

Alzheimer's Disease Diagnosis Using Brain Signals and Artificial Neural Networks

Hossein khazaei¹, Elias Mazrooei Rad^{2*}

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

²Department of Biomedical Engineering, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 3 Jan 2023

Revised: 12 Aug 2023

Accepted: 10 Oct 2023

ABSTRACT

Introduction: An unexpected number of people are at risk of Alzheimer's disease. Therefore, efforts to find effective preventive measures require to be intensified. **Materials and Methods:** To diagnose Alzheimer's disease through EEG signals using an artificial neural network, the first step involves pre-processing the recorded raw EEG data. This pre-processing includes the application of a 0.5 to 45 Hz bandpass filter to eliminate interference from the city's electrical signals. From the pre-processed data, the feature will be extracted. These features are related to time and frequency domains. Fourier transform, wavelet, first component analysis, nonlinear features of entropy, correlation dimension, and fractal dimension are among the suggested features. The extracted features will be evaluated by analysis of variance or t-test. The features that had the ability to separate different classes and have better statistical distribution in variance analysis or t-test are selected. **Results:** According to the capabilities of the artificial neural network in identifying different patterns and categorizing information that is set during a learning process, in this research, the artificial neural network will be used to determine the nonlinear mapping between EEG signals and the diagnosis of Alzheimer's disease. The database was divided into two categories: training and testing. In other words, the artificial neural network with the characteristics of the recorded signals as input and sick or healthy as the output of the neural network, and finally the the output of the trained artificial neural network is the diagnosis of sick or healthy data. In the final stage, the performance of the developed neural network will be evaluated and compared. **Conclusion:** Utilizing both EEG signals and artificial neural networks could represent a novel method for the diagnosis of Alzheimer's Disease in its early stages.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Electroencephalography
3. Diagnosis

*Corresponding Author: Elias Mazrooei Rad

Email: elias_mazrooei@yahoo.com

تشخیص بیماری آلزایمر با استفاده از سیگنال های مغزی و شبکه های عصبی مصنوعی

حسین خزاعی^۱، الیاس مزروعی راد^{۲*}^۱گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خراسان، مشهد، ایران^۲گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۸ مهر ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۲۱ مرداد ۱۴۰۲

دریافت: ۱۳ دی ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: تعداد غیرمنتظره‌ای از افراد در معرض خطر ابتلا به بیماری آلزایمر قرار دارند. بنابراین، تلاش برای یافتن اقدامات پیشگیرانه موثر، شدیدا نیاز است. **مواد و روش‌ها:** برای تشخیص بیماری آلزایمر از طریق سیگنال‌های EEG با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی، اولین مرحله شامل پیش پردازش داده‌های خام ثبت شده EEG است. این پیش پردازش شامل استفاده از فیلتر میانگذر ۰/۵ تا ۴۵ هرتز برای حذف تداخل سیگنال‌های الکتریکی برق شهر است. پس از پیش پردازش داده، ویژگی استخراج خواهد شد. این ویژگی‌ها مربوط به حوزه‌های زمان و فرکانس است. تبدیل فوری، آنالیز موجک، تحلیل مولفه اول، ویژگی‌های غیرخطی آنتروپی، بعد همبستگی و بعد فرکتال از جمله ویژگی‌های پیشنهادی هستند. ویژگی‌های استخراج شده با آنالیز واریانس یا آزمون تی مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت. ویژگی‌هایی که توانایی تفکیک طبقات مختلف را داشتند و توزیع آماری بهتری در آنالیز واریانس یا آزمون t داشتند انتخاب می شوند. **یافته‌ها:** با توجه به قابلیت‌های شبکه عصبی مصنوعی در شناسایی الگوهای مختلف و دسته‌بندی اطلاعاتی که طی یک فرآیند یادگیری تنظیم می‌شود، در این تحقیق از شبکه عصبی مصنوعی برای تعیین نقشه‌برداری غیرخطی بین سیگنال‌های EEG و تشخیص بیماری آلزایمر استفاده می‌شود. پایگاه داده به دو دسته آموزشی و آزمایشی تقسیم شد. به عبارت دیگر شبکه عصبی مصنوعی با مشخصات سیگنال های ثبت شده به عنوان ورودی، بیمار یا سالم به عنوان خروجی شبکه عصبی و در نهایت خروجی شبکه عصبی مصنوعی آموزش دیده تشخیص داده های بیمار یا سالم است. در مرحله نهایی، عملکرد شبکه عصبی توسعه یافته مورد ارزیابی و مقایسه قرار خواهد گرفت. **نتیجه‌گیری:** استفاده از سیگنال‌های EEG و شبکه‌های عصبی مصنوعی می‌تواند روشی نوین برای تشخیص بیماری آلزایمر در مراحل اولیه آن باشد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- بیماری آلزایمر
- ۲- الکتروانسفالوگرافی
- ۳- تشخیص

*نویسنده مسئول: الیاس مزروعی راد

پست الکترونیک: elias_mazrooei@yahoo.com

مقدمه

ایجاد کنند، اما نیاز به درمان متفاوت داشته باشند، به کار می‌روند؛ اما اخیراً با پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه تکنیک‌های تصویربرداری و معرفی روش‌های توموگرافی انتشار پوزیترون^۷، به تدریج نقش این روش‌ها نیز در سیر تشخیص بیماری بیشتر می‌شود. تحقیقات مقدماتی نشان می‌دهد که فناوری‌های در حال ظهور در حیطه‌ی تصویربرداری و برنامه‌های کاربردی جدید ممکن است قادر به تشخیص تغییرات مشخص بیماری آلزایمر در مغز افراد زنده باشند. اگر تحقیقات بیشتر، ارزش بالقوه‌ی تصویربرداری از مغز را تأیید کنند، ممکن است استفاده از آن گسترش یابد و نقشی مستقیم در تشخیص بیماری آلزایمر بازی کند (۶).

اگرچه دمانس یک تشخیص بالینی است و پزشک بر اساس شرح حال، معاینه و یافته‌های بالینی به تشخیص می‌رسد، ولی انجام گرافی، برای رد کردن علل مقلد دمانس و تشخیص پاره‌ای از علل آن، در ارزیابی این بیماران نقش مهمی دارد. MRI و سی‌تی اسکن^۸ ممکن است، علل غیردژنراتیو و بالقوه قابل درمان دمانس را تشخیص دهد و همچنین درمان و طراحی نحوه‌ی مراقبت از این بیماران باشد، ولی آنچه بدان باید تأکید شود این است که در حال حاضر و بر اساس مراجع نورولوژی، CT و MRI در تشخیص خود دمانس نقشی ندارند (۸، ۷). در پاره‌ای موارد، در گرافی، آتروفی مغزی دیده می‌شود، در صورتی که در معاینه‌ی بالینی، بیمار طبیعی است و بالعکس بیماری با اختلال شناختی دارای گرافی طبیعی است. در بررسی‌های تصویربرداری ساختاری معمول (CT و MRI) در بیماران مبتلا به دمانس، ویژگی‌های غیراختصاصی همچون آتروفی مغزی دیده می‌شود که یک پدیده‌ی دیررس در سیر بیماری است؛ بنابراین، در حال حاضر توسعه‌ی روش‌های جدید تصویربرداری برای تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر در مراحل اولیه و حتی پیش از شروع علائم بالینی از اهمیت بسیاری برخوردار است (۹).

مواد و روش‌ها

طراحی آزمون و پروتکل ثبت مناسب یکی از مهمترین بخش‌های کار است. هرچه این مرحله بهتر و دقیق‌تر پیاده‌سازی شود، سیگنال ثبت شده کنترل شده‌تر و روش‌های پردازشی لازم برای تصمیم‌گیری ساده‌تر و نتایج حاصل از آن مطلوب‌تر خواهد بود. برای ثبت سیگنال از دستگاه پاورلپ شانزده کاناله^۹ گروه مهندسی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد به همراه دو تقویت کننده بهره گرفته شده است، از سه کانال این

بیماری آلزایمر یک بیماری انحطاط عصبی^۱ مربوط به افزایش سن است که به وسیله زوال عقلی و کاهش سلول‌های نورونی به خصوص در مغز افراد سالخورده تشخیص داده می‌شود (۱). مهم‌ترین یافته‌های شناختی بیماری آلزایمر، رسوب پپتید آمیلوئید بتا^۲ و پروتئین تاو^۳ در مغز است. $\text{A}\beta$ و Tau در پلاک‌های آمیلوئیدی پیری در فضای خارج سلولی مبتلایان به آلزایمر یافت می‌شود. پلاک‌های آمیلوئید علاوه بر $\text{A}\beta$ حاوی پروتئین‌های دیگر از جمله آپولیپو پروتئین E هستند که توسط نوعی ژن مستعدکننده به آلزایمر آپولیپو پروتئین^۴ رمزگردانی می‌شود (۲). همچنین مغز افراد مبتلا به آلزایمر به دلیل تنش اکسیداتیو^۵ موجود، دچار تورم است. پاتولوژی ویژه این بیماری شامل آتروفی شدید مغزی همراه با نازک شدن ضخامت ماده خاکستری در قشر مغز، بزرگ شدگی بطن‌ها که نشان‌دهنده تحلیل نورونی است، پلاک‌های آمیلوئیدی میکروسکوپی خارج سلولی شامل پروتئین آمیلوئیدی متراکم، پروتئین متراکم و آمیلوئید مغزی-عروقی (پروتئین آمیلوئیدی احاطه کننده عروق خونی) است (۳). گروهی از آنزیم‌های تجزیه‌کننده آمیلوئید از جمله NEP در یک مغز سالم وجود دارد که باعث باقی ماندن سطوح β -آمیلوئیدها در غلظت‌های پایین فیزیولوژیکی می‌شوند. فعالیت این آنزیم‌ها تحت برخی شرایط پاتولوژی و یا افزایش سن کاهش می‌یابد و زمینه برای آغاز بیماری آلزایمر فراهم می‌شود. افزایش NEP ممکن است یک راه کار مناسب برای پیشگیری از تجمع پلاک‌های β -آمیلوئیدها و جلوگیری از پیشرفت بیماری باشد (۴). این بیماری یک اختلال عصبی پیش‌رونده با شروع تدریجی و پیش‌رونده زوال عقل است. آلزایمر اگرچه در ابتدا یک بیماری نادر بود، ولی در حال حاضر یکی از رایج‌ترین بیماری‌ها در افراد مسن است و در رتبه‌بندی‌ها چهارمین علت شایع مرگ و میر در این گروه سنی را به خود اختصاص داده است (۵).

بر اساس آخرین بازنگری معیارهای تشخیصی ارائه شده از سوی انجمن آلزایمر نیز مشخص شد، اساس تشخیص اختلالات شناختی به صورت عام دمانس و به صورت خاص آلزایمر، علائم بالینی، ارزیابی‌های نوروسایکولوژیک و بررسی‌های پاتولوژیک است. روش‌های تصویربرداری در حال حاضر به طور عمده برای تشخیص تعدادی از علل ایجادکننده دمانس و رد کردن بیماری‌های دیگر که ممکن است نشانه‌هایی همانند دمانس و آلزایمر

^۱ Neurodegenerative^۲ Amyloid beta ($\text{A}\beta$ or Abeta)^۳ Tau^۴ Apolipoprotein E^۵ Oxidative^۶ Neprilysin^۷ Positron Emission Tomography (PET)^۸ Computed Tomography^۹ PowerLab Model ML118, Serial NO.1819

از ۱۴ نفر با شرایط سنی گوناگون سیگنال EEG ثبت شده است. شرایط آزمایش برای فرد توضیح داده شد. در طول آزمون از سوژه خواسته شده است تا حد امکان از پلک زدن و حرکات اضافی چشم و تکان دادن سر خودداری کند. مراحل ثبت به این صورت بود که در حالت چشم بسته به مدت ۱ دقیقه سیگنال EEG ثبت شد در مرحله بعد ثبت سیگنال به مدت ۱ دقیقه با چشم باز انجام گردید. سپس برای مدت ۱ دقیقه تصاویری برای فرد نمایش داده شد و بعد از او خواسته شد چشمان خود را بسته و تصاویر نشان داده شده را به مدت ۱ دقیقه در ذهن مرور کند و در این مدت ثبت سیگنال EEG انجام می‌شود. سپس از او خواسته می‌شود که چشمان خود را باز و تصاویری که به ذهن سپرده است را با صدای بلند بیان کند. در انتها دو صدا با فرکانس‌های ۱ و ۱/۵ کیلو هرتز پخش شد که یکی صدای هدف و دیگری صدای غیر هدف است. فرد باید با شنیدن صدای هدف کلید راست و با شنیدن صدای غیر هدف کلید سمت چپ را بفشارد. فاصله بین پخش صدا ۲ ثانیه است و صداها به شکل تصادفی پخش شد. ۷۵ درصد تعداد تحریک‌ها صدای غیر هدف و ۲۵ درصد تعداد تحریکات صدای هدف است (۱۲).

در جدول ۱ مشخصات سن، جنسیت، میزان تحصیلات، شغل، محل تولد و نمره کسب شده در آزمون MMSE شرکت‌کنندگان در آزمایش بیان شده است.

دستگاه جهت ثبت سیگنال مغزی استفاده شده است. نرخ نمونه برداری ۱۰۰۰ هرتز و ۱۶ بیت برای هر نمونه می‌باشد. سیگنال ثبت شده از طریق پورت USB به کامپیوتر انتقال یافت و از طریق نرم افزار لپ‌چارت^{۱۰} داده ثبت شده ذخیره شد. یکی از عوامل بسیار مهم در نتایج آزمایش شرایط مکانی و زمانی آن می‌باشد. در این تحقیق از نظر زمانی سعی شد ثبت سیگنال‌ها، زمانی صورت گیرد که خستگی حاصل از فعالیت‌های روزانه کمترین تاثیر را داشته باشد (۱۰). برای این منظور اکثر ثبت‌ها در صبح انجام گردیده و از افراد خواسته شده است که روز قبل فعالیت بدنی سنگینی نداشته باشند. در مکان ثبت دستگاه‌های ایجاد کننده نویز الکتریکی حداقل بوده‌اند و همچنین این مکان در هنگام ثبت خلوت بوده تا سوژه‌ها بتوانند به راحتی فرآیند ثبت را انجام دهند. شرایط مکانی آزمایش در اتاقی کنترل شده از نور و دما انجام گرفته است. محل استقرار سوژه راحت بود تا شرایط مناسب برای آغاز آزمون فراهم شود و مانع از تحرک سوژه در هنگام ثبت و ایجاد اختلال گردد. سوژه‌ها توسط پزشک با معاینه بالینی به سه دسته سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید دسته‌بندی شدند. یکی از معیارهای مناسب جهت برچسب گذاری سوژه‌ها آزمون سنجش وضعیت حافظه^{۱۱} می‌باشد که سوژه با توجه به امتیاز به دست آورده در آزمون برچسب زده می‌شود (۱۱). دو گروه سنی زن و مرد و افراد کم سواد، بی‌سواد و با سواد در این آزمایش شرکت کردند.

جدول ۱- مشخصات شرکت‌کنندگان در آزمایش

ردیف	نام و نام خانوادگی	سن	جنس	میزان تحصیلات	شغل	محل تولد	تشخیص پزشکی
۱	م.ج.	۶۰	زن	دیپلم	بازنشسته بانک	مشهد	بیمار شدید
۲	ح.ع.م.	۶۸	مرد	زیر دیپلم	بازنشسته جهاد	مشهد	بیمار خفیف
۳	ص.ح.	۸۸	زن	بی سواد	خانه دار	مشهد	بیمار خفیف
۴	ن.م.	۵۸	زن	دیپلم	مشاور	مشهد	سالم
۵	ع.ج.	۵۸	مرد	دیپلم	کارمند	مشهد	سالم
۶	م.ر.	۶۲	مرد	دیپلم	بازنشسته بانک	بیرجند	سالم
۷	خ.ق.	۶۰	زن	زیر دیپلم	خانه دار	بیرجند	بیمار شدید
۸	ا.م.	۶۴	مرد	لیسانس	بازنشسته ارتش	مشهد	سالم
۹	م.ح.	۶۱	مرد	بی سواد	بازنشسته آستان قدس	مشهد	سالم
۱۰	ص.ش.	۶۵	زن	بی سواد	خانه دار	مشهد	بیمار شدید
۱۱	ک.ش.	۷۹	زن	بی سواد	خانه دار	مشهد	بیمار شدید
۱۲	ز.ج.	۶۹	زن	بی سواد	خانه دار	مشهد	بیمار خفیف
۱۳	م.ا.ک.	۷۵	مرد	بی سواد	کارگر بازنشسته	کلات نادر	بیمار خفیف
۱۴	ع.ا.ق.	۷۵	مرد	بی سواد	کارگر	مشهد	بیمار شدید

^{۱۰} LabChart7

^{۱۱} Mini-Mental State Examination (MMSE)

مجموع مربعات باقی مانده بین پاسخ شبکه و تابع هدف می باشد. و نیز پارامترهای تابع هدف می باشند (پارامترهای تنظیم) که هر یک از این پارامترها به آموزش شبکه در کاهش باقی مانده خروجی ها یا حجم شبکه بستگی دارد. نکته اساسی روش تنظیم این است که پارامترهای تابع هدف را چگونه از طریق داده های آماری بیزین انتخاب و بهینه نماید به طوری که اگر و به عنوان متغیرهای تصادفی در نظر گرفته شوند قانون بیزین بصورت رابطه (۲) تعریف شود.

$$P = (\alpha, \beta | D, M) = \frac{P(D | \alpha, \beta, M) P(\alpha, \beta | M)}{P(D | M)}$$

در این رابطه D داده های آموزش، M مدل شبکه و w نیز وزن شبکه می باشد. بر طبق قانون بیزین اگر α و β از توزیع یکنواخت پیروی نمایند در این صورت احتمال زمانی ماکزیمم می شود که احتمال توزیع اولیه α و β در رابطه (۲) حداکثر به مقدار ماکزیمم خواهد رسید. با فرض اینکه باقیمانده ها و وزن ها متغیرهای تصادفی باشند و براساس قانون بیزین رابطه (۳) به صورت زیر می باشد.

$$P = (w | D, \alpha, \beta, M) = \frac{P(D | w, \beta, M) P(w | \alpha, M)}{P(D | \alpha, \beta, M)}$$

در صورتی که فرض شود باقی مانده ها و وزن ها از توزیع گوسین پیروی کرده رابطه (۴) و (۵) را داریم.

$$P = (D | w, \beta, M) = \frac{\exp(-\beta E_D)}{Z_D(\beta)}$$

$$P = (w | \alpha, M) = \frac{\exp(-\alpha E_w)}{Z_w(\alpha)}$$

برای اطمینان از اینکه $(D | w, \beta, M)$ به عنوان فاکتور تنظیم در معادله (۴) گردد رابطه (۶) به صورت زیر می باشد.

$$P = (w | D, \alpha, w, \beta, M) = \frac{\exp(-F(w))}{Z_F(\alpha, \beta)}$$

با قرار دادن رابطه (۵) و (۶) در رابطه (۴)، رابطه (۷) را داریم.

$$P = (D | \beta, M) = \frac{Z_F(\alpha, \beta)}{Z_w(\alpha) Z_D(\beta)}$$

شبکه عصبی نارکس

دسته ای از شبکه های عصبی بازگشتی به نام مدل های خود برگشتی غیرخطی با ورودی های برونزاد (نارکس)، ابداع شده است که علاوه بر توانایی در ذخیره اطلاعات، برای مشکل میرا شدن گرادیان نیز راه حلی دارد. در شبکه نارکس از نرون خروجی به ورودی شبکه پس خورد وجود دارد، و واحدهای تاخیر موجود در مسیر این پس خورد سبب تاخیر در میرا شدن گرادیان می شود. مشخص شده است که توانایی یادگیری نارکس و عملکرد تعمیم آن، نسبت به سایر شبکه های بازگشتی، بالاتر

باتوجه به جدول فوق از ۱۴ نفر شرکت کننده در این تحقیق، ۵ نفر شرکت کننده سالم، ۴ نفر شرکت کننده بیمار خفیف و ۵ نفر شرکت کننده بیمار شدید بودند.

شبکه عصبی BP و شبکه عصبی نارکس

شبکه BP نوعی شبکه عصبی چندلایه با تابع انتقال غیرخطی و قاعده یادگیری ویدرو هاف^{۱۲} می باشد. از بردار ورودی و هدف در راستای آموزش این نوع شبکه برای تقریب زدن یک تابع، یافتن رابطه بین ورودی و خروجی و دسته بندی ورودی ها استفاده می شود. یک شبکه BP با دارا بودن بایاس، یک لایه سیگموید و یک لایه خروجی خطی، توانایی تخمین هر تابعی با تعداد نقاط ناپوستگی محدود را داراست. یک شبکه عصبی BP یک الگوریتم استاندارد با کاهش شیب می باشد که در آن وزن های شبکه در جهت خلاف شیب تابع کارایی حرکت می کنند. لغت پس انتشار به رفتار شبکه BP در محاسبه شیب در شبکه های غیرخطی چندلایه اشاره دارد.

الگوریتم لونبرگ مارکوآرت

یکی از روش های آموزش به روش پس انتشار خطا، الگوریتم لونبرگ-مارکوآرت است که به دلیل همگرایی سریع تر در آموزش شبکه ها با اندازه متوسط، برای استفاده در این کار انتخاب شد. این الگوریتم نیز سعی در کاهش محاسبات با استفاده از عدم محاسبه ماتریس هیسین دارد و بسیار سریع تر از بقیه الگوریتم ها عمل می کند. الگوریتم پس انتشار خطا، وزن های شبکه و مقادیر بایاس^{۱۳} را در جهتی تغییر می دهد که تابع عملکرد با سرعت بیشتری کاهش یابد.

الگوریتم آموزش بیزین

این روش یکی از روش های سیستم پشتیبان تصمیم گیری می باشد که ابزار قدرتمندی در مدل کردن روابط علی و معلولی در قالب شبکه ای از احتمالات است. یک شبکه بیزین شامل گراف حلقوی با گره های N می باشد. به هر گره i یک متغیر تصادفی X_i مرتبط است. در شبکه های عصبی یکی از روش های دستیابی موثر به پارامترهای بهینه، استفاده از تنظیم بیزین است که به طور اتوماتیک مقادیری مناسب برای پارامترهای تابع قرار می دهد. روش تنظیم بیزین می تواند جهت بهبود توانایی شبکه عصبی و آموزش تابع هدف F که به صورت رابطه (۱) نشان داده شده است استفاده شود.

$$F = \alpha E_w + \beta E_D$$

که در آن E_w مجموع مربعات وزن های شبکه و E_D

¹² Widrow-Hoff

¹³ Bias

یافته‌ها

داده‌های سیگنال EEG خام و فیلتر شده اولین سوژه جهت نمونه در تصویر ۱ نشان داده شده است. از فیلتر میان‌گذر ۰/۵ تا ۴۵ هرتز و فیلتر میان‌نگذر جهت حذف برق شهر استفاده شد (۱۳). داده‌های خام شامل ثبت در سه کانال Fz، Cz و Pz دستگاه پاورلپ شانزده کاناله است.

نتایج ارزیابی آزمون برای ویژگی‌های خطی، اولین سوژه در جدول ۲ نمایش داده شده است. تمام ویژگی‌ها دارای مقدار احتمال خطای^{۱۴} کمتر از ۰/۰۵ هستند، از این ویژگی‌ها برای دسته‌بندی استفاده خواهد شد.

نتایج ارزیابی آزمون T برای ویژگی‌های فرکانسی، اولین سوژه در جدول ۳ نشان داده شده است. تمام ویژگی‌ها دارای مقدار احتمال خطا کمتر از ۰/۰۵ هستند، از این ویژگی‌ها T برای دسته‌بندی استفاده خواهد شد.

نتایج ارزیابی آزمون T برای ویژگی‌های غیر خطی، اولین سوژه در جدول ۴ نشان داده شده است. تمام ویژگی‌ها دارای مقدار احتمال خطا کمتر از ۰/۰۵ هستند، از این ویژگی‌ها برای دسته‌بندی استفاده خواهد شد.

نتایج ارزیابی آزمون T برای ویژگی حوزه زمان فرکانس، اولین سوژه در جدول ۵ نشان داده شده است. تمام ویژگی‌ها دارای مقدار احتمال خطا بیشتر از ۰/۰۵ هستند،

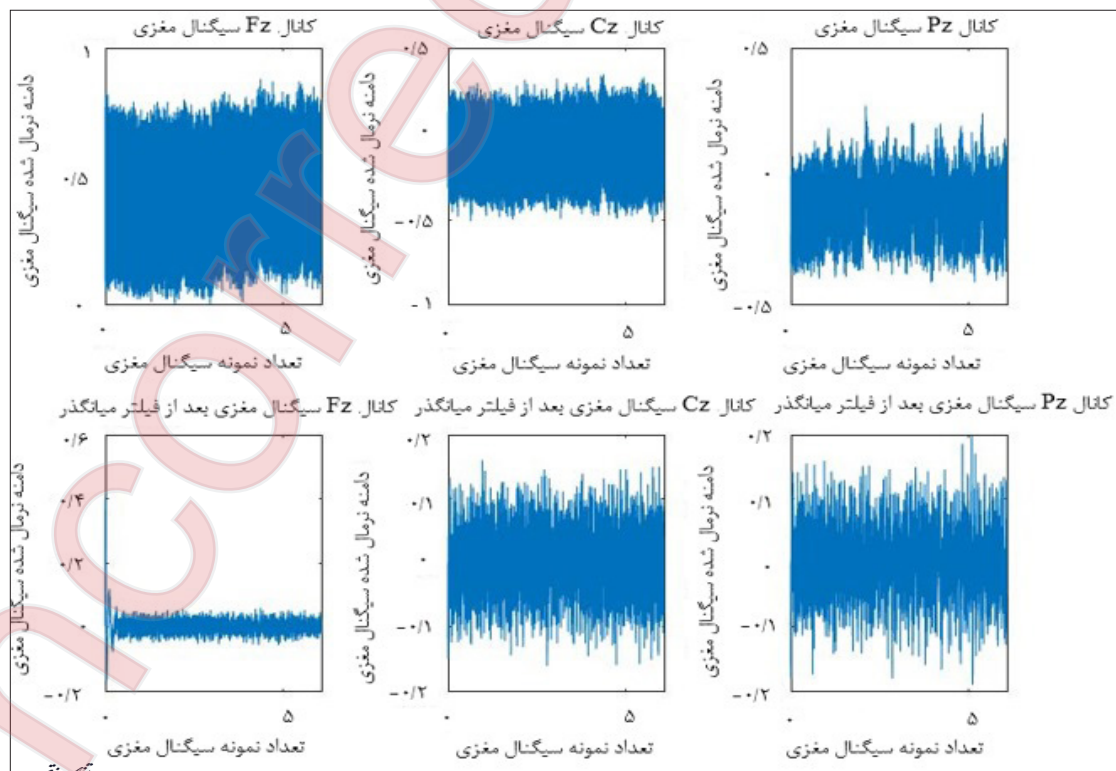
است. مدل نارکس علاوه بر ورودی‌های درونزاد، دارای ورودی‌های برونزاد است و با رابطه (۸) توصیف می‌شود.

$$\hat{y}(t+1) = f(y(t), \dots, y(t-D_y), u(t), \dots, u(t-D_u)) + \varepsilon_t$$

در این رابطه جملات ورودی‌های برونزاد هستند که توسط یک تاخیر زمانی با مرتبه تولید می‌شوند. F یک تابع غیر خطی است که مقدار بعدی $y(t)$ یعنی را تخمین می‌زند. نویز (ثابت) جمع شونده تخمین است. مزیت شبکه نارکس بر دیگر شبکه‌های بازگشتی آن است که پس‌خوردها به طور مستقیم، خروجی را به ورودی ارتباط می‌دهد.

برای دسته‌بندی داده‌ها از دو شبکه عصبی BP و نارکس استفاده شد. بعضی از ویژگی‌ها در حد هزارم و بعضی در حد چند صدم تغییرات داشتند، جهت اینکه تمام ورودی‌های شبکه در یک رنج تغییرات داشته باشند، ده ویژگی انتخاب شده نرمالیزه شده‌اند تا مقادیر بین صفر تا یک داشته باشند. از داده‌های هر سه کانال تمام سوژه‌ها ۷۰ درصد جهت آموزش و ۳۰ درصد جهت آزمایش به صورت رندمی انتخاب شد. برای ورودی هر شبکه چهار حالت بررسی شد، در گام اول داده‌های کانال Fz به ورودی اعمال شد، در گام دوم داده‌های کانال Cz، در گام سوم داده‌های کانال Pz و در نهایت تمام داده‌های چهار کانال Fz، Cz و Pz به ورودی شبکه داده شد.

تصویر ۱- داده‌های سیگنال EEG خام و فیلتر شده سوژه ۱



¹⁴ P-value

جدول ۲- نتایج احتمال خطای ویژگی‌های خطی سه کانال برای سوژه ۱

ویژگی خطی	تغییرات علامت شیب	عبور از صفر	انحراف معیار	واریانس	میانگین قدر مطلق
احتمال خطا (Fz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Cz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Pz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$

جدول ۳- نتایج احتمال خطای ویژگی‌های فرکانسی سه کانال برای سوژه ۱

ویژگی خطی	فرکانس میانه	فرکانس متوسط
احتمال خطا (Fz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Cz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Pz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$

جدول ۴- نتایج احتمال خطای ویژگی‌های غیرخطی سه کانال برای سوژه ۱

ویژگی‌های غیر خطی	بعد هم‌بستگی	بعد فرکانس	آنتروپی شانون
احتمال خطا (Fz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Cz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$
احتمال خطا (Pz)	$<0/0.5$	$<0/0.5$	$<0/0.5$

بیزین جهت دسته‌بندی ویژگی‌های استخراج شده استفاده شد (۱۴). در تصویر ۲ ساختار شبکه عصبی BP با ده ورودی نشان داده شده است. این شبکه شامل ده لایه پنهان و یک خروجی است. تعداد این لایه به وسیله سعی و خطا به دست آمده است.

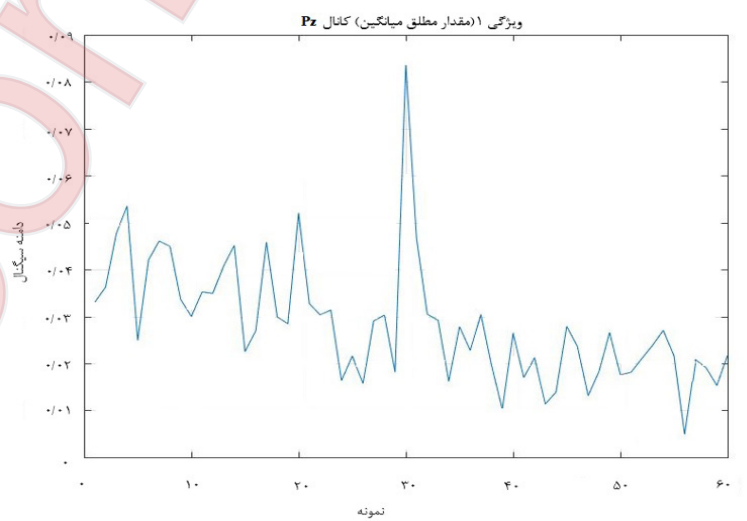
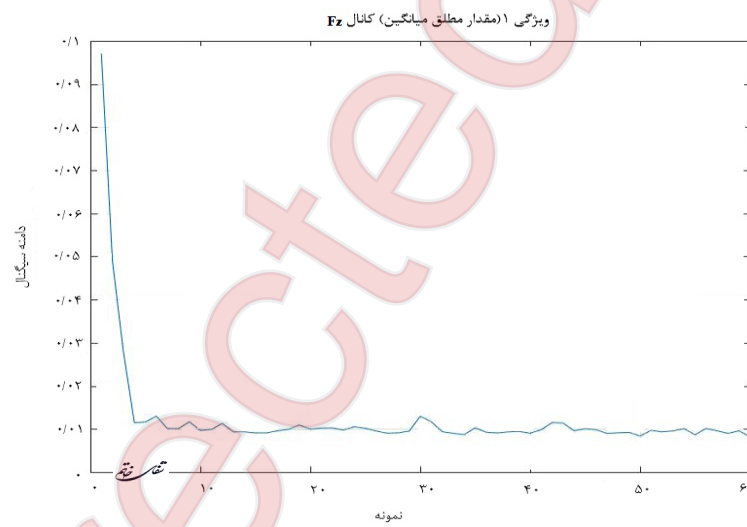
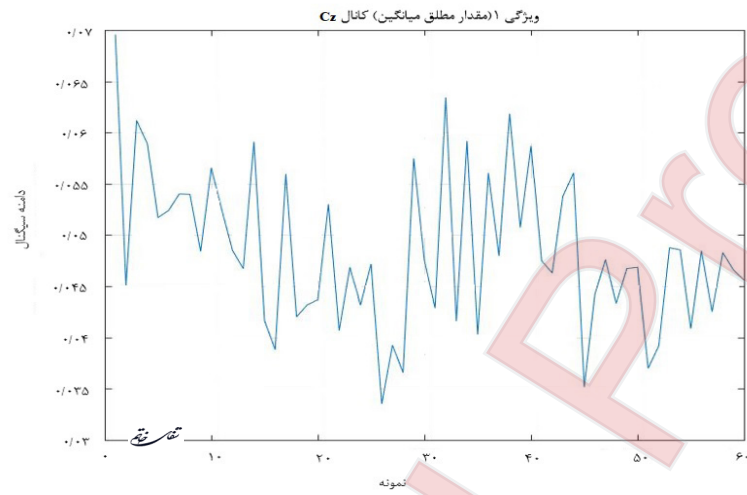
در تصویر ۳ ساختار شبکه عصبی BP با ۳۰ ورودی نشان داده شده است. این شبکه شامل ده لایه پنهان و یک خروجی است (۱۵). تعداد این لایه به وسیله سعی و خطا به دست آمده است.

از این ویژگی برای دسته‌بندی استفاده خواهد شد. حذف اطلاعات اضافی و استخراج مولفه‌هایی از سیگنال، به منظور بالا بردن دقت طبقه‌بندی لازم می‌باشد. به همین منظور چندین مجموعه ویژگی در حوزه‌های مختلف سیگنال‌ها استخراج گردیده است. نتایج استخراج ویژگی میانگین قدر مطلق سه کانال Cz، Fz و Pz برای اولین سوژه در نمودار ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

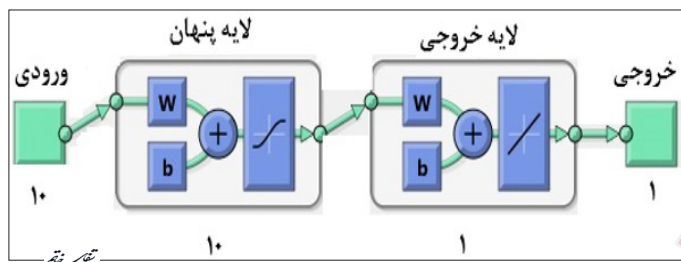
از شبکه عصبی BP با تکنیک یادگیری مارکوارت - لوبنبرگ و شبکه عصبی BP با الگوریتم آموزش

جدول ۵- نتایج احتمال خطای ویژگی‌های حوزه زمان فرکانس سه کانال برای سوژه ۱

ویژگی حوزه زمان فرکانس	ضرایب متوسط ویولت گسسته
احتمال خطا (Fz)	$>0/0.5$
احتمال خطا (Cz)	$>0/0.5$
احتمال خطا (Pz)	$>0/0.5$



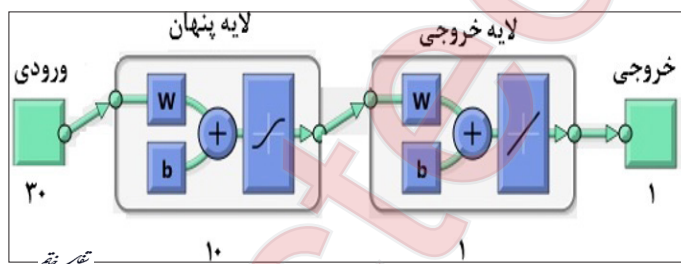
تصویر ۲- ساختار شبکه عصبی BP با ورودی یک کانال



در تصویر ۴ نتایج خروجی شبکه عصبی BP با الگوریتم آموزش بیزین و ورودی سه کانال Cz، Fz و Pz نشان داده شده است. در این شبکه میزان صحت ۸۹/۵ درصد محاسبه شده است. در تصویر ۵ ساختار شبکه عصبی نارکس ده ورودی نشان داده شده است. این شبکه شامل ده لایه پنهان و دو خروجی است. مقدار ۲ در $y(t)$ فیدبک از خروجی (دو

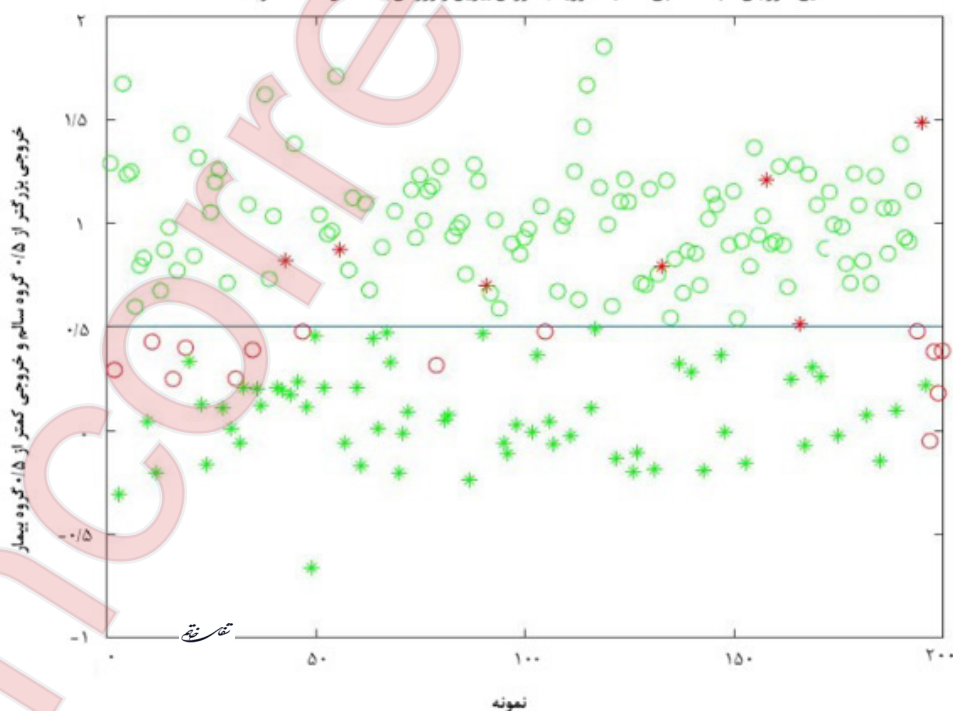
در نمودار نتایج خروجی شبکه عصبی دایره سبز نشان دهنده تشخیص صحیح سوژه سالم، دایره قرمز تشخیص اشتباه سوژه سالم (سوژه مریض که به اشتباه سالم تشخیص داده شده است)، ستاره سبز تشخیص صحیح سوژه بیمار و ستاره قرمز تشخیص اشتباه سوژه مریض (سوژه سالم که به اشتباه مریض تشخیص داده شده است) می باشد (۱۶).

تصویر ۳- ساختار شبکه عصبی BP با ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz



تصویر ۴- نتایج خروجی شبکه عصبی BP با الگوریتم آموزش بیزین و ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz

نتایج خروجی شبکه عصبی BP با الگوریتم آموزش بیزین و ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz



BP (بیزین) و شبکه عصبی نارکس جهت دسته‌بندی ویژگی‌های استخراج شده استفاده شد. نتایج صحت شبکه‌های عصبی در جدول ۶ نشان داده شده است.

با توجه به جدول فوق شبکه عصبی BP مارکوات-لونبرگ با صحت ۹۱ درصد در کانال Pz به افتراق بین گروه سالم و بیمار پرداخته است.

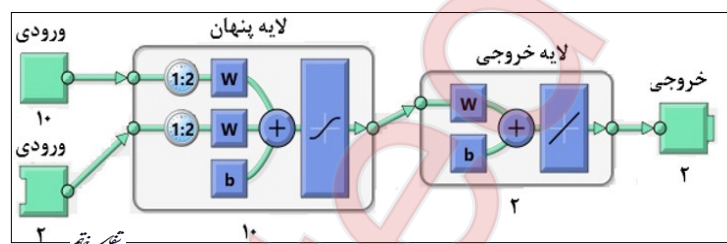
در نمودار ۴ نتایج صحت شبکه‌های عصبی در قالب جدول و در نمودار ۵ به مقایسه صحت نتایج بصورت گراف پرداخته شده است.

حالت بیمار و سالم) به ورودی شبکه نارکس است. تعداد این لایه به وسیله سعی و خطا به دست آمده است.

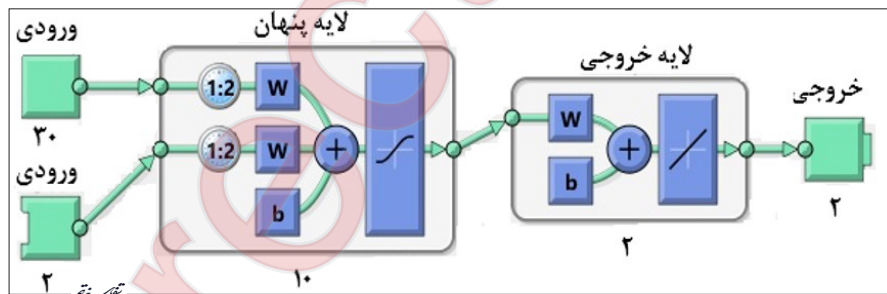
در تصویر ۶ ساختار شبکه عصبی نارکس با ۳۰ ورودی نشان داده شده است. این شبکه شامل دو خروجی است. تعداد این لایه به وسیله سعی و خطا به دست آمده است.

در تصویر ۷ نتایج خروجی شبکه عصبی نارکس و ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz نشان داده شده است. در این شبکه میزان صحت ۵۳ درصد محاسبه شده است. از شبکه عصبی BP (مارکوات - لونبرگ)، شبکه عصبی

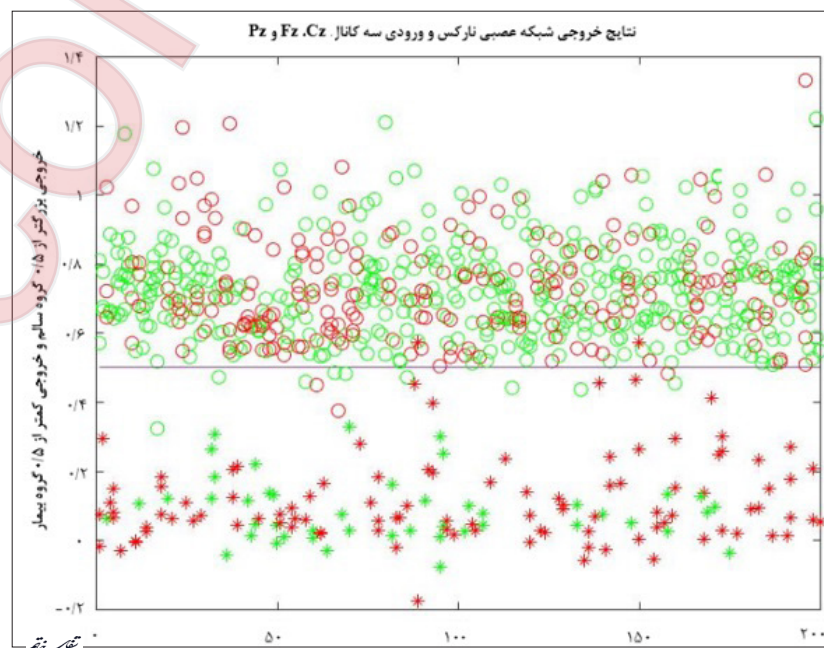
تصویر ۵- ساختار شبکه عصبی نارکس با ورودی یک کانال



تصویر ۶- ساختار شبکه عصبی نارکس با ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz

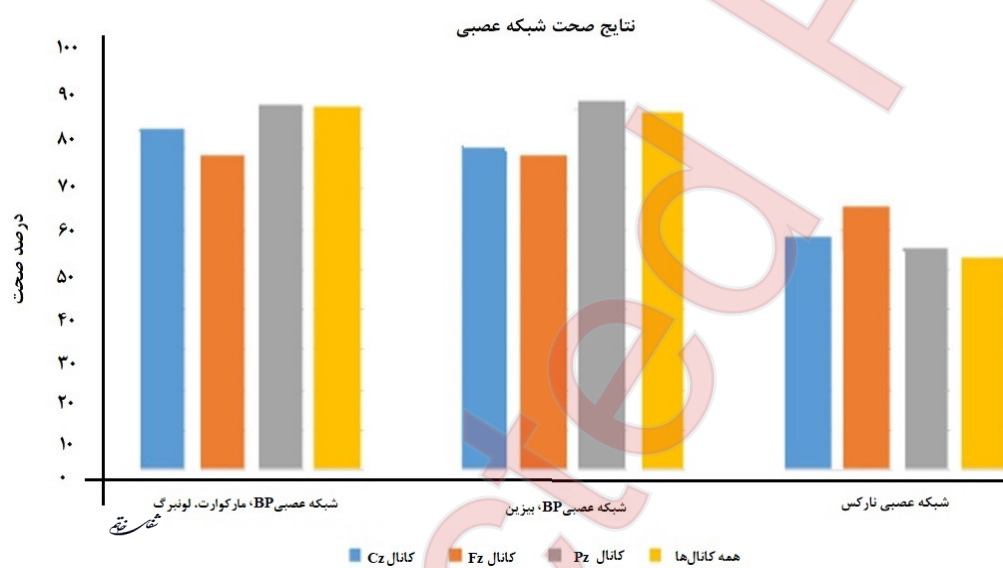


تصویر ۷- نتایج خروجی شبکه عصبی نارکس و ورودی سه کانال Fz، Cz و Pz

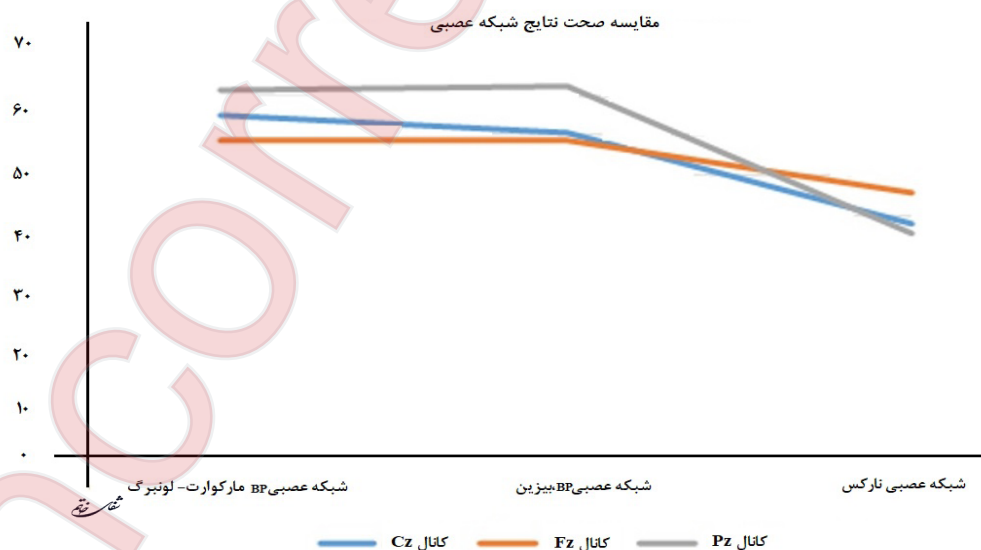


جدول ۶- نتایج صحت شبکه‌های عصبی

نوع شبکه عصبی	کانال Cz	کانال Fz	کانال Pz	همه کانال‌ها
شبکه عصبی BP (مارکوارت - لونبرگ)	۸۵ درصد	۷۸/۵ درصد	۹۱ درصد	۹۰/۵ درصد
شبکه عصبی BP (بیزین)	۸۰/۵ درصد	۷۸/۵ درصد	۹۲ درصد	۸۹/۵ درصد
شبکه عصبی نارکس	۵۸ درصد	۶۵/۵ درصد	۵۵/۵ درصد	۵۳ درصد



نمودار ۴- نتایج صحت شبکه عصبی



نمودار ۵- مقایسه صحت نتایج شبکه عصبی BP مارکوارت- لونبرگ، BP بیزین و شبکه عصبی نارکس

بحث و نتیجه گیری

هدف و انگیزه اصلی این تحقیق، طراحی و ارائه مدلی جهت تشخیص و شناسایی بیماری آلزایمر خفیف بوده است. با توجه به ماهیت این بیماری و مراحل مختلف آن، در صورت عدم شناخت و بررسی اصولی، ارائه یک مدل شناخت بهینه، امکان پذیر نخواهد بود. جهت تشخیص بیماری آلزایمر به وسیله سیگنال های EEG با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی؛ ابتدا داده های ثبت شده سیگنال EEG خام پیش پردازش می شود. در مراحل پیش پردازش از فیلتر میان گذر با فرکانس ها قطع ۰/۵ تا ۴۵ استفاده شده است زیرا جهت حذف نویز برق شهر و استفاده از فیلتر ناچ موجب می گردد، هارمونیک هایی از برق شهر که با سیگنال ترکیب شده است حذف نشود و حذف مولفه های اصلی. واضح است با حذف اطلاعات زائد از سیگنال مغزی، کیفیت و دقت کار در پردازش های بعدی بالا می برد. حذف تغییرات سریع سیگنال به علاوه نوسانات خط پایه آن تا حد زیادی کیفیت پردازش را افزایش می دهد. سیگنال ثبت شده دارای مجموعه ای از آرتیفکت ها و نویزها می باشد. اگرچه تنوع آرتیفکت ها موجود در سیگنال زیاد است اما می توان آن را به دو بخش اصلی یعنی آرتیفکت های فرکانس بالای ناشی از عضلات سر و گردن و آرتیفکت های فرکانس پایین ناشی از حرکت الکترود و تعرق تقسیم نمود. کاهش نرخ نمونه برداری اختیاری است و علت لزوم این امر این است که در تجهیزات ثبت سیگنال معمولاً به جای استفاده از فیلترهای آنالوگ آنتی الیاسینگ دقیق که بزرگ و پرهزینه می باشند از فیلترهایی با درجه پایین استفاده شده ولی در عوض نرخ نمونه برداری سیگنال را چند برابر فرکانس قطع فیلتر انتخاب می نمایند. استفاده از سیگنال EEG به چند دلل حائز اهمیت است. اولین دلیل این است که بیماری آلزایمر یک بیماری قشری است که حالات غیر طبیعی آن به خوبی در این سیگنال مغزی قابل رویت است و با سیگنال نرمال قابل مقایسه بوده است. حالات غیر طبیعی بیماری آلزایمر در سیگنال مغزی مستقیماً بازتاب نواقص عملکردی و آناتومیکی کورتکس آسیب دیده مغز می باشد. از این رو، تحقیق بر روی دینامیک سیگنال EEG در ارتباط با آسیب دیدگی نرونی بسیار حائز اهمیت بوده است. دلیل دیگر با توجه به آنالیز سیگنال و بررسی مکانیسم بیماری، می توان غیرتهاجمی بودن را امتیازی در نظر گرفت. مطالعه دینامیک غیر خطی این سیگنال در بیماری آلزایمر نشانگر فعالیت های غیرخطی مغز در مراحل مختلف این بیماری می باشد. آنالیز دینامیک غیرخطی این سیگنال نشان دهنده کاهش پیچیدگی الگوی سیگنال مغزی و کاهش اتصالات به علت کاهش

دینامیک سلول های غیرخطی میان نواحی قشری است. از داده های پیش پردازش شده، ویژگی استخراج^{۱۵} خواهد شد. این ویژگی ها مربوط به حوزه زمان و فرکانس هستند. ویژگی های استخراج شده با آزمون تی^{۱۶} (T) ارزیابی خواهد شد. ویژگی هایی که قابلیت تفکیک کلاس های مختلف را داشتند و در ANOVA یا آزمون T توزیع آماری بهتری دارند انتخاب می شوند.

با توجه به قابلیت های شبکه عصبی مصنوعی در شناسایی الگوها و دسته بندی اطلاعات که در طول یک پروسه یادگیری تنظیم می شود، در این تحقیق از ANN برای تعیین نگاشت غیرخطی بین سیگنال های EEG و تشخیص بیماری آلزایمر AD استفاده خواهد شد. پایگاه داده به دو دسته مجموعه آموزش و آزمون تقسیم شدند. به عبارت دیگر ANN با ویژگی های سیگنال های ثبت شده به عنوان ورودی و بیمار یا سالم بودن به عنوان خروجی شبکه عصبی است و در نهایت خروجی ANN آموزش داده شده تشخیص بیمار یا سالم بودن داده ها است.

یازده ویژگی میانگین قدر مطلق، واریانس، انحراف معیار، عبور از صفر، تغییرات علامت شیب، فرکانس میانه، فرکانس متوسط، آنتروپی شانن، بعد فرکتال، بعد هم بستگی و ویولت از داده های پیش پردازش شده استخراج شد که از این یازده ویژگی به جز ویژگی ویولت، تمام ویژگی های استخراج شده از داده های ۱۴ سوژه دارای مقدار احتمال خطای کمتر از ۰/۰۵ هستند که از این ویژگی ها برای دسته بندی استفاده شد.

در این تحقیق با افزایش شدت بیماری، EEG ویژگی آنتروپی که نشان دهنده میزان بی نظمی و تغییرات سیگنال کاهش یافته است. زیرا با افزایش شدت بیماری و از بین رفتن تعاملات و نرونها سیستم عصبی، میزان تغییرات سیگنال کاهش می یابد.

به علت تغییرات غیرخطی سیگنال EEG از یک شبکه BP با دارا بودن بایاس، یک لایه سیگموئید و یک لایه خروجی خطی، توانایی تخمین هر تابعی با تعداد نقاط ناپیوستگی محدود، استفاده شده است. همچنین جهت مقایسه عملکرد این شبکه با یک شبکه بازگشتی با دقت تخمین وزن های بهینه از شبکه عصبی نارکس استفاده شده است. نتایج عملکرد شبکه ها عصبی نشان می دهد که صحت نتایج در شبکه عصبی BP (مارکوارت - لونبرگ) نسبت به شبکه BP بیزین و شبکه عصبی نارکس صحت بالاتری را داشته است. از طرفی صحت نتایج در کانال Pz نسبت به کانال Fz و Cz بیشتر است، زیرا در این ناحیه عملکرد حافظه بهتر نشان داده می شود.

^{۱۵} Features Extraction^{۱۶} T-test

1. Acharya UR, Bhat S, Faust O, Adeli H, Chua EC-P, Lim WJE, et al. Nonlinear dynamics measures for automated EEG-based sleep stage detection. *European neurology*. 2015; 74(5-6): 268-87.
2. Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, et al. Abnormalities of resting state cortical EEG rhythms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 62(1): 247-68.
3. Chapman RM, Nowlis GH, McCrary JW, Chapman JA, Sandoval TC, Guillily MD, et al. Brain event-related potentials: diagnosing early-stage Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2007; 28(2): 194-201.
4. Tjernberg LO, Callaway DJ, Tjernberg A, Hahne S, Lilliehöök C, Terenius L, et al. A molecular model of Alzheimer amyloid β -peptide fibril formation. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(18): 12619-25.
5. Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MABM, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors*. 2013; 13(9): 12431-66.
6. Cichocki A, Shishkin SL, Musha T, Leonowicz Z, Asada T, Kurachi T. EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116(3): 729-37.
7. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*. 2003; 226(2): 315-36.
8. Patel T, Polikar R, Davatzikos C, Clark CM, editors. EEG and MRI data fusion for early diagnosis of Alzheimer's disease. 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2008: IEEE.
9. Chang C-C, Lin C-J. LIBSVM: a library for support vector machines. *ACM transactions on intelligent systems and technology (TIST)*. 2011;2(3):1-27.
10. Chapman RM, Nowlis GH, McCrary JW, Chapman JA, Sandoval TC, Guillily MD, et al. Brain event-related potentials: diagnosing early-stage Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2007;28(2):194-201.
11. Cho S, Kim B, Park E, Kim J, Whang W, Han S, et al., editors. Automatic recognition of Alzheimer's disease with single channel EEG recording. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat No 03CH37439); 2003: IEEE.
12. Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MABM, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors*. 2013; 13(9): 12431-66.
13. Naibo Wang, Jinghua Chen, Hui Xiao, Lei Wu, Han Jiang, Yueping Zhou. Application of artificial neural network model in diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology. BMC Neurology*. 2019; 5(1): 152-158.
14. Craik A, He Y, Contreras-Vidal JL. Deep learning for electroencephalogram (EEG) classification tasks: a review. *Journal of neural engineering*. 2019; 16(3): 031001.
15. Czigler B, Csikós D, Hidasi Z, Gaál ZA, Csibri É, Kiss É, et al. Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients—power spectrum and complexity features. *International Journal of Psychophysiology*. 2008; 68(1): 75-80.
16. Duyckaerts C, Potier M-C, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta neuropathologica*. 2008; 115(1): 5-38.