

Zgradba in delovanje možganskih omrežij

Structure and function of brain networks

Rok Berlot,¹ Grega Repovš²

¹ Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za psihologijo, Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Rok Berlot, e: rok.berlot@kclj.si

Ključne besede:

možganska omrežja; konektivnost; teorija grafov; slikovne preiskave možganov; magnetnoresonančno slikanje

Key words:

brain networks; connectivity; graph theory; neuroimaging; magnetic resonance imaging

Prispelo: 4. 4. 2018

Sprejeto: 15. 11. 2018

Izvilleček

V zadnjih letih je t. i. omrežna perspektiva prispevala k boljšemu razumevanju delovanja možganov pri zdravih posameznikih in bolnikih z boleznimi živčevja. Razvoj neinvazivnih slikovnih metod in uporaba matematičnih orodij teorije grafov sta omogočila proučevanje zgradbe in delovanja možganskih omrežij. Povezave v strukturalnih omrežjih lahko rekonstruiramo s pomočjo difuzijskega magnetnoresonančnega slikanja, funkcijske slikovne metode pa omogočajo proučevanje funkcijskih omrežij. Možganske sposobnosti so odvisne od topologije omrežij, ki omogočajo tako segregacijo funkcije kot tudi integrativno procesiranje informacij. Prispevek je dostopen uvod v osnove teorije grafov in nevroznosti omrežij. Predstavi mere topologije omrežij in osnovne značilnosti možganskih omrežij pri človeku. Članek pojasni, kako bolezenski procesi prizadenejo delovanje možganov kot omrežja, in prikaže primere prenosa v klinično prakso. Izpostavimo tudi nekaj omejitev in izzivov, s katerimi se srečuje to hitro razvijajoče se področje nevroznosti.

Abstract

In recent years, the so-called network perspective has led to better understanding of the functioning of the brain in health and disease. The development of non-invasive imaging methods and the use of mathematical tools from graph theory allowed for investigating the structure and function of brain networks. Connections within structural networks can be reconstructed using diffusion magnetic resonance imaging, while functional imaging methods allow for investigating functional networks. The capabilities of the brain are based on network topology, which allows both functional segregation and integrative processing of information. This review represents an accessible introduction to the basic principles of graph theory and network neuroscience. We introduce measures of network topology and basic properties of human brain networks. We explain how neurological and psychiatric disorders affect the functioning of the brain as a network and illustrate the relevance of these findings for clinical practice. We also highlight some limitations of the network approach and future challenges to be addressed in this rapidly developing field of neuroscience.

Citirajte kot/Cite as: Berlot R, Repovš G. [Structure and function of brain networks]. Zdrav Vestn. 2019;88(3-4):168-83.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2830

1 Uvod

Množico povezav med stotinami milijardami nevronov v človeških možganih si lahko predstavljamo kot omrežje, ki omogoča hitro in vzporedno procesiranje velike količine kompleksnih in raznolikih podatkov. Osnova proučevanja omrežij so matematične metode, ki jih lahko uporabimo za opis značilnosti različnih sistemov med seboj povezanih elementov. Možnost kvantitativne analize omrežij je že dalj časa uveljavljena v družboslovnih vedah, kjer je prispevala k razumevanju tako raznolikih področij, kot so širjenje epidemij gripe, razreševanje konfliktov v društvih, razmerja in vplivi znotraj politične in gospodarske elite ter odnosi med liki v romanih Victorja Hugoja (1-5).

Zgledu humanistike smo sledili tudi naravoslovni znanstveniki, ki skušamo z omrežji opisati delovanje kompleksnih bioloških sistemov, med drugim možganov. Tako se je področje raziskovanja centralnega živčevja premaknilo od iskanja omejenih »centrov« posameznih dejavnosti k proučevanju možganskih omrežij. Povezave bele možganovine so osnova za porazdeljene vzorce možgan-

ske aktivnosti. Ti usmerjajo naše vedenje in se spremenijo pri nevroloških in psihiatričnih boleznih.

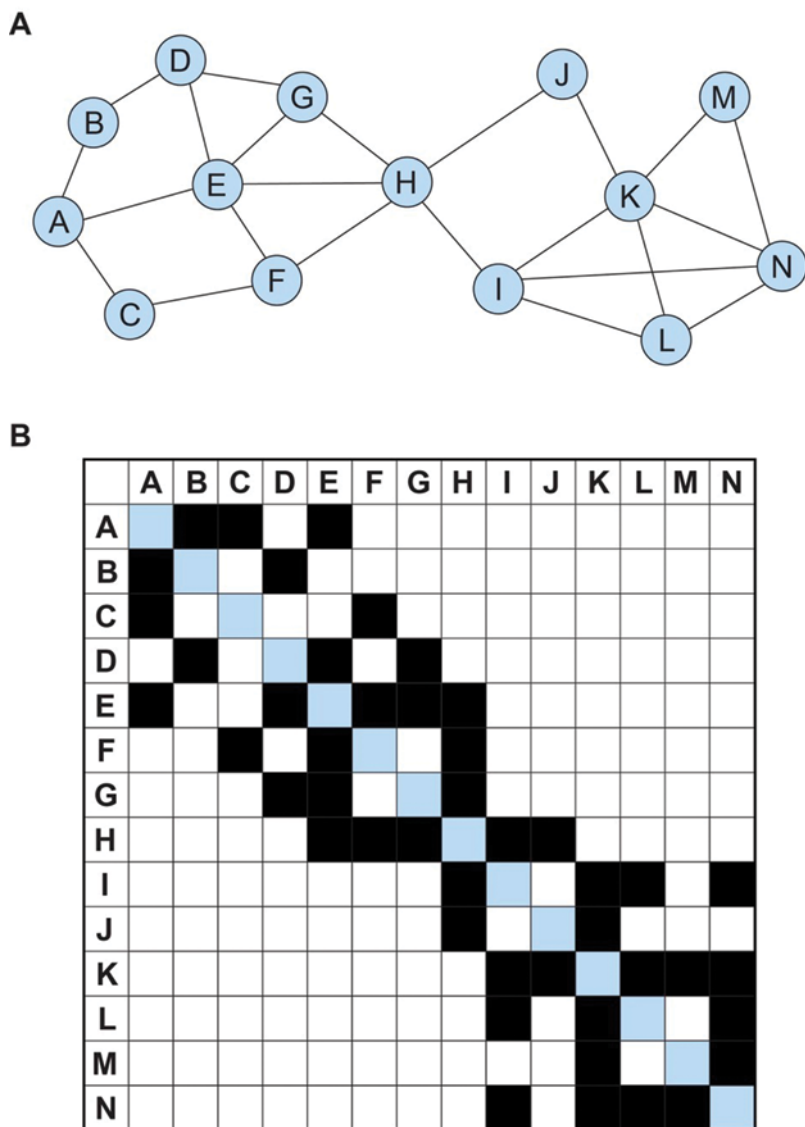
Na področju proučevanja omrežij so se uveljavili tudi slovenski raziskovalci. Poleg nevroznanstvenikov se orodij uspešno poslužujejo računalničarji in informatiki (6) ter raziskovalci na drugih medicinskih področjih (7). Plod slovenskega znanja je tudi Pajek, široko uveljavljeni program za prikaz in analizo omrežij (8). Za osvetlitev metod, ki so pomembno preoblikovale proučevanje možganov in že trkajo na vrata klinične rabe, bomo v prispevku opisali osnovne zakonitosti nevroznanosti omrežij.

2 Teorija grafov in značilnosti arhitekture omrežij

V začetku 18. stoletja so se meščani pruskega Königsberga (sedanji Kaliningrad) kratkočasili z uganko o sedmerih mostovih preko reke Pregel. Skušali so najti neprekinjeno pot, ki bi

Tabela 1: Seznam najpogostejših mer topologije omrežij.

Nakopičenost	Delež sosedov kazala, ki so sosedje tudi med sabo. Predstavlja oceno lokalnega okolja posameznega vozlišča.
Značilna dolžina poti	Povprečna najkrajša dolžina poti med vsemi pari vozlišč v omrežju. Predstavlja mero sposobnosti vzporednega prenosa informacij v omrežju in integriranega procesiranja.
Globalna učinkovitost	Povprečna obratna najkrajša dolžina poti med vsemi pari vozlišč v omrežju. Gre za mero sposobnosti vzporednega prenosa informacij v omrežju in integriranega procesiranja. Robustnejša mera od značilne dolžine poti, saj je manj občutljiva za posamezna odstopanja in jo lahko izračunamo tudi za nepovezana omrežja.
Stopnja	Stopnja posameznega vozlišča v binarnem omrežju je enaka številu njegovih povezav oz. njegovih sosedov.
Moč	Moč posameznega vozlišča v obteženem omrežju je enaka vsoti vseh uteži povezav posameznega vozlišča.



Slika 1: Prikaz omrežij. A) Omrežja sestavljajo vozlišča (krogi) in povezave (črte).

B) Prikaz omrežja kot matrike sosednosti. Vrstice in stolpci predstavljajo posamezna vozlišča (označena s črkami). Prisotnost povezave med dvema vozliščema je v matriki označena kot črn kvadrat. Prirejeno po Berlot R. (5).

prečkala vsak most natančno enkrat in vodila nazaj do izhodišča. Leonhard Euler je priskrbel matematični dokaz, da takšna pot ne obstaja (9). Osredotočil se je na relativen medsebojni položaj mostov in kopnega, pri čemer ni upošteval natančnih razdalj in geometričnih razmerij. Na ta način je osnoval področje »geometrije položaja«, ki ga danes imenujemo teorija grafov (10).

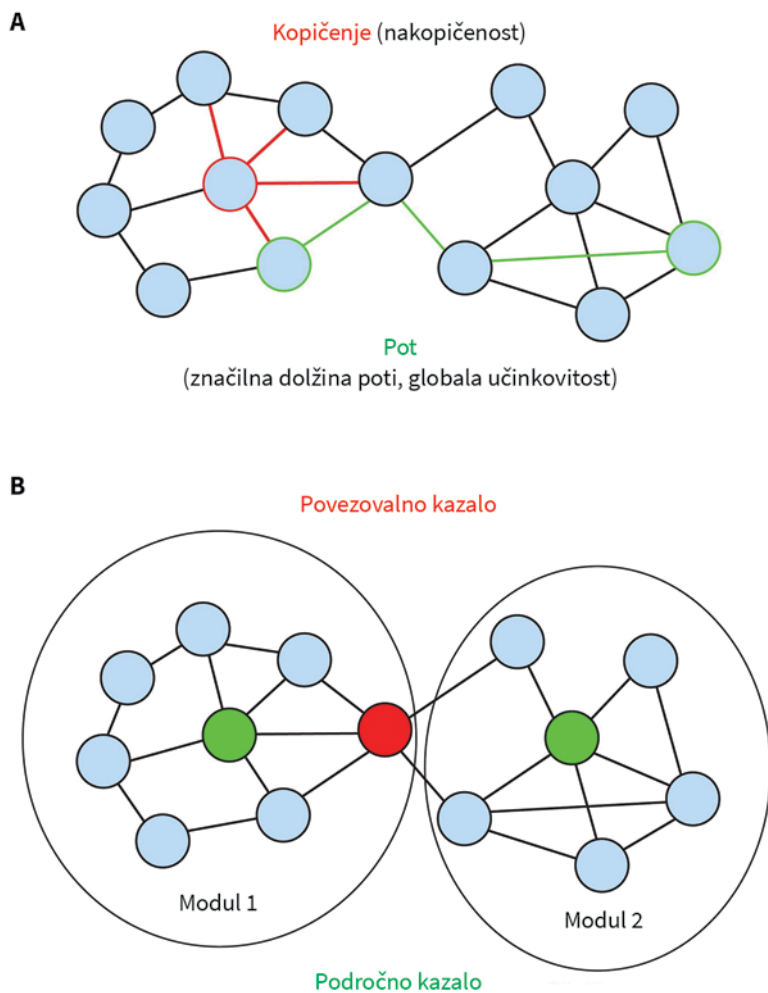
Ključna za rabo teorije grafov so torej topološka razmerja znotraj omrežja oz. grafa, ne pa geometrične, geografske ali anatomske razdalje. *Graf* je matematični prikaz omrežja – sistema med seboj povezanih elementov. Sestavljajo ga vozlišča in povezave (Slika 1a). *Vozlišča* so osnovni elementi sistema, npr. osebe v družabnih omrežjih. *Povezave* so razmerja med posameznimi pari vozlišč, npr. odnos med dvema oseba. Eden klasičnih prikazov omrežja je tudi *matrika sosednosti*, v kateri vozlišča predstavljajo vrstice in stolpci matrike, povezave pa so prikazane kot vnosi v posamezna polja matrike (Slika 1b) (11).

Povezave so lahko neusmerjene (npr. osebi A in B si pošiljata pisma) ali usmerjene od izhodišča proti cilju (npr. oseba A pošilja pisma osebi B). Opredelimo jih lahko tudi kot binarne (npr. izmenjava pisem med A in B poteka ali pa ne poteka) ali pa obtežene (npr. A in B sta si izmenjala določeno število pisem). Vse štiri možne kombinacije usmerjenih/neusmerjenih ter binarnih/obteženih omrežij lahko prispevajo k razumevanju kompleksnih sistemov, vključno z možgani (11).

Zelo pogosta značilnost kompleksnih realnih omrežij, ki jo velikokrat izkusimo tudi v vsakdanjiku, je »pojavn malega sveta«. V večjih socialnih skupnostih je pogosto mogoče dva posameznika povezati preko presenetljivo majhnega števila vmesnih korakov poznanstev (12). Arhitektura malega sveta je značilna za širok razpon bioloških, tehnoloških in družabnih omrežij, med drugim tudi za živčevje (13).

3 Mere topologije omrežij

Z orodji teorije grafov lahko opišemo različne značilnosti omrežne arhitekture. Omrežne mere uporabljamo za kvantitativno oceno lokalnega oko-



Slika 2: Omrežne mere, moduli in kazala. A) Koncepta kopičenja vozlišč in poti med vozlišči sta osnova za razumevanje segregacije oz. integracije procesiranja v omrežju. B) Omrežja lahko sestavljajo različne skupnosti oz. moduli. Področna kazala spodbujajo modularno segregacijo, medtem ko povezovalna kazala spodbujajo integrativno procesiranje med moduli. Prirejeno po Berlot R. (5).

lja posameznih vozlišč in ovrednotimo značilnosti globalne omrežne topologije, hkrati pa z njimi ocenimo še pomen posameznega elementa znotraj omrežja (Tabela 1).

3.1 Mere omrežne segregacije

Okolje posameznega vozlišča predstavljajo sosednji elementi v smislu topologije, kar ni nujno povezano s kratko fizično razdaljo. Mere lokalne segrega-

cije tolmačimo z organizacijo omrežja v posamezne skupnosti, ki jih lahko imenujemo tudi gruče ali moduli (11).

Osnovna mera segregacije je *nakopičenost* (Tabela 1). Visoka nakopičenost za posamezno vozlišče pomeni, da je slednje skupaj s sosednjimi vozlišči tesno medsebojno povezano (13). Takšna topologija je osnova za tvorbo ločenega podsistema, v katerem poteka skupno procesiranje in znotraj katerega se izmenjuje velika količina skupnih informacij (Slika 2a). Povprečje nakopičenosti vseh posameznih vozlišč je povprečna nakopičenost omrežja.

3.2 Mere omrežne integracije

Z merami omrežne integracije ovrednotimo sposobnost omrežja za globalno procesiranje informacij oz. tvorbo interakcij onkraj meja posameznih modulov (11). Ta skupina mer temelji na konceptu *poti* (Slika 2a) (14). Dolžino poti definiramo v topološkem smislu in je odvisna od števila povezav, ki jih je potrebno premostiti na poti med dvema vozliščema. V binarnih grafih dolžina poti ustreza skupnemu številu vmesnih povezav, medtem ko se v obteženih grafih definira kot vsota dolžin vseh povezav, pri čemer je dolžina obratnosorazmerna z utežjo povezave (11).

Za oceno omrežne integracije najpogosteje uporabljamo mero *globalne učinkovitosti* (Tabela 1) (15). Popolnoma povezano omrežje, v katerem so povezave prisotne med vsemi pari vozlišč, ima največjo možno globalno učinkovitost. Nasprotno pa je globalna učinkovitost povsem nepovezanega omrežja, v katerem so razdalje med vozlišči neskončne, minimalna (11). Visoka globalna učinkovitost pomeni, da so si vsa vozlišča v omrežni arhitekturi razmeroma blizu, kar omogoča bolj neposredno interakcijo med vozlišči in

spodbuja visoko stopnjo funkcijske integriranosti (13).

3.3 Mere vpliva in središčnosti

V večini realnih omrežij so prisotne razlike v vplivu posameznih vozlišč ali povezav na funkcijo celote. Vozlišča z visoko strateško vrednostjo so ponavadi tesneje povezana s preostankom omrežja in na ta način spodbujajo globalno integracijo. Takšna vozlišča imenujemo *kazala*.

Kazala lahko definiramo na podlagi različnih meril. Pogosto uporabljena mera pomena posameznega vozlišča je njegova *stopnja oz. moč* (Tabela 1).

V omrežjih, ki jih sestavljajo posamezni moduli, se prispevki posameznih vozlišč in kazal k celotnemu toku informacij znotraj omrežja razlikujejo (Slika 2b). Nekatera vozlišča z visokimi stopnjami so postavljena strateško, tako da povezujejo različne module. Takšna *povezovalna kazala* spodbujajo globalno integrirano procesiranje med moduli. Na drugi strani pa so *področna kazala* prav tako vozlišča z visoko stopnjo, vendar pa so njihove povezave vzpostavljene večinoma znotraj posameznega modula. Na ta način spodbujajo modularno segregacijo procesiranja (11).

4 Onkraj lokaliziranega dojemanja možganskih funkcij – omrežna perspektiva

V preteklosti se je v dojetanju možganskega delovanja zgodilo več preobratov med dvema v osnovi nasprotujočima si vidikoma – konceptoma lokalizacije funkcije in kontinuuma s porazdeljenimi funkcijami. Bogata literatura opisov bolnikov z lokaliziranimi možganskimi okvarami in prve študije, ki so teme-

ljile na metodah funkcijskega slikanja možganov, so izoblikovale pogled, da ima vsaka od možganskih funkcij svoje anatomsko definirano središče. Ta poenostavljen pogled so v veliki meri preoblikovali izsledki raziskav v zadnjih dveh desetletjih. Za popolnejše razumevanje odnosa med strukturo in funkcijo možganov se nevroznanost omrežij opira na koncept možganov kot kompleksnega omrežja (5).

Na možgane kot omrežje lahko gledamo skozi različne prostorske ravni – od mikroskopske ravni posameznih nevronov in sinaps do porazdeljenih omrežij, ki jih sestavljajo makroskopsko opredeljene anatomske regije in večji sistemi nevronov. Definicija vozlišča navadno zahteva razdelitev možganov na posamezne strukture ali koherentna področja – posamezne celice, različna kortikalna in subkortikalna področja ipd. Povezave med vozlišči lahko definiramo na različne načine; glede na to ločimo vrste konektivnosti. *Strukturna konektivnost* temelji na merah fizičnih povezav med vozlišči, kot na primer številu aksonov, ki povezujejo dve vozlišči. *Funkcijska konektivnost* pa pomeni statistično povezavo med aktivnostmi vozlišč v času (16).

Prikazi strukturnih omrežij živčevja živalskih modelov, npr. gliste *Caenorhabditis elegans* (17), mačke (18) in primatov (19), so služili kot primeri koristi rabe orodij teorije grafov v nevroznanosti. Raziskovalci so pokazali številne visoko organizirane in nenaključne značilnosti konektivnosti živčevja živalskih modelov, kot recimo prisotnost topologije malega sveta (13). Kot nadgradnja teh primerov zgodnje uporabe je, vzporedno z napredkom v razvoju neinvazivnih slikovnih metod, nevroznanost omrežij pričela odkrivati zakonitosti strukture in delovanja človeških možganov.

5 Metode konstrukcije možganskih omrežij

Raziskovalci se na različne načine skušajo približati prikazu vseh povezav v človeških možganih. Trenutno dostopne metode še ne omogočajo določitve popolne konektivnosti na ravni celic, se pa lahko temu cilju približajo na različne načine.

Prvi način so invazivne metode vbrizgavanja sledil aksonov v živalske možgane, ki izkoriščajo aksonski prenos za prikaz poteka živčnih vlaken (20). Invazivnih metod prikaza anatomije možganskih povezav s tehnikami sledil pa ne moremo uporabljati pri ljudeh. Patološke sekcije lahko prikažejo povezave, vendar proučevanje možganov umrlih preiskovancev prinaša številne omejitve, med drugim tudi z vidika možnosti korelacije med strukturo in funkcijo. Neinvazivne metode magnetnoresonančnega slikanja (MRI) so vsaj zaenkrat najboljša rešitev. Z MRI namreč lahko s signalom protonov v molekulah vode prikažemo strukturne značilnosti različnih možganskih tkiv, posredno pa lahko z uporabo določenih sekvenc sklepamo tudi o presnovni aktivnosti in delovanju živčevja.

Osnova za konstrukcijo omrežja je razdelitev na posamezne elemente, tj. na posamezna vozlišča. Možgansko skorjo, kot jo prikažemo z MRI, razdelimo na posamezne elemente, ki so anatomsko jasno definirana področja ali področja z določeno funkcijo. Pri tem lahko uporabimo anatomske atlase in avtomatizirane tehnike, s katerimi predel skorje razdelimo na posamezne definirane anatomske regije, npr. na posamezne giruse. Novejšo alternativo pa predstavlja možnost razdelitve skorje vsake hemisfere na 180 raznolikih področij, ki jih določajo medsebojne razlike v anatomiji, kortikalni mikroarhitekturi, funkciji in vzor-

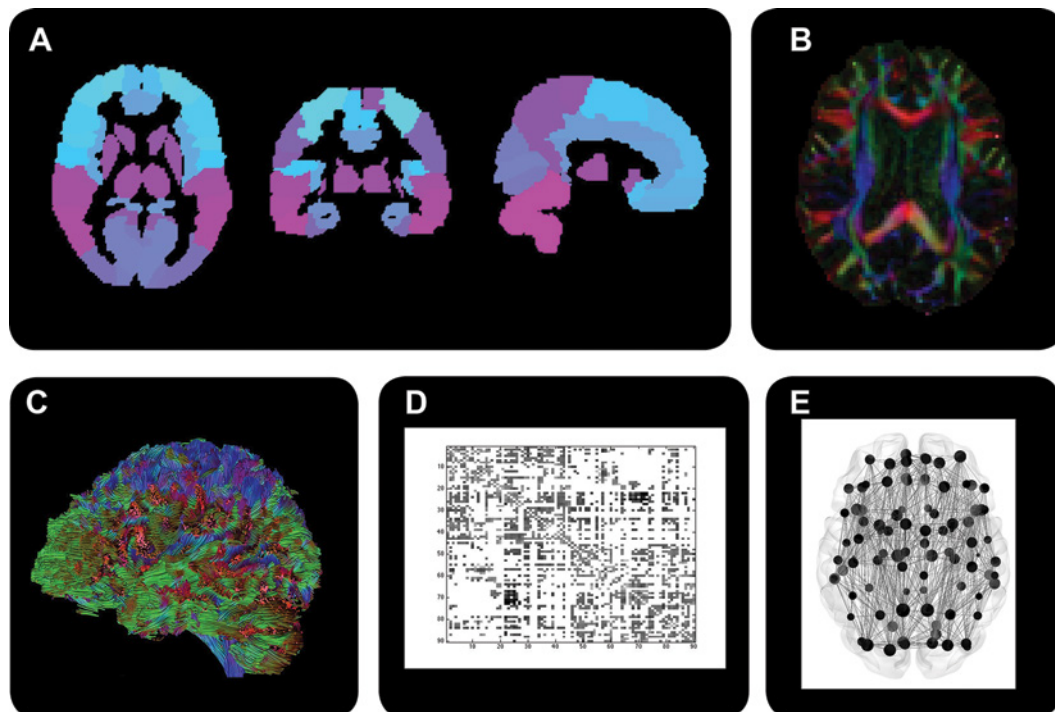
cu povezav (21). Po opredelitvi vozlišč je naslednji korak pri izgradnji možganskih omrežij opredelitev povezav med vozlišči.

Za oceno strukturne konektivnosti želimo rekonstruirati anatomske povezave – trakte oz. proge bele možganovine. To nam omogoča difuzijsko MRI, s pomočjo katerega o usmerjenosti živčnih vlaken sklepamo na podlagi termičnega gibanja molekul vode. V posameznem vokslu ocenimo prevladujočo smer difuzije molekul vode in tej navidezni poti sledimo v sosednje vokse. S tem rekonstruiramo tridimenzionalni potek prog bele možganovine in določimo regije, ki jih povezujejo (22). Določitev povezav prog med vozlišči v sivi možganovini omogoča oblikovanje matrike sosednosti, ki je osnova za izračun mer omrežne topologije strukturnih omrežij (Slika 3).

Za opredelitev funkcijske konektivnosti uporabimo podoben miselni tok in sorodne metode procesiranja MRI podatkov. Ključno razliko pa predstavlja narava povezav med vozlišči, ki ne predstavljajo prisotnosti anatomske povezave med regijami, temveč zrcalijo podobno funkcijsko aktivnost. Podatke o tem lahko pridobimo s funkcijskim MRI, ki izkorišča spremembe v magnetni susceptibilnosti tkiva v odvisnosti od nasičenosti krvi s kisikom, ki je odvisna od sinaptične aktivnosti (23). Povezave v funkcijskih omrežjih tako določimo na podlagi stopnje korelacije aktivnosti parov vozlišč v času.

6 Človeški konektom

Izraz konektom se je uveljavil za diagram povezav, ki jih najdemo v možganih (24). Nanj je zaradi odmevnosti Projekta človeški konektom (Human Connectome Project) postala pozorna tudi splošna javnost. Raziskovalci so si namreč zastavili ambiciozni cilj kartirati



Slika 3: Konstrukcija strukturalnih omrežij bele možganovine. Sivo možganovino s pomočjo anatomskega atlasa razdelimo na posamezne anatomske regije, ki predstavljajo omrežna vozlišča (A). Povezave med vozlišči rekonstruiramo z difuzijskimi MRI podatki (B). Te obdelamo z uporabo traktografije, ki omogoča prikaz posameznih prog bele možganovine (C). Opredelitev prisotnosti prog med pari vozlišč omogoča izgradnjo matrike sosednosti (D), ki predstavlja osnovo za izračun mer topologije posameznih omrežij (E).

človeške možgane. To obsega natančen prostorski prikaz struktur in aktivnosti, ki spremljajo določene pojave. Za doseg cilja med drugim razvijajo izboljšane načine zajemanja, analize in prikaza pridobljenih podatkov (25). Eden od izzivov je želja po boljši opredelitvi sestave možganskega tkiva na osnovi lastnosti signala MRI. K temu lahko prispeva na primer ocena prisotnosti magnetno susceptibilne snovi (deoksihemoglobin, hemosiderin, depoziti železa) v tkivu z metodo susceptibilno poudarjenega slikanja (SWI), merjenje fizikalnih in biokemičnih lastnosti mielina s kombinacijo različnih MRI sekvenc in pridobitev večje količine podatkov o difuziji signala molekul vode z uporabo slikanja difuzijske kurtoze (DKI).

Čeprav je pristop teorije grafov osnovan na topoloških razmerjih med elementi omrežja, pa je znano, da so si topološke in anatomske razdalje v člo-

veških možganih razmeroma sorodne. Za področja, ki so si blizu glede na svojo anatomsko lego, obstaja večja verjetnost, da so med sabo povezana. Nasprotno pa so povezave med oddaljenimi predeli manj verjetne (16). Ta arhitekturna značilnost lahko zrcali potrebo po čim manjši količini materiala, potrebnega za tvorbo omrežja.

Velika skupna dolžina vseh možganskih povezav in visoka presnovna aktivnost možganov pomenita, da je gradnja osrednjega živčevja »draga«, prav tako pa je potrošno tudi vzdrževanje njegove strukture in funkcije. Za nenehno prilagajanje aktivacij različnih populacij nevronov je potrebna izjemno visoka računska zmogljivost. Če bi v evoluciji osrednjega živčevja ključno vlogo igrala minimalna »cena« za vzpostavitev sistema, ne bi bila omogočena učinkovita izmenjava informacij med oddaljenimi

predeli. Struktura možganskega omrežja je tako morda kompromis med nasprotujočima si zahtevama zmanjševanja stroškov in povečevanja učinkovitosti (26).

Eno od osnovnih načel, ki omogoča ekonomičnost strukture možganov, je topologija malega sveta. Človeški možgani izkazujejo visoko nakopičenost in kratke razdalje poti. Tovrstna arhitektura predstavlja ustrezen rešitev za potrebo po koordinirani aktivnosti glede na nenehno spreminjajoče se potrebe. Strukturna omrežja omogočajo pretok informacij znotraj porazdeljenih omrežij z dvema poglavitnima ciljema: spodbujanje učinkovite segregacije funkcij znotraj tesno povezanih modulov, kar omogoča funkcijsko specializacijo; in spodbujanje globalne integracije procesiranja s pomočjo hitre izmenjave informacij med oddaljenimi predeli.

Posamezni moduli vsebujejo večje število med sabo tesno povezanih vozlišč. Takšna struktura je anatomsko osnova za izmenjavo velikega deleža informacij, ki jih vozlišča procesirajo, na primer vidnih signalov v vidni skorji zatilnega režnja. Za učinkovito delovanje živčevja pa je neobhodno tudi učinkovito integrativno procesiranje, ki ga omogočajo povezave med posameznimi moduli. Za prepoznavanje vidnega dražljaja je potrebno njegovo hitro in učinkovito posredovanje v drug modul, ki leži v senčnem režnju. Za razliko od tesne medsebojne povezanosti vozlišč znotraj posameznega modula pa so povezave med različnimi moduli redkejše. Takšna zgradba živčevja je odraz ekonomičnosti. Če vzamemo za primer letalski promet, je jasno, da direktne povezave med vsemi letališči na svetu niso mogoče. Letalski promet je mogoče organizirati kot ekonomsko vzdržnega, če potniki med manjšimi kraji potujejo z vmesnimi presstopanji na večjih letališčih, preko katerih poteka velik delež celokupnega letalskega prometa. Podobno je tudi s širjenjem in-

formacij po možganskem omrežju. Za komuniciranje med posameznimi moduli so odgovorna le določena vozlišča, ki imajo večje število povezav, ki so navadno tudi daljše. Takšna vozlišča, ki jih imenujemo kazala, so strateško posebej pomembni elementi možganskih omrežij (16).

Omrežna kazala omogočajo učinkovito segregacijo in integracijo procesiranja v možganih. Med seboj povezujejo posamezne module in tvorijo osnovno ogrodje človeškega konektoma. Kazala povečini najdemo v področju temenskih in čelnih režnjev (16). Mednje med drugim spadajo prekuneus, putamen, inzula, strukture zgornje temenske skorje in zgornje čelne skorje (27).

Poleg tesne povezanosti posameznih kazal z ostalimi elementi znotraj istega modula je za kazala v človeških možganih značilno, da se preferenčno povezujejo tudi med sabo (28). Na ta način ohranjajo kratke poti v omrežju. Ta vidik strukturne organiziranosti možganov je bil poimenovan kot prisotnost »kluba bogatih« (29). Ime temelji na vzporednici z družbenimi sistemi, v katerih se vplivni posamezniki pogosto družijo oz. povezujejo med seboj. Klub bogatih je prisoten, kadar so omrežna kazala med seboj tesneje povezana v primerjavi s povezavami z vozlišči nižjih stopenj (30). Prisotnost ali odsotnost kluba bogatih je tako pomembna značilnost topologije omrežij.

Poznavanje konektoma nam omogoča boljše razumevanje delovanja možganov kot kompleksnega sistema med seboj povezanih elementov. Z razumevanjem vzorca povezav lahko bolje osmislimo tako vlogo posameznih področij možganske skorje kot delovanje možganov kot kompleksne celote. Hkrati pa je nevroznanost omrežij ogrodje za raziskave, ki se osredinjajo na razumevanje, ocenjevanje in napovedovanje individualnih razlik med zdravimi preiskovanci, in tudi za raziskave boleznih možganov.

7 Omrežja in bolezni možganov

Simptomi bolezni možganov so lahko povezani tako s strukturnimi kot s funkcijskimi spremembami možganskih omrežij. Več nevrološkim boleznim, med drugim tudi demencam, je skupna zmanjšana sposobnost integracije v omrežjih, ki je povezana z okvaro dolgih asociacijskih prog. Slednje so glavni mediatorji globalne učinkovitosti. Vzorec sprememb v segregaciji procesiranja, ki je bolj odvisen od sprememb vzorca krajših povezav, je med različnimi patologijami manj konsistenten (31).

Nevrološke in psihiatrične bolezni si lahko predstavljamo kot motnje ekonomičnosti omrežij. Možganska kazala so potrošni omrežni elementi – z vidika visoke stopnje presnove, visokega pretoka krvi in velikih fizičnih razdalj njihovih povezav do drugih elementov omrežja (32-34). Zaradi teh lastnosti so kazala še posebej občutljiva na motnje, njihova okvara pa ima nesorazmerno velik vpliv na učinkovitost procesiranja v celotnem omrežju. Tako se pri bolezni možganov nepravilnosti kažejo predvsem v teh potrošnih in ranljivih elementih omrežij.

Prizadetost kazal možganskih omrežij je stična točka zelo raznolikih bolezni možganov. Področja okvare sive možganovine glede na omrežno topologijo niso razporejena naključno, temveč se pri raznolikih bolezenskih stanjih preferenčno kopičijo v predelih kazal (35,36). Značilnost kazal, ki je morda pomembna za ohranjanje kognitivnih sposobnosti, je prožnost njihovih vzorcev funkcijske konektivnosti, ki spodbuja izvajanje nalog kognitivnega nadzora (37). Sistem kognitivnega nadzora se tako izkazuje za ključnega za ohranjanje duševnega zdravja (38).

Prerazporeditev procesiranja znotraj omrežij kot posledica okvare funkcije je

prav tako eden možnih patofizioloških mehanizmov bolezni možganov. Z okvaro delovanja posameznega vozlišča se procesiranje prerazporedi na druga vozlišča, ki so višje v hierarhiji omrežja. To so največkrat kazala, ki tako postanejo čezmerno obremenjena, kar lahko vodi v njihovo degeneracijo (39). S tem pa ponovno pride do prerazporeditve procesiranja od kazal na vozlišča, ki igrajo manj osrednjo vlogo znotraj porazdeljenega omrežja in so zaradi sprememb v pretoku informacij izdatneje obremenjena. Zato to privede do znižane učinkovitosti procesiranja v omrežju in postopnega širjenja manj ugodnega vzorca delovanja. Ta dognanja so pripeljala do hipoteze, da bi lahko katera koli bolezen možganov vodila do podobnega vzorca preusmeritve toka informacij znotraj omrežij. Preobremenitev in odpoved kazal bi bila na ta način lahko skupen končni mehanizem v nastanku bolezni možganov (40).

Področje nevroznanosti omrežij nam je postreglo z novim pogledom na razumevanje delovanja človeških možganov in na patogenezo bolezni možganov, kakor tudi na orodja za njihovo proučevanje. Ob tem bi se lahko kvantitativne mere omrežne strukture izkazale kot pomembne v razvoju novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov.

8 Spremembe funkcijske konektivnosti pri shizofreniji

Tako sprememba v razumevanju pomena integriranega delovanja možganov kot sposobnost ocene funkcijske konektivnosti možganskih omrežij s pomočjo razmeroma kratkega posnetka s funkcijskim MRI v stanju mirovanja sta spodbudila širok razmah študij konektivnosti pri psihiatričnih boleznih. Raziskave shizofrenije so na primer pokazale pomembne spremembe v poveza-

nosti omrežij za kognitivni nadzor, ki so povezane z učinkovitostjo kognitivnih sposobnosti pri zdravih in bolnih posameznikih, z izraženostjo simptomov dezorganiziranosti pri bolnikih in njihovih sorojencih (41) ter vztrajajo tudi med izvedbo kognitivnih nalog (42). Bolniki s shizofrenijo s staranjem kažejo hitrejši upad globalne in lokalne učinkovitosti omrežij za kognitivni nadzor (43).

Združevanje spoznanj o funkcijski konektivnosti, psihofarmakoloških študij in računskega modeliranja nadalje omogoča vzročno preverjanje modelov patologije možganskih bolezni ter povezovanje spoznanj na stopnji molekularne in celične nevrobiologije z nevroslikovnimi spoznanji (44). Tovrstne študije na primer kažejo, da učinek ketamina, ki je osnova za t.i. ketaminski model shizofrenije, najverjetneje vpliva na kognicijo preko spremembe ravnotežja med vzburjanjem in inhibicijo v živčnih vezjih (45), njegovi učinki na funkcijsko konektivnost pa so primerljivi predvsem s spremembami v zgodnjih fazah shizofrenije (46). Vzorec motenj funkcijske konektivnosti pri bolnikih se povezuje z izraženostjo simptomov (47), individualnimi razlikami v simptomih (48) ter napoveduje prehod v psihozo pri posameznikih s tveganjem zanjo (49). Tovrstna spoznanja odpirajo novo razumevanje psihiatričnih bolezni ter možnost razvoja nevrobioloških označevalcev za napovedovanje tveganja, zgodnje diagnosticiranje in spremljanje možganskih bolezni.

9 Demenca kot okvara omrežja

Klinične ugotovitve in patološki izsledki so nakazovali pomen možganskih omrežij pri kognitivnem upadu že leta pred pričetkom njihovega proučevanja s pomočjo orodij teorije grafov. Študije

primerov bolnikov z možgansko kapjo so pokazale, da kognitivne motnje sodijo med t.i. diskonekcijske sindrome – motnje v interakciji med različnimi predeli možganov (50). Razmeroma majhne subkortikalne spremembe lahko namreč povzročijo hudo amnezijo tudi v primerih, ko siva možganovina ostane nepoškodovana (51). Neodvisno od tega pa so na pomen povezav bele možganovine pokazale patološke raziskave napredovanja Alzheimerjeve bolezni, najpogostejše vrste demence. Nevrofibrilarni plaki se namreč ne širijo v neposredno sosednja področja, temveč okvara postopoma napreduje vzdolž povezav bele možganovine (52,53).

Študije kliničnih primerov so kot ključno strukturo za epizodični spomin izpostavile hipokampus (54). Motnja pomnjenja predstavlja najznačilnejši in najpogostejši prvi simptom oz. znak Alzheimerjeve bolezni. Strukturno MRI v skladu s klinično sliko pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco največkrat razkrije atrofijo medialnih delov senčnih režnjev (55). Vendar je potrebno poudariti, da prizadetost senčnih režnjev predstavlja zgolj del strukturnih sprememb, razvidnih na posnetkih MRI.

Novejše raziskave so razkrile, da so za pomnjenje ključne strukture razširjenega hipokampalnega omrežja, v katerem najdemo strukture Papezovega kroga (56). Spomin je le ena od kognitivnih domen, ki so prizadete pri Alzheimerjevi bolezni. Tudi ostale so odvisne od aktivnosti v različnih možganskih predelih, ki je odvisna od njihove povezanosti. Tako je upad zmožnosti odločanja in odzivanja na kompleksne izzive povezan s spremembo aktivnosti v t.i. omrežju kognitivnega nadzora, ki vključuje področja čelnih in temenskih režnjev (57). Tudi možgani »v mirovanju« pri bolnikih izkazujejo spremenjeno presnovno aktivnost v t.i. omrežju privzetega sta-

nja (58). Gre torej za spremenjen vzorec aktivnosti v možganskih predelih, ki so posebej aktivni v stanjih »mirovanja«, npr. introspekcije, meditacije oz. ko se ne osredotočamo na posebne misli ali aktivnosti. Nasprotno pa je za omrežje privzetega stanja značilna nizka stopnja aktivnosti med dejavnostmi, usmerjenimi k cilju. Takrat so aktivna druga, s posameznimi vrstami možganskih procesov povezana omrežja.

Možganski predeli, ki jih uvrščamo v omrežje privzetega stanja, so med drugim prekuneus, skorja posteriornega cinguluma in medialnega dela prefrontalnega režnja ter strukture senčnega režnja (59). Prav v teh predelih se pričinja proces kopičenja patoloških beljakovin pri Alzheimerjevi bolezni (60). Podobno tudi vzorci atrofije možganske skorje nakazujejo, da nevrodegenerativne bolezni prizadenejo posamezna možganska omrežja (34).

Čeprav je za Alzheimerjevo bolezen najznačilnejša prizadetost sive možganovine, pa lahko z difuzijskim MRI odkrijemo tudi spremembe integritete strukture bele možganovine (61,62). Mikrostruktura bele možganovine pa je okvarjena tudi pri bolnikih z blago kognitivno motnjo, predstopnjo demence (63). Poleg mikrostrukturnih sprememb pri bolnikih s kognitivnimi motnjami pride tudi do sprememb topologije povezav bele možganovine. Za strukturna omrežja je pri Alzheimerjevi bolezni značilna zmanjšana zmožnost integriranega procesiranja, ki je povezana s stopnjo kognitivnega upada (64). Tudi spremembe topologije so prisotne že pri bolnikih z blago kognitivno motnjo. Pri tej skupini bolnikov so za funkcijo epizodičnega spomina ključne predvsem asociacijske povezave hipokampusa, medtem ko je kognitivni nadzor odvisen od topologije povezav v celotnem možganskem omrežju (65).

10 Prenos spoznanj nevroznanosti omrežij v klinično prakso

Kot smo pokazali na primerih shizofrenije in demence, je t.i. omrežna perspektiva v zadnjih letih prispevala k boljšemu razumevanju patogeneze možganskih bolezni.

Prenos omrežnih kazalcev bolezenskih procesov v klinično prakso pa je dolgotrajnejši proces, ki med drugim terja validacijo mer pri različnih populacijah in v različnih okoljih ter njihovo standardizacijo. Kljub temu nekatere novejšje raziskave metode utirajo pot tudi v klinično rabo. Z nekaj primeri ponazarjamo prispevek omrežne perspektive na različnih stopnjah klinične obravnave.

10.1 Postavitev diagnoze

Za uporabo mer omrežne topologije kot pomoč pri postavitvi diagnoze obstaja nekaj ovir. Mere topologije so odvisne od tehničnih podrobnosti zajemanja slikovnih podatkov in njihovega procesiranja, zaradi česar vrednosti ni mogoče neposredno primerjati med različnimi ustanovami. To pomeni, da bi le s težavo ustrezno določili referenčna območja, ki opredeljujejo normalno strukturo ali funkcijo. Poleg osnovnih mer globalne topologije omrežij, ki smo jih podrobneje predstavili v prispevku, obstaja še veliko število drugih mer, kar predstavlja velik izziv za klinično oz. diagnostično validacijo (66). Dodatna omejitev je nespecifičnost omrežnih mer. Dejstvo, da so spremembe omrežne topologije generični odziv na različne vrste okvare, namreč pomeni, da različne bolezni na podoben način vplivajo na globalne mere topologije omrežij. Tako na primer različne vrste demence podobno učinkujejo na globalno omrežno topologijo

– vodijo k znižanju mer omrežne integracije (67-70).

Kljub temu pa lahko mere topologije omrežij prispevajo k postavitvi diagnoze v primerih, pri katerih je diagnozo zgolj s kliničnimi informacijami težko postaviti, hkrati pa ni na voljo drugih specifičnih diagnostičnih označevalcev ali pa so le-ti težko dosegljivi. Veliko diagnostično zagato na primer predstavljajo dolgotrajne motnje zavesti kot posledica možganskih bolezni in poškodb. Klinično je pri teh bolnikih včasih težko ločiti med vegetativnim stanjem in stanjem minimalnega zavedanja, največkrat pa ni mogoče opredeliti, pri katerih bolnikih s stanjem minimalnega zavedanja so ohranjene tudi višje kortikalne funkcije. Analize strukturnih in funkcijskih omrežij omogočajo ločevanje med navedenimi skupinami, kar vpliva na napoved izida pri bolnikih in predstavlja ključen podatek pri odločanju o nadaljnjih postopkih zdravljenja in rehabilitacije (71,72).

10.2 Napoved poteka bolezni

Eden od velikih izzivov klinične neurologije je napovedi izida pri akutno obolelih v zgodnjem obdobju po nastopu bolezni, na primer pri bolnikih po možganski kapi. Plastičnost možganov v nekaterih primerih omogoča dobro okrevanje po razmeroma obsežni kapi, nasprotno pa ima lahko majhna okvara strateškega področja za posledico težko prizadetost. Tudi pri bolnikih z navidez podobnimi okvarami prihaja do precejšnjih razlik v končnem izidu in časovnem poteku okrevanja. Vsaj deloma lahko navedene razlike obrazložimo z vidika možganskih omrežij. Kognitivne in vedenjske posledice žariščne okvare možganovine (kapi, kirurške ali travmatične okvare tkiva) so težje, kadar so prizadeta kazala omrežij, na primer v skorji čelnega ali senčnega režnja (73).

Po drugi strani je napovedovanje izida nevhvaležno tudi pri simptomih, ki so lahko odraz s starostjo povezanih sprememb spoznavnih sposobnosti ali pa zgodnje faze počasi napredujoče neurodegenerativne bolezni. Omrežne mere so tako dodana vrednost tudi pri predklinični stopnji demence, pri kateri so morfološke spremembe možganovine subtilne, vendar difuzno razporejene, in pogosto niso zaznavne s klasično kvalitativno nevroradiološko oceno. S pomočjo pristopov strojnega učenja, ki omogočajo zaznavo in razlikovanje diskretnih sprememb konektivnosti, je mogoče razlikovati med dvema skupinama bolnikov z blago kognitivno motnjo: tistimi, ki bodo napredovali v Alzheimerjevo demenco, in tistimi, pri katerih bo kognitivno stanje stabilno (74).

Napovedovanje poteka bolezni je zahteven izziv tudi pri znani diagnozi napredujoče neurodegenerativne bolezni. Pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo se za napovedovanje preživetja nevrolog zateka predvsem h kliničnim podatkom, kot so čas od pričetka javljanja simptomov do postavitve diagnoze ali pa del telesa, ki je prizadet najprej. Novejša raziskava je pokazala, da je lahko napoved trajanja preživetja natančnejša, če se poleg kliničnih podatkov pri posameznem bolniku upoštevajo tudi morfološke spremembe možganovine in mere strukturne konektivnosti (75).

10.3 Spremljanje napredovanja bolezni

Idealni kazalnik stopnje napredovanja bolezni odraža osnovni patofiziološki proces, ki simptome povzroča in na katerega skušamo vplivati z zdravljenjem, po drugi strani pa je povezan tudi z izraženostjo simptomov. Za bolezen drobnih žil oz. vaskularno demenco se kot kazalnik izraženosti bolezni največ-

krat uporabljajo klasične mere MRI, kot so celokupni volumen spremenjene bele možganovine ali število lakun.

Izkazalo se je, da so kognitivne sposobnosti bolj povezane z globalno učinkovitostjo strukturnih omrežij bele možganovine kot z ostalimi merami MRI. S statistično analizo mediacije pa so raziskovalci pokazali, da volumen in število sprememb bele možganovine na kognicijo učinkujejo posredno preko sprememb topologije omrežij (68). Omrežne mere so tako idealni označevalci izraženosti bolezenskega procesa pri bolnikih z boleznijo drobnih žil. Do podobnih zaključkov so prišli tudi raziskovalci drugih področij, med drugim Alzheimerjeve bolezni (76).

Tudi funkcijska omrežja so v določenih primerih dober napovedni dejavnik sposobnosti zdravih preiskovancev in izraženosti kliničnih simptomov. Vzorci možganske aktivnosti v mirovanju na primer napovedujejo učinkovitost vzdrževanja pozornosti pri zdravih odraslih. Uporaba iste metode je pri otrocih in mladostnikih s hiperkinetično motnjo dober napovedni dejavnik izraženosti kliničnih simptomov (77).

Omrežne mere so obetavni kazalniki napredovanja bolezni in bodo lahko v prihodnosti prispevale k individualizaciji kliničnega odločanja oz. k t.i. personalizaciji medicine. Kljub temu pa zaenkrat predstavljajo predvsem raziskovalna orodja in pred širšo klinično rabo potrebujejo ustrezno validacijo. V prihodnosti bi lahko tudi z omrežnimi merami spremljali učinkovitost vzročnega zdravljenja katere od zaenkrat nezdravljivih bolezni.

10.4 Izbira metode zdravljenja

Za diagnozo depresije se lahko skrivajo različni skupki simptomov, raznolike pa so tudi spremembe v delo-

vanju neurotransmiterskih sistemov, možganskih omrežij in odzivi bolnikov na zdravljenje. Nedavna študija ilustrira klinično vrednost proučevanja možganskih omrežij pri bolnikih z depresijo (78). Avtorji so na podlagi vzorcev funkcijske konektivnosti s pomočjo pristopov strojnega učenja razmeroma uspešno ločili bolnike od zdravih pozameznikov. Razvrstitev v prepoznane štiri podskupine bolnikov je nadalje pomembno napovedovala uspešnost zdravljenja s pomočjo transkraniialne magnetne stimulacije. Podobno lahko uporaba mer funkcijske konektivnosti izboljša napoved odziva na zdravljenje z antidepresivi (79). Tovrstne raziskave so sicer zaenkrat redke, vendar so bistvenega pomena, saj kažejo na možnost načrtovanja optimalnega zdravljenja glede na individualne biološke značilnosti posameznega bolnika.

11 Zaključek

Orodja teorije grafov so v zadnjih letih predrugačila naše razumevanje delovanja centralnega živčevja. V kombinaciji s sodobnimi raziskovalnimi metodami, predvsem MRI, omogočajo kvantificiranje strukture in funkcije možganov.

Nevroznanost omrežij je prinesla svež pogled na patogenezo možganskih bolezni. Mere topologije omrežij si počasi že utirajo pot v nekatere vidike klinične prakse. Zaenkrat se zdi najobetavnejša možnost rabe omrežnih mer za napovedovanje individualnega poteka bolezni, longitudinalno spremljanje sprememb strukture in funkcije možganov ter za oceno učinkov zdravljenja. Potrebno pa je poudariti, da je nevroznanost omrežij zgolj eden od pristopov k proučevanju delovanja živčevja pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih. K boljšemu razumevanju delovanja zdravih in bolnih možganov, enemu največjih izzivov zna-

nosti in sodobne družbe, bo v prihodnosti morda prispevalo kombiniranje različnih pogledov in metod.

12 Zahvala

Projekt J7-6829 in J7-8275 ter program P3-0338 financira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz državnega proračuna.

Literatura

- Colizza V, Barrat A, Barthelemy M, Valleron AJ, Vespignani A. Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions. *PLoS Med.* 2007 Jan;4(1):e13.
- Zachary WW. An information flow model for conflict and fission in small groups. *J Anthropol Res.* 1977;33(4):452–73.
- Žerđin AH, Mrvar A. Spremembe v notranjem krogu omrežja slovenske ekonomske elite v letih 2004–2006. *Družbosl Razpr.* 2007;55:7–25.
- Knuth DE. *The Stanford GraphBase: a platform for combinatorial computing.* New York, USA: ACM Press; 1994.
- Berlot R. Integriteta bele možganovine pri zdravem staranju in blagi kognitivni motnji: povezava s porazdeljenimi možganskimi omrežji [PhD Thesis]. Ljubljana: R. Berlot; 2016.
- Leskovec J, Kleinberg J, Faloutsos C. Graphs over time: densification laws, shrinking diameters and possible explanations. *Proceedings of the 11th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining.* 2005;177–87.
- Stožer A, Dolenšek J, Rupnik MS. Glucose-stimulated calcium dynamics in islets of Langerhans in acute mouse pancreas tissue slices. *PLoS One.* 2013;8(1):e54638.
- Batagelj M, Mrvar A. Pajek – program for large network analysis. *Connections.* 1998;21:47–57.
- Euler L. *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis.* *Comment Acad Sci U Petrop.* 173;8:128–40.
- Hopkins B, Wilson RJ. The truth about Königsberg. *Coll Math J.* 2004;35(3):198–207.
- Sporns O. *Networks of the brain.* Cambridge, USA: MIT Press; 2011.
- Travers J, Milgram S. An experimental study of the small world problem. *Sociometry.* 1969;32(4):425–43.
- Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature.* 1998 Jun;393(6684):440–2.
- Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010 Sep;52(3):1059–69.
- Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett.* 2001 Nov;87(19):198701.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Mar;10(3):186–98.
- White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1986 Nov;314(1165):1–340.
- Scannell JW, Young MP. The connective organization of neural systems in the cat cerebral cortex. *Curr Biol.* 1993 Apr;3(4):191–200.
- Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GA, Young MP, Kötter R. Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Aug;356(1412):1159–86.
- Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1991 Jan-Feb;1(1):1–47.
- Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature.* 2016 Aug;536(7615):171–8.
- Berlot R. Difuzijsko magnetnoresonančno slikanje: orodje za oceno mikro- in makrostrukture možganov. *eSinapsa* 2015;10. [cited 2018 Mar 31]. Available from: https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2015-10/168/difuzijsko_magnetnoresonančno_slikanje
- Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol.* 2004;66(1):735–69.
- Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLOS Comput Biol.* 2005 Sep;1(4):e42.
- Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens TE, Bucholz R, et al.; WU-Minn HCP Consortium. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *Neuroimage.* 2012 Oct;62(4):2222–31.
- Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Apr;13(5):336–49.
- Iturria-Molina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, Alemán-Gómez Y, Melie-García L. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage.* 2008 Apr;40(3):1064–76.
- Sporns O. Making sense of brain network data. *Nat Methods.* 2013 Jun;10(6):491–3.
- van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci.* 2013 Sep;33(36):14489–500.

30. Colizza V, Flammini A, Serrano MA, Vespignani A. Detecting rich-club ordering in complex networks. *Nat Phys*. 2006;2(2):110–5.
31. Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, Hagmann P. Structural connectomics in brain diseases. *Neuroimage*. 2013 Oct;80:515–26.
32. Liang X, Zou Q, He Y, Yang Y. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jan;110(5):1929–34.
33. Tomasi D, Wang GJ, Volkow ND. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Aug;110(33):13642–7.
34. van den Heuvel MP, Kahn RS, Goñi J, Sporns O. High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jul;109(28):11372–7.
35. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009 Apr;62(1):42–52.
36. Crossley NA, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox PT, McGuire P, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*. 2014 Aug;137(Pt 8):2382–95.
37. Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovš G, Anticevic A, Braver TS. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci*. 2013 Sep;16(9):1348–55.
38. Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *Neuroscientist*. 2014 Dec;20(6):652–64.
39. de Haan W, van der Flier WM, Koene T, Smits LL, Scheltens P, Stam CJ. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2012 Feb;59(4):3085–93.
40. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Oct;15(10):683–95.
41. Repovš G, Csernansky JG, Barch DM. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biol Psychiatry*. 2011 May;69(10):967–73.
42. Repovš G, Barch DM. Working memory related brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Front Hum Neurosci*. 2012 May;6:137.
43. Sheffield JM, Repovš G, Harms MP, Carter CS, Gold JM, MacDonald AW 3rd, et al. Evidence for accelerated decline of functional brain network efficiency in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):753–61.
44. Anticevic A, Cole MW, Repovš G, Savic A, Driesen NR, Yang G, et al. Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2013 Dec;4:169.
45. Anticevic A, Gancsos M, Murray JD, Repovš G, Driesen NR, Ennis DJ, et al. NMDA receptor function in large-scale anticorrelated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Oct;109(41):16720–5.
46. Anticevic A, Corlett PR, Cole MW, Savic A, Gancsos M, Tang Y, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist effects on prefrontal cortical connectivity better model early than chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015 Mar;77(6):569–80.
47. Anticevic A, Hu X, Xiao Y, Hu J, Li F, Bi F, et al. Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated prefrontal connectivity associated with longitudinal change. *J Neurosci*. 2015 Jan;35(1):267–86.
48. Cole MW, Anticevic A, Repovš G, Barch D. Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul;70(1):43–50.
49. Anticevic A, Haut K, Murray JD, Repovš G, Yang GJ, Diehl C, et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry*. 2015 Sep;72(9):882–91.
50. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain*. 1965 Jun;88(2):237–94.
51. Warrington EK. A disconnection analysis of amnesia. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;444 1 Memory Dysfun:72–7.
52. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.
53. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002 Jun;58(12):1791–800.
54. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957 Feb;20(1):11–21.
55. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct;55(10):967–72.
56. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*. 2006 Oct;10(10):455–63.
57. Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*. 2007 Aug;37(1):343–60.
58. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar;101(13):4637–42.
59. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124(1):1–38.
60. Palmqvist S, Schöll M, Strandberg O, Mattsson N, Stomrud E, Zetterberg H, et al. Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nat Commun*. 2017 Oct;8(1):1214.

61. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):529–39.
62. Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, et al. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*. 2011 Mar;258(3):853–63.
63. Berlot R, Metzler-Baddeley C, Jones DK, O'Sullivan MJ. CSF contamination contributes to apparent microstructural alterations in mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2014 May;92:27–35.
64. Lo CY, Wang PN, Chou KH, Wang J, He Y, Lin CP. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2010 Dec;30(50):16876–85.
65. Berlot R, Metzler-Baddeley C, Ikram MA, Jones DK, O'Sullivan MJ. Global efficiency of structural networks mediates cognitive control in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec;8:292.
66. Berlot R, O'Sullivan MJ. What can the topology of white matter structural networks tell us about mild cognitive impairment? *Future Neurol*. 2017;12(1):35–50.
67. Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, Heringa SM, Koek HL, Biessels GJ; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology*. 2013 Apr;80(15):1370–7.
68. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, Markus HS, Barrick TR. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014 Jul;83(4):304–11.
69. Pandit AS, Expert P, Lambiotte R, Bonnelle V, Leech R, Turkheimer FE, et al. Traumatic brain injury impairs small-world topology. *Neurology*. 2013;80(20):1826–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f38>.
70. Tinaz S, Lauro PM, Ghosh P, Lungu C, Horovitz SG. Changes in functional organization and white matter integrity in the connectome in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2016 Dec;13:395–404.
71. Zheng ZS, Reggente N, Lutkenhoff E, Owen AM, Monti MM. Disentangling disorders of consciousness: insights from diffusion tensor imaging and machine learning. *Hum Brain Mapp*. 2017 Jan;38(1):431–43.
72. Chennu S, Annen J, Wannez S, Thibaut A, Chatelle C, Cassol H, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017 Aug;140(8):2120–32.
73. Warren DE, Power JD, Bruss J, Denburg NL, Waldron EJ, Sun H, et al. Network measures predict neuropsychological outcome after brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Sep;111(39):14247–52.
74. Pereira JB, Mijalkov M, Kak aei E, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. Disrupted network topology in patients with stable and progressive mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2016 Aug;26(8):3476–93.
75. van der Burgh HK, Schmidt R, Westeneng HJ, de Reus MA, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Deep learning predictions of survival based on MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2016 Oct;13:361–9.
76. Gomez-Ramirez J, Wu J. Network-based biomarkers in Alzheimer's disease: review and future directions. *Front Aging Neurosci*. 2014 Feb;6:12.
77. Rosenberg MD, Finn ES, Scheinost D, Papademetris X, Shen X, Constable RT, et al. A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity. *Nat Neurosci*. 2016 Jan;19(1):165–71.
78. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017 Jan;23(1):28–38.
79. Crane NA, Jenkins LM, Bhaumik R, Dion C, Gowins JR, Mickey BJ, et al. Multidimensional prediction of treatment response to antidepressants with cognitive control and functional MRI. *Brain*. 2017 Feb;140(2):472–86.