

## Low and High Frequency Band Connectivity in the Base Fluctuations of the Brain using fMRI Data of Parkinson Disease

M. Ghasemi\*

Assistant Professor, Department of Electrical Engineering, Biomedical Engineering Lab, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran

Receipt in the Online Submission System: 2 June 2018, Received in Revised Form: 1 July 2018, Accepted: 15 July 2018

---

### Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder characterized by tremor, rigidity, and slowness of movements. Different pathological attacks in Parkinson's disease can be investigated by directional relations in the base spontaneous fluctuations of the brain from the resting state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) data. In this paper, for analyzing the directional brain network at rest, Directed Transform Function (DTF) technique with graph theory has been used in two frequency sub-bands and intra/inter group connectivities were compared by statistical analysis. The result of group comparison between PD and healthy which has been done, showed that there are more significant connections in the low frequency band in Parkinson's disease and control group compared to high frequency band. The relation between basal ganglia and cerebellum has been disturbed in Parkinson's disease. Furthermore, some brain regions such as left cerebellum has the most information flow in healthy group which characterized by pivotal regions which were influenced by the other brain regions, this connection became disordered in Parkinsonism.

**Keywords:** *Functional Magnetic Resonance Imaging, Parkinson Diseases, Directed Transform Function Method, Graph Analysis*

---

### \*Corresponding Author

**Address:** Department of Electrical Engineering, Biomedical Engineering Lab, University of Neyshabur, P. O. Box: 11365-9567, Neyshabur, Iran  
**Tel:** +98-51-433055310  
**Fax:** +98-51-43305234  
**E-mail:** [m.ghasemi@neyshabur.ac.ir](mailto:m.ghasemi@neyshabur.ac.ir)

## ارتباط‌های جهت‌دار باند بالا و پایین فرکانسی در نوسانات پایه‌ی مغز دادگان fMRI بیماری پارکینسون

مهديه قاسمی\*

استادیار، گروه مهندسی برق، آزمایشگاه مهندسی پزشکی، دانشگاه نیشابور، نیشابور

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۷/۳/۱۲، بازنگری: ۱۳۹۷/۴/۱۰، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۴/۲۴

### چکیده

بیماری پارکینسون یک بیماری انحطاط عصبی پیش‌رونده است که با علائم بالینی ترمور، سفتی عضلات و کندی حرکت مشخص می‌شود. تغییرات عمل‌کردی مربوط به درگیری‌های پاتولوژیکی در بیماری پارکینسون، می‌تواند در شبکه‌ای جهت‌دار از تقابلات بین نواحی مختلف مغز در حالت استراحت، که مغز دارای نوسانات خودبه‌خودی پایه است، نشان داده شود. در این مقاله برای ایجاد شبکه‌ی جهت‌دار با استفاده از دادگان تصویربرداری تشدید مغناطیسی حالت استراحت (RS-fMRI)، روش تابع انتقال جهت‌دار (DTF) به همراه تئوری گراف در دو زیر باند فرکانسی بالا و پایین به کار رفته و ارتباطات درون‌گروهی و بین‌گروه سالم و بیمار، بر مبنای آنالیزهای آماری با هم مقایسه شده است. نتایج مقایسه‌ی گروهی شبکه‌ی ارتباطات تأثیری بین افراد سالم و بیماران پارکینسونی که روی دادگان RS-fMRI بیماری پارکینسون انجام شده است، نشان می‌دهد که در زیر باند فرکانسی پایین در هر دو گروه سالم و بیمار، ارتباطات معنادار بیش‌تری نسبت به زیرباند فرکانسی بالا وجود دارد. شبکه‌های ارتباطی معنادار نشان می‌دهند که ارتباط بین هسته‌های قاعده‌ای و نواحی حرکتی در بیماران پارکینسونی دچار اختلال می‌شود. هم‌چنین برخی نواحی مغز مانند مخچه‌ی چپ دارای بیش‌ترین جریان اطلاعات در شبکه‌ی گراف گروه سالم است که به عنوان ناحیه‌ی اساسی توسط نواحی دیگر تحت تأثیر قرار می‌گیرد، در حالی که این مرکزیت در گروه بیماران به هم می‌خورد.

کلیدواژه‌ها: تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی، بیماری پارکینسون، روش تابع انتقال جهت‌دار، آنالیز گراف

\*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی برق، آزمایشگاه مهندسی پزشکی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران، کد پستی: ۹۵۶۷-۱۱۳۶۵

تلفن: ۴۳۳۰۵۳۱۰ (۵۱) ۹۸+

دورنگار: ۴۳۳۰۵۲۳۴ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: m.ghasemi@neyshabur.ac.ir

## ۱- مقدمه

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی<sup>۱</sup> با رزولوشن مکانی مناسب و مزیت غیرتهاجمی بودن، یک تکنیک قوی برای مصورسازی فعالیت مغز انسان است. مغز انسان یک شبکه‌ی پیچیده است که برهم‌کنش‌های دینامیکی بین نواحی مختلف آن یک الگوی ارتباطی خاص را ایجاد می‌کنند [۱، ۲]. این شبکه‌ی پیچیده با استفاده از دو رویکرد، مورد بررسی قرار می‌گیرد. در رویکرد اول، الگوهای شباهت زمانی در تقابلات عصبی نواحی مجزای مغز مورد بررسی قرار می‌گیرند. این مقوله که روش آنالیز ارتباطات عمل‌کردی نامیده می‌شود، معمولاً بر پایه‌ی هم‌بستگی محاسبه می‌شود. از آن‌جا که هم‌بستگی بین دو ناحیه نمی‌تواند اثرات علیتی و جهت انتقال اطلاعات را در شبکه‌ی مغز مشخص کند، رویکرد دوم به نام ارتباطات تأثیری به وجود آمده است که اثرات علی یک سیستم عصبی روی دیگر سیستم‌ها را بررسی می‌کند. با توجه به آن‌که ماتریس ارتباطات برای شبکه‌ی ارتباطات تأثیری، متقارن نیست، این شبکه به عنوان شبکه‌ی تأثیری جهت‌دار شناخته می‌شود [۳].

## ۱-۱- ارتباطات تأثیری

در مطالعات، روش‌های مختلفی برای بررسی شبکه‌ی جهت‌دار فعالیت نواحی مختلف مغز ارائه شده است. یک دسته از روش‌ها که امکان تخمین جهت ارتباطات را فراهم می‌کنند، روش‌هایی بر مبنای تاخیر زمانی بین سری‌های زمانی فعالیت نواحی مختلف هستند. در این روش‌ها که بر مبنای یک رابطه‌ی زمانی تعریف می‌شوند، یک سری زمانی علت دیگری است اگر آن سری زمانی ویژگی‌های مشابه با حالت تاخیر یافته‌ی دیگری داشته باشد. آنالیز حوزه‌ی فرکانس برای پیاده‌سازی این ایده، روش تابع انتقال جهت‌دار (DTF) نامیده می‌شود. DTF یک روش کاربردی برای اندازه‌گیری روابط علی و جریان انتقال اطلاعات است. این روش قادر است هم ویژگی‌های حوزه‌ی فرکانس و هم جهت انتقال سیگنال‌ها در مغز را بیان کند [۴].

## ۱-۲- دادگان حالت استراحت

در سال‌های اخیر، تصاویر تشدید مغناطیسی عمل‌کردی حالت استراحت<sup>۲</sup>، طیف وسیعی از مطالعات روی عمل‌کرد مغز را به خود اختصاص داده است. آنالیز نوسانات فرکانس پایین کم‌تر از

۰/۰۸ هرتز در سیگنال BOLD به عنوان یک موضوع اصلی در آنالیز دادگان Rs-fMRI مطرح است. با وجود آن‌که حالت استراحت در واقع شرایط غیرتعریف شده است، اما بیسوال<sup>۳</sup> و هم‌کارانش نشان دادند که در حالت استراحت، یک سری نوسانات فرکانس پایین خودبه‌خودی در محدوده‌ی کم‌تر از ۰/۱ هرتز در سیگنال BOLD وجود دارد که دارای ارتباط بین نواحی مختلف مغز است [۵]. این الگوهای یک‌پارچه‌ی عمل‌کردی در بین افراد مختلف، یک شبکه‌ی حالت استراحت (RSN) ایجاد می‌کند که می‌تواند شامل چندین ناحیه‌ی مختلف مکانی در مغز باشد [۶].

از آن‌جا که نشانه‌های بالینی در بیماری پارکینسون غالباً مربوط به مشکلات حرکتی است، بیش‌تر پژوهش‌گران به بررسی تغییرات سیگنال fMRI ناشی از یک تحریک حرکتی خاص در مقایسه با حالت استراحت پرداخته‌اند و به فعالیت مغز در حالت استراحت در این بیماری کم‌تر توجه شده است. عموماً تحقیقاتی که اثرات بیماری پارکینسون را روی ارتباطات جهت‌دار علیتی بررسی کرده‌اند، به بررسی تغییرات شبکه‌ی علیتی در شرایط مختلف تحریکی مثلاً تحریکات حرکتی معطوف شده‌اند [۷، ۸]. از آن جمله هلمیچ<sup>۴</sup> و هم‌کارانش نشان دادند که در بیماران پارکینسونی، ارتباطات بین پوتامن خلفی و کورتکس آهیانه‌ی تحتانی کاهش پیدا می‌کند، در حالی که ارتباطات پوتامن خلفی با بخش جلویی آن افزایش می‌یابد [۹]. علاوه بر این، وو<sup>۵</sup> و هم‌کارانش دریافتند که به منظور جبران عمل‌کرد ناقص هسته‌های قاعده‌ای در بیماران پارکینسونی، ارتباطات تأثیری در شبکه‌ی حرکتی قشری-مخچه‌ای در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد [۱۰]. هم‌چنین بندرکسل<sup>۶</sup> و هم‌کارانش نشان دادند که افزایش ارتباطات بین کورتکس حرکتی و هسته‌ی ساب‌تلامیک در بیماران پارکینسونی مربوط به مشکلات این بیماران در شروع حرکت است [۱۱]. در این‌گونه تحقیقات که بر پایه‌ی انجام یک کار و تحریک خاص است، شبکه‌ی ارتباطات به عمل‌کرد حرکتی بیمار وابسته است که در بیماری پارکینسون به دلیل مشکلات بالینی، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. از سوی دیگر، تحقیقات بیان‌گر آن است که مغز در بیماری‌های مختلف انحطاط مغزی به گونه‌ای عمل می‌کند که نواحی مختلف آن در جهت جبران عمل‌کرد نواحی آسیب دیده، رفتار متفاوتی از خود بروز می‌دهند و عمل‌کرد اصلی و اولیه‌ی خود را ندارند. این تغییرات در حالت استراحت نیز قابل شناسایی و

<sup>۴</sup> Helmich<sup>۵</sup> Wu<sup>۶</sup> Baudrexel<sup>۱</sup> fMRI<sup>۲</sup> Rs-fMRI<sup>۳</sup> Biswal

عصبی در مغز است. بیماری پارکینسون که در این مقاله مورد توجه قرار گرفته است، نمونه‌ای از یک بیماری است که به دلیل تغییرات نوروترنسمیتری، در شبکه‌ی ارتباطات تأثیری مغز، تغییرات قابل توجهی به وجود می‌آید. در تحقیقات اخیر تلاش شده است تا تغییرات مربوط به درگیری‌های پاتولوژیکی در بیماری پارکینسون که می‌توانند در شبکه‌ی جهت‌دار از تقابلات بین نواحی مختلف مغز در حالت استراحت نمود پیدا کنند، شناسایی شوند [۲۹، ۳۰].

هدف این مقاله نیز آن است که تغییرات به وجود آمده در تقابلات تأثیری نواحی خاص درگیر در بیماری پارکینسون در شبکه‌ی جهت‌دار مغز بر مبنای روش DTF نمایش داده شود. روش DTF در حوزه‌ی فرکانس روی سری زمانی هر جفت نواحی مورد نظر اعمال شده و با اعمال آستانه، شبکه‌ی ارتباطات تأثیری در افراد سالم و بیمار استخراج می‌شود. جهت مقایسه‌ی دو شبکه، از پارامترهای توپولوژیکی دو گراف مانند درجه‌ی جریان اطلاعات در گره‌ها استفاده شده است.

در بخش‌های پیش رو داده‌های مورد استفاده و پیش‌پردازش‌های عملی تشریح می‌شوند. معرفی روش DTF، آنالیز آماری، تئوری گراف و نواحی مغزی مورد نظر در ادامه توضیح داده خواهند شد. در بخش‌های آخر، نتایج حاصل از تحقیق ارائه، بحث و جمع‌بندی می‌شوند.

## ۲- مواد تحقیق

در این تحقیق از مجموعه‌ی دادگان fMRI حالت استراحت ۱۰ نفر بیمار پارکینسونی و ۱۰ نفر سالم استفاده شده است. بیماران به لحاظ بالینی بررسی شده و طبق معیار Hoehn & Yahr رتبه‌بندی شده‌اند. در هنگام انجام آزمایش از افراد خواسته شده که چشمان خود را ببندند و آرامش داشته باشند. بیماران و افراد سالم به لحاظ سن و جنس با هم مطابقت داشتند. بیماران در هنگام ثبت تصاویر، داروی معمول روزانه‌شان را مصرف کرده بودند. تعداد داده‌های این مطالعه بر مبنای مجموعه‌ی دادگانی که از دانشگاه آکسفورد در اختیار قرار گرفته، محدود بوده است و از تمام افراد تصاویر عمل‌کردی و ساختاری در دسترس است.

### ۲-۱- مجموعه‌ی تصاویر

تصاویر fMRI توسط دستگاه MRI سه تسلا شرکت زیمنس در دانشگاه آکسفورد ثبت شده است. از هر فرد، هم تصویر عمل‌کردی حالت استراحت و هم تصویر ساختاری رزولوشن بالا ثبت شده است. تصاویر ساختار نیز با زاویه‌ی انحراف ۱۸ درجه

تحلیل است [۱۲-۱۴]. در تحقیق پیش رو نیز از دادگان حالت استراحت مورد استفاده قرار گرفته است.

پژوهش‌ها روی عمل‌کرد شبکه‌ی استراحت مغز به وسیله‌ی تکنیک‌های مختلف در گروه‌های مختلف افراد سالم نشان می‌دهد که یک‌سری شبکه‌های عمل‌کردی یک‌سان در بین تمام افراد وجود دارد که بیماری‌های روانی و یا بیماری‌های انحطاط مغزی می‌توانند برخی از ویژگی‌های آن را تغییر دهند. به همین دلیل، در سال‌های اخیر آنالیز دادگان Rs-fMRI در بیماری‌های مختلف از جمله ام‌اس [۱۵]، اسکیزوفرنی [۱۶]، بیماری نقص توجه-بیش‌فعالی (ADHD) [۱۷]، آلزایمر زودهنگام [۱۸]، افسردگی [۱۹، ۲۰] و پارکینسون [۲۱، ۲۲] مورد توجه قرار گرفته است. این سری تحقیقات نشان می‌دهند که ارتباطات عمل‌کردی حالت استراحت می‌تواند به عنوان معیار و ابزار قوی برای بررسی عمل‌کرد نامناسب مغز به کار گرفته شود و در این صورت امکان تشخیص زودهنگام تغییرات پاتولوژیکی مغز نیز فراهم می‌شود.

### ۱-۳- تئوری گراف

بررسی ساختار کلی شبکه‌ی مغز می‌تواند اطلاعات کامل‌تری نسبت به نحوه‌ی عمل‌کرد مغز، نحوه‌ی سازماندهی ارتباطات عمل‌کردی و تأثیری بین نواحی مختلف مغز و همچنین یک‌پارچه‌سازی اطلاعات در زیرشبکه‌های مغزی را فراهم کند [۲۳]. اغلب مطالعات در این زمینه بر مبنای ویژگی‌های شبکه‌ی کوچک و تئوری گراف شکل پیدا کرده است [۲۴]. در تئوری گراف، ساختار ارتباطات شبکه‌ی مغز را می‌توان به صورت یک گراف توصیف کرد که در آن مجموعه‌ی گره‌ها نشان دهنده‌ی نواحی مختلف مغزی یا واکنش‌ها هستند [۲۵] که از قبل تعریف می‌شوند و ارتباطات بین آن‌ها، یال‌های گراف را تشکیل می‌دهند. بنا بر نوع ارتباطات، یال‌ها می‌توانند به صورت وزن‌دار یا باینری، جهت‌دار یا غیرجهت‌دار در نظر گرفته شوند [۲۶].

ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه، نشانه‌هایی برجسته از شبکه‌ی پیچیده‌ی مغز است که می‌تواند ساختاری از شبکه‌ی ارتباطات مغزی را بیان کند. لیاو و هم‌کارانش نشان دادند که ویژگی‌های توپولوژیکی برگرفته از تئوری گراف می‌توانند خصوصیات شبکه‌های تأثیری جهت‌دار مغز انسان را بیان کنند [۲۷].

استخراج ساختار تأثیری جهت‌دار مغز و تغییرات ویژگی‌های توپولوژیکی آن با استفاده از تئوری گراف، موضوعی است که در مسائل تشخیص و تحلیل عصبی بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است [۲۸]. اختلال در این شبکه‌ها عامل بیماری‌های مختلف

تصاویر ساختاری رزولوشن بالا با استفاده از ابزار قطعه‌بندی FSL (FAST) به سه قسمت بخش خاکستری (WM)، بخش سفید (GM) و مایع مغزی-نخاعی (CSF) قطعه‌بندی شده‌اند. یکی از مهم‌ترین مراحل پیش‌پردازش در آنالیز دادگان حالت استراحت، حذف اثرات و عوامل مزاحم است. بدین منظور هشت عامل تداخلی شامل میانگین سری‌های زمانی نواحی WM و CSF به علاوه ۶ سری زمانی بیان‌کننده‌ی حرکت سر با کمک ابزار MCFLIRT در FSL استخراج شده و اثرات آن‌ها با استفاده از تحلیل رگرسیون خطی چندگانه از روی سری‌های زمانی مرجع حذف شده‌اند [۳۳]. نهایتاً سری زمانی هر واکسل در بازه‌ی  $0/01 - 0/08$  هرترز فیلتر زمانی شده است تا اثرات نویز فیزیولوژیکی فرکانس بالا و پایین حالت استراحت تا حد ممکن کاهش یابد. مراحل پیش‌پردازش در شکل (۱) نشان داده شده‌اند.

### ۳- روش‌ها

#### ۳-۱- تابع انتقال جهت‌دار (DTF)

در این مقاله از روش DTF برای یافتن ارتباطات تأثیری بین سری‌های زمانی نواحی مختلف مغز و بررسی ارتباطات معنادار درون/بین گروهی استفاده شده است. از دیدگاه کلی، روش DTF، اندازه‌گیری طیفی چندمتغیره برای تعیین تأثیرات جهت‌دار بین جفت سیگنال‌ها در یک مجموعه‌ی دادگان چندمتغیره است. بسیاری از روش‌های ارتباطات تأثیری بر مبنای مدل خودبازگشتی چندمتغیره (MVAR) عمل می‌کنند. روش DTF می‌تواند به طور هم‌زمان ارتباطات جهت‌دار فرکانسی مجموعه‌ای از سیگنال‌ها را مدل کند. این نوع رابطه، متقارن نیست و بنابراین امکان تعیین جهت جریان انتقال اطلاعات بین سری‌های زمانی وجود دارد [۴]. روش DTF روی  $N$  مجموعه‌ی سری‌های زمانی  $X$  اعمال می‌شود:

$$X(t) = [X_1(t), X_2(t), \dots, X_N(t)]^T \quad (1)$$

که  $X_i(t)$  سری زمانی مربوط به ناحیه‌ی  $i$ -ام است. فرایند MVAR به صورت زیر، روی مجموعه‌ی دادگان بیان می‌شود:

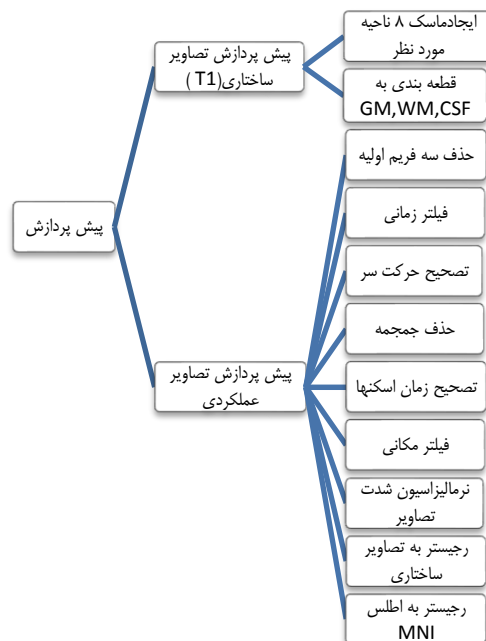
$$E(t) = \sum_{k=0}^p A(k)X(t-k) \quad (2)$$

که  $A(0)=I$  و بردار چندمتغیره با میانگین صفر و نویز سفید ناهمبسته است. در این معادله،  $A(1), A(2), \dots, A(p)$  ماتریس  $N \times N$  ضرایب مدل و  $p$  درجه‌ی مدل MVAR است. در این‌جا مشابه روش علیت گرنگر، درجه‌ی مدل می‌تواند توسط

و ابعاد تانسور  $182 \times 218 \times 182$  دریافت شده‌اند. تصاویر عمل‌کردی دارای رزولوشن مکانی سه میلی‌متر، فواصل زمانی تکرار ۳ ثانیه و زمان اکوی ۳۰ میلی‌ثانیه هستند و ۱۲۰ حجم کامل مغز ثبت شده است.

#### ۲-۲- پیش‌پردازش دادگان

جهت پیش‌پردازش تصاویر با استفاده از ابزارهای موجود در نرم‌افزار FSL [۳۱]، تصحیح حرکت سر و تصحیح زمان اسکن‌ها با منطبق کردن اسکن‌های مختلف روی هم انجام شده است. در مورد تمام شرکت‌کنندگان، جابه‌جایی سر حین اسکن کم‌تر از دو میلی‌متر بوده است و خوش‌بختانه داده‌ای حذف نشد. همچنین بخش جمجمه‌ی سر حذف و قشر مغز استخراج شده است. جهت از بین بردن اثرات ناشی از عدم پایداری، ممان‌های مغناطیسی اسکن سه فریم اولیه حذف شده‌اند. در مورد تمام تصاویر، اندازه‌ی شدت تصاویر نرمالیزه شده است و دادگان با استفاده از نرم‌افزار spm با فیلتر گوسی با پهنای کامل در نیمه‌ی پیشینه‌ی (FWHM) ۶ میلی‌متر هموار شده‌اند. نهایتاً با هدف بهبود رزولوشن تصاویر عمل‌کردی، طی دو مرحله تصاویر عمل‌کردی حالت استراحت هر فرد با ۷ درجه‌ی آزادی روی تصاویر رزولوشن بالای ساختاری انتقال داده شده و سپس تصاویر رزولوشن بالا با ۱۲ درجه‌ی آزادی به فضای اطلس استاندارد موسسه‌ی عصب‌شناسی مونترآل (MNI) انتقال داده شده‌اند [۳۲].



شکل (۱) - مراحل پیش‌پردازش تصاویر ساختاری و عمل‌کردی

ارتباطات تأثیری در جهت مربوطه بین دو ناحیه در نظر گرفته شده است. مراحل پیاده‌سازی‌ها و کارهای انجام شده به صورت کلی در شکل (۲) آورده شده است.



شکل (۲) - مراحل کلی پیاده‌سازی‌های انجام گرفته

### ۲-۳- آنالیز آماری

برای بررسی معنادار بودن ضرایب ارتباطات جهت‌دار DTF در هر گروه، آنالیز درون‌گروهی با فرض صفر میانگین صفر و با مقدار آستانه‌ی  $p=0.01$  در هر دو گروه بیمار و سالم جداگانه انجام شده است. جهت آنالیز وجود تفاوت‌های معنادار بین ضرایب DTF در دو گروه از تحلیل آماری آزمون  $t$  بین‌گروهی استفاده شده است. هدف، بررسی میانگین ضرایب بین دو ناحیه در دو گروه در هر دو باند فرکانسی است. بنابراین فرض صفر در این آزمون بین‌گروهی  $PD=NC$  خواهد بود. یعنی بررسی این مساله که ضرایب DTF بین دو ناحیه در گروه نرمال نسبت به بیماران پارکینسون چگونه تغییر کرده است. در مرحله‌ی بعد با توجه به نتایج آزمون بین‌گروهی از آنالیز گراف برای نمایش و استنتاج نهایی استفاده شده است.

### ۳-۳- تئوری گراف

گراف، مجموعه‌ای از گره‌ها و خطوط اتصال بین آن‌ها است که برای بیان یک شبکه به کار گرفته می‌شود [۳۴]. یک خط اتصال بین دو گره، بیان‌گر ارتباط بین آن‌ها است. ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه‌ی تأثیری وزن‌دار جهت‌دار بر مبنای گراف وزن‌دار  $G$  با آستانه‌گذاری روی ماتریس ضرایب علیتی به دست می‌آید:

$$w_{ij} = \begin{cases} F_{i \rightarrow j} & F_{i \rightarrow j} \geq T \\ 0 & F_{i \rightarrow j} < T \end{cases} \quad (9)$$

که در آن،  $F_{i \rightarrow j}$  اثر علیتی از گره  $i$  به گره  $j$  و  $w_{ij}$  بیان‌گر اتصال جهت‌دار از گره  $i$  به گره  $j$  در گراف است، به گونه‌ای که مقدار آن از یک سطح آستانه‌ی  $T$  بزرگ‌تر باشد. اگر  $F_{i \rightarrow j}$  از گره  $i$  به گره  $j$  بالاتر از مقدار آستانه‌ی  $T$  داده شده باشد، اتصال جهت‌دار وجود دارد، در غیر این صورت هیچ اتصالی بین دو گره لحاظ نمی‌شود. تمام اتصالات، وزن‌های غیرمنفی و در فاصله‌ی

روش‌های AIC یا BIC تخمین زده شود. در روش DTF برای استخراج ویژگی‌های طیفی فرایند مورد نظر و بررسی اثرات علیتی حوزه‌ی فرکانس معادله‌ی (۲) به حوزه‌ی فرکانس انتقال داده می‌شود.

$$A(f)X(f)=E(f) \quad (3)$$

که در آن

$$A(f) = \sum_{k=0}^p A(k)e^{-j2\pi fk} \quad (4)$$

که معادله‌ی (۳) به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$X(f) = A^{-1}(f)E(f) = H(f)E(f) \quad (5)$$

که  $H(f)$  ماتریس انتقال سیستم است و درایه‌ی  $H_{ij}$  آن بیان‌کننده‌ی ارتباط از  $i$ -امین خروجی به  $j$ -امین ورودی سیستم است. این رابطه بیان می‌کند که اگر ورودی سیستم نویز سفید ناهمبسته‌ی گوسی باشد، توسط ماتریس انتقال سیستم  $H(f)$  طیف فرکانسی سیگنال نواحی محاسبه خواهد شد.  $H(f)$ ، ماتریس معکوس  $A(f)$  در حوزه‌ی فرکانس است. ماتریس ضرایب  $A(k)$  بیان‌گر ارتباط بین سیگنال  $X_i$  و  $k$ -امین تاخیر سیگنال  $X_j$  می‌باشد. با این تعریف، اثر علیتی  $i$ -امین سری زمانی به سری زمانی ناحیه‌ی  $j$ -ام که همان مقدار تابع انتقال جهت‌دار  $d_{ij}^2(f)$  است، طبق رابطه‌ی زیر تعریف می‌شود:

$$d_{ij}^2(f) = |H_{ij}(f)|^2 \quad (6)$$

برای آن که مقایسه‌ی نتایج به دست آمده از سری‌های زمانی با طیف‌های توان متفاوت امکان‌پذیر باشد، این مقدار با تقسیم کردن بر مجموع مربعات مقادیر عناصر هر سطر مربوطه نرمالیزه می‌شود. بنابراین DTF نرمالیزه شده از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$\gamma_{ij}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^N |H_{im}(f)|^2} \quad (7)$$

مقادیر DTF نرمالیزه شده  $\gamma_{ij}^2(f)$  شرط نرمالیزاسیون زیر را دارند و در بازه‌ی  $[0, 1]$  قرار می‌گیرند:

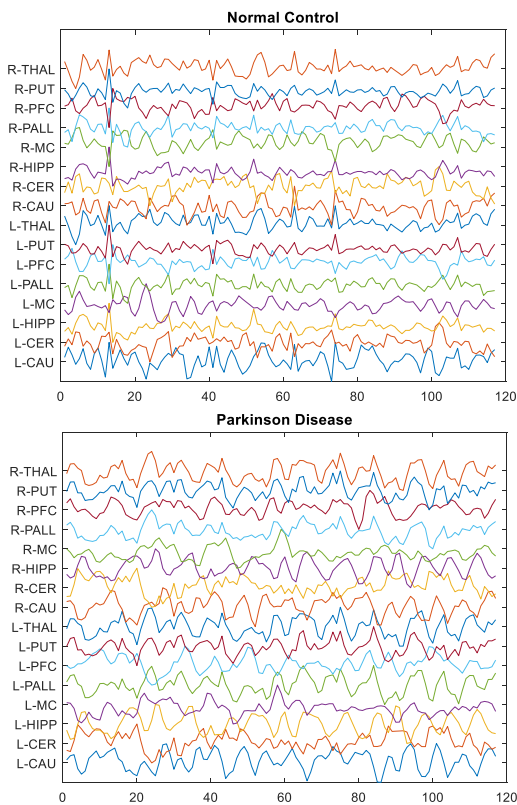
$$\sum_{m=1}^N \gamma_{im}^2(f) = 1 \quad (8)$$

در این مقاله با توجه به آن که دادگان fMRI فیلتر شده در بازه‌ی  $[0.1-0.08]$  هر تیز قرار دارند، مقادیر DTF در دو زیرباند فرکانسی  $[0.1-0.045]$  و  $[0.08-0.045]$  محاسبه شده‌اند. میانگین جریان انتقال اطلاعات (میانگین مقادیر DTF) از  $i$ -امین ناحیه به ناحیه‌ی  $j$ -ام در هر باند فرکانسی به عنوان شدت

داشت. در نهایت ماسک‌های استخراج شده با آستانه‌ی ۵۰٪/۵۰. باپنری شده‌اند. با میانگین‌گیری از کل سری‌های زمانی واکسل‌های موجود در هر ناحیه، سری زمانی مرجع فعالیت در آن ناحیه محاسبه می‌شود. با طی کردن این مراحل، تصاویر چهار بعدی fMRI به سری زمانی ۱۶ ناحیه‌ی مورد نظر جهت آنالیزهای علیتی و آماری تبدیل خواهند شد.

## ۵- نتایج و بحث

پس از انجام مراحل پیش‌پردازش و آماده‌سازی ماسک نواحی مورد نظر، سری زمانی مرجع در هر ناحیه با میانگین‌گیری از سری‌های زمانی واکسل‌های آن ناحیه محاسبه شده است. در شکل (۳) سری‌های زمانی مرجع مربوط به ۱۶ ناحیه به تفکیک در گروه کنترل و گروه بیمار آورده شده است.



شکل (۳) - میانگین‌گیری از سری‌های زمانی مرجع مربوط به ۱۶ ناحیه‌ی مورد نظر در گروه کنترل (بالا) و گروه بیماران پارکینسونی (پایین)

برای محاسبه‌ی DTF نیاز است که ابتدا درجه‌ی مدل که همان تعداد نمونه‌های زمانی قبلی در مدل خودبازگشتی است، تخمین زده شود. در این‌جا از روش معیار اطلاعات آکایک (AIC) استفاده شده [۳۷] و درجه‌ی بهینه‌ی مدل برابر ۵ تعیین شده است. در این روش، ضرایب مدل MVAR به صورت نرمالیزه

صفر و یک دارند:  $w_{ij} \in [0, 1] (1 \leq i, j \leq M)$  و  $M$  تعداد نواحی است. ویژگی‌های گراف جهت‌دار بر مبنای پارامترهای توپولوژیکی شبکه‌ی وزن‌دار استخراج شده است. برای هر فرد و به ازای هر تقابل جهت‌دار، پارامترهای زیر از شبکه استخراج شده است:

درجه‌ی خروجی وزن‌دار گره  $i$ ،  $K_i^{out}$  برابر جمع وزن‌های اتصالات خروجی از آن گره است:

$$K_i^{out} = \frac{1}{M} \sum_{j \in G} w_{ij} \quad i=1,2,\dots, M \quad (10)$$

به همین ترتیب، درجه‌ی ورودی وزن‌دار گره  $i$ ،  $K_i^{in}$  برابر جمع وزن‌های اتصالات وارد شده به آن گره است:

$$K_i^{in} = \frac{1}{M} \sum_{j \in G} w_{ji} \quad i=1,2,\dots, M \quad (11)$$

جریان اطلاعات هر گره نیز به صورت تفاوت بین درجه‌ی ورودی و درجه‌ی خروجی تعریف می‌شود:

$$K_i^{total} = K_i^{out} - K_i^{in} \quad (12)$$

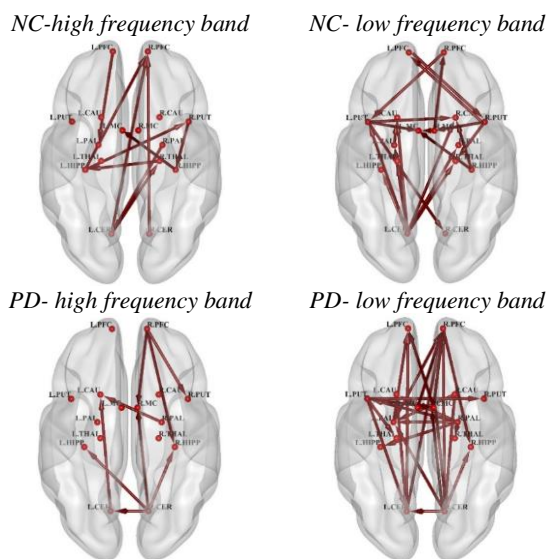
میانگین ضرایب DTF در هر زیربند فرکانسی محاسبه شده و با توجه به ضرایب DTF معنادار آماری در هر گروه که وزن‌های نهایی گراف هستند، جریان اطلاعات برای هر گره با استفاده از فرمول (۱۲) محاسبه می‌شود.

## ۴- انتخاب نواحی مورد نظر

مطالعات روی شبکه‌های ارتباطی مغز در بیماری پارکینسون نشان می‌دهد که دو ناحیه‌ی کلی که در این بیماری تحت تاثیر قرار می‌گیرند، ناحیه‌ی حرکتی و هسته‌های قاعده‌ای هستند [۳۵]. با توجه به مدل ارتباطی مرجع [۳۶]، هشت ناحیه انتخاب و ماسک مربوط به هر یک از نواحی استخراج شده است. نواحی انتخابی به همراه نام اختصاری آن‌ها عبارتند از: تالاموس (THAL)، کودیت (CAU)، پوتامن (PUT)، پالیدوم (PALL)، هیپوکمپوس (HIPP)، کورتکس پیشانی (PFC)، مخچه (CER) و کورتکس حرکتی (MC)، که با ترکیب نواحی کورتکس حرکتی اولیه، کورتکس پیش حرکتی و ناحیه‌ی حرکتی مکمل ساخته شده است.

جهت آماده‌سازی ماسک مربوط به نواحی، ابتدا ماسک مربوط به هر یک از نواحی با استفاده از اطلس‌های موجود در نرم‌افزار FSL استخراج شده است. سپس ماسک‌ها با استفاده از دستورات fslmaths در محیط FSL به دو بخش در نیم‌کره‌ی راست و چپ مغز تفکیک شده‌اند و لذا نهایتاً ۱۶ ناحیه خواهیم

برای بیان شبکه‌ی تأثیری جهت‌دار، کل بازه‌ی فرکانسی به دو زیرباند تقسیم شده و میانگین مقادیر DTF ناحیه‌ی  $i$ -ام به ناحیه‌ی  $j$ -ام در هر بازه‌ی فرکانسی به عنوان شدت اتصالات تأثیری جهت‌دار بین دو ناحیه در آن زیرباند در نظر گرفته شده است. دو زیرباند فرکانسی عبارتند از:  $(0/01-0/045)$  و  $(0/045-0/08)$ . با لحاظ کردن مقدار آستانه‌ی  $p$  برای فرض صفر میانگین گروهی ارتباط صفر، تعدادی از اتصالات درون گروهی معنادار بوده‌اند که این شبکه‌ی ارتباطات در دو زیرباند به تفکیک گروه سالم و بیمار در شکل (۵) نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، در زیرباند فرکانسی پایین نسبت به زیرباند بالا، تعداد بیش‌تری از اتصالات، معنادار بوده‌اند. این مساله هم در گروه سالم و هم در گروه بیماران وجود دارد. ما برای بررسی دقیق‌تر و کمی‌سازی این مقایسه از مقدار جذر مجموع مربعات جریان اطلاعات گره‌ها استفاده کردیم. این مقدار برای گروه سالم و بیمار در زیرباند فرکانسی پایین به ترتیب برابر  $106/8$  و  $94/9$  و برای زیرباند فرکانسی بالا به ترتیب برابر  $46/8$  و  $63/3$  است. نکته‌ی دیگر در خصوص نقش مخچه (CER) در دو نیم‌کره است که برای افراد بیمار در هر دو زیرباند معنادار و برای گروه سالم در هر دو زیرباند غیرمعنادار است. ارتباطات علیتی دوطرفه بین L.PFC و R.PUT نشان از وابستگی عمیق عمل‌کردی بین این دو ناحیه در زیرباند فرکانس پایین دارد که این ارتباط در بیماران دچار اختلال شده و غیرمعنادار است. PFC یکی از نواحی درگیر در حرکت و PUT از نواحی مربوط به هسته‌های قاعده‌ای می‌باشد که به لحاظ بالینی هر دو ناحیه در بیماری پارکینسون تحت تأثیر قرار می‌گیرند [۳۸].

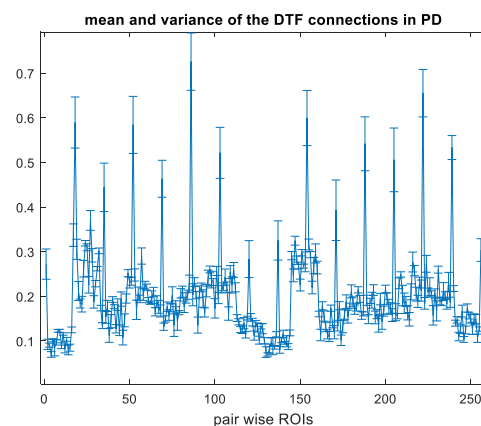
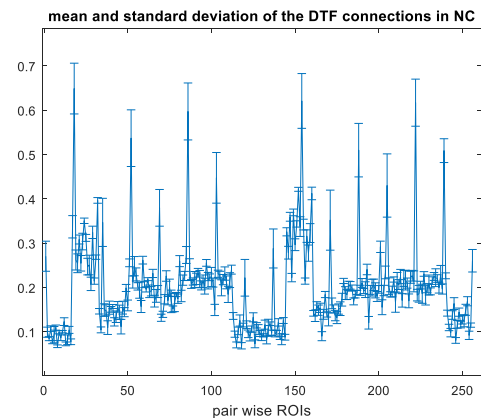


شکل (۵) - شبکه ارتباطات تأثیری در دو زیرباند و به تفکیک گروه سالم و بیمار، اتصالات درون گروهی معنادار با آستانه‌ی  $p$  برابر  $0/01$

شده محاسبه می‌شوند. با توجه به وجود ۱۶ ناحیه‌ی مورد نظر، ماتریس ضرایب اتصالات  $16 \times 16$  خواهد بود. در این تحقیق جهت پیاده‌سازی روش DTF از توابع تولباکس Biosig در آدرس <http://biosig.sourceforge.net> استفاده شده است. نتایج به دست آمده از آزمون‌های آماری نشان می‌دهد که اولاً آیا ضرایب DTF بین هر دو ناحیه‌ی مغزی معنادار هستند و ثانیاً آیا بین دو شبکه‌ی اتصالات وزن‌دار بیمار و سالم تفاوت‌های معناداری وجود دارد؟

### ۵-۱- نتایج تحلیل درون گروهی

برای بررسی درون گروهی مقادیر DTF در هر باند فرکانسی، آزمون  $t$  با مقدار آستانه‌ی  $p$  برابر  $0/01$  و تصحیح مقایسه‌ی گروهی توسط روش بنفرنی در ۱۶ ناحیه در نیم‌کره‌ی راست و چپ انجام شده است. شکل (۴) میانگین و انحراف معیار ضرایب استخراج شده از ارتباطات دوبه‌دوی نواحی را نشان می‌دهد. مقادیر پیک در این شکل بیان‌گر ضرایب DTF هر ناحیه با خودش است. ضرایب به دست آمده مربوط به کل طیف فرکانسی سری زمانی ورودی یعنی در بازه‌ی  $(0/01-0/08)$  هر تیز هستند.

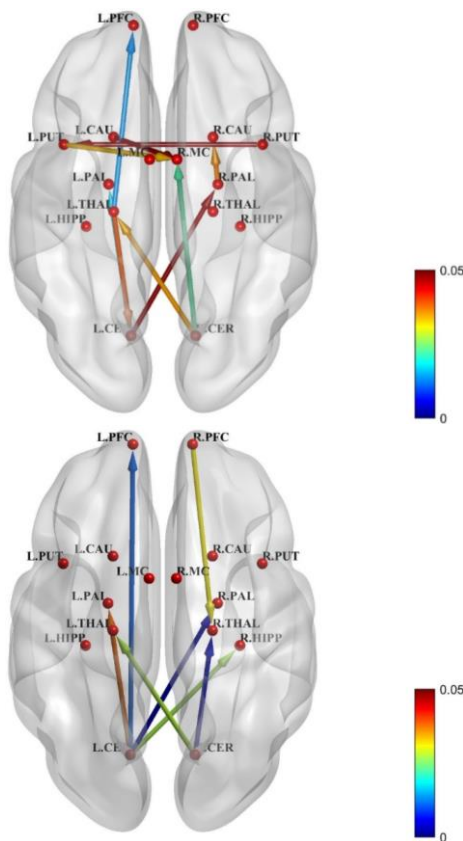


شکل (۴) - میانگین و انحراف معیار ضرایب استخراج شده از ارتباطات تأثیری بین دوبه‌دوی نواحی مورد نظر در گروه کنترل (بالا) و گروه بیماران پارکینسونی (پایین)



## ۵-۲- نتایج بین گروهی

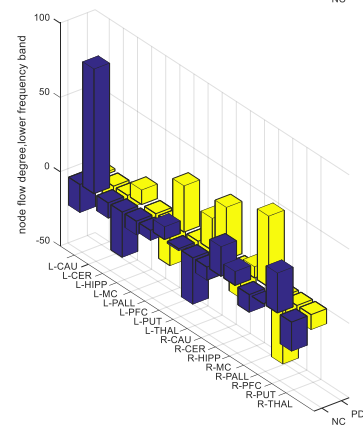
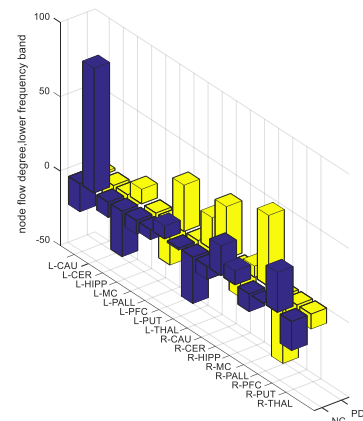
جهت بررسی اختلاف ارتباطات تأثیری بین افراد سالم و بیمار، آنالیز t بین گروهی با آستانه‌ی p برابر ۰/۰۵ انجام شده و اتصالاتی که در مقایسه‌ی بین گروهی مقدار p آن‌ها کوچک‌تر از ۰/۰۵ بوده و به عبارت دیگر بین دو گروه به طور معناداری متفاوت بوده‌اند، استخراج شده‌اند. شبکه‌ی اتصالات معنادار حاصل از آزمون بین گروهی در دو باند فرکانسی در شکل (۷) نشان داده شده است. رنگ بردارها بیانگر مقادیر p در آنالیز بین گروهی است.



شکل (۷) - شبکه‌ی ارتباطات متفاوت معنادار بین دو گروه در زیرباند‌های فرکانسی پایین (بالا) و زیرباند بالا (پایین)، رنگ اتصالات معرف مقدار p آنالیز بین گروهی است

همان‌گونه که نتیجه نشان می‌دهد، ارتباطات بین پوتامن در دو نیم‌کره به طور معناداری در بیماران و افراد سالم متفاوت بوده است. با توجه به آزمون آماری (PD=NC)، این نتیجه بیانگر آن است که اتصالات پوتامن در دو نیم‌کره در افراد بیمار ضعیف‌تر از افراد سالم بوده است و ارتباطات علیتی پوتامن با دیگر نواحی نیز در بیماران پارکینسونی تضعیف شده است. جریان اطلاعات مثبت نشان می‌دهد که ارتباطات تأثیری در بیماران کاهش یافته است و این با یافته‌ی قبلی حاصل از آنالیز علیتی مطابقت دارد [۷].

به منظور بررسی دقیق‌تر نقش هر ناحیه که معادل گره‌های گراف هستند، در شبکه‌ی ارتباطات تأثیری مغز، پارامترهای توپولوژیکی شبکه از جمله درجه‌ی ورودی، درجه‌ی خروجی و جریان اطلاعات، محاسبه شده است. پارامترهای توپولوژیکی با استفاده از توبلاکس MVGC multivariate Granger causality toolbox محاسبه شده‌اند [۳۹] و شبکه‌ی گراف مغزی با توبلاکس BrainNet Viewer ترسیم شده است. شکل (۶) جریان اطلاعات گذرنده از هر گره را در هر دو زیرباند، جهت مقایسه‌ی گروه سالم و بیمار بیان می‌کند. با توجه به نتایج، مخچه در نیم‌کره‌ی چپ (L-CER) دارای بیش‌ترین جریان اطلاعات در زیرباند پایین است که این نقش در بیماران پارکینسونی مشاهده نمی‌شود. در زیرباند بالا نقش بیش‌ترین جریان اطلاعات متعلق به کورتکس پری‌فرانتال راست (R-PFC) است که در افراد سالم دارای جریان اطلاعات منفی و در بیماران دارای جریان اطلاعات مثبت به همراه مخچه در نیم‌کره‌ی راست (R-CER) است. جریان اطلاعات منفی به منزله‌ی بیش‌تر بودن جریان خروجی نسبت به جریان ورودی است. این بدان معنی است که تأثیرگذاری روی نواحی یا همان گره‌های دیگر نسبت به تأثیرپذیری از نواحی دیگر بیش‌تر بوده است.



شکل (۶) - جریان اطلاعات گذرنده از هر گره در زیرباند فرکانسی پایین (بالا) و زیرباند فرکانسی بالا (پایین) جهت مقایسه گروه سالم و بیمار

## ۶- نتیجه‌گیری

با توجه به دلایلی که پیش‌تر به آن پرداخته شد، از آن‌جا که آنالیزهای حالت استراحت، وضعیت عمل‌کردی پایه‌ی مغز را بررسی می‌کنند، قابلیت این را دارند که رفتارهای غیرصحيح مغز را بدون تاثیرپذیری از تحریک خاصی، نشان دهند و به همین دلیل تعداد زیادی از تحقیقات به بررسی دادگان fMRI حالت استراحت اختصاص یافته است [۱۱]. هدف اصلی در این مقاله، آنالیز دادگان fMRI حالت استراحت جهت استخراج شبکه‌ی ارتباطات جهت‌دار بین نواحی مختلف برای ارزیابی تغییرات ارتباطات تأثیری شبکه‌ی مغزی بیماران پارکینسونی بوده است. ماتریس ارتباطات جهت‌دار به صورت شبکه‌ی اتصالات معنادار (با توجه به آستانه‌ی p تعیین شده و مقدار T مربوط به هر اتصال) برای دو گروه سالم و بیمار شکل گرفته است. از آن‌جا که ضرایب DTF، بیان‌گر همبستگی علیتی حوزه‌ی فرکانس هستند، ارتباطات معنادار درون‌گروهی و بین‌گروهی در دو باند پایین (۰/۰۱-۰/۰۴۵ هرتز) و بالا (۰/۰۴۵-۰/۰۸ هرتز) تفکیک شده و با آنالیزهای آماری مقایسه شده‌اند. ارتباطات معنادار در هر گروه و در دو زیرباند فرکانسی با استفاده از آنالیز گراف مورد بررسی قرار گرفته و ویژگی‌های توپولوژیکی از جمله جریان اطلاعات، استخراج شده‌اند. بر اساس نتایج، شبکه‌ی ارتباطات در باند بالا در بیماران پارکینسونی نسبت به افراد سالم، دارای گره‌هایی با جریان اطلاعات کم‌تر نسبت به افراد سالم است. این تحقیق گام‌های اولیه در زمینه‌ی بررسی ارتباطات تأثیری با روش DTF و بر پایه‌ی نوسانات پایه‌ی مغز در دادگان fMRI بوده است و ادامه‌ی کار با مجموعه‌ی دادگان بزرگ‌تر و بررسی نتایج روش‌های دیگر ارتباطات جهت‌دار بین نواحی مختلف مغز انجام خواهد شد.

## ۷- سپاس‌گزاری

در این تحقیق از دادگان حالت استراحت بیماری پارکینسون مرکز تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی مغز در دانشگاه آکسفورد استفاده شده است. از جناب آقای دکتر مجتبی زارعی به جهت در اختیار قرار دادن مجموعه‌ی دادگان سپاس‌گزاریم.

## ۸- مراجع

- [2] M. Daliri and M. Behroozi, "fMRI: clinical and research applications," *OMICS J. Radiology*, vol. 1, p. e112, 2012.
- [3] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity: a review," *Brain connectivity*, vol. 1, no. 1, pp. 13-36, 2011.
- [4] F. Babiloni *et al.*, "Estimation of the cortical functional connectivity with the multimodal integration of high-resolution EEG and fMRI data by directed transfer function," *Neuroimage*, vol. 24, no. 1, pp. 118-131, 2005.
- [5] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 34, no. 4, pp. 537-541, 1995.
- [6] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 1, pp. 253-258, 2003.
- [7] Q. Gao, H. Chen, and Q. Gong, "Evaluation of the effective connectivity of the dominant primary motor cortex during bimanual movement using Granger causality," *Neuroscience letters*, vol. 443, no. 1, pp. 1-6, 2008.
- [8] A. K. Seth, "Causal connectivity of evolved neural networks during behavior," *Network: Computation in Neural Systems*, vol. 16, no. 1, pp. 35-54, 2005.
- [9] R. C. Helmich, L. C. Derikx, M. Bakker, R. Scheeringa, B. R. Bloem, and I. Toni, "Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease," *Cerebral cortex*, vol. 20, no. 5, pp. 1175-1186, 2009.
- [10] T. Wu, L. Wang, M. Hallett, Y. Chen, K. Li, and P. Chan, "Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease," *Neuroimage*, vol. 55, no. 1, pp. 204-215, 2011.
- [11] S. Baudrexel *et al.*, "Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease," *Neuroimage*, vol. 55, no. 4, pp. 1728-1738, 2011.
- [12] T. Wu, L. Wang, Y. Chen, C. Zhao, K. Li, and P. Chan, "Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease," *Neuroscience letters*, vol. 460, no. 1, pp. 6-10, 2009.
- [13] W. H. Thompson and P. Fransson, "The frequency dimension of fMRI dynamic connectivity: network connectivity, functional hubs and integration in the resting brain," *NeuroImage*, vol. 121, pp. 227-242, 2015.
- [14] M. Daliri and M. Behroozi, "Advantages and disadvantages of resting state functional connectivity magnetic resonance imaging for clinical applications," *OMICS J Radiology*, vol. 3, p. e123, 2013.
- [15] S. Jaeger *et al.*, "Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex,"

- [1] M. De Luca, C. Beckmann, N. De Stefano, P. Matthews, and S. M. Smith, "fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain," *Neuroimage*, vol. 29, no. 4, pp. 1359-1367, 2006.

- [28] S. Palmer, L. Eigenraam, T. Hoque, R. McCaig, A. Troiano, and M. McKeown, "Levodopa-sensitive, dynamic changes in effective connectivity during simultaneous movements in Parkinson's disease," *Neuroscience*, vol. 158, no. 2, pp. 693-704, 2009.
- [29] M. Ghasemi and A. Mahloojifar, "Directed Transform Function approach for functional network analysis in resting state fMRI data of Parkinson disease," in *Biomedical Engineering (ICBME), 2012 19th Iranian Conference of*, 2012, pp. 223-228: IEEE.
- [30] M. Ghasemi and A. Mahloojifar, "Disorganization of equilibrium directional interactions in the brain motor network of Parkinson's disease: new insight of resting state analysis using Granger causality and graphical approach," *Journal of medical signals and sensors*, vol. 3, no. 2, p. 69, 2013.
- [31] S. M. Smith *et al.*, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *Neuroimage*, vol. 23, pp. S208-S219, 2004.
- [32] M. Behroozi, M. R. Daliri, and H. Boyaci, "Statistical analysis methods for the fMRI data," *Basic and Clinical Neuroscience*, vol. 2, no. 4, pp. 67-74, 2011.
- [33] A. C. Kelly, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, "Competition between functional brain networks mediates behavioral variability," *Neuroimage*, vol. 39, no. 1, pp. 527-537, 2008.
- [34] E. Bullmore and O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, no. 3, p. 186, 2009.
- [35] R. Caslake, J. N. Moore, J. C. Gordon, C. E. Harris, and C. Counsell, "Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 79, no. 11, pp. 1202-1207, 2008.
- [36] A. Galvan and T. Wichmann, "Pathophysiology of parkinsonism," *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 7, pp. 1459-1474, 2008.
- [37] H. Akaike, "A new look at the statistical model identification," *IEEE transactions on automatic control*, vol. 19, no. 6, pp. 716-723, 1974.
- [38] H. Yu, D. Sternad, D. M. Corcos, and D. E. Vaillancourt, "Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease," *Neuroimage*, vol. 35, no. 1, pp. 222-233, 2007.
- [39] A. K. Seth, "A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis," *Journal of neuroscience methods*, vol. 186, no. 2, pp. 262-273, 2010.
- [16] S. Herrera, P. D. Butler, V. Zemon, D. C. Javitt, and M. J. Hoptman, "S250. Associations Between Contrast Processes and Resting-State Functional Connectivity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls," *Biological Psychiatry*, vol. 83, no. 9, p. S445, 2018.
- [17] T. J. Silk, C. Malpas, A. Vance, and M. A. Bellgrove, "The effect of single-dose methylphenidate on resting-state network functional connectivity in ADHD," *Brain imaging and behavior*, vol. 11, no. 5, pp. 1422-1431, 2017.
- [18] B. L. Klaassens, J. van Gerven, J. van der Grond, F. de Vos, C. Möller, and S. A. Rombouts, "Diminished Posterior Precuneus Connectivity with the Default Mode Network Differentiates Normal Aging from Alzheimer's Disease," *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 9, p. 97, 2017.
- [19] M. P. Lopez-Larson *et al.*, "Abnormal functional connectivity between default and salience networks in pediatric bipolar disorder," *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, vol. 2, no. 1, pp. 85-93, 2017.
- [20] M. D. Greicius *et al.*, "Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus," *Biological psychiatry*, vol. 62, no. 5, pp. 429-437, 2007.
- [21] J. Fang *et al.*, "Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis," *Neuroscience letters*, vol. 657, pp. 151-158, 2017.
- [22] M. Ghasemi, A. Mahloojifar, M. Zarei, and A. Ferdosi-makan, "Changes of localized spontaneous activity and connectivity in resting state fMRI data of Parkinson disease," in *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2010 IEEE EMBS Conference on*, 2010, pp. 325-329: IEEE.
- [23] J. Wang, X. Zuo, and Y. He, "Graph-based network analysis of resting-state functional MRI," *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 4, p. 16, 2010.
- [24] D. S. Bassett and E. Bullmore, "Small-world brain networks," *The neuroscientist*, vol. 12, no. 6, pp. 512-523, 2006.
- [25] S. Hayasaka and P. J. Laurienti, "Comparison of characteristics between region-and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data," *Neuroimage*, vol. 50, no. 2, pp. 499-508, 2010.
- [26] D. S. Bassett and E. T. Bullmore, "Small-world brain networks revisited," *The Neuroscientist*, vol. 23, no. 5, pp. 499-516, 2017.
- [27] W. Liao *et al.*, "Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI," *Neuroimage*, vol. 54, no. 4, pp. 2683-2694, 2011.