

Fusion Analysis of Brain Functional and Structural Connectivity to Discriminate Schizophrenia in Network Level

Keyvanfard, Farzaneh ¹ / Nasiraei Moghaddam, Abbas ^{2*}

¹ - Ph.D. Student, Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² - Assistant Professor, Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2019.102379.1453

Received: 21 February 2019

Revised: 11 May 2019

Accepted: 22 May 2019

KEYWORDS

Magnetic Resonance Imaging
Fusion Analysis
Functional and Structural Connectivity
Schizophrenia
Network Perspective

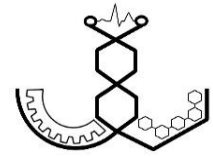
ABSTRACT

Brain as the most complex organ in the human body has been investigated from various aspects. The greatest origin of this complexity is due to the fact that, despite the fixed architecture of brain structure (physical connections), the functional connectivity is in a constantly changing state, resulting to different behaviors. In many mental diseases, both brain structural and functional connectivities and their relationship are changed and cause different symptoms. Investigation of brain connectivity variations in the disease may help to better understanding of the relationship between brain structure and function. One of the most severe and debilitating brain disorders is Schizophrenia in which both brain structure and function are involved. Among all available methods, multimodal analysis of data has been recently gained great interest to provide the capability of extracting association between separate neuroimaging data. However, due to their voxel based viewpoint, relationship between brain connectivities cannot be inferred. In this study, the joint independent component analysis (jICA) has been proposed to investigate the relationship between brain functional and structural connectivity. We applied the suggested approach to combine functional and structural connectivity, in order to assess abnormalities underlying schizophrenic patients relative to healthy people. The findings suggest that the correspondence between brain function and structure is not necessarily one-to-one. The results also indicated that variations in several structural fibers, such as superior longitudinal fasciculus and inferior longitudinal fasciculus, are associated with functional changes in the temporal and frontal lobes. Besides, analyzing the nodal strength and shortest path length in the obtained subnetworks demonstrates that the functional subnetworks efficiency in parallel information transfer in schizophrenic patients is reduced. Overall, the outcomes point out the capability of the proposed method to better understanding of brain functional and structural connectivity association and its variations in brain disorders.

*Corresponding Author

Address	Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran		
Postal Code	15875-4413	Tel	+98-21-64542498
E-Mail	nasiraei@aut.ac.ir	Fax	+98-21-64542498





آنالیز توام اتصالات کارکردی و ساختاری مغز در بیماران اسکیزوفرنی با رویکرد شبکه‌ای

کیوان فرد، فرزانه^۱ / نصیرائی مقدم، عباس^{۲*}

^۱ - دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۲ - استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.102379.1453

پذیرش: ۱ خرداد ۱۳۹۸

بازنگری: ۲۱ اردیبهشت ۱۳۹۸

ثبت در سامانه: ۲ اسفند ۱۳۹۷

چکیده

واژه‌های کلیدی

مغز به عنوان پیچیده‌ترین عضو بدن انسان، از جنبه‌های مختلفی مورد مطالعه قرار می‌گیرد. بیش‌ترین منشا این پیچیدگی از آن‌جا ناشی می‌شود که با وجود ثبات معماری ساختاری (اتصالات فیزیکی)، اتصالات کارکردی دینامیک و مختلفی در مغز وجود دارد. در بیماری‌های مغزی، معمولاً هر دو اتصال ساختاری و کارکردی مغز و همچنین ارتباط میان آن‌ها دچار تغییر شده و علائم رفتاری متفاوتی را ناشی می‌شود. مطالعه‌ی تغییرات اتصالات مغزی در این‌گونه بیماری‌ها، به شناخت بهتر ارتباط میان ساختار و کارکرد مغز کمک می‌کند. یکی از اختلالات روانی رایج، بیماری اسکیزوفرنی است که از سایر بیماری‌های روان‌شناختی، وخیم‌تر بوده و هر دو بخش ساختار و کارکرد مغز را به طور گسترده‌ای درگیر می‌کند. در میان روش‌هایی که تا کنون برای بررسی ارتباط میان داده‌های مغز پیشنهاد شده، رویکرد آنالیز توام، به دلیل توانایی استخراج اطلاعات متناظر در چند مدالیته، مورد توجه بسیاری از پژوهش‌گران قرار گرفته است. با وجود یافته‌های ارزشمند این روش‌ها، از آن‌جا که آنالیز آن‌ها تا کنون محدود به واکسل‌های تصویر بوده، اطلاعاتی از ارتباط میان اتصالات مغزی با استفاده از این روش‌ها فراهم نشده است. در این پژوهش از الگوریتم پیوندی آنالیز مولفه‌های مستقل به منظور تحلیل ارتباط میان تغییرات اتصالات کارکردی و ساختاری مغز بیماران اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم استفاده شده است. نتایج این مطالعه تایید می‌کند که ارتباط میان اتصالات مغزی الزاماً به صورت یک-به-یک نمی‌باشد. همچنین یافته‌های این پژوهش نشان داده که تغییرات اتصالات ساختاری مانند فاسیکولوس طولی فوقانی و فاسیکولوس طولی تحتانی با تغییرات کارکردی در نواحی مختلف مغزی مانند لوب‌های گیج‌گاهی و پیشانی مرتبط است. با مقایسه‌ی قدرت گره و طول کوتاه‌ترین مسیر در زیرشبکه‌های به دست آمده، کاهش بازدهی در انتقال موازی اطلاعات کارکردی در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده گردید. با توجه به این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که آنالیز توام در سطح اتصالات مغزی می‌تواند به درک بهتر ارتباط میان تغییرات به وجود آمده در اتصالات ساختاری و کارکردی مغز کمک کند.

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

تلفن ۹۸-۲۱-۶۴۵۴۲۴۹۸

دورنگار

۱۵۸۷۵-۴۴۱۳

۹۸-۲۱-۶۴۵۴۲۴۹۸

nasiraei@aut.ac.ir

کد پستی

پست الکترونیک



۱- مقدمه

اسکیزوفرنی یکی از بیماری‌های ذهنی شایع مربوط به مغز انسان است که بر بخش‌های گسترده‌ای از مغز تاثیر گذاشته و فعالیت‌های شناختی مختلفی مانند حافظه، توجه، احساسات و غیره را دچار اختلال می‌کند. با وجود این که منشا و مکانیزم تغییرات مغز در این بیماری همچنان ناشناخته است، فرضیه‌ی کاهش و یا از بین رفتن تعدادی از اتصالات مغزی^۱ در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی از سال ۱۹۹۵ مطرح شده است [۱]. بر اساس این فرضیه، اسکیزوفرنی ناشی از عدم وجود یک پارچگی میان اتصالات مغزی و یا از بین رفتن بخشی از اتصالات مدارهای عصبی مغز بوده که منجر به عدم امکان پردازش مناسب اطلاعات وارد شده به مغز می‌شود. در همین راستا با استفاده از ابزارهای مختلف تصویربرداری و ثبت سیگنال، مطالعات بسیاری برای بررسی مکانیزم تغییرات مغزی در این بیماری انجام شده است.

از میان روش‌های گوناگون اخذ داده، روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۲ (MRI) به دلیل امکان ایجاد تصاویر با وزن‌های متفاوت و رزولوشن مکانی مناسب، یکی از متداول‌ترین ابزارها در زمینه‌ی مطالعات مغزی به حساب می‌آید. هر کدام از تصاویر ایجاد شده با تکنیک‌های مختلف MRI، مغز را از دیدگاه منحصر به فردی به تصویر می‌کشد. برای مثال، تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساختاری^۳ (sMRI) اطلاعاتی را در مورد نوع بافت در قسمت‌های مختلف مغز مانند بخش خاکستری مغز^۴ (GM)، ماده‌ی سفید^۵ (WM) و یا مایع مغزی نخاعی^۶ (CSF) فراهم می‌کند، در حالی که تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۷ (fMRI) کارکرد مغز را از نظر فعالیت نواحی مختلف مغز بررسی کرده و تصویربرداری تانسور انتشار^۸ (DTI) برای بررسی ساختار فیبرهای عصبی و اتصالات آناتومیکی در WM ارائه شده است. در بسیاری از تحقیقات انجام شده، تصاویر هر کدام از این روش‌ها به طور جداگانه و به صورت تک‌مدالیت‌های^۹ بررسی شده است. برای مثال، به کمک اخذ تصاویر fMRI در بسیاری از مطالعات به مقایسه‌ی کارکرد مغز افراد مبتلا به بیماری

اسکیزوفرنی با افراد سالم در هر دو حالت استراحت^{۱۰} و انجام وظیفه^{۱۱}‌های مختلف پرداخته شده است. در این پژوهش‌ها مشاهده شده است که کارکرد مغز این افراد در قسمت‌های مختلفی مانند لوب گیج‌گاهی^{۱۲}، پیش‌پیشانی^{۱۳} و به خصوص در ناحیه‌ی DLPFC^{۱۴} دچار تغییر می‌شود [۲-۴]. از سوی دیگر، برای مطالعه‌ی تغییرات اتصالات ساختاری مغز، از روش DTI استفاده می‌شود. بر این اساس با مقایسه‌ی ناهمسان‌گردی کسری^{۱۵} (FA) در بخش‌های مختلف مغزی افراد بیمار، نشان داده شده است که میزان تراکم و یک‌پارچگی فیبرهای عصبی در اتصالات ساختاری مختلفی مانند بخش‌هایی از کپسول داخلی^{۱۶} و هم‌چنین فیبرهایی از جمله فاسیکولوس آنشینی^{۱۷} و فیبرهای تالامیک قدامی^{۱۸} (ATR) کاهش می‌یابد [۵-۷].

با وجود این که آنالیز مجزای هر کدام از این مدالیت‌ها اطلاعاتی را برای شناخت مغز و تغییرات آن فراهم می‌کند، اشکال اصلی آن‌ها در نظر نگرفتن هم‌افزایی میان اطلاعات موجود در مدالیت‌های مختلف است. در واقع نکته‌ی مهم در مورد مغز، در نظر گرفتن این موضوع است که در حالی که معماری اتصالات ساختاری^{۱۹} (SC) و به بیانی دیگر اتصالات فیزیکی مغز تقریباً ثابت است، امکان انجام عمل‌کردها و فعالیت‌های مختلفی را فراهم ساخته و به بیان دیگر اتصالات کارکردی^{۲۰} (FC) متنوعی از اتصالات ساختاری نسبتاً ثابت منشا می‌گیرد که همین موضوع باعث پیچیده شدن فرایند شناخت مغز شده است. با توجه به وابستگی اتصالات ساختاری و کارکردی مغز [۸-۱۱]، در صورت شناخت دقیق ارتباط بین این دو بخش، می‌توان بسیاری از مشکلات کارکردی مغز و اختلالات روانی مختلف ناشی از تغییرات ساختاری مغز را به درستی شناسایی کرد. به همین دلیل تلاش برای درک بهتر این ارتباط باعث شده است که اخیراً توجه ویژه‌ای به روش‌های چندمدالیت‌های^{۲۱} و تلفیق^{۲۲} اطلاعات آن‌ها شود. در این روش‌ها با در نظر گرفتن اطلاعات مفید هر روش و برقرار کردن ارتباط میان آن‌ها، سعی می‌شود تا آنالیز جامعی از موضوع مورد مطالعه ارائه شود [۱۲-۱۴].

^۱ Temporal^۲ Pre-Frontal^۳ Dorsolateral Prefrontal Cortex^۴ Fractional Anisotropy^۵ Internal Capsule^۶ Uncinate Fasciculus^۷ Anterior Thalamic Radiation^۸ Structural Connectivity (SC)^۹ Functional Connectivity (FC)^{۱۰} Multimodal^{۱۱} Fusion^۱ Disconnection^۲ Magnetic Resonance Imaging^۳ Structural MRI (sMRI)^۴ Gray Matter (GM)^۵ White Matter (WM)^۶ Cerebrospinal Fluid (CSF)^۷ Functional MRI (fMRI)^۸ Diffusion Tensor Imaging (DTI)^۹ Unimodal^{۱۰} Resting State^{۱۱} Task



ترکیب کننده‌ی حاصل، مولفه‌های متمایزکننده برای تفکیک هر گروه بیماری از افراد سالم تعیین شده است [۱۷]. در تمام این روش‌ها، ورودی الگوریتم‌ها از جنس تصویر است. به طوری که بر اساس تصاویر اخذ شده، یک ویژگی مشخص در نظر گرفته شده و نگاشتی از آن برای تمام واکسل‌های تصویر ایجاد می‌شود. همان‌طور که از توضیح مطالعات پیشین بر می‌آید، برای تصاویر fMRI حاصل از انجام وظیفه‌ی شناختی، معمولاً از کنتراست کارکردی استفاده شده و برای تصاویر DTI، مقدار FA برای هر واکسل تصویر محاسبه می‌شود. هم‌چنین در صورتی که تصویربرداری fMRI در حالت استراحت انجام شده باشد، به طور معمول از مقدار دامنه‌ی نوسانات فرکانس پایین^{۱۰} (ALFF) استفاده می‌شود. در نتیجه، نگاشتی به ابعاد تصویر به دست آمده که ورودی الگوریتم‌های مورد استفاده است. با توجه به ماهیت نگاشت‌های ورودی، نتایج خروجی نیز پیکسل‌هایی از نواحی مغزی در تصویر بوده و بنابراین اطلاعاتی از اتصالات مغزی و تغییرات آن‌ها در گروه افراد مختلف حاصل نمی‌شود. در برخی از مطالعات در زمینه‌ی اتصالات مغزی برای بررسی ارتباط ساختار و کارکرد مغز، به طور معمول از روش‌های آنالیز جداگانه و محاسبه‌ی ضریب همبستگی^{۱۱} استفاده می‌شود. علاوه بر ایجاد محدودیت روش آنالیز جداگانه بر نتایج این‌گونه مطالعات، اشکال اصلی این روش، نیاز به دانش قبلی در انجام آنالیزها است، به طوری که اگر هدف پژوهش بررسی ارتباط میان اتصالات ساختاری و کارکردی برای بخش خاصی از مغز باشد، به یک فرضیه‌ی اولیه در مورد آن ناحیه‌ی خاص نیاز است. از طرف دیگر در صورتی که این آنالیز روی ماتریس‌های اتصالات ساختاری و کارکردی کل مغز به صورت کامل نیز اعمال شود، فرض ارتباط مستقیم و یک به یک میان این دو نوع اتصال در نظر گرفته شده است. در حالی که تحقیقات اخیر حاکی از آن است که اتصالات ساختاری می‌تواند به صورت غیرمستقیم بخش‌هایی از کارکرد مغز را کنترل کند [۱۸-۲۰]. تمام این موارد محدودیت‌هایی هستند که مانع از درک صحیح نحوه‌ی ارتباط میان FC و SC در آنالیز جداگانه می‌شوند. بر این اساس هدف از این پژوهش، بررسی ارتباط میان اتصالات مغزی از دیدگاه شبکه‌ای (در مقایسه با آنالیزهای پیکسلی) و بدون وابستگی به دانسته‌های قبلی است. دست‌یابی به این

روش‌های مختلفی برای انجام آنالیزهای تلفیقی پیشنهاد شده است. برای مثال، روش آنالیز توام مولفه‌های مستقل^۱ (JICA) اولین بار برای تلفیق اطلاعات حاصل از fMRI با چندین وظیفه‌ی مختلف ارائه شده [۱۵] و پس از آن برای تلفیق اطلاعات مدالیته‌های fMRI و sMRI در افراد دچار اسکیزوفرنی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۶]. در تحقیقی که روی افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی انجام شده، از تلفیق اطلاعات بخش GM مغز از تصاویر sMRI و اطلاعات تصاویر fMRI برای بررسی ارتباط تغییرات به وجود آمده در قسمت‌های آناتومیکی و کارکردی مغز استفاده شده است. ویژگی‌های انتخاب شده در این تحقیق، نگاشتی از تصاویر sMRI و fMRI بوده که به ترتیب نشانده‌ی اطلاعات GM حاصل از بخش‌بندی تصویر sMRI و کنتراست کارکردی حاصل از آنالیز تصاویر fMRI می‌باشند. در نهایت، با انجام آنالیز توام با الگوریتم تلفیقی JICA روی این ویژگی‌ها، مولفه‌ای^۳ به دست آمده که بین افراد سالم با بیماران اسکیزوفرنی به طور معنی‌داری متفاوت بوده و بر اساس آن مناطق درگیر با بیماری اسکیزوفرنی در GM که متناظر با کاهش فعالیت مغزی در انجام عمل شنیداری آزمون بوده، مشخص شده است [۱۶].

علاوه بر روش JICA، روش‌های مختلف دیگری که به صورت کور^۴ یا نیمه‌کور^۵ عمل می‌کنند نیز پیشنهاد شده است که در میان آن‌ها می‌توان به روش‌های mCCA^۶، Linked ICA و PLS^۷ اشاره کرد. سو و هم‌کارانش (۲۰۱۱) روش ترکیبی JICA+ mCCA را برای جداسازی گروه‌های اسکیزوفرنی و بیماری دوقطبی^۸ از افراد سالم ارائه کردند [۱۷]. این پژوهش روی نگاشت کنتراست کارکردی و مقادیر FA واکسل‌های تصویر که به ترتیب از تصاویر fMRI و DTI محاسبه شده، انجام شده است. بر این اساس ابتدا روش mCCA روی داده‌های کاهش بعد یافته اعمال شده تا مولفه‌های ترکیبی به دست آیند. در واقع روش mCCA داده‌های مختلف را از طریق بیشینه کردن همبستگی^۹ میان ماتریس‌های ترکیبی آن‌ها، به یک‌دیگر مرتبط می‌کند. پس از آن، نگاشت‌های جدید به عنوان ورودی برای الگوریتم JICA به کار گرفته شده تا میزان وابستگی میان مولفه‌ها از طریق روش‌های آماری مرتبه‌ی بالا، کاهش پیدا کند. سپس با استفاده از بررسی تست آماری t-test روی ماتریس‌های

^۱ Partial Least Square

^۸ Bipolar Disorder

^۹ Correlation

^{۱۰} Amplitude of Low Frequency Fluctuations

^{۱۱} Correlation Coefficient

^۱ Joint ICA

^۲ Feature

^۳ Component

^۴ Blind

^۵ Semi Blind

^۶ Multimodal Canonical Correlation

بازسازی تصاویر DSI بر مبنای تابع توزیع جهت (ODF^2) برای هر پیکسل در نرم‌افزار Diffusion Toolkit انجام شده است. پس از مرحله‌ی ترکتوگرافی معین [۲۲] برای مسیریابی فیبرهای عصبی، عمل تطبیق دادن خطی^۳ تصاویر آناتومیکی بخش‌بندی شده با تصویر b_0 ، در نرم‌افزار FSL انجام شده است [۲۳]. به این ترتیب، ماتریسی بر اساس تعداد فیبرهای عصبی^۴ میان دو ناحیه از مغز برای هر فرد ساخته شده است. ماتریس اتصالات ساختاری نهایی (SC) با اعمال تبدیل لگاریتمی روی درایه‌های ماتریس حاصل و نرمالیزه کردن مقادیر آن به بازه [۰-۱] به دست آمده است.

به منظور آنالیز تصاویر fMRI، در مرحله‌ی اول برای اطمینان از ثبات سیگنال به دست آمده، ۴ تصویر اولیه‌ی آن کنار گذاشته شده و سپس اصلاح حرکت سر با استفاده از نرم‌افزار FSL انجام شده است. در مرحله‌ی بعد، میانگین سیگنال بخش WM و CSF به همراه ۶ پارامتر حرکتی از سیگنال اصلی تصویر حذف شده است. پس از آن، فیلتر میان‌گذری در بازه‌ی ۰/۱-۰/۱ هر تتر روی داده‌ها اعمال شده و عمل انطباق خطی روی داده‌های fMRI نیز انجام شده است [۲۴]. در نهایت، ماتریس اتصالات کارکردی (FC) با استفاده از محاسبه‌ی ضریب همبستگی بین سری‌های زمانی ۱۲۹ ناحیه‌ی مغزی تعیین شده است. پس از انجام این مراحل، برای هر فرد، یک ماتریس SC و یک ماتریس FC با ابعاد 129×129 حاصل شده است. برای انجام آنالیزهای مورد نظر از نرم‌افزار Connectome Mapper Toolkit به همراه کدنویسی در متلب و پایتون استفاده شده است.

۲-۳- روش آنالیز jICA

در روش متعارف ICA، فرض می‌شود که ورودی‌های مشاهده شده (X)، یک ترکیب خطی از منابعی (S) است که بیش‌ترین استقلال را از یک‌دیگر داشته و ضرایب آن با یک ماتریس ترکیب‌کننده (A) مشخص می‌شود.

$$X = A \times S \quad (1)$$

روش jICA نسخه‌ی چندمدالیت‌های از الگوریتم ICA است [۱۶] و در آن فرض می‌شود که دو یا چند ویژگی ورودی، یک ماتریس ترکیب‌کننده‌ی مشترک داشته و بنابراین رابطه‌ی (۱) به صورت زیر برای دو مدالیت‌های مورد استفاده تغییر می‌کند.

$$[X_1, X_2] = A \times [S_1, S_2] \quad (2)$$

هدف، نیازمند اعمال روش‌های آنالیز کور روی اتصالات مغزی به عنوان ورودی‌های الگوریتم است. در ادامه‌ی این مقاله، روش پیشنهادی و پیاده‌سازی آن روی داده‌های افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی به همراه نتایج به دست آمده شرح داده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

در این بخش، ابتدا مشخصات داده و پیش‌پردازش‌های انجام شده روی آن‌ها و سپس روند آنالیز توام شرح داده شده است.

۲-۱- مشخصات داده

مجموعه‌ی داده‌ی مورد استفاده در این مقاله از تصاویر ۹۲ فرد سالم (بازه‌ی سنی $29/8 \pm 9/8$ ، ۵۵ مرد) و ۳۷ فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی تشکیل شده که با دستگاه ۳ تسلا‌ی زیمنس و کوپل ۳۲-کاناله‌ی مستقر در بخش تحقیقاتی دانشگاه لوزان اخذ شده است. این مجموعه‌ی داده از سه نوع تصویر آناتومیکی، کارکردی و ساختاری تشکیل شده است. رضایت‌نامه‌ی اخذ داده نیز برای هر شخص بر اساس کمیته‌ی اخلاقی بخش تحقیقاتی دانشگاه لوزان تهیه شده است.

تصاویر آناتومیکی (وزن T1 و رشته‌ی پالس MPRAGE) با ماتریس 257×240 در طول ۱۶۰ اسلایس با ابعاد و کسل $1 \times 1 \times 1/2$ mm³، زاویه‌ی چرخش ۹ درجه و با پارامترهای زمانی ۹۰۰-۲۳۰۰-TE-TR-TI میلی‌ثانیه اخذ شده است.

تصویربرداری کارکردی در حالت استراحت مغز با توالی پالس گرادیان اکو GRE-EPI از ماتریسی با ابعاد 58×64 در طول ۳۲ اسلایس مغزی ثبت شده است. رزولوشن این تصاویر به صورت متقارن $3/3$ mm بوده و تصویربرداری از ۲۸۰ حجم مغزی با زمان‌های $30-1920$ TE-TR= انجام شده است.

برای اخذ تصاویر ساختاری از پروتکل DSI^۱ استفاده شده است. ماتریس تصویر دارای $96 \times 96 \times 34$ واکسل بوده که رزولوشنی برابر با $2/2 \times 2/2 \times 3$ mm³ دارد. ماکزیمم وزن انتشار تصاویر برابر با $b = 8000$ s/mm² قرار داده شده که در ۱۲۸ جهت گرادیانی اعمال شده است. پارامترهای زمانی تصویربرداری برابر با $6100-144$ TE-TR= میلی‌ثانیه بوده و علاوه بر تصاویر وزن‌دار شده با انتشار، یک تصویر بدون وزن نیز اخذ شده است.

۲-۲- پیش‌پردازش تصاویر

قشر مغز روی تصاویر آناتومیکی، با استفاده از نرم‌افزار Freesurfer نسخه‌ی ۵/۰/۰ و مراحل پردازشی مختلف به ۱۲۹ ناحیه تقسیم‌بندی شده است [۲۱].

^۳ Linear Registration

^۴ Number of Streamline (NoS)

^۱ Diffusion Spectrum Imaging (DSI)

^۲ Orientation Distribution Function (ODF)

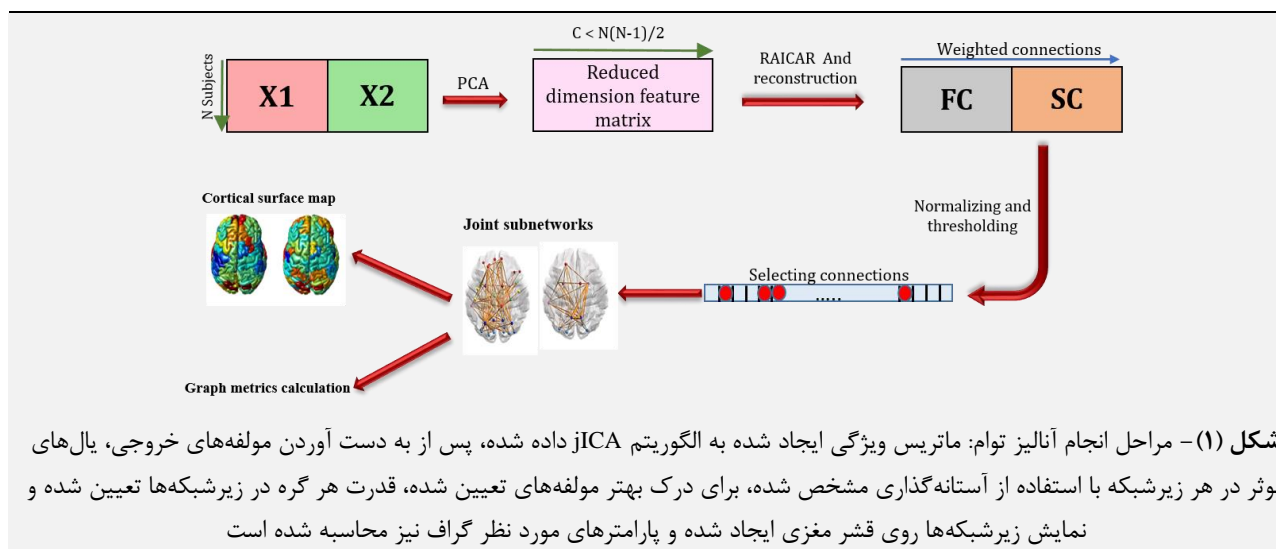


Infomax [۲۵] اعمال شده است. به منظور تعیین مولفه‌های تکرارپذیر در بین ۱۰۰ بار تکرار این الگوریتم، از روش RAICAR استفاده شده به طوری که تکرارپذیری هر مولفه تعیین شده و مرتب‌سازی مولفه‌ها بر اساس آن انجام شده است [۲۶]. در مرحله‌ی بعد برای انتخاب یال‌هایی که بیش‌ترین اهمیت و تاثیر را در هر زیرشبکه دارند، ابتدا هر مولفه به طور جداگانه از طریق تفاضل مقادیر از میانگین و تقسیم کردن بر انحراف معیار (مقادیر z-score)، نرمالیزه شده و سپس آستانه‌گذاری روی مقادیر مطلق حاصل اعمال شده است. یال‌هایی که از مقدار آستانه کم‌تر باشند، حذف شده و مابقی به عنوان یال‌های موثر در زیرشبکه در نظر گرفته شده است. برای تعیین مولفه‌های متمایز کننده بین افراد سالم با بیماران، آزمون آماری t-test روی ماتریس ترکیب کننده اعمال شده و تنها مولفه‌هایی که تفاوت معنی‌داری را بین این دو گروه نشان دادند، برای نمایش و آنالیزهای بعدی در نظر گرفته شده است. برای مشاهده و درک بهتر یال‌های انتخاب شده در زیرشبکه‌های ساختاری و کارکردی، نداشت یال‌ها روی مناطق مغزی به دست آمده که برای ایجاد آن، قدرت^۳ هر گره مغزی تعیین شده است. این پارامتر مجموع قدرمطلق وزن یال‌های متصل به هر گره (ناحیه) گراف را نشان می‌دهد که در این‌جا از وزن یال‌ها پس از اعمال ICA استفاده شده است. با نرمالیزه کردن این مقادیر، قدرت‌های نواحی مغزی در بازه‌ی [۰-۱] به دست می‌آید. روند کلی این مراحل در شکل (۱) نشان داده شده است.

در این پژوهش که هدف آن مطالعه‌ی تغییرات وابسته به هم در اتصالات ساختاری و کارکردی بیماران اسکیزوفرنی از دیدگاه شبکه‌ای است، ماتریس ویژگی‌های ورودی آن، ماتریس اتصالات مغزی می‌باشد. بنابراین خروجی حاصل از اعمال الگوریتم jICA نیز مجموعه‌ای از یال‌های مغزی بوده که در ادامه با نام زیرشبکه‌های مغزی به آن‌ها اشاره شده است.

۴-۲- مراحل آنالیز توام

برای ایجاد ماتریس ویژگی مناسب برای ورودی الگوریتم jICA، ابتدا با توجه به تقارن ماتریس‌های SC و FC نسبت به قطر اصلی، تنها بخش پایین مثلثی آن‌ها در نظر گرفته شده که هر کدام از آن‌ها برای افراد مختلف به صورت برداری با ابعاد $k(k-1)/2$ می‌باشد که در آن k تعداد نواحی مختلف مغزی است. پس از آن، بردارهای به دست آمده به صورت پشت‌روی یک‌دیگر قرار داده شده تا دو ماتریس X_1 و X_2 با تعداد N سطر (تعداد افراد) به دست آید. در نهایت این دو ماتریس در کنار هم قرار داده شده تا ماتریس ویژگی ورودی با ابعاد $N \times k(k-1)/2$ حاصل شود. هم‌چنین از آن‌جا که ماهیت ماتریس اتصالات ساختاری تنک است، در ماتریس SC ستون‌هایی که تمام درایه‌های آن برابر با صفر باشد حذف شده و ستون‌های متناظر آن‌ها در ماتریس FC نیز حذف شده است. برای کاهش ابعاد ماتریس، الگوریتم PCA^۲ روی آن اعمال شده و نتیجه‌ی آن به عنوان ماتریس ورودی آنالیز توام در نظر گرفته شده است. الگوریتم ICA با استفاده از روش



در تئوری گراف نیز وجود دارد. بر این اساس، دو پارامتر با اهمیت گراف، میانگین قدرت گره‌های شبکه و میانگین طول کوتاه‌ترین مسیر^۴، در زیرشبکه‌های به دست آمده برای هر دو گروه سالم و

۵-۲- مقایسه از نظر پارامترهای شبکه

با توجه به این که در رویکرد آنالیز توام، یال‌های زیرشبکه‌های مرتبط به هم در دسترس است، امکان بررسی پارامترهای شبکه

^۳ Nodal Strength

^۴ Path length

^۱ Edge

^۲ Principal Component Analysis

الگوریتم ICA روی آن اعمال شده و بررسی تفاوت معنی‌دار بین مولفه‌های دو گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون t-test روی ماتریس ترکیب کننده (A) انجام شده است. بر اساس نتیجه‌ی حاصل، ۴ مولفه‌ی اول با مقدار $p\text{-value} < 0.05$ ، مولفه‌های متمایزکننده‌ی این دو گروه هستند. به منظور انتخاب یال‌های موثر در هر زیرشبکه، پس از نرمالیزه کردن مقادیر وزن‌های یال‌ها، آستانه‌گذاری متناسب با مقدار ۸۰٪ بازه‌ی اطمینان اعمال شده و به این ترتیب یال‌هایی با مقدار کم‌تر از آستانه‌ی تعیین شده، برابر با صفر شده‌اند. پس از مشخص شدن یال‌های موثر در هر زیرشبکه، برای نمایش آن‌ها، نگاشت مغزی با استفاده از قدرت گره‌ها انجام شده است. زیرشبکه‌های ساختاری و کارکردی ۴ مولفه‌ی متمایزکننده در شکل (۲) ارائه شده است. با در نظر گرفتن تقسیم‌بندی مناطق مختلف مغزی مورد استفاده در این پژوهش و زیرشبکه‌های نشان داده شده در شکل (۲)، ناحیه‌هایی با قدرت گره قابل توجه در هر یک از چهار مولفه‌ی به دست آمده، در جدول (۱) ارائه شده است.

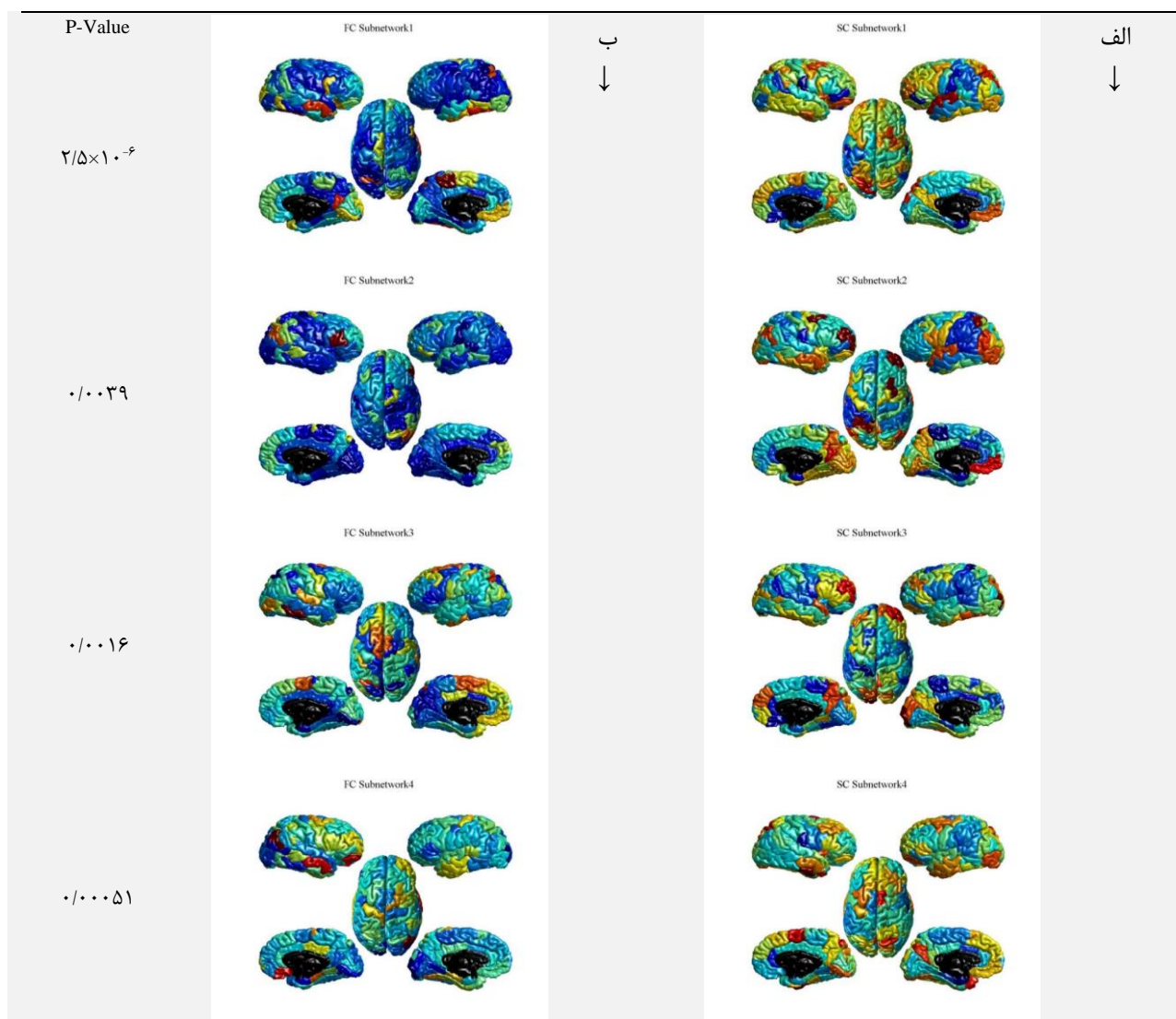
بیمار محاسبه شده و با کمک آزمون آماری t-test وجود تفاوت معنی‌دار در مقادیر پارامترها بررسی شده است. رابطه‌ی (۳) روش محاسبه‌ی پارامتر کوتاه‌ترین طول مسیر را نشان می‌دهد.

$$L_{net} = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} L_i, L_i = \min \left(\sum_{j \in G} \{w_{i,j}\} \right) \quad (3)$$

که $w_{i,j}$ وزن یال بین گره i و j است و طول مسیر با جمع وزن یال‌هایی که بین گره مبدا و مقصد قرار دارد، تعیین می‌شود.

۳- یافته‌ها و بحث

پس از تعیین ماتریس اتصالات ساختاری و کارکردی ۱۲۹ نفر، ماتریس ویژگی ورودی طبق بخش ۲-۲، تشکیل شده است. با حذف ستون‌های بخش اتصالات ساختاری که تمام درایه‌های آن‌ها برابر با صفر است و حذف ستون‌های متناظر با آن‌ها در قسمت کارکردی، ابعاد ماتریس نهایی برابر با 129×12582 شده است. پس از کاهش بعد ماتریس با استفاده از روش PCA،



شکل (۲) - زیرشبکه‌های الف (ساختاری، ب) کارکردی در چهار مولفه‌ی متمایز کننده

جدول (۱) - مناطق انتخاب شده در زیرشبکه‌های ساختاری و کارکردی به دست آمده

	Functional Regions	Structural Regions
IC 1	Medial orbito-frontal (R, L) Inferior parietal (R, L) Middle Temporal (R, L) Frontal pole (R) Temporal pole (R) Pars opercularis (R) Lateral occipital (R) Precuneus (R) Lingual (R) Superior frontal (L) Rostral anterior cingulate (L) Inferior temporal (L)	Lateral occipital (R, L) Inferior temporal (R, L) Caudal middle frontal (R, L) Superior frontal/ parietal (R) Precuneus (R) Insula (R) Lateral/ Medial orbitofrontal (L) Rostral middle frontal (L) Postcentral (L) Inferior parietal (L) Cuneus (L) Lingual (L) Superior temporal (L)
IC2	Middle temporal (R, L) Superior frontal (R, L) Medial orbito frontal (R, L) Pars triangularis (R) Superior parietal (R) Supra marginal (R) Inferior parietal (R) Pars orbitalis (L) Pars opercularis (L) Superior temporal (L)	Superior parietal (R, L) Precuneus (R, L) Insula (R, L) Inferior parietal (R) Inferior/ middle temporal (R) Rostral/ Caudal middle frontal (R) Medial orbito-frontal (L) Pars opercularis/ triangularis (L) Cuneus (L) Lateral occipital (L) Superior temporal (L)
IC3	Frontal pole (R, L) Rostral middle/ Medial orbito frontal (R, L) Superior frontal (R, L) Inferior/ Superior parietal/ temporal (R, L) Temporal pole (R, L) Lateral occipital (R, L) Precuneus/ Precentral (R, L) Fusiform (R, L) Supra marginal (R, L) Posterior/ Rostral anterior cingulate (R) Postcentral (R) Cuneus (R) Insula (R) Pars orbitalis/ opercularis (L) Paracentral (L) Caudal anterior cingulate (L) Isthmus cingulate (L) Middle/ Transverse temporal (L) Bankssts (L)	Inferior temporal/ parietal (R, L) Medial orbito-frontal (R, L) Superior frontal (R, L) Lateral occipital (R, L) Insula (R, L) Pars orbitalis (R) Pars triangularis (R) Superior parietal/ temporal (R) Precuneus (R) Lingual (R) Rostral middle/ Lateral orbito-frontal (L) Precentral (L) Postcentral (L) Cuneus (L) Peri-calcarine (L)
IC4	Lateral orbito frontal (R, L) Inferior parietal (R, L) Supra marginal (R, L) Para hippocampal (R, L) Middle temporal (R, L) Caudal/ Rostral middle frontal (R, L) Precentral (R, L) Pars orbitalis (R) Frontal pole (R) Medial orbito-frontal (R) Pars opercularis/ triangularis (R) Superior frontal/ parietal (R) Paracentral (R) Posterior/ Rostral anterior cingulate (R) Cuneus (R) Lateral occipital (R) Lingual (R) Inferior/ Superior temporal (L) Postcentral (L) Fusiform (L) Temporal pole (L) Bankssts (L) Insula(L)	Fusiform (R, L) Inferior temporal (R, L) Insula (R, L) Superior parietal/ frontal (R) Precuneus (R) Middle temporal (R) Medial/ Lateral orbito-frontal (L) Caudal middle frontal (L) Postcentral Inferior parietal (L) Cuneus (L) Lateral occipital (L) Temporal pole (L)

در شکل (۲) و یال‌های به دست آمده در اتصالات ساختاری زیرشبکه‌ها، مشخص می‌شود که بخش‌هایی از فیبرهای مغزی از جمله فاسیکولوس طولی فوقانی (SLF^۱) و تحتانی (ILF^۲),

با توجه به جدول (۱)، بخش‌های وسیعی از مغز مانند نواحی قشر میانی قدامی، گیج‌گاهی و پس‌سری در بخش کارکردی دچار تغییر شده‌اند. هم‌چنین با بررسی نواحی نشان داده شده

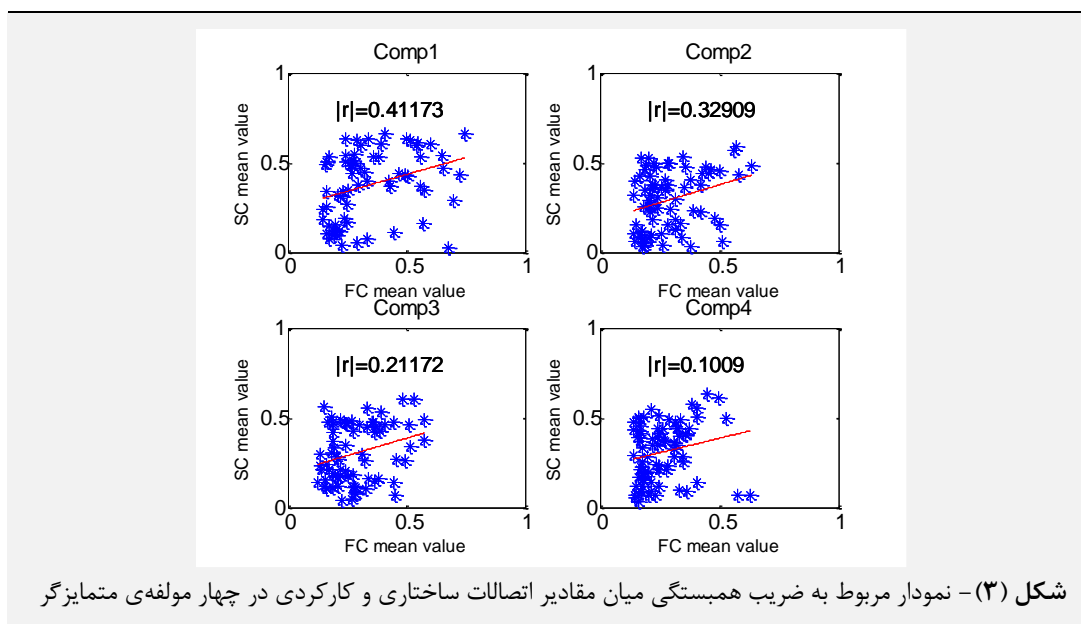
^۱ Inferior Longitudinal Fasciculus

^۲ Superior Longitudinal Fasciculus

آنالیز توام به صورت کور و بدون نیاز به دانش قبلی را بیش‌تر نمایان می‌کند [۱۴]. در واقع این نتایج نشان می‌دهد که در صورتی که آنالیز داده‌ها به صورت جداگانه انجام می‌شد، امکان تشخیص ارتباط میان این تغییرات ممکن نبود و به همین دلیل مزیت آنالیز توام، در نظر گرفتن اطلاعات موجود و متقابل در میان داده‌های مدالیت‌های گوناگون است.

ارتباط میان اتصالات کارکردی و ساختاری در هر یک از مولفه‌های متمایزگر، با تعیین ضریب همبستگی محاسبه شده است. قدرمطلق مقادیر همبستگی برای چهار مولفه در شکل (۳) روی نمودارها نشان داده شده است. این نمودار حاکی از ارتباط بالای میان این دو نوع اتصال به خصوص در مولفه‌ی اول می‌باشد. هم‌چنین از آن‌جا که مقادیر همبستگی منفی است، ارتباط میان تغییرات اتصال کارکردی و ساختاری در بیماران اسکیزوفرنی، در جهت مخالف یک‌دیگر اتفاق می‌افتد.

سینگولوم^۱، مسیر قشری نخاعی^۲ و فاسیکولوس پیشانی-پس‌سری تحتانی (IFO^۳) دست‌خوش تغییر شده‌اند که این نتایج با یافته‌های دیگران مطابقت زیادی دارد [۷، ۱۶، ۲۷، ۲۸]. بر اساس تحقیقات گذشته، ارتباطی بین تغییرات ساختاری در ناحیه‌ی قدامی و هم‌چنین تغییرات فعالیت مغزی در ناحیه‌ی پیش‌پیشانی و پس‌سری وجود دارد که در واقع نشان دهنده‌ی تغییرات در مدارهای آناتومیکی قدامی-گیج‌گاهی و تغییرات کارکردی در قشر پیش‌پیشانی است [۲۹]. با وجود این‌که در مولفه‌های به دست آمده، برخی از نواحی هم در اتصالات کارکردی و هم در اتصالات ساختاری متناظر آن مشاهده می‌شود، مناطق بسیاری نیز هستند که فقط در یکی از این دو نوع اتصال دست‌خوش تغییر شده‌اند. این امر نشان دهنده‌ی عدم ارتباط یک به یک ساده میان این دو اتصال کارکردی و ساختاری مغز است [۱۸، ۳۰] و مزیت استفاده از



مقدار این پارامتر در افراد دچار اسکیزوفرنی است. هم‌چنین نتایج نشان داده شده در شکل (۴-د) حاکی از آن است که برخی از مسیرهای اتصالات کارکردی در بیماران اسکیزوفرنی دچار اختلال شده که در نتیجه‌ی آن، طول کوتاه‌ترین مسیرها در اتصالات کارکردی این افراد در مقایسه با افراد سالم، افزایش یافته است. تغییرات این دو پارامتر نشان دهنده‌ی اختلال در عمل کرد مغز، کاهش بازده در پردازش اطلاعات و در نتیجه‌ی آن بروز مشکلات شناختی در بیماران اسکیزوفرنی است. نتایج پژوهش‌های پیشین در مورد بررسی میانگین قدرت گره و طول کوتاه‌ترین مسیر برای افراد اسکیزوفرنی در مقایسه با

از آن‌جا که آنالیز توام در این مطالعه روی اتصالات مغزی انجام شده و مولفه‌ها همان زیرشبکه‌های مغزی هستند که از یال‌ها تشکیل شده‌اند، امکان استفاده از آنالیزهای تئوری گراف نیز فراهم می‌باشد. بر این اساس، میانگین دو پارامتر قدرت گره و طول کوتاه‌ترین مسیر برای هر زیرشبکه در گروه افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی محاسبه شده و آزمون آماری t-test میان نتایج این دو گروه اعمال شده است. نتیجه‌ی این آزمون برای زیرشبکه‌های کارکردی و ساختاری در شکل (۴) نشان داده شده است. با توجه به شکل (۴-الف)، قدرت گره‌ها در چهار زیرشبکه‌ی کارکردی افراد سالم به طور معنی‌داری بزرگ‌تر از

^۱ Inferior Fronto-Occipital Fasciculus

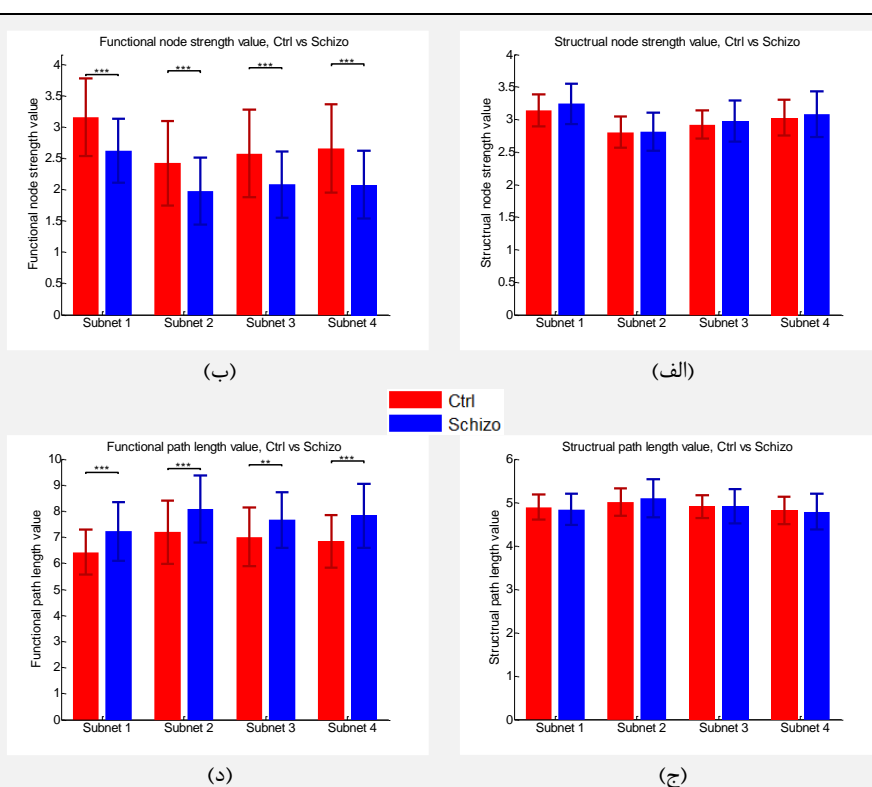
^۱ Cingulum

^۲ Corticospinal Tract



پارامتر میانگین قدرت گره و طول کوتاه‌ترین مسیر برای اتصالات ساختاری زیرشبکه‌ها (شکل ۴-الف و ج)، تفاوت معنی‌داری را بین این دو گروه نشان نمی‌دهد. در مطالعات پیشین نیز نتایج ضد و نقیضی برای تغییرات این دو پارامتر در شبکه‌ی کلی مغز بیماران اسکیزوفرنی ارائه شده و نتایج معنی‌دار بودن تغییرات، اغلب به صورت محلی و برای چند ناحیه‌ی مشخص از مغز گزارش شده است [۳۵-۳۷]. از این رو، نمی‌توان تغییرات قابل توجهی را برای سطح کوچک‌تری از اتصالات مغزی در قالب زیرشبکه‌های ساختاری انتظار داشت.

افراد سالم، نشان داده است که با در نظر گرفتن مغز به عنوان یک شبکه‌ی کامل، میانگین قدرت گره‌های اتصالات کارکردی در افراد اسکیزوفرنی، نسبت به افراد سالم کاهش یافته و طول کوتاه‌ترین مسیر، افزایش یافته است [۳۱-۳۴]. یافته‌های این پژوهش نیز با تاکید بر نتایج گزارش‌های قبلی، نشان می‌دهد که در بیماران اسکیزوفرنی، کاهش قدرت گره‌ها و افزایش طول کوتاه‌ترین مسیرها حتی برای زیرشبکه‌های کارکردی (و نه فقط در شبکه‌ی کامل) مغز نیز وجود داشته و بنابراین این تغییرات به صورت محلی نیز قابل ردیابی هستند. بررسی



شکل (۴) - مقایسه‌ی پارامترهای گراف میان افراد سالم و اسکیزوفرنی در زیرشبکه‌های ساختاری و کارکردی به دست آمده، سطر اول) مقایسه‌ی میانگین قدرت گره، (ب) مقایسه‌ی میانگین کوتاه‌ترین طول مسیر (***) و (***) به ترتیب حالتی را نشان می‌دهند که p-value از ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ کوچک‌تر باشد

وجود نداشته و اتصالات ساختاری می‌توانند به طور غیرمستقیم روی کارکرد مغز تاثیر داشته باشند. هم‌چنین نتایج این پژوهش، وجود اختلال در اتصالات مغزی بخش گسترده‌ای از مغز شامل کورتکس قدامی و آهیانه‌ای را تایید کرده و نشان می‌دهد که به عنوان مثال میان تغییرات ساختاری در ناحیه‌ی قدامی و هم‌چنین تغییرات کارکرد مغز در ناحیه‌ی پیش‌پیشانی و پس‌سری این بیماران ارتباط وجود دارد. علاوه بر این، مزیت روش پیشنهاد شده در این است که اطلاعات مربوط به یال‌های مغزی را نیز در بر داشته و بر این اساس، آنالیز پارامتر قدرت گره و کوتاه‌ترین طول مسیر برای زیرشبکه‌های مغزی نیز انجام

۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه از روش JICA به منظور آنالیز توام اتصالات کارکردی و ساختاری مغز از دیدگاه شبکه‌ای برای بررسی تغییرات اتصالات بیماران اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم استفاده شده است. در میان مولفه‌های حاصل از آنالیز صورت گرفته، چهار زیرشبکه‌ی کارکردی به همراه زیرشبکه‌های ساختاری متناظر آن‌ها که متمایز کننده‌ی گروه بیمار از افراد سالم هستند، به دست آمده است. مناطق به دست آمده در زیرشبکه‌های کارکردی و ساختاری نشان می‌دهد که الزاما ارتباط مستقیم و یک-به-یکی بین این دو نوع اتصالات مغزی

- [9] P. Skudlarski, K. Jagannathan, V. D. Calhoun, M. Hampson, B. a. Skudlarska, and G. Pearlson, "Measuring brain connectivity: Diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations," *Neuroimage*, vol. 43, no. 3, pp. 554-561, 2008.
- [10] C. J. Honey, J. P. Thivierge, and O. Sporns, "Can structure predict function in the human brain?," *NeuroImage*, vol. 52, no. 3. Elsevier Inc., pp. 766-776, 2010.
- [11] P. Hagmann et al., "Mapping the structural core of human cerebral cortex," *PLoS Biol.*, vol. 6, no. 7, pp. 1479-1493, 2008.
- [12] J. M. and V. A. Bousquet J, Jeffery PK, Buse WW, V. AM., S. Of, and T. H. E. Art, "Data-driven approaches for identifying links between brain structure and function in health and disease," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 36, pp. 20-23, 2017.
- [13] J. Sui, R. Huster, Q. Yu, J. M. Segall, and V. D. Calhoun, "Function-structure associations of the brain: Evidence from multimodal connectivity and covariance studies," *Neuroimage*, vol. 102, pp. 11-23, 2013.
- [14] V. D. Calhoun and J. Sui, "Multimodal Fusion of Brain Imaging Data : A Key to Finding the Missing Link(s) in Complex Mental Illness," *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, no. 8, pp. 1-8, 2016.
- [15] V. D. Calhoun, T. Adali, K. a. Kiehl, R. Astur, J. J. Pekar, and G. D. Pearlson, "A method for multitask fMRI data fusion applied to schizophrenia," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 27, no. 7, pp. 598-610, 2006.
- [16] V. D. Calhoun, T. Adali, N. R. Giuliani, J. J. Pekar, K. a. Kiehl, and G. D. Pearlson, "Method for multimodal analysis of independent source differences in schizophrenia: Combining gray matter structural and auditory oddball functional data," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 27, no. 1, pp. 47-62, 2006.
- [17] J. Sui et al., "Discriminating schizophrenia and bipolar disorder by fusing fMRI and DTI in a multimodal CCA+ joint ICA model," *Neuroimage*, vol. 57, no. 3, pp. 839-855, 2011.
- [18] B. Mišić et al., "Network-Level Structure-Function Relationships in Human Neocortex," *Cereb. Cortex*, no. April, p. bhw089, 2016.
- [19] A. Ponce-Alvarez, G. Deco, P. Hagmann, G. L. Romani, D. Mantini, and M. Corbetta, "Resting-State Temporal Synchronization Networks Emerge from Connectivity Topology and Heterogeneity," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, no. 2, pp. 1-23, 2015.
- [20] A. Haimovici, E. Tagliazucchi, P. Balenzuela, and D. R. Chialvo, "Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 110, no. 17, pp. 1-4, 2013.
- [21] L. Cammoun et al., "Mapping the human connectome at multiple scales with diffusion spectrum MRI," *J. Neurosci. Methods*, vol. 203, no. 2, pp. 386-397, 2012.

شده است. نتایج نشان دهنده‌ی افزایش کوتاه‌ترین طول مسیر و کاهش قدرت گره‌ها در زیرشبکه‌های کارکردی بیماران اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم است که منجر به کاهش بازده و اختلال در اطلاع‌رسانی بهینه برای کارکرد مغز می‌شود. بر اساس این پژوهش، به کارگیری رویکرد پیشنهادی در بررسی ارتباط توأم میان اتصالات مغزی و دیدگاه شبکه‌ای می‌تواند مفید واقع شده و با داشتن اطلاعات یال‌های مغزی، امکان بررسی تغییرات حاصل از بیماری‌های مختلف در اتصالات زیرشبکه‌های مغزی مرتبط با یک‌دیگر را فراهم کند.

۵- سپاس‌گزاری

نویسندگان از آقای پاتریک هگمن و خانم الساندر اگریفا به دلیل ثبت تصاویر مغزی و پیش‌پردازش آن‌ها تشکر می‌کنند.

۶- مراجع

- [1] K. J. Friston and C. D. Frith, "Schizophrenia: a disconnection syndrome," *Clin Neurosci*, vol. 3, no. 2, pp. 89-97, 1995.
- [2] K. L. Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Nuechterlein, K. H., and Narr, "Alterations in Functional Activation in Euthymic Bipolar Disorder and Schizophrenia During a Working Memory Task," *Brain*, vol. 30, no. 12, pp. 3958-3969, 2009.
- [3] A. Fornito, A. Zalesky, C. Pantelis, and E. T. Bullmore, "Schizophrenia, neuroimaging and connectomics," *Neuroimage*, vol. 62, no. 4, pp. 2296-2314, 2012.
- [4] R. E. Gur and R. C. Gur, "The application of functional magnetic resonance imaging in neuroscience research Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia," pp. 333-343, 2010.
- [5] M. Kubicki, C.-F. Westin, R. W. McCarley, and M. E. Shenton, "The Application of DTI to Investigate White Matter Abnormalities in Schizophrenia," *NIH Public Access*, vol. 54, no. 5, pp. 134-148, 2005.
- [6] Jessika E Sussmann et al., "White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging," *Bipolar Disord.*, vol. 68, no. 6, pp. 560-7, Sep. 2009.
- [7] J. Sui, Q. Yu, H. He, G. D. Pearlson, and V. D. Calhoun, "A Selective Review of Multimodal Fusion Methods in Schizophrenia," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 6, no. February, pp. 1-11, 2012.
- [8] M. D. Greicius, K. Supekar, V. Menon, and R. F. Dougherty, "Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network," *Cereb. Cortex*, vol. 19, no. 1, pp. 72-78, 2009.

- [30] E. Amico and J. Goñi, "Mapping hybrid functional-structural connectivity traits in the human connectome," *Neurons Cogn.*, 2017.
- [31] M. Lynall et al., "Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia," vol. 30, no. 28, pp. 9477–9487, 2010.
- [32] Y. Liu et al., "Disrupted small-world networks in schizophrenia," *Brain*, vol. 131, no. 4, pp. 945–961, 2008.
- [33] S. Micheloyannis, "Graph-based network analysis in schizophrenia," *World J. Psychiatry*, vol. 2, no. 1, 2012.
- [34] Q. Yu et al., "Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: A small-world brain Network study," *PLoS One*, vol. 6, no. 9, 2011.
- [35] G. Collin, R. S. Kahn, M. A. De Reus, W. Cahn, and M. P. Van Den Heuvel, "Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients," *Schizophr. Bull.*, vol. 40, no. 2, pp. 438–448, 2014.
- [36] M. P. Van Den Heuvel et al., "Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia," *JAMA Psychiatry*, vol. 70, no. 8, pp. 783–792, 2013.
- [37] M. P. van den Heuvel, R. C. W. Mandl, C. J. Stam, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, "Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 47, pp. 15915–15926, 2010.
- [22] D. K. Jones, "Studying connections in the living human brain with diffusion MRI," *cortex*, vol. 44, no. 8, pp. 936–952, 2008.
- [23] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, "Fsl," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- [24] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images," *Neuroimage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, 2002.
- [25] A. J. Bell and T. J. Sejnowski, "An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution," *Neural Comput.*, vol. 7, no. 6, pp. 1129–1159, 1995.
- [26] Z. Yang, S. LaConte, X. Weng, and X. Hu, "Ranking and averaging independent component analysis by reproducibility (RAICAR).," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 29, no. 6, pp. 711–25, 2008.
- [27] J. Sui et al., "Combination of Resting State fMRI, DTI, and sMRI Data to Discriminate Schizophrenia by N-way MCCA + jICA.," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 7, no. May, p. 235, 2013.
- [28] J. Sui et al., "Three-way (N-way) fusion of brain imaging data based on mCCA+jICA and its application to discriminating schizophrenia," *Neuroimage*, vol. 66, pp. 119–132, 2013.
- [29] R. G. M. Schölsser et al., "White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: a combined DTI and fMRI study.," *Schizophr. Res.*, vol. 89, no. 1–3, pp. 1–11, Jan. 2007.