

Diagnosis of Alzheimer's disease with convolutional neural network from magnetic resonance imaging

Elias Mazrooei Rad^{1*} , Sayyed Majid Mazinani², Hadi Akbari¹

1. Biomedical Engineering Department, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran
2. Electrical Engineering Department, Imam Reza International University, Mashhad, Iran

Abstract

Received: 30 Sep. 2023

Revised: 11 Mar. 2024

Accepted: 11 Mar. 2024

Keywords

Alzheimer's disease
MRI images
Medial temporal lobe atrophy
Asymmetry
Recursive neural network

Corresponding author

Elias Mazrooei Rad, Biomedical Engineering Department, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran

Email: Elias_mazrooei@yahoo.com



 doi.org/10.30514/icss.25.4.140

Introduction: The current study presents a new method for diagnosing Alzheimer's disease based on the characteristics of Magnetic Resonance Imaging (MRI) images. MRI images are taken with a minimum of 3 Tesla and a thickness of 3 mm to determine aging plaques and spiral coils.

Methods: The characteristics of MRI images, such as the Medial temporal lobe atrophy (MTA), white matter volume, gray matter volume, cerebrospinal fluid, and asymmetry, are determined. The subjects were divided into three groups: healthy people, mild, and severe patients. The asymmetry and the mean rate of temporal lobe atrophy increase with the progression of Alzheimer's disease because the amount of damage to the temporal lobe in MRI images of Alzheimer's disease has increased.

Results: The accuracy of Elman's recurrent neural results with the features extracted from the MRI images is compared with the accuracy of the convolutional neural network results. The accuracy of the results by combining the features in healthy individuals was 82.5%. It is 86.5% in mild Alzheimer's patients and 94.5% in severe Alzheimer's patients.

Conclusion: The highest accuracy of progeny in the group of severe Alzheimer's patients and the most appropriate feature among the features of MRI images is the degree of Medial temporal lobe atrophy. The use of convolutional neural networks shows that the accuracy of the results is 98% in the healthy group, 97.7% in the mild group, and 97.5% in the severe patient group. These results show that the performance of the convolutional neural network in comparison with the Elman has higher accuracy results.

Citation: Mazrooei Rad E, Mazinani SM, Akbari H. Diagnosis of Alzheimer's disease with convolutional neural network from magnetic resonance imaging. *Advances in Cognitive Sciences*. 2024;25(4):140-155.

Extended Abstract

Introduction

Alzheimer's disease is a progressive disease of the mental powers commonly seen in the elderly. Significant symptoms of this disease are memory loss, judgment, and essential behavioral changes in the person. The disease

results in the loss of synapses of neurons in some areas of the brain, the necrosis of brain cells in different areas of the nervous system, the formation of spherical protein structures called aging plaques outside neurons in some

areas of the brain, and fibrous protein structures called coils. The helix is identified in the cell body of neurons (1). The prevalence of Alzheimer's disease is on the rise. The expenses associated with treating, caring for, and nursing individuals with this condition are substantial and challenging (2). This study's main purpose and motivation was to design and present a method for diagnosing Alzheimer's disease. Medical image processing plays a crucial role in identifying severe Alzheimer's disease, as it enables the determination of disease presence and the assessment of similarity between medical images. Additionally, it allows for examining the rate at which the disease progresses.

If this disease is not identified in time, new and up-to-date treatment methods will not work. The solution is to accurately identify the mechanism of this disease and its effect on medical images, which is a challenging task due to the dynamic nature of the brain and the complex nature of this disease.

Methods

This study recruited forty volunteers to record medical images in healthy, mild, and severe groups. The number of people in the healthy group is 19, in the mild group is 11, and in the severe group is ten. Furthermore, 128 image slides were prepared for each candidate. In preparing the images, the MRI machine should have at least 3 Tesla, and the thickness of the slices is 3 mm. The number of slices is 128 in order to see acceptable images to examine the lesions of aging coils and spiral plaques (11). The database of the Tehran Imaging Center has been prepared. The appropriate image segmentation, mask filter to remove noise and sharp filter to detect the edge in the image was used (12). All the data was fed to an augmentation layer before feeding into the neural network. Only the zooming and flipping were selected for augmentation.

Although CT scans are still used regularly for diagnostic

evaluation and to study the relationship between the brain and the subject's behavior, they are mostly used when MRI is prohibited because MRI is now the method of choice for evaluating patients. In patients diagnosed with Alzheimer's disease, it is evident that the inner part of the temporal lobe undergoes atrophy, which is associated with nerve lesions (13). In most Alzheimer's patients, atrophy of the inner part of the temporal lobe is detected in patients compared with healthy individuals up to several years before the onset of clinical signs of cognitive impairment. In patients with Alzheimer's, hippocampal atrophy occurs with a reduction of 10 to 50% and parahippocampus with up to 40% compared to healthy individuals. Clinically, a reduction in hippocampal volume of up to 25% causes mild Alzheimer's disease. In Alzheimer's disease, atrophy of the internal temporal lobe and parietal lobe is seen (14). Due to the large number of conditions that can lead to the degeneration of higher structures of the brain, atrophy of the cerebral cortex is one of the most studied types. These causes include a wide range of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, whose primary effect is the destruction of nerve cells and the consequent loss of brain mass (15). The task is run using the Psychtoolbox in MATLAB, and behavioral analysis takes place within MATLAB. Statistical tests are carried out using JASP, and the GDDM model is executed through the PyDDM, a drift-diffusion modeling framework for Python.

Results

The Elman neural network is used by features extracted from MRI images such as cerebrospinal fluid, white and gray matter volume, atrophy, and asymmetry. As the network architecture was not complex, the input data after augmentation was enough for training the network. The results were the most accurate when these combined features were used as inputs for the neural network. The

actual positive rate of the results by spinal cord fluid in healthy individuals was 79.9% in mild Alzheimer's patients, 83.2%, and in severe Alzheimer's patients, 91%. The true positive rate of the results by the volume of gray matter in healthy individuals was 81.8% in mild Alzheimer's patients, 84.9%, and in severe Alzheimer's patients, 92%. The actual positive rate of the results by white matter volume characteristic in healthy individuals was 82% in mild Alzheimer's patients 86.2% and in severe Alzheimer's patients 93%. The results' actual positive rate by the temporal lobe atrophy characteristic in healthy individuals was 83.3% in mild Alzheimer's patients, 87.8%, and in severe Alzheimer's patients, 94.1%. The valid positive rate of the results by asymmetry characteristic in

healthy individuals was 80.9% in mild Alzheimer's patients, 85%, and in severe Alzheimer's patients, 89.6%. Finally, the valid positive rate of the results by combining the features in healthy individuals was 82.5% in mild Alzheimer's patients, 86.5%, and in severe Alzheimer's patients, 94.5%. The highest accuracy of progeny in the group of severe Alzheimer's patients and the most appropriate feature among the features of MRI images was the degree of medial temporal lobe atrophy. The highest accuracy of prognostication in the group of patients with severe Alzheimer's and the most suitable feature among the features of MRI images was the amount of atrophy of the medial temporal lobe. Figure 2 shows the accuracy of the neural network results for three groups.

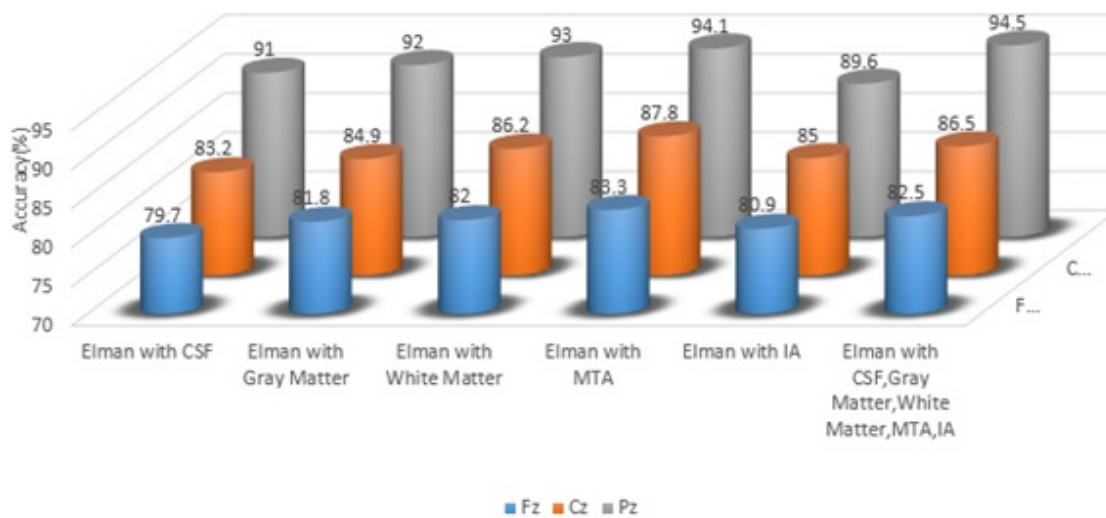


Figure 2. Accuracy of Elman neural network results by MRI image feature

Conclusion

Initially, mask and sharp filters were used to extract the high and low-frequency components of noise in order to extract the appropriate feature and accuracy of the classifier performance. The thickness of the slices in this study in MRI images is considered 4 mm, and the thickness between 0.8 and 4 mm is used to diagnose mild Alzheimer's disease. On the other hand, the MRI device in this

study was 3 Tesla. At least 1.5 to 3 Tesla devices should be used to observe the lesions of aging coils and spiral plaques and to diagnose Alzheimer's disease. Based on choroidal dislocation, temporal width, and hippocampal height in MRI images, the mean of temporal lobe atrophy in individuals is classified from zero, meaning a healthy condition, to grade 4 with severe cognitive deficits. Us-

ing MRI images to diagnose severe Alzheimer's disease can be an effective way. The selection of appropriate features in these images, such as temporomandibular atrophy, white matter volume, gray matter volume, cerebrospinal fluid, and asymmetry, is appropriate to distinguish healthy individuals from mild and severe. By combining the appropriate features, the precision of neural network outcomes is enhanced. As Alzheimer's disease advances to severe stages, these features become more distinguishable in comparison to the healthy group and individuals with mild symptoms. This is because, in the initial phases of Alzheimer's disease, there are minimal atrophy and asymmetry alterations, with no significant variations in white and gray matter volume, as well as cerebrospinal fluid.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All the subjects received information about the research. They were assured that all information would remain confidential and only be used for research purposes. Furthermore, the patients were assured that if they did not want to participate in the research, it would not lead to the termination of medical services in that center. In order to respect privacy, the details of the subjects were not recorded. Informed consent was obtained from the

participants prior to conducting the research, and the researchers observed ethical considerations during the study. Notably, this research has an ethics code with the IR.IMAMREZA.REC.1402.009 at the Imam Reza International University.

Authors' contributions

All authors contributed to the study's conception and design. Elias Mazrooei Rad, Sayyed Majid Mazinani, and Hadi Akbari performed material preparation, data collection, and analysis. Elias Mazrooei Rad wrote the first draft of the manuscript, and all authors commented on previous versions. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

No financial assistance has been received from any organization.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to Kavian Ghandehari for her cooperation with the patients in registering the signal.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

تشخیص بیماری آلزایمر با شبکه عصبی کانولوشنی از تصاویر برداری تشدید مغناطیسی

الیاس مزروعی راد^{۱*} (ID)، سید مجید مزینانی^۲، هادی اکبری^۱

۱. استادیار گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران
 ۲. دانشیار گروه مهندسی برق، دانشگاه بین‌المللی امام رضا (ع)، مشهد، ایران

چکیده

مقدمه: این مقاله روشی جدید برای تشخیص بیماری آلزایمر بر اساس ویژگی‌های تصاویر تصویبر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) ارائه می‌کند. تصاویر MRI با حداقل ۳ تسلا و ضخامت ۳ میلی‌متر برای تعیین پلاک‌های پیری و کلاف‌های ماریچی ثبت می‌شود.

روش کار: ویژگی‌های تصاویر MRI مانند آتروفی لوب گیجگاهی میانی، حجم ماده سفید، حجم ماده خاکستری، مایع مغزی نخاعی و عدم تقارن تعیین می‌شود. افراد به سه گروه افراد سالم، بیماران خفیف و شدید تقسیم شدند. عدم تقارن میانگین آتروفی لوب گیجگاهی با پیشرفت بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد، زیرا میزان آسیب به لوب گیجگاهی در تصاویر MRI بیماری آلزایمر افزایش یافته است.

یافته‌ها: صحت نتایج شبکه عصبی Elman با ویژگی‌های استخراج شده از تصاویر MRI با صحت نتایج شبکه عصبی کانولوشنی مقایسه می‌شود. صحت نتایج با ترکیب ویژگی‌ها در افراد سالم ۸۲/۵ درصد بود. در بیماران آلزایمر خفیف ۸۶/۵ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۴/۵ درصد است.

نتیجه‌گیری: بالاترین صحت نتایج در گروه بیماران مبتلا به آلزایمر شدید و مناسب‌ترین ویژگی در بین ویژگی‌های تصاویر MRI، میزان آتروفی لوب گیجگاهی داخلی است. استفاده از شبکه عصبی کانولوشنی نشان می‌دهد که صحت نتایج در گروه سالم ۹۸ درصد، در گروه خفیف ۹۷/۷ درصد و در گروه بیماران شدید ۹۷/۵ درصد است. این نتایج نشان می‌دهد که عملکرد شبکه عصبی کانولوشنی در مقایسه با شبکه عصبی Elman دارای صحت نتایج بیشتری است.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۸

اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۱۲/۲۱

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۱

واژه‌های کلیدی

بیماری آلزایمر

تصویبر برداری تشدید مغناطیسی

آتروفی لوب گیجگاهی داخلی

عدم تقارن

شبکه عصبی بازگشتی

نویسنده مسئول

الیاس مزروعی راد، استادیار گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران

ایمیل: Elias_mazrooei@yahoo.com



doi.org/10.30514/ics.25.4.140

مقدمه

می‌شود. ساختارهای پروتئینی به نام کلاف ماریچی در بدنه سلولی نوروها شناسایی می‌شود (۱). ابتلا به بیماری آلزایمر در حال افزایش است. هزینه‌های درمان و همچنین مراقبت و پرستاری این بیماران بسیار بالا و دشوار است (۲). هدف و انگیزه اصلی این مقاله طراحی و ارائه روشی برای تشخیص بیماری آلزایمر می‌باشد. با کمک پردازش تصاویر پزشکی، بیماری آلزایمر شدید تشخیص و شباهت ویژگی‌ها با

بیماری آلزایمر یک بیماری پیش‌رونده عصبی است که معمولاً در افراد مسن دیده می‌شود. علائم بارز این بیماری از دست دادن حافظه، قضاوت و تغییرات مهم رفتاری در فرد است. این بیماری منجر به از بین رفتن سیناپس‌های نوروها در برخی از نواحی مغز، نکرور شدن سلول‌های مغز در نواحی مختلف سیستم عصبی، تشکیل ساختارهای پروتئینی کروی به نام پلاک‌های پیری خارج از نوروها در برخی از نواحی مغز

این روش‌ها نسبت به سایر روش‌های طبقه‌بندی‌کننده، همچون تفکیک‌کننده خطی و ماشین بردار پشتیبان بیشتر است (۱۰). مزیت عمده روش پیشنهادی، سادگی و در عین حال عملکرد خوب آن است که می‌توان از آن در دستگاه‌های دستیار محاسباتی در مراکز درمانی استفاده کرد. یک مدل ساده می‌تواند به دو روش موثر باشد، اول نیاز به مجموعه داده‌های بزرگ را کاهش دهد، دوم در حالی که به اندازه کافی سریع عمل می‌کند، معیارهای عملکرد موثری در مقایسه با سایر رویکردها قابل قبول داشته باشد.

روش کار

در این مطالعه از ۴۰ داوطلب برای ثبت تصاویر پزشکی در گروه‌های سالم، خفیف و شدید استفاده شده است. تعداد افراد در گروه سالم ۱۹ نفر، در گروه خفیف ۱۱ نفر و در گروه شدید ۱۰ نفر بود، همچنین از هر داوطلب ۱۲۸ اسلاید تصویر تهیه شد. در تهیه تصاویر، دستگاه MRI باید حداقل ۳ تسلا و ضخامت برش‌ها ۳ میلی‌متر و تعداد برش‌ها ۱۲۸ عدد باشد تا بتوان تصاویر قابل قبولی برای بررسی ضایعات کلاف‌های پیری و پلاک‌های ماریچی مشاهده کرد (۱۱). بانک اطلاعاتی از مرکز تصویربرداری تهران تهیه شده است. از تقسیم‌بندی مناسب تصویر، فیلتر ماسک برای حذف نویز و فیلتر شارپ برای تشخیص لبه در تصویر استفاده شده است (۱۲). تمام داده‌ها قبل از استفاده در شبکه عصبی به یک لایه تقویت‌کننده وارد می‌شود. اگرچه سی‌تی‌اسکن هنوز به طور منظم برای ارزیابی تشخیصی و مطالعه رابطه بین مغز و رفتار سوژه مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما بیشتر در مواقعی که MRI قابل استفاده نمی‌باشد. زیرا MRI روشی انتخابی برای ارزیابی بیماران است. در بیماران با تشخیص بالینی آلزایمر، آتروفی قسمت داخلی حلقه گیجگاهی مشهود است (۱۳). در اکثر بیماران آلزایمری، آتروفی قسمت داخلی لوب گیجگاهی در بیماران در مقایسه با افراد سالم تا چندین سال قبل از شروع علائم بالینی و اختلال ساختی تشخیص داده می‌شود. در بیماران مبتلا به آلزایمر، آتروفی هیپوکامپ با کاهش ۱۰ تا ۵۰ درصدی و پاراهیپوکامپ تا ۴۰ درصد نسبت به افراد سالم رخ می‌دهد. از نظر بالینی، کاهش حجم هیپوکامپ تا ۲۵ درصد باعث بیماری خفیف آلزایمر می‌شود. در بیماری آلزایمر، آتروفی لوب گیجگاهی داخلی و لوب جداری دیده می‌شود (۱۴).

با توجه به تعداد زیاد شرایطی که می‌تواند منجر به انحطاط ساختارهای بالاتر مغز شود، آتروفی قشر مغز یکی موارد مطالعه است. این علل شامل طیف گسترده‌ای از بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر است که اثر اصلی آن تخریب سلول‌های عصبی و در

تصاویر پزشکی مشخص شده و میزان پیشرفت بیماری بررسی می‌شود. اگر این بیماری به موقع شناسایی نشود، روش‌های درمانی جدید و به روز موثر نمی‌باشد. راه‌حل، شناسایی دقیق مکانیسم این بیماری و تاثیر آن بر تصاویر پزشکی است. به دلیل ماهیت پویا و پیچیده مغز، تشخیص این بیماری کار بسیار دشواری است. در نتیجه باید بهترین و موثرترین شاخص برای شناسایی آلزایمر خفیف و نحوه ارتباط این شاخص با ویژگی‌های تصاویر مغزی تعیین شود (۳). استخراج ویژگی‌های مناسب و تصمیم‌گیری برای طبقه‌بندی در این زمینه از جمله مواردی است که باید مورد توجه قرار گیرد. روش‌های مختلفی برای شناسایی این بیماری وجود دارد که بررسی دو موضوع در این روش‌ها حائز اهمیت است. هزینه بالای این روش‌ها در کنار عدم دقت قابل قبول از نکات مورد توجه است، بنابراین شناسایی یک روش کم هزینه با دقت مناسب ضروری به نظر می‌رسد (۴). همچنین انتخاب مناسب و ترکیب موثر ویژگی‌ها می‌تواند در تشخیص دقیق این بیماری کمک شایانی کند (۵). نکته مهم در این بیماری تشخیص زودهنگام است تا در این راستا پزشک معالج برای عدم پیشرفت بیماری، روند درمان را با دقت بیشتری آغاز کرده و درمان را سریع‌تر انجام دهد. ویژگی‌های مختلفی از تصاویر تصویربرداری تشدید مغناطیسی (Magnetic resonance (MRI) imaging) برای تشخیص بیماری آلزایمر استخراج می‌شود. قبل از پردازش مناسب، لازم است از فیلترهای ماسک و شارپ برای حذف نویز و تشخیص لبه در تصویر استفاده کنید. دقت نتایج تا حدی به کارایی فیلترها بستگی دارد (۶). معمولاً ویژگی‌های عدم تقارن، آتروفی لوب گیجگاهی، حجم ماده سفید و خاکستری و مایع مغزی نخاعی از ویژگی‌های مهم و مؤثر برای تشخیص بیماری آلزایمر هستند (۷). در سال‌های اخیر، پژوهشگران از تکنیک‌ها و توسعه مدل‌های یادگیری عمیق برای استخراج ویژگی‌ها از سیگنال‌ها و تصاویر پزشکی استفاده کرده‌اند (۸). این روش‌ها معمولاً برای طبقه‌بندی دو گروه و تعیین فرد مبتلا به آلزایمر، استفاده می‌شود. در روش یادگیری عمیق از (Convolutional neural network (CNN)) به دلیل توانایی، دقت بالا و طبقه‌بندی تصاویر پزشکی استفاده می‌شود. با این حال، مهم‌ترین مزیت CNN در مقایسه با سایر تکنیک‌های یادگیری ماشین، این است که نیازی به استخراج ویژگی ندارد، زیرا CNN قادرند ویژگی‌های موثر را به طور خودکار استخراج کرده و سپس آنها را دسته‌بندی کنند (۹). تشخیص پزشکی مبتنی بر هوش مصنوعی یک رویکرد جدید در حوزه پزشکی است، استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشینی برای تشخیص بیماری آلزایمر و تمایز این بیماری با زوال عقل توسط طبقه‌بندی‌کننده‌هایی مانند شبکه عصبی استفاده می‌شود. عملکرد

قرار دارند اعمال می‌کند. این ساختارها به نواحی بزرگ مختلفی تقسیم می‌شوند که لوب‌های مغز را تشکیل می‌دهند (۱۶، ۱۷). هر گونه آسیب یا آتروفی در این ناحیه معمولاً باعث علائم آشکار بیماری‌های عصبی می‌شود، زیرا همه آنها به حافظه و فرآیندهای ذهنی مربوط می‌شوند. **جدول ۱** میانگین آتروفی و میانگین عدم تقارن را بین گروه سالم، بیمار خفیف و بیمار شدید نشان می‌دهد. روش تعیین و محاسبه آتروفی در عبارت زیر نشان داده شده است:

- A: منطقه لوپ گیجگاهی داخلی
B: منطقه هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ
C: بطن جانبی یک طرفه

$$MTA_i = (A - B) \times 10 / C$$

رابطه (۱)

dMTA مربوط به نیمکره راست و IMTA مربوط به نیمکره چپ می‌باشد.

نتیجه از دست دادن توده مغزی است (۱۵). عملکردهای شناختی فرآیندهایی در مغز هستند که به ما امکان می‌دهند اطلاعاتی را که از محیط به ما می‌رسند، دریافت، انتخاب، جمع‌آوری، ذخیره، تغییر شکل داده و جزئی‌تر شود. با توجه به این که تخریب سلول‌های عصبی شامل یک سری تغییرات در این عملکردها می‌شود، علائم اصلی این موارد عبارتند از: مشکلات در فرآیندهای حافظه، سردرگمی زبان، تغییر در روند توجه و تمرکز، مشکلات عملکرد اجرایی. هنگامی که آسیب عصبی بر لوب پیشانی تأثیر می‌گذارد، می‌تواند باعث اختلالات رفتاری و شخصیتی شود. آتروفی قشر مغز شامل تخریب سلول‌های عصبی در قشر مغز است. بنابراین تأثیرات خود را بر تمام ساختارهایی که در آنها

وقتی MTA_i محاسبه می‌شود دو مقدار تعیین می‌شود که هر یک مربوط به یک نیمکره است. رابطه شاخص عدم تقارن مطابق شکل زیر است:

$$IA = \frac{(IMTA_i - dMTA_i)}{(IMTA_i + dMTA_i)} \times 100$$

رابطه (۲)

جدول ۱. میانگین میزان آتروفی و میانگین عدم تقارن در گروه سالم، بیماران خفیف و بیماران شدید

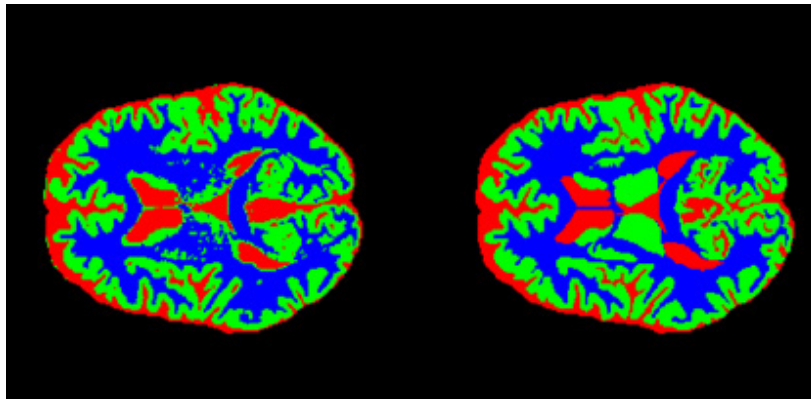
گروه	میانگین عدم تقارن	میانگین آتروفی
سالم	۱/۷	۲/۳
بیمار خفیف	۲/۵	۴/۵
بیمار شدید	۳/۳	۵/۷

(۱۹). ماده خاکستری جزء اصلی سیستم عصبی مرکزی است که از بدنه سلولی نورون‌ها، نوروفیل‌ها (دندریت‌ها و آکسون‌های میلین‌دار و غیرمیلین‌دار)، سلول‌های گلیا (استروگلیا و الیگودندروسیت‌ها) و مویرگ‌های خونی تشکیل شده است. ماده خاکستری بر خلاف ماده سفید که عمدتاً حاوی مسیرهای آکسون میلین‌دار است، دارای اجسام سلول عصبی است. تفاوت رنگ، عمدتاً به دلیل سفیدی میلین است. در بافت زنده، ماده خاکستری در واقع یک رنگ خاکستری مایل به قهوه‌ای است که از مویرگ‌های خون و بدن سلول‌های عصبی منشأ می‌گیرد (۲۰). بیشتر ماده سفید از آکسون‌های میلین‌دار تشکیل شده و جزئی از سیستم عصبی مرکزی است و چون میلین از بافت چربی تشکیل شده است، سفید مایل به صورتی است (۲۱). ماده سفید از استوانه‌هایی از

مایع مغزی نخاعی مایعی است که بین دو نیمکره مغز در گردش و همچنین در اطراف مغز و نخاع جریان دارد. همان‌طور که این مایع در اطراف مغز و نخاع گردش می‌کند، منابع مورد نیاز خون و ضایعات سلولی را جمع‌آوری می‌کند. مایع مغزی نخاعی در بطن‌های مغز تولید می‌شود و مایعی شفاف و بی‌رنگ است (۱۸). این مایع معمولاً بین ۵ یا ۶ ساعت به طور کامل جایگزین می‌شود و مایع مغزی نخاعی قبلی از بدن خارج می‌شود. این مایع شباهت زیادی به پلاسما خون دارد و چسبندگی آن مانند آب است اما در مقایسه با پلاسما خون تقریباً بدون پروتئین بوده و دارای مقداری الکتروود است. طناب نخاعی وظایف زیادی دارد که مهمترین آنها محافظت از مغز و نخاع است. اولین و مهمترین عملکرد مایع مغزی نخاعی محافظت از مغز و نخاع است

ماده سفید به دلیل وجود ماده چرب (میلین) که حاوی رشته‌های عصبی (آکسون) است، سفید است. این میلین تقریباً در تمام رشته‌های عصبی بلند وجود دارد و به عنوان یک عایق الکتریکی عمل می‌کند. این مهم است زیرا اجازه می‌دهد پیام‌ها به سرعت از یک مکان به مکان دیگر منتقل شوند. در شکل ۱ نمونه‌ای از یکی از این اسلایدها را نشان می‌دهد که در آن حجم ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی نخاعی تعیین شده است.

سلول‌های عصبی میلین‌دار (یا آکسون‌ها) تشکیل شده است که نواحی مختلف ماده خاکستری (محل اجسام سلول‌های عصبی) را در مغز به هم متصل می‌کنند و پیام‌های عصبی را بین نورون‌ها منتقل می‌کنند. ماده سفید بافتی است که از طریق آن پیام‌ها بین قسمت‌های مختلف ماده خاکستری در سیستم عصبی مغز منتقل می‌شود. مشابه یک شبکه رایانه‌ای، ماده خاکستری را می‌توان به عنوان رایانه در نظر گرفت، در حالی که ماده سفید نشان دهنده کابل‌های شبکه متصل به رایانه است.



شکل ۱. تعیین مایع مغزی نخاعی، حجم ماده سفید و حجم ماده خاکستری در تصویر MRI بیمار آلزایمری، محدوده آبی حجم ماده سفید، محدوده قرمز حجم مایع مغزی نخاعی، محدوده سبز حجم ماده خاکستری

داوطلبان در پژوهش

استفاده قرار می‌گیرد. نکته مهم این است که اگر از آزمون T چندگانه استفاده کنیم، با تعداد تست‌ها، میزان خطا را به صورت تصاعدی افزایش خواهیم داد (۲۲). برای به کارگیری این تحلیل، باید چند فرضیه را در نظر گرفت: (۱) توزیع جامعه آماری نرمال باشد، (۲) نمونه‌ها (ویژگی‌ها) در جامعه آماری مستقل از یکدیگر باشند، (۳) تفاوت نمونه در یک جامعه آماری به یک صورت طبقه‌بندی شود. تحلیل واریانس شامل آنالیز واریانس یک طرفه، آنالیز واریانس دو طرفه و تحلیل واریانس n طرفه می‌باشد. تحلیل واریانس دو طرفه همان تحلیل واریانس یک طرفه است با این تفاوت که به جای میانگین یک عامل، میانگین دو عامل مقایسه می‌شود. اگر به جای تحلیل واریانس دو طرفه از تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شود، دو مشکل پیش می‌آید:

- (۱) خطای تست افزایش می‌یابد.
 - (۲) آزمون اثر متقابل دو عامل امکان‌پذیر نخواهد بود.
- در حالت کلی که مقایسه میانگین‌های n عامل در نظر گرفته می‌شود، تحلیل واریانس n-way خواهیم داشت. حالت‌هایی که در آنها میانگین دو یا چند عامل بررسی می‌شود، طرح‌های فاکتوریل نامیده می‌شوند. در این مقاله از تحلیل واریانس دو طرفه استفاده شده است.

در این مطالعه از ۴۰ شرکت‌کننده ۶۰ تا ۸۸ ساله (میانگین سنی ۶۸/۴۳ سال با انحراف معیار ۸/۸۶) برای ثبت تصاویر MRI استفاده شده است. ۱۹ شرکت‌کننده سالم با نمرات MMSE از ۲۳ تا ۳۰ با میانگین ۲۷/۵۷ و انحراف معیار ۲/۲۹، یازده شرکت‌کننده در گروه بیماران خفیف دارای امتیاز MMSE از ۱۹ تا ۲۲ با میانگین ۲۰/۷۱ و انحراف معیار ۰/۹۵ بودند. ۱۰ شرکت‌کننده آخر در گروه بیماران شدید دارای دامنه امتیاز MMSE از ۳ تا ۱۸ با میانگین ۱۳ و انحراف معیار ۶/۰۹ بودند. تست وضعیت ارزیابی حافظه، بررسی وضعیت داوطلب برای تشخیص و طبقه‌بندی اولیه است. این آزمون می‌تواند حافظه یادگیری و حافظه فعال داوطلب را ارزیابی کند. از سوی دیگر، برای تمایز آلزایمر و زوال عقل، پزشک معالج تست مقیاس دمانس را از داوطلب انجام می‌دهد تا از ورود بیماران زوال عقل به این مطالعه جلوگیری کند. فقدان شنوایی، محدوده سنی مناسب داوطلبان و ارزیابی سواد یکنواخت داوطلبان، عواملی را که در فرآیند پژوهش مورد بررسی قرار می‌گیرد.

تحلیل واریانس

این روش برای بررسی و ارزیابی میانگین سه یا چند جامعه آماری مورد

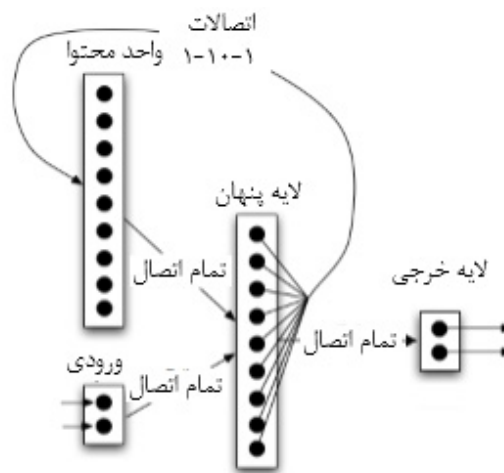
روش‌های طبقه‌بندی

شبکه عصبی Elman

یک شبکه عصبی دینامیک ((Dynamic Neural Network (DNN) می‌تواند ساختارش را برای پذیرش تغییرات مداوم تطبیق دهد و هیچ‌گاه تغییرات در توپولوژی و آموزش را متوقف نمی‌سازد. شبکه Elman به عنوان شبکه برگشتی (Recurrent) برای مدل کردن حافظه‌دار سیستم پیشنهاد شده است. شبکه Elman شبکه‌ای سه لایه با فیدبک از خروجی لایه پنهان به ورودی است. مزیت آن بر شبکه‌های کاملاً برگشتی این است که می‌توان از پس انتشار برای آموزش شبکه استفاده کرد (۲۳). این امر به این دلیل است که اتصالات به واحدهای زمینه (Context units) ثابت هستند، به گونه‌ای که واحدهای زمینه به عنوان تأخیر یک دوره نمونه‌برداری عمل می‌کنند. لایه Context یک کپی از خروجی نورون‌های پنهان را در خود ذخیره می‌کند و مقدار نورون لایه Context به عنوان یک سیگنال ورودی اضافی به لایه پنهان اعمال می‌شود (۲۴). در شبکه Elman، وزن‌ها از لایه مخفی به لایه Context روی ۱ تنظیم و ثابت می‌شوند، زیرا مقادیر نورون‌های Context باید حتماً کپی شده

خروجی نورون‌های لایه پنهان باشند. به علاوه وزن‌های اولیه خروجی نورون‌های Context مساوی با نصف محدوده خروجی دیگر نورون‌ها در شبکه هستند. یک تعبیر این شبکه این است که خروجی‌های لایه مخفی نمایان‌گر حالت شبکه هستند. خروجی‌های شبکه تابعی از حالت کنونی، حالت قبلی (آن چنان که توسط واحدهای زمینه تأمین شده) و ورودی‌های کنونی هستند. این بدان معنی است که وقتی مجموعه‌ای از ورودی‌ها به شبکه نشان داده شود، شبکه می‌تواند یاد بگیرد که خروجی‌های مناسب در زمینه حالت‌های قبلی شبکه را ارائه دهد. شبکه Elman در اصل برای تشخیص گفتار ابداع شده بود، اما در سایر زمینه‌ها نظیر شناسایی سیستم و پیش‌بینی کوتاه مدت، که در برنامه‌ریزی حرکت ربات‌ها به کار می‌رود، نیز زیاد مورد استفاده قرار گرفته است (۲۵).

شبکه Elman دارای نورون‌های tansig در لایه پنهان و نورون‌های Purelin در لایه خروجی می‌باشد. این ترکیب ویژه است زیرا شبکه‌های دو لایه‌ای با این توابع تبدیل می‌تواند هر تابعی (با یک تعداد محدود از ناپویستگی‌ها) با دقت دلخواه را تخمین بزند. نمایی از ساختار شبکه عصبی Elman نمونه در شکل ۲ به نمایش گذاشته شده است.



شکل ۲. نمایی از ساختار شبکه عصبی Elman نمونه

وجود دارد، که در این پژوهش از الگوریتم پس انتشار خطای مارکوارت-لونبرگ به علت همگرایی بالاتر نسبت به توابع آموزش دیگر استفاده شد و میزان خطا برای توقف آموزش ۰/۰۰۱ در نظر گرفته شده است. از زمان پیدایش یادگیری عمیق، شبکه عصبی کانولوشن پایه اولیه ایده‌ها در یادگیری عمیق بوده است. به شبکه کانولوشن به اختصار CNN یا ConvNet گفته می‌شود. شبکه CNN در سال ۱۹۹۰ با الهام‌گیری از آزمایش‌های انجام شده توسط Hubel و Wiesel روی

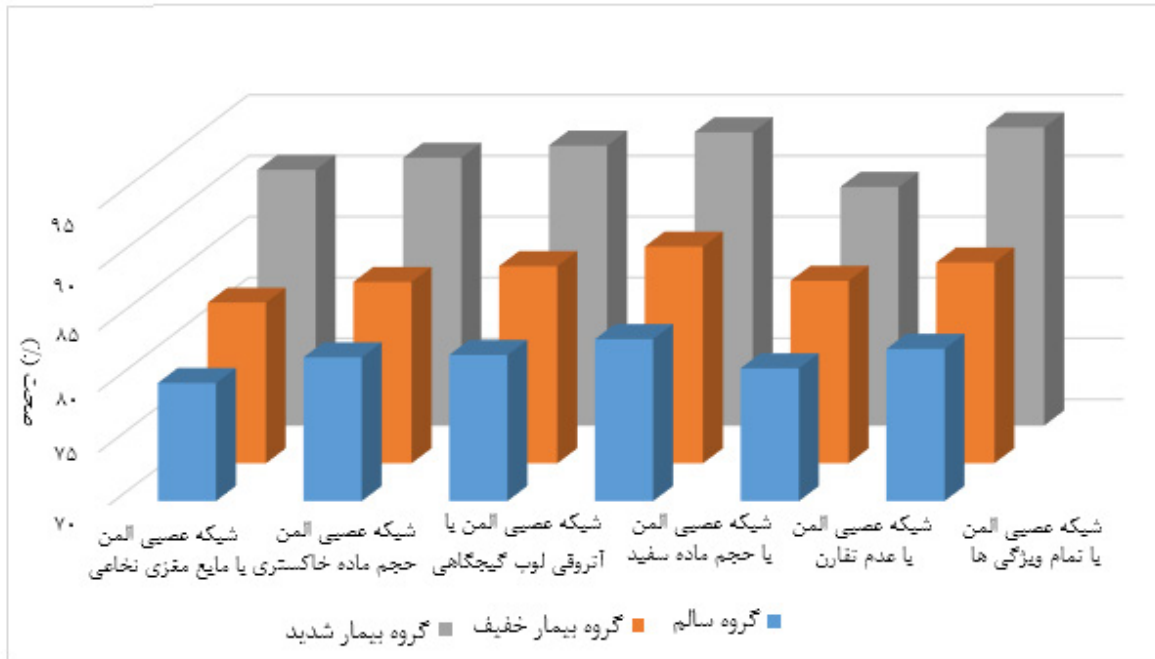
در این مقاله از یک شبکه عصبی Elman ۳ لایه با ۸ نورون در لایه مخفی و در ۳ نورون در لایه خروجی و در لایه ورودی با نورون‌هایی متناسب با تعداد ویژگی‌های بهینه استفاده شده است. آزمایش‌های مختلفی را با تعداد متفاوت نورون‌های لایه مخفی برای به دست آوردن بهترین نتیجه انجام شده است. در اینجا در لایه‌های مخفی و خروجی از تابع فعال‌ساز سیگموئید استفاده شده است، زیرا این تابع غیرخطی و مشتق‌پذیر می‌باشد. برای آموزش شبکه Elman توابع آموزش زیادی

همانند مایع مغزی نخاعی، حجم ماده سفید و خاکستری، آتروفی و عدم تقارن استفاده شده است. از آنجایی که معماری شبکه پیچیده نیست، داده‌های ورودی پس از تقویت برای آموزش شبکه کافی است. در صورتی که ویژگی‌های ترکیبی به عنوان ورودی برای شبکه عصبی استفاده شوند، نتایج دقیق‌تر خواهد شد. صحت نتایج مایع نخاعی در افراد سالم ۷۹/۹ درصد، در بیماران آلزایمری خفیف ۸۳/۲ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۱ درصد است. صحت نتایج بر اساس حجم ماده خاکستری در افراد سالم ۸۱/۸ درصد، در بیماران آلزایمر خفیف ۸۴/۹ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۲ درصد است. صحت نتایج با مشخصه حجم ماده سفید در افراد سالم ۸۲ درصد، در بیماران آلزایمر خفیف ۸۶/۲ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۳ درصد است. صحت نتایج با مشخصه آتروفی لوب گیجگاهی در افراد سالم ۸۳/۳ درصد، در بیماران آلزایمری خفیف ۸۷/۸ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۴/۱ درصد است. صحت نتایج با مشخصه عدم تقارن در افراد سالم ۸۰/۹ درصد، در بیماران آلزایمر خفیف ۸۵ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۸۹/۶ درصد است. در نهایت، میزان صحت نتایج با ترکیب ویژگی‌ها در افراد سالم ۸۲/۵ درصد، در بیماران آلزایمر خفیف ۸۶/۵ درصد و در بیماران آلزایمر شدید ۹۴/۵ درصد است. بالاترین صحت نتایج در گروه بیماران مبتلا به آلزایمر شدید و مناسب‌ترین ویژگی در بین ویژگی‌های تصاویر MRI، میزان آتروفی لوب گیجگاهی داخلی است. شکل ۳ صحت نتایج شبکه عصبی Elman را برای سه گروه نشان می‌دهد. هدف روش‌ها دستیابی به بالاترین صحت ممکن در طبقه‌بندی و شناسایی ویژگی مناسب است. مفهوم ماتریس پیچیدگی صحت نتایج را برای طبقه‌بندی به چند گروه تقسیم می‌کند. شکل ۴ ماتریس پیچیدگی و جدول ۲ نمایش کمی ماتریس پیچیدگی را برای شبکه عصبی کانولوشن در سه گروه از بیماران سالم، خفیف و شدید نشان می‌دهد.

قشر بینایی (Visual Cortex) معرفی شد. شبکه عصبی کانولوشن همانند سایر شبکه‌های عصبی به طور مثال شبکه عصبی پرسپترون چندلایه از لایه‌های نورونی با وزن و بایاس با قابلیت یادگیری تشکیل شده است. شبکه کانولوشن معمولاً از بلوک‌های مختلفی تشکیل شده است. لایه‌ها یا بلوک‌های مختلف در شبکه CNN عبارتند از: (۱) لایه ورودی (Input layer)، (۲) لایه کانولوشن (Convolutional layer)، (۳) لایه غیرخطی (Non-linear activation function)، (۴) لایه پولینگ (Pooling layer) و (۵) لایه فولی کانکتد (Fully connected layer) (۲۶). هدف از لایه ادغام کاهش اندازه فضایی نقشه ویژگی به دست آمده با استفاده از لایه کانولوشن است. لایه ادغام پارامتر قابل آموزش ندارد. یک نمونه‌گیری ساده و موثر را انجام می‌دهد (۲۷). Pooling عملکردی شبیه به لایه پیچیدگی دارد و یک پنجره روی تصویر حرکت می‌کند. رایج‌ترین نمونه‌های ادغام، جمع حداکثری و جمع‌بندی متوسط هستند. Max Pooling شامل یک پنجره از پیش تعریف شده است که روی تصویر حرکت می‌کند و حداکثر مقدار را در هر پنجره انتخاب می‌کند (۲۸). هر چه تصاویر استفاده شده در CNN بهتر و مناسب‌تر باشد، برای یادگیری مدل شبکه موثرتر است. CNN در حجم زیاد داده عملکرد بهتری دارد. بنابراین، تعداد فریم‌ها و داده‌ها باید زیاد باشد (۲۹). مزیت اصلی این شبکه نسبت به روش‌های دیگر این است که نیازی به استخراج ویژگی‌ها نیست (۹). در این مقاله پس از استخراج ویژگی‌های تصاویر MRI توسط شبکه عصبی Elman، صحت نتایج مشخص شده و سپس برای مقایسه، تصاویر MRI به شبکه عصبی کانولوشنی داده شده است. CNN علاوه بر استخراج ویژگی با کمک یک طبقه‌بندی کننده ساده می‌تواند دقت را تعیین نماید (۳۰).

یافته‌ها

از شبکه عصبی Elman با ویژگی‌های استخراج شده از تصاویر MRI



شکل ۳. صحت نتایج شبکه عصبی Elman توسط ویژگی تصویر MRI

ماتریس درهم ریختگی

کلاس خروجی \ کلاس هدف	کلاس سالم	کلاس بیمار خفیف	کلاس بیمار شدید
کلاس سالم	۱۸ %۵/۳	۹۱ %۲۶/۷	۱۶/۵ %۸۳/۵
کلاس بیمار خفیف	۰ %۰	۲۳۲ %۶۸	۱۰۰ %۰
کلاس بیمار شدید	۱۰۰ %۰	۷۱/۸ %۲۸/۲	۷۳/۳ %۲۶/۷

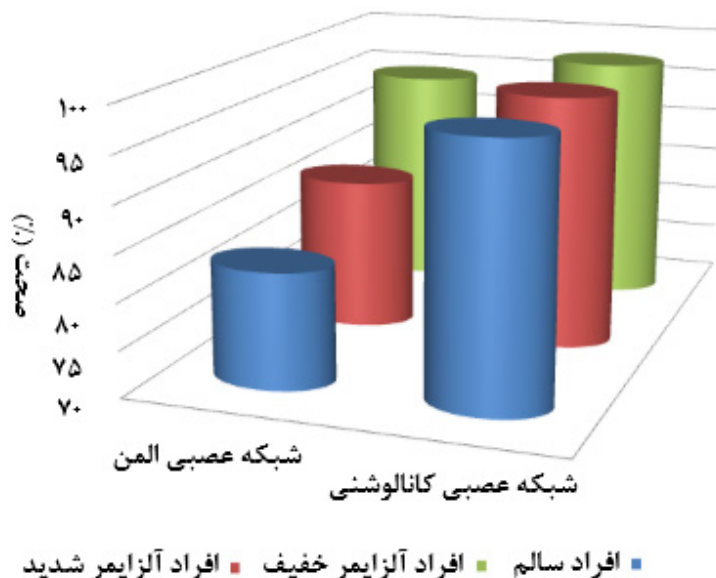
شکل ۴. ماتریس پیچیدگی برای شبکه عصبی کانولوشن در سه گروه بیماران سالم، خفیف و شدید با ترکیبی از ویژگی‌های تصویربرداری پزشکی

جدول ۲. نمایش کمی ماتریس پیچیدگی شبکه عصبی کانولوشنی در سه گروه بیماران سالم، خفیف و شدید با ترکیبی از ویژگی‌های تصویربرداری پزشکی

گروه	TN (%)	FP (%)	FN (%)	TP (%)
سالم	۵۲/۵	۰	۲/۵	۴۵/۵
بیمار خفیف	۷۰	۲/۵	۰	۲۷/۵
بیمار شدید	۷۵	۰	۰	۲۲/۵

خفیف و شدید در شبکه عصبی کانولوشنی است، در حالی که صحت نتایج در گروه بیمار شدید بیشتر از گروه بیمار خفیف و افراد سالم در شبکه عصبی Elman است. در شکل ۵ دقت نتایج شبکه عصبی Elman و شبکه عصبی کانولوشنی مقایسه شده است.

استفاده از شبکه عصبی کانولوشنی نشان می‌دهد که صحت نتایج در گروه سالم ۹۸ درصد، در گروه خفیف ۹۷/۷ درصد و در گروه بیماران شدید ۹۷/۵ درصد است. صحت نتایج شبکه عصبی کانولوشنی بالاتر از شبکه عصبی Elman است. صحت نتایج در گروه سالم بیشتر از بیماران



شکل ۵. مقایسه دقت نتایج شبکه عصبی Elman و شبکه عصبی کانولوشنی

بحث

مشاهده نمی‌شود. علاوه بر انتخاب مناسب ویژگی‌ها در تصاویر MRI، استفاده از طبقه‌بندی‌کننده مناسب نیز مهم است.

نتیجه‌گیری

استفاده از شبکه عصبی کانولوشنی به دلیل ساختار بازگشتی و استخراج ویژگی در تصاویر MRI باعث افزایش صحت نتایج می‌شود که در مقایسه با شبکه عصبی Elman با ترکیب مناسب ویژگی‌ها، عملکرد موثرتر و صحت نتایج بیشتری دارد. در سال‌های اخیر، استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق در حال افزایش است. این روش‌ها معمولاً برای طبقه‌بندی دو گروه و تعیین مبتلا فرد به آلزایمر، استفاده می‌شود. در روش یادگیری عمیق از CNN به دلیل توانایی، دقت بالا و طبقه‌بندی تصاویر پزشکی استفاده می‌شود. با این حال، مهم‌ترین مزیت CNN در مقایسه با تکنیک‌های معمولی یادگیری ماشینی این است که CNN نیازی به استخراج ویژگی‌ها ندارند، زیرا CNN قادر است، ویژگی‌های موثر را به طور خودکار استخراج کرده و سپس آنها را دسته‌بندی کند. تشخیص مبتنی بر هوش مصنوعی یک رویکرد جدید در حوزه پزشکی است، استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشینی برای تشخیص بیماری

در ابتدا از فیلترهای ماسک و شارپ برای استخراج مولفه‌های فرکانس بالا و پایین نویز استفاده شده است تا ویژگی و دقت مناسب عملکرد طبقه‌بندی‌کننده استخراج شود. ضخامت برش‌ها در این مطالعه در تصاویر MRI ۳ میلی‌متر در نظر گرفته شده است، ضخامت بین ۰/۸ تا ۴ میلی‌متر برای تشخیص بیماری آلزایمر خفیف استفاده می‌شود. از طرفی دستگاه MRI در این مطالعه ۳ تسلا بوده است. برای تشخیص بیماری آلزایمر، حداقل باید از ۱/۵ تا ۳ دستگاه تسلا برای مشاهده ضایعات کلاف‌های پیر و پلاک‌های مارپیچی استفاده شود. استفاده از تصاویر MRI برای تشخیص بیماری آلزایمر شدید می‌تواند راه موثری باشد. انتخاب ویژگی‌های مناسب در این تصاویر مانند آتروفی لوب گیجگاهی، حجم ماده سفید، حجم ماده خاکستری، مایع مغزی نخاعی و عدم تقارن برای تشخیص افراد سالم از خفیف و شدید مناسب است. با ترکیب مناسب ویژگی‌ها، صحت نتایج شبکه عصبی افزایش می‌یابد و با توجه به پیشرفت بیماری آلزایمر در مراحل شدید، این ویژگی‌ها در مقایسه با گروه سالم و بیماران خفیف قابل تمایز است. زیرا در مراحل اولیه بیماری آلزایمر تغییر آتروفی و عدم تقارن آنها کوچک هستند و تغییر محسوسی در حجم ماده سفید و خاکستری و مایع مغزی نخاعی

کد IR.IMAMREZA.REC.1402.009 در دانشگاه بین‌المللی امام رضا می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در انجام مطالعه مشارکت داشتند. تهیه، گردآوری و تحلیل داده‌ها توسط الیاس مزروعی‌راد، سید مجید مزینانی، هادی اکبری انجام شد. اولین پیش‌نویس نسخه خطی توسط الیاس مزروعی راد نوشته شده و همه نویسندگان در مورد نسخه‌های قبلی دست نوشته نظر داده‌اند. همه نویسندگان نسخه نهایی را خوانده و تایید کردند.

منابع مالی

هیچ کمک مالی از هیچ سازمانی دریافت نشده است.

تشکر و قدردانی

از همکاری کاویان قندهاری با بیماران جهت ثبت سیگنال کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

آلزامی و تمایز این بیماری با زوال عقل توسط طبقه‌بندی‌کننده‌هایی مانند شبکه عصبی استفاده می‌شود. دقت عملکرد این روش‌ها نسبت به سایر روش‌های طبقه‌بندی مانند تفکیک‌کننده خطی و ماشین‌بردار پشتیبان بیشتر است. نتایج نشان می‌دهد که دقت نتایج شبکه عصبی کانولوشنی بالاتر از شبکه عصبی Elman است. صحت نتایج در گروه سالم بیشتر از بیماران خفیف و شدید در شبکه عصبی کانولوشنی است، در حالی که صحت نتایج در گروه بیمار شدید بیشتر از گروه بیمار خفیف و افراد سالم در شبکه عصبی Elman است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق در پژوهش

همه آزمودنی‌ها اطلاعات پژوهش را دریافت کردند. به آنها اطمینان داده شد که تمام اطلاعات محرمانه باقی می‌ماند و فقط برای اهداف پژوهشی استفاده می‌شود. همچنین به بیماران این اطمینان داده شد که در صورت عدم تمایل به شرکت در پژوهش منجر به قطع خدمات درمانی در آن مرکز نخواهد شد. به منظور رعایت حریم خصوصی، جزئیات موضوعات ثبت نشد. رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان قبل از انجام پژوهش اخذ شد و پژوهشگران در طول مطالعه ملاحظات اخلاقی را رعایت کردند. شایان ذکر است این پژوهش دارای کد اخلاقی با

References

- Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*. 2000;54(6):1304-1309.
- Ally BA, Jones GE, Cole JA, Budson AE. The P300 component in patients with Alzheimer's disease and their biological children. *Biological Psychology*. 2006;72(2):180-187.
- Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten ECW, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: A post-mortem MRI study in the very old. *Neurology*. 2007;69(15):1521-1527.
- Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58(5):750-757.
- Bojarski M, Del Testa D, Dworakowski D, Firner B, Flepp B, Goyal P, et al. End to end learning for self-driving cars. arXiv preprint arXiv:2016;1604(6)7310-7316.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49(3):786-794.
- Brill FZ, Brown DE, Martin WN. Fast generic selection of features for neural network classifiers. *IEEE Transactions on Neural Networks*. 1992;3(2):324-328.
- Mehmood A, Maqsood M, Bashir M, Shuyuan Y. A deep Siamese convolution neural network for multi-class classifica-

- tion of Alzheimer disease. *Brain Sciences*. 2020;10(2):84.
9. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchev G, Landeau B, de La Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001;14(2):298-309.
 10. Ahmad I, Pothuganti K. Analysis of different convolution neural network models to diagnose Alzheimer's disease. *Materials Today*. 2020;17(9):121-126.
 11. Bruce EN. Biomedical signal processing and signal modeling. Hoboken, New Jersey:John Wiley and Sons;2000.
 12. Chang CC, Lin CJ. LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)*. 2011;2(3):1-27.
 13. 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.
 14. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*. 1996;46(3):678-681.
 15. Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MABM, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors*. 2013;13(9):12431-12466.
 16. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: Diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(10):967-972.
 17. Tam CW, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005;64(5):861-865.
 18. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(7):1777-1786.
 19. Duyckaerts C, Potier M-C, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: Similarities and differences. *Acta Neuropathologica*. 2008;115(1):5-38.
 20. Ferenets R, Lipping T, Anier A, Jantti V, Melto S, Hovilehto S. Comparison of entropy and complexity measures for the assessment of depth of sedation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2006;53(6):1067-1077.
 21. Mazrooei Rad E, Azarnoosh M, Ghoshuni M, Khalilzadeh MM. Early detection of alzheimer's disease with nonlinear features of eeg signal and mri images by convolutional neural network. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2022;9:e20.
 22. Mazrooei Rad EM, Azarnoosh M, Ghoshuni M, Khalilzadeh MM. Diagnosis of mild Alzheimer's disease by EEG and ERP signals using linear and nonlinear classifiers. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021;70:103049.
 23. Gouw AA, Stam CJ. Electroencephalography in the differential diagnosis of dementia. *Epileptologie*. 2016;33:173-182.
 24. Hampel H, Lista S, Teipel SJ, Garaci F, Nistico R, Blennow K, et al. Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: A long-range point of view beyond 2020. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):426-449.
 25. Islam J, Zhang Y. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks. *Brain Informatics*. 2018;5:1-14.
 26. Hilborn RC. Chaos and nonlinear dynamics: an introduction for scientists and engineers. Oxford:Oxford University Press;2000.
 27. Lin W, Tong T, Gao Q, Qu X. Convolutional neural networks-based MRI image analysis for the Alzheimer's disease prediction from mild cognitive impairment. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:777.
 28. Moradi E, Pepe A, Gaser C, Huttunen H, Tohka J, Alz-

heimer's Disease Neuroimaging Initiative. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects. *Neuroimage*. 2015;104:398-412.

29. Fei-Fei L, Deng J, Li K. ImageNet: Constructing a large-

scale image database. *Journal of Vision*. 2009;9(8):1037.

30. Friston KJ, Stephan KE, Montague R, Dolan RJ. Computational psychiatry: The brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(2):148-158.