



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Διδακτορική Διατριβή

ΤΟΥ

**ΓΑΛΛΟΥ Κ. ΙΩΑΝΝΗ**

---

**Ανάπτυξη υπολογιστικών μεθόδων εκμάθησης  
μη γραμμικών πολλαπλοτήτων και αιτιότητας,  
για την αναγωγή της δυναμικής και τη  
διερεύνηση της διασυνδεσιμότητας μεγάλης  
κλίμακας δεδομένων, με έμφαση σε  
προβλήματα της υπολογιστικής  
Νευροεπιστήμης**

---

**Συν-επιβλέπων:** Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής στο  
Πανεπιστήμιο της Νάπολης Federico II

**Συν-επιβλέπων:** Θεοτόκογλου Ευστάθιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Φεβρουάριος 2022



# ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Διδακτορική Διατριβή

ΤΟΥ

**ΓΑΛΛΟΥ Κ. ΙΩΑΝΝΗ**

---

**Ανάπτυξη υπολογιστικών μεθόδων εκμάθησης  
μη γραμμικών πολλαπλοτήτων και αιτιότητας,  
για την αναγωγή της δυναμικής και τη  
διερεύνηση της διασυνδεσιμότητας μεγάλης  
κλίμακας δεδομένων, με έμφαση σε  
προβλήματα της υπολογιστικής  
Νευροεπιστήμης**

---

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο της Νάπολης Federico II
2. Σμυρνής Νικόλαος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α
3. Θεοτόκογλου Ευστάθιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο της Νάπολης Federico II
2. Σμυρνής Νικόλαος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α
3. Θεοτόκογλου Ευστάθιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π
4. Τσόπελας Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π
5. Ευταξιόπουλος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π
6. Κομίνης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π
7. Μασσόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Φεβρουάριος 2022

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή Κωνσταντίνο Σιέττο που μου έδωσε τη δυνατότητα πραγματοποίησης αυτής της διατριβής. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε ήταν καθοριστική για την πορεία και την ολοκλήρωση της προσπάθειας μου. Με καθοδήγησε μεθοδικά καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και η συνεργασία μας ήταν άψογη. Έδειξε κατανόηση σε δύσκολες στιγμές για εμένα και στάθηκε δίπλα μου σε αυτές. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον καθηγητή Νικόλαο Σμυρνή, για τη διάθεση που έδειξε να συνεργαστεί με εμάς τους μαθηματικούς, κάτι το οποίο ειδικά στον κλάδο της Νευροεπιστήμης είναι επιτακτικό. Από τη συνεργασία μας έμαθα να εργάζομαι δίπλα σε επιστήμονες από έναν άλλο κόσμο, εκείνο της ιατρικής, σε εφαρμογές με θεωρητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον. Η συνεργασία μας ήταν επίσης άψογη και τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Ευστάθιο Θεοτόκογλου ο οποίος με βοήθησε όλες τις φορές που χρειάστηκε να υπεισέλθω σε ζητήματα που αφορούσαν διοικητικές διαδικασίες και εκκρεμότητες ενώ οι συζητήσεις μας ήταν βοηθητικές για την ολοκλήρωση της διατριβής. Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στον Γκιάτη Κωστάκη, συνάδελφο υποψήφιο διδάκτορα που με βοήθησε σε ένα κρίσιμο σημείο της ερευνητικής μου προσπάθειας. Η συμβολή του ήταν χρήσιμη και καθοριστική. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που με στήριξε όλα αυτά τα χρόνια υλικά και πνευματικά αλλά και τους συμφοιτητές και φίλους μου, με τους οποίους κάναμε καλή παρέα καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών.

## Αντί προλόγου

Η υπολογιστική Νευροεπιστήμη είναι ένας κατεξοχήν διεπιστημονικός και σχετικά νέος κλάδος. Οι εφαρμογές της διατριβής μου επικεντρώθηκαν σε αυτόν με τη φιλοδοξία να αναπτύξω μαθηματικές μεθοδολογίες που θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμες σε κλινικό αλλά και θεωρητικό επίπεδο. Ειδικότερα, οι ερευνητικές προσπάθειες είχαν στο επίκεντρο τη νόσο της σχιζοφρένειας, μία χρόνια νευροψυχιατρική διαταραχή της οποίας τα αίτια παραμένουν άγνωστα μέχρι και σήμερα. Με τη βοήθεια του κ. Νικόλαου Σμυρνή, καθηγητή Ιατρικής ΕΚΠΑ αλλά και του επιβλέποντος καθηγητή μου κ. Κωνσταντίνου Σιέττου, προσπαθήσαμε να φέρουμε τα μαθηματικά και την Ιατρική λίγο πιο κοντά, εφαρμόζοντας προχωρημένες μαθηματικές μεθοδολογίες για τη διάγνωση, την ανακάλυψη βιοδεικτών αλλά και την παρακολούθηση πειραματικών θεραπειών στη σχιζοφρένεια. Στις μέρες μας, είναι πραγματικά ανάγκη αυτοί οι δύο κλάδοι των επιστημών να συνομιλούν προκειμένου να εξηγήσουμε και να λύσουμε προβλήματα με βάση τον άνθρωπο. Οι μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν έχουν ισχυρό μαθηματικό υπόβαθρο και προέρχονται από σχετικά νέες περιοχές της επιστήμης όπως είναι η τεχνητή νοημοσύνη, η μηχανική μάθηση, η εκμάθηση πολλαπλοτήτων κ.α..

Κατά τη διάρκεια των σπουδών μου ως υποψήφιος διδάκτορας του τομέα Μηχανικής της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών φοίτησα επίσης στο Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Εφαρμοσμένη Μηχανική» με ροή εξειδίκευσης την «Δυναμική», όπου έλαβα βαθμό κτίσης διπλώματος «Άριστα». Οι δυσκολίες κατά τη διάρκεια των διδακτορικών σπουδών ήταν πολλές, εξάντληση σε σωματικό και ψυχικό επίπεδο, έλλειψη σε υλικοτεχνικές υποδομές και δυσλειτουργίες που οφείλονται στην -εδώ και χρόνια- υποχρηματοδότηση των δημόσιων ΑΕΙ κ.α.. Με ατελείωτες ώρες δουλειάς και στιγμές προσωπικής απομόνωσης προκειμένου να ανταπεξέλθω, άρχισα να βλέπω τους πρώτους καρπούς των προσπαθειών μου μετά από περίπου 3 χρόνια ως υποψήφιος διδάκτορας. Τελικά, στο πλαίσιο αυτής της διατριβής, δημοσιεύθηκαν 4 εργασίες σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά και μία εργασία σε διεθνές επιστημονικό συνέδριο με κριτές. Τέλος, θα ήθελα να αναφέρω ότι η διατριβή αυτή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την συνδρομή της υποτροφίας που ελάμβανα από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ) αλλά και ενός μικρού οικονομικού βοηθήματος από την Ιερά Σύνοδο της Εκκλησίας της Ελλάδος.

## Περίληψη

Η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη μαθηματικών μεθόδων και εργαλείων με στόχο την εφαρμογή τους σε δεδομένα νευροαπεικόνισης υψηλής διάστασης. Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι εδράζονται στην συμβολή των επιστημονικών κλάδων της μηχανικής μάθησης, της εκμάθησης πολλαπλοτήτων/μείωσης διάστασης, της θεωρίας πολύπλοκων δικτύων και της υπολογιστικής Νευροεπιστήμης. Οι εφαρμογές είχαν ως στόχο να συνεισφέρουν τόσο σε κλινικό, υπολογιστικό αλλά και θεωρητικό επίπεδο στο πεδίο των μαθηματικών εφαρμογών στην Μηχανική (engineering). Η διατριβή χωρίζεται σε τρία βασικά μέρη που αποτέλεσαν τον κύριο κορμό της έρευνας μας. Το πρώτο μέρος συναρτάται από μία σχολαστική συγκριτική ανάλυση γραμμικών και μη γραμμικών μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων (MDS, ISOMAP, Kernel PCA, Diffusion Maps, LLE) για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Ουσιαστικά, εισάγουμε μια νέα μεθοδολογία βασιζόμενη στην κατασκευή ενσωματωμένων δικτύων λειτουργικής συνδεσιμότητας με βάση μη-γραμμικές μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων (συγκεκριμένα, βάση της μεθόδου Diffusion Maps) και στη συνέχεια υπολογίζουμε καθολικά (global) γραφοθεωρητικά μέτρα με σκοπό την ταξινόμηση ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σκοπός ήταν να διαπιστώσουμε ποια μέθοδος θα μπορούσε να λειτουργήσει καλύτερα για τη διάγνωση της νόσου, εξετάζοντας ταυτόχρονα δύο διαφορετικές μετρικές απόστασης ανάμεσα στα εγκεφαλικά σήματα. Για την ταξινόμηση μεταξύ ασθενών και υγιών εφαρμόστηκαν δημοφιλείς μέθοδοι μηχανικής μάθησης όπως οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines), τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks) και ο ταξινομητής των  $k$  πλησιέστερων γειτόνων. Το δεύτερο μέρος, αφορά μία νέα μεθοδολογία βασιζόμενη στην μη γραμμική μέθοδο εκμάθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP. Με βάση την προτεινόμενη μεθοδολογία εντοπίστηκαν διαφορές στα δεδομένα Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (rsfMRI) μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια και χαρτογραφήθηκε το λειτουργικό αποτέλεσμα (functional outcome) μίας πειραματικής θεραπείας για τους δεύτερους. Το τρίτο και τελευταίο μέρος της διατριβής, εστίασε και πάλι στον αλγόριθμο ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων εγκεφαλικών δικτύων, υπολογίζοντας τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύου εξάγοντας το σήμα ενδιαφέροντος σε συμφωνία με ένα ανατομικό άτλαντα. Σκοπός του τρίτου μέρους ήταν ο ακριβής προσδιορισμός βιοδεικτών της νόσου έτσι ώστε να οδηγηθούμε σε μία ακριβή και αξιόπιστη διάγνωση των ασθενών. Σε αυτή την κατεύθυνση και επεκτείνοντας την μεθοδολογία μας, εφαρμόσαμε δημοφιλείς μεθόδους μηχανικής μάθησης/επιλογής χαρακτηριστικών (feature selection), όπως για παράδειγμα ο τελεστής ελάχιστης απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής (LASSO) και τα τυχαία δάση (random forests), σε ενσωματωμένα λειτουργικά δίκτυα όπως αυτά προέκυψαν από την μέθοδο ISOMAP. Τέλος, επιλέξαμε σχολαστικά την μέθοδο αξιολόγησης και εκπαίδευσης του τελικού μοντέλου ώστε να αποφύγουμε την υπερ-προσαρμογή (Over-fitting). Η υπολογιστική μεθοδολογία που

αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της Διδακτορικής Διατριβής προτείνεται για πρώτη φορά για την σύζευξη τόσο μακροσκοπικών όσο και πιο λεπτομερών χαρακτηριστικών της λειτουργίας των εγκεφαλικών περιοχών.

## Abstract

My Ph.D. dissertation focus on the development of computational methods for the analysis and identification of emergent spatio-temporal patterns from big data in the field of computational neuroscience. Specifically, the methods are met on the intersection of the disciplines of computational methods for data reduction, machine and manifold learning, complex network theory and computational neuroscience. In general, the proposed framework can be applied in a wide range of applications in engineering where big data either from experiments and/or from microscopic simulations are available. Thesis is divided into three main parts, which constitute the main body of our research. The first part consists of a rigorous comparative analysis of linear and non-linear manifold learning methods (MDS, ISOMAP, Kernel PCA, Diffusion Maps, LLE) for the diagnosis of schizophrenia based on graph theoretical measures in global scale. Here, we address a novel methodology on the construction of embedded functional connectivity networks (FCN) using manifold learning and in particular Diffusion Maps. That was the first time that such a framework is presented in the international literature. The performance of the proposed computational framework was compared against “traditional” approaches for the construction of FCN from fMRI data towards the identification of spatio-temporal patterns that can serve as biomarkers for diagnostic purposes. Well established machine learning methods such as Support Vector Machines (SVM), Artificial Neural Networks (ANN) and the nearest neighbor classifier were used to discriminate between patients and healthy controls. The second part of this Thesis concerns a new manifold learning methodology based on ISOMAP. By implementing this methodology, we were able to uncover spatio-temporal macroscopic differences in coarse areas of the brain using Functional Magnetic Resonance Imaging (rsfMRI) data from schizophrenic patients that followed a cognitive behavioral oriented group intervention program (specifically, the Integrated Psychological Therapy). Based on the proposed framework, we were able to monitor changes in the brain connectivity after treatment completion, thus confirming the beneficial effects that could be attributed to the therapeutic intervention. Again, such an analysis was presented for the first time in the international scientific community. We should note that such coarse-grained differences were not possible to be identified by the “classical” correlation approach that is usually used for such analyses. In the final and third part of this dissertation, we extended the previous methodology for the construction of embedded FCN investigating local graph theoretical properties while also mixing feature selection methods in the analysis. This time, we exported the signal of interest using an anatomical atlas and calculated local graph theoretic properties of the constructed networks. The purpose of that third part was to accurately identify biomarkers of the disease, which could lead to an accurate diagnosis of patients. Towards this aim, we applied popular machine learning/feature selection methods such as the minimum absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and random forests (RF).

Finally, we meticulously chose the method of evaluation and training of the final model to avoid over-fitting.



# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	1
Αντί προλόγου .....	2
Περίληψη .....	3
Abstract .....	5
Περιεχόμενα .....	7
Λεξικό όρων .....	11
Εισαγωγή.....	14
1 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο .....	23
1.1 Εισαγωγή.....	24
1.2 Μεθοδολογία.....	29
1.2.1 Περιγραφή των δεδομένων rsfMRI .....	29
1.2.2 Προεπεξεργασία των δεδομένων και εξαγωγή σήματος ενδιαφέροντος .....	30
1.2.3 Υπολογισμός των ICs κατά μέσο όρο και κατάταξη σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους (Ranking and Averaging of Independent Components by Reproducibility) .....	31
1.2.3.1 Ανάλυση σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICA) .....	31
1.2.3.2 Μεθοδολογία για την κατάταξη των ICs σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους και τον τελικό υπολογισμό τους κατά μέσο όρο (RAICAR).....	33
1.2.4 Κατασκευή Λειτουργικών Δικτύων Συνδεσιμότητας (FCN).....	35
1.2.4.1 Κατασκευή FCN με τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας .....	36
1.2.4.2 Κατασκευή των FCN με την Ευκλείδεια απόσταση ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	37
1.2.5 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με αλγορίθμους μείωσης διάστασης/εκμάθησης πολλαπλότητας .....	38
1.2.5.1 Κατασκευή FCN με την μέθοδο της πολυδιάστατης κλιμακοποίησης (MDS).....	39
1.2.5.2 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο της ισομετρικής απεικόνισης χαρακτηριστικών (ISOMAP) .....	40
1.2.5.3 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο των χαρτών διάχυσης (diffusion maps) .....	42
1.2.5.4 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με ανάλυση πυρήνα σε κύριες συνιστώσες (kPCA).....	45
1.2.5.5 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο της τοπικά γραμμικής ενσωμάτωσης (LLE).....	46
1.2.5.6 Επιλογή της διάστασης ενσωμάτωσης (embedding dimension) .....	48

1.2.6 Γραφοθεωρητική ανάλυση σε επίπεδο δικτύου .....	49
1.2.7 Αλγόριθμοι ταξινόμησης .....	50
1.3 Αποτελέσματα .....	52
1.3.1 Εξαγωγή σήματος ενδιαφέροντος με τη μέθοδο RAICAR .....	52
1.3.2 Επιδόσεις της ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) ως μετρική.....	52
1.3.3 Επιδόσεις της ταξινόμησης χρησιμοποιώντας την Ευκλείδεια απόσταση ως μετρική .....	59
1.3.4 Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ των μετρικών .....	62
1.3.4.1 Σύγκριση μεταξύ των δύο «συμβατικών» μεθόδων. Πίνακες συνδεσιμότητας με χρήση διασταυρούμενης συσχέτισης και Ευκλείδειας απόστασης.....	63
1.3.4.2 Σύγκριση μεταξύ των μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων με βάση τη μετρική.....	63
1.4 Συζήτηση των αποτελεσμάτων.....	64
1.5 Παράρτημα .....	68
1.5.1 Μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM) .....	68
1.5.2 Ταξινόμηση μέσω των $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ( $k$ -NN).....	69
1.5.3 Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN) .....	70
1.5.4 Παράμετροι συντονισμού για κάθε μέθοδο ταξινόμησης.....	70
1.5.5 Απόδειξη του αλγορίθμου πολυδιάστατης κλιμακοποίησης (MDS).....	71
2 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο .....	74
2.1 Εισαγωγή.....	75
2.2 Μεθοδολογία.....	78
2.2.1 Συμμετέχοντες .....	78
2.2.2 Προγράμματα Θεραπείας.....	81
2.2.3 Σχεδιασμός της έρευνας .....	82
2.2.4 Νευροψυχολογική αξιολόγηση .....	82
2.2.5 Ψυχοπαθολογική αξιολόγηση .....	83
2.2.6 Συλλογή fMRI δεδομένων.....	83
2.2.7 Ανάλυση νευροψυχολογικών και ψυχοπαθολογικών δεδομένων .....	84
2.2.8 Προεπεξεργασία δεδομένων fMRI .....	85
2.2.9 Εξαγωγή χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών με την ICA και αντιστοίχιση με πρότυπα RSNs... ..	85
2.2.10 Κατασκευή FCN από χρονοσειρές ανεξάρτητων χαρτών ICA.....	88
2.2.11 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μη γραμμική μέθοδο εκμάθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP .....	89

2.2.12 Γραφοθεωρητική ανάλυση των εγκεφαλικών δικτύων FCN με καθολικά και τοπικά μέτρα .	90
2.3 Αποτελέσματα .....	93
2.3.1 Νευροψυχολογική και ψυχοπαθολογική αξιολόγηση .....	93
2.3.2 Ανάλυση καθολικών γραφοθεωρητικών μέτρων των FCN που προέκυψαν από τη συσχέτιση των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών. ....	96
2.3.3 Ανάλυση καθολικών γραφοθεωρητικών μέτρων των ενσωματωμένων FCN, όπως αυτά κατασκευάστηκαν με τη μέθοδο ISOMAP .....	97
2.3.4 Ανάλυση τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων των ενσωματωμένων FCN, όπως αυτά κατασκευάστηκαν με τη μέθοδο ISOMAP .....	99
2.3.4 Συνδεσιμότητα μεταξύ χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών που αντιστοιχίσθηκαν με RSNs..	102
2.4 Συζήτηση των αποτελεσμάτων .....	104
3 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο .....	109
3.1 Εισαγωγή.....	110
3.2 Μεθοδολογία.....	115
3.2.1 Περιγραφή των δεδομένων .....	115
3.2.2 Προεπεξεργασία και εξαγωγή σήματος .....	115
3.2.3 Κατασκευή FCN με διασταυρούμενη συσχέτιση.....	115
3.2.4 Κατασκευή των ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο ισομετρικής απεικόνισης χαρακτηριστικών (ISOMAP) .....	116
3.2.5 Υπολογισμός τοπολογικών ιδιοτήτων δικτύου σε επίπεδο κόμβου .....	117
3.2.6 Επιλογή χαρακτηριστικών .....	119
3.2.6.1 Τελεστής ελάχιστης απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής (LASSO) .....	119
3.2.6.2 Τυχαία δάση (Random Forests) .....	120
3.2.7 Επισκόπηση της μεθοδολογίας και της διαδικασίας ταξινόμησης.....	123
3.2.8 Μηχανές υποστήριξης διανυσμάτων (SVM) .....	124
3.3 Αποτελέσματα .....	125
3.3.1 Κατασκευή των FCN με τον αλγόριθμο ISOMAP και οπτικοποίηση των δεδομένων .....	125
3.3.2 Απόδοση της ταξινόμησης.....	128
3.3.3 Επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο LASSO .....	131
3.3.4 Επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο των «τυχαίων δασών» (Random Forests).....	132
3.3.5 Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που εντοπίστηκαν για τον διαχωρισμό των δύο ομάδων .....	134
3.3.6 Συζήτηση των αποτελεσμάτων .....	135
3.3.7 Συμπεράσματα.....	138

Γενικά συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα .....	140
Βιβλιογραφία .....	142

## Λεξικό όρων

Artificial neural networks: Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα

Auditory network: Ακουστικό δίκτυο

Average path length: Μέσο μήκος μονοπατιού

Band-pass filter: Φίλτρο ζώνης

Biomarker: Βιοδείκτης

Cerebellar motor network: Παρεγκεφαλιδικό κινητικό δίκτυο

Clustering coefficient: Συντελεστής συγκρότησης

Connectome: Χάρτης νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων

Cross validation: Διασταυρούμενη επικύρωση

Cross-correlation: Διασταυρούμενη συσχέτιση

Data mining: Εξόρυξη δεδομένων

Default mode network: Δίκτυο κατάστασης ηρεμίας

Degree of node: Βαθμός κόμβου

Diffusion maps: Χάρτες διάχυσης

Effective connectivity: Ενεργή συνδεσιμότητα

Embedded functional connectivity network: Ενσωματωμένο δίκτυο λειτουργικής συνδεσιμότητας

Embedding dimension: Διάσταση ενσωμάτωσης

Executive control network: Δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου

Feature extraction: Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Feature selection: Επιλογή χαρακτηριστικών

Fronto-parietal network: Μετωπο-βρεγματικό δίκτυο

Functional connectivity network: Δίκτυο λειτουργικής συνδεσιμότητας

Functional connectivity: Λειτουργική συνδεσιμότητα

Functional dysconnectivity: Έλλειμμα στη λειτουργική συνδεσιμότητα

Functional magnetic resonance Imaging: Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Global clustering coefficient: Συντελεστής καθολικής συγκρότησης

Global efficiency: Καθολική αποδοτικότητα

Graph density: Πυκνότητα γράφου

Grey matter: Φαία ουσία

Grid search: Αναζήτηση πλέγματος

High-pass filter: Υψιπερατό φίλτρο

Independent component analysis: Ανάλυση σε ανεξάρτητες συνιστώσες

Isometric feature mapping: Ισομετρική απεικόνιση χαρακτηριστικών

Kernel principal component analysis: Ανάλυση πυρήνα σε κύριες συνιστώσες

Least absolute shrinkage and selection operator: Τελεστής απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής

Local clustering coefficient: Τοπικός συντελεστής συγκρότησης

Local efficiency: Τοπική αποδοτικότητα

Locally linear embedding: Τοπικά γραμμική ενσωμάτωση

Machine learning: Μηχανική μάθηση

Manifold learning: Εκμάθηση πολλαπλοτήτων

Multi dimensional scaling: Πολυδιάστατη κλιμακοποίηση

Negentropy: Αρνητική εντροπία

Participation coefficient: Συντελεστής συμμετοχής

Principal component analysis: Ανάλυση σε κύριες συνιστώσες

Radial basis functions: Ακτινικές συναρτήσεις βάσεις

Random forests algorithm: Αλγόριθμος των «τυχαίων δασών»

Ranking and averaging of independent components by reproducibility: Υπολογισμός των ανεξάρτητων συνιστωσών κατά μέσο όρο και κατάταξη σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους

Region of interest: Περιοχή ενδιαφέροντος

Residual variance: Υπολειπόμενη διακύμανση

Resting state network: Λειτουργικό δίκτυο κατάστασης ηρεμίας

Sensorimotor network: Αισθητικοκινητικό δίκτυο

Sequential feature selection: Διαδοχική επιλογή χαρακτηριστικών

Strength of node: Ισχύς κόμβου

Subcortical limbic network: Υποφλοιώδης μεταιχμιακό δίκτυο

Support vector machines: Μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης

Threshold: Κατώφλι σημαντικότητας

Visual network: Οπτικό δίκτυο

Voxel: Ογκοστοιχείο

Weighted graph: Σταθμισμένος γράφος

White matter: Λευκή ουσία

# Εισαγωγή

Πρόσφατες θεωρητικές και τεχνολογικές εξελίξεις στον χώρο των υπολογιστικών μεθόδων για την ανάλυση και την επεξεργασία μεγάλης κλίμακας δεδομένων (όπως αυτά παράγονται είτε από πειράματα είτε από την προσομοίωση μικροσκοπικών μοντέλων, π.χ. μοντέλα Μοριακής Δυναμικής) έχουν επιτρέψει την αποδοτικότερη μοντελοποίηση και ανάλυση πολύπλοκων (complex) συστημάτων για τα οποία δεν υπάρχουν προκαθορισμένα μοντέλα (π.χ. υπό την μορφή συνήθων ή και μερικών διαφορικών εξισώσεων) για την περιγραφή της αναδυόμενης (emergent) δυναμικής συμπεριφοράς. Παραδείγματα τέτοιων πολύπλοκων προβλημάτων συναντώνται σε πολλές περιοχές των επιστημών και της μηχανικής όπως η περιβαλλοντική μηχανική, η μηχανική των υλικών, η ρευστομηχανική, η βιολογία, η εμβιομηχανική, η επιδημιολογία και η νευροεπιστήμη. Η σπουδαιότητα της κατανόησης των μηχανισμών που οδηγούν στην αναδυόμενη (emergent) δυναμική από τις αλληλεπιδράσεις των μονάδων (μόρια, άτομα, νευρώνες) σε μικροσκοπικό επίπεδο, οδήγησε στην απονομή Nobel Φυσικής στους Klaus Hasselmann, Giorgio Parisi και Syukuro Manabe για την ερευνητική τους εργασία σε αυτό ακριβώς το πεδίο. Ένας από τους πρωτοπόρους στην ανάλυση πολύπλοκων συστημάτων ήταν ο Ilya Prigogine, επίσης κάτοχος του Nobel Χημείας, ο οποίος στο πλαίσιο της απονομής του τίτλου του Επίτιμου Διδάκτορα από το Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο στις 26 Μαΐου του 2000, είχε δώσει ομιλία με τίτλο «Είναι το μέλλον Δεδομένο;».

Τα τελευταία χρόνια πολλές ερευνητικές προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη υπολογιστικών μεθόδων μηχανικής μάθησης (machine learning) για την εύρεση χαμηλής διάστασης πολλαπλοτήτων (manifolds) από μεγάλης κλίμακας δεδομένα, τόσο στον χώρο όσο και στον χρόνο. Η «ανακάλυψη» αυτών των πολλαπλοτήτων χαμηλής διάστασης έχει επιτρέψει τόσο την αναγνώριση των κατάλληλων αδρομερών χαρακτηριστικών (features) όσο και την κατασκευή αδρομερών μοντέλων για την περιγραφή της αναδυόμενης δυναμικής συμπεριφοράς που προκύπτει από τα δεδομένα. Η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε ακριβώς σε αυτή την περιοχή. Συγκεκριμένα, οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην ανάπτυξη και εφαρμογή state-of-the-art μη γραμμικών υπολογιστικών μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων (manifold learning) για την «ανακάλυψη» τέτοιων αδρομερών χαρακτηριστικών από δεδομένα μεγάλης διάστασης. Μια από τις «ανεξερεύνητες» περιοχές, όσον αφορά την μαθηματική και υπολογιστική μοντελοποίηση και, συνεπώς, την κατανόηση της «αναδυόμενης» συμπεριφοράς από τις αλληλεπιδράσεις και διασυνδέσεις σε μικροσκοπικό επίπεδο, είναι και αυτή της νευροεπιστήμης. Τα τελευταία χρόνια βρίσκεται σε εξέλιξη μια έντονη, μεγάλης κλίμακας ερευνητική δραστηριότητα που χρηματοδοτείται από μεγάλα ερευνητικά προγράμματα σε Ευρωπαϊκό και Παγκόσμιο επίπεδο (π.χ. το πρόγραμμα χαρτογράφησης των ανθρώπινων νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων, Human Connectome project) για την εξερεύνηση και κατανόηση των λειτουργιών του εγκεφάλου αλλά και τη θεραπεία νοητικών δυσλειτουργιών. Για την επίτευξη αυτού του στόχου αναγκαία συνθήκη είναι η διεπιστημονικότητα, δηλαδή η



στενή συνεργασία και ώσμωση επιστημόνων από την κλινική νευροεπιστήμη, τα μαθηματικά, τις επιστήμες του μηχανικού, την φυσική αλλά και την υπολογιστική επιστήμη. Η παρούσα διδακτορική διατριβή φιλοδοξεί να συνεισφέρει προς αυτή την κατεύθυνση.

Μεγάλη ώθηση στις ερευνητικές ανακαλύψεις όσον αφορά τους τομείς των Νευροεπιστημών (π.χ τις περιοχές της γνωσιακής και υπολογιστικής Νευροεπιστήμης) έχουν δώσει τα (πολύ) μεγάλης κλίμακας δεδομένα Νευροαπεικόνισης και δη, εκείνα που προκύπτουν μέσω της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), η οποία έχει αποδειχθεί μια πολύ ισχυρή τεχνική για τη λειτουργική διερεύνηση των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων (connectome) του εγκεφάλου (Biswal, 2012; Dong et al., 2018; Lee and Frangou, 2017; Smith et al., 2013). Μία εξέχουσα ανακάλυψη που έγινε χάρη στα fMRI, είναι ο συνεπής προσδιορισμός λειτουργικών δικτύων κατάστασης ηρεμίας (Resting State Networks, RSNs). Δίκτυα τα οποία περιλαμβάνουν συγκεκριμένες ομάδες περιοχών του ανθρώπινου εγκεφάλου, με γνωστές λειτουργικές ιδιότητες (Damoiseaux et al., 2006; Moussa et al., 2012; Smith et al., 2009). Η ικανότητά μας να βλέπουμε, να επεξεργαζόμαστε και να αντιδρούμε σε συγκεκριμένα οπτικά/ακουστικά ερεθίσματα, να κινούμαστε ή να εκτελούμε κάποιες βασικές εργασίες, μπορούν να αποδοθούν σε ένα ή περισσότερα από αυτά τα δίκτυα.

Η fMRI απεικονίζει την αιμοδυναμική απόκριση που σχετίζεται με τη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα. Η τεχνική αυτή βασίζεται αφενός στο φαινόμενο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance), κατά το οποίο ένας πυρήνας μπορεί να απορροφήσει και να εκπέμψει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε μία συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού (resonant frequency), και αφετέρου στην θεμελιώδη υπόθεση ότι αύξηση στην νευρωνική δραστηριότητα συμπίπτει με αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή (Kim et al., 1999). Συνεπώς, η καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας με fMRI είναι έμμεση, υπό την έννοια ότι αυτό που καταγράφεται είναι στην ουσία η αιμοδυναμική απόκριση. Αυτή η τεχνική έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική και ταυτόχρονα ικανή να καταγράψει τη δραστηριότητα βαθέων δομών του εγκεφάλου (π.χ. υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο θάλαμος). Ακόμη, η fMRI μπορεί να χαρτογραφήσει την εγκεφαλική δραστηριότητα με μεγάλη χωρική ακρίβεια, της τάξεως λίγων χιλιοστών, έχοντας ωστόσο μία λιγότερο ικανοποιητική χρονική διακριτική ικανότητα της τάξεως λίγων δευτερολέπτων.

Παρ' όλα αυτά, οι καταγραφές από fMRI μάς φέρνουν μπροστά σε μεγάλες προκλήσεις τις οποίες καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε. Αποτελούμενος από περίπου  $10^{11}$  νευρώνες και  $10^{15}$  συνάψεις, ο εγκέφαλος αποτελεί ένα δίκτυο με εξαιρετικά πολύπλοκη συμπεριφορά. Προκειμένου να μπορέσουμε να παρακολουθήσουμε και να καταγράψουμε τη λειτουργία του, είμαστε αναγκασμένοι να αντιμετωπίσουμε ένα μεγάλο όγκο πληροφορίας και δεδομένων. Πολλές φορές, η πληροφορία αυτή είναι αναμειγμένη με διάφορες πηγές θορύβου που είναι ικανές να αποπροσανατολίσουν την μετέπειτα ανάλυση. Συγκεκριμένα, μία πλήρης καταγραφή fMRI είναι στην πραγματικότητα μία 4D εικόνα, δηλαδή μία ογκομετρική 3D εικόνα του

εγκεφάλου σε διαφορετικά σημεία στο χρόνο. Η χωρική διακριτική ικανότητα που έχουμε μπορεί να προσδιοριστεί ως ο μικρότερος δυνατός κύβος για τον οποίο μπορούμε να πάρουμε μέτρηση στο χρόνο. Αυτό το ογκομετρικό στοιχείο (voxel), της τάξεως λίγων χιλιοστών περικλείει στην πραγματικότητα εκατομμύρια νευρώνες. Ο συνολικός αριθμός των voxel σε μία καταγραφή fMRI ξεπερνά τα 100.000, με τις συνολικές μετρήσεις στο χρόνο να είναι πάνω από 100.000.000. Οι περισσότερες μελέτες fMRI περιλαμβάνουν περισσότερους συμμετέχοντες, με αποτέλεσμα ο όγκος των δεδομένων να γίνεται τόσο μεγάλος που είναι αδύνατον να τον διαχειριστεί κανείς με κλασικά εργαλεία άλγεβρας και στατιστικής.

Προκειμένου λοιπόν να διαχειριστούμε τον μεγάλο όγκο των fMRI καταγραφών, επιστρατεύουμε μεθοδολογίες μείωσης διάστασης/εξόρυξης δεδομένων (data mining), όπως για παράδειγμα η τεχνική ανάλυσης σε ανεξάρτητες συνιστώσες (Independent Component Analysis, ICA) (Hyvärinen et al., 2000) ή η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis, PCA) (Jolliffe, 2002). Με τον τρόπο αυτό, μπορούμε να χωρίσουμε τα δεδομένα μας σε συνιστώσες, χωρίς να έχουμε κάνει καμία υπόθεση (σχετιζόμενη με την ανατομία ή την οργάνωση του εγκεφαλικού δικτύου) προηγουμένως, ακολουθώντας μία προσέγγιση καθοδηγούμενη αποκλειστικά από τα δεδομένα (data-driven approach). Εξάγουμε λοιπόν από εκατοντάδες χιλιάδες ογκομετρικά στοιχεία, λίγες περιοχές ενδιαφέροντος που αποτελούνται από συστάδες στοιχείων που παρουσιάζουν ομοιογένεια στην «ενεργοποίηση». Μία εναλλακτική επιλογή είναι η απευθείας αντιστοίχιση των voxels με έναν ανατομικό ή λειτουργικό άτλαντα, υπολογίζοντας κατά μέσο όρο το σήμα που προκύπτει από τα voxel της κάθε περιοχής αναφοράς. Στη συνέχεια, από τις περιοχές ενδιαφέροντος μπορούμε να κατασκευάσουμε ένα δίκτυο του οποίου μπορούμε να υπολογίσουμε διάφορες ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές μπορούν τελικά να αναλυθούν και να ελεγχθούν ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς, αλλά ακόμα και εντός ενός υποκειμένου το οποίο εκτελεί διάφορες λειτουργίες σε ένα πείραμα ανάθεσης έργου (task-related experiment).

Στην πραγματικότητα, όπως αναφέραμε και στην αρχή, η ανάγκη για διαχείριση μεγάλου όγκου δεδομένων, δεν είναι κάτι που αφορά εξ ολοκλήρου την περιοχή των Νευροεπιστημών. Τα τελευταία χρόνια, η ανάλυση μεγάλων δεδομένων (big data) είναι ένα ενεργό πεδίο έρευνας που επεξεργάζεται τρόπους ανάλυσης και συστηματικής εξαγωγής χρήσιμων πληροφοριών με ποικίλες εφαρμογές σε διαφορετικά είδη δεδομένων. Οι προκλήσεις αυτές περιλαμβάνουν την ίδια τη συλλογή δεδομένων, την αποθήκευση, την ανάλυση, τη μεταφορά, την οπτικοποίησή (visualization) τους κ.α.. Επομένως, ακόμα και αν κάποιος έχει στα χέρια του ένα τεράστιο όγκο πληροφορίας, θα πρέπει να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της εξόρυξης των δεδομένων, δηλαδή της διαδικασίας ανάλυσης ενός μεγάλου όγκου πληροφοριών για την εξαγωγή χρήσιμων χαρακτηριστικών και μοτίβων που θα μπορούσαν να βοηθήσουν την αποδοτικότερη χρήση και κατανόηση τους.

Στην παρούσα διατριβή προτείναμε νέες μεθόδους για την κατασκευή χαμηλής διάστασης μοντέλων διασυνδεσιμότητας στον χώρο και στον χρόνο με βάση μεγάλης κλίμακας fMRI δεδομένα μελετώντας και συγκρίνοντας την απόδοσή τους με άλλες «κλασικές» προσεγγίσεις. Το πρόβλημα της μείωσης διάστασης αναφέρεται στον μετασχηματισμό δεδομένων υψηλής διάστασης σε μια ουσιαστική αναπαράσταση σε έναν ενσωματωμένο (χαμηλότερης διάστασης) υποχώρο. Στην ιδανική περίπτωση, η μειωμένη αναπαράσταση των δεδομένων έχει μια διάσταση που αντιστοιχεί στην εγγενή/πραγματική (intrinsic/true) διάσταση των δεδομένων. Η εγγενής διάσταση των δεδομένων μπορεί να εκληφθεί ως ο ελάχιστος αριθμός παραμέτρων που απαιτούνται για να παραχθεί μία πλήρης αναπαράσταση στην οποία θα λαμβάνονται υπόψη όλες οι χρήσιμες ιδιότητες των δεδομένων (Saul et al., 2006). Η μείωση διάστασης είναι σημαντική σε πολλά πεδία των επιστημών, καθώς διευκολύνουν την ταξινόμηση, την οπτικοποίηση αλλά και τη συμπίεση δεδομένων υψηλής διάστασης, μετριάζοντας και καταπολεμώντας το λεγόμενο πρόβλημα της «κατάρτας της διαστατικότητας» (“curse of dimensionality”) και άλλες ανεπιθύμητες ιδιότητες που ενυπάρχουν σε χώρους υψηλής διάστασης (Jimenez and Landgrebe, 1998). Ωστόσο, σε άλλες περιπτώσεις βρισκόμαστε αντιμέτωποι και με το αντίστροφο πρόβλημα. Για παράδειγμα, στην περίπτωση δεδομένων από Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), ενώ το σήμα ανιχνεύεται από ηλεκτρόδια στη δερματική επιφάνεια του κρανίου, είναι σημαντικό να εντοπίσουμε την ακριβή θέση (στον εγκέφαλο) από την οποία προήλθε το σήμα. Μια μελέτη για τον εντοπισμό των πηγών (source localization) από ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα παιδιών με επιληψία μπορεί να βρεθεί από τους Galaris et al., (2020).

Η εκμάθηση πολλαπλοτήτων είναι ουσιαστικά μία περιοχή/προσέγγιση της μηχανικής μάθησης (machine learning) που αφορά τη μείωση διάστασης/εξαγωγή χαρακτηριστικών από δεδομένα υψηλής διάστασης. Συμπεριλαμβάνεται στην ευρύτερη οικογένεια μεθόδων εξόρυξης δεδομένων, όπως οι ICA και PCA. Η εκμάθηση πολλαπλοτήτων ξεκινά από την υπόθεση ότι πολλά σύνολα πραγματικών δεδομένων υψηλής διάστασης έχουν δομή που ενδεχομένως να κρύβεται σε έναν χαμηλής διάστασης χώρο, ο οποίος αντιπροσωπεύει την εγγενή (intrinsic) διάσταση των δεδομένων. Οι αντίστοιχες μέθοδοι εκμάθησης πολλαπλοτήτων υποθέτουν την ύπαρξη μιας πολλαπλότητας (manifold) σε έναν χώρο χαμηλής διάστασης και, στη συνέχεια, προσπαθούν να πετύχουν τη διατήρηση κάποιων ιδιοτήτων των δεδομένων μετασχηματίζοντας τα, από έναν υψηλής διάστασης χώρο σε έναν χώρο χαμηλότερης διάστασης (ιδανικά η διάσταση του χώρου είναι η εγγενής διάσταση των δεδομένων). Για παράδειγμα, η μέθοδος Ισομετρικής Απεικόνισης Χαρακτηριστικών (isometric feature mapping, ISOMAP) στοχεύει στη διατήρηση των γεωδαισιακών αποστάσεων μεταξύ των σημείων των δεδομένων, ενώ η μέθοδος της Πολυδιάστατης Κλιμακοποίησης (Multi-Dimensional Scaling, MDS) στη διατήρηση των ευκλείδειων αποστάσεων. Με τον τρόπο αυτό, μπορούμε όχι μόνο να «καθαρίσουμε» τα δεδομένα μας από διάφορες πηγές θορύβου, αλλά και να εξάγουμε πολύτιμη πληροφορία με

τρόπο που μπορεί να αποκαλύπτει ιδιότητες των δεδομένων που δεν θα μπορούσαν να είναι κατανοητές/αντιληπτές παρατηρώντας τα στον αρχικό (υψηλής διάστασης) χώρο.

Όπως προαναφέραμε, εφαρμογές της μηχανικής μάθησης έχουν γίνει σε μία ευρεία γκάμα των επιστημών και της μηχανικής. Για παράδειγμα, μία ανασκόπηση των πρόσφατων εξελίξεων και εφαρμογών της μηχανικής μάθησης στην επιστήμη των υλικών στερεάς κατάστασης μπορεί να βρεθεί από τους Schmidt et al. (2019). Ειδικότερα, μία εναλλακτική μεθοδολογία μηχανικής μάθησης η οποία χρησιμοποιεί τεχνικές μη γραμμικής εκμάθησης πολλαπλοτήτων προτάθηκε πρόσφατα από τους Kalogeris και Papadopoulos (2020) στο πλαίσιο της υποκατάστατης μοντελοποίησης (surrogate modelling). Υπό την παραδοχή ότι οι λύσεις ενός παραμετροποιημένου φυσικού συστήματος εδράζονται σε μια πολλαπλότητα (manifold) χαμηλής διάστασης ενσωματωμένη σε έναν χώρο υψηλών διαστάσεων, ο στόχος είναι να αποκαλυφθεί η εγγενής διάσταση της πολλαπλότητας και να χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή ενός υποκατάστατου μοντέλου (surrogate model), το οποίο θα χρησιμοποιείται ως οικονομικός εξομοιωτής του φυσικού συστήματος υψηλών διαστάσεων. Σε αυτήν την κατεύθυνση, οι συγγραφείς προτείνουν ένα υπολογιστικό πλαίσιο που βασίζεται στον αλγόριθμο των χαρτών διάχυσης (diffusion maps), με τη χρήση ενός σύνολο λύσεων του συστήματος για τον προσδιορισμό της γεωμετρίας ενός χώρου χαμηλών διαστάσεων (στον οποίο «ζει» η υποτιθέμενη πολλαπλότητα). Η προτεινόμενη μεθοδολογία εκμεταλλεύεται τη μείωση διάστασης του χώρου των λύσεων για την κατασκευή τοπικά ομαδοποιημένων σχημάτων παρεμβολής (interpolation schemes) μεταξύ του χώρου των παραμέτρων, του μειωμένου χώρου (reduced space) και του χώρου των λύσεων. Τα σχήματα αυτά είναι εξαιρετικά ακριβή και έχουν χαμηλό υπολογιστικό κόστος. Ταυτόχρονα, εξαλείφεται η ανάγκη διαμόρφωσης και επίλυσης των εξισώσεων που διέπουν το σύστημα. Παρόλο που οι συγγραφείς επικεντρώνονται στην ποσοτικοποίηση της αβεβαιότητας, η μεθοδολογία είναι εφαρμόσιμη σε οποιοδήποτε πρόβλημα εξαρτάται από κάποιο παραμετρικό χώρο (δηλ. βελτιστοποίηση, ανάλυση ευαισθησίας, κ.λπ.). Άλλες πρόσφατες εργασίες με εφαρμογή μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων για την κατασκευή υποκατάστατων μοντέλων μπορούν να βρεθούν στις εργασίες των dos Santos et al. (2021) και Kontolati et al. (2021).

Η ιδέα της εφαρμογής τέτοιων μεθόδων σε δεδομένα Νευροαπεικόνισης προκύπτει από το γεγονός ότι ο εγκέφαλος λειτουργεί σαν ένα εξαιρετικά πολύπλοκο και μαζικά συνδεδεμένο δίκτυο περιοχών που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω δομικών και λειτουργικών οδών (pathways). Έτσι, θα πρέπει να αντιμετωπίσει κανείς τον εγκέφαλο με όρους δικτύου, του οποίου οι αποστάσεις μπορεί να μην είναι εξ' ολοκλήρου γραμμικές. Στην πραγματικότητα, θα πρέπει να «μάθει» κανείς τη γεωμετρία στην οποία υπακούει το σύστημα, ώστε να μπορεί να εντοπίσει διαφορές σε αυτό ανάμεσα σε υποκείμενα ή να παρακολουθήσει αλλαγές που μπορεί να οφείλονται σε θεραπευτικές παρεμβάσεις ή φάρμακα, με σκοπό να τα βελτιώσει. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήσαμε μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων για να μειώσουμε

τη διάσταση των πινάκων συσχέτισης των εγκεφαλικών περιοχών (από τους οποίους τυπικά προκύπτουν τα παραγόμενα δίκτυα) και να φτιάξουμε ενσωματωμένα δίκτυα (embedded networks) συνδεσιμότητας. Δίκτυα δηλαδή που «ζουν» σε χαμηλή διάσταση, για τα οποία διατηρούνται οι ιδιότητες που υποθέτει κάθε μέθοδος ξεχωριστά.

Στη συνέχεια, προκειμένου κάποιος να συγκρίνει τα εγκεφαλικά δίκτυα διαφορετικών υποκειμένων θα πρέπει να υπολογίσει κάποιες ιδιότητες ή γραφοθεωρητικά μέτρα, τόσο σε επίπεδο δικτύου (καθολικά μέτρα) όσο και σε επίπεδο κόμβου (τοπικά μέτρα). Αυτές οι ιδιότητες ποσοτικοποιούν για παράδειγμα την αποδοτικότητα ενός δικτύου ή τον βαθμό στον οποίο ένας κόμβος συνδέεται με τους γείτονές του και μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο διαφορών ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με νευροψυχιατρικές νόσους, όπως η σχιζοφρένεια. Για παράδειγμα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν μειωμένη καθολική αποδοτικότητα (global efficiency) (Su et al., 2015; Yu et al., 2012) και μεγαλύτερα μέσα μήκη μονοπατιού (average path length) (Li et al., 2012; Yu et al., 2011) στα δίκτυα ασθενών με σχιζοφρένεια σε σχέση με εκείνα του υγιή πληθυσμού. Εφόσον αυτές οι διαφορές μπορούν να ανιχνεύονται, είναι φυσικό να αναρωτηθεί κανείς για το αν αυτές θα μπορούσαν να διαχωρίζουν τα υποκείμενα σε ασθενείς και υγιείς με ένα ικανοποιητικό ποσοστό ακρίβειας. Η κατασκευή ενός διαγνωστικού μοντέλου μπορεί να επιτευχθεί με μεθόδους μηχανικής μάθησης.

Με τον όρο μηχανική μάθηση (Machine Learning) εννοούμε την μελέτη αλγορίθμων που μπορούν να βελτιωθούν αυτόματα μέσω της «εμπειρίας» με χρήση δεδομένων εκπαίδευσης. Η μηχανική μάθηση εμπεριέχεται σε έναν ευρύτερο κλάδο, εκείνον της τεχνητής νοημοσύνης. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης χτίζουν ένα μοντέλο που βασίζεται σε δείγματα του συνολικού «πληθυσμού», προκειμένου να κάνουν προβλέψεις σε προβλήματα ταξινόμησης (classification), παλινδρόμησης (regression) κ.α.. Οι αλγόριθμοι αυτοί έχουν μεγάλη ποικιλία εφαρμογών, όπως στην διάγνωση, την αναγνώριση ομιλίας, την πρόβλεψη καιρικών συνθηκών κ.α, όπου είναι δύσκολο ή ανέφικτο να αναπτυχθούν συμβατικοί αλγόριθμοι για την εκτέλεση τόσο εξειδικευμένων εργασιών. Αντιπροσωπευτικές μέθοδοι μηχανικής μάθησης είναι για παράδειγμα οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines) αλλά και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks). Στον κλάδο της υπολογιστικής Νευροεπιστήμης, τέτοιοι αλγόριθμοι έχουν ευρεία εφαρμογή στη κατεύθυνση της κατασκευής διαγνωστικού μοντέλου για νευροψυχιατρικά νοσήματα, όπως η σχιζοφρένεια και η νόσος Alzheimer (Khazaee et al., 2014; Xiang et al., 2020).

Στο πλαίσιο της διατριβής οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη μεθόδων και εργαλείων για εξόρυξη/ανάλυση και επεξεργασία μεγάλης κλίμακας δεδομένων Νευροαπεικόνισης fMRI (κάποια από αυτά διαθέσιμα σε δημόσιες/ανοικτές βάσεις δεδομένων) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια διαταραχή του εγκεφάλου που επηρεάζει σχεδόν το ένα τοις εκατό του πληθυσμού παγκοσμίως. Όταν η σχιζοφρένεια είναι

ενεργή, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία, προβλήματα στη σκέψη και έλλειψη κινήτρου. Έρευνες έχουν δείξει ότι η σχιζοφρένεια επηρεάζει άνδρες και γυναίκες εξίσου, με τους άνδρες να παρουσιάζουν νωρίτερα τα πρώτα συμπτώματα. Τα ποσοστά είναι παρόμοια σε όλο τον κόσμο (Bhugra, 2005). Άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια είναι πιο πιθανό να πεθάνουν σε νεαρότερη ηλικία από τον γενικό πληθυσμό, κυρίως λόγω του υψηλού ποσοστού υποκείμενων νοσημάτων, όπως οι καρδιακές παθήσεις και ο διαβήτης. Καθώς η θεραπεία για τη σχιζοφρένεια δεν έχει βρεθεί, η αναζήτησή της αποτελεί ένα ενεργό και ανοικτό πεδίο έρευνας και καινοτομίας. Η κατεύθυνση αυτή έχει οδηγήσει την έρευνα σε θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην μείωση της συμπτωματολογίας και την διευκόλυνση της καθημερινής ζωής του ασθενούς. Όσον αφορά τα αίτια εμφάνισης της σχιζοφρένειας, και δη τα γνωστικά ελλείματα που προκαλεί, μια εξέχουσα υπόθεση είναι αυτή του ελλείμματος στην ανατομική και λειτουργική συνδεσιμότητα (dysconnectivity) του εγκεφάλου σε πολλαπλές κλίμακες του χώρου και του χρόνου, που κυμαίνονται από τη νευροχημική έως την αναδυόμενη λειτουργική συνδεσιμότητα. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να εκληφθεί ως διαταραχή των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων (connectome) του εγκεφάλου (Friston, 1998; Friston and Frith, 1995; Griffa et al., 2015; Lynall et al., 2010; Rubinov et al., 2009; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Ισχυρό εργαλείο για τη λειτουργική διερεύνηση του εγκεφάλου αποτελούν οι μέθοδοι/τεχνικές νευροαπεικόνισης. Με τον όρο νευροαπεικόνιση, εννοούμε τη χρήση διαφόρων τεχνικών για την άμεση ή έμμεση απεικόνιση της δομής ή λειτουργίας του νευρικού συστήματος και του εγκεφάλου. Υπό την προϋπόθεση ότι τα ελλείματα στη σχιζοφρένεια θα πρέπει να σχετίζονται με ανωμαλίες στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, οι διαφορές στην αλληλεπίδραση των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων των ασθενών σε σχέση με υγιείς του πληθυσμού θα πρέπει να ανιχνεύονται. Αυτό σημαίνει ότι οι διαφορές αυτές, εφόσον είναι ανιχνεύσιμες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό βιοδεικτών της νόσου, στην κατεύθυνση της κατασκευής διαγνωστικών εργαλείων, πέραν της υπάρχουσας διαδικασίας ταξινόμησης μέσω δομημένης συνέντευξης (για παράδειγμα μέσω του διαγνωστικού και στατιστικού εγχειριδίου για ψυχικές διαταραχές, DSM). Επιπρόσθετα, αλλαγές που προκύπτουν από αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις θα έπρεπε επίσης να είναι ανιχνεύσιμες. Με τη σειρά τους, αυτές οι επιδράσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών θεραπειών, καθώς και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς τους. Μέχρι σήμερα, πολύ λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης στην αναδιοργάνωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια.

Σε πραγματικές εφαρμογές, όπως η διάγνωση ασθενών με σχιζοφρένεια, τα χαρακτηριστικά (features) με βάση τα οποία ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης θα μπορούσε να εκτελέσει την παραπάνω εργασία παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόδοση του (Moghimi et al., 2018). Πολλές φορές οι μεταβλητές βάση των οποίων θέλουμε να διαχωρίσουμε τις

παρατηρήσεις στα δεδομένα μας είναι πολλές, δημιουργώντας προβλήματα όπως ένας υψηλός υπολογιστικός χρόνος, μειωμένη απόδοση των αλγορίθμων και αδυναμία της ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Για τον λόγο αυτό, στον κλάδο της μηχανικής μάθησης, αναπτύχθηκαν μέθοδοι για την επιλογή των χαρακτηριστικών. Ο όρος δεν θα πρέπει να συγχέεται με τον όρο εξαγωγή χαρακτηριστικών. Στην πρώτη περίπτωση καλούμαστε να επιλέξουμε ή να τοποθετήσουμε τα χαρακτηριστικά που μας δίνονται σε σειρά σημαντικότητας ενώ, στη δεύτερη περίπτωση, εξάγουμε καινούργια χαρακτηριστικά που θα μπορούσαμε να πούμε ότι αντιπροσωπεύουν τα δεδομένα ή κάποιες ιδιότητες αυτών. Έτσι, η ορθή εφαρμογή αλγορίθμων επιλογής χαρακτηριστικών μπορούν να εντοπίσουν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά, κάνοντας το τελικό μοντέλο απλούστερο και ταυτόχρονα πιο αποδοτικό. Για παράδειγμα, στην περίπτωση μιας νευροψυχιατρικής νόσου όπως η σχιζοφρένεια, μπορούμε να εντοπίζουμε τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά, βάσει των οποίων η διαγνωστική ακρίβεια του μοντέλου γίνεται βέλτιστη. Δεδομένου ότι τα χαρακτηριστικά αυτά (για παράδειγμα οι ιδιότητες μία συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου) έχουν μεγάλη διαχωριστική ικανότητα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελούν βιοδείκτες της νόσου, με την έννοια ότι θα μπορούσαν να βοηθήσουν τόσο στην κατεύθυνση ενός αυτόματου διαγνωστικού μοντέλου αλλά και στην χρήση τους ως σημεία αναφοράς/παρακολούθησης σε πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η διατριβή χωρίζεται σε τρία κύρια κεφάλαια, τα οποία αποτελούν και τους τρεις βασικούς πυλώνες επάνω στους οποίους θεμελιώνεται αυτό το διδακτορικό. Το κάθε κεφάλαιο αποτελεί μία δημοσιευμένη εργασία σε έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό με κριτές.

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται ένα υπολογιστικό πλαίσιο (framework) και γίνεται μία συγκριτική ανάλυση μεθόδων μείωσης διάστασης/εξόρυξης δεδομένων από fMRI με σκοπό την ταξινόμηση (μέσω αλγορίθμων μηχανικής μάθησης) υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια. Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφεται η προτεινόμενη μεθοδολογία για την κατασκευή ενσωματωμένων (embedded) λειτουργικών δικτύων συνδεσιμότητας (Functional Connectivity Networks, FCN) με γραμμικές και μη γραμμικές μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία παρέχει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση τόσο με «κλασικές» όσο και με άλλες μεθοδολογίες μηχανικής μάθησης που έχουν προταθεί. Επίσης, γίνεται μία σύγκριση μεθόδων ταξινόμησης καθώς και δύο διαφορετικών μετρικών που χρησιμοποιούνται συνήθως ως μέτρα λειτουργικής συνδεσιμότητας ανάμεσα σε εγκεφαλικές περιοχές, τη γραμμική (διασταυρούμενη) συσχέτιση και την Ευκλείδεια απόσταση.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, παρουσιάζεται μία νέα μεθοδολογία βάση της μεθόδου ISOMAP για την ανάλυση της πλαστικότητας των εγκεφαλικών συνδέσεων με βάση fMRI δεδομένα. Τα δεδομένα αντλήθηκαν κατά την διάρκεια ενός θεραπευτικού προγράμματος ολοκληρωμένης ψυχολογικής θεραπείας (Integrated psychological therapy, IPT), προσανατολισμένης στη

γνωστική συμπεριφορά ατόμων με σχιζοφρένεια, τα οποία εμφανίζουν γνωστικά ελλείμματα και αρνητική συμπτωματολογία. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Αιγινήτειο νοσοκομείο και την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ. Ειδικότερα, ο στόχος της προτεινόμενης μεθοδολογίας ήταν η ανίχνευση διαφορών στη λειτουργική συνδεσιμότητα ασθενών που έλαβαν την πειραματική θεραπεία IPT. Στο Κεφάλαιο αυτό, η εξαγωγή σήματος γίνεται και πάλι με εφαρμογή της μεθόδου ICA. Κατασκευάζονται ενσωματωμένα FCN με τη μέθοδο μη γραμμικής εκμάθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP και διεξάγεται γραφοθεωρητική ανάλυση υπολογίζοντας ιδιότητες των δικτύων τόσο σε καθολικό (σε επίπεδο δικτύου), όσο και σε τοπικό επίπεδο (επίπεδο κόμβου). Η προτεινόμενη μεθοδολογία επέτρεψε την ανίχνευση της μεταβολής/πλαστικότητας των δικτύων συνδεσιμότητας στους ασθενείς με σχιζοφρένεια εντοπίζοντας ευεργετικά αποτελέσματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στο θεραπευτικό πρόγραμμα. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι συγκεκριμένα δίκτυα τα οποία σχετίζονται με την σχιζοφρένεια, μετασχηματίζονται συγκλίνοντας στην δομή που παρουσιάζουν αντίστοιχα δίκτυα υγιών ατόμων του δείγματος.

Στο τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο, η υπάρχουσα μεθοδολογία επεκτείνεται για τον εντοπισμό λεπτομερών βιοδεικτών (biomarkers) για τη σχιζοφρένεια. Σκοπός είναι η αυτόματη διάγνωση της ασθένειας με βάση fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας. Η εξαγωγή σήματος από τα fMRI γίνεται με απευθείας εξαγωγή των χρονοσειρών από προκαθορισμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου (που αντιστοιχίζονται με έναν ανατομικό άτλαντα) και κατασκευάζονται ενσωματωμένα FCN με τον αλγόριθμο ISOMAP. Στη συνέχεια, εξετάζονται τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα των κόμβων των δικτύων και εφαρμόζονται τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, έτσι ώστε να εντοπισθούν μέτρα με μεγάλη διαχωριστική αξία που θα μπορούσαν στη συνέχεια να θεωρηθούν και βιοδείκτες για τη νόσο. Τέλος, κατασκευάζονται επίσης FCN με την παραδοσιακή μεθοδολογία προκειμένου να επικυρωθεί εκ νέου η υπεροχή της εφαρμογής μη γραμμικών αλγορίθμων εκμάθησης πολλαπλοτήτων τόσο στον εντοπισμό των βιοδεικτών αλλά και σε επίπεδο απόδοσης του μοντέλου ταξινόμησης/διάγνωσης.



# 1<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

## Κατασκευή ενσωματωμένων δικτύων λειτουργικής συνδεσιμότητας (FCN) από rsfMRI με αλγορίθμους εκμάθησης πολλαπλοτήτων

Στο κεφάλαιο αυτό προτείνεται ένα νέο μεθοδολογικό πλαίσιο (framework) βασισμένο στον αλγόριθμο των χαρτών διάχυσης (Diffusion Maps) για την κατασκευή λειτουργικών δικτύων συνδεσιμότητας από δεδομένα rsfMRI. Για την μελέτη της απόδοσης της προτεινόμενης μεθόδου, παρατίθεται μία συγκριτική ανάλυση σχετικά με την εφαρμογή διάφορων μεθόδων μείωσης διάστασης και εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Τα δεδομένα αφορούν δύο ομάδες υποκειμένων και ειδικότερα μία ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια ( $n=71$ ) και μία ομάδα υγιών του πληθυσμού ( $n=74$ ). Η εξαγωγή του σήματος ενδιαφέροντος πραγματοποιείται με ICA και στη συνέχεια κατασκευάζονται ενσωματωμένα FCN. Η συγκριτική μελέτη περιλαμβάνει την εφαρμογή γραμμικών και μη γραμμικών μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων και συγκεκριμένα, την πολυδιάστατη κλιμακοποίηση (Multi Dimensional Scaling, MDS), την ισομετρική απεικόνιση χαρακτηριστικών (ISometric Feature MAPping, ISOMAP), τους χάρτες διάχυσης (Diffusion Maps), την τοπικά γραμμική ενσωμάτωση (Locally Linear Embedding, LLE) και την ανάλυση πυρήνα σε κύριες συνιστώσες (kernel Principal Component Analysis, kPCA). Με βάση τρία θεμελιώδη γραφοθεωρητικά μέτρα σε επίπεδο δικτύου (για τα ενσωματωμένα FCN), συγκρίνουμε τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων ως προς τη δυνατότητά τους για ταξινόμηση των δύο ομάδων χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης και συγκεκριμένα γραμμικές (Linear) και ακτινικές (radial) μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM), ταξινομητή των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ( $k$ -nn classifier) και τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN). Επίσης, αξιολογούμε την απόδοση δύο μετρικών που χρησιμοποιούνται ευρέως για την κατασκευή FCN από fMRI και συγκεκριμένα την Ευκλείδεια απόσταση και τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation). Συμπερασματικά, παρέχουμε ενδείξεις ότι ο αλγόριθμος Diffusion Maps με διασταυρούμενη συσχέτιση ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας των FCN υπερτερούν των άλλων συνδυασμών. Τέλος, το υψηλότερο ποσοστό ακριβούς ταξινόμησης ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς του δείγματος βρέθηκε 79.3% (Diffusion Maps και διασταυρούμενη συσχέτιση ως μετρική).

## 1.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, η fMRI έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον λειτουργικό διαχωρισμό (functional segregation) και τη λειτουργική ολοκλήρωση (functional integration). Όσον αφορά τον λειτουργικό διαχωρισμό, η συμβατική ανάλυση βασίζεται στον προσδιορισμό των ενεργοποιημένων ογκομετρικών εικονοστοιχείων (voxels) με βάση μοντέλα λειτουργικής απόκρισης και στατιστικής πολλαπλών μεταβλητών μεταξύ πειραματικών συνθηκών (π.χ. κατάσταση ηρεμίας έναντι κάποιας κατάστασης έργου (task-related state)). Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model) το οποίο εφαρμόζεται σε εδραιωμένα πακέτα εξειδικευμένου λογισμικού για fMRI, όπως το SPM (Friston et al., 1994) και το FSL (Smith et al., 2004). Από την άλλη, για την αξιολόγηση της λειτουργικής ολοκλήρωσης (integration), υπάρχει μια διάκριση μεταξύ λειτουργικής και ενεργής συνδεσιμότητας (Friston, 2011). Η ανάλυση λειτουργικής συνδεσιμότητας (Functional Connectivity, FC) αναζητά στατιστικές εξαρτήσεις (πχ. συσχετίσεις, συνοχή (coherence)) μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Η ανάλυση ενεργής συνδεσιμότητας (Effective connectivity, EC) προσπαθεί να προσδιορίσει την επίδραση που ασκεί ένα νευρωνικό σύστημα σε ένα άλλο. Μια λεπτομερής ανασκόπηση των διαφορών μεταξύ των προσεγγίσεων FC και EC μπορεί να βρεθεί στην επισκόπηση του Friston (2011).

Εδώ, εστιάζουμε στην ανάπτυξη μιας νέας υπολογιστικής μεθοδολογίας για την ανίχνευση και κατασκευή μοντέλων με σκοπό την περιγραφή των FCN που βασίζονται σε καταγραφές rsfMRI. Συγκεκριμένα για τα rsfMRI, ελλείψει ερεθίσματος, η αξιολόγηση της λειτουργικής ολοκλήρωσης είναι πιο πολύπλοκη σε σύγκριση με πειράματα που βασίζονται σε παραγωγή έργου (Khosla et al., 2019). Επιπλέον, η δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (resting state), όπως καταγράφεται στα rsfMRI, έχει προταθεί ως δυνητικός βιοδείκτης για ψυχιατρικές διαταραχές (βλ. π.χ. την ανασκόπηση των Zhou et al., 2010). Σε γενικές γραμμές, για την κατασκευή των FCN εξετάζονται: α) η ανάλυση συγκεκριμένων περιοχών voxel (Seed Based Analysis, SBA) και β) η ICA. Όσον αφορά την SBA (Cole et al., 2010), οι μέσοι όροι των σημάτων fMRI που προκύπτουν για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest, ROI) (μέσος όρος των σημάτων όλων των voxel μίας περιοχής) συσχετίζονται μεταξύ τους. Οι συσχετισμοί που ξεπερνούν ένα όριο/κατώφλι σημαντικότητας (threshold) θεωρούνται λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ των περιοχών. Παρότι η SBA έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη για τον προσδιορισμό εξειδικευμένων λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου (Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003; Margulies et al., 2007), βασικό μειονέκτημά της είναι η προαπαιτήση γνώσης για τη λειτουργική οργάνωση (functional organization) του εγκεφάλου. Ακόμη, πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των περιοχών προς συσχέτιση, μπορεί να οφείλονται σε δομημένο θόρυβο (π.χ. σφάλματα και τεχνουργήματα (artefacts) του σαρωτή (MRI scanner)) (Cole et al., 2010). Επιπλέον, σε επίπεδο υποκειμένου (subject level), ο ορισμός των seed (ομάδα voxel) γίνεται σε

πρότυπες συντεταγμένες (standard coordinates), με αποτέλεσμα σε επίπεδο ομάδας οι ανατομικές διαφορές μεταξύ των υποκειμένων να οδηγούν σε επιλογή (προς εξέταση) λειτουργικά άσχετων (irrelevant) voxels για περαιτέρω ανάλυση. Παρά τη χρήση τεχνικών κανονικοποίησης (normalization) και εξομάλυνσης (smoothing), η ακρίβεια αυτής της προσέγγισης είναι περιορισμένη, ειδικά σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, όπου η νευρογένεση (neurogenesis) συνεχίζεται ακόμη και κατά την ενήλικη ζωή (Saxe et al., 2006).

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, η ICA (Hyvärinen et al., 2000) εμφανίστηκε ως μία εναλλακτική προσέγγιση (Beckmann et al., 2005; Beckmann and Smith, 2005; Kim et al., 2010). Η ICA αποσυνθέτει τα 4D fMRI δεδομένα σε ένα σύνολο χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών (με μέγιστη στατιστική ανεξαρτησία μεταξύ τους) και τις χρονοσειρές που τις διέπουν. Οι Smith et al. (2009) σε μια μετα-ανάλυση 30.000 rsfMRI σαρώσεων (scans) με τη χρήση της μεθόδου ICA αποκάλυψαν μια λειτουργική «διαίρεση» του εγκεφάλου σε λειτουργικά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας (RSNs), όπως το αισθησιοκινητικό δίκτυο (sensorimotor network), το ακουστικό δίκτυο (Auditory network) και το δίκτυο λειτουργικής κατάστασης ηρεμίας (Default Mode Network, DMN). Οι εφαρμογές της ICA συμπεριλαμβάνουν την προεπεξεργασία των δεδομένων, κατά την οποία οι συνιστώσες που σχετίζονται με τον θόρυβο αφαιρούνται από τα αρχικά σήματα (Pruim et al., 2015). Ωστόσο, ενώ η ICA παράγει χωρικές συνιστώσες που είναι στατιστικά ανεξάρτητες μεταξύ τους, δεν υπάρχει σαφής σύνδεση μεταξύ των συνιστωσών και συγκεκριμένων εγκεφαλικών λειτουργιών. Επιπρόσθετα, οι χωρικές συνιστώσες δεν μπορούν γενικά να ταξινομηθούν με βάση τη σχετική σημαντικότητά (relative importance) τους (Cole et al., 2010). Ένα ακόμη ζήτημα, είναι ότι οι περισσότεροι από τους τυπικούς αλγόριθμους που υπολογίζουν ανεξάρτητες συνιστώσες (Independent Components (IC)), χρησιμοποιούν στρατηγικές βελτιστοποίησης που βασίζονται στη μέθοδο της επικλινούς παραγωγού (gradient descent). Οι αλγόριθμοι αυτοί χρησιμοποιούν ένα επαναληπτικό σχήμα σταθερού σημείου (fixed point iteration scheme) ενώ η αρχικοποίηση (initialization) των πινάκων γίνεται τυχαία, καθιστώντας την όλη διαδικασία στοχαστική. Κατά συνέπεια, οι παραγόμενες χωρικές συνιστώσες ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά, ακόμη και για το ίδιο σύνολο δεδομένων σε ξεχωριστές (αλλά πανομοιότυπες) εκτελέσεις της μεθόδου (Himberg et al., 2004). Ως εκ τούτου, η αναπαραγωγικότητα (reproducibility) των αποτελεσμάτων της ICA μετά από πολλαπλές εκτελέσεις μπορεί να αμφισβητηθεί.

Για την αντιμετώπιση των παραπάνω ζητημάτων, έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές για την ταξινόμηση των IC και την κατασκευή εξειδικευμένων ROI κατά άτομο (subject-specific ROIs) (Pamplona et al., 2020; Yang et al., 2008). Σημαντική πρόοδος έχει επίσης σημειωθεί όσον αφορά την επιλογή της τάξης του μοντέλου κατά την τελική αποσύνθεση (decomposition) της μεθόδου. Μεθοδολογίες όπως η τεχνική εκτίμησης διαστάσης με στατιστική Bayes (Beckmann et al., 2005) και η χρήση κριτηρίων από τη θεωρία πληροφοριών (information theory) για την επιλογή τάξης μοντέλου (Li et al., 2007) αποτελούν ασφαλέστερους τρόπους για να φτάσει

κάνεις σε μία ικανοποιητική εκτίμηση της πραγματικής/εγγενούς (intrinsic) διαστατικότητας του προβλήματος. Τέλος, ο υπολογισμός των ICs κατά μέσο όρο και η κατάταξη τους σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους (Ranking and Averaging of Independent Components by Reproducibility, RAICAR) (Cole et al., 2010; Himberg et al., 2004; Yang et al., 2008) στοχεύει στην επίλυση προβλημάτων που πηγάζουν από τη στοχαστικότητα των αλγορίθμων που υλοποιούν την ICA. Η RAICAR χρησιμοποιεί έναν επαρκή αριθμό επαναληπτικών εκτελέσεων της μεθόδου ICA. Με βάση έναν δείκτη αναπαραγωγικότητας για κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα (IC), στοχεύει στην κατάταξή τους με σκοπό να αποκαλύψει τις πιο «αξιόπιστες» από αυτές. Οι «αξιόπιστες» ICs αξιολογούνται μέσω συσχετίσεων κατά τις επαναληπτικές εκτελέσεις της ICA και η τελική εκτίμηση της κάθε συνιστώσας γίνεται με υπολογισμό κατά μέσο όρο.

Συμπληρωματικά της παραπάνω ανάλυσης, γραμμικοί αλγόριθμοι εκμάθησης πολλαπλοτήτων όπως η PCA (Baumgartner et al., 2000; Jolliffe, 2002; Worsley et al., 2005) και η MDS (Friston et al., 1996; Kruskal, 1964) έχουν επίσης αξιοποιηθεί. Η PCA έχει εφαρμοστεί επιτυχώς στη ρουτίνα προεπεξεργασίας (pre-processing routine) για τη μείωση της διάστασης των δεδομένων fMRI (συνήθως πριν την εφαρμογή της ICA) (Iraji et al., 2016). Οι εφαρμογές της PCA περιλαμβάνουν επίσης την εξαγωγή σημάτων ενδιαφέροντος (Viviani et al., 2005) και την κατασκευή FCN από fMRI σε πειράματα ανάθεσης έργου (task-related experiments) (Baumgartner et al., 2000; Worsley et al., 2005). Σε αυτές τις μελέτες, η απόδοση της PCA ως προς τον εντοπισμό περιοχών με συσχετιζόμενα voxels έχει αποδειχθεί ικανοποιητική, αλλά όχι χωρίς προβλήματα. Για παράδειγμα, η μελέτη των Baumgartner et al. (2000) ανέδειξε κάποιους περιορισμούς της PCA σε ότι αφορά τον εντοπισμό ενεργοποίησης εγκεφαλικών περιοχών σε περιπτώσεις με χαμηλή αναλογία σήματος- θορύβου (Signal-to-Noise Ratio (SNR)). Τέτοιες περιπτώσεις, εμφανίζονται όταν ανάμεσα σε άλλες πηγές, υπάρχουν και άλλες, οι οποίες παράγουν σήματα που δεν ενδιαφέρουν την ανάλυση, όπως για παράδειγμα οι φυσιολογικοί παλμοί της καρδιάς.

Η MDS έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ευρέως στην ανάλυση fMRI (κυρίως σε μελέτες παραγωγής έργου). Οι εφαρμογές συγκεντρώνονται κυρίως στον εντοπισμό συσχετισμών (στην ενεργοποίηση) μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου με όρους συνδεσιμότητας ανά voxel (voxel-wise connectivity) (de Beeck et al., 2010; Haxby et al., 2001; O'Toole et al., 2007; Shinkareva et al., 2013, 2012; Tzagarakis et al., 2009). Η εφαρμογή της MDS στη νευροαπεικόνιση χρονολογείται από τη μελέτη των Friston et al. (1996) όπου κατά τη διεξαγωγή έργων (tasks) παραγωγής λέξεων μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια, διερευνήθηκε η ενσωματωμένη (κατά voxel) συνδεσιμότητα από δεδομένα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography). Οι Salvador et al. (2005) χρησιμοποίησαν την MDS για τη διερεύνηση της ενσωματωμένης συνδεσιμότητας ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου από rsfMRI δεδομένα. Οι Benjaminsson et al. (2010) χρησιμοποίησαν την MDS για να ενσωματώσουν rsfMRI δεδομένα υψηλής διάστασης από έναν χώρο αμοιβαίας πληροφορίας (mutual information) σε έναν

Ευκλείδειο χώρο χαμηλής διάστασης για τον προσδιορισμό των RSN. Οι Hervé et al. (2012) χρησιμοποίησαν την MDS για την προσέγγιση συσχετίσεων μεταξύ προ-καθορισμένων περιοχών του εγκεφάλου σε χαμηλή διάσταση για την διερεύνηση της κατανόησης του συναισθηματικού λόγου (affective speech). Ακόμη, σε μια μέτα-ανάλυση των Etkin and Wager (2007), η MDS χρησιμοποιήθηκε για να παράσχει μια χαμηλής διάστασης οπτικοποίηση των αλληλεπιδρόντων ROI (αλληλεπίδραση στη βάση της κοινής ενεργοποίησης). Τέλος, η MDS έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σχετικές με το έλλειμα στη λειτουργική συνδεσιμότητα (functional dysconnectivity) που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια (Welchew et al., 2002) και το Σύνδρομο Asperger (Welchew et al., 2005).

Ωστόσο, μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες έχουν εφαρμόσει μη γραμμικούς αλγόριθμους εκμάθησης πολλαπλοτήτων (manifold learning), όπως η τοπικά γραμμική ενσωμάτωση (Locally Linear Embedding (LLE)) (Roweis and Saul, 2000), η ισομετρική απεικόνιση χαρακτηριστικών (Isometric Feature Mapping, ISOMAP) (Tenenbaum et al., 2000), οι χάρτες διάχυσης (diffusion maps) (Ronald R. Coifman and Lafon, 2006) και η ανάλυση πυρήνα σε κύριες συνιστώσες (kernel Principal Component Analysis (kPCA)) (Schölkopf et al., 1997) για ανάλυση δεδομένων fMRI και ιδιαίτερα για την κατασκευή FCN. Η μέθοδος LLE έχει εφαρμοστεί σε μελέτες rsfMRI για τη βελτίωση των προβλέψεων σχετικά με τη γήρανση (aging) (Qiu et al., 2015), για την ταξινόμηση υγιών ατόμων και ασθενών με σχιζοφρένεια (Shen et al., 2010) αλλά και σαν εναλλακτική μέθοδος μείωσης διάστασης πριν την εφαρμογή της ICA σε fMRI ανάθεσης έργου (task-related), όπου εμφανίζονται μη γραμμικές σχέσεις στα σήματα (Mannfolk et al., 2010). Η μέθοδος kPCA εφαρμόστηκε πρόσφατα σε fMRI για την εξαγωγή μη γραμμικών χαρακτηριστικών (Tsatsishvili et al., 2018). Σε αυτή τη μελέτη, αποδείχθηκε ότι κάποια σημαντικά χαρακτηριστικά για την ανάλυση, δεν ήταν δυνατό να βρεθούν χρησιμοποιώντας κλασικές μεθοδολογίες όπως η PCA. Η kPCA έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν μεθοδολογία εξαγωγής χαρακτηριστικών στην προσπάθεια για αυτοματοποιημένη διάγνωση της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (Sidhu et al., 2012). Οι Anderson και Cohen (2013), εφάρμοσαν την ISOMAP σε ένα σύνολο (rsfMRI) δεδομένων 146 ατόμων. Σκοπός, ήταν η κατασκευή ενσωματωμένων (embedded) FCN χαμηλής διάστασης για την ταξινόμηση υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) επιλέχθηκαν χρησιμοποιώντας ICA κατά άτομο (single-subject) και οι ομοιότητες μεταξύ των ICs αξιολογήθηκαν κατασκευάζοντας μία ψεύδο-απόσταση βασισμένη σε διασταυρούμενο συσχετισμό (cross-correlation) με καθυστερήσεις (lags). Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν γραφοθεωρητικά μέτρα για τη διάκριση μεταξύ ασθενών και υγιών. Άλλη μελέτη που βασίστηκε σε ICA κατά υποκείμενο (single subject) εφάρμοσε την ISOMAP για την ταξινόμηση χωρικά μη ευθυγραμμισμένων (non-aligned) fMRI σαρώσεων (scans) (Anderson et al., 2010). Η μελέτη επικεντρώθηκε τόσο στη σύγκριση ασθενών με σχιζοφρένεια/υγιών, αλλά και στη σύγκριση μεταξύ υγιών/ασθενών με Αλτσχάιμερ που ανήκαν σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Παρότι το δείγμα ήταν μικρό, τα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, με ικανοποιητικά ποσοστά ακριβούς ταξινόμησης. Πρόσφατα, οι Haak et al., (2018)

χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο ISOMAP για την κατασκευή εξατομικευμένων δικτύων νευρωνικής συνδεσιμότητας (connectories) από καταγραφές rsfMRI που λήφθηκαν από το project WU-Minn Human Connectome, σε μία ανάλυση καθοδηγούμενη εξ' ολοκλήρου από τα δεδομένα.

Λίγες μελέτες μέχρι σήμερα, έχουν χρησιμοποιήσει χάρτες διάχυσης (diffusion maps) για την ανάλυση δεδομένων fMRI. Αυτές οι μελέτες, έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην ομαδοποίηση (clustering) χωρικών χαρτών (spatial maps) σε πειράματα που σχετίζονται με κάποια παραγωγή έργου (Shen and Meyer, 2005; Sipola et al., 2013). Οι Shen και Meyer (2005) καθώς και οι Sipola et al. (2013) χρησιμοποίησαν χάρτες διάχυσης με γκαουσιανό πυρήνα (kernel) για να ομαδοποιήσουν επιλεγμένους χωρικούς χάρτες fMRI όπως αυτοί προέκυψαν από την εφαρμογή της ICA. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν καταγραφές fMRI που αποκτήθηκαν από υγιείς συμμετέχοντες που άκουγαν ένα μουσικό ερέθισμα με χαρακτηριστική και σύνθετη δομή. Άλλες εφαρμογές των χαρτών διάχυσης σε δεδομένα νευροαπεικόνισης, περιλαμβάνουν την προσπάθεια για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με τον προσδιορισμό της κρίσιμης χρονικής περιόδου πριν από μία επιληπτική κρίση σε καταγραφές Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEG) (Duncan et al., 2013; Lian et al., 2015). Μια ανασκόπηση σχετικά με τους αλγόριθμους εκμάθησης πολλαπλοτήτων και την κατασκευή FCN μπορεί να βρεθεί στις εργασίες των Siettos και Starke (2016) αλλά και των Richiardi et al. (2013).

Εδώ προτείνουμε μια νέα μέθοδο για την κατασκευή ενσωματωμένων (embedded) FCN από δεδομένα rsfMRI. Για την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθόδου και την αξιολόγηση της απόδοσης της σε σχέση με άλλες κλασικές προσεγγίσεις, βασιστήκαμε σε δεδομένα τα οποία είναι δημόσια διαθέσιμα από τα Κέντρα Βιοϊατρικής Έρευνας Αριστείας (Centers Of Biomedical Research Excellence, COBRE) των Η.Π.Α και έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα σε πολλές μελέτες (Anderson and Cohen, 2013; Calhoun et al., 2012; Mayer et al., 2013; Qureshi et al., 2017). Με βάση τα κυριότερα καθολικά (global) γραφοθεωρητικά μέτρα των ενσωματωμένων δικτύων, αξιολογήσαμε την δυνατότητα ταξινόμησης μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια κάνοντας χρήση διάφορων αλγόριθμων μηχανικής μάθησης. Συγκεκριμένα, τις γραμμικές μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Linear Support Vector Machines, LSVM), τις ακτινικές (Radial based function kernel) μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Radial Support Vector Machines, RSVM), τον ταξινομητή των k- Πλησιέστερων γείτονων (k-Nearest Neighbours, kNN) και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN). Τέλος, διερευνήσαμε την απόδοση των παραπάνω αλγόριθμων, λαμβάνοντας υπόψη δύο διαφορετικές μετρικές για τον προσδιορισμό της λειτουργικής συνδεσιμότητας, τη διασταυρούμενη συσχέτιση και την Ευκλείδεια απόσταση. Η ανάλυσή μας έδειξε ότι ο αλγόριθμος των Diffusion Maps, με διασταυρούμενη συσχέτιση, ήταν αποδοτικότερος από όλους τους άλλους συνδυασμούς μεθόδων-μετρικών.

Στοχεύσαμε στην ανάπτυξη και την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων εκμάθησης

πολλαπλοτήτων για την κατασκευή ενσωματωμένων (embedded) FCN. Συγκρίνουμε την απόδοση της μεθοδολογίας χρησιμοποιώντας μόνο τρία θεμελιώδη καθολικά γραφοθεωρητικά μέτρα, δηλαδή το μέσο μήκος μονοπατιού (average path length), τον καθολικό (global) συντελεστής συγκρότησης και τον διάμεσο (median) βαθμό του δικτύου/γράφου. Επιπλέον, τα αποτελέσματά της προτεινόμενης μεθοδολογίας συγκρίνονται με εκείνα άλλων μελετών (βλ. π.χ. (Anderson and Cohen, 2013)) όπου ακολούθησαν παρόμοια μέθοδο προ- επεξεργασίας των δεδομένων αλλά και ICA (κατά άτομο) για την εξαγωγή των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs). Μέχρι σήμερα, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που εισάγει την δυνατότητα εφαρμογής των Χαρτών Διάχυσης (Diffusion Maps) για την κατασκευή δικτύων συνδεσιμότητας αξιολογώντας επίσης την αποτελεσματικότητα δύο βασικών μετρικών λειτουργικής συνδεσιμότητας, την διασταυρούμενη συσχέτιση (με καθυστερήσεις) και την Ευκλείδεια απόσταση. Επιπλέον είναι η πρώτη που πραγματοποιεί μια εμπειριστατωμένη συγκριτική ανάλυση τόσο γραμμικών όσο και μη γραμμικών μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων σε δεδομένα rsfMRI. Τέλος, είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει πως ο αλγόριθμος Diffusion maps μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή FCN από rsfMRI.

## 1.2 Μεθοδολογία

### 1.2.1 Περιγραφή των δεδομένων rsfMRI

Το σύνολο δεδομένων rsfMRI στο οποίο βασίστηκε η μελέτη αυτού του κεφαλαίου, είναι δημόσια δωρεάν διαθέσιμο από τα Κέντρα Βιοϊατρικής Έρευνας Αριστείας (Centers Of Biomedical Research Excellence, COBRE) των Η.Π.Α (διαθέσιμο για ερευνητικούς σκοπούς στη διεύθυνση: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/retro/cobre.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/retro/cobre.html)). Το σύνολο δεδομένων COBRE περιλαμβάνει δομικές (structural) εικόνες υψηλής ανάλυσης T1 καθώς και δεδομένα rsfMRI από 146 συμμετέχοντες. Ο συμμετέχοντας με κωδικό αριθμό 0040075 παρουσίασε ελλειπή δεδομένα rsfMRI (συγκεκριμένα η διάρκεια της καταγραφής του είναι σημαντικά μικρότερη από τους υπόλοιπους συμμετέχοντες) και συνεπώς εξαιρέθηκε από τη μετέπειτα ανάλυση. Έτσι, καταλήξαμε σε ένα δείγμα 71 ασθενών με σχιζοφρένεια (Άνδρες/Γυναίκες: 57/14; Δεξιόχειρας/Αριστερόχειρας/Αμφίχειρας: 59/10/2; ηλικία (Μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 38,1  $\pm$  13,9) και 74 υγιών (Άνδρες/Γυναίκες: 51/23; Δεξιόχειρας/Αριστερόχειρας/Αμφίχειρας: 71/1/2, ηλικία (Μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση): 35,8  $\pm$  11,5). Όλοι οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν και αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό νευρολογικής διαταραχής, νοητικής υστέρησης, σοβαρού τραύματος στο κεφάλι με απώλεια συνείδησης για περισσότερο από 5 λεπτά, κατάχρηση ουσιών ή εξάρτηση τους τελευταίους 12 μήνες. Η διάγνωση των ασθενών έγινε ακολουθώντας δομημένη κλινική συνέντευξη σύμφωνα με το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο για ψυχικές διαταραχές (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM).

Για την ανατομική απεικόνιση, χρησιμοποιήθηκε μια ακολουθία πολλαπλών παλμών κλίσης (RApid Gradient Echo, MPRAGE) με το ακόλουθο σύνολο παραμέτρων: TR (χρόνος επανάληψης)/TE (χρόνος ηχούς)/TI (χρόνος αντιστροφής) = 2530/[1,64, 3.5, 5.36, 7.22, 9.08]/900 ms, γωνία αναστροφής (flip angle) = 7°, Εμβαδό οπτικού πεδίου (Field of View, FOV) = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, πάχος πλάκας = 176 mm, μέγεθος πίνακα δεδομένων = 256 × 256 × 176, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel) = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>, Αριθμός παλμών (echos) = 5, Εύρος ζώνης (bandwidth) εικονοστοιχείου (pixel) = 650 Hz, Συνολικός χρόνος σάρωσης (total scan time) = 5 λεπτά. Με 5 παλμούς, τα TR, TI και ο χρόνος κωδικοποίησης τμημάτων (partitions) για το MPRAGE πολλαπλών παλμών, είναι παρόμοια με αυτά ενός συμβατικού MPRAGE, με αποτέλεσμα μία παρόμοια αντίθεση σε φαιά ουσία (Grey Matter)/Λευκή ουσία (White Matter)/εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CerebroSpinal Fluid). Το σύνολο δεδομένων rsfMRI συλλέχθηκε με την τεχνική echo-planar Imaging (EPI) (TR: 2 s, TE: 29 ms, μέγεθος φέτας (slice): 64x64, αριθμός φετών: 32, μέγεθος voxel: 3 × 3 × 4 mm<sup>3</sup>).

### 1.2.2 Προεπεξεργασία των δεδομένων και εξαγωγή σήματος ενδιαφέροντος

Όπως αναφέρεται και σε άλλες παρόμοιες εργασίες (βλ. για παράδειγμα Anderson and Cohen, (2013)), αρχικά ακολουθήσαμε μία βασική μέθοδο προ-επεξεργασίας των ακατέργαστων δεδομένων χρησιμοποιώντας το εξειδικευμένο πακέτο FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). Ειδικότερα, ακολουθήσαμε τα παρακάτω βήματα προ-επεξεργασίας: διόρθωση κίνησης χρησιμοποιώντας το γραμμικό εργαλείο- συνάρτηση καταχώρισης MCFLIRT (Motion Correction with FSL's Linear Registration Tool) του FSL (Jenkinson et al., 2002), διόρθωση του χρονισμού των τομών του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας χρονοσειρές σε χώρο Fourier για μεταβολή φάσης, αφαίρεση μη εγκεφαλικών ιστών χρησιμοποιώντας την εξειδικευμένη συνάρτηση BET (brain extraction tool) (Smith, 2002), χωρική εξομάλυνση εφαρμόζοντας Γκαουσιανό πυρήνα ολικού πλάτους 5 χιλιοστών στο ήμισυ του μεγίστου (5mm Full-width at half maximum Gaussian Kernel), κανονικοποίηση της έντασης όλων των δεδομένων με χρήση καθολικού μέσου όρου (grand-mean) και ενός πολλαπλασιαστικού παράγοντα (multiplicative factor). Προκειμένου να βελτιώσουμε περαιτέρω την ποιότητα των δεδομένων μας (στο σημείο αυτό εξακολουθούν να υπάρχουν τεχνουργήματα (artifacts) σχετικά με την κίνηση των συμμετεχόντων ή και από τα ίδια τα μηχανήματα καταγραφής, π.χ MRI scanner), συμπεριλάβαμε την μεθοδολογία προχωρημένης προ-επεξεργασίας ICA AROMA (Pruim et al., 2015). Η μεθοδολογία αυτή, ανιχνεύει ανεξάρτητες συνιστώσες που σχετίζονται με θόρυβο (και άλλους παράγοντες μη ενδιαφέροντος) και στη συνέχεια τις αφαιρεί από τα δεδομένα. Τέλος, όπως συνιστάται από την βιβλιογραφία, εφαρμόστηκε ένα υπεραπό φίλτρο (φίλτρο το οποίο επιτρέπει τη διέλευση υψηλών συχνοτήτων) στα 100Hz αφότου εφαρμόστηκε η ICA-AROMA, προκειμένου να προσδιοριστούν καλύτερα οι συνιστώσες που σχετίζονται με θόρυβο και ταυτόχρονα να αποφευχθεί η εμφάνιση τεχνουργημάτων κουδουνίσματος (ringing artifacts)



(Pruim et al., 2015). Πρέπει να σημειωθεί, ότι ο λόγος που επιλέξαμε ένα υψιπερατό φίλτρο (high pass filter) έναντι ενός φίλτρου ζώνης (band-pass filter), είναι ότι το δεύτερο (σε αρκετές περιπτώσεις) μπορεί να απορρίπτει σήμα ενδιαφέροντος που υπάρχει σε υψηλότερες συχνότητες (Kalcher et al., 2014).

Στη συνέχεια, έγινε η ανάλυση των προ-επεξεργασμένων/«καθαρών» δεδομένων σε χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες (spatial ICs) κατά άτομο, ακολουθώντας την μεθοδολογία RAICAR (Yang et al., 2008). Με τον τρόπο αυτό, υπολογίσαμε τις πιο αξιόπιστες συνιστώσες, οι οποίες είναι αναπαράξιμες σε επαναλαμβανόμενες εκτελέσεις της μεθόδου ICA. Η επιλογή της μεθοδολογίας αυτής έγινε με σκοπό να ξεπεραστεί το γνωστό πρόβλημα της μεθόδου ICA, που αφορά την μεταβλητότητα των τελικών αποτελεσμάτων όσον αφορά την τελική αποσύνθεση σε ανεξάρτητες συνιστώσες, λόγω της στοχαστικότητας που ενυπάρχει στους αλγορίθμους που την υλοποιούν (Himberg et al., 2004). Ακόμη, η επιλογή αυτή, έγινε έχοντας υπόψη ότι τα εν λόγω δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την περαιτέρω ανάλυση περιέχουν μία μόνο συνεδρία εξέτασης (session) κατά άτομο, η οποία μάλιστα διαρκεί μόλις λίγα λεπτά (5 λεπτά, 150 σαρώσεις/χρονικά σημεία καταγραφής). Έτσι λοιπόν, δε θα μπορούσαμε να περιμένουμε αποσυνθέσεις ICA οι οποίες θα είναι πλήρως αναπαράξιμες (για μία εκτενή συζήτηση στο συγκεκριμένο πρόβλημα, βλ. Cole et al., (2010)). Άλλη μία εναλλακτική, θα ήταν να εφαρμόσουμε μία ανάλυση ICA όχι κατά άτομο, αλλά σε ομάδες (όπου και σε αυτήν την περίπτωση υπάρχουν συγκεκριμένοι περιορισμοί (βλ. τη συζήτηση των αποτελεσμάτων στο τέλος του κεφαλαίου)). Τελικά, κατόπιν ενδεδειχούς έρευνας, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε μία ανάλυση κατά άτομο έτσι ώστε να έχουμε κοινό έδαφος με μεθοδολογικά παρόμοιες εργασίες και τα αποτελέσματά μας να είναι άμεσα συγκρίσιμα με αυτές (Anderson and Cohen, 2013).

### **1.2.3 Υπολογισμός των ICs κατά μέσο όρο και κατάταξη σύμφωνα με την αναπαραγωγιμότητά τους (Ranking and Averaging of Independent Components by Reproducibility)**

#### **1.2.3.1 Ανάλυση σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICA)**

Η μέθοδος ICA χρησιμοποιείται ευρέως σαν τεχνική επεξεργασίας και εξόρυξης δεδομένων για την εξερεύνηση σημάτων (και άλλων δεδομένων) προερχόμενων από διαφορετικές (άγνωστες) πηγές. Πλήρως καθοδηγούμενη από τα δεδομένα (data-driven), η τεχνική περιλαμβάνει τη μοντελοποίηση των δεδομένων ως ένα γραμμικό συνδυασμό συνιστωσών του αρχικού σήματος. Η ICA αναζητά ένα γραμμικό μετασχηματισμό με στόχο την ελαχιστοποίηση της στατιστικής εξάρτησης μεταξύ των συνιστωσών. Έτσι «αποσυναρμολογεί» το αρχικό σήμα, σε συνιστώσες στατιστικά ανεξάρτητες μεταξύ τους, ξεκινώντας βέβαια από την υπόθεση, ότι το αρχικό σήμα αποτελεί ένα γραμμικό συνδυασμό κάποιων ανεξάρτητων πηγών.

Ειδικότερα, η ICA μειώνει έναν υψηλής διάστασης χώρο fMRI  $F(t, x, y, z)$  σε ένα σύνολο  $M$  στατιστικά ανεξάρτητων συνιστωσών. Η μείωση αυτή μπορεί να περιγραφεί ως εξής:

$$F(t, x, y, z) = \sum_{i=1}^M A_i(t)C_i(x, y, z) , \quad (1.1)$$

όπου  $F(t, x, y, z)$  είναι η μέτρηση της μεταβολής οξυγόνωσης στο αίμα (Blood Oxygen Level Dependent),  $A_i(t)$  είναι το εύρος του σήματος σε χρόνο  $t$  (ο πίνακας  $\mathbf{A}$  περιέχει το πλάτος της ταλάντωσης στο χρόνο και είναι γνωστός ως πίνακας μίξης (mixing matrix) ) και  $C_i(x, y, z)$  είναι το χωρικό μέγεθος/ένταση για κάθε  $i$ -στη χωρικά ανεξάρτητη συνιστώσα. Ενώ η PCA απαιτεί οι κύριες συνιστώσες να είναι ασυσχέτιστες και ορθογώνιες, η ICA απαιτεί στατιστική ανεξαρτησία μεταξύ τους. Γενικά, οι αλγόριθμοι ICA βασίζονται είτε στην ελαχιστοποίηση της αμοιβαίας πληροφορίας (mutual information) μεταξύ των συνιστωσών, είτε στη μεγιστοποίηση της μη-κανονικότητας στην κατανομή (non-Gaussianity) τους.

Οι συνιστώσες  $\mathbf{c}$  εκτιμώνται έτσι ώστε να είναι όσο το δυνατόν στατιστικά ανεξάρτητες (χωρικά) λύνοντας ουσιαστικά το αντίστροφο πρόβλημα -στην περίπτωση μας- με τον αλγόριθμο Fast-ICA (Hyvärinen, 1999). Για την εκτίμηση των ανεξάρτητων πηγών  $\mathbf{c}$  στο γενικευμένο πρόβλημα  $\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{c}$  λύνεται το αντίστροφο πρόβλημα  $\mathbf{y} = \mathbf{w}^T\mathbf{x}$  όπου  $\mathbf{w}$  είναι μία γραμμή του  $\mathbf{A}^{-1}$  (αντίστροφος του πίνακα μίξης  $\mathbf{A}$ ). Στη συνέχεια,

$$\mathbf{y} = \mathbf{w}^T\mathbf{x} \Rightarrow \mathbf{y} = \mathbf{w}^T\mathbf{A}\mathbf{c} \quad (1.2)$$

και αντικαθιστώντας  $\mathbf{z} = \mathbf{A}^T\mathbf{w}$  στην σχέση 1.2 έχουμε :

$$\mathbf{y} = \mathbf{z}^T\mathbf{c} \quad (1.3)$$

Το  $\mathbf{w}$  βελτιστοποιείται έτσι ώστε το  $\mathbf{y} = \mathbf{w}^T\mathbf{x} = \mathbf{z}^T\mathbf{c}$  να έχει όσο το δυνατόν λιγότερο Γκαουσιανή κατανομή. Σύμφωνα με το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα, το άθροισμα ανεξάρτητων τυχαίων μεταβλητών τείνει σε μία κανονική κατανομή. Θεωρητικά, το άθροισμα δύο ανεξάρτητων τυχαίων μεταβλητών έχει μια πιο Γκαουσιανή κατανομή από οποιαδήποτε από τις δύο αρχικές μεταβλητές. Η Μεγιστοποίηση της κύρτωσης, η ελαχιστοποίηση της εντροπίας και η μεγιστοποίηση της αρνητικής εντροπίας (negentropy) για το  $\mathbf{w}$  είναι όλες μέθοδοι για να βρει κανείς τις λιγότερο Γκαουσιανές  $\mathbf{y} = \mathbf{w}^T\mathbf{x} = \mathbf{z}^T\mathbf{c}$ .

Ωστόσο, εμείς θα ασχοληθούμε με την αρνητική εντροπία (negentropy), την οποία υπολογίζει και μεγιστοποιεί η Fast-ICA ώστε να αναλύσει τα δεδομένα σε ανεξάρτητες συνιστώσες. Έχουμε λοιπόν :

$$Negentropy = J(\mathbf{y}) = H(y_{Gauss}) - H(\mathbf{y}) \quad (1.4)$$

όπου,

$$H(y) = - \sum_i P(y = a_i) \log [P(y = a_i)] \quad (1.5)$$

Ενώ για τη συνεχή περίπτωση η σχέση 1.5 γίνεται:

$$H(y) = - \int f(y) \log(f(y)) dy. \quad (1.6)$$

Με διεξαγωγή κάποιων επαναλήψεων (συνήθως, το πολύ 1000) με αριθμητικές μεθόδους (όπως π.χ εκείνη της κλίσης καθόδου (gradient descent) ), ο αλγόριθμος Fast-ICA συγκλίνει και αποσυνθέτει τα αρχικά δεδομένα σε ανεξάρτητες συνιστώσες. Για την γρήγορη εκτίμηση της αρνητικής εντροπίας χρησιμοποιείται η παρακάτω συνάρτηση:

$$G(u) = \frac{1}{\alpha} \log [\cosh(\alpha u)] \quad (1.7)$$

όπου, η σταθερά  $\alpha \in [1,2]$ . Για κάθε συνιστώσα, η μέθοδος μεγιστοποιεί την αρνητική εντροπία και ταυτόχρονα ελέγχει τις συνιστώσες έτσι ώστε να είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους.

Όπως συζητήθηκε και στην εισαγωγή του κεφαλαίου, οι περισσότερες από τις τυπικές εφαρμογές της ICA, όπως αυτή της συνάρτησης MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition in Independent Components) (Beckmann and Smith, 2004), που είναι μέρος του λογισμικού FSL (βιβλιοθήκη λογισμικού fMRIB), μοιράζονται παρόμοιους αλγόριθμους βελτιστοποίησης. Οι αλγόριθμοι αυτοί, χρησιμοποιούν ένα επαναληπτικό σχήμα του οποίου οι αρχικές τιμές δημιουργούνται τυχαία, καθιστώντας έτσι την όλη διαδικασία στοχαστική. Κατά συνέπεια και ιδίως εάν το δείγμα είναι μικρό (π.χ μικρός αριθμός σαρώσεων fMRI), τα αποτελέσματα σε επαναλαμβανόμενες πανομοιότυπες εκτελέσεις μπορεί να διαφέρουν σημαντικά (Himberg et al., 2004). Μια λύση σε αυτό το πρόβλημα μπορεί να παράσχει ο υπολογισμός των ICs κατά μέσο όρο και η κατάταξη τους σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους (Yang et al., 2008). Η μεθοδολογία αυτή περιγράφεται εν συντομία στην ακόλουθη υποενότητα.

### 1.2.3.2 Μεθοδολογία για την κατάταξη των ICs σύμφωνα με την αναπαραγωγικότητά τους και τον τελικό υπολογισμό τους κατά μέσο όρο (RAICAR)

Η μεθοδολογία RAICAR που αναπτύχθηκε από τους Yang et al. (2008), υλοποιήθηκε για να υπερνικήσει το πρόβλημα της μεταβλητότητας των ICs σε επαναλαμβανόμενες εκτελέσεις της μεθόδου ICA. Για την εφαρμογή της RAICAR, εκτελούμε τη μέθοδο ICA  $K$  φορές (δηλαδή έχουμε  $K$  πανομοιότυπες εκτελέσεις της μεθόδου). Ως αποτέλεσμα, η RAICAR οδηγεί σε  $K$  οριακά διαφορετικούς πίνακες μίξης  $\mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2 \dots \mathbf{A}_K$  και  $K$  διαφορετικά σύνολα από ICs

$\mathbf{S}_1, \mathbf{S}_2 \dots \mathbf{S}_K$ . Κάθε εκτέλεση της μεθόδου παράγει έναν σταθερό αριθμό  $M$  ICs. Ένας διασταυρούμενος πίνακας συχέτισης των εκτελέσεων (cross realization correlation matrix, **CRCM**) με μέγεθος  $M \cdot K \times M \cdot K$  κατασκευάζεται και η ευθυγράμμιση (ICA εν γένει παράγει μη ευθυγραμμισμένες συνιστώσες, με την έννοια ότι δεν υπάρχει αυστηρή κατάταξη των συνιστωσών) των ICs για κάθε εκτέλεση πραγματοποιείται με βάση την μέγιστη απόλυτη τιμή χωρικής συσχέτισης ανάμεσα στις συνιστώσες. Τελικά, ο **CRCM** έχει ως εξής:

$$\mathbf{CRCM} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{1,1} & \mathbf{R}_{1,2} & \dots & \mathbf{R}_{1,K-1} & \mathbf{R}_{1,K} \\ \mathbf{R}_{2,1} & & & & \mathbf{R}_{2,K} \\ \vdots & \dots & \ddots & \dots & \vdots \\ \mathbf{R}_{K-1,1} & \dots & \dots & & \mathbf{R}_{K-1,K} \\ \mathbf{R}_{K,1} & \mathbf{R}_{K,2} & \dots & \mathbf{R}_{K,K-1} & \mathbf{R}_{K,K} \end{bmatrix} \quad (1.8)$$

όπου,  $\mathbf{R}_{i,j}$  με  $i, j = 1, 2 \dots K$  είναι υποπίνακες με μέγεθος  $M \times M$  και τα στοιχεία τους αναπαριστούν την απόλυτη τιμή της χωρικής συσχέτισης ανάμεσα στις συνιστώσες που έχουν παραχθεί σε διαφορετικές εκτελέσεις της μεθόδου ICA. Ο CRCM είναι ένας συμμετρικός πίνακας και η διαγώνιος του αποτελείται από ταυτοτικούς πίνακες (identity matrix) οι οποίοι θα αγνοηθούν για τα επόμενα βήματα του αλγορίθμου που περιγράφονται παρακάτω.

Η διαδικασία ξεκινά με την εύρεση του ολικού μεγίστου του πίνακα CRCM, βρίσκοντας έτσι την συνιστώσα που αντιστοιχίζεται πλήρως σε δύο πανομοιότυπες εκτελέσεις της μεθόδου ICA. Στη συνέχεια, η RAICAR αναζητά τους μεγαλύτερους συντελεστές χωρικής συσχέτισης (κατά απόλυτη τιμή) της ήδη αναγνωρισμένης συνιστώσας (από το προηγούμενο βήμα) για τις υπόλοιπες εκτελέσεις της μεθόδου ICA, χωρίς να λαμβάνει υπόψη εκείνες που έχει ήδη εντοπίσει. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται  $M$  φορές μέχρι τελικά να βρεθούν  $M$  ευθυγραμμισμένες (aligned) συνιστώσες (δηλαδή συνιστώσες που αντιστοιχίζονται μεταξύ τους σε διαφορετικές πανομοιότυπες εκτελέσεις της ICA).

Το επόμενο βήμα της μεθοδολογίας περιλαμβάνει τον υπολογισμό του δείκτη αναπαραγωγιμότητας για τις ευθυγραμμισμένες συνιστώσες. Το βήμα αυτό υλοποιείται κατασκευάζοντας ένα ιστόγραμμα των απόλυτων συντελεστών συσχέτισης για τον άνω τριγωνικό πίνακα του CRCM. Το ιστόγραμμα αυτό είναι τις περισσότερες φορές διτρόπικο (bimodal), αφού γενικά, περιμένουμε χαμηλή χωρική συσχέτιση ανάμεσα στις περισσότερες ICs και υψηλότερη συσχέτιση μόνο για μερικές από αυτές. Τελικά εφαρμόζεται ένα κατώφλι σημαντικότητας (threshold) για τις χωρικές συσχέτισεις με την επιθυμητή τιμή να βρίσκεται στην κοιλάδα του ιστογράμματος, ανάμεσα στις δύο τάσεις/συμπεριφορές (modes) (Yang et al., 2008). Ο δείκτης αναπαραγωγιμότητας υπολογίζεται για κάθε μία από τις ευθυγραμμισμένες συνιστώσες. Αυτό γίνεται προσθέτοντας μόνο τις συνιστώσες οι οποίες υπερβαίνουν το κατώφλι που έχει τεθεί στον πίνακα CRCM.

Το τελευταίο βήμα της μεθοδολογίας RAICAR περιλαμβάνει την κατάταξη και τον

υπολογισμό κατά μέσο όρο των ευθυγραμμισμένων συνιστωσών σε φθίνουσα διάταξη σύμφωνα με τον δείκτη αναπαραγωγιμότητας. Ο υπολογισμός των τελικών συνιστωσών κατά μέσο όρο γίνεται επιλεκτικά, αν και μόνο αν, δοθείσης μίας ευθυγραμμισμένης συνιστώσας, υπάρχει τουλάχιστον άλλη μία συνιστώσα (σε διαφορετικές πανομοιότυπες εκτελέσεις της μεθόδου ICA) που να ξεπερνά το κατώφλι σημαντικότητας με όρους χωρικής συσχέτισης.

Μετά την εφαρμογή της μεθοδολογίας RAICAR, οι συνιστώσες επιλέγονται με βάση ένα άλλο κατώφλι για τον δείκτη αναπαραγωγιμότητας. Ο δείκτης αυτός δείχνει ουσιαστικά το πόσο συνεπής είναι η εμφάνιση της συγκεκριμένης ευθυγραμμισμένης συνιστώσας σε διαφορετικές πανομοιότυπες εκτελέσεις της μεθόδου ICA.

Για τη μελέτη αυτή, θέσαμε  $K = 30$  τον αριθμό των πανομοιότυπων διαδοχικών εκτελέσεων (realizations) (ο ίδιος αριθμός τέθηκε επίσης στην μελέτη των Yang et al., (2008)). Περισσότερες εκτελέσεις της μεθόδου διαπιστώθηκε ότι δεν άλλαζαν σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα. Το κατώφλι χωρικής συσχέτισης επιλέχθηκε εντοπίζοντας το ελάχιστο του ιστογράμματος των (απόλυτων) τιμών χωρικής συσχέτισης του πίνακα CRCM. Το κατώφλι αυτό καθορίστηκε ξεχωριστά για κάθε συμμετέχοντα στην παρούσα μελέτη, καθώς αυτό εξαρτάται πλήρως από τα δεδομένα. Οι «αναπαραγωγίμες» συνιστώσες προσδιορίστηκαν από το ιστογράμμα των δεικτών αναπαραγωγιμότητας για κάθε ευθυγραμμισμένη συνιστώσα (φθίνουσα διάταξη). Το κατώφλι σημαντικότητας για το βαθμό αναπαραγωγιμότητας των συνιστωσών επιλέχθηκε ως το ήμισυ του μέγιστου δυνατού δείκτη αναπαραγωγιμότητας  $\frac{K(K-1)}{2} \cdot 0.5$  (Η επιλογή αυτή έγινε σύμφωνα με τους εισηγητές Yang et al., (2008) της μεθοδολογίας RAICAR). Ακόμη, το κατώφλι για το βαθμό αναπαραγωγιμότητας ήταν κοινό για όλους τους συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη.

Υποκείμενα με λιγότερες από 20 αναπαραγωγίμες συνιστώσες αφαιρέθηκαν από την μετέπειτα ανάλυση, αφού αργότερα, κατά την κατασκευή δικτύων συνδεσιμότητας, τα δίκτυα αυτά ήταν πολλές φορές κατακερματισμένα. Έτσι, μόνο 104 συμμετέχοντες λήφθηκαν υπόψη στην μετέπειτα ανάλυση, 57 υγιείς και 47 ασθενείς με σχιζοφρένεια.

#### 1.2.4 Κατασκευή Λειτουργικών Δικτύων Συνδεσιμότητας (FCN)

Παρακάτω, παρουσιάζεται εκτενώς η μεθοδολογία με την οποία έγινε η κατασκευή των FCN.

Για την κατασκευή των ενσωματωμένων FCN, χρησιμοποιήσαμε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς ανάμεσα σε πέντε διαφορετικές μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων (τόσο γραμμικές όσο και μη γραμμικές), ονομαστικά τις μεθόδους MDS, ISOMAP, diffusion maps, LLE, kPCA και δύο διαδεδομένες και δοκιμασμένες μετρικές, την διασταυρούμενη συσχέτιση (cross correlation) (Anderson and Cohen, 2013; Hyde and Jesmanowicz, 2012; Meszlényi et al., 2017) αλλά και την Ευκλείδεια απόσταση (Goutte et al., 1999; Sipola et al., 2013; Venkataraman et al., 2009).

### 1.2.4.1 Κατασκευή FCN με τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας

Η κατασκευή των FCN πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (Jafri et al., 2008; Rosazza et al., 2012), συσχετίζοντας τις χρονοσειρές των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών. Για κάθε ζευγάρι χρονοσειρών, για παράδειγμα  $A_i$  και  $A_j$ , υπολογίσαμε τη συνάρτηση διασταυρούμενης συσχέτισης (cross-correlation function (CCF)), με χρονικές καθυστερήσεις έως και 3 χρονικά σημεία (0-6 δευτερόλεπτα, αφού TR=2) ως εξής:

$$CCF(A_i, A_j, l) = \frac{E[(A_i(t+l) - \bar{A}_i)(A_j(t) - \bar{A}_j)]}{\sqrt{E[(A_i(t) - \bar{A}_i)^2] E[(A_j(t) - \bar{A}_j)^2]}}, \quad (1.9)$$

όπου  $l$  είναι η χρονική καθυστέρηση (lag) (δηλαδή μετατόπιση στο χρόνο, τόσο προς τα πίσω όσο και προς τα εμπρός) και  $\bar{A}_i$  η μέση τιμή όλων των σημείων της χρονοσειράς που διέπει έναν χωρικά ανεξάρτητο χάρτη (όπως αυτός προέκυψε από την ICA). Στην παρούσα μελέτη, θεωρήσαμε έως και τρεις χρονικές καθυστερήσεις (ο ίδιος αριθμός καθυστερήσεων εξετάστηκε επίσης σε αντίστοιχη μελέτη των Anderson και Cohen, (2013)). Ως εκ τούτου, για κάθε ζεύγος χρονοσειρών υπολογίσαμε 7 τιμές συσχέτισης, τρεις από αυτές με μετατόπιση πίσω στο χρόνο (δηλαδή μία, δύο και τρεις χρονικές καθυστερήσεις), τρεις από αυτές με μετατόπιση μπροστά στο χρόνο και μία τελευταία τιμή (μηδενική καθυστέρηση) που ουσιαστικά είναι η απλή γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις χρονοσειρές. Η ιδέα πίσω από αυτή τη συνάρτηση στηρίζεται στην υπόθεση ότι μεταξύ δύο περιοχών του εγκεφάλου μπορεί να υπάρχει μία υψηλή συσχέτιση αλλά με κάποια μικρή διαφορά φάσης. Η διασταυρούμενη συσχέτιση έχει εν γένει δοκιμαστεί και εφαρμοστεί σε μεγάλο βαθμό και θεωρείται μία από τις κύριες στρατηγικές ανάλυσης σήματος fMRI (Hyde and Jesmanowicz, 2012).

Για την κατασκευή πινάκων συνδεσιμότητας χρησιμοποιήθηκε ένα μέτρο ψεύδο-απόστασης  $d$ , όπως φαίνεται παρακάτω:

$$d(A_i, A_j) = 1 - \text{Max} (|CCF(A_i, A_j, l)|) \quad (1.10)$$

Ο υπολογισμός της παραπάνω ψεύδο-απόστασης  $d$  μεταξύ των χρονοσειρών που αντιστοιχούν σε χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες (ICs) έχει ως αποτέλεσμα έναν πίνακα απόστασης/συνδεσιμότητας διαστάσεων  $M \times M$ . Όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση μεταξύ δύο χρονοσειρών, τόσο λιγότερο συσχετίζονται/συνδέονται λειτουργικά οι εγκεφαλικές περιοχές στις οποίες αντιστοιχούν.

Οι πίνακες ομοιότητας (similarity) που προκύπτουν από τη χρήση των παραπάνω μετρικών είναι πλήρως συνδεδεμένοι (με την έννοια ότι δεν υπάρχουν εν γένει χρονοσειρές με εντελώς μηδενική ομοιότητα) και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να συγκρίνουμε τους πίνακες αυτούς ανάμεσα στους συμμετέχοντες (βλ. επίσης την σχετική συζήτηση στην μελέτη των

Anderson και Cohen, 2013). Έτσι, όπως συνηθίζεται να γίνεται, (και για όλους τους αλγορίθμους που πρόκειται να παρουσιαστούν στις επόμενες υποενότητες), εφαρμόσαμε ένα κατώφλι σημαντικότητας στους πίνακες ομοιότητας έτσι ώστε να κατασκευάσουμε τα FCN διατηρώντας τις ισχυρότερες συνδέσεις. Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ιδανικό επίπεδο κατωφλίου στη βιβλιογραφία (οι μελέτες συνήθως αναφέρουν αναλογικά επίπεδα κατωφλίου στο εύρος του 10% μέχρι και 50% των ισχυρότερων συνδέσεων (Algunaid et al., 2018; Xiang et al., 2020)). Ωστόσο, η κυρίαρχη προσέγγιση είναι εκείνη της εφαρμογής επιπέδων κατωφλίου με αναλογικό τρόπο (Proportional Thresholding, PT). Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι η ελαχιστοποίηση της επιρροής που έχει η διαφορετική πυκνότητα δικτύων στον υπολογισμό και τη σύγκριση γραφοθεωρητικών μέτρων ανάμεσα σε ομάδες (van den Heuvel et al., 2017). Παρόλο που έχουν προταθεί μέθοδοι που στοχεύουν στην εύρεση μίας «βέλτιστης» τιμής κατωφλίου, όπως ένα τοπολογικό φιλτράρισμα με χρήση ορθογώνιων ελάχιστα- εκτεινόμενων δέντρων (με εφαρμογές σε διαφορετικούς τύπους δεδομένων νευροαπεικόνισης (Dimitriadis et al., 2017a, 2017b) ), αποφασίσαμε να μην θεωρήσουμε ένα «βέλτιστο» επίπεδο κατωφλίου κατά άτομο, αφού κάτι τέτοιο, θα δημιουργούσε μεροληψία στον υπολογισμό των γραφοθεωρητικών μέτρων ανάμεσα στους συμμετέχοντες. Αντίθετα, θεωρήσαμε ένα εύρος τιμών κατωφλίου PT ξεκινώντας από 20% μέχρι και 70% με βήμα 2%. Χρησιμοποιώντας μόνο λίγα επίπεδα κατωφλίων, θα μπορούσαμε να φτάσουμε σε αποτελέσματα που δεν είναι πλήρη ή ακόμα και αποτελέσματα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν την τελική συζήτηση σε λάθος κατεύθυνση (Garrison et al., 2015). Το εύρος των κατωφλίων σημαντικότητας προέκυψε από την παρατήρηση ότι κάτω από το επίπεδο του 20% των ισχυρότερων συνδέσεων, κάποια δίκτυα κατακερματίζονταν σε μεγάλο βαθμό (για παράδειγμα οι γράφοι εκφυλίζονται σε μικρούς υπογράφους με μικρό αριθμό κόμβων), ενώ για επίπεδα κατωφλίου που υπερέβαιναν το 70% οι γράφοι απαρτίζονταν από συνδέσεις χαμηλής λειτουργικής ποιότητας (βλ. την κατασκευή δικτύων συνδεσιμότητας στην μελέτη των Algunaid et al., 2018).

Τελικά, αν ένας γράφος κατέληγε κατακερματισμένος μετά τη διαδικασία εφαρμογής κατωφλίου, το μεγαλύτερο υπογράφημα/υποδίκτυο (με όρους αριθμού κόμβων, γνωστό επίσης και ως γιγαντιαίο συστατικό (giant component) του δικτύου) θα χρησιμοποιούνταν για την μετέπειτα ανάλυση.

#### 1.2.4.2 Κατασκευή των FCN με την Ευκλείδεια απόσταση ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας

Η Ευκλείδεια απόσταση έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές εργασίες για την εκτίμηση της ομοιότητας (similarity) ανάμεσα σε χρονοσειρές fMRI (Goutte et al., 1999; Sipola et al., 2013; Venkataraman et al., 2009). Για τις χρονοσειρές που αντιστοιχούν σε ανεξάρτητους χωρικούς χάρτες (spatial ICs), ας πούμε  $A_i$  και  $A_j$ , η Ευκλείδεια απόσταση ορίζεται ως:

$$L_2(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j) = \sqrt{\sum_{t=1}^T (A_{i,t} - A_{j,t})^2}. \quad (1.11)$$

Για την κατασκευή των FCN, η προσέγγιση PT εφαρμόστηκε στους πίνακες των Ευκλείδειων αποστάσεων σε επίπεδα 20%- 70% όπως ακριβώς περιγράφηκε εκτενώς στην προηγούμενη υποενότητα.

### 1.2.5 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με αλγορίθμους μείωσης διάστασης/εκμάθησης πολλαπλοτήτων

Στη γενική περίπτωση, το πρόβλημα της μείωσης διάστασης μπορεί να οριστεί ως εξής. Ας υποθέσουμε ότι έχουμε ένα σύνολο δεδομένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M$  όπου αποτελείται από διανύσματα  $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^N$  με  $i \in \{1, 2, 3, \dots, M\}$ . Ας υποθέσουμε ακόμη ότι το σύνολο δεδομένων έχει πραγματική/εγγενή διάσταση  $p$ . Η εγγενής διάσταση των δεδομένων μπορεί να εκληφθεί ως ο ελάχιστος αριθμός παραμέτρων που απαιτούνται για να παραχθεί μία πλήρης αναπαράσταση στην οποία θα λαμβάνονται υπόψη όλες οι χρήσιμες ιδιότητες των δεδομένων (Saul et al., 2006). Οι τεχνικές μείωσης διάστασης μετασχηματίζουν το σύνολο δεδομένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M$  με διάσταση  $N$  σε ένα καινούργιο σύνολο δεδομένων  $\mathbf{Y} = \{\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M\}$  με διάσταση  $p$  (όπου  $p < N$  ή και  $p \ll N$ ), ενώ παράλληλα διατηρούν ή/και αποκαλύπτουν εγγενείς ιδιότητες των δεδομένων που δεν είναι εύκολα αντιληπτές στον αρχικό χώρο υψηλής διάστασης. Δυστυχώς, η γεωμετρική δομή και η εγγενής διάσταση των δεδομένων είναι σπάνια γνωστές. Έτσι, το πρόβλημα της μείωσης διάστασης είναι κατά κύριο λόγο ένα πρόβλημα που δεν είναι καλά ορισμένο (ill-posed problem). Τις περισσότερες φορές, προκειμένου να λύσουμε το πρόβλημα χρειάζεται να κάνουμε κάποιες υποθέσεις σχετικά με τη δομή και τις ιδιότητες που περιμένουμε να υπάρχουν στα δεδομένα. Οι υποθέσεις αυτές μπορεί να αφορούν στατιστικές ποσότητες που στοχεύουμε να διαφυλάξουμε στον ενσωματωμένο χώρο (όπως για παράδειγμα η διασπορά των δεδομένων (PCA) ) ή ακόμα και ποιοτικά χαρακτηριστικά των συνιστωσών που απαρτίζουν το χώρο, όπως για παράδειγμα η ορθογωνιότητα (PCA)/ανεξαρτησία (ICA) μεταξύ τους.

Μία συγκεκριμένη οικογένεια μεθόδων μείωσης διάστασης, κυρίως μη γραμμικών, εκκινεί από την υπόθεση ότι εφόσον στα περισσότερα σύνολα δεδομένων υπάρχει μία δομή, θα πρέπει να αυτή να εντοπίζεται σε έναν χώρο χαμηλότερης διάστασης από τον αρχικό. Για παράδειγμα, ένα σήμα που δέχεται παρεμβολές και αναμιγνύεται με άλλες πηγές θορύβου, μπορεί να παρουσιάζει μόνο τεχνητά μία πολύπλοκη δομή. Αυτή η οικογένεια των μεθόδων, υποθέτει ότι τα σημεία σε ένα σύνολο δεδομένων  $\mathbf{X}$  βρίσκονται πάνω ή κοντά σε μία πολλαπλότητα (manifold) με διάσταση  $p$  (όπου  $p \ll N$ ), η οποία είναι ενσωματωμένη (embedded) σε έναν χώρο υψηλότερης διάστασης  $N$ .



Η Πολλαπλότητα είναι ένας τοπολογικός χώρος που τοπικά (κοντά σε κάθε σημείο) προσομοιάζει με Ευκλείδειο χώρο. Πιο συγκεκριμένα, κάθε σημείο μίας  $n$ -διάστατης πολλαπλότητας έχει μια γειτονία που είναι ομοιομορφική με ένα ανοιχτό υποσύνολο του  $n$ -διάστατου Ευκλείδειου χώρου. Ωστόσο, αν και μια πολλαπλότητα μοιάζει τοπικά με Ευκλείδειο χώρο, αυτό μπορεί να μην ισχύει καθολικά. Για παράδειγμα, παρόλο που η επιφάνεια μίας σφαίρας δεν είναι ένας Ευκλείδειος χώρος, μια μικρή περιοχή/γειτονιά, μπορεί να χαρτογραφηθεί με τη βοήθεια χαρτογραφικής προβολής σε ένα επίπεδο. Κατά τον ίδιο τρόπο μπορούμε να φανταστούμε μία εκτίμηση της απόστασης δύο σημείων πάνω στη γη. Παρόλο που καθολικά δεν θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι η Ευκλείδεια απόσταση είναι ένα ικανοποιητικό μέτρο απόστασης (αφού η γη έχει σχήμα ελλειψοειδές), μπορούμε να ισχυριστούμε ότι τοπικά, η Ευκλείδεια απόσταση προσεγγίζει/αντικατοπτρίζει την πραγματική απόσταση δύο αντικειμένων που κείνται επί της επιφάνειας.

Παρ' όλα αυτά, όπως σημειώθηκε παραπάνω, η γεωμετρική δομή και η διάσταση της πολλαπλότητας (manifold) πάνω στην οποία υποθετικά εδράζονται τα δεδομένα, δεν είναι γνωστές. Έτσι, χρειάζεται κανείς να υποθέσει κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της υποθετικής πολλαπλότητας και μετά να τη «μάθει»/«ανακαλύψει» στον ενσωματωμένο χώρο. Αυτός είναι και ο λόγος που μία προσέγγιση στο γενικότερο πεδίο της μείωσης διάστασης έχει το όνομα εκμάθηση πολλαπλοτήτων, αφού σύγχρονες μέθοδοι μείωσης διάστασης βασίζονται σε κάποιες υποθέσεις σχετικά με την ύπαρξη της πολλαπλότητας πάνω στην οποία εδράζονται τα δεδομένα και στην συνέχεια την «μαθαίνουν» (εξού και η ορολογία εκμάθηση πολλαπλοτήτων). Οι υποθέσεις αυτές έχουν να κάνουν με την μορφή και τις τοπολογικές ιδιότητες της πολλαπλότητας. Για παράδειγμα, δημοφιλείς μη γραμμικές μέθοδοι εκμάθησης πολλαπλοτήτων αναζητούν την ενσωμάτωση των δεδομένων σε ένα χώρο χαμηλής διάστασης, διατηρώντας τις γεωδαισιακές αποστάσεις μεταξύ των σημείων (ISOMAP), τις αποστάσεις διάχυσης (Diffusion Maps) ή ακόμα και τις αποστάσεις μεταξύ γειτονιών των σημείων (LLE).

Σε γενικές γραμμές, οι μέθοδοι μείωσης διάστασης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις γραμμικές και τις μη γραμμικές. Παρακάτω, παρουσιάζουμε πως οι μέθοδοι MDS, ISOMAP, diffusion maps, kPCA και LLE μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή ενσωματωμένων (embedded) FCN.

### 1.2.5.1 Κατασκευή FCN με την μέθοδο της πολυδιάστατης κλιμακοποίησης (MDS)

Η μέθοδος MDS (Kruskal, 1964) είναι μία γραμμική μέθοδος μείωσης διάστασης και εκμάθησης πολλαπλοτήτων η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση ομοιοτήτων μεταξύ διαφορετικών αντικειμένων σε έναν χαμηλής διάστασης ενσωματωμένο χώρο (embedded space). Δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , η MDS παράγει μία χαμηλής διάστασης αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p, p \ll N$

ελαχιστοποιώντας την παρακάτω αντικειμενική συνάρτηση (objective function):

$$\sum_{i,j,i \neq j} (\| \mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j \| - d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j))^2, \quad (1.12)$$

όπου  $d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι η ομοιότητα/διαφορά ((dis)similarity) που υπάρχει (η οποία μπορεί να αποκτηθεί χρησιμοποιώντας οποιαδήποτε μετρική) ανάμεσα σε ζεύγη σημείων  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ . Στην περίπτωση μας, τα αντικείμενα  $\mathbf{x}_i$  είναι τα πλάτη (amplitudes) των χωρικών χαρτών των ICs  $\mathbf{A}_{i,i=1,\dots,M} \in \mathbf{R}^N$ . Εδώ,  $N = 150$  (αριθμός των χρονικών σημείων).

Οι συντεταγμένες της ενσωματωμένης πολλαπλότητας (manifold)  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$  δίνονται από τη σχέση:

$$[\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_M] = \mathbf{\Lambda}_{p \times p} \cdot \mathbf{V}_{p \times M}^T. \quad (1.13)$$

Ο  $\mathbf{\Lambda}_{p \times p}$  είναι ένας διαγώνιος πίνακας ο οποίος περιέχει τις τετραγωνικές ρίζες των  $p$  μεγαλύτερων ιδιοτιμών, και  $\mathbf{V}_{p \times M}^T$  είναι τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα του πίνακα:

$$\mathbf{B} = -\frac{1}{2} \mathbf{H} \mathbf{D}^2 \mathbf{H}^T. \quad (1.14)$$

$\mathbf{H}_{M \times M}$  είναι ο πίνακας κεντροποίησης, ο οποίος ορίζεται ως:

$$\mathbf{H} = \mathbf{I} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T, \quad \mathbf{1} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix}_{M \times 1}. \quad (1.15)$$

Η μείωση διάστασης των αρχικών δεδομένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$  παράγει την ενσωμάτωση (embedding)  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p$ ,  $p \ll N$ . Εδώ, για την κατασκευή των ενσωματωμένων FCN, παράξαμε πίνακες απόστασης  $\mathbf{D}_Y$  μεγέθους  $M \times M$ . Η υλοποίηση του αλγόριθμου MDS έγινε με τη χρήση της συνάρτησης «cmdscale» που περιλαμβάνεται στο βασικό πακέτο «Stats» του ελεύθερου περιβάλλοντος λογισμικού R (Team, 2013).

Μία πλήρης απόδειξη του αλγορίθμου MDS μπορεί να βρεθεί στο Παράρτημα του Κεφαλαίου 1.

### 1.2.5.2 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο της ισομετρικής απεικόνισης χαρακτηριστικών (ISOMAP)

Η ISOMAP είναι μια μη γραμμική μέθοδος εκμάθησης πολλαπλοτήτων όπου, δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , παράγει μία χαμηλής διάστασης

αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p$ ,  $p \ll N$  ελαχιστοποιώντας την παρακάτω αντικειμενική συνάρτηση (objective function):

$$\sum_{i,j,i \neq j} (d_G(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) - d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j))^2, \quad (1.16)$$

όπου  $d_G(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι τα ελάχιστα μονοπάτια μεταξύ των σημείων (γεωδαισιακές αποστάσεις) και  $d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι η ομοιότητα/διαφορά που μπορεί να αποκτηθεί χρησιμοποιώντας μία μετρική επιλογής (εδώ την ψεύδο-απόσταση  $d$  που βασίζεται στη διασταυρούμενη συσχέτιση) ανάμεσα σε ζεύγη σημείων  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ .

Στην περίπτωση μας, τα αντικείμενα  $\mathbf{x}_i$  είναι τα πλάτη των χωρικών χαρτών (spatial ICs)  $\mathbf{A}_{i,i=1,\dots,M} \in \mathbf{R}^N$ .

Το παραπάνω πρόβλημα ελαχιστοποίησης μπορεί να επιλυθεί με τα ακόλουθα βήματα: (Tenenbaum et al., 2000):

- Κατασκευή ενός γράφου  $\mathbf{G} = (V, E)$ , όπου οι κόμβοι  $V$  είναι οι χρονοσειρές που διέπουν τα ICs ( $\mathbf{A}_i$ ) ενώ οι ακμές  $E$  δημιουργούνται χρησιμοποιώντας είτε την μέθοδο των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων είτε εφαρμόζοντας μία σταθερή απόσταση μεταξύ των κόμβων, γνωστή και ως  $\epsilon$ -απόσταση. Για παράδειγμα, μία ακμή/σύνδεση μεταξύ δύο ανεξάρτητων συνιστωσών (IC) δημιουργείται αν  $d_{i,j} \equiv d(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j) < \epsilon$ ,  $\forall i \neq j$ . Εδώ, χρησιμοποιούμε την μέθοδο  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων θέτοντας το  $k = 3, 4, 5, 6$  (Tenenbaum et al., 2000). Ένας γενικός εμπειρικός κανόνας (rule of thumb) είναι να επιλέγει κανείς το  $k$  ως την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των σημείων του δείγματος (στην περίπτωση μας, ο αριθμός αυτός είναι ο αριθμός των ICs που εξάγονται για κάθε συμμετέχοντα. Στην μελέτη αυτή, ο αριθμός του δείγματος διαφέρει μεταξύ των συμμετεχόντων από 20 έως και 40 (στην ουσία είναι ο αριθμός των ανεξάρτητων συνιστωσών που εξάγεται για κάθε συμμετέχοντα). Επιπρόσθετα, οι Anderson και Cohen, (2013) χρησιμοποίησαν μία παρόμοια μέθοδο για την επιλογή του  $k$ , επιλέγοντας την παράμετρο αυτή έτσι ώστε να αντιστοιχεί στο 10% του αριθμού των κόμβων (εδώ, ο αριθμός των ICs για κάθε συμμετέχοντα). Για  $k = 2$ , είχαμε κάποιους μη συνδεδεμένους γράφους (δηλαδή σημεία που έμεναν απομονωμένα και δεν συνδέονταν με το υπόλοιπο δίκτυο) και έτσι αποφασίσαμε να μην συμπεριλάβουμε την τιμή αυτή. Τελικά, το βάρος  $w_{i,j}$  της ακμής (αν υπάρχει) ανάμεσα σε  $\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j$  είναι  $w_{i,j} = \frac{1}{d(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j)}$ . Αν δεν υπάρχει ακμή που να συνδέει τις δύο χρονοσειρές (αν δηλαδή αυτές δεν γειτνιάζουν) τότε:  $w_{i,j} = 0$ .
- Προσέγγιση της ενσωματωμένης πολλαπλότητας υπολογίζοντας τις ελάχιστες

αποστάσεις (γεωδαισιακές)  $d_G(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j)$  για κάθε ζευγάρι κόμβων βασιζόμενοι στις αποστάσεις  $d_{i,j}$ . Το βήμα αυτό μπορεί να υλοποιηθεί για παράδειγμα με εφαρμογή του αλγόριθμου του Dijkstra (Dijkstra, 1959). Η διαδικασία τελικά καταλήγει σε έναν πίνακα,  $\mathbf{D}_G$  του οποίου τα στοιχεία είναι οι ελάχιστες αποστάσεις μεταξύ των σημείων στο γράφο:

$$D_{G_{ij}} \equiv d_G(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j) = \min\{d_{i,j}, d_{i,k} + d_{k,j}\}, k = 1, 2, \dots, M \quad k \neq i, j. \quad (1.17)$$

- Υπολογισμός των συντεταγμένων της ενσωματωμένης πολλαπλότητας (embedded manifold)  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$  εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο της Πολυδιάστατης Κλιμακοποίησης (ο οποίος περιγράφηκε παραπάνω) στον πίνακα των γεωδαισιακών αποστάσεων  $\mathbf{D}_G$ .

Για την υλοποίηση του αλγορίθμου ISOMAP, χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «vegan» (Oksanen et al., 2007) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

### 1.2.5.3 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο των χαρτών διάχυσης (diffusion maps)

Η Diffusion maps (Ronald R. Coifman and Lafon, 2006) είναι μια μη γραμμική μέθοδος εκμάθησης πολλαπλοτήτων όπου, δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , παράγει μία χαμηλής διάστασης αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p, p \ll N$  διατηρώντας τις αποστάσεις διάχυσης μεταξύ των σημείων των δεδομένων (Nadler et al., 2006). Η ενσωμάτωση (embedding) των δεδομένων στον χώρο χαμηλής διάστασης λαμβάνεται από τις προβολές των σημείων στα ιδιοδιανύσματα ενός πίνακα κανονικοποιημένου λαπλασιανού γράφου (Belkin and Niyogi, 2003). Η μέθοδος diffusion maps μπορεί να περιγραφεί συνοπτικά με τα ακόλουθα βήματα:

- Κατασκευή του πίνακα συνάφειας (affinity matrix)  $\mathbf{W}_{M \times M}$ , εδώ  $M$  είναι ο αριθμός των ICs για κάθε υποκείμενο. Τα στοιχεία  $W_{ij}$  αναπαριστούν σταθμισμένες ακμές που συνδέουν τους κόμβους  $i$  και  $j$  χρησιμοποιώντας τον λεγόμενο πυρήνα διάχυσης (diffusion kernel):

$$W_{i,j} = \exp\left(-\frac{d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)^2}{\sigma}\right), \quad (1.18)$$

όπου  $\mathbf{x}_i$  είναι ένα  $N$ -διάστατο σημείο (εδώ,  $N=150$ ),  $d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι οι ομοιότητες (similarities) που μπορούν να υπολογιστούν (ως προς οποιαδήποτε μετρική) ανάμεσα σε όλα τα

ζεύγη των σημείων  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$  και  $\sigma$  είναι μία κατάλληλα επιλεγμένη παράμετρος που από φυσική άποψη μπορεί να περιγραφεί ως παράμετρος κλίμακας (scale parameter) του πυρήνα Διάχυσης (Ronald R. Coifman and Lafon, 2006). Ο πυρήνας διάχυσης  $\mathbf{W}$  ικανοποιεί δύο σημαντικές ιδιότητες, αυτή της συμμετρίας και της θετικά ημι-ορισμένης μήτρας (matrix). Η τελευταία ιδιότητα είναι ζωτικής σημασίας και επιτρέπει την ερμηνεία των σταθμισμένων ακμών ως κλιμακούμενες πιθανότητες «άλματος» από έναν κόμβο σε έναν άλλο. Η παράμετρος  $\sigma$  για το μέγεθος της κλίμακας του πυρήνα είναι άμεσα εξαρτώμενη από τα δεδομένα και εδώ, προσδιορίστηκε με την εύρεση της γραμμικής περιοχής στο άθροισμα όλων των βαρών του πίνακα  $\mathbf{W}$ , έστω  $S_w$ , για διαφορετικές τιμές του  $\sigma$  (Singer et al., 2009; Sipola et al., 2013). Έτσι λοιπόν, ο πίνακας  $S_w$  υπολογίζεται από τη σχέση:

$$S_w = \sum_i^M \sum_j^M W_{ij}. \quad (1.19)$$

Προκειμένου να χρησιμοποιήσουμε μια ενιαία τιμή της παραμέτρου  $\sigma$  για όλους τους συμμετέχοντες, υπολογίσαμε μια υπερκατανομή (superdistribution) του αθροίσματος των βαρών για όλα τα υποκείμενα (Λαμβάνοντας τη διάμεση τιμή των επιμέρους κατανομών) χρησιμοποιώντας διαφορετικές τιμές του  $\sigma$ . Έτσι, ερευνήσαμε τιμές του  $\sigma$  που βρίσκονταν στην γραμμική περιοχή της υπερκατανομής. Επειδή το άθροισμα των βαρών είναι μια σιγμοειδής συνάρτηση του  $\sigma$ , εντοπίσαμε την τιμή του  $\sigma$  όπου επιτυγχάνεται η μέγιστη κλίση. Στη συνέχεια θεωρήσαμε ως «γραμμική περιοχή», τη γειτονιά του  $\sigma$  με μικρές αμφίδρομες αλλαγές γύρω από αυτό το σημείο (που αντιστοιχούν περίπου στο 5% της μέγιστης κλίσης).

- Κατασκευή του διαγώνιου  $M \times M$  πίνακα κανονικοποίησης (normalization)  $\mathbf{K}$  αλλά και του πίνακα διάχυσης  $\mathbf{P}$ :

$$K_{ii} = \sum_{j=1}^M W_{ij}, \quad (1.20)$$

$$\mathbf{P} = \mathbf{K}^{-1}\mathbf{W}. \quad (1.21)$$

Κάθε στοιχείο του συμμετρικού και κανονικοποιημένου πίνακα διάχυσης  $\mathbf{P}$  αναπαριστά τη διασυνδεσιμότητα μεταξύ δύο σημείων των δεδομένων, για παράδειγμα  $\mathbf{x}_1$  και  $\mathbf{x}_2$ . Ως αναλογία, αυτός ο βαθμός συνδεσιμότητας μπορεί να θεωρηθεί ως η πιθανότητα «άλματος» από το ένα σημείο στο άλλο σε μία διαδικασία τυχαίου περιπάτου. Κατά συνέπεια, υψώνοντας τον πίνακα  $\mathbf{P}$  σε μία δύναμη  $t$  μπορούμε να θεωρήσουμε μία διαδικασία διάχυσης (diffusion process). Καθώς ο αριθμός του  $t$  αυξάνεται, οι διαδρομές με χαμηλή πιθανότητα τείνουν στο μηδέν, ενώ αντίστοιχα, διαδρομές με μεγάλη πιθανότητα, παραμένουν αρκετά πιθανές κυριαρχώντας στην διαδικασία της διάχυσης (Ronald R. Coifman and Lafon, 2006). Έτσι, ο αλγόριθμος diffusion maps διατηρεί την απόσταση διάχυσης μεταξύ των σημείων

σε έναν ευκλείδειο χώρο χαμηλής διάστασης. Η απόσταση διάχυσης σχετίζεται άμεσα με τον πίνακα  $\mathbf{P}$  και για δύο διακριτά σημεία  $\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j$  σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή  $t$ , ορίζεται ως εξής (Porte and Herbst, 2008):

$$D_t(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \sum_m |P_{im}^t - P_{mj}^t|^2. \quad (1.22)$$

Σε αντίθεση με τη γεωδαισιακή απόσταση, η απόσταση διάχυσης είναι πιο ανθεκτική στο θόρυβο, καθώς λαμβάνει υπόψη όλες τις πιθανές διαδρομές (με  $t$  βήματα) μεταξύ των σημείων (Ronald R. Coifman and Lafon, 2006).

- Κατασκευή του συζυγούς πίνακα του  $\mathbf{P}$ ,

$$\bar{\mathbf{P}} = \mathbf{K}^{1/2} \mathbf{P} \mathbf{K}^{-1/2}, \quad (1.23)$$

Αντικαθιστώντας στην (1.21) την (1.23) έχουμε

$$\bar{\mathbf{P}} = \mathbf{K}^{-1/2} \mathbf{W} \mathbf{K}^{-1/2}. \quad (1.24)$$

Αυτός είναι ο λεγόμενος Λαπλασιανός πίνακας (Belkin and Niyogi, 2003). Ο πίνακας  $\mathbf{P}$  είναι συμπληρωματικός στον συμμετρικό πίνακα  $\bar{\mathbf{P}}$ . Έτσι, οι  $\mathbf{P}$  και  $\bar{\mathbf{P}}$  έχουν κοινές ιδιοτιμές (Nadler et al., 2008).

- Από την ανάλυση του πίνακα  $\bar{\mathbf{P}}$  σε ιδιάζουσες τιμές (Singular value decomposition, SVD), έχουμε

$$\bar{\mathbf{P}} = \mathbf{U} \mathbf{\Lambda} \mathbf{U}^*, \quad (1.25)$$

όπου  $\mathbf{\Lambda}$  είναι ένας διαγώνιος πίνακας, που περιλαμβάνει  $M$  ιδιοτιμές του πίνακα  $\mathbf{P}$  και  $\mathbf{U}$ , είναι τα ιδιοδιανύσματα του πίνακα  $\bar{\mathbf{P}}$ . Τα ιδιοδιανύσματα  $\mathbf{V}$  του πίνακα  $\mathbf{P}$  μπορούν τώρα να υπολογιστούν από τη σχέση (Nadler et al., 2008):

$$\mathbf{V} = \mathbf{K}^{-1/2} \mathbf{U}. \quad (1.26)$$

- Με την αφαίρεση της ασήμαντης ιδιοτιμής  $\lambda = 1$  (του πίνακα  $\mathbf{\Lambda}$ ) και του αντίστοιχου ιδιοδιανύσματος που περιέχεται στον πίνακα  $\mathbf{V}$ , οι συντεταγμένες της πολλαπλότητας στον χαμηλής διάστασης χώρο  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$  δίνονται από τη σχέση:

$$[\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_M] = \mathbf{\Lambda}_{p \times p} \cdot \mathbf{V}_{p \times M}^T, \quad (1.27)$$

όπου  $\mathbf{\Lambda}_{p \times p}$  περιέχει τις  $p$  μεγαλύτερες ιδιοτιμές, και ο  $\mathbf{V}_{p \times M}^T$  τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα του πίνακα διάχυσης  $\mathbf{P}$ .

Για την υλοποίηση του ανωτέρω αλγορίθμου diffusion maps, χρησιμοποιήθηκε το πακέτο «diffusionMap» (Richards, 2014) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

#### 1.2.5.4 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με ανάλυση πυρήνα σε κύριες συνιστώσες (kPCA)

Η kPCA (Schölkopf et al., 1997) είναι μία επέκταση της γραμμικής μεθόδου PCA (Jolliffe, 2002) για την παραγωγή μίας μη γραμμικής απεικόνισης (Muller et al., 2001) των δεδομένων. Δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , η μέθοδος kPCA παράγει μία χαμηλής διάστασης αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p, p \ll N$ . Η τυπική διαδικασία μπορεί να περιγραφεί σε τέσσερα απλά βήματα:

- Ορίζουμε μία μη γραμμική απεικόνιση  $\mathbf{X} \rightarrow \phi(\mathbf{x})$ .
- Υπολογίζουμε τον πίνακα συνδιακύμανσης  $\mathbf{C} = E\{\phi(\mathbf{x})\phi(\mathbf{x})^T\}$ .
- Λύνουμε το πρόβλημα ιδιοτιμών  $\mathbf{C}\mathbf{u} = \lambda\mathbf{u}$ .
- Προβάλλουμε τον πίνακα  $\mathbf{C}$  στα ιδιοδιανύσματα που αντιστοιχούν στις μεγαλύτερες ιδιοτιμές (που εγκλωβίζουν/αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της συνδιακύμανσης).

Παρόλα αυτά, χρησιμοποιώντας το λεγόμενο «τρικ του πυρήνα» («kernel trick»), μπορούμε να αποφύγουμε τόσο τον ορισμό μίας απεικόνισης αλλά και τις πράξεις εσωτερικού γινομένου (Schölkopf et al., 1997). Αντ' αυτού, χρειάζεται απλώς να εκτιμήσουμε μια συνάρτηση πυρήνα (kernel function). Εδώ, χρησιμοποιούμε τον Γκαουσιανό πυρήνα ως εξής (ακολουθούμε τον συμβολισμό των Tsatsishvili et al., (2018)):

$$K_{i,j} = \exp\left(-\frac{d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)^2}{2\gamma^2}\right), \quad (1.28)$$

όπου  $d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι οι ομοιότητες που μπορούν να υπολογιστούν με τη χρήση οποιασδήποτε μετρικής ανάμεσα σε όλα τα ζεύγη των σημείων  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$  και  $\gamma$  είναι μία ελεύθερη παράμετρος (σχετική με την κλίμακα) του Γκαουσιανού πυρήνα. Για κάθε συμμετέχοντα, θεωρήσαμε το  $\gamma$  ως την διάμεση τιμή της κατανομής των ελάχιστων αποστάσεων μεταξύ των

σημείων των δεδομένων (όπως έχει προταθεί επίσης στην μελέτη των Tsatsishvili et al., 2018). Επειδή ο πίνακας  $\mathbf{K}$  δεν είναι εγγυημένα κεντροποιημένος (μέσος όρος γραμμών και στηλών του πίνακα να είναι ίσοι με το μηδέν), είναι απαραίτητο να «κεντροποιήσουμε» τον πίνακα  $\mathbf{K}$  κάνοντας χρήση του πίνακα κεντροποίησης  $\mathbf{H}$  ως εξής:

$$\mathbf{K}' = \mathbf{H}\mathbf{K}\mathbf{H}. \quad (1.29)$$

Στη συνέχεια, χρειάζεται να λύσουμε το πρόβλημα ιδιοτιμών:

$$\mathbf{K}' \cdot \mathbf{V} = \mathbf{\Lambda} \cdot \mathbf{V}, \quad (1.30)$$

όπου ο πίνακας  $\mathbf{V}$  περιέχει τα ιδιοδιανύσματα και ο (διαγώνιος) πίνακας  $\mathbf{\Lambda}$  τις ιδιοτιμές του κεντροποιημένου πίνακα  $\mathbf{K}'$ .

Οι συντεταγμένες της ενσωμάτωσης  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$  τελικά αποκτώνται προβάλλοντας τον κεντροποιημένο πίνακα  $\mathbf{K}'$  στα ιδιοδιανύσματα που αντιστοιχούν στις  $p$  μεγαλύτερες ιδιοτιμές:

$$[\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_M] = (\mathbf{K}'_{M \times M} \cdot \mathbf{V}_{M \times p})^T. \quad (1.31)$$

Για την υλοποίηση της μεθόδου kPCA, χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «kernlab» (Karatzoglou et al., 2004) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

### 1.2.5.5 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο της τοπικά γραμμικής ενσωμάτωσης (LLE)

Η μέθοδος LLE (Roweis and Saul, 2000) είναι μια μη γραμμική μέθοδος εκμάθησης πολλαπλοτήτων όπου, δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , παράγει μία χαμηλής διάστασης αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p, p \ll N$ , η οποία διατηρεί την τοπική τοπολογία (για παράδειγμα την απόσταση μεταξύ γειτονικών σημείων στα δεδομένα). Η LLE υποθέτει ότι ακόμη και αν δεδομένα υψηλής διάστασης βρίσκονται σε μια (αρκετά) μη γραμμική πολλαπλότητα, η πολλαπλότητα αυτή και πάλι θα μπορούσε να θεωρηθεί ως τοπικά γραμμική. Με την προϋπόθεση ότι η πολλαπλότητα αποτελείται από έναν ικανό αριθμό σημείων (well-sampled), θα περιμέναμε ότι κάθε σημείο στα δεδομένα έχει γείτονες που βρίσκονται (αν όχι επάνω) κοντά σε μία τοπικά γραμμική περιοχή της πολλαπλότητας. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, η LLE προσεγγίζει κάθε σημείο των δεδομένων στο χώρο χαμηλής διάστασης υπολογίζοντας έναν σταθμισμένο (weighted) γραμμικό συνδυασμό με βάση τα γειτονικά σημεία. Έτσι, η LLE παράγει μια χαμηλής διάστασης απεικόνιση των δεδομένων μαθαίνοντας την καθολική (global) δομή της πολλαπλότητας, με βάση τοπικές σχέσεις μεταξύ των σημείων (local relationships) (Roweis and Saul, 2000).



Ο κορμός της διαδικασίας μπορεί να περιγραφεί σε τρία βήματα:

- Βρίσκουμε τους πλησιέστερους γείτονες των σημείων χρησιμοποιώντας είτε τον αλγόριθμο  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων είτε εφαρμόζοντας μια σταθερή απόσταση μεταξύ των σημείων (η οποία οριοθετεί τη σχέση των σημείων μεταξύ τους, αν δηλαδή πρόκειται να θεωρηθούν γειτονικά), γνωστή ως  $\epsilon$ -απόσταση. Για τις παρακάτω εφαρμογές, χρησιμοποιούμε τον αλγόριθμο των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων.
- Υπολογισμός των βαρών  $\mathbf{W}_i$  που προσεγγίζουν (με γραμμικό τρόπο) κάθε σημείο  $\mathbf{x}_i$  με βάση τα γειτονικά σημεία  $\mathbf{x}_k$  λύνοντας το ακόλουθο πρόβλημα βελτιστοποίησης:

$$\mathbf{W}_i = \operatorname{argmin} \|\mathbf{x}_i - \sum_k w_{ik} \mathbf{x}_k\|^2. \quad (1.32)$$

Το παραπάνω πρόβλημα ελαχιστοποίησης έχει τους ακόλουθους περιορισμούς:  $w_{ik} = 0$ , αν  $\mathbf{x}_k$  δεν είναι γειτονικό σημείο του  $\mathbf{x}_i$  (αφού κάθε σημείο  $\mathbf{x}_i$  ανακατασκευάζεται μόνο από γειτονικά σημεία),  $\sum_k w_{ik} = 1$  (όλα τα βάρη των γειτονικών σημείων  $\mathbf{x}_k$  αθροίζονται στη μονάδα).

- Οι συντεταγμένες της ενσωμάτωσης  $\mathbf{y}_i$  που διατηρούν με βέλτιστο τρόπο την τοπική δομή των γειτονιών των σημείων  $\mathbf{x}_i$  στον χώρο χαμηλής διάστασης, δίνονται από τη σχέση:

$$\mathbf{y}_i = \operatorname{argmin} \|\mathbf{y}_i - \sum_k w_{ik} \mathbf{y}_k\|^2, \quad (1.33)$$

όπου το  $\mathbf{y}_i \in \mathbf{R}^p$ ,  $p \ll N$ . Προκειμένου το πρόβλημα να είναι καλά ορισμένο (well posed), συμπεριλαμβάνουμε τους ακόλουθους περιορισμούς:

$$\frac{1}{M} \sum_i \mathbf{y}_i \mathbf{y}_i^T = \mathbf{I}, \quad \sum_i \mathbf{y}_i = \mathbf{0} \quad (1.34)$$

Για να βρούμε τις συντεταγμένες ενσωμάτωσης, κατασκευάζουμε τον πίνακα  $\mathbf{W}' = (\mathbf{I} - \mathbf{W})^T (\mathbf{I} - \mathbf{W})$ , όπου  $\mathbf{I}$  είναι ο ταυτοτικός/μοναδιαίος πίνακας (identity matrix) και  $M$  είναι ο αριθμός των ιδιοτιμών του πίνακα  $\mathbf{W}'$ . Ο πρώτος περιορισμός  $\frac{1}{M} \mathbf{Y} \mathbf{Y}^T = \mathbf{I}$  επιβάλλει συνδιακύμναση ίση με τη μονάδα ανάμεσα σε όλα τα διανύσματα ενσωμάτωσης (embedding vectors) ώστε να αποφύγουμε εκφυλιστικές λύσεις (degenerate solutions) (Roweis and Saul, 2000), ενώ ο δεύτερος περιορισμός απαιτεί οι συντεταγμένες να επικεντρώνονται γύρω από την αρχή των αξόνων (origin). Τα ιδιοδιανύσματα του  $\mathbf{W}'$  είναι όλα λύσεις για το  $\mathbf{Y}$ , αλλά εκείνα που αντιστοιχούν στις  $p$  μικρότερες ιδιοτιμές είναι εκείνα που ελαχιστοποιούν βέλτιστα την

(1.33) σε έναν χώρο (χαμηλής) διάστασης  $p$ . Η μικρότερη ιδιοτιμή του  $\mathbf{W}'$  είναι πάντα μηδέν και εξαιρείται. Τα ιδιοδιανύσματα που αντιστοιχούν στις υπόλοιπες  $M - 1$  ιδιοτιμές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως νέες συντεταγμένες των μετασχηματισμένων δεδομένων. Η εκτίμηση της τελικής διάστασης του μετασχηματισμού μπορεί να γίνει επιλέγοντας ιδιοδιανύσματα που αντιστοιχούν στον αριθμό των μικρότερων ιδιοτιμών που σχηματίζουν μία ομάδα (cluster) (Kayo, 2006).

Όσον αφορά την παράμετρο  $k$ , θεωρήσαμε τις τιμές  $k = 2, \dots, 10$ . Ο αριθμός των κόμβων (για κάθε συμμετέχοντα) στη μελέτη μας, είναι από 20 μέχρι και 40. Έτσι, η μεγαλύτερη τιμή του  $k$  αντιπροσωπεύει το 25% με 50% των κόμβων ενός υποκειμένου. Για μεγαλύτερες τιμές του  $k$ , ο αλγόριθμος LLE χρησιμοποιεί πάρα πολλούς γείτονες για τον προσδιορισμό κάθε σημείου, με αποτέλεσμα το τελευταίο να μην προσεγγίζεται πλέον «τοπικά» (από τους πλησιέστερους γείτονές του).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι για την ανάλυση μας, χρησιμοποιήσαμε μια παραλλαγή του παραπάνω αλγόριθμου LLE. Η παραλλαγή αυτή λαμβάνει ως είσοδο μόνο τις αποστάσεις των σημείων ( $\mathbf{D}_X$ ) στον αρχικό χώρο (η επέκταση αυτή του αλγορίθμου LLE περιγράφεται διεξοδικά από τους Saul και Roweis (2003)). Η επιλογή αυτή ήταν κρίσιμη, καθώς στόχος μας ήταν και η δοκιμή διαφορετικών μετρικών. Τέλος, για την εφαρμογή αυτής της παραλλαγής του αλγορίθμου LLE, τροποποιήσαμε τον κώδικα που προσφέρεται από το πακέτο «lle» (Diedrich et al., 2012) στο περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

#### 1.2.5.6 Επιλογή της διάστασης ενσωμάτωσης (embedding dimension)

Η διάσταση ενσωμάτωσης καθορίστηκε με βάση το διάγραμμα φάσματος (spectral diagram) της τελικής αποσύνθεσης για κάθε μέθοδο μείωσης διαστάσης/εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Ειδικότερα, προσδιορίστηκε από το αριθμητικό χάσμα (numerical) μεταξύ των πρώτων μεγαλύτερων ιδιοτιμών (μικρότερες ιδιοτιμές για τη μέθοδο LLE) σε σχέση με τις υπόλοιπες (σαφώς μικρότερες) ιδιοτιμές του διαγράμματος. Οι πρώτες ιδιομορφές (eigenmodes) εξηγούν/εγκλωβίζουν το μεγαλύτερο μέρος της συνδιακύμανσης των αποστάσεων μεταξύ των σημείων και μπορούν να αναπαριστούν αλλά και να αποκαλύπτουν ιδιότητες της εγγενούς (intrinsic) δομής των δεδομένων (Nadler et al., 2006; Saul et al., 2006; Strange and Zwigelaar, 2014). Προκειμένου να προσδιοριστεί η διάσταση της ενσωμάτωσης για τις μεθόδους που περιγράφονται παραπάνω, εκτελέσαμε τα ακόλουθα βήματα: Ταξινομήσαμε τις ιδιοτιμές σε φθίνουσα σειρά έτσι ώστε  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \dots \geq \lambda_M$  (η ιδιοτιμή  $\lambda_1$  εξαιρέθηκε για την μέθοδο diffusion maps και η  $\lambda_M$  για την LLE). Στη συνέχεια, για κάθε υποκείμενο, υπολογίσαμε τις διαφορές στις ιδιοτιμές κατά ζεύγη ως εξής:  $\lambda_1 - \lambda_2, \lambda_2 - \lambda_3, \dots, \lambda_{M-1} - \lambda_M$ . Ένα μεγάλο αριθμητικό χάσμα μεταξύ δύο στοιχείων αυτής της ακολουθίας διαφορών, υποδηλώνει τη διάσταση πέρα από την οποία οι σχετικές συνεισφορές (στην αναπαράσταση των δεδομένων στον χώρο χαμηλής διάστασης) είναι περιττές ή εξαιρετικά μικρές και

ασήμαντες.

### 1.2.6 Γραφοθεωρητική ανάλυση σε επίπεδο δικτύου

Ένας γράφος είναι ένα μαθηματικό αντικείμενο που είναι χρήσιμο για τη λύση πολλών ειδών προβλημάτων. Στην ουσία, ένας γράφος αποτελείται από ένα σύνολο κόμβων και ένα σύνολο ακμών όπου ακμή είναι η σύνδεση που ενώνει δύο κόμβους μεταξύ τους. Ο ορισμός του γράφου είναι αφηρημένος, αφού οι κόμβοι μπορεί να αναπαριστούν εγκεφαλικές περιοχές, πόλεις ή ακόμα και αεροδρόμια, ενώ οι ακμές μπορεί να συμβολίζουν αντίστοιχα την λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών, την χιλιομετρική απόσταση μεταξύ πόλεων ή και τις ώρες πτήσης από ένα αεροδρόμιο σε ένα άλλο. Ένας γράφος/δίκτυο μπορεί να είναι σταθμισμένος (οι ακμές έχουν βάρη και δεν περιορίζονται απλώς σε 0 και 1), δυαδικός (οι ακμές υποδηλώνουν γειτνίαση και περιορίζονται σε 0 και 1, 0: δεν υπάρχει σύνδεση ή 1: υπάρχει σύνδεση) ή και κατευθυνόμενος (οι ακμές υποδηλώνουν κατεύθυνση). Στην παρούσα μελέτη, εξετάζουμε δυαδικά (binary) μη κατευθυνόμενα (undirected) δίκτυα.

Ειδικότερα, Η γραφοθεωρητική ανάλυση των δυαδικών (binary) δικτύων/γράφων (FCN), έγινε με βάση τρία θεμελιώδη γραφοθεωρητικά μέτρα με ευρεία εφαρμογή στη νευροεπιστήμη, το μέσο μήκος μονοπατιού, τον καθολικό συντελεστή συγκρότησης και τον διάμεσο βαθμό δικτύου (Anderson et al., 2010; Khajehpour et al., 2019; Parhizi et al., 2018; Stam and Reijneveld, 2007). Δοθέντος ενός γράφου  $G = (V, E)$  και  $a_{ij}$  μία τιμή που αντιπροσωπεύει τη σύνδεση (0: δεν υπάρχει σύνδεση ή 1: υπάρχει σύνδεση) από ένα κόμβο  $i$  σε έναν κόμβο  $j$  και  $k_i = \sum_{j, j \neq i} a_{ij}$  ο βαθμός του κόμβου  $i$ , υπολογίσαμε τα παρακάτω γραφοθεωρητικά μέτρα:

α) Το μέσο μήκος μονοπατιού (average path length) ορίζεται ως:  $L = \frac{1}{N_V(N_V-1)} \sum_{i \neq j} D_{G_{ij}}$ . Στην ουσία είναι ο μέσος αριθμός βημάτων που χρειάζεται να κάνει κανείς για να φτάσει από έναν κόμβο σε έναν άλλο ακολουθώντας τις ελάχιστες διαδρομές  $D_{G_{ij}}$  για κάθε ζευγάρι κόμβων. Αυτό είναι ένα μέτρο που χαρακτηρίζει την αποδοτικότητα του δικτύου στην μεταφορά πληροφορίας (εδώ με όρους λειτουργικής ολοκλήρωσης δικτύου (functional integration)).

β) Τον συντελεστή καθολικής συγκρότησης (global clustering coefficient) ο οποίος ορίζεται ως:  $C_g = \frac{\sum t_c}{\sum t}$ , όπου  $t$  είναι μία τριπλέτα ενώ  $t_c$  είναι μία κλειστή τριπλέτα. Μια τριπλέτα σε ένα γράφο αποτελείται από τρεις κόμβους οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι είτε με ανοιχτό (απλή/ανοιχτή τριπλέτα) είτε με κλειστό τρόπο (κλειστή τριπλέτα, για παράδειγμα ένα τρίγωνο). Σε γενικές γραμμές, αυτό το μέτρο υποδεικνύει πόσο τυχαίο ή δομημένο είναι ένα δίκτυο (στην περίπτωσή μας, αφορά τον λειτουργικό διαχωρισμό (functional segregation) του εγκεφαλικού δικτύου).

γ) Τον διάμεσο βαθμό δικτύου (median degree)  $M_k$ , ο οποίος ορίζεται ως η διάμεση τιμή της κατανομής των βαθμών των κόμβων του  $G$ . Αυτό το μέτρο αντικατοπτρίζει το πόσο «καλά» συνδεδεμένος είναι ο «διάμεσος» κόμβος του δικτύου όσον αφορά τον αριθμό των ακμών που εμπίπτουν σε αυτόν.

Μια εκτενής ανασκόπηση των ορισμών και της σημασίας των παραπάνω βασικών αλλά και άλλων γραφοθεωρητικών μέτρων σε σχέση με τα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου, μπορεί να βρεθεί στις μελέτες των Bullmore και Sporns, (2009), Rubinov και Sporns, (2010) και Stam και Reijneveld, (2007). Οι υπολογισμοί των γραφοθεωρητικών μέτρων για την ανάλυση και σύγκριση των δικτύων, πραγματοποιήθηκαν με το πακέτο «igraph» (Csárdi and Nepusz, 2014) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

### 1.2.7 Αλγόριθμοι ταξινόμησης

Η ταξινόμηση των δύο ομάδων (υγιείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, συγκεκριμένα τους LSVM, RSVM, ANN και k-NN (για μια σύντομη περιγραφή των παραπάνω αλγορίθμων και επισκόπηση των πλεγμάτων (grids) των παραμέτρων που αξιολογήθηκαν, βλέπε το Παράρτημα στο τέλος του κεφαλαίου). Τα χαρακτηριστικά (features) που χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδοι στους αλγορίθμους ταξινόμησης ήταν τα ανωτέρω (προηγούμενο υποκεφάλαιο) τρία βασικά μέτρα δικτύου, κάποια από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα χαρακτηριστικά (features) στη Νευροεπιστήμη (Anderson and Cohen, 2013; Bullmore and Sporns, 2009; Khajehpour et al., 2019; Parhizi et al., 2018; Stam and Reijneveld, 2007). Η πρόθεσή μας δεν ήταν να εφαρμόσουμε έναν αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών (feature selection algorithm), αλλά να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα των μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων που βασίζονται μόνο σε αυτά τα τρία θεμελιώδη μέτρα. Όλα τα μέτρα (και τα τρία) δόθηκαν ως είσοδοι στους ταξινομητές. Οι αλγόριθμοι ταξινόμησης εκπαιδεύτηκαν (trained), επικυρώθηκαν (validated) και δοκιμάστηκαν (tested) χρησιμοποιώντας ένα σχήμα δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (10-fold cross-validation) το οποίο επαναλήφθηκε 100 φορές. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την δεκαπλή διασταυρούμενη επικύρωση είναι τα εξής :

- χωρίσαμε τα δεδομένα σε δέκα ξεχωριστά υποδείγματα (subsamples).
- Εννέα από αυτά χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα εκπαίδευσης και ένα από αυτά χρησιμοποιήθηκε για σκοπούς επικύρωσης (validation).
- Επαναλάβαμε τη διαδικασία 10 φορές αφήνοντας κάθε φορά έξω ένα διαφορετικό υποδείγμα (subsample) σαν σύνολο επικύρωσης.

Για κάθε μοντέλο, το συνολικό ποσοστό ταξινόμησης καθορίστηκε ως η μέση τιμή της ταξινόμησης (του ποσοστού) σε 100 ξεχωριστές επαναλήψεις του σχήματος δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (10-fold cross validation).

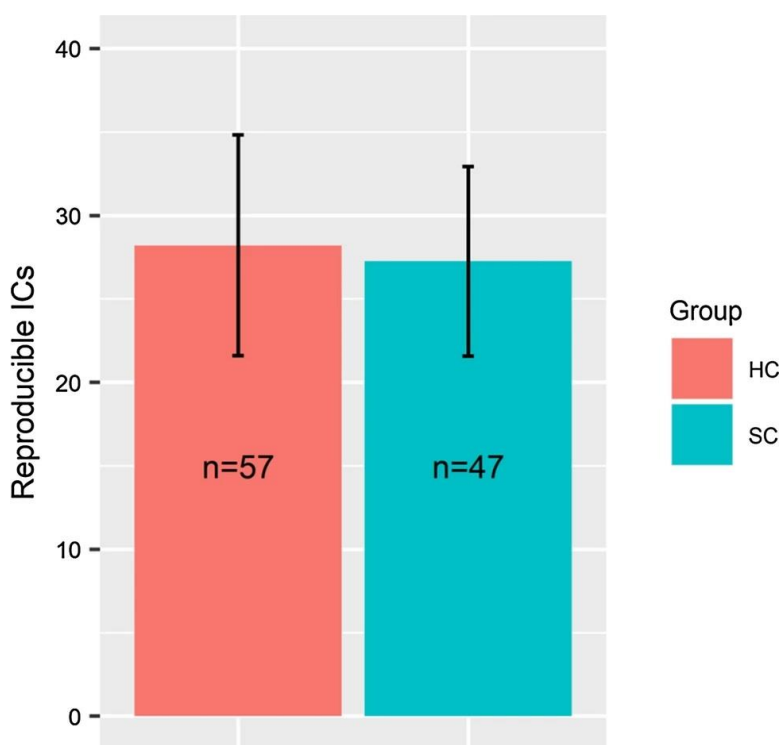
Τέλος, ο μέσος πίνακας σύγχυσης (confusion matrix) υπολογίστηκε για κάθε μοντέλο ταξινόμησης (για όλες τις επαναλήψεις της δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης). Ο πίνακας σύγχυσης είναι ένας τετραγωνικός (square) πίνακας μεγέθους  $2 \times 2$  (για την περίπτωση της δυαδικής ταξινόμησης) ο οποίος περιέχει όλους τους αληθώς θετικούς (true positives,  $TP$ ), ψευδώς θετικούς (false positives,  $FP$ ), αληθώς αρνητικούς (true negatives,  $TN$ ) και ψευδώς αρνητικούς (false negatives,  $FN$ ). Εδώ, θεωρήσαμε ως θετικά  $P$  τα υποκείμενα που έχουν διαγνωσθεί με σχιζοφρένεια και ως αρνητικούς  $N$  τους υγιείς του δείγματος. Για μία καλύτερη αξιολόγηση των μοντέλων μας, παρουσιάσαμε επίσης την Ευαισθησία (Sensitivity ή αλλιώς True Positive Rate,  $TPR$ ) και την ειδικότητα (Specificity ή αλλιώς True Negative Rate,  $TNR$ ), που είναι βασικά στατιστικά μέτρα της δυαδικής ταξινόμησης. Η ευαισθησία  $TPR$  δίνεται από τη σχέση  $TPR = \frac{TP}{TP+FN}$ , ενώ η ειδικότητα  $TNR$  από τη σχέση  $TNR = \frac{TN}{TN+FP}$ . Για την ανάλυση μας, η ευαισθησία χαρακτηρίζει την ικανότητα του εκάστοτε μοντέλου να αναγνωρίζει σωστά έναν ασθενή με σχιζοφρένεια, ενώ ειδικότητα υποδηλώνει την ικανότητα του ταξινομητή να αναγνωρίζει σωστά ένα υγιές άτομο.

Για την ανάπτυξη των μοντέλων ταξινόμησης και τον υπολογισμό των μέτρων που χαρακτηρίζουν τη διαγνωστική τους ικανότητα, χρησιμοποιήσαμε κώδικες και αλγόριθμους που περιέχονται στο πακέτο «caret» (Kuhn and others, 2008) σε περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

## 1.3 Αποτελέσματα

### 1.3.1 Εξαγωγή σήματος ενδιαφέροντος με τη μέθοδο RAICAR

Από τους συνολικά 71 ασθενείς μόνο 47 από αυτούς εμφάνισαν 20 ή περισσότερες αναπαραγωγίμες συνιστώσες. Σε σύγκριση, 57 από τους 74 υγιείς είχαν 20 ή περισσότερες αναπαραγωγίμες συνιστώσες. Η Εικόνα 1.1 δείχνει τη μέση τιμή των αναπαραγωγίμων συνιστωσών που βρέθηκαν για την ομάδα υγιών (κόκκινο, «HC») και την ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια (μπλε, «SC»), με την τυπική απόκλιση να εμφανίζεται ως εύρος απόκλισης (error bar). Ο αριθμός των αναπαραγωγίμων συνιστωσών μεταξύ των ομάδων δεν διέφερε σημαντικά (Welch's t-test:  $p=0.43$ ).



**Εικόνα 1.1:** Αναπαραγωγίμες συνιστώσες για τους 57 υγιείς (κόκκινο, «HC») και 47 ασθενείς (μπλε, «SC») που εμφάνισαν 20 ή περισσότερες συνιστώσες. Κάθε ράβδος απεικονίζει το μέσο όρο των αναπαραγωγίμων ICs που εξήχθησαν ενώ επίσης εμφανίζεται και η τυπική απόκλιση ως εύρος απόκλισης (error bar)

### 1.3.2 Επιδόσεις της ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) ως μετρική

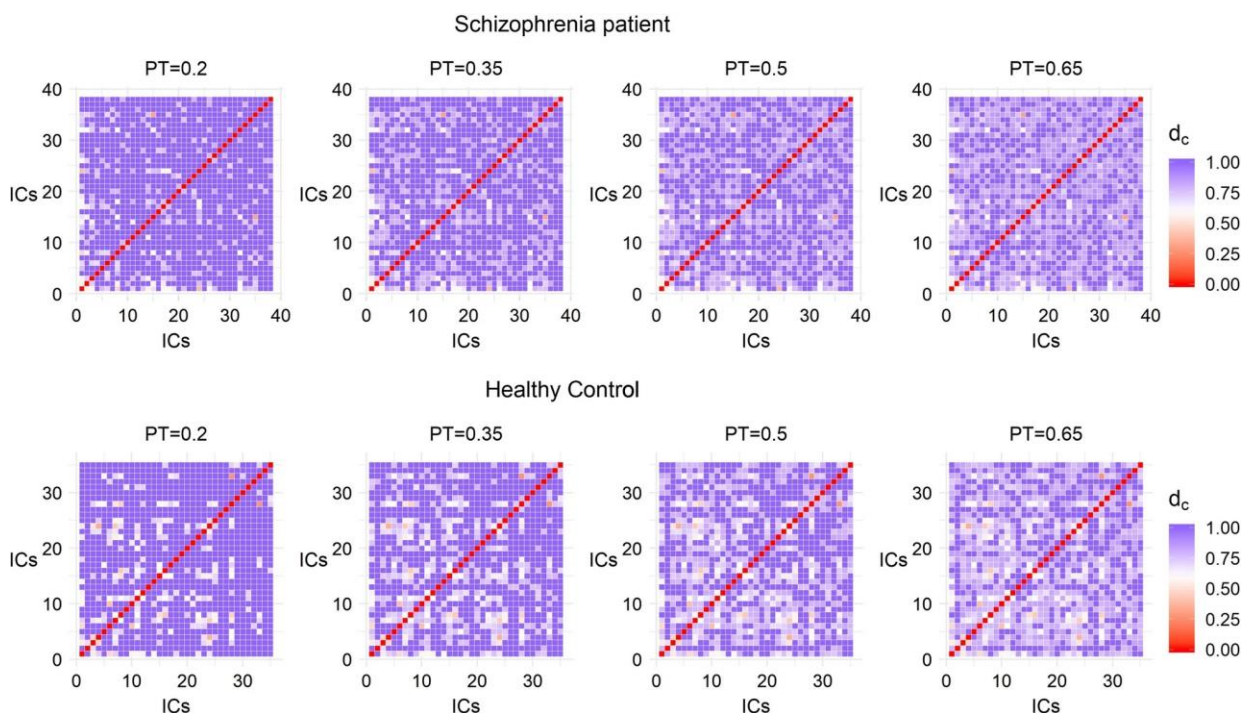
Στον Πίνακα 1.1, παρουσιάζουμε την καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης, μαζί με το αντίστοιχο ποσοστό ευαισθησίας και ειδικότητας που ελήφθη για κάθε αλγόριθμο εκμάθησης πολλαπλοτήτων (βλ. 1.2.5), το επίπεδο PT και τον ταξινομητή που χρησιμοποιήθηκε (βλ.

1.2.7) με τη μετρική της διασταυρούμενης συσχέτισης (βλ. 1.2.4.1). Εμφανίζονται επίσης οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων (δηλαδή η διάσταση ενσωμάτωσης  $p$  και η παράμετρος συντονισμού της κάθε μεθόδου, βλ. 1.2.5) για κάθε μέθοδο. Στο τέλος του Πίνακα 1.1, παρουσιάζουμε επίσης τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την «συμβατική» μεθοδολογία (χρησιμοποιώντας απλά τον πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης, βλ. 1.2.4.1). Το υψηλότερο

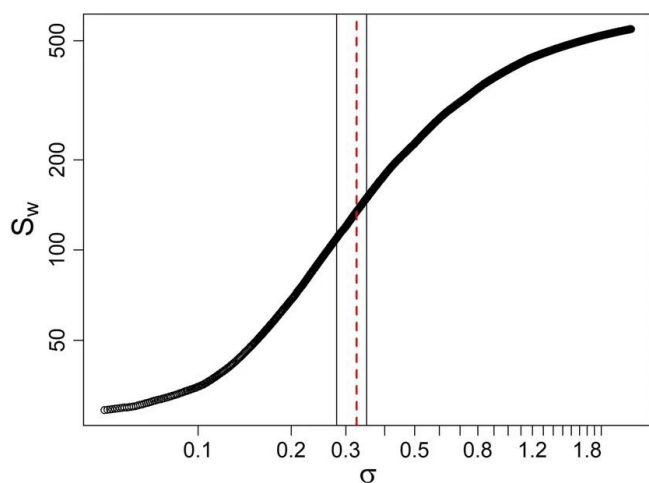
ποσοστό ταξινόμησης που ελήφθη για κάθε μέθοδο σημειώνεται με έντονα γράμματα. Τέλος, η ακρίβεια ταξινόμησης αναφέρεται μαζί με την τυπική απόκλιση (SD) της κατανομής για 100

**Πίνακας 1.1:** Τα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης για όλες τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων και μηχανικής μάθησης χρησιμοποιώντας το μέτρο ψευδο-απόστασης που βασίστηκε στην διασταυρούμενη συσχέτιση  $d_c$ . Οι βέλτιστες παράμετροι εμφανίζονται επίσης για κάθε μέθοδο μαζί με το επίπεδο PT, τον αλγόριθμο ταξινόμησης, την ακρίβεια (Acc), την ευαισθησία (Sens) και την ειδικότητα (Spec). Οι ταξινομητές σημειώνονται ως RSVM (Radial SVM), LSVM (Linear SVM), k-NN (k-NN classifier) και ANN (Artificial Neural Networks).

Method	Parameters	PT	Classifier	Acc $\pm$ SD	Sens	Spec
MDS	p=3	0.3	RSVM	<b>68.4<math>\pm</math>1.3%</b>	51.1%	77.8%
		0.36	LSVM	58.6 $\pm$ 1.7%	28.8%	78.9%
		0.3	k-NN	63.2 $\pm$ 2.1%	51%	68.8%
		0.3	ANN	63.6 $\pm$ 2.6%	50.7%	69.8%
ISOMAP	p=2, k=5	0.24	RSVM	<b>74.4<math>\pm</math>1.9%</b>	69.4%	73.1%
		0.28	LSVM	64.4 $\pm$ 1.7%	55.8%	67.1%
		0.24	k-NN	71 $\pm$ 2.1%	62.9%	72.7%
		0.24	ANN	68.8 $\pm$ 3%	63.1%	68.6%
Diffusion maps	p=4, $\sigma=0.325$	0.52	RSVM	<b>79.3<math>\pm</math>1.2%</b>	74.1%	77.9%
		0.56	LSVM	72.2 $\pm$ 1.7%	66.6%	71.8%
		0.52	k-NN	74.7 $\pm$ 1.4%	72.3%	71.5%
		0.52	ANN	78.6 $\pm$ 2%	74.1%	76.8%
kPCA	p=4, $\gamma=0.575$	0.42	RSVM	<b>69.5<math>\pm</math>1.6%</b>	45.4%	84.3%
		0.3	LSVM	59.5 $\pm$ 2.4%	19.1%	88.6%
		0.42	k-NN	67.1 $\pm$ 1.9%	51.7%	75.1%
		0.42	ANN	69.4 $\pm$ 2.4%	60.3%	72%
LLE	p=4, k=7	0.46	RSVM	68.3 $\pm$ 1.9%	49%	79.4%
		0.46	LSVM	69.2 $\pm$ 1.4%	48.6%	81.3%
		0.26	k-NN	66.1 $\pm$ 2.2%	52.8%	71.5%
		0.46	ANN	<b>70.7<math>\pm</math>1.3%</b>	56%	77.9%
Cross corr. matrix	-	0.52	RSVM	69.5 $\pm$ 1.5%	77.1%	58.3%
		0.52	LSVM	<b>71<math>\pm</math>1.5%</b>	75.8%	61.9%
		0.34	k-NN	67.2 $\pm$ 2.2%	57.8%	70.1%
		0.52	ANN	68.8 $\pm$ 1.6%	68.3%	64.3%



**Εικόνα 1.2:** Οπτικοποίηση του πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης με βάση το μέτρο ψευδοαπόστασης  $d_c$  (βλ. 1.2.4.1) ενός ασθενούς και ενός υγιούς σε διαφορετικά επίπεδα PT.



**Εικόνα 1.3:** Υπερκατανομή του αθροίσματος των βαρών για όλα τα υποκειμένα (βλ. Εξ. 1.19). Η κάθετη κόκκινη διακεκομμένη γραμμή δείχνει το βέλτιστο  $\sigma = 0.325$ . Οι άλλες δύο μαύρες κάθετες γραμμές οριοθετούν τη γραμμική ζώνη στην οποία ερευνησαμε τις τιμές του  $\sigma$ .

ανεξάρτητες επαναλήψεις δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (βλ. ενότητα 1.2.7).

Στην Εικόνα 1.2 παρέχεται μια οπτικοποίηση του πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης ενός ασθενούς και ενός υγιούς σε διαφορετικά επίπεδα PT (στο 20%, 35%, 50% και 65% των ισχυρότερων ακμών). Η μετρική που χρησιμοποιείται για την κατασκευή των πινάκων συνδεσιμότητας είναι το μέτρο ψευδοαπόστασης  $d_c$  (βλ. 1.2.4.1) με βάση την διασταυρούμενη συσχέτιση. Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή

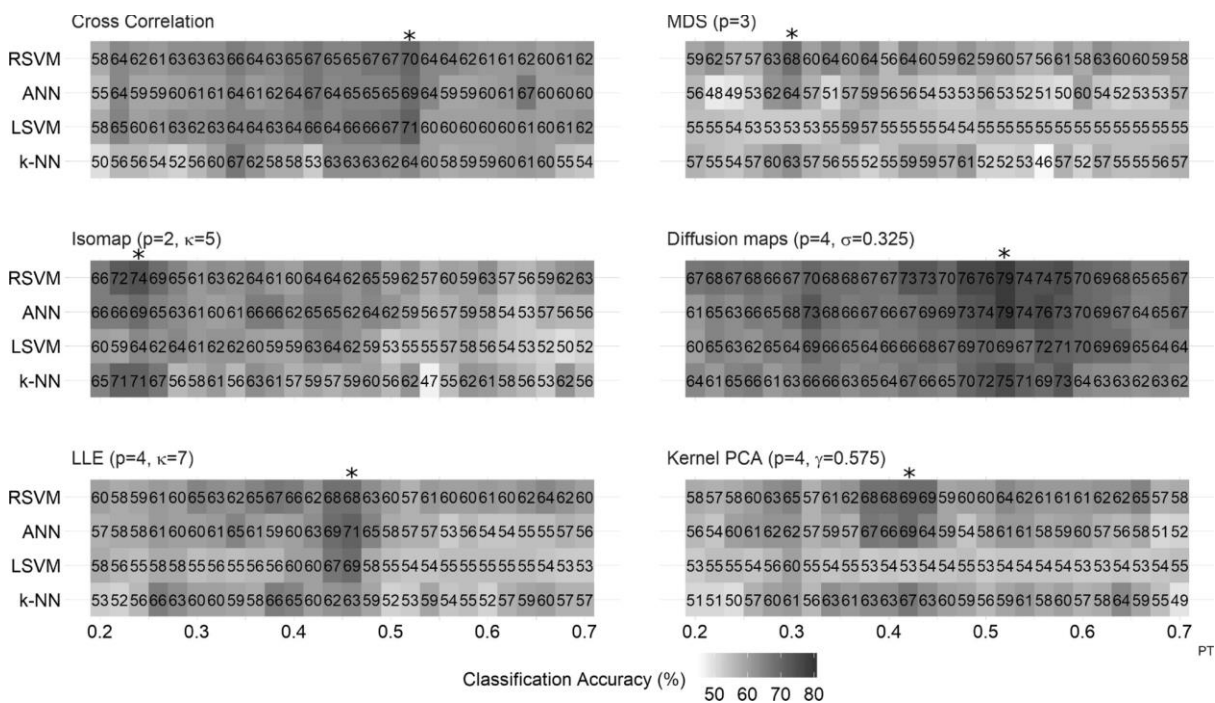
του  $d_c$  μεταξύ 2 ICs, τόσο πιο λειτουργικά συνδεδεμένες θεωρούνται οι συνιστώσες.

Η Εικόνα 1.3 δείχνει την υπερκατανομή του αθροίσματος των βαρών όλων των υποκειμένων σε διαφορετικές τιμές του  $\sigma$  που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των FCN με τη μέθοδο diffusion maps. Η κόκκινη διακεκομμένη κάθετη γραμμή δείχνει το βέλτιστο  $\sigma$



( $\sigma=0.325$ ) ενώ οι μαύρες κάθετες γραμμές οριοθετούν τη γραμμική περιοχή ( $\sigma \in (0.28,0.35)$ ). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της μεθόδου diffusion maps δεν μεταβάλλονταν σημαντικά για διαφορετικές τιμές του χρονικού βήματος, ειδικότερα για  $t = 0,1,2$ .

Η Εικόνα 1.4 απεικονίζει τα ποσοστά ταξινόμησης για όλες τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων αλλά και τον πίνακα συσχέτισης («συμβατική μεθοδολογία») για όλους τους αλγορίθμους ταξινόμησης και τα διαφορετικά επίπεδα PT. Στο σχήμα αυτό, φαίνεται το συνολικό μοτίβο ταξινόμησης σε όλα τα επίπεδα κατωφλιού με βάση τη βέλτιστη παράμετρο και διάσταση ενσωμάτωσης  $p$  για κάθε μέθοδο (σημειώνεται στο επάνω τμήμα του κάθε πάνελ). Τα επίπεδα κατωφλιού που αποδίδουν τα καλύτερα ποσοστά ταξινόμησης για κάθε μέθοδο επισημαίνονται με έναν αστερίσκο (\*).

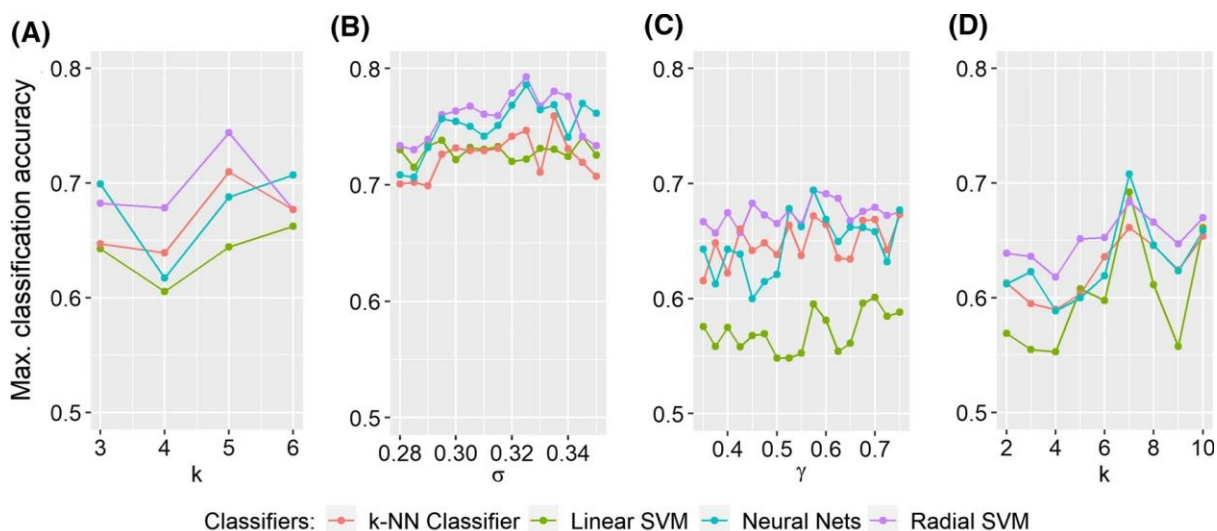


**Εικόνα 1.4:** Συνολική απόδοση ταξινόμησης για όλα τα επίπεδα κατωφλιού (από 20% -70% των ισχυρότερων ακμών με 2% ως βήμα) και τους αλγόριθμους ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες παραμέτρους. Η μετρική που χρησιμοποιήθηκε είναι το μέτρο ψεύδο-απόστασης  $d_c$  που βασίζεται στην διασταυρούμενη συσχέτιση (βλ. 1.2.4.1). Το επίπεδο PT με το καλύτερο ποσοστό ταξινόμησης σημειώνεται με αστερίσκο (\*).

Η Εικόνα 1.5 δείχνει την απόδοση ταξινόμησης όλων των παραμετρικών τεχνικών εκμάθησης πολλαπλοτήτων σε σχέση με τις διαφορετικές τιμές των αντίστοιχων παραμέτρων. Αυτή η εικόνα δείχνει την ευαισθησία που παρουσιάζει η κάθε μέθοδος (ISOMAP, diffusion maps, kPCA και LLE) σε μικρές αλλαγές στις τιμές των παραμέτρων. Λεπτομέρειες σχετικά με την επιλογή του πλέγματος (grid) των τιμών των παραμέτρων δίνονται στην ενότητα 1.5 του Κεφαλαίου 1 «Παράρτημα».

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.1 αλλά και τις Εικόνες 1.3 και 1.4, η μέθοδος diffusion maps είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης (79,3%, χρησιμοποιώντας RSVM και 52% PT) ούσα ταυτόχρονα ανθεκτικότερη στις μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού PT (Εικ. 1.4).

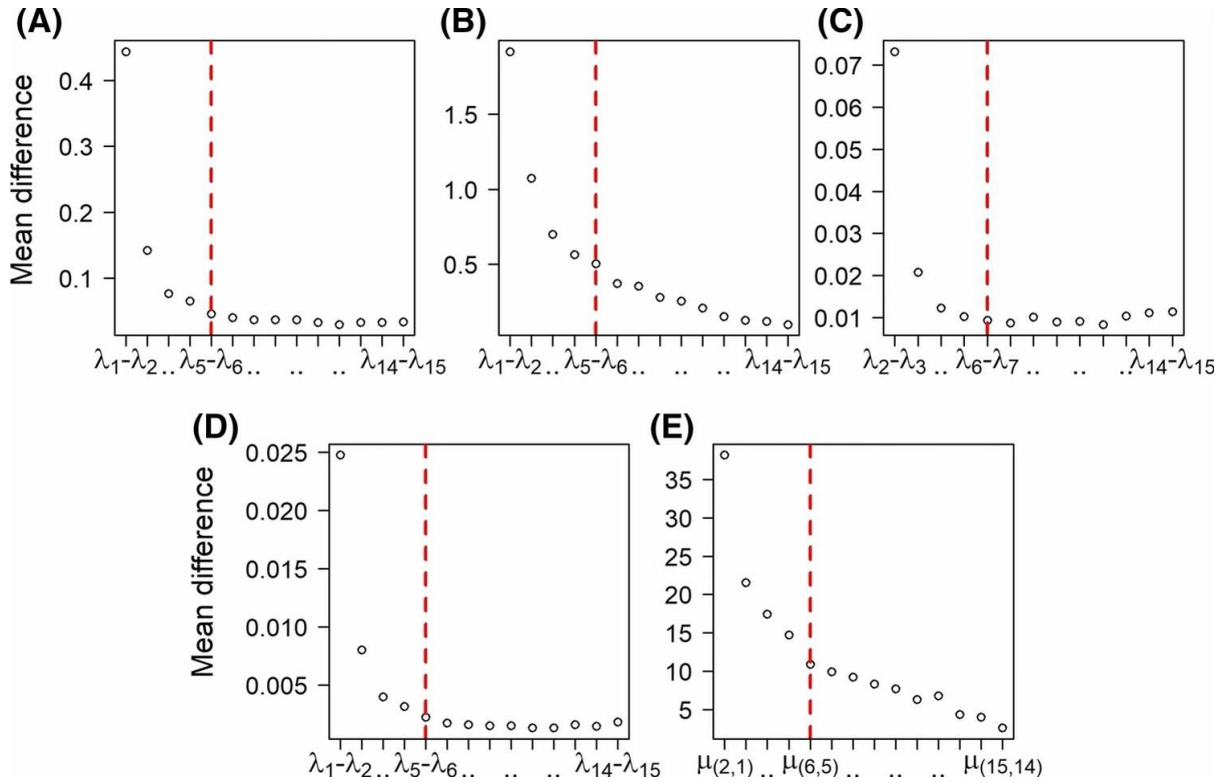
Όσον αφορά τη μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης που ελήφθη από την μέθοδο diffusion maps, τα αποτελέσματα ήταν ανθεκτικά επίσης στη μεταβολή της παραμέτρου  $\sigma$  σε ένα διάστημα  $\sigma \in (0.28, 0.35)$  (Εικ. 1.5 B). Όλοι οι αλγόριθμοι ταξινόμησης είχαν ένα μέγιστο



**Εικόνα 1.5:** Επιδόσεις ταξινόμησης για όλες τις παραμετρικές τεχνικές εκμάθησης πολλαπλοτήτων σε σχέση με διαφορετικές τιμές των παραμέτρων. Α) ISOMAP ( $k$ ), Β) diffusion maps ( $\sigma$ ), C) kernel PCA ( $\gamma$ ), D) LLE ( $k$ ). Η μετρική που χρησιμοποιήθηκε είναι το μέτρο ψεύδο-απόστασης  $d_c$  που βασίζεται στην διασταυρούμενη συσχέτιση (βλ. 1.2.4.1).

ποσοστό ακρίβειας πάνω από 70%.

Η μέθοδος ISOMAP απέδωσε καλύτερα για χαμηλότερα επίπεδα κατωφλιού PT (Εικόνα 1.4), με το υψηλότερο ποσοστό ταξινόμησης να φτάνει έως και 74,4% (χρησιμοποιώντας RSVM και 24% PT). Ωστόσο, η απόδοσή της μεθόδου βρέθηκε ευαίσθητη στην επιλογή του αριθμού  $k$  των πλησιέστερων γειτόνων (που αποτελεί και τη βασική παράμετρο της ISOMAP). Συγκεκριμένα, για  $k = 5$ , το ποσοστό ταξινόμησης ανήλθε στο 74.4% ενώ με  $k = 4$ , τα ποσοστά ταξινόμησης βρέθηκαν κάτω από το 70% για όλους τους αλγορίθμους ταξινόμησης (Εικ. 1.5 A). Όσον αφορά το μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης, η kPCA και η LLE απέδωσαν παρόμοια με τον πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης (βλ. Πίνακα 1.1). Η LLE βρέθηκε ευαίσθητη στην επιλογή των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων. Ειδικότερα, με  $k = 7$ , η LLE έφτασε σε ένα μέγιστο ποσοστό ακρίβειας ίσο με 70,7% (αλγόριθμος ταξινόμησης ANN και 52% PT) ενώ για τις περισσότερες από τις άλλες τιμές του  $k$  η ακρίβεια βρέθηκε σε επίπεδα μικρότερα του 65% (Εικ. 1.5 D). Για την kPCA και την MDS η απόδοση του γραμμικού αλγορίθμου ταξινόμησης (LSVM) ήταν σταθερά κακή, με αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις η ακρίβεια ταξινόμησης να περιορίζεται κάτω από το 60% (Εικ. 1.4 και Εικ. 1.5 C). Η γραμμική μέθοδος MDS



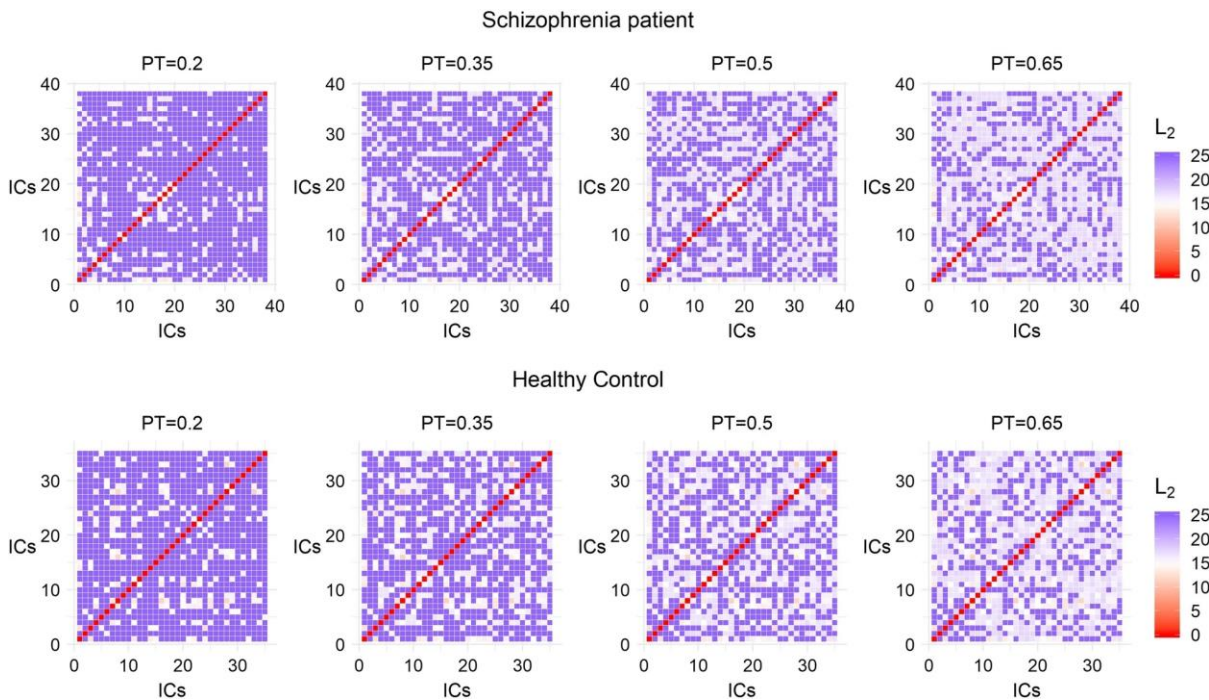
**Εικόνα 1.6:** Μέση τιμή των διαφορών για τις 15 μεγαλύτερες (μικρότερες για το LLE) ιδιοτιμές (βλ. 1.2.5.6) για όλες τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων με τη μετρική που βασίζεται στην διασταυρούμενη συσχέτιση  $d_c$  (βλ. 1.2.4.1). Α) MDS (βλ. 1.2.5.1), Β) ISOMAP (βλ. 1.2.5.2), C) diffusion maps (βλ. 1.2.5.3), D) kPCA (βλ. 1.2.5.4), E) LLE (βλ. 1.2.5.5) βασιζόμενοι στις βέλτιστες παραμέτρους για κάθε μέθοδο (εκείνες που παρήγαγαν τα μέγιστα ποσοστά ταξινόμησης). Η κάθετη κόκκινη διακεκομμένη γραμμή σηματοδοτεί τον μέγιστο αριθμό διαστάσεων που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη (δηλαδή τις 5 διαστάσεις (βλ. 1.2.5.6)). Για την περίπτωση της LLE, η συνάρτηση  $\mu(i, j) = \frac{1}{\lambda_{M-i} - \lambda_{M-j}}$ , χρησιμοποιήθηκε για σκοπούς απεικόνισης καθώς νόημα εδώ έχουν οι μικρότερες ιδιοτιμές (η ασήμαντη (trivial) ιδιοτιμή  $\lambda_M = 0$  εξαιρείται).

παρήγαγε τα χειρότερα αποτελέσματα από όλες τις άλλες ανταγωνιστικές μεθόδους (Πίνακας 1.1). Εξαίρεση αποτέλεσε η απόδοση του RSVM που εμφανίστηκε σχετικά ανθεκτικός στις μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού PT (Εικ. 4). Για τα περισσότερα από τα επίπεδα PT, η απόδοση όλων των άλλων αλγόριθμων ταξινόμησης ήταν κακή (ποσοστά ακρίβειας κάτω από 60%). Από την άλλη πλευρά, οι μέθοδοι diffusion maps και kPCA εμφανίστηκαν πιο ανθεκτικές στις μεταβολές των παραμέτρων (Εικ. 1.5 Β, C).

Για τις περισσότερες από τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων ο αλγόριθμος ταξινόμησης που λειτούργησε καλύτερα ήταν ο RSVM, τόσο ως προς το μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης όσο και ως προς τα διαφορετικά επίπεδα κατωφλιού PT (Πίνακας 1.1, Εικόνα 1.4). Ο RSVM έδωσε το υψηλότερο μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης για τις τέσσερις από τις πέντε μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη. Μόνο για την LLE, ο ANN παρήγαγε το υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας που άγγιξε το 70,7%.

Η Εικόνα 1.6 δείχνει το χαρακτηριστικό φασματικό διάγραμμα (spectral diagram) για τις

μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων MDS, ISOMAP, diffusion maps, kPCA και LLE. Όπως φαίνεται, στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχουν τρία αριθμητικά χάσματα (gaps): το πρώτο χάσμα εμφανίζεται μεταξύ της διαφοράς του πρώτου ζεύγους ιδιοτιμών και του υπόλοιπου φάσματος, το δεύτερο χάσμα μεταξύ των δύο πρώτων ζευγών ιδιοτιμών και του υπόλοιπου φάσματος και τέλος, ένα τρίτο χάσμα εμφανίζεται μεταξύ των πρώτων τεσσάρων-πέντε ζευγών ιδιοτιμών και του υπόλοιπου φάσματος. Ειδικά για την περίπτωση της LLE, οι μικρότερες ιδιοτιμές της τελικής αποσύνθεσης είναι εκείνες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον (βλ. 1.2.5.5). Για σκοπούς απεικόνισης και μόνο για τη μέθοδο LLE, δείχνουμε το φασματικό διάγραμμα με παρόμοιο τρόπο (όπως και για τις άλλες μεθόδους) χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση  $\mu(i, j) = \frac{1}{\lambda_{M-i} - \lambda_{M-j}}$ , που είναι ουσιαστικά το αντίστροφο των διαφορών των ζευγών των ιδιοτιμών. Σε όλες τις περιπτώσεις, όπως υπαγορεύεται από τα αντίστοιχα χάσματα στα φασματικά διαγράμματα, θεωρήσαμε το πολύ πέντε ιδιοδιαστάσεις (eigendimensions) για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN (βλ. 1.2.5.6).



**Εικόνα 1.7:** Οπτικοποίηση του πίνακα συνδεσιμότητας που κατασκευάστηκε με την Ευκλείδεια απόσταση  $L_2$  (βλ. 1.2.4.2) ενός ασθενούς και ενός υγιούς του δείγματος σε διαφορετικά επίπεδα κατωφλιού PT.

**Πίνακας 1.2:** Τα καλύτερα ποσοστά ταξινόμησης για όλες τις μεθόδους και τους ταξινομητές (RSVM (Radial SVM), LSVM (Linear SVM), k-NN (k-NN Classifier) και ANN (Artificial Neural Nets)) με τη χρήση της Ευκλείδειας απόστασης  $L_2$  (see 2.4.2). Για το κάθε μοντέλο ταξινόμησης αναφέρονται επίσης οι παράμετροι των μεθόδων εκμάθησης πολλαπλότητας, τα επίπεδα κατωφλιού PT, η ακρίβεια (Accuracy, Acc), η ευαισθησία (Sensitivity, Sens) και η ειδικότητα (Specificity, Spec).

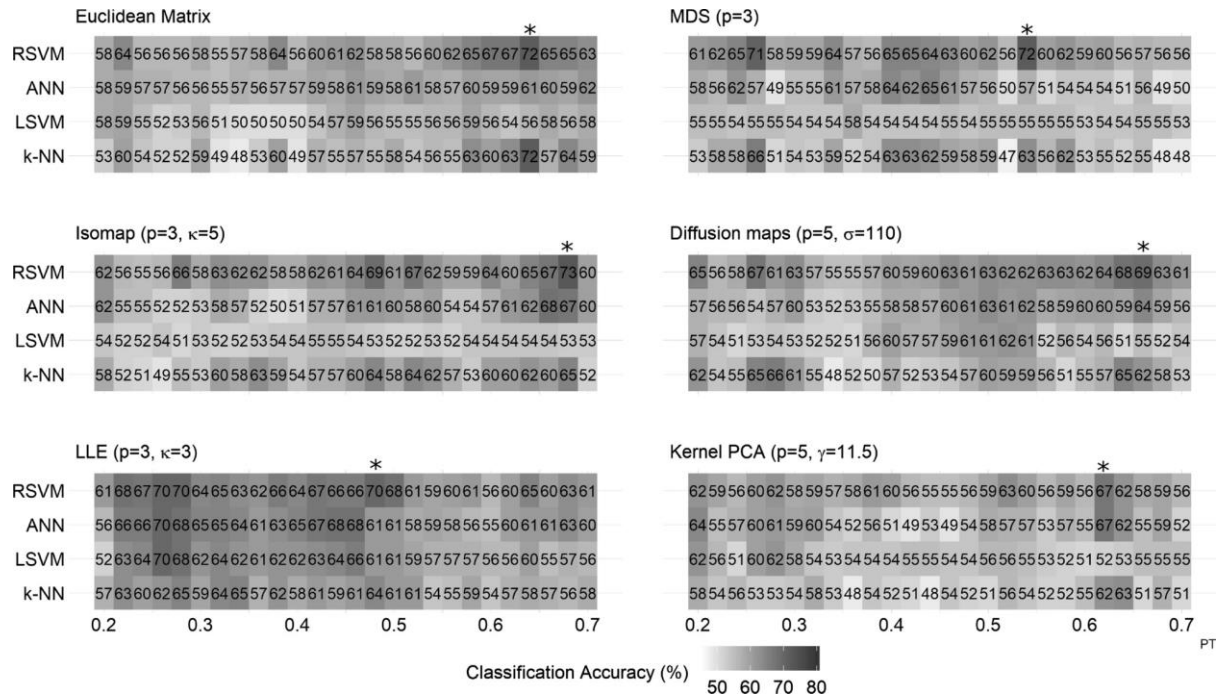
Method	Parameters	PT	Classifier	Acc $\pm$ SD	Sens	Spec
MDS	p=3	0.54	RSVM	<b>72.3<math>\pm</math>1.7%</b>	52.8%	83.4%
		0.36	LSVM	57.9 $\pm$ 2.5%	26.6%	79.6%
		0.26	k-NN	65.7 $\pm$ 2.2%	59.6%	66.1%
		0.44	ANN	64.9 $\pm$ 2.6%	53.7%	69.5%
ISOMAP	p=2, k=5	0.68	RSVM	<b>72.9<math>\pm</math>2%</b>	55.8%	81.9%
		0.42	LSVM	54.6 $\pm$ 0.1%	0%	95.9%
		0.68	k-NN	65 $\pm$ 2.3%	47.7%	74.7%
		0.66	ANN	68.2 $\pm$ 1.8%	47.4%	80.4%
Diffusion maps	p=5, $\sigma=110$	0.66	RSVM	<b>68.8<math>\pm</math>2.2%</b>	57.7%	73.1%
		0.52	LSVM	62.9 $\pm$ 1.9%	56.7%	63.5%
		0.26	k-NN	65.1 $\pm$ 2.5%	63.3%	61.7%
		0.5	ANN	63.9 $\pm$ 2.6%	71.4%	53.2%
kPCA	p=5, $\gamma=11.5$	0.62	RSVM	67.1 $\pm$ 1.3%	37.1%	87.1%
		0.28	LSVM	62.1 $\pm$ 1.6%	56.8%	62.9%
		0.64	k-NN	62.7 $\pm$ 2.8%	56.7%	63.3%
		0.62	ANN	<b>67.2<math>\pm</math>1.6%</b>	62.1%	66.8%
LLE	p=3, k=3	0.48	RSVM	<b>70.3<math>\pm</math>2.6%</b>	67.9%	67.3%
		0.26	LSVM	70.2 $\pm$ 1.4%	68.9%	66.4%
		0.28	k-NN	65.3 $\pm$ 2.7%	59.4%	65.4%
		0.26	ANN	70 $\pm$ 2%	64.3%	70%
Euclidean matrix	-	0.64	RSVM	71.6 $\pm$ 1.7%	60.1%	76.1%
		0.58	LSVM	59.2 $\pm$ 2.5%	62.5%	52.3%
		0.64	k-NN	<b>72<math>\pm</math>2.2%</b>	67.5%	70.6%
		0.70	ANN	62.1 $\pm$ 2.6%	60.4%	59.1%

### 1.3.3 Επιδόσεις της ταξινόμησης χρησιμοποιώντας την Ευκλείδεια απόσταση ως μετρική

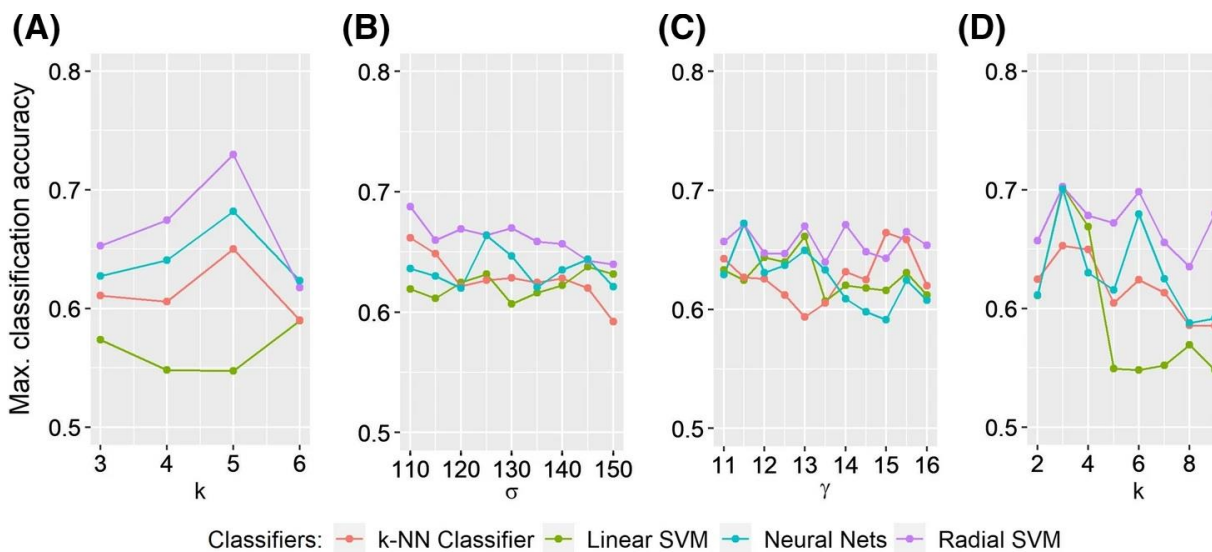
Η ίδια ανάλυση πραγματοποιήθηκε για την Ευκλείδεια απόσταση. Τα μέγιστα ποσοστά ταξινόμησης με βάση την Ευκλείδεια απόσταση, για όλες τις μεθόδους και αλγόριθμους ταξινόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.2. Στο τέλος του Πίνακα 1.2 παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα για τον Ευκλείδειο πίνακα («συμβατική» μεθοδολογία).



Η Εικόνα 1.7 παρέχει μια απεικόνιση των πινάκων συνδεσιμότητας για τον ίδιο ασθενή και τον ίδιο υγιή της Εικόνας 1.2 σε διαφορετικά επίπεδα PT (σε 20%, 35%, 50% και 65% των ισχυρότερων συνδέσεων). Η μετρική που χρησιμοποιείται είναι η Ευκλείδεια απόσταση  $L_2$  (βλ. 1.2.4.2).



**Εικόνα 1.8:** Ποσοστά ταξινόμησης κατά τη χρήση της Ευκλείδειας απόστασης  $L_2$  (see 2.4.2) για όλα τα επίπεδα κατωφλιού (από 20%-70% των ισχυρότερων συνδέσεων με βήμα 2%) και για όλους τους αλγόριθμους ταξινόμησης. Το επίπεδο κατωφλιού PT με τη μέγιστη επίδοση ταξινόμησης επισμαίνεται με αστερίσκο (\*).

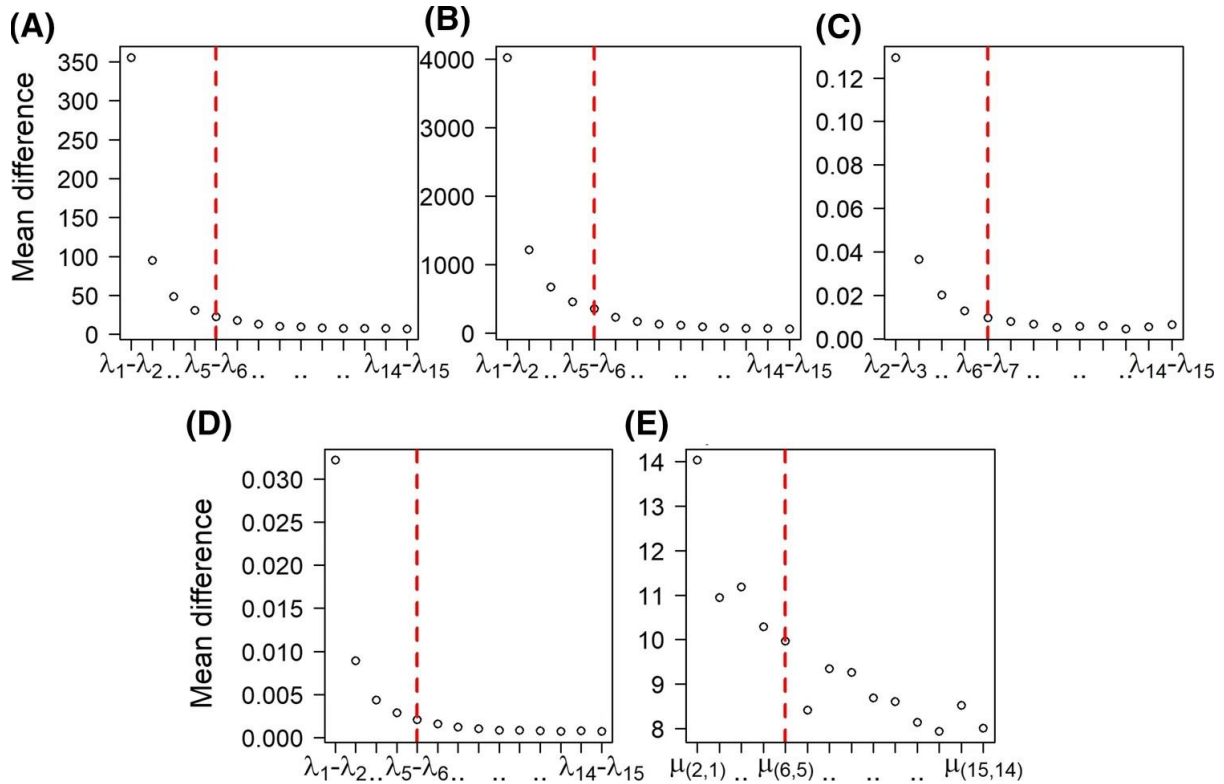


**Εικόνα 1.9:** Επίδοσεις ταξινόμησης για όλες τις παραμετρικές τεχνικές εκμάθησης πολλαπλοτήτων για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων. A) ISOMAP ( $k$ ), B) diffusion maps ( $\sigma$ ), C) kPCA ( $\gamma$ ), D) LLE ( $k$ ). Η μετρική που χρησιμοποιείται είναι η Ευκλείδεια απόσταση  $L_2$  (βλ. 1.2.4.2).

Η Εικόνα 1.8 απεικονίζει τις επιδόσεις όλων των μεθόδων για κάθε έναν από τους αλγόριθμους ταξινόμησης σε όλα τα επίπεδα κατωφλιού PT. Η Εικόνα 1.9 δείχνει τη μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης όλων των παραμετρικών μεθόδων για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων συντονισμού (tuning parameters).

Με τη χρήση της Ευκλείδειας μετρικής, η υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης επετεύχθη με την ISOMAP (72,9%, με αλγόριθμο ταξινόμησης τον RSVM και 68% PT). Η ISOMAP ξεπέρασε με οριακή διαφορά τον Ευκλείδειο πίνακα (ο οποίος απέδωσε 72% με αλγόριθμο ταξινόμησης τον  $k$ -nn και 64% PT). Η επιλογή των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ήταν καθοριστική για την απόδοση του ISOMAP καθώς για οποιαδήποτε άλλη τιμή του  $k$  πέραν της βέλτιστης η ακρίβεια βρέθηκε κάτω από 70% (Εικ. 1.9 A). Ο γραμμικός αλγόριθμος ταξινόμησης LSVM παρουσίασε χαμηλές επιδόσεις για τις περισσότερες μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων με εξαίρεση την LLE (Εικ. 1.8). Η LLE βρέθηκε ανθεκτική (robust) στις μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού PT (Εικ. 1.8), με τα μέγιστα ποσοστά ταξινόμησης να φτάνουν το 70% για τους τρεις από τους τέσσερις ταξινομητές που χρησιμοποιήθηκαν (μόνο ο ταξινομητής  $k$ -NN είχε μέγιστη επίδοση ίση με 65,3%). Η καλύτερη επίδοση της LLE ήταν 70,3% για τον αλγόριθμο ταξινόμησης RSVM και 48% PT. Παρ' όλα αυτά, η μέθοδος ήταν και πάλι ευαίσθητη στην επιλογή των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων. Για μεγαλύτερες τιμές του  $k$ , η ακρίβεια της ταξινόμησης μειώθηκε δραματικά για όλους τους ταξινομητές (Εικ. 1.9 D). Η kPCA επέδειξε μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού PT (Εικ. 1.8) ενώ, αντίθετα, μεταβολές στην τιμή της παραμέτρου  $\gamma$  δεν άλλαξαν πολύ την επίδοση της ταξινόμησης (Εικ. 1.9 C). Όσον αφορά τη μέγιστη ακρίβεια, η kPCA απέδωσε χειρότερα από οποιαδήποτε άλλη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε (Πίνακας 1.2), με κορυφή το 67,2%, αλγόριθμο ταξινόμησης τον ANN και 62% PT. Η μέθοδος diffusion maps είχε ως αποτέλεσμα μια μέγιστη επίδοση ταξινόμησης στο 68,8% για τον RSVM ταξινομητή και 66% PT. Η απόδοση της μεθόδου diffusion maps ήταν γενικά παρόμοια με αυτή του Ευκλείδειου πίνακα («συμβατική μέθοδος»), αλλά με χαμηλότερο μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης. Διαφορετικές τιμές της παραμέτρου  $\sigma$  δεν άλλαζαν σημαντικά την επίδοση της μεθόδου για τους περισσότερους ταξινομητές (Εικ. 1.9 B). Η MDS είχε την μέγιστη επίδοση στο 72,3% για τον ταξινομητή RSVM και 54% PT. Όσον αφορά τη μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης, η MDS απέδωσε παρόμοια με τον Ευκλείδειο πίνακα και την ISOMAP (Πίνακας 1.2). Όσον αφορά τους αλγορίθμους ταξινόμησης, ο RSVM σημείωσε και πάλι τις υψηλότερες επιδόσεις (με όρους ακρίβειας ταξινόμησης) για τις περισσότερες μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων.

Τέλος, η Εικόνα 1.10 απεικονίζει χαρακτηριστικά φασματικά διαγράμματα για όλες τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων.

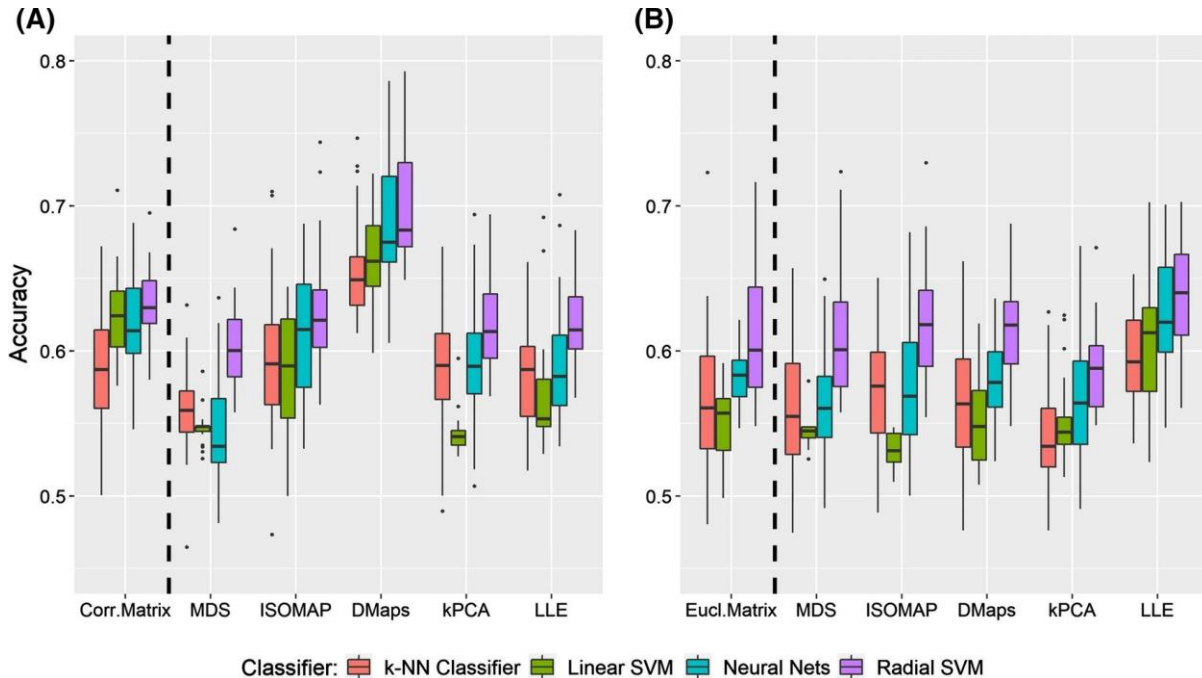


**Εικόνα 1.10:** Μέση τιμή των διαφορών για τις 15 μεγαλύτερες (μικρότερες για το LLE) ιδιοτιμές (βλ. 1.2.5.6) για όλες τις μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων με τη μετρική που βασίζεται στην Ευκλείδεια απόσταση  $L_2$  (βλ. 1.2.4.2). Α) MDS (βλ. 1.2.5.1), Β) ISOMAP (βλ. 1.2.5.2), C) diffusion maps (βλ. 1.2.5.3), D) kernel PCA (βλ. 1.2.5.4), E) LLE (βλ. 1.2.5.5) βασιζόμενοι στις βέλτιστες παραμέτρους για κάθε μέθοδο (εκείνες που παρήγαγαν τα μέγιστα ποσοστά ταξινόμησης). Η κάθετη κόκκινη διακεκομμένη γραμμή σηματοδοτεί τον μέγιστο αριθμό διαστάσεων που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη (δηλαδή τις 5 διαστάσεις (βλ. 1.2.5.6)). Για την περίπτωση του LLE, η συνάρτηση  $\mu(i, j) = \frac{1}{\lambda_{M-i} - \lambda_{M-j}}$ , χρησιμοποιήθηκε για σκοπούς απεικόνισης καθώς νόημα εδώ έχουν οι μικρότερες ιδιοτιμές (η ασήμαντη (trivial) ιδιοτιμή  $\lambda_M = 0$  εξαιρείται).

### 1.3.4 Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ των μετρικών

Η Εικόνα 1.11 απεικονίζει τα ποσοστά ταξινόμησης (ως θηκογράμματα (boxplots)) για κάθε μέθοδο με βάση τις βέλτιστες παραμέτρους. Το πρώτο πάνελ (Α) δείχνει τα ποσοστά ακρίβειας κατά τη χρήση της διασταυρούμενης συσχέτισης ως μετρικής, ενώ το δεύτερο πάνελ (Β) απεικονίζει τα ποσοστά ακρίβειας κατά τη χρήση της Ευκλείδειας απόστασης. Στο αριστερό άκρο κάθε πάνελ εμφανίζονται επίσης τα ποσοστά ακρίβειας των πινάκων συνδεσιμότητας (διασταυρούμενης συσχέτισης στη μία περίπτωση Εικ. 1.11 Α, Corr.Matrix και Ευκλείδειας απόστασης Εικ. 1.11 Β, Eucl.Matrix στην άλλη) χωρίς τη χρήση μεθόδων εκμάθησης





**Εικόνα 1.11:** Θηκογράμματα των ποσοστών ακρίβειας για όλους τους ταξινομητές και τα επίπεδα κατωφλιού, χρησιμοποιώντας την Α) ψεύδο-απόσταση  $d_c$  βασισμένη στη διασταυρούμενη συσχέτιση, Β) την Ευκλείδεια απόσταση  $L_2$ . Οι ετικέτες στο κάτω μέρος κάθε πάνελ αντιστοιχούν στη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή των ενσωματωμένων FCN: ο πίνακας απλής διασταυρούμενης συσχέτισης (Corr. Matrix), ο πίνακας Ευκλείδεια απόστασης (Eucl.Matrix), MDS, ISOMAP, Diffusion maps (DMaps), kPCA και LLE. Οι μαύρες οριζόντιες γραμμές επισημαίνουν τις διάμεσες τιμές ενώ τα μαύρα σημεία τις ακραίες τιμές των κατανομών.

πολλαπλοτήτων. Για κάθε μέθοδο, υπάρχουν τέσσερα θηκογράμματα (boxplots) με διαφορετικά χρώματα, ένα για κάθε ταξινομητή (δηλαδή LSVM, RSVM,  $k$ -NN και ANN). Τα μαύρα σημεία υποδηλώνουν ακραία σημεία της κατανομής (εδώ, τα ποσοστά ταξινόμησης σε όλα τα επίπεδα κατωφλιού PT), ενώ οι μαύρες οριζόντιες γραμμές (σε κάθε θηκογράμμα) απεικονίζουν τη διάμεση τιμή της κατανομής.

### 1.3.4.1 Σύγκριση μεταξύ των δύο «συμβατικών» μεθόδων. Πίνακες συνδεσιμότητας με χρήση διασταυρούμενης συσχέτισης και Ευκλείδεια απόστασης

Ο πίνακας διασταυρούμενης συσχέτισης απέδωσε (σε γενικές γραμμές) καλύτερα σε σύγκριση με τον Ευκλείδειο πίνακα αν κρίνουμε από τη συνολική απόδοση (δηλαδή τις διάμεσες τιμές των ποσοστών ταξινόμησης (βλ. Εικ. 1.11 Α, Β)).

### 1.3.4.2 Σύγκριση μεταξύ των μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων με βάση τη μετρική

Η γενική απόδοση της μεθόδου MDS ήταν σε γενικές γραμμές κακή και για τις δύο μετρικές. Κατά τη χρήση της μετρικής με βάση τη διασταυρούμενη συσχέτιση, η MDS σημείωσε χειρότερη επίδοση από οποιαδήποτε άλλη ανταγωνιστική μέθοδο (η μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε ταξινομητή ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με άλλες ανταγωνιστικές

μεθόδους (βλ. Πίνακα 1.1). Από την άλλη πλευρά, με την Ευκλείδεια μετρική μόνο ο ταξινομητής RSVM είχε ως αποτέλεσμα ένα υψηλό ποσοστό ταξινόμησης, αποδίδοντας έτσι παρόμοια και/ή οριακά καλύτερα από τον Ευκλείδειο πίνακα (βλ. Πίνακα 1.2). Η ISOMAP απέδωσε παρόμοια με τον πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης (για τη μετρική της διασταυρούμενης συσχέτισης (βλ. Εικ. 1.11 A)) και τον Ευκλείδειο πίνακα (για την μετρική της Ευκλείδειας απόστασης (Εικ. 1.11 B)). Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις απέδωσε καλύτερα όσον αφορά το μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης (74,4% στη πρώτη περίπτωση και 72,9% στη δεύτερη). Εξαίρεση αποτέλεσε η κακή απόδοση του LSVM, ειδικά όταν χρησιμοποιήθηκε η Ευκλείδεια μετρική. Η μέθοδος diffusion maps συνοδευόμενη με τη μετρική της διασταυρούμενης συσχέτισης ήταν ανώτερη από όλες τις άλλες μεθόδους ως προς τη συνολική απόδοση, την ανθεκτικότητα απέναντι στις μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού (Εικόνα 1.4) αλλά και το μέγιστο ποσοστό ταξινόμησης (βλ. Πίνακα 1.1). Ειδικότερα, το ποσοστό ταξινόμησης έφτασε το 79,3% με τον αλγόριθμο RSVM. Παρ' όλα αυτά, δεν συνέβη το ίδιο και κατά τη χρήση της Ευκλείδειας μετρικής. Η συνολική απόδοση της μεθόδου με τη μετρική της Ευκλείδειας απόστασης ήταν παρόμοια με αυτήν του Ευκλείδειου πίνακα και μάλιστα με χαμηλότερα μέγιστα ποσοστά ταξινόμησης για δύο (RSVM και k-NN) από τους τέσσερις ταξινομητές που χρησιμοποιήθηκαν.

Η απόδοση της kPCA ήταν κακή και για τις δύο μετρικές. Τα ποσοστά ακρίβειας του γραμμικού ταξινομητή LSVM (και στις δύο περιπτώσεις) ήταν για τα περισσότερα επίπεδα κατωφλιών κάτω από 60%. Μόνο ο ταξινομητής RSVM απέδωσε παρόμοια και μερικές φορές καλύτερα από τον πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης όταν χρησιμοποιήθηκε η ομώνυμη μετρική. Χρησιμοποιώντας την Ευκλείδεια απόσταση ως μετρική για το kPCA, οι διάμεσες τιμές των ποσοστών ταξινόμησης για όλους τους ταξινομητές ήταν κάτω από 60% (Εικόνα 1.11 B).

Τέλος, η LLE με διασταυρούμενη συσχέτιση απέδωσε σχετικά χαμηλά ποσοστά ταξινόμησης για τρεις από τους τέσσερις ταξινομητές που χρησιμοποιήθηκαν (ταξινομητές kNN, LSVM και ANN). Εξαίρεση αποτέλεσε και πάλι ο ταξινομητής RSVM ο οποίος σημείωσε ποσοστά παρόμοια με με εκείνα της «συμβατικής μεθόδου». Από την άλλη πλευρά, κατά τη χρήση της Ευκλείδειας απόστασης ως μετρικής, η LLE απέδωσε καλύτερα (Εικ. 1.11 B). Παρά το γεγονός ότι δεν σημείωσε την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης, η LLE βρέθηκε ανθεκτική σε μεταβολές των επιπέδων κατωφλιού PT και έφτασε σε ακρίβεια το 70% για τρεις από τους τέσσερις ταξινομητές που χρησιμοποιήθηκαν.

## 1.4 Συζήτηση των αποτελεσμάτων

Σε αυτή τη μελέτη, κατασκευάσαμε ενσωματωμένα FCN από δεδομένα rsfMRI χρησιμοποιώντας γραμμικές και μη γραμμικές τεχνικές εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Με βάση τρία θεμελιώδη γραφοθεωρητικά μέτρα των ενσωματωμένων FCN, εκπαιδεύσαμε μοντέλα μηχανικής μάθησης για την ταξινόμηση ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια. Συγκρίναμε επίσης την απόδοση δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων μετρικών στο πεδίο της

υπολογιστικής νευροεπιστήμης, τη διασταυρούμενη συσχέτιση και την Ευκλείδεια απόσταση. Για τη δοκιμή και την επικύρωση της προτεινόμενης μεθοδολογίας, χρησιμοποιήσαμε ένα ελεύθερα διαθέσιμο σύνολο δεδομένων fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting state) από υποκείμενα υγιών αλλά και ασθενών με σχιζοφρένεια. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που πραγματοποιεί μια τέτοια συστηματική συγκριτική ανάλυση μεταξύ αλγορίθμων εκμάθησης πολλαπλοτήτων, αλγορίθμων μηχανικής μάθησης και μετρικών. Στον βαθμό που γνωρίζουμε, είναι επίσης η πρώτη μελέτη που δείχνει πώς μπορεί να αξιοποιηθεί η μέθοδος diffusion maps για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN από δεδομένα fMRI σε ήρεμη κατάσταση.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πρόθεσή μας δεν ήταν η επίτευξη της καλύτερης δυνατής ακρίβειας ταξινόμησης, «βελτιστοποιώντας» την προεπεξεργασία των ακατέργαστων (raw) δεδομένων fMRI ή/και προσπαθώντας να βρούμε το καλύτερο σύνολο χαρακτηριστικών (εδώ, γραφοθεωρητικά μέτρα) για τη βέλτιστη ταξινόμηση (άλλες μελέτες, έχουν ήδη κινηθεί προς αυτήν την κατεύθυνση (Čukić et al., 2020; Vergara et al., 2017; Xiang et al., 2020)). Για παράδειγμα, οι Čukić et al., (2020) έδειξαν ότι η ακριβής διάγνωση της κατάθλιψης από καταγραφές Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος θα μπορούσε να αποδοθεί περισσότερο στη βέλτιστη εξαγωγή χαρακτηριστικών (feature extraction) παρά σε κάποια συγκεκριμένη μέθοδο ταξινόμησης. Από την πλευρά μας, στοχεύσαμε κυρίως στη σύγκριση μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων και μεθόδων μηχανικής μάθησης, λαμβάνοντας υπόψη κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Τα τελικά μοντέλα ταξινόμησης βασίστηκαν μόνο σε τρία βασικά καθολικά (global) μεγέθη που είναι θεμελιώδη στην υπολογιστική νευροεπιστήμη (Bullmore and Sporns, 2009; Stam and Reijneveld, 2007): ονομαστικά, το μέσο μήκος μονοπατιού, ο καθολικός συντελεστής συγκρότησης και ο διάμεσος βαθμός δικτύου των FCN. Πράγματι, όπως συζητήθηκε από τους Bullmore και Sporns, (2009), το γενικό εγκεφαλικό δίκτυο μπορεί να περιγραφεί σε καθολική (global) κλίμακα από το ελάχιστο μήκος μονοπατιού που σχετίζεται με τη μεταφορά πληροφορίας στο δίκτυο (average path length), τον συντελεστή συγκρότησης (clustering coefficient) που σχετίζεται με το βαθμό στον οποίο ένα δίκτυο είναι δομημένο αλλά και τον βαθμό των κόμβων που σχετίζεται με την ύπαρξη κεντρικών σταθμών/σημείων στο δίκτυο (hubs of the network) και χαρακτηρίζει τη δομή του. Παρόλο που θα μπορούσαμε να εξετάσουμε μερικά γραφοθεωρητικά μέτρα ακόμη, αποφασίσαμε να μην το κάνουμε καθώς άλλα μέτρα, όπως η καθολική αποδοτικότητα (στην ουσία, το αντίστροφο του μέσου μήκους μονοπατιού) ή η διάμετρος ενός δικτύου (το μεγαλύτερο μήκος μονοπατιού από έναν κόμβο σε έναν άλλο), σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με ένα (ή και περισσότερα) από τα τρία βασικά μέτρα που αναφέρθηκαν παραπάνω (π.χ. η καθολική αποδοτικότητα είναι υψηλότερη όταν το μέσο μήκος μονοπατιού είναι μικρό και η διάμετρος ενός γραφήματος είναι πιθανό να είναι υψηλότερη όταν το μέσο μήκος μονοπατιού γίνεται μεγαλύτερο). Με βάση τα παραπάνω βασικά γραφοθεωρητικά μέτρα, το μεγαλύτερο ποσοστό ακριβούς ταξινόμησης έφτασε το

79,3%, ελήφθη με τη μέθοδο diffusion maps, με χρησιμοποιούμενη μετρική την διασταυρούμενη συσχέτιση. Κάθε μοντέλο ταξινόμησης, αξιολογήθηκε με ένα σχήμα δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης, επαναλαμβανόμενο 100 φορές. Η «συμβατική» μεθοδολογία ξεπεράστηκε τόσο με όρους συνολικής απόδοσης όσο και με όρους μέγιστης ακρίβειας ταξινόμησης (8.3% διαφορά στην ακρίβεια ταξινόμησης υπέρ της μεθόδου diffusion maps).

Για το ίδιο σύνολο δεδομένων (fMRI) που χρησιμοποιήθηκε στην δική μας μελέτη, οι Anderson και Cohen, (2013) χρησιμοποίησαν την ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN με στόχο την ταξινόμηση μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) εξήχθησαν με τη χρήση της μεθόδου ICA κατά άτομο (single subject) και η μετρική που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ίδια ψεύδο-απόσταση (με βάση τη διασταυρούμενη συσχέτιση) που χρησιμοποιήθηκε και στη δική μας μελέτη. Η ανάλυση τους αποκάλυψε διαφορές (μεταξύ των δύο ομάδων, υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια) σε ιδιότητες που χαρακτηρίζουν ένα δίκτυο «μικρού κόσμου» (small-world network). Τελικά, 13 γραφοθεωρητικά μέτρα οδήγησαν σε ένα ποσοστό ακρίβειας ταξινόμησης ίσο με 65%. Οι Xiang et al. (2020) ανέφεραν ένα ποσοστό ακρίβειας 93.1% (κάνοντας χρήση της μεθόδου επιλογής χαρακτηριστικών sparse group Lasso και 78.6%, χρησιμοποιώντας ως φίλτρο επιλογής χαρακτηριστικών τον στατιστικό έλεγχο υπόθεσης του Welch) υπολογίζοντας περισσότερα από 1000 μέτρα/χαρακτηριστικά. Η εξαγωγή σήματος έγινε αυτοματοποιημένα με την αντιστοίχιση ανατομικών περιοχών (anatomical labeling) του εγκεφάλου στα δεδομένα, ενώ ο ταξινομητής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο γραμμικός SVM (LSVM). Η αξιολόγηση του μοντέλου έγινε με ένα σχήμα διασταυρούμενης επικύρωσης «με εξαίρεση ενός» (Leave one out cross validation, LOOCV). Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς συγκρίνουν τη μεθοδολογία τους με άλλες σύγχρονες προσεγγίσεις που προτάθηκαν πρόσφατα (Cheng et al., 2015; Huang et al., 2018) στο ίδιο σύνολο δεδομένων. Οι Cheng et al., (2015) υπολόγισαν την κεντρικότητα (centrality) των κόμβων και χρησιμοποίησαν τις τάξεις (ranks) τους για την ταξινόμηση ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια. Για το σύνολο δεδομένων COBRE (το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιείται και στην παρούσα μελέτη), η μεθοδολογία απέδωσε 74,4%. Τέλος, οι Huang et al., (2018) χρησιμοποίησαν μια μέθοδο ομαδικής αραιής και οδηγούμενης από δέντρα εκμάθησης (tree-guided group sparse learning) για την εξαγωγή βασικών πληροφοριών σε τέσσερις ζώνες (bands) συχνοτήτων. Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής στο σύνολο δεδομένων COBRE, έφτασε το 77,3%.

Με τη μεθοδολογία που προτάθηκε στην μελέτη αυτή, η ακρίβεια ταξινόμησης (79,3% που καταγράφηκε με δεκαπλή διασταυρούμενη επικύρωση επαναλαμβανόμενη 100 φορές) εξακολουθεί να είναι υψηλότερη από κάποιες σύγχρονες ανταγωνιστικές μεθόδους (όσον αφορά την εφαρμογή τους στο ίδιο σύνολο δεδομένων COBRE).

Ορισμένες πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι οι πίνακες συσχέτισης βρίσκονται επάνω σε μια μη γραμμική πολλαπλότητα (Venkatesh et al., 2020). Με γνώμονα τα

αποτελέσματα που παρήχθησαν από την εργασία μας, με τη χρήση διασταυρούμενης συσχέτισης, η μέθοδος *diffusion maps* (η οποία διατηρεί την απόσταση διάχυσης ανάμεσα στα σημεία των δεδομένων) και η ISOMAP (η οποία διατηρεί τις γεωδαισιακές αποστάσεις ανάμεσα σε σημεία των δεδομένων) κατάφεραν να ξεπεράσουν τον πίνακα συσχέτισης (που χρησιμοποιείται συχνότερα για την κατασκευή FCN από δεδομένα fMRI) όσον αφορά την ακρίβεια ταξινόμησης. Ωστόσο, άλλες τεχνικές όπως η LLE (η οποία διατηρεί την απόσταση γειτονικών σημείων των δεδομένων), η kPCA (η μη γραμμική επέκταση της PCA) και η MDS (που διατηρεί τις Ευκλείδειες αποστάσεις μεταξύ των σημείων των δεδομένων) παρήγαγαν αποτελέσματα παρόμοια ή χειρότερα σε σύγκριση με τον πίνακα διασταυρούμενης συσχέτισης. Από την άλλη πλευρά, όταν χρησιμοποιήθηκε η Ευκλείδεια απόσταση ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας, καμία από τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη δεν παρουσίασε πολύ υψηλότερα αποτελέσματα από τον Ευκλείδειο πίνακα (του οποίου η ακρίβεια ταξινόμησης βρέθηκε οριακά χαμηλότερη από εκείνη της ISOMAP και της MDS). Ωστόσο η LLE παρήγαγε αποτελέσματα ανθεκτικά σε διαφορετικά επίπεδα κατωφλιού και για τους περισσότερους αλγόριθμους ταξινόμησης η ακρίβεια έφτασε το 70%. Αν και σε γενικές γραμμές δεν υπάρχει μέθοδος εκμάθησης πολλαπλοτήτων που να υπερτερεί όλων των άλλων σε όλες τις εφαρμογές (στην περίπτωση μας και για τις δύο μετρικές), η μελέτη μας έδειξε ότι η μέθοδος *diffusion maps* οδηγεί σε υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης όταν χρησιμοποιείται η απόσταση διασταυρούμενης συσχέτισης (διαφορά 10,5% σε σχέση με την Ευκλείδεια απόσταση) και υπερέρχει έναντι της «συμβατικής» μεθοδολογίας για την κατασκευή FCN από δεδομένα fMRI.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η παρούσα μελέτη υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Για παράδειγμα, η μέθοδος που επιλέχθηκε για την εξαγωγή σήματος από τα rsfMRI ήταν η ICA κατά άτομο (*single-subject ICA*) (χρησιμοποιήθηκε επίσης από τους Anderson και Cohen, (2013)). Παρόλο που αυτή η μεθοδολογία έχει το πλεονέκτημα της εξαγωγής IC που εξειδικεύονται σε ατομικό επίπεδο (*subject-specific*) (λαμβάνοντας υπόψη την διασπορά των δεδομένων σε ατομικό επίπεδο), λόγω αυτού του γεγονότος, δεν μπορέσαμε να χρησιμοποιήσουμε τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα στην ανάλυση των FCN. Αυτός ο περιορισμός προκύπτει από το γεγονός ότι οι κόμβοι στα κατασκευασμένα δίκτυα, που αντιπροσωπεύουν τη χρονοσειρά που διέπει μία ανεξάρτητη συνιστώσα, δεν ήταν οι ίδιοι σε όλους τους συμμετέχοντες (ακόμη και ο αριθμός των IC ήταν διαφορετικός, όπως ακριβώς και στην μελέτη των Anderson and Cohen, (2013)). Έτσι, για να προσδιορίσουμε την επίδραση συγκεκριμένων και εξειδικευμένων κατά άτομο συνιστωσών, όπως συζητήθηκε παραπάνω, χρησιμοποιήσαμε τρία θεμελιώδη καθολικά (*global*) γραφοθεωρητικά μέτρα για την ποσοτικοποίηση διαφορών μεταξύ των ομάδων ως προς τις τοπολογικές ιδιότητες των δικτύων (Bullmore and Sporns, 2009; Stam and Reijneveld, 2007). Μια εναλλακτική μέθοδος για την εξαγωγή σήματος θα μπορούσε να είναι η χρήση της μεθόδου ICA σε ομάδες (*group-ICA*). Πρόσφατα έγινε μία ανάλυση ICA σε ομάδες σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων fMRI (151 υγιείς και 163 ασθενείς με σχιζοφρένεια)

με σκοπό την ταξινόμηση μεταξύ των ομάδων (Salman et al., 2019). Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής ανέφεραν ποσοστά ταξινόμησης που έφταναν σε ακρίβεια το 76,4%. Παρ'όλα αυτά, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος ICA σε ομάδες μπορεί να εγκλωβίσει (capture) τη χωρική διακύμανση μεταξύ των υποκειμένων, δυστυχώς υπόκειται και αυτή σε νέους περιορισμούς (Allen et al., 2012). Για παράδειγμα, η ICA σε ομάδες στηρίζεται στην υπόθεση ότι κάθε υποκείμενο «συμβάλλει» στον ίδιο βαθμό ως προς την εξαγωγή των IC «ομάδας» (ανεξάρτητες συνιστώσες που αντιπροσωπεύουν μία ομάδα υποκειμένων), αδυνατώντας έτσι να ξεχωρίσει το λόγο μεταξύ του τυχαίου υποκειμένου της κατανομής και της διασποράς των υποκειμένων του δείγματος (discarding random subject to subject variations). Έτσι, δεν μπορεί κανείς να γενικεύσει με ασφάλεια τα συμπεράσματα στον γενικό πληθυσμό (Friston et al., 1999). Μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις (όπως η ανάλυση σε Ανεξάρτητα Διανύσματα (independent vector analysis)) που επιδιώκουν την βέλτιστη αντιστάθμιση μεταξύ της αναπαράστασης υποκειμένου και ομάδας υποκειμένων στην ανάλυση των rsfMRI. Ο στόχος, είναι η διατήρηση της διασποράς των δεδομένων (ή της χρήσιμης πληροφορίας που υπάρχει) εντός υποκειμένου αλλά και στο πλαίσιο της ομάδας που ανήκει (Michael et al., 2014).

## 1.5 Παράρτημα

Για την ταξινόμηση χρησιμοποιήσαμε αλγόριθμους μηχανικής μάθησης και συγκεκριμένα τις γραμμικές μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (LSVM), τις ακτινικές μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (RSVM), τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN) και τον ταξινομητή των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ( $k$ -NN). Όλοι οι ταξινομητές εκπαιδεύτηκαν και αξιολογήθηκαν μέσω ενός σχήματος δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (10-fold cross validation) επαναλαμβανόμενο 100 φορές. Τα χαρακτηριστικά (features) που δόθηκαν στους ταξινομητές ήταν τρία βασικά γραφοθεωρητικά μεγέθη όπως αυτά περιγράφονται στην υποενότητα 1.2.6 «Γραφοθεωρητική ανάλυση σε επίπεδο δικτύου». Η εκπαίδευση των μοντέλων και η ταξινόμηση των υποκειμένων υλοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας αλγόριθμους που περιλαμβάνονται στο πακέτο «caret» (Kuhn and others, 2008) που είναι δημόσια δωρεάν διαθέσιμο στο περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

### 1.5.1 Μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM)

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM) στοχεύουν στην εύρεση του βέλτιστου επιπέδου (plane) ή υπερ-επιπέδου (hyperplane) διαχωρισμού στο χώρο των χαρακτηριστικών (feature space) μεταξύ των ομάδων. Ειδικότερα, για ένα σύνολο σημείων  $(\mathbf{x}_i, y_i)_{i=1,2,..,N}$ , όπου  $N$  είναι ο αριθμός των υποκειμένων, το  $\mathbf{x}_i \in \mathbf{R}^d$  περιέχει  $d$  ιδιότητες/χαρακτηριστικά επιλεγμένα για κάθε υποκείμενο  $i$  και  $y_i \in (-1,1)$  η κλάση στην οποία ανήκει το υποκείμενο (για την περίπτωση μας, υγιής ή ασθενής), ο αλγόριθμος SVM προσπαθεί να βρει το βέλτιστο επίπεδο ή υπερεπίπεδο που διαχωρίζει τις δύο ομάδες μεγιστοποιώντας το περιθώριο του

διαχωρισμού (margin of separation). Γενικά, δοθέντος ενός συνόλου σημείων  $\mathbf{x}_i$ , ένα υπερεπίπεδο μπορεί να μοντελοποιηθεί ως  $\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b = 0$ , όπου  $\mathbf{w}$  είναι τα βάρη των χαρακτηριστικών  $\mathbf{x}_i$ . Παράλληλα υπερεπίπεδα μπορούν περιγραφούν ως  $\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b \geq 1$  αν  $y_i = 1$  και  $\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b \leq -1$  αν  $y_i = -1$ . Στη συνέχεια, το πρόβλημα βελτιστοποίησης έγκειται στη μεγιστοποίηση του περιθωρίου μεταξύ των υπερ-επιπέδων  $\frac{2}{\|\mathbf{w}\|}$  έτσι ώστε για κάθε  $(y_i)_{i=1,2..N}, y_i \cdot (\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1$ . Στις περισσότερες πρακτικές εφαρμογές, επωφελούμαστε επίσης από μια παράμετρο κανονικοποίησης  $C$ , που υποδηλώνει την ποινή (penalty) του σφάλματος  $z_i$ . Η σταθερά αυτή, δίνει μια αντιστάθμιση μεταξύ των λανθασμένων ταξινομήσεων (misclassifications) και του πλάτους του διαχωριστικού περιθωρίου. Αυτό οδηγεί στο τελικό πρόβλημα βελτιστοποίησης, στο οποίο ελαχιστοποιείται η  $\frac{\|\mathbf{w}\|^2}{2} + C \cdot \sum_i z_i$ , δεδομένου ότι  $y_i \cdot (\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1 - z_i, \quad i = 1,2..N$ .

Με βάση την ιδέα ότι τα δεδομένα μπορεί να διαχωρίζονται καλύτερα σε έναν χώρο μεγαλύτερης διάστασης, μπορούμε επίσης να χρησιμοποιήσουμε μία συνάρτηση πυρήνα (kernel function) για την απεικόνιση των  $\mathbf{x}_i \in \mathbf{R}^d$  σε  $\phi(\mathbf{x}_i) \in \mathbf{R}^D, D > d$ . Στη μελέτη μας, εκτός από τον τυπικό LSVM, εφαρμόσαμε επίσης τον ακτινικό SVM (RSVM) χρησιμοποιώντας τον πυρήνα ακτινικών συναρτήσεων βάσης (radial basis functions) που δίνεται από τη σχέση  $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp(-\frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{2 \cdot \gamma^2})$ , όπου  $\gamma$  είναι η παράμετρος της κλίμακας του πυρήνα.

## 1.5.2 Ταξινόμηση μέσω των $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ( $k$ -NN)

Ο αλγόριθμος των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων είναι ένας από τους απλούστερους αλγορίθμους ταξινόμησης/μηχανικής μάθησης. Δοθέντος ενός συνόλου σημείων  $(\mathbf{x}_i, y_i)_{i=1,2..N}$ , όπου  $N$  είναι ο αριθμός των υποκειμένων, τα διανύσματα  $\mathbf{x}_i \in \mathbf{R}^d$  περιλαμβάνουν  $d$  γνωρίσματα/χαρακτηριστικά για κάθε υποκείμενο  $i$  και  $y_i$  η ομάδα στην οποία ανήκει το υποκείμενο (για παράδειγμα, υγιής ή ασθενής). Ο  $k$ -NN χρησιμοποιεί την Ευκλείδεια απόσταση στο χώρο των χαρακτηριστικών για να διεξάγει ένα σύστημα δημοψιφίσματος ανάμεσα στους  $k$  πλησιέστερους γείτονες κάθε σημείου. Με αυτόν τον τρόπο, κάθε σημείο κατατάσσεται ως «υγιής», αν ο αριθμός των «υγιών» γειτόνων είναι μεγαλύτερος από εκείνον των «ασθενών» και αντίστροφα. Ο αριθμός  $k$  των πλησιέστερων γειτόνων είναι μια παράμετρος επιλογής/συντονισμού (tuning parameter) που παίζει καθοριστικό ρόλο στην απόδοση του αλγορίθμου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλές φορές, επιλέγουμε περιττές τιμές της παραμέτρου  $k$  (δηλαδή πόσους γείτονες πρόκειται να λάβουμε υπόψη) για να μην χρειαστεί να διαχειριστούμε πιθανές ισοπαλίες στο σύστημα ψηφοφορίας μεταξύ των γειτόνων. Έτσι, προκύπτει πάντα μία πιο «ξεκάθαρη» πρόβλεψη (από γειτονικά σημεία) για την ομάδα στην οποία ανήκει κάθε σημείο.

### 1.5.3 Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN)

Τα πρόσθια τροφοδότησης (feed-forward) τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN) είναι ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης. Ο αλγόριθμος αυτός έχει ποικίλες εφαρμογές σε διάφορα πεδία της επιστήμης και η αρχιτεκτονική του μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την εφαρμογή (π.χ διαφορετικός αριθμός νευρώνων εισόδου, εξόδου, υπολογιστικών ή κρυμμένων (hidden) νευρώνων καθώς και διάφορες συναρτήσεις ενεργοποίησης (activation functions)). Για τις εφαρμογές μας χρησιμοποιήσαμε τεχνητά νευρωνικά δίκτυα με τρεις μονάδες/νευρώνες (units/neurons) εισόδου (όσα και τα χαρακτηριστικά που δόθηκαν για ταξινόμηση) και μία μονάδα εξόδου (η μονάδα αυτή υποδεικνύει μία από τις δυο πιθανές κλάσεις που μπορεί να ανήκει ένα υποκείμενο, π.χ υγιής/ασθενής). Επιλέξαμε ένα κρυφό στρώμα (hidden layer) που αποτελείται από 1 έως 5 υπολογιστικούς/κρυμμένους νευρώνες παράλληλα με έναν όρο μεροληψίας (bias term). Η συνάρτηση ενεργοποίησης που χρησιμοποιήθηκε για όλους τους νευρώνες ήταν η λογιστική συνάρτηση μεταφοράς (logistic transfer function) (Ripley, 2007). Η διαδικασία εκπαίδευσης του μοντέλου πραγματοποιήθηκε μέσω μίας διαδικασίας που ονομάζεται οπισθοδιάδοση (backpropagation) (Hecht-Nielsen, 1992) σε ένα σχήμα δεκαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (10-fold cross validation). Τέλος, χρησιμοποιήθηκε μια παράμετρος αποσύνθεσης του βήματος μάθησης (decay of learning rate)  $\alpha$ , η οποία είναι μια παράμετρος κανονικοποίησης (regularization parameter). Αυτή η παράμετρος χρησιμοποιείται για να αποφευχθεί η υπερ-προσαρμογή (overfitting) και να βελτιωθεί η γενικευσιμότητα (generalization) του τελικού μοντέλου (Krogh and Hertz, 1992). Για την εφαρμογή του ANN χρησιμοποιήθηκε το πακέτο «nnet» (Ripley and Venables, 2011) που διανέμεται δωρεάν στο περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

### 1.5.4 Παράμετροι συντονισμού για κάθε μέθοδο ταξινόμησης

Οι παράμετροι των αλγορίθμων ταξινόμησης ρυθμίστηκαν μέσω αξιολόγησης καποιων τιμών των παραμέτρων σε αναζήτηση πλέγματος (grid search).

Για τον SVM:  $C = (0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000)$

$\gamma = (0.001, 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000)$ .

Για τον  $k$ -NN ταξινομητή:  $k = (1, 3, 5, 7, 9)$ .

Για τον ANN: αριθμός νευρώνων στο κρυφό επίπεδο (hidden layer)  $p = (1, 2, 3, 4, 5)$ ,

Επίπεδο αποσύνθεσης (decay level)  $\alpha = (0.0001, 0.001, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1)$ .



### 1.5.5 Απόδειξη του αλγορίθμου πολυδιάστατης κλιμακοποίησης (MDS)

Δοθέντος ενός πίνακα Ευκλείδειων αποστάσεων  $M$  σημείων, ας πούμε  $\mathbf{D}_X \in \mathbf{R}^{M \times M}$ , με στοιχεία  $d_{ij}$  όπου  $i, j = 1, \dots, M$ , ο στόχος της μεθόδου MDS είναι ο μετασχηματισμός των  $M$  σημείων σε ένα σύνολο  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$  σε έναν χαμηλότερης διάστασης χώρο  $p < M$ . Ο μετασχηματισμός αυτός γίνεται έτσι ώστε τα σημεία  $\mathbf{Y}$  να έχουν έναν Ευκλείδειο πίνακα απόστασης  $\mathbf{D}_Y \in \mathbf{R}^{M \times M}$  που θα είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στον αρχικό πίνακα απόστασης  $\mathbf{D}_X \in \mathbf{R}^{M \times M}$ .

Θα αναπτύξουμε λοιπόν παρακάτω μία απόδειξη του κλασικού αλγόριθμου πολυδιάστατης κλιμακοποίησης (με Ευκλείδειες αποστάσεις) βήμα-βήμα:

Ας υποθέσουμε ότι για ένα σύνολο δεδομένων  $\mathbf{X} \in \mathbf{R}^{N \times M}$  δεν γνωρίζουμε τον  $\mathbf{X}$  αλλά ούτε και τη διάσταση των  $\mathbf{x}_i$ . Ωστόσο γνωρίζουμε τον Ευκλείδειο πίνακα απόστασης μεταξύ των σημείων (pairwise distances)  $\mathbf{D}_X \in \mathbf{R}^{M \times M}$ . Επομένως κάθε στοιχείο του Ευκλείδειου πίνακα μπορεί να εκφραστεί ως:

$$d_{ij}^2 = (\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j)(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j)^T = \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_i - 2\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j + \mathbf{x}_j^T \mathbf{x}_j. \quad (1.35)$$

Ορίζουμε τον πίνακα εσωτερικού γινομένου:

$$\mathbf{K} = \mathbf{X}^T \mathbf{X}, \quad (1.36)$$

ακόμη, ορίζουμε ένα διάνυσμα  $\mathbf{k} = K_{ii}$ ,  $i = 1, 2, \dots, M$  με στοιχεία της διαγώνιου του  $\mathbf{K}$  και  $\mathbf{1} = [1, 1, \dots, 1]^T \in \mathbf{R}^M$ . Επομένως η σχέση (1.35) γράφεται:

$$\mathbf{D}_X = (d_{ij}^2) = \mathbf{k} \mathbf{1}^T - 2\mathbf{K} + \mathbf{1} \mathbf{k}^T. \quad (1.37)$$

Στη συνέχεια θα ορίσουμε την πράξη κεντροποίησης πινάκων μέσω ενός πίνακα  $\mathbf{H} \in \mathbf{R}^{M \times M}$ . Ο πολλαπλασιασμός από αριστερά με τον πίνακα  $\mathbf{H}$  αφαιρεί το μέσο όρο από κάθε στήλη και ο πολλαπλασιασμός από δεξιά αφαιρεί το μέσο όρο από κάθε γραμμή. Ο πίνακας  $\mathbf{H}$  έχει τη μορφή:

$$\mathbf{H} = \mathbf{I}_M - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \quad (1.38)$$

Πολλαπλασιάζοντας τον αρχικό πίνακα  $\mathbf{X}$  με τον πίνακα  $\mathbf{H}$  (από αριστερά) έχω:

$$\mathbf{X}' = \mathbf{H}\mathbf{X} = \mathbf{X} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \mathbf{X}. \quad (1.39)$$

Ο πίνακας  $\mathbf{X}'$  είναι ο αρχικός πίνακας έχοντας αφαιρέσει τους μέσους όρους από κάθε στήλη. Η σχέση 1.36 γίνεται:

$$\begin{aligned} \mathbf{K}' = \mathbf{X}'^T \mathbf{X}' &= \left( \mathbf{X} - \frac{1}{M} \mathbf{X} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right)^T \left( \mathbf{X} - \frac{1}{M} \mathbf{X} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) = \\ &= \mathbf{K} - \frac{1}{M} \mathbf{K} \mathbf{1} \mathbf{1}^T - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \mathbf{K} + \frac{1}{M^2} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \mathbf{K} \mathbf{1} \mathbf{1}^T. \end{aligned} \quad (1.40)$$

Αν θέσουμε  $\mathbf{B} = -\frac{1}{2} \mathbf{H} \mathbf{D}_x \mathbf{H}^T$  τότε ο πίνακας ισούται με:

$$\mathbf{B} = -\frac{1}{2} \mathbf{H} (\mathbf{k} \mathbf{1}^T + \mathbf{1} \mathbf{k}^T - 2\mathbf{K}) \mathbf{H}^T, \quad (1.41)$$

αφού,

$$\mathbf{k} \mathbf{1}^T \mathbf{H}^T = \mathbf{k} \mathbf{1}^T \left( \mathbf{I} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) = \mathbf{k} \mathbf{1}^T - \mathbf{k} \left( \frac{\mathbf{1}^T \mathbf{1}}{M} \right) \mathbf{1} = 0,$$

έχουμε ότι,

$$\mathbf{H} \mathbf{k} \mathbf{1} \mathbf{H}^T = \mathbf{H} \mathbf{1} \mathbf{k}^T \mathbf{H}^T = 0.$$

Επομένως,

$$\begin{aligned} \mathbf{B} = \mathbf{H} \mathbf{K} \mathbf{H}^T &= \left( \mathbf{I} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) \mathbf{K} \left( \mathbf{I} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) = \\ &= \mathbf{K} - \frac{1}{M} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \mathbf{K} - \frac{1}{M} \mathbf{K} \mathbf{1} \mathbf{1}^T + \frac{1}{M^2} \mathbf{1} (\mathbf{1}^T \mathbf{K} \mathbf{1}) \mathbf{1}^T = \mathbf{K}', \end{aligned} \quad (1.42)$$

όπου από την σχέση 1.40 έχω:

$$\mathbf{B}_x = -\frac{1}{2} \mathbf{H} \mathbf{D}_x \mathbf{H}^T = \mathbf{X}'^T \mathbf{X}' \quad (1.43)$$

Ο πίνακας  $\mathbf{X}'$  είναι ο αρχικός πίνακας που του έχουμε αφαιρέσει το μέσο όρο κατά στήλη (είναι καλό να σημειωθεί ότι αφού οι αποστάσεις είναι Ευκλείδειες μεταξύ των σημείων, αυτό δεν επηρεάζει την απόσταση «σαν μέτρο» μεταξύ τους).

Ας θυμηθούμε ότι ο στόχος της μεθόδου είναι να βρούμε ένα σύνολο  $M$  σημείων  $\mathbf{Y}$  σε  $p$  διαστάσεις έτσι ώστε ο αντίστοιχος πίνακας απόστασης  $\mathbf{D}_Y \in \mathbf{R}^{M \times M}$  να είναι μία καλή εκτίμηση του αρχικού πίνακα  $\mathbf{D}_X \in \mathbf{R}^{M \times M}$ . Το πρόβλημα μπορεί να περιγραφεί και ως:

$$\mathbf{D}_Y = \underset{\text{rank}(\mathbf{D}_Y \leq p)}{\text{argmin}} \|\mathbf{D}_X - \mathbf{D}_Y\|^2 \quad (1.44)$$

Μετά από την διπλή κεντροποίηση των πινάκων  $\mathbf{X}$  και  $\mathbf{Y}$  η σχέση 1.44 γίνεται:

$$\mathbf{B}_Y = \underset{\text{rank}(\mathbf{B}_Y \leq p)}{\text{argmin}} \|\mathbf{B}_X - \mathbf{B}_Y\|^2 = \|\mathbf{X}'^T \mathbf{X}' - \mathbf{Y}'^T \mathbf{Y}'\|^2 \quad (1.45)$$

Το παραπάνω πρόβλημα είναι ένα γνωστό πρόβλημα βελτιστοποίησης που λύνεται με αποσύνθεση του πίνακα  $\mathbf{B}_X$  σε ιδιάζουσες τιμές (Singular Value Decomposition). Με αυτόν τον τρόπο γνωρίζουμε ότι η ενσωμάτωση (embedding) είναι και αυτή κεντροποιημένη.

Επομένως,

$$\mathbf{B}_X \approx \mathbf{U} \mathbf{D} \mathbf{U}^T = \left( \left( \mathbf{U} \mathbf{D}_e^{\frac{1}{2}} \right) \left( \mathbf{D}_e^{\frac{1}{2}} \mathbf{U}^T \right) \right) = \mathbf{Y}'^T \mathbf{Y}', \quad (1.46)$$

όπου  $\mathbf{U}$  είναι ένας πίνακας διάστασης  $M \times p$ , ο  $\mathbf{D}_e$  είναι ένας διαγώνιος πίνακας με τις  $p$  μεγαλύτερες ιδιοτιμές πίνακα  $\mathbf{B}_X$  και ο  $\mathbf{Y}' = \mathbf{D}_e^{\frac{1}{2}} \mathbf{U}^T$  είναι ένας πίνακας διαστάσεων  $p \times M$  που δίνει την ενσωμάτωση των σημείων σε  $p < M$  διαστάσεις. Οι στήλες του πίνακα  $\mathbf{Y}'$  έχουν μηδενική μέση τιμή. Η ενσωμάτωση αυτή με διάσταση  $p$  διατηρεί με βέλτιστο τρόπο τις Ευκλείδειες αποστάσεις μεταξύ των σημείων στην αρχική μορφή  $\mathbf{D}_X$ .

Παρατηρήσεις:

- Η μέθοδος της πολυδιάστατης κλιμάκωσης λειτουργεί βάση της θεωρίας όταν ο πίνακας των αποστάσεων είναι Ευκλείδειος. Αν ο αρχικός πίνακας δεν είναι Ευκλείδειος τότε ο πίνακας  $\mathbf{Y}$  δεν μπορεί να αναπαράγει ακριβώς τον πίνακα  $\mathbf{X}$ .

## 2<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

### Η σχέση της Ολοκληρωμένης Ψυχολογικής Θεραπείας (IPT) με rsfMRI ασθενών με σχιζοφρένεια

Το έλλειμα στη λειτουργική συνδεσιμότητα (functional dysconnectivity) του εγκεφάλου, όπως εντοπίζεται σε δεδομένα rsfMRI, έχει συνδεθεί με γνωστικά ελλείματα στη σχιζοφρένεια. Στο κεφάλαιο αυτό, κατασκευάζουμε ενσωματωμένα FCN για τη μοντελοποίηση της πλαστικότητας των εγκεφαλικών συνδέσεων. Σκοπός είναι η ανίχνευση επιδράσεων στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου ασθενών με σχιζοφρένεια που υποβλήθηκαν στην Ολοκληρωμένη Ψυχολογική Θεραπεία (IPT). Η IPT αποτελεί ένα πρόγραμμα θεραπευτικής παρέμβασης βασισμένο στη γνωστική και τη συμπεριφοριστική προσέγγιση. Στην παρούσα μελέτη, συμμετείχαν 31 ασθενείς με σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς χωρίστηκαν αρχικά σε δύο ομάδες, η μία ομάδα υποβλήθηκε στην IPT ενώ η άλλη σε μία μη εξειδικευμένη ισοδύναμη έντασης ψυχολογική θεραπεία ελέγχου σε μία μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (non randomized clinical trial). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν βελτίωση των εκτελεστικών και κοινωνικών λειτουργιών, της ψυχοπαθολογίας και του συνολικού επιπέδου λειτουργικότητας μόνο για την ομάδα θεραπείας IPT. Ακόμη, για κάποιους δείκτες, η βελτίωση παρέμεινε ανιχνεύσιμη κατά την παρακολούθηση των ασθενών ένα έτος μετά το πέρας του θεραπευτικού προγράμματος. Για την κατασκευή λειτουργικών δικτύων συνδεσιμότητας από δεδομένα rsfMRI, χρησιμοποιήθηκαν η ICA και η ISOMAP, ένας μη γραμμικός αλγόριθμος εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Λειτουργική δυσλειτουργία σε καθολικό (global) και τοπικό επίπεδο εντοπίστηκε στους ασθενείς μέσω σύγκρισης με μια ομάδα ελέγχου 17 υγιών. Συγκεκριμένα, οι διαφορές εντοπίστηκαν στο δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (DMN) και στο μετωπιαίο βρεγματικό δίκτυο (FPN), όπου η λειτουργική συνδεσιμότητα αντιστράφηκε προς την κατεύθυνση των υγιών μόνο για την ομάδα που έλαβε το θεραπευτικό πρόγραμμα IPT. Αυτά τα αποτελέσματα αποκατάστασης διατηρήθηκαν κατά την παρακολούθηση ενός έτους μετά το πέρας της θεραπείας για το DMN, αλλά όχι και για το FPN. Η μελέτη αυτή παρουσιάζει ενδείξεις που προτείνουν τη χρήση rsfMRI ως βιοδείκτη (biomarker) για την εποπτεία και παρακολούθηση παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης για τη σχιζοφρένεια.

## 2.1 Εισαγωγή

Τα ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες έχουν αναγνωριστεί ως μία από τις πέντε διαστάσεις συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τη σχιζοφρένεια (Keefe and Fenton, 2007) και τις συναισθηματικές ψυχώσεις (Bora et al., 2010; Keefe, 2008), με τα άλλα τέσσερα να είναι οι παραληρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις, η αποδιοργάνωση και τα αρνητικά συμπτώματα. Οι τυπικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για ψυχωσικές διαταραχές, όπως τα αντιψυχωσικά πρώτης και δεύτερης γενιάς, τα αντικαταθλιπτικά και τα φάρμακα σταθεροποίησης της διάθεσης, δεν έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων (Insel, 2010; Lieberman et al., 2005; Van Os et al., 2010). Η ανάγκη για αποτελεσματική θεραπεία των γνωστικών ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια και άλλες ψυχωσικές διαταραχές οδήγησε στην ανάπτυξη συγκεκριμένων ψυχολογικών παρεμβάσεων, όπως η θεραπεία γνωσιακής αποκατάστασης (Pfammatter et al., 2006; Wykes et al., 2011). Μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί διαφορετικά θεραπευτικά προγράμματα γνωσιακής αποκατάστασης, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας ασθενών με σχιζοφρένεια (Insel, 2010; Katsumi et al., 2019; Linke et al., 2019). Μέτα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι παρεμβάσεις που συνδυάζουν τη γνωσιακή αποκατάσταση με την κοινωνική επανένταξη, έναντι θεραπευτικών προσεγγίσεων που εστιάζουν μόνο σε γνωστικά ελλείμματα, κοινωνικές δεξιότητες ή επαγγελματική αποκατάσταση, έχουν ευεργετική επίδραση στη λειτουργική έκβαση των ψυχωσικών διαταραχών (Roder et al., 2011). Σε αυτό το πλαίσιο, η Ολοκληρωμένη Ψυχολογική Θεραπεία (Integrated Psychological Therapy, IPT), ένα πρόγραμμα παρέμβασης προσανατολισμένο στη γνωσιακή αποκατάσταση που ενσωματώνει τη γνωστική εκπαίδευση με την ανάπτυξη κοινωνικών δεξιοτήτων και επίλυσης διαπροσωπικών προβλημάτων, βρέθηκε να υπερέχει τόσο έναντι θεραπειών εικονικού φαρμάκου (placebo) όσο και της τυπικής αγωγής για τη βελτίωση της ψυχοκοινωνικής και γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Mueller et al., 2013; Roder et al., 2011, 2006).

Όσον αφορά τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, μια εξέχουσα υπόθεση για την προέλευση γνωστικών ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια, είναι αυτή του ελλείμματος στην ανατομική και λειτουργική συνδεσιμότητα (dysconnectivity) του εγκεφάλου σε πολλαπλές κλίμακες του χώρου και του χρόνου, που κυμαίνονται από τη νευροχημική έως την αναδυόμενη λειτουργική συνδεσιμότητα. Η υπόθεση υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να εκληφθεί ως διαταραχή των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων (connectome) του εγκεφάλου (Friston, 1998; Friston and Frith, 1995; Griffa et al., 2015; Lynall et al., 2010; Rubinov et al., 2009; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Η rsfMRI έχει αποδειχθεί μια ισχυρή τεχνική για τη λειτουργική διερεύνηση των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων του εγκεφάλου (Biswal, 2012; Dong et al., 2018; Lee and Frangou, 2017; Smith et al., 2013). Αυτή η τεχνική επέτρεψε τον προσδιορισμό συνεπών και αναπαραγωγίμων μεταξύ των υποκειμένων λειτουργικών δικτύων RSN, που συνδέουν περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου με γνωστές λειτουργικές ιδιότητες (Damoiseaux

et al., 2006; Moussa et al., 2012; Smith et al., 2009). Επιπλέον, η rsfMRI επέτρεψε τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε διάφορες νόσους του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας (Argyelan et al., 2014; Arribas et al., 2010; Liu et al., 2014; Lynall et al., 2010; Mamah et al., 2013; Matsubara et al., 2017; Wang et al., 2015; Woodward et al., 2011). Σε αυτές τις μελέτες, ανάμεσα σε άλλες ανωμαλίες στη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, εντοπίζεται υπερσυνδεσιμότητα (hyperconnectivity) του DMN, η οποία φαίνεται να παίζει ένα κεντρικό ρόλο στη σχιζοφρένεια (Wang et al., 2015; Woodward et al., 2011). Σε πρόσφατη μέτα-ανάλυση rsfMRI από 52 μελέτες που βασίστηκαν σε σήματα από περιοχές voxel (seed-voxel based studies) (2115 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 2297 υγείς), βρέθηκε ότι η σχιζοφρένεια συνδέεται με έλλειμμα στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου (με μοτίβα υποσυνδεσιμότητας και υπερσυνδεσιμότητας), τόσο εντός των RSN, όσο και μεταξύ τους (Dong et al., 2018).

Δεδομένου ότι τα ελλείμματα στη σχιζοφρένεια σχετίζονται με διαταραχή στη λειτουργική συνδεσιμότητα, οι αλλαγές των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων του εγκεφάλου που προκύπτουν από αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις πρέπει επίσης να είναι ανιχνεύσιμες. Με τη σειρά τους, αυτές οι επιδράσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών θεραπειών. Μέχρι τώρα, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση των θεραπειών γνωστικής αποκατάστασης στην αναδιοργάνωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια. Μία πρώτη μελέτη χρησιμοποίησε ένα έργο δρώσας μνήμης (working memory task), συλλέγοντας παράλληλα δεδομένα fMRI για να προσδιορίσει την επίδραση ενός προγράμματος γνωσιακής αποκατάστασης στη δραστηριότητα του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του εγκεφάλου στις μετωπιαίες περιοχές της ομάδας θεραπείας σε σύγκριση με μια ομάδα θεραπείας ελέγχου (control group) (Wykes et al., 2002). Μια άλλη μελέτη, βασισμένη σε δεδομένα δομικής (structural) και λειτουργικής (functional) νευροαπεικόνισης, χρησιμοποίησε κι αυτή ένα έργο δρώσας μνήμης για να εξετάσει την επίδραση της θεραπείας γνωσιακής αποκατάστασης στη δραστηριότητα του εγκεφάλου (Penadés et al., 2013). Οι ερευνητές έδειξαν ότι η θεραπεία γνωσιακής αποκατάστασης είχε ως αποτέλεσμα την προστασία από την απώλεια φαιάς ουσίας (gray matter) και την αύξηση της διημισφαιρικής (interhemispheric) μεταφοράς πληροφοριών μεταξύ των προμετωπιαίων φλοιών και του μεσολόβιου (Corpus Callosum). Οι παραπάνω μελέτες δεν χρησιμοποίησαν το πρωτόκολλο σχεδιασμού rsfMRI. Ειδικότερα, σε μελέτη που βασίστηκε σε rsfMRI, παρατηρήθηκε ενίσχυση της συνδεσιμότητας μεταξύ μετωπικών και κροταφικών περιοχών του εγκεφάλου που προήλθε από εφαρμογή θεραπείας γνωσιακής ενίσχυσης σε πρώιμο στάδιο σχιζοφρένειας (Eack et al., 2016). Τέλος, μια πιο πρόσφατη εργασία διερεύνησε την επίδραση μιας γνωστικής θεραπείας αποκατάστασης παρεχόμενης μέσω Η/Υ, 8 εβδομάδων στη λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (Fan et al., 2017). Σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία ελέγχου, οι ασθενείς που ακολούθησαν τη θεραπεία αποκατάστασης εμφάνισαν αυξημένο επίπεδο δραστηριότητας σε κατάσταση ηρεμίας

(μετρώντας το πλάτος των ταλαντώσεων χαμηλής συχνότητας) στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό (medial prefrontal cortex) και τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (cingulate cortex).

Στο κεφάλαιο αυτό, κατασκευάσαμε ενσωματωμένα FCN με τη μέθοδο μη γραμμικής εκμάθησης πολλαπλοτήτων (manifold learning) ISOMAP για τη μοντελοποίηση της πλαστικότητας των εγκεφαλικών συνδέσεων. Σκοπός ήταν η ανίχνευση διαφορών στα εγκεφαλικά δίκτυα ασθενών με σχιζοφρένεια που υποβλήθηκαν στην ψυχολογική θεραπεία IPT. Με βάση κλινικά δεδομένα rsfMRI, αρχικά, η πιθανοτική χωρικά ανεξάρτητη ανάλυση συνιστωσών (Probabilistic Spatial Independent Component Analysis) χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό διακυμάνσεων σχετιζόμενων με κατάσταση ηρεμίας για την αξιολόγηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου (Beckmann, 2012; Beckmann et al., 2005; Beckmann and Smith, 2004; Jafri et al., 2008; Rosazza et al., 2012; Van De Ven et al., 2004).

Τα FCN κατασκευάστηκαν στη συνέχεια (α) συσχετίζοντας τις χρονοσειρές που αντιστοιχούν στις χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες (Jafri et al., 2008; Rosazza et al., 2012) και, (β) χρησιμοποιώντας την ISOMAP έναν μη-γραμμικό αλγόριθμο εκμάθησης πολλαπλοτήτων (Anderson and Cohen, 2013; Gallos et al., 2020; I. K. Gallos et al., 2021; Haak et al., 2018; Tenenbaum et al., 2000).

Το πρόγραμμα IPT και ένα παρόμοιας έντασης (μη εξειδικευμένο) πρόγραμμα ομαδικής ψυχοθεραπείας (στο εξής non IPT) προσφέρθηκαν σε δύο ομάδες ασθενών με σχιζοφρένεια για περίοδο έξι μηνών. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν εμφανή αρνητικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείμματα που επηρέαζαν την καθημερινή τους ζωή. Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση των θεραπειών πραγματοποιήθηκε λεπτομερής νευροψυχολογική και ψυχοπαθολογική αξιολόγηση των ομάδων ασθενών πριν (T0) και μετά τις θεραπείες (T1). Οι ίδιες αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν ξανά, ένα χρόνο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (T2), μόνο για την ομάδα που έλαβε την IPT. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε ανατομική μαγνητική τομογραφία και rsfMRI σε χρόνο T0, T1 και, στους ασθενείς που έλαβαν την IPT, σε χρόνο T2. Μία ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων σαρώθηκε επίσης στο χρόνο T0 χρησιμοποιώντας τα ίδια πρωτόκολλα μαγνητικής τομογραφίας.

Οι επιστημονικές υποθέσεις που εξετάστηκαν είναι οι παρακάτω: α) οι ασθενείς με σχιζοφρένεια θα έπρεπε να παρουσιάζουν καθολικές (global) αλλά και τοπικές (local) διαφορές στα FCN σε σύγκριση με την ομάδα υγιών στο T0, β) τα FCN για τις δύο ομάδες ασθενών (IPT και non IPT) στο T0 θα έπρεπε να είναι παρόμοια (δεν θα έπρεπε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων), γ) θα έπρεπε να υπάρχει βελτίωση των γνωστικών και κοινωνικών λειτουργιών στο T1 σε σύγκριση με το T0 (τουλάχιστον) για την ομάδα IPT, δ) τα FCN στο T1 θα έπρεπε να αλλάζουν με κατεύθυνση εκείνη των FCN των υγιών στο T0, τουλάχιστον, για την ομάδα ασθενών IPT και ε) οι αλλαγές στα FCN που θα παρατηρούνταν μετά

τη θεραπεία IPT θα παρέμεναν τη χρονική στιγμή T2, παράλληλα με τη μακροχρόνια βελτίωση των γνωστικών και κοινωνικών δεξιοτήτων για τους ίδιους ασθενείς.

## 2.2 Μεθοδολογία

### 2.2.1 Συμμετέχοντες

Για τη διεξαγωγή της έρευνας συγκεντρώθηκαν τριάντα ένας (31) ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια σχιζοφρένειας (σύμφωνα με την πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειρίδιου Ψυχικών Διαταραχών, DSM IV) και δεκαεφτά (17) υγιείς. Οι ασθενείς συλλέχθηκαν από το Νοσοκομείο Ημέρας του Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας (U.M.H.R.I.) και την Ψυχιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Στη συνέντευξη εισαγωγής, όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν λεπτομερείς εξηγήσεις για όλες τις διαδικασίες που αφορούσαν τις αξιολογήσεις στις οποίες θα υποβάλλονταν για τους σκοπούς του συγκεκριμένου πρωτόκολλου έρευνας. Ακόμη, οι ασθενείς έλαβαν λεπτομερείς εξηγήσεις σχετικά με τα θεραπευτικά προγράμματα που περιλαμβάνονταν στο πρωτόκολλο. Μετά την ολοκλήρωση της συνέντευξης οι συμμετέχοντες υπέγραψαν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και ήταν σύμφωνο με τα πρότυπα για την ηθική διεξαγωγή της έρευνας. Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών αποφασίστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται από τους συντάκτες του προγράμματος IPT (Roder et al., 2007). Όλοι οι ασθενείς διαγνώστηκαν με σχιζοφρένεια (σύμφωνα με το DSM-IV) μέσα από τη Διαγνωστική Συνέντευξη για Ψυχώσεις (DIP) (Castle et al., 2006), η οποία πραγματοποιήθηκε κατά τη συνέντευξη εισαγωγής/κατάταξης από εκπαιδευμένους ψυχιάτρους. Οι ασθενείς είχαν ηλικιακό εύρος 18 έως 50 ετών και βρίσκονταν σε σταθερό καθεστώς φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη. Η παρουσία εξέχουσας αρνητικής συμπτωματολογίας ή/και γνωστικών διαταραχών ή/και ελλειμμάτων στις κοινωνικές δεξιότητες καθορίστηκε κλινικά από τους θεράποντες ιατρούς και επιβεβαιώθηκε επίσης με κλινική συνέντευξη από εκπαιδευμένους ψυχιάτρους της ερευνητικής ομάδας. Οι ασθενείς που είχαν άλλες υποκείμενες ψυχιατρικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικών διαταραχών, εξάρτησης από ουσίες, διαταραχές συμπεριφοράς ή προσωπικότητας), εμφανή θετικά συμπτώματα κατά την εισαγωγή τους (αξιολογήθηκε κλινικά), ιστορικό νευρολογικών διαταραχών ή τραυματική εγκεφαλική βλάβη και IQ κάτω από 80 (μετρήθηκε στην αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση (βλ. παρακάτω)) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από την ομάδα των υγιών αποκλείστηκαν όσοι έπαιρναν επί του παρόντος κάποια συνταγογραφημένη φαρμακευτική αγωγή ή είχαν θετικό ιστορικό ψυχιατρικής ή νευρολογικής διαταραχής. Όλοι οι υγιείς συγκεντρώθηκαν με ανοιχτό κάλεσμα από το προσωπικό του Πανεπιστημιακού Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Ακόμη, έγινε προσπάθεια να εξομοιωθούν οι υγιείς με τους ασθενείς



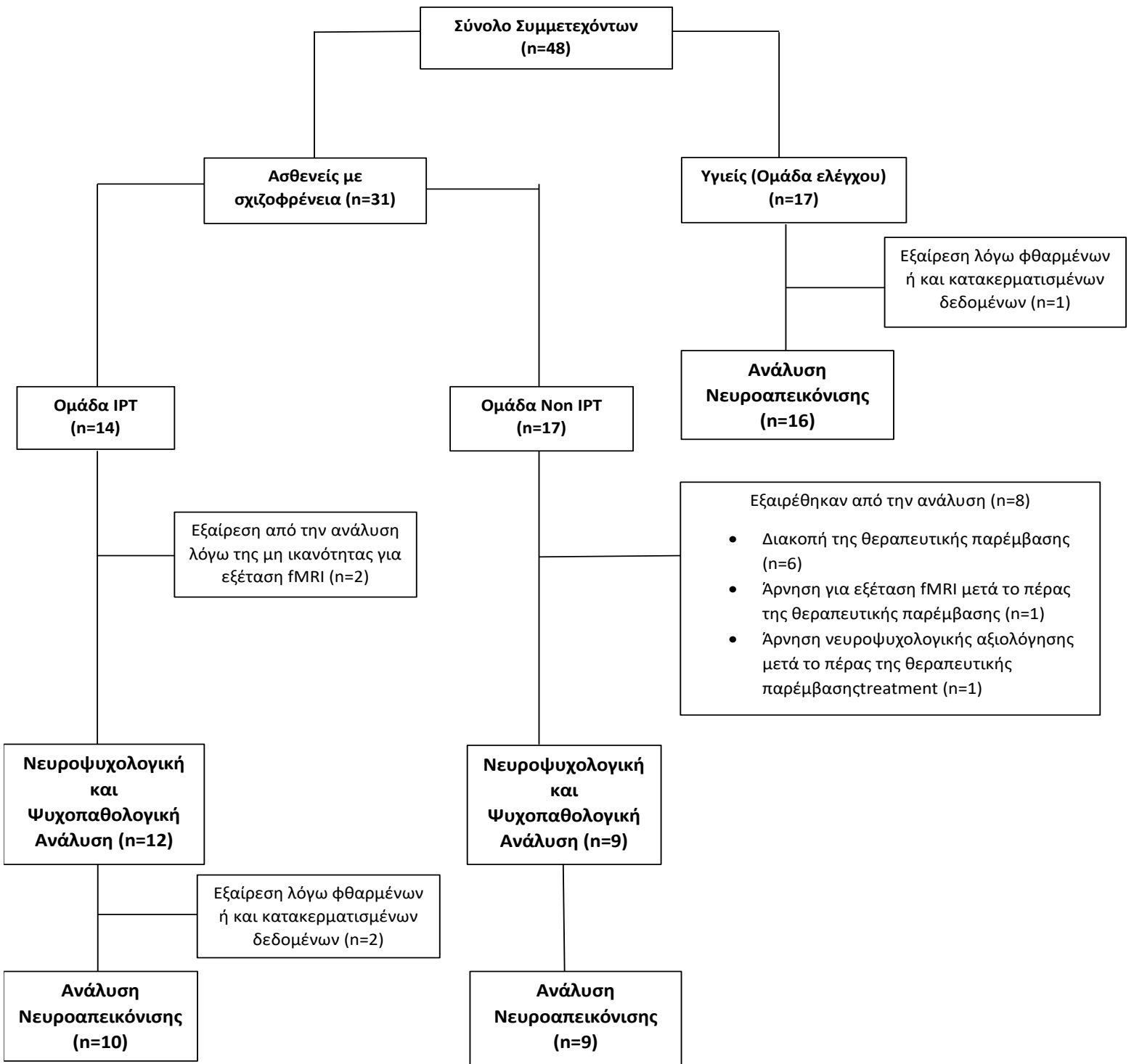
**Πίνακας 2.1:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	<b>IPT</b> (n=12)	<b>non-IPT</b> (n=9)	<b>Test</b> <b>Statistic</b> (df)	<b>P value</b>	<b>SZ</b> (n=21)	<b>HC</b> (n=17)	<b>Test</b> <b>Statistic</b> (df)	<b>P value</b>
<b>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</b>								
Age	32.4 (6,1)	31.9 (6,8)	t <sub>(20)</sub> =0.19	0.85	32.2 (6.3)	31.1 (6.9)	t <sub>(20)</sub> =0.53	0.60
Gender (men)	9 (75)	9 (100)	X <sup>2</sup> (1)=0.12	0.73	18 (81.8)	13 (76.5)	X <sup>2</sup> <sub>(1)</sub> =0.0 0	0.99
<b>Κλινικά Χαρακτηριστικά και δείκτης ευφύιας IQ</b>								
Illness duration	9.9 (5.9)	10.4 (5.7)	t <sub>(20)</sub> =- 0.12	0.85				
N of hospital.	1.2 (1.4)	2 (2.6)	U <sub>(12, 10)</sub> =56.0	0.82				
PANSS Total	84,9 (25.8)	67.3(22.7)	t <sub>(20)</sub> =1.68	0.11				
GAF	55.5 (10.1)	60.4 (20.5)	U (12,10)=57. 5	0.87				
WAIS IQ	95 (8.2)	95 (11.4)	t <sub>(20)</sub> =0.00	1				
<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>								
Chlor. Equiv.	587.7	504.3	t <sub>(20)</sub> =0.78	0.51				
Antidepress. (%)	6 (50)	3 (33)						
Mood Stabil.(%)	3(25)	1(11)						

**Σημείωση:** IPT και non-IPT είναι οι δύο ομάδες ασθενών. SZ: είναι το συνολικό δείγμα των ασθενών (IPT και non-IPT), HC: είναι η ομάδα των υγιών. Age: Ηλικία σε χρόνια, Mean, μέσος όρος (Τυπική απόκλιση, SD). Gender: Φύλο, αριθμός των ανδρών (%). Illness duration: διάρκεια νόσησης σε χρόνια (SD). N of hospital.: αριθμός νοσηλείας mean (SD). PANSS Total: ολική μέτρηση κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου mean (SD). GAF: μέση βαθμολογία γενικού δείκτη συμπτωματολογίας, mean (SD). WAIS IQ: δείκτης ευφύιας Wechsler ενηλίκων mean (SD). Chlor. Equiv: αγωγή με αντιψυχωσικά (αντιστοιχία με Χλωροπρομαζίνη σε mg), mean (SD). Antidepress.: αριθμός ασθενών που λαμβάνει αντικαταθλιπτικά (%). Mood stabil.: Αριθμός ασθενών που λαμβάνει σταθεροποιητές διάθεσης (%).

ως προς την ηλικία και το φύλο. Το αρχικό δείγμα ασθενών χωρίστηκε σε δύο ομάδες μελέτης, συγκεκριμένα την ομάδα IPT, που περιλάμβανε 14 ασθενείς, και την ομάδα non IPT, που περιλάμβανε 17 ασθενείς. Η κατάταξη των ασθενών στις ομάδες IPT και non IPT πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το χρονικό σημείο εισόδου (time point of entry) στο ερευνητικό πρόγραμμα. Έξι ασθενείς εγκατέλειψαν την ομάδα non IPT πριν ολοκληρώσουν το πρόγραμμα θεραπείας, ενώ άλλοι δύο δεν συμπεριλήφθηκαν στις στατιστικές αναλύσεις. Ο ένας από αυτούς αρνήθηκε να υποβληθεί σε fMRI και ο άλλος αρνήθηκε να συμμετάσχει στη νευροψυχολογική αξιολόγηση μετά τη θεραπεία. Όσον αφορά τις ομάδες IPT, δύο ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση λόγω της αδυναμίας τους να υποβληθούν σε εξέταση fMRI. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε νευροψυχολογικούς ή ψυχοπαθολογικούς δείκτες μεταξύ της ομάδας ασθενών που συμπεριλήφθηκαν και εκείνων που δεν συμπεριλήφθηκαν (στη μετέπειτα ανάλυση) κατά τη χρονική στιγμή T0 (Mann-Whitney U test, όλα τα p > 0.05).

### Συγκεντρωτικό Διάγραμμα



Όλες οι νευροψυχολογικές και ψυχοπαθολογικές αναλύσεις που παρουσιάζονται σε αυτήν την εργασία αναφέρονται σε είκοσι έναν (21) ασθενείς με σχιζοφρένεια που

ολοκλήρωσαν τις προαναφερθείσες παρεμβάσεις και είχαν επίσης δεδομένα για όλους τους τύπους αξιολόγησης: νευροαπεικόνιση, νευροψυχολογική και κλινική (βλ. Συγκεντρωτικό διάγραμμα) αξιολόγηση. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων και τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.1, οι ασθενείς και οι υγιείς συμμετέχοντες αντιστοιχίστηκαν ως προς την ηλικία και το φύλο, ενώ οι ασθενείς και των δύο ομάδων (IPT/non IPT) δεν διέφεραν σε οποιαδήποτε δημογραφική ή/και κλινική μεταβλητή.

## 2.2.2 Προγράμματα Θεραπείας

### Θεραπεία IPT

Η IPT είναι μια θεραπευτική παρέμβαση προσανατολισμένη στη γνωστική συμπεριφορά και είναι ειδικά σχεδιασμένη για άτομα με σχιζοφρένεια τα οποία παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα και αρνητική συμπτωματολογία. Η κύρια διαφορά της σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη σχιζοφρένεια είναι ότι συνδυάζει τη γνωστική αποκατάσταση με επίλυση προβλημάτων και εκπαίδευση σε κοινωνικές δεξιότητες. Η λογική του προγράμματος IPT βασίζεται σε ερευνητικά στοιχεία που υποδηλώνουν ισχυρή σύνδεση μεταξύ βασικών νευρο-γνωστικών ελλειμμάτων και κοινωνικής γνώσης (social cognition), με την τελευταία να αποτελεί μια ισχυρή μεταβλητή διαμεσολάβησης μεταξύ γνωστικού και λειτουργικού αποτελέσματος (functional outcome) (Schmidt et al., 2011). Ως εκ τούτου, κάθε παρέμβαση που στοχεύει στη βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων και της λειτουργικής έκβασης είναι πιο πιθανό να είναι αποτελεσματική εάν στοχεύει τόσο στους τομείς των βασικών νευρο-γνωστικών ελλειμμάτων όσο και στις κοινωνικές δεξιότητες (Müller and Roder, 2010).

Ο βασικός κορμός του προγράμματος συγκροτήθηκε από πέντε υποπρογράμματα, που παρέχονταν σε πλαίσιο ομάδας και καθοδηγήθηκαν από δύο εκπαιδευμένους (στην IPT) θεραπευτές. Συγκεκριμένα, οι πέντε τομείς πάνω στους οποίους στηρίχθηκε η θεραπευτική παρέμβαση ήταν: η γνωστική διαφοροποίηση, η λεκτική επικοινωνία, η κοινωνική αντίληψη, η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων και η επίλυση διαπροσωπικών προβλημάτων. Η συνολική διάρκεια του προγράμματος ήταν περίπου 8 μήνες, εντός των οποίων πραγματοποιήθηκαν κατά μέσο όρο 55 συνεδρίες που υλοποιήθηκαν σε εβδομαδιαία βάση και είχαν (περίπου δύο φορές την εβδομάδα) διάρκεια μίας ώρας (κατά μέσο όρο) η κάθε μία. Ένα παράδειγμα άσκησης προγράμματος γνωστικής διαφοροποίησης είναι η άσκηση εννοιολογικής ιεραρχίας (Conceptual Hierarchy), κατά την οποία οι θεραπευτές δείχνουν στους συμμετέχοντες μια λέξη ή φράση και τους ζητούν να αναφέρουν σχετικές λέξεις. Όλες οι λέξεις που αναφέρονται ομαδοποιούνται σε υπερώνυμα ή υποώνυμα. Όσον αφορά το πρόγραμμα λεκτικής επικοινωνίας, μία από τις ασκήσεις που χρησιμοποιούνται εκεί είναι η άσκηση παραφράσεως. Σε ένα μέλος της ομάδας δίνεται μια κάρτα με μια λέξη και του ζητείται να δημιουργήσει μια

πρόταση με αυτήν. Στη συνέχεια τα άλλα μέλη της ομάδας καλούνται να αναπαράγουν την αρχική πρόταση με τις δικές τους λέξεις, διατηρώντας το αρχικό της νόημα.

### **Θεραπεία Non IPT**

Η ομάδα non IPT έλαβε μη ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτές επικεντρώθηκαν κυρίως σε κοινωνικές συζητήσεις, συζητήσεις σχετικά με τις τρέχουσες ειδήσεις και σε ορισμένες ασκήσεις εργοθεραπείας. Όπως και η ομάδα IPT, η ομάδα non IPT καθοδηγήθηκε από δύο θεραπευτές. Η συνολική διάρκεια του προγράμματος non IPT, η συχνότητα και η διάρκεια της κάθε συνεδρίας αντιστοιχίστηκαν με το πρόγραμμα IPT. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης όλοι οι συμμετέχοντες δεν υποβλήθηκαν σε άλλη ψυχολογική θεραπεία.

### **2.2.3 Σχεδιασμός της έρευνας**

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν σε τρία διαφορετικά σημεία στο χρόνο: T0: πριν από τη συμμετοχή στο πρόγραμμα θεραπείας (Εκτίμηση πριν από τη θεραπεία), T1: μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος θεραπείας (Εκτίμηση μετά τη θεραπεία), T2: (μόνο για τους ασθενείς που συμμετείχαν στην ομάδα IPT) ένα έτος μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος IPT (παρακολούθηση ένα χρόνο μετά τη θεραπεία). Τέλος, η ομάδα υγιών αξιολογήθηκε μόνο στο χρονικό σημείο T0.

### **2.2.4 Νευροψυχολογική αξιολόγηση**

Ως δείκτης της καθολικής (global) γνωστικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε η ελληνική έκδοση της κλίμακας Wechsler για τον προσδιορισμό της ευφυΐας ενηλίκων (Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1955)). Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν ο συνολικός δείκτης νοημοσύνης (total IQ), η κλίμακα λεκτικής νοημοσύνης (verbal IQ) και η κλίμακα ρέουσας νοημοσύνης (performance IQ). Όσον αφορά πιο συγκεκριμένους/ειδικούς γνωστικούς τομείς, χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα μέτρα:

1. Η ελληνική έκδοση του Verbal Learning Test (VLT) (Vlahou et al., 2013) για λεκτική μνήμη και εκμάθηση. Η παράμετρος που μετρήθηκε ήταν ο συνολικός αριθμός των λέξεων που διδάχθηκαν επιτυχώς.
2. Η ελληνική έκδοση του Verbal Fluency Task (Kosmidis et al., 2004) για φωνολογική και σημασιολογική λεκτική ευχέρεια. Η μετρηθείσα παράμετρος ήταν ο συνολικός αριθμός λέξεων που σημειώθηκε πρώτα για τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια (Semantic Verbal Fluency) και ξεχωριστά για τη φωνολογική λεκτική ευχέρεια (Phonological Verbal Fluency).
3. Η ελληνική μετάφραση του Letter Number Span (LNS) (Gold et al., 1997; Rakitzi, 2007a) για την αξιολόγηση της προσοχής (attention) και της δρώσας μνήμης (working memory). Η μετρούμενη παράμετρος ήταν το εύρος αριθμού γραμμάτων.

4. Το Tower of London test (TOL) (Shallice, 1982) για την εκτελεστική λειτουργία (executive function). Η μετρηθείσα παράμετρος ήταν ο συνολικός χρόνος εκτέλεσης σε msec (χιλιοστά του δευτερολέπτου).
5. Η Social Perception Scale (SPS) (Fuentes Durá et al., 2003; Rakitzi, 2007b) για την αξιολόγηση της κοινωνικής αντίληψης του ατόμου. Η κλίμακα χρησιμοποιεί τέσσερις φωτογραφίες που απεικονίζουν κοινωνικές καταστάσεις και απαιτεί από τους συμμετέχοντες α) να αναγνωρίσουν και να περιγράψουν τα εικονιζόμενα ερεθίσματα, β) να προσφέρουν μια ερμηνεία για την απεικονιζόμενη κατάσταση και γ) να βρουν έναν κατάλληλο τίτλο.

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν τις χρονικές στιγμές T0, T1 και μόνο η ομάδα IPT αξιολογήθηκε και τη χρονική στιγμή T2.

### 2.2.5 Ψυχοπαθολογική αξιολόγηση

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής αξιολόγηση της συμπτωματολογίας των ασθενών με τη χρήση της κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay et al., 1987), η οποία μεταφράστηκε στα ελληνικά από τους Donias et al., 1991). Χρησιμοποιήθηκε η συνολική βαθμολογία για την κλίμακα των συμπτωμάτων, η βαθμολογία για την κλίμακα θετικών συμπτωμάτων, η βαθμολογία για την κλίμακα αρνητικών συμπτωμάτων και η βαθμολογία για την κλίμακα της γενικής ψυχοπαθολογίας. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν την ελληνική έκδοση της κλίμακας ελέγχου συμπτωμάτων 90-R (SCL-90-R) (Derogatis, 1977), η οποία αποτέλεσε έναν δείκτη της γενικής ψυχοπαθολογίας. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ο γενικός δείκτης συμπτωματολογίας (General Symptomatology Index), ο δείκτης θετικής συμπτωματολογίας (Positive Symptomatology Index) και ο δείκτης δυσφορίας λόγω της θετικής συμπτωματολογίας (Positive Symptomatology Distress Index) από το SCL-90-R. Η συνολική λειτουργία των ασθενών αξιολογήθηκε με την Καθολική Κλίμακα Αξιολόγησης (Global Assessment Scale) (Endicott et al., 1976). Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν τις χρονικές στιγμές T0, T1 και μόνο η ομάδα IPT αξιολογήθηκε επίσης τη χρονική στιγμή T2.

### 2.2.6 Συλλογή fMRI δεδομένων

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στο ίδιο πρωτόκολλο απεικόνισης σε σαρωτή μαγνητικής τομογραφίας 3T Achieva TX Philips (Philips, Best, the Netherlands). Το πρωτόκολλο περιλάμβανε μια τρισδιάστατη σταθμισμένη ακολουθία T1 (3D High Resolution T1) (χρόνος επανάληψης (TR): 9,9 ms, χρόνος ηχούς (TE): 3,7ms, γωνία αναστροφής (flip angle): 70°, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel) 1x1x1 mm, τοξοειδής (sagittal) προσανατολισμός), T2\* παλμού σταθμισμένης κλίσης σε συνδυασμό με την τεχνική echo planar imaging για rsfMRI (TR: 2000 ms, TE: 30 ms, γωνία αναστροφής (flip angle): 90°, μέγεθος voxel 3x3x3 mm<sup>3</sup> και συντελεστής μείωσης κωδικοποίησης ευαισθησίας (sensitivity encoding reduction) ίσος με 2), καθώς και μία ακολουθία ανάκτησης εξασθενημένης αναστροφής σταθμισμένου υγρού (weighted fluid

attenuated inversion recovery, T2-FLAIR). Η διάρκεια της συλλογής των δεδομένων διήρκεσε περίπου 15 λεπτά (συνολικά 440 σαρώσεις). Κατά τη διάρκεια της σάρωσης rsfMRI, οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να ξαπλώσουν ακίνητοι με κλειστά μάτια. Ένας έμπειρος νευροακτινολόγος αξιολόγησε τυχούσες (σημαντικές) ανατομικές ανωμαλίες στις εικόνες των σταθμισμένων T1 και T2-FLAIR των συμμετεχόντων ολόκληρου του εγκεφάλου. Επιπλέον, όλα τα δεδομένα ελέγχθηκαν ανά τομή (slice by slice) από έμπειρο φυσικό (ειδικευμένο σε μαγνητικό συντονισμό) για τον εντοπισμό κίνησης ή και άλλου είδους τεχνουργημάτων (artifacts). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξέταση τη χρονική στιγμή T0. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση την χρονική στιγμή T1, ενώ μόνο για την ομάδα ασθενών IPT έγινε επίσης εξέταση και τη χρονική στιγμή T2.

### 2.2.7 Ανάλυση νευροψυχολογικών και ψυχοπαθολογικών δεδομένων

Η διαφορά μεταξύ T0 και T1 εκτιμήθηκε για κάθε νευροψυχολογικό και ψυχοπαθολογικό μέτρο και ξεχωριστά για την IPT και την ομάδα ασθενών non IPT. Η διαφορά μεταξύ T2 και T0 καθώς και μεταξύ T2 και T1 εκτιμήθηκε για κάθε νευροψυχολογικό και ψυχοπαθολογικό μέτρο μόνο για την ομάδα ασθενών IPT. Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, επιλέχθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι ελέγχου υπόθεσης (hypothesis test), συγκεκριμένα το Signed-Rank Wilcoxon τεστ. Επίσης, μετρήθηκε το μέγεθος επίδρασης (effect size) για κάθε σύγκριση, χρησιμοποιώντας το δείκτη  $r$  που ισοδυναμεί με το δείκτη  $d$  του Cohen, αλλά για μη παραμετρική στατιστική ανάλυση (Fritz et al., 2012). Το μέγεθος επίδρασης  $r$  υπολογίζεται ως εξής:

$$r = \frac{Z}{\sqrt{N}}, \quad (2.1)$$

όπου  $Z$  είναι η στατιστική τιμή ελέγχου (για το Wilcoxon τεστ) και  $N$  είναι ο αριθμός των παρατηρήσεων.

Για να ελέγξουμε τη συνολική διαφορά στην επίδραση της θεραπείας μεταξύ των ομάδων IPT και non IPT χρησιμοποιήσαμε τα μεγέθη επίδρασης (effect sizes) των συγκρίσεων T1 έναντι T0 για όλα τα νευροψυχολογικά μέτρα και συγκρίναμε αυτά τα μεγέθη επιδράσεων χρησιμοποιώντας ένα Wilcoxon τεστ για εξαρτημένες μεταβλητές (μεταξύ των ομάδων IPT και non IPT). Η ίδια ανάλυση πραγματοποιήθηκε για την υπο-ομάδα μέτρων εκτελεστικής λειτουργίας (executive function) και δεξιοτήτων κοινωνικής λειτουργίας (social skill function). Τέλος, η ίδια ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τα μεγέθη των επιδράσεων μεταξύ των χρονικών σημείων T1 και T0 για όλα τα ψυχοπαθολογικά μέτρα.

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το SPSS 20.0. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0.05$ . Στις περιπτώσεις που μια νευροψυχολογική λειτουργία ή ψυχοπαθολογική αξιολόγηση περιλάμβανε περισσότερες από μία μετρούμενες μεταβλητές

(όπως για παράδειγμα ο δείκτης κοινωνικής αντίληψης ή PANSS) εφαρμόσαμε διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις και θεωρήθηκε νέο διορθωμένο επίπεδο σημαντικότητας  $p_{cor} < 0.05$ .

## 2.2.8 Προεπεξεργασία δεδομένων fMRI

Η επεξεργασία δεδομένων fMRI πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) έκδοσης 6.00, μέρος του λογισμικού FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). Το FSL είναι ένα εξειδικευμένο πακέτο προεπεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων fMRI. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την προεπεξεργασία των δεδομένων είναι τα παρακάτω: α) διόρθωση κίνησης με χρήση της συνάρτησης MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002), β) διόρθωση του χρονισμού λήψης των φετών του εγκεφάλου (slice-timing correction) με αλλαγή φάσης των χρονοσειρών σε χώρο Fourier (Fourier space-time series phase shifting), γ) αφαίρεση μη εγκεφαλικών ιστών, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση BET (Smith, 2002), δ) χωρική εξομάλυνση χρησιμοποιώντας Γκαουσιανό πυρήνα μέγιστου πλάτους 5 χιλιοστών στο ήμισυ του μεγίστου (Gaussian kernel of Full Width at Half Maximum 5mm), ε) κανονικοποίηση της έντασης όλων των δεδομένων, μέσω ενός καθολικού μέσου όρου (grand-mean), με χρήση ενός πολλαπλασιαστικού παράγοντα (multiplicative factor). Για μια πιο προχωρημένη επεξεργασία των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε επίσης η μεθοδολογία ICA-AROMA (Pruim et al., 2015) για την αφαίρεση συνιστωσών που οφείλονται σε κίνηση και, τελικά, εφαρμόσαμε ένα υψιτερατό φίλτρο (φίλτρο το οποίο επιτρέπει τη διέλευση υψηλών συχνοτήτων) στα 100Hz. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το φιλτράρισμα των δεδομένων έγινε μετά την εφαρμογή της ICA-AROMA, όπως αυτό συνιστάται. Στη συνέχεια, όλες οι λειτουργικές εικόνες αντιστοιχίσθηκαν (registered) σε υψηλής ανάλυσης δομικές (structural) εικόνες στον πρότυπο (reference) χώρο MNI (Montreal Neurological Institute, MNI) 2mm, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση FLIRT (Jenkinson and Smith, 2001). Η αντιστοίχιση από τον υψηλής ευκρίνειας δομικό χώρο στον πρότυπο MNI χώρο βελτιώθηκε εκ νέου με τη χρήση της FNIRT για μη γραμμική καταχώρηση (non-linear registration) (Andersson et al., 2007). Τελικά, ένα άτομο από την ομάδα υγιών και δύο άτομα από την ομάδα IPT εξαιρέθηκαν λόγω κατεστραμμένων ή ελλιπών δεδομένων rsfMRI. Έτσι, η τελική ανάλυση fMRI περιλάμβανε 16 υγιείς, 10 ασθενείς από την ομάδα IPT και τέλος, 9 ασθενείς από την ομάδα non IPT.

## 2.2.9 Εξαγωγή χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών με την ICA και αντιστοίχιση με πρότυπα RSNs

Εν συντομία, καθώς η περιγραφή του αλγορίθμου έχει ήδη γίνει στο Κεφάλαιο 1, οι μετρούμενες BOLD αυξομειώσεις του σήματος τη χρονική στιγμή  $t$  στη θέση  $(x, y, z)$ , έστω  $F(t, x, y, z)$ , μπορούν να αναπαρασταθούν ως εξής:

$$F(t, x, y, z) = \sum_{i=1}^M A_i(t) C_i(x, y, z), \quad (2.2)$$

όπου  $M$  είναι ο αριθμός των ανεξάρτητων συνιστωσών,  $A_i(t)$  είναι το χρονικό πλάτος (temporal amplitude) και  $C_i(x, y, z)$  είναι το χωρικό μέγεθος (magnitude) της  $i$ -οστής ανεξάρτητης συνιστώσας.

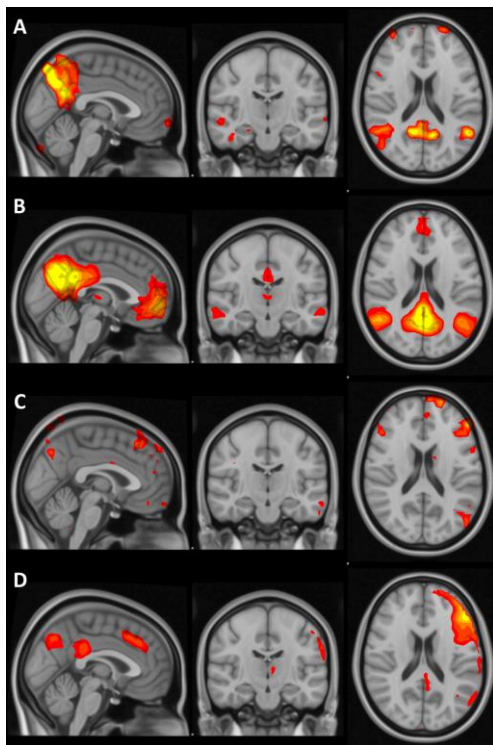
Η εξαγωγή χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών υλοποιήθηκε ξεχωριστά κατά άτομο (Beckmann and Smith, 2004), μέσω της συνάρτησης MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components) εκδοχής (version) 3.14, που αποτελεί μέρος του εξειδικευμένου λογισμικού FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). Ο αριθμός των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών για κάθε υποκείμενο υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας πιθανοτική ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Probabilistic Principal Component Analysis) και ο αριθμός των διαστάσεων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μία προσέγγιση κατά Laplace, με Bayesian τεκμηρίωση (evidence) για την τάξη του μοντέλου (model order), ως βέλτιστη αντιστάθμιση μεταξύ της υπέρ (over) και υπό (under) προσαρμογής (fit) (Beckmann and Smith, 2004; Minka, 2000). Ο αριθμός των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών κυμάνθηκε από 25 έως 60 για όλα τα υποκείμενα. Αυτοί οι αριθμοί βρίσκονται εντός του «βέλτιστου εύρους» του αριθμού συνιστωσών που βρέθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν σε άλλες μελέτες για διαίρεση/ομαδοποίηση δεδομένων rsfMRI (δείτε επίσης τη συζήτηση στην μελέτη των (Smith et al., 2009)). Εδώ, για να αποφύγουμε έναν διαφορετικό αριθμό κόμβων στην ανάλυση των FCN που θα είχε ως αποτέλεσμα μία έντονη μεροληψία (bias) στη γραφοθεωρητική ανάλυση (Van Wijk et al., 2010), καθορίσαμε τον αριθμό των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών σε 40 για όλα τα υποκείμενα.

Έτσι, τα προεπεξεργασμένα δεδομένα λευκοποιήθηκαν (whitened) και στη συνέχεια προβλήθηκαν σε έναν 40-διάστατο υποχώρο χρησιμοποιώντας την Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Jolliffe, 2002). Οι λευκές πλέον παρατηρήσεις αποσυντέθηκαν σε σύνολα διανυσμάτων που περιγράφουν τις μεταβολές του σήματος σε όλο τον χρονικό τομέα σαν χρονοσειρές (time-courses) και σε όλο τον χωρικό τομέα σαν χάρτες ενεργοποίησης (activation maps), βελτιστοποιώντας τους χωρικούς χάρτες έτσι ώστε οι κατανομές τους να είναι όσο το δυνατόν μη-Γκαουσιανές, με τη χρήση ενός επαναληπτικού σχήματος σταθερού σημείου (fixed-point iteration scheme) (Hynvärinen, 1999). Οι συνιστώσες διαιρέθηκαν με την τυπική απόκλιση του υπολειπόμενου θορύβου (residual noise) και, προσαρμόζοντας ένα μοντέλο μίξης (mixture model) στο ιστόγραμμα τιμών έντασης, έγινε χρήση κατωφλιού (thresholding) (Beckmann and Smith, 2004).

Στη συνέχεια, σύμφωνα με άλλες μελέτες (βλ. για παράδειγμα (Smith et al., 2009; Warren et al., 2017)), πραγματοποιήσαμε χωρικές συσχετίσεις (με τιμή κατωφλιού  $r > 0.2$ ,  $\bar{r} = 0.29$ ), χρησιμοποιώντας το εργαλείο «fslcc», (υπάγεται στο FSL), για την αντιστοίχιση των χωρικά ανεξάρτητων χαρτών του κάθε υποκειμένου με δέκα πρότυπα RSNs. Τα δέκα δίκτυα RSN είναι τα ακόλουθα (Smith et al., 2009): (1) οπτικό δίκτυο 1 (Visual 1, VS 1), που αποτελείται από έσω-οπτικές περιοχές, (2) οπτικό δίκτυο 2 (Visual 2, VS 2), αποτελούμενο από τον ινιακό πόλο, (3)



οπτικό δίκτυο 3 (Visual 3, VS 3), που αποτελείται από πλευρικές οπτικές περιοχές, (4) δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (Default mode network, DMN), που αποτελείται από τον έσω-βρεγματικό (parietal), το προσφηνοειδές λόβιο (precuneus) και το οπίσθιο προσαγωγίο (posterior cingulate), αμφίπλευρο (bilateral), κατώτερο (inferior) πλευρικό (lateral) βρεγματικό (parietal) και τον μέσω-κουλιακό (ventromedial) μετωπιαίο φλοιό (frontal cortex), (5) Παρεγκεφαλιδικό κινητικό δίκτυο (Cerebellar motor network, CB), που αποτελείται από την παρεγκεφαλίδα, παρά το γεγονός ότι λόγω περιορισμένου οπτικού πεδίου (στα fMRI) σε κάποιες περιπτώσεις δεν περιλαμβάνονται κατώτερα τμήματα της παρεγκεφαλίδας, (6) αισθητικοκινητικό δίκτυο (Sensorimotor network, SM), που αποτελείται από συμπληρωματικές περιοχές σχετιζόμενες με την κίνηση (motor), τον αισθητικοκινητικό φλοιό (sensorimotor cortex) και τον δευτερογενή



**Εικόνα 2.1:** Χαρακτηριστική χωρικά ανεξάρτητη συνιστώσα που αντιστοιχίσθηκε με το (A) DMN σε έναν υγιή (συντελεστής χωρικής συσχέτισης:  $r=0.485$ ). (B) Το πρότυπο DMN αναφοράς (Smith et al., 2009). Χαρακτηριστική χωρικά ανεξάρτητη συνιστώσα που αντιστοιχίσθηκε με το (C) FPR σε έναν υγιή (συντελεστής χωρικής συσχέτισης:  $r=0.423$ ) σε αντιπαράθεση με το πρότυπο FPR (D) αναφοράς (Smith et al., 2009). Οι δύο χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες που εμφανίζονται στην εικόνα αυτή, μετασχηματίστηκαν και παρουσιάζονται στην μεσαία φέτα του εγκεφάλου σε τοξοειδή, αξονική και στεφανιαία άποψη σε χώρο MNI υψηλής ανάλυσης 0.5 mm για την καλύτερη εποπτεία του αναγνώστη.

σωματοαισθητικό φλοιό (somatosensory cortex), (7) ακουστικό δίκτυο (Auditory network, AD), αποτελούμενο από την ανώτερη (superior) κροταφική (temporal) έλικα (gyrus), την έλικα του Heschl και τον οπίσθιο φλοιό της (posterior insular cortex), (8) δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου (Executive control network, EC), που αποτελείται από διμερείς κροταφικές και μετωπικές περιοχές στην άνω και την μεσαία κροταφική έλικα, την κάτω μετωπιαία και προκεντρική (precentral) έλικα, το προσφηνοειδές λόβιο, την πληκτραία αύλακα (calcarine sulci), την πρόσθια (anterior) έλικα προσαγωγίου και την έλικα πάρα-προσαγωγίου (paracingulate gyrus), (9) αριστερό μετωπο-βρεγματικό δίκτυο (Left frontoparietal network, FPL), που αποτελείται από αριστερές πλευρικές περιοχές στον κάτω βρεγματικό λοβό (inferior parietal lobule), τον άνω βρεγματικό λοβό (superior parietal lobule), την μεσαία κροταφική έλικα (middle temporal gyrus) και την κάτω μετωπιαία έλικα (inferior frontal gyrus) και (10) δεξιό μετωπο-βρεγματικό δίκτυο (Right frontoparietal network, FPR), που αποτελείται από δεξιά πλευρικά τμήματα στον κάτω βρεγματικό λοβό, ανώτερο βρεγματικό λοβό, μεσαία κροταφική έλικα και κατώτερη μετωπική έλικα. Δύο χωρικά ανεξάρτητοι χάρτες ICA που αντιστοιχίσθηκαν με το DMN και το FPR εμφανίζονται στην Εικόνα 2.1.

Το DMN και το VS 1 ήταν τα πιο συνεπώς εμφανιζόμενα δίκτυα μεταξύ των υποκειμένων (σε όλες τις χρονικές στιγμές T0, T1 και T2), με ποσοστό επιτυχούς αντιστοίχισης 100%. Τα FPR και FPL είχαν επίσης υψηλό ποσοστό (92% αμφότερα), ενώ τα δίκτυα με το χαμηλότερο ποσοστό επιτυχούς αντιστοίχισης ήταν το SM με 45% και το CB με 16%. Σε αυτή τη μελέτη επικεντρωθήκαμε μόνο στα δίκτυα που συνδέονται συγκεκριμένα με τις υποθέσεις μας, με αυτά τα δίκτυα να είναι τα FPL, FPR, EC και DMN.

## 2.2.10 Κατασκευή FCN από χρονοσειρές ανεξάρτητων χαρτών ICA

Η λειτουργική συνδεσιμότητα αναζητά στατιστικές εξαρτήσεις μεταξύ χωρικών (ίσως και μακρινών) νευροφυσιολογικών γεγονότων. Για παράδειγμα, σε ένα πείραμα rsfMRI, δύο περιοχές του εγκεφάλου θεωρούνται λειτουργικά συνδεδεμένες εάν υπάρχει μέτρια/υψηλή στατιστική σχέση (για παράδειγμα γραμμική συσχέτιση) μεταξύ των BOLD σημάτων τους. Εδώ, χρησιμοποιούμε τη διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) για να βρούμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου (εδώ, κάθε «περιοχή» αντιστοιχεί σε μία ανεξάρτητη συνιστώσα όπως αυτή προέκυψε από την μέθοδο ICA). Στη συνέχεια, κατασκευάζουμε δίκτυα όπου οι κόμβοι αναπαριστούν περιοχές του εγκεφάλου (ανεξάρτητοι χωρικοί χάρτες) και οι ακμές/σύνδεσμοι (μεταξύ τους) υποδηλώνουν τον βαθμό της συσχέτισής τους.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήσαμε και πάλι το ίδιο μέτρο ψεύδο-απόστασης με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στο Κεφάλαιο 1. Συνοπτικά, για κάθε ζευγάρι χρονοσειρών που αντιστοιχούν σε ICs, ας πούμε  $\mathbf{A}_i$  και  $\mathbf{A}_j$ , η συνάρτηση διασταυρούμενης συσχέτισης (CCF) για  $l$  χρονικές καθυστερήσεις δίνεται από τη σχέση:

$$CCF(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j, l) = \frac{E[(\mathbf{A}_{i,t+l} - \bar{\mathbf{A}}_i)(\mathbf{A}_{j,t} - \bar{\mathbf{A}}_j)]}{\sqrt{E[(\mathbf{A}_{i,t} - \bar{\mathbf{A}}_i)^2]E[(\mathbf{A}_{j,t} - \bar{\mathbf{A}}_j)^2]}} \quad (2.3)$$

Για την κατασκευή των πινάκων συσχέτισης/συνδεσιμότητας, χρησιμοποιήσαμε το μέτρο ψευδο-απόστασης (pseudo-distance)  $d_c$ , το οποίο ορίζεται ως (βλ. επίσης (Anderson and Cohen, 2013)):

$$d_c(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j) = 1 - \max_{l=0,1,2,3} (|CCF(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j, l)|). \quad (2.4)$$

Ωστόσο, οι πίνακες συνδεσιμότητας διασταυρούμενης συσχέτισης είναι πλήρως συνδεδεμένοι και επομένως δεν επιτρέπουν τη σύγκριση μεταξύ των υποκειμένων (Anderson and Cohen, 2013). Για την επίλυση αυτού του προβλήματος, οι αποστάσεις κανονικοποιήθηκαν

(standardized) μέσω της συνάρτησης  $Z$  (έτσι ώστε το σύνολο των αποστάσεων να έχει μέσο όρο μηδέν και τυπική απόκλιση ίση με τη μονάδα) και ένα εύρος τιμών κατωφλιού  $T$  ορίστηκε στο εύρος 5%-50% (με βήμα 1%) των μικρότερων αποστάσεων/ισχυρότερων συνδέσεων. Οι πίνακες συνδεσιμότητας για κάθε τιμή κατωφλιού μετατράπηκαν στη συνέχεια σε δυαδικούς (binary) γράφους/δίκτυα, οι οποίοι αναλύθηκαν σε επίπεδο ομάδας για να διερευνηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πυκνότητα του γραφήματος, τον αριθμό των ακμών, των κόμβων και τον μέσο βαθμό κόμβου στο τελικό μεγαλύτερο συνδεδεμένο τμήμα του γράφου (largest connected component/giant component). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές σε οποιοδήποτε από αυτά τα μέτρα δικτύου μπορεί να προκαλέσει ισχυρή μεροληψία (bias) όσον αφορά τη σύγκριση αυτών σε ομάδες (Van Wijk et al., 2010). Έτσι, για τις συγκρίσεις μας εξετάσαμε μόνο διαστήματα του κατωφλιού  $T$ , εντός των οποίων τα δίκτυα όλων των ομάδων δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κανένα από τα παραπάνω γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύου.

### 2.2.11 Κατασκευή ενσωματωμένων FCN με τη μη γραμμική μέθοδο εκμαθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP

Η ISOMAP είναι μια μη γραμμική μέθοδος εκμάθησης πολλαπλοτήτων που, δοθέντος ενός συνόλου  $M$  αντικειμένων  $\mathbf{X} = \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ , παράγει μια χαμηλής διάστασης αναπαράσταση  $\mathbf{Y} = \mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M \in \mathbf{R}^p, p \ll N$  ελαχιστοποιώντας την παρακάτω αντικειμενική συνάρτηση (objective function):

$$\sum_{i,j,i \neq j} (d_G(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) - d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j))^2, \quad (2.5)$$

όπου  $d_G(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι τα ελάχιστα μονοπάτια μεταξύ των σημείων (γεωδαισιακές αποστάσεις) και  $d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$  είναι η ομοιότητα/διαφορά που μπορεί να αποκτηθεί χρησιμοποιώντας μία μετρική (οποιαδήποτε μετρική της επιλογής μας) ανάμεσα σε ζεύγη σημείων  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M \in \mathbf{R}^N$ . Εδώ,  $N = 440$  χρονικά σημεία και  $M = 40$  χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες.

Στην περίπτωση μας, τα αντικείμενα  $\mathbf{x}_i$  είναι τα πλάτη των χωρικών χαρτών (spatial ICs)  $\mathbf{A}_i, i=1, \dots, M \in \mathbf{R}^N$ . Για μία εκτενέστερη περιγραφή του αλγορίθμου ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στην υπό-ενότητα 1.2.5.2.

Στη μελέτη αυτή, για την κατασκευή του δικτύου στο πρώτο βήμα του αλγορίθμου, χρησιμοποιήθηκε και πάλι η μέθοδος των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (Anderson and Cohen, 2013; Gallos et al., 2020), ο αριθμός των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων ορίστηκε ως το 10% του αριθμού των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών (ή του συνολικού αριθμού κόμβων στο γράφο) που βρέθηκαν για κάθε υποκείμενο, με αποτέλεσμα να επιλεγεί  $k = 4$  (υπενθυμίζουμε, ότι ο αριθμός των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών που εξήχθησαν για κάθε υποκείμενο είναι  $M = 40$ ). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί

ότι το πρότυπο/μοτίβο (pattern) των αποτελεσμάτων δεν άλλαζαν σημαντικά για τις τιμές  $k=3$  ή  $k=5$ . Με αυτόν τον τρόπο, τα ενσωματωμένα δίκτυα παρέμεναν συνδεδεμένα χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε πυκνότητα γράφου, αριθμό ακμών ή κόμβων (υπενθυμίζεται ότι τα δίκτυα έχουν όλα σταθερό αριθμό κόμβων).

Για την υλοποίηση του αλγορίθμου ISOMAP, χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «vegan» (Oksanen et al., 2007) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

## 2.2.12 Γραφοθεωρητική ανάλυση των εγκεφαλικών δικτύων FCN με καθολικά και τοπικά μέτρα

Δοθέντος ενός σταθμισμένου (weighted) μη κατευθυνόμενου (undirected) γράφου  $\mathbf{G} = (V, E)$ , όπου  $N_V$  είναι ο συνολικός αριθμός των κόμβων,  $N_E$  ο συνολικός αριθμός των ακμών,  $a_{ij}$  η δυαδική σύνδεση (0 αν δεν υπάρχει σύνδεση ή 1, αν υπάρχει σύνδεση),  $k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$  ο βαθμός του κόμβου και  $d_{ij}$  η απόσταση που χωρίζει τον κόμβο  $i$  από τον κόμβο  $j$ , υπολογίστηκαν τα παρακάτω καθολικά και τοπικά μέτρα δικτύων:

Καθολικά γραφοθεωρητικά μέτρα (σε επίπεδο δικτύου):

- Αριθμός των ακμών  $N_E$  που υπάρχουν στο δίκτυο.
- Αριθμός των κόμβων  $N_V$  που υπάρχουν στο δίκτυο.
- Πυκνότητα γράφου (graph density, π.χ αριθμός των υπάρχοντων ακμών διαιρούμενος με τον αριθμό όλων των δυνατών ακμών)  $den_G = \frac{N_E}{N_{E_{all}}}$ , όπου  $N_{E_{all}}$  είναι ο αριθμός όλων των ακμών που θα υπήρχαν αν ο γράφος  $\mathbf{G}$  ήταν πλήρως συνδεδεμένος (δηλαδή υπάρχει ακμή που ενώνει κάθε κόμβο με οποιονδήποτε άλλο στο δίκτυο).
- Διάμεσος βαθμός κόμβων (median degree of node, δηλαδή η διάμεσος τιμή της κατανομής των βαθμών των κόμβων του δικτύου).
- Μέσο μήκος μονοπατιού (average path length, δηλαδή η μέση τιμή των συντομότερων διαδρομών μεταξύ όλων των πιθανών ζευγαριών των κόμβων)  $L = \frac{1}{N_V(N_V-1)} \sum_{i \neq j} D_{G_{ij}}$ , όπου  $D_{G_{ij}}$  η ελάχιστη διαδρομή/απόσταση για κάθε ζευγάρι κόμβων στο δίκτυο.
- Καθολικός συντελεστής συγκρότησης (global clustering coefficient)  $C_g = \frac{\sum w_{t_c}}{\sum w_t}$ , όπου  $w_t$  είναι το βάρος (υπολογίζεται για παράδειγμα ως αριθμητικός μέσος των βαρών των ακμών της τριπλέτας) μίας τριπλέτας ενώ  $w_{t_c}$  είναι το βάρος μίας κλειστής τριπλέτας. Υπενθυμίζεται ότι μία τριπλέτα σε ένα γράφο αποτελείται από τρεις κόμβους οι οποίοι

είναι συνδεδεμένοι είτε με ανοιχτό (απλή/ανοιχτή τριπλέτα) είτε με κλειστό τρόπο (κλειστή τριπλέτα, για παράδειγμα ένα τρίγωνο). Σε γενικές γραμμές, αυτό το μέτρο υποδεικνύει πόσο τυχαίο ή δομημένο είναι ένα δίκτυο (στην περίπτωσή μας, αφορά τον λειτουργικό διαχωρισμό (functional segregation) του εγκεφαλικού δικτύου).

Τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα:

- Τοπική αποδοτικότητα (local efficiency, η ικανότητα ενός υπογράφου που αποτελείται από τους γείτονες του κόμβου να μεταφέρουν πληροφορία)  $E_{l_i} = \frac{1}{N_{G_i}} \sum_{i \in G} E_g(\mathbf{G}_i)$ , όπου  $N_{G_i}$  είναι ο αριθμός των κόμβων του υπογραφήματος  $\mathbf{G}_i$  ο οποίος απαρτίζεται από τους γείτονες του κόμβου (χωρίς τον εαυτό του).  $E_g$  είναι η καθολική (global) αποδοτικότητα του γράφου και δίνεται από τη σχέση  $E_g = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{d_{G_{i,j}}}$ , όπου  $M$  είναι ο αριθμός των κόμβων και  $d_{G_{i,j}}$  είναι τα ελάχιστα μονοπάτια ανάμεσα στους κόμβους  $i$  και  $j$ .
- Ισχύς κόμβου (strength of node, προκύπτει από την γενίκευση του βαθμού του κόμβου για σταθμισμένους γράφους):  $s_i = \sum_{j \in N} a_{ij} w_{ij}$ , όπου  $w_{ij}$  είναι το βάρος μίας σύνδεσης που εμπίπτει στον κόμβο  $i$  και  $j$  (εδώ, οι συνδέσεις ανάμεσα στους κόμβους συμβολίζουν αποστάσεις, άρα  $w_{ij} = \frac{1}{d_{ij}}$ ).
- Τοπικός συντελεστής συγκρότησης (local clustering coefficient, αντικατοπτρίζει την πιθανότητα ενός κόμβου να έχει γειτονικούς κόμβους που συνδέονται άμεσα μεταξύ τους):  $c_i = \frac{1}{s_i(s_i-1)} \sum_{j,h} \frac{w_{ij}+w_{ih}}{2} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$ .

Το μέσο μήκος μονοπατιού ποσοτικοποιεί τον βαθμό αποδοτικότητας με τον οποίο ρέει η πληροφορία στο δίκτυο, στην περίπτωση μας, με όρους λειτουργικής ολοκλήρωσης (functional integration). Από την άλλη πλευρά, ο καθολικός συντελεστής συγκρότησης μετρά τον λειτουργικό διαχωρισμό του δικτύου (functional segregation) και υποδεικνύει πόσο τυχαίο ή δομημένο είναι ένα δίκτυο. Η ισχύς ή ο βαθμός του κόμβου χαρακτηρίζει την κεντρικότητα (centrality) του. Κόμβοι υψηλής ισχύος θεωρούνται συνήθως οι κύριοι κόμβοι/σταθμοί (hubs) ενός δικτύου (Rubinov and Sporns, 2010). Ο τοπικός συντελεστής συγκρότησης είναι μια εναλλακτική μέτρηση για τον προσδιορισμό του λειτουργικού διαχωρισμού ενός κόμβου (Barrat et al., 2004). Αντικατοπτρίζει τον βαθμό διασύνδεσης μεταξύ των γειτόνων του κόμβου ή, με άλλα λόγια, την πιθανότητα οι κοντινοί γείτονες ενός κόμβου να συνδέονται επίσης μεταξύ τους. Τέλος, η τοπική αποδοτικότητα μπορεί να θεωρηθεί ως η ικανότητα ενός υπο-γραφήματος, που αποτελείται από τους πλησιέστερους γείτονες ενός κόμβου (χωρίς τον ίδιο τον κόμβο), να

μεταφέρει πληροφορίες με όρους ελάχιστων μονοπατιών/αποστάσεων. Μία υψηλή βαθμολογία τοπικής αποδοτικότητας σημαίνει ότι η μετάδοση πληροφοριών είναι αποτελεσματική γύρω από έναν κόμβο και υποδηλώνει την ανθεκτικότητα της γειτονιάς στην απώλεια πληροφορίας.

Μια εκτενής ανασκόπηση των ορισμών και της σημασίας αυτών και άλλων γραφοθεωρητικών μέτρων για εγκεφαλικά δίκτυα μπορεί να βρεθεί στην εργασία των Rubinov and Sporns, 2010). Παρόμοια μέτρα έχουν υπολογισθεί σε πολλές προηγούμενες μελέτες rsfMRI (Anderson and Cohen, 2013; Gallos et al., 2020; I. K. Gallos et al., 2021). Η τιμή κατωφλιού για στατιστικά σημαντικές διαφορές (όσον αφορά τις συγκρίσεις λειτουργικών δικτύων) ορίστηκε αρχικά σε  $p=0.1$ , λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Στη συνέχεια, εφαρμόσαμε τη διόρθωση Bonferroni, που θα έπρεπε να περιλαμβάνει όλες τις υποθέσεις που έγιναν, πολλαπλασιασμένες με τα μέτρα που ελέγχθηκαν για κάθε υπόθεση. Ωστόσο, δεν θα περιμέναμε ότι η μελέτη μας έχει τη στατιστική δύναμη να υποστηρίξει μια τόσο αυστηρή στατιστική διόρθωση, επομένως διορθώσαμε τις τιμές  $p$  με βάση τα μέτρα που ελέγχθηκαν για κάθε υπόθεση.

Προκειμένου να γίνει ακόμη πιο ουσιαστικός αυτός ο συμβιβασμός, προχωρήσαμε στον έλεγχο των στατιστικά σημαντικών μέτρων κάθε υπόθεσης, εάν και μόνο εάν η προηγούμενη υπόθεση ήταν αληθής (για παράδειγμα, εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο T0, μόνο τότε θα προχωρούσαμε στον έλεγχο διαφορών ανάμεσα στο T0 και το T1). Οι συγκρίσεις των γραφοθεωρητικών μέτρων μεταξύ των ομάδων στο T0 (υγιείς έναντι ασθενών) πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τόσο το μη παραμετρικό Wilcoxon rank sum test όσο και το Welch's t-test στο T0. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Friedman test (για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις) για τις συγκρίσεις της ομάδας IPT σε όλες τις καταστάσεις T0, T1 και T2, για να διαπιστωθεί εάν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το χρονικό σημείο (το Friedman test μπορεί να διεξαχθεί μόνο όταν το δείγμα χρονικών σημείων είναι μεγαλύτερο ή ίσο με τρία). Η σύγκριση μεταξύ της ίδιας ομάδας ασθενών σε T1 έναντι T0 και T2 έναντι T0 (για την ομάδα IPT) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό Wilcoxon paired signed-rank test (για δεδομένα με παρατηρήσεις ανά ζεύγη), καθώς ο αριθμός του δείγματος ήταν σχετικά μικρός για κάθε ομάδα ( $n=10$  για την IPT,  $n=9$  για την ομάδα non IPT). Υπολογίσαμε επίσης το μέγεθος της επίδρασης για κάθε σύγκριση χρησιμοποιώντας το δείκτη  $r$ , όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην υποενότητα 2.2.7. Στη συνέχεια, συγκρίναμε τα μεγέθη των επιδράσεων  $r$  για τις διαφορές των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων από T0 σε T1 μεταξύ των ομάδων IPT και non IPT, και μόνο για εκείνα τα RSNs που εμφάνισαν σημαντικές διαφορές από T0 σε T1 ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς.

Οι υπολογισμοί των γραφοθεωρητικών μέτρων και η διεξαγωγή των στατιστικών ελέγχων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το πακέτο «igraph» (Csárdi and Nepusz, 2014) και το πακέτο «stats» σε περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

## 2.3 Αποτελέσματα

### 2.3.1 Νευροψυχολογική και ψυχοπαθολογική αξιολόγηση

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα θεραπείας IPT παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην εκτελεστική λειτουργία (executive function) και στην κοινωνική γνώση (social cognition) (Πίνακας 2.2). Επιπλέον, σε επίπεδο καθολικής λειτουργίας (global functioning), εμφανίστηκε σημαντική βελτίωση στη κλίμακα ρέουσας νοημοσύνης (performance IQ) (βλ. Πίνακα 2.2). Όπως διαπιστώθηκε από τη σύγκριση T2 έναντι T0 (Πίνακας 2.2), η βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας (executive function), της κοινωνικής αντίληψης (social perception) και της ρέουσας νοημοσύνης (IQ performance) παρέμειναν ένα χρόνο μετά τη θεραπεία. Ακόμη, στο διάστημα T2 και T0, παρουσιάστηκε σημαντική βελτίωση στα υπόλοιπα καθολικά μέτρα κοινωνικής λειτουργίας (social functioning) αλλά και στη λεκτική κλίμακα (verbal) και τον συνολικό δείκτη νοημοσύνης (total) IQ. Για την ομάδα non IPT και μεταξύ T1 και T0 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς. Ωστόσο, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον συνολικό δείκτη νοημοσύνης και, συγκεκριμένα, στη λεκτική κλίμακα (verbal) καθώς και στην κλίμακα της ρέουσας νοημοσύνης και της κοινωνικής νόησης (social function) (Πίνακας 2.2).

Το μέσο μέγεθος επίδρασης  $r$  για τις συγκρίσεις όλων των νευροψυχολογικών μέτρων μεταξύ T1 και T0 ήταν 0.34 για την ομάδα IPT και 0.23 για την ομάδα non IPT. Η διαφορά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική ( $Z=1.24$ ,  $p=0.21$ ). Το μέσο μέγεθος επίδρασης για τη σύγκριση των ειδικών μέτρων εκτελεστικής λειτουργίας και κοινωνικής γνώσης μεταξύ T1 και T0 ήταν 0.4 για την ομάδα IPT και 0.12 για την ομάδα non IPT. Η διαφορά βρέθηκε οριακά σημαντική ( $Z=1.82$   $p=0.07$ ).

**Πίνακας 2.2:** Σύγκριση των νευροψυχολογικών μέτρων στο χρόνο για κάθε ομάδα ασθενών.

	ΟΜΑΔΑ IPT						ΟΜΑΔΑ NON IPT		
	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T2 (Mean SD)	T1 v T0 Stats	T2 v T0 Stats	T2 v T1 Stats	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T1 v T0 Stats
<b>Εκτελεστική Λειτουργία (Executive function)</b>									
TOL	422.3 (220.4)	259.5 (125.9)	218.0 (70.8)	<b>Z=-2.3</b> <b>p=0.019</b> <b>r=-0.48</b>	<b>Z=-3.0</b> <b>p=0.003</b> <b>r=-0.61</b>	Z= -1.0 $p=0.3$ ; $r=-0.21$	326.7 (242.5)	307.1 (171.4)	Z=0.0 $p=1.0$ $r=0.00$
<b>Κοινωνική Αντίληψη (Social Perception)</b>									
SPS description	0.32 (0.09)	0.45 (0.13)	0.47 (0.11)	<b>Z=2.9</b> <b>p=0.004</b> <b>r=0.59</b>	<b>Z=3.1</b> <b>p=0.002</b> <b>r=0.62</b>	Z=1.1 $p=0.3$ $r=0.23$	0.21 (0.15)	0.25 (0.20)	Z=0.9 $p=0.3$ $r=0.23$
SPS inference	0.62 (0.21)	0.68 (0.16)	0.72 (0.21)	Z=0.9 $p=0.4$	Z= 1.7 $p=0.9$	Z=1.0 $p=0.3$	0.44 (0.29)	0.49 (0.33)	Z=1.7 $p=0.1$

				r=0.18	r=0.34	r=0.21			r=0.13
SPS title	0.35 (0.15)	0.50 (0.25)	0.54 (0.19)	Z=1.9 p=0.059 r=0.38	<b>Z=2.7</b> <b>p=0.007</b> <b>r=0.55</b>	Z=0.8 p=0.4 r=0.16	0.21 (0.18)	0.27 (0.26)	Z=0.5 p=0.6 r=0.13
<b>Λεκτική Ευχέρεια (Verbal Fluency)</b>									
SVF	37.8 (10.7)	37.7 (8.5)	36.2 (7.9)	Z=-0.3 p=0.7 r=-0.07	Z= -1.5 p=0.1 r=-0.3	Z=-0.7 p=0.5 r=-0.13	38.4 (12.3)	43.3 (10.3)	Z=1.1 p=0.2 r=0.30
PVF	28,5 (5.3)	25.7 (7.8)	28.3 (8.9)	Z=-1.0 p=0.3; r=-0.21	Z=0.0 p=1 r=0.00	Z=1.3 p=0.2 r=0.26	28.0 (10.8)	28.2 (6.8)	Z=1.2 p=0.2 r=0.30
<b>Προσοχή και Δρόσα μνήμη (Attention &amp; Working Memory)</b>									
LNS	13.6 (4.2)	15.0 (3.2)	15.6 (3.7)	Z=1.4 p=0.1 r=0.29	Z=1.4 p=0.1 r=0.29	Z= 0.9 p=0.3 r=0.19	12.8 (2.0)	12.7 (2.5)	Z=-0.5 p=0.6 r=-0.12
<b>Σημασιολογική &amp; Επεισοδιακή Λεκτική Μνήμη (Semantic &amp; Episodic Verbal Memory)</b>									
VLT	48.9 (10.5)	49.4 (9.6)	51.5 (8.8)	Z=0.7 p=0.5 r=0.14	Z=1.0 p=0.3 r=0.20	Z=0.4 p=0.7 r=0.08	46.4 (10.7)	53.4 (11.6)	Z=1.5 p=0.1 r=0.37
<b>Νοημοσύνη (Intelligence)</b>									
Λεκτική	99.3 (9.2)	102.2 (8.9)	107.8 (12.6)	Z=1.7 p=0.1 r=0.24	<b>Z=2.8</b> <b>p=0.005</b> <b>r=0.58</b>	<b>Z=2.4</b> <b>p=0.016</b> <b>r=0.49</b>	99.0 (12.5)	102.0 (9.4)	Z=0.3 p=0.7 r=0.08
Ρέουσα	89.9 (13.0)	94.6 (12.8)	96.6 (10.2)	<b>Z=2.4</b> <b>p=0.017</b> <b>r=0.34</b>	<b>Z= 2.5</b> <b>p=0.014</b> <b>r=0.50</b>	Z=0.43 p=0.7 r=0.1	92.4 (15.4)	97.1 (14.9)	Z=1.4 p=0.2 r=0.33
Δείκτης	95.0 (8.2)	98.2 (8.5)	103.3 (9.9)	<b>Z=2.3</b> <b>p=0.022</b> <b>r=0.47</b>	<b>Z=3.1</b> <b>p=0.002</b> <b>r=0.62</b>	<b>Z=2.3</b> <b>p=0.021</b> <b>r=0.47</b>	95.0 (12.1)	99.9 (12.2)	<b>Z=2.4</b> <b>p=0.017</b> <b>r=0.58</b>

**Σημείωση :** TOL: Tower of London test, SPS: κλίμακα κοινωνικής αντίληψης, SVF: σημασιολογική λεκτική ευχέρεια, PVF: φωνολογική λεκτική ευχέρεια, LNS: εύρος αριθμού γραμμάτων, VLT: test λεκτικής μάθησης, δείκτης νοημοσύνης ενηλίκων στην κλίμακα Wechsler (total IQ), λεκτική νοημοσύνη (verbal IQ), ρέουσα νοημοσύνη (performance IQ). Οι στατιστικά σημαντικές επιδράσεις αναφέρονται στο διορθωμένο (διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις) επίπεδο σημαντικότητας και σημειώνονται με **έντονα** γράμματα.

Η σύγκριση μεταξύ T1 και T0 της κλινικής συμπτωματολογίας των συμμετεχόντων αποκάλυψε ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην θεραπεία IPT παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης των συμπτωμάτων όπως εκτιμήθηκε από τη συνολική βαθμολογία PANSS και τη βαθμολογία στη κλίμακα γενικής ψυχοπαθολογίας. Επίσης, η



συνολική λειτουργία βελτιώθηκε σημαντικά σε αυτήν την ομάδα (αύξηση της βαθμολογίας GAF). Οι επιδράσεις της IPT στη μείωση της ψυχοπαθολογίας δεν διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και τόσο η συνολική βαθμολογία PANSS όσο και η βαθμολογία στη κλίμακα γενικής ψυχοπαθολογίας PANSS δεν βρέθηκαν (στατιστικά) σημαντικά διαφορετικές μεταξύ T2 και T0, ενώ η επίδραση στην καθολική λειτουργία διατηρήθηκε στο T2 (Πίνακας 2.3). Για την ομάδα θεραπείας non IPT δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις κλινικές μεταβλητές μεταξύ T1 και T0 (Πίνακας 2.3).

Το μέσο μέγεθος επίδρασης  $r$  για τις συγκρίσεις όλων των κλινικών μέτρων μεταξύ T1 και T0 ήταν 0.4 για την ομάδα IPT και 0.14 για την ομάδα non IPT. Η διαφορά βρέθηκε στατιστικά σημαντική ( $Z=2.38, p=0.02$ ).

**Πίνακας 2.3:** Σύγκριση ψυχοπαθολογικών μέτρων στο χρόνο για κάθε ομάδα ασθενών.

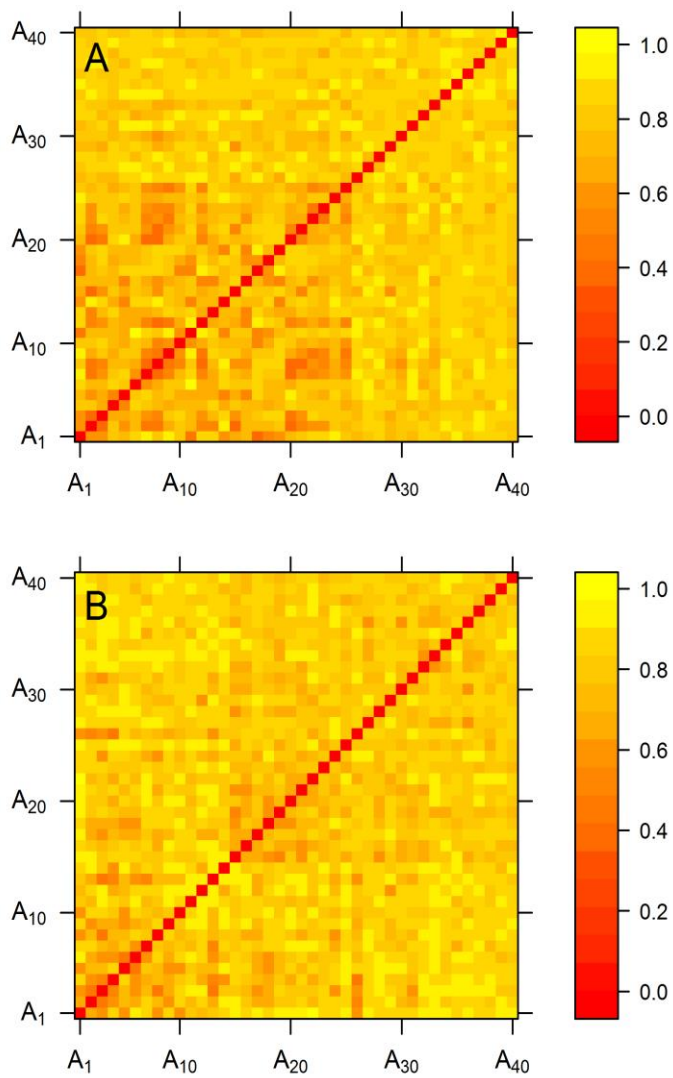
	ΟΜΑΔΑ IPT						ΟΜΑΔΑ NON IPT		
	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T2 (Mean SD)	T1 v T0 Stats	T2 v T0 Stats	T2 v T1 Stats	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T1 v T0 Stats
<b>PANSS</b>									
Συνολικός δείκτης	84.9 (25.8)	71.2 (23.3)	76.8 (23.2)	<b>Z=-2.9</b> <b>p=0.003</b> <b>r=-0.60</b>	Z=-1.6 p=0.1 r=-0.33	Z=1.4 p=0.2 r=0.29	67.1 (24.1)	68.6 (33.8)	Z=0.5 p=0.6 r=0.13
Κλίμακα Θετικών συμπτωμάτων	16.4 (7.6)	14.7 (7.3)	14.7 (6.9)	Z=-1.6 p=0.1 r=-0.33	Z=-1.1 p=0.3 r=-0.23	Z=0.5 p=0.6 r=0.1	13.7 (7.3)	14 (8.3)	Z=0.0 p=1.0 r=0.00
Κλίμακα αρνητικών συμπτωμάτων	23.6 (6.2)	21.2 (7.9)	20.4 (6.7)	Z=-2.0 p=0.5 r=-0.40	Z=-2.0 p=0.05 r=-0.40	Z=-0.1 p=0.9 r=-0.02	20.2 (8.0)	19.5 (7.3)	Z=-1.1 p=0.3 r=-0.26
Κλίμακα γενικής ψυχοπαθολογίας	38.2 (12.5)	31.9 (11.0)	34.7 (10.2)	<b>Z=-2.7</b> <b>p=0.007</b> <b>r=-0.55</b>	Z=-1.5 p=0.1 r=-0.30	Z=-1.2 p=0.2 r=-0.24	35.9 (18.4)	31.4 (15.0)	Z=-1.2 p=0.2 r=-0.30
<b>SCL-90</b>									
GSI	1.14 (0.89)	0.90 (0.76)	0.94 (0.85)	Z=-1.3 p=0.2 r=-0.26	Z=-1.4 p=0.2 r=-0.28	Z=0.0 p=1.0 r=0.00	1.03 (0.69)	1.03 (0.99)	Z=0.3 p=0.8 r=0.07
PST	46.5 (25.3)	41.8 (29.9)	44.6 (33.9)	Z=-0.9 p=0.3 r=-0.19	Z=-0.3 p=0.8 r=-0.1	Z=0.2 p=0.9 r=0.04	47.1 (17.8)	40.9 (28.8)	Z=-0.8 p=0.4 r=-0.21
PSDI	1.92 (0.77)	1.49 (0.71)	1.58 (0.67)	Z=-1.7 p=0.1 r=-0.35	<b>Z=-2.3</b> <b>p=0.021</b> <b>r=-0.47</b>	Z=0.4 p=0.7 r=0.09	1.79 (0.59)	1.69 (0.99)	Z=-0.1 p=0.9 r=-0.03

<b>Γενική Λειτουργία</b>									
GAS	55.5 (10.1)	61.6 (10.5)	61.7 (11.4)	<b>Z=2.5</b> <b>p=0.012</b> <b>r=0.51</b>	<b>Z=2.0</b> <b>p=0.041</b> <b>r=0.42</b>	Z=0.1 p=0.9 r=0.02	63.2 (19.5)	70.4 (14.4)	Z=1.5 p=0.1 r=0.36

**Σημείωση:** PANSS κλίμακα: γενική βαθμολογία, βαθμολογία θετικών συμπτωμάτων, βαθμολογία αρνητικών συμπτωμάτων, βαθμολογία γενικής ψυχοπαθολογίας. SCL-90. GSI: δείκτης γενικής ψυχοπαθολογίας, PSI: δείκτης θετικής συμπτωματολογίας, PSDI: δείκτης θετικής συμπτωματολογίας δυσφορίας. GAS: δείκτης συνολικής αξιολόγησης.

### 2.3.2 Ανάλυση καθολικών γραφοθεωρητικών μέτρων των FCN που προέκυψαν από τη συσχέτιση των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών.

Στην Εικόνα 2.2 παρουσιάζονται χαρακτηριστικοί πίνακες συνδεσιμότητας για έναν υγιή και έναν ασθενή με σχιζοφρένεια στο T0. Για να συγκρίνουμε μεταξύ των ομάδων, κατασκευάσαμε δυαδικά (binary) δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας μέσω ενός εύρους τιμών κατωφλίου. Βρέθηκαν δύο διαστήματα κατωφλίου για τα οποία τα γραφήματα ήταν συγκρίσιμα (βλ. υποενότητα 2.2.10). Συγκεκριμένα, για  $T=0.07-0.12$  και  $T=0.36-0.5$ . Πράγματι, σε αυτά τα διαστήματα η πυκνότητα του γραφήματος, ο αριθμός των ακμών, των κόμβων και ο διάμεσος βαθμός του δικτύου δεν διέφεραν σημαντικά (ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς). Ωστόσο, σε αυτά τα διαστήματα και τη χρονική στιγμή T0, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κανένα από τα καθολικά και τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς.

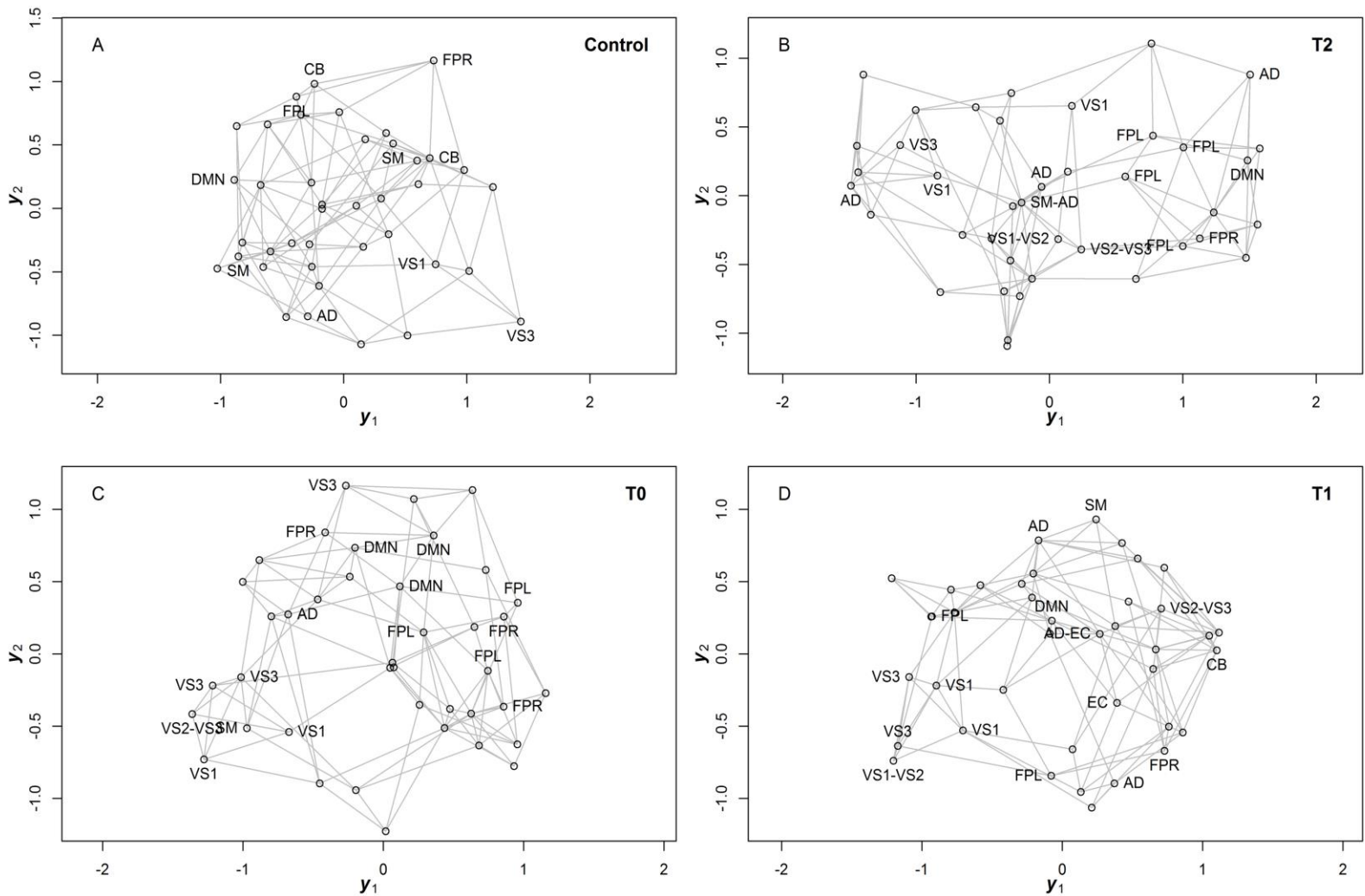


**Εικόνα 2.2:** Χάρτες θερμότητας (heatmaps) των λειτουργικών πινάκων συνδεσιμότητας που υπολογίζονται με διασταυρούμενη συσχέτιση μεταξύ των χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών (A) ενός υγιούς και (B) ενός ασθενούς του δείγματος. Δεδομένου ότι η χρησιμοποιούμενη μετρική ορίζεται ως η αφαίρεση της απολύτου διασταυρούμενης συσχέτισης από τη μονάδα (βλ. 2.2.10), όσο χαμηλότερη τιμή, τόσο μεγαλύτερη λειτουργική σύνδεση ανάμεσα στις χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες.

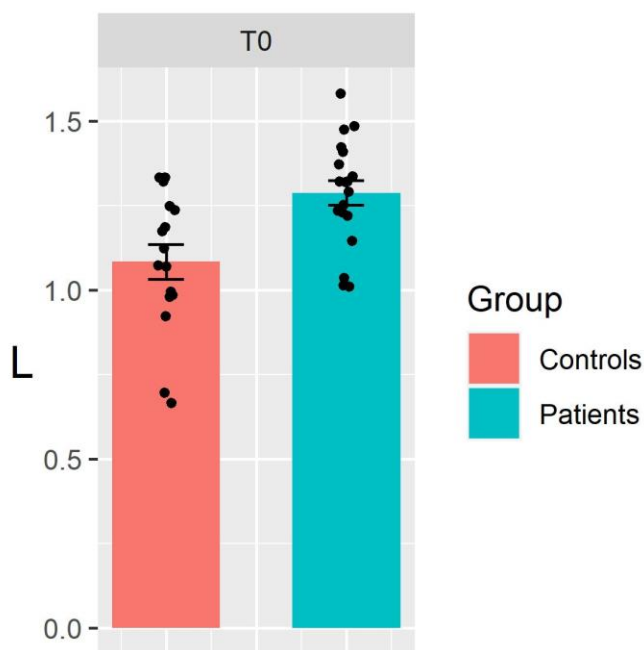
### 2.3.3 Ανάλυση καθολικών γραφοθεωρητικών μέτρων των ενσωματωμένων FCN, όπως αυτά κατασκευάστηκαν με τη μέθοδο ISOMAP

Η Εικόνα 2.3 δείχνει μία χαρακτηριστική απεικόνιση ενσωματωμένων FCN ενός υγιούς και ενός ασθενούς στην ομάδα IPT, τις χρονικές στιγμές T0, T1 και T2, όπως κατασκευάστηκε με τη μέθοδο ISOMAP. Κάθε σημείο (κόμβος) στη δισδιάστατη ενσωμάτωση των δεδομένων αντιπροσωπεύει μία χωρικά ανεξάρτητη συνιστώσα. Η λειτουργική σύνδεση μειώνεται με την αύξηση της γεωδαισιακής απόστασης μεταξύ δύο κόμβων. Η διόρθωση Bonferroni για τη γενική σύγκριση καθολικών μέτρων ορίστηκε σε  $p=0.1/5=0.02$ . Στο T0, τα FCN των υγιών σε σύγκριση με τα FCN των ασθενών εμφάνισαν σημαντικά μικρότερα μέσα μήκη μονοπατιού (average path length)

(Wilcoxon test:  $p=0.003$ , Cohen's  $r=0.49$ , Welch's t-test:  $p=0.003$ ) (Εικόνα 2.4). Μεταξύ των ομάδων IPT και non IPT στο T0 δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κανένα από τα καθολικά γραφοθεωρητικά μέτρα. Επίσης, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ T1 και T0 μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (IPT και non IPT). Τέλος, όσον αφορά την ομάδα IPT, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ T2 και T0.



**Εικόνα 2.3:** Χαρακτηριστικά FCN που προέκυψαν από την εφαρμογή της μεθόδου ISOMAP για (A) έναν υγιή, (B) έναν ασθενή στην ομάδα IPT τη χρονική στιγμή T2, (C) τον ίδιο ασθενή την χρονική στιγμή T0, (D) τον ίδιο ασθενή τη χρονική στιγμή T1. Οι κόμβοι του δικτύου αναπαριστούν συγκεκριμένες χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες. Για εκείνες τις χωρικά ανεξάρτητες συνιστώσες που αντιστοιχίστηκαν με πρότυπα δίκτυα RSN αναφοράς αναγράφεται το δίκτυο με το οποίο προσομοιάζουν. VS1: αποτελείται από μεσαίες οπτικές περιοχές. VS2: αντιπροσωπεύει τον ινιακό πόλο. VSIII: αποτελείται από πλευρικές οπτικές περιοχές. DMN: αποτελείται από τον έσω βρεγματικό, τον μέσω πλευρικό, τον κατώτερο πλευρικό βρεγματικό και τον κοιλιακό μετωπιαίο φλοιό. CB: αποτελείται από την παρεγκεφαλίδα. SRM: αποτελείται από συμπληρωματικές περιοχές που σχετίζονται με την κίνηση (motor), τον αισθητικοκινητικό (sensorimotor) και δευτερογενή σωματοαισθητικό φλοιό (somatosensory cortex). AD: αποτελείται από την ανώτερη κροταφική έλικα, την έλικα του Heschl και τον οπίσθιο φλοιό της (posterior insular cortex). EC: αποτελείται από πολλές μεσαίες μετωπικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου της έλικας πρόσθιου προσαγωγίου και πάρα-προσαγωγίου. FPL: αποτελείται από μετωπιαίες περιοχές στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου. FPR: αποτελείται από μετωπιαίες περιοχές στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Τα  $Y_1$  και  $Y_2$  αντιπροσωπεύουν τα βάρη των δύο πρώτων κύριων συνιστωσών όπως αυτές προέκυψαν με την εφαρμογή της μεθόδου ISOMAP. Όσο πιο κοντά βρίσκονται οι κόμβοι στον ενσωματωμένο χώρο δύο διαστάσεων (2D) τόσο ισχυρότερη η λειτουργική σύνδεση μεταξύ τους.



**Εικόνα 2.4:** Ραβδογράμματα (barplots) του μέσου μήκους μονοπατιού (L) (για το οποίο βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές) στα FCN υγιών και ασθενών στο T0 όπως αυτά προέκυψαν από την εφαρμογή της μεθόδου ISOMAP. Τα μαύρα σημεία αντιπροσωπεύουν τις μεμονωμένες παρατηρήσεις για κάθε ομάδα. Τα τυπικά σφάλματα (standard errors) των μέσων όρων εμφανίζονται επίσης ως εύρη απόκλισης (error bars).

$p=0.006$ ,  $r=0.46$ , Welch's t-test:  $p=0.01$ ) και μεγαλύτερη ισχύ (Wilcoxon test:  $p=0.005$ ,  $r=0.47$ , Welch's t-test:  $p=0.03$ ) σε σχέση με εκείνους των υγιών. Όσον αφορά τους κόμβους των FCN που αντιστοιχίστηκαν με το δεξιό μετωπο-βρεγματικό δίκτυο (FPR), αυτοί των ασθενών στο T0, παρουσίασαν υψηλότερους τοπικούς συντελεστές συγκρότησης (Wilcoxon test:  $p=0.01$ ,  $r=0.42$ , Welch's t-test:  $p=0.02$ ) και μεγαλύτερη ισχύ (Wilcoxon test:  $p=0.02$ ,  $r=0.39$ , Welch's t-test:  $p=0.03$ ) σε σύγκριση με τους αντίστοιχους κόμβους των υγιών του δείγματος. Τέλος, κατά τη χρονική στιγμή T0, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας IPT και non IPT.

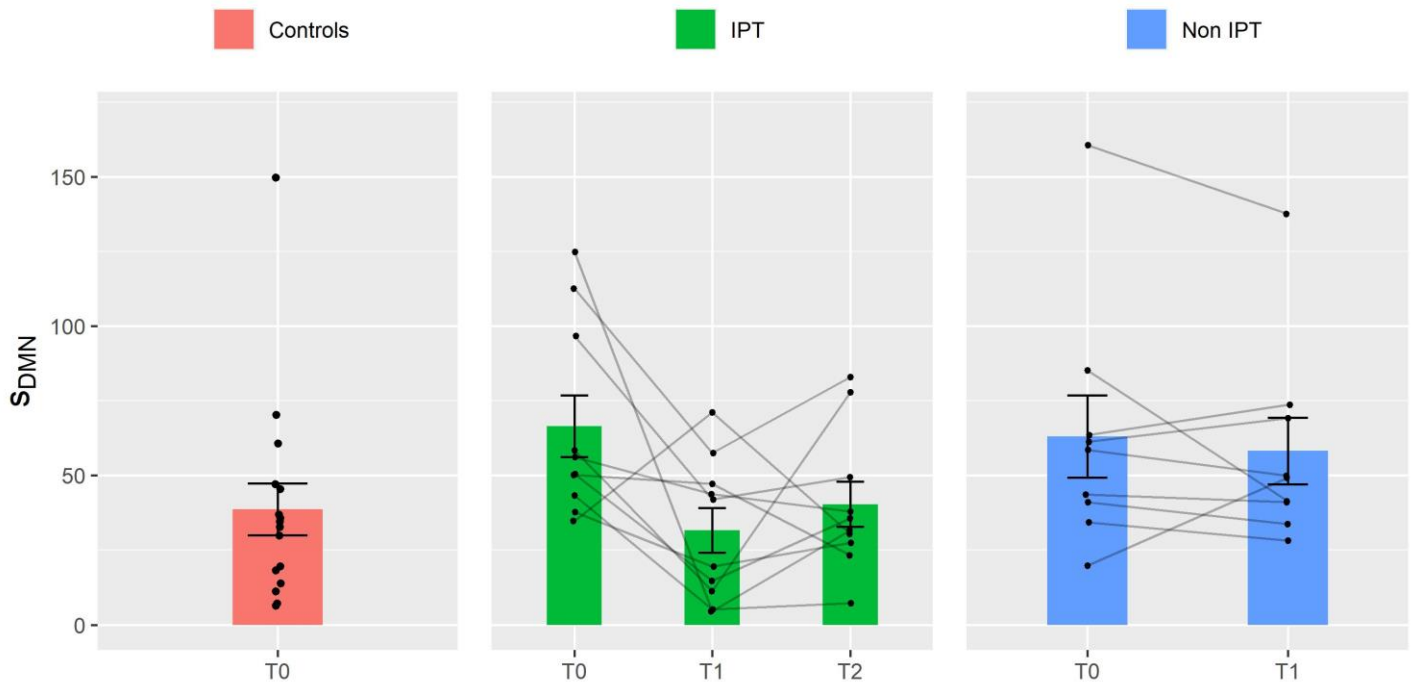
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πριν προχωρήσουμε στη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ T0 και T1, πραγματοποιήσαμε μη παραμετρικούς ελέγχους Friedman μόνο για τα μέτρα που διέφεραν σημαντικά στο T0 μεταξύ ασθενών και υγιών. Οι έλεγχοι αυτοί έγιναν μόνο για την ομάδα IPT στην οποία υπήρχαν διαθέσιμες όλες οι χρονικές στιγμές T0, T1 και T2. Όσον αφορά την ομάδα αυτή και τους κόμβους των FCN που αντιστοιχίστηκαν με το DMN, μόνο η ισχύς πέρασε το τεστ (Friedman test:  $p=0.02$ ). Αντίστοιχα, για τους κόμβους που αντιστοιχίστηκαν με

### 2.3.4 Ανάλυση τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων των ενσωματωμένων FCN, όπως αυτά κατασκευάστηκαν με τη μέθοδο ISOMAP

Προχωρήσαμε την ανάλυσή μας υπολογίζοντας τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα των FCN, όπως αυτά προέκυψαν από την εφαρμογή της μεθόδου ISOMAP. Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε αυτά τα μέτρα, μεταξύ ασθενών και υγιών, βρέθηκαν μόνο για το DMN και το FPR. Η διόρθωση Bonferroni για τη σύγκριση των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων ορίστηκε σε  $p=0.1/3=0.033$ . Όσον αφορά τους κόμβους των FCN που αντιστοιχίστηκαν με το DMN, εκείνοι των ασθενών και για τη χρονική στιγμή T0, παρουσίασαν υψηλότερους βαθμούς (Wilcoxon test:

το FPR, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για την ισχύ (Friedman test:  $p=0.02$ ) και τον τοπικό συντελεστή συγκρότησης (Friedman test:  $p=0.03$ ).

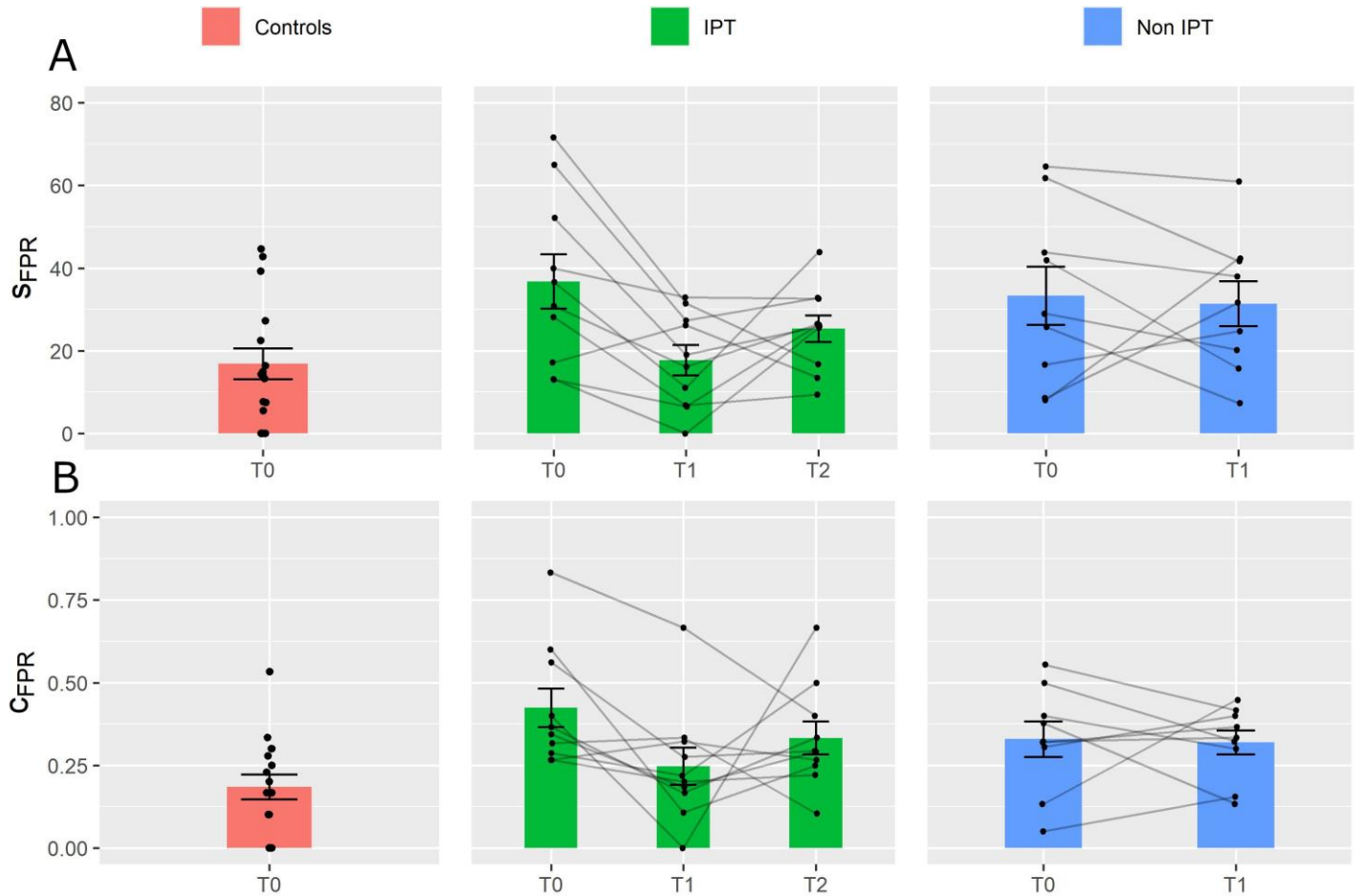
Μεταξύ T0 και T1, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα που αφορούσαν κόμβους που αντιστοιχούσαν τόσο με το DMN όσο και με το FPR. Οι διαφορές βρέθηκαν μόνο για την ομάδα IPT.



**Εικόνα 2.5:** Ραβδογράμματα (barplots) της ισχύος κόμβου (strength of node) στα χρονικά σημεία T0, T1 και T2 (βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ T0 και T1, T0 και T2 μόνο για την ομάδα IPT) για τους κόμβους που σχετίζονται με το DMN στα δίκτυα που κατασκευάστηκαν με χρήση της μεθόδου ISOMAP. Τα μαύρα σημεία αντιπροσωπεύουν τις μεμονωμένες παρατηρήσεις για κάθε ομάδα ενώ τα τυπικά σφάλματα (standard errors) των μέσων όρων εμφανίζονται επίσης ως εύρη απόκλισης (error bars).

Συγκεκριμένα, οι κόμβοι των FCN που αντιστοιχίστηκαν με το DMN παρουσίασαν χαμηλότερη ισχύ (Wilcoxon test:  $p=0.02$ ,  $r=0.49$ ) τη χρονική στιγμή T1 σε σχέση με τη χρονική στιγμή T0. Η διαφορά αυτή ήταν στην κατεύθυνση της επαναφοράς των γραφοθεωρητικών μέτρων στα επίπεδα εκείνων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των υγιών (βλ. Εικόνα 2.5). Επιπρόσθετα, για τα τοπικά μέτρα των κόμβων που αντιστοιχίστηκαν με το FPR, η ομάδα IPT στη χρονική στιγμή T1 παρουσίασε χαμηλότερη ισχύ (Wilcoxon test:  $p=0.02$ ,  $r=0.47$ ) και χαμηλότερο τοπικό συντελεστή συγκρότησης (Wilcoxon test:  $p=0.02$ ,  $r=0.49$ ) σε σχέση με την χρονική στιγμή T0. Η διαφορά ήταν και πάλι προς την κατεύθυνση της επαναφοράς των γραφοθεωρητικών μέτρων στα επίπεδα εκείνων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των υγιών (βλ. Εικόνα 2.6). Μεταξύ των χρονικών στιγμών T2 και T0, οι στατιστικά σημαντικές διαφορές των αντιστοιχισμένων κόμβων με το DMN επέμειναν για την ισχύ (Wilcoxon test:  $p=0.02$ ,  $r=0.48$ ) (Εικόνα 2.5). Αντίθετα, για τους κόμβους που αντιστοιχίστηκαν με το FPR, όλες οι διαφορές

μεταξύ T1 και T0 (και στα τρία τοπικά μέτρα) δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντικές κατά τη σύγκριση της T2 με T0 (Εικόνα 2.6). Το μέσο μέγεθος επίδρασης  $r$  για τις συγκρίσεις T1 και T0 των τοπικών θεωρητικών μέτρων (για τα δίκτυα DMN και FPR) ήταν 0.44 για την ομάδα IPT και 0.13 για τη non IPT, με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ( $Z=2,32, p=0,02$ ). Ο Πίνακας 2.4 παρουσιάζει τις συγκρίσεις των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων για τα δίκτυα DMN και FPR για κάθε ομάδα ασθενών σε όλες τις χρονικές στιγμές.



**Εικόνα 2.6:** Ραβδογράμματα (barplots) των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων για (στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την ομάδα ασθενών IPT μεταξύ T0 και T1) τους κόμβους που σχετίζονται με το FPR και για τα δίκτυα που κατασκευάστηκαν με υλοποίηση της μεθόδου ISOMAP. (A) Ισχύς κόμβου (s), (B) Τοπικός συντελεστής συγκρότησης (c) στις χρονικές στιγμές T0, T1 και T2. Τα μαύρα σημεία αντιπροσωπεύουν τις μεμονωμένες παρατηρήσεις για κάθε ομάδα ενώ τα τυπικά σφάλματα (standard errors) των μέσων όρων εμφανίζονται επίσης ως εύρη απόκλισης (error bars).

**Πίνακας 2.4:** Σύγκριση τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων στο χρόνο για κάθε ομάδα ασθενών

Δίκτυο Αναφοράς	ΟΜΑΔΑ IPT						ΟΜΑΔΑ NON IPT		
	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T2 (Mean SD)	T1 v T0 Stats	T2 v T0 Stats	T2 v T1 Stats	T0 (Mean SD)	T1 (Mean SD)	T1 v T0 Stats
<b>DMN</b>									
Βαθμός	20.7 (6.5)	12.3 (8.8)	13.3 (6.3)	Z= -2 p=0.04 r=-0.43	<b>Z=-2.2</b> <b>p=0.02</b> <b>r=-0.47</b>	Z=0.7 p=0.48 r=0.15	18.4 (7.4)	21.6 (7.2)	Z=0.5 p=0.37 r= 0.21
Ισχύς	66.5 (32.5)	31.7 (23.5)	40.4 (23.7)	<b>Z=-2.2</b> <b>p=0.02</b> <b>r=-0.49</b>	<b>Z=-2.2</b> <b>p=0.02</b> <b>r=-0.48</b>	Z=0.3 p=0.8 r=0.05	63.1 (41.2)	58.2 (33.3)	Z=-0.1 p=0.79 r=-0.06
Τοπικός συντελεστής συγκρότησης	0.29 (0.08)	0.24 (0.1)	0.32 (0.1)	Z=-1.2 p=0.22 r=-0.26	Z=-0.5 p=0.57 r=-0.12	Z=1.5 p=0.13 r=0.32	0.32 (0.15)	0.29 (0.1)	Z=-0.2 p=0.86 r=-0.04
Τοπική αποδοτικότητα	1.66 (0.8)	0.93 (0.53)	1.56 (0.73)	Z=-1.9 p=0.05 r=-0.41	Z=-0.3 p=0.73 r=-0.07	Z=1.8 p=0.07 r=0.38	1.88 (1.05)	1.06 (0.45)	Z=-1.9 p=0.05 r=-0.46
<b>FPR</b>									
Βαθμός	11.2 (4.8)	7.2 (4.4)	10.1 (5.9)	Z=-1.6 p=0.09 r=-0.36	Z=-0.6 p=0.56 r=-0.12	Z=1.1 p=0.28 r=0.23	11.6 (5.2)	12.3 (6.1)	Z=0 p=1 r=0.0
Ισχύς	36.7 (20.7)	17.7 (11.5)	25.3 (10.1)	<b>Z=-2.2</b> <b>p=0.02</b> <b>r=-0.47</b>	Z=-1.2 p=0.21 r=-0.26	Z=1.2 p=0.24 r=0.25	33.3 (21.1)	31.4 (16.3)	Z=-0.3 p=0.73 r=-0.08
Τοπικός συντελεστής συγκρότησης	0.42 (0.18)	0.24 (0.17)	0.33 (0.15)	<b>Z=-2.3</b> <b>p=0.02</b> <b>r=-0.49</b>	Z=-1.2 p=0.21 r= -0.26	<b>Z=2.3</b> <b>p=0.02</b> <b>r=0.48</b>	0.32 (0.16)	0.31 (0.11)	Z=0 p=1 r=0.00
Τοπική αποδοτικότητα *	2.2 (1.9)	0.67 (0.5)	1.79 (1.7)	<b>Z=-3.1</b> <b>p=0.002</b> <b>r=-0.65</b>	Z=-0.5 p=0.57 r= -0.12	<b>Z=3.1</b> <b>p=0.002</b> <b>r=0.65</b>	1.84 (1.6)	1.01 (0.5)	Z=-1 p=0.29 r=-0.24

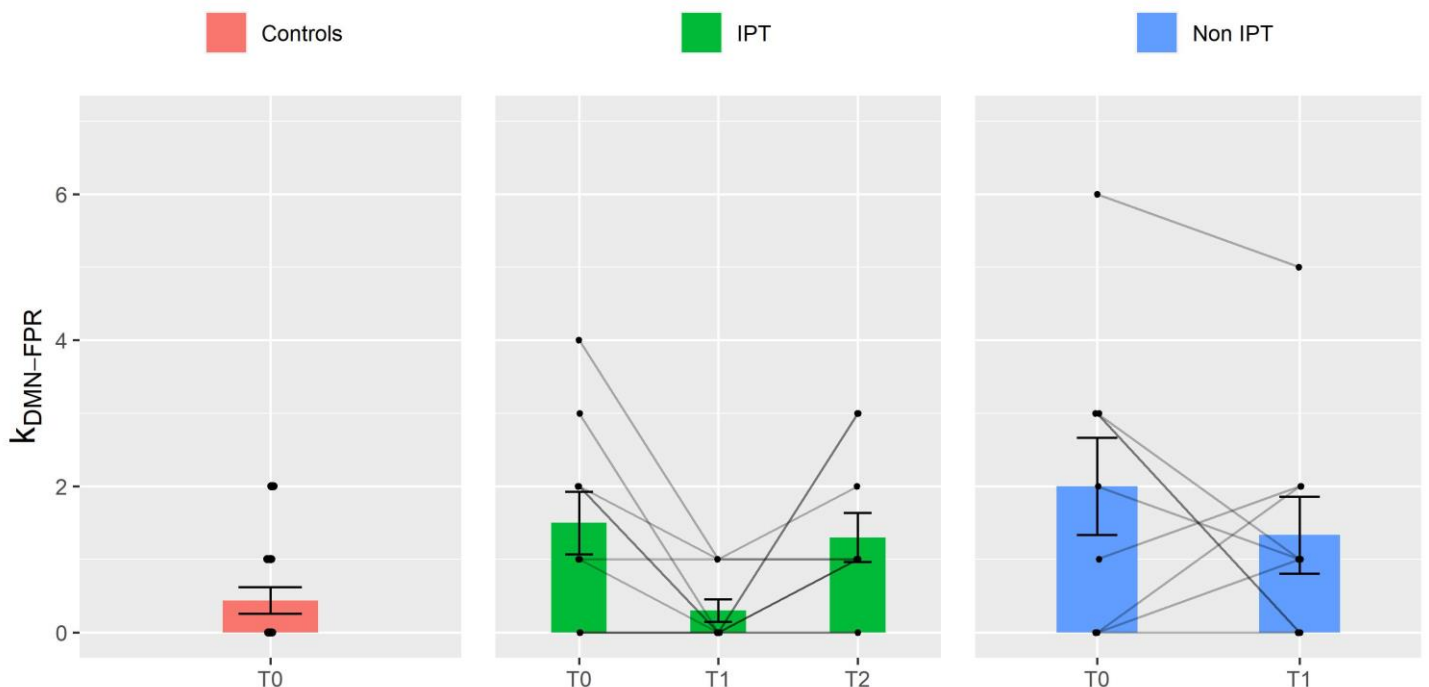
**Σημείωση:** Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές στο διορθωμένο επίπεδο (με διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις) σημαντικότητας σημειώνονται με **έντονα** γράμματα. \*Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τοπικές αποδοτικότητες των κόμβων FPR ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς στο T0 (Wilcoxon test:  $p=0.08$ , Cohen's  $r=0.28$ ).

### 2.3.4 Συνδεσιμότητα μεταξύ χωρικά ανεξάρτητων συνιστωσών που αντιστοιχίσθηκαν με RSNs.

Η συνδεσιμότητα μεταξύ των κόμβων που αντιστοιχίσθηκαν επιτυχώς με RSNs αναφοράς ελέγχθηκε μέσω της μέτρησης των άμεσων συνδέσεων (ακμών) μεταξύ τους. Η



ανάλυση αυτή πραγματοποιήθηκε για τα τέσσερα RSN (ανά δύο) που συνδέονται με τις υποθέσεις μας. Η συνδεσιμότητα μεταξύ των δικτύων αυτών, εκτιμήθηκε μέσω του υπολογισμού του αθροίσματος των άμεσων συνδέσεων μεταξύ τους. Η διόρθωση Bonferroni για τις συγκρίσεις ορίστηκε σε  $p=0.1/3=0.033$ . Στο T0, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών βρέθηκαν μόνο για την αλληλεπίδραση μεταξύ των κόμβων που σχετίζονται με το DMN και το FPR. Συγκεκριμένα, η εσωτερική συνδεσιμότητα ήταν μεγαλύτερη στα FCN των ασθενών σε σύγκριση με τα FCN των υγιών (Wilcoxon test:  $p=0.01$ ,  $r=0.54$ , Welch's t-test:  $p=0.005$ ). Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας IPT και της ομάδας non IPT στο T0. Ακόμη, η ομάδα IPT πέρασε τον έλεγχο Friedman για τις χρονικές στιγμές T0, T1 και T2 (Friedman test:  $p=0.005$ ). Η εσωτερική συνδεσιμότητα μεταξύ DMN και FPR ήταν σημαντικά μικρότερη τη χρονική στιγμή T1 σε σύγκριση με τη T0 για την ομάδα IPT (Wilcoxon paired test:  $p=0.02$ ,  $r=0.49$ ). Αυτή η αλλαγή στην εσωτερική συνδεσιμότητα ήταν και πάλι προς την κατεύθυνση της αποκατάστασης στο επίπεδο που αρχικά παρατηρήθηκε στην ομάδα υγιών (βλ. Εικόνα 2.7). Κατά τη σύγκριση της ομάδας IPT μεταξύ χρονικών στιγμών T2 και T0, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εσωτερική συνδεσιμότητα μεταξύ του DMN και του FPR (Εικόνα 2.7). Τέλος, για την ομάδα non IPT, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην εσωτερική συνδεσιμότητα των δικτύων ανάμεσα στις χρονικές στιγμές T1 και T0.



**Εικόνα 2.7:** Ραβδογράμματα (barplots) του βαθμού εσωτερικής συνδεσιμότητας/αλληλεπίδρασης (intra-connectivity degree)  $k$  (στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την ομάδα ασθενών IPT μεταξύ T0 και T1) μεταξύ κόμβων των FCN (όπως αυτά προέκυψαν με την εφαρμογή του αλγορίθμου ISOMAP) που αντιστοιχούν με το DMN και το FPR. Τα μαύρα σημεία αντιπροσωπεύουν τις μεμονωμένες παρατηρήσεις για κάθε ομάδα ενώ τα τυπικά σφάλματα (standard errors) των μέσων όρων εμφανίζονται επίσης ως εύρη απόκλισης (error bars).

## 2.4 Συζήτηση των αποτελεσμάτων

Αυτή η μελέτη εστιάζει στην εφαρμογή του προγράμματος IPT σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που πάσχουν από εμφανή αρνητικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείμματα. Αν και το επίκεντρο της έρευνας είναι η ανασυγκρότηση και η ανάλυση των FCN όπως αυτά προέκυψαν από τη μη γραμμική μέθοδο εκμάθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP, ήταν σημαντικό να επιβεβαιωθεί ότι το πρόγραμμα IPT υπερέχει μιας μη εξειδικευμένης θεραπείας ελέγχου. Πράγματι, η εφαρμογή του προγράμματος IPT οδήγησε σε βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε τη θεραπεία, ενώ την ίδια στιγμή δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μία μη εξειδικευμένη θεραπεία ελέγχου. Η βελτίωση εντοπίστηκε συγκεκριμένα στην εκτελεστική λειτουργία (εκτιμήθηκε μέσω ελέγχων «Tower of London») και την κοινωνική γνώση (social cognition), που αποτελούν βασικούς τομείς-στόχους της θεραπείας IPT (Müller and Roder, 2010). Η σύγκριση του μεγέθους επίδρασης για τη βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας και της κοινωνικής γνώσης μεταξύ των ομάδων IPT και non IPT υπήρξε σημαντική. Παρ' όλα αυτά, η συνολική σύγκριση των διαφορών του μεγέθους επίδρασης στις νευροψυχολογικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, οι επιδράσεις στην εκτελεστική λειτουργία και την κοινωνική γνώση για την ομάδα IPT διατηρήθηκαν μετά από διάστημα ενός έτους μετά τη θεραπεία, όταν και έγιναν οι επαναληπτικές νευροψυχολογικές μετρήσεις. Ακόμη, επιδράσεις της θεραπείας IPT εντοπίστηκαν στη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας (ειδικά της γενικής ψυχοπαθολογίας) και της γενικής λειτουργικότητας ενώ ταυτόχρονα, δεν υπήρξε τέτοια βελτίωση στην ομάδα non IPT. Η συνολική διαφορά μεγέθους επίδρασης της βελτίωσης της ψυχοπαθολογίας και της γενικής λειτουργικότητας μεταξύ των ομάδων θεραπείας IPT και non IPT βρέθηκε σημαντική. Η βελτίωση της γενικής ψυχοπαθολογίας για την ομάδα IPT δεν διατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση ένα έτος μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, η βελτίωση στη γενική λειτουργικότητα παρέμεινε.

Όσον αφορά την ανάλυση των δεδομένων rsfMRI, επιβεβαιώθηκε ότι οι μέθοδοι εξόρυξης δεδομένων και, ιδιαίτερα, οι μη γραμμικές τεχνικές εκμάθησης πολλαπλοτήτων (όπως η ISOMAP) μπορούν να παράσχουν ένα ισχυρό εργαλείο για την εξαγωγή σημαντικών πληροφοριών, όπως διαφορές στα FCN ανάμεσα σε ομάδες, που δεν μπορούν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας την παραδοσιακή μεθοδολογία της απλής γραμμικής διασταυρούμενης συσχέτισης. Πράγματι, χρησιμοποιώντας απλή διασταυρούμενη συσχέτιση για την κατασκευή FCN, δεν μπορέσαμε να εντοπίσουμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ιδιότητες των δικτύων (μεταξύ υγιών και ασθενών στο T0, αλλά και μεταξύ των ομάδων ασθενών IPT και non IPT).

Από την άλλη πλευρά, χρησιμοποιώντας την ISOMAP για την κατασκευή FCN, διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα τοπολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ υγιών

και ασθενών, αλλά και ασθενών πριν και μετά την εφαρμογή της IPT. Συγκεκριμένα, διαπιστώσαμε ότι τα FCN όλων των ασθενών πριν τη θεραπεία (δηλ. Στο T0) παρουσίασαν μεγαλύτερα μέσα μήκη μονοπατιού (average path length) σε σύγκριση με τα FCN των υγιών. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται με τη λειτουργική δυσλειτουργία του εγκεφάλου (Friston, 1999) με όρους συνολικής συνδεσιμότητας του εγκεφαλικού δικτύου (global brain network connectivity). Έτσι, τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με πρόσφατες μελέτες που δείχνουν μειωμένη καθολική αποδοτικότητα (Su et al., 2015; Yu et al., 2011) και μεγαλύτερα μέσα μήκη μονοπατιού (Gallos et al., 2020; Li et al., 2012; Yu et al., 2011) στα FCN ασθενών με σχιζοφρένεια. Μια ακόμη σημαντική παρατήρηση είναι ότι η καθολική δυσλειτουργία του εγκεφάλου (διαφορές που βρέθηκαν ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια όσον αφορά τα καθολικά μέτρα δικτύου) που παρατηρήθηκε στους ασθενείς δεν ήταν ευαίσθητη στην εφαρμογή της IPT ή της non IPT (καμία από τις δύο θεραπείες δεν έδειξε να διαφοροποιεί τα επίπεδα των καθολικών μέτρων δικτύου στους ασθενείς).

Εστιάζοντας στο επίπεδο των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων των κατασκευασμένων FCN με τη μέθοδο ISOMAP, βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών στην εγγενή λειτουργική συνδεσιμότητα δύο δικτύων RSN. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερο βαθμό (degree) και ισχύ κόμβου (strength) στο DMN και μεγαλύτερο (τοπικό) συντελεστή συγκρότησης και ισχύ στο FPR. Τέλος, η ομάδα ασθενών παρουσίασε ισχυρότερη αλληλεπίδραση/εσωτερική συνδεσιμότητα μεταξύ του FPR και του DMN. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν και πάλι με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών (σε ασθενείς με σχιζοφρένεια) που αναφέρουν υπερ-συνδεσιμότητα στο DMN (Broyd et al., 2009; Karbasforoushan and Woodward, 2012), αλλά και ότι η υπερ-συνδεσιμότητα στο FPR σχετίζεται με εκείνη του DMN (Chang et al., 2014; Yu et al., 2011). Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι, σε κατάσταση ηρεμίας και για ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπάρχει αυξημένη αλληλεπίδραση μεταξύ του πρόσθιου μέρους του DMN και του FP δικτύου. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν επίσης με μελέτες που αναφέρουν υπερ-συνδεσιμότητα στον προμετωπιαίο φλοιό στη σχιζοφρένεια (σε κατάσταση ηρεμίας) (Chai et al., 2011; Garrity et al., 2007; Repovs et al., 2011; Skudlarski et al., 2010; Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

Η υπόθεση που συνδέει όλα αυτά τα αποτελέσματα είναι ότι στη σχιζοφρένεια υπάρχει μια δυσλειτουργία στη συνδεσιμότητα δύο αλληλεπιδρώντων συστημάτων, του DMN, που είναι ενεργό κατά την επεξεργασία εσωτερικά παραγόμενων ψυχικών γεγονότων (όπως μνήμες, σκέψεις κ.λπ.), και του FP δικτύου, που είναι ενεργό κατά την επεξεργασία ερεθισμάτων του εξωτερικού κόσμου (για παράδειγμα κατά την εκτέλεση συγκεκριμένων γνωστικών εργασιών). Η υπερ-λειτουργία (hyperactivity) του DMN οδηγεί σε μια κατάσταση αυξημένων εσωτερικών διεργασιών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η επεξεργασία εξωτερικών ερεθισμάτων αποτυγχάνει, οδηγώντας σε ελλείμματα σε γνωστικό επίπεδο (που είναι ιδιαίτερα εμφανή για απαιτητικές γνωστικές εργασίες (cognitive tasks), όπως το Tower of London test) αλλά και σε

επίπεδο κοινωνικής γνώσης (social cognition) (Mars et al., 2012; Spreng and Andrews-Hanna, 2015). Ωστόσο, υπάρχουν άλλες μελέτες που αναφέρουν υπο-συνδεσιμότητα τόσο στο DMN όσο και στο FP δίκτυο, καθώς και μειωμένη εσωτερική συνδεσιμότητα μεταξύ αυτών των δύο συστημάτων (Dong et al., 2018). Θα πρέπει να σημειώσουμε εδώ ότι οι όροι υπερ-συνδεσιμότητα και υπο-συνδεσιμότητα μπορεί να είναι παραπλανητικοί όταν αναφερόμαστε σε πολύπλοκες ιδιότητες συστήματος. Για παράδειγμα, η μειωμένη αρνητική συνδεσιμότητα μεταξύ του DMN και του FP που αναφέρθηκε σε ορισμένες μελέτες μπορεί να θεωρηθεί ότι αντανακλά υπερ-συνδεσιμότητα (βλ. Dong et al., 2018). Επίσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα πρότυπα δυσλειτουργίας στους ασθενείς ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με το φάσμα και την κατηγορία των συμπτωμάτων. Η ομάδα ασθενών σε αυτή τη μελέτη επιλέχθηκε έτσι ώστε να παρουσιάζει εμφανή αρνητικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείμματα.

Η πολυπλοκότητα του εντοπισμού της ακριβούς φύσης των προτύπων δυσλειτουργίας της συνδεσιμότητας στη σχιζοφρένεια είναι ο λόγος για τον οποίο οι μελέτες που αξιολογούν την επίδραση θεραπειών σε rsfMRI θα πρέπει να περιλαμβάνουν μία ομάδα ελέγχου υγιών. Η μελέτη μας έχει πλεονέκτημα σε σχέση με άλλες προηγούμενες μελέτες στο σημείο αυτό. Για παράδειγμα, οι Eack et al. (2016) και Fan et al. (2017) διερεύνησαν επιδράσεις θεραπειών γνωστικής αποκατάστασης στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου χωρίς να περιλαμβάνουν μια ομάδα ελέγχου υγιών. Η συμπερίληψη μιας ομάδας υγιών ελέγχου (healthy control group) μάς επέτρεψε να κάνουμε μια ισχυρή πρόβλεψη για την επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης. Η θεραπευτική παρέμβαση θα έπρεπε να αποκαθιστά τα λειτουργικά πρότυπα συνδεσιμότητας που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς, μεταβάλλοντάς τα προς την κατεύθυνση του προτύπου που παρατηρήθηκε στους υγιείς. Πράγματι, μετά την εφαρμογή του προγράμματος IPT, η ισχύς της λειτουργικής συνδεσιμότητας στο DMN μειώθηκε σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς, με τα FCN να μεταβάλλονται προς την κατεύθυνση των FCN των υγιών. Επιπλέον, οι επιδράσεις στα DMN παρατηρήθηκαν μόνο για την ομάδα θεραπείας IPT. Ομοίως, ο αρχικά (T0) μεγαλύτερος τοπικός συντελεστής συγκρότησης και ισχύς του FPR μειώθηκαν σημαντικά μετά την εφαρμογή του προγράμματος IPT. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε, και πάλι, μόνο στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το εξειδικευμένο πρόγραμμα θεραπείας IPT. Ακόμη, συγκρίναμε τα μεγέθη επίδρασης των διαφορών συνδεσιμότητας σε αυτά τα δύο δίκτυα και επιβεβαιώσαμε ότι η διαφορά συνδεσιμότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα IPT ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε στην ομάδα non IPT. Τέλος, το μοτίβο εσωτερικής συνδεσιμότητας μεταξύ του DMN και του FPR άλλαξε επίσης σημαντικά μετά την εφαρμογή του IPT, ενώ αυτή η αλλαγή ήταν και πάλι προς την κατεύθυνση της ομάδας υγιών ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά βρέθηκαν μόνο για την ομάδα που έλαβε το θεραπευτικό πρόγραμμα IPT.

Ένα σημαντικό ερώτημα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας IPT είναι το κατά πόσο η επίδραση αυτή διατηρήθηκε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η παρούσα μελέτη είναι

από τις λίγες που προσπάθησαν να απαντήσουν σε αυτό το ερώτημα με περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών (που έλαβαν την IPT) ένα περίπου έτος μετά τη θεραπεία. Παρατηρήσαμε λοιπόν ότι τα οφέλη της IPT στη γενική λειτουργία καθώς και σε συγκεκριμένους τομείς της εκτελεστικής λειτουργίας και της κοινωνικής γνώσης διατηρήθηκαν κατά την παρακολούθηση (ένα περίπου χρόνο μετά). Είναι ενδιαφέρον ότι οι επιδράσεις της IPT στην αποκατάσταση λειτουργικών προτύπων συνδεσιμότητας του DMN και FPR διατηρήθηκαν εν μέρει. Ενώ η επίδραση αποκατάστασης στο DMN διατηρήθηκε μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης, οι επιδράσεις στο FPR καθώς και οι επιδράσεις στη (εσωτερική) συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο δικτύων δεν διατηρήθηκαν. Τα μοτίβα συνδεσιμότητας έδειξαν μια τάση επιστροφής στην πρότερη κατάσταση που παρατηρήθηκε πριν την εφαρμογή της θεραπείας. Η επίδραση στο DMN θα μπορούσε να είναι μια απόδειξη για τη σημασία αυτού του δικτύου σε σχέση με τα αποτελέσματα της θεραπείας IPT. Από την άλλη πλευρά, η απώλεια των υπόλοιπων επιδράσεων στη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου και η επιστροφή σε μη φυσιολογικό μοτίβο συνδεσιμότητας θα μπορούσε να είναι ένας ευαίσθητος νευρωνικός δείκτης (neural marker) της απώλειας της ευεργετικής επίδρασης της IPT. Θα περιμέναμε ότι η απώλεια αυτή θα εκδηλωνόταν και σε επίπεδο συμπεριφοράς για μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης. Ωστόσο, αυτά τα ζητήματα μένει να διευκρινιστούν σε μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης.

Αρκετές έρευνες (Mueller et al., 2013; Roder et al., 2011, 2006) έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της IPT όσον αφορά τις συμπεριφορικές και γνωστικές επιδράσεις, παρ' όλα αυτά καμία προηγούμενη μελέτη δεν προσπάθησε να δείξει εάν αυτές οι επιδράσεις θα μπορούσαν να σχετίζονται με σημαντικές διαφορές στα FCN των ασθενών (πριν και μετά τη θεραπεία). Μια προηγούμενη μελέτη διερεύνησε τις επιδράσεις μιας θεραπείας γνωστικής ενίσχυσης στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας διαστήματα εργασίας και ηρεμίας κατά την εκτέλεση εργασιών (ψευδο-κατάσταση ηρεμίας). Η μέθοδος βασίστηκε σε περιοχές ογκοστοιχείων (seed) για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας προκαθορισμένων περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest). Η δεύτερη, πιο πρόσφατη μελέτη, μέτρησε τις επιδράσεις ενός προγράμματος θεραπείας γνωστικής αποκατάστασης παρεχόμενης με Η/Υ στη δραστηριότητα fMRI σε κατάσταση ηρεμίας, μετρώντας το εύρος διακυμάνσεων χαμηλής συχνότητας. Καμία από αυτές τις προηγούμενες μελέτες δεν μπορεί να συγκριθεί άμεσα με την παρούσα μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε ένα παράδειγμα πραγματικής κατάστασης ηρεμίας για να μελετήσει τη λειτουργική συνδεσιμότητα των FCN που παρήχθησαν με μια μέθοδο εξ' ολοκλήρου βασιζόμενη σε δεδομένα (data-driven).

Ένας βασικός περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν το μικρό δείγμα. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη διάρκεια και την απαιτητικότητα του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού προγράμματος (IPT). Αυτός ο περιορισμός είναι χαρακτηριστικός για θεραπείες παρόμοιας διάρκειας και έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (βλ. για παράδειγμα τη συζήτηση στη μελέτη των Siniatchkin et

al., 2012). Για τον λόγο αυτό, οι στατιστικοί έλεγχοι περιορίστηκαν σε διάστημα εμπιστοσύνης 90%. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι οι ασθενείς δεν κατατάχθηκαν τυχαία στις ομάδες θεραπείας, αλλά η κατάταξή τους έγινε σύμφωνα με το χρονικό σημείο εισόδου (point of entry) στη μελέτη. Ακόμη και αν επιβεβαιώσαμε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κλινικούς δείκτες αλλά και στα δεδομένα rsfMRI στο αρχικό χρονικό σημείο T0, αυτή η μελέτη δεν μπορεί να θεωρηθεί μια τυχαιοποιημένη (randomized) κλινική δοκιμή/μελέτη. Τέλος, δεν πραγματοποιήσαμε ανάλυση ακραίων (outliers) παρατηρήσεων. Η εξαίρεση ενός υποκειμένου από την ανάλυση, θα προκαλούσε σημαντική απώλεια στατιστικής ισχύος σε ένα δείγμα που είναι ήδη πολύ μικρό. Τα περισσότερα ευρήματα στη τρέχουσα μελέτη αναφέρθηκαν σε επίπεδο ομάδας (within-group). Αυτό σημαίνει ότι εστιάζουμε στις διαφορές που παρατηρούνται στο χρόνο σε μια στοχευμένη ομάδα (target group).

Βασισμένη εξ' ολοκλήρου σε δεδομένα (data-driven) και σε συνδυασμό με τη χρήση του αλγορίθμου μη γραμμικής εκμάθησης πολλαπλοτήτων ISOMAP, η ανάλυσή μας μπόρεσε να αποκαλύψει μια στατιστικά σημαντική επίδραση στα FCN των ασθενών που ακολούθησαν το πρόγραμμα IPT, συγκεκριμένα στα DMN και FPR. Αυτή την επίδραση ακολούθησε μια βελτίωση της γενικής λειτουργικότητας (general functioning) καθώς και βελτίωση σε συγκεκριμένους τομείς της γνωστικής λειτουργίας (cognitive functioning) (συμπεριλαμβανομένης της εκτελεστικής λειτουργίας (executive functioning) και της κοινωνικής γνώσης (social cognition)). Η επίδραση διατηρήθηκε μετά από μία περίοδο παρακολούθησης (ένα έτος μετά τη θεραπεία) για το DMN. Οι γραμμικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για την ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας (όπως η συσχέτιση μεταξύ των χρονοσειρών fMRI) δεν παρείχαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη παρέχει στοιχεία για τη χρησιμότητα της ανάλυσης FCN που βασίζεται στα δεδομένα. Η μεθοδολογία αυτή μπορεί να αποτελέσει ένα ευαίσθητο εργαλείο για την παρακολούθηση των επιδράσεων σε ψυχολογικές θεραπείες για τη σχιζοφρένεια. Πιστεύουμε ότι η μελέτη μας, παρά τους περιορισμούς της, μπορεί να θέσει τη βάση για περαιτέρω έρευνα που θα υποστηρίξει τα ευρήματά μας με αρκετά μεγαλύτερα δείγματα σε τυχαιοποιημένες (randomized) κλινικές δοκιμές.

### 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

## Κατασκευή ενσωματωμένων FCN από ανατομικά διαχωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου με εφαρμογή μεθόδων επιλογής χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση ασθενών με σχιζοφρένεια

Στο κεφάλαιο αυτό επεκτείνουμε τη μεθοδολογία κατασκευής ενσωματωμένων FCN προσθέτοντας μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών με σκοπό τόσο τον αποδοτικότερο εντοπισμό βιοδεικτών όσο και την αποτελεσματικότερη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Οι εφαρμογές γίνονται και πάλι στο ίδιο δημόσια διαθέσιμο σύνολο δεδομένων (74 υγιείς και 71 ασθενείς με σχιζοφρένεια) με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στο Κεφάλαιο 1. Αυτή τη φορά, εξάγουμε το σήμα ενδιαφέροντος με ευθεία αντιστοίχιση της ανατομίας του εγκεφάλου (κάθε υποκειμένου ξεχωριστά) με τον ανατομικό εγκεφαλικό άτλαντα Desikan-Killiany. Στη συνέχεια, χρησιμοποιούμε τη συμβατική προσέγγιση της συσχέτισης χρονοσειρών (που αντιστοιχούν σε ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου) για την κατασκευή FCN ενώ εφαρμόζουμε επίσης τη μέθοδο ISOMAP για να σχηματίσουμε ενσωματωμένα FCN. Υπολογίζουμε πέντε βασικά τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύου των FCN και χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του τελεστή ελάχιστης απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO) αλλά και τον αλγόριθμο των «τυχαίων δασών» (Random Forests, RF) για την επιλογή χαρακτηριστικών με σκοπό την ταξινόμηση μεταξύ των ομάδων. Για την ταξινόμηση, χρησιμοποιούμε γραμμικές μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Linear support vector machines) ενώ η απόδοση της ταξινόμησης αξιολογείται με βάση ένα σχήμα διπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (double fold cross validation) (αποτελούμενη από έναν εξωτερικό και έναν εσωτερικό βρόχο διασταυρούμενης επικύρωσης με «εξαίρεση ενός» («Leave one out», LOOCV)). Η τυπική μεθοδολογία συσχέτισης παρήγαγε ποσοστό ακριβούς ταξινόμησης 73,1%, ενώ η μέθοδος ISOMAP έφτασε το 79,3%, παρέχοντας μάλιστα και ένα απλούστερο μοντέλο με μικρότερο αριθμό χαρακτηριστικών (όπως αυτά επιλέχθηκαν από τις μεθόδους LASSO και RF). Από τη μελέτη προέκυψε ότι τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που μπορούν να θεωρηθούν και βιοδείκτες της νόσου, είναι ο συντελεστής συμμετοχής (participation coefficient) στον θάλαμο του δεξιού ημισφαιρίου (thalamus) και η ισχύς (strength) της γλωσσοειδούς έλικας (lingual gyrus) του δεξιού ημισφαιρίου.

### 3.1 Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια ψυχική διαταραχή που επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο σκέφτεται, αισθάνεται και ενεργεί. Τα συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και περιλαμβάνουν συναισθηματικές διαταραχές, διαταραχές σκέψης, αντίληψης, συμπεριφοράς και γνωστικά ελλείμματα. Ο επιπολασμός της νόσου έχει αναφερθεί ότι βρίσκεται γύρω στο 1% του παγκόσμιου πληθυσμού χωρίς καμία σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (Bhugra, 2005). Η υπόθεση του «ελλείματος στη συνδεσιμότητα» (“dysconnection hypothesis”) είναι η μια σημαντική θεωρία/υπόθεση σχετικά με την αιτία της υποκείμενης διαταραχής του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια. Η υπόθεση αυτή, υποδεικνύει ελλείμματα τόσο στην ανατομική όσο και τη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε διαφορετικά επίπεδα, από νευροχημικές έως αναδυόμενες (emerging) λειτουργικές διαταραχές συνδεσιμότητας, προτείνοντας έτσι ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να γίνει αντιληπτή ως διαταραχή των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων (connectome) (Friston, 1999; Griffa et al., 2015; Liu et al., 2008; Lynall et al., 2010).

Όσον αφορά τη διερεύνηση της λειτουργικότητας των νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων και των νευρολογικών διαταραχών, η rsfMRI έχει αποδειχθεί ένα ισχυρό εργαλείο (Biswal, 2012; Dong et al., 2018; Smith et al., 2013). Αυτή η τεχνική έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική και ταυτόχρονα ικανή να καταγράψει τη δραστηριότητα εν τω βάθει δομών του εγκεφάλου (π.χ. υποφλοιώδεις (sub-cortical) περιοχές, όπως ο θάλαμος). Με την πάροδο των ετών, μία μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυση δεδομένων rsfMRI κατέστησε δυνατή την αναγνώριση των RSNs. Αυτά τα δίκτυα είναι αναπαραγώγιμα για κάθε άτομο και συνδέουν περιοχές του εγκεφάλου με συγκεκριμένες λειτουργικές ιδιότητες (Damoiseaux et al., 2006; Moussa et al., 2012; Smith et al., 2009). Επιπλέον, η rsfMRI έχει βοηθήσει τόσο στην ανίχνευση διαφορών στη λειτουργική συνδεσιμότητα όσο και στη διάγνωση νευρολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας (Argyelan et al., 2014; Arribas et al., 2010; Lynall et al., 2010; Matsubara et al., 2017).

Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες έχουν προτείνει διάφορους βιοδείκτες με σκοπό την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση της σχιζοφρένειας (Anderson and Cohen, 2013; Arbabshirani et al., 2013; Cheng et al., 2015; Moghimi et al., 2018; Xiang et al., 2020). Η τυπική διαδικασία για την κατασκευή των FCN περιλαμβάνει μία ρουτίνα προεπεξεργασίας (διόρθωση κίνησης, αφαίρεση μη εγκεφαλικών ιστών του εγκεφάλου κ.λπ.), τη χρήση μίας στρατηγικής για την εξαγωγή σήματος ενδιαφέροντος (π.χ. ICA σε ομάδες ή κατά άτομο, ή και εξαγωγή χρονοσειρών σύμφωνα με κάποιον ανατομικό ή λειτουργικό άτλαντα) και τέλος την κατασκευή των FCN με υπολογισμό μίας μετρικής (η μετρική αυτή μπορεί να βασίζεται σε οποιοδήποτε μέτρο απόστασης ή να εκφράζει μία στατιστική σχέση) ανάμεσα στις χρονοσειρές. Στη συνέχεια, με βάση τα κατασκευασμένα FCN, υπολογίζονται συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και εκπαιδεύονται



κάποιοι ταξινομητές με σκοπό τον διαχωρισμό μεταξύ ασθενών και υγιών. Συνήθως, οι μελέτες παρουσιάζουν τα πιο «σημαντικά» χαρακτηριστικά ως βιοδείκτες (τα χαρακτηριστικά εκείνα που συνεισφέρουν περισσότερο στην ακριβή ταξινόμηση ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς) που φαίνεται να σχετίζονται με τη νόσο.

Για παράδειγμα, για την κατασκευή των FCN και την ταξινόμησή τους, οι Cheng et al. (2015) υπολόγισαν την απλή γραμμική συσχέτιση χρονοσειρών rsfMRI από 278 ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου σε ένα σύνολο δεδομένων αποτελούμενο από 29 υγιείς και 19 ασθενείς με σχιζοφρένεια. Στην μελέτη τους, δοκίμασαν τέσσερα διαφορετικά σύνολα χαρακτηριστικών (δηλαδή τέσσερις διαφορετικές ομάδες χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση μεταξύ των ομάδων), συγκεκριμένα το τοπικό μέτρο κεντρικότητας *betweenness centrality* όλων των κόμβων, μόνο τις δέκα υψηλότερες τιμές αυτών, τις τάξεις του μεγέθους *betweenness centrality* όλων των κόμβων και τις δέκα υψηλότερες από αυτές. Τα βέλτιστα αποτελέσματα προέκυψαν λαμβάνοντας υπόψη τους κόμβους με τις δέκα υψηλότερες τάξεις για το μέτρο *betweenness centrality* στο δίκτυο. Η ακρίβεια ανήλθε στο 79% και αξιολογήθηκε με ένα σχήμα διασταυρούμενης επικύρωσης «με εξαίρεση ενός» (Leave-One-Out Cross Validation, LOOCV). Ο ταξινομητής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας απλός γραμμικός SVM (LSVM). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη οι Xiang et al. (2020) κατασκεύασαν FCN μέσω απλής γραμμικής συσχέτισης χρονοσειρών που εξήχθησαν σύμφωνα με έναν ανατομικό άτλαντα 246 κόμβων από το σύνολο δεδομένων COBRE. Υπολόγισαν παρόμοια τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα με αυτά που εξετάστηκαν στην δική μας μελέτη και συγκεκριμένα, το βαθμό κόμβου (*degree of node*), τον συντελεστή συμμετοχής (*participation coefficient*), τον τοπικό συντελεστή συγκρότησης (*local clustering coefficient*), το μέτρο κεντρικότητας *betweenness centrality* και την τοπική αποδοτικότητα (*local efficiency*). Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν διάφορες μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών, όπως η LASSO, η LASSO για επιλογή ομάδων χαρακτηριστικών (Group LASSO, GLASSO) και η Sparse Group LASSO (SGLASSO). Η LASSO εξήγαγε 123 χαρακτηριστικά, τα οποία οδήγησαν σε ακρίβεια ταξινόμησης ίση με 83,4%, η GLASSO 225 και 86,2%, ενώ η SGLASSO 55 και 93,1% αντίστοιχα. Η αξιολόγηση έγινε με ένα σχήμα διασταυρούμενης επικύρωσης (*cross-validation*) LOOCV, ενώ ο συντονισμός των παραμέτρων (*parameter tuning*) για κάθε αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών έγινε μέσω αναζήτησης πλέγματος (*grid search*) σε έναν (μόνο) βρόχο (loop) LOOCV. Ο αλγόριθμος ταξινόμησης που παρήγαγε τα καλύτερα αποτελέσματα στη μελέτη αυτή ήταν ο LSVM. Προφανώς, οι συγγραφείς, οι οποίοι εφάρμοσαν την SGLASSO (μέθοδος με δύο ελεύθερες παραμέτρους) βελτιστοποίησαν δύο παραμέτρους και εκπαίδευσαν έναν LSVM (άλλη μια παράμετρος C) μέσα σε ένα ενιαίο σχήμα-βρόχο LOOCV.

Τελικά, όπως αναφέρουν οι Moghimi et al. (2018), η μέθοδος επικύρωσης (για παράδειγμα η αρχιτεκτονική του σχήματος διασταυρούμενης επικύρωσης) επηρεάζει τόσο τον προσδιορισμό των κυρίαρχων/σημαντικότερων χαρακτηριστικών (που προτείνονται συχνά ως βιοδείκτες της εκάστοτε νόσου) όσο και την εκτίμηση της απόδοσης του τελικού μοντέλου.

Πράγματι, οι Moghimi et al. (2018) συνέκριναν τα αποτελέσματα μονής (single) και διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων (170 υποκείμενα, 82 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 88 υγιείς), διαπιστώνοντας ότι η διπλή διασταυρούμενη επικύρωση μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε 20% μείωση στην εκτιμώμενη ακρίβεια ταξινόμησης. Οι συγγραφείς υπολόγισαν περισσότερα από 19000 καθολικά (global) και τοπικά (local) μέτρα δικτύου και χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο διαδοχικής επιλογής χαρακτηριστικών (Sequential Feature Selection, SFS) για να βρουν τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά, τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να θεωρηθούν και βιοδείκτες της νόσου. Όταν η επιλογή χαρακτηριστικών και η τελική αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε υπό έναν βρόχο διασταυρούμενης επικύρωσης (single cross-validation), η αναφερόμενη ακρίβεια του βέλτιστου μοντέλου έφτανε το 87% με 14 επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε ένα διπλό (double) σχήμα διασταυρούμενης επικύρωσης, η βέλτιστη ακρίβειά έπεσε στο 73%, όπου προέκυψε λαμβάνοντας υπόψη ένα και μόνο χαρακτηριστικό (feature). Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, η προσθήκη οποιουδήποτε άλλου χαρακτηριστικού στον ταξινομητή βρέθηκε να μειώνει το ποσοστό ακρίβειας (στο πλαίσιο του διπλού (double) σχήματος διασταυρούμενης επικύρωσης). Συζητώντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ένα σχήμα μονής (single) διασταυρούμενης επικύρωσης μπορεί να υπερεκτιμήσει σημαντικά την απόδοση του τελικού μοντέλου αποδίδοντας το γεγονός αυτό στο φαινόμενο της υπερπροσαρμογής (over-fitting). Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι στο πλαίσιο μίας μονής (single) διασταυρούμενης επικύρωσης, το ποσοστό ακρίβειας ταξινόμησης αυξάνεται πλασματικά με την συμπερίληψη (στο τελικό μοντέλο) περισσότερων χαρακτηριστικών που είναι λιγότερο πιθανό να έχουν γενικευτική ισχύ (Moghimi et al., 2018; Sundermann et al., 2014). Πράγματι, σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Cai et al. (2020), εφάρμοσαν μία από τις πιο «επιτυχημένες» μεθοδολογίες (από άποψη διαγνωστικής ακρίβειας) που είχε προταθεί έως τότε από τους Du et al. (2012) σε δύο ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων, αξιολογώντας και συγκρίνοντας δυνατότητες ταξινόμησης, τόσο εντός ενός συνόλου δεδομένων αλλά και ερευνώντας την ικανότητα του μοντέλου να γενικεύεται σε ένα άλλο ανεξάρτητο σύνολο (within and between site generalizability of the model). Ουσιαστικά, ο σκοπός της μελέτης ήταν να ελέγξει τη γενικευσιμότητα (generalizability) των σύγχρονων μοντέλων για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Οι Du et al. (2012) εκτίμησαν την απόδοση της προτεινόμενης μεθοδολογίας τους αναφέροντας ένα ποσοστό ακρίβειας που έφτανε το 93%. Παρ' όλα αυτά, οι Cai et al., (2020) εφαρμόζοντας την ίδια μεθοδολογία σε δύο ξεχωριστά σύνολα δεδομένων ανέφεραν ποσοστό ακρίβειας 73% εντός ενός συνόλου δεδομένων και 70% όταν εξέτασαν τη γενικευσιμότητα του τελικού μοντέλου στο δεύτερο και ανεξάρτητο σύνολο. Συζητώντας τα αποτελέσματα της έρευνας τους, οι Cai et al. (2020) απέδωσαν τα ευρήματα τους στο φαινόμενο της υπερπροσαρμογής (over-fitting), την πιθανή ετερογένεια των δύο ανεξάρτητων συνόλων επικύρωσης και την παρουσία θορύβου, ακόμη και αν είχε εφαρμοστεί όντως, μια ολοκληρωμένη τυπική ρουτίνα προεπεξεργασίας. Ωστόσο, η μείωση της τάξης του 20% στην αναμενόμενη ακρίβεια (του τελικού

μοντέλου ταξινόμησης) βρέθηκε επίσης στη μελέτη των Moghimi et al. (2018) μεταξύ των σχημάτων μονής (single) και διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι παρ' ότι υπάρχουν ορισμένες μελέτες που η αναφερόμενη ακρίβεια ταξινόμησης είναι σχετικά υψηλή (Du et al., 2012; Xiang et al., 2020), οι προτεινόμενες μεθοδολογίες έχουν ποσοστά ακρίβειας και προτεινόμενους βιοδείκτες που διαφέρουν σημαντικά (Cai et al., 2020; Moghimi et al., 2018; Pereira et al., 2009; Sundermann et al., 2014). Υπάρχουν συγκεκριμένοι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό. Πρώτα απ' όλα, ένα σχήμα μονής (single) διασταυρούμενης επικύρωσης μπορεί να παράσχει μια υπερ-αισιόδοξη εκτίμηση της απόδοσης του μοντέλου (Krstajic et al., 2014; Sundermann et al., 2014), ειδικά αν εντός του σχήματος υλοποιούνται (και μάλιστα βελτιστοποιούνται, π.χ γίνεται συντονισμός παραμέτρων) μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών (feature selection methods) (Moghimi et al., 2018). Ένας άλλος λόγος είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος fMRI, που είναι σύνηθες για ψυχικές νόσους όπως η σχιζοφρένεια (Fekete et al., 2013; Pettersson-Yeo et al., 2011). Τέλος, ένας τρίτος λόγος είναι η διαδικασία προεπεξεργασίας που ορισμένες φορές μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην απόδοση του τελικού μοντέλου ταξινόμησης (Moghimi et al., 2018). Έτσι, η εύρεση αξιόπιστων/αναπαραγωγίμων (reliable/reproductive) βιοδεικτών (που θα γενικεύονται σε διαφορετικά και ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων) για τη σχιζοφρένεια παραμένει ένα πρόβλημα ανοικτό και γεμάτο προκλήσεις (Cai et al., 2020; Moghimi et al., 2018; Pereira et al., 2009; Pettersson-Yeo et al., 2011).

Εκτός από τη χρήση γραμμικής συσχέτισης για την κατασκευή των FCN, μη γραμμικοί αλγόριθμοι εκμάθησης πολλαπλοτήτων όπως οι μέθοδοι ISOMAP και Diffusion maps, έχουν εφαρμοστεί για την μείωση διάστασης και την κατασκευή ενσωματωμένων FCN (Anderson and Cohen, 2013; Gallos et al., 2020). Άλλες προσεγγίσεις όπως η ανάλυση διασταυρούμενων υποτροπών (cross-recurrence analysis) και μοντελοποίηση πολλαπλών στρωμάτων (multi-layer modelling) έχουν επίσης προταθεί (Lombardi et al., 2019). Οι Anderson και Cohen (2013) εφάρμοσαν την ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN με σκοπό την ταξινόμηση μεταξύ ασθενών και υγιών χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων COBRE (το ίδιο σύνολο που χρησιμοποιούμε και εμείς στην παρούσα μελέτη). Η εξαγωγή του σήματος ενδιαφέροντος έγινε με χρήση ICA κατά άτομο (για ανασκόπηση σχετικά με τη μέθοδο ICA βλ. (Hyvärinen, 1999)). Η ανάλυση έφερε στο φως διαφορές στις ιδιότητες «μικρού κόσμου» (small world) μεταξύ των δύο ομάδων ενώ 13 γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύων οδήγησαν σε ένα ποσοστό ακρίβειας 65% (η αξιολόγηση του μοντέλου έγινε χρησιμοποιώντας ένα σχήμα μίας (single) δεκαπλής (10-fold) διασταυρούμενης επικύρωσης). Οι Gallos et al., (2020) εφάρμοσαν τόσο γραμμικές (πολυδιάστατη κλιμακοποίηση) όσο και μη γραμμικές μεθόδους εκμάθησης πολλαπλοτήτων (ISOMAP, LLE, kPCA και Diffusion Maps) για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN με βάση το σύνολο δεδομένων COBRE. Η ταξινόμηση βασίστηκε σε τρία θεμελιώδη γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύου καθολικής (global) κλίμακας και εφαρμόστηκαν διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης,

συμπεριλαμβανομένων των ακτινικών SVM (RSVM) και τεχνητών νευρωνικών δικτύων (ANN). Εκτιμήθηκε επίσης η απόδοση δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων μετρικών για την κατασκευή FCN, δηλαδή η Ευκλείδεια απόσταση και η διασταυρούμενη συσχέτιση (cross correlation). Όπως και στη μελέτη των Anderson και Cohen, (2013), η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με γνώμονα γραφοθεωρητικά μέτρα δικτύου σε καθολική κλίμακα (global scale).

Στην παρούσα εργασία, με βάση πρόσφατες μεθοδολογικές εξελίξεις (Gallos et al., 2020; Haak et al., 2018; Moghimi et al., 2018), εφαρμόσαμε την μέθοδο ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN με σκοπό την ταξινόμηση 71 ασθενών με σχιζοφρένεια και 74 υγιών (σύνολο δεδομένων COBRE), στοχεύοντας τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα. Η εξαγωγή σήματος έγινε εξατομικευμένα (για κάθε συμμετέχοντα), αντιστοιχίζοντας τα δεδομένα του κάθε ατόμου με τον άτλαντα ανατομικών περιοχών Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006). Αυτός ο άτλαντας χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα σε ανάλυση FCN για τη διερεύνηση του δυναμικού λειτουργικού πυρήνα (dynamic functional core) του ανθρώπινου εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (Kabbara et al., 2017). Στη συνέχεια, κατασκευάσαμε FCN με (α) την τυπική προσέγγιση, δηλαδή με διασταυρούμενη συσχέτιση των χρονοσειρών rsfMRI (όπως αυτές εξήχθησαν από αντιστοιχισμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου) (Cheng et al., 2015; Moghimi et al., 2018; Xiang et al., 2020) και, (β) χρησιμοποιώντας ISOMAP (Anderson and Cohen, 2013; Gallos et al., 2020; Tenenbaum et al., 2000) για την κατασκευή των ενσωματωμένων FCN (παράγοντας χαμηλής διάστασης ενσωματώσεις (embeddings) των πινάκων συσχέτισης). Με βάση τα FCN, υπολογίσαμε πέντε τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα για κάθε κόμβο του εκάστοτε δικτύου. Συγκεκριμένα, υπολογίσαμε τον συντελεστή συμμετοχής (participation coefficient), την ισχύ του κόμβου (strength), το μέτρο κεντρικότητας betweenness centrality, την τοπική αποδοτικότητα (local efficiency) και τον τοπικό συντελεστή συγκρότησης (local clustering coefficient). Τα μέτρα αυτά έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιηθεί σε πρόσφατες μελέτες ταξινόμησης που σχετίζονται με την κατασκευή μοντέλων για την αυτόματη διάγνωση της σχιζοφρένειας (Cheng et al., 2015; Liu et al., 2017; Moghimi et al., 2018; Xiang et al., 2020). Επίσης, στην εργασία μας συμπεριλάβαμε και αλγορίθμους επιλογής χαρακτηριστικών, ώστε να επιλέξουμε τα πιο αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά τα οποία θα μπορούσαν να θεωρηθούν τελικά βιοδείκτες της νόσου. Για τη διαδικασία αυτή, εφαρμόσαμε τις μεθόδους LASSO και «τυχαίων δασών» (Random forests, RF). Ο ταξινομητής που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της απόδοσης του τελικού μοντέλου ήταν ο γραμμικός SVM. Τόσο η αξιολόγηση της ακρίβειας (accuracy) του μοντέλου όσο και η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκαν μέσα από ένα σχήμα διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης (cross validation). Σκοπός ήταν να διαπιστωθεί αν η μεθοδολογία της κατασκευής των ενσωματωμένων FCN θα μπορούσε να οδηγήσει σε έναν αποδοτικότερο εντοπισμό βιοδεικτών για τη νόσο και στη συνέχεια αν αυτό θα οδηγούσε σε ένα υψηλότερο ποσοστό ακριβούς ταξινόμησης μεταξύ των ομάδων (πάντα σε σύγκριση με την «παραδοσιακή» μεθοδολογία της απλής γραμμικής συσχέτισης για την κατασκευή FCN).

## 3.2 Μεθοδολογία

### 3.2.1 Περιγραφή των δεδομένων

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε για την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθοδολογίας στο κεφάλαιο αυτό, είναι τα ίδια με εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν στο Κεφάλαιο 1. Επομένως, ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στην ενότητα 1.2.1 για την ακριβή περιγραφή.

### 3.2.2 Προεπεξεργασία και εξαγωγή σήματος

Η ρουτίνα προ-επεξεργασίας που εφαρμόστηκε στα δεδομένα ήταν η ίδια με εκείνη που περιγράφηκε εκτενώς στο Κεφάλαιο 1. Για μία εκτενή περιγραφή ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στην υποενότητα 1.2.2.

Όσον αφορά την εξαγωγή σήματος, το πακέτο λογισμικού FreeSurfer (έκδοση 6.0.1) (Fischl, 2012) χρησιμοποιήθηκε για να χωρίσει κάθε μεμονωμένη δομική (structural) εικόνα T1 σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές σύμφωνα με τον άτλαντα Desikan-Killiany (DK) (Desikan et al., 2006). Σε αδρές γραμμές, η ρουτίνα εξαγωγής σήματος του FreeSurfer περιελάμβανε εξαγωγή του εγκεφαλικού ιστού, ομαλοποίηση της έντασης για τον ακριβή διαχωρισμό της φαιάς ουσίας (grey matter), της λευκής ουσίας (white matter) και τελικά την εξαγωγή της επιφάνειας του εγκεφάλου σε περίπου 150.000 αυτόνομες περιοχές ανά ημισφαίριο. Για τη σύζευξη μεταξύ των ημισφαιρίων χρησιμοποιήθηκε ένα σφαιρικό πρότυπο DK άτλαντα, πραγματοποιήθηκαν μη άκαμπτοι (non-rigid) μετασχηματισμοί και στη συνέχεια διορθώθηκαν επαναλαμβανόμενα έως ότου τα ατομικά μοτίβα αναδίπλωσης του φλοιού να στοιχηθούν με τη γεωμετρία του φλοιού των συμμετεχόντων. Τέλος, ο διαχωρισμός των περιοχών για κάθε συμμετέχοντα αντιστοιχίστηκε στον χώρο rsfMRI και οι χρονοσειρές εξήχθησαν από 84 φλοιώδεις (cortical) και υποφλοιώδεις (subcortical) περιοχές με εξατομικευμένο τρόπο. Αυτές οι χρονοσειρές χρησιμοποιήθηκαν στην μετέπειτα ανάλυση.

### 3.2.3 Κατασκευή FCN με διασταυρούμενη συσχέτιση

Για την κατασκευή των FCN μέσω της διασταυρούμενης συσχέτισης, ακολουθήσαμε την ίδια διαδικασία που περιγράφεται στην υποενότητα 1.2.4.1. Για κάθε ζευγάρι χρονοσειρών, εδώ από  $M = 84$  ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου, έστω  $\mathbf{A}_i$  και  $\mathbf{A}_j$ , η συνάρτηση διασταυρούμενης συσχέτισης CCF (βλ. επίσης την μελέτη Anderson and Cohen (2013)) ορίζεται ως εξής:

$$CCF(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j, l) = \frac{E[(A_{i,t+l} - \bar{A}_i)(A_{j,t} - \bar{A}_j)]}{\sqrt{E[(A_{i,t} - \bar{A}_i)^2]E[(A_{j,t} - \bar{A}_j)^2]}}, \quad (3.1)$$

Για την κατασκευή των πινάκων συνδεσιμότητας/απόστασης, χρησιμοποιήσαμε το

μέτρο ψεύδο- απόστασης  $d_c$  που ορίζεται ως:

$$d_c(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j) = 1 - \max_{l=0,1,2,3} (|CCF(\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_j, l)|). \quad (3.2)$$

Για την κατασκευή των FCN, ακολουθήσαμε την διαδικασία εφαρμογής κατωφλιού στους πίνακες συνδεσιμότητας με αναλογικό τρόπο (PT). Στην μελέτη αυτή εξετάσαμε επίπεδα PT που κυμαίνονται από το 20% έως και το 50% (παρόμοια εύρη έχουν επίσης εφαρμοστεί σε πρόσφατες μελέτες (Cheng et al., 2015; Lynall et al., 2010; Xiang et al., 2020)) με βήμα 5%.

### 3.2.4 Κατασκευή των ενσωματωμένων FCN με τη μέθοδο ισομετρικής απεικόνισης χαρακτηριστικών (ISOMAP)

Η κατασκευή των FCN με τη μέθοδο ISOMAP έγινε χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο των  $k$ -πλησιέστερων γειτόνων (Tenenbaum et al., 2000) εξερευνώντας ένα εύρος τιμών  $k \in [6, 20]$ . Για  $k < 6$  κάποια δίκτυα κατακερματίζονταν σε μεγάλο βαθμό (για παράδειγμα ένα δίκτυο εκφυλλίζεται σε πολλούς αποσυνδεδεμένους γράφους), ενώ για  $k > 20$ , κάθε κόμβος θα είχε αριθμό γειτόνων που θα ξεπερνούσε το 25% του συνολικού αριθμού κόμβων στο δίκτυο ( $M=84$ ). Στη δεύτερη περίπτωση έχουμε ένα πολύ πυκνό δίκτυο όπου οι γεωδαισιακές αποστάσεις χάνουν τη σημασία τους (σχεδόν κάθε κόμβος έχει μια πολύ παρόμοια γεωδαισιακή απόσταση με οποιονδήποτε άλλο).

Για τις νέες συντεταγμένες στον χώρο χαμηλής διάστασης  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_M$ , διεξάγαμε μία διαδικασία αναλογικού κατωφλιού (PT) (βλ. την υποενότητα 3.2.3) στον πίνακα ευκλείδειων αποστάσεων  $\mathbf{D}_Y$  με σκοπό την κατασκευή ενσωματωμένων δικτύων για τη μετέπειτα ανάλυση. Για μία εκτενέστερη περιγραφή της μεθόδου ISOMAP, βλ. υποενότητα 1.2.5.2.

Η επιλογή της διάστασης ενσωμάτωσης (embedding dimension)  $p$ , βασίστηκε στο φάσμα των ιδιοτιμών που προκύπτουν από την τελική αποσύνθεση του αλγορίθμου. Ένα αριθμητικό χάσμα μεταξύ των πρώτων μεγαλύτερων ιδιοτιμών και των υπόλοιπων ιδιοτιμών του φάσματος υποδηλώνει ότι αυτές οι (λίγες) μεγαλύτερες ιδιομορφές εγκλωβίζουν τη μεγαλύτερη διασπορά/πληροφορία (του πίνακα γεωδαισιακών αποστάσεων) που σχετίζεται με τις αποστάσεις μεταξύ των σημείων (στην περίπτωση αυτή, τις γεωδαισιακές αποστάσεις μεταξύ των σημείων). Αυτές οι ιδιοδιαστάσεις είναι ικανές να ανακτήσουν την γεωμετρία των δεδομένων αλλά και να αποκαλύψουν μη τετριμμένες ιδιότητες που μπορεί να μην είναι ευδιάκριτες στον αρχικό χώρο (Saul et al., 2006).

Συγκεκριμένα, η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι ανάλογη με εκείνη που περιγράφεται εκτενώς στην υποενότητα 1.2.5.6. Οι ιδιοτιμές ταξινομήθηκαν αρχικά σε φθίνουσα σειρά, έτσι ώστε  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \dots \geq \lambda_M$ . Για κάθε υποκείμενο, υπολογίστηκαν οι διαφορές των ιδιοτιμών ανά ζεύγος  $\lambda_1 - \lambda_2, \lambda_2 - \lambda_3, \dots, \lambda_{M-1} - \lambda_M$ . Ένα αριθμητικό χάσμα

μεταξύ των διαφορών (στις ανά ζεύγη ιδιοτιμές) υποδηλώνει από ποιο σημείο και έπειτα, η συμπερίληψη άλλης μίας ιδιοδιάστασης (eigendimension) έχει μικρή/αμελητέα συμβολή στην κατασκευή των ενσωματωμένων FCN.

Μια άλλη εναλλακτική μέτρηση για τον υπολογισμό της διάστασης ενσωμάτωσης είναι αυτή της υπολειπόμενης διακύμανσης (residual variance)  $1 - R(\mathbf{D}_G, \mathbf{D}_Y)^2$  (Tenenbaum et al., 2000), όπου  $\mathbf{D}_Y$  είναι ο πίνακας ευκλείδειων αποστάσεων (μεταξύ των σημείων) στην ενσωμάτωση χαμηλής διάστασης,  $\mathbf{D}_G$  ο πίνακας γεωδαισιακών αποστάσεων (μεταξύ των σημείων) στον αρχικό (initial) χώρο (π.χ η καλύτερη εκτίμηση του αλγορίθμου για τις εγγενείς (intrinsic) αποστάσεις μεταξύ των σημείων) και  $R$  ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης Pearson. Αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε και αυτή την μέθοδο προσδιορισμού της διάστασης ενσωμάτωσης έτσι ώστε να παρατηρήσουμε αν οι δύο μέθοδοι συγκλίνουν στο ίδιο αποτέλεσμα. Και πάλι, ένα αριθμητικό χάσμα (numerical gap) στην υπολειπόμενη διακύμανση μεταξύ των πιθανών διαστάσεων ενσωμάτωσης υποδηλώνει την πραγματική/εγγενή διάσταση του συνόλου δεδομένων (για παράδειγμα από ένα σημείο και μετά, λαμβάνοντας υπόψη άλλη μία διάσταση, η υπολειπόμενη διακύμανση παραμένει ίδια ή ελλατώνεται σε πολύ μικρό βαθμό) (Tenenbaum et al., 2000).

Η υλοποίηση του αλγορίθμου ISOMAP, έγινε και εδώ με το πακέτο «vegan» (Oksanen et al., 2007) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

### 3.2.5 Υπολογισμός τοπολογικών ιδιοτήτων δικτύου σε επίπεδο κόμβου

Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης υπολογίσαμε πέντε θεμελιώδη τοπικά (local) γραφοθεωρητικά μέτρα για την ανάλυση και τη σύγκριση των εγκεφαλικών δικτύων ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αποφασίσαμε να περιοριστούμε σε τοπικά μέτρα αφού η μελέτη αυτή εστιάζει στον εντοπισμό χαρακτηριστικών σε επίπεδο κόμβου (π.χ ανατομικής περιοχής), με απώτερο σκοπό την εύρεση βιοδεικτών για τη σχιζοφρένεια. Ειδικότερα, υπολογίσαμε τοπικές τοπολογικές ιδιότητες των FCN όπως η ισχύς κόμβου (strength of node), το μέτρο κεντρικότητας betweenness centrality, η τοπική αποδοτικότητα κόμβου (local efficiency), ο τοπικός συντελεστής συγκρότησης (local clustering coefficient) και ο συντελεστής συμμετοχής (participation coefficient) (Rubinov and Sporns, 2010). Το τελικό μέγεθος του διανύσματος χαρακτηριστικών για κάθε υποκείμενο/συμμετέχοντα ήταν  $420 \times 1$  (5 τοπικές ιδιότητες για κάθε έναν από τους 84 κόμβους του εκάστοτε FCN). Δοθέντος ενός γράφου  $\mathbf{G} = (V, E)$  όπου  $N_V$  είναι ο συνολικός αριθμός των κόμβων,  $a_{ij}$  η δυαδική σύνδεση (0 αν δεν υπάρχει σύνδεση ή 1, αν υπάρχει σύνδεση),  $k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$  ο βαθμός του κόμβου και  $d_{ij}$  η απόσταση που χωρίζει τον κόμβο  $i$  από τον κόμβο  $j$ , τα παραπάνω μέτρα δικτύου μπορούν να οριστούν ως εξής (Rubinov et al., 2009):

- Ισχύς κόμβου (strength of node):  $s_i = \sum_{j \in N} a_{ij} w_{ij}$ , όπου  $w_{ij}$  είναι το βάρος μίας

σύνδεσης που εμπίπτει στον κόμβο  $i$  και  $j$  (εδώ, οι συνδέσεις ανάμεσα στους κόμβους συμβολίζουν αποστάσεις, άρα  $w_{ij} = \frac{1}{d_{ij}}$ ).

- Τοπική αποδοτικότητα (local efficiency):  $E_{l_i} = \frac{1}{N_{V_{G_i}}} \sum_{i \in G} E_g(\mathbf{G}_i)$ , όπου  $N_{V_{G_i}}$  είναι ο αριθμός των κόμβων του υπογραφήματος  $\mathbf{G}_i$  ο οποίος απαρτίζεται από τους γείτονες του κόμβου (χωρίς τον εαυτό του).  $E_g$  είναι η καθολική (global) αποδοτικότητα του γράφου και δίνεται από τη σχέση  $E_g = \frac{1}{N_V(N_V-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{d_{G_{i,j}}}$ , όπου  $M$  είναι ο αριθμός των κόμβων και  $d_{G_{i,j}}$  είναι τα ελάχιστα μονοπάτια ανάμεσα στους κόμβους  $i$  και  $j$ .
- Τοπικός συντελεστής συγκρότησης (Local clustering coefficient):  $c_i = \frac{1}{s_i(k_i-1)} \sum_{j,h} \frac{w_{ij}+w_{ih}}{2} a_{ij}a_{ih}a_{jh}$ .
- Το μέτρο Betweenness centrality:  $b_i = \sum_{i \neq j \neq m} \frac{n_{mj}(i)}{n_{mj}}$ , όπου  $n_{mj}(i)$  είναι ο αριθμός των συντομότερων μονοπατιών ανάμεσα στους κόμβους  $m, j$  που περνούν από ένα κόμβο  $i$  και  $n_{mj}$  είναι ο συνολικός αριθμός των συντομότερων μονοπατιών (ανάμεσα στους κόμβους  $m, j$ ).
- Συντελεστής συμμετοχής (Participation coefficient):  $PC_i = 1 - \sum_{m \in \mathbf{M}} \left(\frac{k_i(m)}{k_i}\right)^2$  όπου  $\mathbf{M}$  είναι ένα σύνολο από τμήματα του γράφου (modules),  $k_i(m)$  είναι ο βαθμός του κόμβου  $i$  μέσα στο τμήμα  $m$ . Για την εύρεση δομών κοινότητας/τμημάτων (community structure) του δικτύου, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος του «Louvain» (Blondel et al., 2008).

Η ισχύς ενός κόμβου είναι ένα θεμελιώδες μέτρο εξέχουσας σημασίας που μπορεί να χαρακτηρίσει τον βαθμό κεντρικότητας (centrality) ενός κόμβου. Οι κόμβοι με μεγάλη ισχύ συχνά θεωρούνται ως κυρίαρχοι κόμβοι του δικτύου (Rubinov and Sporns, 2010). Ένα εναλλακτικό μέτρο για τον προσδιορισμό της κεντρικότητας ενός κόμβου, είναι το μέτρο betweenness centrality. Στην περίπτωση αυτή, μία υψηλή τιμή για έναν κόμβο υποδηλώνει ότι μεγάλο μέρος της πληροφορίας που ρέει μέσα σε ένα δίκτυο περνά από τον κόμβο αυτόν. Ένα άλλο βασικό μέτρο για την ποσοτικοποίηση του λειτουργικού διαχωρισμού ενός κόμβου είναι ο τοπικός συντελεστής συγκρότησης (local clustering coefficient) (Barrat et al., 2004). Ουσιαστικά, το μέτρο αυτό προσδιορίζει ποσοτικά τη διασύνδεση των γειτόνων ενός κόμβου ή αλλιώς, την πιθανότητα οι άμεσοι γείτονες ενός κόμβου να γειτνιάζουν επίσης μεταξύ τους. Υπό το πρίσμα της απόστασης και των ελάχιστων μονοπατιών σε ένα δίκτυο, η τοπική αποδοτικότητα (local efficiency) προσδιορίζει την ικανότητα ενός υποδικτύου που κατασκευάζεται από τους άμεσους γείτονες ενός κόμβου (χωρίς τον ίδιο τον κόμβο) να μεταφέρει πληροφορία. Για παράδειγμα,



μια υψηλή βαθμολογία τοπικής αποδοτικότητας σε ένα κόμβο, υποδηλώνει ότι η μετάδοση πληροφοριών στη «γειτονιά» του κόμβου είναι αποτελεσματική, καθώς οι συντομότερες διαδρομές μέσα στη «γειτονιά» είναι μικρές. Ο συντελεστής συμμετοχής (participation coefficient) αντανάκλα την κατανομή των συνδέσμων/ακμών ενός κόμβου μεταξύ διαφορετικών τμημάτων/κοινοτήτων (modules/communities) του δικτύου. Στην περίπτωση που ένας κόμβος δεν μοιράζεται κανένα σύνδεσμο (link) έξω από τη κοινότητά (community) του, τότε ο συντελεστής συμμετοχής είναι μηδενικός. Από την άλλη πλευρά, εάν οι ακμές που προσπίπτουν σε έναν κόμβο κατανέμονται ομοιόμορφα, μεταξύ όλων των κοινοτήτων (communities) ενός γραφήματος, τότε ο συντελεστής φτάνει τη μέγιστη τιμή του. Τέλος, κάποιος μπορεί να χαρακτηρίσει έναν κόμβο με βάση τον συντελεστή συμμετοχής του ως «επαρχιακό» (“provincial”), εάν η τιμή είναι χαμηλή, ή ως «συνδετικό» (“connector”), εάν είναι υψηλή (Power et al., 2013). Περισσότερες πληροφορίες για την εφαρμογή αυτών και άλλων γραφοθεωρητικών μέτρων σε εγκεφαλικά δίκτυα μπορούν να βρεθούν στην επισκόπηση των Rubinov και Sporns (2010).

Για τον υπολογισμό των παραπάνω γραφοθεωρητικών μέτρων χρησιμοποιήθηκαν τα πακέτα «igraph» (Csárdi και Nepusz, 2014) και «brainGraph» στο περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

### 3.2.6 Επιλογή χαρακτηριστικών

Στην παρούσα μελέτη, Χρησιμοποιήσαμε δύο διαφορετικές μεθοδολογίες/στρατηγικές για επιλογή χαρακτηριστικών (feature selection), τον τελεστή ελάχιστης απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής (LASSO) και τα τυχαία δάση (RF). Τα διανύσματα χαρακτηριστικών βάσει των οποίων έγινε η επιλογή, ήταν υψηλής διάστασης (το μήκος του διανύσματος χαρακτηριστικών για κάθε υποκείμενο ήταν 420 θέσεις, 5 μέτρα για κάθε έναν από τους 84 κόμβους που αντιστοιχούν σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου). Τα διανύσματα χαρακτηριστικών περιέχουν συνήθως ένα μεγάλο όγκο πληροφορίας με ένα μεγάλο μέρος αυτής να είναι περιττή ή αλληλοεπικαληπτόμενη (για παράδειγμα κάποια χαρακτηριστικά μπορεί να παρουσιάζουν πολύ υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους, ή κάποια άλλα να έχουν ελάχιστη/αμελητέα διασπορά). Έτσι, η επιλογή λίγων και αντιπροσωπευτικών χαρακτηριστικών (στην περίπτωση μας θα μπορούσαν να θεωρηθούν και βιοδείκτες για τη σχιζοφρένεια) είναι ζωτικής σημασίας για την κατασκευή απλούστερων και αποδοτικότερων μοντέλων που θα έχουν περισσότερες πιθανότητες να λειτουργούν εξίσου καλά και σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων.

#### 3.2.6.1 Τελεστής ελάχιστης απόλυτης συρρίκνωσης και επιλογής (LASSO)

Ο αλγόριθμος LASSO έχει χρησιμοποιηθεί σε πρόσφατες μελέτες για τη σχιζοφρένεια τόσο για λόγους ταξινόμησης/διάγνωσης όσο και για την ανίχνευση βιοδεικτών της νόσου (Chan et al., 2015; Xiang et al., 2020).

Η διαδικασία του αλγορίθμου LASSO βασίζεται στην εύρεση λύσης στο ακόλουθο πρόβλημα βελτιστοποίησης:

$$\operatorname{argmin}_{\mathbf{a}} \|\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a}\| + \lambda_1 \|\mathbf{a}\|_1, \quad (3.3)$$

όπου  $\mathbf{X}$  είναι ο πίνακας χαρακτηριστικών μεγέθους  $145 \times 420$  (145 συμμετέχοντες και 420 χαρακτηριστικά),  $\mathbf{y}$  είναι ένα διάνυσμα που περιέχει την κλάση στην οποία ανήκει το κάθε υποκείμενο (0 για τον υγιή του δείγματος, 1 για τον ασθενή με σχιζοφρένεια),  $\mathbf{a}$  είναι το διάνυσμα των συντελεστών και  $\lambda_1$  ο παράγοντας ποινικοποίησης (penalizing factor). Ο παράγοντας ποινικοποίησης  $\lambda_1$  αποφασίζει πόσο κανονικοποιημένο γίνεται το μοντέλο και τελικά πόσα χαρακτηριστικά θα ληφθούν υπόψη. Καθώς η τιμή του παράγοντα ποινικοποίησης αυξάνεται, οι συντελεστές των χαρακτηριστικών γίνονται όλο και μικρότεροι. Συνήθως, οι περισσότεροι από αυτούς μηδενίζονται. Η απόλυτη τιμή ενός μη μηδενικού συντελεστή για ένα χαρακτηριστικό μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης σημαντικότητας (importance index). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η χρήση του αλγορίθμου LASSO είναι καλό να συνδυάζεται με διασταυρούμενη επικύρωση (Friedman et al., 2010; Pettersson-Yeo et al., 2011; Usai et al., 2009). Έτσι, μπορεί κανείς να επιλέξει τον παράγοντα ποινικοποίησης με βάση το σφάλμα στην ταξινόμηση όπως αυτό εκτιμάται από την διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης, έτσι ώστε να είναι πιθανότερο το τελικό μοντέλο να γενικεύεται σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων. Στην παρούσα μέλετη, εκτιμήσαμε το σφάλμα ταξινόμησης μέσω του σχήματος διασταυρούμενης επικύρωσης με «εξαίρεση ενός» (Leave One Out Cross Validation) και επιλέξαμε τον παράγοντα ποινικοποίησης σύμφωνα με τον «κανόνα της τυπικής απόκλισης» ("standard deviation rule"). Σύμφωνα με αυτόν τον κανόνα (Krstajic et al., 2014), επιλέξαμε το απλούστερο (parsimonious) μοντέλο (για παράδειγμα αυτό με τα λιγότερα χαρακτηριστικά) του οποίου το σφάλμα βρίσκεται το πολύ μία τυπική απόκλιση πάνω από το σφάλμα του φαινομενικά βέλτιστου μοντέλου (ανεξαρτήτως αριθμού χαρακτηριστικών). Αυτή η πρακτική έχει προταθεί από τους Hastie et al. (2009) ως κανόνας για γενική χρήση όταν πρόκειται για επιλογή βέλτιστου μοντέλου μέσω διασταυρούμενης επικύρωσης. Για την εφαρμογή του αλγορίθμου LASSO, σε συνδυασμό με διασταυρούμενη επικύρωση για την εύρεση του βέλτιστου παράγοντα ποινικοποίησης, χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «glmnet» (Hastie et al., 2009) στο ελεύθερο περιβάλλον λογισμικού R (Team, 2013).

### 3.2.6.2 Τυχαία δάση (Random Forests)

Τα τυχαία δάση (RF) είναι ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης που κατασκευάζει μία ομάδα μοντέλων (ensemble machine learning algorithm) για σκοπούς ταξινόμησης/παλινδρόμησης (Breiman, 2001). Η ονομασία του πηγάζει από το γεγονός ότι το τελικό μοντέλο περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό από δέντρα ταξινόμησης/παλινδρόμησης (Loh, 2011), όπου το καθένα από αυτά, λειτουργεί ανεξάρτητα. Κάθε μεμονωμένο δέντρο κατασκευάζεται χρησιμοποιώντας μια εκδοχή bootstrap (δηλαδή μία διαδικασία τυχαίας

δειγματοληψίας με αντικατάσταση) των δεδομένων εκπαίδευσης (training data). Μόλις κατασκευαστεί το δέντρο, το «out of bag» δείγμα (δηλαδή τα σημεία των δεδομένων που δεν επιλέχτηκαν από την τυχαία διαδικασία δειγματοληψίας στο στάδιο της εκπαίδευσης) των αρχικών δεδομένων χρησιμοποιείται ως σύνολο επικύρωσης (validation set). Ο υπολογισμός του σφάλματος για το «τυχαίο δάσος» γίνεται υπολογίζοντας τον μέσο όρο των σφαλμάτων για κάθε δέντρο που το απαρτίζει (το οποίο έχει ένα σφάλμα ταξινόμησης μέσω της διαδικασίας που αναφέρθηκε παραπάνω). Στην περίπτωση της δυαδικής ταξινόμησης, η πρόβλεψη νέων δειγμάτων γίνεται με διεξαγωγή δημοψηφίσματος μεταξύ των δέντρων, όπου η ομάδα με τις περισσότερες ψήφους επιβάλλει και την τελική πρόβλεψη του μοντέλου (στην περίπτωσή μας, αν περισσότερα δέντρα ψηφίσουν ότι το νέο δείγμα είναι υγιής, τότε αυτή θα είναι και η τελική πρόβλεψη του μοντέλου). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ενώ ο αλγόριθμος είναι εγγενώς στοχαστικός, θεωρείται ισχυρός και ανθεκτικός απέναντι στο θόρυβο, την υπερπροσαρμογή και τις ακραίες παρατηρήσεις (outliers) (Menze et al., 2009). Ο αλγόριθμος RF έχει εφαρμοστεί σε δεδομένα fMRI για σκοπούς ταξινόμησης αλλά και επιλογής χαρακτηριστικών (Kesler et al., 2017; Zhu et al., 2018). Η επιλογή χαρακτηριστικών με RF γίνεται μέσω υπολογισμού του συντελεστή Gini (Ceriani and Verme, 2012). Αυτός ο δείκτης υπολογίζεται με βάση την αρχή μείωσης της πρόσμειξης (impurity reduction principle) (Strobl et al., 2007) και δεν υποθέτει ότι τα δεδομένα προέρχονται από συγκεκριμένες κατανομές. Ως εκ τούτου, ο συντελεστής αυτός είναι μη παραμετρικός. Συγκεκριμένα, για μια δυαδική διάσπαση (split), ο δείκτης Gini ενός κόμβου  $t$  μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$G(t) = 1 - \sum_{j=1}^2 p(j)^2, \quad (3.4)$$

όπου  $p$  είναι η συχνότητα των παρατηρήσεων κλάσης (class)  $j$  που περνούν από τον συγκεκριμένο κόμβο. Ένας χαμηλός δείκτης Gini υποδηλώνει ότι ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (το οποίο συμμετέχει στον συγκεκριμένο κόμβο) είναι σημαντικό στο διαχωρισμό των δεδομένων σε δύο ξεχωριστές κλάσεις/κατηγορίες (εδω, υγιής/ασθενής με σχιζοφρένεια). Ειδικότερα, μία δομή δέντρου  $\mathcal{T}$  εκπαιδεύεται σε ένα σύνολο εκπαίδευσης μεγέθους  $N$  με σκοπό την παραγωγή μίας διάσπασης (split)  $s_t$  του δείγματος  $N_t$  που περνάει μέσα από τον κόμβο  $t$ , σε δύο κόμβους- παιδιά (child nodes)  $t_R$  (δεξιό παιδί) και  $t_L$  (αριστερό παιδί) μεγιστοποιώντας τη μείωση της συνάρτησης όπως φαίνεται παρακάτω (Louppe et al., 2013):

$$\Delta G(s, t) = G(t) - p_L G(t_L) - p_R G(t_R), \quad (3.5)$$

όπου,  $p_L = N_{t_L}/N_t$ ,  $p_R = N_{t_R}/N_t$ . Προσθέτοντας όλες τις σταθμισμένες μειώσεις (weighted decreases) για όλους τους κόμβους  $t$  και χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (specific feature), έστω  $X_m$ , υπολογίζοντας κατά μέσο όρο για όλα τα δέντρα του δάσους

(averaging over all trees), ορίζουμε το δείκτη μέσης μείωσης στον συντελεστή Gini (mean decrease in Gini index, MDG) (Louppe et al., 2013):

$$MDG(X_m) = \frac{1}{N_T} \sum_{\mathcal{T}} \sum_{t \in \mathcal{T}: u(s_t)=x_m} p(t) \Delta G(s_t, t), \quad (3.6)$$

όπου  $N_T$  είναι ο αριθμός των δέντρων που υπάρχουν στο δάσος,  $p(t) = N_t/N$  και  $u(s_t)$  είναι το χαρακτηριστικό που χρησιμοποιείται για την διάσπαση του κόμβου  $t$ .

Ο δείκτης MDG αντανακλά την μέση μείωση της πρόσμειξης σε έναν κόμβο που επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης ενός χαρακτηριστικού, σταθμισμένη με το ποσοστό του δείγματος που φτάνει στον κόμβο για όλα τα δέντρα του συνόλου (ensemble). Προκειμένου να υπάρξει μια ισχυρή (robust) αξιολόγηση της σημαντικότητας των χαρακτηριστικών, η εκτέλεση της μεθόδου συνιστάται να πραγματοποιείται αρκετές φορές επαναλαμβανόμενα (Behnamian et al., 2017). Υπολογίζοντας τον δείκτη MDG (για κάθε χαρακτηριστικό) κατά μέσο όρο σε ανεξάρτητες εκτελέσεις της μεθόδου, η κατάταξη των χαρακτηριστικών γίνεται με αξιόπιστο τρόπο. Η απομάκρυνση/εξαίρεση των λιγότερο χρήσιμων χαρακτηριστικών από το τελικό μοντέλο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αποτελεσματικότητάς του (Zhu et al., 2018). Σε αυτή τη μελέτη, η επιλογή χαρακτηριστικών μέσω της μεθόδου RF πραγματοποιείται ακολουθώντας τα παρακάτω βήματα:

- Εκτιμούμε τον δείκτη MDG για όλα τα χαρακτηριστικά σε 30 ανεξάρτητες εκτελέσεις (περισσότερες εκτελέσεις δεν άλλαζαν το αποτέλεσμα της ανάλυσης) της μεθόδου RF. Ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων υπολογίζεται για να εξαλειφθεί η στοχαστική φύση του αλγορίθμου, προκειμένου να επιτευχθεί μια σταθερή κατάταξη (ανάλογα με τη σημαντικότητα, όπως αυτή υποδηλώνεται από τον δείκτη MDG) ανάμεσα στα χαρακτηριστικά. Τέλος, απομακρύνουμε από το τελικό μοντέλο το 95% των χαρακτηριστικών διατηρώντας μόνο το 5% με τους υψηλότερους δείκτες MDG.
- Για τα εναπομείναντα χαρακτηριστικά, εκπαιδεύουμε μοντέλα με διαφορετικά υποσύνολα αυτών, ξεκινώντας από το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό μέχρι και όλα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκαν στο 5% εκείνων με τους υψηλότερους δείκτες MDG, με βήμα δύο (το πρώτο μοντέλο χρησιμοποιεί μόνο το σημαντικότερο χαρακτηριστικό, το δεύτερο τα τρία σημαντικότερα, το τρίτο τα πέντε σημαντικότερα κλπ). Για δύο ή περισσότερα μοντέλα που παρουσιάζουν την ίδια απόδοση, επιλέγουμε το απλούστερο από αυτά (δηλαδή αυτό με τα λιγότερα χαρακτηριστικά).

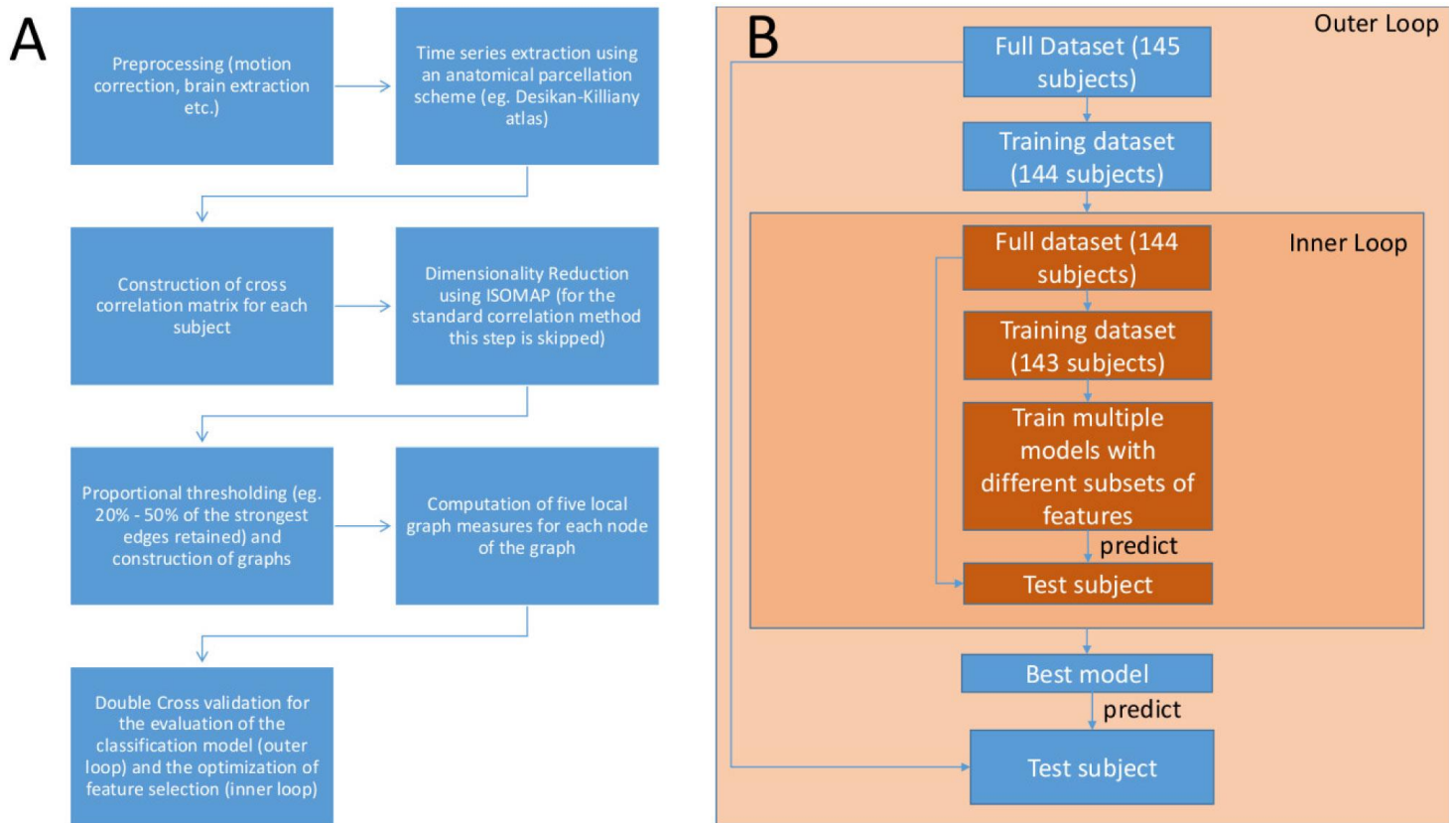
Η υλοποίηση του αλγορίθμου των «τυχαίων δασών», έγινε με το πακέτο «randomForest» (Liaw et al., 2002). Ο αριθμός των δέντρων στο «δάσος» τέθηκε ίσος με 500 (παρόμοιος αριθμός δέντρων χρησιμοποιήθηκε επίσης στις εργασίες (Kesler et al., 2017; Zhu et al., 2018) ) και η παράμετρος που αφορά τον αριθμό των χαρακτηριστικών που αναλύεται σε κάθε κόμβο/φύλο του δέντρου (προκειμένου να βρεθεί η καλύτερη διάσπαση) τέθηκε ίσος με

την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των χαρακτηριστικών (αυτή είναι και η συνιστώμενη στρατηγική από τους συγγραφείς του πακέτου «randomForest» και έχει εφαρμοστεί και σε άλλες πρόσφατες εργασίες (Behnamian et al., 2017; Kesler et al., 2017; Zhu et al., 2018)).

### 3.2.7 Επισκόπηση της μεθοδολογίας και της διαδικασίας ταξινόμησης

Μία γενική επισκόπηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας (3.1 A) μαζί με το σχήμα ταξινόμησης (3.1 B) που χρησιμοποιήθηκε, παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.1. Αρχικά, έγινε η προ-επεξεργασία των ακατέργαστων δεδομένων (raw data) fMRI (βλ. 3.2.2) και στη συνέχεια η εξαγωγή χρονοσειρών εφαρμόζοντας μία διαδικασία κατατόμησης του εγκεφάλου (κατά άτομο) σε διαφορετικές περιοχές σύμφωνα με τον ανατομικό άτλαντα Desikan-Killiany (βλ. 3.2.2). Στο επόμενο βήμα, κατασκευάσαμε τους πίνακες συνδεσιμότητας για κάθε συμμετέχοντα βασιζόμενοι στην διασταυρούμενη συσχέτιση (cross-correlation) μεταξύ των χρονοσειρών (βλ. 3.2.3). Στη συνέχεια μειώσαμε τη διάσταση των πινάκων συνδεσιμότητας (μεγέθους 84 x 84) με χρήση της μεθόδου ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN (αυτό το βήμα παραλείπεται στην περίπτωση της απλής συμβατικής μεθόδου όπου το δίκτυο κατασκευάζεται απευθείας από τον αρχικό πίνακα συνδεσιμότητας). Η κατασκευή των δικτύων έγινε εφαρμόζοντας ένα εύρος κατωφλιών (διατηρώντας τις ισχυρότερες συνδέσεις) με αναλογικό τρόπο (PT). Στα δίκτυα υπολογίστηκαν 5 θεμελιώδη τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα (βλ. 3.2.5) όπως περιγράφεται στη μεθοδολογία παραπάνω. Για να διασφαλίσουμε ότι τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά/βιοδείκτες θα είναι γενικεύσιμα (Sundermann et al., 2014) καθώς και ότι η αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου θα είναι αμερόληπτη (Krstajic et al., 2014), ακολουθήσαμε ένα σχήμα διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης (cross-validation) (Moghimi et al., 2018). Το σχήμα αυτό περιελάμβανε έναν εξωτερικό και έναν εσωτερικό βρόχο διασταυρούμενης επικύρωσης με «εξαίρεση ενός» («leave one out», LOOCV). Ο εξωτερικός βρόχος αξιολογεί την απόδοση του μοντέλου, ενώ ο εσωτερικός βρόχος βελτιστοποιεί (π.χ. συντονίζει τον παράγοντα ποινικοποίησης (penalizing factor) της μεθόδου LASSO) τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών (εδώ με LASSO και RF). Αρχικά, από το συνολικό αριθμό υποκειμένων που εξετάζονται σε αυτή τη μελέτη ( $N=145$ ), εξαιρούμε ένα υποκείμενο (με σκοπό να αποτελέσει αργότερα υποκείμενο ελέγχου) και συνεχίζουμε με τα υπόλοιπα 144 (για εκπαίδευση και επικύρωση). Σε αυτά τα υποκείμενα ( $N=144$ ) διεξάγουμε μία διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών μέσα σε έναν δεύτερο (εσωτερικό) βρόχο LOOCV. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία στον εσωτερικό βρόχο, εκπαιδεύουμε έναν γραμμικό SVM με τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά και προβλέπουμε την κλάση στην οποία ανήκει το υποκείμενο που αρχικά εξαιρέθηκε. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται 145 φορές (145 ανεξάρτητα υπολογιστικά πειράματα, όπου κάθε φορά εξαιρούμε 1 από τα 145 υποκείμενα). Με αυτό τον τρόπο, η εκτίμηση της απόδοσης του τελικού μοντέλου παραμένει αμερόληπτη και τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά είναι πιο πιθανό να είναι γενικεύσιμα σε ανεξάρτητα δείγματα (Moghimi et al., 2018; Sundermann et al., 2014). Μια σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας

που συζητήθηκε παραπάνω φαίνεται στην Εικόνα 3.1 Β.



Εικόνα 3.1: Α) Γενική επισκόπηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Β) Το σχήμα της διπλής διασταυρούμενης επικύρωσης που χρησιμοποιήθηκε.

### 3.2.8 Μηχανές υποστήριξης διανυσμάτων (SVM)

Η απόδοση της ταξινόμησης αξιολογήθηκε στον εξωτερικό βρόχο του σχήματος LOOCV χρησιμοποιώντας γραμμικές μηχανές υποστήριξης διανυσμάτων (LSVM). Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM) στοχεύουν στην εύρεση του βέλτιστου επιπέδου (plane) ή υπερ-επιπέδου (hyperplane) διαχωρισμού στο χώρο των χαρακτηριστικών (feature space) μεταξύ των ομάδων. Για μία εκτενέστερη περιγραφή του αλγορίθμου βλέπε το Παράρτημα του Κεφαλαίου 1.

Τα χαρακτηριστικά που δόθηκαν σαν είσοδο στον ταξινομητή ήταν εκείνα που προσδιορίστηκαν από τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας επιλογής χαρακτηριστικών εντός του εσωτερικού βρόχου LOOCV. Το τελικό («καλύτερο») μοντέλο LSVM εκπαιδεύτηκε συνολικά 145 φορές σε 144 από τα 145 άτομα κάθε φορά και χρησιμοποιήθηκε για να προβλέψει την κλάση του υποκειμένου που εξαιρέθηκε αρχικά (για να χρησιμοποιηθεί ως υποκείμενο ελέγχου). Εδώ, η παράμετρος κανονικοποίησης C του LSVM ορίστηκε ίση με 1 (παρόμοια τιμή της παραμέτρου

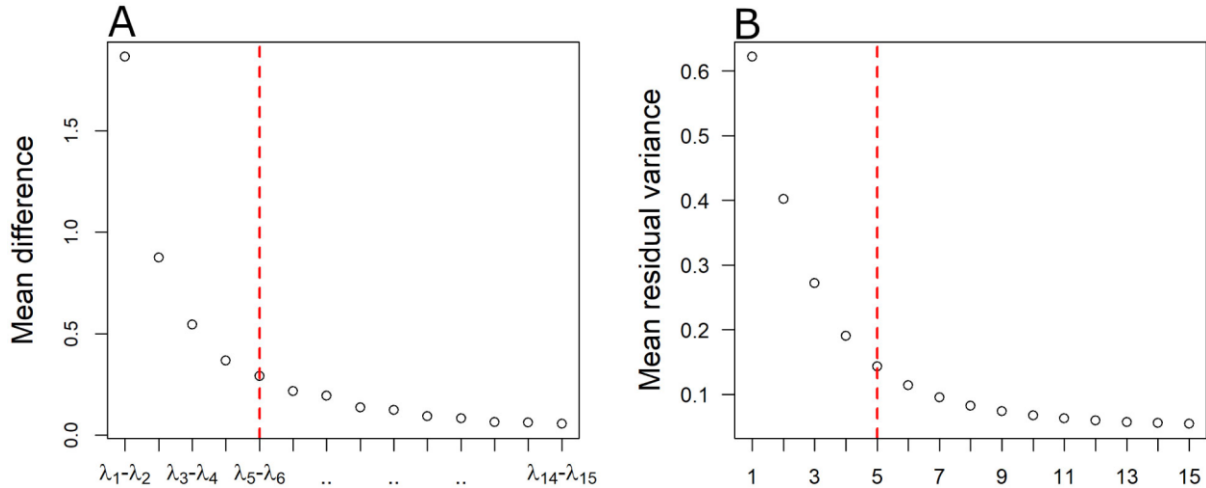
Σ χρησιμοποιήσαν επίσης οι Moghimi et al., 2018). Για την υλοποίηση του αλγόριθμου SVM, χρησιμοποιήθηκε το πακέτο «caret» (Kuhn and others, 2008) στο περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού R (Team, 2013).

### 3.3 Αποτελέσματα

Ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην ενότητα 3.2, αρχικά κατασκευάσαμε τα FCN συσχετίζοντας τις χρονοσειρές (που αντιστοιχούν σε 84 ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου) και στη συνέχεια προχωρήσαμε στην κατασκευή ενσωματωμένων FCN με βάση τον αλγόριθμο ISOMAP.

#### 3.3.1 Κατασκευή των FCN με τον αλγόριθμο ISOMAP και οπτικοποίηση των δεδομένων

Όπως περιγράφεται στη μεθοδολογία, η διάσταση ενσωμάτωσης επιλέχθηκε μέσω της επιθεώρησης του φάσματος των ιδιοτιμών της τελικής αποσύνθεσης του αλγορίθμου ISOMAP. Συμπληρωματικά, έγινε επίσης ο υπολογισμός της υπολειπόμενης διακύμανσης (residual variance) για κάθε ενσωμάτωση. Στην Εικόνα 3.2 Α παρουσιάζεται η μέση διαφορά ανάμεσα στις δεκαπέντε μεγαλύτερες ιδιοτιμές της τελικής αποσύνθεσης, ενώ στην Εικ. 3.2 Β η υπολειπόμενη διακύμανση (residual variance) μεταξύ των υποκειμένων. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.2 Α, υπάρχει ένα μεγάλο αριθμητικό χάσμα μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου ζεύγους ιδιοτιμών, ενώ ένα δεύτερο εμφανίζεται μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου. Ακόμη, εμφανίζεται ένα μικρότερο χάσμα μεταξύ του τρίτου και του τέταρτου ζεύγους ιδιοτιμών. Τέλος, μετά το πέμπτο και έκτο ζεύγος ιδιοτιμών, τα περισσότερα ζεύγη διαφορών έχουν παρόμοιο μέγεθος και αυτό βρίσκεται κοντά στο μηδέν. Ομοίως, η μέση υπολειπόμενη διακύμανση (residual variance) (Εικόνα 3.2 Β) ελαττώνεται γρήγορα έως τις πρώτες 3 διαστάσεις και συνεχίζει να μειώνεται πιο ομαλά μέχρι και τις 5 διαστάσεις. Ουσιαστικά, αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στο μέγεθος των ιδιοτιμών (ή τη μείωση της υπολειπόμενης διακύμανσης) λαμβάνοντας υπόψη ιδιοδιαστάσεις (eigendimensions) πέρα από το σημείο αυτό. Ως εκ τούτου, αποφασίσαμε να μην ερευνήσουμε ενσωματώσεις μεγαλύτερες των πέντε διαστάσεων. Έτσι λοιπόν, η ανάλυσή μας είναι εστιασμένη στην ανάλυση τεσσάρων ενσωματώσεων (εκείνες με δύο, τρεις τέσσερις και πέντε διαστάσεις).



**Εικόνα 3.2:** Α) Μέση διαφορά ανά ζεύγη, των 15 μεγαλύτερων ιδιοτιμών της τελικής αποσύνθεσης του αλγορίθμου ISOMAP (βλ. 3.2.4). Β) Μέση υπολειπόμενη διακύμανση (residual variance) για ενσωματώσεις διαφορετικής διάστασης (1 έως 15 διαστάσεις) όπως αυτές προέκυψαν με εφαρμογή του αλγορίθμου ISOMAP με βάση τη βέλτιστη παράμετρο  $k$ . Η κόκκινη διακεκομμένη κάθετη γραμμή επισημαίνει τον μέγιστο αριθμό διαστάσεων που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη.

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρουμε την υπολειπόμενη διακύμανση ανά διάσταση ενσωμάτωσης για κάθε ομάδα.

**Πίνακας 3.1:** Υπολειπόμενη διακύμανση (Residual variance) σε κάθε ενσωμάτωση για κάθε ομάδα (υγιείς/ασθενείς).

Ομάδα	Διάσταση Ενσωμάτωσης	Υπολειπόμενη διακύμανση (Mean $\pm$ SD)
Υγιείς	p=1	0.61 $\pm$ 0.11
	p=2	0.39 $\pm$ 0.12
	p=3	0.25 $\pm$ 0.1
	p=4	0.18 $\pm$ 0.08
	p=5	0.13 $\pm$ 0.06
Ασθενείς με σχιζοφρένεια	p=1	0.63 $\pm$ 0.12
	p=2	0.41 $\pm$ 0.12
	p=3	0.29 $\pm$ 0.11
	p=4	0.21 $\pm$ 0.08
	p=5	0.15 $\pm$ 0.07

Στην Εικόνα 3.3, παρουσιάζουμε μια 2D απεικόνιση του μέσου πίνακα συσχέτισης για κάθε μία από τις δυο ομάδες (υγιείς/ασθενείς), όπως αυτή προέκυψε από την εφαρμογή του αλγορίθμου ISOMAP. Για λόγους οπτικοποίησης συμπεριλάβαμε μόνο 46 από τις συνολικά 84 εγκεφαλικές περιοχές και συγκεκριμένα αυτές που ανήκουν στα 4 θεμελιώδη λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας (RSNs), όπως το DMN, το υποφλοιώδες μεταιχμιακό (limbic) δίκτυο (Subcortical Limbic Network), το αισθητικοκινητικό δίκτυο (Sensory Motor Network



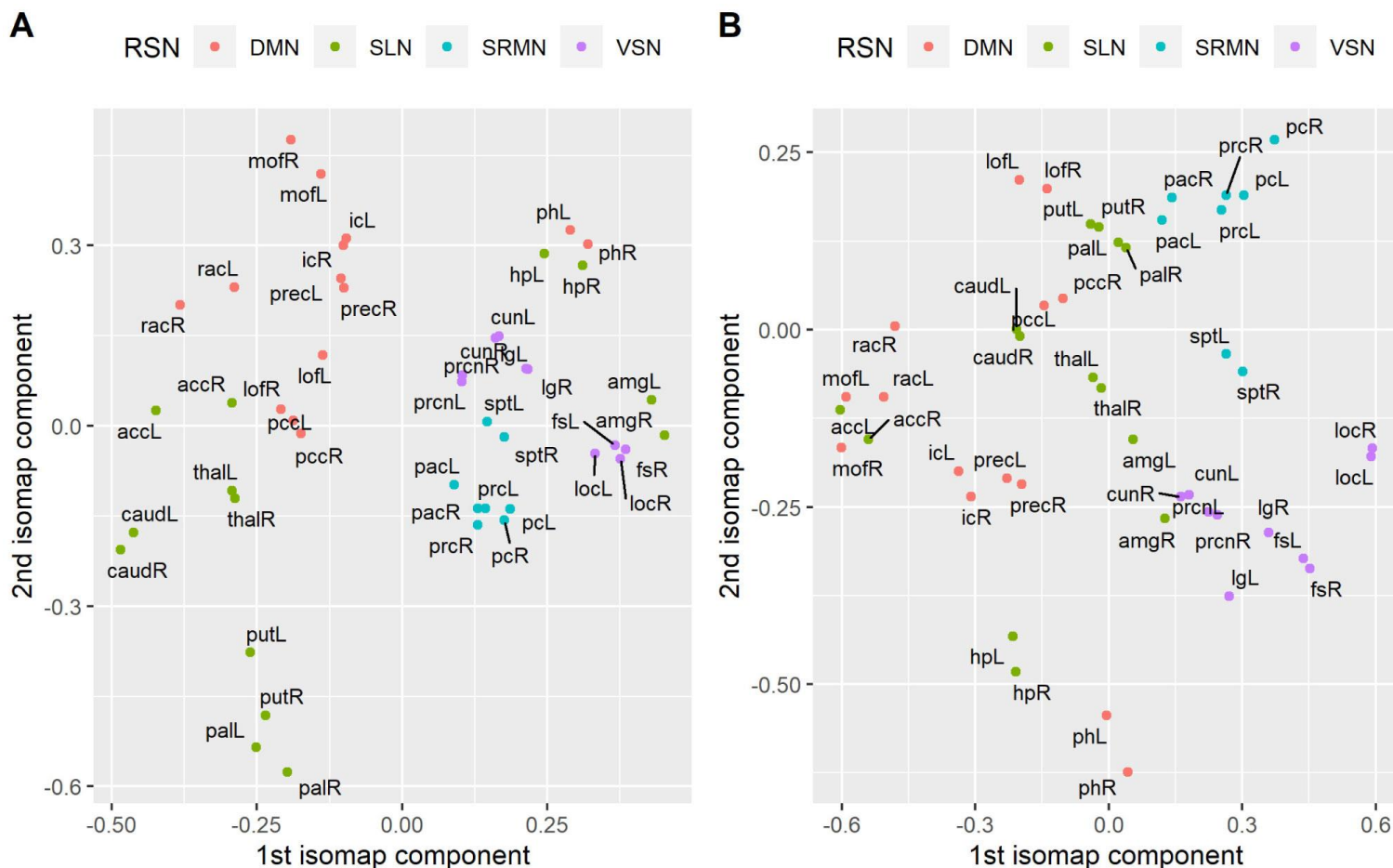
(SRMN)) και το οπτικό δίκτυο (Visual Network (VSN)).

Το DMN περιλαμβάνει αμφίπλευρα τμήματα (σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου) του ισθμού της έλικας προσαγωγίου (isthmus of cingulate gyrus (ic)), του πλευρικού κογχομετωπιαίου φλοιού (lateral orbito-frontal cortex (lof)), του μέσου κογχομετωπιαίου φλοιού (medial orbito-frontal cortex (mof)), της έλικας του πάρα-ιπτόκαμπου (parahippocampal gyrus (ph)), του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου (posterior cingulate cortex (pcc)), του προσφηνοειδούς φλοιού (Precuneus cortex (prec)) και του ραμφοειδούς πρόσθιου φλοιού προσαγωγίου (rostral anterior cingulate cortex (rac)).

Το δίκτυο SLN περιλαμβάνει αμφίπλευρα τμήματα (σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου) του επικλινή πυρήνα (nucleus accubens (acc), των αμυγδάλων (amygdala (amg)), του κερκοφόρου πυρήνα (caudate nucleus (caud)), της ωχράς σφαίρας (pallidum (pal)), του κελύφους (putamen (put)) και του θαλάμου (thalamus (thal)).

Το αισθησιοκινητικό δίκτυο SRMN αποτελείται από αμφίπλευρα τμήματα (σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου) της παρακεντρικής έλικας (paracentral gyrus (pac)), της οπίσθιας κεντρικής έλικας (postcentral gyrus (pc)), της προκεντρικής έλικας (precentral gyrus (prc)) και του άνω βρεγματικού λοβού (superior parietal lobule (sp)).

Τέλος, το οπτικό δίκτυο (VSN) περιλαμβάνει αμφίπλευρα τμήματα (σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου) του σφηνοειδούς λοβίου (Cuneus lobule (cun)), της ατρακτοειδούς έλικας (fusiform gyrus (fs)), του πλάγιου ινιακού φλοιού (lateral Occipital cortex (loc)), της γλωσσοειδούς (lingual gyrus (lg)) και του περιταινιωτού φλοιού (pericalcarine cortex (prcn)). Όπως παρατηρείται από την Εικόνα 3.3, ο αλγόριθμος ISOMAP πετυχαίνει μια ικανοποιητική ομαδοποίηση των τεσσάρων λειτουργικών δικτύων ηρεμίας (RSNs) για την περίπτωση των υγιών του δείγματος (3.3 A). Σε αντίθεση, οι κόμβοι των δικτύων μοιάζουν περισσότερο αποδιοργανωμένοι για την περίπτωση των ασθενών με σχιζοφρένεια (3.3 B).



**Εικόνα 3.3:** Δισδιάστατη απεικόνιση της ενσωμάτωσης όπως αυτή παρήχθη από τον αγόριθμο ISOMAP στον μέσο πίνακα συσχέτισης κάθε ομάδας. Για λόγους οπτικοποίησης, συμπεριλάβαμε μόνο περιοχές που ανήκουν σε τέσσερα θεμελιώδη λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας (RSNs), συγκεκριμένα, το DMN, SMRN, VSN και SLN. A) Healthy controls B) Schizophrenia patients. Το κεφαλαίο γράμμα R και L στο τέλος κάθε ετικέτας (label) υποδηλώνει το ημισφαίριο στο οποίο βρίσκεται η εγκεφαλική περιοχή (L (Left) για το αιστερό και R (Right) για το δεξιό). Η λίστα με τις συντομεύσεις που χρησιμοποιήθηκαν ως ετικέτες (κάθε κόμβος αντιστοιχεί σε μία εγκεφαλική περιοχή) είναι η ακόλουθη. Για το DMN: isthmus of cingulate gyrus (ic), lateral orbito-frontal cortex (lof), medial orbito-frontal cortex (mof), parahippocampal gyrus (ph), posterior cingulate cortex (pcc), Precuneus cortex (prec), rostral anterior cingulate cortex (rac). Για το SLN: accubens (acc), amygdala (amg), caudate nucleus (caud), pallidum (pal), putamen (put) and thalamus (thal). Για το SRMN: paracentral gyrus (pac), postcentral gyrus (pc), precentral gyrus (prc) and superior parietal (sp). Για το VSN: Cuneus (cun), fusiform gyrus (fs), lateral Occipital cortex (loc), lingual gyrus (lg) and pericalcarine cortex (prcn).

### 3.3.2 Απόδοση της ταξινόμησης

Χρησιμοποιώντας τη LASSO ως μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών, τα καλύτερα ποσοστά ακρίβειας των ταξινομητών μαζί με την ευαισθησία και την ειδικότητά τους φαίνονται στον Πίνακα 3.2. Με παρόμοιο τρόπο, αυτή τη φορά χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των τυχαίων δασών για την επιλογή χαρακτηριστικών, δείχνουμε τα αποτελέσματα στον Πίνακα 3.3. Σημειώνουμε πως στους πίνακες φαίνονται επίσης οι τιμές της παραμέτρου στον αλγόριθμο ISOMAP ( $k$ ) όπως επίσης και τα ακριβή επίπεδα κατωφλιού (PT) για τα οποία εκπαιδεύσαμε

τους ταξινομητές.

**Πίνακας 3.2:** Βέλτιστα ποσοστά ταξινόμησης για τις δύο κύριες μεθόδους κατασκευής FCN στη μελέτη αυτή. Σημειώνονται επίσης τα επίπεδα αναλογικού κατωφλιού (PT), η διάσταση ενσωμάτωσης  $p$ , η παράμετρος για τον αλγόριθμο ISOMAP ( $k$ - κοντινότεροι γείτονες), η Ακρίβεια (Acc), η Ευαισθησία (Sens) και η Ειδικότητα (Spec). Η επιλογή χαρακτηριστικών έγινε με LASSO.

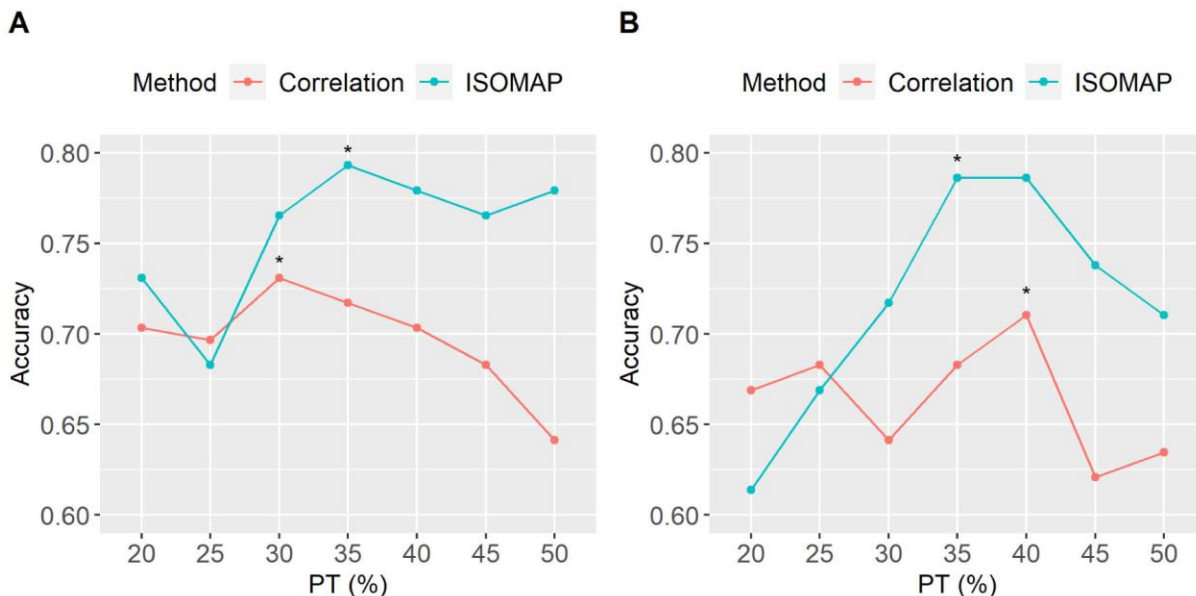
Μέθοδος	Διάσταση ενσωμάτωσης	Παράμετρος	PT (%)	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Πίνακας Συσχέτισης	-	-	30	<b>73.1</b>	77.4	68.9
ISOMAP	$p=2$	$k=14$	40	75.9	83.1	68.9
	$p=3$	$k=15$	35	<b>79.3</b>	85.9	72.9
	$p=4$	$k=12$	40	76.6	85.9	67.6
	$p=5$	$k=18$	45	75.9	80.3	71.6

**Πίνακας 3.3:** Βέλτιστα ποσοστά ταξινόμησης για τις δύο κύριες μεθόδους κατασκευής FCN στη μελέτη αυτή. Σημειώνονται επίσης τα επίπεδα αναλογικού κατωφλιού (PT), η διάσταση ενσωμάτωσης  $p$ , η παράμετρος για τον αλγόριθμο ISOMAP ( $k$ - κοντινότεροι γείτονες), η Ακρίβεια (Acc), η Ευαισθησία (Sens) και η Ειδικότητα (Spec). Η επιλογή χαρακτηριστικών έγινε με RF.

Μέθοδος	Διάσταση ενσωμάτωσης	Παράμετρος	PT (%)	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Πίνακας Συσχέτισης	-	-	40	<b>71</b>	77.4	64.8
ISOMAP	$p=2$	$k=15$	45	76.6	80.3	72.9
	$p=3$	$k=15$	35	<b>78.6</b>	87.3	70.3
	$p=4$	$k=12$	40	74.5	81.7	67.6
	$p=5$	$k=17$	45	76.6	81.7	71.6

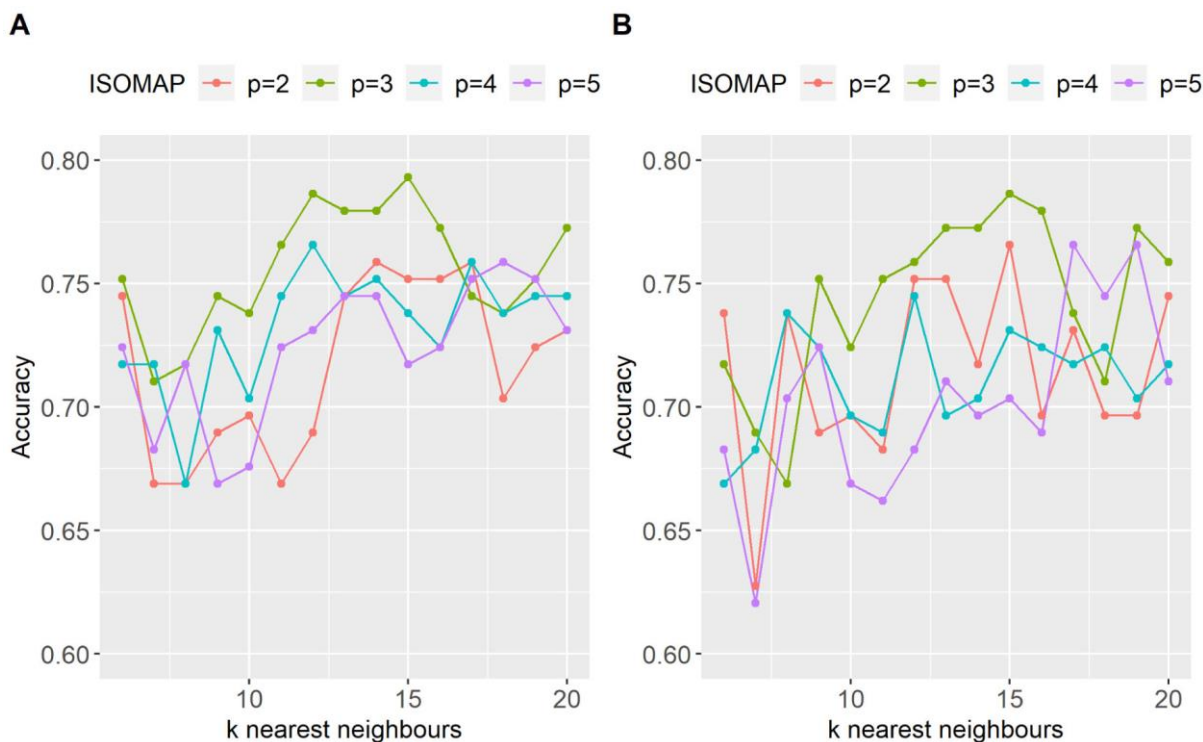
Χρησιμοποιώντας τη LASSO ως μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών, το υψηλότερο ποσοστό ταξινόμησης για τον αλγόριθμο ISOMAP έφτασε το 79.3%, λαμβάνοντας υπόψη τρεις ιδιοδιαστάσεις (eigendimensions), θέτοντας  $k = 15$  και 35% PT. Η τυπική μεθοδολογία των πινάκων συσχέτισης απέδωσε 73.1% (30% PT). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η διαφορά της τάξης του 6.2% στην ακρίβεια ταξινόμησης μεταφράστηκε κυρίως στην αύξηση της ευαισθησίας του ταξινομητή (η οποία υποδηλώνει την ικανότητα του μοντέλου να αναγνωρίζει ορθά έναν ασθενή με σχιζοφρένεια). Χρησιμοποιώντας RF ως μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών, τα αποτελέσματα ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με αυτά που παρήχθησαν χρησιμοποιώντας LASSO. Ειδικότερα, η τυπική μεθοδολογία σημείωσε ποσοστά ακρίβειας της τάξης του 71% (40% PT) ενώ ο αλγόριθμος ISOMAP 78.6% (35% PT). Το συνολικό πρότυπο των ποσοστών ακρίβειας, χρησιμοποιώντας τις δύο μεθόδους για επιλογή χαρακτηριστικών και για όλα τα επίπεδα

κατωφλιού (PT), φαίνεται στην Εικόνα 3.4 Α,Β. Ανεξάρτητα από την στρατηγική επιλογής χαρακτηριστικών, ο αλγόριθμος ISOMAP απέδωσε καλύτερα από την τυπική μεθοδολογία, με την απόδοση του να είναι ανθεκτικότερη σε διαφορετικά επίπεδα κατωφλιού του δικτύου. Χρησιμοποιώντας LASSO (3.4 Α), ο αλγόριθμος ISOMAP απέδωσε καλύτερα σε ένα μεγάλο εύρος κατωφλιών PT (30%-50%) με τα αντίστοιχα ποσοστά ακρίβειας να ξεπερνούν το 75%. Για την περίπτωση του αλγορίθμου RF, ο ISOMAP παρήγαγε και πάλι ποσοστά μεγαλύτερα από τη συμβατική μεθοδολογία, ξεπερνώντας το 70% σε ένα εύρος PT 30%-50%.



**Εικόνα 3.4:** Ακρίβεια ταξινόμησης για όλα τα επίπεδα αναλογικού κατωφλιού (PT) για τις δύο μεθόδους κατασκευής FCN (cross-correlation and ISOMAP). Επιλογή χαρακτηριστικών με Α) LASSO, Β) RF. Τα επίπεδα αναλογικού κατωφλιού με τα υψηλότερα ποσοστά ακρίβειας ταξινόμησης επισημαίνονται με αστερίσκο «\*». Με LASSO, ο ISOMAP έφτασε το 79.3% με 35% PT ενώ η συμβατική μεθοδολογία (cross-correlation) το 73.1% με 30% PT. Με RF για την επιλογή χαρακτηριστικών, τα μέγιστα ποσοστά ακρίβειας των ταξινομητών μειώθηκαν και για τις δύο μεθοδολογίες (ISOMAP και πίνακες συσχέτισης) κατά (περίπου) 1% και 2% αντίστοιχα.

Η Εικόνα 3.5 απεικονίζει τη μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε ενσωμάτωση χαμηλής διάστασης (δύο, τριών, τεσσάρων και πέντε διαστάσεων) και για όλες τις τιμές της παραμέτρου  $k$  των πλησιέστερων γειτόνων. Στην Εικ. 3.5 Α φαίνεται η απόδοση όταν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος LASSO για την επιλογή χαρακτηριστικών, ενώ στην Εικ. 3.5 Β όταν χρησιμοποιήθηκε η RF. Και οι τέσσερις ενσωματώσεις χαμηλής διάστασης (με βάση τον αλγόριθμο ISOMAP) παρήγαγαν καλύτερα ποσοστά ταξινόμησης από τη συμβατική μεθοδολογία, ενώ το ολικό μέγιστο στην ακρίβεια ταξινόμησης εντοπίστηκε για την ενσωμάτωση στις τρεις διαστάσεις (και για τις δύο μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών).

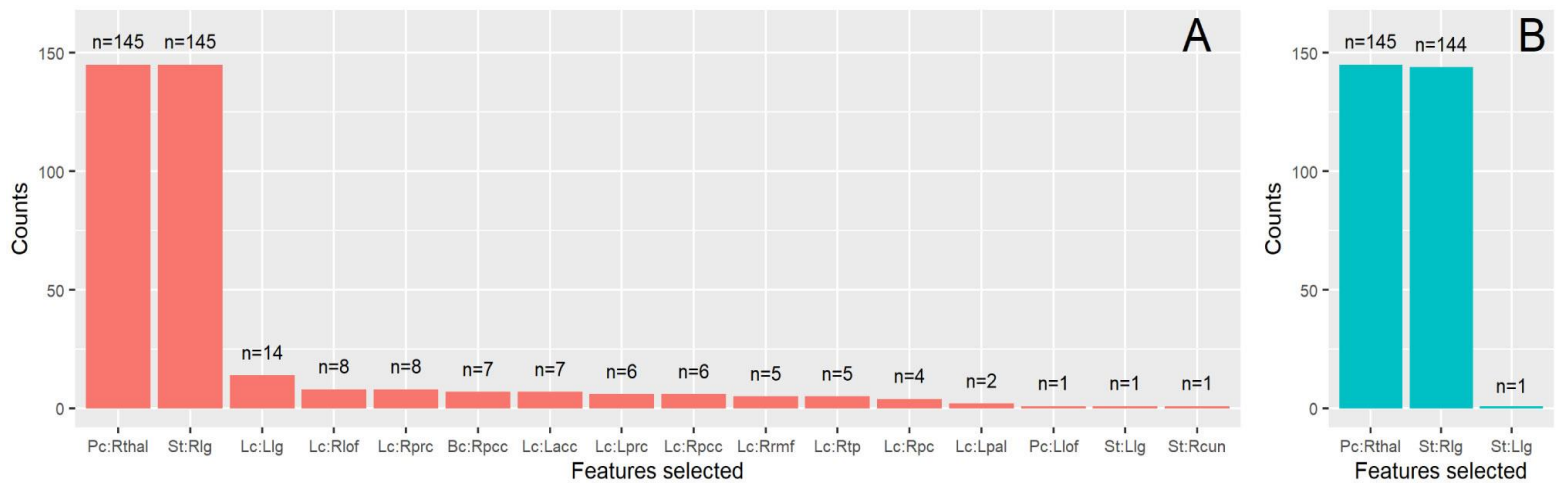


**Εικόνα 3.5:** Ακρίβεια ταξινόμησης για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου  $k$  των πλησιέστερων γειτόνων για τον αλγόριθμο ISOMAP όταν έγινε επιλογή χαρακτηριστικών με Α) LASSO, Β) RF. Τα ποσοστά ακριβούς ταξινόμησης φαίνονται για όλες τις ενσωματώσεις που ερευνήθηκαν σε αυτήν την μελέτη ( $p = 2,3,4,5$ )

### 3.3.3 Επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο LASSO

Παρά το γεγονός ότι το τελικό διάνυσμα χαρακτηριστικών για κάθε υποκείμενο είχε μέγεθος  $1 \times 420$  (5 τοπικά μέτρα για κάθε 1 από τις 84 περιοχές του εγκεφάλου), με τον συνολικό αριθμό των υποκειμένων να είναι 145, η LASSO επέλεξε κυρίως 2 χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σχεδόν εξίσου τόσο για το ISOMAP όσο και για τηνδιασταυρούμενη συσχέτιση ήταν ο συντελεστής συμμετοχής του θαλάμου στο δεξί ημισφαίριο και η ισχύς της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο. Στην Εικόνα 3.6 εμφανίζονται ράβδοι με όλα τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν (τουλάχιστον μία φορά) για κάθε μέθοδο, λαμβάνοντας υπόψη τις βέλτιστες παραμέτρους (επίπεδο κατωφλιού  $PT$ , διάσταση ενσωμάτωσης  $p$  και  $k$ - κοντινότερους γείτονες) που παρήγαγαν τα υψηλότερα ποσοστά ακριβούς ταξινόμησης. Ο μέγιστος αριθμός που θα μπορούσε να επιλεγεί ένα χαρακτηριστικό είναι 145 φορές (δηλαδή, όσο και ο συνολικός αριθμός ανεξάρτητων πειραμάτων LOOCV σε ένα δείγμα 145 παρατηρήσεων). Κατά τη χρήση της συσχέτισης (Εικ. 3.6 Α) η LASSO επέλεξε κυρίως 2 χαρακτηριστικά (τον συντελεστή συσχέτισης του δεξιού θαλάμου και την ισχύ της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο). Ωστόσο ορισμένες φορές πρόσθετε

περισσότερα, καταλήγοντας έτσι σε ένα πιο πολύπλοκο μοντέλο. Οι απόλυτοι συντελεστές των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν περισσότερες φορές (κατά μέσο όρο σε 145 υπολογιστικά πειράματα LOOCV) για τη LASSO ήταν  $a_{Pc:Rthal} = 0.08 \pm 0.05$  για τον συντελεστή συμμετοχής του θαλάμου στο δεξί ημισφαίριο και  $a_{St:Rlg} = 0.18 \pm 0.05$  για την ισχύ της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο. Για την περίπτωση του ISOMAP (Εικ. 3.6 Α) η LASSO επέλεξε σχεδόν αποκλειστικά τα 2 αυτά χαρακτηριστικά (τον συντελεστή συσχέτισης του θαλάμου στο δεξί ημισφαίριο με μέσο συντελεστή  $a_{Pc:Rthal} = 0.28 \pm 0.04$  και την ισχύ της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο με  $a_{St:Rlg} = 0.11 \pm 0.04$ ) σε κάθε υπολογιστικό πείραμα. Επομένως, χρησιμοποιώντας ISOMAP ο συντελεστής συμμετοχής του θαλάμου στο δεξί ημισφαίριο θεωρήθηκε πιο σημαντικός (για τη LASSO) από την ισχύ της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο. Κατά τη χρήση της μεθόδου συσχέτισης παρατηρήθηκε το αντίθετο.

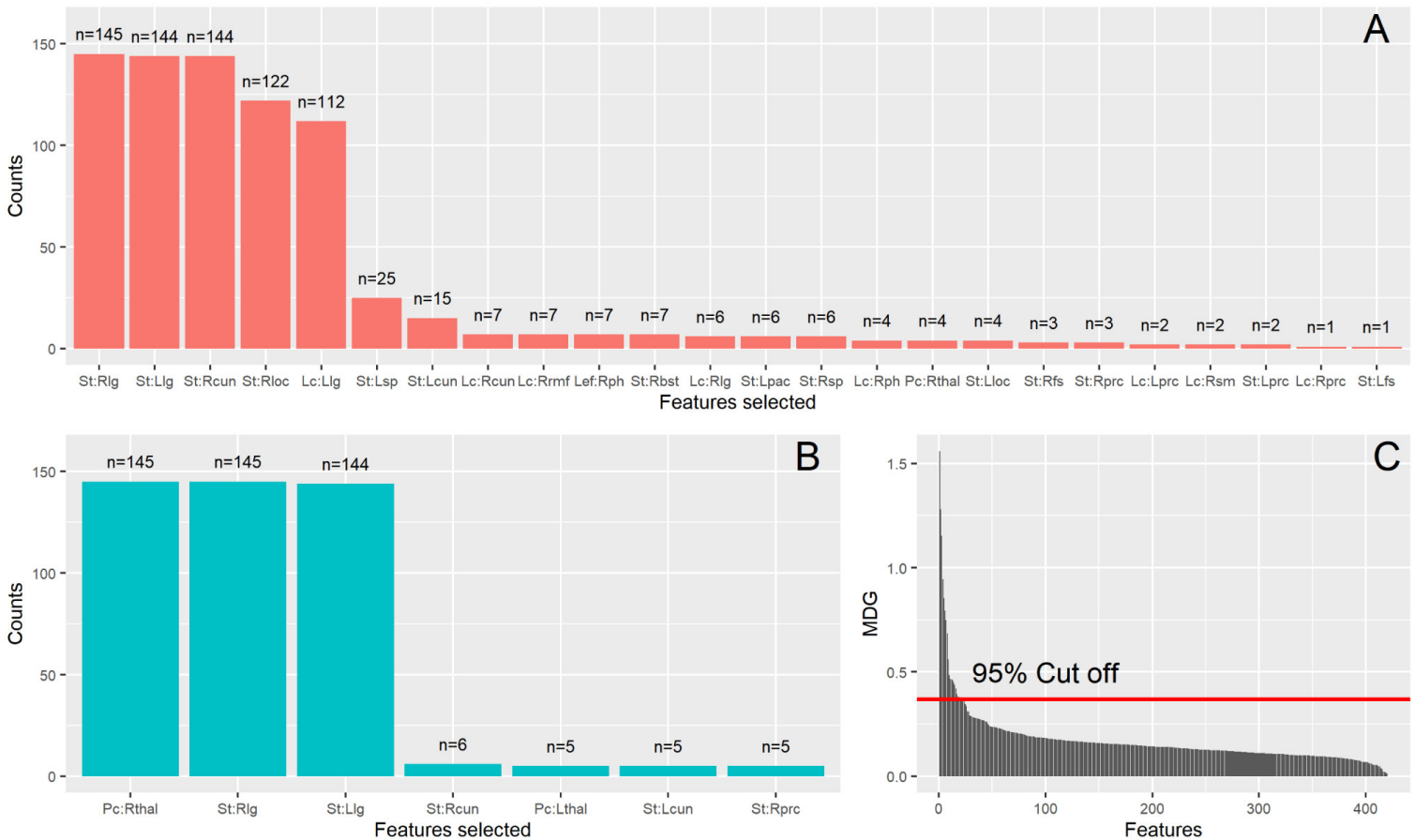


**Εικόνα 3.6:** Χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν κατά τη χρήση της LASSO για Α) την μέθοδο της συσχέτισης και Β) τον αλγόριθμο ISOMAP. Ο συνολικός αριθμός υπολογιστικών πειραμάτων ήταν 145. Έτσι, στο μέγιστο, ένα χαρακτηριστικό μπορεί να επιλεγεί  $n=145$  φορές. Ο άξονας x δείχνει τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν τουλάχιστον μία φορά για κάθε μέθοδο. Οι συντομεύσεις Pc, Lc, Bc και St (πριν την άνω και κάτω τελεία «:») υποδηλώνουν τον συντελεστή συμμετοχής (participation coefficient), τον τοπικό συντελεστή συγκρότησης (local clustering coefficient), το μέτρο κεντρικότητας betweenness centrality και την ισχύ (strength) αντίστοιχα. Το κεφαλαίο γράμμα μετά την «:» αναφέρεται στο ημισφαίριο που βρίσκεται η ανατομική περιοχή του εγκεφάλου (αριστερό «L» και δεξιό «R»), ενώ τα υπόλοιπα γράμματα υποδηλώνουν την ίδια την περιοχή. Η λίστα των συντομεύσεων που αφορούν τις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου είναι η ακόλουθη: acc: accubens nucleus, cun: cuneus, lg: lingual gyrus, lof: lateral orbito-frontal cortex, pal: pallidum, pc: post central gyrus, pcc: posterior cingulate cortex, prc: pericalcarine, rmf: rostral middle frontal gyrus, tp: temporal pole, thal: thalamus.

### 3.3.4 Επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο των «τυχαίων δασών» (Random Forests)

Σε γενικές γραμμές, όταν χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος RF για την επιλογή χαρακτηριστικών, το τελικό μοντέλο ταξινόμησης περιλάμβανε περισσότερα χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τη LASSO. Συγκεκριμένα, στην Εικόνα 3.7 φαίνεται ένα ραβδόγραμμα που δείχνει τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σε 145 υπολογιστικά πειράματα LOOCV. Για τη συμβατική

μέθοδο συσχέτισης επιλέχθηκαν συνολικά (έστω και σε 1 από τα 145 υπολογιστικά πειράματα LOOCV) 24 χαρακτηριστικά (Εικ. 7A) ενώ για τον αλγόριθμο ISOMAP επιλέχθηκαν μόνο 7 (Εικ. 7B). Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά (εκείνα που επιλέχθηκαν περισσότερες από 100 φορές) για τη μέθοδο συσχέτισης ήταν η ισχύς γλωσσοειδούς έλικας αμφοτερόπλευρα (145 φορές με  $MDG_{St:Rlg} = 1.6 \pm 0.06$  και 144 φορές με  $MDG_{St:Llg} = 1.28 \pm 0.06$  αντίστοιχα), του σφηνοειδούς στο δεξί ημισφαίριο (cuneus) (144,  $MDG_{St:Rcun} = 1.14 \pm 0.05$ ), του πλάγιου ινιακού φλοιού στο δεξί ημισφαίριο (lateral occipital cortex) (122,  $MDG_{St:Rloc} = 0.96 \pm 0.05$ ) και ο τοπικός συντελεστής συγκρότησης της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξί ημισφαίριο (112,  $MDG_{Lc:Llg} = 0.84 \pm 0.05$ ). Όσον αφορά τον αλγόριθμο ISOMAP, τα σημαντικότερα



**Εικόνα 3.7:** Χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν κατά τη χρήση της RF για A) την μέθοδο της συσχέτισης και B) τον αλγόριθμο ISOMAP. Ο συνολικός αριθμός υπολογιστικών πειραμάτων ήταν 145. Έτσι, στο μέγιστο, ένα χαρακτηριστικό μπορεί να επιλεγεί  $n=145$  φορές. Ο άξονας x δείχνει τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν τουλάχιστον μία φορά για κάθε μέθοδο. Οι συντομεύσεις Pc, Lc, Bc και St (πριν την άνω και κάτω τελεία «:») υποδηλώνουν τον συντελεστή συμμετοχής (participation coefficient), τον τοπικό συντελεστή συγκρότησης (local clustering coefficient), το μέτρο κεντρικότητας (betweenness centrality) και την ισχύ (strength) αντίστοιχα. Το κεφαλαίο γράμμα μετά την «:» αναφέρεται στο ημισφαίριο που βρίσκεται η ανατομική περιοχή του εγκεφάλου (αριστερό «L» και δεξιό «R») ενώ τα υπόλοιπα γράμματα υποδηλώνουν την ίδια την περιοχή. Η λίστα των συντομεύσεων που αφορούν τις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου είναι η ακόλουθη: acc: accumbens nucleus, cun: cuneus, lg: lingual gyrus, lof: lateral orbito-frontal cortex, pal: pallidum, pc: post central gyrus, pcc: posterior cingulate cortex, prc: pericalcarine, rmf: rostral middle frontal gyrus, tp: temporal pole, thal: thalamus. C) Φθίνουσα διάταξη των χαρακτηριστικών με βάση την μέση μείωση του συντελεστή GINI (MDG) σε 30 ανεξάρτητες εκτελέσεις του αλγορίθμου RF στον εσωτερικό βρόχο LOOCV (βλ. 3.2.6). Η κόκκινη οριζόντια γραμμή σηματοδοτεί την τιμή αποκοπής (Cut-off) που χρησιμοποιείται για τη συλλογή των πιο σημαντικών χαρακτηριστικών.

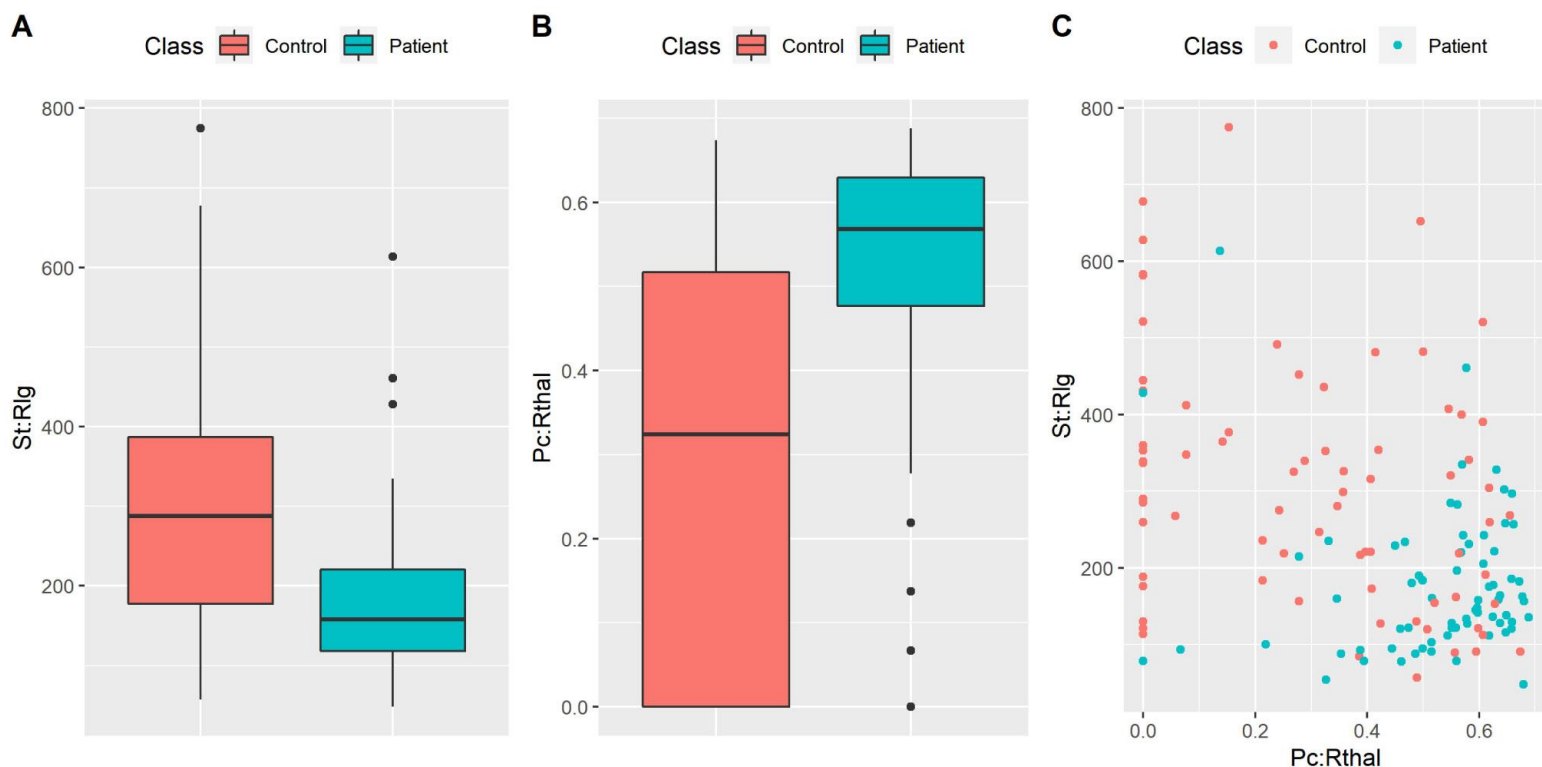


χαρακτηριστικά ήταν ο συντελεστής συμμετοχής του θαλάμου (thalamus) στο δεξί ημισφαίριο (145 φορές,  $MDG_{PC:Rthal} = 1.91 \pm 0.0$ ) και η ισχύς της γλωσσοειδούς έλικας αμφοτερόπλευρα (lingual gyrus) (145,  $MDG_{St:Rlg} = 1.59 \pm 0.06$  και 144 φορές,  $MDG_{St:Llg} = 1.5 \pm 0.06$  αντίστοιχα). Ο αλγόριθμος ISOMAP είχε ως αποτέλεσμα απλούστερα και ακριβέστερα μοντέλα ταξινόμησης. Είναι αξιοσημείωτο ότι, ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή χαρακτηριστικών, για τον ISOMAP επιλέχθηκαν τα ίδια (σχεδόν) χαρακτηριστικά. Όπως είναι λοιπόν φυσικό, τα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης ήταν σχεδόν πανομοιότυπα και για τις δύο στρατηγικές επιλογής χαρακτηριστικών (79,3% με LASSO και 78,6% με RF). Είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι κατά τη χρήση της συμβατικής μεθοδολογίας συσχέτισης (Εικ. 7 Β) ο συντελεστής συμμετοχής (participation coefficient) του δεξιού θαλάμου (thalamus) επιλέχθηκε μόνο λίγες φορές (4). Ο αλγόριθμος RF δεν μπόρεσε να αναγνωρίσει τη σημασία αυτού του χαρακτηριστικού, οδηγώντας τελικά σε χαμηλότερα ποσοστά ταξινόμησης (προσθέτοντας περισσότερα αλλά λιγότερο χρήσιμα χαρακτηριστικά στο τελικό μοντέλο). Μια συγκεντρωτική κατάταξη χαρακτηριστικών σε φθίνουσα διάταξη μετά από 30 επαναλήψεις RF φαίνεται στην Εικόνα 3.7 C. Η διάταξη έγινε με βάση τον δείκτη Μέσης Μείωσης Gini (MDG) (βλ. υποενότητα 3.2.6) και δείχνει ότι ένα μεγάλο μέρος των χαρακτηριστικών είναι πλεονάζον (ή χαμηλής σημαντικότητας). Γι' αυτόν τον λόγο, μόνο ένα μικρό σύνολο χαρακτηριστικών κρίθηκε απαραίτητο για την ακριβή ταξινόμηση μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια.

### 3.3.5 Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που εντοπίστηκαν για τον διαχωρισμό των δύο ομάδων

Για τα 2 σημαντικότερα χαρακτηριστικά που εντοπίστηκαν σε αυτή τη μελέτη (αυτά που προέρχονται από την εφαρμογή του ISOMAP και οδήγησαν στην ακριβέστερη ταξινόμηση), παρουσιάζονται θηκογράμματα (boxplots) με τις κατανομές μεταξύ των ομάδων (Εικόνα 3.8 A, B). Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι οι υγιείς παρουσίασαν μεγαλύτερη ισχύ στη γλωσσοειδή έλικα του δεξιού ημισφαιρίου (Welch's t-test:  $p < 0.05$ , με διόρθωση Bonferroni για 420 συγκρίσεις) ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερους συντελεστές συμμετοχής (participation coefficients) για τον θαλάμο του δεξιού ημισφαιρίου (thalamus) (Welch's t-test:  $p < 0.05$ , με διόρθωση Bonferroni για 420 συγκρίσεις). Παρουσιάζεται επίσης μια προβολή του κάθε υποκειμένου σε έναν δισδιάστατο χώρο, όπως προκύπτει από τα δύο σημαντικότερα χαρακτηριστικά (Εικόνα 3.8 C). Παρά το γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά αυτά παρέχουν μια καλή ταξινόμηση μεταξύ των ομάδων, η ομάδα των ασθενών μοιάζει να είναι πιο συμπαγής από την ομάδα των υγιών. Αυτή η παρατήρηση υποδεικνύει ότι το προτεινόμενο μοντέλο έχει την τάση να παρέχει (σχετικά) υψηλά ποσοστά ευαισθησίας (sensitivity) αλλά χαμηλότερα ποσοστά ειδικότητας (specificity).





**Εικόνα 3.8:** Θηκογράμματα για Α) την ισχύ της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου (St:Rlg), Β) το συντελεστή συμμετοχής του θαλάμου στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου (Pc:Rthal). C) Δισδιάστατη προβολή των υποκειμένων επάνω στα δύο σημαντικότερα χαρακτηριστικά που βρέθηκαν σε αυτή τη μελέτη (αυτά που απέδωσαν τα υψηλότερα ποσοστά ακρίβειας ταξινόμησης).

### 3.3.6 Συζήτηση των αποτελεσμάτων

Η παραπάνω μελέτη διεξήχθη με βάση καταγραφές fMRI σε κατάσταση ηρεμίας. Με εφαρμογή του αλγορίθμου ISOMAP σε ένα δημόσια διαθέσιμο σύνολο δεδομένων (COBRE), κατασκευάσαμε ενσωματωμένα FCN από χρονοσειρές που ελήφθησαν από διάφορες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου (σύμφωνα με τον Άτλαντα Desikan-Killiany). Σκοπός της μελέτης ήταν, αφενός, η αξιολόγηση της ακρίβειας στην ταξινόμηση των FCN (μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια) με την εφαρμογή Α) του αλγορίθμου ISOMAP και Β) της συμβατικής μεθοδολογίας (διασταυρούμενης) συσχέτισης και, αφετέρου, η αποκάλυψη βιοδεικτών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Για την αξιολόγηση της ακρίβειας ταξινόμησης αλλά και την αξιόπιστη επιλογή των βέλτιστων χαρακτηριστικών/βιοδεικτών χρησιμοποιήθηκε ένα σχήμα διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης (cross validation). Όσον αφορά την εφαρμογή της τυπικής/παραδοσιακής προσέγγισης, τα αποτελέσματά μας ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες (Cheng et al., 2015; Fan et al., 2011; Moghimi et al., 2018; Nieuwenhuis et al., 2012). Για παράδειγμα, οι Moghimi et al. (2018), με τη συμβατική μέθοδο συσχέτισης, ανέλυσαν ένα παρόμοιο σύνολο δεδομένων rsfMRI 170 ατόμων (88 υγιείς και 82 ασθενείς με σχιζοφρένεια) χρησιμοποιώντας διπλή (double) διασταυρούμενη

επικύρωση, τόσο για την επιλογή χαρακτηριστικών όσο και για την εκτίμηση της απόδοσης του μοντέλου. Το αναφερόμενο ποσοστό ακρίβειας της ταξινόμησης ήταν 73%. Η εργασία αυτή είχε παρόμοια μεθοδολογία εξαγωγής σήματος ενδιαφέροντος, αφού οι συγγραφείς κατασκεύασαν τα FCN συσχετίζοντας χρονοσειρές από διάφορες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου. Το υψηλότερο ποσοστό βρέθηκε λαμβάνοντας υπόψη μόνο ένα 1 χαρακτηριστικό. Συγκεκριμένα, αυτό το χαρακτηριστικό ήταν ο δείκτης αντιστοίχισης (matching index) μεταξύ του θαλάμου (thalamus) και της οπίσθιας κεντρικής έλικας (postcentral gyrus) στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Ο θάλαμος είναι μέρος του συστήματος ανταμοιβής (reward system), ενώ η μετακεντρική έλικα βρίσκεται στον πρωτογενή σωματοαισθητικό φλοιό (primary somatosensory cortex), ο οποίος είναι μέρος του σωματοαισθητικού συστήματος (somatosensory system). Το υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας που ανέφεραν οι συγγραφείς είναι ίδιο με αυτό που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη και μάλιστα στο ίδιο επίπεδο κατωφλίου (διατηρώντας το 30% των ισχυρότερων συνδέσεων). Επιπλέον, τα ποσοστά ευαισθησίας (sensitivity) και ειδικότητας (specificity) που αναφέρθηκαν στη μελέτη των Moghimi et al. (2018) είναι σχεδόν πανομοιότυπα με αυτά που αναφέρονται στη δική μας, με χρήση της μεθόδου διασταυρούμενης συσχέτισης και LASSO για την επιλογή χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα, ανέφεραν ποσοστό ευαισθησίας 77% (εδώ, 77,4%) και ποσοστό ειδικότητας 68% (εδώ 68,9%), χρησιμοποιώντας παρόμοιο ταξινομητή SVM. Αυτό είναι αξιοσημείωτο καθώς οι δύο μελέτες βασίστηκαν σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων, έλαβαν υπόψη διαφορετικά σύνολα χαρακτηριστικών (feature sets) και εφάρμοσαν διαφορετικές μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Cai et al. (2020) εφαρμόστηκε μία μεθοδολογία ταξινόμησης που προτάθηκε από τους Du et al. (2012) σε δύο ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων, με σκοπό να αξιολογήσουν την γενικευσιμότητα του προτεινόμενου μοντέλου. Ενώ οι Du et al. (2012) ανέφεραν ένα πολύ ικανοποιητικό ποσοστό ακρίβειας, της τάξης του 93%, οι Cai et al. (2020) διαπίστωσαν ποσοστό ακρίβειας εντός συνόλου 73% και ακρίβεια μεταξύ των δύο ανεξάρτητων συνόλων 70%. Η διαφορά της τάξης του 20% που βρέθηκε επίσης στη μελέτη των Moghimi et al. (2018) αποδίδεται στις διαφορές των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν κατά τη χρήση μονής και διπλής διασταυρούμενης επικύρωσης. Η μονή (single) διασταυρούμενη επικύρωση τείνει να αξιολογεί υπερβολικά αισιόδοξα την απόδοση του μοντέλου (Moghimi et al., 2018; Sundermann et al., 2014). Χρησιμοποιώντας τυπική διασταυρούμενη συσχέτιση και διπλή διασταυρούμενη επικύρωση, αναφέρουμε πρακτικά την ίδια ακρίβεια ταξινόμησης με αυτήν που αναφέρεται στη μελέτη των Moghimi et al. (2018). Σε άλλη μελέτη, αυτή των Nieuwenhuis et al. (2012), αναλύθηκαν δύο μεγάλα ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων. Η ανάλυση έγινε αυτή τη φορά σε δομικές εικόνες MRI (T1) με ένα σχήμα διπλής διασταυρούμενης επικύρωσης και ανέφεραν ακρίβεια ταξινόμησης 70,4%.

Σχετικά με τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, που βασίστηκε τόσο στον αλγόριθμο LASSO όσο και στον RF, διαπιστώθηκε ότι από τις 420 μετρήσεις για κάθε υποκείμενο, μόνο λίγες από αυτές ήταν τελικά χρήσιμες για το τελικό μοντέλο ταξινόμησης. Έτσι

διαπιστώθηκε ότι ένα μεγάλο μέρος των χαρακτηριστικών στο σύνολο δεδομένων είναι ουσιαστικά πλεονάζον, γεγονός που αναφέρθηκε επίσης στη μελέτη των Moghimi et al. (2018) (που ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό παρήγαγε το υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας), των Fan et al. (2011) (που χρησιμοποιήθηκαν μόνο 7 διαχωριστικές συνιστώσες) και των Cheng et al., (2015) (που 10 χαρακτηριστικά παρήγαγαν τα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης – συγκεκριμένα οι τάξεις (ranks) κεντρικότητας betweenness centrality από 10 κόμβους του δικτύου).

Από την άλλη πλευρά, ο αλγόριθμος ISOMAP εφαρμόστηκε πρόσφατα για την κατασκευή FCN (Anderson and Cohen, 2013; Gallos and Siettos, 2017; Gallos et al., 2020; I K Gallos et al., 2021) με κόμβους χρονοσειρές από ανεξάρτητες συνιστώσες του εγκεφάλου (ICA κατά άτομο). Οι Anderson και Cohen (2013), ερευνώντας το ίδιο σύνολο δεδομένων με αυτό στο οποίο βασίστηκε η παρούσα μελέτη, ανέφεραν 65% ακρίβεια ταξινόμησης, χρησιμοποιώντας SVM και λαμβάνοντας υπόψη 13 γραφοθεωρητικά μέτρα καθολικής (global) κλίμακας (δεν πραγματοποιήθηκε επιλογή χαρακτηριστικών). Η απόδοση του μοντέλου αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία (single) δεκαπλή διασταυρούμενη επικύρωση (10-fold cross validation). Βασιζόμενοι στην παραπάνω εργασία και σε μία άλλη πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη (βλ. Gallos et al., 2020) που στοχεύει στις καθολικές ιδιότητες των FCN χρησιμοποιώντας ICA (κατά άτομο), κάναμε μια πιο εμπειριστατωμένη εκτίμηση του ISOMAP εστιάζοντας στην ανάλυση των τοπικών γραφοθεωρητικών μέτρων των ενσωματωμένων FCN. Χτίζοντας πάνω σε προηγούμενες εργασίες, η παρούσα μελέτη είναι σε θέση να προσδιορίσει βιοδείκτες ταξινόμησης/διάγνωσης που σχετίζονται με συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου. Πρώτον, χρησιμοποιήσαμε έναν ανατομικό άτλαντα για να συσχετίσουμε τις χρονοσειρές rsfMRI με συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου προκειμένου να αντιμετωπίσουμε το πρόβλημα της μεταβλητότητας της αποσύνθεσης του ICA (Gallos et al., 2020; Himberg et al., 2004). Το πείραμα περιλάμβανε μόνο μία συνεδρία (session) ανά υποκείμενο με σχετικά μικρή διάρκεια (5 λεπτά). Για μία σταθερή (robust) αποσύνθεση ICA απαιτούνται περισσότερες συνεδρίες ή μία μεγαλύτερη διάρκεια καταγραφής (βλ. επίσης τη συζήτηση στη μελέτη των Cole et al. 2010). Δεύτερον, η ανάλυσή μας βασίστηκε σε θεμελιώδη τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα (ισχύς κόμβου, τοπικός συντελεστής συγκρότησης, τοπική αποδοτικότητα, συντελεστής συμμετοχής και μέτρο κεντρικότητας betweenness centrality) συμπεριλαμβάνοντας επιλογή χαρακτηριστικών με δύο διαφορετικές μεθόδους (LASSO και RF). Τρίτον, εξετάσαμε ένα ευρύ φάσμα τιμών για τη ρύθμιση της παραμέτρου  $k$  των πλησιέστερων γειτόνων για το ISOMAP και δικαιολογήσαμε την επιλογή πιθανών διαστάσεων ενσωμάτωσης με βάση το αριθμητικό χάσμα στις ιδιοτιμές αλλά και την υπολειπόμενη διακύμανση (residual variance). Τέταρτον, κάναμε ένα «επιπλέον» προχωρημένο βήμα προεπεξεργασίας χρησιμοποιώντας την εξειδικευμένη μεθοδολογία ICA AROMA (Pruim et al., 2015) για τον εντοπισμό και προσδιορισμό ανεξάρτητων συνιστωσών που σχετίζονται με θόρυβο (τεχνουργήματα κίνησης και άλλες μορφές δομημένου θορύβου, όπως παλμοί μη ενδιαφέροντος). Αυτό το βήμα κρίνεται απαραίτητο και έχει προταθεί και σε προηγούμενες

μελέτες, όπως για παράδειγμα σε εκείνη των Anderson και Cohen (2013). Πέμπτον, συγκρίναμε τον αλγόριθμο ISOMAP με την τρέχουσα συμβατική μεθοδολογία (συσχέτιση χρονοσειρών και απευθείας εφαρμογή κατωφλιού για την κατασκευή FCN) με βάση τοπικά γραφοθεωρητικά μέτρα των κατασκευασμένων FCN. Η ανάλυσή μας έδειξε ότι, όσον αφορά το ποσοστό ακρίβειας της ταξινόμησης, ο αλγόριθμος ISOMAP ξεπέρασε τη «συμβατική» μεθοδολογία κατά 6,2%. Αυτή η διαφορά μεταφράστηκε κυρίως σε αύξηση του ποσοστού ευαισθησίας (sensitivity) (η ικανότητα του μοντέλου να αναγνωρίζει σωστά έναν ασθενή με σχιζοφρένεια). Το ποσοστό ευαισθησίας στην περίπτωση του ISOMAP βρέθηκε 85,9%, ενώ για τη συμβατική μέθοδο 77,4%. Επιπλέον, η απόδοση του ISOMAP ήταν πιο ανθεκτική στις αλλαγές των επιπέδων κατωφλιού (για την κατασκευή του δικτύου) και παρήγαγε υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης από τη συμβατική μεθοδολογία σε ένα μεγάλο εύρος. Ως προς την ευαισθησία της προτεινόμενης μεθοδολογίας στις παραμέτρους ( $k$ -πλησιέστεροι γείτονες, διάσταση ενσωμάτωσης  $p$ ), δείξαμε ότι για ένα σημαντικό εύρος τιμών  $k$  ο αλγόριθμος ISOMAP σημείωσε υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης (πάνω από 75%). Για όλες τις ενσωματώσεις χαμηλής διάστασης που διερευνήθηκαν τα βέλτιστα ποσοστά στην ακρίβεια της ταξινόμησης βρέθηκαν υψηλότερα από τα αντίστοιχα της «συμβατικής» προσέγγισης. Κατά τη χρήση του ISOMAP και οι δύο μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών είχαν την τάση να επιλέγουν ένα πιο απλό μοντέλο (κυρίως με 2 ή 3 χαρακτηριστικά, που εμφανίζονται σχεδόν σε όλα τα υπολογιστικά πειράματα LOOCV). Το γεγονός αυτό δείχνει ότι ο ISOMAP συγκεντρώνει επιτυχώς τις περισσότερες χρήσιμες πληροφορίες στο σύνολο δεδομένων (ενσωματώνοντάς το στην εγγενή (intrinsic) του διάσταση), ενώ απορρίπτει πληροφορίες που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε πηγές θορύβου και τεχνουργήματα (βλ. επίσης τη συζήτηση στη μελέτη των Saul et al., 2006). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειώσουμε ότι αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε έναν απλό και γραμμικό ταξινομητή (όπως ο LSVM), καθώς στόχος αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της απόδοσης του ISOMAP σε σύγκριση με τη «συμβατική» μεθοδολογία συσχέτισης (και όχι η επίδραση της χρήσης άλλων πιο σύνθετων αλγορίθμων ταξινόμησης). Κατά συνέπεια, η ανάλυσή μας επικεντρώθηκε στον τρόπο με τον οποίο τα ενσωματωμένα FCN (με βάση τον ISOMAP) επηρεάζουν τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών (όπως εφαρμόστηκε εδώ από τις μεθόδους LASSO και RF). Τέλος, χρησιμοποιήσαμε ένα σχήμα διπλής (double) διασταυρούμενης επικύρωσης (cross validation) προκειμένου να αξιολογήσουμε αμερόληπτα την προτεινόμενη μεθοδολογία (και όχι να παράξουμε ένα συγκεκριμένο μοντέλο ταξινόμησης, βλ. την μελέτη των Pereira et al., 2009) και να βελτιστοποιήσουμε τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών για τον εντοπισμό βιοδεικτών της νόσου. Μια συγκριτική ανάλυση ανάμεσα σε διαφορετικές μεθόδους ταξινόμησης/μηχανικής μάθησης δεν ήταν ο σκοπός της παρούσας μελέτης (μία τέτοια ανάλυση παρατίθεται στο Κεφάλαιο 1).

### 3.3.7 Συμπεράσματα

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN με βάση

χρονοσειρές που αντιστοιχίστηκαν με τον ανατομικό άτλαντα Desikan Killiani και χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών, διαπιστώσαμε ότι τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά που οδήγησαν στα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης ήταν ο συντελεστής συμμετοχής του θαλάμου και η ισχύς της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Από τη μία πλευρά, ο θάλαμος θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον συντονισμό της πληροφορίας, όπως εκείνη ρέει από λειτουργικές και δομικές οδούς (pathways) που έχουν συσχετιστεί ισχυρά με τη σχιζοφρένεια (Andreasen, 1997; Byne et al., 2009). Ανωμαλίες στη λειτουργία του θαλάμου έχουν συνδεθεί με γνωστικά ελλείμματα αλλά και ανωμαλίες στην αισθητηριακή (sensory) εμπειρία (π.χ. ακουστικές/οπτικές ψευδαισθήσεις) (Pergola et al., 2015). Από την άλλη, η γλωσσοειδής έλικα είναι ένα κύριο συστατικό του οπτικού φλοιού (visual cortex) που συμβάλλει στην οπτική επεξεργασία/μνήμη (Bogousslavsky et al., 1987) και στην αναγνώριση των λέξεων (Mechelli et al., 2000). Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι ανωμαλίες στη γλωσσική έλικα σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια (Kogata and Iidaka, 2018; Yu et al., 2018). Πρόσφατες μελέτες ταξινόμησης που περιλαμβάνουν δύο ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων αναφέρονται και στις δύο αυτές περιοχές του εγκεφάλου ως βασικές περιοχές τόσο στον χαρακτηρισμό της νόσου όσο και στην ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια (Cai et al., 2020; Yamamoto et al., 2020). Άλλες μελέτες έχουν επίσης κατατάξει αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου ως περιοχές-βιοδείκτες της νόσου, με μεγάλη διαχωριστική ικανότητα (Moghimi et al., 2018; Xiang et al., 2020). Άλλες περιοχές με αυξημένη διαχωριστική ικανότητα που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι το σφηνοειδές λόβιο (cuneus) και ο πλάγιος ινιακός φλοιός (lateral occipital cortex), περιοχές που αποτελούν μέρη του ινιακού λοβού, ο οποίος είναι πιθανό να επηρεάζεται ως συνέπεια της νόσου (Tohid et al., 2015). Τέλος, η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις ότι η χρήση του ISOMAP για την κατασκευή ενσωματωμένων FCN συμβάλλει σε μια πιο ακριβή και ανθεκτική (σε παραμέτρους και επίπεδα κατωφλιού) ταξινόμηση, με έναν λεπτομερέστερο εντοπισμό βιοδεικτών σε επίπεδο περιοχών ενδιαφέροντος, που είναι πιο πιθανό να γενικεύεται σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων.

## Γενικά συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Συνοψίζοντας, στην παρούσα διατριβή αναπτύξαμε ένα νέο υπολογιστικό πλαίσιο βάσει αλγορίθμων μηχανικής μάθησης και εκμάθησης μη-γραμμικών πολλαπλοτήτων, για την κατασκευή μοντέλων και την περιγραφή/εντοπισμό χωροχρονικών αιτιοτήτων μεταξύ αδρομερών (χαμηλής διάστασης) χαρακτηριστικών. Ο στόχος ήταν αφενός η αποδοτικότερη διαχείριση ενός μεγάλου όγκου δεδομένων και αφετέρου η ανακάλυψη ιδιοτήτων που συχνά κρύβονται σε χώρους υψηλής διάστασης.

Για την εφαρμογή του προτεινόμενου μεθοδολογικού πλαισίου, την αξιολόγηση και τη σύγκριση της απόδοσής του σε σχέση με άλλες «κλασικές» γραμμικές προσεγγίσεις χρησιμοποιήσαμε fMRI δεδομένα (κάποια από αυτά δημόσια διαθέσιμα σε ανοικτές βάσεις δεδομένων). Έμπνευση για την ανάπτυξη των μεθόδων αποτέλεσαν υπαρκτά/πρακτικά προβλήματα σε κλινικό επίπεδο, όπως η αυτόματη διάγνωση της σχιζοφρένειας, ο εντοπισμός βιοδεικτών και η παρακολούθηση/επικύρωση νέων θεραπειών για τη νόσο. Λαμβάνοντας υπόψη γραφοθεωρητικά μέτρα διαπιστώθηκε ότι η ακρίβεια διάγνωσης της σχιζοφρένειας με βάση το προτεινόμενο πλαίσιο βελτιώθηκε σημαντικά (8.3%) σε σχέση με την εφαρμογή της «συμβατικής» μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται από την πλειοψηφία της επιστημονικής κοινότητας (Gallos et al., 2020).

Στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία για τη μοντελοποίηση της πλαστικότητας των εγκεφαλικών συνδέσεων δικτύων εγκεφαλικής λειτουργίας, την ανίχνευση δηλαδή διαφορών στον χρόνο, από δύο ομάδες ασθενών με σχιζοφρένεια, που μία από αυτές έλαβε ένα πρόγραμμα εξειδικευμένης θεραπευτικής παρέμβασης (IPT) και η άλλη ένα πρόγραμμα μη εξειδικευμένης θεραπείας. Διαπιστώθηκε ότι χρησιμοποιώντας τη «συμβατική» μεθοδολογία δεν ήμασταν σε θέση να διαγνώσουμε διαφορές που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην θεραπευτική παρέμβαση. Με το προτεινόμενο πλαίσιο καταφέραμε να ανακαλύψουμε διαφορές τόσο σε καθολικό όσο και σε τοπικό επίπεδο (ασθενείς με σχιζοφρένεια/υγιείς αλλά και ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών) (I K Gallos et al., 2021). Συγκεκριμένα, οι διαφορές βρέθηκαν στα δίκτυα DMN (Δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας) και FPN (Μετωπιαίο βρεγματικό δίκτυο), τα οποία αφενός μεν κατέχουν έναν κεντρικό ρόλο στη σχιζοφρένεια, αφετέρου δε αποτελούν τον βασικό «στόχο» της θεραπείας IPT.

Τέλος, συνδέοντας και εμπλουτίζοντας το προτεινόμενο πλαίσιο με τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, ανιχνεύσαμε τοπικούς (σε επίπεδο κόμβου) βιοδείκτες της νόσου από χρονοσειρές εγκεφαλικών σημάτων που προέκυψαν από την αντιστοίχιση του εγκεφάλου με ανατομικό άτλαντα. Η εφαρμογή της προτεινόμενης μεθοδολογίας οδήγησε σε έναν αποδοτικότερο εντοπισμό των κυριότερων/σημαντικότερων (με την έννοια της

διαχωριστικής/διαγνωστικής ικανότητας) χαρακτηριστικών. Οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών λειτούργησαν αποδοτικότερα, εντοπίζοντας λιγότερα και σημαντικότερα χαρακτηριστικά, οδηγώντας έτσι σε ένα υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας στην ταξινόμηση μεταξύ υγιών και ασθενών σε σχέση με τη «συμβατική» μεθοδολογία (κατά 6.2% υψηλότερο) (I. K. Gallos et al., 2021). Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά που οδήγησαν στα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης ήταν ο συντελεστής συμμετοχής του θαλάμου και η ισχύς της γλωσσοειδούς έλικας στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου.

Θεωρούμε ότι η καινοτομία της παρούσας εργασίας έγκειται κυρίως στα αποτελέσματα που εξήχθησαν ύστερα από τη χρήση μη γραμμικών μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων που, κάποιες από αυτές (π.χ diffusion maps σε rsfMRI), παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά στην επιστημονική κοινότητα.

Μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην περαιτέρω διερεύνηση των συνιστωσών που είναι αποτέλεσμα των μεθόδων εκμάθησης πολλαπλοτήτων. Χρησιμοποιώντας fMRI κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ενός γνωστικού έργου (task related experiment) θα μπορούσε κανείς να μειώσει τον όγκο των δεδομένων σε λίγες μόνο διαστάσεις και να διερευνήσει τη σημασία αυτών των συνιστωσών πηγαίνοντας και πάλι πίσω στον αρχικό χώρο. Αυτό είναι γνωστό και ως πρόβλημα (ανακατασκευής) της αρχικής εικόνας (pre-image problem), το οποίο μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση είτε εργαλείων γεωμετρικών αρμονικών (geometric harmonics) (Ronald R Coifman and Lafon, 2006) είτε και ενός συνόλου ακτινικών συναρτήσεων βάσης (radial basis functions) (Chiavazzo et al., 2014). Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να διαπιστωθεί αν τελικά λίγες μόνο συνιστώσες αρκούν για να χαρακτηρίσουν μία λειτουργία ή είναι αρκετές για να μοντελοποιήσουν με επιτυχία την δραστηριότητα μίας περιοχής (ή και ενός υποδικτύου) του εγκεφάλου κατά τη διεξαγωγή ενός γνωστικού έργου. Η απόδειξη της ιδέας (proof of concept) έγινε πρόσφατα από τους Lee et al. (2020), με την επιτυχή εξαγωγή/εκμάθηση των ακριβών μακροσκοπικών μεταβλητών που προσεγγίζουν υποκείμενες μικροσκοπικές παρατηρήσεις και είναι σε θέση να περιγράψουν/εκτιμήσουν με ακρίβεια τη συμπεριφορά τους.

## Βιβλιογραφία

- Algunaid, R.F., Algumaei, A.H., Rushdi, M.A., Yassine, I.A., 2018. Schizophrenic patient identification using graph-theoretic features of resting-state fMRI data. *Biomed. Signal Process. Control* 43, 289–299.
- Allen, E.A., Erhardt, E.B., Wei, Y., Eichele, T., Calhoun, V.D., 2012. Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data: A simulation study. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.010>
- Anderson, A., Cohen, M.S., 2013. Decreased small-world functional network connectivity and clustering across resting state networks in schizophrenia: an fMRI classification tutorial. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 520. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00520>
- Anderson, A., Dinov, I.D., Sherin, J.E., Quintana, J., Yuille, A.L., Cohen, M.S., 2010. Classification of spatially unaligned fMRI scans. *Neuroimage* 49, 2509–2519. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.036>
- Andersson, J.L.R., Jenkinson, M., Smith, S., 2007. Non-linear optimisation. FMRIB Technical Report. TR07JA1. FMRIB Anal. Gr. Univ. Oxford.
- Andreasen, N.C., 1997. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 42, 27–33.
- Arbabshirani, M.R., Kiehl, K., Pearlson, G., Calhoun, V.D., 2013. Classification of schizophrenia patients based on resting-state functional network connectivity. *Front. Neurosci.* 7, 133.
- Argyelan, M., Ikuta, T., Derosse, P., Braga, R.J., Burdick, K.E., John, M., Kingsley, P.B., Malhotra, A.K., Szeszko, P.R., 2014. Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Bull.* 40, 100–110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
- Arribas, J.I., Calhoun, V.D., Adali, T., 2010. Automatic bayesian classification of healthy controls, bipolar disorder, and schizophrenia using intrinsic connectivity maps from fMRI data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57, 2850–2860. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2080679>
- Barrat, A., Barthelemy, M., Pastor-Satorras, R., Vespignani, A., 2004. The architecture of complex weighted networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 3747–3752.
- Baumgartner, R., Ryner, L., Richter, W., Summers, R., Jarmasz, M., Somorjai, R., 2000. Comparison of two exploratory data analysis methods for fMRI: fuzzy clustering vs. principal component analysis. *Magn. Reson. Imaging* 18, 89–94.
- Beckmann, C.F., 2012. Modelling with independent components. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.020>
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 1001–1013. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2005. Tensorial extensions of independent component analysis for



- multisubject fMRI analysis. *Neuroimage* 25, 294–311.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23, 137–152.
- Behnamian, A., Millard, K., Banks, S.N., White, L., Richardson, M., Pasher, J., 2017. A systematic approach for variable selection with random forests: achieving stable variable importance values. *IEEE Geosci. Remote Sens. Lett.* 14, 1988–1992.
- Belkin, M., Niyogi, P., 2003. Laplacian eigenmaps for dimensionality reduction and data representation. *Neural Comput.* 15, 1373–1396.
- Benjaminsson, S., Fransson, P., Lansner, A., 2010. A novel model-free data analysis technique based on clustering in a mutual information space: Application to resting-state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 34. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00034>
- Bhugra, D., 2005. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e151.
- Biswal, B.B., 2012. Resting state fMRI: A personal history. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>
- Blondel, V.D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., Lefebvre, E., 2008. Fast unfolding of communities in large networks. *J. Stat. Mech. theory Exp.* 2008, P10008.
- Bogousslavsky, J., Miklossy, J., Deruaz, J.-P., Assal, G., Regli, F., 1987. Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry* 50, 607–614.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: Implications for dsm-v criteria and beyond. *Schizophr. Bull.* 36, 36–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Breiman, L., 2001. Random forests. *Mach. Learn.* 45, 5–32.
- Broyd, S.J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S.K., James, C.J., Sonuga-Barke, E.J.S., 2009. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 279–296.
- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Byne, W., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Kemether, E., 2009. The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol.* 117, 347.
- Cai, X.-L., Xie, D.-J., Madsen, K.H., Wang, Y.-M., Bögemann, S.A., Cheung, E.F.C., Møller, A., Chan, R.C.K., 2020. Generalizability of machine learning for classification of schizophrenia based on resting-state functional MRI data. *Hum. Brain Mapp.* 41, 172–184.
- Calhoun, V.D., Sui, J., Kiehl, K., Turner, J., Allen, E., Pearlson, G., 2012. Exploring the psychosis functional connectome: Aberrant intrinsic networks in schizophrenia and bipolar disorder.

Front. Psychiatry 2. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2011.00075>

- Castle, D.J., Jablensky, A., McGrath, J.J., Carr, V., Morgan, V., Waterreus, A., Valuri, G., Stain, H., McGuffin, P., Farmer, A., 2006. The diagnostic interview for psychoses (DIP): Development, reliability and applications. *Psychol. Med.* 36, 69–80. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005969>
- Ceriani, L., Verme, P., 2012. The origins of the Gini index: extracts from *Variabilità e Mutabilità (1912)* by Corrado Gini. *J. Econ. Inequal.* 10, 421–443.
- Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D.E., Nieto Castañón, A., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Öngür, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36, 2009–2017. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.88>
- Chan, M.K., Krebs, M.O., Cox, D., Guest, P.C., Yolken, R.H., Rahmoune, H., Rothermundt, M., Steiner, J., Leweke, F.M., Van Beveren, N.J.M., others, 2015. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl. Psychiatry* 5, e601–e601.
- Chang, X., Shen, H., Wang, L., Liu, Z., Xin, W., Hu, D., Miao, D., 2014. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res.* 1562, 87–99.
- Cheng, H., Newman, S., Goñi, J., Kent, J.S., Howell, J., Bolbecker, A., Puce, A., O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., 2015. Nodal centrality of functional network in the differentiation of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 168, 345–352.
- Chiavazzo, E., Gear, C.W., Dsilva, C.J., Rabin, N., Kevrekidis, I.G., 2014. Reduced models in chemical kinetics via nonlinear data-mining. *Processes* 2, 112–140.
- Coifman, Ronald R., Lafon, S., 2006. Diffusion maps. *Appl. Comput. Harmon. Anal.* 21, 5–30. <https://doi.org/10.1016/j.acha.2006.04.006>
- Coifman, Ronald R., Lafon, S., 2006. Geometric harmonics: a novel tool for multiscale out-of-sample extension of empirical functions. *Appl. Comput. Harmon. Anal.* 21, 31–52.
- Cole, D.M., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2010. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 8.
- Csárdi, G., Nepusz, T., 2014. The igraph software package for complex network research. *J. Comput. Appl.* 1695, 9. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1087.2009.02191>
- Čukić, M., Stokić, M., Simić, S., Pokrajac, D., 2020. The successful discrimination of depression from EEG could be attributed to proper feature extraction and not to a particular classification method. *Cogn. Neurodyn.* 1–13.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. 103, 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- de Beeck, H.P.O., Brants, M., Baeck, A., Wagemans, J., 2010. Distributed subordinate specificity for bodies, faces, and buildings in human ventral visual cortex. *Neuroimage* 49, 3414–3425.
- Derogatis, L., 1977. Conformation of dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validation. *J Clin Psych* 33, 981–989. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679\(197710\)33](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679(197710)33)
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., others, 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980.
- Diedrich, H., Abel, M., Diedrich, M.H., 2012. Package ‘lle.’
- Dijkstra, E.W., 1959. A note on two problems in connexion with graphs. *Numer. Math.* 1, 269–271. <https://doi.org/10.1007/BF01386390>
- Dimitriadis, S.I., Antonakakis, M., Simos, P., Fletcher, J.M., Papanicolaou, A.C., 2017a. Data-driven topological filtering based on orthogonal minimal spanning trees: application to multigroup magnetoencephalography resting-state connectivity. *Brain Connect.* 7, 661–670.
- Dimitriadis, S.I., Salis, C., Tarnanas, I., Linden, D.E., 2017b. Topological filtering of dynamic functional brain networks unfolds informative chronnectomics: a novel data-driven thresholding scheme based on orthogonal minimal spanning trees (OMSTs). *Front. Neuroinform.* 11, 28.
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., Yao, D., 2018. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr. Bull.* 44, 168–181. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx034>
- Donias, S., Karastergiou, A., Manos, N., 1991. Standardization of the symptom checklist-90-R rating scale in a Greek population. *Psychiatriki* 2, 42–48.
- dos Santos, K.R.M., Giovanis, D.G., Kontolati, K., Loukrezis, D., Shields, M.D., 2021. Grassmannian diffusion maps based surrogate modeling via geometric harmonics. *arXiv Prepr. arXiv2109.13805*.
- Du, W., Calhoun, V.D., Li, H., Ma, S., Eichele, T., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D., Adali, T., 2012. High classification accuracy for schizophrenia with rest and task fMRI data. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 145.
- Duncan, D., Talmon, R., Zaveri, H.P., Coifman, R.R., 2013. Identifying pre seizure state in intracranial EEG data using diffusion kernels. *Math. Biosci. Eng* 10, 579–590.
- Eack, S.M., Newhill, C.E., Keshavan, M.S., 2016. Cognitive Enhancement Therapy Improves

- Resting-State Functional Connectivity in Early Course Schizophrenia. *J. Soc. Social Work Res.* 7, 211–230. <https://doi.org/10.1086/686538>
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., Cohen, J., 1976. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 766–771. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012>
- Etkin, A., Wager, T.D., 2007. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1476–1488.
- Fan, F., Zou, Y., Tan, Y., Hong, L.E., Tan, S., 2017. Computerized cognitive remediation therapy effects on resting state brain activity and cognition in schizophrenia. *Sci. Rep.* 7, 4758. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04829-9>
- Fan, Y., Liu, Y., Wu, H., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2011. Discriminant analysis of functional connectivity patterns on Grassmann manifold. *Neuroimage* 56, 2058–2067.
- Fekete, T., Wilf, M., Rubin, D., Edelman, S., Malach, R., Mujica-Parodi, L.R., 2013. Combining classification with fMRI-derived complex network measures for potential neurodiagnostics. *PLoS One* 8, e62867.
- Fischl, B., 2012. FreeSurfer. *Neuroimage* 62, 774–781.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 9673–9678.
- Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R., 2010. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J. Stat. Softw.* 33, 1.
- Friston, K.J., 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.* 1, 13–36.
- Friston, K.J., 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.* 99, 68–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05985.x>
- Friston, K.J., 1998. The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.* 30, 115–125. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0)
- Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.* 3, 89–97.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Fletcher, P., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S.J., 1996. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb. cortex* 6, 156–164.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Büchel, C., Worsley, K.J., 1999. Multisubject {fMRI} Studies and Conjunction Analyses. *Neuroimage* 10, 385–396. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0484>

- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J. -P, Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>
- Fuentes Durá, I., Ruiz, J.C., Roder, V., Gallach, E., Ferrer, S., 2003. Application of the IPT in a Spanish sample: Evaluation of the “social perception subprogramme”. *Artic. Int. J. Psychol. Psychol. Ther.* 3, 299–310.
- Galaris, E., Gallos, I., Myatchin, I., Lagae, L., Siettos, C., 2020. Electroencephalography source localization analysis in epileptic children during a visual working-memory task. *Int. j. numer. method. biomed. eng.* 36, e3404.
- Gallos, I., Siettos, C., 2017. Classification of fMRI resting-state maps using machine learning techniques: A comparative study, in: *AIP Conference Proceedings*. p. 200001.
- Gallos, I.K., Galaris, E., Siettos, C.I., 2020. Construction of embedded fMRI resting-state functional connectivity networks using manifold learning. *Cogn. Neurodyn.* <https://doi.org/10.1007/s11571-020-09645-y>
- Gallos, I. K., Gkiatis, K., Matsopoulos, G.K., Siettos, C., 2021. ISOMAP and machine learning algorithms for the construction of embedded functional connectivity networks of anatomically separated brain regions from resting state fMRI data of patients with Schizophrenia. *AIMS Neurosci.* 8, 295–321.
- Gallos, I K, Mantonakis, L., Spilioti, E., Kattoulas, E., Savvidou, E., Anyfandi, E., Karavasilis, E., Kelekis, N., Smyrnis, N., Siettos, C.I., 2021. The relation of integrated psychological therapy to resting state functional brain connectivity networks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 306, 114270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114270>
- Garrison, K.A., Scheinost, D., Finn, E.S., Shen, X., Constable, R.T., 2015. The (in) stability of functional brain network measures across thresholds. *Neuroimage* 118, 651–661.
- Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., 2007. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164, 450–457. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450>
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1997. Auditory working memory and Wisconsin card sorting test performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 159–165. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830140071013>
- Goutte, C., Toft, P., Rostrup, E., Nielsen, F.Å., Hansen, L.K., 1999. On clustering fMRI time series. *Neuroimage* 9, 298–310. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0391>
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100, 253–258.
- Griffa, A., Baumann, P., Ferrari, C., Do, K., Conus, P., Thiran, J., Hagmann, P., 2015.

- Characterizing the dysconnectivity syndrome of schizophrenia with diffusion spectrum imaging. *Hum. Brain Mapp.* 366, 354–366.
- Haak, K. V., Marquand, A.F., Beckmann, C.F., 2018. Connectopic mapping with resting-state fMRI. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.075>
- Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., 2009. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. Springer Science & Business Media.
- Haxby, J. V., Gobbini, M.I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L., Pietrini, P., 2001. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science* (80-). 293, 2425–2430.
- Hecht-Nielsen, R., 1992. Theory of the Backpropagation Neural Network, in: *Neural Networks for Perception (Vol. 2): Computation, Learning, Architectures*. Harcourt Brace Co., USA, pp. 65–93.
- Hervé, P.-Y., Razafimandimby, A., Vigneau, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2012. Disentangling the brain networks supporting affective speech comprehension. *Neuroimage* 61, 1255–1267.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., Esposito, F., 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 22, 1214–1222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.027>
- Huang, J., Zhu, Q., Hao, X., Shi, X., Gao, S., Xu, X., Zhang, D., 2018. Identifying resting-state multifrequency biomarkers via tree-guided group sparse learning for schizophrenia classification. *IEEE J. Biomed. Heal. informatics* 23, 342–350.
- Hyde, J.S., Jesmanowicz, A., 2012. Cross-correlation: an fMRI signal-processing strategy. *Neuroimage* 62, 848–851.
- Hyvärinen, A., 1999. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans. Neural Networks* 10, 626–634. <https://doi.org/10.1109/72.761722>
- Hyvärinen, A., Karhunen, J., Oja, E., 2000. *Independent component analysis: algorithms and applications*. *Neural Networks* 13, 411–430.
- Insel, T.R., 2010. Rethinking Schizophrenia Article in *Nature*. *Nature* 468, 187. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Iraji, A., Calhoun, V.D., Wiseman, N.M., Davoodi-Bojd, E., Avanaki, M.R.N., Haacke, E.M., Kou, Z., 2016. The connectivity domain: Analyzing resting state fMRI data using feature-based data-driven and model-based methods. *Neuroimage* 134, 494–507.
- Jafri, M.J., Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D., 2008. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage* 39, 1666–1681. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.001>
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S., 2002. Improved optimization for the robust

- and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17, 825–841.
- Jenkinson, M., Smith, S., 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156.
- Jimenez, L.O., Landgrebe, D.A., 1998. Supervised classification in high-dimensional space: geometrical, statistical, and asymptotical properties of multivariate data. *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern. Part C (Applications Rev.)* 28, 39–54. <https://doi.org/10.1109/5326.661089>
- Jolliffe, I.T., 2002. *Principal Component Analysis*. Second Edition. Springer Ser. Stat. <https://doi.org/10.1007/b98835>
- Kabbara, A., Falou, W.E.L., Khalil, M., Wendling, F., Hassan, M., 2017. The dynamic functional core network of the human brain at rest. *Sci. Rep.* 7, 1–16.
- Kalcher, K., Boubela, R.N., Huf, W., Bartova, L., Kronnerwetter, C., Derntl, B., Pezawas, L., Filzmoser, P., Nasel, C., Moser, E., 2014. The spectral diversity of resting-state fluctuations in the human brain. *PLoS One* 9, e93375.
- Kalogeris, I., Papadopoulos, V., 2020. Diffusion maps-based surrogate modeling: An alternative machine learning approach. *Int. J. Numer. Methods Eng.* 121, 602–620.
- Karatzoglou, A., Smola, A., Hornik, K., Zeileis, A., 2004. kernlab—an S4 package for kernel methods in R. *J. Stat. Softw.* 11, 1–20.
- Karbasforoushan, H., Woodward, N.D., 2012. Resting-state networks in schizophrenia. *Curr. Top. Med. Chem.* 12, 2404–2414.
- Katsumi, A., Hoshino, H., Fujimoto, S., Yabe, H., Ikebuchi, E., Nakagome, K., Niwa, S.I., 2019. Effects of cognitive remediation on cognitive and social functions in individuals with schizophrenia. *Neuropsychol. Rehabil.* <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1409639>
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–76. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/13.2.261>
- Kayo, O., 2006. *Locally Linear Embedding algorithm: Extensions and applications*. MS Thesis. The University of Oulu.
- Keefe, R.S.E., 2008. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 7, 22–28. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00142.x>
- Keefe, R.S.E., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr. Bull.* 33, 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Kesler, S.R., Rao, A., Blayney, D.W., Oakley-Girvan, I.A., Karuturi, M., Palesh, O., 2017. Predicting long-term cognitive outcome following breast cancer with pre-treatment resting state fMRI and random forest machine learning. *Front. Hum. Neurosci.* 11, 555.

- Khajehpour, H., Mohagheghian, F., Ekhtiari, H., Makkiabadi, B., Jafari, A.H., Eqlimi, E., Harirchian, M.H., 2019. Computer-aided classifying and characterizing of methamphetamine use disorder using resting-state EEG. *Cogn. Neurodyn.* 13, 519–530.
- Khazaee, A., Ebrahimzadeh, A., Babajani-Feremi, A., 2014. Automatic classification of Alzheimer's disease with resting-state fMRI and graph theory, in: *Biomedical Engineering (ICBME), 2014 21th Iranian Conference On.* pp. 252–257.
- Khosla, M., Jamison, K., Ngo, G.H., Kuceyeski, A., Sabuncu, M.R., 2019. Machine learning in resting-state fMRI analysis. *Magn. Reson. Imaging* 64, 101–121.
- Kim, D. Il, Sui, J., Rachakonda, S., White, T., Manoach, D.S., Clark, V.P., Ho, B.-C., Schulz, S.C., Calhoun, V.D., 2010. Identification of Imaging Biomarkers in Schizophrenia: A Coefficient-constrained Independent Component Analysis of the Mind Multi-site Schizophrenia Study. *Neuroinformatics* 8, 213–229. <https://doi.org/10.1007/s12021-010-9077-7>
- Kim, S.-G., Rostrup, E., Larsson, H.B.W., Ogawa, S., Paulson, O.B., 1999. Determination of relative CMRO<sub>2</sub> from CBF and BOLD changes: significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn. Reson. Med.* 41, 1152–1161.
- Kogata, T., Iidaka, T., 2018. A review of impaired visual processing and the daily visual world in patients with schizophrenia. *Nagoya J. Med. Sci.* 80, 317.
- Kontolati, K., Alix-Williams, D., Boffi, N.M., Falk, M.L., Rycroft, C.H., Shields, M.D., 2021. Manifold learning for coarse-graining atomistic simulations: Application to amorphous solids. *Acta Mater.* 117008.
- Kosmidis, M.H., Vlahou, C.H., Panagiotaki, P., Kiosseoglou, G., 2004. The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 164–172. <https://doi.org/10.1017/S1355617704102014>
- Krogh, A., Hertz, J.A.J.A., 1992. A Simple Weight Decay Can Improve Generalization, in: *Advances in Neural Information Processing Systems 4: Proceedings of the 1991 Conference (NIPS 1991).* pp. 950–957.
- Krstajic, D., Buturovic, L.J., Leahy, D.E., Thomas, S., 2014. Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *J. Cheminform.* 6, 1–15.
- Kruskal, J.B., 1964. Multidimensional scaling by optimizing goodness of fit to a nonmetric hypothesis. *Psychometrika* 29, 1–27. <https://doi.org/10.1007/BF02289565>
- Kuhn, M., others, 2008. Building predictive models in R using the caret package. *J. Stat. Softw.* 28, 1–26.
- Lee, S., Kooshkbaghi, M., Spiliotis, K., Siettos, C.I., Kevrekidis, I.G., 2020. Coarse-scale PDEs from fine-scale observations via machine learning. *Chaos* 30. <https://doi.org/10.1063/1.5126869>
- Lee, W.H., Frangou, S., 2017. Linking functional connectivity and dynamic properties of resting-



- state networks. *Sci. Rep.* 7, 16610. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16789-1>
- Li, M., Chen, Z., Li, T., 2012. Small-world brain networks in schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry* 24, 322–327. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2012.06.003>
- Li, Y.-O., Adalı, T., Calhoun, V.D., 2007. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1251–1266.
- Lian, W., Talmon, R., Zaveri, H., Carin, L., Coifman, R., 2015. Multivariate time-series analysis and diffusion maps. *Signal Processing* 116, 13–28.
- Liaw, A., Wiener, M., others, 2002. Classification and regression by randomForest. *R news* 2, 18–22.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S.E., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., others, 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J. Med.* 2005, 1209–1223.
- Linke, M., Jankowski, K.S., Wichniak, A., Jarema, M., Wykes, T., 2019. Effects of cognitive remediation therapy versus other interventions on cognitive functioning in schizophrenia inpatients. *Neuropsychol. Rehabil.* <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1317641>
- Liu, F., Xie, B., Wang, Y., Guo, W., Fouche, J.P., Long, Z., Wang, W., Chen, Heng, Li, M., Duan, X., Zhang, J., Qiu, M., Chen, Huafu, 2014. Characterization of Post-traumatic Stress Disorder Using Resting-State fMRI with a Multi-level Parametric Classification Approach. *Brain Topogr.* <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0386-2>
- Liu, J., Li, M., Pan, Y., Lan, W., Zheng, R., Wu, F.-X., Wang, J., 2017. Complex brain network analysis and its applications to brain disorders: a survey. *Complexity* 2017.
- Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131, 945–961.
- Loh, W.-Y., 2011. Classification and regression trees. *Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov.* 1, 14–23.
- Lombardi, A., Guaragnella, C., Amoroso, N., Monaco, A., Fazio, L., Taurisano, P., Pergola, G., Blasi, G., Bertolino, A., Bellotti, R., others, 2019. Modelling cognitive loads in schizophrenia by means of new functional dynamic indexes. *Neuroimage* 195, 150–164.
- Louppe, G., Wehenkel, L., Sutera, A., Geurts, P., 2013. Understanding variable importances in forests of randomized trees. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 26, 431–439.
- Lynall, M.-E., Bassett, D.S., Kerwin, R., McKenna, P.J., Kitzbichler, M., Muller, U., Bullmore, E., 2010. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J. Neurosci.* 30, 9477–9487.
- Mamah, D., Barch, D.M., Repovš, G., 2013. Resting state functional connectivity of five neural networks in bipolar disorder and schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 150, 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.051>

- Mannfolk, P., Wirestam, R., Nilsson, M., Ståhlberg, F., Olsrud, J., 2010. Dimensionality reduction of fMRI time series data using locally linear embedding. *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.* 23, 327–338. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0204-0>
- Margulies, D.S., Kelly, A.M.C., Uddin, L.Q., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2007. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 37, 579–588.
- Mars, R.B., Neubert, F.-X., Noonan, M.P., Sallet, J., Toni, I., Rushworth, M.F.S., 2012. On the relationship between the “default mode network” and the “social brain.” *Front. Hum. Neurosci.* 6, 189. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Matsubara, T., Tashiro, T., Uehara, K., 2017. Deep Neural Generative Model of Functional MRI Images for Psychiatric Disorder Diagnosis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2895663>
- Mayer, A.R., Ruhl, D., Merideth, F., Ling, J., Hanlon, F.M., Bustillo, J., Cañive, J., 2013. Functional imaging of the hemodynamic sensory gating response in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2302–2312.
- Mechelli, A., Humphreys, G.W., Mayall, K., Olson, A., Price, C.J., 2000. Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during. *Proc. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* 267, 1909–1913.
- Menze, B.H., Kelm, B.M., Masuch, R., Himmelreich, U., Bachert, P., Petrich, W., Hamprecht, F.A., 2009. A comparison of random forest and its Gini importance with standard chemometric methods for the feature selection and classification of spectral data. *BMC Bioinformatics* 10, 213.
- Meszlényi, R.J., Hermann, P., Buza, K., Gál, V., Vidnyánszky, Z., 2017. Resting state fMRI functional connectivity analysis using dynamic time warping. *Front. Neurosci.* 11, 75.
- Michael, A.M., Anderson, M., Miller, R.L., Adalı, T., Calhoun, V.D., 2014. Preserving subject variability in group fMRI analysis: performance evaluation of GICA vs. IVA. *Front. Syst. Neurosci.* 8, 106.
- Minka, T.P., 2000. Automatic choice of dimensionality for PCA. Technical Report 514. MIT. <https://doi.org/10.1.1.19.9545>
- Moghimi, P., Lim, K.O., Netoff, T.I., 2018. Data Driven Classification Using fMRI Network Measures: Application to Schizophrenia. *Front. Neuroinform.* 12, 71.
- Moussa, M.N., Steen, M.R., Laurienti, P.J., Hayasaka, S., 2012. Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. *PLoS One* 7, e44428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044428>
- Mueller, D.R., Schmidt, S.J., Roder, V., 2013. Integrated psychological therapy: effectiveness in schizophrenia inpatient settings related to patients’ age. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 231–241.

- Müller, D.R., Roder, V., 2010. Integrated psychological therapy and integrated neurocognitive therapy, in: *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients: Basic Concepts and Treatment*. pp. 118–144. <https://doi.org/10.1159/000284383>
- Muller, K.-R., Mika, S., Ratsch, G., Tsuda, K., Scholkopf, B., 2001. An introduction to kernel-based learning algorithms. *IEEE Trans. neural networks* 12, 181–201.
- Nadler, B., Lafon, S., Coifman, R., Kevrekidis, I.G., 2008. Diffusion Maps - a Probabilistic Interpretation for Spectral Embedding and Clustering Algorithms, in: Gorban, A.N., Kégl, B., Wunsch, D.C., Zinovyev, A.Y. (Eds.), *Principal Manifolds for Data Visualization and Dimension Reduction*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 238–260.
- Nadler, B., Lafon, S., Kevrekidis, I., Coifman, R.R., 2006. Diffusion maps, spectral clustering and eigenfunctions of Fokker-Planck operators, in: *Advances in Neural Information Processing Systems*. pp. 955–962.
- Nieuwenhuis, M., van Haren, N.E.M., Pol, H.E.H., Cahn, W., Kahn, R.S., Schnack, H.G., 2012. Classification of schizophrenia patients and healthy controls from structural MRI scans in two large independent samples. *Neuroimage* 61, 606–612.
- O’Toole, A.J., Jiang, F., Abdi, H., Pénard, N., Dunlop, J.P., Parent, M.A., 2007. Theoretical, statistical, and practical perspectives on pattern-based classification approaches to the analysis of functional neuroimaging data. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 1735–1752.
- Oksanen, J., Kindt, R., Legendre, P., O’Hara, R.B., Stevens, M.H.H., Oksanen, M.J., Suggests, M.A.S.S., 2007. The vegan package. *Community Ecol. Packag.* 10, 631–637.
- Pamplona, G.S.P., Vieira, B.H., Scharnowski, F., Salmon, C.E.G., 2020. Personode: A Toolbox for ICA Map Classification and Individualized ROI Definition. *Neuroinformatics* 18, 339–349. <https://doi.org/10.1007/s12021-019-09449-4>
- Parhizi, B., Daliri, M.R., Behroozi, M., 2018. Decoding the different states of visual attention using functional and effective connectivity features in fMRI data. *Cogn. Neurodyn.* 12, 157–170.
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., Bargalló, N., Gastó, C., Bernardo, M., Junqué, C., 2013. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: A structural and functional neuroimaging study. *Biol. Psychiatry* 73, 1015–1023. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.017>
- Pereira, F., Mitchell, T., Botvinick, M., 2009. Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. *Neuroimage* 45, S199–S209.
- Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., Bertolino, A., Blasi, G., 2015. The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 54, 57–75.
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 35, 1110–1124.

- Pfammatter, M., Junghan, U.M., Brenner, H.D., 2006. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: Conclusions from meta-analyses. *Schizophr. Bull.* 32, S64–S80. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl030>
- Porte, J.D. La, Herbst, B., 2008. An introduction to diffusion maps, in: *Proceedings of the 19th Symposium of the Pattern Recognition Association of South Africa*. pp. 15–25. <https://doi.org/10019.1/45333>
- Power, J.D., Schlaggar, B.L., Lessov-Schlaggar, C.N., Petersen, S.E., 2013. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron* 79, 798–813.
- Pruim, R.H.R., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage* 112, 267–277.
- Qiu, A., Lee, A., Tan, M., Chung, M.K., 2015. Manifold learning on brain functional networks in aging. *Med. Image Anal.* 20, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.10.006>
- Qureshi, M.N.I., Oh, J., Cho, D., Jo, H.J., Lee, B., 2017. Multimodal Discrimination of Schizophrenia Using Hybrid Weighted Feature Concatenation of Brain Functional Connectivity and Anatomical Features with an Extreme Learning Machine. *Front. Neuroinform.* 11, 59. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00059>
- Rakitzi, S., 2007a. The Letter Number Span in Greek. Translation. Unpublished.
- Rakitzi, S., 2007b. The Social Perception Scale in Greek. Unpublished.
- Repovs, G., Csernansky, J.G., Barch, D.M., 2011. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biol. Psychiatry* 69, 967–973.
- Richards, J., 2014. diffusionMap: Diffusion map. R Packag. version 1.
- Richiardi, J., Achard, S., Bunke, H., Van De Ville, D., 2013. Machine learning with brain graphs: predictive modeling approaches for functional imaging in systems neuroscience. *IEEE Signal Process. Mag.* 30, 58–70.
- Ripley, B., Venables, W., 2011. nnet: Feed-forward neural networks and multinomial log-linear models. R Packag. version 7, 5.
- Ripley, B.D., 2007. *Pattern recognition and neural networks*. Cambridge university press.
- Roder, V., Brenner, H.D., Kienzle, N., Efthimiou, K., 2007. The greek manual of Integrated Psychological Therapy (I.P.T). *Sci. Publ. Athens*.
- Roder, V., Mueller, D.R., Mueser, K.T., Brenner, H.D., 2006. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: Is it effective? *Schizophr. Bull.* 32, S81--S93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl021>
- Roder, V., Mueller, D.R., Schmidt, S.J., 2011. Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. *Schizophr. Bull.* 37, S71--S79.

- Rosazza, C., Minati, M., Ghielmetti, F., Mandelli, M.L., Bruzzone, M.G., 2012. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: Study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest - Based methods. *Am. J. Neuroradiol.* 33, 180–187. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2733>
- Roweis, S.T., Saul, L.K., 2000. Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding. *Science* (80- ). 290, 2323–2326. <https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2323>
- Rubinov, M., Knock, S.A., Stam, C.J., Micheloyannis, S., Harris, A.W.F., Williams, L.M., Breakspear, M., 2009. Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 30, 403–416.
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Salman, M.S., Du, Y., Lin, D., Fu, Z., Fedorov, A., Damaraju, E., Sui, J., Chen, J., Mayer, A.R., Posse, S., others, 2019. Group ICA for identifying biomarkers in schizophrenia: ‘Adaptive’ networks via spatially constrained ICA show more sensitivity to group differences than spatio-temporal regression. *NeuroImage Clin.* 22, 101747.
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M.R., Pickard, J.D., Menon, D., Bullmore, E.D., 2005. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. cortex* 15, 1332–1342.
- Saul, L.K., Roweis, S.T., 2003. Think globally, fit locally: unsupervised learning of low dimensional manifolds. *J. Mach. Learn. Res.* 4, 119–155.
- Saul, L.K., Weinberger, K.Q., Ham, J.H., Sha, F., Lee, D.D., 2006. Spectral methods for dimensionality reduction. *Semisupervised Learn.* 293–308.
- Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D.R., Sofroniew, M. V, Kandel, E.R., Santarelli, L., others, 2006. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 17501–17506.
- Schmidt, J., Marques, M.R.G., Botti, S., Marques, M.A.L., 2019. Recent advances and applications of machine learning in solid-state materials science. *npj Comput. Mater.* 5, 1–36.
- Schmidt, S.J., Mueller, D.R., Roder, V., 2011. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: Empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr079>
- Schölkopf, B., Smola, A., Müller, K.-R., 1997. Kernel principal component analysis, in: *International Conference on Artificial Neural Networks*. pp. 583–588.
- Shallice, T., 1982. Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 298, 199–209. <https://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>

- Shen, H., Wang, L., Liu, Y., Hu, D., 2010. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 49, 3110–3121. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.011>
- Shen, X., Meyer, F.G., 2005. Analysis of event-related fmri data using diffusion maps, in: *Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. pp. 652–663.
- Shinkareva, S. V., Malave, V.L., Just, M.A., Mitchell, T.M., 2012. Exploring commonalities across participants in the neural representation of objects. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1375–1383.
- Shinkareva, S. V., Wang, J., Wedell, D.H., 2013. Examining similarity structure: multidimensional scaling and related approaches in neuroimaging. *Comput. Math. Methods Med.* 2013, 796183. <https://doi.org/10.1155/2013/796183>
- Sidhu, G.S., Asgarian, N., Greiner, R., Brown, M.R.G., 2012. Kernel Principal Component Analysis for dimensionality reduction in fMRI-based diagnosis of ADHD. *Front. Syst. Neurosci.* 6, 74.
- Siettos, C., Starke, J., 2016. Multiscale modeling of brain dynamics: from single neurons and networks to mathematical tools. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 8, 438–458.
- Singer, A., Erban, R., Kevrekidis, I.G., Coifman, R.R., 2009. Detecting intrinsic slow variables in stochastic dynamical systems by anisotropic diffusion maps. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 16090–16095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905547106>
- Siniatchkin, M., Glatthaar, N., Von Müller, G.G., Prehn-Kristensen, A., Wolff, S., Knöchel, S., Steinmann, E., Sotnikova, A., Stephani, U., Petermann, F., Gerber, W.D., 2012. Behavioural treatment increases activity in the cognitive neuronal networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Topogr.* <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0221-6>
- Sipola, T., Cong, F., Ristaniemi, T., Alluri, V., Toiviainen, P., Brattico, E., Nandi, A.K., 2013. Diffusion map for clustering fMRI spatial maps extracted by independent component analysis, in: *IEEE International Workshop on Machine Learning for Signal Processing, MLSP*. pp. 1–6. <https://doi.org/10.1109/MLSP.2013.6661923>
- Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M.C., Calhoun, V.D., Skudlarska, B.A., Pearlson, G., 2010. Brain Connectivity Is Not Only Lower but Different in Schizophrenia: A Combined Anatomical and Functional Approach. *Biol. Psychiatry* 68, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035>
- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–55. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S.M., Beckmann, C.F., Andersson, J., Auerbach, E.J., Bijsterbosch, J., Douaud, G., Duff, E., Feinberg, D.A., Griffanti, L., Harms, M.P., Kelly, M., Laumann, T., Miller, K.L., Moeller, S., Petersen, S., Power, J., Salimi-Khorshidi, G., Snyder, A.Z., Vu, A.T., Woolrich, M.W., Xu, J., Yacoub, E., Uğurbil, K., Van Essen, D.C., Glasser, M.F., 2013. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80, 144–168.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.039>

- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., Beckmann, C.F., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., others, 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23, S208–S219.
- Spreng, R.N., Andrews-Hanna, J.R., 2015. The Default Network and Social Cognition, in: *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. pp. 165–169. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00173-1>
- Stam, C.J., Reijneveld, J.C., 2007. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed. Phys.* <https://doi.org/10.1186/1753-4631-1-3>
- Strange, H., Zwiggelaar, R., 2014. *Open Problems in Spectral Dimensionality Reduction*. Springer.
- Strobl, C., Boulesteix, A.-L., Augustin, T., 2007. Unbiased split selection for classification trees based on the Gini index. *Comput. Stat. & Data Anal.* 52, 483–501.
- Su, T.-W., Hsu, T.-W., Lin, Y.-C., Lin, C.-P., 2015. Schizophrenia symptoms and brain network efficiency: A resting-state fMRI study. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 234, 208–218.
- Sundermann, B., Herr, D., Schwindt, W., Pfeleiderer, B., 2014. Multivariate classification of blood oxygen level–dependent fMRI data with diagnostic intention: a clinical perspective. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 848–855.
- Team, R.C., 2013. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Tenenbaum, J.B., De Silva, V., Langford, J.C., 2000. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science (80- )*. 290, 2319–2323. <https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2319>
- Tohid, H., Faizan, M., Faizan, U., 2015. Alterations of the occipital lobe in schizophrenia. *Neurosciences* 20, 213.
- Tsatsishvili, V., Burunat, I., Cong, F., Toiviainen, P., Alluri, V., Ristaniemi, T., 2018. On application of kernel PCA for generating stimulus features for fMRI during continuous music listening. *J. Neurosci. Methods* 303, 1–6.
- Tzagarakis, C., Jerde, T.A., Lewis, S.M., Uğurbil, K., Georgopoulos, A.P., 2009. Cerebral cortical mechanisms of copying geometrical shapes: a multidimensional scaling analysis of fMRI patterns of activation. *Exp. brain Res.* 194, 369–380.
- Usai, M.G., Goddard, M.E., Hayes, B.J., 2009. LASSO with cross-validation for genomic selection.

- Genet. Res. (Camb). 91, 427–436.
- Van De Ven, V.G., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C.H., Linden, D.E.J., 2004. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum. Brain Mapp.* 22, 165–178. <https://doi.org/10.1002/hbm.20022>
- van den Heuvel, M.P., de Lange, S.C., Zalesky, A., Seguin, C., Yeo, B.T.T., Schmidt, R., 2017. Proportional thresholding in resting-state {fMRI} functional connectivity networks and consequences for patient-control connectome studies: Issues and recommendations. *Neuroimage* 152, 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.005>
- Van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212.
- Van Wijk, B.C.M., Stam, C.J., Daffertshofer, A., 2010. Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS One* 5, e13701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013701>
- Venkataraman, A., Van Dijk, K.R.A., Buckner, R.L., Golland, P., 2009. Exploring functional connectivity in fMRI via clustering, in: 2009 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing. pp. 441–444. <https://doi.org/10.1109/ICASSP.2009.4959615>
- Venkatesh, M., Jaja, J., Pessoa, L., 2020. Comparing functional connectivity matrices: A geometry-aware approach applied to participant identification. *Neuroimage* 207, 116398.
- Vergara, V.M., Mayer, A.R., Damaraju, E., Hutchison, K., Calhoun, V.D., 2017. The effect of preprocessing pipelines in subject classification and detection of abnormal resting state functional network connectivity using group ICA. *Neuroimage* 145, 365–376.
- Viviani, R., Grön, G., Spitzer, M., 2005. Functional principal component analysis of fMRI data. *Hum. Brain Mapp.* 24, 109–129. <https://doi.org/10.1002/hbm.20074>
- Vlahou, C.H., Kosmidis, M.H., Dardagani, A., Tsotsi, S., Giannakou, M., Giazkoulidou, A., Zervoudakis, E., Pontikakis, N., 2013. Development of the Greek verbal learning test: Reliability, construct validity, and normative standards. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 28, 52–64. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs099>
- Wang, H., Zeng, L.L., Chen, Y., Yin, H., Tan, Q., Hu, D., 2015. Evidence of a dissociation pattern in default mode subnetwork functional connectivity in schizophrenia. *Sci. Rep.* 5, 14655. <https://doi.org/10.1038/srep14655>
- Warren, D.E., Sutterer, M.J., Bruss, J., Abel, T.J., Jones, A., Kawasaki, H., Voss, M., Cassell, M., Howard, M.A., Tranel, D., 2017. Surgically disconnected temporal pole exhibits resting functional connectivity with remote brain regions. *bioRxiv Prepr.* 127571. <https://doi.org/10.1101/127571>
- Wechsler, D., 1955. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. [https://doi.org/Thesis\\_references-Converted\\_#317](https://doi.org/Thesis_references-Converted_#317)



- Welchew, D.E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S., Bullmore, E., 2005. Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol. Psychiatry* 57, 991–998.
- Welchew, D.E., Honey, G.D., Sharma, T., Robbins, T.W., Bullmore, E.T., 2002. Multidimensional scaling of integrated neurocognitive function and schizophrenia as a disconnection disorder. *Neuroimage* 17, 1227–1239.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S. V, McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., others, 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 1279–1284.
- Woodward, N.D., Rogers, B., Heckers, S., 2011. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 130, 86–93.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.010>
- Worsley, K.J., Chen, J.-I., Lerch, J., Evans, A.C., 2005. Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 913–920.
- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., 2002. Effects on the brain of a psychological treatment: Cognitive remediation therapy. *Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. Br. J. Psychiatry.*  
<https://doi.org/10.1192/bjp.181.2.144>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P., 2011. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am. J. Psychiatry.*  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Xiang, Y., Wang, J., Tan, G., Wu, F.-X., Liu, J., 2020. Schizophrenia identification using multi-view graph measures of functional brain networks. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 7, 479.
- Yamamoto, M., Bagarinao, E., Kushima, I., Takahashi, T., Sasabayashi, D., Inada, T., Suzuki, M., Iidaka, T., Ozaki, N., 2020. Support vector machine-based classification of schizophrenia patients and healthy controls using structural magnetic resonance imaging from two independent sites. *PLoS One* 15, e0239615.
- Yang, Z., LaConte, S., Weng, X., Hu, X., 2008. Ranking and averaging independent component analysis by reproducibility (RAICAR). *Hum. Brain Mapp.* 29, 711–725.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.20432>
- Yu, Q., Sui, J., Rachakonda, S., He, H., Gruner, W., Pearlson, G., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., 2011. Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: A small-world brain Network study. *PLoS One* 6, e25423.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025423>
- Yu, T., Li, Y., Fan, F., Cao, H., Luo, X., Tan, S., Yang, F., Zhang, X., Shugart, Y.Y., Hong, L.E., others,

2018. Decreased gray matter volume of cuneus and lingual gyrus in schizophrenia patients with tardive dyskinesia is associated with abnormal involuntary movement. *Sci. Rep.* 8, 1–7.

Zhou, Y., Wang, K., Liu, Y., Song, M., Song, S.W., Jiang, T., 2010. Spontaneous brain activity observed with functional magnetic resonance imaging as a potential biomarker in neuropsychiatric disorders. *Cogn. Neurodyn.* 4, 275–294.

Zhu, X., Du, X., Kerich, M., Lohoff, F.W., Momenan, R., 2018. Random forest based classification of alcohol dependence patients and healthy controls using resting state MRI. *Neurosci. Lett.* 676, 27–33.