THE GRAPH THEORETIC ANALYSIS OF STRUCTURAL BRAIN NETWORK IN ALZHEIMER'S USING MRI DATA

RAKHI SHARMA

DEPARTMENT OF ELECTRICAL ENGINEERING

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

DECEMBER 2023

© Indian Institute of Technology Delhi (IITD), New Delhi, 2023

THE GRAPH THEORETIC ANALYSIS OF STRUCTURAL BRAIN NETWORK IN ALZHEIMER'S USING MRI DATA

by

RAKHI SHARMA
DEPARTMENT OF ELECTRICAL ENGINNERING

Submitted

In fulfillment of the requirements of the Degree of

Doctor of Philosophy

to the

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

DECEMBER 2023

Dedicated to

My Teachers

And

Family

Department of Electrical Engineering
Indian Institute of Technology Delhi
Hauz Khas, New Delhi, India - 110016

CERTIFICATE

This is to certify that the work contained in the thesis entitled "**The Graph Theoretic Analysis of Structural Brain Network in Alzheimer's using MRI data**" by **Rakhi Sharma** is worthy of the consideration for the award of the degree of **DOCTOR OF PHILOSOPHY** and is a record of the original bonafide research work carried out by her under my supervision and this work has not been submitted elsewhere for the award of any degree.

Dr. Shiv Dutt Joshi
Professor
Dept. of Electrical Engineering
Indian Institute of Technology Delhi

Declaration

I certify that

a. the work contained in the thesis is original and has been done by me under the guidance of my supervisor;
b. the work has not been submitted to any other institute for any other degree or diploma;
c. I have followed the guidelines provided by the Institute in preparing the thesis;
d. I have confirmed to ethical norms and guidelines while writing the thesis;
e. Whenever I have used materials (data, models, figures and text) from other sources, I have given due credit by citing them in the text of the thesis, and giving their details in the references, and taken permission from the copyright owners of the sources, whenever necessary.

Rakhi Sharma

Acknowledgments

First of all, I would like to thank God, for the blessings throughout my research work. I would like to express my sincere gratitude to my research supervisor Prof. Shiv Dutt Joshi for the unwavering support, invaluable advice and guidance throughout my research work. His expertise and patience have been invaluable to me and played a crucial role in the successful completion of the thesis. I would also like to thank all my SRC (Student research committee) members for their valuable suggestions and guidance.

I am deeply grateful to my parents who have always provided unconditional love and support. I would like to thank my husband for constant motivation and giving valuable inputs at various stages. Also, I would like to offer special thanks to my parents-in-law for their support.

I would also like to thank ADNI (Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative) for providing the access to their valuable database.

Finally, I would also like to express my thanks to all my colleagues Sushmita, Jaya, Jyoti, Chandani, Snigdha, Madhav, Gaurav. They all kept me going and this journey would have been really difficult without them.

Rakhi Sharma

Abstract

The human brain can be viewed as a most complex network and understanding the human brain is a major issue of concern in biomedical signal processing. In our research work we have carried out the study and analysis of human brain by using MRI as imaging modality and graph theoretic tools as mathematical apparatus. The MRI is a non invasive Neuroimaging technique that provides structural information of brain and offers high spatial resolution, hence we have used MRI data in our work. The graph theory provides the platform to model the complex brain network mathematically. The research work is mainly focused on Alzheimer patients because Alzheimer is the most disabling global health problem and therefore understanding the structural connectivity of brain has long been the central goal of neuroscience.

In order to explore the possibility of finding the biomarkers of Alzheimer's disease, we have carried out the graph theoretical analysis of whole brain using MRI data, corresponding to three classes of Normal controls, MCI and Alzheimer's and compute various graph theoretic measures or brain measures. Since it is well known that Alzheimer causes various brain regions to shrink, it is natural to expect that it would lead to changes in the structural connectivity. Since the graph theoretic tools are best suited to capture this information, they were the natural choice, as mathematical tool, for our study. The structural connectivity matrix for each category of normal control, MCI and Alzheimer's is built, the graph theoretical measures are calculated and the brain graphs are obtained. These brain graphs describe the pattern of connectivity in each category of normal controls, MCI and Alzheimer's. These graph theoretical measures and alterations in network topology may act as quantitative biomarker of Alzheimer disease. Further to analyze the deep down networks of brain, we have carried out the graph theoretical analysis of sub cortical regions of brain and also sub field regions of Hippocampus as Hippocampus is the first and foremost region affected by Alzheimer disease. Through our analysis we have tried to establish the link between the connectivity strength and stages of degradation of brain due to Alzheimer's.

As a first step, we carried out the group analysis, so in order to analyze the structural connectivity of single subject, we propose a novel approach to define structural connectivity

matrix of single subject in terms of weighted adjacency matrix, to form graphs and carried out associated analysis. We use two different structural features, namely cortical thickness and cortical volume to compute the weighted adjacency matrix. In single subject analysis, we have computed connectivity measures, namely, connectivity strength and Algebraic connectivity and also carried out comparative analysis of connectivity measures for each category of Normal controls, MCI and Alzheimer's. These connectivity measures and their comparative analysis provide clear differentiation between Alzheimer's and Normal controls and between Alzheimer's and MCI.

Recently, it is observed that the eigenvectors, corresponding to lower eigenvalues, provide class specific information, that is the information that does not change much within a class. The space spanned by these eigenvectors is termed as invariant eigenspace, as it does not vary much from realization to realization. Motivated, by this, for deeper understanding of the disease progression, we have carried out the invariant eigen space analysis, corresponding to three classes of interest, namely, normal controls, MCI and Alzheimer's. Since, in our work the main aim is to quantify the structural changes, suitable modifications are done. In particular the analysis is performed with graph Laplacian matrices instead of covariance matrices. Near invariance of intra subjects is clearly observed. . Our experiments show that changes from normal to MCI to Alzheimer's are gradual and hence can play vital role in diagnosis of Alzheimer disease.

In our work, we propose two approaches for finding graph distances in order to classify the diseased state from healthy state i.e. Alzheimer's from Normal controls and Alzheimer's from MCI. In our first approach, we calculate eigenvalues and eigenvectors of averaged graph Laplacian matrices of three categories namely Normal controls, MCI and Alzheimer's separately. In our work, we tried to classify Alzheimer's from Normal controls and Alzheimer's from MCI by examining the distance between Eigen spaces spanned by invariant eigenvectors. In order to find the distances between invariant Eigen spaces, we have used a distance measure, where the angle between two spaces is computed and is termed as "Principal angle". We found that the principal angle between subspaces provides good classification between Alzheimer's and Normal controls and between Alzheimer's and MCI.

To capture the progression of disease from normal to MCI to Alzheimer's, it is natural to have representation which captures differential information. For this purpose our motivation comes from a recently proposed, matrix pencil based approach which quantifies differential

information in different classes. We use that result and specialize it to graph theoretic setting to quantify differential information for the three classes of our interest, namely, normal controls, MCI and Alzheimer's. Using matrix pencil method we are able to classify the diseased state from the healthy state and also define a matrix which is normalized graph Laplacian matrix to quantify differential information in terms of distance measure, called as 'Principal angle'. All the results and the findings suggests that the distance measure i.e. Principal Angle may act as quantitative tool to classify the diseased state from healthy state.

सार

मानव मस्तिष्क को सबसे जटिल नेटवर्क के रूप में देखा जा सकता है और बायोमेडिकल सिग्नल प्रोसेसिंग में मानव मस्तिष्क को समझना चिंता का एक प्रमुख मुद्दा है। अपने शोध कार्य में हमने एमआरआई को इमेजिंग मोडेलिटी के रूप में और ग्राफ सैद्धांतिक उपकरणों को गणितीय उपकरण के रूप में उपयोग करके मानव मस्तिष्क का अध्ययन और विश्लेषण किया है। एमआरआई एक गैर-आक्रामक न्यूरोइमेजिंग तकनीक है जो मस्तिष्क की संरचनात्मक जानकारी प्रदान करती है और उच्च स्थानिक रिज़ॉल्यूशन प्रदान करती है, इसलिए हमने अपने काम में एमआरआई डेटा का उपयोग किया है। ग्राफ़ सिद्धांत जटिल मस्तिष्क नेटवर्क को गणितीय रूप से मॉडल करने के लिए मंच प्रदान करता है। शोध कार्य मुख्य रूप से अल्जाइमर रोगियों पर केंद्रित है क्योंकि अल्जाइमर सबसे अक्षम करने वाली वैश्विक स्वास्थ्य समस्या है और इसलिए मस्तिष्क की संरचनात्मक कनेक्टिविटी को समझना लंबे समय से तंत्रिका विज्ञान का केंद्रीय लक्ष्य रहा है।

अल्जाइमर रोग के बायोमार्कर खोजने की संभावना का पता लगाने के लिए, हमने सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर के तीन वर्गों के अनुरूप एमआरआई डेटा का उपयोग करके पूरे मस्तिष्क का ग्राफ सैद्धांतिक विश्लेषण किया है और विभिन्न ग्राफ सैद्धांतिक उपायों या मस्तिष्क उपायों की गणना की है। चूँकि यह सर्वविदित है कि अल्जाइमर के कारण मस्तिष्क के विभिन्न क्षेत्र सिकुड़ जाते हैं, इसलिए यह उम्मीद करना स्वाभाविक है कि इससे संरचनात्मक कनेक्टिविटी में बदलाव आएगा। चूँकि ग्राफ़ सैद्धांतिक उपकरण इस जानकारी को प्राप्त करने के लिए सबसे उपयुक्त हैं, इसलिए वे हमारे अध्ययन के लिए गणितीय उपकरण के रूप में स्वाभाविक पसंद थे। सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर की प्रत्येक श्रेणी के लिए संरचनात्मक कनेक्टिविटी मैट्रिक्स बनाया गया है, ग्राफ सैद्धांतिक उपायों की गणना की जाती है और मस्तिष्क ग्राफ प्राप्त किए जाते हैं। ये मस्तिष्क ग्राफ सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर की प्रत्येक श्रेणी में कनेक्टिविटी के पैटर्न का वर्णन करते हैं। ये ग्राफ सैद्धांतिक उपाय और नेटवर्क टोपोलॉजी में परिवर्तन अल्जाइमर रोग के मात्रात्मक बायोमार्कर के रूप में कार्य कर सकते हैं। मस्तिष्क के गहरे नेटवर्क का विश्लेषण करने के लिए, हमने मस्तिष्क के उप-कॉर्टिकल क्षेत्रों और हिप्पोकैम्पस के उप-क्षेत्र क्षेत्रों का ग्राफ सैद्धांतिक विश्लेषण किया है क्योंकि हिप्पोकैम्पस अल्जाइमर रोग से प्रभावित पहला और सबसे महत्वपूर्ण क्षेत्र है। अपने विश्लेषण के माध्यम से हमने कनेक्टिविटी शक्ति और अल्जाइमर के कारण मस्तिष्क के क्षरण के चरणों के बीच संबंध स्थापित करने का प्रयास किया है।

पहले कदम के रूप में, हमने समूह विश्लेषण किया, इसलिए एकल विषय की संरचनात्मक कनेक्टिविटी का विश्लेषण करने के लिए, हम भारित आसन्न मैट्रिक्स के संदर्भ में एकल विषय की संरचनात्मक कनेक्टिविटी मैट्रिक्स को परिभाषित करने, ग्राफ़ बनाने और निष्पादित करने के लिए

एक उपन्यास दृष्टिकोण का प्रस्ताव करते हैं। संबद्ध विश्लेषण. भारित आसन्न मैट्रिक्स की गणना करने के लिए हम दो अलग-अलग संरचनात्मक विशेषताओं, अर्थात् कॉर्टिकल मोटाई और कॉर्टिकल वॉल्यूम का उपयोग करते हैं। एकल विषय विश्लेषण में, हमने कनेक्टिविटी उपायों, अर्थात् कनेक्टिविटी ताकत और बीजगणितीय कनेक्टिविटी की गणना की है और सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर की प्रत्येक श्रेणी के लिए कनेक्टिविटी उपायों का तुलनात्मक विश्लेषण भी किया है। ये कनेक्टिविटी उपाय और उनका तुलनात्मक विश्लेषण अल्जाइमर और सामान्य नियंत्रण और अल्जाइमर और एमसीआई के बीच स्पष्ट अंतर प्रदान करते हैं।
हाल ही में, यह देखा गया है कि निचले आइगेनवैल्यू के अनुरूप आइजेनवेक्टर, वर्ग विशिष्ट जानकारी प्रदान करते हैं, यानी वह जानकारी जो एक वर्ग के भीतर ज्यादा नहीं बदलती है। इन eigenvectors द्वारा फैलाए गए स्थान को अपरिवर्तनीय eigenspace कहा जाता है, क्योंकि यह प्राप्ति से प्राप्ति तक बहुत भिन्न नहीं होता है। इससे प्रेरित होकर, रोग की प्रगति की गहरी समझ के लिए, हमने रुचि के तीन वर्गों, अर्थात् सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर के अनुरूप अपरिवर्तनीय ईजेन स्पेस विश्लेषण किया है। चूँकि, हमारे काम में मुख्य उद्देश्य संरचनात्मक परिवर्तनों की मात्रा निर्धारित करना है, इसलिए उपयुक्त संशोधन किए जाते हैं। विशेष रूप से विश्लेषण सहप्रसरण मैट्रिसेस के बजाय ग्राफ़ लाप्लासियन मैट्रिसेस के साथ किया जाता है। अंतरा विषयों में लगभग अपरिवर्तनशीलता स्पष्ट रूप से देखी जाती है। . हमारे प्रयोगों से पता चलता है कि सामान्य से एमसीआई से अल्जाइमर में परिवर्तन धीरे-धीरे होता है और इसलिए अल्जाइमर रोग के निदान में महत्वपूर्ण भूमिका निभा सकता है।
अपने काम में, हम रोगग्रस्त अवस्था को स्वस्थ अवस्था से वर्गीकृत करने के लिए ग्राफ दूरियां खोजने के लिए दो दृष्टिकोण प्रस्तावित करते हैं यानी सामान्य नियंत्रण से अल्जाइमर और एमसीआई से अल्जाइमर। हमारे पहले दृष्टिकोण में, हम तीन श्रेणियों अर्थात् सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर के औसत ग्राफ लाप्लासियन मैट्रिक्स के आइगेनवैल्यू और आइजेनवेक्टर की अलग-अलग गणना करते हैं। अपने काम में, हमने अपरिवर्तनीय ईजेनवेक्टरों द्वारा फैलाए गए ईजेन स्थानों के बीच की दूरी की जांच करके अल्जाइमर को सामान्य नियंत्रण से और अल्जाइमर को एमसीआई से वर्गीकृत करने का प्रयास किया। अपरिवर्तनीय आइजन स्थानों के बीच की दूरी जानने के लिए, हमने एक दूरी माप का उपयोग किया है, जहां दो स्थानों के बीच के कोण की गणना की जाती है और इसे "प्रधान कोण" कहा जाता है। हमने पाया कि उप-स्थानों के बीच का मुख्य कोण अल्जाइमर और सामान्य नियंत्रण और अल्जाइमर और एमसीआई के बीच अच्छा वर्गीकरण प्रदान करता है।

सामान्य से एमसीआई से अल्जाइमर तक बीमारी की प्रगति को पकड़ने के लिए, ऐसे प्रतिनिधित्व का होना स्वाभाविक है जो अलग-अलग जानकारी प्राप्त करता है। इस उद्देश्य के लिए हमारी प्रेरणा हाल ही में प्रस्तावित, मैट्रिक्स पेंसिल आधारित दृष्टिकोण से आती है जो विभिन्न वर्गों में अलग-अलग

जानकारी की मात्रा निर्धारित करती है। हम उस परिणाम का उपयोग करते हैं और अपनी रुचि के तीन वर्गों, सामान्य नियंत्रण, एमसीआई और अल्जाइमर के लिए विभेदक जानकारी की मात्रा निर्धारित करने के लिए सैद्धांतिक सेटिंग को ग्राफ़ करने में विशेषज्ञ होते हैं। मैट्रिक्स पेंसिल विधि का उपयोग करके हम रोगग्रस्त अवस्था को स्वस्थ अवस्था से वर्गीकृत करने में सक्षम हैं और एक मैट्रिक्स को भी परिभाषित करते हैं जो दूरी माप के संदर्भ में अंतर जानकारी को मापने के लिए सामान्यीकृत ग्राफ लाप्लासियन मैट्रिक्स है, जिसे 'प्रमुख कोण' कहा जाता है। सभी परिणाम और निष्कर्ष बताते हैं कि दूरी माप यानी मुख्य कोण रोगग्रस्त अवस्था को स्वस्थ अवस्था से वर्गीकृत करने के लिए मात्रात्मक उपकरण के रूप में कार्य कर सकता है।

Contents

Certificate **(iv)**

Declaration **(v)**

Acknowledgements **(vi)**

Abstract **(vii)**

Contents **(x)**

List of Figures **(xiii)**

List of Tables **(xiv)**

List of Abbreviations **(xv)**

1. Introduction **(1)**

1.1 Motivation (3)

1.2 Salient Contributions (3)

1.3 Problem Definition (5)

1.3.1 The Graphical analysis of MRI data (5)

1.3.2 The Single subject analysis (6)

1.3.3 The Eigen analysis of MRI data (8)

1.4 Outline of the thesis (10)

2. Mathematical Preliminaries and Related work **(12)**

2.1 Introduction (12)

2.1.1 Brief review of graph theory basics (12)

2.2 Matrices associated with graph (12)

2.2.1 Weighted Adjacency matrix (13)

2.2.2 Degree matrix (13)

2.2.3 Graph Laplacian matrix (13)

2.3 Graph theoretic measures (14)

2.3.1 Characteristic path length (14)

2.3.2 Global efficiency (14)
2.3.3 Clustering coefficient (14)
2.3.4 Strength (14)

2.4 Connectivity and distance measures measures (14)
2.4.1 Algebraic connectivity (14)
2.4.2 Connectivity strength (15)
2.4.3 Euclidean distance (15)
2.4.4 Principal angle (15)
2.5 Biological terms (15)
2.6 Literature survey (17)
2.7 Some Experimental Studies (18)
2.8 Conclusion (23)
3. The Graph Theoretical Analysis of MRI data (24)
3.1 Introduction (24)
3.2 The graphical analysis of MRI data (25)
3.3 The whole brain analysis (25)
3.3.1 Materials and method (25)
3.3.2 The Graphical Analysis (27)
3.3.3 Results and Discussion (29)
3.3.4 Major findings (30)
3.4 The Cluster wise analysis (31)
3.4.1 Materials (32)
3.4.2 Method (32)
3.4.3 Results and Discussion (33)
3.4.4 Major findings (34)
3.5 The Region wise analysis (35)
3.5.1 Amygdala region (35)
3.5.1.1 Materials and method (35)
3.5.1.2 Results and Discussion (35)

3.5.2 Hippocampus region (36)
3.5.2.1 Materials and method (37)
3.5.2.2 Results and Discussion (37)
3.5.3 Major findings (38)
3.6 The ROC and AUROC analysis (39)
3.7 Significance of ROC and AUROC analysis (44)
3.8 Conclusion (44)

4. The Single subject analysis (46)
4.1 Introduction (46)
4.1.1 Significance of Algebraic connectivity (47)
4.2 Material and method (48)
4.3 Methodology (49)
4.4 Results and discussion (50)
4.4.1 Connectivity strength analysis (50)
4.4.2 Algebraic connectivity analysis (51)
4.4.3 Interpretation of findings (54)
4.4.4 Cortical thickness vs cortical volume (55)
4.5 Statistical analysis (55)
4.6 Conclusion (56)
5. The Invariant eigen space analysis of MRI data (57)
5.1 Introduction (57)
5.1.1 Significance of Invariant Eigen spaces (58)
5.2 The Eigen analysis of Hippocampus (53)
5.3 The Eigen analysis using invariant space (54)
5.3.1 Results (60)
5.3.2 Interpretation of Principal angle (61)
5.4 Differential information analysis using Matrix pencil method (61)
5.4.1 Significance of Matrix pencil method (64)
5.4.2 Results (64)

5.5 Conclusion (64)

6. Conclusion and Future aspects (65)

6.1 Salient conclusion from the thesis (65)

6.2 Future scope (66)

References (67)

Appendix (74)

Publications Related to Thesis work (77)

List of Figures

1.1 Depicting the various imaging modalities, mathematical tools used for analysis of Neuroimaging data and our contribution in analyzing the MRI data. (4)

1.2: Depicts modalities and mathematical techniques available in the literature and depict the specific contributions. (5)

2.1 Healthy Brain (20)

2.2 Alzheimer's brain (20)

2.3 fMRI scan depicting activations in temporal lobe (23)

3.1 Desikan Atlas depicting cortical regions of brain (26)

3.2 Registered MRI image (27)

3.3 Segmented MRI image (28)

3.4 (a) Brain graph of Normal controls, (b) Brain graph of MCI, (c) Brain graph of Alzheimer's. (30)

3.5 Automated Anatomical labelling (AAL) Atlas depicting Sub cortical regions of brain. (32)

3.6 a) Subcortical connectivity matrix of Normal controls, (b) Subcortical connectivity matrix of MCI (c) Subcortical connectivity matrix of Alzheimer's. (33)

3.7 (a) Sub cortical brain graph of Normal controls, (b) Sub cortical brain graph of MCI (c) Sub cortical brain graph of Alzheimer's (Red colour denotes connections of higher strength, Blue colour denotes connection of lower strength. (34)

3.8 For Amydala: (a) Brain graph of Normal controls, (b) Brain graph of Mild cognitive impairment, (c) Brain graph of Alzheimer's (36)

3.9 For Hippocampus: (a) Brain graph of Normal controls, (b) Brain graph of Mild cognitive impairment, (c) Brai graph of Alzheimer's. (38)

3.10 (a) ROC curve of Normal and Alzheimer's having AUC=0.94, (b) ROC curve of Normal and Mild having AUC=0.62 (39)

3.11 (a) ROC curve of Normal and Alzheimer's having AUC=0.96, (b) ROC curve of Normal and Mild having AUC= 0.73 (40)

3.12 (a) ROC curve of Normal and Alzheimer's having AUC=0.88, (b) ROC curve of Normal and Mild having AUC=0.75 (41)

3.13 (a) ROC curve of Normal and Alzheimer's having AUC=0.91, (b) ROC curve of Normal and Mild having AUC=0.64 (42)

4.1 Desikan Atlas depicting cortical regions of brain. (49)

4.2 (a, b) represents connectivity strength along shortest path of left hemisphere and right hemispher considering Cortical thickness of normal controls, MCI and Alzheimer's. (53)

4.3 (a, b) represents Algebraic connectivity considering cortical thickness of Normal, MCI and Alzheimer's (53)

4.4 (a, b) represents connectivity strength along shortest path of left hemisphere and right hemisphere considering cortical volume of normal controls, MCI and Alzheimer's. (54)

4.5 (a, b) represents Algebraic connectivity considering cortical volume of Normal, MCI and Alzheimer's (54)

List of Tables

2.1 Depicting Grey matter volume, white matter volume and CSF in normal, MCI and Alzheimer's (19)

3.1 Demographics of studied cohort (26)

3.2 Results: Whole brain: Brain Measures in Normal, MCI and Alzheimer's (30)

3.3 Results: Subcortical brain regions: Brain Measures in Normal, MCI and Alzheimer's (34)

3.4 Results: Amygdala region: Brain Measures in Normal, MCI and Alzheimer's (36)

3.5 Results: Hippocampus region: Brain Measures in Normal, MCI and Alzheimer's (37)

3.6 An example depicting the sensitivity and specificity at various values of one of the graphical measure i.e. Characteristic path length for detection of Alzheimer's. (43)

4.1 Demographics of studied cohort (48)

4.2 Connectivity strength considering cortical thickness of Normal, MCI and Alzheimer's (52)

4.3 Algebraic connectivity considering cortical thickness of Normal, MCI and Alzheimer's (52)

4.4 Connectivity strength considering cortical volume of Normal, MCI and Alzheimer's (52)

4.5 Algebraic connectivity considering cortical volume of Normal, MCI and Alzheimer's (52)

5.1 Averaged graph Laplacian matrix of Normal controls (58)

5.2 Averaged graph Laplacian matrix of MCI (59)

5.3 Averaged graph Laplacian matrix of Alzheimer's (59)

5.4 Principal angle between invariant spaces of normal controls and average of each individual category (60)

5.5 Principal angle between invariant spaces of MCI and average of each individual category (60)

5.6 Principal angle between invariant spaces of Alzheimer's and average of each individual category (61)

5.7 Principal angle between invariant spaces of normal and Alzheimer's, MCI and Alzheimer's and normal over both (64)

List of Abbreviations

MRI	Magnetic resonance imaging
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
DTI	Diffusion tensor imaging
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini metal state examination
CDR	Clinical dementia rating
ROC	Receiver operating characteristic
AUC	Area under curve
TPR	True positive rate
FPR	False positive rate
EVD	Eigen value decomposition
PCA	Principal component analysis
ICA	Independent component analysis
ODE	Ordinary differential equations
PDE	Partial differential equations
CCA	Canonical correlation analysis