

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

محمد مهدی شریف بیگی

۱ مهر ۱۴۰۴

۱ مثال: تحلیل جفت‌شدگی متقاطع فرکانسی در آلزایمر

۱.۱ زمینه پژوهش

مطالعه بررسی خصوصیات جفت‌شدگی متقاطع 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 متقاطع 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: HC، MCI، AD). هر شرکت‌کننده فقط در یک گروه قرار دارد.
متغیر وابسته: میانگین قدرت جفت‌شدگی متقاطع 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 |
| AD (آلزایمر) | 43 | 8.2 ± 71.1 | 21/22 |

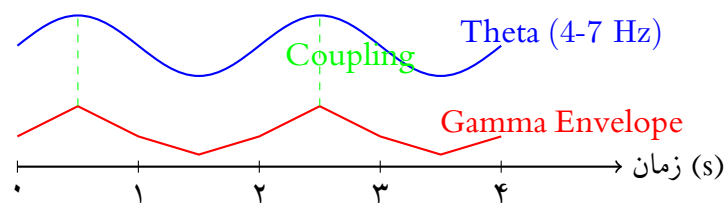
۱.۴.۱ مفهوم جفت‌شدگی متقاطع فرکانسی (CFC)

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:

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



شکل ۱: نمایش شماتیک جفت‌شدگی فاز-دامنه

۵.۱ آزمون آماری توصیه شده

تحلیل واریانس یک‌راهه (One-Way ANOVA)

اگر 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: DSCF (Dwass Steel Crithlow Fligner)

جدول ۲: معیارهای انتخاب آزمون

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

۶.۱ روش اجرای مطالعه

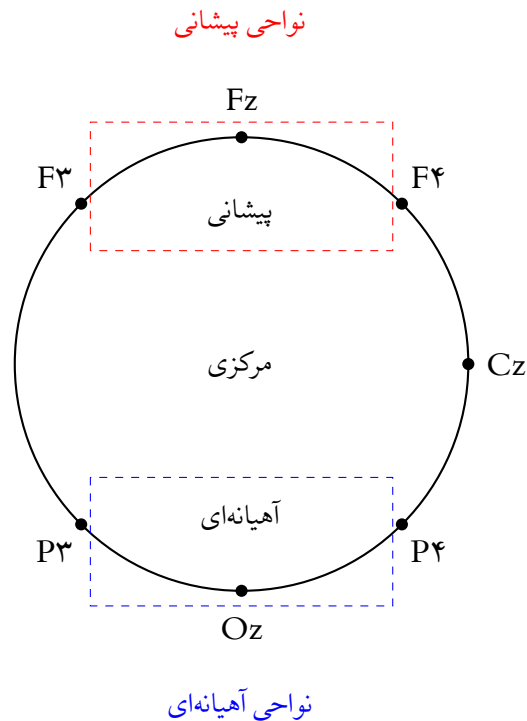
۱.۶.۱ شرکت‌کنندگان

- جمعاً ۱۳۲ نفر در سه گروه
- معیارهای تشخیصی استاندارد NIA-AA برای AD
- معیارهای MCI بر اساس Albert et al. (۲۰۱۱)
- همه شرکت‌کنندگان ارزیابی عصب‌روانشناختی 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 چشمان بسته
- ارزیابی‌های شناختی:
- MMSE (Mini-Mental State Examination)
- HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised)
- آزمون حافظه منطقی (Wechsler)
- آزمون نام‌گذاری بوستون
- آزمون عملکرد اجرایی (STT-A, STT-B)



شکل ۲: سیستم الکتروود 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 آلوده
- ICA برای حذف artifacts چشم و ماهیچه
- بازرسی بصری و حذف segments باقی‌مانده
- تقسیم داده به ۲ segments ثانیه‌ای

۲.۷.۱ محاسبه شاخص تعدیل (Modulation Index)

روش MI (Tort et al., 2008):

برای هر الکتروود، 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: ۱-۴ هرتز
- تتا: ۴-۷ هرتز
- آلفا: ۷-۱۳ هرتز
- بتا: ۱۳-۳۰ هرتز
- گاما: ۳۰-۴۹ هرتز

۳.۷.۱ تحلیل آماری

تحلیل سطح کلی:

- میانگین گیری جفت شدگی در تمام الکترودها
- آزمون Kruskal-Wallis برای مقایسه سه گروه
- آزمون تعقیبی DSCF در صورت معناداری
- تحلیل نواحی مغزی:
- تقسیم بندی به ۸ ناحیه: پیشانی چپ/راست، گیجگاهی، آهیانه ای، پس سری
- تصحیح FDR (False Discovery Rate) برای مقایسات چندگانه
- آزمون های تعقیبی برای جفت شدگی های معنادار

۲ نتایج مطالعه

۱.۲ تحلیل طیف توان

یافته ها:

- افزایش معنادار توان تتا در گروه AD نسبت به HC و MCI
- کاهش معنادار توان گاما در گروه AD نسبت به سایر گروه ها

جدول ۳: مقایسه توان نسبی باندهای فرکانسی

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

جدول ۴: نتایج جفت‌شدگی سطح کلی

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

۲.۲ تحلیل جفت‌شدگی سطح کلی

فرضیه‌ها:

- H_0 : میانگین شدت جفت‌شدگی 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

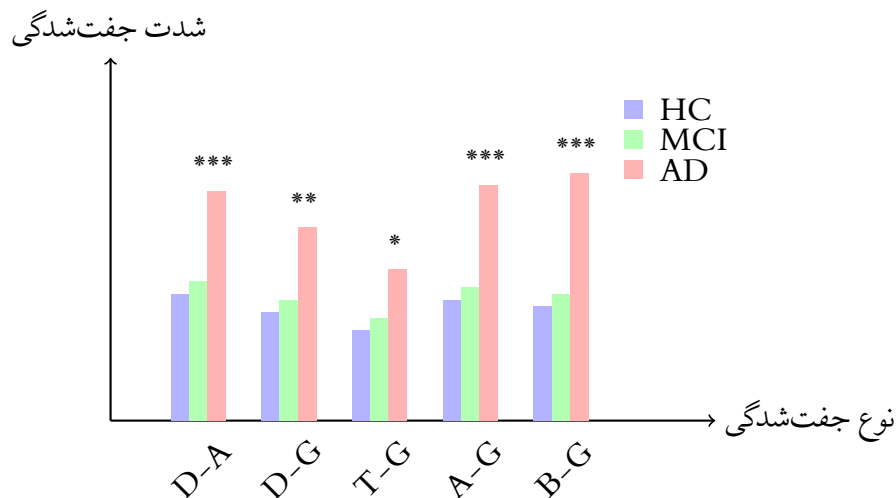
یافته‌های مهم:

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

۴.۲ ارتباط با عملکرد شناختی

همبستگی اسپیرمن بین جفت‌شدگی 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 ± 0.025 | 0.006 ± 0.018 | 0.004 ± 0.012 | گیجگاه راست |
| HC < AD, MCI < AD | 0.005 | 0.009 ± 0.028 | 0.007 ± 0.022 | 0.005 ± 0.015 | آهیانه‌ای راست |
| HC < AD | 0.021 | 0.006 ± 0.019 | 0.004 ± 0.013 | 0.003 ± 0.011 | پیشانی چپ |
| HC < AD | 0.035 | 0.005 ± 0.017 | 0.004 ± 0.012 | 0.003 ± 0.010 | پیشانی راست |

۳ تفسیر 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 theta-gamma گیجگاه راست الگوی $AD > MCI > HC$ نشان داد
- ناحیه‌ای: تغییرات بیشتر در نواحی گیجگاهی و آهیانه‌ای راست

۲.۳ تفسیر علمی

افزایش جفت‌شدگی در: AD

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

- اختلال در عملکرد نوروهای 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 Kruskal-Wallis آزمون‌های تعقیبی DSCF انجام شد:

coupling: Delta-Alpha

AD vs HC: $p < 0.001$ ●

AD vs MCI: $p = 0.030$ ●

MCI vs HC: $p = 0.412$ ● (غیرمعنادار)

coupling: Alpha-Gamma

AD vs HC: $p < 0.001$ ●

AD vs MCI: $p = 0.002$ ●

MCI vs HC: $p = 0.089$ ● (غیرمعنادار)

coupling: Beta-Gamma

AD vs HC: $p < 0.001$ ●

AD vs MCI: $p = 0.001$ ●

MCI vs HC: $p = 0.156$ ● (غیرمعنادار)

۵ محدودیت‌ها و ملاحظات

۱.۵ محدودیت‌های روش شناختی

- 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

- coupling theta-gamma به عنوان biomarker احتمالی
- تشخیص تفاوت بین MCI و AD
- 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

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

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:

- جفت‌شدگی 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

۱.۹ آزمون Kruskal-Wallis

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1) \quad (۱)$$

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 تعدیل (MI)

$$MI = \frac{\log(N) - H}{\log(N)} \quad (۲)$$

$$H = - \sum_{j=1}^N p(j) \log p(j) \quad (۳)$$

که در آن:

- N : تعداد بازه‌های فازی ($N=18$)
- $p(j)$: دامنه نرمال‌شده در بازه j ام
- H : آنتروپی Shannon

۳.۹ اندازه اثر

برای آزمون Kruskal-Wallis:

$$\eta^2 = \frac{H - k + 1}{N - k} \quad (۴)$$

راهنمای تفسیر:

- کوچک: $\eta^2 = ۰/۰۱$
- متوسط: $\eta^2 = ۰/۰۶$
- بزرگ: $\eta^2 = ۰/۱۴$

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.