

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
Санкт-Петербургский государственный университет

Основная образовательная программа бакалавриата
«Свободные искусства и науки»

Направление 50.03.01 «Искусства и гуманитарные науки»

Саранская Ирина Максимовна

ПРАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕТЕВЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ АНАЛИЗА
КОННЕКТОМОВ

Курсовая работа

Научный руководитель:

к.ф.-м. н., доцент Князева Ирина Сергеевна

Санкт-Петербург

2022

Содержание

Введение	3
Глава 1. Коннектомика и работа с клиническими данными	5
1.1. Актуальное состояние области	5
1.2. Основные методы нейровизуализации	5
1.3. Инструменты для анализа коннектомов	6
Глава 2. Применение теории графов к анализу коннектомов	8
2.1. Основные понятия теории графов	8
2.2. Переход от клинических данных к сетям: методы, ожидаемые графы и ограничения	10
2.3. Основные сетевые метрики	11
Глава 3. Сетевой анализ данных фМРТ	15
Заключение	17
Приложение	25

Введение

Данная работа посвящена исследованию применения сетевых методов для анализа коннектомов. Сетевые методы включают в себя вычисления сетевых метрик, которые позволяют анализировать топологическую структуру объекта, который можно представить в виде сети [43], или графа. Головной мозг человека представляет собой сеть, состоящую из областей, между которыми существуют связи, как функциональные, так и структурные[41]. В области изучения мозга человека и других существ активно используется понятие «коннектом», независимо введенное в 2005 году доктором О. Спорнсом[53] и доктором П. Хагманном[24]. Согласно Д. Бассетт, коннектом в общем смысле слова – это карта, отображающая связность системы[7]. Необходимо отметить, что в нейронауке слово «коннектом» может относиться, как и к полному отображению всех нейронных связей в организме[59] (микромасштабный коннектом), так и к отображению связей между разными областями мозга индивидуума (макромасштабный коннектом) с использованием различных способов получения медицинских изображений, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др[20]. Выполнение первой задачи относительно человеческого коннектома – составление карты 10 триллионов связей между всеми 86 млрд нейронами[5] (или 90 млрд[58]) – трудновыполнимая задача из-за большого объема информации и отсутствия полного представления о работе головного мозга[41]. Так, на данный момент составлен полный коннектом лишь для одного организма – круглого червя *Caenorhabditis elegans*, нервная система которого состоит лишь из 302 нейронов[65]. Более практичный на данный момент подход к коннектомам – составление карт связности областей мозга для каждого отдельного человека с помощью инструментов нейровизуализации. Целая научная область – коннектомика – посвящена изучению коннектомов[9], так как с помощью них учёные способны извлечь информацию об особенностях строения мозга человека[9].

Цель данной работы – овладеть инструментарием работы с сетевыми метриками, позволяющими анализировать коннектомы. Чтобы овладеть необходимыми навыками для работы с сетями головного мозга, необходимо выполнить следующие задачи:

1. определить основные характеристики коннектомов и изучить способы их извлечения;
2. рассмотреть сетевые методы, применимые к анализу сетей головного мозга;
3. изучить инструменты, позволяющие вычислять сетевые метрики, характеризующие топологическую структуру коннектома;

4. провести сетевой анализ на коннектоме, извлечённом с помощью одной из техник нейровизуализации.

Актуальность данного исследования лучше всего проиллюстрирована тем, что научное сообщество солидарно в мнении, что коннектомы обладают потенциалом улучшить чувствительность и специфичность неврологической оценки состояния человека, что в дальнейшем может привести к выдающимся достижениям в исследовании патологий человеческого мозга[31]. Медицинские исследования, основанные на персонализированном подходе (так как коннектом индивидуален для каждого человека), способны охарактеризовать расстройства головного мозга и их эволюцию[32]. Нейродегенеративные заболевания (медленно прогрессирующие заболевания нервной системы, характеризующиеся гибелью нервных клеток – болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Пика, деменция[16]) характеризуются структурными и функциональными изменениями в головном мозге, которые фиксируются методами нейровизуализации: например, болезнь Альцгеймера характеризуется повреждением одной из локальных сетей глобальной нейронной сети – режима по умолчанию (Default mode network)[28]. Помимо нейродегенеративных заболеваний, коннектомика применима и в исследовании расстройств пищевого поведения[14], депрессии[21], синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)[26], других ментальных расстройств[29], неврологических заболеваний[20], а также черепно-мозговых травм[30].

В первой главе данной работы будут рассмотрены общие принципы работы с данными, извлечёнными с помощью нейровизуализационных методов, а также инструменты для осуществления этой деятельности. Во второй главе будут рассмотрены основные понятия теории графов и сетевые метрики, используемые при работе с сетями головного мозга, а также опорные работы нескольких авторов, которые внесли вклад в развитие данного направления. В третьей главе будет представлен сетевой анализ данных функциональной МРТ.

Глава 1. Коннектомика и работа с клиническими данными

1.1. Актуальное состояние области

Коннектомика – относительно новая научная область, которая, однако, активно развивается. Согласно статистике, полученной с помощью интернет-ресурса scholar.google.com, на котором был произведён поиск научной литературы для данной работы, количество результатов по запросу «brain connectivity» («связность головного мозга») в разы больше, чем результатов аналогичных запросов для других научных областей, посвящённым исследованию мозга и нервной системы: нейрофизиологии, психофизиологии, нейробиологии. Результаты поиска представлены в Приложении (см. Рис. 1 и Рис. 2).

В настоящее время активно ведутся и публикуются исследования: самые недавние статьи, например, «NeuroMechFly, a neuromechanical model of adult *Drosophila melanogaster*», в которой исследуется применение анализа сетей головного мозга к изучению поведения животных, датируются маем 2022 года[35]; последние исследования, посвящённые изучению головного мозга человека, также датируются апрелем этого года[13].

1.2. Основные методы нейровизуализации

Современные способы нейровизуализации позволяют получить на выходе большие датасеты, содержащие информацию о функциональной или анатомической (структурной) связности областей мозга и состоящих из сетей областей мозга, объединённых анатомическими трактами (пучками белого вещества) или функциональными ассоциациями, соответственно[46]. Различают несколько типов коннектомов в зависимости от того, на основе каких данных они построены: существуют функциональные, структурные, также выделяются эффективные. Структурные коннектомы, основанные на данных об анатомической связности, представляют собой физические связи и соединения между областями мозга, а функциональные коннектомы – совокупность функциональных связей в мозге[40]. Так, функциональная связность характеризуется наличием динамик (временных серий) между областями мозга. Эффективная же связность – способ измерить эту функциональную связность; она пытается объяснить наблюдаемые зависимости и представляет собой некую модель активности мозга[45]. Эффективный коннектом изображает прямое или косвенное влияние одной области мозга на другой[46]. Различные типы коннектомов извлекаются целой плеядой картографических методов (neuroimaging techniques). Самые популярные на сегодняшний день – томографические (функциональная МРТ, или фМРТ; структурная МРТ, или сМРТ; ПЭТ;

диффузно-тензорная трактография, или дтМРТ; диффузно-спектральная МРТ, или дфМРТ) и электрофизиологические методы (ЭЭГ, магнитоэнцефалография, или МЭГ)[34]. Томографические методы позволяют определить структуру объекта (в данном случае, головного мозга) по совокупность проекций, например, на основе рентгеновских снимков в случае компьютерной томографии, а электрофизиологические методы – регистрировать электрическую и электромагнитную активность клеток коры головного мозга[42]. Структурные сети головного мозга извлекаются с помощью дфМРТ[68], сМРТ и гистологических методов, основанных на трассировке[46] (отслеживание пути нейронов и отростков нейронов)[36], а функциональные – с помощью фМРТ и электрофизиологических методов (ЭЭГ, МЭГ)[15]. Согласно статистике интернет-ресурса scholar.google.com самыми часто упоминаемыми методами являются фМРТ и дфМРТ. Был произведён запрос для каждого из упомянутых выше методов картирования совместно со словом «connectivity». Результаты представлены в Приложении (см. Рис. 3), из которой видно, что различные методы МРТ (фМРТ и дфМРТ) и ПЭТ лидируют в исследовании коннектомов.

1.3. Инструменты для анализа коннектомов

В данной научной области был разработан целый ряд инструментов, позволяющих визуализировать и анализировать коннектомы. Одним из таковых инструментов является BrainNet Viewer, позволяющий представлять коннектомы, используя шаро-стержневую модель, в которой шарики представляют области мозга, а стержни – связи между ними, основанные на соединениях серого или белого вещества[66]. В статье, посвящённой этой программе, представлена сравнительная таблица похожих инструментов. Визуализация полученных данных – лишь начальная стадия работы; главное – анализ коннектомов с целью извлечения осмысленного результата. Для этого применяется ряд методов, например, машинное и глубокое обучение, которые позволяют анализировать большие датасеты, составленные из данных МРТ, с целью выявления паттернов (повторяющихся шаблонов) в строении сетей головного мозга[3] или определять оптимальные параметры глубокой стимуляции мозга на основе фМРТ[11]. Применение этих методов поддерживается рядом библиотек, т.е. неких пакетов, состоящих из уже написанных функций, готовых к применению, на языке программирования Python, часто используемом в анализе данных МРТ. Примерами таковых являются библиотеки Nilearn, которая позволяет обрабатывать исходные данные для дальнейшего использования алгоритмов машинного обучения, распознавания образов, статистических методов для работы с данными МРТ[1]; scikit-learn (sklearn), которая предоставляет инструментарий

для применения машинного обучения в целях анализа данных различной природы, в том числе и данных нейровизуализации[1]. NiPure – единый интерфейс для обеспечения взаимодействия между разными инструментами рамках единого рабочего процесса[22]. NiPure формирует специальное окружение, в котором возможно использование разных алгоритмов из множества других библиотек[22]. Концептуально совершенно иной подход в анализе сетей головного мозга – применение теории графов, которая будет рассмотрена в следующей главе.

Глава 2. Применение теории графов к анализу коннектомов

2.1. Основные понятия теории графов

Применение теории графов к анализу сетей головного мозга справедливо, так как «граф может эффективно и визуально представить мозг как сложную сеть, топологическую структуру которой можно количественно определить»[34]. Количественная характеристика расширяет возможности работы с объектом любой природы, так как позволяет сравнивать с другими и с предыдущими состояниями самого изучаемого объекта. В настоящее время ведётся активная работа в этом направлении, что подтверждает статистика связанных статей. Так, по запросу «brain networks» + «graph» интернет-ресурс scholar.google.com выдаёт 455,000 запросов при том, что всего при запросе «connectome» доступно 3,120,00 результатов – то есть порядка 15% научных статей в изучаемой области так или иначе затрагивает теорию графов. Опорными в данном исследовании являются несколько статей([46],[61],[67],[57],[20],[34],[17],[42],[69]), которые были отобраны по критерию цитируемости в нескольких популярных научных журналах: frontiers in Neuroscience, Nature и Neuroimage. В каждой из этих статей подтверждается тезис о практичности применения теории графов относительно исследования коннектомов: в статье 2010 года авторы выражают мысль, что «сетевой анализ на основе графов способен выявить изменения, связанные с различными процессами в мозге, что может дать новый взгляд на понимание основных физиологических механизмов функционирования мозга»[61]. Поздние исследования подтверждают данный тезис: «сетевой анализ и теория графов широко применяются для выявления аномалий сетевых топологий, связанных с различными заболеваниями головного мозга, включая болезнь Альцгеймера, Паркинсона, шизофрению и рассеянный склероз»[34].

В строго математическом смысле, граф – совокупность из трёх элементов: множества объектов, называемых вершинами, множества связей, называемых рёбрами, и отношения между ними, которое определяет наличие рёбер между парой вершин[64]: $G = (V(G), E(G))$, где $V(G)$ – множество вершин графа G , $E(G)$ – множество рёбер графа G . Теория графов пользуется большой популярностью не только в коннектомике, но и во многих других областях, таких, как компьютерные науки и прикладная математика[48], социология[70], педагогика[51], химия[56], а также при решении определённых прикладных задач: например, поиске оптимальной структуры тепловых сетей[37] или решении проблем управления воздушным движением[18].

Графы обладают различными свойствами, которые определяют их структуру. Так, они

могут быть ориентированными, когда существует путь (ребро) из вершины a в b и из b – в a [71], и неориентированными, когда таких путей не существует. Другое важное понятие – вес ребра, которое определяется как некоторое число, поставленное в соответствие ребру (в таком случае граф называется взвешенным)[71]. При работе с коннектами вершины графа могут обозначать соответствующие электроды ЭЭГ или области мозга, проиндексированные с помощью специальных анатомических атласов[61], а рёбра – функциональные или структурные связи, измеряемые в терминах функциональной, эффективной или структурной связности[61]. Также необходимо понимать, какие графы ожидаемы при обработке извлечённых данных, так как от этого зависит подход при их анализе. В научном дискурсе, окружающем коннектомику, сложилось представление о мозге как о сети малого мира (small-world network), или графе «Мир тесен»[49]. Такие сети имеют высокий коэффициент кластеризации, отражающий тенденцию, согласно которой соседи одной вершины часто бывают соседями друг друга[63], и относительно короткие длины путей между вершинами[27], где путь определяется как маршрут $a_1, a_2, \dots, a_n$ (a_1 – начало пути, a_n – его конец), не проходящий ни по какому ребру дважды[71]. Идея оценивать сети головного мозга по характеристике малости мира (используя коэффициент малого мира, или ‘small-worldness’) зародилась больше 15 лет назад, и с тех пор такая организация считается необходимой для нормального функционирования здорового мозга, так как изменения, нарушающие такую организацию, наблюдаются у людей, страдающих от болезни Альцгеймера и шизофрении[27]. Однако такой взгляд не раз подвергался пересмотру. Авторы исследования «Is brain really a small-world network?» («Действительно ли мозг является сетью малого мира?») задаются вопросом, отражают ли характеристики сетей малого мира топологическую организацию сетей головного мозга[27]. Статья предлагает иной взгляд на привычную для исследователей мозга концепцию топологической организации мозга, отмечая, что характеристики сетей малого мира во многом зависят от некоторых практически и теоретических аспектов исследования: являются ли связи между областями мозга взвешенными или нет, какова апература (воздушный зазор) экспериментальных методов изучения связей мозга[27]. В другом исследовании так же выдвигается предположение, что коннекты реализуют совершенно иной тип сетевой организации[4], что, однако, невозможно ни опровергнуть, ни подтвердить, так как в целом, эмпирической информации на данный момент недостаточно[25], и большое количество учёных рассматривает мозг как сеть малого мира; эта идея была вновь пересмотрена в статье «Small-World Brain Networks Revisited», где был в очередной раз подтверждён её статус как значимо важной для нейронауки[6].

2.2. Переход от клинических данных к сетям: методы, ожидаемые графы и ограничения

Существует несколько способов перейти от данных, полученных в условиях клинических испытаний, к их представлению в виде сети, или графа. В статье «Construction and analysis of brain networks from different neuroimaging techniques»[42] рассмотрен ряд способов конструирования сетей головного мозга на основе данных фМРТ, однако самым широко используемым способом является метод, состоящий из следующей последовательности трёх основных действий[19]: i. определение узлов; ii. измерение связности между ними (определяет рёбра); iii. анализ связности сети. Узлы должны обозначать различные нейроны, объединённые по группам для выполнения одной и той же функции, или области мозга[34]; однако не существует универсального подхода, и в статье «Complex Brain Network Analysis and Its Applications to Brain Disorders: A Survey» представлено 6 различных способов определения узлов[34]. Помимо узлов, нужно определить и рёбра в зависимости от типа связности – структурной или функциональной. Структурная связность измеряется с помощью сМРТ и дфМРТ. В первом случае вычисляется межрегиональная корреляция морфометрических специфических параметров (объём серого вещества, толщина коры головного мозга), и это значение (корреляция этих параметров между любыми двумя областями) ставится в соответствие со связью между регионами; чаще всего используется частная корреляция и корреляция Пирсона[34]. В случае с дфМРТ связность вычисляется с помощью методов детерминистической и вероятностной трактографии[9], которые используются для построения анатомических соединений белого вещества. Функциональная связность отражает статистическую корреляцию между нейрофизиологическими сигналами (которые представляют собой временные ряды), извлечёнными с помощью фМРТ, ЭЭГ и МЭГ из каждой области мозга[34]. Третий шаг состоит в исследовании вариативности связей (её сила, направление и/или вес) между областями мозга на уровне мозга как целого (connectome-wide analysis)[19]. Связность может быть лаконично представлена в виде матрицы A , где каждая строка i и каждый столбец j представляют область мозга, а элемент A_{ij} – характеристика связи (её наличие и/или вес) между двумя областями[19]. Такая матрица называется матрицей смежности и является представлением графа в табличной форме.

При анализе данных МРТ матрицы и, соответственно, графы зачастую неориентированные и взвешенные, отражающие силу связи между областями[19], или невзвешенные (бинаризованные[8]), т.е. отражающие только наличие или отсутствие связи и принимающие значения 0 или 1. Некоторые исследователи[61],[67] предпочитают работать с невзвешенны-

ми графами, для чего применяется операция бинаризации – выбирается какой-то порог, и все веса меньше порога превращаются в нули, а веса больше – в единицы[68]. Более ранние исследования использовали невзвешенные и ненаправленные сети, так как их легче анализировать и сравнивать между собой[46], к тому же доступные тогда методы нейровизуализации не позволяли извлечь данные о направлении функциональной связности[46]. В последнее время исследователям стали доступны способы извлечения весов связей, например, сМРТ, дфМРТ и другие методы позволяют извлекать веса, основываясь на коэффициенте корреляции, полученном при попарном сравнении областей мозга[34]. Взвешенные сети всё чаще используются для анализа структурных коннектомов, так как они кодируют больше биологически значимой информации, чем «бинаризованные»[38], однако эта практика ещё не так распространена. К тому же, использование взвешенных сетей ставит ряд проблем перед исследователями: не существует общего мнения о том, как правильно извлекать топологические метрики (метрики связности) из взвешенных структурных коннектомов[68]; применение теории графов было изначально направлено на изучение невзвешенных сетей, а применение её к взвешенным графам требует дополнительной работы и ограничивает использование многих сетевых метрик[34].

Помимо этих трудностей, при использовании теории графов необходимо принимать во внимание другие методологические ограничения. Во-первых, строение сетей и дальнейший анализ с использованием оценки свойств графа очень чувствительны к изначальному определению узлов и рёбер[61]. Во-вторых, определение узлов и рёбер происходит с использованием какой-то одной характеристики связности (например, корреляции Пирсона или толщина коры головного мозга), из-за чего возникает проблема определения влияния этих составляющих (узлов и рёбер) на сеть головного мозга[34]. Также при бинаризации сетей есть риск исключить из анализа значимые, но слабые связи[[yehMappingStructuralConnectivity2021](#)], которые важны для поддержания функционального разнообразия головного мозга[10].

2.3. Основные сетевые метрики

Несмотря на это, теория графов доказала свою практичность в измерении топологических свойств сетей головного мозга[68]; привлекая исследователей с 2009 года[17], теория графов спровоцировала дополнительный интерес в исследовании связности мозга[68]. Это можно объяснить тем, что графы обладают обширным рядом интерпретируемых метрик, которые можно вычислять, сравнивать между собой (с некоторыми ограничениями[68]) и на основании этого делать выводы о системе. Метрики можно классифицировать по тому, какую

характеристику они отображают (центральность узла, интеграцию, сегрегацию или устойчивость сети), или какую часть сети описывают (узлы, связи между ними, сеть в целом или её отдельный сегмент). Для дальнейшего представления метрик было проведено исследование 9 вышеупомянутых статей, посвящённых теории графов, и составлена таблица, цель которой – выявить самые часто рассматриваемые параметры оценки сети. Согласно результатам, представленным в Приложении (см. Рис. 4), ряд метрик пользуется особенной популярностью у исследователей, и ниже будет рассмотрены те метрики, которые были упомянуты, как минимум, в 6 работах (т.е. упомянуты как минимум в 60% работ): это *betweenness centrality* (степень посредничества), *clustering coefficient* (коэффициент кластеризации), *degree of a node* (степень узла), *modularity* (модульность), *characteristic path length* (характерная длина пути), *global efficiency* (глобальная эффективность), *small-world coefficient* (коэффициент малого мира), *local efficiency* (локальная эффективность) и *shortest path length* (кратчайшая длина пути).

Теория графов позволяет делать предположения о роли и функциях различных областей мозга[57], и метрики центральности (степень узла и посредничества) позволяют определить хабы, или концентраторы, – узлы, которые вносят большой вклад в функционирование глобальной сети[57]. Такие узлы имеют большое количество связей с другими, и метрики центральности отображают то, насколько узел «централен», или важен, в организации сети[46], и то, насколько эффективно информация передаётся по ней[34]. Степень узла – одно из самых простых, но при этом важных измерений сети головного мозга; она равна количеству рёбер, инцидентных данному узлу[34]. Чем выше степень узла, тем больше вероятность, что исследуемый узел играет важную роль в устройстве сети[34]. Степень посредничества определяет, сколько раз исследуемый узел выполняет роль моста на кратчайшем пути между другими узлами; применительно к сетевому анализу мозга эта мера определяет значимость области в общей передаче информации[34]. Эта метрика рассчитывается как отношение кратчайших путей, проходящих через этот узел, к общему числу кратчайших путей[17].

Длина кратчайшего пути, наряду с характерной длиной пути и глобальной эффективностью, являются мерами измерения функциональной интеграции – «способности сети быстро объединять специализированную информацию из различных областей мозга»[46]. Меры интеграции характеризуют это способность с помощью оценки лёгкости, с которой взаимодействуют узлы (области мозга), поэтому они часто основаны на представлении о пути[46]. Пути в сетях головного мозга представляют собой потенциальные маршруты, по которым информация проходит от одной области к другой[46]. Кратчайший путь может определяться по-разному в зависимости от типа сети: в невзвешенных графах такой путь

определяется как минимальное количество рёбер, которые необходимо «пройти», чтобы из одного узла достичь другой[57]; при этом во взвешенных графах кратчайшие пути могут считаться по минимальной сумме весов рёбер, по которым необходимо пройти. Характерная длина пути – средняя длина всех кратчайших путей сети[20] – является самой часто используемой характеристикой функциональной интеграции[46]. Глобальная эффективность измеряет возможность параллельного обмена информацией по всей сети[34], т.е. общую эффективность передачи информации[67]. Эта метрика измеряется как средняя мера, обратная длине кратчайшего пути, и является более показательной при работе с разрежённым или разъединённым графом, так как в этом случае приближающееся к нулю значение глобальной эффективности даёт ясно оценить структуру сети[46].

Помимо интеграции, сети мозга обладают другой важной характеристикой – функциональной сегрегацией, которая определяется как «способность специализированной обработки информации происходить в тесно взаимосвязанных областях мозга»[46], которые объединяются в кластеры (модули)[46]; меры сегрегации, имеющие прямую интерпретацию в структурных и функциональных сетях, определяют количество таких групп в сети[46]. Коэффициент кластеризации, модульность и локальная эффективность являются самыми распространёнными метриками, определяющими топологическую сегрегацию сетей головного мозга[17]. Коэффициент кластеризации основан на идее о наличии в сети треугольников – такой геометрической организации трёх узлов, которые формируют треугольник. Этот коэффициент измеряет возможность того, что любые два соседа узла (то есть узлы, инцидентные данному) тоже связаны[34]. Локальная эффективность оценивает способность сети к отказоустойчивости[34], показывающей, насколько хорошо кластер (подсеть или подграф) обменивается информацией с глобальной сетью при удалении узла[2]. Более сложная мера сегрегации – модульность, которая не только определяет наличие кластеров, но и выявляет их размер и структуру. Модульность – степень, с которой сеть может быть разделена на чётко выделенные и непересекающиеся модули[69]. В отличие от остальных метрик, которые могут быть вычислены точно, модульная структура оценивается с помощью алгоритмов оптимизации[46].

Коэффициент малого мира оценивает баланс между сегрегацией и интеграцией сети[46]. Достаточно вспомнить характеристику сети малого мира, чтобы нагляднее проследить, как связаны графы такого типа с сегрегацией и интеграцией: сеть малого мира характеризуется высоким коэффициентом кластеризации (характеристика сегрегации) и относительно короткими длинами путей (характеристика интеграции)[17]. Введя нужные понятия, можно дать дополнительную характеристику сетям малого мира: такие сети имеют более

высокий коэффициент кластеризации, чем случайные сети (построение которых описано случайным процессом), но при этом обладают примерно одинаковыми по длине характерными путям[46]. Коэффициент малого мира показывает, насколько граф похож на случайный: чем выше коэффициент, тем больше граф напоминает по структуре случайный и менее – сеть малого мира[55].

Вышеперечисленные метрики подтверждают свою практическую ценность при анализе коннектомов. Они помогают определить важные области мозга, их взаимную организацию, но что более важное – способствуют выделению аномальных паттернов в мозге, сигнализирующих о наличии болезни или травмы[42]. Для облегчения работы с графами разработан ряд инструментов, специфичный для коннектомов. Некоторые являются библиотеками, разработанными для языка программирования Python: например, *scona*[50], которая позволяет анализировать структурные сети мозга с помощью ковариационных матриц на основе данных МРТ. Другие представляют набор инструментов (toolbox), разработанных для языка программирования Matlab. Таковым является Brain Connectivity toolbox[46], предоставляющий инструменты для анализа структурных и функциональных данных о связности мозга. На его основе был разработан ряд других программ: например, GRETNA[62] и BRAPH[39]. Первая позволяет проводить полный анализ данных МРТ – от конструирования матрицы функциональной зависимости на основе необработанных изображений, извлечённых с помощью фМРТ, до сетевого и статистического анализа. Второй берёт за основу теорию графов и предоставляет инструменты для визуализации мозга и его областей, обработки данных МРТ и фМРТ, ПЭТ, ЭЭГ, а также для непосредственно анализа сетей с использованием метрик. Разработчики данного ПО выступили с обновлённой версией на SPIE конференции в 2021[47], обозначив задачу выпустить бета-версию BRAPH 2.0 в мае 2022 года[12]. Другим практичным инструментом в области исследования графов любой природы (в том числе и сетям головного мозга) является библиотека NetworkX[23], которая предоставляет обширный выбор различных метрик и алгоритмов для анализа и сравнения. Именно она была выбрана для дальнейшей практической работы, так как эта библиотека позволяет кастомизировать анализ для различных целей.

Глава 3. Сетевой анализ данных фМРТ

Для проведения сетевого анализа была выбрана рассматриваемая выше библиотека Nilearn, которая позволяет загружать датасеты и атласы, визуализировать эти данные и извлекать из них матрицы. С помощью встроенных инструментов Nilearn был загружен датасет Brain Development Dataset, состоящий из четырёхмерных фМРТ изображений мозга 122 детей в возрасте от 3 до 12 лет и 33 взрослых от 18 до 39 лет. Снимки фМРТ были сделаны во время просмотра короткометражного фильма, в котором герои испытывали некоторые трудности и боль[44]. В рамках данной работы был сделан выбор загрузить данные по 20 человек из каждой возрастной группы в целях сокращения времени обработки и расчёта данных. Для разметки мозга был использован вероятностный атлас MSDL, в котором определено 39 функциональных областей мозга[60]. Таковыми областями являются, например, дорсальная передняя поясная кора, внутритеменная борозда и другие. Были извлечены временные ряды из файлов с расширением. nii, на основе чего были построены корреляционные матрицы для каждого испытуемого. Были построены усреднённые корреляционные матрицы для каждой возрастной группы. Для дальнейшего анализа корреляционные матрицы были видоизменены с помощью статистики GraphicalLassoCV и преобразованы в матрицы точности, или обратные матрицы корреляции (precision matrices), которые позволяют легче извлекать информацию о связности двух областей, чем матрицы ковариации[52]. Эти матрицы – основа для графов, которые были проанализированы с помощью NetworkX и рассмотренных выше метрик. В приложении (см. Рис. 5 и Рис. 6) представлены построенные графы Graph A (граф с данными взрослых людей) и Graph C (граф с данными детей), где обозначенные вершины – функциональные области мозга.

Цель данного анализа – применить метрики, описанные выше, для извлечения информации о мозге. Было проведено сравнение значений полученных метрик для графов, характеризующих мозг в раннем детстве (3 года) и в зрелом возрасте (39 лет). Остановимся на значимых выводах, которые основаны на вычисленных метриках, приведённых в приложении. Степень посредничества указывает на наиболее «проходные» области, т.е. те, через которые проходит больше всего путей из одной области мозга в другую; такие области вносят большой вклад в функционирование всей сети[46]. В ходе проведённого анализа было выявлено, что области с максимальными и минимальными степенями посредничества отличаются для взрослых и детей (см. Приложение, Рис. 7), что приводит к предположению о том, что у этих разных возрастных групп активируются разные области головного мозга, в данном случае, в моменты реакции на боль других людей[44]. Другая метрика – степень вершины

– ненамного больше у детей (см. Приложение, Рис. 8), что говорит об ином паттерне функциональной связности у детей. Этот вывод подтверждается в исследованиях по возрастным изменениям мозга([54],[33]). Меньший коэффициент кластеризации для графа С (см. Приложение, Рис. 9) также является подтверждением этой идеи[54]. Кратчайшие пути длины 3 также являются более частыми для взрослого мозга, чем для детского (см. Приложение, Рис. 10). Напрямую с длинами кратчайших путей связаны глобальная и локальная эффективность. Чем пути длиннее, тем менее эффективна коммуникация среди областей мозга: так как длина характерного пути для мозга взрослого человека больше, чем у ребёнка (см. Приложение, Рис. 11), соответственно, глобальная эффективность меньше[33]. Все эти различия могут быть совсем небольшими в усреднённых графах, однако для двух отдельных людей они могут сильнее различаться: например, при анализе изображений фМРТ (из данного датасета) мозга мужчины 39 лет и мальчика 3 лет была выявлена бóльшая разница, например, между коэффициентами кластеризации, где отличия были не во второй после запятой цифре, а в первой (см. Приложение, Рис. 12).

Коэффициент малого мира определяет граф по отношению к сетям малого мира, которые характеризуются относительно высоким коэффициентом кластеризации и относительно короткими кратчайшими путями. Вычисленные метрики показали нам, что человеческий мозг удовлетворяет этим условиям (см. Приложение, Рис. 13). В NetworkX присутствуют две метрики измерения "малости мира": ω и σ , которые отличаются формулами вычисления; однако идея одинаковая – метрики данного графа (средний коэффициент кластеризации и средняя длину кратчайшего пути) сравнивается с таковыми же для n -количества случайных графов. Коэффициент ω измеряет, похож ли граф на решётчатый граф или случайных граф. Отрицательное значение коэффициента означает, что граф похож на решётку, в то время как положительные – на случайный граф. Значения, близкие к нулю, означают, что граф обладает свойствами сети малого мира. Коэффициент σ позволяет считать граф сетью малого мира, если его значение > 1 . Согласно обоим метрикам, человеческий мозг имеет структуру сети малого мира и сохраняет таковую по мере взросления (см. Приложение, Рис. 14) лишь с небольшими изменениями, отмеченными выше.

Заключение

В ходе проведённой работы были выполнены поставленные задачи. С помощью научной литературы были определены основные характеристики коннектомов и способы их извлечения. Для изучения коннектомов используются современные инструменты, такие как, например, машинное и глубокое обучение; небезосновательно применение теории графов, так как коннектом можно представить в виде сети. Были рассмотрены инструменты и способы, позволяющие преобразовать коннектом в граф и вычислять сетевые метрики, которые характеризуют топологическую структуру головного мозга. Изучение структурного и функционального строения мозга гарантированно способно углубить наше понимание его работы, формирования сознания, а также природы различных заболеваний мозга. Был проведён сетевой анализ на датасете, состоящем из данных фМРТ для двух возрастных групп, с целью изучения возрастных различий в строении мозга. Проведённая работа показала, что мозг ребёнка обладает несколько иными характеристиками: а именно, менее длинными кратчайшими путями, более высокими эффективностью, коэффициентом кластеризации и степенью центральности областей, что говорит об ином структурном устройстве. Дальнейшие исследования в этой области, направленные на устранение методологических ограничений (воспроизводимости результатов, усовершенствовании метрик для работы с направленными графами, разработке стандартов определения узлов и вершин графа), необходимы для дальнейшего развития теории графов в области исследования мозга.

Список литературы

- [1] Alexandre Abraham и др. “Machine Learning for Neuroimaging with Scikit-Learn”. В: *Frontiers in Neuroinformatics* 8 (2014). ISSN: 1662-5196. DOI: 10.3389/fninf.2014.00014.
- [2] Sophie Achard и Ed Bullmore. “Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks”. В: *PLoS Computational Biology* 3.2 (2 февр. 2007). Под ред. Karl J Friston, e17. ISSN: 1553-7358. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0030017.
- [3] Zeynettin Akkus. “Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions”. В: *J Digit Imaging* (2017), с. 11.
- [4] К Anokhin и др. “Spectral Peculiarity and Criticality of the Human Connectome”. В: (), с. 25.
- [5] Frederico A.C. Azevedo и др. “Equal Numbers of Neuronal and Nonneuronal Cells Make the Human Brain an Isometrically Scaled-up Primate Brain”. В: *The Journal of Comparative Neurology* 513.5 (10 апр. 2009), с. 532—541. ISSN: 00219967, 10969861. DOI: 10.1002/cne.21974.
- [6] Danielle S. Bassett и Edward T. Bullmore. “Small-World Brain Networks Revisited”. В: *The Neuroscientist* 23.5 (окт. 2017), с. 499—516. ISSN: 1073-8584, 1089-4098. DOI: 10.1177/1073858416667720.
- [7] Danielle S. Bassett и Michael S. Gazzaniga. “Understanding Complexity in the Human Brain”. В: *Trends in Cognitive Sciences* 15.5 (май 2011), с. 200—209. ISSN: 13646613. DOI: 10.1016/j.tics.2011.03.006.
- [8] Danielle Smith Bassett и Ed Bullmore. “Small-World Brain Networks”. В: *The Neuroscientist* 12.6 (дек. 2006), с. 512—523. ISSN: 1073-8584, 1089-4098. DOI: 10.1177/1073858406293182.
- [9] Timothy EJ Behrens и Olaf Sporns. “Human Connectomics”. В: *Current Opinion in Neurobiology* 22.1 (февр. 2012), с. 144—153. ISSN: 09594388. DOI: 10.1016/j.conb.2011.08.005.
- [10] Richard F. Betzel и Danielle S. Bassett. “Specificity and Robustness of Long-Distance Connections in Weighted, Interareal Connectomes”. В: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115.21 (22 мая 2018), E4880—E4889. ISSN: 1091-6490. DOI: 10.1073/pnas.1720186115. pmid: 29739890.

- [11] Alexandre Boutet и др. “Predicting Optimal Deep Brain Stimulation Parameters for Parkinson’s Disease Using Functional MRI and Machine Learning”. В: *Nature Communications* 12.1 (дек. 2021), с. 3043. ISSN: 2041-1723. DOI: 10.1038/s41467-021-23311-9.
- [12] *Bragh 2.0*. URL: <http://bragh.org> (дата обр. 15.05.2022).
- [13] Jianzhong Chen и др. “Shared and Unique Brain Network Features Predict Cognitive, Personality, and Mental Health Scores in the ABCD Study”. В: *Nature Communications* 13.1 (1 25 апр. 2022), с. 2217. ISSN: 2041-1723. DOI: 10.1038/s41467-022-29766-8.
- [14] Enrico Collantoni и др. “Brain Networks in Eating Disorders: A Systematic Review of Graph Theory Studies”. В: *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 27.1 (февр. 2022), с. 69—83. ISSN: 1590-1262. DOI: 10.1007/s40519-021-01172-x.
- [15] Stavros I. Dimitriadis и др. “How to Build a Functional Connectomic Biomarker for Mild Cognitive Impairment From Source Reconstructed MEG Resting-State Activity: The Combination of ROI Representation and Connectivity Estimator Matters”. В: *Frontiers in Neuroscience* 12 (1 июня 2018), с. 306. ISSN: 1662-453X. DOI: 10.3389/fnins.2018.00306.
- [16] Brittany N. Dugger и Dennis W. Dickson. “Pathology of Neurodegenerative Diseases”. В: *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 9.7 (1 июля 2017), a028035. ISSN: , 1943-0264. DOI: 10.1101/cshperspect.a028035. pmid: 28062563.
- [17] Farzad V. Farahani, Waldemar Karwowski и Nichole R. Lighthall. “Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review”. В: *Frontiers in Neuroscience* 13 (6 июня 2019), с. 585. ISSN: 1662-453X. DOI: 10.3389/fnins.2019.00585.
- [18] Amir Farrahi и др. “Applying Graph Theory to Problems in Air Traffic Management”. В: 5 июня 2017. DOI: 10.2514/6.2017-3775.
- [19] Alex Fornito, Andrew Zalesky и Michael Breakspear. “The Connectomics of Brain Disorders”. В: *Nature Reviews Neuroscience* 16.3 (март 2015), с. 159—172. ISSN: 1471-003X, 1471-0048. DOI: 10.1038/nrn3901.
- [20] Ezequiel Gleichgerricht, Madison Kocher и Leonardo Bonilha. “Connectomics and Graph Theory Analyses: Novel Insights into Network Abnormalities in Epilepsy”. В: *Epilepsia* 56.11 (нояб. 2015), с. 1660—1668. ISSN: 00139580. DOI: 10.1111/epi.13133.

- [21] Qiyong Gong и Yong He. “Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview”. В: *Biological Psychiatry* 77.3 (февр. 2015), с. 223—235. ISSN: 00063223. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009.
- [22] Krzysztof Gorgolewski и др. “Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python”. В: *Frontiers in Neuroinformatics* 5 (2011). ISSN: 1662-5196. DOI: 10.3389/fninf.2011.00013.
- [23] Aric Hagberg, Pieter Swart и Daniel Chult. “Exploring Network Structure, Dynamics, and Function Using NetworkX”. В: *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*. 1 янв. 2008.
- [24] Patric Hagmann. “From Diffusion MRI to Brain Connectomes”. EPFL: Lausanne, 2005. 141 с.
- [25] Michael N. Hallquist и Frank G. Hillary. “Graph Theory Approaches to Functional Network Organization in Brain Disorders: A Critique for a Brave New Small-World”. В: *Network Neuroscience* 3.1 (январь. 2019), с. 1—26. ISSN: 2472-1751. DOI: 10.1162/netn_a_00054.
- [26] Nastaran Hamed и др. “An Effective Connectomics Approach for Diagnosing ADHD Using Eyes-open Resting-state MEG”. В: *2021 11th International Conference on Computer Engineering and Knowledge (ICCKE)*. 2021 11th International Conference on Computer Engineering and Knowledge (ICCKE). Mashhad, Iran, Islamic Republic of: IEEE, 28 окт. 2021, с. 110—114. ISBN: 978-1-66540-208-8. DOI: 10.1109/ICCKE54056.2021.9721443.
- [27] Claus C. Hilgetag и Alexandros Goulas. “Is the Brain Really a Small-World Network?” В: *Brain Structure and Function* 221.4 (май 2016), с. 2361—2366. ISSN: 1863-2653, 1863-2661. DOI: 10.1007/s00429-015-1035-6.
- [28] Christian Hohenfeld, Cornelius J. Werner и Kathrin Reetz. “Resting-State Connectivity in Neurodegenerative Disorders: Is There Potential for an Imaging Biomarker?” В: *NeuroImage: Clinical* 18 (2018), с. 849—870. ISSN: 22131582. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.03.013.
- [29] Jon M. Houck и др. “Magnetoencephalographic and Functional MRI Connectomics in Schizophrenia via Intra- and Inter-Network Connectivity”. В: *NeuroImage* 145 (январь. 2017), с. 96—106. ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.10.011.
- [30] Phoebe Imms и др. “The Structural Connectome in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis of Graph Metrics”. В: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 99 (апр. 2019), с. 128—137. ISSN: 01497634. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.002.

- [31] B. Indja и др. “Neural Network Imaging to Characterize Brain Injury in Cardiac Procedures: The Emerging Utility of Connectomics”. В: *British Journal of Anaesthesia* 118.5 (май 2017), с. 680—688. ISSN: 00070912. DOI: 10.1093/bja/аех088.
- [32] Andrea Insabato, Gustavo Deco и Matthieu Gilson. “Imaging Connectomics and the Understanding of Brain Diseases”. В: *Frontiers in Psychiatry*. Под ред. Yong-Ku Kim. Т. 1192. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Singapore, 2019, с. 139—158. ISBN: 978-981-329-720-3 978-981-329-721-0. DOI: 10.1007/978-981-32-9721-0_8.
- [33] Budhachandra S. Khundrakpam и др. “Brain Connectivity in Normally Developing Children and Adolescents”. В: *NeuroImage* 134 (1 июля 2016), с. 192—203. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.062.
- [34] Jin Liu и др. “Complex Brain Network Analysis and Its Applications to Brain Disorders: A Survey”. В: *Complexity* 2017 (2017), с. 1—27. ISSN: 1076-2787, 1099-0526. DOI: 10.1155/2017/8362741.
- [35] Victor Lobato-Rios и др. “NeuroMechFly, a Neuromechanical Model of Adult *Drosophila Melanogaster*”. В: *Nature Methods* (11 мая 2022), с. 1—8. ISSN: 1548-7105. DOI: 10.1038/s41592-022-01466-7.
- [36] Erik Meijering. “Neuron Tracing in Perspective”. В: *Cytometry Part A* 77A.7 (30 марта 2010), с. 693—704. ISSN: 15524922, 15524930. DOI: 10.1002/cyto.a.20895.
- [37] V. Melkumov, I. Kuznetsov и A. Loboda. “A Problem of Finding an Optimal Structure of Heat Supply Networks”. В: *Scientific Herald of the Voronezh State University of Architecture and Civil Engineering*. Construction and Architecture 1 (2012), с. 24—30.
- [38] Eirini Messaritaki, Stavros I. Dimitriadis и Derek K. Jones. “Optimization of Graph Construction Can Significantly Increase the Power of Structural Brain Network Studies”. В: *NeuroImage* 199 (1 окт. 2019), с. 495—511. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.052.
- [39] Mite Mijalkov и др. “BRAPH: A Graph Theory Software for the Analysis of Brain Connectivity”. В: *PLOS ONE* 12.8 (1 авг. 2017). Под ред. Satoru Hayasaka, e0178798. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0178798.
- [40] Amir Omidvarnia и др. “Dynamic Regional Phase Synchrony (DRePS): An Instantaneous Measure of Local fMRI Connectivity Within Spatially Clustered Brain Areas”. В: *Human Brain Mapping* 37.5 (май 2016), с. 1970—1985. ISSN: 1097-0193. DOI: 10.1002/hbm.23151. pmid: 27019380.

- [41] Luiz Pessoa. “Understanding Brain Networks and Brain Organization”. В: *Physics of Life Reviews* 11.3 (1 сент. 2014), с. 400—435. ISSN: 1571-0645. DOI: 10.1016/j.plrev.2014.03.005.
- [42] Rutvi Prajapati и Isaac Arnold Emerson. “Construction and Analysis of Brain Networks from Different Neuroimaging Techniques”. В: *International Journal of Neuroscience* (2 нояб. 2020), с. 1—22. ISSN: 0020-7454, 1543-5245. DOI: 10.1080/00207454.2020.1837802.
- [43] Bronwyn Rayfield, Marie-Josée Fortin и Andrew Fall. “Connectivity for Conservation: A Framework to Classify Network Measures”. В: *Ecology* 92.4 (2011), с. 847—858. ISSN: 1939-9170. DOI: 10.1890/09-2190.1.
- [44] Hilary Richardson и др. “Development of the Social Brain from Age Three to Twelve Years”. В: *Nature Communications* 9 (2018), с. 1027. DOI: 10.1038/s41467-018-03399-2.
- [45] Edmund T Rolls и др. “The Human Orbitofrontal Cortex, vmPFC, and Anterior Cingulate Cortex Effective Connectome: Emotion, Memory, and Action”. В: *Cerebral Cortex* (2 марта 2022), bhac070. ISSN: 1047-3211, 1460-2199. DOI: 10.1093/cercor/bhac070.
- [46] Mikail Rubinov и Olaf Sporns. “Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations”. В: *NeuroImage* 52.3 (сент. 2010), с. 1059—1069. ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [47] Pablo Emiliano Gomez Ruiz и др. “BRAPH 2.0: Software for the Analysis of Brain Connectivity with Graph Theory”. В: *Emerging Topics in Artificial Intelligence 2020*. Emerging Topics in Artificial Intelligence 2020. Т. 11469. SPIE, 20 авг. 2020, с. 114691V. DOI: 10.1117/12.2570668.
- [48] Santanu Saha Ray. *Graph Theory with Algorithms and Its Applications*. India: Springer India, 2013. ISBN: 978-81-322-0749-8 978-81-322-0750-4. DOI: 10.1007/978-81-322-0750-4.
- [49] Raymond Salvador и др. “Neurophysiological Architecture of Functional Magnetic Resonance Images of Human Brain”. В: *Cerebral Cortex* 15.9 (1 сент. 2005), с. 1332—1342. ISSN: 1460-2199, 1047-3211. DOI: 10.1093/cercor/bhi016.
- [50] Scona. URL: <https://whitakerlab.github.io/scona/index.html> (дата обр. 15.05.2022).
- [51] T. Shaposhnikova, O. Podolskaya и I. Pastukhova. “Graphs Theory As Mathematical Foundation For Socially-Pedagogical Problems Solving”. В: *Treatises of Kuban State Technological University* 8 (2016), с. 370—384.

- [52] Stephen M. Smith и др. “Network Modelling Methods for FMRI”. В: *NeuroImage* 54.2 (15 янв. 2011), с. 875—891. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.063.
- [53] Olaf Sporns, Giulio Tononi и Rolf Kötter. “The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain”. В: *PLoS Computational Biology* 1.4 (2005), e42. ISSN: 1553-734X, 1553-7358. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0010042.
- [54] Kaustubh Supekar, Mark Musen и Vinod Menon. “Development of Large-Scale Functional Brain Networks in Children”. В: *PLoS Biology* 7.7 (21 июля 2009), e1000157. ISSN: 1544-9173. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000157. pmid: 19621066.
- [55] Qawi K. Telesford и др. “The Ubiquity of Small-World Networks”. В: *Brain Connectivity* 1.5 (дек. 2011), с. 367—375. ISSN: 2158-0014. DOI: 10.1089/brain.2011.0038. pmid: 22432451.
- [56] N. Trinajstić. *Chemical Graph Theory*. Т. 1,2. CRC Press: Boca Raton, FL, 1992.
- [57] Martijn P. van den Heuvel и Olaf Sporns. “Network Hubs in the Human Brain”. В: *Trends in Cognitive Sciences* 17.12 (дек. 2013), с. 683—696. ISSN: 13646613. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.012.
- [58] David C. Van Essen и Matthew F. Glasser. “The Human Connectome Project: Progress and Prospects”. В: *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science* (сент. 2016), с. 16.
- [59] David C. Van Essen и др. “The WU-Minn Human Connectome Project: An Overview”. В: *NeuroImage* 80 (15 окт. 2013), с. 62—79. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041. pmid: 23684880.
- [60] Gael Varoquaux и др. “Multi-Subject Dictionary Learning to Segment an Atlas of Brain Spontaneous Activity”. В: *Information Processing in Medical Imaging*. Под ред. Gábor Székely и Horst K. Hahn. Т. 6801. Lecture Notes in Computer Science. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011, с. 562—573. ISBN: 978-3-642-22091-3 978-3-642-22092-0. DOI: 10.1007/978-3-642-22092-0_46.
- [61] Jinhui Wang и Xinian Zuo. “Graph-Based Network Analysis of Resting-State Functional MRI”. В: *Frontiers in Systems Neuroscience* (2010), с. 14.
- [62] Jinhui Wang и др. “GRETNA: A Graph Theoretical Network Analysis Toolbox for Imaging Connectomics”. В: *Frontiers in Human Neuroscience* 9 (30 июня 2015). ISSN: 1662-5161. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00386.

- [63] Yu Wang и др. “Comparison of Different Generalizations of Clustering Coefficient and Local Efficiency for Weighted Undirected Graphs”. В: *Neural Computation* 29.2 (1 февр. 2017), с. 313—331. ISSN: 0899-7667, 1530-888X. DOI: 10.1162/NECO_a_00914.
- [64] Douglas B. West. *Introduction to Graph Theory*. 2-е изд. Upper Saddle River: Prentice Hall: Pearson Education (Singapore), 2002. 610 с.
- [65] J.G. White и др. “The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis Elegans*”. В: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 314.1165 (1986), с. 340.
- [66] Mingrui Xia, Jinhui Wang и Yong He. “BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics”. В: *PLoS ONE* 8.7 (4 июля 2013). Под ред. Peter Csermely, e68910. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0068910.
- [67] Teng Xie и Yong He. “Mapping the Alzheimer’s Brain with Connectomics”. В: *Frontiers in Psychiatry* 2 (2012). ISSN: 1664-0640. DOI: 10.3389/fpsy.2011.00077.
- [68] Chun-Hung Yeh и др. “Mapping Structural Connectivity Using Diffusion MRI : Challenges and Opportunities”. В: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 53.6 (июнь 2021), с. 1666—1682. issn: 1053-1807, 1522-2586. doi: 10.1002/jmri.27188.
- [69] Je-Yeon Yun и Yong-Ku Kim. “Graph Theory Approach for the Structural-Functional Brain Connectome of Depression”. В: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 111 (дек. 2021), с. 110401. issn: 02785846. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110401.
- [70] K. Zweig. “Graph Theory, Social Network Analysis, and Network Science”. В: *Network Analysis Literacy*. Lecture Notes in Social Networks. Springer, Vienna, 2016.
- [71] Д.В. Карпов. *Теория графов*. СПб: Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В.А. Стеклова РАН., 2017. 561 с.

Приложение

Рис. 1: Количество результатов по следующим запросам: «brain connectivity», «neurophysiology», «psychophysiology» и «neurobiology»

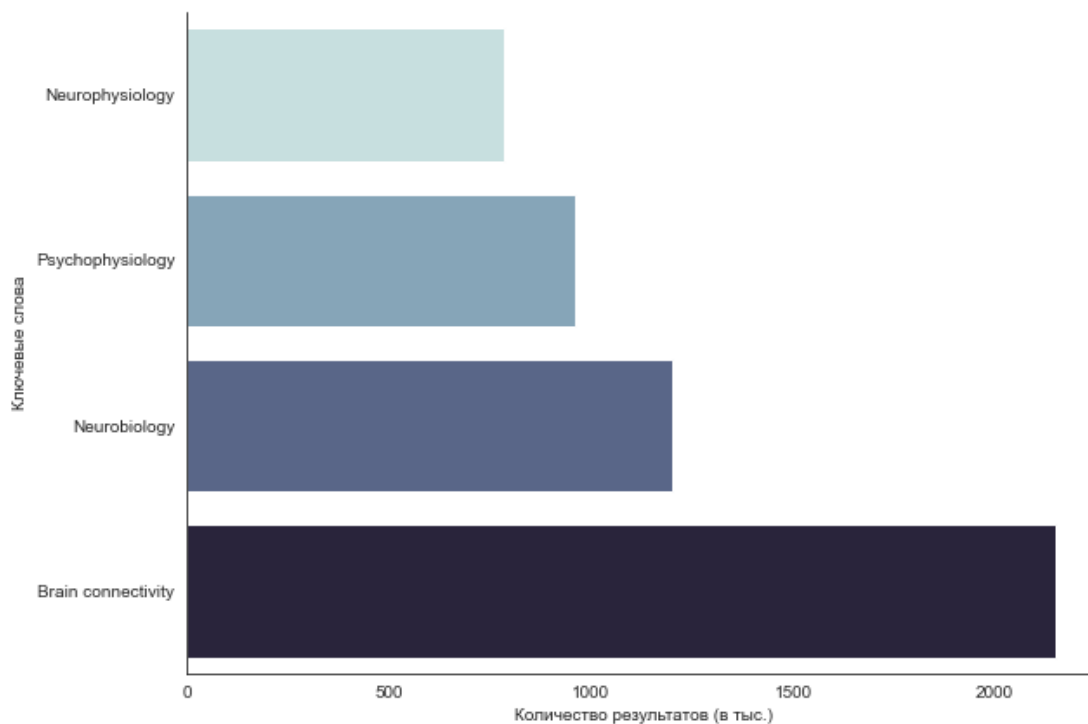


Рис. 2: Количество результатов по следующим запросам: «brain connectivity», «neurophysiology», «psychophysiology» и «neurobiology»

Ключевые слова		Количество результатов (в тыс.)
0	Neurophysiology	784
1	Psychophysiology	961
2	Neurobiology	1200
3	Brain connectivity	2150

Рис. 3: Количество результатов по нескольким запросам вида «интересуемый метод нейровизуализации» + «connectome»

Метод нейровизуализации		Количество результатов по запросу "МН"+"CONNECTIVITY"
0	sMRI	4510
1	DTI	73300
2	MEG	77000
3	Diffusion MRI	192000
4	EEG	317000
5	PET	370000
6	fMRI	410000
7	MRI	1040000

Рис. 4: Количество упоминание сетевых метриках в избранных работах

Сетевая метрика		Авторы работ, в которых упоминалась метрика		Количество работ
0	Betweenness centrality	Rubinov, Wang, Xie, Huevel, Gleichgerrcht, Liu, Yun, Farahani, Prajapati		9
1	Clustering coefficient	Rubinov, Wang, Xie, Gleichgerrcht, Huevel, Liu, Farahani, Yun, Prajapati		9
2	Degree of a node	Rubinov, Wang, Xie, Huevel, Gleichgerrcht, Liu, Farahani, Yun, Prajapati		9
3	Modularity	Rubinov, Wang, Huevel, Gleichgerrcht, Liu, Farahani, Yun, Prajapati		8
4	Characteristic path length	Rubinov, Wang, Xie, Gleichgerrcht, Liu, Yun, Prajapati		7
5	Global efficiency	Rubinov, Wang, Xie, Gleichgerrcht, Liu, Yun, Prajapati		7
6	Small-worldness	Rubinov, Wang, Huevel, Gleichgerrcht, Liu, Yun, Prajapati		7
7	Local efficiency	Rubinov, Wang, Xie, Gleichgerrcht, Liu, Prajapati		6
8	Shortest path length	Rubinov, Wang, Huevel, Gleichgerrcht, Liu, Prajapati		6
9	Closeness centrality	Rubinov, Wang, Huevel, Liu, Farahani		5
10	Assortativity coefficient	Rubinov, Liu, Farahani, Prajapati		4
11	Eigenvector centrality	Huevel, Yun, Farahani, Prajapati		4
12	Mean clustering coefficient	Rubinov, Gleichgerrcht, Liu, Prajapati		4
13	Average path length	Liu, Farahani, Prajapati		3
14	Degree distribution	Rubinov, Wang, Liu		3
15	Motif z-score	Rubinov, Gleichgerrcht, Liu		3
16	Nodal efficiency	Wang, Liu, Prajapati		3
17	Participation coefficient	Rubinov, Huevel, Farahani		3
18	Transitivity	Rubinov, Liu, Prajapati		3
19	Hierarchy	Wang, Liu		2
20	Mean network degree (density)	Rubinov, Prajapati		2
21	Pagerank centrality	Huevel, Farahani		2
22	Rich club coefficient	Huevel, Liu		2
23	Average neighbor degree	Rubinov		1
24	Local assortativity coefficient	Rubinov		1
25	Local clustering coefficient	Liu		1
26	Motif fingerprint	Rubinov		1
27	Motif intensity	Rubinov		1
28	Motif intensity z-score	Rubinov		1
29	Robustness	Farahani		1
30	Within-module degree z-score	Rubinov		1

Рис. 5: Граф, построенный на обратной усреднённой корреляционной матрице, извлечённой из временных рядов фМРТ-изображений мозга людей от 18 до 39 лет

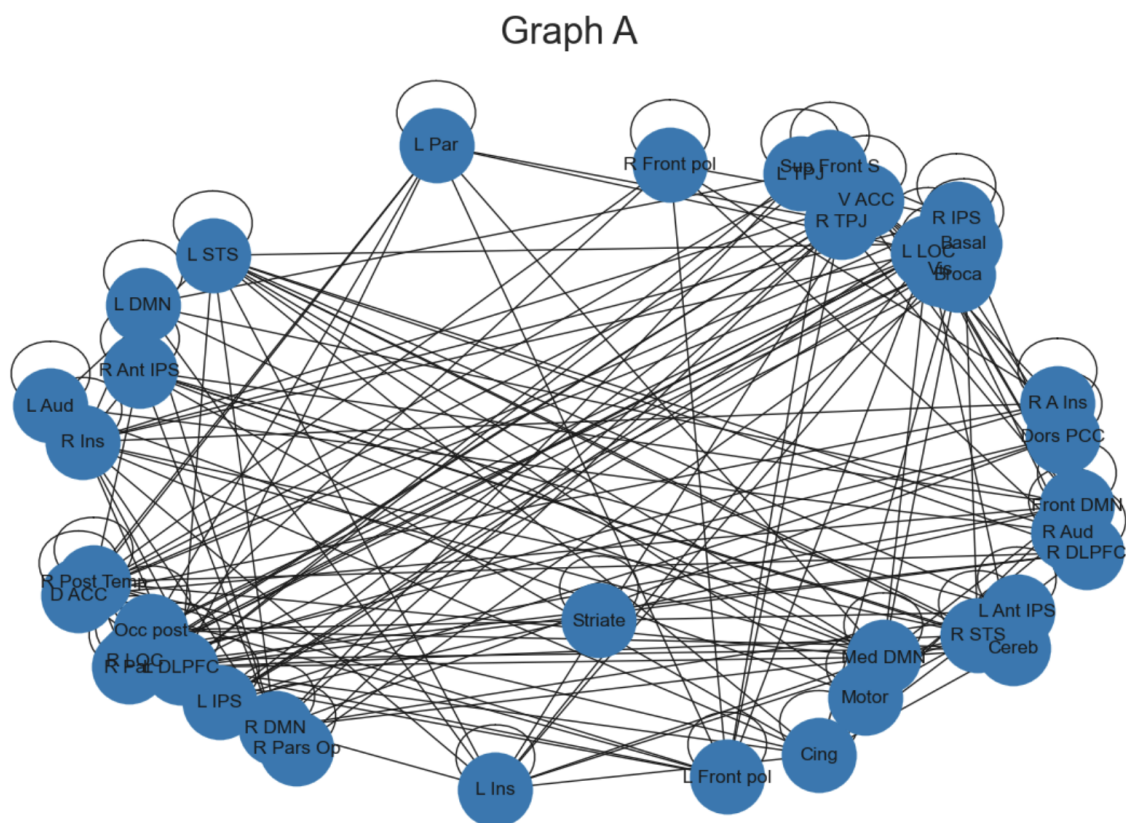


Рис. 6: Граф, построенный на обратной усреднённой корреляционной матрице, извлечённой из временных рядов фМРТ-изображений мозга детей от 3 до 12 лет

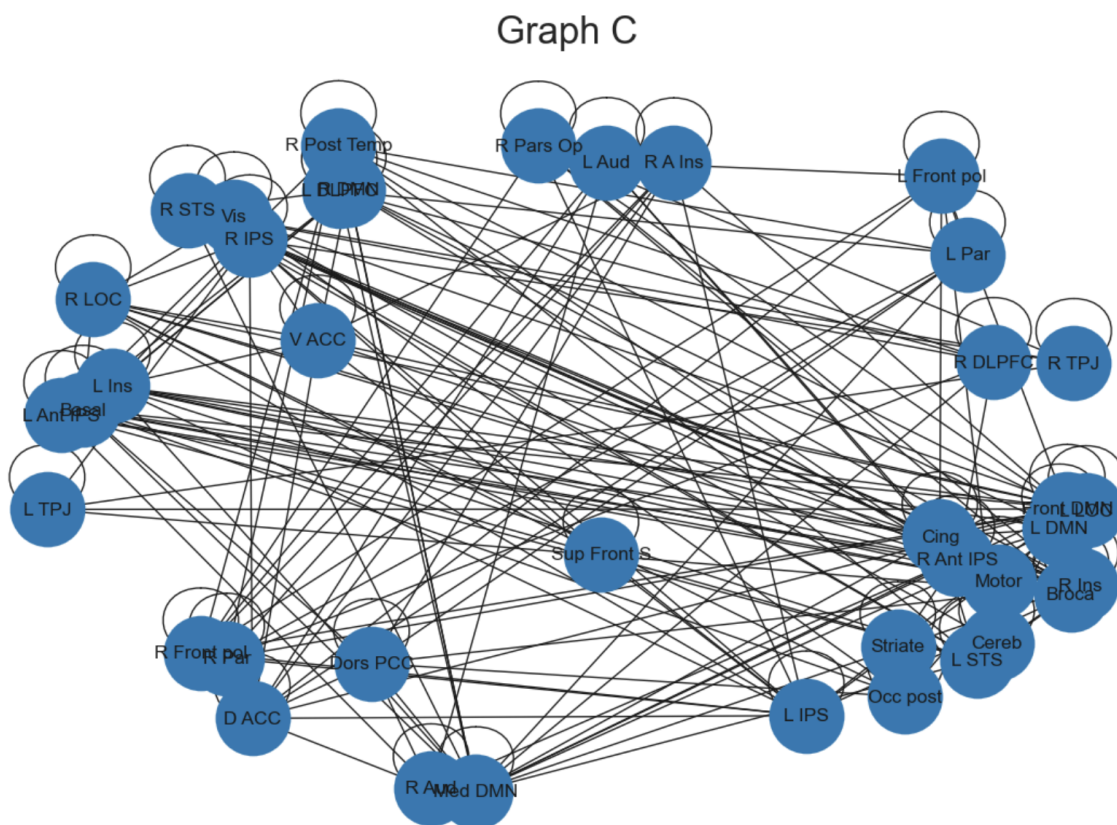


Рис. 7: Значения и указание областей для степени посредничества среди данных для взрослых (Adult) и детей (Child)

	Adult	Child
Минимальная СП	0.0 / L Aud	0.0 / Motor
Максимальная СП	0.12 / L STS	0.116 / Front DMN
Среднее значение СП	0.030000	0.028000

Рис. 8: Средняя степень вершины графов A (для взрослых) и C (для детей)

	Value
Средняя степень вершины графа A	9.846000
Средняя степень вершины графа C	10.051000

Рис. 9: Средний коэффициент кластеризации для графов A (для взрослых) и C (для детей)

	Value
Средний коэффициент кластеризации для графа A	0.419000
Средний коэффициент кластеризации для графа C	0.440000

Рис. 10: Частотность длин кратчайших путей для графов A (для взрослых) и C (для детей)

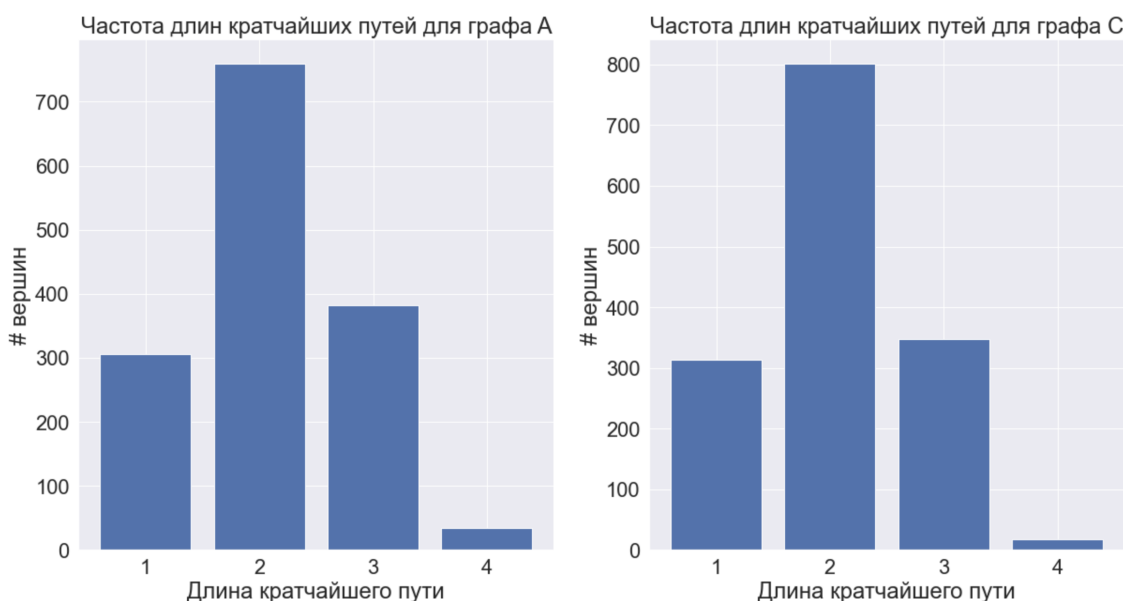


Рис. 11: Сравнение трёх метрик (характерной длины пути, глобальной и локальной эффективности) для графов А (для взрослых) и С (для детей)

	Adult	Child
Характерная длина пути	2.097000	2.047000
Глобальная эффективность	0.555000	0.564000
Локальная эффективность	0.788000	0.791000

Рис. 12: Средний коэффициент кластеризации графов А (мужчина 39 лет) и С (мальчик 3 лет), где граф является индивидуальным для человека

	Value
Средний коэффициент кластеризации для графа А	0.452000
Средний коэффициент кластеризации для графа С	0.379000

Рис. 13: Метрики сетей малого мира для графов А (для взрослых) и С (для детей)

	Adult	Child
Omega	0.121000	0.178000
Sigma	1.603000	1.574000

Рис. 14: Метрики сетей малого мира на протяжении взросления для графов A (для взрослых) и C (для детей)

