СТРУКТУРНЫЙ КОННЕКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК АНАТОМИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ.

Ширинова Гавхаршодбегим Жамшидовна.
Исамова Райхона Джамшедовна.
Камолова Хирманой Азимджоновна.
Научный руководитель: доктор медицинских наук
Камалова Малика Ильхомовна.

Аннотация. Структурный коннектом, то есть полная карта анатомических связей между областями мозга, рассматривается как материальная основа того, почему люди различаются по скорости обработки информации, памяти, двигательным навыкам и способности восстанавливаться после повреждения мозга. В обзоре изложены уровни описания коннектома, последовательность его построения по данным диффузионной МРТ и основные показатели сетевой организации: модули, хабы, структурное ядро. Рассмотрена связь структуры и функции: анатомические связи ограничивают функциональное взаимодействие областей, но не определяют его однозначно. Проанализированы данные о том, как индивидуальная архитектура связей соотносится с поведением и когнитивными функциями, а также клинические приложения: преимущественная локализация очагов поражения в хабах при 26 заболеваниях мозга и использование сохранности кортикоспинального тракта для прогноза восстановления руки после инсульта. Отдельно обсуждены ограничения трактографии, из-за которых реконструкция содержит больше ложных, чем истинных пучков. Сделан вывод, что структурный коннектом остается перспективным инструментом индивидуализированной неврологии, однако его результаты требуют осторожной интерпретации и подтверждения клиническими данными.

Ключевые слова: структурный коннектом, диффузионная МРТ, трактография, белое вещество, хабы, теория графов, индивидуальные различия, кортикоспинальный тракт, нейровизуализация.

THE STRUCTURAL CONNECTOME OF THE HUMAN BRAIN AS THE ANATOMICAL BASIS OF INDIVIDUAL DIFFERENCES IN NEUROLOGICAL FUNCTIONS.

Shirinova Gavxarshodbegim Jamshidovna.
Isamova Rayxona Djamshedovna.
Kamolova Xirmanoy Azimdjonovna.
Scientific Supervisor: Doctor of Medical Sciences
Kamalova Malika Ilhomovna.

Abstract. The structural connectome, a complete map of anatomical connections between brain regions, is regarded as the material basis of why people differ in information processing speed, memory, motor skills and the capacity to recover after brain injury. This review outlines the levels of connectome description, the sequence of building it from diffusion MRI data, and the main indices of network organization: modules, hubs and the structural core. The relation between structure and function is considered: anatomical connections constrain functional interaction between regions but do not determine it unambiguously. Evidence on how individual connectivity architecture relates to behavior and cognition is analyzed, together with clinical applications: the concentration of lesions in hubs across 26 brain disorders and the use of corticospinal tract integrity to predict upper limb recovery after stroke. The limitations of tractography, owing to which reconstructions contain more invalid than valid bundles, are discussed separately. It is concluded that the structural connectome remains a promising tool for individualized neurology, but its results require cautious interpretation and confirmation by clinical data.

Keywords: structural connectome, diffusion MRI, tractography, white matter, hubs, graph theory, individual differences, corticospinal tract, neuroimaging.

ВВЕДЕНИЕ.

Долгое время функции мозга связывали преимущественно с отдельными областями коры: речь с одними полями, зрение с другими, движение с третьими. Такой подход объясняет многое, но не отвечает на простой вопрос: почему у двух здоровых людей с одинаковым строением извилин различаются скорость реакции, объем памяти, способность осваивать движения, а после одного и того же инсульта один пациент почти полностью восстанавливает руку, а другой нет. Современная нейронаука ищет ответ в организации связей. В 2005 году Спорнс и соавторы предложили назвать полную матрицу связей мозга человека словом «коннектом» и обосновали, что без нее невозможно надежно сопоставить структуру мозга с его функциями [1].

Основу структурного коннектома составляют пучки белого вещества, которые принято делить на проекционные, комиссуральные и ассоциативные [2].

Проекционные волокна связывают кору с подкорковыми структурами и спинным мозгом, комиссуральные соединяют полушария, ассоциативные связывают области внутри одного полушария. Вместе они образуют сеть, в которой каждая область получает и посылает сигналы множеству других. Проект «Коннектом человека» собрал данные более чем тысячи здоровых взрослых, и это впервые позволило изучать индивидуальную архитектуру связей на больших выборках [3].

Гипотеза о том, что индивидуальные различия функций отчасти определяются различиями в структуре мозга, имеет прямую поддержку. По данным обзора Канаи и Риса, изменчивость восприятия, двигательного контроля, памяти и способности к интроспекции может быть предсказана по структуре серого и белого вещества, оцененной с помощью МРТ [9]. Для клинициста этот вопрос практический: очаги поражения в узловых точках сети, по-видимому, дают иную картину, чем повреждения периферии сети [12], а сохранность проводящего пути помогает прогнозировать восстановление движений после инсульта [14, 15].

Вместе с тем метод имеет серьезные ограничения. Реконструкция путей по диффузионной МРТ дает не прямое изображение аксонов, а математическую оценку, и сравнение с эталонными данными показало, что в таких реконструкциях ложных пучков больше, чем истинных [16]. Цель настоящей работы: обобщить сведения о построении и организации структурного коннектома, о его связи с функциями и индивидуальными различиями, рассмотреть клинические приложения и ограничения подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Работа выполнена как нарративный обзор. Использованы программные работы по коннектомике, крупные нейровизуализационные исследования структурных и функциональных связей, метаанализы по заболеваниям мозга, проспективные исследования прогноза восстановления после инсульта и методологические работы по валидации трактографии. Предпочтение отдавалось публикациям, в которых указаны объем выборки и метод получения данных. Количественные результаты приведены так, как они представлены в первоисточниках; данные разных исследований несопоставимы напрямую из-за различий в методике, аппаратуре и критериях отбора участников.

УРОВНИ ОПИСАНИЯ КОННЕКТОМА.

Структурное описание мозга возможно на трех масштабах. На микроуровне узлами служат отдельные нейроны, а связями синапсы; на промежуточном уровне, мезоуровне, узлами служат популяции нейронов; на макроуровне узлами служат области коры и подкорковые структуры, а связями пучки аксонов [1]. Составить карту человеческого мозга на уровне отдельных нейронов, как отмечали авторы концепции, нереально по крайней мере в обозримом будущем [1]. Поэтому для

прижизненных исследований человека рабочим остается макроуровень, на котором данные получают с помощью диффузионной МРТ.

Серьезную трудность представляет само определение узлов: единой общепринятой схемы деления коры человека на области не существует [1]. Выбор схемы влияет на результат, и это нужно учитывать при сравнении разных работ. Сводные сведения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Масштабы структурного описания мозга

Масштаб	Узлы	Связи	Источник данных	Применимость к человеку
Микроуровень	Отдельные нейроны	Синаптические контакты	Морфологические методы	Составление карты нереалистично в обозримом будущем [1]
Мезоуровень	Популяции нейронов	Проекции между популяциями	Преимущественно экспериментальные исследования	Для человека описан фрагментарно
Макроуровень	Области коры и подкорковые структуры	Пучки белого вещества	Диффузионная МРТ с трактографией	Основной уровень прижизненных исследований человека [1, 3]

ПОСТРОЕНИЕ СТРУКТУРНОГО КОННЕКТОМА.

Построение коннектома по данным диффузионной МРТ проходит несколько этапов. Сначала у обследуемого получают диффузионные изображения, в которых направление движения молекул воды отражает ход пучков белого вещества, и структурные Т1-изображения. Затем кору делят на области, которые станут узлами графа. После этого с помощью трактографии реконструируют вероятные пути между областями, каждой паре областей присваивают вес связи и получают матрицу, по которой считают сетевые показатели. В первой работе, в которой с помощью диффузионной спектральной МРТ построены связи по всей коре, использовано деление на 66 анатомических подобластей [4].

Каждый этап вносит собственную погрешность. Главный источник ошибок: трактография восстанавливает пути только по информации об ориентации волокон, а такая информация неоднозначна. Это показали результаты открытого международного соревнования, в котором 20 исследовательских групп представили 96 реконструкций смоделированного мозга с известными истинными трактами. Большинство современных алгоритмов обнаруживало около 90% истинных пучков, однако в тех же реконструкциях было гораздо больше ложных пучков, чем

истинных, причем половина ложных пучков воспроизводилась у разных групп систематически [16]. О принципиальных ограничениях точности трактографии сообщали и другие авторы [17]. Основные этапы и связанные с ними источники ошибок представлены в таблице 2.

Таблица 2. Этапы построения структурного коннектома и источники погрешности

Этап	Содержание	Источник погрешности
1. Получение данных	Диффузионная МРТ и структурные Т1-изображения	Движение пациента, артефакты, разрешение изображений
2. Определение узлов	Деление коры и подкорковых структур на области по выбранному атласу	Нет единой общепринятой схемы деления [1]; выбор атласа влияет на результат
3. Реконструкция путей	Трактография между областями	Ложные пучки, неоднозначность при использовании только информации об ориентации [16]
4. Оценка веса связи	Число реконструированных путей или показатели микроструктуры вдоль пути	Вес зависит от длины пути и метода и не равен числу аксонов
5. Построение графа и расчет показателей	Матрица связей и сетевые метрики	Выбор порога отсечения слабых связей и способа нормировки

СЕТЕВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КОННЕКТОМА.

Сеть связей мозга устроена неравномерно. В ней есть группы тесно связанных между собой областей, называемые модулями, и небольшое число областей с особенно большим числом связей, которые называют хабами. Хабы обеспечивают значительную долю дальних связей между модулями и образуют плотно взаимосвязанную группу, так называемый клуб богатых [5, 12]. Хабы метаболически затратны и связаны с удаленными областями, поэтому их считают структурами, сочетающими высокую функциональную ценность и высокую биологическую цену [12].

Хагманн и соавторы по данным диффузионной спектральной МРТ у здоровых людей выявили структурное ядро, расположенное в заднемедиальной и теменной коре. Области этого ядра обладают высокими значениями степени, силы и

промежуточной центральности и служат связующими хабами для всех основных структурных модулей; в ядро входят задние компоненты сети пассивного режима работы мозга, а его центральное положение в коре указывает на роль в интеграции функций [4]. Для количественного описания сети применяют показатели теории графов, наиболее употребительные из которых перечислены в таблице 3 [7].

Таблица 3. Основные сетевые показатели структурного коннектома

Показатель	Что характеризует	Как интерпретируют
Степень и сила узла	Число и суммарный вес связей области	Высокие значения характерны для хабов
Коэффициент кластеризации	Плотность связей между соседями узла	Показатель локальной сегрегации обработки информации
Характеристическая длина пути, глобальная эффективность	Минимальное число шагов между узлами	Показатель интеграции: чем короче пути, тем потенциально быстрее обмен между удаленными областями
Модулярность	Деление сети на плотно связанные группы	Выраженность специализированных подсистем
Промежуточная центральность	Доля кратчайших путей, проходящих через узел	Роль области как посредника между другими узлами
Коэффициент участия	Распределение связей узла по разным модулям	Показатель связующих хабов, соединяющих модули

Важна оговорка: сетевые показатели основаны на моделях передачи информации по сети, а не на прямом измерении скорости или качества этой передачи, поэтому их связь с функцией следует проверять отдельно.

СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ.

Чтобы структурный коннектом мог объяснять неврологические функции, анатомические связи должны определять функциональное взаимодействие областей. Хани и соавторы проверили это у одних и тех же людей: измерили функциональную связность в покое с помощью фМРТ и структурную связность с помощью диффузионной спектральной трактографии, а затем использовали структурные данные как основу модели макроскопической динамики коры [8]. Выяснилось, что сильные функциональные связи часто существуют между

областями без прямой анатомической связи, а часть различий в функциональной связности объясняется непрямыми связями и расстоянием между областями. Авторы заключили, что сила, устойчивость и пространственные особенности функциональных связей ограничены крупномасштабной анатомией коры, хотя и не определяются ею полностью [8].

Практическое следствие этого вывода состоит в том, что структурный коннектом задает область возможного, но не предсказывает функцию. Одна и та же анатомическая сеть способна поддерживать разные функциональные состояния, и потому индивидуальные различия не сводятся к различиям одной лишь структуры.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ АРХИТЕКТУРЫ СВЯЗЕЙ И ФУНКЦИИ МОЗГА.

Различия в коннектоме формируются под влиянием развития, возраста и опыта. Показано, что обучение новому навыку сопровождается изменениями микроструктуры белого вещества, то есть структура связей не остается неизменной на протяжении жизни [10]. Это важно и с позиций детской неврологии: миелинизация и формирование путей продолжаются в детском и подростковом возрасте, поэтому нормальные значения показателей коннектома зависят от возраста.

Сопоставление структуры мозга с поведением дает конкретные примеры. По данным обзора Канаи и Риса, различия во времени передачи сигнала между полушариями отражаются в микроструктурной целостности мозолистого тела, а изменчивость моторного контроля, памяти и восприятия предсказуема по структуре серого и белого вещества [9]. В работе Смита и соавторов, выполненной на данных 461 участника проекта «Коннектом человека», сопоставлены 280 поведенческих и демографических показателей с функциональными связями мозга. Выявлена одна выраженная ось изменчивости, объединяющая образ жизни, демографические и психометрические показатели с определенным паттерном связей; на одном ее полюсе оказались высокие значения словарного запаса, памяти, уровня образования и дохода [11]. Следует учитывать, что эта работа основана на функциональной, а не структурной связности, и показывает корреляцию, а не причинную связь. Основные данные сведены в таблицу 4.

Таблица 4. Данные о связи архитектуры мозга с функциями и поведением

Источник	Метод и выборка	Основной результат	Ограничение
Хагманн и соавт., 2008 [4]	Диффузионная спектральная МРТ, 66 подобластей коры	Структурное ядро в заднемедиальной и теменной коре с высокой центральностью	Описание строения сети; связь с поведением не оценивалась

Источник	Метод и выборка	Основной результат	Ограничение
Хани и соавт., 2009 [8]	Диффузионная спектральная МРТ и фМРТ покоя у одних и тех же людей	Структура ограничивает силу и устойчивость функциональных связей	Функциональные связи нередко возникают без прямой структурной связи
Канаи и Рис, 2011 [9]	Обзор МРТ-исследований серого и белого вещества	Изменчивость восприятия, моторики, памяти предсказуема по структуре мозга; микроструктура мозолистого тела отражает время межполушарной передачи	Преимущественно корреляционные данные
Смит и соавт., 2015 [11]	461 участник проекта «Коннектом человека», 280 показателей, функциональная связность	Единая ось изменчивости связывает образ жизни, психометрические показатели и паттерн связей	Анализ функциональных связей; корреляция не доказывает причинность
Шольц и соавт., 2009 [10]	Исследование влияния обучения на белое вещество	Обучение новому навыку сопровождается изменением микроструктуры белого вещества	Показывает пластичность, но не врожденные различия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНОГО КОННЕКТОМА.

Заболевания мозга и хабы.

Кросли и соавторы определили хабы по данным диффузионной тензорной МРТ у 56 здоровых добровольцев и сопоставили их с картами очагов поражения серого вещества, составленными по результатам метаанализа МРТ-исследований более чем 20 000 участников при 26 заболеваниях мозга. Очаги, общие для всех заболеваний, достоверно чаще располагались в хабах нормального коннектома; для девяти

заболеваний такая закономерность была значимой отдельно, в том числе для шизофрении и болезни Альцгеймера. При этом затронутые хабы различались: при болезни Альцгеймера чаще страдали хабы височной доли, при шизофрении хабы лобной и височной долей [12]. Обзоры по коннектомике подчеркивают, что при заболеваниях нарушается работа сети в целом, а не только отдельных очагов [13].

Прогноз восстановления после инсульта.

Наиболее убедительный клинический пример связан с кортикоспинальным трактом. В проспективном исследовании Стинир и соавторов 40 пациентов включили в течение трех дней после ишемического инсульта; клинические данные сочетали с транскраниальной магнитной стимуляцией, оценивающей функциональную целостность нисходящих двигательных путей, и с показателями структурной целостности тракта по данным диффузионной МРТ. Алгоритм PREP позволил индивидуально предсказывать восстановление функции руки через 12 недель, причем предсказания хорошо совпали с группировкой пациентов по результатам теста ARAT [14]. Упрощенный алгоритм PREP2 на выборке из 207 пациентов сочетает выраженность нарушения функции руки, возраст, наличие моторных вызванных потенциалов и объем очага по МРТ или тяжесть инсульта по шкале NIHSS; он дает верные предсказания у 75% пациентов, а транскраниальная магнитная стимуляция требуется примерно трети больных [15]. Эти данные показывают, что индивидуальные различия сохранности проводящего пути имеют прямое прогностическое значение (таблица 5).

Таблица 5. Клинические приложения представлений о коннектоме

Область применения	**Данные**	**Вывод**
Заболевания мозга	26 заболеваний, более 20 000 участников; очаги чаще расположены в хабах; значимая связь для 9 заболеваний [12]	Хабы особенно уязвимы; при разных болезнях страдают разные хабы
Болезнь Альцгеймера, шизофрения	Альцгеймер: хабы височной доли; шизофрения: хабы лобной и височной долей [12]	Профиль поражения хабов отличается у разных заболеваний
Инсульт, функция руки	Алгоритм PREP: 40 пациентов, прогноз на 12 недель [14]	Целостность кортикоспинального тракта предсказывает восстановление

Область применения	Данные	Вывод
Инсульт, упрощенный алгоритм	PREP2: 207 пациентов, верные предсказания у 75% [15]	Прогноз возможен в первые дни и пригоден для планирования реабилитации

ОБСУЖДЕНИЕ.

Рассмотренные работы показывают, что представление о коннектоме объединяет описание мозга на языке сети с практическими вопросами неврологии. Структурная сеть задает ограничения, внутри которых формируются функции [8], индивидуальные различия в архитектуре связей отражаются в поведении и когнитивных способностях [9, 11], а повреждение узловых структур и проводящих путей определяет особенности течения и исхода заболеваний [12, 14]. В этом смысле коннектом помогает перейти от усредненных норм к индивидуальной оценке пациента.

Вместе с тем между достижениями и ограничениями существует разрыв. Методологическая проверка трактографии показала, что реконструкции содержат больше ложных пучков, чем истинных [16], а значит, индивидуальные особенности сети, выявленные таким способом, необходимо интерпретировать осторожно. Часть наиболее выразительных результатов получена на функциональных, а не структурных данных [11], и большинство работ носит корреляционный характер. Показатели, которые уже применяются в клинике, как PREP2, опираются не на сложные сетевые метрики, а на проверку целостности конкретного тракта [15], что указывает на путь внедрения: сначала простые и надежные биомаркеры, затем более сложные модели.

Для дальнейших исследований важны три направления: стандартизация методов построения коннектома и выбора атласов, исследования с большими выборками и повторными измерениями, чтобы оценить воспроизводимость индивидуальных показателей, и возрастные нормы для детей, у которых формирование белого вещества еще не завершено. Ограничением настоящего обзора служит его нарративный характер: он не заменяет систематического обзора и опирается на ограниченный набор ключевых публикаций.

ВЫВОДЫ.

Вывод. Структурный коннектом представляет собой фундаментальную основу организации человеческого мозга, отражающую сложную систему анатомических связей, благодаря которой обеспечивается согласованная работа его функциональных отделов. Выявление ключевых узлов, структурного ядра и закономерностей сетевой организации позволяет глубже понять механизмы

интеграции мозговой деятельности, индивидуальные особенности нервной системы и развитие неврологических заболеваний. Особую перспективу коннектомный подход открывает для клинической медицины, поскольку анализ целостности нейронных путей может способствовать более точной оценке последствий поражения мозга, прогнозированию восстановления и выбору персонализированной лечебной тактики. Вместе с тем диагностический и прогностический потенциал метода должен рассматриваться с учётом ограничений диффузионной трактографии и подтверждаться клиническими данными. Таким образом, изучение структурного коннектома является одним из перспективных направлений современной нейронауки, объединяющим фундаментальное понимание организации мозга с возможностями развития персонализированной неврологии и нейрохирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Sporns O., Tononi G., Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain // PLoS Computational Biology. 2005. Vol. 1, № 4. e42. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042

2. Kandel E.R., Koester J.D., Mack S.H., Siegelbaum S.A. Principles of Neural Science. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2021.

3. Van Essen D.C., Smith S.M., Barch D.M., Behrens T.E.J., Yacoub E., Ugurbil K. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview // NeuroImage. 2013. Vol. 80. P. 62-79.

4. Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R., Honey C.J., Wedeen V.J., Sporns O. Mapping the structural core of human cerebral cortex // PLoS Biology. 2008. Vol. 6, № 7. e159. doi: 10.1371/journal.pbio.0060159

5. van den Heuvel M.P., Sporns O. Rich-club organization of the human connectome // Journal of Neuroscience. 2011. Vol. 31, № 44. P. 15775-15786.

6. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // Nature Reviews Neuroscience. 2009. Vol. 10, № 3. P. 186-198.

7. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations // NeuroImage. 2010. Vol. 52, № 3. P. 1059-1069.

8. Honey C.J., Sporns O., Cammoun L., Gigandet X., Thiran J.P., Meuli R., Hagmann P. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2009. Vol. 106, № 6. P. 2035-2040. doi: 10.1073/pnas.0811168106

9. Kanai R., Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition // Nature Reviews Neuroscience. 2011. Vol. 12, № 4. P. 231-242. doi: 10.1038/nrn3000

10. Scholz J., Klein M.C., Behrens T.E.J., Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture // Nature Neuroscience. 2009. Vol. 12, № 11. P. 1370-1371.

11. Smith S.M., Nichols T.E., Vidaurre D., Winkler A.M., Behrens T.E.J., Glasser M.F., Ugurbil K., Barch D.M., Van Essen D.C., Miller K.L. A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior // Nature Neuroscience. 2015. Vol. 18, № 11. P. 1565-1567. doi: 10.1038/nn.4125

12. Crossley N.A., Mechelli A., Scott J., Carletti F., Fox P.T., McGuire P., Bullmore E.T. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders // Brain. 2014. Vol. 137, № 8. P. 2382-2395. doi: 10.1093/brain/awu132

13. Fornito A., Zalesky A., Breakspear M. The connectomics of brain disorders // Nature Reviews Neuroscience. 2015. Vol. 16, № 3. P. 159-172.

14. Stinear C.M., Barber P.A., Petoe M., Anwar S., Byblow W.D. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke // Brain. 2012. Vol. 135, № 8. P. 2527-2535. doi: 10.1093/brain/aws146

15. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. PREP2: a biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke // Annals of Clinical and Translational Neurology. 2017. Vol. 4, № 11. P. 811-820.

16. Maier-Hein K.H., Neher P.F., Houde J.-C. et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography // Nature Communications. 2017. Vol. 8. Art. 1349. doi: 10.1038/s41467-017-01285-x

17. Thomas C., Ye F.Q., Irfanoglu M.O. et al. Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2014. Vol. 111, № 46. P. 16574-16579.