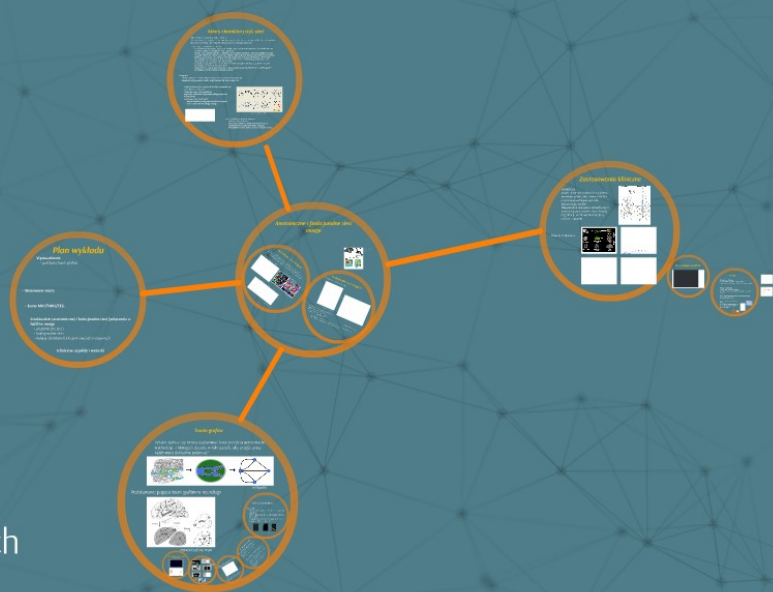


Poszukiwanie strukturalnych i funkcjonalnych połączeń w ludzkim mózgu



Ewa Piątkowska-Janko
Instytut Radioelektroniki i Technik Multimedialnych
Wydział Elektroniki i Technik Informatycznych
Politechnika Warszawska



Plan wykładu

Wprowadzenie

- podstawy teorii grafów

- **Stosowane miary**

- **Dane MRI/fMRI/EEG**

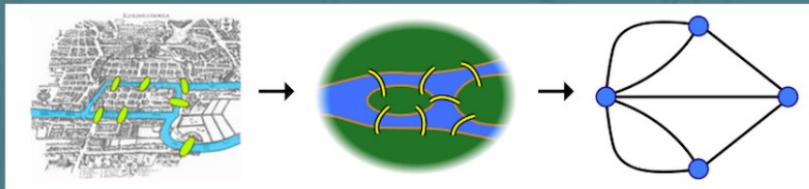
Strukturalne (anatomiczne) i funkcjonalne sieci/połączenia w ludzkim mózgu

- anatomiczne sieci
- funkcjonalne sieci
- Relacje struktura-funkcja w sieciach mózgowych

Kliniczne aspekty i wnioski

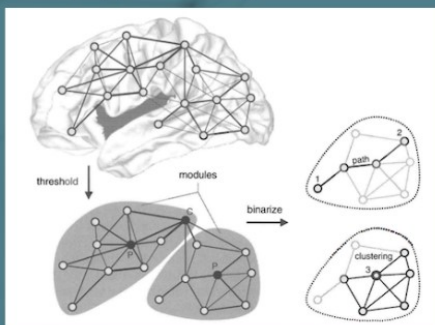
Teoria grafów

Pytanie Eulera: czy można zaplanować trasę przejścia przez miasto, wychodząc z któregoś obszaru, w taki sposób, aby przejść przez każdy most dokładnie jeden raz?



wikipedia

Podstawowe pojęcia teorii grafów w neurologii



Networks of the Brain

Jakie są sieci mózgowe?

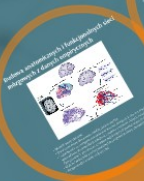
Różne skale

- Mikroskopowe: pojedyncze neurony i ich połączenia synaptyczne
- Mezoskopowe: połączenia w kolumnach neuronów i między nimi
- Makroskopowe: anatomicznie wyznaczone regiony mózgu i szlaki międzyregionalne



Charakterystyka sieci (mózgowej)
 - sieci są gęsto połączone
 - sieci są modułowe
 - sieci są hierarchiczne
 - sieci są dynamiczne
 - sieci są elastyczne
 - sieci są odporne na uszkodzenia

Przykłady współczesnych sieci rzeczywistych

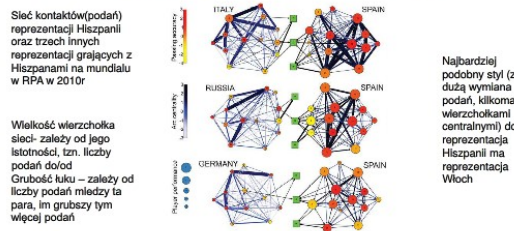


Przykłady współczesnych sieci rzeczywistych

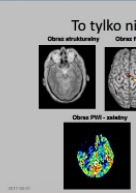
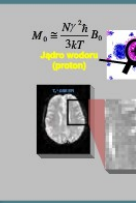
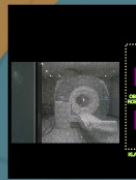


<https://www.theguardian.com/news/datablog/2014/feb/02/facebook-in-numbers-statistics>

Figure 5. Visualization of the three knockout-phase matches of the Spanish team.



Duch, J., Welman, J.S., Amari, L.M. (2010) Quantifying the Performance of Individual Players in a Team Activity. PLOS ONE 5(8): e102827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102827>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921975/> <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102827>



rzeczywistych

<https://www.theguardian.com/news/datablog/2014/feb/04/facebook-in-numbers-statistics>

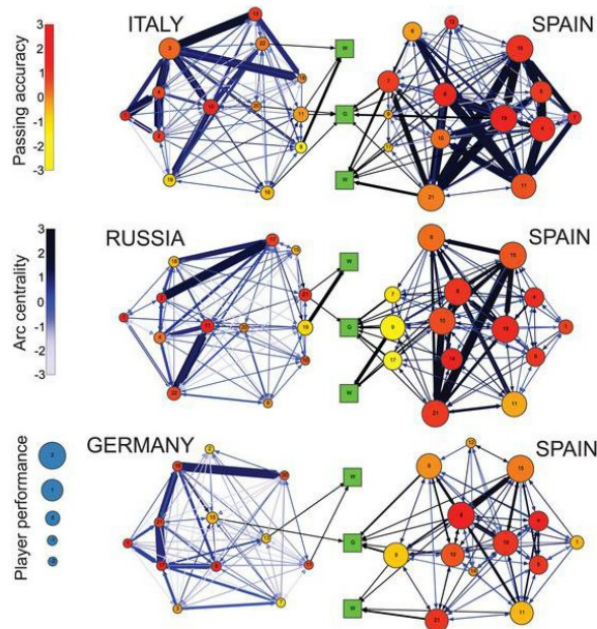


Figure 5. Visualization of the three knockout-phase matches of the Spanish team.

Figure 5. Visualization of the three knockout-phase matches of the Spanish team.

Sieć kontaktów(podań) reprezentacji Hiszpanii oraz trzech innych reprezentacji grających z Hiszpaniami na mundialu w RPA w 2010r

Wielkość wierzchołka sieci- zależy od jego istotności, tzn. liczby podań do/od
 Grubość łuku – zależy od liczby podań między tą para, im grubszy tym więcej podań



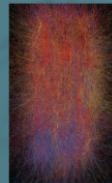
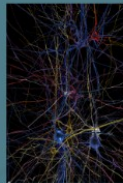
Najbardziej podobny styl (z dużą wymianą podań, kilkoma wierzchołkami centralnymi) do reprezentacja Hiszpanii ma reprezentacja Włoch

Duch J, Waitzman JS, Amaral LAN (2010) Quantifying the Performance of Individual Players in a Team Activity. PLOS ONE 5(6): e10937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010937>
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010937>

Jakie są sieci mózgowe?

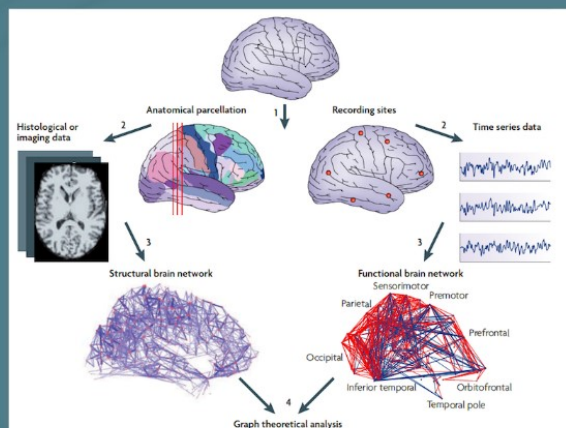
Różne skale

- Mikroskopowe: pojedyncze neurony i ich połączenia synaptyczne
- Mezoskopowe: połączenia w kolumnach neuronów i między nimi
- Makroskopowe: anatomicznie wyznaczone regiony mózgu i szlaki międzyregionalne



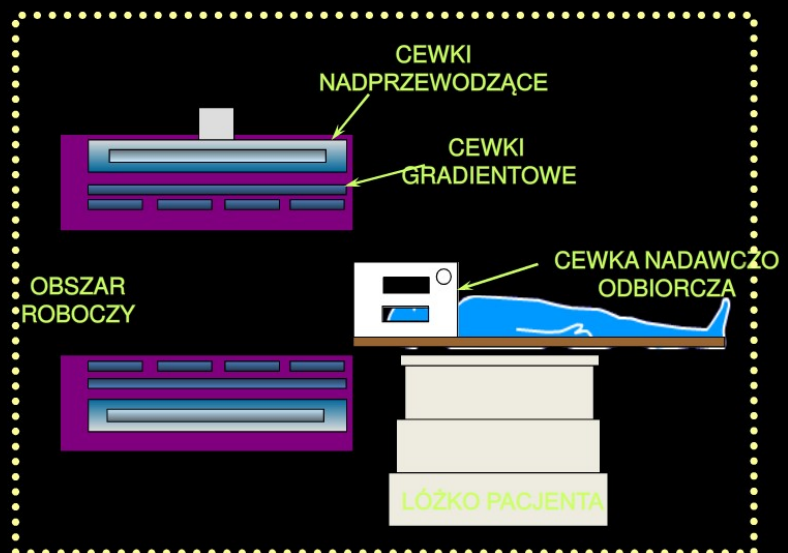
źródło: HBP

Budowa anatomicznych i funkcjonalnych sieci mózgowych z danych empirycznych



- Określić węzły sieciowe
- Oszacować miarę skojarzenia między parami węzłów
- Oszacowania są następnie zestawiane w macierz asocjacji, która jest często sprowadzana do niewielkich zależności poprzez usunięcie słabych związków ("progowanie"), aby zbadać strukturę najsilniejszych powiązań parzystych
- Obliczyć wskaźniki z pełnej ważonej lub progowej macierzy stowarzyszeniowej
- Przeprowadzić analizę statystyczną

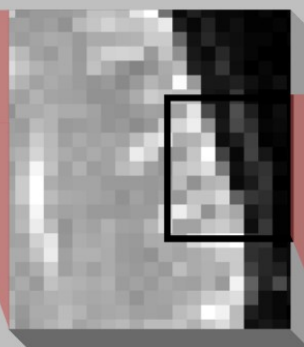
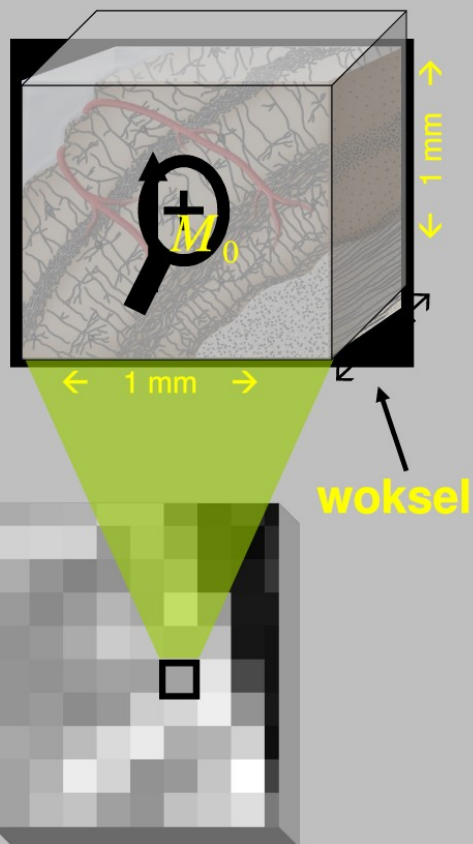
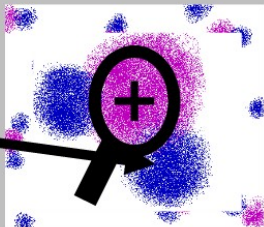
Połączenia
z sekcji hi
anatomii
z zapisó
nerwow
z fun



KŁATKA IZOLUJĄCA SKANER OD WPŁYWU ZEWNĘTRZNYCH PÓL ELEKTROMAGNETYCZNYCH TZW. "KŁATKA FARADAY'A"

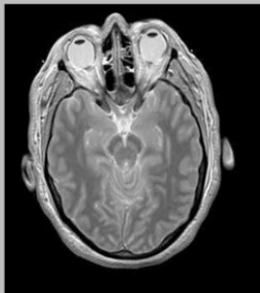
$$M_0 \cong \frac{N\gamma^2\hbar}{3kT} B_0$$

Jądro wodoru
(proton)

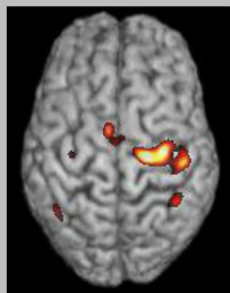


To tylko niektóre możliwości

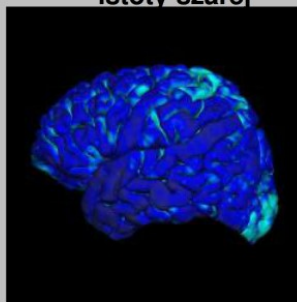
Obraz strukturalny



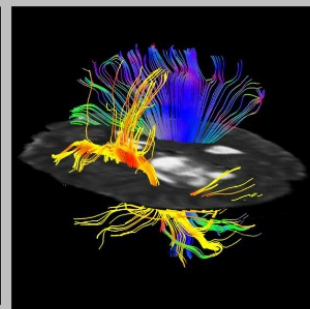
Obraz fMRI



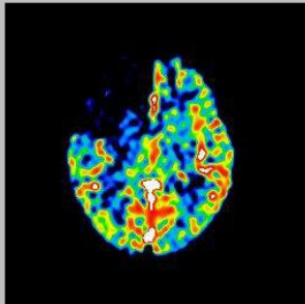
Mapowanie grubości istoty szarej



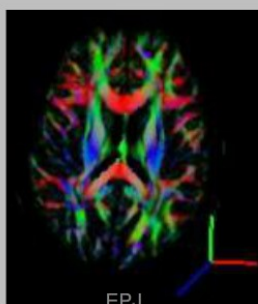
Fiber Tracking



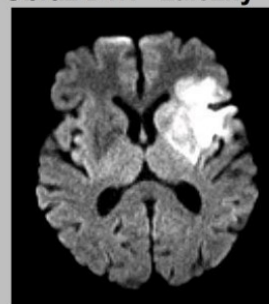
Obraz PWI - zależny



Obraz DTI



Obraz DWI - zależny



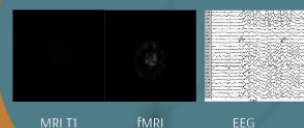
Dane z badań MRI/ fMRI/ EEG

badania MRI: 208 warstw, rozmiar
woksela 1x1x1 mm, macierz 256x256-
ponad 13 mln wokseli

badania fMRI: 46 warstw, rozmiar
woksela 3x3x3 mm, macierz 92x92, ok
400 tys wokseli , 120 punkty czasowe co
2-3 s

badanie EEG: 64 elektrody, rozdzielczość
czasowa ok 160 ms

Przykład

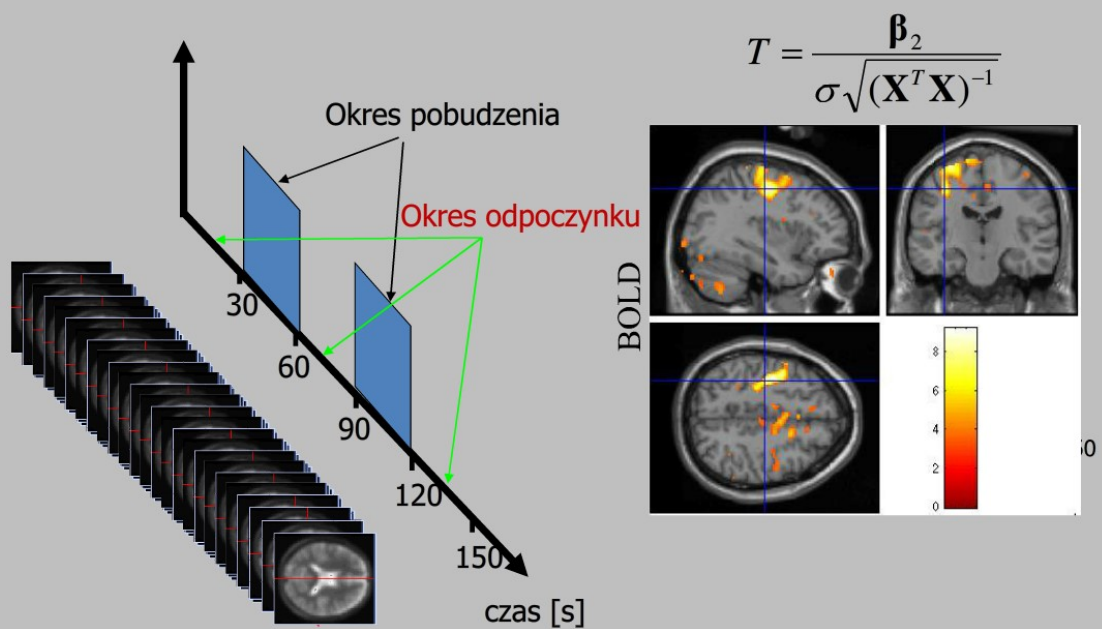


MRI T1

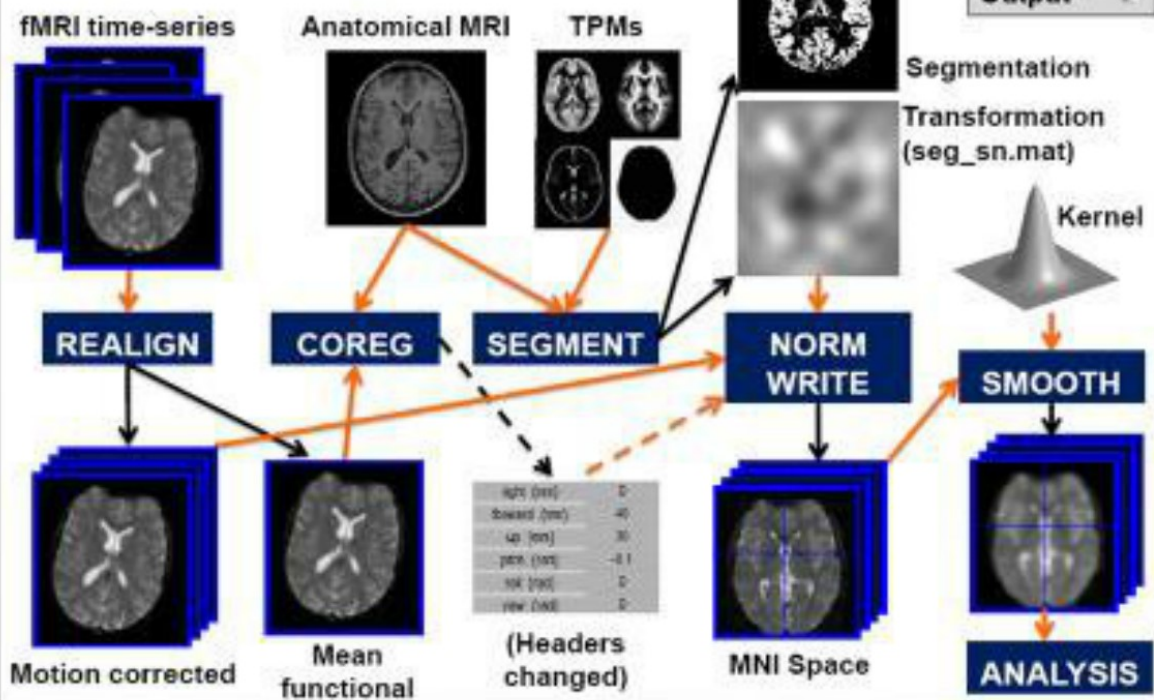
fMRI

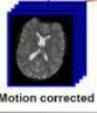
EEG

Schemat badania fMRI

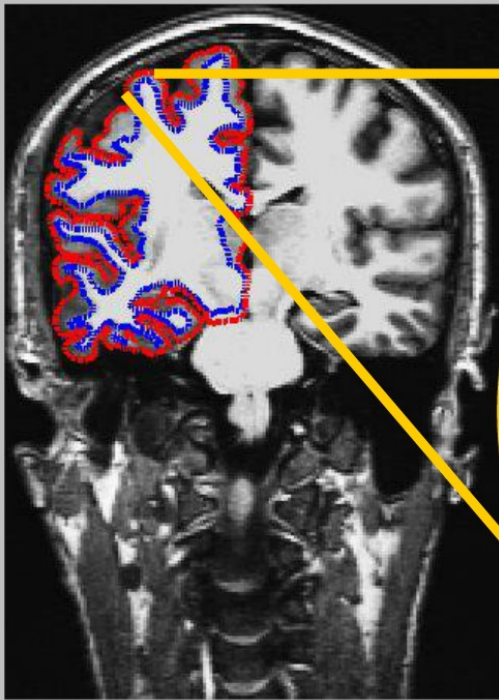


Preprocessing overview





Grubość kory mózgowej



AAL (automated anatomical labeling) 116

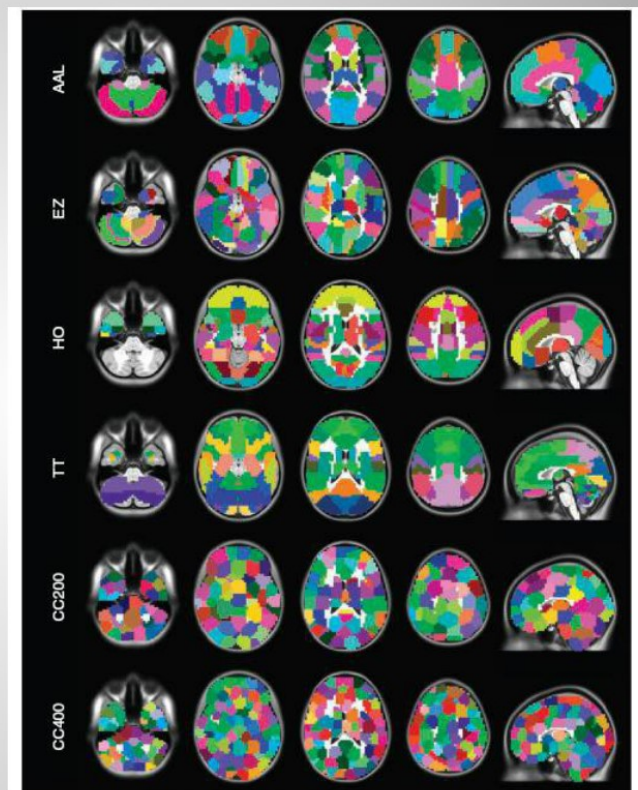
EZ (Eickhoff–Zilles)111

Harvard Oxford (HO)110

TT (Talariach Daemon)112

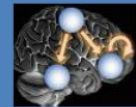
CC200 i CC400

<http://www.brainvoyager.com/products/braintutor.html>



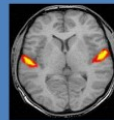
Klasyfikacje

W oparciu o model



Jak połączenia między regionami różnicują grupy?

W oparciu o aktywacje



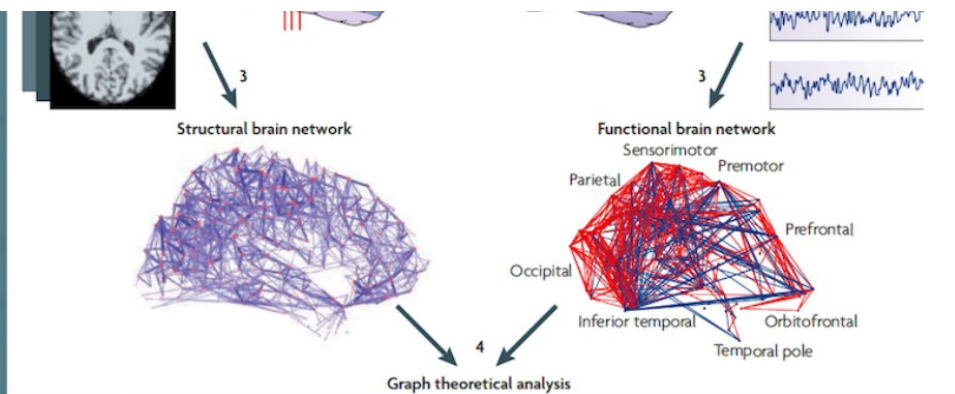
Które funkcjonalne różnice pozwalają na różnicowanie grup?

W oparciu o strukturę : Wybór regionów anatomicznych



Które struktury pozwalają na różnicowanie pacjentów





- Określić węzły sieciowe
- Oszacować miarę skojarzenia między parami węzłów
- Oszacowania są następnie zestawiane w macierz asocjacji, która jest często sprowadzana do niewielkich zależności poprzez usunięcie słabych związków ("progowanie"), aby zbadać strukturę najsilniejszych powiązań parzystych
- Obliczyć wskaźniki z pełnej ważonej lub progowej macierzy stowarzyszeniowej
- Przeprowadzić analizę statystyczną

ionalnych sieci
ych

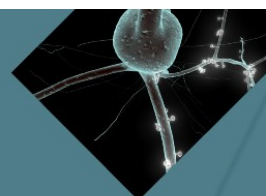
Określenie łączności mózgowej

Połączenia mózgowe mogą pochodzić :
z sekcji histologicznych, które ujawniają połączenia anatomiczne,
z zapisów elektrycznych pojedynczych komórek nerwowych
z funkcjonalnego obrazowania całego mózgu.

Połączenie anatomiczne: struktura połączeń między neuronami, populacjami neuronów lub regionami mózgu

Funkcjonalna łączność: wzorzec zależności statystycznych (takich jak korelacje czasowe) pomiędzy różnymi elementami neuronowymi

Skuteczna łączność: sieć efektów przyczynowych, połączenie połączeń funkcjonalnych i modelu strukturalnego



Miary charakterystyk sieci

Różnica formalna pomiędzy pojęciami graf i sieć:

Sieć definiuje się jako graf opisany ilościowo (ważony), tzn. taki w którym na wierzchołkach i/lub krawędziach opisano jakieś funkcje, które mają interpretację zależną od rodzaju zagadnienia

Miary dotyczące wierzchołków grafu (sieci)

- Znormalizowany stopień (ang. degree) wierzchołka - najwyższą wartość tej miary ma wierzchołek, który ma największy stopień, czyli najbardziej liczne sąsiedztwo
- promień (ang. radius) wierzchołka - najwyższą wartość uzyskuje wierzchołek, który jest najbliżej wszystkich najbardziej wysuniętych wierzchołków sieci- odległość dzieląca go od najdalszego wierzchołka jest najmniejsza
- bliskość (ang. closeness) wierzchołek jest tym bardziej centralny im jest średnio bliżej wszystkich innych wierzchołków. Pozwala stwierdzić, który z dowolnych dwóch wierzchołków wymaga mniej kroków, aby skomunikować się z dowolnym innym wierzchołkiem
- pośrednictwo (ang. betweenness) wierzchołka- ułamek liczby najkrótszych dróg łączących dwa dowolne wierzchołki, które zawierają dany wierzchołek
- współczynnik gronowania (ang. clusterization) miara ta opisuje prawdopodobieństwo, że najbliżsi sąsiedzi wierzchołka są również swoimi pierwszymi sąsiadami

Miary sieci

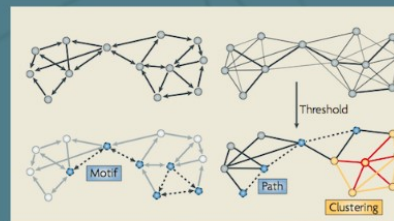
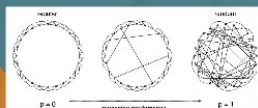
- średnia odległość - średnia długość dróg w sieci (ang Clustering Index (C))
- współczynnik gronowania średni (ang Characteristic Path Length (L))

Model małego świata (ang Small World) zaproponowany przez Watts'a i Strogatz'a

Model powstaje z sieci regularnej pojawiają się krótsze drogi między odległymi parami wierzchołków

Cechy sieci typu Small World:

- wysoki współczynnik gronowania (klasteryzacji)
- mała średnia wartość długości dróg



Rubinov M & Sporns O (2010)

Sieci bezskalowe (rok 1999 A. Barabasi)

- stały wzrost rozmiaru sieci
- preferencje dołączanie nowych wierzchołków do sieci
- potęgowy rozkład stopnia wierzchołka (większość wierzchołków ma niski stopień, ale niektóre wysokie - tzw hub)

Anatomiczne i funkcjonalne sieci mózgu

Anatomiczne sieci mózgowie

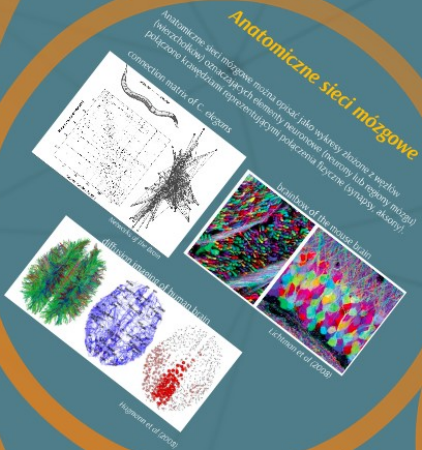
Anatomiczne sieci mózgowie można opisać jako wykonywane z połączeń fizycznych (wzrostkowych) i funkcjonalnych elementów neuroanatomii (węzłów lub neuronów) i połączeń fizycznych (synapsy, aksony).

connective matrix of C. elegans

breakdown of the mouse brain

diffusion tensor imaging of human brain

Hu et al (2009)



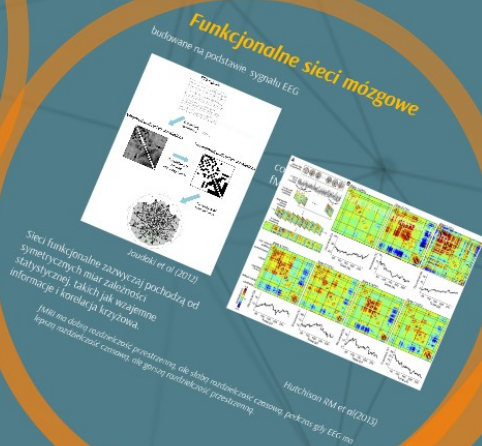
Funkcjonalne sieci mózgowie

budowane na podstawie sygnału EEG

Sieci funkcjonalne zazwyczaj pochodzą od symetrycznych miar zależności statystycznej, takich jak wzajemne informacje i korelacja krzyżowa.

Jakimiś doświadczeniem przetransmisji, ale słabo rozumiejąc, co to jest, ponieważ nie znamy, jak to działa.

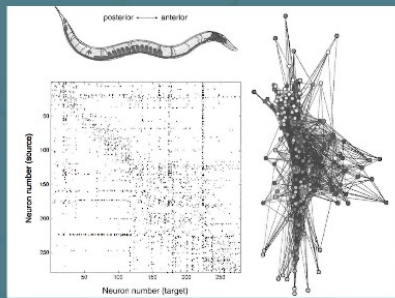
Multi-class RM et al (2013)



Anatomiczne sieci mózgowie

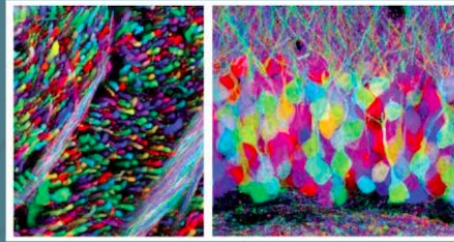
Anatomiczne sieci mózgowie można opisać jako wykresy złożone z węzłów (wierzchołków) oznaczających elementy neuronowe (neurony lub regiony mózgu) połączone krawędziami reprezentującymi połączenia fizyczne (synapsy, aksony).

connection matrix of *C. elegans*



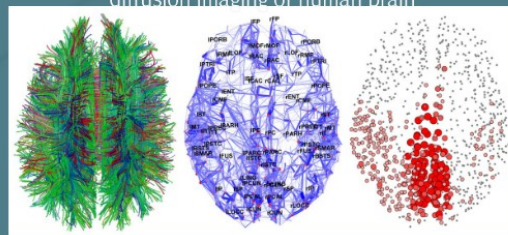
Networks of the Brain

brainbow of the mouse brain



Lichtman et al (2008)

diffusion imaging of human brain



Hagmann et al (2008)

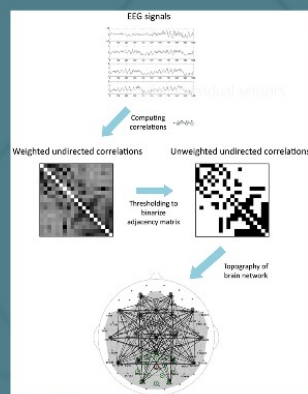
budowane na

Weighted und

Sieci fu
symet
staty
infor

Funkcjonalne sieci mózgowe

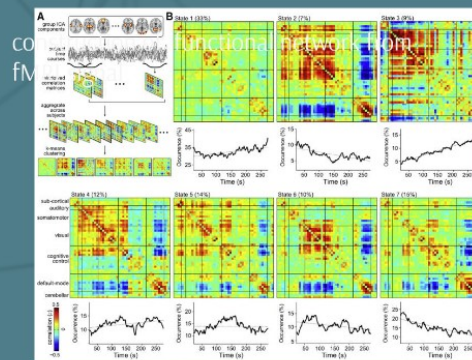
budowane na podstawie sygnału EEG



Joudaki et al (2012)

Sieci funkcjonalne zazwyczaj pochodzą od symetrycznych miar zależności statystycznej, takich jak wzajemne informacje i korelacja krzyżowa.

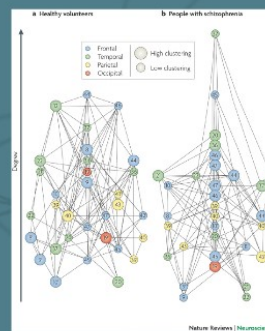
fMRI ma dobrą rozdzielczość przestrzenną, ale słabą rozdzielczość czasową, podczas gdy EEG ma lepszą rozdzielczość czasową, ale gorszą rozdzielczość przestrzenną.



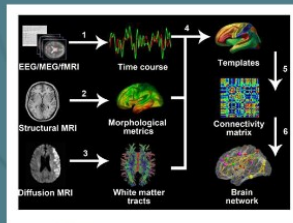
Hutchison RM et al(2013)

Zastosowania kliniczne

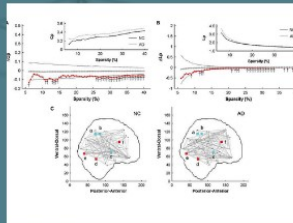
Schizofrenia
 Anatomiczne sieci zdrowych pacjentów (po lewej) przedstawiają hierarchiczną organizację cechującą się niską koncentracją węzłów
 Odpowiednia sieć osób z schizofrenią (z prawej) wykazuje utratę hierarchicznej organizacji - węzły wysokiej rangi są częściej skupione.



Choroba Alzheimera

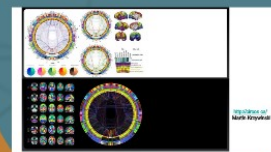


Mapping the Alzheimer's brain with connectomics
 Tong Xia and Yong He
 Front. Psychiatry 05 January 2012 | <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00077>



Path	Path ID	Path description	Path length	Path weight	Path score	Path rank
1	1000	Frontal to temporal	10	0.1	1	1
2	1001	Frontal to parietal	10	0.1	2	2
3	1002	Frontal to occipital	10	0.1	3	3
4	1003	Temporal to parietal	10	0.1	4	4
5	1004	Temporal to occipital	10	0.1	5	5
6	1005	Parietal to occipital	10	0.1	6	6
7	1006	Frontal to occipital	10	0.1	7	7
8	1007	Frontal to temporal	10	0.1	8	8
9	1008	Frontal to parietal	10	0.1	9	9
10	1009	Frontal to occipital	10	0.1	10	10

Prezentacja wyników



Index	Definition	Interpretation	Meaning
Cost/sparsity	$\text{Cost}(G) = K/K_{\max}$	G : the network, or the graph to be studied K : the number of edges in the network K_{\max} : the maximum possible number of edges in the network	The cost of constructing the network
Degree (k)		The number of edges linked to a certain node	The accessibility of a certain node
Clustering coefficient (C_p)	$C_p^i = \text{Cost}(G_i)$ $C_p = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_p^i$	G_i : the subgraph comprising of neighbors of node i and the connections between them C_p^i : the clustering coefficient of node i , i.e., the cost of G_i N : the number of nodes in graph G	A high C_p of indicates that the nodes tend to form dense regional cliques, implying that the efficiency in local information transfer and processing are high
Characteristic path length (L_p)	$L_p = \frac{N(N-1)}{\sum_{1 \leq i \neq j \leq N} \frac{1}{d_{ij}}}$	d_{ij} : the minimal number of edges that must be passed from node i to node j L_p : the arithmetic or harmonic mean of d_{ij} of all the node pairs. Here the equation presents the harmonic mean	A low L_p indicates high transfer speed through the overall network, implying that the network has a high global efficiency
Global efficiency (E_g)	$E_g = \frac{1}{L_p}$	E_g : equals $1/L_p$ if L_p is the harmonic mean defined as above	The overall information transfer efficiency across the whole network
Local efficiency (E_{loc})	$E_{loc} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N E_g(G_i)$	E_{loc} : the mean of the global efficiencies of G_i across all the nodes in the network	A higher E_{loc} value reflects higher efficiency of regional information processing
Betweenness centrality [$B_c(i)$]	$B_c(i) = \sum_{j \neq m \neq i \in G} \frac{e_{jim}}{e_{jm}}$	e_{jim} : the number of shortest paths between node j and m which pass through node i e_{jm} : the number of shortest paths between node j and m $B_c(i)$: equals the sum of e_{jim}/e_{jm} across all the node pairs except for those including i	A node with high betweenness plays a critical role in the information processing of the network because its abnormality would widely affect the shortest paths and thus influence the whole network efficiency

Front. Psychiatry, 05 January 2012 | <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00077>

Mapping the Alzheimer's brain with connectomics

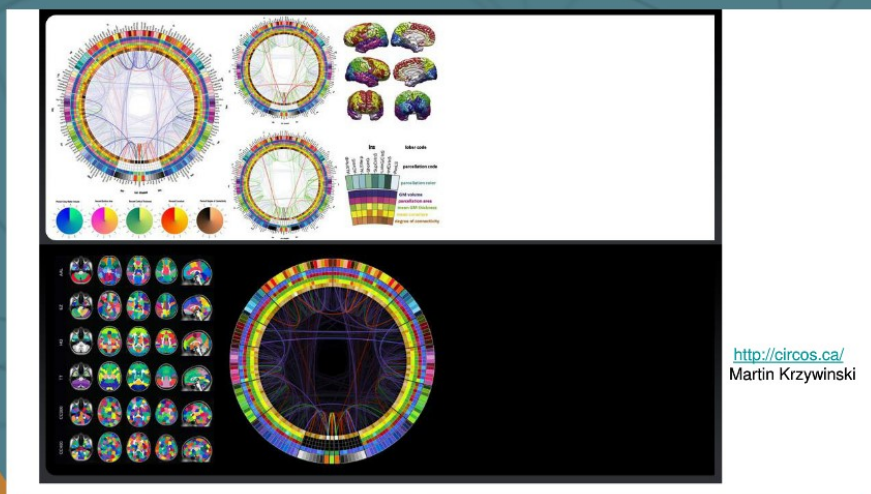
[Teng Xie](#) and [Yong He](#)

Study	Modality	Connectivity method	Network type	Matrix size	Main findings					
					C_p	L_p	γ	λ	E_g	E_{loc}
He et al. (2008)	sMRI	Partial correlation of cortical thickness	Binary	54	+	+	/	/	/	/
Yao et al. (2010)	sMRI	Pearson correlation of gray matter volume	Binary	90	+	+	/	/	/	/
Lo et al. (2010)	DTI	Deterministic fiber tracking	Weighted	78	NS	+	NS	+	-	NS
Stam et al. (2007a)	EEG	Synchronization likelihood	Binary	21	NS	+	NS	+	/	/
Stam et al. (2009)	MEG	Phase lag index	Weighted	149	-	+	-	-	/	/
De Haan et al. (2009)	EEG	Synchronization likelihood	Binary	21	/	/	-	-	/	/
Supekar et al. (2008)	fMRI	Wavelet correlation	Binary	90	/	/	-	NS	/	/
Sanz-Arigita et al. (2010)	fMRI	Synchronization likelihood	Binary	116/90	NS	-	/	/	/	/

This table was modified from Table 5 in Lo et al. (2010).

+, AD > NC; -, AD < NC; NS, none significance.

Prezentacja wyników



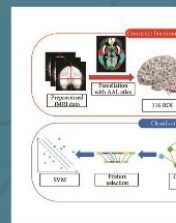
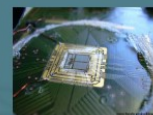
wnioski

Dlaczego sieci mózgowe
Jest to użyteczna metoda badania zarówno anatomicznych, jak i funkcjonalnych połączeń mózgowych

(Obecne) ograniczenia
rozdzielczość danych wejściowych
Metody teoretyczne nie obsługują krawędzi o ujemnych wagach

Długość ścieżki może być myląca, mogą być interakcje pośrednie między węzłami

Obecne i przyszłe zastosowania
ADNI....
HCP- human connectome project
HBP - Human Brain Mapping
Wirtualny mózg



Required computational capacity strongly depends on model scale!

Level	Nodes	Edges
Whole-brain functional connectivity	10^7	10^7
Whole-brain structural connectivity	10^7	10^7
Whole-brain dynamic connectivity	10^7	10^7
Whole-brain dynamic connectivity (high resolution)	10^7	10^7
Whole-brain dynamic connectivity (high resolution)	10^7	10^7

reference

Sporns, Olaf. Networks of the brain. Cambridge: the MIT press, 2010. Print.

Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. PLoS Biology 6, e159.

Lichtman, J, Livet J, Sanes J (2008). A technical colour approach to the connectome. Nature Reviews Neuroscience 9, 417–422.

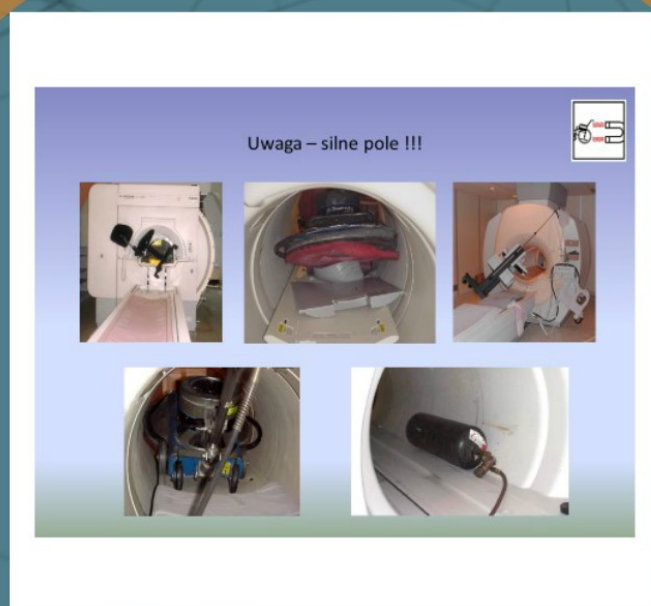
Watts D.J., Strogatz S.H (1988). Collective dynamics of "small-world" networks. Nature 393, 440-442.

Joudaki A, Salehi N, Jalili M, Knyazeva MG (2012) EEG-Based Functional Brain Networks: Does the Network Size Matter? PLoS ONE 7(4): e35673.

Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, Della Penna S, Duyn JH, Glover GH, Gonzalez-Castillo J, Handwerker DA, Keilholz S, Kiviniemi V, Leopold DA, de Pasquale F, Sporns O, Walter M, Chang C. (2013) Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. Neuroimage 80, 360-378.

Tarapata Z.: Czy sieci rządzą światem? Od Eulera do barabasiego. Biuletyn Instytutu Systemów Informatycznych 10, 31-51 . 2012





Dziękuję za uwagę

Pytania?