

## بررسی شبکه ارتباط عملکردی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو با استفاده از مدل‌های آماری مبتنی بر گراف

فاطمه پورمطهری<sup>۱</sup> (Ph.D)، نسرين برومندنيا<sup>۲</sup> (Ph.D)، سيد محمد طباطبائي<sup>۳</sup> (Ph.D)، حميد علوي مجد<sup>۵</sup> (Ph.D)

۱- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی و مجاری ادراری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه انفورماتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۹

alavimajd@sbmu.ac.ir

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۰۷۳۲۷

### چکیده

هدف: استئوآرتریت زانو شایع‌ترین نوع آرتریت است که درد مزمن ناشی از آن کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با این وجود روش درمانی مشخصی که باعث کاهش علائم و بهبود بیماری شود وجود ندارد. مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) می‌توانند با بررسی الگوهای هم‌بستگی بین نواحی مختلف مغز، اطلاعاتی در مورد مکانیسم‌های عصبی درد فراهم کنند. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین تغییرات الگوهای ارتباط عملکردی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو در مقایسه با افراد سالم با استفاده از مدل‌های آماری پیشرفته است.

مواد و روش‌ها: اطلاعات fMRI این مطالعه از سایت <https://openneuro.org/> دانلود شده است. این داده‌ها شامل ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو با دامنه سنی ۷۰-۴۵ سال و ۱۲ فرد سالم با دامنه سنی ۷۸-۴۸ سال است. در این مطالعه از مدل‌های گراف برای بررسی تغییرات الگوهای ارتباطی بین نواحی مغز در بیماران استئوآرتریت زانو استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط عملکردی خوشه‌ای از نواحی Rolandic operculum right، right amygdala، left caudate nucleus، right pallidum و left pallidum بین دو گروه بیمار و سالم متفاوت بود. با بررسی میزان هم‌بستگی نواحی این خوشه، ارتباط ۱۶ زوج ناحیه بین دو گروه تفاوت معناداری داشتند که در مجموع دو ناحیه right amygdala و right Rolandic دارای ارتباط بیش‌تری در مقایسه با سایر نواحی بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه تغییرات ارتباط عملکردی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو را نسبت به افراد سالم نشان داد که می‌تواند بیانگر اثرات درد مزمن بر عملکرد شبکه مغزی باشد.

واژه‌های کلیدی: استئوآرتریت زانو، درد مزمن، مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی، ارتباط عملکردی

### مقدمه

استئوآرتریت زانو، نوعی بیماری مزمن مفصلی است که با کاهش توده عضلانی و افزایش درد همراه است. مشکلات عملکردی و روانی ناشی از این بیماری شامل ضعف عضلانی، اختلال در تعادل، ناتوانی در انجام کارهای شخصی و نداشتن خواب مناسب کیفیت زندگی افراد را به طور جدی تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳، ۲، ۱]. عوامل خطر شناخته شده‌ای مانند سن، جنس، چاقی، عوامل ژنتیکی و برخی فعالیت‌های شغلی و ورزشی احتمال ابتلا به استئوآرتریت زانو را افزایش می‌دهند [۴]. مهم‌ترین علامت تشخیص استئوآرتریت زانو، درد مداوم

است که با کاهش عملکرد فیزیکی مرتبط است. درمان‌های دارویی و غیر دارویی متعددی برای این بیماری وجود دارد که اغلب مربوط به تسکین علائم هستند. علی‌رغم دست‌آورد‌های اخیر در دانش پاتوژنز بیماری، درمانی که باعث کاهش علائم و بهبود بیماری شود وجود ندارد. بنابراین استفاده از ابزار اندازه‌گیری مناسب برای شناسایی مکانیسم‌های دقیق بیماری می‌تواند موجب کاهش درد شود [۵-۷].

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) ابزار غیر تهاجمی است که می‌تواند اطلاعاتی در مورد مکانیسم عصبی درد مزمن فراهم کند. در این روش ابتدا سیگنال‌های BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) اندازه‌گیری

داده‌های مورد مطالعه: در این مطالعه داده‌های fMRI در حالت استراحت ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو (۱۸ زن و ۱۸ مرد) با دامنه سنی ۷۰-۴۵ سال و ۱۲ فرد سالم (۵ زن و ۷ مرد) با دامنه سنی ۷۸-۴۸ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های این مطالعه از پایگاه openneuro.org با شماره دسترسی ds000208 دانلود شده است. توزیع سنی (P-value=۰/۵۶۷) و جنسی (P-value=۰/۶۱۷) بین دو گروه افراد سالم و بیمار تفاوت معناداری نداشتند.

پیش پردازش داده‌ها: مراحل پیش‌پردازش تصاویر fMRI توسط نرم‌افزار FSL نسخه ۶،۰،۱ انجام شد. ده مقدار اول سری‌های زمانی داده‌ها به دلیل تصحیح ناهمگنی تصاویر ابتدایی و تطبیق افراد با شرایط پیرامون حذف شد و در مجموع ۲۹۰ مقدار برای هر فرد در نظر گرفته شد. تصاویر با رزولیشن واکسل  $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$  نرمال‌سازی شدند. برای هموارسازی از Gaussian filter استفاده شد. سپس تقسیم‌بندی تصاویر پیش‌پردازش شده مطابق با اطلس AAL به ۹۰ ناحیه مورد نظر توسط WFU Pickatlas toolbox در نرم‌افزار MATLAB R2019b انجام شد [۱۷]. با حذف نواحی که سری زمانی آن‌ها مقدار صفر را نشان داده بود، در این مطالعه تعداد ۷۰ ناحیه مورد بررسی قرار گرفت.

استنباط آماری: تحلیل الگوهای ارتباط عملکردی مربوط بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو نسبت به گروه سالم توسط دو مدل گراف ADSD (Adaptive Dense Subgraph (Discovery) و مؤلفه واریانس انجام می‌شود [۱۶، ۱۵].

در مدل ADSD ابتدا از گراف  $G=(V,E,W)$  به عنوان داده‌های ورودی در مدل استفاده می‌شود.  $V$  تعداد ناحیه‌ها،  $E$  تعداد یال‌ها یا هم‌بستگی بین نواحی مغز و  $W$  ماتریس مجاورت است. در واقع ماتریس مجاورت حاوی اطلاعات مربوط به مقایسه‌های دو به دو یال‌ها است. زیر مجموعه‌ای از نواحی موجود در گراف  $G$  که مرتبط با بیماری مورد بررسی است به عنوان خوشه و به صورت  $G(S) = (S, E(S))$  تعریف می‌شود. در ادامه تابع چگالی تطبیق‌پذیری به صورت زیر ارائه می‌شود:

$$f(S, \lambda) = \frac{|W(S)|}{|S|^\lambda} \quad (1)$$

$\lambda$  به عنوان پارامتر تنظیم در واقع حد تعادلی بین میزان مثبت و منفی کاذب نتایج مدل است. در آخر از الگوریتم تکراری برای بهینه‌سازی تابع (۱) و برآورد پارامتر  $\lambda$  استفاده می‌شود.

برای بررسی میزان قدرت ارتباطی دو به دو نواحی در گروه‌های بیمار و سالم، مدل مؤلفه واریانس به صورت زیر تعریف می‌شود:

می‌شوند. سپس با برآورد هم‌بستگی زمانی این سیگنال‌ها، تفاوت الگوهای ارتباطی مغز بین افراد سالم و بیمار مورد بررسی قرار می‌گیرد [۸]. مطالعات نشان داده‌اند که درد مزمن می‌تواند تغییراتی در الگوهای ارتباط عملکردی مغز ایجاد کند. محققان تغییرات ارتباط عملکردی ناحیه‌های مربوط به شبکه حالت پیش‌فرض (DMN) را در بیماران مبتلا به کم‌درد مزمن نشان دادند [۹]. هم‌چنین کاهش ارتباط عملکردی ناحیه‌های superior frontal, postcentral, و Heschl در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی گزارش شده است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درد مزمن تاثیر بسیار زیادی بر روی عملکرد مغز بیماران دیابتی دارد [۱۰]. در مطالعه دیگر که بر روی بیماران زن مبتلا به استئوآرتروز زانو انجام شد. افزایش ارتباط عملکردی بین قشر anterior insular با نواحی مورد انتظار مرتبط با درد در بیماران نسبت به گروه کنترل گزارش شد [۱۱].

معمولاً تحلیل الگوهای ارتباط عملکردی مغز بر اساس روش‌های گراف انجام می‌شود. در این روش‌ها شبکه‌ی مغز در قالب یک گراف نشان داده می‌شود، به طوری که ناحیه‌های مغز به عنوان رأس و هم‌بستگی بین آن‌ها به عنوان یال تعریف می‌شوند. در این روش‌ها ابتدا برای برآورد یال‌ها، ضریب هم‌بستگی بین نواحی مغز محاسبه می‌شود، سپس برابری الگوهای ارتباط عملکردی بین دو گروه بیمار و سالم مورد آزمون قرار می‌گیرد [۱۲-۱۴].

تحلیل الگوهای ارتباط عملکردی به دلیل ویژگی‌های خاص داده‌های آن با مشکلاتی روبرو هستند: (۱) وجود تعداد بالای پارامترهای هم‌بستگی به خصوص اگر تعداد نواحی مورد نظر زیاد باشد. در این صورت به منظور مقایسه ارتباط عملکردی بین نواحی مغز به روش‌های تعدیل خطا برای کنترل میزان مثبت کاذب نیاز است. (۲) وجود ناهمگنی بین افراد است که تفاوت‌های بین فردی در ساختار ارتباطی نواحی مغز را نشان می‌دهد. در نظر گرفتن این ویژگی در مدل می‌تواند توان آزمون آماری را جهت تشخیص درست مکانیسم‌های مرتبط با الگوهای ارتباطی مغز افزایش دهد. بر این اساس در مطالعه حاضر با در نظر گرفتن خصوصیات مربوط به داده‌های ارتباط عملکردی از مدل‌های پیشرفته مبتنی بر گراف Wu و همکاران در سال ۲۰۲۱ و Fiecas و همکاران در سال ۲۰۱۷ برای بررسی الگوهای ارتباط عملکردی مرتبط با بیماری استئوآرتروز زانو استفاده شد [۱۶، ۱۵].

right putamen، left putamen، right pallidum و left pallidum مشخص شد که ارتباط عملکردی متفاوتی بین دو گروه بیمار و سالم نشان دادند. شکل ۱ خوشه‌ای از نواحی شبکه‌ی مغزی که ارتباط عملکردی آن‌ها بین دو گروه بیمار و سالم متفاوت است را نشان می‌دهد. در این شکل نواحی مرتبط با بیماری با رنگ قرمز و سایر نواحی با رنگ آبی مشخص شده است. شکل ۲ مقادیر  $-\log(p\text{-value})$  مربوط به مقایسه‌های دو به دوی ۷۰ ناحیه بین دو گروه را نمایش می‌دهد. چیدمان نواحی در نمودار بر اساس خوشه‌ی تعیین شده در مدل ADHD است. در این نمودار نواحی موجود در خوشه مقادیر بالایی از  $-\log(p\text{-value})$  را نشان دادند که این می‌تواند بیانگر تشخیص درست خوشه‌بندی نواحی توسط مدل ADHD باشد.

از مدل مؤلفه واریانس برای تعیین معناداری ارتباط عملکردی دو به دوی نواحی تعیین شده در مدل ADHD بین دو گروه بیمار و سالم استفاده شد. شکل ۳ نمایی از مقدار ارتباط عملکردی بین نواحی به تفکیک گروه‌های بیمار و سالم است. اندازه دایره‌ها و رنگ آن‌ها بر حسب میزان قدرت ارتباط بین نواحی تنظیم شده است. شکل ۴ درصد تفاضل میزان همبستگی‌های نواحی دو گروه و مقدار  $p\text{-value}$  های تعدیل شده با روش FDR را نمایش می‌دهد. در مجموع تعداد ۱۶ یال از  $\frac{8 \times (8-1)}{2} = 28$  یال مورد بررسی تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان دادند. دو ناحیه Rolandic right و right amygdala ارتباط بیش‌تری در مقایسه با سایر نواحی داشتند. بیش‌ترین تفاوت در مقدار همبستگی بین گروهی،  $0.229-$  و مربوط به نواحی right putamen و right amygdala بود. جزئیات حاصل از نتایج آزمون در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. ارتباط عملکردی متفاوت بین گروه بیماران مبتلا به استئوریت زانو و گروه افراد سالم

P-value	تفاضل ارتباط عملکردی بین دو گروه*	اسامی نواحی مرتبط با بیماری	ردیف
۰/۰۲۵	-۰/۱۹۵	CAUL ↔ ROIR	۱
۰/۰۲۶	-۰/۲۱۵	CAUR ↔ ROIR	۲
۰/۰۱۶	-۰/۲۱۲	PUT.L ↔ ROIR	۳
۰/۰۱۶	-۰/۲۰۶	PAL.L ↔ ROIR	۴
۰/۰۴۵	-۰/۱۵۸	PAL.R ↔ ROIR	۵
۰/۰۱۲	-۰/۱۹۴	CAUL ↔ AMYG.R	۶
۰/۰۱۹	-۰/۱۶۳	CAUR ↔ AMYG.R	۷
۰/۰۲۶	-۰/۱۷۳	PUT.L ↔ AMYG.R	۸
۰/۰۱۲	-۰/۲۲۹	PUT.R ↔ AMYG.R	۹
۰/۰۴۰	-۰/۱۳۲	PAL.L ↔ AMYG.R	۱۰
۰/۰۱۹	-۰/۱۴۹	PUT.L ↔ CAUL	۱۱
۰/۰۴۰	-۰/۱۵۶	PAL.L ↔ CAUL	۱۲
۰/۰۱۲	-۰/۲۲۷	PAL.R ↔ CAUR	۱۳
۰/۰۴۵	-۰/۱۳۲	PAL.L ↔ PUT.L	۱۴
۰/۰۱۶	-۰/۲۰۷	PAL.R ↔ PUT.L	۱۵
۰/۰۱۲	-۰/۱۶۰	PAL.R ↔ PUT.R	۱۶

\* مقادیر تفاضل ارتباط عملکردی با محاسبه اختلاف برآورد پارامترهای مربوط به یال‌های هر گروه به صورت  $\beta_1 - \beta_2$  بدست می‌آیند. جزئیات بیشتر

$$Y = X\beta + \varepsilon + \psi \quad (2)$$

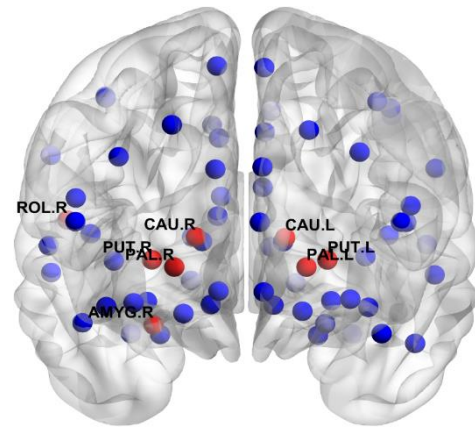
در این مدل بردار  $Y$  ضریب همبستگی بین نواحی مشخص شده در مدل ADHD است.  $X$  ماتریس طرح و بردار  $\beta$  مربوط به ارتباط عملکردی بین نواحی است. اولین عبارت  $\varepsilon$ ، تغییرات بین‌یالی‌ها و دومین عبارت  $\psi$ ، تغییرات بین فردی را کنترل می‌کند. در این روش پس از برآورد پارامترهای  $\beta$ ،  $\varepsilon$  و  $\psi$ ، از آماره آزمون زیر با روش جایگشتی برای بررسی ارتباط عملکردی دو به دوی نواحی بین گروه بیمار و سالم استفاده می‌شود.

$$(C(\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2))' (C(\text{var}(\hat{\beta}_1) + \text{var}(\hat{\beta}_2))C')^{-1} (C(\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)) \quad (3)$$

مقابله‌ی  $C$  ماتریس همانی است. بردارهای  $\hat{\beta}_1$  و  $\hat{\beta}_2$  برآورد ارتباط عملکردی بین نواحی هر یک از گروه‌ها را نشان می‌دهد. با توجه به تعداد زیاد مقایسه‌های چندگانه بین نواحی از روش FDR (false discovery rate) به منظور تعدیل  $p\text{-value}$  های مربوط به آماره آزمون (۳) استفاده می‌شود. FDR روشی است که برای کنترل تعداد موارد مثبت کاذب آزمون‌هایی با نتایج معنادار استفاده می‌شود [۱۸]. در مطالعه حاضر تعداد ۵۰۰۰ جایگشت برای بررسی نتایج در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار R نسخه ۴،۰،۵ و MATLAB R2019b برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

## نتایج

برای تعیین ارتباط عملکردی نواحی مرتبط با بیماری استئوآرتریت زانو از مدل ADHD استفاده شد. بر اساس نتایج این مدل از ۷۰ ناحیه که مورد بررسی قرار گرفت، خوشه‌ای متشکل از هشت ناحیه Rolandic operculum right، amygdala، right caudate nucleus، left caudate nucleus،



مربوط به اسامی کامل ناحیه ها در ضمیمه مقاله موجود است.

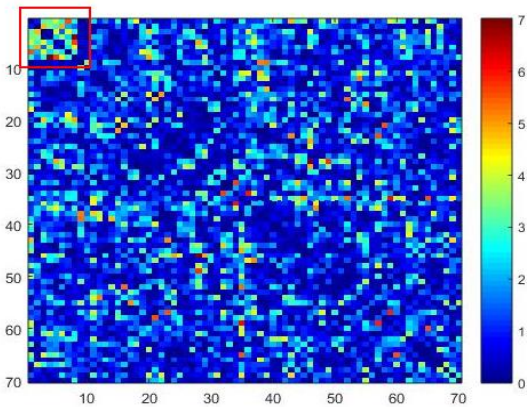
شکل ۱. تعیین خوشه ای از نواحی مرتبط با بیماری استثنائاً تریت زانو

شکل ۴. نتایج مقایسه ارتباط عملکردی دو به دو نواحی بین دو گروه بیماران مبتلا به استثنائاً تریت زانو و سالم با استفاده از مدل مؤلفه واریانس.

### بحث و نتیجه گیری

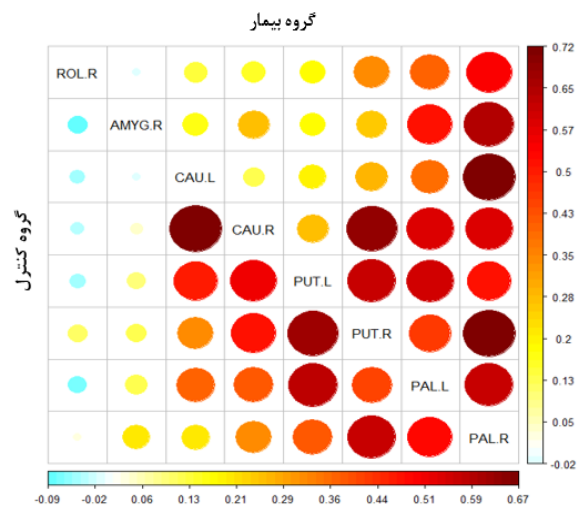
در مطالعه حاضر از دو مدل گراف ADSD و مؤلفه واریانس برای بررسی تغییرات الگوهای ارتباط مغزی ۳۶ بیمار مبتلا استثنائاً تریت زانو و ۱۲ فرد سالم استفاده شد. در مدل ADSD خوشه‌ای از نواحی مرتبط با بیماری بر اساس ساختارهای توپولوژیکی مغز به گونه‌ای تعیین می‌شود که از لحاظ زیستی قابل تفسیر باشد. نتایج این مدل نیز با حداقل میزان ممکن مثبت کاذب و منفی کاذب محاسبه می‌شوند. در نظر گرفتن این ویژگی‌ها می‌تواند به برآورد صحیحی از خوشه مورد نظر منجر شود. در مرحله بعد، از مدل مؤلفه واریانس برای مقایسه ارتباط عملکردی دو به دو نواحی موجود در خوشه بین دو گروه بیمار و سالم استفاده شد. این مدل نیز با در نظر گرفتن دو خصوصیت مهم داده‌های ارتباط عملکردی شامل خود هم‌بستگی زمانی و ناهمگنی بین فردی می‌تواند برآورد دقیقی از الگوهای هم‌بستگی را ارائه دهد.

بر اساس مدل ADSD مجموعه‌ای از نواحی rolandic left caudate nucleus, right amygdala, operculum left, right putamen, left putamen, right caudate nucleus و left pallidum و right pallidum به عنوان خوشه مرتبط با بیماری تعیین شد. این نواحی می‌توانند با فرآیندهای شناختی مانند حافظه، یادگیری و پردازش احساسات مرتبط باشند. بنابراین تغییرات عملکردی این نواحی در بیمارانی با درد مزمن می‌تواند اختلال در فرآیندهای شناختی و یا به عبارتی دیگر برانگیختن احساسات ناشی از تحمل درد را نشان دهد [۱۹-۲۳]. در این راستا چندین مطالعه تغییرات فعال‌سازی



دایره های قرمز رنگ) با استفاده از مدل ADSD.

شکل ۲. نمایی از مقادیر  $-\log(p\text{-value})$  حاصل از مقایسه ارتباط عملکردی ۷۰ ناحیه بین دو گروه بیمار و سالم.



شکل ۳. برآورد میزان ارتباط عملکردی بین نواحی به تفکیک دو گروه بیماران مبتلا به استثنائاً تریت زانو و افراد سالم با استفاده از مدل مؤلفه واریانس.

تغییرات عملکردی مغز بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو افزایش ارتباط عملکردی ناحیه‌های left precuneus gyrus و right supplementary motor را نسبت به گروه کنترل گزارش دادند [۳۰]. نتایج حاصل از مطالعه‌ای دیگر بر روی بیماران استئوآرتریت زانو نشان داد، میزان همبستگی منفی بین right insula با DMN افزایش یافته است [۳۱].

به طور کلی تشخیص تفاوت بین شبکه‌های ارتباطی افراد سالم و بیمار، اطلاعاتی در مورد مکانیسم عصبی مغز و نشانگرهای زیستی مربوط به بیماری مورد نظر فراهم می‌کند. این اطلاعات می‌تواند به تشخیص زودهنگام بیماری و در نتیجه شروع سریع درمان کمک کند. با توجه به این‌که مطالعات fMRI به تشخیص الگوهای ارتباطی مرتبط با فنوتیپ بیماری‌های همراه با درد مزمن می‌پردازند، استفاده از مدل‌های آماری مناسب به منظور برآوردی صحیح از الگوهای ارتباط عملکردی اهمیت ویژه‌ای دارد. این مطالعه با استفاده از دو مدل گراف پیشرفته به بررسی الگوهای ارتباطی مغز در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرداخته است. نتایج این مدل وابستگی‌های متفاوتی میان نواحی مغز بین گروه بیمار و افراد سالم نشان دادند که می‌تواند اثرات ناشی از درد مزمن بر عملکرد قشر مغز باشد

### تشکر و قدردانی

از تیم openneuro برای اشتراک گذاری داده‌های fMRI تشکر و قدردانی می‌گردد.

### مشارکت و نقش نویسندگان

حمید علوی‌مجد: طراحی مطالعه، مدیریت پروژه، فاطمه پورمظهری و سید محمد طباطبائی: جمع‌آوری و تحلیل داده، برنامه‌نویسی کد مدل. فاطمه پورمظهری: تفسیر نتایج و نگارش مقاله. حمید علوی‌مجد و نسرين برومندنيا: تفسیر نتایج، بررسی و ویرایش مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند.

### منابع

- [1] Heiden TL, Lloyd DG, Ackland TR. Knee joint kinematics, kinetics and muscle co-contraction in knee osteoarthritis patient gait. Clin Biomech 2009; 24: 833-841. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2009.08.005> PMID:19765867
- [2] Sim HS, Ang KX, How CH, Loh YJ. Management of knee osteoarthritis in primary care. Singapore Med J 2020; 61: 512-516. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020147> PMID:33225367 PMCID:PMC7930310
- [3] Taghizadeh Delkhouh C, Fatemy E, Ghorbani R. A comparative study on the effects of aerobic walking and

نواحی مغز مرتبط با درد را گزارش دادند. به طور مثال در این راستا Friebel و همکاران نشان دادند که اعمال محرک درد برای افراد سالم، فعال‌سازی بیش‌تری را در نواحی insula (anterior, posterior), Rolandic operculum و supplementary motor area و mid-cingulate cortex فعال‌سازی کم‌تری را در نواحی caudal-anterior insula و anterior cingulate cortex و supramarginal gyrus نسبت به شرایط درد مزمن نوروپاتی ایجاد می‌کند [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر ناحیه amygdala به عنوان یکی از نواحی فعال در محرک درد معرفی شد [۲۵]. Baliki و همکاران با انجام مطالعه fMRI بر روی بیماران مبتلا به کم‌درد مزمن و استئوآرتریت زانو نشان دادند که درد ناشی از کم‌با فعالیت قشر medial prefrontal و درد ناشی از استئوآرتریت زانو با فعالیت نواحی putamen و amygdala مرتبط است [۲۶]. Pauw و همکاران وجود تغییراتی در نواحی posterior cingulate, amygdala و pallidum را بر روی بیماران مبتلا به گردن درد مزمن نسبت به افراد سالم گزارش دادند [۲۷].

در مطالعه Ushio و همکاران تغییرات ارتباط عملکردی نواحی مغز مربوط به بیماران زن مبتلا به استئوآرتریت شدید زانو مورد بررسی قرار گرفت. افزایش ارتباط عملکردی بین قشر anterior insular با نواحی right orbitofrontal, subcallosal و bilateral frontal pole در بیماران نسبت به گروه کنترل گزارش شد [۱۱]. از جمله دلایل تفاوت این نتایج با مطالعه حاضر می‌توان به در نظر گرفتن نواحی مختلف مغز و نوع مدل آماری اشاره کرد. در مطالعه مذکور فقط ارتباط عملکردی قشر anterior insula با سایر نواحی مغزی با استفاده از آزمون‌های ساده همبستگی مورد بررسی قرار گرفت. اما در مطالعه حاضر، مقایسه ارتباط عملکردی دو به دوی تمام نواحی مغزی با استفاده مدل‌های پیشرفته مبتنی بر گراف بر اساس خصوصیات داده‌ها انجام شد.

بر اساس مدل مؤلفه واریانس، ارتباط عملکردی ۱۶ زوج ناحیه بین دو گروه بیمار و سالم تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشتند که تغییرات عملکردی این نواحی می‌تواند به دلیل درد ناشی از بیماری باشد. در این راستا Ruffle و همکاران تغییرات ارتباط عملکردی thalamus-amygdala, pallidum-nucleus, accumbens و insula-pallidum را بر روی بیماران مبتلا به درد احشایی نشان دادند [۲۸]. Balenzuela و همکاران نشان دادند میزان همبستگی بین نواحی rolandic operculum و supplementary motor و precentral در گروه بیماران مبتلا به کم‌درد مزمن نسبت به افراد سالم متفاوت است [۲۹]. Lan و همکاران با بررسی

- testing. *J Royal Stat Soc (Methodological)* 1995; 57: 289-300.  
<https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- [19] Eli SW, Helie S, Hutchinson S, Costa A, Villalba E. Contributions of the putamen to cognitive function. *Horizons Neurosci Res* 2011; 29-52.
- [20] Iwabuchi SJ, Krishnadas R, Li C, Auer DP, Radua J, Palaniyappan L. Localized connectivity in depression: a meta-analysis of resting state functional imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 51: 77-86.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.006>  
 PMid:25597656
- [21] Graff-Radford J, Williams L, Jones DT, Benarroch EE. Caudate nucleus as a component of networks controlling behavior. *Neurology* 2017; 89: 2192-2197.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004680>  
 PMid:29070661 PMCid:PMC5696645
- [22] Höistad M, Barbas H. Sequence of information processing for emotions through pathways linking temporal and insular cortices with the amygdala. *Neuroimage* 2008; 40: 1016-1033.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.043>  
 PMid:18261932 PMCid:PMC2680198
- [23] Mwansisya TE, Wang Z, Tao H, Zhang H, Hu A, Guo S, et al. The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 150: 144-150.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.018>  
 PMid:23920057
- [24] Friebe U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 2011; 58: 1070-1080.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.022>  
 PMid:21798355 PMCid:PMC8018239
- [25] Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 478-87.  
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.010>  
 PMid:16019203
- [26] Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, Harden N, Schnitzer TJ, Apkarian AV. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Mol Pain* 2008; 4: 1744-8069.  
<https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-47>  
 PMid:18950528 PMCid:PMC2584040
- [27] De Pauw R, Aerts H, Siugzdaitė R, Meeus M, Coppieters I, Caeyenberghs K, et al. Hub disruption in patients with chronic neck pain: a graph analytical approach. *Pain* 2020; 161: 729-741.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001762>  
 PMid:31764388
- [28] Ruffie JK, Coen SJ, Giampietro V, Williams SCR, Aziz Q, Farmer AD. Preliminary report: parasympathetic tone links to functional brain networks during the anticipation and experience of visceral pain. *Sci Rep* 2018; 8: 1-12.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31522-2>  
 PMid:30194351 PMCid:PMC6128833
- [29] Balenzuela P, Chernomorez A, Fraiman D, Cifre I, Sitges C, Montoya P, et al. Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Front Neuroinform* 2010; 4: 116.  
<https://doi.org/10.3389/fninf.2010.00116>  
 PMid:21206760 PMCid:PMC3013486
- [30] Lan F, Lin G, Cao G, Li Z, Ma D, Liu F, et al. Altered Intrinsic Brain Activity and Functional Connectivity Before and After Knee Arthroplasty in the Elderly: A Resting-State fMRI Study. *Front Neurol* 2020; 11: 1087.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.556028>  
 PMid:33133006 PMCid:PMC7550714
- [31] Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D, Auer DP. Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. *Pain* 2018; 159: 929.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001209>  
 PMid:29557928 PMCid:PMC5916486
- strength training programs on balance in patients with knee osteoarthritis. *Koomesh* 2022 10; 24: 147-154. (Persian).
- [4] Bosomworth NJ. Exercise and knee osteoarthritis: benefit or hazard? *Can Fam Physician* 2009; 55: 871-878.
- [5] Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care Clin Off Pract* 2013; 40: 821-836 .  
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.08.003>  
 PMid:24209720
- [6] Richmond J, Hunter D, Irrgang J, Jones MH, Levy B, Marx R, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 591-600.  
<https://doi.org/10.5435/00124635-200909000-00006>  
 PMid:19726743 PMCid:PMC3170838
- [7] Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 152-162.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>  
 PMid:20305774
- [8] Valizadeh N, Khodakarim S, Tabatabaei SM, Saffar A, Akbarzadeh Baghban A. Application of modified balanced iterative reducing and clustering using hierarchies algorithm in parceling of brain performance using fMRI data. *Koomesh* 2020; 22: 644-649. (Persian).  
<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.4.644>
- [9] Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D, Chialvo DR. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 2010; 485: 26-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.08.053>  
 PMid:20800649 PMCid:PMC2954131
- [10] Selvarajah D, Awadh M, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. Alterations in somatomotor network functional connectivity in painful diabetic neuropathy—a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Am Diabetes Assoc* 2018; 67: 61.  
<https://doi.org/10.2337/db18-61-OR>
- [11] Ushio K, Nakanishi K, Mikami Y, Yoshino A, Takamura M, Hirata K, et al. Altered resting-state connectivity with pain-related expectation regions in female patients with severe knee osteoarthritis. *J Pain Res* 2020; 13: 3227-3234.
- [12] Xia Y, Li L. Matrix graph hypothesis testing and application in brain connectivity alternation detection. *Stat Sin* 2019; 29: 303-328.  
<https://doi.org/10.5705/ss.202017.0023>  
 PMid:29386856 PMCid:PMC5788049
- [13] Simpson SL, Moussa MN, Laurienti PJ. An exponential random graph modeling approach to creating group-based representative whole-brain connectivity networks. *Neuroimage* 2012; 60: 1117-1126.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.071>  
 PMid:22281670 PMCid:PMC3303958
- [14] Chen S, Kang J, Xing Y, Wang G. A parsimonious statistical method to detect groupwise differentially expressed functional connectivity networks. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 5196-5206.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23007>  
 PMid:26416398 PMCid:PMC4849893
- [15] Wu Q, Huang X, Culbreth AJ, Waltz JA, Hong LE, Chen S. Extracting brain disease-related connectome subgraphs by adaptive dense subgraph discovery. *Biometrics* 2021; 1-13  
<https://doi.org/10.1101/2020.10.07.330027>
- [16] Fiecas M, Cribben I, Bahktiar R, Cummine J. A variance components model for statistical inference on functional connectivity networks. *Neuroimage* 2017; 149: 256-266.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.051>  
 PMid:28130192
- [17] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15: 273-289.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>  
 PMid:11771995
- [18] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple

# Investigating the functional communication network in patients with knee osteoarthritis using graph-based statistical models

Fatemeh Pourmotahari (Ph.D)<sup>1</sup>, Nasrin Borumandnia (Ph.D)<sup>2</sup>, Seyyed Mohammad Tabatabaei (Ph.D)<sup>3,4</sup>, Hamid Alavimajd (Ph.D)<sup>\*5</sup>

1- Dept. of Community Medicine, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran

2 - Urology and Nephrology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Dept. of Medical Informatics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Clinical Research Development Unit, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5 - Dept. of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21 22707347 alavimajd@sbmu.ac.ir

Received: 16 Apr 2022 ; Accepted: 30 Nov 2022

**Introduction:** Osteoarthritis of the knee is the most prevalent type of arthritis that causes persistent pain and reduces the quality of life. However, no treatment alleviates symptoms or stops the disease from progressing. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies can provide information on neural mechanisms of pain by assessing correlation patterns among the different regions of the brain. This study aimed to determine brain connectivity patterns in patients with knee osteoarthritis compared to healthy individuals using advanced statistical models.

**Materials and Methods:** The data of this study were downloaded from <https://openneuro.org/>. These data included fMRI imaging of 36 knee osteoarthritis patients with a range age between 45-70 years old and 12 healthy individuals with a range age between 48-78 years old. Graph-based models were used to examine the brain functional alterations in knee osteoarthritis patients.

**Results:** The results showed a disease-related cluster of eight regions in the brain, including the right Rolandic operculum, right amygdala, left caudate nucleus, left putamen, right putamen, left pallidum, and right pallidum. According to correlation comparisons in the cluster, the connectivity of 18 pair regions revealed a significant difference between the two groups. In comparison to the other regions, the right Rolandic and right amygdala had more communication.

**Conclusion:** Interestingly, in patients with knee osteoarthritis, the effect of chronic pain can cause functional alterations in the brain.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, Chronic pain, Functional magnetic resonance imaging, Functional connectivity