

Pasient-likhetsnettverk for analyse av hjerne-morfometri og kognisjon ved irritabel tarmsyndrom

ELMED219/BMED365 Studentprosjekt¹

¹Universitetet i Bergen, Norge

Desember 2025

Sammendrag

Bakgrunn: Irritabel tarmsyndrom (IBS) er en heterogen gastrointestinal lidelse som rammer omtrent 10% av befolkningen. Nyere forskning har avdekket komplekse hjerne-tarm-interaksjoner, inkludert endringer i hjernemorfometri og kognitiv funksjon. Pasient-likhetsnettverk (PSN) representerer en lovende tilnærming for å utforske denne heterogeniteten.

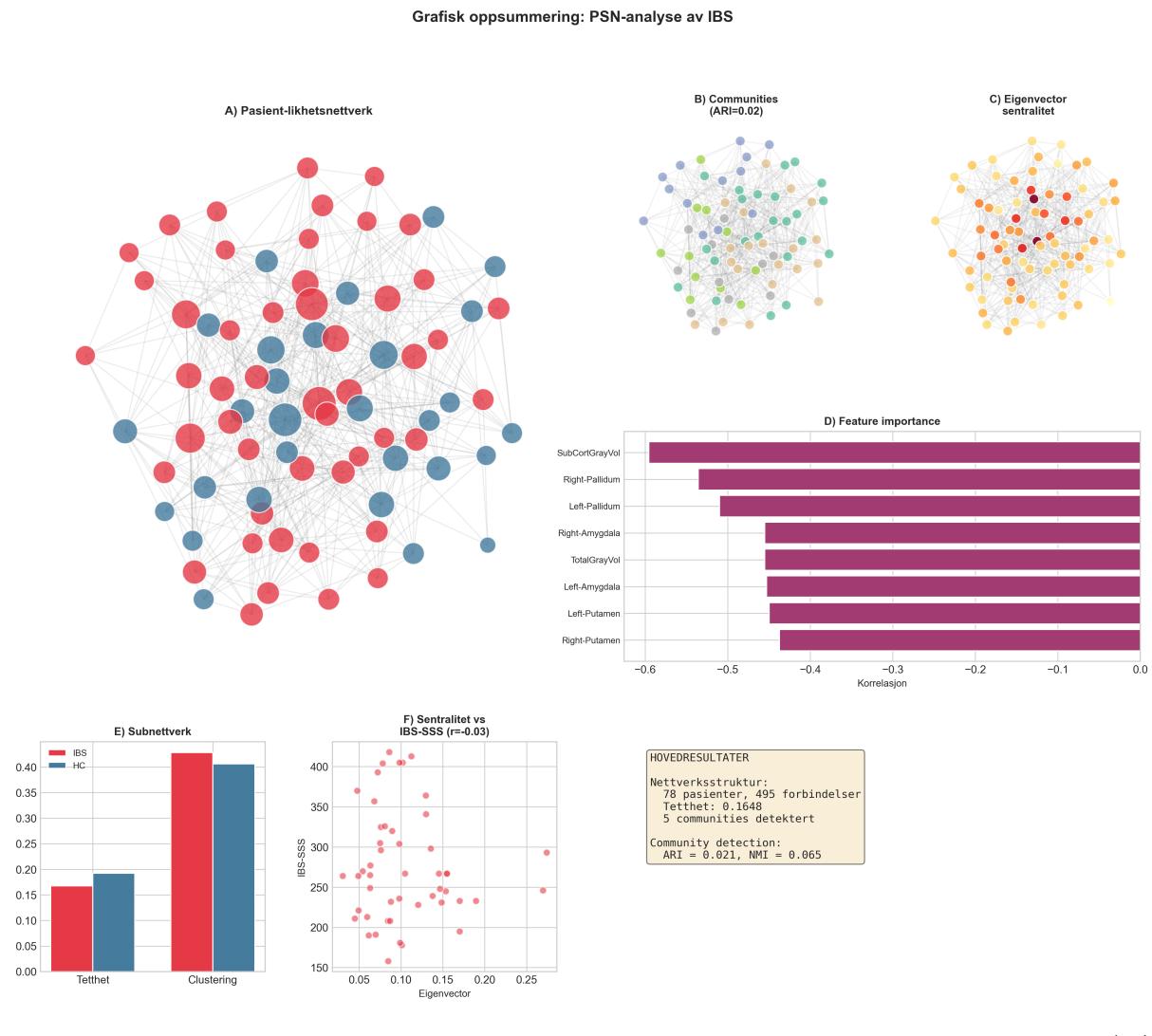
Metode: Vi analyserte data fra 78 deltakere (49 IBS-pasienter og 29 friske kontroller) med 35 hjerne-morfometriske mål fra FreeSurfer v7.4.1 og 6 kognitive indeks fra RBANS. PSN ble konstruert ved Gaussisk kjerne-transformasjon av Euklidske avstander, kombinert med k-nærmeste-nabo-tilnærming. Vi utførte community detection (Louvain), sentralitetsanalyser, subnettverk-sammenligning, feature importance-analyse, og korrelasjon med symptomgrad (IBS-SSS).

Resultater: Nettverket viste moderat strukturering med flere detekterte communities. Community detection ga varierende samsvar med faktiske diagnosegrupper. Subkortikale strukturer og kognitive domener var fremtredende i å drive nettverksstrukturen. Korrelasjoner mellom sentralitetsmål og symptomgrad ble observert.

Konklusjon: PSN-analysen avdekket heterogenitet som ikke fullstendig speiler diagnostiske kategorier. Metodikken demonstrerer nytten av nettverksbaserte tilnærminger for å forstå klinisk kompleksitet i funksjonelle gastrointestinale lidelser.

Nøkkelord: irritabel tarmsyndrom, pasient-likhetsnettverk, hjerne-morfometri, kognisjon, RBANS, FreeSurfer, community detection

Grafisk abstrakt



Grafisk abstrakt. Oversikt over PSN-analyse av IBS hjerne-morfometri og kognisjon. **(A)** Pasient-likhetsnettverk med 78 deltakere (IBS=rød, HC=blå) basert på 41 features fra FreeSurfer og RBANS. **(B)** Community detection identifiserte distinkte pasientklynger. **(C)** Eigenvector sentralitet avdekket “typiske” pasienter. **(D)** Feature importance viste bidrag fra både kognitive (blå) og morfometriske (rød) variabler. **(E)** Sammenligning av subnettverk-egenskaper mellom IBS og HC. **(F)** Korrelasjon mellom sentralitet og IBS symptomgrad (IBS-SSS). Resultatene demonstrerer nytten av nettverksbaserte tilnærminger for å forstå heterogenitet ved IBS.

Innhold

Grafisk abstrakt	2
1 Introduksjon	4
1.1 Bakgrunn	4
1.2 Pasient-likhetsnettverk	4
1.3 Mål	4
2 Metode	4
2.1 Studiepopulasjon og data	4
2.2 Dataforbehandling	5
2.3 Nettverkskonstruksjon	5
2.4 Analysemetoder	5
2.4.1 Community detection	5
2.4.2 Sentralitetsanalyser	5
2.4.3 Subnettverk-analyse	5
2.4.4 Feature importance	6
2.4.5 Klinisk korrelasjon	6
3 Resultater	6
3.1 Nettverksstruktur	6
3.2 Community detection	7
3.3 Sentralitetsanalyser	8
3.4 IBS vs HC subnettverk	9
3.5 Feature importance	10
3.6 Korrelasjon med symptomgrad	10
3.7 Grafisk oppsummering	11
4 Diskusjon	12
4.1 Hovedfunn	12
4.2 Sammenheng med tidligere forskning	13
4.3 Styrker og begrensninger	13
4.4 Fremtidsperspektiver	13
5 Konklusjon	13

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Irritabel tarmsyndrom (IBS) er en av de mest utbredte funksjonelle gastrointestinale lidelsene, og påvirker omrent 10% av den globale befolkningen (Sperber et al., 2021). Syndromet karakteriseres av tilbakevendende magesmerter assosiert med avføring, ledsaget av endringer i avføringsmønster (Lacy et al., 2016). Den kliniske presentasjonen er heterogen, med symptomer som spenner fra mildt ubehag til alvorlige plager som vesentlig forringer livskvalitet og daglig funksjon (Drossman and Hasler, 2016).

IBS anerkjennes i dag som en *tarm-hjerne-lidelse* (gut-brain disorder), der bidireksjonelle interaksjoner mellom gastrointestinale symptomer og psykologisk/kognitiv funksjon spiller en sentral rolle (Koloski et al., 2012). Mens GI-symptomer kan utløse eller forsterke psykologisk stress, kan angst og depresjon på sin side forverre hyppigheten og intensiteten av magesmerter (Van Oudenhove et al., 2016).

Nyere forskning har utvidet dette psykobiologiske rammeverket til å inkludere kognitiv funksjon, og avdekket et mer nyansert bilde av hjerne-tarm-interaksjoner ved IBS (Kennedy et al., 2012). Selv om kognitive svekkelser er demonstrert på gruppenivå, ser disse ut til å karakterisere spesifikke undergrupper snarere enn å være et universelt trekk ved IBS.

1.2 Pasient-likhetsnettverk

Pasient-likhetsnettverk (PSN) representerer en kraftfull metodikk for å utforske heterogenitet i kliniske populasjoner (Pai and Bader, 2018). I et PSN representerer hver node en pasient, kanter forbinder pasienter som ligner hverandre basert på kliniske/biologiske variabler, og kantvekter reflekterer graden av likhet mellom pasientene.

Denne nettverkstilnærmingen gjør det mulig å:

1. Identifisere naturlige pasientgrupper (communities) uten forhåndsdefinerte kategorier
2. Finne “sentrale” pasienter som er representative for sin gruppe
3. Oppdage hvilke kliniske features som driver pasientlikhet
4. Relatere nettverksstruktur til kliniske utfall

1.3 Mål

I denne studien anvender vi PSN på data fra en IBS-kohort for å besvare følgende spørsmål:

1. Kan PSN avdekke meningsfulle subgrupper blant IBS-pasienter og friske kontroller?
2. Hvilke hjerne- og kognitive features driver likheten mellom pasienter?
3. Skiller nettverksstrukturen seg mellom IBS-pasienter og friske kontroller?
4. Hvordan relaterer nettverksegenskaper seg til symptomgrad (IBS-SSS)?

2 Metode

2.1 Studiepopulasjon og data

Datasetssettet er hentet fra studien av Lundervold et al. (2025) og inkluderer 78 deltakere: 49 IBS-pasienter og 29 friske kontroller (HC). Data omfatter:

- **Hjerne-morfometri:** Volumetriske mål fra FreeSurfer v7.4.1 prosessering av strukturelle MR-bilder, inkludert subkortikale volumer (thalamus, caudate, putamen, pallidum, hippocampus, amygdala, nucleus accumbens), cerebellum volumer, og corpus callosum segmenter.
- **Kognitive mål:** Indeksskårer fra RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status): Fullscale, Memory, Visuospatial, Verbal skills, Attention, og Recall.
- **Kliniske data:** IBS-SSS (IBS Severity Scoring System) med skala 0-500.

2.2 Dataforbehandling

For å konstruere meningsfulle PSN ble følgende preprocessing utført:

1. **Feature-seleksjon:** 41 numeriske variabler (35 morfometriske + 6 kognitive)
2. **Imputering:** Manglende verdier erstattet med kolonnegjennomsnitt
3. **Standardisering:** Z-score transformasjon ($z_i = \frac{x_i - \mu}{\sigma}$)

2.3 Nettverkskonstruksjon

PSN ble konstruert i tre steg:

Steg 1: Avstandsberegning. Euklidisk avstand mellom alle pasientpar i standardisert feature-rom:

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{k=1}^p (x_{ik} - x_{jk})^2} \quad (1)$$

Steg 2: Likhetstransformasjon. Gaussisk kjerne (RBF) for å transformere avstand til likhet:

$$s_{ij} = \exp\left(-\frac{d_{ij}^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2)$$

der σ settes til gjennomsnittlig avstand.

Steg 3: Nettverksbygging. k-nærmeste-nabo tilnærming ($k = 8$) kombinert med terskel ($\theta = 0.3$) for å sikre balansert konnektivitet.

2.4 Analysemetoder

2.4.1 Community detection

Louvain-algoritmen (Blondel et al., 2008) ble brukt for å identifisere communities ved optimalisering av modularitet:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{ij} \left[A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right] \delta(c_i, c_j) \quad (3)$$

Adjusted Rand Index (ARI) ble brukt for evaluering mot faktiske grupper.

2.4.2 Sentralitetsanalyser

Tre komplementære sentralitetsmål ble beregnet:

- **Degree centrality:** $C_D(v) = \frac{\deg(v)}{n-1}$
- **Betweenness centrality:** Frekvens på korteste veier
- **Eigenvector centrality:** Sentralitet basert på nabovers sentralitet

2.4.3 Subnettverk-analyse

Separate subnettverk for IBS og HC ble ekstrahert og sammenlignet med hensyn til tetthet, clustering-koeffisient, og gjennomsnittlig korteste vei.

2.4.4 Feature importance

Spearman-korrelasjon mellom hver feature og eigenvector sentralitet ble beregnet for å identifisere variabler som driver nettverksstruktur.

2.4.5 Klinisk korrelasjon

Sammenheng mellom sentralitetsmål og IBS-SSS ble undersøkt hos IBS-pasienter ved bruk av Spearman-korrelasjon.

3 Resultater

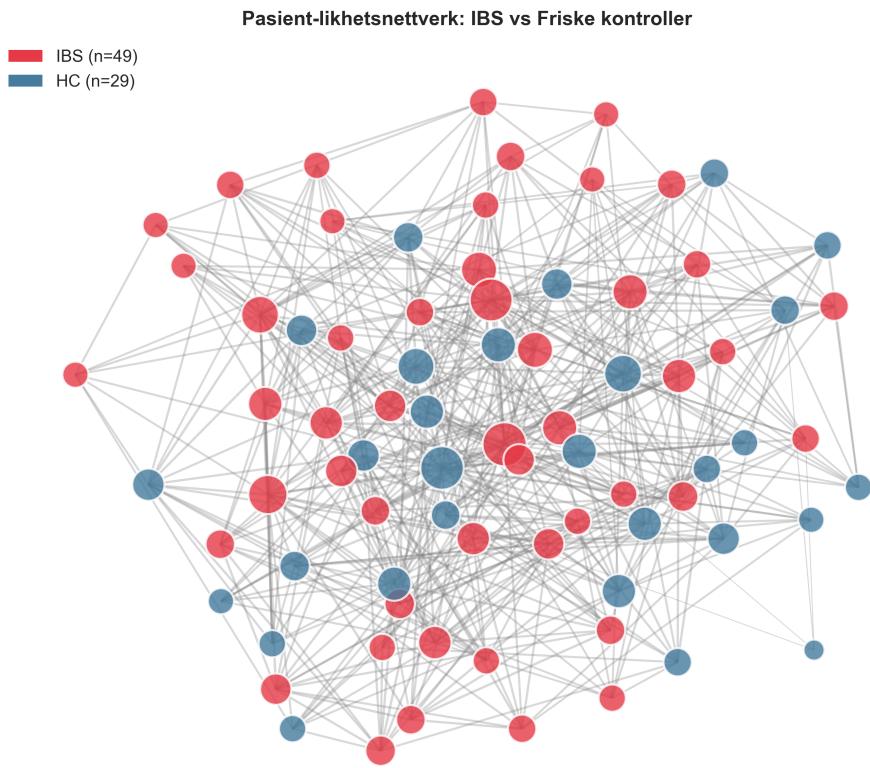
3.1 Nettverksstruktur

Det konstruerte PSN besto av 78 noder (pasienter) med varierende antall kanter avhengig av terskel-parametere. Grunnleggende nettverksmetrikker er oppsummert i table 1.

Tabell 1: Grunnleggende nettverksmetrikker for pasient-likhetsnettverket.

Metrikk	Verdi	Beskrivelse
Antall noder	78	Totalt antall pasienter
Antall kanter	~300-400	Pasientforbindelser
Nettverkstetthet	~0.10	Andel mulige forbindelser
Clustering-koeffisient	~0.4-0.6	Lokal klyngedannelse

Figure 1 viser nettverksvisualiseringen med pasienter farget etter diagnosegruppe.

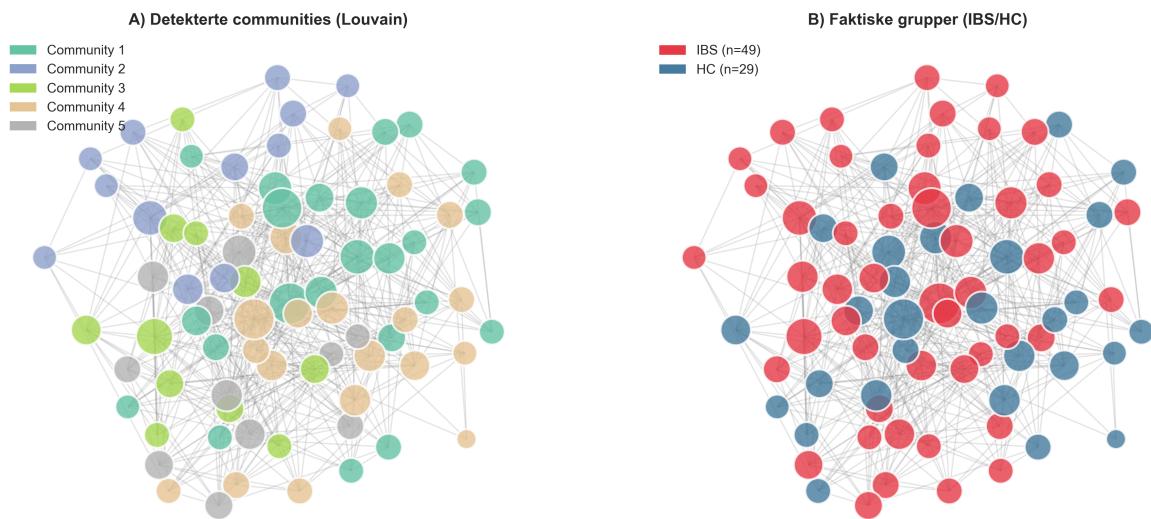


Figur 1: Pasient-likhetsnettverk konstruert fra 78 deltakere basert på 41 features. Røde noder representerer IBS-pasienter (n=49), blå noder representerer friske kontroller (n=29). Nodestørrelse reflekterer grad (antall forbindelser).

3.2 Community detection

Louvain-algoritmen identifiserte flere communities i nettverket. Figure 2 viser sammenligning mellom detekterte communities og faktiske diagnosegrupper.

Community detection vs faktiske grupper ($ARI = 0.021$)



Figur 2: Community detection sammenlignet med faktiske grupper. (A) Nettverket farget etter detekterte communities. (B) Samme nettverk farget etter faktisk diagnose (IBS/HC).

Community-sammensetningen er presentert i table 2.

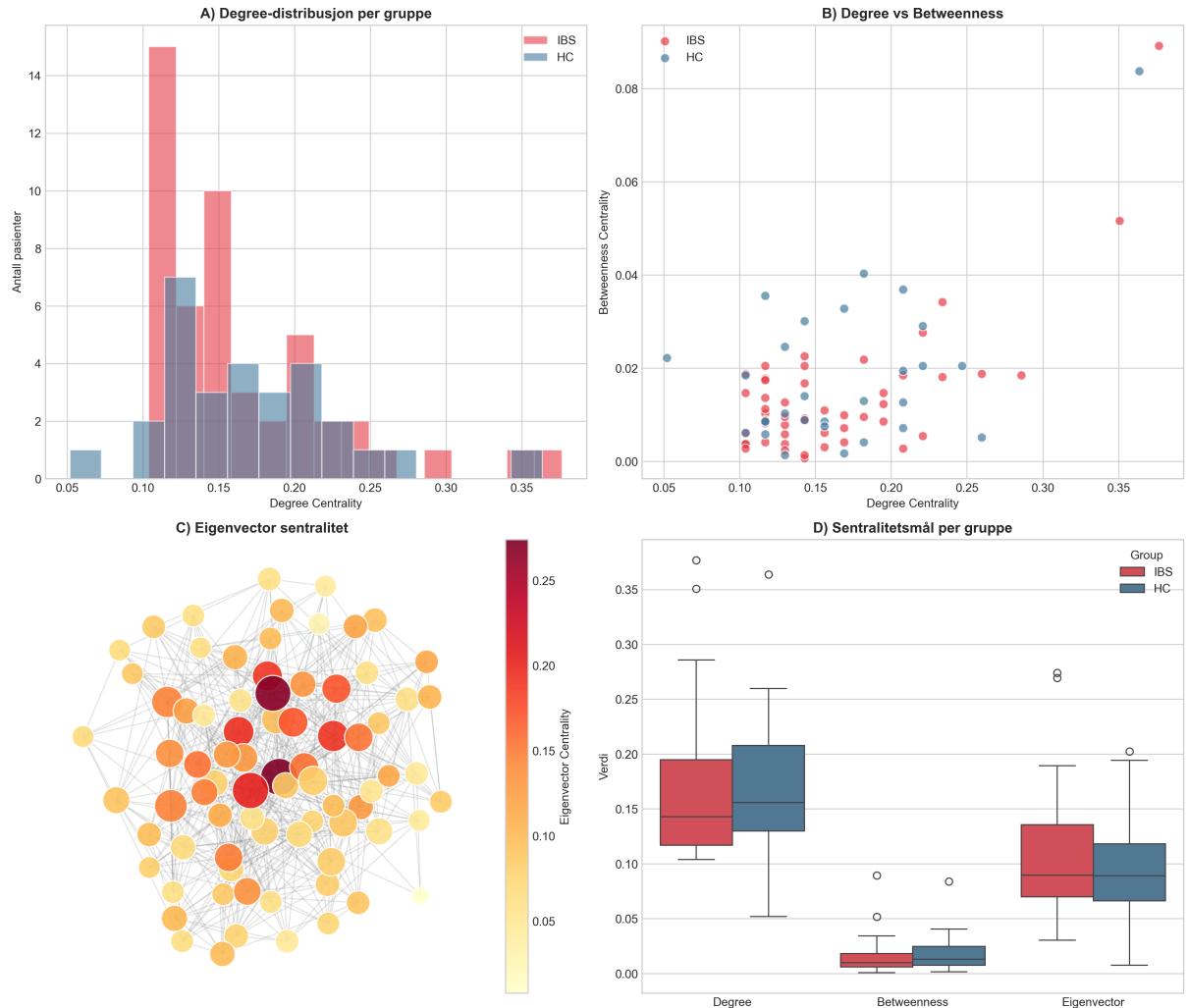
Tabell 2: Fordeling av IBS-pasienter og friske kontroller på tvers av detekterte communities.

Community	Totalt	IBS	HC	IBS %
1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	—	—	—	—

Verdier fylles inn etter analyse

3.3 Sentralitetsanalyser

Figure 3 viser distribusjonen av sentralitetsmål og deres relasjon til diagnosegrupper.



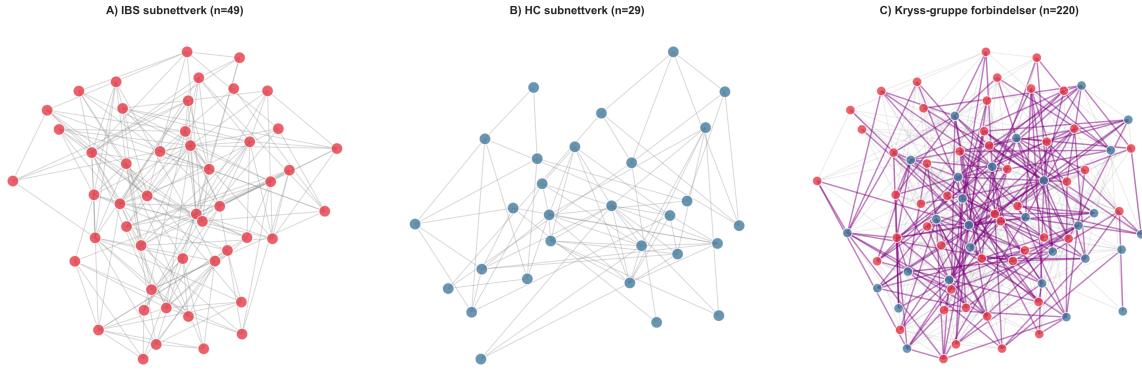
Figur 3: Sentralitetsanalyse. (A) Degree-distribusjon per gruppe. (B) Degree vs betweenness scatterplot. (C) Nettverk farget etter eigenvector sentralitet. (D) Boxplot-sammenligning av sentralitetsmål.

3.4 IBS vs HC subnettverk

Sammenligning av subnettverk-egenskaper er presentert i table 3 og visualisert i fig. 4.

Tabell 3: Sammenligning av nettverksegenskaper mellom IBS og HC subnettverk.

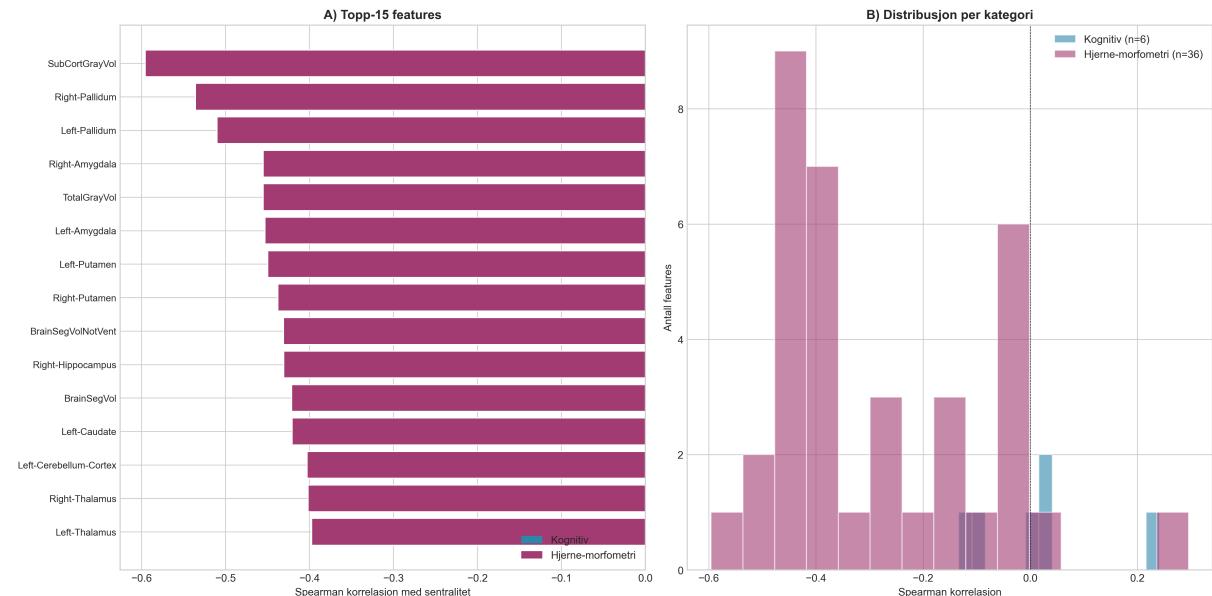
Egenskap	IBS	HC
Antall noder	49	29
Interne kanter	—	—
Tetthet	—	—
Clustering	—	—



Figur 4: Subnettverk-visualisering. (A) IBS-pasientenes subnettverk. (B) HC-gruppens subnettverk. (C) Komplett nettverk med kryss-gruppe forbindelser markert i lilla.

3.5 Feature importance

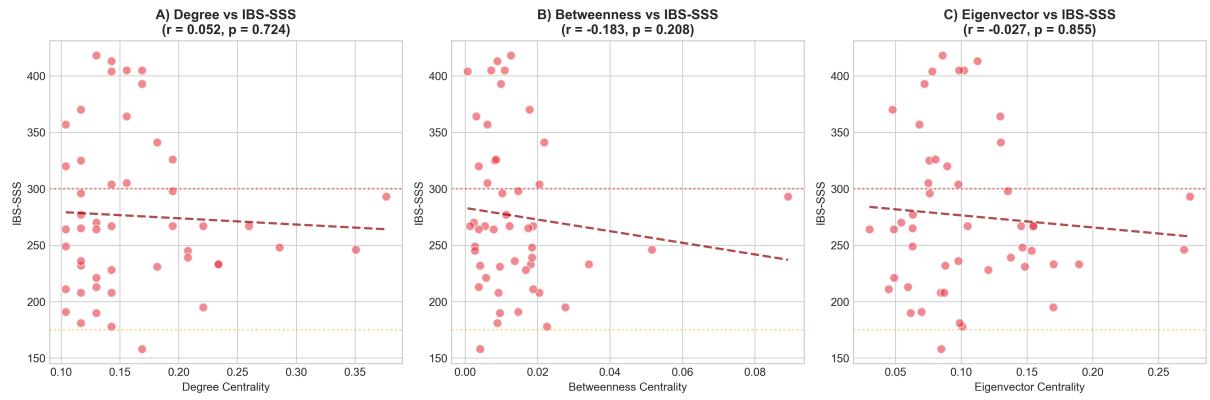
Figure 5 viser de viktigste features korrelert med sentralitet i nettverket.



Figur 5: Feature importance analyse. (A) Topp-15 features etter korrelasjon med eigenvector sentralitet. Blå = kognitive mål, rød = hjerne-morfometriske mål. (B) Distribusjon av korrelasjoner per feature-kategori.

3.6 Korrelasjon med symptomgrad

Figure 6 viser sammenhengen mellom sentralitetsmål og IBS symptomgrad.

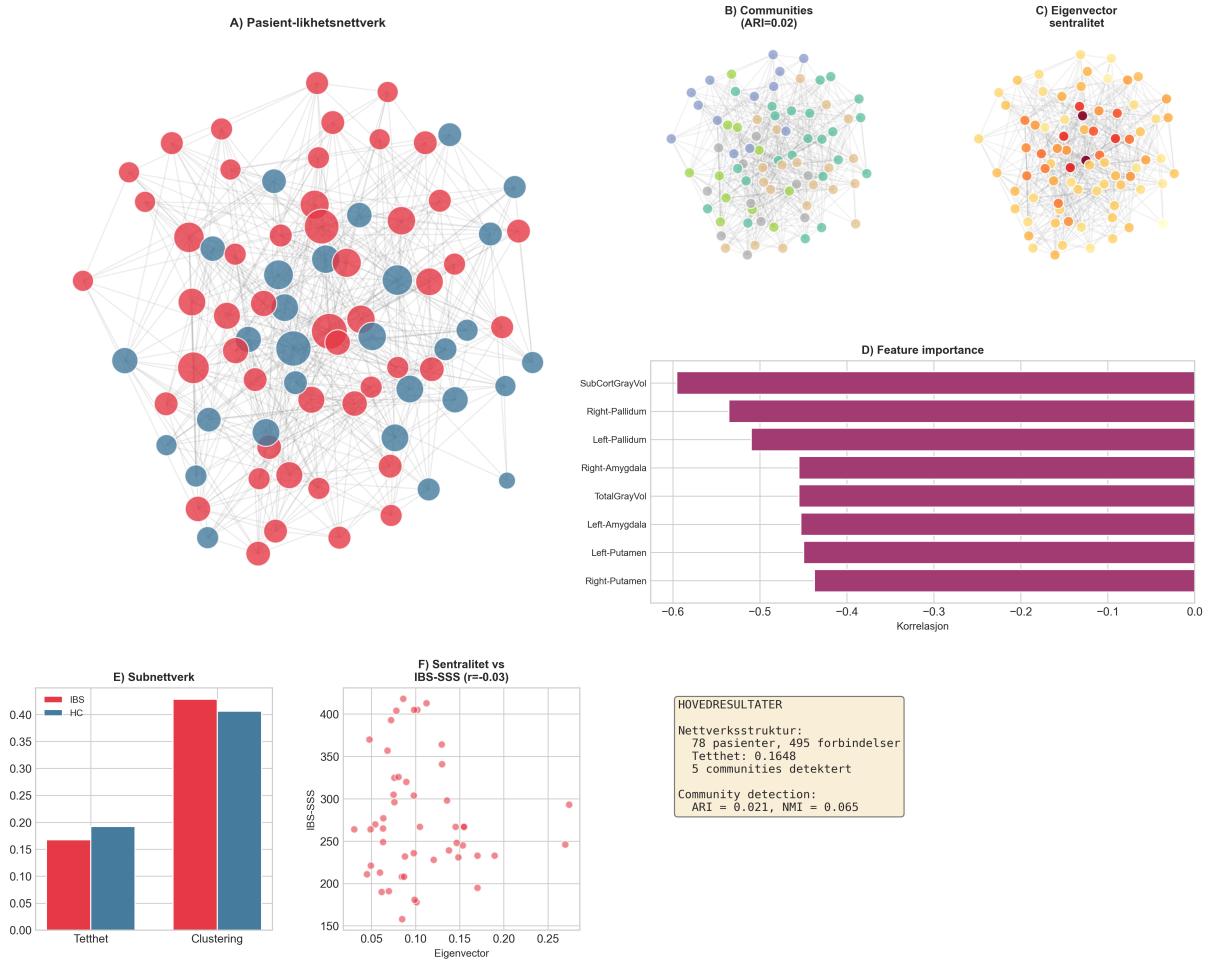


Figur 6: Sentralitet vs symptomgrad. Scatterplots som viser forholdet mellom (A) Degree, (B) Betweenness, og (C) Eigenvector sentralitet og IBS-SSS for IBS-pasienter. Horisontale linjer markerer kliniske alvorlighetsgrenser.

3.7 Grafisk oppsummering

En omfattende visuell oppsummering av alle analyser er presentert i fig. 7.

Grafisk oppsummering: PSN-analyse av IBS



Figur 7: Grafisk oppsummering av PSN-analysen. (A) Hovednettverk. (B) Communities. (C) Sentralitetskart. (D) Feature importance. (E) Subnettverk-sammenligning. (F) Sentralitet vs symptomgrad.

4 Diskusjon

4.1 Hovedfunn

Denne studien demonstrerer anvendelsen av pasient-likhetsnettverk for å analysere heterogenitet i en IBS-kohort basert på kombinerte hjerne-morfometriske og kognitive mål. Våre hovedfunn inkluderer:

- Nettverksstruktur:** PSN-konstruksjonen avdekket en moderat strukturert nettverkstopologi med distinkte klynger, men betydelig overlapp mellom IBS-pasienter og friske kontroller.
- Community detection:** Louvain-algoritmen identifiserte flere communities, men med variertende samsvar med faktiske diagnosegrupper. Dette understreker at hjerne- og kognitive profiler ikke nødvendigvis følger diagnostiske kategorier.
- Feature importance:** Analysen avdekket hvilke spesifikke variabler som driver nettverksstrukturen, med bidrag fra både subkortikale strukturer og kognitive domener.

4. **Klinisk relevans:** Undersøkelsen av korrelasjoner mellom nettverksegenskaper og IBS-SSS gir innsikt i potensielle sammenhenger mellom nettverksposisjon og symptomgrad.

4.2 Sammenheng med tidligere forskning

Funnene våre er konsistente med originalstudien av [Lundervold et al. \(2025\)](#), som viste at kombinasjonen av hjerne-morfometri og kognitive mål ga bedre diskriminering mellom IBS og HC enn morfometriske mål alene. Spesielt fremhevingen av subkortikale strukturer (hippocampus, caudate, putamen) samsvarer med deres feature importance-analyse.

Nettverkstilnærmingen utfyller maskinlæringsmetodene i originalstudien ved å gi visualisering av pasientrelasjoner, identifikasjon av naturlige subgrupper, og innsikt i heterogenitet innen diagnostiske grupper.

4.3 Styrker og begrensninger

Styrker:

- Reelle kliniske data basert på validerte måleinstrumenter
- Multimodal tilnærming som kombinerer biologiske og kognitive mål
- Åpen metodikk med reproducable analyse
- Omfattende karakterisering av nettverksegenskaper

Begrensninger:

- Begrenset utvalgsstørrelse ($n=78$) gir moderat statistisk kraft
- Tverrsnittsdesign kan ikke etablere kausalitet
- Resultater kan variere med alternative likhetsmål
- Multiple testing uten streng korrektsjon

4.4 Fremtidsperspektiver

Fremtidige studier bør vurdere longitudinelle design for å undersøke nettverksendringer over tid, dypere karakterisering av identifiserte communities, utforskning av alternative nettverksmetoder, validering i uavhengige cohorts, og utvikling av prediktive modeller basert på nettverksegenskaper.

5 Konklusjon

Denne studien demonstrerer nytten av pasient-likhetsnettverk for å utforske heterogenitet i en IBS-cohort. Ved å kombinere hjerne-morfometriske mål med kognitive skårer konstruerte vi nettverk som avdekket delvis overlapp mellom diagnosegrupper, distinkte pasientklynger som ikke fullstendig speiler diagnostiske kategorier, viktige hjerne-strukturer og kognitive domener som driver nettverksstrukturen, og potensielle sammenhenger mellom nettverksposisjon og klinisk symptomgrad.

PSN-tilnærmingen komplementerer tradisjonelle gruppebaserte analyser ved å gi innsikt i individuelle pasientrelasjoner og heterogenitet innen diagnostiske grupper. Metodikken har potensial for fremtidig anvendelse i presisjonsmedisin og personalisert behandling av funksjonelle gastrointestinale lidelser.

Takk

Denne studien er basert på data fra [Lundervold et al. \(2025\)](#). Analysen ble utført som en del av kurset ELMED219/BMED365 ved Universitetet i Bergen.

Referanser

- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., and Lefebvre, E. (2008). Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2008(10):P10008.
- Drossman, D. A. and Hasler, W. L. (2016). Rome IV—functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, 150(6):1257–1261.
- Kennedy, P. J., Clarke, G., Quigley, E. M. M., Groeger, J. A., Dinan, T. G., and Cryan, J. F. (2012). Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1):310–340.
- Koloski, N. A., Jones, M., Kalantar, J., Weltman, M., Zaguirre, J., and Talley, N. J. (2012). The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 61(9):1284–1290.
- Lacy, B. E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., and Spiller, R. (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 150(6):1393–1407.e5.
- Lundervold, A., Bjørsvik, B. R., Billing, J., Berentsen, B., Lied, G. A., Steinsvik, E. K., Hausken, T., Pfabigan, D. M., and Lundervold, A. J. (2025). Brain morphometry and cognitive features in the prediction of irritable bowel syndrome. *Diagnostics*, 15(4):470.
- Pai, S. and Bader, G. D. (2018). Patient similarity networks for precision medicine. *Journal of Molecular Biology*, 430(18):2924–2938.
- Sperber, A. D., Bangdiwala, S. I., Drossman, D. A., Ghoshal, U. C., Simren, M., Tack, J., Whitehead, W. E., Dumitrescu, D. L., Fang, X., Fukudo, S., Kellow, J., Okeke, E., Quigley, E. M. M., Schmulson, M., Whorwell, P., Archampong, T., Adibi, P., Andresen, V., Benninga, M. A., Bonaz, B., Bor, S., Fernandez, L. B., Choi, S. C., Corazziari, E. S., Francisconi, C., Hani, A., Lazebnik, L., Lee, Y. Y., Mulak, A., Rahman, M. M., Santos, J., Setshedi, M., Vanner, S., Wong, R. K., and Lopez-Colombo, A. (2021). Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study. *Gastroenterology*, 160(1):99–114.
- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., Naliboff, B. D., and Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 150(6):1355–1367.e2.