

Comparison of the Function of the Elman Neural Network and the Deep Neural Network for the Diagnosis of Mild Alzheimer's Disease

Elias Mazrooei Rad, Mahdi Azarnoosh*, Majid Ghoshuni, Mohammad Mahdi Khalilzadeh

Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 25 Oct 2021

Revised: 21 Dec 2021

Accepted: 27 Jan 2022

ABSTRACT

Introduction: The main purpose of this study is to provide a method for early diagnosis of Alzheimer's disease. The disease reduces memory function by destroying nerve cells in the nervous system and reducing nerve connections and interactions. **Materials and Methods:** The level of the disease should be diagnosed according to the association of the disease with various features in the brain signal and medical images. First, with proper preprocessing, entropy and Lyapunov nonlinear properties such as phase diagram, correlation dimension, exponent are extracted and Elman neural network is used for classification. Then, the correctness of the function of Elman neural network is compared with channel neural network. The use of deep learning methods, including channel neural network, can have more appropriate and accurate results among other classification methods. **Results:** In the case of using two CNN networks and one MLP network, the accuracy of the results was %98 in healthy individuals, %97.7 in mild patients and %97.5 in severely ill patients. In the case of using a CNN network with a combination of features, brain signal and medical images, in the case of stimulation, the accuracy of the results is %95 in healthy individuals, %92.5 in mild patients and %97.5 in severe patients. As a recall, the accuracy of the results is %75 in healthy individuals, %72.5 in mild patients and %87.5 in severe patients. The accuracy of the results in Elman neural network with the combination of brain signal features and medical images is %94.4 and in the case without combination of features, the accuracy of the results is %92.2. **Conclusion:** Among the processing methods proposed to classify the three classes of healthy, mild patient and severe patient, the method of combining brain signal characteristics and medical images has increased the accuracy of CNN and Elman classifier results.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Diagnosis
3. Electroencephalography
4. Magnetic Resonance Imaging

*Corresponding Author: Mahdi Azarnoosh

Email: M_Azarnoosh@mshdiau.ac.ir



مقایسه عملکرد شبکه عصبی المن و شبکه عصبی عمیق جهت تشخیص بیماری آلزایمر خفیف

الباس مزروعی راد، مهدی آذرنوش*، مجید قشونی، محمدمهدی خلیل زاده

گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۷ بهمن ۱۴۰۰

اصلاحیه: ۳۰ آذر ۱۴۰۰

دریافت: ۳ آبان ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: هدف اصلی این مطالعه ارائه روشی برای تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر است. این بیماری با از بین بردن سلول های عصبی در سیستم عصبی و کاهش ارتباطات و فعل و انفعالات عصبی، عملکرد حافظه را کاهش می دهد. **مواد و روش ها:** سطح این بیماری باید با توجه به ارتباط این بیماری با ویژگی های مختلف در سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی تشخیص داده می شود. ابتدا با پیش پردازش مناسب، خواص غیر خطی مانند نمودار فاز، بعد همبستگی، آنترویی و نمای لیاپانوف استخراج شده و جهت طبقه بندی از شبکه عصبی المن استفاده شده است. سپس صحت عملکرد شبکه عصبی المن با شبکه عصبی کانالوشنی مقایسه شده است. استفاده از روش های یادگیری عمیق از جمله شبکه عصبی کانالوشنی، می تواند نتایج مناسب تر و دقیق تری در میان سایر روش های طبقه بندی داشته باشد. **یافته ها:** در حالت استفاده از دو شبکه CNN و یک شبکه MLP صحت نتایج در افراد سالم ۹۸ درصد و در افراد بیمار خفیف ۹۷/۷ درصد و در افراد بیمار شدید ۹۷/۵ درصد بدست آمده است. در حالت استفاده از یک شبکه CNN با ترکیب ویژگی ها سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی در حالت تحریک صحت نتایج در افراد سالم ۹۵ درصد و در بیماران خفیف ۹۲/۵ درصد و در بیماران شدید ۹۷/۵ درصد می باشد، در حالت یادآوری صحت نتایج در افراد سالم ۷۵ درصد و در بیماران خفیف ۷۲/۵ درصد و در بیماران شدید ۸۷/۵ درصد است. صحت نتایج در شبکه عصبی Elman با ترکیب ویژگی های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی ۹۴/۴ درصد و در حالت بدون ترکیب ویژگی ها، صحت نتایج ۹۲/۲ درصد شده است. **نتیجه گیری:** در بین روش های پردازشی ارائه شده جهت دسته بندی سه کلاس سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید، روش ترکیب ویژگی های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی موجب افزایش صحت نتایج طبقه بندی کننده CNN و Elman شده است.

واژه های کلیدی:

- ۱- بیماری آلزایمر
- ۲- تشخیص
- ۳- الکتروانسفالوگرافی
- ۴- تصویر برداری رزونانس مغناطیسی

*نویسنده مسئول: مهدی آذرنوش

پست الکترونیک: M_Azarnoosh@mshdiau.ac.ir

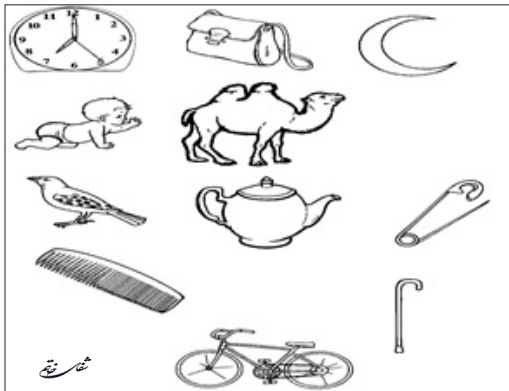
مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ شایع‌ترین بیماری در افراد مسن است که هنوز درمان قطعی برای آن وجود ندارد. علائم این بیماری شامل از دست دادن حافظه، قضاوت و تغییرات رفتاری قابل توجه در فرد است. این بیماری منجر به از بین رفتن سیناپس‌های نورون‌ها در برخی مناطق مغز، نکروزه شدن سلول‌های مغزی در مناطق مختلف سیستم عصبی، تشکیل ساختارهای پروتئینی کروی به نام پلاک‌های پیری در خارج از نورون‌ها در برخی مناطق مغز و پروتئین فیبری می‌شود. ساختارهایی به نام کوئل مارپیچ در بدن سلول‌های نورون‌ها شناسایی می‌شود (۱). محققان دریافتند که استفاده از ابزارهای یادگیری ماشینی در هوش مصنوعی برای استخراج اطلاعات نشانگرهای زیستی مغز و ترکیب آن‌ها با هم می‌تواند به بهبود دقت تشخیص یا پیش‌بینی بیماری‌های شناختی مانند آلزایمر، کمک شایانی نماید (۲). سیگنال EEG یک روش ساده، مقرون به صرفه و غیر تهاجمی است که فعالیت الکتریکی مغز را با وضوح بالا نشان می‌دهد. کاهش پویایی سیگنال مغزی، که نشان دهنده کاهش تعاملات عصبی است، در بیماران آلزایمر رخ می‌دهد (۳). به دلیل تغییرات غیر خطی در سیگنال مغزی و ماهیت دینامیکی، استخراج ویژگی‌های غیرخطی نیز مناسب است. کاهش پیچیدگی سیگنال، که نشان دهنده کاهش سطح فعل و انفعالات عصبی در بیماری آلزایمر است، می‌تواند به عنوان روشی برای تشخیص بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد (۴). سیستم‌های پویای پیچیده مانند مغز به دلیل افزایش فعل و انفعالات و ارتباطات عصبی و تغییرات سریع نیاز به تحلیل غیرخطی دارند. نمودار فاز، که روشی برای تبدیل سیگنال یک بعدی به چند بعدی است و بر اساس نمونه قبلی، نمونه فعلی و نمونه بعدی سیگنال در نظر گرفته می‌شود. این روند ترسیم تغییرات در چند بعدی می‌تواند راهی مناسب برای شناسایی پویایی مغز باشد. از طرف دیگر، میزان همگرایی و واگرایی این پویا و روند تغییرات را می‌توان با بعد همبستگی و نمای لیپانوف تعیین کرد. ارزش مثبت نمایی لیپانوف و بعد همبستگی غیر صحیح، رفتار غیرخطی و آشوبگونه سیگنال مغز را نشان می‌دهد (۵). P300 یک نوع خاص از ERP^۲ است، یا به عبارت دیگر، جزء ERP است که در شرایط خاص ظاهر می‌شود. بر اساس تحقیقات، موج P300 در سیگنال مغزی با روش متوسط گیری و در پاسخ به محرک خارجی تشکیل می‌گردد. البته، برای تولید P300، لازم است یک وظیفه خاص برای فرد تعیین شود که فقط در پاسخ به محرک هدف انجام دهد. برای تحریک شنوایی، دامنه موج P300 حدود ۳۰۰

میلی ثانیه است که به دلیل قطبیت مثبت و تاخیر ۳۰۰ میلی ثانیه‌ای انتخاب شده است، اما برای محرک‌های دیگر، مانند تحریک بصری، این زمان ممکن است تا حدود ۱۰۰۰ میلی ثانیه نیز افزایش یابد. اما به طور کلی، میانگین تاخیر بین ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی ثانیه است. از نظر مکانی، این سیگنال از سه کانال در خط وسط سر، یعنی Fz، Cz، Pz ثبت می‌شود. تحقیقات نشان داده است که در مقایسه بین این سه کانال، بیشترین دامنه در ناحیه Pz و کمترین دامنه در ناحیه Fz تشکیل می‌شود. البته سن، جنسیت و بسیاری از ویژگی‌های روانی مانند هوش و شخصیت و غیره بر دامنه و تاخیر این موج تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، میزان این موج با میزان دامنه محرک متفاوت است، به این معنی که هر چه وظیفه ذهنی فرد در مورد محرک‌های غیرمعمول بیشتر باشد، دامنه موج P300 استخراج شده بیشتر خواهد بود (۶). در تشخیص بیماری آلزایمر، به دلیل کاهش فعل و انفعالات و کاهش عملکرد سیستم عصبی، این روند تغییرات در EEG را می‌توان دقیق تشخیص داد (۷). استفاده از مایع مغزی نخاعی^۳ و تعیین ماده خاکستری^۴ و حجم ماده سفید^۵ برخی از ویژگی‌های پردازش تصویر است که برای تشخیص بیماری خفیف آلزایمر مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). تصاویر پزشکی علاوه بر استفاده از سیگنال‌های مغزی می‌تواند در تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر و میزان تغییرات در نواحی مختلف مغز مفید باشد. آتروفی قشری به معنای تخریب تدریجی سلول‌های عصبی است که قسمت‌های فوقانی مغز را تشکیل می‌دهند، به‌ویژه ساختارهای موجود در قشر مغز، که بیشتر به دلیل کاهش یا از دست دادن اکسیژن و مواد مغذی در این مناطق است. با توجه به تعداد زیادی شرایط که می‌تواند منجر به انحطاط ساختارهای بالاتر مغز شود، آتروفی قشر مغز یکی از انواع مورد مطالعه است (۹). آتروفی لوب گیجگاهی داخلی^۱ یکی از تغییراتی است که برای تشخیص بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار می‌گیرد. لوب گیجگاهی در قسمت پایینی مغز قرار دارد. هرگونه آسیب یا آتروفی در این ناحیه معمولاً باعث مشخص‌ترین علائم بیماری‌های عصبی می‌شود، زیرا همه آن‌ها مربوط به حافظه و فرآیندهای فکری است (۱۰). در سال‌های اخیر، محققان برای استخراج ویژگی از سیگنال‌ها و تصاویر پزشکی از تکنیک‌ها و توسعه مدل‌های یادگیری عمیق استفاده می‌نمایند (۱۱). معمولاً این روش‌ها برای طبقه‌بندی دو گروه استفاده می‌شود و مشخص می‌نماید که فرد مبتلا به آلزایمر می‌باشد. در روش یادگیری عمیق، CNN به خاطر توانایی و دقت بالا از نظر طبقه‌بندی تصاویر

^۱ Alzheimer Diseases (AD)^۲ Event Related Potential^۳ Cerebrospinal Fluid (CSF)^۴ Gray Matter (GM)^۵ White Matter (WM)^۶ Medial Temporal Lobe Atrophy (MTA)

آموزش داده می‌شود و توضیح داده می‌شود که در حین ثبت سیگنال، آرامش خود را حفظ کنند و این ثبت هیچ آسیبی نمی‌رساند. پس از آماده‌سازی داوطلب و حفظ آرامش، فرایند ثبت سیگنال مغزی آغاز می‌شود. در ابتدا، سیگنال مغزی به مدت ۱ دقیقه با چشم بسته ثبت می‌شود. سپس سیگنال مغزی به مدت ۱ دقیقه در حالت چشم باز ثبت می‌شود و پس از نشان دادن تصاویر در تصویر ۱، از فرد خواسته می‌شود که چشمان خود را ببندد و تصاویر را به مدت ۱ دقیقه به خاطر بیاورد؛ در این مدت سیگنال مغزی ثبت می‌شود. این حالت، دوره یادآوری نامیده می‌شود. سپس دو صدا با دو فرکانس ۱ کیلوهرتز و ۱/۵ کیلوهرتز به نام‌های صدای استاندارد و صدای هدف پخش می‌شود. ۳۰ صدای هدف به طور تصادفی در بین ۹۰ صدای استاندارد قرار می‌گیرد. از فرد خواسته می‌شود که در صورت شنیدن صدای هدف کلید راست و در صورت شنیدن صدای غیر هدف کلید چپ را فشار دهد. فاصله بین صداها حدود ۲ ثانیه و زمان پخش همه صداها حدود ۱۰ دقیقه است.



تصویر ۱- تصاویر نمایش داده شده برای داوطلبین

تصاویر MRI: تشخیص زود هنگام بیماری آلزایمر و تمایز برای اختلال شناختی خفیف^{۱۲} با تصاویر MRI امکان‌پذیر است. از جمله روش‌های یادگیری عمیق، شبکه عصبی کانالوشنی برای تصاویر MRI است که برای تشخیص بیماری آلزایمر خفیف استفاده می‌شود (۱۷). در تهیه تصاویر MRI، حداقل ۱/۵ تسلا و ضخامت اسلایدها باید ۳ میلی‌متر و تعداد برش‌ها ۴۸ عدد باشد تا تصاویر قابل قبولی برای بررسی ضایعات پیر شدن کلاف‌های مارپیچی و پلاک‌های پیری دیده شود. تصاویر از پایگاه داده مرکز تصویربرداری تهران تهیه شده است. اگرچه سی‌تی‌اسکن هنوز به طور منظم برای ارزیابی تشخیصی و مطالعه رابطه بین مغز و رفتار فرد مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما عمدتاً در مواردی که MRI امکان‌پذیر نیست، استفاده می‌شود زیرا MRI در حال حاضر روش انتخابی برای ارزیابی بیماران

پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲). با این حال، مهم‌ترین مزیت CNN در مقایسه با تکنیک‌های متداول یادگیری ماشینی این است که CNN ها نیازی به استخراج ویژگی ندارند، زیرا CNN ها قادرند ویژگی‌های موثر را به طور خودکار استخراج کرده و سپس آن‌ها را دسته‌بندی کنند (۱۳). تشخیص پزشکی مبتنی بر هوش مصنوعی یک رویکرد جدید در حوزه پزشکی است، استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشینی برای تشخیص بیماری آلزایمر و تمایز این بیماری با دمانس توسط طبقه‌بندی کننده‌هایی همچون شبکه عصبی استفاده می‌شود. صحت عملکرد این روش‌ها در مقایسه با سایر روش‌های طبقه‌بندی کننده همچون تفکیک کننده خطی^۹ و ماشین بردار پشتیبان^{۱۰} بیشتر می‌باشد (۱۴).

مواد و روش‌ها

افراد ابتدا توسط پزشک با معیارهایی مانند آزمایشات بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. یکی از معیارهای مناسب برای برچسب زدن به سوژه‌ها، تست حافظه^{۱۱} است. البته آزمون دیگری به نام آزمون دمانس^{۱۲} وجود دارد که تمایز آلزایمر و دمانس می‌باشد. در آزمون وضعیت حافظه بر اساس نمره‌ای که داوطلب در آزمون کسب کرده، برچسب‌گذاری می‌شوند. گروه‌های در نظر گرفته شده عبارتند از: ۱- سالم. ۲- بیمار خفیف. ۳- بیماری شدید. هنگام اجرای آزمون، نکته مهم این است که با توجه به سوالات مطرح شده، باید تفاوت بین گروه‌های باسواد و بی‌سواد را در نظر بگیریم. محدوده هر دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- تعیین آستانه افراد با سواد و بی‌سواد

گروه	باسواد	بی‌سواد
افراد سالم	23 < MMSE < 30	22 < MMSE < 30
بیمار آلزایمر	0 < MMSE < 23	0 < MMSE < 22
آلزایمر خفیف	20 < MMSE < 23	19 < MMSE < 22
آلزایمر شدید	0 < MMSE < 20	0 < MMSE < 19

ثبت سیگنال مغزی: در این پروژه، از ۳ کانال Fz, Cz, Pz برای ثبت سیگنال مغزی به صورت تک قطبی استفاده می‌شود زیرا هدف ثبت کل فعالیت مغز و مطالعه فعالیت EOG و تأثیر آن بر فعالیت الکتریکی مغزی است. فعالیت الکتریکی چشم به صورت دو قطبی ثبت شده است. از سوی دیگر، با استفاده از یک تحریک صوتی در قالب پروتکل اودبال^{۱۱}، می‌توان دامنه و تأخیر مولفه P300 در سیگنال ERP را اندازه‌گیری کرد (۱۵). در بیماران آلزایمر خفیف، دامنه این مولفه کاهش می‌یابد و میزان تأخیر بیش از ۳۰۰ میلی‌ثانیه است (۱۶). ابتدا توسط پزشک مراحل ثبت سیگنال پس از برچسب زدن داوطلبین،

⁷ Linear Discriminant Analysis (LDA)

⁸ Support Vector Machine (SVM)

⁹ MMSE

¹⁰ DRS

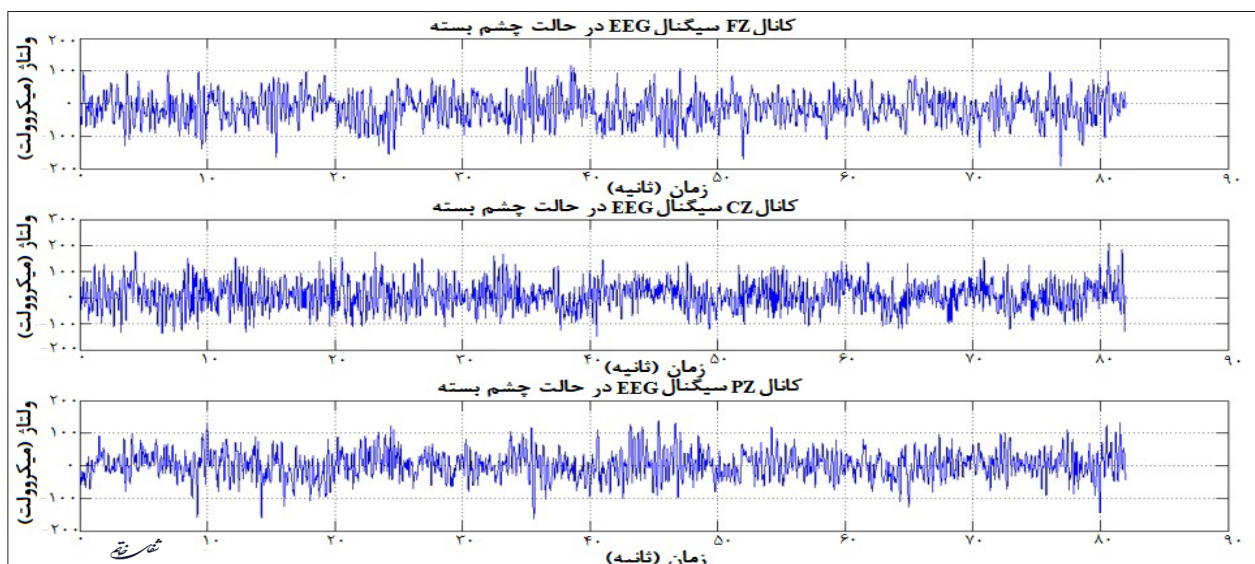
¹¹ Oddball

¹² Mild Cognitive Impairment (MCI)

است، اما می‌توان آن‌ها را به دو قسمت اصلی تداخل با فرکانس بالا به دلیل EMG عضلات سر و گردن و تداخل با فرکانس پایین به دلیل حرکت و تعلق الکترود تقسیم کرد. برای از بین بردن این عوامل از فیلتر میانگذر با فرکانس‌های قطع ۰/۵ تا ۴۵ هرتز استفاده شده است (۲۰). تصویر ۲ سیگنال EEG را در کانال‌های Fz، Cz و Pz پس از حذف نویز برق شهر و دیگر تداخلات فرکانس‌های بالا و پایین نشان می‌دهد.

EEG ویژگی‌های غیرخطی سیگنال: رویکرد دیگر برای تجزیه و تحلیل سیگنال EEG روش‌های غیرخطی و دینامیکی سیگنال است. پارامترهایی که رفتار غیرخطی را بیان می‌کنند دوگانه هستند. دسته اول، پارامترهایی هستند که بر پویایی رفتارهای سیگنال مانند آنتروپی و نمای لیاپانوف تأکید دارند. این پارامترها نحوه رفتار سیستم را در طول زمان توصیف می‌کنند. دسته دوم بر ماهیت هندسی مسیرهای حرکت در فضای حالت مانند بعد همبستگی تأکید می‌کند. در این دیدگاه، به سیستم اجازه داده می‌شود در بستر جذب در زمان مناسب حرکت کند و سپس بعد هندسی بستر جذب به دست می‌آید. یکی از مهمترین ابزارهایی که برای درک رفتار و پویایی سری‌های زمانی سیگنال‌های حیاتی که عمدتاً از سیستم‌های غیرخطی استخراج می‌شوند، استفاده می‌شود، نمودار فاز است (۲۱). با استفاده از این ابزار، ویژگی‌های رفتاری و ماهیت آشوبگونه داده‌ها را می‌توان به طور مناسب و کیفی و همچنین پارامترهای مهمی مانند مسیر سیستم در فضای حالت

مبتلا به ضایعات عصبی است. در بیماران با تشخیص بالینی بیماری آلزایمر، آتروفی قسمت داخلی لوب گیجگاهی مشهود است (۱۸). داوطلبین در تحقیق: در این مطالعه، از ۴۰ شرکت‌کننده در سنین ۶۰ تا ۸۸ سال (میانگین سنی ۶۸/۴۳ با انحراف استاندارد ۸/۸۶) برای ثبت سیگنال‌های مغزی استفاده شده است. همه آن‌ها راست دست بودند و تعداد مساوی شرکت‌کنندگان در هر جنسیت وجود داشت. ۱۹ شرکت‌کننده سالم با نمرات MMSE از ۲۳ تا ۳۰ با میانگین ۲۷/۵۷ و انحراف استاندارد ۲/۲۹، یازده شرکت‌کننده در گروه بیماران خفیف با محدوده نمره MMSE از ۱۹ تا ۲۲ با میانگین ۲۰/۷۱ و انحراف استاندارد ۰/۹۵ بودند. ۱۰ شرکت‌کننده آخر در گروه بیماران شدید با محدوده نمره MMSE از ۳ تا ۱۸ با میانگین ۱۳ و انحراف استاندارد ۶/۰۹ بودند. پیش پردازش سیگنال مغزی: برای پردازش مناسب سیگنال، اولین مرحله پیش پردازش مناسب سیگنال EEG است تا بتوان سیگنال را از عوامل تداخل و انواع اختلالات و نویز به درستی فیلتر کرد. به همین دلیل، حذف انحراف از خط مبنا، حذف تداخلات فرکانس بالا و پایین، حذف نویز الکتریکی، کاهش نرخ نمونه‌برداری و قطعه‌بندی برای سیگنال‌های مغزی استفاده شده است. واضح است که با حذف اطلاعات اضافی از سیگنال EEG، کیفیت و دقت کار در فرآیندهای بعدی بهبود می‌یابد. حذف تغییرات سریع سیگنال به علاوه نوسانات خط پایه، کیفیت پردازش را تا حد زیادی افزایش می‌دهد (۱۹). سیگنال EEG ثبت شده دارای مجموعه‌ای از تداخلات و نویز است. اگرچه تنوع تداخلات در سیگنال EEG زیاد



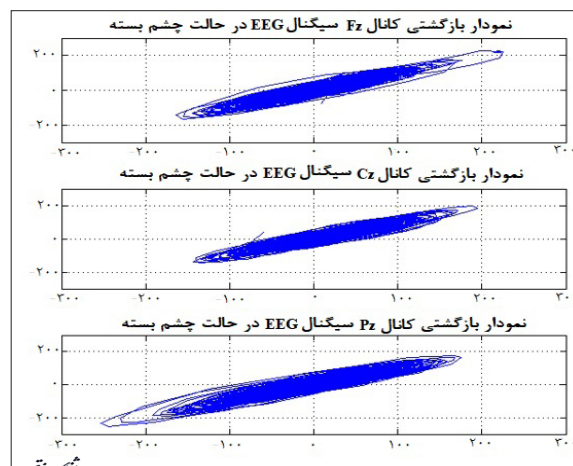
تصویر ۲- نمایش سه کانال Pz، Cz، Fz پس از پیش پردازش

یک باشد، نشان دهنده رفتار پرودیک است. مقدار این متغیر در هنگام بروز رفتار آشوبگونه غیرصحیح می‌باشد. هرچه مقدار این پارامتر بیشتر باشد، سیستم غیرخطی پیچیده‌تر است. بنابراین، می‌توان گفت که بعد همبستگی میزان پیچیدگی توزیع نقاط در فضای فاز است. در تصویر ۵ بعد همبستگی کانال‌های Pz، Cz و Fz بین ۳ گروه از افراد سالم، بیماران خفیف و بیماران شدید مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌نمایید مقدار این ویژگی با شدت بیماری کاهش یافته است، که این مسئله در کانال Pz مشهودتر می‌باشد.

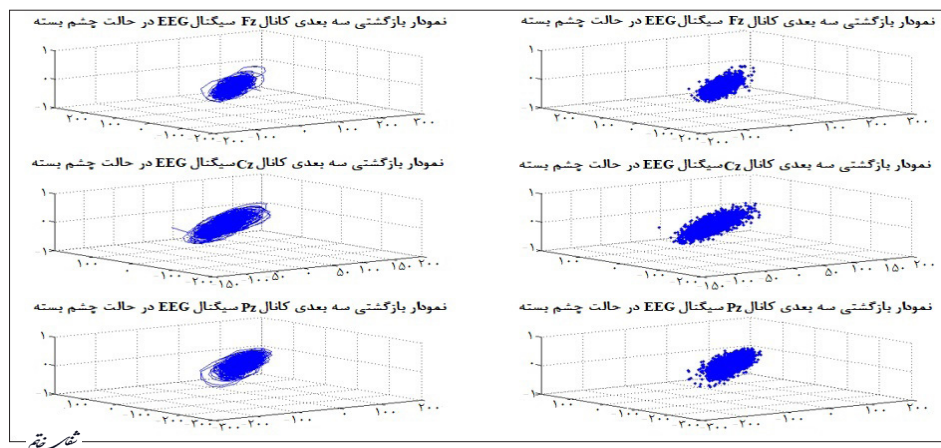
آتروپی لوب گیجگاهی: پس از پیش پردازش مناسب تصاویر از جمله فیلتر شارپ و فیلتر ماسک و قطعه‌بندی به استخراج ویژگی پرداخته شده است. در بیماران با

را نشان داد. به‌منظور رسم این نمودار با استفاده از سری‌های زمانی ثبت شده، کافی است هر نمونه را در هر زمان از نظر یک نمونه دیگر در زمان قبلی ترسیم کنیم. تصویر ۳ منحنی فاز دو بعدی و تصویر ۴ منحنی فاز سه بعدی کانال‌های Fz، Cz و Pz سیگنال EEG از فرد سالم در حالت چشم بسته نشان داده شده است.

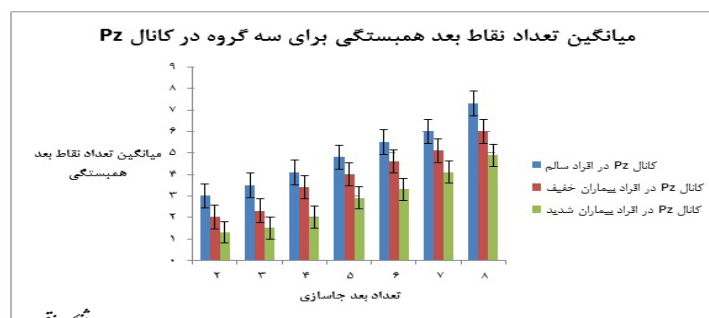
نمای لیاپانوف، متوسط همگرایی یا واگرایی مسیر تراژکتوری^{۱۳} در فضای فاز را نشان می‌دهد (۲۲). بعد همبستگی تعداد متغیرهای مستقل مورد نیاز برای توصیف پویایی سیستم را نشان می‌دهد و راه دیگری برای بررسی سیگنال آشوبگونه است. اگر بعد همبستگی یک مسیر صفر باشد، نشان دهنده یک حالت ثابت از سیستم است و برای حالتی که این مقدار برابر با



تصویر ۳- منحنی فاز دو بعدی کانال‌های Pz، Cz، Fz سیگنال EEG

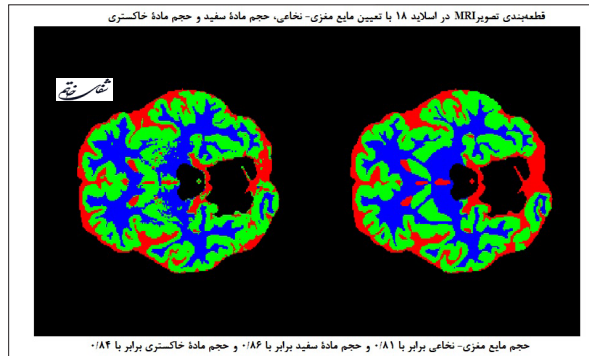


تصویر ۴- منحنی فاز سه بعدی کانال‌های Pz، Cz، Fz سیگنال EEG



تصویر ۵- مقایسه بعد همبستگی کانال Pz برای سه گروه از افراد سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید

و حجم ماده سفید و تعیین آن‌ها در تصاویر MRI توسط ۴۸ اسلاید تعیین می‌شود. تصویر شماره ۷ به طور نمونه یکی از این اسلایدها را نشان می‌دهد.



تصویر ۷- مایع مغزی نخاعی، حجم ماده خاکستری و سفید در تصویر

استخراج ویژگی: پس از پردازش سیگنال و تصویر، ویژگی‌های نمودار فاز، آنتروپی، نمای لپانوف، بعد همبستگی از سیگنال و ویژگی‌های تصویر مانند مایع مغزی نخاعی، آتروفی متوسط، حجم خاکستری، حجم ماده سفید و عدم تقارن در تصاویر MRI برای تشخیص بیماری آلزایمر استفاده شده است. در این مطالعه، سه کانال Fz، Cz، Pz در هر دوره مورد بررسی قرار گرفته شده است و ویژگی در حالت بسته، ۳۷ ویژگی در حالت باز بودن چشم، ۳۷ ویژگی در دوره یادآوری و ۴۵ ویژگی در تحریک دوره استخراج شد. تجزیه و تحلیل این ویژگی‌ها و نتایج به دست آمده نشان شده است. **طبقه‌بندی کننده:** شبکه‌المن شبکه‌ای سه لایه با فیدبک از خروجی لایه پنهان به ورودی است. مزیت آن بر شبکه‌های کاملاً برگشتی این است که می‌توان از پس انتشار برای آموزش شبکه استفاده کرد (۲۶). در این تحقیق از یک شبکه عصبی المن ۳ لایه با ۸ نورون در لایه مخفی و ۳ نورون در لایه خروجی و لایه ورودی با نورون‌هایی متناسب با تعداد ویژگی‌های بهینه استفاده شده است. در اینجا در لایه‌های مخفی و خروجی از تابع فعال‌ساز سیگموئید استفاده شده است، زیرا این تابع غیرخطی و مشتق‌پذیر می‌باشد. برای آموزش شبکه المن توابع آموزش زیادی وجود دارد، که در این تحقیق از الگوریتم پس انتشار خطای مارکوارت-لونبرگ^{۱۵} به علت همگرایی بالاتر نسبت به توابع آموزش دیگر استفاده شد. یادگیری عمیق در واقع یادگیری ماشین است. در ساده‌ترین سطح، یادگیری عمیق می‌تواند راهی برای خودکارسازی تجزیه و تحلیل پیش‌بینی باشد (۲۷). شبکه عصبی کانالوشنی یک نوع یادگیری عمیق است که می‌تواند زمانی استفاده شود که حجم داده زیاد است و نیازی به استخراج ویژگی ندارد. رایج‌ترین شکل طراحی معماری، CNN، شامل لایه‌های متناوب

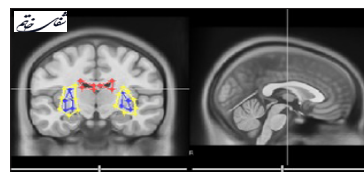
تشخیص بالینی آلزایمر، آتروفی قسمت داخلی لوب گیجگاهی مشهود است (۲۳). در بیماری آلزایمر، آتروفی قسمت داخلی لوب گیجگاهی در بیماران، در مقایسه با گروه شاهد، تا ۳ سال قبل از شروع علائم بالینی اختلال شناختی قابل تشخیص است. آتروفی ساختارهای داخلی لوب گیجگاهی، به‌ویژه هیپوکامپ و قشر انتورینال، در اوایل دوره بیماری و حتی قبل از شروع علائم بالینی رخ می‌دهد (۲۴). در زمان بروز علائم خفیف، حجم هیپوکامپ ممکن است بیش از ۲۵ درصد کاهش یافته باشد. از نظر بالینی، کاهش حجم هیپوکامپ با شدت علائم بالینی و از دست دادن حافظه، نمره بیمار در آزمایش‌های ارزیابی شناختی و یافته‌های آسیب‌شناختی همراه است. با این حال، گروهی دیگر معتقدند که هیچ ارتباط واضحی بین ضایعات در زوال عقل، از جمله ضایعات تحریک‌پذیری زیاد ماده سفید و در شدت علائم اختلال شناختی پس از تعدیل سن، وجود ندارد. تصویر ۶ نحوه تعیین آتروفی در تصاویر را نشان می‌دهد.

ناحیه تمپورال داخلی A:

هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ B:

C: ناحیه جانبی یک طرفه

$$MTA_i = \frac{(A - B)}{C} \times 10$$



تصویر ۶- نحوه تعیین آتروفی در تصاویر MTA

هنگامی عدم تقارن^{۱۴} محاسبه می‌شود، دو مقدار تعیین می‌شود که هر کدام مربوط به یک نیمکره است. رابطه عدم تقارن مطابق زیر است:

$$IA = \frac{(IMTA_i - dMTA_i)}{(IMTA_i + dMTA_i)} \times 100$$

جدول ۲- میانگین آتروفی و میانگین عدم تقارن بین گروه سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید

گروه	میانگین آتروفی	میانگین عدم تقارن
سالم	۲/۳	۱/۷
بیمار خفیف	۴/۵	۲/۵
بیمار شدید	۵/۷	۳/۳

حجم ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی نخاعی: اندازه‌گیری مایع مغزی نخاعی، حجم خاکستری و حجم ماده سفید از تصاویر MRI برای تشخیص بیماری خفیف آلزایمر استفاده شده است (۲۵). تعیین محدوده مایع مغزی نخاعی، حجم ماده خاکستری

^{۱۴} Index of Asymmetry

^{۱۵} Levenberg- Marquardt

به بالاترین دقت و صحت ممکن در دسته‌بندی و تشخیص دسته‌ها است. در برخی از مسائل، تشخیص صحیح نمونه‌های مربوط به یکی از دسته‌ها برای ما اهمیت بیشتری دارد. مفهوم ماتریس درهم ریختگی به تفکیک صحت نتایج در چند گروه جهت دسته‌بندی می‌پردازد. در ابتدا شبکه عصبی المن استفاده می‌شود و صحت نتایج این شبکه با شبکه عصبی کانالوشنی بر روی سیگنال مغزی مقایسه می‌شود. در تصویر ۸ به مقایسه نتایج صحت تفکیک سیگنال‌های مغزی توسط طبقه‌بندی کننده‌های Elman با ویژگی‌های MRI و بدون ویژگی‌های MRI در نظر گرفته شده است. بالاترین صحت در حالت یادآوری می‌باشد.

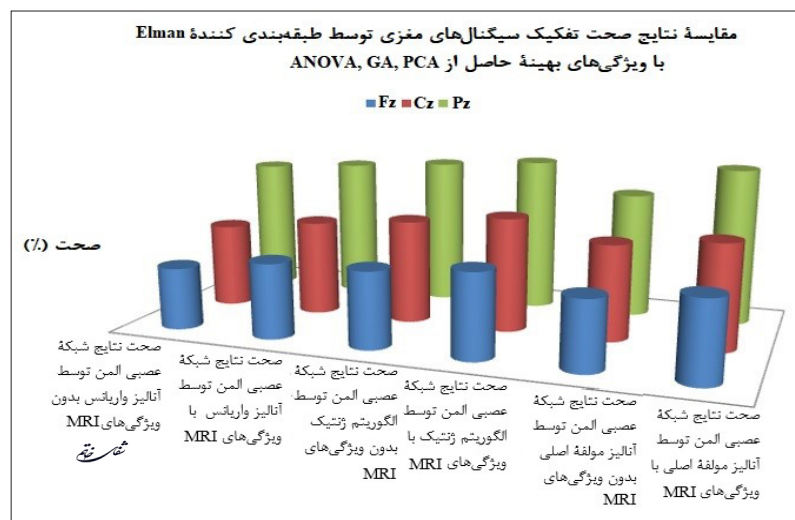
در جدول ۳ پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید در حالت یادآوری تعیین شده است و این نتایج نشان می‌دهد که صحت نتایج در گروه بیماران شدید از سایر گروه‌ها بیشتر و دقت در گروه بیماران خفیف از سایر گروه‌ها کمتر بوده است.

در جدول ۴ پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی

کانالوشن با لایه‌های استخراج است. ویژگی‌های اصلی طراحی CNN تعداد لایه‌های کانالوشن و نوع طبقه‌بندی نهایی است. طبقه‌بندی نهایی به طور کامل لایه به لایه تمام متصل است. MLP ها ترکیبی از چند لایه متراکم هستند و نوع دیگری از الگوریتم یادگیری عمیق را شامل می‌شوند. شبکه‌های عصبی سنتی کانالوشنال معمولاً از دو قسمت تشکیل شده است (۲۸). یکی از آن‌ها مازول استخراج ویژگی است که می‌تواند به طور خودکار ویژگی‌ها را از داده‌های خام یاد بگیرد. مازول دوم یک MLP آموزشی کاملاً متصل است که بر اساس ویژگی‌های آموخته شده در بخش قبلی طبقه‌بندی می‌شود. به طور کلی، ویژگی‌های استخراج شده شامل یک مرحله مشابه است و هر مرحله از سه لایه تشکیل شده است: لایه کانالوشن، لایه فعال‌سازی و لایه جمع‌آوری. در این تحقیق از ۲ شبکه CNN برای سیگنال مغزی و تصاویر MRI استفاده می‌شود و در نهایت با نتایج حاصل از Elman مقایسه شده است.

یافته‌ها

در استفاده از روش‌های دسته‌بندی، هدف دستیابی



تصویر ۸- مقایسه نتایج صحت تفکیک سیگنال‌های مغزی توسط طبقه‌بندی کننده‌های Elman با ویژگی‌های MRI و بدون ویژگی‌های MRI

جدول ۳- پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید در حالت یادآوری

گروه	Precision (%)	Accuray (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
افراد سالم	۸۰	۷۵	۶۳/۱	۸۵/۷
بیمار خفیف	۵۰	۷۲/۵	۵۴/۵	۷۹/۳
بیمار شدید	۹۵/۷	۸۷/۵	۹۰	۸۶/۶

تصویر

سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی توسط دو شبکه عصبی عمیق و شبکه پرسپترون پرداخته شده است. در حالت استفاده از دو شبکه CNN و یک شبکه MLP صحت نتایج در افراد سالم ۹۸ درصد در افراد بیمار خفیف ۹۷/۷ درصد و در افراد بیمار شدید ۹۷/۵ درصد به دست آمده است. در حالت استفاده از یک شبکه CNN با ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی در حالت تحریک صحت نتایج در افراد سالم ۹۵ درصد در افراد بیمار خفیف ۹۲/۵ درصد و در افراد بیمار شدید ۹۷/۵ درصد می باشد. این در حالی است که حالت یادآوری صحت نتایج در افراد سالم ۷۵ درصد در افراد بیمار خفیف ۷۲/۵ درصد و در افراد بیمار شدید ۸۷/۵ درصد است. صحت نتایج در شبکه عصبی Elman با ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی ۹۴/۴ درصد و در حالت بدون ترکیب ویژگی‌های سیگنال و تصویر صحت نتایج ۹۲/۲ درصد شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید در حالت تحریک تعیین شده است و این نتایج نشان می‌دهد که صحت نتایج در گروه بیماران شدید از سایر گروه‌ها بیشتر و دقت در گروه بیماران خفیف از سایر گروه‌ها کمتر بوده است.

به‌منظور ترکیب سیگنال‌های مغزی و تصاویر پزشکی از دو شبکه عصبی کانالوشنی و یک شبکه چند لایه پرسپترون استفاده شده است. در جدول ۵ پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید با ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر تعیین شده است و این نتایج نشان می‌دهد که صحت نتایج در گروه بیماران خفیف از سایر گروه‌ها بیشتر و دقت در گروه بیماران خفیف از سایر گروه‌ها کمتر بوده است.

در تصویر ۹ به مقایسه صحت و دقت نتایج حاصل از شبکه عصبی عمیق بر روی سیگنال‌های مغزی در حالت یادآوری، حالت تحریک و ترکیب ویژگی‌های

جدول ۴- پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید در حالت تحریک

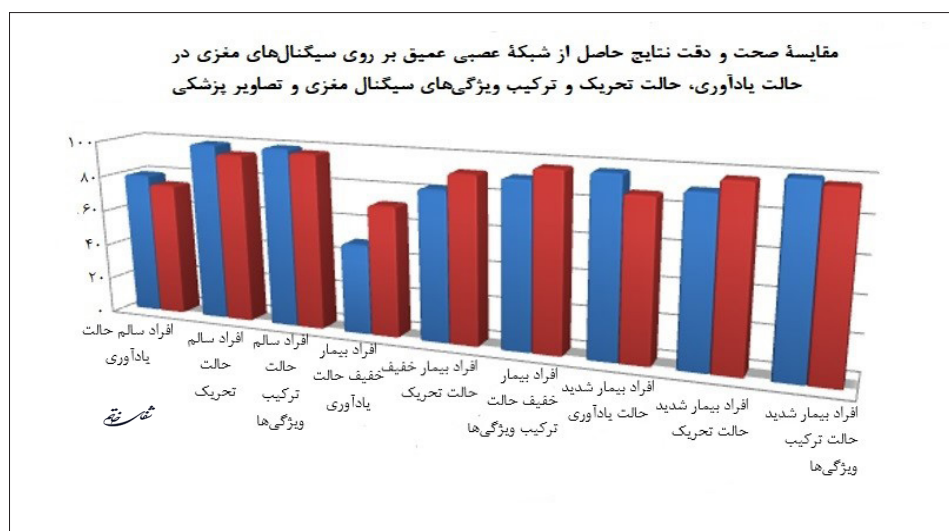
گروه	Precision (%)	Accuray (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
افراد سالم	۱۰۰	۹۵	۸۹/۴	۱۰۰
بیمار خفیف	۸۳/۳	۹۲/۵	۹۰/۹	۹۳/۱
بیمار شدید	۹۰/۹	۹۷/۵	۱۰۰	۹۶/۶

منبع

جدول ۵- پارامترهای صحت نتایج شبکه عصبی کانالوشنی برای سه گروه افراد سالم، بیمار خفیف و شدید با ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی

گروه	Precision (%)	Accuray (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
افراد سالم	۱۰۰	۹۸	۹۴/۷	۱۰۰
بیمار خفیف	۹۱/۶	۹۷/۷	۱۰۰	۹۶/۵
بیمار شدید	۱۰۰	۹۷/۵	۱۰۰	۱۰۰

منبع



تصویر ۹- مقایسه صحت و دقت نتایج حاصل از شبکه عصبی عمیق بر روی سیگنال‌های مغزی در حالت یادآوری، حالت تحریک و ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی

می‌باشد. از طرفی در بین سه کانال Fz, Cz, Pz جهت ثبت سیگنال مغزی، کانال Pz نشان دهنده ویژگی‌های بهتری جهت تشخیص بیماری آلزایمر می‌باشد. در بین روش‌های پردازشی ارائه شده جهت دسته‌بندی سه کلاس سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید، روش ترکیب ویژگی‌های سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی موجب افزایش صحت نتایج طبقه‌بندی کننده CNN و Elman شده است. طبقه‌بندی کننده‌های بازگشتی با انتخاب مناسب ویژگی‌ها و ترکیب موثر آن‌ها توسط استفاده از دو شبکه CNN و یک شبکه MLP صحت نتایج بالاتری را نسبت به سایر روش‌های یادگیری عمیق و بازگشتی از جمله R-CNN و fastR-CNN دارد (۱۴). زیرا ماهیت ویژگی‌ها در تصاویر MRI به صورت مکانی و فیزیکی و ویژگی‌های سیگنال‌های مغزی به صورت زمانی و دینامیکی می‌باشد، لذا برای EEG و MRI طبقه‌بندی کننده بازگشتی مخصوص خود طراحی و در نهایت توسط شبکه عصبی MLP ترکیب می‌گردد. در حالت استفاده از دو شبکه CNN و یک شبکه MLP صحت نتایج نسبت به حالت استفاده از یک شبکه CNN با ترکیب ویژگی‌ها سیگنال مغزی و تصاویر پزشکی در حالت تحریک افزایش یافته است. از طرفی استفاده از روش‌های یادگیری عمیق برای تصاویر MRI توانایی تفکیک سه گروه به صورت سالم، خفیف و شدید را ندارد و نسبت به حالتی که از سیگنال‌های EEG به همراه MRI استفاده می‌شود، صحت نتایج کمتری دارد (۱۱).

تشخیص بیماری آلزایمر به کمک سیگنال‌های مغزی با توجه به اینکه این سیگنال‌ها نشان دهنده رفتار دینامیکی و تغییرات زمانی فعالیت‌های مغزی می‌باشد، به تنهایی نمی‌تواند سطح کاستی شناختی حافظه و بیماری آلزایمر خفیف را شناسایی نماید و می‌بایست با وجود سیگنال‌های مغزی از تصاویر پزشکی توسط روش‌هایی آسان و کم هزینه همچون MRI بهره‌مند گردید. انتخاب مناسب ویژگی‌ها از تصاویر MRI از جمله آتروفی لوب گیجگاهی، حجم ماده سفید و خاکستری، عدم تقارن و مایع مغزی نخاعی به همراه ویژگی‌های غیرخطی سیگنال مغزی می‌تواند روشی موثر جهت تشخیص بیماری آلزایمر با صحت عملکرد بالا باشد. مطالعه دینامیک غیرخطی این سیگنال در بیماری آلزایمر نشانگر فعالیت‌های غیرخطی مغز در مراحل مختلف این بیماری می‌باشد. آنالیز دینامیک غیرخطی این سیگنال نشان دهنده کاهش پیچیدگی الگوی سیگنال مغزی و کاهش اتصالات به علت کاهش دینامیک سلول‌های غیرخطی میان نواحی قشری است. دو ویژگی بعد هم بستگی و نمای لیپانوف که نشان دهنده فضای ویژگی و همگرایی و یا واگرایی این فضا به صورت کمی است، در این بیماری کاهش یافته است. غیرخطی بودن یک شرط لازم برای رفتار آشوبگونه در سیستم‌های دینامیکی شناخته شده در طبیعت می‌باشد. دوره‌های مورد بررسی عبارتند از چشم بسته، چشم باز، یادآوری و تحریک و در بین این ۴ دوره بهترین دوره جهت ارزیابی و استخراج ویژگی، دوره یادآوری و تحریک

منابع

1. B.T. Francesco Roselli, Francesco Federico, Vito Lepore, Giovanni Defazio, Paolo Livrea, "Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease : Influence of education and vascular risk factors," Clinical Neurology and Neurosurgery, , 2009; vol. 3: pp. 327-30.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost & trends; Alzheimer's disease International: London. London: Alzheimer's disease International (ADI); 2015.
3. Van Deursen, J. A., E. F. P. M. Vuurman, V. H. J. M. van Kranen-Mastenbroek, F. R. J. Verhey, and W. J. Riedel. "40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." Neurobiology of aging 32, 2011; no. 1: 24-30.
4. Jaeseung Jeong, EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease, Invited review, Clinical Neurophysiology, 2004; 115: 1490-1505.
5. Jaeseung Jeong, Nonlinear Dynamics of EEG in Alzheimer's disease, Research Overview, DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, 2002; 56: 57-66.
- 6 Lee, M.S., Lee, S.H., Moon, E.O., Moon, Y.J., Kim, S., Kim, S.H., Jung, I.K.: Neuropsychological correlates of the P300 in patients with Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013; 40: 62-9.
7. Szirmai, I., Kamondi, A.: EEG investigations in cognitive impairments. Ideggyogy Szemle, 2011; 64: 14-23.
8. E. J. Burton, R. Barber, E. B. Mukaetova-Ladinska, J. Robson, R. H. Perry, E. Jaros, R. N. Kalaria, and J. T. O'Brien, Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis, Brain, 2009; 132: 195-203.
9. Hajmanouchehri, R. CT Scan and MRI Findings in Patients with Dementia, Iranian Journal of Forensic Medicine, Review Article Ir J Forensic Med, 2017; 23(3): 150-9.
10. Wood PL, Barnette BL, Kaye JA, Quinn JF, Woltjer RL. Non-targeted lipidomics of CSF and frontal cortex grey and white matter in control, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease subjects , Neuropsychopharmacology, 2015; 143-52.
11. Atif Mehmood, Muazzam Maqsood, Muza_ar Bashir

and Yang Shuyuan,; A Deep Siamese Convolution Neural Network for Multi- Class Classification of Alzheimer Disease; MDPI, 2020; 8:1041-52.

12. Fei-Fei, L.; Deng, J.; Li, K. ImageNet: Constructing a large-scale image database. *J. Vis*, 2010; 9: 1037-43.

13. Baron, J.C.; Chételat, G.; Desgranges, B.; Perchey, G.; Landeau, B.; De La Sayette, V.; Eustache, F. In vivo mapping of gray matter loss with voxel- based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2001;14: 298-309.

14. Irfan Ahmad a, Karunakar Pothuganti b; Analysis of different convolution neural network models to diagnose Alzheimer's disease; *Materials Today*, 2020; 9: 121- 6.

15. Hedges, D., Janis, R., Mickelson, S., Keith, C., Bennett, D., Brown, B.L.: P300 Amplitude in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin EEG Neurosci*, 2016; 47: 48-55.

16. P.J.S. Colleen E. Jackson "Electroencephalography and event- related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease", 2008; vol. 23: pp. 137-43.

17. X. Wei, L. Zhou, Z. Chen, L. Zhang, Y.i. Zhou, Automatic seizure detection using three-dimensional CNN based on multi-channel EEG, *BMC Med. Inf. Decis. Making*, 2018; 18 (5): 71-80.

18. Xiao Jiang, Gui-Bin Bian, Zean Tian, Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review, 2019; 987-1002.

19. Micanovic, C., Suvankar, P.: The diagnostic utility of EEG in early- onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis. *J Neural Transm*, 2014; 121 (1): 59-69.

20. P J Visser, F R J Verhey, P A M Hofman, P Scheltens, J Jolles, Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72: 491-97.

21. Biju K S, Alfa S S, Kavya Lal , Alvia

Antony, Akhil M Kurup, Alzheimer's Detection Based on Segmentation of MRI Image, *Procedia Computer Science*, 2017; 115: 474-81.

22. Lies Clerx, Ineke A. van Rossum , Leah Burns , Dirk L. Knol , Philip Scheltens , & et al. Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment, *Neurobiology of Aging* 34 , 2003e-2013.

23. Craik, Alexander, Yongtian He, and Jose L. Contreras-Vidal. "Deep learning for electroencephalogram (EEG) classification tasks: a review." *Journal of neural engineering*, 2019; 16, no. 3: 031001.

24. Zheng, Yi, Qi Liu, Enhong Chen, Yong Ge, and J. Leon Zhao. "Exploiting multi- channels deep convolutional neural networks for multivariate time series classification." *Frontiers of Computer Science* 10, 2016; no. 1: 96-112.

25. Zheng, Yi, Qi Liu, Enhong Chen, Yong Ge, and J. Leon Zhao. "Time series classification using multi-channels deep convolutional neural networks." In *International conference on web-age information management*, 2014; pp. 298-310.

26. Lima, Clodoaldo AM, André LV Coelho, and Marcio Eisencraft. "Tackling EEG signal classification with least squares support vector machines: a sensitivity analysis study." *Computers in Biology and Medicine* 40, 2010; no. 8: 705-14.

27. Morabito, Francesco Carlo, Maurizio Campolo, Cosimo Ieracitano, Javad Mohammad Ebadi, Lilla Bonanno, Alessia Bramanti, & et al. "Deep convolutional neural networks for classification of mild cognitive impaired and Alzheimer's disease patients from scalp EEG recordings." In *2016 IEEE 2nd International Forum on Research and Technologies for Society and Industry Leveraging a better tomorrow (RTSI)*, 2016; pp: 1-6. IEEE.

28. P.J.S. Colleen E. Jackson "Electroencephalography and event- related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease," 2008, vol. 23, pp. 137-43.