

Alja Kavčič<sup>1</sup>, Katarina Šurlan Popović<sup>2</sup>, Aneta Soltirovska Šalomon<sup>3</sup>

# **Analiza strukturnih možganskih omrežij in uporabnost pri kliničnem delu**

## *Structural Brain Network Analysis and Clinical Use*

### **IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: konektomika, strukturni konektomi, nevrologija, možgani, magnetnoresonančno slikanje

V zadnjih desetletjih je razvoj nevrodiagnostičnih slikovnih metod omogočil pridobivanje velike količine podatkov o strukturnih in funkcijskih povezavah v možganih. S pomočjo te množice podatkov nove znanstvene vede proučujejo zapletena omrežja nevronov (t. i. konektome). Konektomika se ukvarja z analizo strukturnih in funkcijskih povezav v možganih, raziskuje vpliv strukture na funkcijo in spremembe obeh pri nevroloških boleznih osrednjega živčevja. Gre za multidisciplinarno vedo, ki povezuje področja anatomije, nevrofiziologije, radiologije in računalništva. Namen našega prispevka je seznaniti bralce z načini grajenja in analize strukturnih konektomov ter njihovo uporabo pri kliničnem delu.

### **ABSTRACT**

KEY WORDS: connectomics, structural connectome, neurology, brain, magnetic resonance imaging

In the last decades, the advancement of neuroradiologic techniques has enabled us to obtain large amounts of data about anatomical and functional connections in the brain. With this new information, a new scientific field has developed with the purpose of studying complex neural systems. Connectomics is a multidisciplinary field integrating the knowledge of anatomy, neurophysiology, radiology and computer science to analyse structural and functional connections of the brain, the relationships between them, and their alterations in different neurologic diseases. The purpose of this article is to inform readers about the techniques of structural connectome construction and analysis, and their potential use in clinical practice.

<sup>1</sup> Alja Kavčič, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med., Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Aneta Soltirovska Šalomon, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; aneta.soltirovska@kclj.si

## UVOD

V zadnjih desetletjih se v nevroznanosti pospešeno razvijajo metode, ki se ukvarjajo s proučevanjem omrežij nevronov (1). Proučujeta se dve različni vrsti nevronske povezave – strukturne in funkcijske (2, 3). Prikaz celotnega sistema nevronske povezave v možganih imenujemo konektom. Strukturni konektomi prikazujejo anatomske povezave med področji možganov, funkcijski konektomi pa predstavljajo povezave med možganskimi področji glede na njihovo aktivnost.

Izdelava konektomov večinoma temelji na slikanju možganov z MRI. Za izdelavo funkcijskih konektomov je osnova funkcijska MRI (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), za izdelavo strukturnih konektomov pa so potrebna visokoločljiva MRI-zaporedja, pri katerih sprememba signala temelji na difuziji molekul vode. Difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) omogoča prikaz aksonskih snopov v beli možganovini. Najpogosteje uporabljeni zaporedji za izdelavo konektomov sta difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) in difuzijsko spektralno slikanje (angl. *diffusion spectrum imaging*, DSI).

DWI temelji na meritvah difuzijske anizotropije (DA) vodnih molekul v tkivu. DA nastane zaradi prisotnosti celičnih struktur, ki omejujejo oz. usmerjajo difuzijo molekul vode v določenih smereh. V možganih so te celične strukture mielinske ovojnice aksonov. Molekule vode se vzdolž aksonov gibljejo z manj omejitvami (lažje difundirajo) kot v prečni smeri, zaradi česar je njihov premik v povprečju večji. Meritve DA tako omogočajo prikaz anatomije aksonskih snopov.

Na podlagi DWI se nato ustvari konektom, tj. graf povezav med posameznimi področji možganov (4). Konektom sestavljajo vozlišča (angl. *nodes*), ki predstavljajo posamezna možganska področja, in povezave (angl. *edges*), ki predstavljajo možganske snope. V konektomih se lahko nato prouču-

jejo značilnosti možganskega omrežja in povezave strukture s funkcijo ter spremembe obeh vrst povezav pri različnih bolezenskih stanjih (Alzheimerjeva demenca, shizofrenija, avtizem, epilepsija, difuzne aksonske poškodbe, krvavitve, možganska kap, itd.) (5).

## STRUKTURNI KONEKTOM Obdelava slik in izdelava strukturnega konektoma

Za oblikovanje strukturnega konektoma je osnova MRI možganov, in sicer poleg standardne T1- ali T2-poudarjene sekvence uporabimo DWI. Analiza DWI signala omogoča oceno poteka snopov bele možganovine. DWI temelji na zbiranju signalov, ki nastanejo na podlagi gibanja vodnih molekul v različnih smereh v tkivu (6, 7). Podatki, pridobljeni z DWI, se nato uporabijo za prikaz porazdelitve oz. usmerjenosti snopov bele možganovine (8, 9).

Osnovni podatek o difuziji v tkivu dobimo s T2-poudarjeno sekvenco brez difuzijske atenuacije, kar imenujemo  $b = 0$  slika, tovrstne slike so ustvarjene brez vnosa difuzijskih gradientov. Ostale slike so pridobljene s pomočjo različnih gradientov magnetnega sevanja, kar imenujemo DWI. Med slikanjem se vnesejo gradienti magnetnega sevanja v različnih smereh. Če se protoni lahko prosto premikajo, pride na sliki do izrazitejših izgub signala. V primeru omejitve difuzije (v območju celičnih struktur, edema, vnetja) pa pride do manj izrazite izgube signala (10). Glavni parametri, ki jih nastavimo pri DWI, so difuzijski čas, moč gradienta in smer gradienta. Difuzijski čas je časovni interval med dvema gradientoma. Signal je močnejši pri daljših difuzijskih časih in večjih jakostih gradienta. Učinek obeh parametrov je poimenovan  $b$ -vrednost (angl. *b-value*).

Pri običajnih DWI je  $b$ -vrednost stalna in se spreminjajo le smeri gradienta tako, da pridobimo zaporedja 3D-slik (angl. *Single Shell Q-ball Acquisition*). Poznamo tudi shemo, pri kateri lahko uporabljamo razli-

čne b-vrednosti za različne smeri gradientov (angl. *Multi Shell Q-ball Acquisition*). To shemo uporablja DSI, ki nam omogoča bolj natančen prikaz aksonskih snopov (11, 12). Pomanjkljivost DTI je namreč, da vsak voksel (tj. volumska enota strukture) omogoča oceno usmerjenosti le enega aksonskega snopa. V resnici pa voksel vsebuje več aksonskih snopov, ki so različno usmerjeni, se križajo in posledično dajejo zapleten difuzijski signal zaradi različnih smeri difuzije. Tako je zlasti v preiskovanju predelov možganov, kjer se nahajajo velika križanja aksonskih snopov (npr. lat. *centrum semiovale*), bolj občutljiva metoda DSI.

Traktografija prikaže potek snopov bele možganovine. Ko je traktografija zaključena, je treba opredeliti posamezna področja možganov (angl. *region of interest, ROI*), ki običajno zajemajo področja možganske skorje in področja pod skorjo (lahko tudi le prva). Področja možganov so opredeljena s pomočjo že obstoječih atlasov, ki za delitev skorje uporabljajo standardne koordinate oz. anatomske meje na površju možganov (13).

## Analiza strukturnega konektoma

Proučevanje konektomov poteka s pomočjo teorije grafov (angl. *graph theory*). Teorija grafov je v osnovi matematična teorija, ki prikazuje topološka razmerja gradnikov v omrežju in se kot taka uporablja za analizo različnih omrežij (5, 14). Pred analizo strukture in funkcije možganov s pomočjo mer teorije grafov je treba empirične podatke prikazati v obliki omrežja. Osnovni korak v tem postopku je določitev vozlišč in povezav.

Vozlišče je gradnik grafa/omrežja, ki lahko predstavlja nevron, nevronska populacija, možgansko področje, voksel ali elektrodo. Strategije razdelitve možganov v posamezna področja se v zadnjih letih hitro razvijajo v sklopu projekta Človeški konektom (angl. *Human Connectome Project, HCP*).

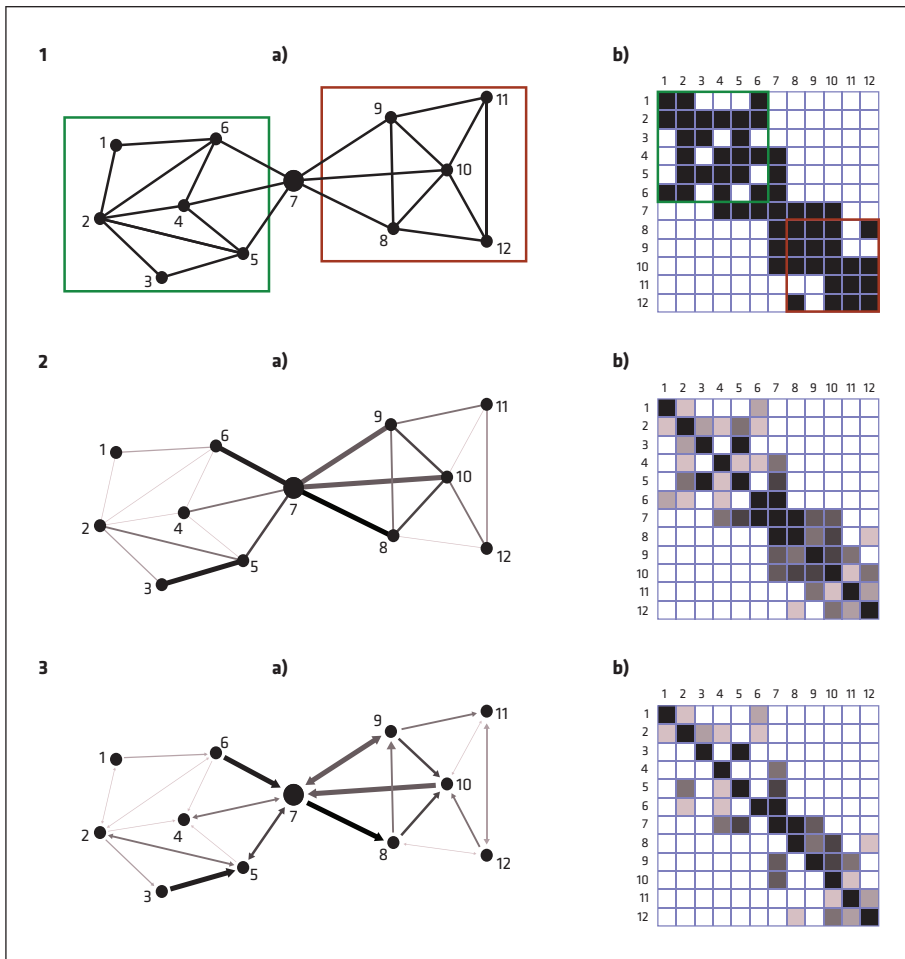
Vozlišča so med seboj povezana prek povezav, ki so lahko usmerjene, neusmerjene, binarne ali obtežene. Povezave so binarne,

kadar za vsako povezavo določimo zgolj, ali je povezava prisotna (vrednost 1) ali odsotna (vrednost 0). Povezave so obtežene (angl. *weighted*), kadar so glede na jakost ovrednotene z določenim koeficientom obtežitve (med 0 in 1). Obtežitev lahko pomeni število vlaken, stopnjo mielinizacije vlaken itd. (4). Neusmerjene (angl. *undirected*) povezave odražajo simetrična razmerja med posameznimi vozlišči – obojesmerni potek povezave. Usmerjene (angl. *directed*) povezave pa odražajo asimetrična razmerja – enosmerni vpliv enega vozlišča na drugega. Matrika sosednosti, sestavljena iz vrstic in stolpcev, ki jih predstavljajo vozlišča, je osnovni prikaz omrežja, v katerem posamezne celice opredeljujejo povezave med posameznimi vozlišči. Prikaz različnih modelov omrežja in priležne matrike povezav glede na različen tip povezav ponazarja slika 1.

Značilnosti omrežja se proučujejo s pomočjo različnih mer teorije grafov (5):

- Strukturni elementi oz. značilnosti strukture omrežja:
  - Kazalo (angl. *hub*) je vozlišče, ki ima velik vpliv oz. pomembno vlogo v povezljivosti celotnega omrežja, saj predstavlja središče globalne povezanosti. Taka vozlišča imajo visoko središčnost in visoko stopnjo vozlišča.
  - Motivi (angl. *motifs*) so mere lokalne povezljivosti. Predstavljajo vzorce povezav med vozlišči. Pogostost pojavljanja določenega vzorca povezav v omrežju je povezana z njegovo pomembnostjo in pomeni, da ima vozlišče, okoli katerega se pojavljajo motivi, neko določeno funkcijo (slika 2).
  - Moduli (angl. *modules*) so skupine vozlišč, ki so med sabo povezane tesneje kot z ostalimi skupinami vozlišč. Stopnja modularnosti (angl. *modularity*) pa nam pove, kakšno težnjo ima omrežje/graf, da je sestavljen iz posameznih skupin vozlišč, ki so med seboj povezana gosteje kot z ostalimi skupinami vozlišč (slika 2).

- Bogati skupki (angl. *rich club*) so skupki vozlišč, ki imajo veliko število povezav. Če ima omrežje urejenost bogatih skupkov (angl. *rich club organisation*), pomeni, da ima omrežje/graf težnjo, da so vozlišča z visoko stopnjo bolj tesno povezana s sebi enakovrednimi vozlišči kot pa z vozlišči z nizko stopnjo.
- Omrežne mere:
  - Stopnja vozlišča (angl. *degree*) označuje število povezav, ki jih ima posamezno vozlišče. Zajema vhodne in izhodne povezave (slika 2).
  - Jakost vozlišča (angl. *strength*) podaja vsoto obtežitve vseh vhodnih in izhodnih povezav posameznega vozlišča.



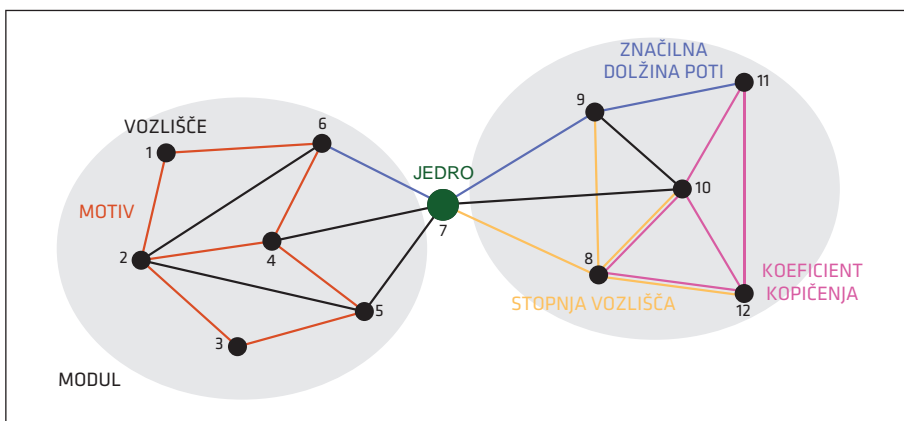
**Slika 1.** Modeli omrežja in matrike sosednosti. 1a) Binarni in neusmerjeni model omrežja (povezave med vozlišči lahko obstajajo ali pa ne in so obojesmerne). 1b) Matrika sosednosti z binarnimi, neusmerjenimi povezavami. Obarvane celice predstavljajo prisotnost povezave. Z rdečo in zeleno obrobo sta označena posamezna modula v modelu omrežja (1a) in na matriki sosednosti v konektomu (1b). 2a) Obteženi in neusmerjeni model omrežja (povezave imajo določen koeficient obtežitve, glede na število aksonov ali stopnjo mielinizacije, in so obojesmerne). 2b) Matrika sosednosti z obteženimi, neusmerjenimi povezavami. Obarvane celice glede na jakost predstavljajo moč povezave med posameznima vozlova. 3a) Obteženi in usmerjeni model omrežja (enosmerne povezave med vozlišči). 3b) Matrika sosednosti z obteženimi, usmerjenimi povezavami.

- Značilna dolžina poti (angl. *characteristic path length*) predstavlja povprečje dolžin povezav med vsemi pari vozlišč v omrežju. Je najpogosteje uporabljena mera za opredelitev funkcijske povezanosti (slika 2).
- Nakopičenost (angl. *clustering coefficient*) pomeni delež dejanskih povezav posameznega vozlišča glede na vse mogoče povezave s sosednjimi vozlišči. Nakopičenost povzema kolikšen del sosednjih vozlišč posameznega vozlišča je povezanih med sabo (slika 2). Mero se lahko povpreči čez celotno omrežje. Prisotnost skupkov (angl. *clusters*) v strukturnih konektomih govori v prid funkcijske segregacije posameznih možganskih področij (15).
- Globalna učinkovitost (angl. *global efficiency*) je povprečna vrednost obratnih vrednosti najkrajših razdalj med vozlišči po celotnem grafu. Če sta dve vozlišči nepovezani, je razdalja med njima neskončna, globalna učinkovitost pa je 0. V binarnih grafih je pri popolnoma

nepovezanih vozliščih globalna učinkovitost 0, pri popolnoma povezanih (z vsemi obstoječimi povezavami) pa 1 (16).

- Središčnost (angl. *centrality*) v splošnem izraža pomembnost posameznega vozlišča oz. pomembnost posamezne povezave. Obstaja več mer, s katerimi izražamo središčnost. Medsebojna središčnost (angl. *betweenness centrality*) nam pove, koliko najkrajših možnih povezav med različnimi vozlišči poteka skozi dotično vozlišče.
- Asortativnost (angl. *assortativity*) izraža nagnjenost vozlišč, da se povezujejo z vozlišči primerljivih stopenj, kot je njihova lastna. Sprememba asortativnosti v omrežju je lahko pokazatelj prekinitev povezav znotraj jeder (17).

Vozlišča v možganskem omrežju imajo določeno porazdelitev. Pomembnejša vozlišča visokih stopenj (kazala se nahajajo vzdolž parasagitalne osi možganov (zgornja čelna, prekunealna in zadajšnja cingulatna skorja)



**Slika 2.** Prikaz mer teorije grafov, ki se uporabljajo za analizo možganskih omrežij. Slika prikazuje 12 vozlišč in povezave med njimi. Vozlišča so urejena v dva modula, ki sta med seboj povezana s kazalom (vozlišče z visoko stopnjo in visoko središčnostjo). Stopnja posameznega vozlišča je opredeljena s številom vhodnih in/ali izhodnih povezav (na zgornji sliki je stopnja ponazorjena na vozlišču 8). Prikazana je tudi dolžina poti med posameznimi vozlišči (na zgornji sliki med vozliščema 6 in 11). Nakopičenost pri dotičnem vozlišču (na zgornji sliki vozlišče 12) lahko opredelimo tudi kot delež trikotnikov, v katerih je vozlišče udeleženo v primerjavi z vsemi možnimi trikotniki med sosednjimi vozlišči. Prikazani so tudi motivi, ki so ponavljajoči vzorci povezav v omrežjih in kažejo na določeno funkcijo možganskega področja, ki ga vozlišča ponazarjajo.

ter v zadajšnjem delu zgornje vijuge senčnega režnja (18, 19). Ta vozlišča imajo največjo medsebojno središčnost in predstavljajo središče celotnega omrežja (19). Vozlišča, ki imajo nižjo stopnjo in so posledično manj pomembna, ležijo bolj oddaljeno.

Pomembna koncepta v možganskem omrežju sta segregacija in integracija (20). Segregacija pomeni, da omrežje teži k nastanku več skupkov vozlišč, ki so med seboj bolj gosto povezana v primerjavi z ostalimi vozlišči. Integracija omrežja pa kaže na to, da je pri večini parov vozlišč pot od vozlišča do vozlišča enostavna in kratka. Taka omrežja so posledično dobro usklajena. Segregacija omrežja tako opisuje razdeljenost omrežja v več ozko specializiranih področij z različnimi funkcijami, integracija pa sposobnost hitrega pretoka informacij. Skupaj ti dve meri povzemata sposobnost integracije senzoričnih dražljajev, kognicije in izvršilnih funkcij. Od mer segregacije najboljše opisujeta nakopičenost in modularnost, integracijo pa značilna dolžina poti in globalna učinkovitost (17). Omrežja, ki ohranjajo določeno stopnjo segregacije, hkrati pa imajo visoko stopnjo integracije, imenujemo omrežja malih svetov (angl. *small world networks*) (21). Več raziskav, v katerih so s pomočjo konektomike proučevali človeške možgane, je pokazalo, da so na makroskopski ravni možgani urejeni na ta način (19, 22, 23). Človeški strukturni konektom je opredeljen tudi kot modularen in hierarhičen, v smislu, da pomembna vozlišča (kazala) služijo kot povezovalci več lokalnih skupnosti vozlišč (24–26).

## **UPORABNOST STRUKTURNEGA KONEKTOMA PRI KLINIČNEM DELU**

### **Proučevanje vpliva lezij na spremembo organizacije omrežja in povezava z izidom bolezni**

S pomočjo DWI in izdelave strukturnih konektomov se proučuje zlasti bolezenska stanja, ki so posledica različnih lezij. Najprej sta se v raziskavah kot orodje ugotavljanja

izida bolezni po različnih možganskih lezijah uporabljali frakcijska anizotropija (FA) in povprečna difuzivnost (angl. *mean diffusivity*, MD). Ti dve meri odražata značilnosti bele možganovine in sta najprimernejši za analizo bolezenskih stanj, kot so demielinizacija, edem in aksonska poškodba (27, 28). Kasneje se je s pomočjo konektomike začelo proučevanje možganskega omrežja in vpliv lezij na spremembe omrežja in povezavo teh sprememb s klinično sliko. Znižanje FA in zvišanje MD po poškodbah bele možganovine je bilo v raziskavah povezano s slabšo učinkovitostjo možganskega omrežja (29). Različne raziskave so pokazale, da se po difuzni aksonski poškodbi povečajo organizacija malih svetov, nakopičenost, modularnost in značilna dolžina poti, medtem ko globalna učinkovitost pade. Klinično se te spremembe odražajo s prizadetostjo višjih kognitivnih funkcij, kot so pozornost, spomin, izvršilne funkcije in hitrost obdelave informacij (30, 31, 32).

### **Proučevanje značilnosti omrežij pri različnih nevroloških boleznih**

Difuzna aksonska poškodba in prizadetost dolgih povezav se odražata predvsem s spremembami mer integracije – podaljša se značilna dolžina poti. V primeru hkratne prizadetosti kratkih in dolgih povezav (okvare možganske skorje) pa se poleg mer integracije spremenijo tudi mere segregacije (zviša se nakopičenost) (17). Okvara znotrajmodularnih povezav je bila že večkrat povezana s procesi staranja in kognitivnim upadom (33). Pri proučevanju konektomov bolnikov z Alzheimerjevo demenco so opazili podaljšanje značilne dolžine poti (izguba dolgih povezav) ter upad lokalne in globalne učinkovitosti (34). Pri shizofreniji so raziskave pokazale okvare povezljivosti, izgubo dolgih povezav in nižjo lokalno učinkovitost (35, 36). Bernhardt in sodelavci so v svoji raziskavi pokazali, da so pacien-

ti z epilepsijo senčnega režnja imeli daljšo značilno dolžino poti in višjo nakopičenost kot zdrave kontrole in da so se razlike med skupinama s časom trajanja bolezni povečevale. Dokazali so tudi, da so bile večje razlike povezane s slabšim izidom po operaciji. Poleg tega so pri bolnikih z epilepsijo opazali drugačno razporeditev kazal kot pri zdravih posameznikih (37).

### **Iskanje bioloških označevalcev za predvidevanje izida bolezni in izbor zdravljenja**

Namen proučevanja značilnosti možganskih omrežij s pomočjo mer teorije grafov je tudi najti boljše biološke označevalce nevrološkega izida po določeni bolezni centralnega živčevja. Kuceyeski in sodelavci so v svoji raziskavi ugotavljali, da lahko pri bolnikih po ishemični možganski kapi glede na spremembe v konektomu napovejo šestmesečni izid na področjih kognicije, motorične funkcije in dnevnih aktivnosti (38). Batalle in sodelavci pa so v svoji raziskavi primerjali strukturne konektome enoletnih otrok, pri katerih je bil znan znotrajmaternični zastoj rasti, s strukturnimi konektomi zdravih enoletnikov ter predstavili skupek mer, ki so v njihovi raziskavi z visoko napovedno vrednostjo napovedale slabši nevrološki izid otrok z znotrajmaterničnim zastojem rasti (39).

Konektomika bo imela vedno večjo klinično vlogo pri rehabilitaciji pacientov po možganski kapi. S proučevanjem spreminjanja možganskega omrežja bomo tako lahko v prihodnosti bolje prilagajali rehabilitacijske tehnike glede na posameznega pacienta za doseganje boljšega končnega izida (40). Prav tako se bo konektomika lahko uporabljala na področju psihiatrije z namenom določanja izida bolezni in izbora najučinkovitejše terapevtske tehnike (psihoterapija, farmakološko zdravljenje, globoka možganska stimulacija) (41, 42).

### **Proučevanje omrežja razvijajočih možganov**

Posebno mesto v konektomiki predstavljajo razvijajoči se možgani. Vedno več je raziskav, v katerih se ukvarjajo s proučevanjem strukturnih konektomov možganov v predporodnem in zgodnjem poporodnem obdobju (43). Tovrstne raziskave bodo morda v prihodnosti omogočile boljšo oceno nevrološkega izida pri otrocih z različnimi možganskimi okvarami pred, med in v prvih tednih po rojstvu (44, 45). Možgani novorojenčkov imajo primerljivo strukturo kot možgani v kasnejših življenjskih obdobjih, vendar povezave še niso dozorele – najpomembnejše k temu prispeva nezaključen postopek mielinizacije (46). Analiza strukturnih konektomov na podlagi DWI v zgodnjem poporodnem obdobju je tako zaradi nizke FA bele možganovine zahtevnejša oz. ima določene omejitve. V zadnjih letih so v okviru HCP razvili algoritem za obdelavo MR-slik novorojenčkov, ki upošteva posebnosti nezrelih možganov in s tem omogoča natančnejšo analizo (47).

Raziskave o proučevanju konektomov veliko obetajo, obenem pa imajo določene omejitve pri uporabi v klinične namene. Najpomembnejše je zavedanje, da gre trenutno za grobo analizo možganskega omrežja na makroskopski ravni. Pred samo analizo je zelo pomembna kakovost slikovne diagnostike ter obdelava MR-slik, s katero poskušamo v čim večji meri odstraniti vpliv nastalih artefaktov.

### **ZAKLJUČEK**

Grajenje in proučevanje človeškega konektoma je sedanost in prihodnost razvoja ter dognanj v nevroznanosti. Omogoča pridobivanje novih spoznanj o spremembah možganskih omrežij ob različnih nevroloških boleznih. Veliko obetata določitev novih bioloških označevalcev izida bolezni ter usmerjanje k najprimernejšem izboru zdravljenja pri različnih nevroloških obolenjih.

## LITERATURA

1. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2005; 1 (4): e42.
2. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (3): 186.
3. Kaiser M, Martin R, Andras P, et al. Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *Eur J Neurosci.* 2007; 25 (10): 3185–92.
4. Kaiser M. A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage.* 2011; 57 (3): 892–907.
5. Sporns DO. *Networks of the brain.* Cambridge, USA: The MIT Press; 2015. p. 6–22.
6. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66 (1): 259–67.
7. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MR: Theory, experimental design and data analysis – a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15 (7–8): 456–67.
8. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999; 45 (2): 265–9.
9. Basser PJ, Pajević S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MR data. *Magn Reson Med.* 2000; 44 (4): 625–32.
10. Shi Y, Toga AW. Connectome imaging for mapping human brain pathways. *Mol Psychiatry.* 2017; 22 (9): 1230–40.
11. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med.* 2004; 52 (6): 1358–72.
12. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WYI, et al. Mapping complex tissue architecture with DSI magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2005; 54 (6): 1377–86.
13. Sporns O. *Discovering the human connectome.* Cambridge, USA: The MIT Press; 2012. p. 14–19.
14. Berlot R, Repovš G. Structure and function of brain networks. *Zdr Vestn.* 2019; 88 (3–4): 168–83.
15. Rubinov M, Sporns O, van Leeuwen C, et al. Symbiotic relationship between brain structure and dynamics. *BMC Neurosci.* 2009; 10 (1): 55.
16. Sporns O, Kötter R. Motifs in brain networks. *PLoS Biol.* 2004; 2 (11): e369.
17. Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, et al. Structural connectomics in brain diseases. *Neuroimage.* 2013; 80: 515–26.
18. Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex.* 2009; 19 (3): 524–36.
19. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 2008; 6 (7): e159.
20. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91 (11): 5033–7.
21. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature.* 1998; 393 (6684): 440–2.
22. Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, et al. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MR. *PLoS One.* 2007; 2 (7): e597.
23. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, et al. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MR and graph theory. *Neuroimage.* 2008; 40 (3): 1064–76.
24. He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008; 28 (18): 4756–66.
25. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, et al. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci.* 2008; 28 (37): 9239–48.
26. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci.* 2011; 31 (44): 15775–86.
27. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – A technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15 (7–8): 435–55.
28. Mac Donald CL, Dikranian K, Bayly P, et al. Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *J Neurosci.* 2007; 27 (44): 11869–76.
29. Pandit AS, Expert P, Lambiotte R, et al. Traumatic brain injury impairs small-world topology. *Neurology.* 2013; 80 (20): 1826–33.
30. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain.* 2011; 134 (2): 449–63.



31. Yuan W, Wade SL, Babcock L. Structural connectivity abnormality in children with acute mild traumatic brain injury using graph theoretical analysis. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36 (2): 779–92.
32. Königs M, van Heurn LWE, Bakx R, et al. The structural connectome of children with traumatic brain injury. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (7): 3603–14.
33. Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, et al. Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage.* 2011; 56 (1): 235–45.
34. Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, et al. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology.* 2013; 80 (15): 1370–7.
35. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2014; 24 (1): 32–48.
36. Zhang Y, Lin L, Lin CP, et al. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 141 (2–3): 109–18.
37. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, et al. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex.* 2011; 21 (9): 2147–57.
38. Kuceyeski A, Navi BB, Kamel H, et al. Structural connectome disruption at baseline predicts 6-months post-stroke outcome. *Human brain mapping.* 2016 Jul; 37 (7): 2587–601.
39. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage.* 2012; 60 (2): 1352–66.
40. Silasi G, Murphy TH. Stroke and the connectome: How connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron.* 2014; 83 (6): 1354–68.
41. Cao R, Yang X, Luo J, et al. The effects of cognitive behavioral therapy on the whole brain structural connectome in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 104: 110037.
42. Johnson KA, Duffley G, Anderson DN, et al. Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Brain.* 2020; 143 (8): 2607–23.
43. Song L, Mishra V, Ouyang M, et al. Human fetal brain connectome: Structural network development from middle fetal stage to birth. *Front Neurosci.* 2017; 11: 561.
44. Scheinost D, Sinha R, Cross SN, et al. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatr Res.* 2017; 81 (1–2): 214–26.
45. Smyser CD, Wheelock MD, Limbrick DD, et al. Neonatal brain injury and aberrant connectivity. *Neuroimage.* 2019; 185: 609–23.
46. van den Heuvel MP, Kersbergen KJ, de Reus MA, et al. The neonatal connectome during preterm brain development. *Cereb Cortex.* 2015; 25 (9): 3000–13.
47. Bastiani M, Andersson JLR, Cordero-Grande L, et al. Automated processing pipeline for neonatal diffusion MRI in the developing Human connectome project. *Neuroimage.* 2019; 185: 750–63.