

A Review on Researches of Brain Networks*

Shen Tu¹, Guang Zhao², Xiaojun Cao¹, Ting Wang^{3,4}, Jiang Qiu^{3,4}, Qinglin Zhang^{3,4}

¹Institute of Education, China West Normal University, Nanchong

²School of Psychology, Liaoning Normal University, Dalian

³School of Psychology, Southwest University, Chongqing

⁴Key Laboratory of Cognition and Personality, Ministry of Education, Chongqing

Email: shentu614@yeah.net

Received: Sep. 13th, 2013; revised: Sep. 18th, 2013; accepted: Oct. 9th, 2013

Copyright © 2013 Shen Tu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: The accumulating evidence shows that the traditional modular paradigm used in the cognitive neuroscience has serious limitations in understanding the brain. However, brain network may overcome the limitation. Brain networks can be understood from following respects: 1) the necessity of brain network studies; 2) introduction to brain networks, including how to construct structural and functional brain networks, properties and relations; 3) clinical brain network studies; 4) the new direction for future brain network studies, including modeling and dynamical changes of brain networks; 5) the limitations of brain network studies and challenges.

Keywords: Graph; Brain Networks; Modeling; Dynamic Changes; Constructivism

脑网络研究述评*

涂 荣¹, 赵 光², 曹晓君¹, 王 婷^{3,4}, 邱 江^{3,4}, 张庆林^{3,4}

¹西华师范大学教育学院, 南充

²辽宁师范大学心理学院, 大连

³西南大学心理学院, 重庆

⁴认知与人格教育部重点实验室, 重庆

Email: shentu614@yeah.net

收稿日期: 2013年9月13日; 修回日期: 2013年9月18日; 录用日期: 2013年10月9日

摘 要: 认知神经科学传统的定位式研究方法越来越显示出其局限性, 近些年兴起的脑网络研究可以克服这种局限。脑网络研究可以从以下几个方面进行主要的了解: 1) 脑网络研究的必要性; 2) 脑网络介绍, 包括结构网络、功能网络和它们所具有的网络性质, 还有两者之间关系的简单探讨; 3) 临床网络研究; 4) 研究新趋向, 包括模型取向及脑网络的动态变化研究; 5) 脑网络研究的局限性及挑战。

关键词: 图论; 脑网络; 模型; 动态变化; 建构主义

1. 引言

心理学与脑成像技术(脑电 EEG, 功能磁共振 fMRI 等)的结合产生了跨学科的认知神经科学。这对

*资助信息: 本论文得到西华师范大学基本科研业务费专项资金资助。

于大脑的认知加工机制的理解产生了深刻的影响, 但仅仅定位式、相关性的研究方法已经越来越显示出局限性。众所周之, 大脑是一个复杂的系统, 是由大量的同时又是简单的信息处理单元(因研究尺度不同而不同: 神经元、局部神经回路、特异性加工脑区)所组

成的非线性动态系统。它包含着多层次、多功能的结构,为了理解大脑的认知加工机制,我们不仅仅要理解组成大脑的信息处理单元,更重要的是要理解这些单元之间是如何相互作用的(Sporns, 2010),这也即是“网络思维”在大脑机制研究方面的应用。网络科学为研究自然界的复杂系统提供了新的研究手段,越来越得到不同科技领域的重视,比如网络科学可以应用于基因调控、流行病、生态和食物网等、还有本文要讨论的大脑运行机制的研究。

2. 脑网络研究的必要性

近 20 年来,神经科学杂志上面的脑成像文章还主要是从脑区定位的角度对大脑的功能进行研究。目前已经有越来越多的文章开始从脑网络的角度对大脑的结构和功能及它们之间的关系进行研究。或许从一个比较典型的例子中可以看到这种转变发生的必然性。海马在延迟经典条件反射任务中激活了(Gabrieli et al., 1995),但是海马的损伤并没有影响到经典条件反射任务的完成(Rosenbaum, Winocur, Grady, Ziegler, & Moscovitch, 2007)。定位研究取向的理论很难解释这一矛盾,而从脑网络的角度就很容易解释。一个解释就是,海马并不是经典条件反射任务所必须的大脑区域,网络分析也发现非关键部位的损伤并不会对网络功能造成明显的影响。总之,脑网络研究方法能够研究简单的大脑组成单元之间是如何相互作用的,进而涌现出复杂的动态模式(Sporns, 2010)。

Sporns (2010)在《Networks of the Brain》一书中谈到了网络分析可能解决的若干大脑机制问题:1) 对脑结构网络的定量分析可以用来揭示大脑结构的建筑原理;2) 可以在脑网络的背景下研究单个组成单元的活动;3) 感觉通道内部以及不同感觉通道之间信息整合的网络,可以用来揭示大脑的分布式网络加工;4) 神经纤维和通路的内在网络结构可以用来研究大脑静息态的动态活动模式;5) 有感觉输入或者任务态下的特定大脑活动模式可以用来研究脑网络的动态扰动(Perturbation)效应;6) 在脑网络背景下研究脑结构损伤可以解释其造成的功能损伤后果以及可能的恢复和代偿反应;7) 个体间大脑网络的差异可以用来研究个体间的行为与认知差异;8) 随着个体发展而发展的脑网络可以用来解释个体认知能力的发展;9) 大脑-身体-环境的交互对脑网络的形成与发展有深

远的影响。

从传统脑成像研究的局限性和脑网络方法所能研究的问题可以看出脑网络研究的广阔前景。

3. 脑网络介绍

大脑网络分析方法主要来自于数学的一个分支—图论(Graph)。1936年,著名数学家欧拉在一篇论文中讨论了哥尼斯堡七桥问题(能否从哥尼斯堡城中一点出发,走遍城里7座桥,但只能通过每座桥一次,最后回到起始地点),标志着图论的诞生(Chartrand & Zhang, 2005)。图论以图为研究对象。而图是由点(node)及连接两点的边(edge)所构成的图形,通常用它来研究某些事物之间的关系,点代表事物,而边表示对应两个事物间具有某种关系。类似地,大脑网络可以看成代表神经元或者脑区等的点,与代表神经元或者脑区等之间联系的边所构成的脑图(Brain Graph)。根据脑图中点、边性质的不同,可以构成不同层次的脑网络。由于现有技术的局限,神经元水平的连接分析还存在诸多困难(Lichtman & Denk, 2011),所以目前来说,主要是大尺度(large-scale)的脑网络研究,即脑图中的点代表比较宏观的结构,比如不同的脑区(不同的大脑分区标准会产生不同的脑图)。然后再根据边(脑区之间的关系)性质的不同,又主要分为结构网络与功能网络。下面主要从大尺度的角度对这两种网络做简单介绍:

3.1. 结构网络

顾名思义,脑结构网络是指由大脑的有关结构(点)及其之间的结构性连接(边)所组成的网络。点与边的定义依据不同的实验技术与空间尺度而不同。

在细胞层面,点即神经元,而神经元之间的突触连接可以看作是线。在细胞层面,目前只完整绘制了线虫的结构网络。线虫的结构网络包含了300个细胞节点,大约7600个突触连接(Bassett et al., 2010)。最近,有研究团队绘制了一小块小鼠视网膜中所有的神经元和它们的连接(Helmstaedter et al., 2013),但在这块边长只有0.1 mm的小立方内,却包含了大约950个神经元和大约50万的神经连接。人脑中包含有上百亿个神经元。显然,目前细胞层面的结构网络绘制在人脑的研究中是行不通的,需要大尺度的网络节点定义。

目前主要是根据不同脑区具有不同的下述特征来对节点进行定义的(Bressler & Menon, 2010): 1) 细胞结构的相似性; 2) 局部回路连接的; 3) 输出投射目标区的共通性; 4) 输入投射源区域的共通性。常用的方法包括(Bressler & Menon, 2010): 1) 大脑皮层的 Brodmann 分区(Young, 1993); 2) Montreal Neurological Institute (MNI)空间分区(Tzourio-Mazoyer et al., 2002); 3) 根据脑皮层折叠模式进行分区; 4) 根据神经递质分布划分的神经化学地形图。不同的节点划分标准会导致不同的脑结构网络连接(Zalesky et al., 2010)。

大尺度脑结构网络的连接(边)是指长距离的神经白质纤维。主要有三种技术手段对其进行测量(Bressler & Menon, 2010): 1) 放射自显影成像。由于需要注入示踪剂, 导致该技术对身体具有危害性。一般用于动物脑连接成像, 而不用于人脑成像。2) 弥散张量成像(DTI)。该技术的活体测量无损伤性使其成为目前研究大脑结构连接的主要技术手段。但是该技术也有其本身的缺点。扩散成像技术利用水分子扩散的各向异性(anisotropy)原理, 测量每个体素(voxel)中最大可能的扩散方向。而每一个体素包含了上万个神经元, 其中的神经束可能分叉、聚合、交叉, 再加上连续测量误差及连接的概率计算, 使成像结果容易产生误差(Behrens & Sporns, 2012)。3) 根据脑区之间结构特征(比如皮层厚度和体积)的协变性(covariation)来建立结构连接(He, Chen, & Evans, 2007)。由于是依据结构特征之间的协变性来衡量脑区之间的结构连接性, 故而很可能不是真正的神经通路。

3.2. 脑功能网络

脑功能连接是利用神经活动的统计相关性来衡量不同脑区连接性的一种方法(Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1993)。由定义可知, 功能连接不要求在脑区之间存在直接的神经通路, 这也是功能连接分析的一个缺点。该方法一般根据结构网络研究中划分的脑区, 计算脑区中信号的平均值(比如 fMRI 血氧变化信号)作为功能网络中的节点信号, 然后计算脑区之间信号的相关性作为连接(边)存在与否的指标。需要注意的是, 不同的脑区(点)划分会导致不同的脑功能网络分析结果(Wang, Zuo, & He, 2010)。另外, 颅内电记录, 脑电 EEG, 脑磁图 MEG 等技术都可以用于功能连接分析(孙俊峰, 洪祥飞, & 童善保, 2010)。

静息态功能网络是最近比较流行的脑功能网络分析。静息态是指在外部刺激的情况下, 人脑自发的活动模式。实验时要求被试放松, 不要刻意去想某件事情, 同时记录下被试的脑活动情况。静息态功能网络研究发现, 在休息时, 大脑并没有闲着, 多个大脑区域之间表现出了高度相关的自发活动(Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; Buckner & Vincent, 2007; Lowe, Dzemidzic, Lurito, Mathews, & Phillips, 2000)。分析静息态网络的方法可以大致分为两类: 模型依赖(model-dependent)方法和自由模型(model-free)方法(van den Heuvel & Pol, 2010)。模型依赖方法需要预先根据假设或实验选择若干种子点, 然后计算种子点和其他脑区的连接关系(Cordes et al., 2000)。自由模型方法则没有这样的限制, 可以寻找脑区之间一般的连接模式。常用分析方法有主成分分析(PCA) (Friston, 1998), 独立成分分析方法(ICA) (De Luca, Beckmann, De Stefano, Matthews, & Smith, 2006), 聚类分析(Van Den Heuvel, Mandl, & Pol, 2008)等。不同分析方法各有优缺点, 但是不同方法的结果之间表现出了较强的一致性, 证明了静息态脑功能网络的科学性。而且, 已经发现, 静息态网络是由一些具有不同结构和功能的子网络构成。目前为止, 已经发现了大约 8 种不同功能类型的子网络(Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Van Den Heuvel et al., 2008), 比如初级感觉运动网络, 初级视觉网络, 默认网络等。但是, 静息态研究中也存在不可避免的问题, 比如生理噪声, 结构的个体差异, 取样大小, 统计方法等都可能影响分析结果(Kelly, Biswal, Craddock, Castellanos, & Milham, 2012)。

3.3. 网络的性质

网络分析的研究中常常涉及网络的以下几个性质: 小世界(small-world), 关键节点(hubs), 群落(modularity)等。

小世界网络同时具有如下两个指标: 一个是具有比随机网络更大的集群系数(clustering coefficient), 集群系数可以简单理解为网络中节点的所有邻点之间相互连接的比例, 它可以反映局部连接的信息传递效率; 另一个是具有和随机网络相似的路径长度(path length), 路径长度可以简单理解为从网络中一点到达另一点所要经历的最少边的数目, 可以反映整个网络

中信息传递的整体效率(Bullmore & Bassett, 2011)。很多研究发现,大脑的功能与结构网络都具有小世界网络特性(Achard, Salvador, Whitcher, Suckling, & Bullmore, 2006; He et al., 2007)。例如,研究发现空间较近的神经元或脑区之间存在结构连接的概率要高于空间较远的神经元或脑区之间存在结构连接的概率(Averbeck & Seo, 2008; Hellwig, 2000)。由于较远的轴突投射需要更多的物质与能量消耗,这说明大脑在经济性和效率之间保持着较好的平衡,不仅具有较好的局部加工,而且利用很小的代价使空间上较远的加工之间也存在有效的信息传递。这种经济性与效率的平衡在小世界网络特性中可以得到反映。

关键节点是很重要的节点,如果删除该节点,将对整个网络的结构与功能产生很严重的影响。在网络中一般表现为有大量的边与该节点相连接。结构脑网络研究发现,楔前叶、额上回、脑岛等脑区是关键脑区(Gong et al., 2009)。功能的脑网络研究发现,多感觉联合皮层是关键节点(Achard et al., 2006)。关键节点脑损伤病人的研究证实了关键节点的重要性(He, Chen, & Evans, 2008)。节点删除的网络模拟分析也可以显示出关键节点的重要功能(Honey & Sporns, 2008)。

群落定义为内部连接密集,而外部连接稀疏的节点集团。一个形象的比喻就是“物以类聚,人以群分”。

除了上面介绍的性质,还有其他在脑网络中发现的性质,比如层次结构(Hierarchy),度分布(degree distribution),中心度(centrality)等(Newman, 2010)。需要注意的是,这些网络性质之间并不是完全独立的。例如,小世界的结构是与群落相关的,关键节点与中心度是相关的。

3.4. 脑结构网络与脑功能网络的关系

脑结构网络与脑功能网络之间的关系是脑网络研究面临的重大挑战(Honey, Thivierge, & Sporns, 2010)。人类连接组学的基本假设就是大脑的结构连接是理解大脑动态性与行为的基础。

研究发现,结构连接的强度可以部分预测自发脑活动的功能连接强度,但是简单相关分析的功能连接不能用于推测可能存在的结构连接(Koch, Norris, & Hund-Georgiadis, 2002),这种非对称关系要求对结构连接进行单独的分析(Behrens & Sporns, 2012)。在任务态中,当考虑了脑区之间的结构连接时,语义与空

间任务的有效连接(effective connectivity)模型得到改进(Stephan, Tittgemeyer, Knösche, Moran, & Friston, 2009)。也有研究认为,静息态的默认网络(DMN)中一些主要脑区之间的功能连接反应了这些脑区之间存在的结构连接(Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009)。

在微观层面,结构连接与功能之间的关系也表现出了高度的一致性。在视觉皮层,结构与生理学证据表明,较长的区域内神经连接更倾向存在于有相似感受野的神经元之间(Malach, Amir, Harel, & Grinvald, 1993)。并且,即使是在自发活动的情况下,具有相似调制特性(单眼优势,朝向优势等)的神经元也表现出了神经活动的一致性(Kenet, Bibitchkov, Tsodyks, Grinvald, & Arieli, 2003)。

总之,脑结构网络与功能网络之间存在重要的联系,但如何从脑网络的结构预测其功能还有待更深入的研究。

4. 临床疾病的网络研究

网络方法也被应用于临床神经和精神疾病的研究(蒋田仔, 刘勇, & 李永辉, 2009)。从网络的角度来看,这些疾病造成的脑功能损害与不同大脑区域之间正常连接的损坏或者异常有关(Bullmore & Sporns, 2009)。

老年痴呆症是一种进行性发展的神经退行性疾病,表现为认知和记忆功能不断恶化,并伴随有各种神经精神症状和行为障碍。静息态 fMRI 研究发现,老年痴呆症患者与同年龄段的正常对照组相比,网络的整体集群系数显著降低(Supekar, Menon, Rubin, Musen, & Greicius, 2008)。也有研究发现,在对注意信息进行加工时,老年痴呆症患者默认网络的激活减小程度较弱(Rombouts, Barkhof, Goekoop, Stam, & Scheltens, 2005)。

精神分裂症是一种较严重的精神病,通常伴随着基本个性、思维、情感、行为的分裂。研究发现,精神分裂症患者的默认功能网络异常,表现为额中回与楔前叶之间功能连接的降低(Whitfield-Gabrieli et al., 2009)。正常人群体表现出的小世界网络特性(集群系数和路径长度)在患者身上发生了改变(Liu et al., 2008; Lynall et al., 2010)。

网络研究也同时被应用于其他临床疾病的研究,

包括癫痫(Schindler, Bialonski, Horstmann, Elger, & Lehnertz, 2008)、抑郁症(Murias, Webb, Greenon, & Dawson, 2007)、注意障碍(Wang et al., 2009)等。

总之,大量的研究发现,临床神经和精神病人的脑网络主要在小世界特性、层级组织、关键节点等拓扑结构上发生了改变。对这些疾病的脑网络研究不仅可以用来衡量病情的严重程度,而且可以用来衡量药物或者心理治疗的效果。也许更为重要的是,可以帮助我们理解这些疾病的发病机理(Bullmore & Sporns, 2009)。

5. 网络研究新趋向

5.1. 模型取向

由于大脑系统非常复杂,没有定量数学模型和定性启发式模型的共同努力,很难对其进行深入的研究。仅仅用实验方法,也很难对不同时间尺度的功能网络之间的关系进行研究(Bressler & Menon, 2010)。建立模型有几点主要的好处(Van Ooyen, 2003): 1) 模型有助于研究者之间的交流。2) 模型能够产生新的假设,赋予观察数据以结构与意义。3) 模型有助于研究大脑低水平的加工如何能够产生高水平的加工。4) 模型能够引导实验研究。因为模型结果能够给我们新的启示,进而产生新的实验设计。

例如,神经活动的计算模型就被用来研究结构与功能之间的关系。Honey 等(2007)运用神经振荡器模型与恒河猴脑皮层结构信息,研究发现模型显示出了快速的同步活动模式以及多个时间尺度的功能连接(Honey, Kötter, Breakspear, & Sporns, 2007)。他们继续把该模型应用于人脑,并且把模型发现的功能连接模式与实际观察结果对比,发现了高度的相似性(Honey et al., 2009)。利用两个简单的假设:维持越长距离的连接代价越大,以及有相似输入的脑区间更倾向于相互连接,Vértes 等人的产生式模型发现上述两个因素已经足以产生功能连接所具有的拓扑特征,比如小世界,群落,和关键节点(Vértes et al., 2012)。总之,建立大脑的计算模型在未来的脑加工机制研究中将变得越来越重要。

5.2. 动态变化

本文开始提到,目前研究网络的主要数学基础是

图论。但是图论的网络研究对系统基本单元及其相互作用的描述是静态的、平面的,不能对相互作用的时间演化做出很好的描述,“更缺乏总结这些相互作用特征与规律,从而预言系统行为的手段”(何大韧,刘宗华, & 汪秉宏, 2009)。也可以这样理解,大脑网络的结构虽然重要,但更重要的是理解信息是如何在网络中传播的,以及信息传播的时空结构(即信息什么时候在网络的什么位置进行流动),进而弄明白大脑认知加工的网络运行机制。目前为止,有少量研究开始对脑网络的动态变化进行初步探讨。

脑功能网络相比结构网络受时间的影响较大,所以动态变化研究一般都涉及功能网络。脑功能网络中,不同脑区间统计意义上相关性的较快变化,反应在认知任务中就是脑区间相互作用的动态变化。有证据表明,连接性能够被外部的刺激影响(Büchel, Coull, & Friston, 1999),甚至能够自发调节(Raichle, 2010)。Bassett 等人(2011)探讨了一个简单运动任务前后,大脑功能网络的动态重构(Bassett et al., 2011)。从个体发展的角度, Fair 等人(2009)发现,功能网络逐渐由较局部的结构发展为较为分布式的结构(Fair et al., 2009)。最近,发现脑结构网络在童年晚期(8.5~11.3岁)也有一个显著的变化,表现为结构网络在局部效率和群落的降低和减少,而整体效率增加;还发现关键节点的数目增加,其分布也更广(Khundrakpam et al., 2013)。专门用于复杂网络研究的统计物理学方法正在不断探索中,在将来很可能成为脑网络的动态变化研究及模型建立重要的理论数学工具(何大韧 et al., 2009)。

6. 脑网络研究的局限性及应对

虽然脑网络研究范式被越来越多的研究人员采用,加深了我们对脑机制的认识,但脑网络研究范式本身也有其潜在的局限性。除了前面提到的技术限制(神经元水平的结构连接测量还存在诸多困难)(Lichtman & Denk, 2011)和数学工具限制(网络的图论研究对系统基本单元及其相互作用的大多描述是静态的、平面的)(何大韧 et al., 2009),连接还受到大量神经递质的调节,这使得仅仅连接本身还不足以完全预测网络的动态特性(Brezina, 2010; Denk, Briggman, & Helmstaedter, 2012)。所以,对大脑机制的研究需要

多学科的共同攻关。

另外, Baronchelli 等(2013)最近在对网络分析在认知科学中应用的综述性文章中提到了三点网络科学的未来挑战:网络建构、网络分析、以及动态模型三方面的挑战(Baronchelli, Ferrer-i-Cancho, Pastor-Satorras, Chater, & Christiansen, 2013)。这些挑战同样适用于脑网络研究。第一, 脑网络建构主要是指如何确定两个脑区的活动是否具有相关, 在建构过程中必然存在虚无假设。另外, 在建构脑网络特别是功能网络时, 有过度简化之嫌。比如, 所有边的强度是一样的, 但很明显, 不同人的同一功能连接以及同一个大脑的不同功能连接之间的强度是不一样的。而连接的强度差异对于认知加工具有很重要的影响。第二, 在脑网络分析方面, 很多时候需要建构一个随机网络与所研究的网络进行特征对比。在建构随机网络的过程中, 可以对某些网络特性进行约束, 比如事先确定其度分布或禁止环和多重边的存在, 这些都能对结果的解释产生影响。第三, 在脑网络动态模型方面, 由于不同的演化规则可以产生具有相同网络特性的网络结构, 这就需要不同的演化规则进行评估。

除此之外, 也有研究者拿计算机做对比, 认为结构网络与行为之间的鸿沟应该由中间层的神经计算(类似于计算机算法)来作为过渡(Carandini, 2012)。这种观点使我们不得不认真思考究竟什么样的研究角度才更利于我们揭示大脑的信息加工机制, 而脑网络研究又能多大程度的揭示大脑的信息加工机制。而且从目前来看, 传统认知神经科学与脑网络研究大多是解释性的, 而非预测性的。非预测性的原因可能是因为大脑是上亿年适应环境的产物, 是个体(包括神经系统)与环境相互作用的结果。这种动态的适应性也造就了大脑的复杂性。从进化的角度来看, 将脑网络研究与建构主义遗传算法模型相结合可能会对大脑信息加工机制做更好的解释。

参考文献 (References)

- 何大韧, 刘宗华, 汪秉宏(2009). **复杂系统与复杂网络**. 北京: 高等教育出版社.
- 蒋田仔, 刘勇, 李永辉(2009). 脑网络: 从脑结构到脑功能. **生命科学**, 2 期, 181-188.
- 孙俊峰, 洪祥飞, 童善保(2010). 复杂脑网络研究进展——结构、功能、计算与应用. **复杂系统与复杂性科学**, 4 期, 74-90.
- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E.

- (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *The Journal of Neuroscience*, 26, 63-72.
- Averbeck, B. B., & Seo, M. (2008). The statistical neuroanatomy of frontal networks in the macaque. *PLoS Computational Biology*, 4, e1000050.
- Baronchelli, A., Ferrer-i-Cancho, R., Pastor-Satorras, R., Chater, N., & Christiansen, M. H. (2013). Networks in cognitive science. *Trends in Cognitive Sciences*, 17, 348-360.
- Bassett, D. S., Greenfield, D. L., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Moore, S. W., & Bullmore, E. T. (2010). Efficient physical embedding of topologically complex information processing networks in brains and computer circuits. *PLoS Computational Biology*, 6, e1000748.
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Porter, M. A., Mucha, P. J., Carlson, J. M., & Grafton, S. T. (2011). Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 7641-7646.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360, 1001-1013.
- Behrens, T. E., & Sporns, O. (2012). Human connectomics. *Current Opinion in Neurobiology*, 22, 144-153.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34, 537-541.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: Emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 277-290.
- Brezina, V. (2010). Beyond the wiring diagram: Signalling through complex neuromodulator networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365, 2363-2374.
- Büchel, C., Coull, J. T., & Friston, K. J. (1999). The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 283, 1538-1541.
- Buckner, R. L., & Vincent, J. L. (2007). Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*, 37, 1091-1096.
- Bullmore, E. T., & Bassett, D. S. (2011). Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 113-140.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
- Carandini, M. (2012). From circuits to behavior: A bridge too far? *Nature Neuroscience*, 15, 507-509.
- Chartrand, G., & Zhang, P. (2005). *Introduction to graph theory*. Boston: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., & Moritz, C. H., et al. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21, 1636-1644.
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29, 1359-1367.
- Denk, W., Briggman, K. L., & Helmstaedter, M. (2012). Structural neurobiology: Missing link to a mechanistic understanding of neural computation. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 351-358.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., & Miezin, F. M., et al. (2009). Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization. *PLoS Computational biology*, 5, e1000381.
- Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30, 115-125.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13, 5-14.

- Gabrieli, J. D. E., McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gluck, M. A., Cermak, L. S., & Disterhoft, J. F. (1995). Intact delay-eyeblick classical conditioning in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 819-827.
- Gong, G., He, Y., Concha, L., Lebel, C., Gross, D. W., & Evans, A. C., et al. (2009). Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cerebral Cortex*, *19*, 524-536.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, *19*, 72-78.
- He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, *17*, 2407-2419.
- He, Y., Chen, Z., & Evans, A. (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, *28*, 4756-4766.
- Hellwig, B. (2000). A quantitative analysis of the local connectivity between pyramidal neurons in layers 2/3 of the rat visual cortex. *Biological Cybernetics*, *82*, 111-121.
- Helmstaedter, M., Briggman, K. L., Turaga, S. C., Jain, V., Seung, H. S., & Denk, W. (2013). Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature*, *500*, 168-174.
- Honey, C. J., Kötter, R., Breakspear, M., & Sporns, O. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 10240-10245.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., & Meuli, R., et al. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*, 2035-2040.
- Honey, C. J., Thivierge, J., & Sporns, O. (2010). Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*, *52*, 766-776.
- Honey, C. J., & Sporns, O. (2008). Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Human Brain Mapping*, *29*, 802-809.
- Kelly, C., Biswal, B. B., Craddock, R. C., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012). Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*, 181-188.
- Kenet, T., Bibitchkov, D., Tsodyks, M., Grinvald, A., & Arieli, A. (2003). Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. *Nature*, *425*, 954-956.
- Khundrakpam, B. S., Reid, A., Brauer, J., Carbonell, F., Lewis, J., & Ameis, S., et al. (2013). Developmental changes in organization of structural brain networks. *Cerebral Cortex*, *23*, 2072-2085.
- Koch, M. A., Norris, D. G., & Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *16*, 241-250.
- Lichtman, J. W., & Denk, W. (2011). The Big and the Small: Challenges of Imaging the Brain's Circuits. *Science*, *334*, 618-623.
- Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., & Song, M., et al. (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, *131*, 945-961.
- Lowe, M. J., Dzemidzic, M., Lurito, J. T., Mathews, V. P., & Phillips, M. D. (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage*, *12*, 582-587.
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., & Muller, U., et al. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *30*, 9477-9487.
- Malach, R., Amir, Y., Harel, M., & Grinvald, A. (1993). Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*, 10469-10473.
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, *62*, 270-273.
- Newman, M. (2010). *Networks: An introduction*. Oxford: Oxford University Press, Inc.
- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*, 180-190.
- Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *26*, 231-239.
- Rosenbaum, R. S., Winocur, G., Grady, C. L., Ziegler, M., & Moscovitch, M. (2007). Memory for familiar environments learned in the remote past: fMRI studies of healthy people and an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Hippocampus*, *17*, 1241-1251.
- Schindler, K. A., Bialonski, S., Horstmann, M. T., Elger, C. E., & Lehnertz, K. (2008). Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, *18*, 33119.
- Sporns, O. (2010). *Networks of the Brain*. Cambridge: The MIT Press.
- Stephan, K. E., Tittgemeyer, M., Knösche, T. R., Moran, R. J., & Friston, K. J. (2009). Tractography-based priors for dynamic causal models. *Neuroimage*, *47*, 1628-1638.
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, M. D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Computational Biology*, *4*, e1000100.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., & Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, *15*, 273-289.
- van den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, 519-534.
- Van Den Heuvel, M., Mandl, R., & Pol, H. H. (2008). Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PLoS One*, *3*, e2001.
- Van Ooyen, A. (2003). *Modeling neural development*. The MIT Press.
- Vértes, P. E., Alexander-Bloch, A. F., Gogtay, N., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., & Bullmore, E. T. (2012). Simple models of human brain functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*, 5868-5873.
- Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 16.
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q. J., & Zhang, H., et al. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, *30*, 638-649.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., & McCarley, R. W., et al. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*, 1279-1284.
- Young, M. P. (1993). The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *252*, 13-18.
- Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I. H., Cocchi, L., Yücel, M., & Pantelis, C., et al. (2010). Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *Neuroimage*, *50*, 970-983.