J. Li, W. Qin, K. Li, C. Yu, and T. Jiang, "Brain anatomical network and intelligence," *PLoS computational biology*, vol. 5, no. 5, p. e1000395, 2009.
- [48] D. S. Bassett and E. T. Bullmore, "Human brain networks in health and disease," *Current opinion in neurology*, vol. 22, no. 4, p. 340, 2009.
- [49] A. W. Toga and P. M. Thompson, "Maps of the brain," *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, vol. 265, no. 2, pp. 37–53, 2001.
- [50] M. Foster, *A Text-book of Physiology*. Lea Bros & Company, 1895.
- [51] M. P. Van Den Heuvel, R. C. Mandl, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, "Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain," *Human brain mapping*, vol. 30, no. 10, pp. 3127–3141, 2009.
- [52] J. R. Andrews-Hanna, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, C. Lustig, D. Head, M. E. Raichle, and R. L. Buckner, "Disruption of large-scale brain systems in advanced aging," *Neuron*, vol. 56, no. 5, pp. 924–935, 2007.
- [53] A. M. Morcom and P. C. Fletcher, "Does the brain have a baseline? why we should be resisting a rest," *Neuroimage*, vol. 37, no. 4, pp. 1073–1082, 2007.
- [54] P. Mukherjee, J. Berman, S. W. Chung, C. Hess, and R. Henry, "Diffusion tensor mr imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings," *American journal of neuroradiology*, vol. 29, no. 4, pp. 632–641, 2008.
- [55] C. Pierpaoli and P. J. Basser, "Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy," *Magnetic resonance in Medicine*, vol. 36, no. 6, pp. 893–906, 1996.
- [56] B. B. Biswal, "Resting state fmri: a personal history," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 938–944, 2012.
- [57] P. A. Bandettini, "Twenty years of functional mri: the science and the stories," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 575–588, 2012.
- [58] M. Jenkinson and M. Chappell, *Introduction to neuroimaging analysis*. Oxford University Press, 2018.

- [59] J. Downar, A. P. Crawley, D. J. Mikulis, and K. D. Davis, "The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fmri study," *Neuroimage*, vol. 14, no. 6, pp. 1256–1267, 2001.
- [60] G. I. de Zubicaray, K. L. McMahon, M. M. Eastburn, S. Finnigan, and M. S. Humphreys, "fmri evidence of word frequency and strength effects during episodic memory encoding," *Cognitive Brain Research*, vol. 22, no. 3, pp. 439–450, 2005.
- [61] F. Norrelgen, A. Lilja, M. Ingvar, P. Åmark, and P. Fransson, "Presurgical language lateralization assessment by fmri and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy," *NeuroImage: Clinical*, vol. 7, pp. 230–239, 2015.
- [62] 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.
- [63] B. P. Rogers, S. N. Avery, and S. Heckers, "Internal representation of hierarchical sequences involves the default network," *BMC neuroscience*, vol. 11, no. 1, pp. 1–9, 2010.
- [64] M. D. Fox and M. E. Raichle, "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging," *Nature reviews neuroscience*, vol. 8, no. 9, pp. 700–711, 2007.
- [65] R. G. Shulman, D. L. Rothman, K. L. Behar, and F. Hyder, "Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging," *Trends in neurosciences*, vol. 27, no. 8, pp. 489–495, 2004.
- [66] M. E. Raichle and M. A. Mintun, "Brain work and brain imaging," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 29, pp. 449–476, 2006.
- [67] E. S. Finn, X. Shen, D. Scheinost, M. D. Rosenberg, J. Huang, M. M. Chun, X. Papademetris, and R. T. Constable, "Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity," *Nature neuroscience*, vol. 18, no. 11, pp. 1664–1671, 2015.
- [68] C. Kelly, B. B. Biswal, R. C. Craddock, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, "Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls," *Trends in cognitive sciences*, vol. 16, no. 3, pp. 181–188, 2012.
- [69] E. Zarahn, G. K. Aguirre, and M. D'Esposito, "Empirical analyses of bold fmri statistics," *Neuroimage*, vol. 5, no. 3, pp. 179–197, 1997.

- [70] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, J. D. Carew, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley, and M. E. Meyerand, "Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data," *American journal of neuroradiology*, vol. 22, no. 7, pp. 1326–1333, 2001.
- [71] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 1, pp. 253–258, 2003.
- [72] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and R. S. Frackowiak, "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (pet) data sets," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 13, no. 1, pp. 5–14, 1993.
- [73] B. Mišić and O. Sporns, "From regions to connections and networks: new bridges between brain and behavior," *Current opinion in neurobiology*, vol. 40, pp. 1–7, 2016.
- [74] M. E. Newman, "The structure and function of complex networks," *SIAM review*, vol. 45, no. 2, pp. 167–256, 2003.
- [75] A. Hyvärinen and E. Oja, "Independent component analysis: algorithms and applications," *Neural networks*, vol. 13, no. 4-5, pp. 411–430, 2000.
- [76] A. Hyvärinen, "New approximations of differential entropy for independent component analysis and projection pursuit," *Advances in neural information processing systems*, vol. 10, 1997.
- [77] A. J. Bell and T. J. Sejnowski, "An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution," *Neural computation*, vol. 7, no. 6, pp. 1129–1159, 1995.
- [78] L. Ma, B. Wang, X. Chen, and J. Xiong, "Detecting functional connectivity in the resting brain: a comparison between ica and cca," *Magnetic resonance imaging*, vol. 25, no. 1, pp. 47–56, 2007.
- [79] M. Lowe, B. Mock, and J. Sorenson, "Functional connectivity in single and multislice echo-planar imaging using resting-state fluctuations," *Neuroimage*, vol. 7, no. 2, pp. 119–132, 1998.
- [80] H. Yang, X.-Y. Long, Y. Yang, H. Yan, C.-Z. Zhu, X.-P. Zhou, Y.-F. Zang, and Q.-Y. Gong, "Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional mri," *Neuroimage*, vol. 36, no. 1, pp. 144–152, 2007.
- [81] Q.-H. Zou, C.-Z. Zhu, Y. Yang, X.-N. Zuo, X.-Y. Long, Q.-J. Cao, Y.-F. Wang, and Y.-F. Zang, "An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (alf) for

- resting-state fmri: fractional alff,” *Journal of neuroscience methods*, vol. 172, no. 1, pp. 137–141, 2008.
- [82] Y. Zang, T. Jiang, Y. Lu, Y. He, and L. Tian, “Regional homogeneity approach to fmri data analysis,” *Neuroimage*, vol. 22, no. 1, pp. 394–400, 2004.
 - [83] S. Ponten, A. Daffertshofer, A. Hillebrand, and C. J. Stam, “The relationship between structural and functional connectivity: graph theoretical analysis of an eeg neural mass model,” *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 985–994, 2010.
 - [84] A.-L. Barabasi and Z. N. Oltvai, “Network biology: understanding the cell’s functional organization,” *Nature reviews genetics*, vol. 5, no. 2, pp. 101–113, 2004.
 - [85] L. A. Amaral and J. M. Ottino, “Complex networks,” *The European physical journal B*, vol. 38, no. 2, pp. 147–162, 2004.
 - [86] L. Amara, A. Scala, M. Barthelemy, and H. Stanley, “Classes of small-world networks,” in *The Structure and Dynamics of Networks*, pp. 207–210, Princeton University Press, 2011.
 - [87] C. J. Stam and J. C. Reijneveld, “Graph theoretical analysis of complex networks in the brain,” *Nonlinear biomedical physics*, vol. 1, no. 1, pp. 1–19, 2007.
 - [88] K. Batista-García-Ramó and C. I. Fernández-Verdecia, “What we know about the brain structure–function relationship,” *Behavioral Sciences*, vol. 8, no. 4, p. 39, 2018.
 - [89] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis,” *Human brain mapping*, vol. 2, no. 1-2, pp. 56–78, 1994.
 - [90] A. D. Friederici and S. M. Gierhan, “The language network,” *Current opinion in neurobiology*, vol. 23, no. 2, pp. 250–254, 2013.
 - [91] M. N. Moussa, M. J. Wesley, L. J. Porrino, S. Hayasaka, A. Bechara, J. H. Burdette, and P. J. Laurienti, “Age-related differences in advantageous decision making are associated with distinct differences in functional community structure,” *Brain connectivity*, vol. 4, no. 3, pp. 193–202, 2014.
 - [92] M. Behrmann and D. C. Plaut, “Distributed circuits, not circumscribed centers, mediate visual recognition,” *Trends in cognitive sciences*, vol. 17, no. 5, pp. 210–219, 2013.
 - [93] L. Pessoa, K. A. Lindquist, T. D. Wager, H. Kober, E. Bliss-Moreau, and L. F. Barrett, “Beyond brain regions: Network perspective of cognition–emotion interactions,” *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 35, no. 3, p. 158, 2012.

- [94] J. D. Power and S. E. Petersen, "Control-related systems in the human brain," *Current opinion in neurobiology*, vol. 23, no. 2, pp. 223–228, 2013.
- [95] L. F. Barrett and A. B. Satpute, "Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain," *Current opinion in neurobiology*, vol. 23, no. 3, pp. 361–372, 2013.
- [96] B. B. Biswal, J. V. Kylen, and J. S. Hyde, "Simultaneous assessment of flow and bold signals in resting-state functional connectivity maps," *NMR in Biomedicine*, vol. 10, no. 4-5, pp. 165–170, 1997.
- [97] J. S. Damoiseaux, S. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann, "Consistent resting-state networks across healthy subjects," *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, 2006.
- [98] M. D. Fox, M. Corbetta, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, and M. E. Raichle, "Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 26, pp. 10046–10051, 2006.
- [99] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, *et al.*, "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest," *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 106, no. 31, pp. 13040–13045, 2009.
- [100] A. A. Stevens, S. C. Tappon, A. Garg, and D. A. Fair, "Functional brain network modularity captures inter-and intra-individual variation in working memory capacity," *PloS one*, vol. 7, no. 1, p. e30468, 2012.
- [101] R. Sala-Llloch, C. Junqué, E. M. Arenaza-Urquijo, D. Vidal-Piñero, C. Valls-Pedret, E. M. Palacios, S. Domènech, A. Salvà, N. Bargalló, and D. Bartrés-Faz, "Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging," *Neurobiology of aging*, vol. 35, no. 10, pp. 2193–2202, 2014.
- [102] M. N. Moussa, C. D. Vechlekar, J. H. Burdette, M. R. Steen, C. E. Hugenschmidt, and P. J. Laurienti, "Changes in cognitive state alter human functional brain networks," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 5, p. 83, 2011.
- [103] D. Meunier, P. Fonlupt, A.-L. Saive, J. Plailly, N. Ravel, and J.-P. Royet, "Modular structure of functional networks in olfactory memory," *Neuroimage*, vol. 95, pp. 264–275, 2014.

- [104] D. S. Bassett, N. F. Wymbs, M. A. Porter, P. J. Mucha, J. M. Carlson, and S. T. Grafton, "Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 18, pp. 7641–7646, 2011.
- [105] M. L. Stanley, D. Dagenbach, R. G. Lyday, J. H. Burdette, and P. J. Laurienti, "Changes in global and regional modularity associated with increasing working memory load," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 8, p. 954, 2014.
- [106] H. Cao, M. M. Plichta, A. Schäfer, L. Haddad, O. Grimm, M. Schneider, C. Esslinger, P. Kirsch, A. Meyer-Lindenberg, and H. Tost, "Test-retest reliability of fmri-based graph theoretical properties during working memory, emotion processing, and resting state," *Neuroimage*, vol. 84, pp. 888–900, 2014.
- [107] J. Sanes, "The formation and regeneration of synapses," *The principles of neuroscience*, pp. 1087–1114, 2000.
- [108] A. Jakab, E. Schwartz, G. Kasprian, G. M. Gruber, D. Prayer, V. Schöpf, and G. Langs, "Fetal functional imaging portrays heterogeneous development of emerging human brain networks," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 8, p. 852, 2014.
- [109] M. E. Thomason, M. T. Dassanayake, S. Shen, Y. Katkuri, M. Alexis, A. L. Anderson, L. Yeo, S. Mody, E. Hernandez-Andrade, S. S. Hassan, *et al.*, "Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain," *Science translational medicine*, vol. 5, no. 173, pp. 173ra24–173ra24, 2013.
- [110] M. E. Thomason, J. A. Brown, M. T. Dassanayake, R. Shastri, H. A. Marusak, E. Hernandez-Andrade, L. Yeo, S. Mody, S. Berman, S. S. Hassan, *et al.*, "Intrinsic functional brain architecture derived from graph theoretical analysis in the human fetus," *PLoS one*, vol. 9, no. 5, p. e94423, 2014.
- [111] M. E. Thomason, L. E. Grove, T. A. Lozon Jr, A. M. Vila, Y. Ye, M. J. Nye, J. H. Manning, A. Pappas, E. Hernandez-Andrade, L. Yeo, *et al.*, "Age-related increases in long-range connectivity in fetal functional neural connectivity networks in utero," *Developmental cognitive neuroscience*, vol. 11, pp. 96–104, 2015.
- [112] V. Schöpf, G. Kasprian, P. C. Brugger, and D. Prayer, "Watching the fetal brain at 'rest'," *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 30, no. 1, pp. 11–17, 2012.
- [113] G. Ball, P. Aljabar, S. Zebari, N. Tusor, T. Arichi, N. Merchant, E. C. Robinson, E. Ogundipe, D. Rueckert, A. D. Edwards, *et al.*, "Rich-club organization of the newborn human brain," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 20, pp. 7456–7461, 2014.

- [114] D. Batalle, E. J. Hughes, H. Zhang, J.-D. Tournier, N. Tusor, P. Aljabar, L. Wali, D. C. Alexander, J. V. Hajnal, C. Nosarti, *et al.*, “Early development of structural networks and the impact of prematurity on brain connectivity,” *Neuroimage*, vol. 149, pp. 379–392, 2017.
- [115] C. J. Brown, S. P. Miller, B. G. Booth, S. Andrews, V. Chau, K. J. Poskitt, and G. Hamarneh, “Structural network analysis of brain development in young preterm neonates,” *Neuroimage*, vol. 101, pp. 667–680, 2014.
- [116] O. Tymofiyeva, C. P. Hess, E. Ziv, P. N. Lee, H. C. Glass, D. M. Ferriero, A. J. Barkovich, and D. Xu, “A dti-based template-free cortical connectome study of brain maturation,” *PloS one*, vol. 8, no. 5, p. e63310, 2013.
- [117] M. P. Van Den Heuvel, K. J. Kersbergen, M. A. De Reus, K. Keunen, R. S. Kahn, F. Groenendaal, L. S. De Vries, and M. J. Benders, “The neonatal connectome during preterm brain development,” *Cerebral cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 3000–3013, 2015.
- [118] L. Song, V. Mishra, M. Ouyang, Q. Peng, M. Slinger, S. Liu, and H. Huang, “Human fetal brain connectome: structural network development from middle fetal stage to birth,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 11, p. 561, 2017.
- [119] M. P. van den Heuvel and O. Sporns, “Network hubs in the human brain,” *Trends in cognitive sciences*, vol. 17, no. 12, pp. 683–696, 2013.
- [120] T. Zhao, V. Mishra, T. Jeon, M. Ouyang, Q. Peng, L. Chalak, J. L. Wisnowski, R. Heyne, N. Rollins, N. Shu, *et al.*, “Structural network maturation of the preterm human brain,” *Neuroimage*, vol. 185, pp. 699–710, 2019.
- [121] A. Pandit, E. Robinson, P. Aljabar, G. Ball, I. Gousias, Z. Wang, J. Hajnal, D. Rueckert, S. Counsell, G. Montana, *et al.*, “Whole-brain mapping of structural connectivity in infants reveals altered connection strength associated with growth and preterm birth,” *Cerebral cortex*, vol. 24, no. 9, pp. 2324–2333, 2014.
- [122] M. E. Raichle, “The brain’s default mode network,” *Annual review of neuroscience*, vol. 38, pp. 433–447, 2015.
- [123] M. I. van den Heuvel, E. Turk, J. H. Manning, J. Hect, E. Hernandez-Andrade, S. S. Hassan, R. Romero, M. P. van den Heuvel, and M. E. Thomason, “Hubs in the human fetal brain network,” *Developmental cognitive neuroscience*, vol. 30, pp. 108–115, 2018.
- [124] E. Turk, M. I. Van Den Heuvel, M. J. Benders, R. De Heus, A. Franx, J. H. Manning, J. L. Hect, E. Hernandez-Andrade, S. S. Hassan, R. Romero, *et al.*, “Functional connectome of the fetal brain,” *Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 49, pp. 9716–9724, 2019.

- [125] W. Gao, S. Alcauter, A. Elton, C. R. Hernandez-Castillo, J. K. Smith, J. Ramirez, and W. Lin, "Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations," *Cerebral cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2919–2928, 2015.
- [126] R. W. Emerson, W. Gao, and W. Lin, "Longitudinal study of the emerging functional connectivity asymmetry of primary language regions during infancy," *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 42, pp. 10883–10892, 2016.
- [127] W. Gao, S. Alcauter, J. K. Smith, J. H. Gilmore, and W. Lin, "Development of human brain cortical network architecture during infancy," *Brain Structure and Function*, vol. 220, no. 2, pp. 1173–1186, 2015.
- [128] W. Gao, J. H. Gilmore, D. Shen, J. K. Smith, H. Zhu, and W. Lin, "The synchronization within and interaction between the default and dorsal attention networks in early infancy," *Cerebral cortex*, vol. 23, no. 3, pp. 594–603, 2013.
- [129] S. Alcauter, W. Lin, J. Keith Smith, J. H. Gilmore, and W. Gao, "Consistent anterior–posterior segregation of the insula during the first 2 years of life," *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 5, pp. 1176–1187, 2015.
- [130] X. Wen, H. Zhang, G. Li, M. Liu, W. Yin, W. Lin, J. Zhang, and D. Shen, "First-year development of modules and hubs in infant brain functional networks," *Neuroimage*, vol. 185, pp. 222–235, 2019.
- [131] P. Fransson, U. Åden, M. Blennow, and H. Lagercrantz, "The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fmri," *Cerebral cortex*, vol. 21, no. 1, pp. 145–154, 2011.
- [132] W. Gao, J. H. Gilmore, K. S. Giovanello, J. K. Smith, D. Shen, H. Zhu, and W. Lin, "Temporal and spatial evolution of brain network topology during the first two years of life," *PloS one*, vol. 6, no. 9, p. e25278, 2011.
- [133] D. Asis-Cruz, M. Bouyssi-Kobar, I. Evangelou, G. Vezina, C. Limperopoulos, *et al.*, "Functional properties of resting state networks in healthy full-term newborns," *Scientific reports*, vol. 5, no. 1, pp. 1–15, 2015.
- [134] S. L. Pendl, A. P. Salzwedel, B. D. Goldman, L. F. Barrett, W. Lin, J. H. Gilmore, and W. Gao, "Emergence of a hierarchical brain during infancy reflected by stepwise functional connectivity," *Human brain mapping*, vol. 38, no. 5, pp. 2666–2682, 2017.

- [135] W. Gao, S. Alcauter, A. Elton, C. R. Hernandez-Castillo, J. K. Smith, J. Ramirez, and W. Lin, "Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations," *Cerebral cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2919–2928, 2015.
- [136] M. Berchicci, G. Tamburro, and S. Comani, "The intrahemispheric functional properties of the developing sensorimotor cortex are influenced by maturation," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 9, p. 39, 2015.
- [137] P. Fransson, B. Skiöld, S. Horsch, A. Nordell, M. Blennow, H. Lagercrantz, and U. Åden, "Resting-state networks in the infant brain," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 39, pp. 15531–15536, 2007.
- [138] C. D. Smyser, T. E. Inder, J. S. Shimony, J. E. Hill, A. J. Degnan, A. Z. Snyder, and J. J. Neil, "Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants," *Cerebral cortex*, vol. 20, no. 12, pp. 2852–2862, 2010.
- [139] W. Gao, S. Alcauter, J. K. Smith, J. H. Gilmore, and W. Lin, "Development of human brain cortical network architecture during infancy," *Brain Structure and Function*, vol. 220, no. 2, pp. 1173–1186, 2015.
- [140] T. Wilcox and M. Biondi, "fnirs in the developmental sciences," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, vol. 6, no. 3, pp. 263–283, 2015.
- [141] W. Gao, W. Lin, K. Grewen, and J. H. Gilmore, "Functional connectivity of the infant human brain: plastic and modifiable," *The Neuroscientist*, vol. 23, no. 2, pp. 169–184, 2017.
- [142] H. Huang, N. Shu, V. Mishra, T. Jeon, L. Chalak, Z. J. Wang, N. Rollins, G. Gong, H. Cheng, Y. Peng, *et al.*, "Development of human brain structural networks through infancy and childhood," *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 5, pp. 1389–1404, 2015.
- [143] P.-T. Yap, Y. Fan, Y. Chen, J. H. Gilmore, W. Lin, and D. Shen, "Development trends of white matter connectivity in the first years of life," *PloS one*, vol. 6, no. 9, p. e24678, 2011.
- [144] J. Nie, G. Li, L. Wang, F. Shi, W. Lin, J. H. Gilmore, and D. Shen, "Longitudinal development of cortical thickness, folding, and fiber density networks in the first 2 years of life," *Human brain mapping*, vol. 35, no. 8, pp. 3726–3737, 2014.
- [145] Y. Fan, F. Shi, J. K. Smith, W. Lin, J. H. Gilmore, and D. Shen, "Brain anatomical networks in early human brain development," *Neuroimage*, vol. 54, no. 3, pp. 1862–1871, 2011.
- [146] A. C. Evans, "Networks of anatomical covariance," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 489–504, 2013.

- [147] L. E. Simmons, C. E. Rubens, G. L. Darmstadt, and M. G. Gravett, "Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions," in *Seminars in perinatology*, vol. 34, pp. 408–415, Elsevier, 2010.
- [148] K. M. Linnet, K. Wisborg, E. Agerbo, N.-J. Secher, P. H. Thomsen, and T. B. Henriksen, "Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder," *Archives of disease in childhood*, vol. 91, no. 8, pp. 655–660, 2006.
- [149] H. J. Larsson, W. W. Eaton, K. M. Madsen, M. Vestergaard, A. V. Olesen, E. Agerbo, D. Schendel, P. Thorsen, and P. B. Mortensen, "Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status," *American journal of epidemiology*, vol. 161, no. 10, pp. 916–925, 2005.
- [150] L. Burd, R. Severud, J. Kerbeshian, and M. G. Klug, "Prenatal and perinatal risk factors for autism," 1999.
- [151] D. K. Thompson, J. Chen, R. Beare, C. L. Adamson, R. Ellis, Z. M. Ahmadzai, C. E. Kelly, K. J. Lee, A. Zalesky, J. Y. Yang, *et al.*, "Structural connectivity relates to perinatal factors and functional impairment at 7 years in children born very preterm," *Neuroimage*, vol. 134, pp. 328–337, 2016.
- [152] D.-J. Kim, E. P. Davis, C. A. Sandman, O. Sporns, B. F. O'Donnell, C. Buss, and W. P. Hetrick, "Longer gestation is associated with more efficient brain networks in preadolescent children," *Neuroimage*, vol. 100, pp. 619–627, 2014.
- [153] D. Scheinost, S. H. Kwon, X. Shen, C. Lacadie, K. C. Schneider, F. Dai, L. R. Ment, and R. T. Constable, "Preterm birth alters neonatal, functional rich club organization," *Brain Structure and Function*, vol. 221, no. 6, pp. 3211–3222, 2016.
- [154] M. Rubinov and E. Bullmore, "Fledgling pathoconnectomics of psychiatric disorders," *Trends in cognitive sciences*, vol. 17, no. 12, pp. 641–647, 2013.
- [155] D. Batalle, E. Muñoz-Moreno, C. Tornador, N. Bargallo, G. Deco, E. Eixarch, and E. Gratacos, "Altered resting-state whole-brain functional networks of neonates with intrauterine growth restriction," *Cortex*, vol. 77, pp. 119–131, 2016.
- [156] D. Batalle, E. Eixarch, F. Figueras, E. Muñoz-Moreno, N. Bargallo, M. Illa, R. Acosta-Rojas, I. Amat-Roldan, and E. Gratacos, "Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome," *Neuroimage*, vol. 60, no. 2, pp. 1352–1366, 2012.

- [157] E. Fischi-Gómez, L. Vasung, D.-E. Meskaldji, F. Lazeyras, C. Borradori-Tolsa, P. Hagmann, K. Barisnikov, J.-P. Thiran, and P. S. Hüppi, “Structural brain connectivity in school-age preterm infants provides evidence for impaired networks relevant for higher order cognitive skills and social cognition,” *Cerebral cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2793–2805, 2015.
- [158] F. Shi, P.-T. Yap, W. Gao, W. Lin, J. H. Gilmore, and D. Shen, “Altered structural connectivity in neonates at genetic risk for schizophrenia: a combined study using morphological and white matter networks,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 3, pp. 1622–1633, 2012.
- [159] J. D. Lewis, A. Evans, J. Pruett, K. Botteron, L. Zwaigenbaum, A. Estes, G. Gerig, L. Collins, P. Kostopoulos, R. McKinsty, *et al.*, “Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months,” *Translational psychiatry*, vol. 4, no. 5, pp. e388–e388, 2014.
- [160] Y. Jin, C.-Y. Wee, F. Shi, K.-H. Thung, D. Ni, P.-T. Yap, and D. Shen, “Identification of infants at high-risk for autism spectrum disorder using multiparameter multiscale white matter connectivity networks,” *Human brain mapping*, vol. 36, no. 12, pp. 4880–4896, 2015.
- [161] A. Jakab, G. Kasprian, E. Schwartz, G. M. Gruber, C. Mitter, D. Prayer, V. Schöpf, and G. Langs, “Disrupted developmental organization of the structural connectome in fetuses with corpus callosum agenesis,” *Neuroimage*, vol. 111, pp. 277–288, 2015.
- [162] X. Long, A. Benischek, D. Dewey, and C. Lebel, “Age-related functional brain changes in young children,” *Neuroimage*, vol. 155, pp. 322–330, 2017.
- [163] Y. Xiao, A. D. Friederici, D. S. Margulies, and J. Brauer, “Longitudinal changes in resting-state fmri from age 5 to age 6 years covary with language development,” *Neuroimage*, vol. 128, pp. 116–124, 2016.
- [164] X. J. Chai, N. Ofen, J. D. Gabrieli, and S. Whitfield-Gabrieli, “Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain,” *Journal of cognitive neuroscience*, vol. 26, no. 3, pp. 501–513, 2014.
- [165] M. Arsalidou, M. G. Sharaev, T. Kotova, and O. Martynova, “Commentary: selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, p. 13, 2017.
- [166] Y. Zhou, K. J. Friston, P. Zeidman, J. Chen, S. Li, and A. Razi, “The hierarchical organization of the default, dorsal attention and salience networks in adolescents and young adults,” *Cerebral cortex*, vol. 28, no. 2, pp. 726–737, 2018.

- [167] S. Marek, K. Hwang, W. Foran, M. N. Hallquist, and B. Luna, “The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control,” *PLoS biology*, vol. 13, no. 12, p. e1002328, 2015.
- [168] F. Váša, R. Romero-Garcia, M. G. Kitzbichler, J. Seidlitz, K. J. Whitaker, M. M. Vaghi, P. Kundu, A. X. Patel, P. Fonagy, R. J. Dolan, *et al.*, “Conservative and disruptive modes of adolescent change in human brain functional connectivity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, no. 6, pp. 3248–3253, 2020.
- [169] S. Marek and N. U. Dosenbach, “The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping,” *Dialogues in clinical neuroscience*, 2022.
- [170] E. Varangis, C. G. Habeck, Q. R. Razlighi, and Y. Stern, “The effect of aging on resting state connectivity of predefined networks in the brain,” *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 11, p. 234, 2019.
- [171] T. Siman-Tov, N. Bosak, E. Sprecher, R. Paz, A. Eran, J. Aharon-Peretz, and I. Kahn, “Early age-related functional connectivity decline in high-order cognitive networks,” *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 8, p. 330, 2017.
- [172] P. E. Vértes and E. T. Bullmore, “Annual research review: growth connectomics—the organization and reorganization of brain networks during normal and abnormal development,” *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 56, no. 3, pp. 299–320, 2015.
- [173] M. H. Johnson, “Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework,” *Child development*, vol. 71, no. 1, pp. 75–81, 2000.
- [174] D. A. Fair, A. L. Cohen, J. D. Power, N. U. Dosenbach, J. A. Church, F. M. Miezin, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, “Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization,” *PLoS computational biology*, vol. 5, no. 5, p. e1000381, 2009.
- [175] Z. Wang, Z. Dai, G. Gong, C. Zhou, and Y. He, “Understanding structural-functional relationships in the human brain: a large-scale network perspective,” *The Neuroscientist*, vol. 21, no. 3, pp. 290–305, 2015.
- [176] H.-J. Park and K. Friston, “Structural and functional brain networks: from connections to cognition,” *Science*, vol. 342, no. 6158, p. 1238411, 2013.
- [177] M. E. Thomason, J. A. Brown, M. T. Dassanayake, R. Shastri, H. A. Marusak, E. Hernandez-Andrade, L. Yeo, S. Mody, S. Berman, S. S. Hassan, *et al.*, “Intrinsic functional brain architecture derived from graph theoretical analysis in the human fetus,” *PLoS one*, vol. 9, no. 5, p. e94423, 2014.

- [178] E. Bullmore and O. Sporns, “The economy of brain network organization,” *Nature reviews neuroscience*, vol. 13, no. 5, pp. 336–349, 2012.
- [179] Y. Chen, S. Wang, C. C. Hilgetag, and C. Zhou, “Trade-off between multiple constraints enables simultaneous formation of modules and hubs in neural systems,” *PLoS computational biology*, vol. 9, no. 3, p. e1002937, 2013.
- [180] Y. Chen, S. Wang, C. C. Hilgetag, and C. Zhou, “Features of spatial and functional segregation and integration of the primate connectome revealed by trade-off between wiring cost and efficiency,” *PLoS computational biology*, vol. 13, no. 9, p. e1005776, 2017.
- [181] H. Irzan, E. Molteni, M. Hütel, S. Ourselin, N. Marlow, and A. Melbourne, “White matter analysis of the extremely preterm born adult brain,” *Neuroimage*, vol. 237, p. 118112, 2021.
- [182] M. Fouladivanda, K. Kazemi, M. Makki, M. Khalilian, H. Danyali, J. Gervain, and A. Aarabi, “Multi-scale structural rich-club organization of the brain in full-term newborns: A combined dwi and fmri study,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 18, no. 4, p. 046065, 2021.
- [183] E. Cainelli, M. G. Di Bono, P. S. Bisiacchi, and A. Suppiej, “Electroencephalographic functional connectivity in extreme prematurity: a pilot study based on graph theory,” *Pediatric Research*, vol. 87, no. 4, pp. 753–759, 2020.
- [184] I. C. L. King’s College London and O. University, “Developing human connectome project (dhcp).” [Accessed 18-Aug-2022].
- [185] C. Stam, “Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 77, no. 3, pp. 186–194, 2010.
- [186] L. C. Freeman, “A set of measures of centrality based on betweenness,” *Sociometry*, pp. 35–41, 1977.
- [187] “Student’s t-test.” [Accessed 18-Aug-2022].
- [188] G. Wang, J. Muschelli, and M. A. Lindquist, “Moderated t-tests for group-level fmri analysis,” *NeuroImage*, vol. 237, p. 118141, 2021.
- [189] T. Nichols and A. Holmes, “Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging,” *Human brain function*, vol. 2, pp. 887–910, 2004.
- [190] A. Zalesky, A. Fornito, and E. T. Bullmore, “Network-based statistic: identifying differences in brain networks,” *Neuroimage*, vol. 53, no. 4, pp. 1197–1207, 2010.

- [191] C. D. Smyser and J. J. Neil, "Use of resting-state functional mri to study brain development and injury in neonates," in *Seminars in perinatology*, vol. 39, pp. 130–140, Elsevier, 2015.
- [192] A. M. Graham, J. H. Pfeifer, P. A. Fisher, W. Lin, W. Gao, and D. A. Fair, "The potential of infant fmri research and the study of early life stress as a promising exemplar," *Developmental cognitive neuroscience*, vol. 12, pp. 12–39, 2015.
- [193] M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, *et al.*, "The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013.
- [194] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, "Fsl," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- [195] A. L. Howell, D. E. Osher, J. Li, and Z. M. Saygin, "The intrinsic neonatal hippocampal network: rsfmri findings," *Journal of Neurophysiology*, vol. 124, no. 5, pp. 1458–1468, 2020.
- [196] F. Shi, A. P. Salzwedel, W. Lin, J. H. Gilmore, and W. Gao, "Functional brain parcellations of the infant brain and the associated developmental trends," *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 4, pp. 1358–1368, 2018.
- [197] H. Werner, "The concept of development from a comparative and organismic point of view," 1957.
- [198] A. Sameroff, "A unified theory of development: A dialectic integration of nature and nurture," *Child development*, vol. 81, no. 1, pp. 6–22, 2010.
- [199] M. H. Johnson, "Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework," *Child development*, vol. 71, no. 1, pp. 75–81, 2000.
- [200] W. Gao, J. H. Gilmore, K. S. Giovanello, J. K. Smith, D. Shen, H. Zhu, and W. Lin, "Temporal and spatial evolution of brain network topology during the first two years of life," *PloS one*, vol. 6, no. 9, p. e25278, 2011.
- [201] M. Berchicci, G. Tamburro, and S. Comani, "The intrahemispheric functional properties of the developing sensorimotor cortex are influenced by maturation," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 9, p. 39, 2015.
- [202] B. Toth, G. Urban, G. P. Haden, M. Mark, M. Török, C. J. Stam, and I. Winkler, "Large-scale network organization of eeg functional connectivity in newborn infants," *Human brain mapping*, vol. 38, no. 8, pp. 4019–4033, 2017.

- [203] M. Cao, Y. He, Z. Dai, X. Liao, T. Jeon, M. Ouyang, L. Chalak, Y. Bi, N. Rollins, Q. Dong, *et al.*, “Early development of functional network segregation revealed by connectomic analysis of the preterm human brain,” *Cerebral cortex*, vol. 27, no. 3, pp. 1949–1963, 2017.
- [204] V. Latora and M. Marchiori, “Efficient behavior of small-world networks,” *Physical review letters*, vol. 87, no. 19, p. 198701, 2001.
- [205] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–442, 1998.
- [206] O. Rajasilta, J. J. Tuulari, M. Björnsdotter, N. M. Scheinin, S. J. Lehtola, J. Saunavaara, S. Häkkinen, H. Merisaari, R. Parkkola, T. Lähdesmäki, *et al.*, “Resting-state networks of the neonate brain identified using independent component analysis,” *Developmental Neurobiology*, vol. 80, no. 3-4, pp. 111–125, 2020.
- [207] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews, *et al.*, “Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1487–1505, 2006.