



Módszertani fejlesztések a strukturális és funkcionális agyi hálózatok vizsgálatában

Spisák Tamás

Témavezető: Dr. Emri Miklós

Doktori program vezetője: Dr. Végh János

Debreceni Egyetem, Informatika Kar, Informatikai Tudományok Doktori Iskola

Az informatika tudományos és ipari alkalmazásai doktori program

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina

Intézet

April 3, 2013



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák



Előzmények - Tudományos Diákköri Konferencia

2005-től a Debreceni Egyetem Programtervező Matematikus szakos hallgatója



ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI TANÁCS

- Orvosi TDK - Funkcionális MR vizsgálatok feldolgozási paramétereinek optimalizálása
- Informatika TDK - Funkcionális MR vizsgálatok automatizált feldolgozása

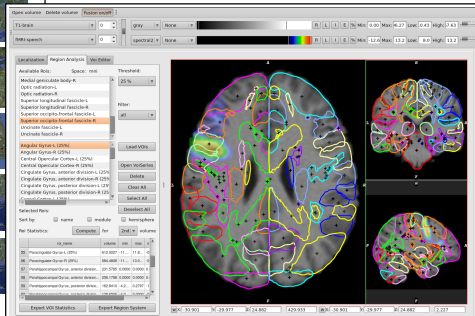
Diplomamunka: BrainLOC

BrainLOC - agyatlász alapú integrált lokalizációs és régióanalízis szoftver

Multi-Atlas Database



BrainLOC: integrated brain atlas assisted localization and region analysis software



Region Analysis Panel:

Available Atlas: Space: mni Threshold: 25 %

Regions:

- Medial geniculate body-R
- Optic radiation-L
- Optic radiation-R
- Superior longitudinal fascicle-L
- Superior longitudinal fascicle-R
- Superior occipital frontal fascicle-L
- Superior occipital frontal fascicle-R
- Uncusate fascicle-L
- Uncusate fascicle-R
- Angular gyrus-L (25%)
- Angular gyrus-R (25%)
- Central Opercular Cortex-L (25%)
- Central Opercular Cortex-R (25%)
- Cingulate Gyrus, anterior division-L (25%)
- Cingulate Gyrus, anterior division-R (25%)
- Cingulate Gyrus, posterior division-L (25%)
- Cingulate Gyrus, posterior division-R (25%)

Selected Atlas: 1

Sort by: name module hemisphere

Per Statistics: Complete Per 2nd volume

id	name	module	size	max	min
25	Pre-supplementary-S (25%)		103,000	11	11.8
26	Pre-supplementary-S (25%)		104,000	11	10.5
27	Pre-supplementary-S, anterior division		20,378	0.000	0.000
28	Pre-supplementary-S, anterior division		20,178	0.000	0.000
29	Pre-supplementary-S, posterior division		102,848	4.2	10,279

Export VDI Statistics Export Region Systems

BrainLOC: 30,303 30,377 30,24,802 1429,913 10,301 30,377 30,24,882 1,227



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák



Kutatási munkaterv címe:

"Agyatlasztechnikán alapuló konnektivitási modellek fejlesztése osztott képfeldolgozási algoritmusok alkalmazásával"

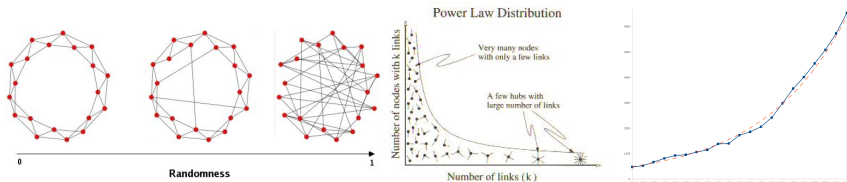
Célkitűzéseim:

- a struktúrális és funkcionális **agyi hálózatanalízis** módszereinek és irodalmának alapos megismerése
- a diplomamunkám keretében fejlesztett BrainLOC szoftver és az intézeti szoftveres infrastruktúra további fejlesztése
- a BrainLOC által kínált multi-atlasz keretrendszer felhasználási lehetőségeinek vizsgálata az agyi hálózatanalízis területén
- részvétel a hálózatanalízist szolgáló módszertani és szoftveres fejlesztésekben (HPC)
- eredményeink klinikai kutatásban történő hasznosítása

Komplex hálózatok: egy új koncepció

"Az egész több, mint részeinek összege"

/Arisztotelész/

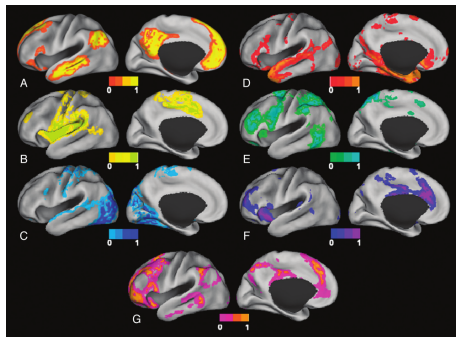
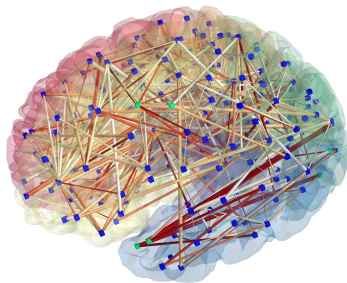


- Véletlen gráfok [Erdős, Rényi, 1959]
- Kis világ [Watts and Strogatz, 1998] és skálafüggetlen [Barabási, 1999] hálózatok
- Széleskörű alkalmazások: szociális hálózatok, genetika, sejt metabolizmus, fehérje hálózatok, epidemiológia, internet, world wide web, etc

Agyi konnektivitás

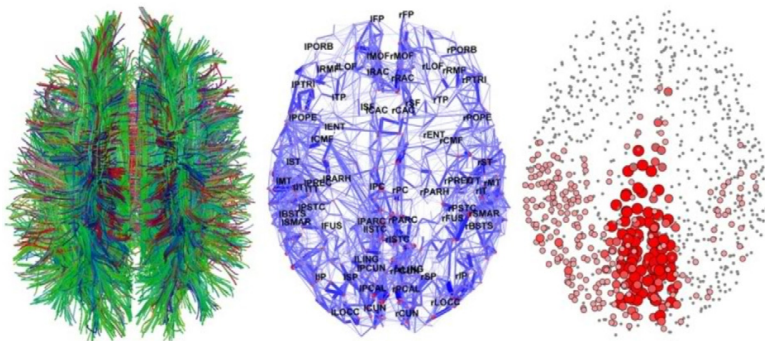
"Az agy több, mint részeinek összege"

/Arisztotelész után szabadon/



Balra: Az agy, mint komplex hálózat [Gerhard, 2011] **Jobbra:** Nyugalmi (A), szomatomotoros (B), vizuális (C), nyelvi (D), figyelmi(E,F) és kontrol (G) alhálózatok az agyban [Lee, 2013]

Klinikai alkalmazások

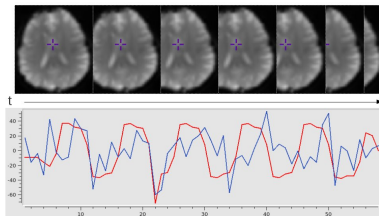
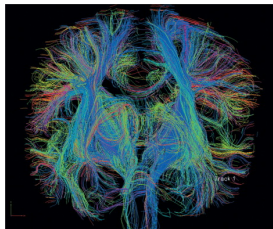


Az egészséges agy működésének megértését célzó kutatások [Bassett, 2009] mellett, igen biztató eredmények jelentek meg olyan betegségek vizsgálatában, mint például az **Alzheimer** [de Haan, 2012], **epilepszia** [Clemens, 2011], **Parkinson** [Tessitore, 2012] **skizofrénia** [Tian, 2011], **Sclerosis Multiplex** [Leavitt, 2012] vagy **autizmus** [Lewis, 2012].

Az agyi konnektivitás in-vivo tanulmányozása

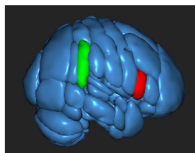
Struktúrális konnektivitás: Diffúzió súlyozott MR képalkotás
(balra, Ment, 2009)

Funkcionális konnektivitás: EEG és funkcionális MRI (jobbra)



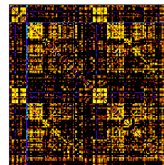
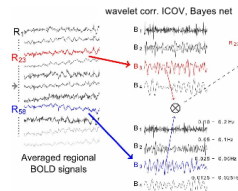
A komplex gráfelméleten alapuló agyi hálózatanalízis fő lépései

1. Defining nodes



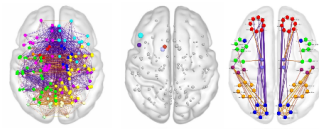
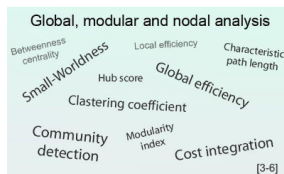
voxel, brain atlas, data-driven parcellation

2. Estimating connections



connectivity matrix

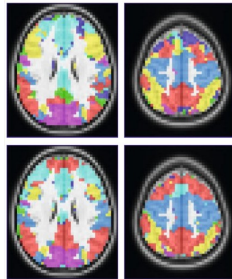
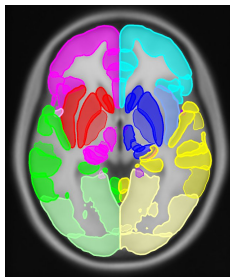
3. Graph theoretical analysis



Statistical Parametric Networks (SPN)

1. Hálózat csomópontjainak meghatározása

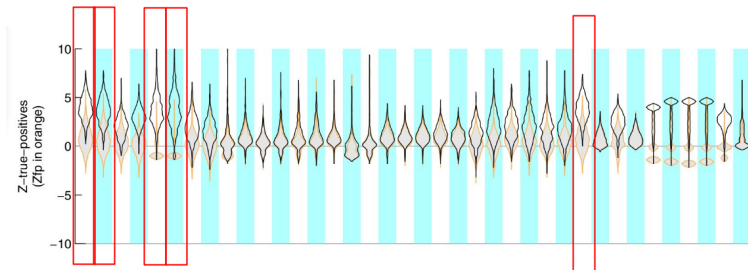
- Voxelszintű analízis
- Agyatlaszok (BrainLOC)
- Adatvezérelt régiókijelölés [Smith, 2012]



2. Hálózat éleinek meghatározása

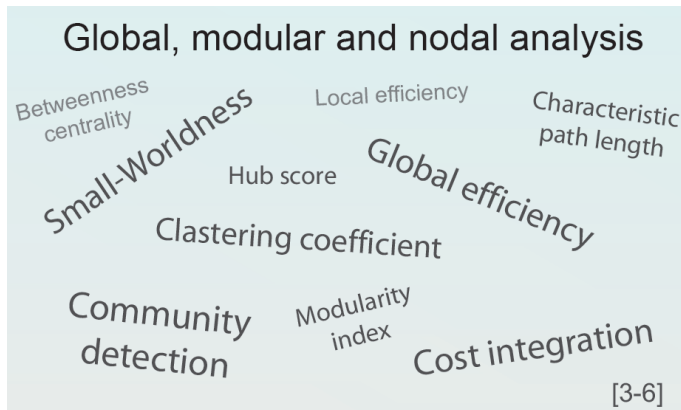
Az 1. lépésben kijelölt régiókhoz tartozó (EEG vagy fMRI) idősorok hasonlósági vagy szinkronizációs metrikája alapján:

- korreláció
- wavelet korreláció
- parciális korreláció
- inverz kovariancia
- Patel Tau
- Bayes network modeling
- etc. [Smith, 2011, 2012]

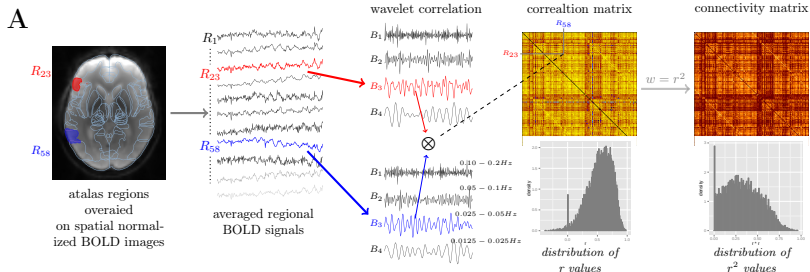


3. Gráfelméleti analízis

A hálózati topológia és dinamika globális, moduláris és nodális szintű matematikai jellemzése. [Rubinov, 2010]

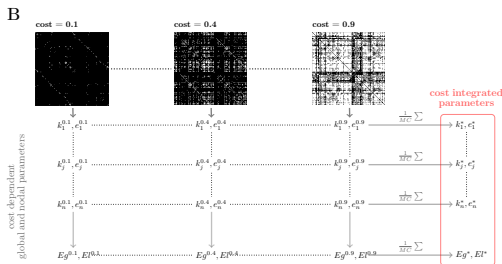
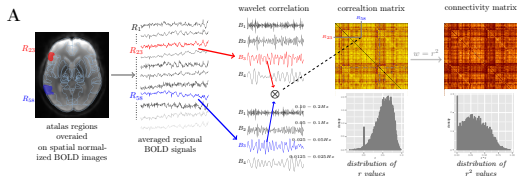


Intézeti fMRI hálózatanalízis pipeline



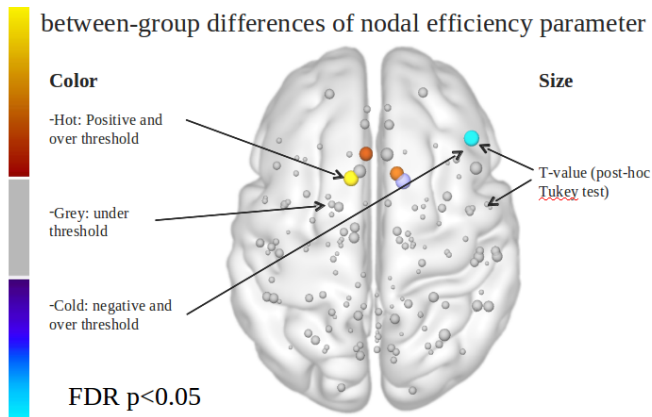
Az intézeti fMRI hálózatanalízis pipeline [Jakab, Emri, 2013].

Élsűrűség alapú küszöbölési technika - Cost integration



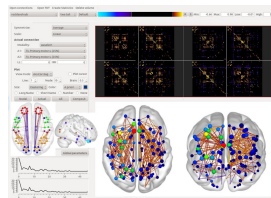
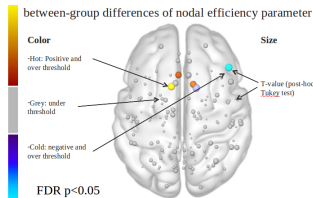
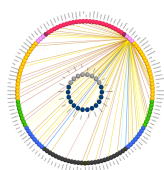
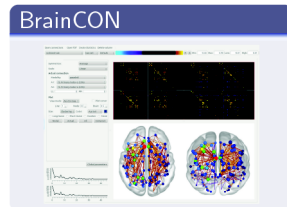
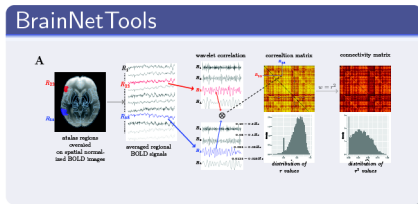
[Ginestet, 2011]

Populációs statisztikai analízis - Statistical Parametric Network (SPN) módszer



Mixed effect modell (csomópontonként vagy élenként), post-hoc Tukey teszt, FDR korrekció [Ginestet, 2011]

Kapcsolódó szoftverfejlesztés



M3i szoftverkönyvtárrendszer, ANSI/ISO C++, R, Qt, gsl, etc.



Az első három félév tevékenységei

- **A kapcsolódó irodalom folyamatos követése**
- **fMRI és EEG posztprocessing módszer optimalizálása**
- **valószínűségi agyatlasz alapú régiókijelölési eljárás kifejlesztése**
- kapcsolatmodellezési eljárások kifejlesztése: wavelet korreláció, **parciális korreláció**, inverz kovariancia
- Globális, **moduláris** és nodális hálózati metrikák implementálása
- **Élsűrűség alapú hálózatküszöbölési eljárás implementálása**
- Statistical Parametric Network (SPN) technika fejlesztése
- **Hálózatvizualizációs fejlesztések**
- Teljes hálózatanalízis pipeline validálása
- A kifejlesztett módszertan alkalmazása klinikai kutatási projektekben



Együttműködő partnerek

- Debreceni Egyetem, OEC, Orvosi Laboratóriumi és Képalkotó Diagnosztikai Tanszék
- Kenézy Kórház, Neurológiai Osztály
- Kaposvári Egyetem, Onkoradiológiai és Diagnosztikai központ
- Pécsi Tudományegyetem, Diagnosztikai Központ
- Szentágothai Tudásközpont- Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont
- Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika
- Kempenhaeghe - Expertise centre for epileptology, sleep medicine en neurocognition (NL)
- Technische Universiteit Eindhoven, Department of Biomedicine (NL)
- University of Bologna (I)



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák

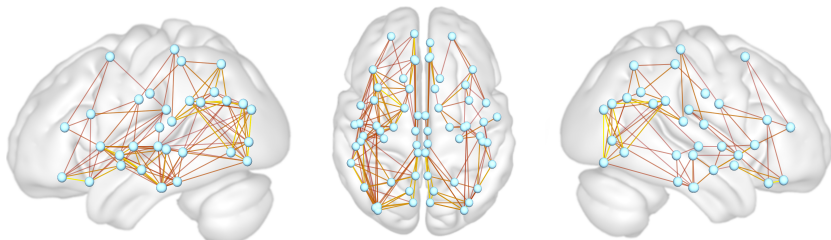


Publikációk

- ① B. Clemens, S. Puskás, M. Bessenyei, M. Emri, T. Spisák, M. Koselák, K. Hollódy, A. Fogarasi, I. Kondákor, K. Füle, K. Bense, I. Fekete, **EEG functional connectivity of the intrahemispheric cortico-cortical network of idiopathic generalized epilepsy**, Epilepsy research, 96(1-2):11-23, 2011. (IF.: 2.49)
- ② Jakab A., Emri M., Spisak T. Szeman-Nagy A., Beres M., Kis S.A., Molnar P., Berenyi E., **Autistic Traits in Neurotypical Adults: Correlates of Graph Theoretical Functional Network Topology and White Matter Anisotropy Patterns**, PLOS-1, under review, accepted, 2013. (IF.: 4.53)
- ③ Clemens B., Puskás S., Besenyei M., Spisák T., Kis S.A., Hollódy K., Fogarasi A., Fekete I., Emri M., **The neurophysiology of juvenilemyoclonic epilepsy: EEG-based graph analysis of the interictal and immediate preictal states**, Epilepsy research, under review, 2013.(IF.: 2.49)
- ④ Clemens B., Puskás S., Besenyei M., Spisák T., Emri M., Fekete I., **Remission of epilepsy: an EEG-based connectivity study at the onset of the disease and in terminal remission**, Epilepsy research, under review, 2013.(IF.: 2.49)
- ⑤ Piros P., Puskás Sz., Emri M., Opposits G., Spisák T., Fekete I., Clemens B., **Uppermost synchroniyed generators of spike-wave activity are localized to limbic cortical areas in "generalized" nonconvulsive status epilepticus**, Epilepsy research, under review, 2013.(IF.: 2.49)

Applications

Epilepsy: Juvenile Myoclonic and Absence epilepsy (based on: EEG Loreta Source Correlation) Juvenile Myoclonic (JME) and Absence epilepsy (EEG Loreta Source Correlation)

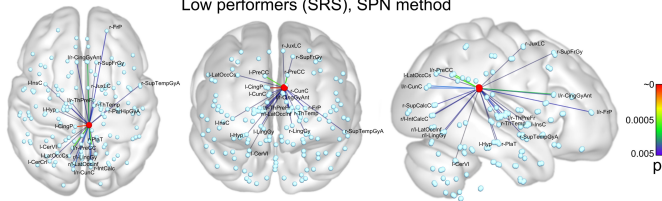


Clemens B., Puskás S., Bessenyei M., Emri M., Spisák T., Koselák M., Hollódy K., Fogarasi A., Kondákor I., Füle K., Bense K., Fekete I.,
EEG functional connectivity of the intrahemispheric cortico-cortical network of idiopathic generalized epilepsy, *Epilepsy research*,
96(1-2):11-23, 2011.

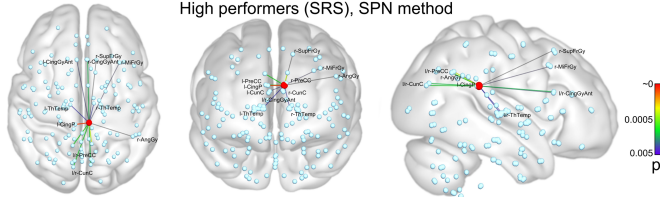
Applications

Autistic traits:

Low performers (SRS), SPN method



High performers (SRS), SPN method

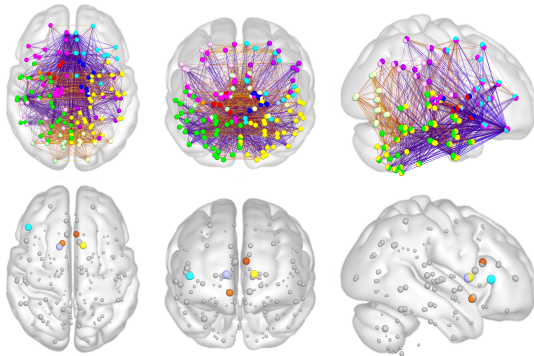


Jakab A., Spisak T., Szeman-Nagy A., Beres M., Kis S.A., Molnar P., Berenyi E., Emri M., Autistic Traits in Neurotypical Adults: Correlates of Graph Theoretical Functional Network Topology and White Matter Anisotropy Patterns, PLOS-1, accepted for publication, 2013.

Applications

Migraine:

Altered functional and structural connectivity patterns based on
FMRI and DTI



Under preparation.



Idézhető nemzetközi konferenciaelőadások és interaktív szoftverbemutatók

- 1 [T. Spisák](#), M. Koselák, G. Opposits, S. A. Kis, L. Trón, A. Jakab, E. Berényi, M. Emri, Region management toolkit for atlas-space image processing, MAGMA 24 (S1):543, 2011.
- 2 [T. Spisak](#), M. Koselak, G. Opposits, S.A. Kis, L. Tron, A. Jakab, E. Berenyi, M. Emri, Digital brain atlas assisted localization software for individual and population analysis of SPECT and PET data, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 38(S2):258, 2011
- 3 G. Opposits, [T. Spisak](#), I. Lajtos, L. Pohubi, L. Galuska, A. Jakab, E. Berenyi, M. Emri, Automated region analysis of brain PET examinations, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 38(S2):333,2011.
- 4 A. Jakab, M. Béres, [T. Spisák](#), S.A. Kis, M. Emri, E. L. Berényi, Handedness and interhemispheric differences in the anatomical connectivity of perisylvian language areas: a network-based approach, MAGMA 24 (S1):276, 2011.
- 5 Jakab, A., [Spisák, T.](#), Szemán-Nagy, A., Dobrai, D., Molnár, P., Berényi, E., Emri, M.: Pathological patterns of functional and structural brain connectivity in high functioning autistic adults. Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 25 (S1), 27, 2012.
- 6 [Spisák, T.](#), Kis, S.A., Opposits, G., Lajtos, I., Balkay, L., Emri, M.: BrainMOD:4-dimensional multimodal medical image analysis software. Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 25 (S1), 619, 2012.
- 7 [Spisák, T.](#), Opposits, G., Kis, S.A., Clemens, B., Emri, M.: BrainCON: Software tool for graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization. Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 25 (S1), 616, 2012.
- 8 [T. Spisák](#), G. Opposits, S. A. Kis, I. Lajtos, Á. Krizsán, L. Pohubi, L. Balkay, M. Emri; BrainMOD: multi-purpose software for 4-dimensional multimodal medical image analysis, ECR 2013, DOI, 10.1594/ecr2013/C-2586, 2013.
- 9 [T. Spisák](#), G. Opposits, S. A. Kis, L. Pohubi, A. Jakab, S. Puskás, B. Clemens, M. Emri, BrainCON: graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software, ECR 2013, DOI, 10.1594/ecr2013/C-2588, 2013.



Hazai konferenciák

- 1 Opposits G., Spisák T., Koselák M., Pohubi L., Galuska L., Jakab A., Berényi E., Emri M.; Módszertani fejlesztések az agyi SPECT- és PET vizsgálatok automatizált regionális analíziséhez; Hevesy György MONT XVI. Kongresszus. 2009.
- 2 Megyesi Z., Spisák T., Kis S.A., Opposits G., Balkay L., Trón L., Emri M.; Agyi PET receptor vizsgálatok anatómiai lokalizációja.; Hevesy György MONT XVI. Kongresszus. 2009.
- 3 Béres M., Jakab A., Laczovics A., Walter N., Spisák T., Emri M., Berényi E.; Az agyi diffúziós anizotrópia aszimmetriájának vizsgálata diffúziós tenzor képalkotás és agyatlasz technikák segítségével; MRAE kongresszus, 2010.
- 4 Koselák M., Spisák T., Opposits G., Kis S. A., Galuska L., Hascsi Zs., Szabó P., Emri M.; Virtuális tervezéssel támogatott bronchoszkópia klinikai alkalmazását célzó fejlesztések és első eredmények; Hevesy György MONT XVI. Kongresszus. 2011.
- 5 Spisák T., Koselák M., Opposits G., Kis S. A., Trón L., Jakab A., Berényi E., Emri M.; Anatómiai lokalizációs szoftver agyi PET vizsgálatok egyedi és populációs szintű feldolgozására, Hevesy György MONT XVI. Kongresszus. 2011.
- 6 Spisák T., Koselák M., Opposits G., Kis S. A., Trón L., Jakab A., Berényi E., Emri M., BrainLOC: integrált agyatlasz alapú lokalizációs, régió menedzsment és régióanalízis szoftver, MNRT Kongresszus, 2011.

Az M3i szoftverkönyvtárrendszeren alapuló szoftveres fejlesztések

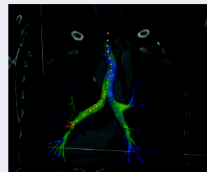
BrainLOC



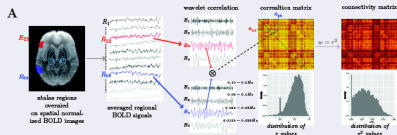
BrainMOD



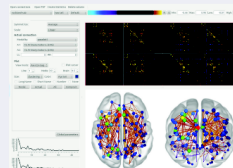
Virtuose



BrainNetTools



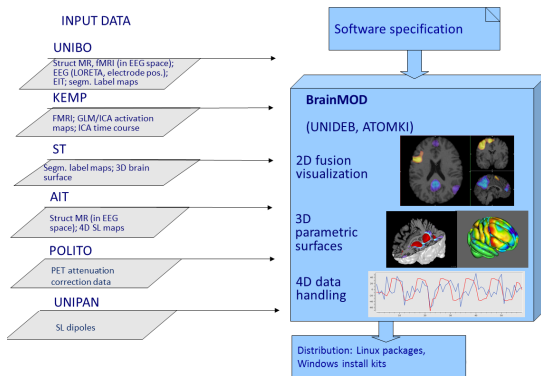
BrainCON



Central Nervous System Imaging project - BrainMOD



A BrainMOD szoftver pályázatban betöltött szerepe:





- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre**
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák

További fejlesztések

Az atlasz alapú régió kijelölés hibái:

- anatómiai, nem pedig funkcionális egységek
- populációs szintű, tehát nem veszi figyelembe az individuális változatosságot

[Smith, 2011] hálózatanalízis hibaanalízise szimulált fMRI adatokon: *"Inaccurate ROI specification (...) gives extremely poor results."*

Megoldás: egy olyan régiókijelölési módszer a hálózati csomópontok meghatározására, mely:

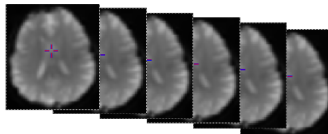
- a valódi funkcionális egységeket azonosítja
- figyelembe veszi az individuális variabilitást, ugyanakkor megengedi a populációs szintű analízist
- térben összefüggő, térfogatukban adott szórású régiókat eredményez

Tervek a második féldőre

Adatvezérelt szürkeállomány parcellázás

Adatvezérelt szürkeállomány parcellázás

Input

fMRI vizsgálati
anyag

Adatvezértelt parcellázás

Output

a követelményeknek
megfelelő címketérkép



von Mises Fisher Markov Véletlen Mező

[Ryali, 2013] nyomán:

- egy régióba tartozó fMRI idősorok modellezése: t dimenziós von Mises Fisher eloszlás

$$p(y_i | x_i) = l, \mu_l, \kappa_l) = C(\kappa_l) e^{\kappa_l \mu_l^T y_i}, i = 1, 2, \dots, M$$

- térbeli regularizáció modellezése: Markov Véletlen Mező

$$P(x) = \frac{1}{Z} e^{U_S}; \quad U_S = \sum_{i=1}^M \sum_{j \in N_i} V(X_i, X_j)$$

- térben összefüggő, térfogatukban adott szórású régiókat eredményez

Feladat

A probléma: maximalizálni az alábbi poszterior eloszlást:

$$P(X|Y, \theta) \propto \prod_{i=1}^M p(y_i|x_i)P(X)$$

Ami reprezentálható az alábbi Gibbs eloszlással:

$$P(X|Y, \theta) = \frac{1}{Z'} e^{-(U_D(Y), U_S(X))}$$

ahol:

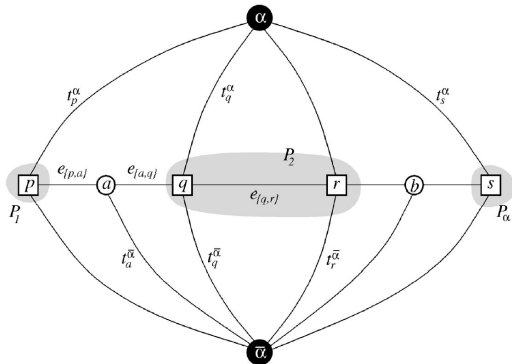
$$U_D = - \sum_{i=1}^M \log p(y_i, x_i)$$

Átfogalmazott feladat: a fenti eloszlás negatív logaritmusának minimalizálása.

NP-nehéz, tehát közelítő eljárásra van szükség.

Modell megoldása

Alpha-expansion gráf vágásos energia optimalizáló algoritmus [Boykov, 2001]



edge	weight	for
$t_p^{\bar{\alpha}}$	∞	$p \in \mathcal{P}_\alpha$
$t_p^{\bar{\alpha}}$	$D_p(f_p)$	$p \notin \mathcal{P}_\alpha$
t_p^α	$D_p(\alpha)$	$p \in \mathcal{P}$
$e_{\{p,a\}}$	$V(f_p, \alpha)$	$\{p, q\} \in \mathcal{N}, f_p \neq f_q$
$e_{\{a,q\}}$	$V(\alpha, f_q)$	
$t_a^{\bar{\alpha}}$	$V(f_p, f_q)$	
$e_{\{p,q\}}$	$V(f_p, \alpha)$	



Algoritmus vázlata

```
1: while konvergenciakritérium nem teljesül do
2:    $\kappa_i$ ,  $\mu_i$  és  $\beta$  paraméterek becslése
3:   siker = 1
4:   while siker = 1 do
5:     siker = 0
6:     for minden l cimkére do
7:       cimketerkep' = alphaExp(cimketerkep)
8:       if  $E(\textit{cimketerkep}') > E(\textit{cimketerkep})$  then
9:         cimketerkep = cimketerkep'
10:      siker = 1
11:    end if
12:  end for
13: end while
14: end while
```



Adatvezérelt parcellázás státusz

Eredmények:

- implementáció kész (M3i, C++, gsl)
- validálás szimulált adatokon folyamatban
- az implementációba Aranyi Csaba TDK hallgatót vontuk be

További teendők és lehetséges fejlesztések:

- alkalmazás klinikai projektekben
- von Mises Fisher eloszlások használata a kapcsolatok modellezésére
- alpha-expansion gráf vágási algoritmus módosított változatának kidolgozása (térbeli összefüggőség megtartása, potenciális gyorsítás)
- párhuzamosítás: OpenMP és OpenMPI, HPC kompatibilitás
- **elsőszerzős közlemény(ek) az adatvezérelt parcellázási algoritmusról**



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió**
- 6 Referenciák



Konklúzió és teendők a hátralévő időszakra

Konklúzió

- a tanulmányok kezdetekor kitűzött ütemezést tartottam
- a legújabb irodalmi ajánlások alapján a klinikai kutatásokban hatékonyan alkalmazható, korszerű hálózatanalízis módszertant implementáltunk
- a hálózatanalízishez adaptált adatvezérelt parcellázási algoritmus a legfrissebb szakirodalom szerint korszerű, tudományos újdonsággal bíró eszköz
- Szakamai kapcsolataink lehetővé teszik kutatásom klinikai alkalmazását és hasznosítását



Teendők a hátralévő időszakra

- elsőszerzős közlemények(ek) az adatvezérelt parcellázással kapcsolatban
- Együttműködések folytatása
- Egy szemeszter eltöltése a hollandiai Kempenhaeghe epilepsziakutató intézet és az Eindhoveni Műszaki Egyetem fogadóintézményeknél
- Doktori disszertáció elkészítése
- Fokozatszerzés: 2014 tavaszi félévében



- 1 Előzmények
- 2 PhD téma bemutatása
- 3 Eredmények
- 4 Tervek a második félidőre
- 5 Konklúzió
- 6 Referenciák**



Referenciák

- Erdos**, P., Rényi, A. (1961). On the evolution of random graphs. *Bull. Inst. Internat. Statist.*, 38(4), 343-347.
- Watts**, Duncan J., and Steven H. Strogatz. "Collective dynamics of 'small-world' networks." *nature* 393.6684 (1998): 440-442.
- Barabási**, Albert-László, Réka Albert, and Hawoong Jeong. "Mean-field theory for scale-free random networks." *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 272.1 (1999): 173-187.
- Lee**, M. H., C. D. Smyser, and J. S. Shimony. "Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications." *American Journal of Neuroradiology* (2012).
- Hagmann**, Patric, et al. "MR connectomics: principles and challenges." *Journal of neuroscience methods* 194.1 (2010): 34.
- Smith**, Stephen M. "The future of FMRI connectivity." *Neuroimage* 62.2 (2012): 1257.
- Smith**, Stephen M., et al. "Network modelling methods for FMRI." *Neuroimage* 54.2 (2011): 875-891.
- Rubinov**, M., Sporns, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations, *Neuroimage*, 52:1059-1069, 2010.
- Ginestet**, Cedric E., and Andrew Simmons. "Statistical parametric network analysis of functional connectivity dynamics during a working memory task." *Neuroimage* 55.2 (2011): 688.
- Ginestet**, Cedric E., et al. "Brain network analysis: separating cost from topology using cost-integration." *PloS one* 6.7 (2011): e21570.
- Ryali**, Srikanth, et al. "A parcellation scheme based on von Mises-Fisher distributions and Markov random fields for segmenting brain regions using resting-state fMRI." *NeuroImage* (2012).
- Boykov**, Yuri, Olga Veksler, and Ramin Zabih. "Fast approximate energy minimization via graph cuts." *Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *IEEE Transactions on* 23.11 (2001): 1222-1239.
- Van den Heuvel**, MP, Stam, CJ, Boersma, M., Hulshoff, P.H.E., Small-world and scalefree organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain, *Neuroimage*, 43(3):528, 2008.
- Clemens**, B., Puskás, S., Bessenyei, M., Emri, M., Spisák, T., Koselák, M., Hollódy, K., Fogarasi, A., Kondákor, I. and Füle, K., EEG functional connectivity of the intrahemispheric cortico-cortical network of idiopathic generalized epilepsy, *Epilepsy research*, 96(1):11-23, 2011.
- Tessitore**, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A., Corbo, D., Cirillo, G., Barone, P., Tedeschi, G., Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease, *Neurology*, in press, 2012.
- Tian**, L., Wang, J., Yan, C., He, Y., Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *Neuroimage* 54, 191-202.
- Leavitt**, V.M., Wylie, G., Genova, H.M., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal*, 18(4):409-417, 2012.

