

Separation of Healthy Individuals and Patients with Alzheimer's Disease Using the Effective Communication of Brain Signals

Elias Mazrooei Rad^{1*}, Hadi Pazhoumand Rad², Shahryar Salmani Bajestani²

¹Department of Biomedical Engineering, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran

²Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 23 July 2022

Revised: 2 Aug 2022

Accepted: 4 Dec 2022

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a degenerative and progressive disease of the brain that causes the deterioration of intellectual abilities. Approximately 5% of people over 70 years old and 20% of people over 80 years old suffer from this disease. So far, many tools and methods have been provided to diagnose AD. However, in most of these methods, the interactions and connections of different parts of the brain are not considered. Since AD can affect different structures of the brain, damage to any part of the brain disrupts its interaction with other regions. **Materials and Methods:** The indexes of effective communication between different parts of the brain in two groups of healthy people and subjects with AD were extracted using Granger causality analysis. Following statistical comparisons between the quantitative values of the indexes in different EEG channels, we examined effective communication. Then, we used linear differential analysis to separate the two groups of participants. The data used in the research include EEG signals from 10 healthy subjects and 8 patients with AD (mild and severe). **Results:** With the correct diagnosis of all patients and only one wrong diagnosis of a healthy subject, an accuracy of 83.33%, an accuracy of 90%, a sensitivity of 100%, and a diagnosis of 80% were obtained for the test data. The effective communication rate of Fz and Cz channels for healthy people is higher than the effective communication of the Pz channel, while for patients with AD, the lowest effective brain communication was observed in the Fz channel, and the highest communication was observed in the Pz channel and sometimes in the Cz channel. **Conclusion:** The results of Granger features are far better than the results of linear features, despite the fact that the number of extracted linear features was more than Granger features. Therefore, the effectiveness of Granger causality has been proven once again, and it can be said that the interaction indices between EEG channels provided valuable information for classification and led to better identification of patients with AD.

Keywords:

1. Brain
2. Communication
3. Alzheimer Disease

*Corresponding Author: Elias Mazrooei Rad

Email: Elias_mazrooei@yahoo.com



تفکیک افراد سالم و مبتلا به آلزایمر با استفاده از ارتباطات موثر سیگنال‌های مغزی

الیاس مزروعی راد^{۱*}، هادی پژومند راد^۲، شهریار سلمانی بجستانی^۳^۱ گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران
^۲ گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۳ آذر ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۱۱ مرداد ۱۴۰۱

دریافت: ۱ مرداد ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برنده و پیشرونده مغز است که باعث زوال توانایی‌های ذهنی می‌شود. تقریباً ۵ درصد افراد بالای ۷۰ سال و ۲۰ درصد افراد بالای ۸۰ سال از این بیماری رنج می‌برند. تاکنون ابزارها و روش‌های زیادی برای تشخیص بیماری آلزایمر ارائه شده است. البته در بیشتر این روش‌ها، فعل و انفعالات و اتصالات قسمت‌های مختلف مغز در نظر گرفته نمی‌شود. از آنجایی که بیماری آلزایمر می‌تواند ساختارهای مختلف مغز را تحت تاثیر قرار دهد، آسیب به هر بخشی از مغز باعث اختلال در تعامل آن با سایر مناطق می‌شود. **مواد و روش‌ها:** شاخص‌های ارتباط مؤثر بین بخش‌های مختلف مغز در دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با استفاده از تحلیل علیت گرنجر استخراج شد. به دنبال مقایسه‌های آماری بین مقادیر کمی شاخص‌ها در کانال‌های EEG مختلف، ارتباط مؤثر را بررسی شده است. سپس از تحلیل دیفرانسیل خطی برای جداسازی دو گروه از شرکت کنندگان استفاده شده است. داده‌های مورد استفاده در این تحقیق شامل سیگنال‌های EEG از ۱۰ فرد سالم و ۸ بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر (خفیف و شدید) است. **یافته‌ها:** با تشخیص صحیح همه بیماران و تنها یک تشخیص اشتباه از آزمودنی سالم، دقت ۸۳/۳۳ درصد، دقت ۹۰ درصد، حساسیت ۱۰۰ درصد و تشخیص ۸۰ درصد برای داده‌های آزمایش بدست آمده است. نرخ ارتباط مؤثر کانال‌های Fz و Cz برای افراد سالم بیشتر از ارتباط مؤثر کانال Pz است، در حالی که برای بیماران مبتلا به آلزایمر کمترین ارتباط مؤثر مغزی در کانال Fz و بیشترین ارتباط در کانال Pz و گاهی اوقات در کانال Cz مشاهده شده است. **نتیجه‌گیری:** با وجود اینکه تعداد ویژگی‌های خطی استخراج شده بیشتر از ویژگی‌های گرنجر بود، نتایج ویژگی‌های گرنجر به مراتب بهتر از نتایج ویژگی‌های خطی است. بنابراین، اثربخشی علیت گرنجر بار دیگر ثابت شده است و می‌توان گفت که شاخص‌های تعامل بین کانال‌های EEG اطلاعات ارزشمندی را برای طبقه‌بندی ارائه کرده و منجر به بهتر شدن شناسایی بیماران مبتلا به آلزایمر شده است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- مغز
- ۲- ارتباط
- ۳- بیماری آلزایمر

*نویسنده مسئول: الیاس مزروعی راد

پست الکترونیک: Elias_mazrooei@yahoo.com

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برنده و پیش رونده سیستم عصبی مرکزی (مغز) انسان است که باعث زوال قوای عقلانی می‌شود. به عبارت ساده‌تر نوعی اختلال مغزی است که در آن آسیب دیدگی و مرگ سلول‌های مغز باعث به‌روز اختلال در حافظه، تفکر و رفتار فرد می‌شود. یعنی سلول‌های مغزی عملکردشان را از دست می‌دهند و در نهایت می‌میرند (۱). احتمال بروز این بیماری با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد، به طوری که ۵ درصد افراد بالای ۷۰ سال و ۲۰ درصد افراد بالای ۸۰ سال از این بیماری رنج می‌برند. همچنین بایستی گفت که این بیماری پس از سن ۶۰ سالگی شروع می‌شود ولی به ندرت انواعی از بیماری وجود دارد که حتی از ۳۰ سالگی نیز شروع شود. مهمترین عوامل خطر ساز برای بیماری آلزایمر را عواملی مانند سن بالا، سابقه خانوادگی، جنس مونث بودن و سندرم دان می‌توان عنوان کرد (۲، ۱). بیماری آلزایمر بر اساس علائم به سه نوع خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شوند. علائم نوع اول، از دست رفتن حافظه کوتاه مدت، فراموشی نام افراد، قرار و ملاقات و اتفاقات اخیر می‌باشد. این نوع از آلزایمر همچنین اختلال شناختی خفیف^۱ نیز نامیده می‌شود. علائم نوع دوم از دست رفتن بخش زیادی از حافظه، ناتوانی در انجام کارهای ساده، آغاز وابستگی به دیگران در انجام فعالیت‌های روزمره، مشکل در گفتار و ارتباط با دیگران و سردرگمی در خیابان‌ها می‌باشد. در آخر از علائم آلزایمر نوع سوم، ناتوانی در درک یا تکلم برای بیان ساده‌ترین خواسته‌ها، عدم شناخت افراد از جمله بستگان درجه یک، مشکل در بلعیدن غذا و راه رفتن و وابستگی کامل به دیگران را می‌توان اشاره نمود (۳، ۴). این بیماری با از دست رفتن سیناپس‌های نورون‌ها در برخی مناطق مغز، نکروزه شدن سلول‌های مغز در مناطق مختلف سیستم عصبی، ایجاد ساختارهای پروتئینی کروی شکلی بنام پلاک‌های پیری در خارج نورون‌های برخی مناطق مغز و ساختارهای پروتئینی رشته‌ای بنام کلاف‌های مارپیچی در جسم سلولی نورون‌ها، مشخص می‌شود. در حال حاضر هیچ روش تشخیصی و درمانی قطعی برای این بیماری وجود ندارد.

شیوع بیماری آلزایمر به سرعت در حال افزایش است. تعداد بیماران آلزایمری در ایران طبق گزارشات انجمن آلزایمر ایران در طی ۱۳ سال تقریباً ۲/۲ برابر شده است. از طرفی هزینه‌های درمانی و همچنین مراقبت و پرستاری از این بیماران بسیار فراوان و مشکل می‌باشد (۵، ۶). در سیگنال‌های EEG اطلاعات ارزشمندی است که کمک بزرگی در شناسایی دقیق مکانیسم این بیماری و شناخت ارتباطات موثر^۲ و عملکردی^۳ نواحی مختلف مغز بین افراد سالم و بیماران آلزایمر می‌کند. اما به دلیل پیچیدگی ماهیت مغز انسان، دسترسی به این اطلاعات مشکل می‌باشد. چنانچه عملاً تکنیک‌های آزمون سنجش حافظه و روان‌شناسی و آزمایشات خونی چنین اطلاعاتی را نمی‌دهند (۷). ارتباط موثر به پارامترهایی از مدل اشاره دارد که وابستگی‌های مشاهدات را توضیح می‌دهد. چنانچه این ارتباط از طریق مدل‌های دینامیک علی^۴ به واسطه سیگنال‌های EEG قابل تخمین می‌باشد. از طرفی دیگر، ارتباط عملکردی یک پدیده قابل مشاهده است که می‌توان آن را با اندازه‌گیری وابستگی‌های آماری مانند همبستگی، وابستگی و یا آنتروپی انتقالی کمی‌سازی کرد. عموماً ارتباط عملکردی مغز از طریق تصویربرداری پزشکی قابل تشخیص می‌باشد (۸). با توجه به سوالی که در بیان مسأله مطرح شد مبنی بر اینکه آیا ارتباط عملکردی یا موثر بین نواحی مختلف مغز در بیماران مبتلا به آلزایمر دچار تغییر می‌شود یا خیر؟ تعاملات بین لوب‌های مغز را کمی‌سازی کردیم اما به دلیل هزینه‌بر بودن و خطرات احتمالی دستگاه‌های MRI، CT و یا PET برای بیماران، از سیگنال EEG برای این منظور استفاده کردیم. به طوری که پس از ثبت داده‌های مورد نیاز، شاخص‌های ارتباط موثر بین قسمت‌های مختلف مغز را از طریق آنالیز علیت گرنجر استخراج کرده و پس از مقایسه آماری بین مقادیر کمی شاخص‌ها در کانال‌های مختلف EEG، ارتباطات موثر را بررسی کردیم. سپس با به کارگیری یک طبقه‌بندی خطی همچون آنالیز افتراقی خطی^۵ برای تفکیک شاخص‌های افراد سالم و بیماران آلزایمر، تشخیص افراد مبتلا به آلزایمر را انجام دادیم. همچنین علاوه بر روش کار این تحقیق،

^۱ Mild Cognitive Impairment (MCI)^۲ Effective Connectivity^۳ Functional Connectivity^۴ Dynamic Causal Modeling^۵ Linear Discriminant Analysis

بررسی قرار گرفتند. این سه کانال به طور کلی فعالیت کلی مغز را در سه ناحیه لوب پیشانی، لوب آهیانه‌ای و لوب پس‌سری را نشان می‌دهند. نحوه جای‌گذاری الکترودها را می‌توان در تصویر ۱ مشاهده نمود.

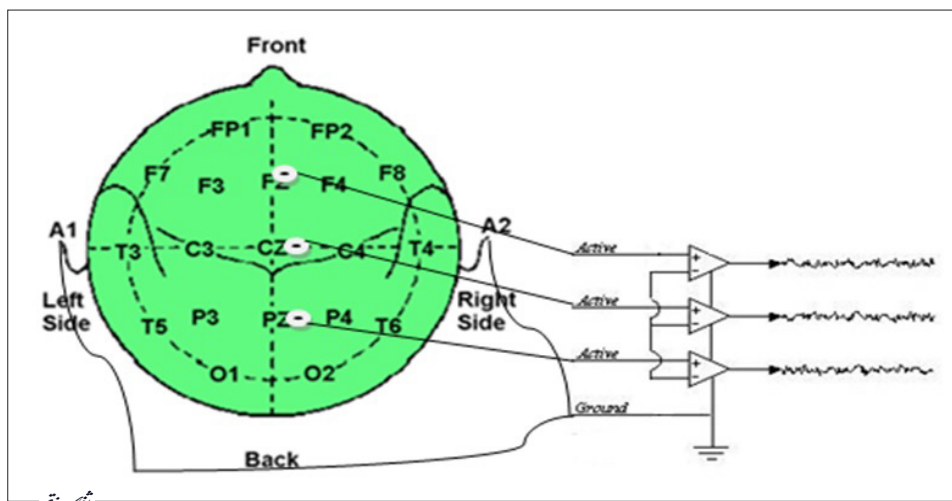
پس از توضیح پروتکل ثبت برای همه سوژه‌ها، به مدت یک دقیقه سیگنال EEG در حالت چشم بسته از هر سوژه ثبت می‌شود. سپس در مرحله دوم از سوژه‌ها خواسته شده چشمان خود را باز کرده و به مدت یک دقیقه سیگنال مجدد ثبت می‌شود. پس از اتمام مرحله دوم تصاویری مطابق تصویر ۲ به مدت یک دقیقه برای هر سوژه نمایش داده می‌شوند و پس از طی این مدت از سوژه‌ها خواسته شده چشمان خود را بسته و به یادآوری تصاویر (مرور تصاویر) در ذهن خود بپردازند. در همین حال سیگنال مغزی آن‌ها به مدت یک دقیقه ثبت می‌شوند. در نهایت از آن‌ها خواسته شد چشمان خود را باز و به بیان تصاویر بپردازند.

سایر روش‌های معمول در تشخیص آلزایمر را پیاده‌سازی کرده و نتایج حاصل از آن‌ها با نتایج روش علیت گرنجر از لحاظ شاخص‌های آماری مقایسه شده است.

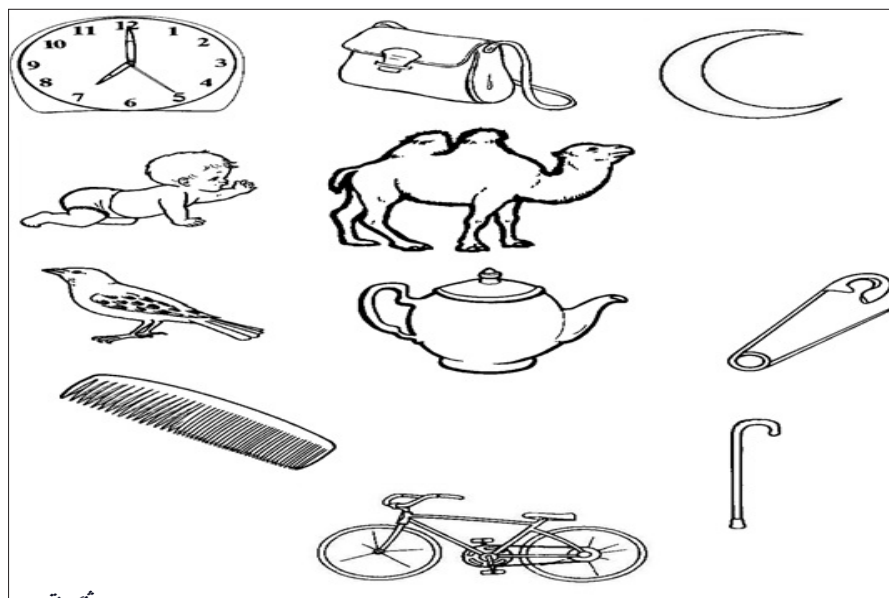
مواد و روش‌ها

داده استفاده شده در تحقیق شامل سیگنال EEG ثبت شده توسط پاور لب با نرخ فرکانس نمونه‌برداری ۱۰۰۰ هرتز می‌باشد. در مجموع ۱۸ داوطلب با میانگین سنی ۶۷، در ثبت EEG شرکت کردند، که شامل ۱۰ سوژه سالم و ۸ سوژه مبتلا به آلزایمر (خفیف و شدید) می‌باشد. ۶۰ درصد سوژه‌ها مرد و ۴۰ درصد سوژه‌ها زن می‌باشد. نحوه ثبت EEG شامل بخش‌های زیر است: ۱- ثبت چشم بسته به مدت یک دقیقه. ۲- ثبت چشم باز به مدت یک دقیقه. ۳- ثبت در حین به خاطر سپردن اشکال نمایش داده شده. به‌منظور کاهش تعداد کانال‌های ثبت و پیچیدگی محاسبات، سه کانال Fz, Cz, Pz مورد

تصویر ۱- پروتکل ثبت EEG توسط سه کانال Fz, Cz, Pz



تصویر ۲- تصاویر نمایش داده شده برای هر سوژه



⁶ Butterworth

⁷ Elliptic

میان سری‌های زمانی است. این آزمون بر اساس این اصل که علت از نظر زمانی بر معلوم‌عش مقدم است، بنا شده است. بنابراین هرگاه مقادیر گذشته سری زمانی $X(t)$ در پیش‌بینی مقادیر آینده سری زمانی دیگر $Y(t)$ به طرز معنی‌داری کمک کند، بیشتر از آنچه مقادیر گذشته خود $Y(t)$ می‌تواند کمک کند گوییم فرآیند X علت فرآیند Y در معیار گرنجر است (۱۱). در عمل برای تشخیص علیت گرنجر میان دو سری زمانی X و Y دو رگرسیون خطی انجام می‌گیرد:

$$Y(t) = \sum_{i=1}^{p_1} \alpha_i Y(t-i) + \varepsilon_1(t)$$

$$Y(t) = \sum_{i=1}^{p_1} \alpha_i Y(t-i) + \sum_{i=1}^{p_2} \beta_i X(t-i) + \varepsilon_2(t)$$

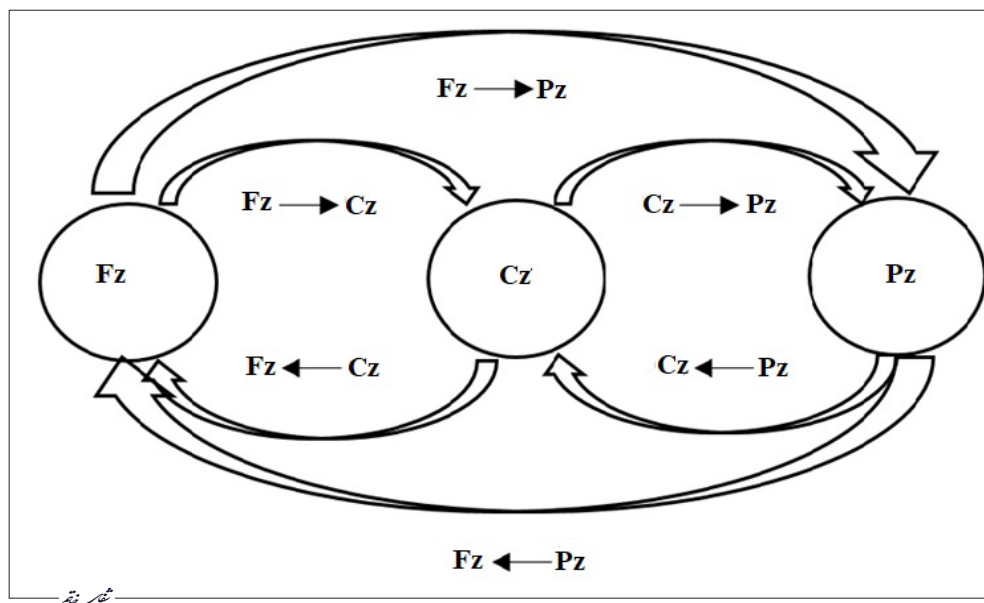
به طوری که P_1 و P_2 به ترتیب اندازه تأخیر مدل مربوط به سری‌های زمانی Y و X می‌باشد. معمولاً این دو مقدار یکسان در نظر گرفته می‌شود. اگر مدل ۲ به طرز معنی‌داری مدل بهتری برای پیش‌بینی سری زمانی Y باشد، گوییم فرآیند X علت فرآیند Y در معیار گرنجر است (۱۲). معمولاً برای تفسیر ارتباط بین داده X و Y خطای دو مدل را مورد تحلیل آماری قرار می‌دهند. با توجه به توضیح داده شده می‌توان گفت برای آنکه مدل (۲-۳) پیش‌بینی Y را بهتر نسبت به مدل (۱-۳) انجام دهد، باید خطای $\varepsilon_2(t)$ مینیمم و خطای $\varepsilon_1(t)$ ماکزیمم شود. بر این اساس اگر واریانس خطای معادله (۱) را معادل Σ_1 و واریانس خطای معادله (۲) را برابر Σ_2 بدانیم، آنگاه می‌توان میزان تأثیر سیگنال X بر سیگنال Y را طبق رابطه (۳) بیان کرد.

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2}$$

به این ترتیب ارتباط کل بین سیگنال x و

می‌دانیم که امواج مغزی توسط محدوده‌های فرکانسی مختلف از هم متمایز شدند. این باندهای فرکانسی از فرکانس پایین به بالا به ترتیب عبارتند از: امواج دلتا (۳-۵ هرتز)، امواج تتا (۸-۳ هرتز)، امواج آلفا (۱۳-۸ هرتز)، بتا (۳۰-۱۳ هرتز) و گاما (۷۰-۳۰ هرتز). لذا مولفه‌های فرکانسی سیگنال EEG، بین ۰/۵ تا ۷۰ هرتز می‌باشند. همین مساله باعث شد سراغ فیلترهای دیجیتال برویم. چنانچه برای حذف فرکانس‌های پایین‌تر از ۰/۵ هرتز و فرکانس‌های بالاتر از ۷۰ هرتز از فیلتر میان‌گذر باترورث^۶ استفاده کنیم. فیلترهای باترورث ریپل باند عبور و باند توقف ندارند و دارای پهنای باند گذر باریک هستند. از طرفی دیگر، برای حذف اغتشاشات ناشی از برق شهر نیاز به یک فیلتر میان‌گذر می‌باشد. از آنجایی که طول پاسخ ضربه فیلترهای FIR در مواقع حذف باند بسیار باریک، زیاد شده و به تبع منجر به اعوجاج در سیگنال می‌شود، استفاده از این نوع فیلترها مناسب نمی‌باشد (۹). به‌طوری که برای حذف نویز ۵۰ هرتز از فیلتر IIR الپتیک^۷ استفاده کردیم. فیلترهای الپتیک ریپل باند عبور و باند توقف دارند ولی دارای پهنای باند گذر باریک می‌باشند. لذا این نوع فیلترها برای حذف نویز شهر مناسب می‌باشند. در فصل چهارم، مشخصات فیلترهای استفاده شده به همراه تأثیر آن‌ها بر EEG توضیح داده خواهد شد. پس از طراحی و پیاده‌سازی فیلترها، مرحله بعد پیش پردازش شامل طبعی سازی EEG می‌باشد. از آنجایی که برای تشخیص آلزایمر، دامنه EEG چندان اهمیتی نداشته و به دلیل وجود آفست احتمالی در برخی از کانال‌های ثبت سیگنال، همه سیگنال‌ها بین صفر و یک نرمال می‌شوند (۱۰). در آمار، علیت گرنجر یک آزمون فرض آماری برای تشخیص علیت

تصویر ۳- شماتیک ارتباط بین نواحی مختلف مغز



کردن این خط باید بردار w را طوری محاسبه کنیم که تابع $J(w)$ ماکزیمم شود. برای این منظور ابتدا از تابع $J(w)$ مشتق گرفته و برابر با صفر قرار می‌دهیم:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dw}J(w) &= \frac{d}{dw}\left(\frac{w^T S_B w}{w^T S_W w}\right) = 0 \\ \rightarrow (w^T S_B w) \frac{d}{dw}(w^T S_W w) - (w^T S_W w) \frac{d}{dw}(w^T S_B w) &= 0 \\ \rightarrow (w^T S_B w) 2S_W w - (w^T S_W w) 2S_B w &= 0\end{aligned}$$

با تقسیم عبارت فوق بر $2W^T S_W W$ خواهیم داشت:

$$\begin{aligned}\rightarrow \left(\frac{w^T S_B w}{w^T S_W w}\right) S_B w - \left(\frac{w^T S_W w}{w^T S_W w}\right) S_W w &= 0 \\ \rightarrow S_B w - J(w) S_W w &= 0 \\ \rightarrow S_W^{-1} S_B w - J(w) w &= 0\end{aligned}$$

اگر $J(W)$ را معادل با ویژه مقدار^{۱۱} در نظر بگیریم، آن گاه W برابر با ویژه بردار^{۱۲} $S_W^{-1} S_B$ می‌باشد. در نهایت ویژه بردار متناظر با بزرگترین ویژه مقدار، معادل با ویژه بردار W^* می‌باشد.

$$w^* = \operatorname{argmax} J(w) = S_W^{-1} S_B$$

با ضرب بردار جدید W در ماتریس ورودی، شاخص‌های فضای x به شاخص‌های جدید در فضای y تبدیل می‌شوند. همانند PCA^{۱۳}، این بردار باعث کاهش بُعد ویژگی‌های ماتریس ورودی می‌شود.

$$Y = w^T X$$

سپس با تعیین یک آستانه (c) می‌توان شاخص‌های جدید Y را به دو کلاس تقسیم کرد. به طور کلی قاعده‌ای مشخص برای تعیین آستانه وجود ندارد. در این تحقیق، آستانه را معادل با متوسط میانگین هر دو کلاس (منتقل یافته به فضای جدید) در نظر گرفته‌ایم:

$$c = \frac{1}{2} (\mu_1^* + \mu_2^*)$$

در نهایت با توجه به دو کلاس سالم (۰) و بیمار (۱)، خروجی LDA برابر خواهد بود با:

$$\text{output} = \begin{cases} 0 & \text{if } y < c \\ 1 & \text{if } y \geq c \end{cases}$$

از آنجایی که شیوه آموزش^{۱۴} LDA به صورت یادگیری با نظارت^{۱۵} است، ۵ سوژه از افراد سالم و ۵ سوژه از افراد مبتلا به آلزایمر را برای تعیین بردار w و مقدار c اختصاص داده شده و ۵ سوژه دیگر از افراد سالم به‌علاوه ۵ سوژه دیگر از افراد بیمار (۳ سوژه بیمار جدید و ۲

y را به دو مولفه زیر می‌توان تجزیه کرد:

$$F_{xy} = F_{x \rightarrow y} + F_{y \rightarrow x}$$

در این تحقیق از آن جایی که برای هر سوژه از ۳ کانال برای ثبت EEG استفاده شده است، شاخص علیت گرینجر را برای هر سه کانال Pz و Cz ، Fz به ترتیب مطابق رابطه ۵، ۶ و ۷ می‌توان نوشت:

$$\begin{aligned}F_{Fz} &= F_{Fz \rightarrow Cz} + F_{Cz \rightarrow Fz} + F_{Fz \rightarrow Pz} + F_{Pz \rightarrow Fz} \\ F_{Cz} &= F_{Cz \rightarrow Fz} + F_{Fz \rightarrow Cz} + F_{Cz \rightarrow Pz} + F_{Pz \rightarrow Cz} \\ F_{Pz} &= F_{Pz \rightarrow Fz} + F_{Fz \rightarrow Pz} + F_{Pz \rightarrow Cz} + \\ &F_{Cz \rightarrow Pz}\end{aligned}$$

روابط فوق را نیز می‌توان همانند تصویر ۳ ارتباط بین نواحی مختلف مغز را نشان دهد.

پس از استخراج شاخص‌های ارتباط موثر بین کانال‌ها، از تفکیک کننده خطی^{۱۶} دو کلاس به‌عنوان طبقه‌بندی کننده ویژگی‌های استخراج شده به‌منظور تفکیک بیماران مبتلا به آلزایمر از افراد سالم استفاده شد. در این تفکیک کننده، به دنبال خطی هستیم که شاخص‌های افراد سالم و بیماران را به‌خوبی از هم تفکیک کند. برای این منظور از افتراق دهنده خطی فیشر استفاده می‌شود. ضمن اینکه واژه‌های افتراق خطی فیشر و تفکیک کننده خطی معمولاً به جای یکدیگر به کار می‌روند (۱۳).

دو کلاس از مشاهدات را با میانگین و واریانس متفاوت در نظر بگیرید. معیار فیشر $J(w)$ میزان افتراق بین دو کلاس را به صورت نسبت پراکندگی بین دو کلاس^۹ (S_B) به پراکندگی درون دو کلاس^{۱۰} (S_W) نشان می‌دهد. به طوری که $i\mu$ میانگین شاخص‌های هر کلاس و S_i کوواریانس شاخص‌های هر کلاس می‌باشند.

$$S_B = |\mu_1 - \mu_2|^2$$

$$S_W = S_1 + S_2$$

$$J(w) = \frac{S_B}{S_W}$$

خط تفکیک کننده دو کلاس، خطی است که تصویر شاخص‌های هر دو کلاس (ویژگی‌های استخراج شده)، بر روی خط تفکیک کننده قرار بگیرند. برای انتقال شاخص‌ها از فضای چند بعدی x به فضای یک بعدی y ، از یک بردار تبدیل کننده (بردار w) استفاده می‌شود. با ضرب بردار w در S_W و S_B می‌توان رابطه ۱۰ را به صورت رابطه ۱۱ نشان داد.

$$J(w) = \frac{w^T S_B w}{w^T S_W w}$$

بهترین خط تفکیک کننده دو کلاس، خطی است که پراکندگی بین دو کلاس را ماکزیمم کند. برای پیدا

⁹ Between-Class Scatter Matrix

¹⁰ Within-Class Scatter Matrix

¹¹ Eigen Value

¹² Eigen Vector

¹³ Principal Component Analysis (PCA)

¹⁴ Train

¹⁵ Supervised Learning

از طرفی دیگر، خروجی‌های LDA در دو حالت آموزش و ارزیابی به ترتیب برابر با روابط ۱۸ و ۱۹ هستند.

$$y_{train}^{healthy} = \begin{bmatrix} y_1^h \\ y_2^h \\ y_3^h \\ y_4^h \\ y_5^h \end{bmatrix}_{5 \times 1} \quad y_{train}^{patient} = \begin{bmatrix} y_1^p \\ y_2^p \\ y_3^p \\ y_4^p \\ y_5^p \end{bmatrix}_{5 \times 1}$$

$$y_{test}^{healthy} = \begin{bmatrix} y_6^h \\ y_7^h \\ y_8^h \\ y_9^h \\ y_{10}^h \end{bmatrix}_{5 \times 1} \quad y_{test}^{patient} = \begin{bmatrix} y_6^p \\ y_7^p \\ y_8^p \\ y_9^p \\ y_{10}^p \end{bmatrix}_{5 \times 1}$$

یافته‌ها

در این بخش مشخصات فیلترهای اعمال شده به همراه تأثیر آن‌ها بر سیگنال EEG بحث خواهد شد. دو فیلتر میان‌گذر و میان‌نگذر در قسمت پیش پردازش سیگنال استفاده شده است. فیلتر میان‌گذر برای حذف فرکانس‌های کمتر از ۰/۵ هرتز و حذف

سوژه بیمار تکراری) برای ارزیابی LDA^{۱۶} (مبتنی بر بردار w و مقدار c به دست آمده از داده آموزش) استفاده شدند. به دلیل آنکه هر سوژه (x_i)، از ۳ شاخص Cz، Fz و Pz برخوردار می‌باشد، لذا ورودی‌های LDA در دو حالت آموزش و ارزیابی معادل با ۱۶ و ۱۷ می‌باشند (۱۴).

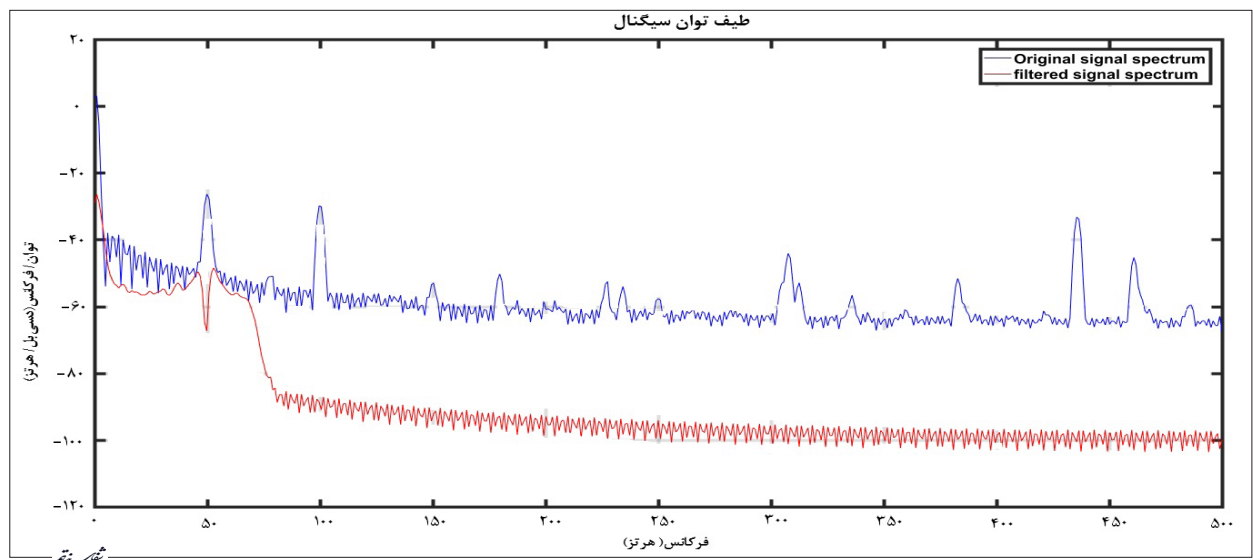
$$x_{train}^{healthy} = \begin{bmatrix} x_{1.Fpz}^h & x_{1.Fcz}^h & x_{1.Fpz}^h \\ x_{2.Fpz}^h & x_{2.Fcz}^h & x_{2.Fpz}^h \\ x_{3.Fpz}^h & x_{3.Fcz}^h & x_{3.Fpz}^h \\ x_{4.Fpz}^h & x_{4.Fcz}^h & x_{4.Fpz}^h \\ x_{5.Fpz}^h & x_{5.Fcz}^h & x_{5.Fpz}^h \end{bmatrix}_{5 \times 3} \quad x_{train}^{patient} = \begin{bmatrix} x_{1.Fpz}^p & x_{1.Fcz}^p & x_{1.Fpz}^p \\ x_{2.Fpz}^p & x_{2.Fcz}^p & x_{2.Fpz}^p \\ x_{3.Fpz}^p & x_{3.Fcz}^p & x_{3.Fpz}^p \\ x_{4.Fpz}^p & x_{4.Fcz}^p & x_{4.Fpz}^p \\ x_{5.Fpz}^p & x_{5.Fcz}^p & x_{5.Fpz}^p \end{bmatrix}_{5 \times 3}$$

$$x_{test}^{healthy} = \begin{bmatrix} x_{6.Fpz}^h & x_{6.Fcz}^h & x_{6.Fpz}^h \\ x_{7.Fpz}^h & x_{7.Fcz}^h & x_{7.Fpz}^h \\ x_{8.Fpz}^h & x_{8.Fcz}^h & x_{8.Fpz}^h \\ x_{9.Fpz}^h & x_{9.Fcz}^h & x_{9.Fpz}^h \\ x_{10.Fpz}^h & x_{10.Fcz}^h & x_{10.Fpz}^h \end{bmatrix}_{5 \times 3} \quad x_{test}^{patient} = \begin{bmatrix} x_{6.Fpz}^p & x_{6.Fcz}^p & x_{6.Fpz}^p \\ x_{7.Fpz}^p & x_{7.Fcz}^p & x_{7.Fpz}^p \\ x_{8.Fpz}^p & x_{8.Fcz}^p & x_{8.Fpz}^p \\ x_{9.Fpz}^p & x_{9.Fcz}^p & x_{9.Fpz}^p \\ x_{10.Fpz}^p & x_{10.Fcz}^p & x_{10.Fpz}^p \end{bmatrix}_{5 \times 3}$$

جدول ۱- مشخصات فیلترهای طراحی شده

نوع فیلتر	فیلتر میان‌گذر	فیلتر میان‌نگذر
فرکانس قطع اول (Hz)	۰/۲۵	۴۹
فرکانس قطع دوم (Hz)	۷۵	۵۱
درجه فیلتر	۳۳	۱۸
ریپل باند عبور (db)	۳	۰/۱
تضعیف باند توقف (db)	۴۰	۱۰۰

تصویر ۴- مقایسه طیف توان سیگنال اصلی و طیف توان سیگنال فیلتر شده



نتایج دقت و صحت مدل را با یکدیگر مقایسه می‌کنیم. به‌منظور ارزیابی صحیح مدل، این آزمایش بر روی داده آموزش صورت گرفته و پس از دستیابی به مقدار تأخیر مطلوب، بر اساس آن شاخص‌های داده‌آزمون استخراج می‌شوند. با توجه به تصویر ۵، مقادیر دقت و صحت را به ازای تأخیرهای مختلف از ۱ تا ۴ به دست آوردیم. ارتباط خطی بین نتایج مدل در تأخیرهای مختلف به وضوح مشخص است، به طوری که هرچه میزان تأخیر کاهش یابد، دقت و صحت LDA افزایش می‌یابد. از آن جایی که کمترین میزان تأخیر ممکن ۱ بوده، مقدار P1 و P2 هر دو برابر با ۱ می‌شوند. علی‌رغم بهبود دقت و صحت به ازای تأخیر ۱، میزان حجم محاسبات کم شده و منجر به بالا رفتن سرعت پردازش می‌شود.

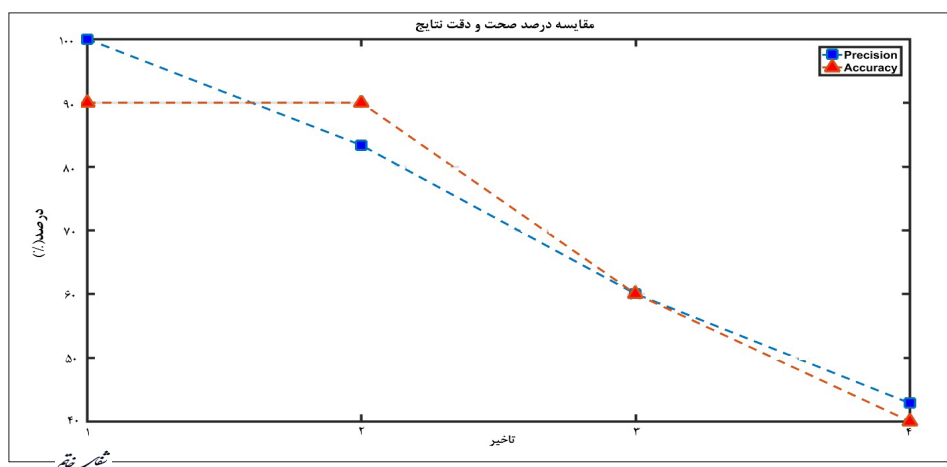
جدا از مقدار تأخیر مدل که در بخش قبل به دست آمد، سایر پارامترها از جمله بردار w و آستانه c هر دو به صورت خودکار توسط داده آموزش ثبت شده از ۵ سوژه سالم و ۵ سوژه بیمار) به دست آورده می‌شوند. سپس برای ارزیابی عملکرد LDA، روش پیشنهادی بر روی داده آزمون ثبت شده از ۵ سوژه دیگر سالم و ۵ سوژه دیگر بیمار) مبتنی بر پارامترهای به دست آمده از داده آموزش، اعمال می‌شود. پس از پیاده‌سازی مدل بر داده

فرکانس‌های بالای ۷۰ هرتز به کار برده شده است. از طرفی دیگر، فیلتر میان‌گذر صرفاً برای حذف فرکانس ۵۰ هرتز ناشی از نویز برق شهر استفاده شده است، هرچند که در این میان، فرکانس ۵۰ هرتز EEG از بین می‌رود. به طور کلی مشخصات فیلترهای اعمال شده را می‌توان در جدول ۱ مشاهده نمود.

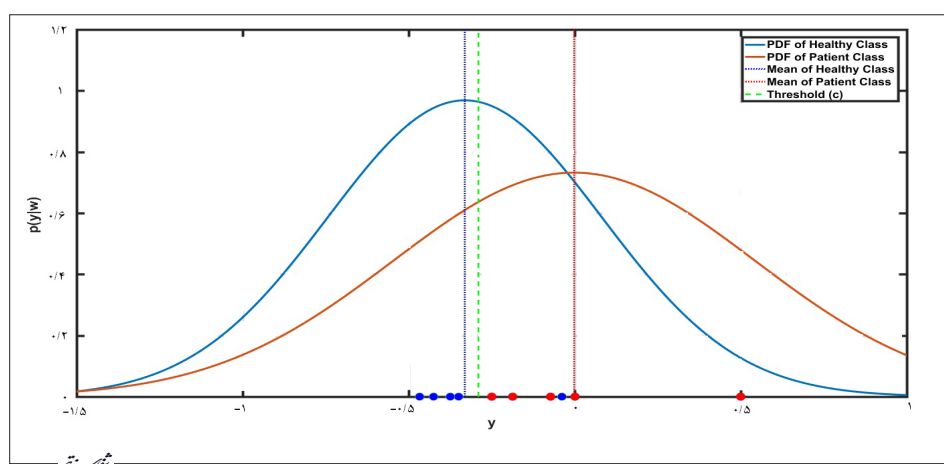
به‌منظور بررسی تأثیر فیلترها بر سیگنال، از تخمین چگالی طیف توان ولش^{۱۷} استفاده کرده‌ایم. با توجه به تصویر ۴ می‌توان ملاحظه کرد که فیلتر میان‌گذر به خوبی پیک فرکانس ۵۰ هرتز را تضعیف کرده و همچنین به وسیله فیلتر میان‌گذر فرکانس‌های بالای ۷۰ هرتز و پایین ۰/۵ هرتز به خوبی تضعیف شده‌اند.

پس از مرحله پیش پردازش EEG، نوبت به مرحله استخراج شاخص‌های ارتباطات موثر توسط آنالیز علیت گرنجر می‌رسد. اما قبل از آن لازم است مقدار برخی از پارامترها از پیش تعیین بشوند، این پارامترهای ثابت عبارت‌اند از تأخیر مدل ۱ و تأخیر مدل ۲ که به ترتیب با P1 و P2 نشان داده می‌شوند. برای بدست آوردن P1 و P2، به صورت تجربی و آزمایش سعی و خطا، مقادیر مختلفی از تأخیر را در نظر گرفته و براساس همان مقادیر،

تصویر ۵- نتایج دقت و صحت به ازای تأخیرهای مختلف اعمال شده بر داده آموزش



تصویر ۶- نمودار چگالی احتمال خروجی LDA به ازای تأخیر ۱ برای داده آزمون



جدول ۲- نتایج ماتریس درهم ریختگی

کلاس واقعی			
بیمار	سالم		
۰	۴	سالم	کلاس تشخیص داده شده
۵	۱	بیمار	

شماره

واریانس، ممان مرتبه سوم، ممان مرتبه چهارم و متوسط طیف فرکانسی EEG را استخراج کرده، سپس به عنوان ورودی LDA، تفکیک بیماران از افراد سالم را انجام دادیم. نتایج حاصل از استخراج ویژگی‌های خطی نیز در جدول ۳ گزارش شده است. با مقایسه انجام شده می‌توان دریافت در تمامی شاخص‌های آماری، ویژگی‌های گرنجر نسبت به ویژگی‌های خطی بهتر عمل کرده است.

اساس نظریه علیت گرنجر، مبتنی بر نحوه تعامل و ارتباط بین اجزا می‌باشد. در این تحقیق مقادیر طبیعی شده شاخص گرنجر برای هر کانال محاسبه شده و ارتباط بین اجزای مختلف مغز را به صورت نگاشت رنگی نمایش داده‌ایم؛ به طوری که میزان تاثیر پذیری قسمت‌های مختلف مغز افراد سالم و افراد بیمار را می‌توان به ترتیب در تصاویر ۷ و ۸ مشاهده نمود. همان‌طور که در تصویر ۷ مشاهده می‌شود، الگوی ارتباط بین کانال‌های همه افراد سالم تقریباً یکسان هستند. به طوری که دو کانال Fz و Cz بیشترین ارتباط بین نواحی مختلف مغز را برای همه سوژه نشان می‌دهد، در حالی که کانال Pz کمترین ارتباط را نشان می‌دهد. این الگو برای همه افراد سالم یکسان بوده به جز سوژه شماره ۳، که بیشترین ارتباط متعلق به کانال Cz و Pz بوده و کمترین ارتباط متعلق به کانال Fz می‌باشد. از طرف دیگر، با توجه به تصویر ۸، الگوی ارتباط بین کانال‌های افراد بیمار، با یکدیگر متفاوت است. ولی به طور کلی ملاحظه می‌شود، شاخص علیت گرنجر در کانال Fz برای سوژه‌های ۱، ۲، ۳، ۵، ۶ و ۷ نسبت به سایر کانال‌ها کمتر شده و ارتباط کمتری با سایر نواحی مغز را نشان می‌دهد. لذا با بررسی تعامل بین اجزای مختلف مغز از طریق ویژگی‌های گرنجر، می‌توان گفت به جز بیمار ۴، الگوی ارتباط

آزمون، شاخص‌های تصویر شده بر خط تفکیک کننده را بر روی محور افقی نمودار تصویر ۶ نشان دادیم. سپس شاخص‌های جدید با آستانه c (که قبلاً در مرحله آموزش LDA تعیین شده است) مقایسه شده و سوژه‌های بیمار یا سالم شناسایی می‌شوند. به منظور نشان دادن تمایز دو دسته از یکدیگر، تابع چگالی احتمال هر دو دسته را از طریق محاسبه متوسط و انحراف معیار دسته‌ها به دست آوردیم، ملاحظه می‌شود میانه هر دو تابع از یکدیگر فاصله داشته به طوری که این اختلاف برابر با ۰/۳۲ می‌باشد. همچنین می‌توان دریافت که ماکزیمم چگالی احتمال گروه افراد سالم بیشتر از ماکزیمم چگالی احتمال گروه بیمار می‌باشد لذا پراکندگی توزیع گروه سالم از پراکندگی توزیع گروه بیمار کمتر است.

با توجه به تعریف آستانه در رابطه ۱۶، مقادیری که کمتر از c باشند، در دسته افراد سالم قرار می‌گیرند و مقادیری که بیشتر از c باشند، در دسته افراد بیمار جای می‌گیرند. با این تعریف در تصویر ۶ مشاهده می‌شود هر ۵ بیمار داده آزمون به درستی در دسته بیمار قرار گرفتند ولی از میان ۵ سوژه سالم داده آزمون، ۴ نفر به درستی شناسایی شده و تنها یک سوژه سالم به اشتباه در گروه بیمار قرار گرفته است. تحلیل مشابه را می‌توان از ماتریس درهم ریختگی جدول ۲ برداشت کرد.

در نهایت مقادیر صحت، دقت، حساسیت و تشخیص را می‌توان به دست آورد. چنانچه نتایج این مقادیر در جدول ۳ گزارش شده است. علاوه بر آن، به منظور ارزیابی عملکرد شاخص‌های گرنجر در تشخیص آلزایمر، ویژگی‌های استخراج شده مقاله Thakare و همکارانش را نیز مورد بررسی قرار دادیم (۱۲). به طوری که این بار به جای استخراج ویژگی‌های گرنجر، ویژگی‌های خطی مقاله از جمله متوسط ضرایب ویولت گسسته نوع sym2،

جدول ۳- نتایج حاصل از شاخص‌های گرنجر و شاخص‌های خطی

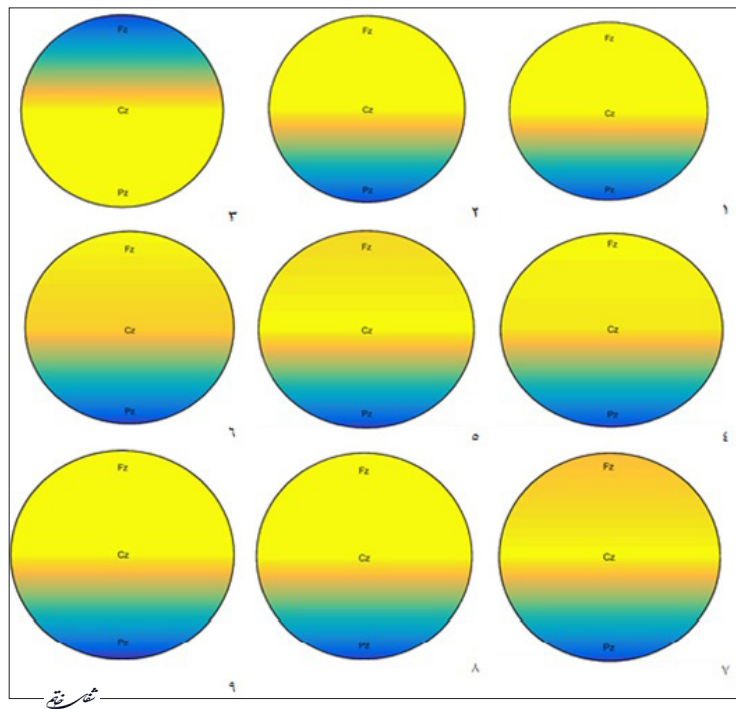
ویژگی‌های گرنجر	دقت	صحت	حساسیت	تشخیص
۸۳/۳۳ درصد	۹۰ درصد	۱۰۰ درصد	۸۰ درصد	
ویژگی‌های خطی	۵۰ درصد	۵۰ درصد	۶۰ درصد	۴۰ درصد

شماره

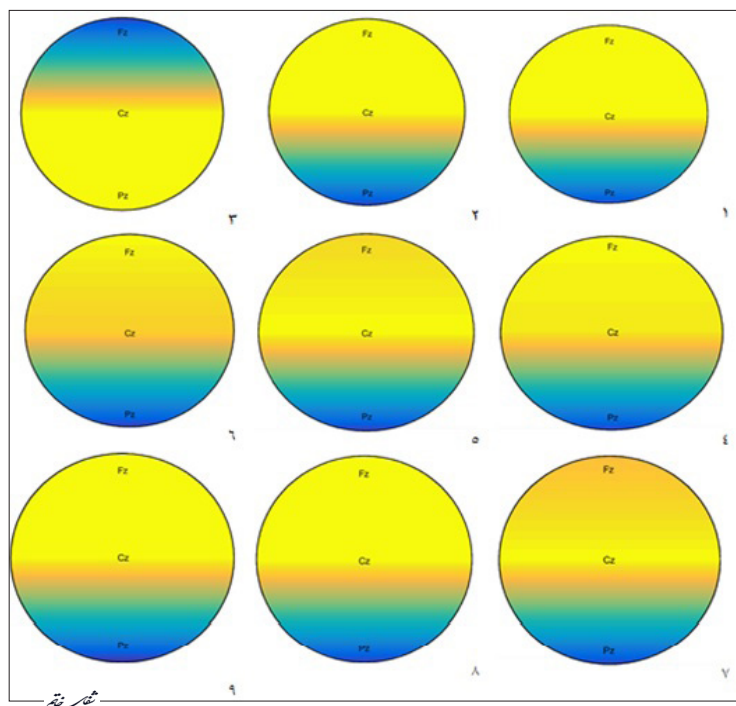
جدول ۴- مقادیر P آزمون همبستگی اسپیرمن بین گروه سالم و بیمار به ازای کانال‌های مختلف

Pz	Cz	Fz	آزمون همبستگی اسپیرمن
۰/۰۹ شماره	۰/۵۸	۰/۷۲	P-value

تصویر ۷- نگاشت مغزی شاخص‌های علیت گرنجر برای افراد سالم



تصویر ۸- نگاشت مغزی شاخص‌های علیت گرنجر برای افراد مبتلا به آلزایمر



سایر بیماران نسبت به الگوی ارتباط افراد سالم متفاوت می‌باشد. تفاوت مشاهده شده بین الگوی ارتباط بین اجزای مختلف مغز در افراد سالم و بیماران را نیز از طریق آزمون غیر پارامتری همبستگی اسپیرمن نشان دادیم. در این آزمون، فرض صفر بر این است که بین مقادیر گرنجر هر کانال از افراد سالم با مقادیر گرنجر هر کانال از افراد بیمار ارتباطی وجود ندارد. همان‌طور که در جدول ۴ مشخص است، اگر سطح معنی‌داری را برابر با ۵ درصد در نظر بگیریم، مشاهده می‌شود ارتباط معنی‌داری بین مقادیر گرنجر کانال‌های ثبت شده از افراد سالم و مقادیر گرنجر کانال‌های ثبت شده از بیماران وجود ندارد ($P\text{-Value} > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این تحقیق، تفکیک بیماران آلزایمر از افراد سالم با استفاده از شاخص ارتباط موثر بین نواحی مختلف مغز می‌باشد. برای این منظور ابتدا پس از اعمال فیلترهای لازم بر داده EEG هدف حذف فرکانس‌های بالا و پایین و نویز برق شهر، از آنالیز علیت گرنجر برای استخراج ویژگی‌های بهینه استفاده کردیم. اساس علیت گرنجر، مدل‌های رگرسیون خودکار (AR) بوده و با آنالیز آماری خطای مدل، شاخص‌های گرنجر به دست می‌آید. پس از استخراج ویژگی، سپس توسط یک تفکیک کننده خطی ساده همچون LDA، شناسایی افراد آلزایمر را انجام دادیم. نتایج نشان داد با تشخیص صحیح همه بیماران و تنها با یک تشخیص اشتباه سوژه سالم، دقت ۸۳/۳۳ درصد، صحت ۹۰ درصد، حساسیت ۱۰۰ درصد و تشخیص ۸۰ درصد برای داده آزمون به دست آمد. همچنین، با توجه به مقدار شاخص گرنجر توانستیم ارتباط موثر بین کانال‌های EEG برای افراد سالم و بیماران آلزایمر تعیین شده است. علاوه بر دست‌یابی به نتایج آماری خوب، به منظور سنجش عملکرد آنالیز علیت گرنجر، به جای استخراج شاخص‌های ارتباط موثر، ویژگی‌های خطی تحقیق Thakare و همکارانش را از EEG به دست آورده و توسط LDA تشخیص افراد آلزایمر را انجام دادیم (۱۲). نتایج حاصل از ویژگی‌های گرنجر به مراتب بهتر از نتایج حاصل از ویژگی‌های خطی می‌باشد، با وجود آن که تعداد ویژگی‌های خطی استخراج شده بیشتر از ویژگی‌های گرنجر بود (۹ در برابر ۳). لذا بار دیگر کارایی علیت گرنجر ثابت شده و می‌توان گفت شاخص‌های تعاملات بین کانال‌های EEG اطلاعات ارزشمندی نسبت به ویژگی‌های خطی در اختیار طبقه‌بندی گذاشته و منجر به شناسایی بهتر

افراد آلزایمری شد. هرچند که در تحقیق Thakare، از SVM برای تفکیک شاخص‌های بیمار از سالم استفاده کردند. به دلیل خاصیت غیر خطی بودن SVM، به صحت ۹۵ درصد دست یافتند در حالیکه صحت ۳۵ درصد از طبقه‌بندی کننده خطی NMD به دست آمد. لذا به علت برتری SVM نسبت به LDA و NMD ضعف ویژگی‌های خطی استخراج شده جبران شد. یکی از مزایای مهم آنالیز علیت گرنجر این است که علاوه بر تشخیص بیماری، ما را قادر ساخت تا با الگوی ارتباطی مغز^{۱۷} افراد بیمار و سالم آشنا شویم. الگوی ارتباطی مغز افراد سالم به هنگام یادآوری تصویر، تقریباً شبیه هم هستند ولی این مسأله برای بیماران صدق نمی‌کرد و تفاوت معنی‌داری بین این دو دسته مشاهده شد. به طوری که میزان ارتباط موثر بین کانال Fz (ناحیه لوب پیشانی) و Cz (قسمتی از لوب آهیانه‌ای و لوب پیشانی) برای افراد سالم بیشتر از ارتباط موثر کانال Pz (ناحیه لوب آهیانه‌ای) بوده، در حالی که برای بیماران مبتلا به آلزایمر کمترین ارتباط موثر مغزی در کانال Fz و بیشترین ارتباط در کانال Pz و بعضاً در کانال Cz مشاهده شد. با توجه به دستاوردهای تحقیق Huang و همکارانش، نتایج مربوط به ارتباط بین لوب‌ها مشابه نتایج این تحقیق به دست آمد (۱۱). ارتباط لوب آهیانه‌ای با سایر لوب‌ها در بیماران AD بیشتر از سوژه‌های NC است و ارتباط لوب پیشانی در بیماران AD کمتر از افراد NC است. چنان‌چه نتایج تقریباً مشابه در تحقیق Huang به دست آمد. ولی به دلیل محدود بودن تعداد کانال‌های ثبت در این تحقیق، بررسی ارتباط درون لوب‌ها یا ارتباط لوب‌های پس سری و گیجگاهی با سایر نواحی مغز امکان‌پذیر نمی‌باشد. لذا سایر دستاوردهای تحقیق Huang را نمی‌توان با نتایج این تحقیق مقایسه کرد. ولی در مجموع با اینکه ابزار و داده‌های مورد استفاده در هر دو تحقیق کاملاً با یکدیگر متفاوت بودند، ولی برخی نتایج مشابه از نحوه تعاملات و ارتباطات بین نواحی مغز در بیماران AD و افراد NC از هر دو تحقیق به دست آمد. در تحقیق Al-Jumeily و همکارانش توانستند بین افراد سالم و بیمار از طریق تعاملات بین لوب‌های مغز تمایز ایجاد کنند ولی نواحی درگیر مورد بررسی قرار نگرفت (۱۰). هرچند که بر خلاف تحقیق Huang از سیگنال‌های EEG برای این منظور استفاده کردند. لذا بررسی نواحی درگیر مغز در افراد آلزایمر با استفاده از سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام چالشی بود که در این تحقیق به آن پرداخته شد. نتایج بالینی نشان می‌دهد بیماری آلزایمر می‌تواند همه قسمت‌های

¹⁸ Brain Connectivity

پیرامون و ناتوانی در نوشتن و محاسبات می‌شود (۱۴). (۱). با توجه به توضیحات داده شده، در مجموع می‌توان گفت آسیب به هر ناحیه از مغز باعث اختلال در تعامل آن‌ها با سایر نواحی است. ارتباط بین کانال‌ها در افراد مبتلا به آلزایمر کمتر از ارتباط بین کانال‌ها در افراد سالم است. یا به عبارت دیگر، بر خلاف افراد سالم که دو ناحیه غالب وجود دارد ولی در اکثر افراد مبتلا به آلزایمر، تنها یک ناحیه غالب مشاهده شده و این حاکی از تقلیل تعامل بین قسمت‌های مختلف مغز است.

مغز را تحت تأثیر قرار بدهد، اما این تأثیر برای هر نفر متفاوت است. از آن جایی که در این تحقیق تنها دو ناحیه لوب پیشانی و آهیانه‌ای بررسی شدند، در این بخش آسیب به لوب پیشانی و لوب آهیانه‌ای در بیماران آلزایمر از نظر بالینی بررسی می‌کنیم. از وظایف لوب پیشانی، برنامه‌ریزی و سازماندهی هر عملی می‌باشد. هر آسیبی به این ناحیه منجر به تکرار هر کار و وظایفی از سوی بیمار می‌شود. همچنین، لوب آهیانه‌ای نقش مهمی در گردآوری تمامی حواس دارد. لذا آسیب به ناحیه باعث مشکلاتی از قبیل نشناختن تصاویر، اشیاء

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-Maßenbroek, 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. E. Mazrooei Rad, M. Azarnoosh *, M. Ghoshuni, M.M. Khalilzadeh, Comparison of the function of the Elman neural network and the deep neural network for the diagnosis of mild Alzheimer's disease, *shafaye khatam*, 2021.
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.