

# سناریو ۵: مقایسه سه یا چند گروه مستقل با معیارهای EEG

محمدمهدی شریف بیگی

۱۴۰۴

## ۱ مثال: تحلیل جفت‌شدگی متقطع فرکانسی در آلزایمر

### ۱.۱ زمینه پژوهش

مطالعه بررسی خصوصیات جفت‌شدگی متقطع فرکانسی (Cross-Frequency Coupling) در EEG حالت استراحت بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف (MCI)، بیماری آلزایمر (AD) و افراد سالم (HC) انجام شده است. این مطالعه به بررسی تغییرات مکانیسم‌های عصبی در مراحل مختلف اختلال شناختی می‌پردازد.

### ۲.۱ سوال پژوهشی

آیا بین سه گروه افراد سالم، بیماران MCI و بیماران آلزایمر در شدت جفت‌شدگی متقطع فرکانسی EEG تفاوت معناداری وجود دارد؟

### ۳.۱ فرضیه‌ها

فرضیه صفر ( $H_0$ ): میانگین شدت جفت‌شدگی در هر سه گروه برابر است ( $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ ).

فرضیه جایگزین ( $H_1$ ): حداقل یکی از میانگین‌های گروه‌ها متفاوت است.

### ۴.۱ ساختار داده‌ها

عامل بین‌آزمودنی: گروه (سه سطح: AD، MCI، HC). هر شرکت‌کننده فقط در یک گروه قرار دارد.  
متغیر وابسته: میانگین قدرت جفت‌شدگی متقطع فرکانسی (MI: Modulation Index).

جدول ۱: مشخصات گروه‌های مطالعه

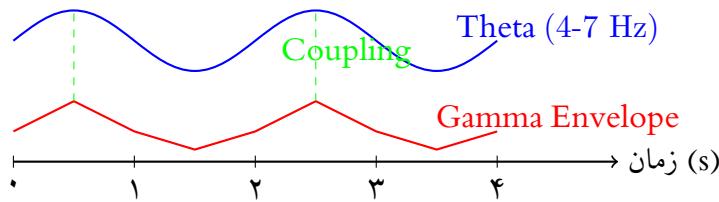
گروه	تعداد	سن میانگین	جنسیت (زن/مرد)
HC (کنترل)	43	7.4 ± 68.2	22/21
MCI	46	6.9 ± 69.8	24/22
(آلزایمر)	43	8.2 ± 71.1	21/22

## ۱.۴.۱ مفهوم جفت‌شدگی متقطع فرکانسی (CFC) چیست؟

- ارتباط آماری بین فعالیت‌های مغزی در باندهای فرکانسی مختلف
- شامل جفت‌شدگی فاز-دامنه (Phase-Amplitude Coupling)
- نشان‌دهنده ارتباط و یکپارچگی بین گروه‌های مختلف نورونی
- نقش مهم در حافظه کاری و فرآیندهای شناختی

انواع جفت‌شدگی مورد مطالعه:

- (7-13 Hz): جفت‌شدگی بین امواج دلتا (1-4 Hz) و آلفا (Delta-Alpha)
- (30-49 Hz): جفت‌شدگی بین دلتا و گاما (Delta-Gamma)
- (4-7 Hz): جفت‌شدگی بین تتا (Theta-Gamma)
- (13-30 Hz): جفت‌شدگی بین آلفا و گاما (Alpha-Gamma)
- (13-30 Hz): جفت‌شدگی بین بتا (Beta-Gamma)



شکل ۱: نمایش شماتیک جفت‌شدگی فاز-دامنه

## ۵.۱ آزمون آماری توصیه شده

تحلیل واریانس یکراهه (One-Way ANOVA) معنادار باشد، باید آزمون‌های تعقیبی (مثل Tukey's HSD) انجام داد تا مشخص شود کدام گروه‌های خاص با هم تفاوت دارند.

## ۱.۵.۱ انتخاب آزمون آماری

در این مطالعه:

- داده‌ها غیرنرمال بودند
- از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد
- آزمون‌های تعقیبی: (Dwass Steel Critchlow Fligner) DSCF

جدول ۲: معیارهای انتخاب آزمون

Kruskal-Wallis	One-Way ANOVA	ویژگی
کمی یا ترتیبی	کمی پیوسته	نوع داده
هر نوع توزیعی	نرمال در هر گروه	توزیع داده
فرض نمی‌کند	فرض برابری واریانس‌ها	همگنی واریانس
کمتر اما مقاوم‌تر	بیشتر (اگر فرضیات برقرار باشند)	قدرت آماری

## ۶.۱ روش اجرای مطالعه

### ۱.۶.۱ شرکت‌کنندگان

- جمعاً ۱۳۲ نفر در سه گروه
- معیارهای تشخیصی استاندارد NIA-AA برای AD
- معیارهای MCI بر اساس Albert et al. (۲۰۱۱)
- همه شرکت‌کنندگان ارزیابی عصب‌روانشناسی کامل داشتند

### ۲.۶.۱ ابزارها و روش‌ها

#### ثبت: EEG

- سیستم NeuroScan 64 کاناله
- استاندارد بین‌المللی 10-20
- نرخ نمونه‌برداری: 1000 هرتز
- فیلتر: 0.5-49 هرتز
- مدت ثبت: ۶ دقیقه با چشممان بسته
- ارزیابی‌های شناختی:

(Mini-Mental State Examination) MMSE ●

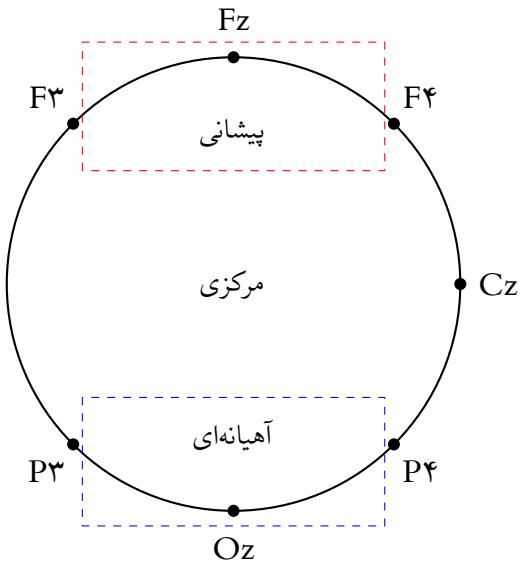
(Hopkins Verbal Learning Test-Revised) HVLT-R ●

آزمون حافظه منطقی (Wechsler) ●

آزمون نام‌گذاری بوستون ●

آزمون عملکرد اجرایی (STT-A, STT-B) ●

## نواحی پیشانی



## نواحی آهيانه‌اي

شکل ۲: سیستم الکترود ۱۰-۲۰ و تقسیم‌بندی نواحی مغزی

### ۷.۱ تجزیه و تحلیل داده‌ها

#### ۱.۷.۱ پیش‌پردازش EEG

مراحل پردازش در MATLAB EEGLAB

- حذف کانال‌های اضافی

- فیلتر پاس‌باند ۴۹-۵۰ هرتز

- تصحیح baseline

- جایگذاری کانال‌های بد و حذف بخش‌های آلوود

- ICA برای حذف artifacts چشم و ماهیچه

- بازرسی بصری و حذف segments باقی‌مانده

- تقسیم داده به ۲ segments ۲ ثانیه‌ای

### ۲.۷.۱ محاسبه شاخص تعديل (Modulation Index)

روش MI (Tort et al., 2008):

برای هر الکترود، MI بین فاز فرکانس پایین و دامنه فرکانس بالا محاسبه شد:

$$MI = \frac{\log(N) - H}{\log(N)}$$

که در آن:

$$H = - \sum_{j=1}^N p(j) \log p(j)$$

و  $p(j)$  دامنه نرمال شده در  $j$ -امین بازه فازی است.  
باندهای فرکانسی:

- دلتا: ۴-۱ هرتز
- تتا: ۷-۴ هرتز
- آلفا: ۱۳-۷ هرتز
- بتا: ۳۰-۱۳ هرتز
- گاما: ۴۹-۳۰ هرتز

### ۳.۷.۱ تحلیل آماری

تحلیل سطح کلی:

● میانگین‌گیری جفت‌شده در تمام الکتروودها

● آزمون Kruskal-Wallis برای مقایسه سه گروه

● آزمون تعقیبی DSCF در صورت معناداری

تحلیل نواحی مغزی:

● تقسیم‌بندی به ۸ ناحیه: پیشانی چپ/راست، گیجگاهی، آهیانه‌ای، پس‌سری

● تصحیح FDR (False Discovery Rate) برای مقایسات چندگانه

● آزمون‌های تعقیبی برای جفت‌شده‌های معنادار

## ۲ نتایج مطالعه

### ۱.۲ تحلیل طیف توان

یافته‌ها:

● افزایش معنادار توان تتا در گروه AD نسبت به HC و MCI

● کاهش معنادار توان گاما در گروه AD نسبت به سایر گروه‌ها

جدول ۳: مقایسه توان نسبی باندهای فرکانسی

p-value	AD	MCI	HC	باند فرکانسی
0.087	0.07 ±0.22	0.06 ±0.19	0.05 ±0.18	دلتا (1-4 Hz)
*0.006	0.05 ± 0.19	0.04 ± 0.16	0.04 ± 0.15	(4-7 Hz)
0.234	0.08 ±0.29	.07 ±0.31	0.08 ±0.32	آلfa (7-13 Hz)
0.456	0.06 ± 0.23	0.05 ± 0.24	0.06 ± 0.25	بتا (13-30 Hz)
*<0.001	0.02 ±0.07	0.03 ±0.10	0.03 ±0.10	گاما (30-49 Hz)

جدول ۴: نتایج جفت‌شدنگی سطح کلی

مقایسات معنادار	اندازه اثر	p-value	H-statistic	نوع جفت‌شدنگی
AD > HC, MCI	0.12	<0.001	15.8	Delta-Alpha
AD > HC, MCI	0.08	0.003	11.4	Delta-Gamma
AD > HC	0.05	0.024	7.1	Theta-Gamma
AD > HC, MCI	0.14	<0.001	18.9	Alpha-Gamma
AD > HC, MCI	0.15	<0.001	20.3	Beta-Gamma

## ۲.۲ تحلیل جفت‌شدنگی سطح کلی

فرضیه‌ها:

- $H_0$ : میانگین شدت جفت‌شدنگی در هر سه گروه برابر است
  - $H_1$ : حداقل یکی از میانگین‌های گروه‌ها متفاوت است
- آزمون آماری: Kruskal-Wallis با تصحیح DSCF

## ۳.۲ تحلیل نواحی مغزی

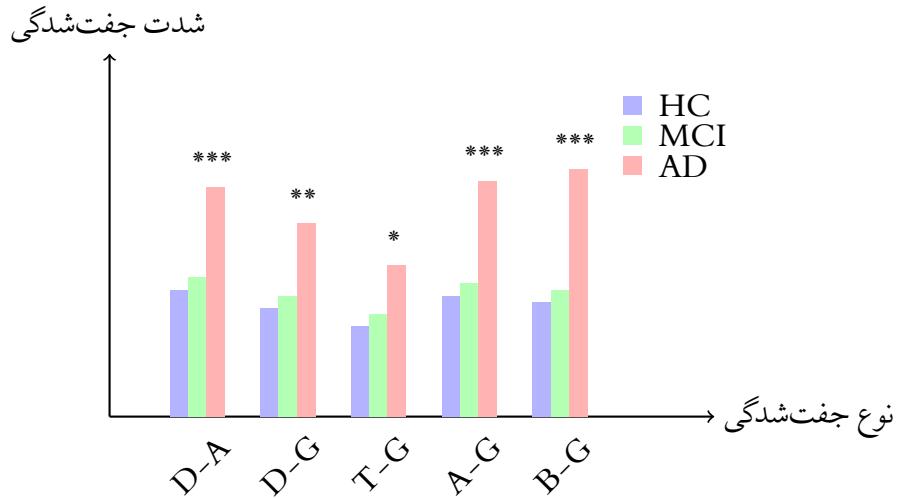
یافته‌های مهم:

- تفاوت‌های گسترده بین HC و AD در چندین جفت‌شدنگی و نواحی مختلف
- تفاوت‌های محدود بین HC و MCI: theta-gamma و delta-gamma گیجگاهی راست
- $HC < MCI < AD$  گیجگاه راست: الگوی پیشرونده theta-gamma

## ۴.۲ ارتباط با عملکرد شناختی

همبستگی اسپیرمن بین جفت‌شدنگی و نمرات شناختی:

- همبستگی منفی ضعیف با نمرات MMSE
- بیشترین همبستگی‌ها با حوزه عملکرد حافظه (%۴۲.۲۶)
- همبستگی‌های معنادار با آزمون‌های حافظه فوری و تأخیری
- ارتباط با عملکرد زبانی و حافظه فضایی-بصری



شکل ۳: مقایسه شدت جفت‌شدگی بین سه گروه ( $*p<0.05$ ,  $**p<0.01$ ,  $***p<0.001$ )

جدول ۵: جفت‌شدگی theta-gamma در نواحی مختلف

مقایسات	p-value	AD	MCI	HC	ناحیه
HC < MCI < AD	0.003	$0.008 \pm 0.025$	$0.006 \pm 0.018$	$0.004 \pm 0.012$	گیجگاه راست
HC < AD, MCI < AD	0.005	$0.009 \pm 0.028$	$0.007 \pm 0.022$	$0.005 \pm 0.015$	آهيانه‌اي راست
HC < AD	0.021	$0.006 \pm 0.019$	$0.004 \pm 0.013$	$0.003 \pm 0.011$	پيشانى چپ
HC < AD	0.035	$0.005 \pm 0.017$	$0.004 \pm 0.012$	$0.003 \pm 0.010$	پيشانى راست

### ۳ تفسير نتایج

#### ۱.۳ یافته‌های اصلی

رد فرضیه صفر: فرضیه صفر در پنج نوع جفت‌شدگی مختلف رد شد. گروه‌ها تفاوت‌های معناداری در شدت جفت‌شدگی نشان دادند.  
الگوی تغییرات:

- سطح کلی: HC < AD در تمام جفت‌شدگی‌های معنادار
- تدریجی: فقط گیجگاه راست theta-gamma AD > MCI > HC نشان داد
- ناحیه‌ای: تغییرات بیشتر در نواحی گیجگاهی و آهيانه‌اي راست

#### ۲.۳ تفسير علمی

افزایش جفت‌شدگی در AD:

- نشان‌دهنده نیاز به منابع عصبی بیشتر برای حفظ عملکرد
- مکانیسم جبرانی در برابر تغییرات پاتولوژیک

- اختلال در عملکرد نورون‌های GABAergic
- اهمیت coupling: theta-gamma
- مرتبط با حافظه کاری و فرآیندهای شناختی
- الگوی پیشرونده نشان‌دهنده تدریجی بودن تغییرات
- پتانسیل به عنوان biomarker تشخیصی

## ۴ آزمون‌های تعقیبی

### ۱.۴ مقایسات دوبه‌دو

پس از یافتن تفاوت معنادار در آزمون‌های تعقیبی DSCF انجام شد:

coupling: Delta-Alpha

AD vs HC:  $p < 0.001$  ●

AD vs MCI:  $p = 0.030$  ●

MCI vs HC:  $p = 0.412$  ●

coupling: Alpha-Gamma

AD vs HC:  $p < 0.001$  ●

AD vs MCI:  $p = 0.002$  ●

MCI vs HC:  $p = 0.089$  ●

coupling: Beta-Gamma

AD vs HC:  $p < 0.001$  ●

AD vs MCI:  $p = 0.001$  ●

MCI vs HC:  $p = 0.156$  ●

## ۵ محدودیت‌ها و ملاحظات

### ۱.۵ محدودیت‌های روش‌شناختی

● طرح مقطعی: عدم امکان بررسی تغییرات طولی

● ناهمگنی: MCI همه بیماران MCI لزوماً به AD تبدیل نمی‌شوند

● عدم تست پاتولوژیک: عدم تأیید پاتولوژی AD در MCI

● حجم نمونه: نمونه نسبتاً کوچک در هر گروه

## ۲.۵ ملاحظات آماری

- مقایسات چندگانه: استفاده از تصحیح FDR
- توزیع غیرنرمال: استفاده از آزمون‌های ناپارامتریک
- همبستگی‌های بالا: جفت‌شدگی‌ها با هم همبسته هستند
- اندازه اثر: اندازه اثرهای کوچک تا متوسط

## ۳.۵ فرضیات ANOVA/Kruskal-Wallis One-Way

فرضیات برقرار شده:

- استقلال مشاهدات: هر فرد فقط در یک گروه
  - متغیر وابسته پیوسته: شدت جفت‌شدگی
  - گروه‌های مستقل: سه گروه جداگانه
- فرضیات نقض شده:
- نرمال بودن: داده‌ها غیرنرمال بودند (حل شد با Kruskal-Wallis)
  - همگنی واریانس: واریانس‌ها متفاوت بودند ( مقاوم با آزمون ناپارامتریک)

## ۶ کاربردهای بالینی

### ۱.۶ تشخیص زودهنگام

- احتمالی coupling theta-gamma biomarker به عنوان تشخیص تفاوت بین AD و MCI
- پیش‌بینی پیشرفت از MCI به AD
- ارزیابی مستقل از آزمون‌های شناختی

### ۲.۶ پیگیری درمان

- ارزیابی اثربخشی مداخلات شناختی
- پیگیری تغییرات عصبی در طول زمان
- تنظیم درمان بر اساس الگوهای جفت‌شدگی
- ارزیابی پاسخ به داروهای ضدآلزایمر

## ۷ مقایسه با مطالعات مشابه

### ۱.۷ تحلیل‌های پیشرفته

- جفت‌شدنگی بین نواحی: coupling cross-regional
- جهت‌داری جفت‌شدنگی: analysis coupling directional
- یکپارچه‌سازی با: EEG-fMRI simultaneous fMRI
- تحریک مغزی: اثر tACS بر جفت‌شدنگی

## ۸ نتیجه‌گیری

این مطالعه نمونه عالی از تحلیل واریانس یکراهه در تحقیقات عصب‌روانشناسی است که در آن:

- سه گروه مستقل (HC MCI AD) مقایسه شدند
  - از آزمون Kruskal-Wallis برای داده‌های غیرنرمال استفاده شد
  - آزمون‌های تعقیبی DSCF برای مشخص کردن تفاوت‌های گروهی انجام شد
  - تصحیح FDR برای کنترل نرخ خطای کاذب
- یافته‌های کلیدی:
- جفت‌شدنگی متقاطع فرکانسی در AD نسبت به HC و MCI افزایش یافته
  - coupling theta-gamma در گیجگاه راست الگوی پیشرونده نشان داد
  - همبستگی معنادار با عملکرد شناختی، خصوصاً حافظه
  - پتانسیل بالا به عنوان biomarker تشخیصی
- اهمیت روش شناختی:
- کاربرد صحیح آزمون‌های ناپارامتریک برای داده‌های غیرنرمال
  - تصحیح مناسب برای مقایسات چندگانه
  - استفاده از آزمون‌های تعقیبی مقاوم
  - تأکید بر اهمیت اندازه اثر علاوه بر معناداری
- کاربردهای بالینی:
- توسعه ابزارهای تشخیصی غیرتهاجمی
  - تشخیص زودهنگام تغییرات شناختی
  - پیگیری پیشرفت بیماری
  - ارزیابی اثربخشی مداخلات درمانی

## ۹ فرمول‌های آماری

### Kruskal-Wallis آزمون ۱.۹

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1) \quad (1)$$

که در آن:

$N$ : تعداد کل مشاهدات •

$k$ : تعداد گروه‌ها ( $k=3$ ) •

$R_i$ : مجموع رتبه‌های گروه  $i$  ام •

$n_i$ : تعداد مشاهدات در گروه  $i$  ام •

### ۲.۹ شاخص تعديل (MI)

$$MI = \frac{\log(N) - H}{\log(N)} \quad (2)$$

$$H = - \sum_{j=1}^N p(j) \log p(j) \quad (3)$$

که در آن:

$N$ : تعداد بازه‌های فازی ( $N=18$ ) •

$p(j)$ : دامنه نرمال‌شده در بازه  $j$  ام •

Shannon:  $H$  •

### ۳.۹ اندازه اثر

برای آزمون Kruskal-Wallis:

$$\eta^2 = \frac{H - k + 1}{N - k} \quad (4)$$

راهنمای تفسیر:

کوچک:  $\eta^2 = 0.01$  •

متوسط:  $\eta^2 = 0.06$  •

بزرگ:  $\eta^2 = 0.14$  •

## ١٠ مراجع

1. Chen, X., Li, Y., Li, R., Yuan, X., Liu, M., Zhang, W., & Li, Y. (2023). Multiple cross-frequency coupling analysis of resting-state EEG in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1142085. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2023.1142085/full>
2. Tort, A. B., Komorowski, R., Eichenbaum, H., & Kopell, N. (2010). Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *Journal of Neurophysiology*, 104(2), 1195-1210.
3. Albert, M. S., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.
4. McKhann, G. M., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.