

## Investigation of Non-Linear Functional Connectivity in Alzheimer's Disease utilizing Resting State fMRI Data and Graph Theory

Ahmadi, Hessam<sup>1</sup> / Fatemizadeh, Emad<sup>2\*</sup> / Motie Nasrabadi, Ali<sup>3</sup>

<sup>1</sup> - Ph.D. Student, Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> - Associate Professor, School of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

<sup>3</sup> - Professor, Biomedical Engineering Department, Shahed University, Tehran, Iran

### ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.128322.1598

Received: 28 May 2020

Revised: 16/8/2020-12/9/2020

Accepted: 13 September 2020

### KEYWORDS

*fMRI*  
*Functional Connectivity*  
*Alzheimer's Disease*  
*Graph Theory*  
*Kernel Trick*

### ABSTRACT

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is a non-invasive neuroimaging technique for analyzing the brain functions through low-frequency fluctuations called the Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) signals. Measurement of the functional connectivity in brain networks is usually done by the fMRI time-series through Pearson Correlation Coefficients (PCC). As the PCC shows linear dependencies, in this study, non-linear relationships in the fMRI signals of the patients with Alzheimer's Disease (AD) were investigated using the kernel trick method. Kernel trick approach maps the input information into a higher dimension space and implements the linear calculations in a new space that is proportionate to the non-linear relationships in the primary space. After generating the weighted undirected brain graphs based on the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas, different kernel functions with different parameters were applied. Then the graph global measures including degree, strength, small-worldness, modularity, and efficiencies features were computed and the non-parametric permutation test was performed. According to the results, the kernel trick method showed more significant differences with AD and healthy subjects in comparison with the simple PCC and it could be because of the non-linear correlations that are not captured by the PCC. Among different kernel functions, the Polynomial function had the best performance. Applying this kernel, the classification was done by the Support Vector Machine (SVM) classifier. The achieved accuracy was equal to  $98.68 \pm 0.79\%$ . The Occipital and Temporal lobes and also the Default Mode Network (DMN) were analyzed and the kernel trick method showed more significant differences in all of them. It is worthwhile to mention that the right and left Angular areas of DMN showed no significant changes in none of the methods and it could be concluded that the AD does not affect this areas effectively.

### \*Corresponding Author

<b>Address</b>	School of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
<b>Postal Code</b>	14588-89694
<b>E-Mail</b>	<i>fatemizadeh@sharif.edu</i>
<b>Tel</b>	+98-21-66164351
<b>Fax</b>	+98-21-66023261





## بررسی ارتباطات عمل کردی غیرخطی با استفاده از نظریه‌ی گراف و داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی حالت استراحت در بیماری آلزایمر

احمدی، حسام<sup>۱</sup> / فاطمی‌زاده، عمادالدین<sup>۲\*</sup> / مطیع نصرآبادی، علی<sup>۳</sup>

- <sup>۱</sup> - دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> - دانشیار، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> - استاد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

### مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.128322.1598

پذیرش: ۲۳ شهریور ۱۳۹۹

بازنگری: ۱۳۹۹/۵/۲۶-۱۳۹۹/۶/۲۲

ثبت در سامانه: ۸ خرداد ۱۳۹۹

### چکیده

### واژه‌های کلیدی

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی روشی غیرتهاجمی برای بررسی عمل کرد مغز از طریق نوسانات فرکانس پایین سیگنال‌های وابسته به سطح اکسیژن خون می‌باشد. آنالیز عمل کردی شبکه‌های مغزی بر پایه‌ی سری‌های زمانی تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی معمولاً با استفاده از محاسبه‌ی ضریب همبستگی پیرسون بین نواحی مختلف مغز انجام می‌شود. از آن‌جا که همبستگی پیرسون ارتباطات خطی را آشکار ساخته و در مورد همبستگی‌های غیرخطی محدودیت دارد، در این تحقیق با استفاده از روش کرنل ارتباطات عمل کردی غیرخطی در داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی بیماران آلزایمر مورد ارزیابی قرار گرفته است. روش کرنل با افزایش بعد فضا و انجام محاسبات در فضای جدید که معادل رابطه‌ی غیرخطی در فضای اولیه است، امکان ارزیابی ارتباطات عمل کردی غیرخطی را فراهم می‌سازد. برای ساخت گراف‌های وزن‌دار بدون جهت از توابع کرنل مختلف با پارامترهای گوناگون استفاده شده، سپس ویژگی‌های سراسری گراف از جمله درجه، قدرت، طول مسیر مشخصه، ماژولاریتی، جهان کوچک و بهره‌وری محاسبه شده و آنالیز آماری غیرپارامتری جایگشتی انجام می‌شود. نتایج آنالیز آماری نشان می‌دهد که همبستگی به دست آمده از روش کرنل در مقایسه با همبستگی پیرسون تمایز بیشتری بین گروه بیمار و کنترل ایجاد کرده که می‌تواند به دلیل وجود ارتباطاتی غیرخطی باشد که روش پیرسون قادر به آشکارسازی آن‌ها نیست. همچنین در بین توابع کرنل مختلف بیش‌ترین تمایز آماری هنگام استفاده از کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی سوم حاصل شده است. به منظور حصول اطمینان، از طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان با کرنل‌های مختلف نیز استفاده شده که بیش‌ترین صحت طبقه‌بندی برابر با  $0.98/68 \pm 0.1/79$  به دست آمده است. آنالیز شبکه‌ی حالت پایه نیز با روش کرنل و پیرسون انجام شده که در آن روش کرنل تفاوت آماری معنی‌دار بیشتری نشان داده است. شایان ذکر است که نواحی آنگولار راست و چپ که جزئی از شبکه‌ی حالت پایه هستند با هیچ کدام از دو روش تمایزی نشان نداده و می‌توان نتیجه گرفت که بیماری آلزایمر بر ارتباط عمل کردی این نواحی تاثیر چندانی ندارد.

تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی  
ارتباط عمل کردی  
بیماری آلزایمر  
نظریه‌ی گراف  
روش کرنل

### \*نویسنده‌ی مسئول

دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

نشانی

تلفن ۹۸-۲۱-۶۶۱۶۴۳۵۱

۱۴۵۸۸-۸۹۶۹۴

کد پستی

دورنگار ۹۸-۲۱-۶۶۰۲۳۲۶۱

fatemizadeh@sharif.edu

پست الکترونیک



## ۱- مقدمه

سفید در مغز گفته می‌شود. در ارتباط عمل کردی<sup>۷</sup> تمرکز روی تاثیر یک ناحیه از مغز بر سایر نواحی است که از لحاظ مکانی منفصل می‌باشند. از منظر آمار، ارتباط عمل کردی به عنوان وابستگی زمانی الگوی فعالیت‌های نورونی نواحی منفصل (از منظر آناتومیکی) تعریف می‌شود. در ارتباط موثر<sup>۸</sup> نیز مطالعه‌ی رابطه‌ی علت و معلولی بین نواحی مغز مد نظر است [۶].

امروزه روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی در روند بررسی مراحل و تشخیص بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات اولیه آسیب‌هایی را در بخش گیج‌گاهی نشان داده که باعث اختلال در بخش حافظه و بینایی می‌شود. در یک تحقیق پاسخ عمل کردی به تحریک اندازه‌گیری شده و نشان داده شده که پاسخ عمل کردی در لوب گیج‌گاهی کاهش یافته است [۷]. هم‌چنین بررسی ارتباطات عمل کردی حالت استراحت در آلزایمر، کاهش ارتباطات درون شبکه‌ی حالت پایه<sup>۹</sup> را نشان داده است [۷]. با توجه به اهمیت شبکه‌ی حالت پایه، در پژوهشی دیگر، نواحی این شبکه در هنگام استراحت و تحریک بینایی مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده که ارتباطات عمل کردی در هنگام انجام فعالیت شناختی افزایش و در حالت استراحت کاهش یافته است [۸]. با افزایش سن، تغییرات ساختاری و عمل کردی در مغز ایجاد شده و عمل کردهایی مانند توجه، پردازش اطلاعات و حافظه‌ی کاری در افراد مسن در معرض خطر قرار می‌گیرد. تصویربرداری‌ها و تحقیقات حاکی از آتروفی<sup>۱۰</sup> در ماده‌ی خاکستری به ویژه در نواحی پیشانی<sup>۱۱</sup> و آهیانه‌ای<sup>۱۲</sup> است. هم‌چنین ارتباطات عمل کردی در بخش پس‌سری<sup>۱۳</sup> کاهش و در بخش پیشانی افزایش پیدا می‌کند [۹]. در یک تحقیق دیگر کاهش ارتباط عمل کردی در مغز مشاهده شده، نشان داده شده که این کاهش ارتباط در مراحل اولیه بیماری بیش‌تر از مراحل پیش‌رفته بوده و هم‌چنین این پدیده به عنوان یکی از زیست‌علائم<sup>۱۴</sup> بیماری آلزایمر معرفی شده است [۱۰]. در پژوهش‌های دیگری که با استفاده از داده‌های fMRI حالت استراحت انجام شده، اختلالاتی در ارتباطات عمل کردی مغز در مراحل اولیه‌ی بیماری گزارش شده است. در یکی از این مطالعات که افراد مورد مطالعه در مراحل اولیه‌ی بیماری بوده، همبستگی نواحی مختلف مغز با یک‌دیگر اندازه‌گیری شده و نتایج نشان دهنده‌ی کاهش ارتباط عمل کردی بوده است [۱۱].

آلزایمر یک نوع اختلال عمل کرد مغز است که به طور تدریجی باعث از بین رفتن توانایی‌های ذهنی بیمار می‌شود. تا کنون درمان مشخصی برای این بیماری کشف نشده است و پیش‌بینی‌ها از روند افزایشی ابتلا به این بیماری حکایت دارد. بر اساس این پیش‌بینی‌ها تعداد مبتلایان در سال ۲۰۵۰ میلادی به حدود ۱۳۱ میلیون نفر خواهد رسید [۱]. آمارها نشان می‌دهد که نشانه‌های بیماری در افراد مبتلا اغلب از حدود ۶۵ سالگی آشکار می‌شود. این بیماری پیش‌رونده و تحلیل‌برنده‌ی مغز باعث اختلال شدید در عمل کرد حافظه شده و در حال حاضر ششمین عامل مرگ در ایالات متحده‌ی آمریکا با رشد ۸۹٪ نسبت به سال ۲۰۰۰ میلادی به شمار می‌رود [۲]. از آن‌جا که میانگین سنی جوامع پیش‌رفته (و هم‌چنین ایران) رو به افزایش است، انتظار می‌رود که در آینده‌ای نه چندان دور بخش قابل توجهی از بودجه‌ی سلامت در این کشورها صرف هزینه‌های درمان و نگهداری بیماران مبتلا به آلزایمر شود. در سال ۲۰۱۹ میلادی در آمریکا تقریباً این هزینه برای هر بیمار حدود ۵۰,۰۰۰ دلار بوده است [۳].

از روش‌های موجود برای مطالعه‌ی عمل کرد مغز، تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی<sup>۱</sup> به دلیل غیرتهاجمی<sup>۲</sup> بودن و تفکیک‌پذیری مکانی<sup>۳</sup> قابل قبول مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. در دهه‌ی چهل میلادی مشخص شد که خواص مغناطیسی هموگلوبین<sup>۴</sup> به مقدار اکسیژن آن بستگی داشته و بنابراین تغییرات غلظت اکسیژن هموگلوبین می‌تواند خاصیت مغناطیسی محلی را تغییر دهد [۴]. کنتراست وابسته به میزان سطح اکسیژن خون<sup>۵</sup> که به تغییرات دی‌اکسی هموگلوبین خون مرتبط است در تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل کردی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تصویربرداری عمل کردی حالت استراحت فعل و انفعالات نواحی مختلف مغز را در حالتی که فرد فعالیت شناختی<sup>۶</sup> ندارد نشان می‌دهد. در fMRI حالت استراحت تمرکز روی نوسانات فرکانس پایین (کم‌تر از ۰/۱ هرتز) سیگنال BOLD است [۵].

سه نوع ارتباط ساختاری، عمل کردی و موثر برای مغز تعریف شده است. ارتباط ساختاری یا آناتومیکی توصیف‌کننده‌ی اتصالات فیزیکی در مغز بوده و معمولاً به دنباله‌های ماده‌ی

<sup>۸</sup> Effective Connectivity

<sup>۹</sup> Default Mode Network (DMN)

<sup>۱۰</sup> Atrophy

<sup>۱۱</sup> Frontal

<sup>۱۲</sup> Parietal

<sup>۱۳</sup> Occipital

<sup>۱۴</sup> Biomarker

<sup>۱</sup> Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

<sup>۲</sup> Non Invasive

<sup>۳</sup> Spatial Resolution

<sup>۴</sup> Hemoglobin

<sup>۵</sup> Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)

<sup>۶</sup> Cognitive Task

<sup>۷</sup> Functional Connectivity

طبقه‌بندی بین سه گروه آلزایمر، اختلال خفیف شناختی و سالم با صحت  $93/3\%$  انجام شده است [۲۰].

در بررسی ارتباطات عمل‌کردی با استفاده از داده‌های fMRI، معمولاً از ضریب همبستگی پیرسون<sup>۷</sup> استفاده می‌شود. برای اولین بار در پژوهش چاو و ورسلی از ضریب همبستگی پیرسون برای پردازش داده‌های fMRI استفاده شده [۲۱] به طوری که این ضریب بین سری‌های زمانی نواحی مختلف محاسبه شده، در صورت بیش‌تر بودن آن از آستانه‌ی مورد نظر، دو ناحیه دارای ارتباط عمل‌کردی خطی و در غیر این صورت فاقد ارتباط در نظر گرفته شده است. با توجه به رفتار غیرخطی مغز، تحقیقات انجام شده در این زمینه با استفاده از داده‌های fMRI [۲۲، ۲۳] و محدودیت ضریب همبستگی پیرسون در تعیین ارتباطات غیرخطی [۲۴]، اطلاعات به دست آمده با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون تنها مربوط به ارتباطات خطی موجود در مغز می‌باشد.

تا کنون از برخی از ابزارهای غیرخطی برای تحلیل داده‌های fMRI استفاده شده که از آن جمله می‌توان به روش اطلاعات متقابل<sup>۸</sup> اشاره کرد [۲۵]. این روش دارای محدودیت‌هایی مانند حساسیت به طول داده است [۲۶]. در یک پژوهش با اشاره به خواص متغیر با زمان و نایب بودن سیگنال، روشی پویا برای پردازش پیشنهاد داده شده که در آن با پنجره‌بندی سیگنال و استفاده از روش همبستگی فاصله‌ای (روش برای ارزیابی همبستگی‌های غیرخطی) داده‌های fMRI مورد آنالیز قرار گرفته و نتایج به دست آمده حاکی از قدرت روش پیشنهادی در تمییز دادن گروه سالم از پاتولوژیک بوده است [۲۷].

ایده اصلی برخی از روش‌های غیرخطی، انجام محاسبات خطی در فضایی جدید بوده که معادل با ارتباطات غیرخطی در فضای اولیه است. از جمله این ابزارها می‌توان به روش کرنل<sup>۹</sup> اشاره کرد که اولین بار در ماشین بردار پشتیبان معرفی شده است [۲۸]. برای پیاده‌سازی این روش به پیش‌فرضی در مورد داده‌ها نیاز نیست و هر جا که بتوان رابطه را به صورت ضرب داخلی نوشت امکان استفاده از آن وجود دارد.

با توجه به ضعف روش ضریب همبستگی پیرسون در بررسی روابط غیرخطی، در این تحقیق با اعمال روش کرنل به ضریب همبستگی پیرسون، ارتباطات عمل‌کردی غیرخطی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. هم‌چنین با توجه به اهمیت شبکه‌ی

بر اساس وجود اختلالات ناشی از آلزایمر در گراف‌های عمل‌کردی مغز، در بسیاری از تحقیقات فرایند طبقه‌بندی افراد سالم از بیماران آلزایمر با روش‌های مختلف انجام شده است. در یک پژوهش، ماتریس ارتباطات عمل‌کردی با استفاده از روش آنالیز مولفه‌ی مستقل<sup>۱</sup> تشکیل شده، سپس ویژگی‌های گراف از ماتریس‌ها استخراج شده، نتایج طبقه‌بندی با استفاده از منحنی مشخصه‌ی عمل‌کرد سیستم<sup>۲</sup> ارزیابی شده و در بهترین حالت سطح زیر منحنی برابر با  $0/85$  گزارش شده است [۱۲]. در تحقیقاتی دیگر با ترکیب اطلاعات حاصل از fMRI و MRI ساختاری و انتشاری، به بررسی ارتباطات مغزی بیماران آلزایمر پرداخته شده و تشخیص افراد آلزایمر از سالم با صحت بالا گزارش شده است [۱۳، ۱۴]. در یک تحقیق جدید افراد در مراحل مختلف بیماری و فقط با استفاده از ماتریس ارتباطات عمل‌کردی به عنوان ورودی طبقه‌بند به  $7$  گروه طبقه‌بندی شده و میزان صحت بیش‌تر از  $98\%$  گزارش شده است [۱۵]. در تحقیق [۱۶] گروه دارای اختلال خفیف شناختی<sup>۳</sup> به دو گروه مستعد به آلزایمر و غیرمستعد به آلزایمر طبقه‌بندی شده، ضخامت قشر مغز از تصاویر ساختاری و ویژگی‌های گراف از داده‌های عمل‌کردی استخراج شده و فرایند طبقه‌بندی با استفاده از ماشین بردار پشتیبان<sup>۴</sup> با صحت  $97\%$  انجام شده است. در یک تحقیق دیگر با اشاره به ماهیت چهاربعدی fMRI و استفاده از شبکه‌های عمیق کانولوشنی، ارتباطات عمل‌کردی مورد ارزیابی قرار گرفته و گزارش شده است که صحت نتایج هنگام استفاده از اطلاعات هر چهار بعد افزایش می‌یابد [۱۷]. در میان تحقیقات صورت گرفته روی داده‌های fMRI بیماری آلزایمر چندین پژوهش توسط خزائی و هم‌کارانش انجام شده است. در یکی از تحقیقات این گروه، ویژگی‌های گراف با استفاده از نظریه‌ی گراف و همبستگی پیرسون استخراج شده و پس از انجام کاهش بعد بردار ویژگی، طبقه‌بندی گروه سالم و بیماران آلزایمر با صحت  $97/5\%$  انجام شده است [۱۸]. در پژوهشی دیگر از همین گروه، با استفاده از نظریه‌ی گراف طبقه‌بندی بیماران آلزایمر، افراد سالم و گروه دارای اختلال خفیف شناختی با صحت  $88/4\%$  انجام شده است [۱۹]. این گروه علاوه بر ارتباط عمل‌کردی، به بررسی ارتباط موثر نیز پرداخته است. در پژوهشی دیگر، گراف‌های مغزی به وسیله‌ی آنالیز علیت گرنجر<sup>۵</sup> تشکیل شده و با استفاده از ویژگی‌های گراف و طبقه‌بند بیز،

<sup>۶</sup> Bayes

<sup>۷</sup> Pearson Correlation Coefficient

<sup>۸</sup> Mutual Information (MI)

<sup>۹</sup> Kernel Trick

<sup>۱</sup> Independent Component Analysis (ICA)

<sup>۲</sup> Receiver Operating Characteristic (ROC)

<sup>۳</sup> Mild Cognitive Impairment (MCI)

<sup>۴</sup> Support Vector Machine (SVM)

<sup>۵</sup> Granger Causality

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- نظریه‌ی گراف و شبکه‌های مغزی

گراف، مجموعه‌ای متشکل از گره‌ها بوده که با یال‌هایی به هم متصل می‌شوند. برای بررسی ارتباطات عمل‌کردی، در نظریه‌ی گراف می‌توان نواحی مورد نظر در مغز<sup>۱</sup> (واکسل‌ها<sup>۲</sup>) را به صورت گره و ارتباط بین آن‌ها را به صورت یال مدل‌سازی کرد [۲۹]. بنابراین در شبکه‌های مغزی گره‌ها و یال‌ها به ترتیب بیان‌گر نواحی مختلف مغزی و ارتباطات ساختاری، عمل‌کردی یا موثر هستند. با توجه به معیار مورد بررسی، ارتباط عمل‌کردی بیان‌گر فعل و انفعالات خطی یا غیرخطی است. پس از تشکیل گراف‌های مغز، ویژگی‌ها استخراج شده که تفاسیر فیزیولوژیکی مختلفی داشته و اغلب بیان‌گر یک پارچگی و تفکیک‌پذیری عمل‌کردی<sup>۳</sup> مغز می‌باشند. برخی از رایج‌ترین ویژگی‌ها به همراه روابط ریاضی و تعاریف آن‌ها در جدول (۱) ارائه شده است.

DMN، یکی دیگر از اهداف این پژوهش بررسی تغییرات گراف عمل‌کردی مغز در این شبکه بین گروه سالم و آلزایمر می‌باشد. به منظور حصول اطمینان از نتایج، ارتباطات عمل‌کردی در بخش پس‌سری با استفاده از روش کرنل و پیرسون بررسی شده است. برای ارزیابی کارایی کرنل در تشخیص گروه سالم از آلزایمر، فرایند طبقه‌بندی انجام شده است. در نهایت روش پیشنهادی بر پایه‌ی کرنل، با روش همبستگی فاصله‌ای (مورد استفاده برای ارزیابی ارتباطات غیرخطی) مقایسه شده است.

در ادامه، در بخش ۲ ضمن معرفی نظریه‌ی گراف و روش کرنل، تشکیل گراف‌های عمل‌کردی مغز با استفاده از روش کرنل به تفصیل بیان شده و پایگاه داده‌ی مورد استفاده معرفی شده است. در بخش ۳ نتایج پیاده‌سازی‌های صورت گرفته ارائه شده و مورد بررسی قرار گرفته است. در بخش ۴ نیز به تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش پرداخته شده است.

جدول (۱) - معیارهای رایج تعریف شده برای گراف‌ها [۳۰]، ویژگی‌ها سراسری بوده و از تمام گره‌ها در محاسبه‌ی آن‌ها استفاده می‌شود

معیار	رابطه	تعریف
درجه <sup>۴</sup>	$degree = \sum_{u \in V} \text{Number of edges}$	مجموع تعداد یال‌های متصل به یک گره
دوری از مرکز <sup>۵</sup>	$ECC = \max\{d_G(x, y)\}$	حداکثر فاصله‌ی بین دو گره
قدرت <sup>۶</sup>	$Str(v) = \sum_{u \in V} E$	مجموع وزن یال‌های هر گره
شعاع	$R = \min\{ECC\}$	حداقل مقدار دوری از مرکز
قطر	$D = \max\{ECC\}$	حداکثر مقدار دوری از مرکز
طول مسیر مشخصه <sup>۷</sup>	$L = \frac{\sum_{x, y \in V(G)} d_G(x, y)}{n(n-1)}$	میانگین کوتاه‌ترین طول مسیر یا فاصله‌ی بین هر جفت گره در یک شبکه، حداقل مسیر بین دو گره مسیری با کم‌ترین تعداد یال است
بهره‌وری سراسری <sup>۸</sup>	$E_{glob}(G) = \frac{E(G)}{E(G^{FC})}$	توانایی یک شبکه برای انتقال اطلاعات به صورت موازی در سطح سراسری
بهره‌وری محلی <sup>۹</sup>	$E_{loc}(G) = \frac{1}{n} \sum_{x \in G} E(G_x)$	معیاری از خوشه‌بندی، مشخص‌کننده‌ی میزان ظرفیت انتقال اطلاعات یک زیرگراف اگر آن گره حذف شود
خوشه‌بندی <sup>۱۰</sup>	$C = \frac{\text{number of closed triplets}}{\text{number of all triplets}}$	تعداد ارتباطات بین همسایه‌های یک گره تقسیم بر تمام ارتباطات ممکن بین همسایه‌های یک گره
ماژولاریتی <sup>۱۱</sup>	$M = \frac{1}{l} \sum_{x, y} [A_{x, y} - \frac{k_x k_y}{l}] \delta_{x, y}$	بیان‌گر درجه‌ی یک شبکه در تقسیم به ماژول‌ها، ماژول مجموعه‌ای از گره‌ها بوده که با یکدیگر ارتباطات زیادی داشته اما ارتباط بین گره‌های دو ماژول متفاوت کم است، به عبارت دیگر ماژول مجموعه‌ی گره‌های بسیار درون-متصل و دارای ارتباطات بین ماژولی کم است
انتقال‌پذیری <sup>۱۲</sup>	$T = \frac{3 * \text{no. of triangles}}{\text{no. of connected triples of nodes}}$	معیاری سراسری که مانند ضریب خوشه‌بندی بر پایه‌ی مثلث‌های گراف محاسبه می‌شود
جهان کوچک <sup>۱۳</sup>	$SW = \frac{(C/C_r)}{(L/L_r)}$	نسبت ضریب خوشه‌بندی به طول مسیر مشخصه تقسیم بر همین نسبت از یک شبکه‌ی تصادفی هم‌ارز

<sup>۸</sup> Global Efficiency

<sup>۹</sup> Local Efficiency

<sup>۱۰</sup> Clustering

<sup>۱۱</sup> Modularity

<sup>۱۲</sup> Transitivity

<sup>۱۳</sup> Small Worldness

<sup>۱</sup> Region of Interests (ROI)

<sup>۲</sup> Voxels

<sup>۳</sup> Functional Integration and Segregation

<sup>۴</sup> Degree

<sup>۵</sup> Eccentricity

<sup>۶</sup> Strength

<sup>۷</sup> Characteristic Path Length



در این رابطه پنجره‌ی زمانی با طول  $k$  (حدود مجموع  $t$ ) در  $t$  شروع شده و  $\mu$  و  $\nu$  به ترتیب میانگین پنجره‌های  $X_i$  و  $X_j$  بوده که به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$\mu = \left(\frac{1}{k}\right) \sum_{l=t}^{t+k-1} X_i(l) \quad (۳)$$

اگر فرض شود که  $\bar{X}_i$  و  $\bar{X}_j$  به ترتیب، دو بردار به طول  $k$  از سیگنال‌های  $X_i$  و  $X_j$  باشند، رابطه‌ی زیر به دست می‌آید.

$$Co\ var(X_i, X_j) = \frac{1}{k} (\bar{X}_i - \mu) \cdot (\bar{X}_j - \nu) \quad (۴)$$

در این رابطه علامت  $\cdot$  بیان‌گر ضرب نقطه‌ای بوده و کوواریانس پیرسون نامیده می‌شود [۳۲]. اکنون رابطه‌ی ضریب همبستگی پیرسون با در نظر گرفتن  $\bar{X}_i(t) = (\bar{X}_i(t) - \mu) / \sqrt{k}$  به صورت زیر بازنویسی می‌شود.

$$\rho(X_i, X_j) = \frac{Co\ var(X_i, X_j)}{\sqrt{Co\ var(X_i, X_i) Co\ var(X_j, X_j)}} \quad (۵)$$

اکنون می‌توان روش کرنل را به صورت زیر به رابطه‌ی (۵) اعمال کرد.

$$K\{\rho(X_i, X_j)\} = \frac{\varphi(X_i)^T \varphi(X_j)}{\sqrt{\{\varphi(X_i)^T \varphi(X_i)\} \{\varphi(X_j)^T \varphi(X_j)\}}} \quad (۶)$$

در این رابطه  $\varphi$  نگاشت غیرخطی و  $K$  تابع کرنل است. بنابراین به جای محاسبه‌ی ضریب همبستگی پیرسون در فضای اولیه (که در آشکارسازی همبستگی‌های غیرخطی محدودیت دارد) می‌توان بدون نیاز به داشتن  $\varphi(x)$  از کرنل برای محاسبه‌ی ضریب همبستگی در بعد بالاتر استفاده کرد. نکته‌ی مهم در استفاده از این روش، انتخاب کرنل و تنظیم پارامتر آن است که اغلب به صورت سعی و خطا انجام می‌شود. در جدول (۲) دو تابع کرنل بسیار متداول ارائه شده که در این تحقیق نیز از آن‌ها استفاده شده است.

جدول (۲) - روابط کرنل‌های گوسی و چندجمله‌ای

رابطه	تابع کرنل
$K(X, Y) = \exp\left(\frac{\ X - Y\ ^2}{2\sigma^2}\right)$	گوسی
$K(X, Y) = (\alpha XY + c)^d$	چندجمله‌ای

در جدول (۱)،  $G=(V,E)$  نشان دهنده‌ی یک گراف  $(V)$  و  $E$  به ترتیب بیان‌گر گره‌ها و یال‌ها،  $d_G(x,y)$  نشان دهنده‌ی فاصله‌ی بین دو گره  $x$  و  $y$ ،  $n$  بیان‌گر تعداد گره‌های گراف،  $G^{FC}$  نماینده‌ی یک گراف تماماً متصل که تمام یال‌های ممکن در آن وجود دارد،  $l$  بیان‌گر تعداد یال‌ها و  $A_{x,y}$  نماینده‌ی ماتریس مجاورت است. در رابطه‌ی مازولاریتی اگر دو گره از یک زیرگراف باشند  $\delta_{x,y}$  برابر با صفر و در غیر این صورت برابر با یک است. همچنین  $k_x$  و  $k_y$  احتمال وجود یک یال بین دو گره  $x$  و  $y$ ،  $C_r$  ضریب خوشه‌بندی و  $L_r$  طول مسیر مشخصه‌ی مربوط به یک گراف هم‌ارز (گرافی که تعداد گره و یال آن برابر بوده و به صورت تصادفی به دست می‌آید) است. رابطه‌ی بهره‌وری میانگین نیز به صورت زیر تعریف شده که در آن  $p(x,y)$  کوتاه‌ترین مسیر بین دو گره  $x$  و  $y$  است.

$$E(G) = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{x \neq y \in G} \frac{1}{p(x,y)}$$

## ۲-۲- ضریب همبستگی پیرسون و روش کرنل

از دیدگاه ریاضی هر تابعی که به صورت ضرب نقطه‌ای بیان شود را می‌توان با استفاده از روش کرنل مورد آنالیز قرار داد. به عبارت دیگر تابع کرنل یک جداکننده‌ی خطی متکی بر ضرب داخلی بردارها بوده و به صورت  $K(x_i, x_j) = x_i^T x_j$  تعریف می‌شود که در آن  $T$  بیان‌گر ترانهاده است. اگر داده‌ها با استفاده از انتقال  $\varphi: x \rightarrow \varphi(x)$  به فضای ویژگی (با ابعاد بالاتر) منتقل شوند ضرب داخلی آن‌ها به صورت  $K(x_i, x_j) = \varphi(x_i)^T \varphi(x_j)$  تبدیل خواهد شد. بنابراین می‌توان از محاسبه‌ی  $\varphi(x)$  خودداری کرده و به جای آن از تابع کرنل استفاده نمود [۳۱]. ضریب همبستگی پیرسون بین دو متغیر تصادفی برابر با تقسیم کوواریانس آن‌ها بر انحراف معیار است که می‌توان این رابطه را به صورت ضرب داخلی نوشت و از این رو امکان اعمال روش کرنل بر آن وجود دارد. دو بردار (سیگنال)  $X_i$  و  $X_j$  به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود.

$$\begin{aligned} X_i &= \{X_i(t), X_i(t+1), X_i(t+2), \dots\} \\ X_j &= \{X_j(t), X_j(t+1), X_j(t+2), \dots\} \end{aligned} \quad (۱)$$

در این رابطه  $t$  بیان‌گر زمان بوده و کوواریانس بین این دو سیگنال به صورت زیر می‌باشد.

$$Co\ var(X_i, X_j) = \frac{1}{k} \sum_{l=t}^{t+k-1} (X_i(l) - \mu)(X_j(l) - \nu) \quad (۲)$$

صادق است). کوواریانس فاصله‌ای برابر با میانگین حسابی ضرب  $A_{e,f}$  و  $B_{e,f}$  بوده و به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$dCov_n^2(X, Y) = \frac{1}{n^2} \sum_{e=1}^n \sum_{f=1}^n A_{e,f} B_{e,f} \quad (9)$$

به همین ترتیب واریانس فاصله‌ای نیز به صورت رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود.

$$dVar_n^2(X) = dCov_n^2(X, X) \quad (10)$$

بنابراین همبستگی فاصله‌ای با استفاده از رابطه‌ی زیر قابل محاسبه است.

$$dCor(X, Y) = \frac{dCov(X, Y)}{\sqrt{dVar(X)dVar(Y)}} \quad (11)$$

در این پژوهش به منظور ارزیابی روش پیشنهادی، نتایج به دست آمده با نتایج روش همبستگی فاصله‌ای که روشی برای محاسبه‌ی همبستگی غیرخطی می‌باشد مورد مقایسه قرار گرفته است.

## ۲-۴- پایگاه داده و پیش پردازش

مجموعه‌ی ADNI<sup>۲</sup> یک مطالعه‌ی چندمنظوره با هدف بهبود آزمایش‌های کلینیکی برای جلوگیری و درمان بیماری آلزایمر بوده [۳۸] و داده‌های این پژوهش از فاز دوم این مجموعه (ADNI2) گرفته شده [۳۹] که مشخصات تصاویر ثبت شده در جدول (۳) قابل مشاهده است.

جدول (۳) - مشخصات ثبت تصاویر مورد استفاده در این تحقیق		
مدالیت	ویژگی	توضیحات
MRI	Field of View (FOV)	۲۴۰×۲۵۶
	Flip Angle	۹ درجه
	Slice Thickness	۱۷۰ برش و ۱/۲ میلی‌متر
fMRI	Field of View (FOV)	۲۱۲×۱۹۸
	Repetition Time (TR)	۳۰۰۰ میلی‌ثانیه
	Echo Time (TE)	۳۰ میلی‌ثانیه
	Flip Angle	۸۰ درجه
	Slice Thickness	۴۸ برش و ۳/۳۱۲۵ میلی‌متر

تصاویر fMRI هر شخص شامل ۱۴۰ حجم عمل‌کردی بوده و برش‌ها به صورت یک در میان می‌باشد. داده‌های مورد استفاده

در روابط جدول (۲)  $X$  و  $Y$  دو متغیر بوده که به جای استفاده از آن‌ها در رابطه‌ی همبستگی پیرسون، عبارت  $K(X, Y)$  در رابطه‌ی همبستگی قرار می‌گیرد. نکته‌ی مهم در این روابط پارامترهایی است که باید تنظیم شوند. در رابطه‌ی کرنل گوسی پارامتر  $\sigma$  باریک یا پهن بودن تابع گوسی را تعیین کرده و در کرنل چندجمله‌ای پارامترهای  $\alpha$  و  $c$  به ترتیب بیان‌گر مقیاس و بایاس هستند که مقیاس معمولاً برابر با یک در نظر گرفته می‌شود. در فرایند طبقه‌بندی از پارامتر بایاس برای جبران‌سازی و حول صفر قرار دادن داده‌ها استفاده شده و از آن‌جا که هدف این تحقیق طبقه‌بندی نیست در این‌جا بایاس برابر با صفر در نظر گرفته شده است [۳۳]. هم‌چنین در کرنل چندجمله‌ای پارامتر درجه (d) اهمیت زیادی دارد. توابع کرنل، پیوسته، متقارن و معمولاً دارای ماتریس گرام مثبت (قاعده‌ی مرسر<sup>۱</sup>) هستند (مقدار ویژه‌ی منفی ندارند) [۳۴]. در این تحقیق برای تعیین پارامتر کرنل گوسی از یک روش آماری مبتنی بر میانه استفاده شده به طوری که میانه‌ی فاصله‌ی داده‌ها از یک‌دیگر به عنوان پارامتر در نظر گرفته شده است [۳۵]. هم‌چنین برای مقدار درجه‌ی کرنل چندجمله‌ای مقادیر ۲، ۳ و ۴ به صورت سعی و خطا (مانند اغلب تحقیقات) به تفکیک در نظر گرفته شده و مورد ارزیابی قرار گرفته است [۳۶].

## ۲-۳- روش همبستگی فاصله‌ای

با توجه به ضعف و محدودیت روش پیرسون در آشکارسازی ارتباطات غیرخطی، در سال ۲۰۰۵ روش همبستگی فاصله‌ای برای ارزیابی ارتباطات غیرخطی معرفی شده است [۳۷]. در این روش دو بردار به صورت  $(X_m, Y_m)$ ,  $m=1, 2, \dots, n$  در نظر گرفته شده و برای محاسبه‌ی کوواریانس فاصله‌ای، ابتدا ماتریس فاصله طبق رابطه‌ی زیر تعریف می‌شود.

$$\begin{aligned} a_{e,f} &= \|X_e - X_f\|, e, f = 1, 2, \dots, n \\ b_{e,f} &= \|X_e - Y_f\|, e, f = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (7)$$

در این رابطه  $\| \cdot \|$  نماد فاصله‌ی اقلیدسی است. اکنون  $A_{e,f}$  و  $B_{e,f}$  به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$\begin{aligned} A_{e,f} &= a_{e,f} - \bar{a}_e - \bar{a}_f + \bar{a} \\ B_{e,f} &= b_{e,f} - \bar{b}_e - \bar{b}_f + \bar{b} \end{aligned} \quad (8)$$

در این رابطه،  $\bar{a}_e$  میانگین سطر e-ام،  $\bar{a}_f$  میانگین ستون f-ام و  $\bar{a}$  میانگین ماتریس فاصله می‌باشد (این تعاریف برای b نیز

<sup>۲</sup> Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

<sup>۱</sup> Mercer

انجام شود. بر اساس تحقیقات گذشته نوسانات ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتر از لحاظ فیزیولوژیکی دارای اهمیت بوده [۴۰] و فرکانس‌های بالاتر مرتبط با سیگنال‌های قلبی و تنفسی می‌باشد. بنابراین از فیلتر میان‌گذر برای حذف نویزهای فرکانسی بالاتر و پایین‌تر استفاده شده است. جعبه‌ابزار DPARSF برای فیلتر کردن از توابع جعبه‌ابزار REST<sup>۹</sup> بهره گرفته که در آن از پنجره‌ی مستطیلی ایده‌آل استفاده می‌شود. در نهایت برای استخراج سری‌های زمانی fMRI، بر اساس اطلس AAL<sup>۱۰</sup> [۴۱] مغز به ۱۱۶ ناحیه تقسیم شده و سیگنال هر ناحیه با استفاده از میانگین‌گیری سیگنال تمام واکسل‌های موجود در آن ناحیه به دست آمده است.

### ۳- یافته‌ها و بحث

در این تحقیق با استفاده از بازنویسی ضریب همبستگی پیرسون به صورت ضرب داخلی و اعمال روش کرنل به آن، ارتباطات عمل‌کردی غیرخطی در داده‌های fMRI بیماران آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است. در ابتدا ماتریس ارتباطات عمل‌کردی با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون ساده و به کمک کرنل‌های گوسی و چندجمله‌ای و پارامترهای مختلف محاسبه شده و سپس گراف‌های متناظر با هر ماتریس به دست آمده است. به منظور انتخاب کرنل و پارامتر مناسب، مانند تحقیقات پیشین از روش متداول سعی و خطا بهره گرفته شده به طوری که با استفاده از طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان عمل طبقه‌بندی با کرنل‌ها و پارامترهای مختلف انجام شده و در نهایت از کرنل و پارامتر دارای بهترین نتیجه استفاده شده است [۴۲]. همان گونه که اشاره شد، در این تحقیق برای تعیین پارامتر کرنل گوسی از روش میانه و برای تعیین درجه‌ی کرنل چندجمله‌ای از درجات مختلف به صورت سعی و خطا استفاده شده است. در روش میانه، پارامتر کرنل گوسی بر اساس مضربی از میانه‌ی فاصله‌ی اقلیدسی بین سیگنال‌های تک‌تک جفت نواحی برای هر فرد در نظر گرفته می‌شود. در این تحقیق مضرب‌های ۰/۱ برابر تا ۲ برابر پارامتر به دست آمده از روش میانه، با گام ۰/۰۵ مورد ارزیابی قرار گرفته است.

پس از تشکیل گراف‌ها بر مبنای ضریب همبستگی پیرسون و روش کرنل (با کرنل گوسی و چندجمله‌ای و پارامترهای مختلف برای هر کدام)، برای حذف همبستگی‌های ضعیف که اغلب

در این تحقیق (داده‌های حالت استراحت) در جدول (۴) ارائه شده است. در این جدول CDR<sup>۱</sup> و MMSE<sup>۲</sup> دو ارزیابی شناختی کلینیکی بوده که از افراد اخذ شده و در تشخیص شدت بیماری توسط کادر پزشکی از آن‌ها استفاده شده است.

جدول (۴) - مشخصات داده‌های مورد استفاده در این تحقیق،

اعداد چهار سطر آخر: میانگین ± انحراف معیار		
گروه	آلزایمر	کنترل
تعداد	۱۴	۱۷
زن-مرد	۷-۷	۱۰-۷
سن	۷۴/۹±۴/۹	۷۳/۱±۵/۵
حرکت سر (mm)	۰/۳۲±۰/۰۹	۰/۲۲±۰/۱۴
CDR	۱/۰±۰۳/۵۴	۰/۰±۰۶/۰۵
MMSE	۲۰/۰±۳/۵	۲۹/۱±۱/۲۴

برای پیش‌پردازش از جعبه‌ابزار DPARSF<sup>۳</sup> استفاده شده است. مرحله‌ی اول پیش‌پردازش حذف چند نقطه‌ی اول داده است که طبق اعلام پایگاه داده‌ی ADNI در داده‌های مورد استفاده در این تحقیق نیازی به انجام این مرحله نمی‌باشد. از آن‌جا که تمام داده‌های fMRI در یک لحظه ثبت نمی‌شود، اصلاح زمانی برش‌ها<sup>۴</sup> مرحله‌ی بعدی پیش‌پردازش است. معمولاً با توجه به این که فرایند ثبت داده‌های MRI ساختاری و عمل‌کردی حداقل چند دقیقه به طول می‌انجامد، با وجود تلاش در حفظ موقعیت سر، تکان خوردن‌های کوچک اجتناب‌ناپذیر بوده و بنابراین اصلاح این حرکت‌ها مرحله‌ی بعدی پیش‌پردازش را تشکیل می‌دهد. بیشینه‌ی مجاز حرکت سر در هر جهت در این تحقیق برابر با ۱ میلی‌متر در نظر گرفته شده و در جدول (۴) میانگین حرکت انتقالی سر در سه جهت بین تمام افراد ارائه شده است. برای تسهیل مقایسه بین افراد و اعتبار مقایسه لازم است که داده‌های ساختاری و عمل‌کردی تمام افراد به یک اطلس استاندارد منتقل شود. تراز کردن<sup>۵</sup> تصاویر عمل‌کردی به فضای MNI<sup>۶</sup> انجام شده و در نهایت نتیجه‌ی این مرحله به صورت بصری مشاهده و ارزیابی شده است. پس از مراحل فوق مرحله‌ی هموارسازی<sup>۷</sup> انجام شده که متداول‌ترین روش آن استفاده از فیلتر گوسی و میانگین‌گیری چند واکسل است. در این‌جا از ماسک با ابعاد [۴ ۴ ۴] واکسل استفاده شده است. سیگنال می‌تواند در بازه‌های طولانی دچار شیفت<sup>۸</sup> شده که پس از حذف این شیفت، باید فیلتر کردن سیگنال در مرحله‌ی آخر

<sup>۹</sup> Montreal Neurological Institute (MNI)

<sup>۱۰</sup> Smoothing

<sup>۱۱</sup> Shift

<sup>۱۲</sup> A Toolkit for Resting State fMRI (REST)

<sup>۱۳</sup> Automated Anatomical Labeling (AAL)

<sup>۱</sup> Clinical Dementia Rating (CDR)

<sup>۲</sup> Mini Mental State Exam (MMSE)

<sup>۳</sup> Data Processing Assistant for Resting State fMRI (DPARSF)

<sup>۴</sup> Slice Timing Correction

<sup>۵</sup> Registration



مقادیر p-value بوده و اعداد پررنگ نشان دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار آماری با سطح اهمیت ۰/۱ می‌باشد. شایان ذکر است که با توجه به تعدد آنالیزهای آماری، از نرخ تشخیص خطا<sup>۱</sup> استفاده شده و مقادیر p-value تصحیح شده است.

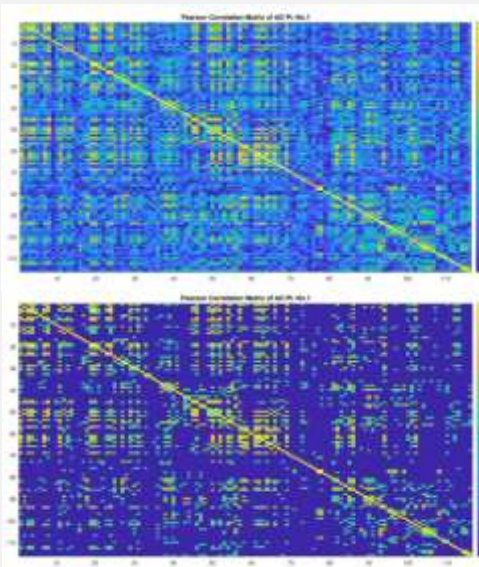
**جدول (۵) -** نتایج آنالیز آماری بر مبنای ویژگی‌های گراف و استفاده از کرنل‌ها و پارامترهای متفاوت؛ مقادیر جدول نشان دهنده‌ی p-value با سطح اهمیت ۰/۱ است

ویژگی	گوسی	پیرسون	چندجمله‌ای
درجه‌ی میانگین	۰/۱۹۵	۰/۱۸۳	۰/۱۷۸
قدرت میانگین	۰/۲۷۰	۰/۰۶۵	۰/۰۰۹
شعاع	۰/۰۴۱	۰/۴۲۹	۰/۰۱۴
قطر	۰/۰۴۳	۰/۲۶۰	۰/۰۱۹
دوری از مرکز	۰/۰۴۲	۰/۲۹۰	۰/۰۱۴
طول مسیر مشخصه	۰/۰۰۵	۰/۱۳۲	۰/۰۰۷
بهره‌وری سراسری	۰/۰۳۶	۰/۰۳۰	۰/۰۲۱
بهره‌وری محلی	۰/۰۲۷	۰/۰۲۵	۰/۰۰۵
خوشه‌بندی	۰/۰۲۸	۰/۰۳۱	۰/۰۰۴
انتقال‌پذیری	۰/۰۳۷	۰/۰۱۹	۰/۰۰۴
ماژولاریتی	۰/۰۲۷	۰/۰۲۹	۰/۰۰۶
جهان کوچک	۰/۰۰۷	۰/۰۴۲	۰/۰۰۵

بر اساس جدول (۵) تابع کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ و کرنل گوسی به ترتیب بهترین نتایج را داشته و در مقایسه با ضریب همبستگی پیرسون عمل کرد بهتری از خود نشان داده‌اند. به عبارت دیگر روش کرنل در مقایسه با روش پیرسون عمل کرد بهتری داشته است. این نتیجه می‌تواند به دلیل آشکارسازی ارتباطات غیرخطی بین سیگنال‌ها باشد که روش ضریب همبستگی پیرسون این قابلیت را ندارد. از سوی دیگر چهار ویژگی شعاع، قطر، دوری از مرکز و بهره‌وری سراسری در هیچ کدام از روش‌ها تفاوت معنی‌دار آماری نداشته است.

برای ارزیابی روش پیشنهادی، تمام آنالیزها با استفاده از روش همبستگی فاصله‌ای نیز انجام شده و نتایج آن با کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ مورد مقایسه قرار گرفته است (جدول ۶). مشاهده می‌شود که روش کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در مقایسه با روش همبستگی فاصله‌ای در ویژگی‌های ماژولاریتی و جهان کوچک تفاوت معنی‌دار آماری دارد. به جز این دو ویژگی، عمل کرد روش‌ها در سایر موارد مشابه بوده و از این رو قدرت روش پیشنهادی در مقایسه با روش همبستگی فاصله‌ای (برای ارزیابی همبستگی غیرخطی) بیش‌تر می‌باشد. شایان ذکر است که روش همبستگی فاصله‌ای در مقایسه با همبستگی پیرسون در تعداد ویژگی‌های بیش‌تری تفاوت معنی‌دار آماری

ناشی از نویز و اعوجاج هستند [۴۳] از آستانه‌ی ۰/۰۵ برای تنک کردن گراف‌ها استفاده شده است. بدین صورت که اگر میزان همبستگی (وزن یال) کم‌تر از مقدار آستانه باشد برابر با صفر در نظر گرفته شده (حذف می‌شود) و در غیر این صورت بدون تغییر باقی می‌ماند. نمونه‌ای از یک ماتریس همبستگی پیرسون و تنک‌شده‌ی آن در شکل (۱) نشان داده شده است. لازم به ذکر است که در شکل (۱) از آستانه‌ی ۰/۵ جهت تنک‌سازی استفاده شده تا تمایز میان ماتریس تنک‌شده و تنک‌نشده بهتر مشخص شود.



شکل (۱) - ماتریس ارتباط عمل‌کردی یک بیمار آلزایمر (بالا) و تنک شده با آستانه‌ی ۰/۵ (پایین)

در ادامه ویژگی‌های گراف مندرج در جدول (۱) برای تمام ماتریس‌ها محاسبه شده و سپس وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه سالم و بیماران آلزایمر به وسیله‌ی آنالیز آماری غیرپارامتری جایگشتی و بر اساس ویژگی‌های گراف بررسی شده است. در این آنالیز آماری داده‌ها ۱۰۰۰ مرتبه برهم خورده (مخلوط شده) و سپس توزیع آماری برای هر معیار به دست آمده است. فرضیه‌ی پوچ این است که نتایج مشاهده شده به صورت تصادفی بوده و اگر مقدار p-value کم‌تر از سطح معنی‌دار مورد نظر باشد (۰/۱ یا ۰/۵) رد می‌شود.

نتایج آزمایش آماری انجام شده در جدول (۵) ارائه شده است. مشاهده می‌شود که هنگام استفاده از کرنل چندجمله‌ای بهترین عمل‌کرد (اختلاف معنی‌دار آماری در تعداد بیش‌تری از ویژگی‌ها) برای کرنل درجه‌ی ۳ بوده و هنگام استفاده از کرنل گوسی بهترین نتیجه مربوط به زمانی بوده که ۰/۴ برابر مقدار میانه به عنوان پارامتر انتخاب شده است. اعداد جدول (۵)

<sup>۱</sup> False Discovery Rate (FDR)



آموزش و از ۳۰٪ باقی‌مانده برای آزمون استفاده شده است (روش اعتبارسنجی متقابل بیرون نگه داشتن<sup>۱</sup>). شایان ذکر است که بردار ویژگی متشکل از ۱۲ ویژگی سراسری گراف مندرج در جدول (۵) می‌باشد. نتایج طبقه‌بندی نشان می‌دهد که کرنل چندجمله‌ای در مقایسه با کرنل گوسی و کرنل خطی عمل کرد بهتری داشته و قدرت تمایز بیش‌تری ایجاد می‌کند. نتایج صحت طبقه‌بندی در جدول (۷) ارائه شده است.

دارد (مانند روش کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در مقابل روش پیرسون) که این موضوع موید محدودیت روش پیرسون است.

**جدول (۶) -** نتایج آنالیز آماری بر مبنای ویژگی‌های گراف و استفاده از کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ و روش همبستگی فاصله‌ای؛ مقادیر جدول نشان دهنده‌ی p-value با سطح اهمیت ۱٪ است

ویژگی	همبستگی فاصله‌ای	چندجمله‌ای
درجه‌ی میانگین	۰/۲۹۱	۰/۱۷۸
قدرت میانگین	۰/۰۰۳	۰/۰۰۹
شعاع	۰/۳۱۵	۰/۰۱۴
قطر	۰/۲۰۸	۰/۰۱۹
دوری از مرکز	۰/۳۸۸	۰/۰۱۴
طول مسیر مشخصه	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷
بهره‌وری سراسری	۰/۰۳۸	۰/۰۲۱
بهره‌وری محلی	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵
خوشه‌بندی	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴
انتقال پذیری	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴
ماژولاریتی	۰/۱۱۰	۰/۰۰۶
جهان کوچک	۰/۳۱۶	۰/۰۰۵

**جدول (۷) -** نتایج طبقه‌بندی با استفاده از کرنل‌های مختلف؛ اعداد به صورت میانگین صحت ۱۰ مرتبه طبقه‌بندی به همراه انحراف معیار است؛ از طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان استفاده شده و عمل طبقه‌بندی با استفاده از سه کرنل مندرج در جدول انجام شده است.

کرنل	چند جمله‌ای	گوسی	خطی
صحت	۹۸/۰±۶۸/۷۹	۹۷/۱±۵۲/۰۳	۹۳/۱±۱۹/۷۶
حساسیت <sup>۲</sup>	۹۴/۱±۸۲/۱۷	۹۰/۱±۱۹/۹۰	۸۷/۲±۷۱/۳۶
خصوصیت <sup>۳</sup>	۹۲/۱±۵۱/۲۳	۸۹/۱±۳۹/۸۱	۸۹/۲±۸۷/۷۱

بر اساس نتایج مطالعات پیشین [۴۴، ۳۰] در حوزه‌ی بیماری آلزایمر، دو بخش پس‌سری و گیج‌گاهی بیش‌ترین تاثیر را از این بیماری گرفته و ارتباطات عمل‌کردی درون این دو بخش کاهش می‌یابد. میانگین اختلاف ارتباطات عمل‌کردی درون بخش پس‌سری (بین گروه سالم و آلزایمر) به دست آمده از روش ضریب همبستگی پیرسون و تابع کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در جدول (۸) ارائه شده است.

در ادامه به منظور حصول اطمینان از عمل‌کرد روش کرنل و ارزیابی نتایج آزمایش آماری، از طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان استفاده شده به طوری که فرایند طبقه‌بندی با استفاده از سه کرنل جدول (۵) انجام شده است. عمل طبقه‌بندی ۱۰ مرتبه تکرار شده و در هر بار به طور تصادفی از ۷۰٪ داده‌ها برای

**جدول (۸) -** اختلاف ضریب همبستگی پیرسون بین گروه سالم و آلزایمر (تفاضل گروه آلزایمر از سالم) در بخش پس‌سری (اعداد میانگین‌گیری شده است)؛ ردیف بالایی هر درایه نتیجه‌ی روش پیرسون و ردیف پایینی آن نتیجه‌ی روش کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ است

AAL	۴۹	۵۰	۵۱	۵۲	۵۳	۵۴
۴۹	۰	۰/۰۶±۰/۰۴	۰/۰۷±۰/۰۳	۰/۲۵±۰/۱	۰/۰۴±۰/۰۲	۰/۰۵±۰/۰۲
۵۰	۰/۰۶±۰/۰۴	۰	۰/۰۷±۰/۰۵	۰/۰۶±۰/۰۵	۰/۱±۰/۰۶	۰/۰۵±۰/۰۵
۵۱	۰/۰۷±۰/۰۳	۰/۰۶±۰/۰۵	۰	۰/۲۱±۰/۱۱	۰/۰۵±۰/۰۲	۰/۱۴±۰/۱
۵۲	۰/۲۵±۰/۱	۰/۲۸±۰/۰۹	۰/۲۳±۰/۰۸	۰	۰/۱۷±۰/۱	۰/۰۳±۰/۰۱
۵۳	۰/۰۴±۰/۰۲	۰/۰۸±۰/۰۴	۰/۱±۰/۰۶	۰/۰۵±۰/۰۲	۰	۰/۱۷±۰/۱۱
۵۴	۰/۰۵±۰/۰۲	۰/۰۸±۰/۰۴	۰/۱۱±۰/۰۴	۰/۲۹±۰/۱۳	۰/۱۷±۰/۱۱	۰

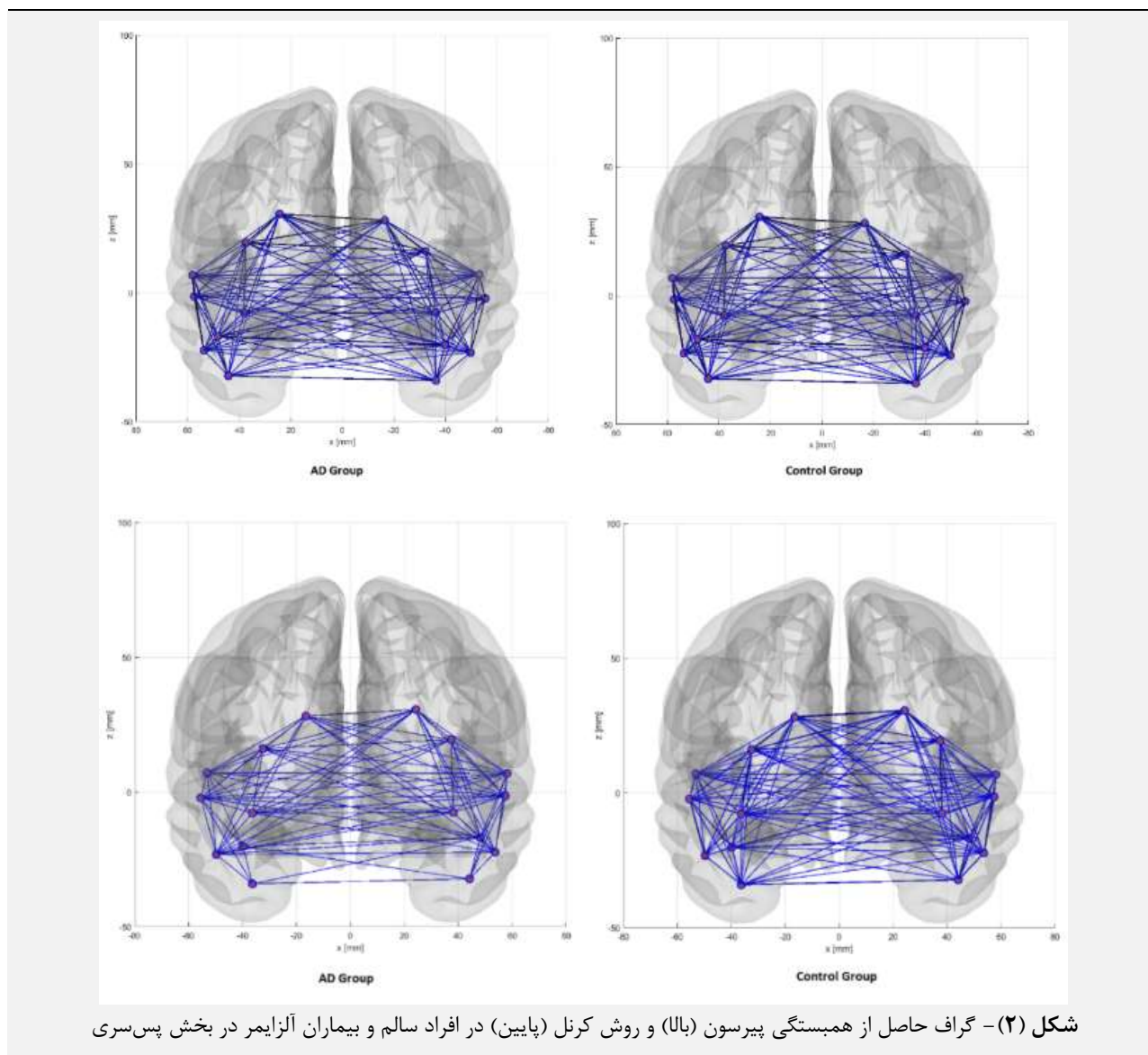
<sup>۲</sup> Specificity

<sup>۱</sup> Hold Out Cross Validation Method

<sup>۳</sup> Sensitivity

ارتباط عمل‌کردی مغز دارد. زمانی که اختلاف میانگین بین دو گروه (جدول ۸) با استفاده از روش کرنل بزرگ‌تر باشد نشان دهنده‌ی تحت تاثیر قرار گرفتن برخی از ارتباطات عمل‌کردی غیرخطی (مانند ارتباطات خطی) است. از سوی دیگر برخی ارتباطات غیرخطی نیز در گروه سالم با روش کرنل ارزیابی و آشکارسازی شده است (با توجه به شکل (۲) گراف حاصل از هر دو گروه متفاوت می‌باشد). از این رو با استفاده از ارتباطات غیرخطی تفاوت دو گروه بیش‌تر از روش پیرسون آشکار شده و حاکی از تاثیر آلزایمر روی ارتباط عمل‌کردی غیرخطی (علاوه بر ارتباط خطی) می‌باشد.

مشاهده می‌شود که مقدار اختلاف ارتباط عمل‌کردی هنگام استفاده از تابع کرنل چندجمله‌ای بیش‌تر از ضریب همبستگی پیرسون بوده که منجر به اختلاف بیش‌تر بین دو گروه و تفاوت معنی‌دار آماری بیش‌تری می‌شود (ویژگی‌های گراف بیش‌تری از لحاظ آماری متمایز می‌شود). گراف به دست آمده بر اساس آنالیز همبستگی پیرسون و نسخه‌ی کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ آن در بخش پس‌سری بیماران آلزایمر و افراد سالم در شکل (۲) ارائه شده است. همان‌طور که در جدول (۸) و شکل (۲) مشاهده می‌شود گراف ارتباط عمل‌کردی ناشی از روش کرنل با روش پیرسون متفاوت است. بیماری آلزایمر تاثیر مخربی روی



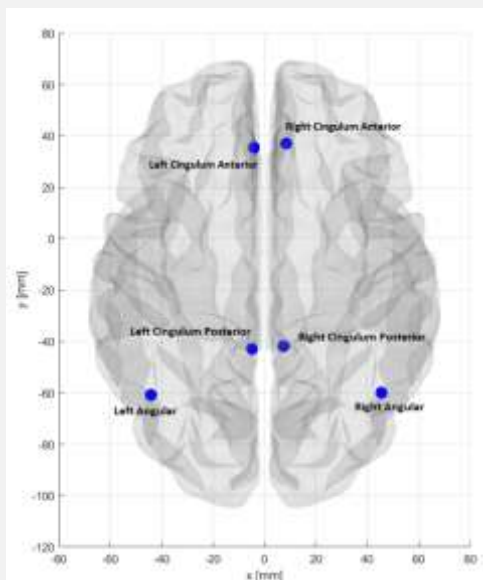
در شبکه‌ی DMN دو رویکرد کلی دارد به طوری که ابتدا بررسی ویژگی‌های سراسری در گراف DMN حاصل از آنالیز پیرسون و آنالیز کرنل انجام شده و سپس بررسی به همین ترتیب اما در گره‌های این شبکه با استفاده از آزمون آماری

از آن‌جا که شبکه‌ی DMN یکی از شبکه‌های مهم حالت استراحت بوده و طبق تحقیقات پیشین در اثر بیماری آلزایمر ارتباطات عمل‌کردی آن دچار تغییر می‌شود، در ادامه این شبکه به طور مشخص مورد ارزیابی قرار گرفته است [۴۵]. بررسی‌ها

در نواحی آنگولار<sup>۲</sup> با هیچ کدام از روش‌ها هیچ‌گونه تفاوتی مشاهده نشده و بنابراین طبق این روش بررسی، این نواحی چندان تحت تاثیر بیماری آلزایمر قرار نمی‌گیرد. نواحی سینگولوم و آنگولار در شکل (۳) ارائه شده است.

**جدول (۱۰) -** نتایج آنالیز آماری گره‌های شبکه‌ی DMN با استفاده از ویژگی‌های محاسبه شده برای هر گره؛ در هر گره صرفاً ویژگی‌های دارای تفاوت معنی‌دار با سطح اهمیت ۰.۱٪ در جدول ذکر شده است

چندجمله‌ای درجه‌ی ۳	پیرسون	AAL	نواحی شبکه‌ی DMN
ماژولاریتی	-	۲۳	Frontal Superior Medial L
ماژولاریتی	-	۲۴	Frontal Superior Medial R
درجه، بهره‌وری محلی	درجه	۳۱	Cingulum Anterior L
درجه، بهره‌وری محلی	درجه	۳۲	Cingulum Anterior R
درجه، بهره‌وری محلی	درجه	۳۵	Cingulum Posterior L
درجه، بهره‌وری محلی	درجه	۳۶	Cingulum Posterior R
-	-	۶۵	Angular L
-	-	۶۶	Angular R
خوشه‌بندی، بهره‌وری محلی	-	۶۷	Precuneus L
خوشه‌بندی، بهره‌وری محلی	-	۶۸	Precuneus R



**شکل (۳) -** نواحی سینگولوم و آنگولار (از شبکه‌ی DMN)؛ با استفاده از روش پیرسون و کرنل در نواحی سینگولوم تفاوت معنی‌دار قابل مشاهده بوده و در نواحی آنگولار با هیچ کدام از دو روش تفاوت معنی‌دار مشاهده نمی‌شود

صورت گرفته است. نتایج آزمون آماری در جدول (۹) ارائه شده است. مشاهده می‌شود که هنگام استفاده از تابع کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در مقایسه با ضریب همبستگی پیرسون تعداد ویژگی‌های بیش‌تری از لحاظ آماری با سطح اهمیت ۰.۱٪ تفاوت معنی‌دار دارد که این موضوع موید نتایج به دست آمده در گراف کل مغز است.

**جدول (۹) -** نتایج آنالیز آماری شبکه‌ی DMN با استفاده از ویژگی‌های سراسری در کل شبکه که در قالب p-value با سطح اهمیت ۰.۱٪ گزارش شده است

چندجمله‌ای درجه‌ی ۳	پیرسون	ویژگی
۰/۱۷۰	۰/۱۹۴	درجه‌ی میانگین
۰/۲۴۴	۰/۲۹۴	قدرت میانگین
۰/۲۴۷	۰/۳۵۰	شعاع
۰/۱۹۶	۰/۳۶۰	قطر
۰/۱۷۷	۰/۲۷۲	دوری از مرکز
۰/۳۵۹	۰/۳۸۳	طول مسیر مشخصه
۰/۰۰۸	۰/۰۰۹	بهره‌وری سراسری
۰/۰۰۶	۰/۱۴۵	بهره‌وری محلی
۰/۰۰۵	۰/۲۳۷	خوشه‌بندی
۰/۱۹۹	۰/۲۱۱	انتقال‌پذیری
۰/۰۰۶	۰/۳۹۹	ماژولاریتی
۰/۲۳۱	۰/۴۵۸	جهان کوچک

نتایج بررسی ویژگی‌ها در گره‌های شبکه‌ی DMN در جدول (۱۰) ارائه شده که در آن صرفاً ویژگی‌هایی که در هر ناحیه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار داشته ذکر شده است. خانه‌های حاوی خط‌تیره در جدول نشان می‌دهد که هیچ یک از ویژگی‌ها در آن گره با سطح اهمیت ۰.۱٪ تمایز معنی‌دار نداشته است. طبق جدول (۱۰) روش کرنل در بررسی گره‌های شبکه‌ی DMN نیز قدرت تمایز بیش‌تری دارد.

تنها ویژگی متمایز کننده در جدول (۱۰) با استفاده از روش پیرسون درجه (تعداد یال‌های متصل به هر گره) بوده که فقط در نواحی سینگولوم<sup>۱</sup> چپ و راست تفاوت داشته و به عبارت دیگر بیماری آلزایمر فقط این نواحی از شبکه‌ی DMN را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با استفاده از روش کرنل (با توجه به گراف متفاوت با روش پیرسون) تعداد ویژگی‌های بیش‌تری بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری داشته و نیز در نواحی بیش‌تری از این شبکه تفاوت مشاهده می‌شود. در نواحی سینگولوم علاوه بر ویژگی درجه (که روش پیرسون عنوان می‌کند) بهره‌وری محلی نیز در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری دارد. شایان ذکر است که

<sup>۲</sup> Angular

<sup>۱</sup> Cingulum



#### ۴- نتیجه‌گیری

این شبکه مانند نتایج پیشین، نسخه‌ی کرنل شده‌ی ضریب همبستگی پیرسون بین دو گروه تمایز بیش‌تری نشان داده است. گره‌های این شبکه نیز به طور مجزا مورد ارزیابی قرار گرفته که نواحی آنگولار راست و چپ با هیچ کدام از دو روش تمایزی نشان نداده و می‌توان نتیجه گرفت که بیماری آلزایمر بر ارتباط عمل‌کردی این نواحی تاثیرگذار نمی‌باشد. در سایر نواحی شبکه‌ی DMN کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در مقایسه با ضریب همبستگی پیرسون تمایز بیش‌تری داشته است. یکی از محدودیت‌های اصلی روش کرنل، عدم وجود روش تحلیلی مشخص به منظور انتخاب تابع کرنل بهینه و هم‌چنین تنظیم پارامتر آن است. معمولاً برای انتخاب تابع کرنل و تنظیم پارامتر آن از روش سعی و خطا استفاده می‌شود. تحقیق روی توابع کرنل مختلف و روش‌های تنظیم پارامتر آن‌ها می‌تواند به عنوان موضوع تحقیقات آینده در نظر گرفته شود.

#### ۵- مراجع

- [1] C. Samieri, "Epidemiology and risk factors of Alzheimer's disease: a focus on diet," in *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease*: Springer, 2018, pp. 15-42.
- [2] A. Alzheimer's, "2015 Alzheimer's disease facts and figures," *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, vol. 11, no. 3, p. 332, 2015.
- [3] A. s. Association, "2019 Alzheimer's disease facts and figures," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 15, no. 3, pp. 321-387, 2019.
- [4] L. Pauling and C. D. Coryell, "The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 22, no. 4, pp. 210-216, 1936. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1076743/>.
- [5] M. D. Fox and M. E. Raichle, "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging," *Nature reviews neuroscience*, vol. 8, no. 9, pp. 700-711, 2007.
- [6] E. Bullmore and O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems," *Nature reviews neuroscience*, vol. 10, no. 3, pp. 186-198, 2009.
- [7] J. Lind et al., "Parietal cortex activation predicts memory decline in apolipoprotein E-epsilon4 carriers," (in eng), *Neuroreport*, vol. 17, no. 16, pp. 1683-6, Nov 06 2006, doi: 10.1097/01.wnr.0000239954.60695.c6.
- [8] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode

در این تحقیق ارتباطات عمل‌کردی مغز با استفاده از ابزار غیرخطی مورد بررسی قرار گرفته است. در بررسی و تشکیل گراف عمل‌کردی مغز اغلب از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شده که این روش تنها ارتباطات خطی بین سیگنال‌های fMRI را نشان داده و قادر به آشکارسازی ارتباطات غیرخطی نمی‌باشد. از آن‌جا که می‌توان ضریب همبستگی پیرسون را به صورت ضرب داخلی نوشت، ماتریس ارتباطات عمل‌کردی و گراف‌های مغزی بر مبنای نسخه‌ی کرنل شده‌ی این ضریب تشکیل شده است. روش کرنل، بعد فضا را افزایش داده به طوری که محاسبات خطی در بعد بالاتر با محاسبات غیرخطی در بعد اولیه هم‌ارز شده و هم‌چنین نیازی به دانستن ارتباط غیرخطی در بعد اولیه نمی‌باشد. در ادامه ویژگی‌های گراف استخراج شده و با استفاده از آنالیز آماری غیرپارامتری جایگشتی گروه کنترل و بیماران آلزایمر مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که روش کرنل در مقایسه با ضریب همبستگی پیرسون در تعداد ویژگی‌های بیش‌تری تمایز آماری داشته که این امر می‌تواند به دلیل وجود روابط غیرخطی باشد که ضریب همبستگی پیرسون قادر به آشکارسازی آن‌ها نیست. هم‌چنین بین توابع کرنل مختلف، کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ در مقایسه با کرنل گوسی قدرت بیش‌تری در تمایز دو گروه دارد. از آن‌جا که روش کرنل برای طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان مطرح شده، برای ارزیابی نتایج و حصول اطمینان، عمل طبقه‌بندی با سه کرنل گوسی، چندجمله‌ای و خطی (ضریب همبستگی پیرسون) نیز انجام شده که طبقه‌بند کرنل چندجمله‌ای با صحت  $98/68 \pm 0/79$  بیش‌ترین قدرت تمایز را داشته است. هم‌چنین به منظور مقایسه‌ی روش پیشنهادی از آنالیز همبستگی فاصله‌ای نیز استفاده شده و نشان داده شده که قدرت تمایز این روش در مقایسه با روش همبستگی پیرسون بیش‌تر بوده اما کارایی آن در مقایسه با روش پیشنهادی کم‌تر است. به منظور بررسی دقیق‌تر بخش پس‌سری که در تحقیقات پیشین به عنوان بخش متاثر از آلزایمر از آن نام برده شده، ارتباطات عمل‌کردی این بخش مورد مقایسه قرار گرفته است. با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، ارتباطات این بخش در بیماران آلزایمر کاهش یافته و همین‌الگو هنگام استفاده از تابع کرنل چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ نیز مشاهده شده است. شایان ذکر است که کاهش بیش‌تری در هنگام استفاده از روش کرنل مشاهده شده و به عبارت دیگر روش کرنل تمایز بیش‌تری از لحاظ آماری داشته است. در ادامه شبکه‌ی DMN مورد ارزیابی قرار گرفته است. در بررسی گراف



- [21] J. Cao and K. Worsley, "The geometry of correlation fields with an application to functional connectivity of the brain," *The Annals of Applied Probability*, vol. 9, no. 4, pp. 1021-1057, 1999.
- [22] S. Anzellotti, E. Fedorenko, A. J. Kell, A. Caramazza, and R. Saxe, "Measuring and modeling nonlinear interactions between brain regions with fMRI," *bioRxiv*, p. 074856, 2017.
- [23] P. Mesejo, S. SAILLET, O. David, C. G. Bénar, J. M. Warnking, and F. Forbes, "A differential evolution-based approach for fitting a nonlinear biophysical model to fMRI BOLD data," *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, vol. 10, no. 2, pp. 416-427, 2015.
- [24] J. Benesty, J. Chen, Y. Huang, and I. Cohen, "Pearson correlation coefficient," in *Noise reduction in speech processing*: Springer, 2009, pp. 1-4.
- [25] M. A. Lindquist, J. M. Loh, L. Y. Atlas, and T. D. Wager, "Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling," *Neuroimage*, vol. 45, no. 1, pp. S187-S198, 2009.
- [26] D. McAllester and K. Stratos, "Formal limitations on the measurement of mutual information," in *International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, 2020, pp. 875-884.
- [27] J. Rudas et al., "Dynamic functional network connectivity using distance correlation," in *10th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, 2015, vol. 9287: International Society for Optics and Photonics, p. 92870P.
- [28] V. Roth and V. Steinhage, "Nonlinear discriminant analysis using kernel functions," in *Advances in neural information processing systems*, 2000, pp. 568-574.
- [29] R. Diestel, "Graph Theory, vol. 173 of," *Graduate Texts in Mathematics*, 2005.
- [30] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059-1069, 2010.
- [31] B. Scholkopf and A. J. Smola, *Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. MIT press, 2001.
- [32] A. Towsley, J. Pakianathan, and D. H. Douglass, "Correlation angles and inner products: Application to a problem from physics," *ISRN Applied Mathematics*, vol. 2011, 2011.
- [33] D.-X. Zhou and K. Jetter, "Approximation with polynomial kernels and SVM classifiers," *Advances in Computational Mathematics*, vol. 25, no. 1-3, pp. 323-344, 2006.
- [34] S. Y. Kung, *Kernel methods and machine learning*. Cambridge University Press, 2014.
- [35] D. Garreau, W. Jitkrittum, and M. Kanagawa, "Large sample analysis of the median heuristic," *arXiv preprint arXiv:1707.07269*, 2017.
- [36] C. A. Micchelli and M. Pontil, "Learning the kernel function via regularization," *Journal of hypothesis*, (in eng), *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 100, no. 1, pp. 253-8, Jan 07 2003, doi: 10.1073/pnas.0135058100.
- [9] A. Besga et al., "Structural and functional patterns in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease," *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, vol. 24, no. 1, pp. 1-10, 2010.
- [10] Y. Zhan et al., "Longitudinal study of impaired intra-and inter-network brain connectivity in subjects at high risk for Alzheimer's disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 52, no. 3, pp. 913-927, 2016.
- [11] H.-Y. Zhang et al., "Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease," *Behavioural brain research*, vol. 197, no. 1, pp. 103-108, 2009.
- [12] F. de Vos et al., "A comprehensive analysis of resting state fMRI measures to classify individual patients with Alzheimer's disease," *Neuroimage*, vol. 167, pp. 62-72, 2018.
- [13] Z. Dai et al., "Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease," *Neurobiology of aging*, vol. 75, pp. 71-82, 2019.
- [14] S. H. Hojjati, A. Ebrahimzadeh, and A. Babajani-Feremi, "Identification of the early stage of Alzheimer's disease using structural MRI and resting-state fMRI," *Frontiers in neurology*, vol. 10, p. 904, 2019.
- [15] E. Fatemizadeh and A. M. Nasrabadi, "Multiclass classification of patients during different stages of Alzheimer's disease using fMRI time-series," *Biomedical Physics & Engineering Express*, 2020.
- [16] S. H. Hojjati, A. Ebrahimzadeh, A. Khazae, A. Babajani-Feremi, and A. s. D. N. Initiative, "Predicting conversion from MCI to AD by integrating rs-fMRI and structural MRI," *Computers in biology and medicine*, vol. 102, pp. 30-39, 2018.
- [17] W. Li, X. Lin, and X. Chen, "Detecting Alzheimer's disease Based on 4D fMRI: An exploration under deep learning framework," *Neurocomputing*, vol. 388, pp. 280-287, 2020.
- [18] A. Khazae, A. Ebrahimzadeh, and A. Babajani-Feremi, "Application of pattern recognition and graph theoretical approaches to analysis of brain network in Alzheimer's disease," *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, vol. 5, no. 6, pp. 1145-1155, 2015.
- [19] A. Khazae, A. Ebrahimzadeh, and A. Babajani-Feremi, "Application of advanced machine learning methods on resting-state fMRI network for identification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease," *Brain imaging and behavior*, vol. 10, no. 3, pp. 799-817, 2016.
- [20] A. Khazae, A. Ebrahimzadeh, A. Babajani-Feremi, and A. s. D. N. Initiative, "Classification of patients with MCI and AD from healthy controls using directed graph measures of resting-state fMRI," *Behavioural brain research*, vol. 322, pp. 339-350, 2017.



- [42] Z. Liu, M. J. Zuo, X. Zhao, and H. Xu, "An Analytical Approach to Fast Parameter Selection of Gaussian RBF Kernel for Support Vector Machine," *J. Inf. Sci. Eng.*, vol. 31, no. 2, pp. 691-710, 2015.
- [43] J. C. Reijneveld, S. C. Ponten, H. W. Berendse, and C. J. Stam, "The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain," *Clinical neurophysiology*, vol. 118, no. 11, pp. 2317-2331, 2007.
- [44] M. D. Humphries and K. Gurney, "Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence," *PloS one*, vol. 3, no. 4, 2008.
- [45] H. Zhu et al., "Changes of intranetwork and internetwork functional connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *Journal of neural engineering*, vol. 13, no. 4, p. 046008, 2016.
- machine learning research, vol. 6, no. Jul, pp. 1099-1125, 2005.
- [37] G. J. Székely and M. L. Rizzo, "A new test for multivariate normality," *Journal of Multivariate Analysis*, vol. 93, no. 1, pp. 58-80, 2005.
- [38] S. G. Mueller et al., "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative," *Neuroimaging Clinics*, vol. 15, no. 4, pp. 869-877, 2005.
- [39] C. R. Jack Jr et al., "Magnetic resonance imaging in alzheimer's disease neuroimaging initiative 2," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 11, no. 7, pp. 740-756, 2015.
- [40] K. Shmueli et al., "Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal," *Neuroimage*, vol. 38, no. 2, pp. 306-320, 2007.
- [41] N. Tzourio-Mazoyer et al., "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain," *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273-289, 2002.