DOR: https://csj.isi.org.ir/article_256403.html

DOI: https://doi.org/10.22034/csj.2026.573180.1153

پاییز ۱۴۰۵، دوره ۱۱، شماره ۳، پیاپی ۴۲

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۱۱

پذیرش مقاله: ۱۴۰۵/۰۶/۲۳

نوع مقاله: پژوهشی

تحلیل مبتنی بر شبکه علامت‌دار تغییرات اتصال عملکردی شبکه حالت پیش‌فرض مغز در ارتباط با سطوح آمیلوئید–بتا

حسن جعفری

فارغ‌التحصیل کارشناسی ارشد رشته مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

پست الکترونیکی: h.jafari7977@gmail.com

علی ریحانیان*

استادیار گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

پست الکترونیکی: a-reihanian@araku.ac.ir

چکیده

بیماری آلزایمر[1]، شایع‌ترین علت زوال عقل است، که با تخریب تدریجی حافظه، موجب اختلال در عملکردهای شناختی بیمار می‌شود. شناسایی زودهنگام تغییرات مغزی، یکی از مهمترین راهبردها برای مداخله درمانی این بیماری، محسوب می‌شود. تحلیل و مدل‌سازی شبکه‌های پیچیده زیستی، با در نظر گرفتن اتصالات مثبت و منفی موجود در آنها، نقشی حیاتی در ادراک پایداری و رفتار توپولوژیک سیستم‌های عصبی، ایفا می‌کنند. با این حال، بیشتر پژوهش‌های پیشین در حوزه تحلیل شبکه‌های زیستی، به‌منظور تحلیل شبکه‌های اتصال عملکردی[2]، یال‌های منفی را نادیده گرفتند، یا آنها را حذف کردند، که این امر، موجب از دست رفتن اطلاعات حیاتی و ارزیابی نادرست تعادل ساختاری سیستم می‌شود. در این مطالعه، تغییرات اولیه در اتصال عملکردی شبکه حالت پیش‌فرض[3] مغز در ارتباط با سطوح آمیلوئید–بتا[4]، با استفاده از تحلیل شبکه علامت‌دار[5]، بررسی شدند. داده‌های ۹۷ شرکت‌کننده سالم از لحاظ شناختی، از پروژه ادنی[6]، با اطلس شفر[7] (شامل ٤٠٠ ناحیه)، تحلیل شدند، و پنج معیار گراف علامت‌دار، شامل معیار مرکزیت علامت‌دار[8]، شاخص فرسودگی[9]، معیار تعادل ساختاری[10]، معیار ضریب خوشه‌بندی علامت‌دار[11] و معیار همسان‌گزینی محلی[12]، در ١٦ سطح آستانه، محاسبه گردیدند. یافته‌ها نشان دادند که با افزایش بار آمیلوئید–بتا، شبکه حالت پیش‌فرض، دچار بازآرایی توپولوژیکی غیرخطی و ناهمگون می‌شود؛ به‌طوری‌که مرکزیت علامت‌دار، همبستگی مثبت معناداری با بار آمیلوئید–بتا نشان داد (r>۰/۲٦٤، مقدار پی<۰/۰۱۵) و متقابلاً، همسان‌گزینی محلی منفی (r<-۰/۲۹٤، و مقدار پی<۰/۰۱٦) و شاخص فرسودگی (r<-۰/۲۵٦، مقدار پی<۰/۰۲٦) ، کاهش یافتند. از منظر نظریه سیستم‌ها، این الگو، نشان‌دهنده حرکت شبکه به‌سمت وضعیت پایدارتر، با کمینه‌سازی فرسودگی[13]، می‌باشد، و احتمالاً، بازتاب سازوکار جبرانی نورونی، در مراحل پیش‌بالینی بیماری

* نویسندهٔ مسئول

1-Alzheimer's Disease (AD)
2-Functional Connectivity
3-Default Mode Network (DMN)
4- Amyloid Beta (Aβ)
5-Signed Network Analysis
6-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)
7-Schaefer Atlas
8-Signed Centrality
9-Frustration Index
10-Structural Balance
11-Signed Clustering Coefficient
12-Local Assortativity
13-Energy/Frustration Minimization

آلزایمر، اســت. این یافته‌ها، می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی مبتنی بر شبکه، امکان شناسایی زودهنگام تغییرات پاتولوژیک را، پیش از بروز علائم بالینی، فراهم سازند.

کلید واژه‌ها: تحلیل گراف مغز، شبکه حالت پیش‌فرض، آمیلوئید-بتا، تحلیل شبکه علامت‌دار، اتصال عملکردی

۱- مقدمه

بیماری‌هــای زوال عصبی[14]، به‌ویــژه بیماری آلزایمر، از علل اصلی زوال عقل در ســالمندان محسوب می‌شوند. به‌طور خاص، بیماری آلزایمر، با تجمع پلاک‌های آمیلوئید-بتا، مشخص می‌شود [۱, ۲]؛ تغییری ساختاری، که بسیار پیش‌تــر از بروز علائم بالینی، در سیســتم مغز انســان، آغاز می‌شــود، و یــک فاز نهفته طولانی‌مــدت از تغییرات سیســتمی را شــکل می‌دهد. بسیاری از پژوهش‌ها نشان دادند که این دوره تجمع آمیلوئید-بتا، می‌تواند ســال‌ها یا حتی دهه‌ها پیش از زوال شــناختی مشــهود، آغاز گردد [۳-۵]. بر اســاس فرضیه آبشــاری آمیلوئید-بتا[15] [۶, ۷]، تجمــع این پروتئین، به‌عنوان یک محرک اولیه عمل می‌کند، و مجموعــه‌ای از پیامدهــای مخرب را در سیســتم مغز انســان آغاز می‌کند. شواهد گسترده نشان می‌دهند که این انباشــت اولیه پروتئین، حتی پیش از حذف فیزیکی گره‌ها و تخریب عصبی آشــکار، منجربه ناهنجاری‌های شــدید توپولوژیک، اختلال در دینامیک محلی گره‌ها و گسســتگی در سازمان‌دهی شــبکه‌های با مقیاس بزرگ، می‌شود [۸, ۹]. علاوه بــر این، تجمع این پروتئیــن، در نهایت، موجب تخریب گسترده ساختار شبکه، اختلال در مدارهای انتقال اطلاعات و افت پیش‌رونده ظرفیت محاســباتی و پردازشی مغز، می‌گردد [۱, ۸, ۱۰].

اتصال عملکردی، که نشان‌دهنده هماهنگی زمانی فعالیت عصبی در نواحی مختلف مغز می‌باشد، نقشی اساسی در پشــتیبانی از عملکردهای شــناختی، ایفا می‌کند. اختلالات در الگوهای اتصال عملکردی، اغلــب، پیش از بروز علائم بالینی رخ می‌دهند، و ممکن است بازتاب‌دهنده ابتدایی‌ترین مراحل بازآرایی در سطح شبکه در بیماری آلزایمر باشند [۱۱]. این اختلالات، به‌ویژه در شــبکه حالت پیش‌فرض رخ می‌دهند، جایی که تجمع آمیلوئید-بتا از آنجا آغاز می‌شود [۱۲]. خواص عصبی-زیســتی[16] منحصربه‌فرد این شبکه، آن را در ابتدایی‌تریــن مراحــل بیماری آلزایمر، به‌شــدت آسیب‌پذیر می‌کنــد. ویژگی‌هایی ماننــد فعالیت متابولیک پایه[17] بالا، اتصالات گســترده با برد بلند و تراکم مناطق پر ارتباط (هاب‌ها[18])، این شــبکه را به یک مورد ایده‌آل برای ارزیابی پایداری و رفتار گراف، تحت فشــار آمیلوئید-بتا، تبدیل می‌سازد [۱۳].

یکی از چالش‌های اصلی در تحلیل محاســباتی سیستم مغــز انســان، تبیین چگونــگی تغییر توپولوژی شــبکه و بازآرایی اتصالات در اثر افزایش بار آمیلوئید-بتا اســت. شــواهد نشــان می‌دهند که تجمع آمیلوئید-بتــا، می‌تواند پاسخ‌های جبرانی شبکه و بازآرایی زودهنگام اتصالات را تحریک کند [۱۴, ۱۵]. نظریه گراف، چارچوبی قدرتمند برای کمّی‌سازی این تغییرات، فراهم می‌کند، بدین‌صورت‌که مغز را به‌عنوان شبکه‌ای پیچیده، متشکل از گره‌ها (نواحی مغز) و یال‌ها (اتصال عملکردی)، نمایش می‌دهد [۱۶]. در نتیجه، با اســتفاده از قابلیت‌های این نظریه، می‌توان به شناسایی گره‌هــای پرارتباط (هاب‌ها)، اندازه‌گیری کارایی شــبکه و تشــخیص فروپاشی‌ها و الگوهای جبرانی، که ممکن است پیش از ظاهر شدن علائم بالینی آلزایمر، رخ دهند، پرداخت

پژوهش‌های متعدد گزارش می‌دهند که بیماری آلزایمر، به‌طور ویژه، بر نواحی هاب تأثیر می‌گذارد، و میزان اختلال در هاب، با افت عملکرد شناختی، همبستگی دارد [۱۷-۱۹]. بــرخلاف پژوهش‌هــای پیشیــن [۱۲, ۲۰-۲۴]، که مراحل پیشــرفته بیماری یا صرفا حضــور آمیلوئید-بتا و تاو را هدف قرار می‌دادند، ما بر مرحله اولیه و کمترشناخته‌شده تجمع آمیلوئید-بتــا، تمرکز داریم، که ممکن اســت اولین بازآرایی‌های عملکردی ظریف، ظاهر شوند.

14-Neurodegenerative Diseases
15-Aβ Cascade Hypothesis
16-Neurobiologic
17-Baseline Metabolic Activity
18-Hubs

از طرف دیگر، بیشتر مطالعات پیشین، با مدل‌سازی اتصال عملکردی در این حوزه، منحصراً بر یال‌های مثبت، تمرکز داشتند، و یال‌های منفی را نادیده گرفتند. بدین‌ترتیب، به اطلاعات مهمی درباره تعاملات پادهمبسته[19] بین نواحی مغزی، توجه نشده است. این ساده‌سازی، ممکن است جنبه‌های حیاتی سازمان‌دهی عملکردی مغز را، به‌ویژه در مراحل پیش‌بالینی آلزایمر، که طی آن، اتصالات مثبت و منفی، به‌صورت پویا، تعادل شبکه را شکل می‌دهند، پنهان سازد. مطالعات اخیر نظریه گراف و تحلیل‌های تصویربرداری، بر نقش یال‌های منفی، در ثبات شبکه‌های مغزی، تأکید کردند، و نشان دادند که تغییرات در تعاملات مغزی، ممکن است نشان‌دهنده سازوکارهای جبرانی اولیه در پاسخ به آسیب باشد [۲۵-۲۸]. با این‌حال، در زمینه تحلیل علامت‌دار شبکه مغزی در حضور آمیلوئید-بتا و بررسی تاثیرات آن، کماکان این نقش، نادیده گرفته می‌شود

در این مطالعه، ما از تحلیل شبکه علامت‌دار استفاده می‌کنیم، که علامت اتصال عملکردی را حفظ می‌کند، و معیارهایی را به‌کار می‌برد، که برای گراف‌های وزن‌دار و علامت‌دار طراحی شده‌اند. این رویکرد، امکان بررسی هم‌زمان اتصالات مثبت و منفی را فراهم می‌کند، و تصویری کامل‌تر از سازمان‌دهی عملکردی، ارائه می‌دهد. به‌طور خاص، ما از معیارهای شبکه علامت‌دار، شامل مرکزیت علامت‌دار، شاخص فرسودگی، تعادل ساختاری، ضریب خوشه‌بندی علامت‌دار و همسان‌گزینی محلی، برای بررسی تغییرات ظریف در شبکه حالت پیش‌فرض، و ارتباط این تغییرات با بار آمیلوئید-بتا، استفاده می‌کنیم. با سنجش همبستگی این معیارهای گراف علامت‌دار[20] با مقادیر آمیلوئید-بتای هر فرد، هدف ما، شناسایی تغییرات اولیه در شبکه حالت پیش‌فرض است. فرضیه ما در این مطالعه این است که، در مراحل اولیه تجمع آمیلوئید-بتا، سازمان‌دهی مجدد، عمدتاً به‌عنوان یک سازوکار جبرانی برای حفظ عملکرد شناختی و کارایی شبکه، رخ می‌دهد. در واقع، هدف این پژوهش، توصیف تغییرات اولیه معیارهای گراف علامت‌دار در اتصال عملکردی، و ارزیابی پتانسیل آنها به‌عنوان نشانگرهای زیستی مبتنی بر شبکه است، که تغییرات پاتولوژیک اولیه را از پیری طبیعی متمایز می‌سازند.

یافته‌های تجربی این پژوهش نشان دادند که در ۱۶ سطح آستانه (۱۵ تا ۳۰ درصد)، مرکزیت علامت‌دار و مرکزیت مثبت، همبستگی مثبت معناداری با بار آمیلوئید-بتا نشان دادند (به‌ترتیب $r>0/264$ و $r>0/261$، و $0/015>$ مقدار پی، در هر ۱۶ سطح آستانه)، تعداد مثلث‌های متعادل افزایش یافت ($r>0/275$، و $0/012>$ مقدار پی، در هر ۱۶ سطح آستانه)، و متقابلاً، شاخص فرسودگی کاهش یافت ($r<-0/256$، و $0/026>$ مقدار پی، در هر ۱۶ سطح آستانه)، ضریب خوشه‌بندی علامت‌دار نیز همبستگی مثبت معناداری نشان داد ($r>0/213$، و مقدار پی$<0/05$، در ۱۴ سطح از ۱۶ سطح آستانه)، درحالی‌که همسان‌گزینی محلی منفی، کاهش یافت ($r<-0/294$، و $0/016>$ مقدار پی، در ۱۵ سطح آستانه).

نوآوری‌های اصلی این پژوهش را می‌توان در دو مورد زیر، خلاصه کرد:

- اول این که، برخلاف غالب پژوهش‌های پیشین، که یال‌های منفی را حذف می‌کردند، این پژوهش، از تحلیل شبکه علامت‌دار استفاده می‌کند، که علامت اتصال عملکردی را حفظ می‌نماید. بر اساس مرور جامع ادبیات، در این چارچوب پژوهشی، هیچ مطالعه‌ای، مجموعه‌ای از معیارهای پیشرفته گراف علامت‌دار را به‌طور هم‌زمان، برای بررسی تأثیر آمیلوئید-بتا بر روی توپولوژی شبکه حالت پیش‌فرض، به‌کار نگرفته است.
- دوم این‌که، برخلاف مطالعاتی که بر پاتولوژی تاو یا تعامل آمیلوئید-بتا و تاو تمرکز داشتند، این پژوهش، اثر مستقل آمیلوئید-بتا را، در مرحلهٔ پیش‌بالینی و در افراد سالم از نظر شناختی، بررسی می‌کند، و امکان شناسایی نخستین بازآرایی‌های ظریف شبکه‌ای را فراهم می‌سازد.

19-Anti-correlated
20-Signed Graph Measures

در ادامه مقاله، ابتدا در بخش ۲، کارهای مرتبط با پژوهش حاضر، به‌طور تحلیلی و انتقادی، بررسی می‌شوند، و شکاف‌های پژوهشی، تبیین می‌شوند. در بخش ۳، روش پیشنهادی پژوهش، با معرفی مجموعه‌داده‌ها، روند پیش‌پردازش سیگنال و استخراج ماتریس اتصالات، فرمول‌بندی معیارهای گراف علامت‌دار و روش تحلیل آماری، تشریح می‌شود. در بخش ٤، نتایج تحلیل‌ها، شامل ساختار کلی اتصال عملکردی و نتایج همبستگی معیارهای گراف علامت‌دار با بار آمیلوئید-بتا در شبکه حالت پیش‌فرض، گزارش می‌شوند. در بخش ٥، یافته‌ها، در پرتو ادبیات موجود و سازوکارهای عصبی-زیستی، تفسیر می‌شوند، و در مورد آنها، بحث می‌شود. در نهایت، در بخش ٦، جمع‌بندی نتایج و پیشنهاداتی برای پژوهش‌های آتی، ارائه می‌گردد.

۲- پژوهش‌های مرتبط

تحلیل ساختاری شبکه‌های مغزی، در حوزه بیماری آلزایمر و مراحل پیش‌بالینی آن، محور پژوهش‌های متعددی در علوم اعصاب محاسباتی بوده است. ادبیات پژوهشی مرتبط با این موضوع را، می‌توان در دو محور اصلی، دسته‌بندی نمود: ۱) تحلیل شبکه‌های مغزی در آلزایمر و ۲) نقش اتصالات منفی و تحلیل شبکه‌های علامت‌دار. در ادامه این بخش، به مرور ادبیات، با توجه به دو دسته مذکور، پرداخته می‌شود، و با توجه به آن، شکاف‌های پژوهشی، و نوآوری‌های تحقیق حاضر، بیان می‌شوند.

۲-۱- تحلیل شبکه‌های مغزی در آلزایمر

نظریه گراف، چارچوبی قدرتمند برای کمّی‌سازی سازمان‌دهی توپولوژیک مغز و شناسایی اختلالات شبکه‌ای، در بیماری‌های زوال عصبی، فراهم می‌کند. بولمور و اسپورنز [١٦]، در مرور بنیادین خود، نشان دادند که چگونه معیارهایی نظیر ضریب خوشه‌بندی، طول مسیر مشخصه و مرکزیت، می‌توانند اختلالات ساختاری و عملکردی شبکه‌های مغزی را در بیماری‌های عصبی، آشکار سازند. در همین راستا، بادوار و همکاران [۱۷]، در مطالعه‌ای جامع، اختلالات شبکه حالت استراحت[21] را، در بیماری آلزایمر بررسی کردند، و نشان دادند که بیشترین آسیب، متوجه گره‌های کلیدی است. انگلز و همکاران [۱۸] نیز با استفاده از الکتروانسفالوگرافی[22]، تغییر مکان گره‌های کلیدی و کاهش اتصال عملکردی را، در بیماران آلزایمر، گزارش دادند.

در سطح شبکه حالت پیش‌فرض، پالمکویست و همکاران [۱۳]، نشان دادند که نخستین تجمع آمیلوئید-بتا، درون شبکه مذکور رخ می‌دهد، و همزمان، اتصال عملکردی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. حجتی و همکاران [۱۲] نیز نشان دادند که هم‌زیستی پاتولوژی آمیلوئید-بتا و تاو در شبکه حالت پیش‌فرض، حتی در افراد کنترل سالم، به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از سایر شبکه‌های عملکردی است. همپتون و همکاران [۲۵]، نشان دادند که ترکیب داده‌های اتصال عملکردی حالت استراحت با بار آمیلوئید-بتا، امکان برآورد نازک‌شدگی قشری طولی را در شبکه حالت پیش‌فرض، در مرحله پیش‌بالینی آلزایمر، فراهم می‌سازد. حجتی و همکاران [٢٦] نیز در پژوهش اخیر خود، نشان دادند که افزایش اتصال عملکردی بین‌شبکه‌ای توسط آمیلوئید-بتا، ممکن است تسهیل‌کننده مراحل اولیه تجمع تاو باشد.

در محور تحلیل گراف و شناسایی گره‌های کلیدی، گروهی از محققین [۲۱]، از تصویربرداری اِم‌آرآی عملکردی در حالت استراحت[23]، برای ساخت شبکه‌های مغزی وزن‌دار بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و آلزایمر، استفاده کردند، و با به‌کارگیری معیارهایی مانند ضریب خوشه‌بندی و مرکزیت بینابینی، گره‌های کلیدی مرتبط با زوال عصبی را شناسایی نمودند. همچنین، توسط گروه دیگری از محققین [۲۰]، تعاملات میان سه شبکه اصلی مغز، شامل شبکه حالت پیش‌فرض، شبکه

21-Resting-State
22-Electroencephalography (EEG)
23-Resting-State Functional MRI (rs-fMRI)

توجه شکمی[۲۴] و شبکه کنترل اجرایی[۲۵]، بررسی شدند، و نشان داده شد که اختلال در شبکه توجه شکمی، تعاملات شبکه حالت پیش‌فرض را، در مراحل پیشرفته بیماری، مختل می‌کند، و با کاهش شناختی، همبستگی دارد.

در محور مدل‌سازی انتشار پاتولوژی، مطالعاتی مانند [۲۲ و ۲۴]، با ترکیب داده‌های پت[۲۶] و مدل‌های مبتنی بر اتصال، نشان دادند که نرخ تجمع و انتشار پاتولوژی تاو را، می‌توان بر اساس شدت اتصال مناطق به مرکزهای اپی‌سنتر[۲۷]، پیش‌بینی کرد. علاوه بر این، گروهی از محققین [۲۳]، تعاملات آمیلوئید-بتا و تاو را، در انتشار پاتولوژی، بررسی کردند، و دو مرحلهٔ اساسی انتشار تاو را توصیف نمودند: مرحلهٔ آغازین، که در آن، آمیلوئید-بتا از نواحی دوردست مغزی بر تجمع تاو تأثیر می‌گذارد، و مرحلهٔ تسریع، که به‌دلیل تعاملات محلی، رخ می‌دهد. رویکردهای دیگری، مانند استفاده از شبکه‌های مولد[۲۸]، برای پیش‌بینی تصاویر اِم‌آرآی[۲۹] [۲۹]، و استفاده از شبکه‌های عصبی بازگشتی دوطرفه[۳۰]، برای پیش‌بینی وضعیت بالینی [۳۰] نیز به‌کار گرفته شدند، که هدف اصلی آنها، طبقه‌بندی و پیش‌بینی پیشرفت بیماری، بود.

۲-۲- نقش اتصالات منفی و تحلیل شبکه‌های علامت‌دار

یال‌های منفی در شبکه‌های مغزی، نقشی حیاتی در تنظیم پویای فعالیت‌های عصبی و ثبات شبکه، ایفا می‌کنند ژان و همکاران [۲۸]، نشان دادند که همبستگی‌های منفی در اتصال عملکردی مغز، دارای اهمیت زیست‌شناختی هستند و حذف آن‌ها، منجر به از دست رفتن اطلاعات حیاتی می‌شود. صابری و همکاران [۲۷] نیز تأثیر توپولوژیک یال‌های منفی را بر پایداری شبکه‌های مغزی حالت استراحت، بررسی کردند، و نشان دادند که این یال‌ها، نقش ساختاری متمایزی در پایداری شبکه دارند.

در سطح نظریه گراف علامت‌دار، کاستانتینی و پروگینی [۳۱]، تعمیم ضریب خوشه‌بندی را برای شبکه‌های علامت‌دار، ارائه دادند، و نشان دادند که فرمول‌بندی‌های سنتی، در شبکه‌های مبتنی بر همبستگی (مانند شبکه‌های اتصال عملکردی مغز)، منجر به تفسیر اشتباه می‌شوند.

با وجود اهمیت نظری و تجربی یال‌های منفی، رویه غالب در مطالعات تصویربرداری مغزی، حذف یا نادیده گرفتن این اطلاعات، بوده است. از آنجا که بسیاری از معیارهای سنتی نظریه گراف، برای وزن‌های منفی، یا تعریف نشدند، و یا محاسبه آنها، چالش‌برانگیز است، در پژوهش‌های پیشین، معمولاً یکی از دو رویکرد زیر، اتخاذ شد:

- **رویکرد اول**: صفر قرار دادن (حذف کردن) همبستگی‌های منفی، به‌منظور بهبود پایایی معیارهای گراف (به‌عنوان مثال، امیری و همکاران [۳۲]، در مطالعه‌ای روی شبکه حالت پیش‌فرض در بیماران آلزایمر، چانگ و همکاران [۳۳]، در تحلیل وابستگی به زمان معیارهای گراف، و ژانگ و همکاران [۳۴]، در مطالعه هم‌زمان پت/اِم‌آرآی عملکردی[۳۱]، همگی همبستگی‌های منفی را، صفر در نظر گرفتند.)
- **رویکرد دوم**: در نظر گرفتن یال‌های منفی، به‌عنوان اتصالات مثبت، با گرفتن قدرمطلق از ماتریس اتصال مربوطه (به‌عنوان مثال، لیو و همکاران [۳۵]، در یکی از مقالات پر استناد در زمینه اختلال اتصال در آلزایمر، و کلپل و همکاران [۳۶]، در استفاده از شبکه‌های عصبی گراف برای طبقه‌بندی آلزایمر با الکتروانسفالوگرافی، از این رویکرد استفاده کردند).

از طرف دیگر، مرور جامع هالکوئیست و همکاران [۳۷]، نشان می‌دهد که ۵۷ درصد از مطالعات نظریه گراف در اختلالات مغزی، اصلاً نحوه برخورد خود با یال‌های منفی را گزارش نکردند، که نشان‌دهنده گستردگی و عمق این مشکل روش‌شناختی در ادبیات موضوع است.

24-Salience/Ventral Attention Network
25-Frontoparietal Control Network
26-Positron Emission Tomography (PET)
۲۷-مناطقی که پاتولوژی تاو، ابتدا در آنها ظاهر می‌شود.
28-Multi-information generative adversarial network (mi-GAN)
29-Magnetic Resonance Imaging (MRI)
30-Bidirectional progressive recurrent neural network (BiPro)
31-PET/fMRI

۳-۲- شکاف‌های پژوهشی و نوآوری‌های تحقیق حاضر

با وجود پژوهش‌های ارزشمند مرور شده در بخش حاضر، با ارزیابی موشکافانه ادبیات موضوع، دو شکاف عمده روش‌شناختی و مفهومی زیر، آشکار می‌شوند:

- غلبه رویکردهای پیش‌بینی‌محور و تمرکز بر مراحل بالینی آشکار: بخش قابل‌توجهی از مطالعات پیشین، یا بر وظایف طبقه‌بندی و پیش‌بینی پیشرفت بیماری، تمرکز داشتند [۲۹, ۳۰]، یا شبکه‌های مغزی را صرفاً در مراحل بالینی آشکار (اختلال شناختی خفیف یا آلزایمر) بررسی کردند [۲۰, ۲۱]. در محور مدل‌سازی انتشار پاتولوژی نیز، عمده پژوهش‌ها، بر پاتولوژی تاو متمرکز بودند [۲۲, ۲۴]، و حتی در مواردی‌که آمیلوئید-بتا بررسی شد، اثر آن، به‌صورت تعامل با تاو تحلیل گردید [۱۲, ۲۳, ۲۶]. در نتیجه، سازوکارهای بازآرایی عملکردی اولیه ناشی از اثر ایزوله آمیلوئید-بتا، در مرحلهٔ پیش‌بالینی، با وجود شواهدی مبنی بر آغاز تجمع در شبکه حالت پیش‌فرض [۱۳] و تأثیر آن بر ساختار قشری [۲۵]، کمتر مورد توجه قرار گرفته است.
- حذف یال‌های منفی و نگاه یک‌سویه به شبکه: همان‌طور که در زیربخش ۲-۲ بررسی شد، رویه غالب در ادبیات موضوع، حذف یا بی‌اثرسازی یال‌های منفی، از طریق صفرگذاری [۳۲-۳۴] یا قدرمطلق‌گیری [۳۵, ۳۶] بوده است، و بیش از نیمی از مطالعات، اصلاً نحوه برخورد خود با این یال‌ها را گزارش نکردند [۳۷]. این ساده‌سازی، اطلاعات زیست‌شناختی مرتبط با تنظیم پویای فعالیت‌های عصبی [۲۸] و پایداری توپولوژیک شبکه [۲۷] را حذف می‌کند، و منجر به تفسیر نادرست معیارهای گراف می‌شود [۳۱]. با وجود این شواهد، هیچ پژوهشی، مجموعه‌ای از معیارهای پیشرفته گراف علامت‌دار را به‌طور هم‌زمان، برای بررسی تأثیر آمیلوئید-بتا بر توپولوژی شبکه حالت پیش‌فرض، به‌کار نگرفت.

پژوهش حاضر، برای پر کردن شکاف‌های پژوهشی توضیح‌داده‌شده در بالا، با استفاده از تحلیل شبکه علامت‌دار، تأثیر ایزوله آمیلوئید-بتا را بر توپولوژی شبکه حالت پیش‌فرض، در فاز پیش‌بالینی، ارزیابی می‌کند. برخلاف رویکردهای پیش‌بینی‌محور [۲۹, ۳۰]، این پژوهش، بر ادراک سازوکارهای بازآرایی اولیه و شناسایی نشانگرهای زیستی مبتنی بر شبکه، پیش از بروز علائم بالینی، تمرکز دارد.

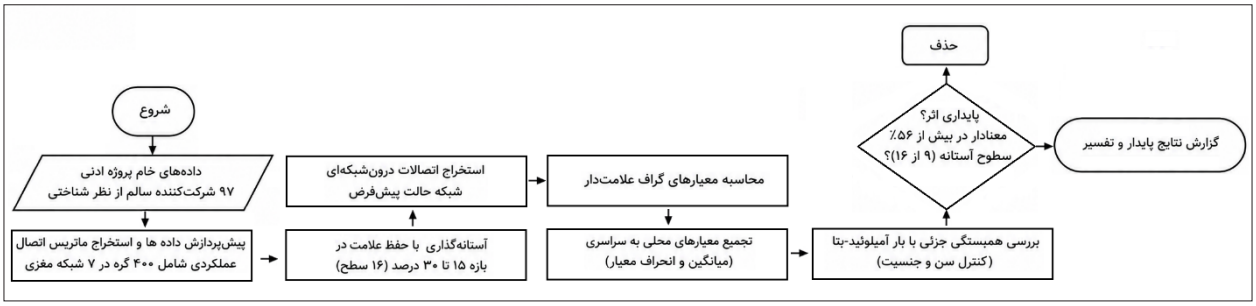
۳- روش

در این بخش، فرایند روش پیشنهادی و مدل‌سازی محاسباتی تحقیق، با جزئیات ارائه می‌شوند. به‌منظور ارائه تصویری کلی از روند پژوهش، فرایند روش پیشنهادی در شکل ۱ ترسیم شده است. در این بخش از مقاله، ابتدا در زیربخش اول، مجموعه‌داده‌ها و ویژگی‌های نمونه‌های مورد بررسی، معرفی می‌گردند. در زیربخش دوم، روند آماده‌سازی سیگنال‌ها و استخراج ماتریس اتصالات، شرح داده می‌شوند. در زیربخش سوم، معیارهای گراف علامت‌دار استفاده شده در تحقیق، معرفی می‌شوند، و در نهایت، در زیربخش چهارم، تحلیل آماری و ارزیابی‌های پایداری، توضیح داده می‌شوند.

۳-۱- شرکت‌کنندگان

در این مطالعه، ۹۷ شرکت‌کننده سالم از نظر شناختی (گروه کنترل، بدون نقص عملکردی در سیستم) را از داده‌های پروژه ادنی، انتخاب کردیم. این افراد (با میانگین سنی ۶/۸۵±۶۸/۸۱ سال، ۶۲ نفر زن) تحت تصویربرداری آمیلوئید-بتا-پت[۳۲]، اِم‌آرآی ساختاری و اِم‌آرآی عملکردی در حالت استراحت، در بازه زمانی ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۲، قرار گرفته بودند. افرادی که اطلاعاتشان در این تحقیق استفاده شد، افسردگی و معیارهای تشخیصی اختلال شناختی خفیف یا زوال عقل را نداشتند، و نمرات ارزیابی عملکرد شناختی آنها (نظیر MMSE[۳۳] و CDR[۳۴])، در محدوده استاندارد سلامت قرار داشتند. اطلاعات و آمار توصیفی متغیرهای این شرکت‌کنندگان، در جدول ۱ آمده است.

32-Amyloid-Beta Positron Emission Tomography (Aβ-PET)
33-Mini-Mental State Examination
34-Clinical Dementia Rating



شکل ۱: فرایند روش پیشنهادی پژوهش حاضر

جدول ۱. اطلاعات شرکت‌کنندگان در مطالعه. آزمون‌های آماری، گروه‌های آمیلوئید-بتای مثبت و آمیلوئید-بتای منفی را مقایسه می‌کند. افراد، با مقدار بار آمیلوئید-بتای بالاتر از ۱۸، به‌عنوان آمیلوئید-بتای مثبت، و افراد، با مقدار بار آمیلوئید-بتای کمتر از ۱۸، به‌عنوان آمیلوئید-بتای منفی، در نظر گرفته شدند. آزمون-تی[۳۵]، برای متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال، و آزمون من-ویتنی یو[۳۶]، برای متغیرهای پیوسته با توزیع غیر نرمال، استفاده شدند. همچنین، آزمون کای-مربع[۳۷]، برای متغیرهای نوعی، استفاده شد. (مخففها: MMSE (Mini-Mental State Examination)، CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes)، ADAS13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 13)

	تمام نمونه‌ها	آمیلوئید- بتای مثبت	آمیلوئید- بتای منفی	نتیجه مقایسه آماری
تعداد	۹۷	۲۵	۷۲	
سن (انحراف معیار ± میانگین)	۶۸/۸۱±۶/۸۵	۷۲/۹۹±۶/۱۹	۶۷/۳۶±۶/۴۹	<۰/۰۰۱ مقدار پی[۳۸] (آزمون- تی)
زن/مرد	۳۵/۶۲	۹/۱۶	۲۶/۴۶	۱/۰۰۰=مقدار پی (آزمون کای- مربع)
بار آمیلوئید- بتا (انحراف معیار± میانگین)	۱۷/۲۴±۳۱/۱۰	۵۹/۲۴±۳۴/۹۸	۲/۶۵±۷/۵۸	<۰/۰۰۱ مقدار پی (آزمون من - ویتنی یو)
MMSE (انحراف معیار± میانگین)	۲۹/۰۲±۱/۱۶	۲۸/۶۴±۱/۴۱	۲۹/۱۵±۱/۰۴	۰/۰۷۵=مقدار پی (آزمون من - ویتنی یو)
CDR-SB (انحراف معیار± میانگین)	۰/۰۶±۰/۲۷	۰/۱۰±۰/۳۳	۰/۰۴±۰/۲۵	۰/۱۵۲=مقدار پی (آزمون من- ویتنی یو)
ADAS13 (انحراف معیار± میانگین)	۸/۵۰±۴/۶۷	۹/۰۱±۴/۹۴	۸/۳۲±۴/۶۰	۰/۴۵۵=مقدار پی (آزمون من- ویتنی یو)

35-t-test
36-Mann-Whitney U
37-Chi-squared

۳۸-مقدار پی (p-value)، شاخصی آماری است، که احتمال مشاهده نتایج به‌دست آمده را، تحت فرض صفر (عدم وجود اثر واقعی)، نشان می‌دهد. در این مطالعه، مقدار پی کمتر از ۰/۰۵، به‌عنوان معنادار بودن آماری نتایج، تفسیر می‌شود.

۳-۲- آماده‌سازی سیگنال و استخراج ماتریس اتصالات

به‌منظور تبدیل سری‌های زمانی خام، به یک مدل گرافی قابل تحلیل، ابتدا سیگنال‌های ثبت شده، تحت یک روند استاندارد فیلتر و نوفه‌گیری، قرار گرفتند. در این مرحله، اعوجاج‌های مکانی، نوفه‌های ناشی از حرکت و سیگنال‌های مزاحم فرکانس بالا و فیزیولوژیکی، با استفاده از فیلترهای زمانی و مکانی، حذف شدند، و داده‌ها، به یک فضای مرجع مشترک استاندارد، منتقل گردیدند.

پس از تمیزسازی سیگنال، جهت ساخت گراف مغزی G=(V,E,W)، کل فضای مغز، بر اساس اطلس استاندارد مکانی شفر، به ۴۰۰ گره مجزا (V= 400)، افراز گردید. با استخراج میانگین سری زمانی هر گره و محاسبه ضریب همبستگی پیرسون میان تمامی زوج‌گره‌ها، یک ماتریس اتصال وزن‌دار و علامت‌دار ۴۰۰×۴۰۰ تشکیل شد، که عناصر آن، وزن و علامت یال‌های گراف (W) را نشان می‌دهند. این ۴۰۰ گره، طبق نقشه شفر، در ۷ شبکه مغزی، شامل شبکه لیمبیک[۳۹]، شبکه توجه پشتی[۴۰]، شبکه توجه شکمی، شبکه حالت پیش‌فرض، شبکه کنترل اجرایی، شبکه حسی-حرکتی[۴۱] و شبکه بینایی[۴۲]، دسته‌بندی شدند. در نهایت، مقدار بار آمیلوئید-بتا، برای هر نمونه، بر اساس یک مقیاس‌دهی کمّی استاندارد، تعیین گردید، تا به‌عنوان متغیر ورودی، جهت تحلیل پایداری توپولوژیک شبکه، مورد استفاده قرار گیرد.

39-Limbic Network
40-Dorsal Attention Network
41-Somatomotor Network
42-Visual Network

۳-۳- معیارهای گراف علامت‌دار

به‌منظور کمّی‌سازی ویژگی‌های توپولوژیک و ارزیابی رفتار سیستم، در این پژوهش، مجموعه‌ای از معیارهای پیشرفته نظریه گراف علامت‌دار، پیاده‌سازی و ارزیابی گردیدند. هر یک از این شاخص‌ها، برای ثبت جنبه‌ای متفاوت از ویژگی‌های محلی و سراسری شبکه، طراحی شدند. همچنین، در راستای مدل‌سازی محاسباتی سیستم، فرضیات و تعاریف ساختاری، به‌شرح زیر در نظر گرفته شدند:

- شبکه، به‌صورت یک گراف وزن‌دار و علامت‌دار، به‌شکل G=(V,E,W) مدل‌سازی می‌شود، که در آن، V، مجموعه گره‌ها (نواحی شبکه، V=n)، و E، مجموعه یال‌های متصل‌کننده آن‌ها، هستند. ماتریس مجاورت این گراف، به‌شکل $W=[w_{ij}]$، نمایش داده می‌شود، که در آن، w_{ij}، نشان‌دهنده وزن و علامت ارتباط عملکردی میان گره‌های i و j است. با توجه به استخراج یال‌ها از طریق ضرایب همبستگی، دامنه وزن‌ها، در محدوده $w_{ij} \in [-1,+1]$ قرار دارد.
- گراف مدل‌سازی‌شده، بدون جهت[43] فرض می‌شود، بدین‌معناکه ماتریس مجاورت آن، کاملاً متقارن است ($w_{ij}=w_{ji}$، برای تمام $i,j \in V$). همچنین، سیستم، بدون حلقه[44] است، به‌این‌معنی‌که اتصال هر گره با خودش، صفر در نظر گرفته می‌شود ($w_{ii}=0$، برای تمام $i \in V$).

در ادامه این زیربخش، فرمول‌بندی ریاضی و مفهوم محاسباتی هر یک از معیارهای استفاده شده در پژوهش، تشریح می‌شوند.

۳-۳-۱- مرکزیت درجه علامت‌دار[45]

مرکزیت درجه[46]، یکی از معیارهای بنیادین در تحلیل شبکه، برای کمّی‌سازی اهمیت یک گره است، که نخستین بار توسط فریمن [۳۸]، به‌عنوان مجموع اتصالات یک گره، تعریف شد. پژوهش‌های بعدی، مانند پژوهش اپسال و همکاران [۳۹]، مفهوم شدت[47] را معرفی کردند، که وزن یال‌ها را، در محاسبه مرکزیت درجه، لحاظ می‌کند، و بدین‌ترتیب، کیفیت اتصالات را در کنار کمّیت آن‌ها، می‌سنجد. پژوهش‌های بعدی، مرکزیت درجه را، برای در نظر گرفتن علائم مثبت و منفی یال‌ها، توسعه دادند، که در آن‌ها، چگونگی عملکرد روابط علامت‌دار در یک شبکه، کمّی‌سازی شد. این معیارها، با هدف افزایش اطلاعات مفید، و درعین‌حال، حفظ هدف اصلی معیار فریمن، یعنی نشان دادن اهمیت ساختاری یک گره در شبکه، طراحی شدند.

در این پژوهش، از چندین معیار مرکزیت، به‌شرح زیر، استفاده شد:

- مرکزیت مثبت[48]: مرکزیت مثبت، میزان قدرت ارتباط یک گره، از طریق روابط مثبت، را نشان می‌دهد. مقدار بزرگتر در این معیار، به این معنی است که گره، تعاملات مثبت قوی‌تری با همسایگان خود دارد. این معیار، در رابطه ۱، آورده شده است.

$$S_i^+ = \sum_j w_{ij} \; ; w_{ij} > 0 \qquad (۱)$$

- مرکزیت منفی[49]: این معیار، مجموع وزن یال‌های منفی یک گره را محاسبه می‌کند، و در رابطه ۲ نمایش داده شده است.

$$S_i^- = \sum_j w_{ij} \; ; w_{ij} < 0 \qquad (۲)$$

- شدت: مرکزیت درجه وزن‌دار استاندارد (معیار فریمن، که به وزن‌ها و علامت‌ها تعمیم داده شده است)، مجموع وزن تمام یال‌های متصل به گره را، با در نظر گرفتن علامت‌های مثبت و منفی، نشان می‌دهد. این معیار، در رابطه ۳ قابل مشاهده است.

$$S_i = \sum_j w_{ij} = S_i^+ + S_i^- \qquad (۳)$$

43-Undirected
44-Self-loop
45-Signed Degree Centrality (Strength)
46-Degree Centrality
47-Strength
48-Positive Centrality
49-Negative Centrality

● مرکزیت مطلق[۵۰]: این معیار، بزرگی کل تعاملات گره را، فارغ از علامت، می‌سنجد (فعالیت کلی گره). مرکزیت مطلق، مجموع قدرمطلق وزن تمام یال‌های متصل به گره را اندازه می‌گیرد. در واقع، این معیار، بزرگی کل تعاملات یک گره را، صرف‌نظر از علامت آنها، اندازه‌گیری می‌کند (یعنی در واقع، میزان مشارکت کلی اتصالات یک گره را اندازه‌گیری می‌کند). این معیار، برای تمایز گره‌هایی با اتصالات مختلط (هم مثبت و هم منفی) بزرگ، از گره‌هایی که عمدتاً پیوندهای ضعیفی دارند، مفید است. معیار مرکزیت مطلق، در رابطه ٤ قابل مشاهده است.

$$S_i^{abs} = \sum_j | w_{ij} | = S_i^+ + | S_i^- | \qquad (٤)$$

در روابط ۱ تا ٤، w_{ij}، نشان‌دهنده وزن یال بین گره‌های i و j است، که از ضریب همبستگی پیرسون بین سری‌های زمانی دو ناحیه مغزی، به‌دست می‌آید، و در بازه [۱+,۱−] قرار دارد. i، گره مورد نظر، و j، معرف سایر گره‌های شبکه، هستند، و n، تعداد کل گره‌های شبکه است. محدوده مقادیر معیار مرکزیت مثبت، [۱−n,۰]، محدوده مقادیر معیار مرکزیت منفی، [۰,(۱−n)−]، محدوده مقادیر معیار شدت [۱−n,(۱−n)−]، و محدوده مقادیر معیار مرکزیت مطلق [۱−n,۰] می‌باشند. مقادیر بزرگتر مرکزیت مثبت و شدت یک گره، بیان‌گر تعاملات قوی‌تر آن گره با همسایگانش است، مقدار صفر شدت یک گره، نشان‌دهنده خنثی شدن اثرات مثبت و منفی گره‌های همسایه آن گره است، و مرکزیت مطلق یک گره، بزرگی کل تعاملات گره را، فارغ از جهت‌گیری آنها، می‌سنجد.

۳-۳-۲- تعادل ساختاری و شاخص فرسودگی

تعادل ساختاری، ابتدا در پژوهش‌های بنیادین هایدر، در چارچوب نظریه تعادل اجتماعی، مطرح گردید [٤٠]. در این چارچوب نظری، هایدر استدلال نمود که رابطه‌های اجتماعی، تمایل ذاتی به دست‌یابی به وضعیت تعادل دارند.

50-Absolute Centrality

ویژگی اصلی این نظریه، تحلیل ساختار روابط سه‌گانه[۵۱] می‌باشد. بر طبق این نظریه، یک سه‌گانه، زمانی متعادل محسوب می‌شود، که حاصل‌ضرب علائم روابط آن، مثبت باشد (یعنی تعداد روابط منفی، زوج باشد). کارت‌رایت و هراری، این ایده را به نظریه گراف تعمیم دادند، و ثابت کردند که یک گراف کامل، زمانی متعادل است، که بتوان رئوس آن را به دو زیرمجموعه، افراز کرد، با این شرط که تمام یال‌های مثبت، درون زیرمجموعه‌ها، و تمام یال‌های منفی، بین دو زیرمجموعه، باشند [٤١].

برای دهه‌های متمادی، پژوهشگران، عمدتاً از نمایه‌های مبتنی بر چرخه[۵۲] یا مثلث، به‌عنوان تقریب‌هایی برای سنجش تعادل، استفاده می‌نمودند. این روش‌ها، هرچند سازگاری محلی و کوتاه‌برد را به‌خوبی ثبت می‌کردند، اما اغلب در شناسایی ناهماهنگی‌های ناشی از حلقه‌های طولانی‌تر، ناتوان بودند. در همین راستا، شاخص فرسودگی، به‌عنوان معیاری قابل تفسیر، برای اندازه‌گیری فاصله تا حالت تعادل، مطرح شد. این معیار، بیان‌گر حداقل مجموع وزن یال‌هایی است که باید حذف شوند، یا علامتشان تغییر کند، تا تمام تعارض‌های ساختاری شبکه، رفع شوند، و شبکه، به تعادل کامل دست یابد [٤٢]. با این وجود، محاسبه دقیق شاخص فرسودگی، به‌دلیل ماهیت اِن‌پی–سخت[۵۳] بودن آن، چالش‌برانگیز است. در پاسخ به این چالش، پژوهش‌گران در ابتدا، عمدتاً به روش‌های اکتشافی[۵۴] و کمینه‌سازی انرژی[۵۵]، متکی بودند. در سال‌های اخیر، زمینه پژوهشی به‌سمت الگوریتم‌های دقیق و پارامتریزه‌شده، و همچنین، رویکردهای مبتنی بر برنامه‌ریزی عدد صحیح[۵۶]، حرکت نموده است.

محاسبه دقیق شاخص فرسودگی، یک مسئله بهینه‌سازی ترکیبی با پیچیدگی اِن‌پی–سخت است، که در آن، هدف، یافتن افرازی از گره‌ها به دو گروه است، که مجموع وزن یال‌های ناسازگار را کمینه کند. فضای

51-Triads
52-Cycle
53-NP-Hard
54-Heuristic
55-Energy Minimization
56-Integer-programming

جســـتجوی این مسئله، $۲^{|V|}$ اســـت، که در آن، $|V|$، تعداد گره‌های شبکه می‌باشد. در این مطالعه، ما از هر دو مفهوم تعادل ســـاختاری و شاخص فرســـودگی، با نسخه وزنی مدل ABS، استفاده می‌کنیم. معادله ABS، که توسط عارف و همـــکاران معرفی شـــد [۴۳]، با اســـتفاده از فرمول‌بندی برنامه‌ریزی خطی عدد صحیح مختلط[۵۷]، مســـئله مذکور را حل می‌کند. فرمول‌بندی‌های ریاضی مربوطه، در روابط ۵ و ۶، ارائه شده‌اند.

(۵)

$$\text{Structural Balance} = \frac{N_{\text{Balanced triads}} - N_{\text{Imbalanced triads}}}{N_{\text{Total triads}}}$$

طبق رابطه بالا، تعادل ســـاختاری مبتنی بر سه‌گانه‌ها، به‌صورت تفاضل تعداد ســـه‌گانه‌های متعادل و نامتعادل، تقسیم بر کل تعداد ســـه‌گانه‌های موجود در شبکه، تعریف می‌شود. در این رابطه، $N_{\text{Balanced triads}}$، تعداد سه‌گانه‌های متعادل (سه‌گانه‌هایی که حاصل‌ضرب سه یالشان، عددی مثبت اســـت)، $N_{\text{Imbalanced triads}}$، تعـــداد ســـه‌گانه‌های نامتعادل، و $N_{\text{Total triads}}$، حاصل‌جمع تعداد ســـه‌گانه‌های متعادل و تعداد سه‌گانه‌های نامتعادل (تعداد کل سه‌گانه‌های شبکه)، می‌باشند. مقدار تعادل ساختاری، در بازه $[-۱,+۱]$ قرار می‌گیرد، به‌طوری‌که مقدار $+۱$، نشان‌دهنده تعادل کامل (تمام سه‌گانه‌ها، متعادل)، مقدار -۱، نشان‌دهنده عدم تعادل کامل (تمام ســـه‌گانه‌ها، نامتعـــادل)، و مقدار صفر، بیان‌گر وضعیت خنثی، هستند. علاوه بر این شاخص ترکیبی، تعداد خام ســـه‌گانه‌های متعادل و نامتعادل نیز به‌صورت مجزا در تحلیل‌های همبســـتگی پژوهش حاضر، لحاظ شدند. از آنجا که تعادل ســـاختاری، یک تفاضل نرمال‌شـــده است پیکربندی‌های متفاوت سه‌گانه‌ای، می‌توانند مقادیر یکسانی برای آن تولید کنند. بنابراین، تعداد خام فراوانی سه‌گانه‌ها اطلاعات مکملی، درباره همکاری و یا تعارض ســـه‌گانه‌ها در تعادل ســـاختاری، فراهم می‌ســـازد. با محاســـبه این شاخص مکمل، امکان تشـــخیص این مورد فراهم می‌شود که آیا تغییرات تعادل مرتبط با آمیلوئید-بتا، ناشی از تغییر در مثلث‌های متعادل است یا مثلث‌های نامتعادل و یا هر دو.

(۶)

$$\begin{aligned} &\min \sum_{(i,j)\in E} |w_{ij}|(e_{ij} + h_{ij}) \\ &\text{S.T.: } x_i - x_j = e_{ij} - h_{ij} \quad \forall (i,j) \in E^+ \\ &x_i + x_j - ۱ = e_{ij} - h_{ij} \quad \forall (i,j) \in E^- \\ &x_i \in \{۰,۱\}, \forall (i,j): e_{ij}, h_{ij} \in \{۰,۱\} \end{aligned}$$

در رابطه ۶، هدف، کمینه‌سازی مجموع وزنی شاخص فرســـودگی، برای تمام یال‌های شبکه است، که به‌صورت $|w_{ij}|(e_{ij}+h_{ij})$ محاسبه می‌شـــود. در این رابطه، متغیرهای $x_i \in \{۰,۱\}$، برچســـب‌های اختصاص‌داده‌شـــده به گره‌های شـــبکه هســـتند، و متغیرهای دودویی e_{ij} و h_{ij}، برای تبدیل شـــرایط قدرمطلق به فرم خطی، به‌کار می‌روند. محدودیت اول، بـــرای یال‌های مثبت $(i,j)\in E^+$، شـــرط $|x_i-x_j|=e_{ij}-h_{ij}$ را اعمـــال می‌کند، که بیان‌گر الـــزام هم‌گروه بودن دو گره متصل با رابطه مثبت، است. محدودیت دوم، برای یال‌های منفی $(i,j)\in E^-$، شرط $|x_i+x_j-۱|=e_{ij}-h_{ij}$ را اعمال می‌نماید، که نشان‌دهنده ضرورت تفکیک دو گره متصل با یال منفی، در مجموعه‌های متمایز است. حل این مدل ریاضی، با استفاده از الگوریتم‌های پیشرفته شاخه و برش[۵۸]، در حل‌کننده‌های پرقدرت، نظیر گروبی[۵۹]، امکان استخراج شاخص فرسودگی را، با سرعت و دقت بالا، فراهم می‌سازد.

۳-۳-۳- ضریب خوشه‌بندی محلی

ضریب خوشـــه‌بندی، کـــه اولین بار توســـط واتس و استروگتز [۴۴]، برای گراف‌های بدون وزن و بدون جهت، معرفی شد، یک معیار کلاسیک برای سنجش تمایل گره‌ها به تشکیل مثلث‌ها است. در پژوهش‌های بعدی، که مهمترین آنها پژوهش انجام شده توسط ژانگ و هوروات [۴۵] بود، تعمیم ضریب خوشه‌بندی برای گراف‌های وزن‌دار، انجام شد.

کاســـتانتینی و پروگیـــنی تأکید کردند که اســـتفاده از فرمول‌بندی‌های ســـنتی ضریب خوشـــه‌بندی، که در آنها،

57-Mixed-Integer Linear Programming (MILP)

58-Branch-and-Cut

59-Gurobi

از علائم یال‌ها غفلت شده است، در شبکه‌های مبتنی بر همبستگی (مانند شبکه اتصال عملکردی مغز)، که در آنها، یال‌ها، اغلب، هم وزن‌های مثبت و هم وزن‌های منفی دارند، می‌تواند منجربه تفسیر اشتباه یا از دست رفتن اطلاعات حیاتی شبکه شود [۳۱]. بنابراین، آنها، یک شاخص ضریب خوشه‌بندی علامت‌دار، معرفی نمودند، که بر اساس فرمول‌بندی ژانگ و هوروات، با در نظر گرفتن علائم یال‌ها در صورت کسر، ساخته شد، به‌گونه‌ای‌که برای مثلث‌هایی با صفر یا دو یال منفی، سهم مثبت، و برای مثلث‌هایی با یک یا سه یال منفی، سهم منفی، در نظر گرفته شد (یعنی حاصل‌ضرب علائم یال‌ها، سهم هر مثلث را تعیین می‌کند). شاخص ضریب خوشه‌بندی علامت‌دار برای گره i، در رابطه ۷ نمایش داده شده است.

$$C_i^{signed} = \frac{\sum_{j,q;j\neq q} w_{ij}w_{iq}w_{jq}}{\sum_{j,q:j\neq q} |w_{ij}w_{iq}|} \qquad (۷)$$

در رابطه بالا، صورت کسر، مجموع حاصل‌ضرب وزن‌های علامت‌دار یال‌ها، در تمام مثلث‌هایی است، که گره i در آنها وجود دارد، در حالی که مخرج کسر، مجموع قدرمطلق حاصل‌ضرب وزن‌های علامت‌دار یال‌های متصل به گره i، می‌باشد. مقدار C_i^{signed}، در بازه [۱+،۱−] قرار می‌گیرد. مقدار ۱+ نشان می‌دهد که تمام همسایگان گره i، به‌هم متصلند، و هر مثلث، متعادل است (یعنی دارای صفر یا دو یال منفی می‌باشد)، و مقدار ۱− بیان‌گر این است که تمام مثلث‌ها، نامتعادلند (یعنی دارای یک یا سه یال منفی هستند).

۳-۳-۴- همسان‌گزینی محلی

همسان‌گزینی، میزان تمایل گره‌ها را برای برقراری ارتباط با گره‌هایی با ویژگی‌های مشابه، مانند درجه یا قدرت اتصال، در یک شبکه، اندازه‌گیری می‌کند. این مفهوم، نخستین‌بار در زمینه تحلیل شبکه پیچیده[60]، توسط آلبرتو باراباشی [٤٦]، مطرح شد، و سپس، نیومن [٤٧]، آن را به‌صورت یک ضریب همبستگی پیرسون، صورت‌بندی کرد. در حالی که همسان‌گزینی سراسری[61]، گرایش کلی یک شبکه را برای اتصال گره‌های مشابه، خلاصه می‌کند، همسان‌گزینی محلی، یک معیار در سطح گره ارائه می‌دهد، که نشان می‌دهد، که قدرت اتصال هر گره، تا چه حد با قدرت اتصال همسایگانش شباهت دارد. مقادیر مثبت این معیار (r<0)، بیان‌گر آن است که گره‌ها تمایل دارند، به دیگر گره‌های با ویژگی‌های مشابه، متصل شوند، در حالی که همسان‌گزینی محلی منفی (r>0)، نشان‌دهنده تمایل به برقراری ارتباط بین گره‌های نامشابه است. قطعه‌کدی که برای محاسبه این معیار، در این تحقیق استفاده شده است، همسان‌گزینی محلی را برای گره v، مطابق با آنچه در روابط ۸ و ۹ توصیف شده است، محاسبه می‌کند.

$$A_i^{(\pm)} = \frac{1}{S_i^{(\pm)}} \sum_{j\in N_i^{(\pm)}} | S_j^{(\pm)} - S_i^{(\pm)} | \qquad (۸)$$

طبق رابطه بالا، معیار همسان‌گزینی محلی $A_i^{(\pm)}$ برای گره i، به‌صورت جداگانه، برای زیرشبکه‌های مربوطه شامل یال‌های مثبت یا منفی، به‌صورت میانگین قدرمطلق اختلاف بین شدت گره ($s_i^{(\pm)}$) و شدت همسایگان آن ($s_j^{(\pm)}$)، محاسبه می‌شود، و سپس، با تقسیم بر شدت خود گره i، نرمال‌سازی می‌گردد. دراین رابطه، $N_i^{(\pm)}$، مجموعه همسایگان متصل به گره i، از طریق یال‌های مثبت یا منفی، را نشان می‌دهد. مقدار $A_i^{(\pm)}$، در بازه [0,+∞] قرار می‌گیرد، به‌طوری‌که مقدار صفر، نشان‌دهنده آن است که گره i و تمام همسایگانش، شدت اتصال یکسانی دارند (همسان‌گزینی کامل محلی)، و مقادیر بزرگ‌تر، بیان‌گر اختلاف بین قدرت اتصال گره و همسایگانش هستند. برای ممکن کردن تفسیری یک‌دست از سهم گره‌ها در همسان‌گزینی کل شبکه، نتیجه، به‌شکلی که در رابطه ۹ نمایش داده شده است، نرمال‌سازی می‌شود.

$$\rho_i^{(\pm)} = \frac{(r^{(\pm)}+1)}{n} - \frac{A_i^{(\pm)}}{\sum_{k=1}^{n} A_k^{(\pm)}} \qquad (۹)$$

60-Complex Network Analysis

61-Global

در رابطه بالا، $\rho_i^{(\pm)}$، همسان‌گزینی محلی نرمال‌سازی‌شده گره i، $r^{(\pm)}$، ضریب همسان‌گزینی سراسری نیومن [۴۷-۴۹] برای زیرشبکه مثبت یا منفی، و n، تعداد کل گره‌های شبکه، می‌باشند. نرمال‌سازی صورت‌پذیرفته در رابطه بالا، تضمین می‌کند که مجموع تمام مقادیر همسان‌گزینی محلی نرمال‌سازی‌شده در سراسر شبکه، برابر با ضریب همسان‌گزینی سراسری شبکه، باشد. مقدار مثبت $\rho_i^{(\pm)}$، بیان‌گر آن است که گره i، به همسان‌گزینی کل شبکه، کمک می‌کند (یعنی گره i، به گره‌هایی با شدت مشابه، متصل است)، در حالی که مقدار منفی این شاخص، نشان‌دهنده نقش گره، در ناهمسان‌گزینی کل شبکه است (یعنی گره i، به گره‌هایی با شدت متفاوت، متصل است).

۳-۴- تحلیل آماری

برای استخراج گراف شبکه حالت پیش‌فرض هر نمونه، ابتدا کل مغز، با استفاده از یک روش آستانه‌گذاری، که ساختار علامت یال‌ها را حفظ می‌کند، پردازش شد. جهت ارزیابی رفتار سیستم در سطوح مختلف تنکی، بازه آستانه‌گذاری ۱۵ درصد تا ۳۰ درصد، با گام‌های ۱ درصدی (۱۶ سطح آستانه مجزا) انتخاب گردید. این بازه، از این جهت انتخاب شد که از یک‌سو، از تکه‌تکه شدن[62] و از دست رفتن هم‌بندی شبکه، در تنکی‌های پایین، جلوگیری شود، و از سوی دیگر، اثرات نوفه‌های فرکانسی، در تنکی‌های بالا، حذف گردند.

پس از آستانه‌گذاری، اتصالات درون‌شبکه‌ای شبکه حالت پیش‌فرض، استخراج شدند، و شاخص‌های موردنظر، بر روی آنها محاسبه گردیدند. پس از محاسبه معیارهای گراف علامت‌دار، معیارهای محلی (معیارهای مرکزیت، ضریب خوشه‌بندی و همسان‌گزینی محلی)، با دو روش میانگین‌گیری و محاسبه انحراف معیار برای هر شرکت کننده، به معیارهای سراسری تبدیل شدند. سپس، همبستگی‌های جزئی[63] این مقادیر، به‌همراه دیگر معیارهای سراسری، با بار آمیلوئید-بتا، با کنترل اثر متغیرهای سن و جنسیت در تمام سطوح آستانه ۱۵ تا ۳۰ درصد، بررسی شدند. تأثیرات پایدار، با انتخاب معیارهایی شناسایی شدند، که در بیش از ۵۶ درصد (بیش از ۹ آستانه از ۱۶ آستانه) آستانه‌های این بازه، نتایج معنادار داشتند.

تمام فرایندهای مدل‌سازی، بهینه‌سازی و تحلیل آماری، در محیط محاسباتی پایتون نسخه ۳.۹، پیاده‌سازی شدند. کتابخانه‌های نتورکاکس[64]، پانداس[65] و نامپای[66] برای تحلیل گراف و محاسبات عددی، استفاده شدند، و همچنین، جهت انجام محاسبات بهینه‌سازی عدد صحیح و حل دقیق مسئله اِن‌پی-سخت شاخص فرسودگی، از موتور حل‌کننده گروبی، استفاده شد. در نهایت، برای آزمون‌های آماری، از کتابخانه‌های پینگوئن[67] و سایپای[68] استفاده شد. لازم به ذکر است که شاخص‌های مرکزیت، تعادل ساختاری و فرسودگی، به‌صورت خاص برای این مطالعه، پیاده‌سازی گردیدند، درحالی‌که شاخص‌های ضریب خوشه‌بندی و همسان‌گزینی محلی، با استفاده از جعبه ابزار BCTpy، محاسبه شدند [۴۸, ۵۰].

۴- نتایج

به‌منظور ایجاد ادراکی کلی از سازمان‌دهی و ترکیب علامت‌دار شبکه‌های عملکردی مغز، ابتدا، ساختار کلی اتصالات و شدت اتصالات را بررسی می‌کنیم. این مرحله اولیه، بنیان ساختاری را برای تحلیل‌های بعدی توپولوژی شبکه، فراهم می‌کند. سپس، نتایج معیارهای نظریه گراف علامت‌دار محاسبه‌شده روی شبکه حالت پیش‌فرض را بررسی خواهیم کرد.

۱-۴- ترکیب و ساختار اتصال عملکردی

در این تحقیق، توزیع‌های وزن‌های اتصالات، هم در داخل و هم در بین شبکه‌های مغز، به‌طور جامع،

62-Fragmentation
63-Partial Correlations

64-NetworkX
65-Pandas
66-NumPy
67-Pingouin
68-SciPy

جدول ۲. ویژگی‌های آماری اتصال عملکردی در شبکه‌های مختلف مغز. این جدول، خلاصه‌ای از معیارهای کمّی اتصال عملکردی را برای هفت شبکه اصلی مغز، ارائه می‌دهد. این معیارها، شامل تعداد یال، میانگین، انحراف معیار، میانه، حداقل و حداکثر قدرمطلق وزن‌ها، و چارک‌های اول و سوم توزیع وزن‌ها، می‌باشند. به‌منظور تحلیل شدت یال‌ها در هر شبکه، قدرمطلق یال‌های منفی، در نظر گرفته شده است. شبکه‌ها، بر اساس میانگین قدرمطلق وزن‌ها، از کمترین به بیشترین مرتب شده‌اند، و در هر ستون، بیشترین مقدار، پررنگ‌تر نمایش داده شده است.

شبکه	مجموع اتصالات	میانگین قدرمطلق وزن	انحراف معیار قدرمطلق وزن	میانه قدرمطلق وزن	حداقل قدرمطلق وزن	حداکثر قدرمطلق وزن	چارک اول (٪۲۵)	چارک سوم (٪۷۵)
لیمبیک	۱۲۰۹۰	۰/۰۶۸	۰/۰۵۹	۰/۰۵۵	۰/۰۰۰۰۰۳۹۹	۰/۵۶۱	۰/۰۲۶	۰/۰۹۳
کنترل	۲۰۹۵۶	۰/۱۰۹	۰/۰۸۸	۰/۰۹۱	۰/۰۰۰۰۲۷۲	۰/۶۲۷	۰/۰۴۴	۰/۱۴۷
بینایی	۲۴۵۸۳	۰/۱۱۱	۰/۱۱۲	۰/۰۷۸	۰/۰۰۰۰۰۷۶۹	۰/۸۲۹	۰/۰۳۶	۰/۱۴۹
توجه شکمی	۱۸۹۴۱	۰/۱۲۰	۰/۱۰۲	۰/۰۹۲	۰/۰۰۰۰۰۱۹۹	۰/۶۹۰	۰/۰۴۲	۰/۱۷۶
حسی-حرکتی	۳۱۰۳۱	۰/۱۲۲	۰/۱۱۶	۰/۰۸۶	۰/۰۰۰۰۰۱۹۹	۰/۸۴۰	۰/۰۳۸	۰/۱۶۳
توجه پشتی	۱۸۵۳۸	۰/۱۲۴	۰/۱۰۳	۰/۰۹۸	۰/۰۰۰۰۵۱۶	۰/۶۸۵	۰/۰۴۶	۰/۱۷۸
شبکه حالت پیش‌فرض	۳۶۶۷۳	۰/۱۳۱	۰/۱۰۴	۰/۱۰۸	۰/۰۰۰۰۰۲۹۸	۰/۷۴۰	۰/۰۵۱	۰/۱۸۶

تجزیه‌وتحلیل شدند، تا قدرت اتصال عملکردی، در داخل و بین این شبکه‌ها، مشخص شوند. ویژگی‌های آماری اتصال عملکردی در شبکه‌های مختلف مغز، در جدول ۲ آورده شده‌اند. مطابق با این جدول، شبکه حالت پیش‌فرض، نه‌تنها بالاترین میانگین قدرمطلق وزن اتصالات (μ=۰/۱۳۱) را در میان تمام شبکه‌ها داراست، بلکه با ۳٦٦۷۳ اتصال، گسترده‌ترین شبکه، از نظر تعداد یال‌های عملکردی، نیز محسوب می‌شود. این ویژگی‌ها، همراه با دامنه قدرت اتصالات پایدار (حداکثر قدرمطلق وزن: ۰/۷٤۰) و پراکندگی کم نسبی (انحراف معیار: ۰/۱۰٤)، نشان‌دهنده نقش محوری شبکه حالت پیش‌فرض، در یکپارچگی اطلاعاتی سراسر مغز است. در مقابل، مطابق با جدول ۲، شبکه لیمبیک، ضعیف‌ترین پروفایل اتصال را، در تمام معیارها، نشان می‌دهد: این شبکه، کمترین میانگین قدرمطلق وزن اتصالات (μ=۰/۰٦۸) و کوچک‌ترین محدوده وزن یال (قدرمطلق حداکثر وزن یال، برابر ۰/٥٦۱، در مقابل بازه ۰/۸٤۰-۰/٦۲۷ در سایر شبکه‌ها) را دارد، که نشان‌دهنده اتصالات یکنواخت ضعیف‌تر (نسبت به سایر شبکه‌ها) است.

نتایج نمایش حرارتی اتصالات شبکه حالت پیش‌فرض در شکل ۲، سازمان‌دهی ماژولار قوی این شبکه را نشان می‌دهد، به‌طوری‌که اتصالات درون‌شبکه‌ای، به‌مراتب قوی‌تر از اتصالات بین‌شبکه‌ای (بین شبکه حالت پیش‌فرض و سایر شبکه‌ها)، هستند (مطابق با قسمت الف از شکل ۲). همچنین، مطابق با قسمت ب از شکل ۲، در شبکه حالت پیش‌فرض، اتصالات مثبت، عمدتاً در درون شبکه، متمرکز شده‌اند، و پیوندهای متراکم و با شدت بالایی را در میان گره‌های این شبکه، نشان می‌دهند. در مقابل، اتصالات منفی در شبکه حالت پیش‌فرض، ساختاری تنک‌تر دارند (مطابق با قسمت ج از شکل ۲).

۲-۴- نتایج معیارها در شبکه حالت پیش‌فرض

نتایج آزمون همبستگی جزئی بین مقادیر سنتی‌لوید[۶۹] و معیارهای علامت‌دار شبکه، با کنترل سن و جنسیت، ارتباطات معناداری را در شبکه حالت پیش‌فرض نشان دادند. لازم به ذکر است که سنتی‌لوید، یک مقیاس استاندارد کمّی است، که امکان مقایسه مستقیم میزان بار آمیلوئید-بتای مغز را در بین ردیاب‌ها، دستگاه‌ها و روش‌های مختلف تصویربرداری، فراهم می‌کند.

همان‌طورکه در جدول ۳ نشان داده شده است، از معیارهای سراسری، برخی از معیارها، در بازه ۱۵ تا ۳۰ درصد، معنادار باقی ماندند. تعداد مثلث‌های متعادل همبستگی مثبتی را با مقدار سنتی‌لوید نشان داد

69-Centiloid



شکل ۲. میانگین گروهی اتصال عملکردی شبکه حالت پیش‌فرض در تمام نمونه‌ها. نقشه حرارتی میانگین ماتریس‌های اتصال در شبکه حالت پیش‌فرض: (الف) تمام اتصالات (مثبت و منفی)، (ب) فقط اتصالات مثبت و (ج) فقط اتصالات منفی. ردیف‌ها و ستون‌های ماتریس، نواحی مغزی منفرد را نشان می‌دهند، و سطر و ستون‌های مربوط به نواحی شبکه حالت پیش‌فرض، با برچسب، مشخص شده‌اند. داده‌ها، شامل ۹۷ نمونه، بدون اعمال آستانه، هستند.

(۰/۰۱۱>مقدار پی و ۰/۲۸ <r). برعکس معیار سراسری قبل، شاخص فرسودگی، همبستگی منفی را با مقدار سنتی‌لوید نشان داد (۰/۰۲۶>مقدار پی و ۰/۲۶ ->r).

در میان میانگین معیارهای محلی، قدرمطلق مرکزیت (۰/۰۱۸>مقدار پی و ۰/۲۵ <r)، ضریب خوشه‌بندی (۰/۰۴۹>مقدار پی و ۰/۲۱ <r)، مرکزیت مثبت (۰/۰۱۵>مقدار پی و ۰/۲۶ <r) و مرکزیت علامت‌دار (۰/۰۱۵>مقدار پی و ۰/۲۶ <r)، همگی همبستگی مثبت معناداری را، در بازه ۳۰-۱۵ درصد، نشان دادند، و ضریب همسان‌گزینی منفی، همبستگی منفی معناداری را، در این بازه، نشان داد (۰/۰۱۶>مقدار پی و ۰/۲۹ <r). انحراف معیار شاخص‌های قدرمطلق مرکزیت (۰/۰۳۸>مقدار پی و ۰/۲۳ <r)، ضریب همسان‌گزینی مثبت (۰/۰۴۱>مقدار پی و ۰/۲۵ <r)، مرکزیت مثبت (۰/۰۲۹>مقدار پی و ۰/۲۴ <r) و مرکزیت علامت‌دار (۰/۰۳۲>مقدار پی و ۰/۲۴ <r)، همگی با سنتی‌لوید همبستگی مثبت داشتند.

۵- بحث

نتایج حاصل از این پژوهش، نشان می‌دهند که یک بازآرایی توپولوژیکی پیچیده، در شبکه حالت پیش‌فرض، در پاسخ به تجمع آمیلوئید-بتا، شکل می‌گیرد، که این بازآرایی، با شرایطی همچون افزایش خاصیت کانونی[70]، خوشه‌بندی و تعادل ساختاری، خود را نشان می‌دهد. ماهیت ناهمگون این تغییرات در میان گره‌ها، بیان‌گر این موضوع است که، نه صرفاً یک پاسخ سراسری، بلکه راهبرد جبرانی هدفمندی وجود دارد، و سیستم، از یک راهبرد توزیع مجدد بار، بهره می‌برد. این الگوی سازگار شدن شبکه، با شواهدی که نشان می‌دهند مغز، در مراحل پیش‌بالینی بیماری آلزایمر، پاسخ‌های جبرانی پیچیده‌ای از خود نشان می‌دهد، هم‌سویی دارد.

مشاهده ما، مبنی بر همبستگی مثبت بار آمیلوئید-بتا، با معیارهای علامت‌دار مرکزیت و ضرایب خوشه‌بندی، در شبکه حالت پیش‌فرض، با پژوهش‌های اخیری که نشان داده‌اند رسوبات اولیه آمیلوئید-بتا، ممکن است در ابتدا، پاسخ‌های عصبی در جهت سازگاری بیشتر را فعال کنند، هم‌خوانی دارد. تجمع اولیه آمیلوئید-بتا، با افزایش ضخامت قشری[71]، به‌ویژه در نواحی آسیب‌پذیر شبکه حالت پیش‌فرض، مانند لوب گیجگاهی داخلی[72]، همراه است، که این امر، نشان‌دهنده سازوکاری است که در آن، مغز تلاش می‌کند با سازگاری‌های ساختاری و عملکردی، فشار پاتولوژیک را خنثی کند [۵۱, ۵۲]. افزایش هم‌زمان مقادیر میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مرکزیت،

70-Hubness
71-Cortical Thickness
72-Medial Temporal Lobe (MTL)

جدول ۳. نتایج همبستگی معنادار معیارهای شبکه حالت پیش‌فرض، در سطوح مختلف آستانه. این جدول، ضرایب همبستگی (r)، حداکثر مقدار پی معنادار، تعداد سطوح آستانه با نتایج معنادار (از کل ۱۶ سطح)، روش تجمیع داده‌ها و نام معیارهای توپولوژیک شبکه حالت پیش‌فرض، را ارائه می‌دهد. تمام معیارها، حداقل در ۹ سطح از سطوح آستانه، همبستگی معناداری با مقادیر سنتی‌لوید نشان دادند.

معیار	روش تجمیع	تعداد نتایج معنادار در بازه ۱۵ تا ۳۰ درصد	حداکثر مقدار پی معنادار	مقادیر r
تعداد مثلث‌های متعادل	معیار سراسری	۱۶/۱۶	۰/۰۱۱۳۲۰	>۰/۲۷۵۲۸۳
شاخص فرسودگی	معیار سراسری	۱۶/۱۶	۰/۰۲۵۸۷۹	<-۰/۲۵۶۰۵۶
قدرمطلق مرکزیت	میانگین	۱۶/۱۶	۰/۰۱۷۹۰۸	>۰/۲۵۴۵۸۸
ضریب خوشه‌بندی	میانگین	۱۴/۱۶	۰/۰۴۹۳۷۴	>۰/۲۱۳۳۷۶
ضریب همسان‌گزینی منفی	میانگین	۱۵/۱۶	۰/۰۱۵۶۴۸	<-۰/۲۹۴۵۳۶
مرکزیت مثبت	میانگین	۱۶/۱۶	۰/۰۱۴۷۵۹	>۰/۲۶۱۹۵۷
مرکزیت علامت‌دار	میانگین	۱۶/۱۶	۰/۰۱۴۵۵۸	>۰/۲۶۴۰۶۲
قدرمطلق مرکزیت	انحراف معیار	۱۶/۱۶	۰/۰۳۸۴۴۶	>۰/۲۳۴۶۴۲
ضریب همسان‌گزینی مثبت	انحراف معیار	۹/۱۶	۰/۰۴۰۶۸۲	>۰/۲۵۰۴۱۴
مرکزیت مثبت	انحراف معیار	۱۶/۱۶	۰/۰۲۹۲۷۶	>۰/۲۴۰۳۹۴
مرکزیت علامت‌دار	انحراف معیار	۱۶/۱۶	۰/۰۳۱۶۰۴	>۰/۲۳۶۱۰۵

نشـــان می‌دهد که ســـازوکارهای جبرانی و مقاوم‌سازی شـــبکه، به‌صورت انتخـــابی و محلی، عمـــل می‌کنند، و بار پردازشی را به هاب‌های کلیدی منتقل می‌کنند.

از دیدگاه فیزیک آماری و علوم رایانشی، افزایش تعادل ساختاری و کاهش شاخص فرســـودگی مشاهده‌شده در مطالعه حاضر، نشـــان‌دهنده حرکت شـــبکه به‌سمت حالت کمینه انرژی[۷۳]، و تغییر بنیادین در تعادل تحریک-بازداری[۷۴] درون شـــبکه حالت پیش‌فرض، می‌باشـــد. طبق شـــواهد پاتولوژی، آمیلوئید-بتا می‌تواند تعادل سیناپسی تحریک-بازداری را مختـــل کند، و موجب افزایش فعالیت عصبی و تقویت جبرانی سیناپس‌ها گردد [۵۳]. این تفسیر، با آن دسته از شواهد تجربی که نشان می‌دهند آمیلوئید-بتا ممکن است انتقـــال سیناپسی را تقویت کند، و همگامی بین نورون‌های تحریکی را افزایش دهـــد [۵۴, ۵۵]، هم‌خوانی دارد. کاهش ضریب همسان‌گزینی منفی هم، بیان‌گر بازتوزیع اتصالات بازدارنده است، و این امر، احتمالاً نشان‌دهنده آن است که مغز، در حال بازسازی فعال مدارهای بازدارنده خود، برای کاهش تعاملات آنتاگونیستی و حفظ ثبات عملکردی، تحت فشـــار پاتولوژیک، اســـت. چنین بازآرایی می‌تواند نشانه اولیه‌ای از اختلال عملکرد شـــبکه باشد، که پیش از کاهش شناختی آشکار، رخ می‌دهد.

صحت یافته‌های ما از نظر زیســـتی، بـــا آسیب‌پذیری شناخته‌شـــده شـــبکه حالت پیش‌فرض، در برابر رســـوب اولیه آمیلوئید-بتا، تقویت می‌شـــود. هم‌زیستی پاتولوژی آمیلوئید-بتا و تاو در شـــبکه حالت پیش‌فرض، حتی میان افراد کنترل ســـالم، به‌طور قابل‌توجهی بیشـــتر از ســـایر شـــبکه‌های عملکردی اســـت [۱۲, ۱۳]. ایـــن ویژگی، ممکن است توضیحی باشد برای این سوال، که چرا شبکه حالت پیش‌فرض، چنین سازگاری‌های توپولوژیکی آشکاری را، در پاسخ به بار آمیلوئید-بتا، از خود نشان می‌دهد. موقعیت این شبکه، به‌عنوان یک هاب برای پردازش شناختی، آن را برای حفظ یکپارچگی عملکـــردی در مراحل اولیه بیماری، حیاتی می‌سازد.

از دیدگاه عصبی-زیســـتی، بازآرایی مشاهده شده در شبکه، ممکن اســـت در سطح میکرو، شامل سازوکارهای فعال‌سازی میکروگلیا[۷۵] و انعطاف‌پذیری سیناپسی[۷۶] باشد. چندین پژوهش، فعال‌ســـازی میکروگلیـــا را در محل‌های تجمع آمیلوئید-بتا، گزارش می‌کنند، که این امر، نشان‌دهنده نقش آنها، در پاک‌سازی تجمعات آمیلوئید-بتا، و همچنین، ارتقاء احتمالی انعطاف‌پذیری سیناپسی، از طریق افزایش آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی، است [۵۶-۵۸]. علاوه

73-Energy Ground State
74-Excitation/Inhibition (E/I)

75-Microglial Activation
76-Synaptic Plasticity

بر این، تولید نورون‌هـــای جدید از طریق نوروژنسیس[۷۷]، ممکن اســـت به بازگرداندن نورون‌های تازه به شبکه‌های عصـــبی مختل، کمک کند، و احتمـــالاً، به افزایش اتصالات و افزایش خوشـــه‌بندی مشاهده‌شـــده در ایـــن پژوهش، منجر شـــود [۵۹, ۶۰]. بـــا این حال، تأییـــد این متغیرهای میکروســـکوپی، در قالـــب ریاضی کار حاضـــر، گنجانده نشده اســـت، و بررسی این مورد، نیازمند مدل‌سازی‌های چندمقیاسی اســـت، که می‌توانـــد در کارهای آتی، در نظر گرفته شود.

یافته‌هـــای مـــا، دیدگاه ســـنتی، مبنی بـــر این‌که تجمع آمیلوئید-بتا، صرفاً باعث کاهش خطی اتصالات می‌شود، را به چالش می‌کشد. در عوض، دیدگاه ظریف‌تری را بازگو می‌کند، که در آن، پاتولوژی اولیه آمیلوئید-بتا، تطبیق‌های پیچیده شـــبکه‌ای را فعال می‌کند، که ممکن اســـت در ابتدا، عملکرد را حفظ کنند، و ســـپس، به کاهش منجر شوند. این دیدگاه، با مدلی از چهار مرحله حیاتی در پیشرفت آلزایمر هم‌خـــوانی دارد؛ جایی‌که تجمـــع اولیـــه آمیلوئید-بتا، در نواحی نئوکورتیکال[۷۸]، منجربه افزایش یکپارچگی شبکه‌ای، به‌عنوان پاســـخ ســـازگارانه، می‌شـــود، و پیش از مراحل بعدی قرار می‌گیرد که در آنها، پاتولوژی تاو باعث کاهش اتصالات می‌شود [۲۶].

۶- نتیجه‌گیری و کارهای آتی

هدف از انجام ایـــن پژوهش، بررسی تغییرات اولیه در اتصال عملکردی شبکه حالت پیش‌فرض مغز در ارتباط با سطوح آمیلوئید-بتا، در مرحلهٔ پیش‌بالینی بیماری آلزایمر، با رویکرد نوآورانه تحلیل شبکه علامت‌دار، بود. برای این منظور، داده‌های ۹۷ شرکت‌کننده سالم از نظر شناختی، از پروژه ادنی، استخراج شـــدند، و با استفاده از اطلس شفر، مدل‌ســـازی روی این داده‌ها انجام شد. سپس، با محاسبه معیارهای گراف علامت‌دار، در ســـطوح مختلف آســـتانه، ارتباط این شـــاخص‌ها با بار آمیلوئید-بتا، ارزیابی گردید، تا تصویری کامل‌تر از توپولوژی شبکه حالت پیش‌فرض، به‌دست آید.

یافته‌های کلیدی نشـــان دادند که تجمع اولیه آمیلوئید-بتا، صرفاً به کاهش یکنواخت اتصالات، منجر نمی‌شـــود، بلکه بـــازآرایی توپولوژیک پیچیده‌ای را در شـــبکه حالت پیش‌فرض، فعال می‌کند. به‌طور مشخص، افزایش مرکزیت علامت‌دار، خوشه‌بندی و تعادل ساختاری، همراه با کاهش شـــاخص فرســـودگی، بیان‌گر حرکت سیســـتم، به‌سمت کمینه‌ســـازی تنش ساختاری، اســـت. این الگو، بازتاب یک سازوکار جبرانی نورونی، در مراحل اولیه بیماری آلزایمر اســـت، که طی آن، مغز، با تقویت انتخابی برخی اتصالات، تلاش می‌کند پایداری عملکردی شبکه را، در برابر استرس ناشی از آمیلوئید-بتا، حفظ کند.

در کارهـــای آتی، می‌تـــوان با بررسی شـــاخص‌های گراف علامت‌دار در شبکه‌های مربوط به گروه‌های پرخطر شـــناخته شـــده، نظیر حاملان اَلل ε4[۷۹] ژن APOE[۸۰] و افراد دارای ســـابقه خانـــوادگی بیماری آلزایمـــر، ارزش بالینی شاخص‌های مذکور را، در غربال‌گری و پایش زودهنگام، روشـــن‌تر ســـاخت، و زمینه را برای مداخلات تشخیصی به‌موقع، در جمعیت‌های آسیب‌پذیـــر مذکور، فراهم آورد. همچنین، می‌توان اثر آمیلوئید-بتا را، بر ســـایر شبکه‌های مغزی نیز بـــررسی کرد. نتایـــج تحقیقـــات در زمینه‌های مذکور، می‌توانند منجربه یافتـــن مسیرهای جدیدی، برای مداخله درمانی زودهنگام و پیشـــگیری از بیماری آلزایمر، شوند.

77-Neurogenesis
78-Neocortical

مراجع

1. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. 2024. Alzheimers Dement, vol. 20, no. 5, pp. 3708-3821, May 2024, doi: 10.1002/alz.13809.
2. Lamptey, R. N. L., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal,

۷۹-هر انســـان، برای هر ژن، دو نســـخه (یکی از پدر و یکی از مادر) دارد. به هر یک از این نسخه‌ها، الل (Allele) گفته می‌شود.

۸۰-APOE (Apolipoprotein E)، ژنی اســـت که پروتئینی دخیل در متابولیسم لیپیدها را کدگـــذاری می‌کند. الـــل ε4 این ژن، قوی‌ترین عامل خطر ژنتیکی شناخته‌شـــده برای بیماری آلزایمر دیررس، محســـوب می‌شود، و داشـــتن آن، با تسهیل تجمع آمیلوئید-بتا و تاو در مغز، خطر ابتلا را به‌طور معناداری، افزایش می‌دهد، و ســـن بروز بیماری را کاهش می‌دهد.

A., Layek, B., & Singh, J. 2022. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics, Int J Mol Sci, vol. 23, no. 3, Feb 6 2022, doi: 10.3390/ijms23031851.

3. Jack, Jr., C. R. et al., 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol, vol. 9, no. 1, pp. 119-28, Jan 2010, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
4. Sperling R. A. et al., 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, Alzheimers Dement, vol. 7, no. 3, pp. 280-92, May 2011, doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
5. Jack, Jr. C. R. et al., 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers, Lancet Neurol, vol. 12, no. 2, pp. 207-16, Feb 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
6. Reitz, C. 2012. Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review," Int J Alzheimers Dis, vol. 2012, p. 369808, 2012, doi: 10.1155/2012/369808.
7. Wu T., et al., 2022. Amyloid Cascade Hypothesis for the Treatment of Alzheimer's Disease: Progress and Challenges, Aging Dis, vol. 13, no. 6, pp. 1745-1758, Dec 1 2022, doi: 10.14336/AD.2022.0412.
8. Hardy, J. A. & Higgins, G. A. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, Science, vol. 256, no. 5054, pp. 184-5, Apr 10 1992, doi: 10.1126/science.1566067.
9. Palop, J. J. & Mucke, L. 2016. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease, Nat Rev Neurosci, vol. 17, no. 12, pp. 777-792, Dec 2016, doi: 10.1038/nrn.2016.141.
10. Vogel, J. W. et al., 2023. Connectome-based modelling of neurodegenerative diseases: towards precision medicine and mechanistic insight," Nat Rev Neurosci, vol. 24, no. 10, pp. 620-639, Oct 2023, doi: 10.1038/s41583-023-00731-8.
11. Hafkemeijer, A., Van der Grond, J., & Rombouts, S. A. 2012. Imaging the default mode network in aging and dementia, Biochim Biophys Acta, vol. 1822, no. 3, pp. 431-41, Mar 2012, doi: 10.1016/j.bbadis. 2011.07.008.
12. Hojjati, S. H., Feiz, F., Ozoria, S., Razlighi, Q. R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. 2021. "Topographical Overlapping of the Amyloid-beta and Tau Pathologies in the Default Mode Network Predicts Alzheimer's Disease with Higher Specificity," J Alzheimers Dis, vol. 83, no. 1, pp. 407-421, 2021, doi: 10.3233/JAD-210419.
13. Palmqvist, S. et al., 2017. Earliest accumulation of beta-amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity, Nat Commun, vol. 8, no. 1, p. 1214, Oct 31 2017, doi: 10.1038/s41467-017-01150-x.
14. Sorg, C., Neufang, S., Riedl, V., & Wohlschläger, A. 2009. Compensatory recruitment and intrinsic brain organization in Alzheimer's disease, NeuroImage, vol. 47, 2009, doi: 10.1016/s1053-8119(09)70488-4.
15. Yuksel, D., Dal, Z., Yildirim, H., Gurvit, A., Kabakcioglu, & Acar, B. 2024. Reorganization of brain connectivity across the spectrum of clinical cognitive decline, Neurol Sci, vol. 45, no. 12, pp. 5719-5730, Dec 2024, doi: 10.1007/s10072-024-07688-1.
16. Bullmore, E., & Sporns, O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems, Nat Rev Neurosci, vol. 10, no. 3, pp. 186-98, Mar 2009, doi: 10.1038/nrn2575.
17. Badhwar, A., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F., & Bellec, P. 2017. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis, Alzheimers Dement (Amst), vol. 8, pp. 73-85, 2017, doi: 10.1016/j.dadm.2017.03.007.
18. Engels, M. M., Stam, C. J., Van der Flier, W. M., Scheltens, P., De Waal, H., & van Straaten, E. C. 2015. Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study, BMC Neurol, vol. 15, p. 145, Aug 20 2015, doi: 10.1186/s12883-015-0400-7.
19. Jin, S., Wang, J., & He, Y. 2024. The brain network hub degeneration in Alzheimer's disease, Biophys Rep, vol. 10, no. 4, pp. 213-229, Aug 31 2024, doi: 10.52601/bpr.2024.230025.
20. Li, C. et al., 2019. Abnormal Brain Network Connectivity in a Triple-Network Model of Alzheimer's Disease," J Alzheimers Dis, vol. 69, no. 1, pp. 237-252, 2019, doi: 10.3233/JAD-181097.
21. Zhang, X., Liu, J., Chen, Y., Jin, Y., Cheng, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. 2021. Brain network construction and analysis for patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on a highly-available nodes approach, Brain Behav, vol. 11, no. 3, p. e02027, Mar 2021, doi: 10.1002/brb3.2027.
22. Franzmeier, N. et al., 2020. Patient-centered connectivity-based prediction of tau pathology spread in Alzheimer's disease, Sci Adv, vol. 6, no. 48, Nov 2020, doi: 10.1126/sciadv.abd1327.
23. Lee, W. J. et al., 2022. Regional Abeta-tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading, Neuron, vol. 110, no. 12, pp. 1932-1943 e5, Jun 15 2022, doi: 10.1016/j.neuron.2022.03.034.
24. Vogel, J. W. et al., 2020. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease, Nat Commun, vol. 11, no. 1, p. 2612, May 26 2020, doi: 10.1038/s41467-020-15701-2.
25. Hampton O. L. et al., 2020. Resting-state functional connectivity and amyloid burden influence longitudinal cortical thinning in the default mode network in preclinical Alzheimer's disease, NeuroImage: Clinical, vol. 28, 2020, doi: 10.1016/j.nicl.2020.102407.

26. Hojjati, S. H. et al., 2025. Inter-network functional connectivity increases by beta-amyloid and may facilitate the early stage of tau accumulation," Neurobiol Aging, vol. 148, pp. 16-26, Apr 2025, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2025.01.005.
27. Saberi, M., Khosrowabadi, R., Khatibi, A., Misic, B., & Jafari, G. 2021. Topological impact of negative links on the stability of resting-state brain network, Sci Rep, vol. 11, no. 1, p. 2176, Jan 26 2021, doi: 10.1038/s41598-021-81767-7.
28. Zhan, L.et al., 2017. The significance of negative correlations in brain connectivity," J Comp Neurol, vol. 525, no. 15, pp. 3251-3265, Oct 15 2017, doi: 10.1002/cne.24274.
29. Zhao, Y., Ma, B., Jiang, P., Zeng, D., Wang, X., & Li, S. 2020. Prediction of Alzheimer's Disease Progression with Multi-Information Generative Adversarial Network, IEEE J Biomed Health Inform, vol. 25, no. 3, pp. 711-719, Mar 2021, doi: 10.1109/JBHI.2020.3006925.
30. Ho, N. H., Yang, H. J., Kim, J., Dao, D. P., Park, H. R., & Pant, S. 2022. Predicting progression of Alzheimer's disease using forward-to-backward bi-directional network with integrative imputation, Neural Netw, vol. 150, pp. 422-439, Jun 2022, doi: 10.1016/j.neunet.2022.03.016.
31. Costantini, G., & Perugini, M. 2014. Generalization of clustering coefficients to signed correlation networks, PLoS One, vol. 9, no. 2, p. e88669, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0088669.
32. Amiri, S., Van den Berg, M., Nazem-Zadeh, M. R., Verhoye, M., Amiri, M., & Keliris, G. A. 2024. Nodal degree centrality in the default mode-like network of the TgF344-AD Alzheimer's disease rat model as a measure of early network alterations, NPJ Aging, vol. 10, no. 1, p. 29, Jun 20 2024, doi: 10.1038/s41514-024-00151-7.
33. Chiang, S. et al., 2016. Time-dependence of graph theory metrics in functional connectivity analysis, Neuroimage, vol. 125, pp. 601-615, Jan 15 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.070.
34. [Zhang, M. et al., 2022. Disrupted coupling between salience network segregation and glucose metabolism is associated with cognitive decline in Alzheimer's disease - A simultaneous resting-state FDG-PET/fMRI study, Neuroimage Clin, vol. 34, p. 102977, 2022, doi: 10.1016/j.nicl.2022.102977.
35. Liu, Y. et al., 2014. Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease, Cereb Cortex, vol. 24, no. 6, pp. 1422-35, Jun 2014, doi: 10.1093/cercor/bhs410.
36. Klepl, D., He, F., Wu, M., Blackburn, D. J., & Sarrigiannis, P. 2022. EEG-Based Graph Neural Network Classification of Alzheimer's Disease: An Empirical Evaluation of Functional Connectivity Methods, IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, vol. 30, pp. 2651-2660, 2022, doi: 10.1109/TNSRE.2022.3204913.
37. Hallquist, M. N. & Hillary, F. G. 2019. Graph theory approaches to functional network organization in brain disorders: A critique for a brave new small-world, Netw Neurosci, vol. 3, no. 1, pp. 1-26, 2019, doi: 10.1162/netn_a_00054.
38. Freeman, L. C. 1978. Centrality in social networks conceptual clarification, Social Networks, vol. 1, no. 3, pp. 215-239, 1978, doi: doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7.
39. Opsahl, T., Agneessens, F., & Skvoretz, J. 2010. Node centrality in weighted networks: Generalizing degree and shortest paths, Social Networks, vol. 32, no. 3, pp. 245-251, 2010, doi: 10.1016/j.socnet.2010.03.006.
40. Heider, F. 1946. Attitudes and cognitive organization, J Psychol, vol. 21, pp. 107-12, Jan 1946, doi: 10.1080/00223980.1946.9917275.
41. Cartwright, D., & Harary, F. 1956. Structural balance: a generalization of Heider's theory, Psychol Rev, vol. 63, no. 5, pp. 277-93, Sep 1956, doi: 10.1037/h0046049.
42. Facchetti, G., Iacono, G., & Altafini, C. 2011. Computing global structural balance in large-scale signed social networks, Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 108, no. 52, pp. 20953-8, Dec 27 2011, doi: 10.1073/pnas.1109521108.
43. Aref, S. M., Andrew, J., & Wilson, Mark C. 2019. A modelling and computational study of the frustration index in signed networks, arXiv preprint arXiv:1611.09030, 2019, doi: 10.48550/arXiv.1611.09030.
44. Watts, D. J. & Strogatz, S. H. 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks, Nature, vol. 393, no. 6684, pp. 440-2, Jun 4 1998, doi: 10.1038/30918.
45. Zhang, B. & Horvath, S. 2005. A general framework for weighted gene co-expression network analysis, Stat Appl Genet Mol Biol, vol. 4, p. Article17, 2005, doi: 10.2202/1544-6115.1128.
46. Barabasi, A. L. & Albert, R. 1999. Emergence of scaling in random networks, Science, vol. 286, no. 5439, pp. 509-12, Oct 15 1999, doi: 10.1126/science.286.5439.509.
47. Newman, M. E. 2002. Assortative mixing in networks, Phys Rev Lett, vol. 89, no. 20, p. 208701, Nov 11 2002, doi: 10.1103/PhysRevLett.89.208701.
48. bctpy — Brain Connectivity Toolbox (Python port). https://github.com/aestrivex/bctpy (accessed.
49. Newman, M. E., 2003. Mixing patterns in networks, Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, vol. 67, no. 2 Pt 2, p. 026126, Feb 2003, doi: 10.1103/PhysRevE.67.026126.
50. Gurobi Optimization, L. Gurobi Optimizer Reference Manual. https://www.gurobi.com (accessed.
51. Hojjati S. H., et al., 2023. Distinct and joint effects of low and high levels of Abeta and tau deposition on cortical thickness, Neuroimage Clin, vol. 38, p. 103409, 2023, doi: 10.1016/j.nicl.2023.103409.
52. Hojjati S. H. et al., 2022. Early accumulation of Aβ and Tau is associated with increase in cortical thickness, Alzheimer's & Dementia, vol. 18, no. S5, 2022, doi: 10.1002/alz.063715.
53. Forner, S., Baglietto-Vargas, D., Martini, A. C., Trujillo-Estrada, L. & LaFerla, F. M. 2017. Synaptic Impairment in Alzheimer's Disease: A Dysregulated Symphony,

Trends Neurosci, vol. 40, no. 6, pp. 347-357, Jun 2017, doi: 10.1016/j.tins.2017.04.002.

54. Bero, A. W. et al., 2011. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition, Nat Neurosci, vol. 14, no. 6, pp. 750-6, Jun 2011, doi: 10.1038/nn.2801.
55. Busche, M. A. et al., 2012. Critical role of soluble amyloid-beta for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease, Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 109, no. 22, pp. 8740-5, May 29 2012, doi: 10.1073/pnas.1206171109.
56. Li, Y. et al., 2020. Microglia: A Potential Therapeutic Target for Sepsis-Associated Encephalopathy and Sepsis-Associated Chronic Pain," Front Pharmacol, vol. 11, p. 600421, 2020, doi: 10.3389/fphar. 2020.600421.
57. Park, J., Lee, C., & Kim, Y. T. 2023. Effects of Natural Product-Derived Compounds on Inflammatory Pain via Regulation of Microglial Activation, Pharmaceuticals (Basel), vol. 16, no. 7, Jun 29 2023, doi: 10.3390/ph16070941.
58. Rogers, J., Strohmeyer, R., Kovelowski, C. J., & Li, R. 2002. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide, Glia, vol. 40, no. 2, pp. 260-269, Nov 2002, doi: 10.1002/glia.10153.
59. Klempin, F. & Kempermann, G. 2007. Adult hippocampal neurogenesis and aging, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, vol. 257, no. 5, pp. 271-80, Aug 2007, doi: 10.1007/s00406-007-0731-5.
60. Perry, E. K., Johnson, M., Ekonomou, A., Perry, R. H., Ballard, C., & Attems, J. 2012. Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology, Neurobiol Dis, vol. 47, no. 2, pp. 155-62, Aug 2012, doi: 10.1016/j.nbd. 2012.03.033.