



ОТКРЫТЬ

## Кривизна графа Риччи выявляет атипичную функциональную связность при расстройствах аутистического спектра

Павитра Элумалай<sup>1,9</sup>, Яшарт Ядав<sup>1,2,9</sup>, Нитин Уильямс<sup>3,4\*</sup>, Эмиль Саукан<sup>5</sup>, Юрген Йост<sup>6,7</sup> и Ариджит Самал<sup>1,8\*</sup>

Связность - отношения между разными частями системы, которые указывают на их взаимодействие или зависимость. Функциональная связность. Относится к статистическим зависимостям между активностью разных областей мозга. Она не подразумевает прямых физических связей, а говорит о том, насколько часто активность двух областей мозга синхронна или координирована. Когда мы говорим об атипичной функциональной связности, мы имеем в виду, что эта синхронность отличается от той, что обычно наблюдается у здоровых людей (или в рамках определенной нормы).

В то время как стандартные графовые теоретические меры широко использовались для характеристики атипичной функциональной связности в состоянии покоя при расстройствах аутистического спектра (РАС), геометрические сетевые меры не применялись. В этом исследовании мы применяем кривизны Формана-Риччи и Оливье-Риччи для сравнения сетей

РАС и типично развивающихся людей (N = 1112) из набора данных Autism Brain Imaging Data Exchange I (ABIDE-I). Мы находим различия, связанные с РАС, как для кривизн Формана-Риччи, так и для кривизн Оливье-Риччи, причем специфичные для регионов различия сосредоточены в сетях Default Mode, Somatomotor и Ventral Attention для кривизны Формана-Риччи. Мы используем метаанализ декодирования, чтобы продемонстрировать, что области мозга с различиями в кривизне связаны с теми когнитивными областями, которые, как известно, нарушены при РАС. Далее мы показываем, что области мозга с различиями в кривизне перекрываются с теми областями мозга, неинвазивная стимуляция которых улучшает симптомы, связанные с РАС. Эти результаты предполагают полезность кривизны графа Риччи для характеристики атипичной связанности клинически значимых областей при РАС и других расстройствах нейроразвития.

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это обобщающий термин для разнообразной группы клинических проявлений нейроразвивающихся расстройств, таких как аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и общее расстройство развития, не указанное отдельно (PDD-NOS)<sup>1</sup>. РАС характеризуется трудностями в социальном взаимодействии, речевой и невербальной коммуникации, ограничительным/повторяющимся поведением и различной степенью интеллектуальной инвалидности, а также может сопровождаться неврологическими или психиатрическими нарушениями<sup>1,2</sup>. Распространенность РАС растет во всем мире, поражая 1 из 54 детей в возрасте 8 лет в Соединенных Штатах<sup>7</sup> и 1 из 100 детей в возрасте до 6 лет в Индии<sup>8</sup>. В 1990 году в США РАС был объявлен инвалидностью. Ранняя диагностика является ключом к раннему вмешательству, но точная и эффективная диагностика РАС имеет решающее значение<sup>9</sup>. Для того чтобы поставить правильный диагноз и лучше охарактеризовать это расстройство, было проведено несколько исследований с целью понимания патофизиологии и нейробиологии РАС (см., например, Lord et al.<sup>2</sup> для всестороннего обзора).

Методы нейровизуализации, такие как диффузионно-тензорная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), хорошо известны и позволяют нам понять структурное и функциональное развитие мозга у людей с РАС по сравнению с типичным развитием и выявить нарушенные нейронные механизмы, лежащие в основе РАС<sup>10–13</sup>. Это также дает возможность нейробиологически подтвердить клинические симптомы и когнитивные теории РАС<sup>2,10,14</sup>. фМРТ фиксирует активации в различных областях мозга через изменения уровня кислорода в крови (сигналы BOLD), а временные корреляции между этими сигналами BOLD называются функциональной связностью в мозге<sup>15</sup>. Отдаленные области мозга активируются синхронно даже во время отдыха<sup>16,17</sup> и формируют функциональную связность мозга в состоянии покоя. Исследования функциональной МРТ в состоянии покоя (rs-fMRI), требующие от участников смотреть на пустой экран без каких-либо задач, использовались для изучения функциональной связности в состоянии покоя в мозге человека и, как было показано, являются удобной парадигмой для выявления нейронных коррелятов нейropsychиатрических расстройств, таких как РАС<sup>11,14</sup>. Наряду с отдельными исследованиями, инициативы по обмену данными, такие как Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE), предложили большие наборы данных изображений rs-fMRI, поощряя и ускоряя исследования РАС<sup>2,14,18</sup>.

<sup>1</sup>Институт математических наук (IMSc), Ченнаи, Индия.

<sup>2</sup>Индийский институт научного образования и

исследований (IISER), Пуна, Индия. <sup>3</sup>Кафедра компьютерных наук, Хельсинкский институт информационных технологий, Университет Аалто, Эспоо, Финляндия. <sup>4</sup>Кафедра нейронауки и биомедицинской инженерии, Университет Аалто, Кафедра прикладной Эспоо, Финляндия. <sup>5</sup>Математики, Колледж ОРТ Брауде, Кармиэль, Израиль. <sup>6</sup>Институт математики в естественных науках Общества Макса Планка, Лейпциг, Германия. <sup>7</sup>Институт Санта-Фе, Санта-Фе, Нью-Мексико, США. <sup>8</sup>Хоми Бхабха Национальный институт (HBNi), Мумбаи, Индия. <sup>9</sup>Эти авторы внесли равный вклад: Павитра Элумалай, Яшарт Ядав. \*электронная почта: nitin.williams@aalto.fi; asamal@imsc.res.in

Теория графов и сетевой анализ предоставляют объективные, основанные на данных **меры** для анализа топологической архитектуры и моделей связности (человеческий «коннектом») в человеческом мозге<sup>14,19–23</sup> и могут предоставить нам более глубокое понимание функциональной, структурной и причинной организации мозга<sup>23</sup>. Примечательно, что многие предыдущие исследования PAC использовали графо-теоретический анализ функциональных сетей связности (FCN) rs-fMRI для дифференциации PAC от типичного развития<sup>18,24–32</sup>, и, кроме того, некоторые из этих исследований<sup>18,24,30,31</sup> использовали набор данных ABIDE-I. Эти исследования изучали сетевые характеристики, такие как ограниченность мира, модульность, кластеризация, эффективность, богатая клубная организация и плотность связей FCN при PAC по сравнению с типичным развитием, и сообщали об атипичной функциональной организации при PAC как в глобальном масштабе, так и на уровне отдельных областей.

В последние годы возрос интерес к разработке геометрических инструментов для анализа сложных сетей<sup>33</sup>, что позволяет изучать корреляции более высокого порядка в сетях за пределами парных взаимодействий<sup>34–36</sup>. Фундаментальным понятием в геометрии является **кривизна Риччи**<sup>37</sup>, которая количественно определяет степень, в которой пространство отличается от толстого. Были предложены различные неэквивалентные определения кривизны Риччи графа<sup>38–42</sup> с целью захватить ключевые свойства классической кривизны Риччи. Различные понятия кривизны графа Риччи нашли применение в различных областях, таких как дифференциация сетей коэкспрессии генов раковых клеток и здоровых клеток<sup>43</sup>, выявление крахов и пузырей в финансовых сетях<sup>44,45</sup> и обнаружение сообществ в сложных сетях<sup>46,47</sup>. Кривизна Оливье–Риччи (ORC)<sup>40</sup> и кривизна Формана–Риччи (FRC)<sup>39,41</sup> являются двумя широко используемыми понятиями кривизны графа Риччи.

Примечательно, что кривизны графа Риччи также применялись к структурным и функциональным сетям связей человеческого мозга. Фарук и др.<sup>48</sup> применили ORC к сетям **структурных связей** мозга для выявления надежных и хрупких областей мозга у здоровых людей. Они также показывают, что **ORC** можно использовать для выявления изменений в структурных связях мозга, связанных с PAC и здоровым старением. Симхал и др.<sup>49</sup> использовали ORC для измерения изменений в структурных связях мозга у людей с PAC до и после инфузии аутологичной пуповинной крови. ORC также использовался для изучения различий в структурных связях мозга у пациентов с рассеянным склерозом с когнитивными нарушениями и без них<sup>50</sup>. Недавно Чаттерджи и др.<sup>51</sup> использовали версию FRC для определения изменений в функциональных связях мозга, связанных с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Кроме того, FRC использовался для анализа данных fMPT на основе задач<sup>52</sup>, а также для прогнозирования интеллекта здоровых людей<sup>53</sup>. Большинство этих исследований также сопоставляли кривизны графа Риччи со стандартными сетевыми мерами, такими как коэффициент кластеризации и центральность узлов посредничества, и показали, что кривизны графа Риччи могут предоставить новую информацию об организации связей мозга. Однако систематическая оценка способности кривизн графа Риччи характеризовать атипичные функциональные связи мозга при PAC и других расстройствах нейроразвития отсутствует.

В настоящей работе мы расширяем область анализа на основе кривизны для характеристики связности мозга, систематически применяя кривизны графа Риччи для изучения нетипичной организации функциональной сети связности при PAC. Для этой цели **мы использовали необработанные fMPT-изображения в состоянии покоя** 1112 субъектов из набора данных ABIDE-I и **получили FCN** для каждого субъекта, внедрив единый конвейер предварительной обработки и тщательные проверки оценки качества (QA). Мы используем FRC и ORC для сравнения FCN лиц с PAC относительно типично развивающихся лиц (TD) и оцениваем роль этих мер кривизны как индикаторов нетипичной функциональной связности при PAC. Мы проанализировали изменения FCN по всему мозгу, сравнив средние кривизны краев в двух группах, и проанализировали изменения FCN, специфичные для региона, сравнив кривизны узлов в двух группах. Тем, мы использовали метаанализ расшифровки в отношении большой базы данных исследований fMPT, чтобы определить, связаны ли области, показывающие различия в кривизне, с теми когнитивными областями, которые, как известно, нарушаются при PAC, например, социальное познание. Наконец, мы определили, пересекаются ли области, показывающие различия в кривизне, с теми областями, неинвазивная стимуляция которых с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (TMS)<sup>54</sup> и транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS)<sup>55</sup>, как сообщается в литературе, приводит к улучшению симптомов, связанных с PAC.

## Результаты

Основная цель данного исследования — оценить полезность двух понятий кривизны графа Риччи, а именно кривизны Формана–Риччи (FRC) и кривизны Оливье–Риччи (ORC), которые недавно были перенесены в область сложных сетей, в качестве индикаторов нетипичной топологической организации в состоянии покоя FCNs людей с PAC. Для этой цели мы проанализировали пространственно и временно предварительно обработанные изображения rs-fMRI 395 людей с PAC и 425 людей с TD из набора данных ABIDE-I, как описано в разделе **«Методы»**. Демографическая и клиническая информация по этим субъектам обобщена в таблице 1. Рисунок 1 представляет собой схему, обобщающую конвейер обработки данных rs-fMRI, использованных в данном исследовании. Кроме того, в дополнительной таблице S1 приведена подробная информация об оценке качества и критериях исключения для набора данных rs-fMRI. Затем в мозге с помощью атласа Шефера было определено 200 областей интереса (ROI) или узлов, и для каждого субъекта была сгенерирована матрица функциональной связности (FC) размером 200 × 200 путем вычисления **коэффициента корреляции Пирсона** между временными рядами всех пар узлов. Затем, объединив максимальное связующее дерево (MST) и пороговое значение на основе разреженности, построил FCN в широком диапазоне плотностей графа между 0,02 или 2% ребер и 0,5 или 50% ребер с шагом 0,01 или 1% ребер (см. **«Методы»**). Вкратце, мы сгенерировали и проанализировали 49 FCN для каждого из 820 субъектов в наборе данных ABIDE-I, рассмотренном в этом исследовании.

Изменения в функциональных сетях связей по всему мозгу. Чтобы исследовать различия в глобальной организации FCN между группами ASD и TD, мы вычислили средний FRC края и средний ORC края по 49 FCN по плотности графа 2–50% для каждого субъекта. Чтобы сравнить среднюю кривизну края при каждой плотности графа между группами ASD и TD, мы использовали двухсторонний двухвыборочный t-тест с последующей коррекцией FDR (см. **«Методы»**). На **рис. 2a,b** мы показываем различия в среднем FRC края и среднем ORC края, соответственно, между группами ASD и TD по плотности графа 2–50%. Мы обнаружили, что

ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) - это стандартизированное диагностическое интервью (не тест), разработанное для оценки поведения, характерного для расстройств аутистического спектра (РАС). Это один из самых надежных и часто используемых инструментов для диагностики РАС.

Этот раздел интервью ADI-R фокусируется на оценке социальных взаимодействий и коммуникативных способностей человека.

- Какие аспекты оцениваются: Он охватывает такие аспекты, как:
- Взаимодействие: Способность и интерес к социальному взаимодействию с другими людьми.
- Невербальная коммуникация: Использование жестов, мимики и других невербальных сигналов.
- Эмоциональная отдача: Способность понимать и выражать эмоции.
- Социальные отношения: Формирование и поддержание социальных связей.

Что это такое: Этот раздел интервью ADI-R фокусируется на оценке вербальных коммуникативных способностей человека.

- Какие аспекты оцениваются: Он охватывает такие аспекты, как:
- Развитие речи: Способность говорить и использовать язык.
- Коммуникативные функции речи: Способность использовать речь для общения, запроса, комментария и т. д.
- Понимание речи: Способность понимать обращенную речь.

В таблице: В таблице для группы ASD (индекс с РАС) также указаны средние значения (Mean) и стандартные отклонения (SD) для ADI-R Verbal.

аутисты      тггровы

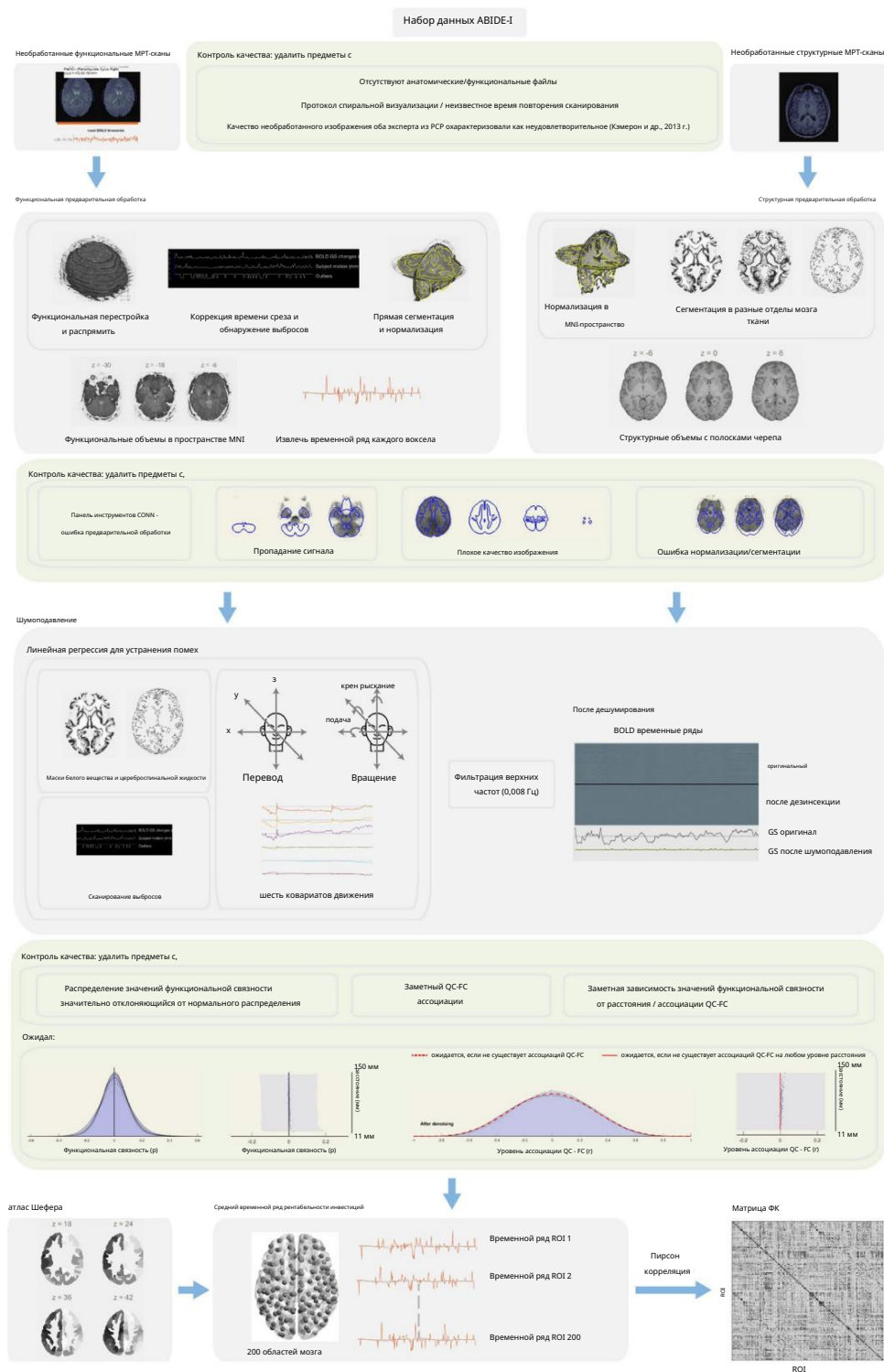
| Характеристики        | Группа АСД       | Группа ХК       | значение |
|-----------------------|------------------|-----------------|----------|
| Количество предметов  | 395 (44 женщины) | 425 (78 женщин) | -        |
| Возраст (в годах)     |                  |                 |          |
| Среднее значение ± СД | 15,6 ± 7,1       | 15,51 ± 6,23    | 0,835    |
| Диапазон              | 7-58             | 6-57            | -        |
| Руко-сть (суц.)       |                  |                 |          |
| Лев                   | 29               | 27              | -        |
| Верно                 | 225              | 247             | -        |
| смешанный             | 3                | 3               | -        |
| Двусторонний          | 1                | -               | -        |
| ADI-R Социальный      |                  |                 |          |
| Среднее значение ± СД | 19,72 ± 5,25     | -               | -        |
| Диапазон              | 7-30             | -               | -        |
| ADI-R Вербальный      |                  |                 |          |
| Среднее значение ± СД | 15,95 ± 4,25     | -               | -        |
| Диапазон              | 2-26             | -               | -        |

Таблица 1. Сводка демографической и клинической информации по 820 субъектам из проекта ABIDE-I, которые соответствовали критериям включения и были отобраны для сетевого анализа в этом исследовании. 395 субъектов относятся к группе расстройств аутистического спектра (РАС), а 425 субъектов относятся к группе типично развивающихся (ТР). Субъекты в обеих группах соответствуют возрасту (p = 0,835). Данные о доминировании руки отсутствовали для 137 субъектов с РАС и 148 субъектов с ТР. Социальные данные ADI-R отсутствовали для 120 участников РАС. Вербальные данные ADI-R отсутствовали для 119 участников РАС.

Средний FRC края значительно ниже (p < 0,05, с поправкой на FDR) в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графика 5–50% (рис. 2а). Аналогичным образом, мы обнаружили, что средний ORC края ниже (p < 0,05, с поправкой на FDR) в группе ASD по сравнению с группой TD, хотя различия были незначительными (p > 0,05, с поправкой на FDR) в диапазонах плотности графика 2–5% и 24–33% (рис. 2b). Хотя направленность различий с двумя дискретными кривизнами Риччи одинакова для двух групп, то есть средняя кривизна края в группе ASD ниже, чем в группе TD, важно подчеркнуть, что две дискретные кривизны Риччи охватывают различные аспекты классической кривизны Риччи и, таким образом, не могут служить альтернативными мерами для различных типов сетей. В частности, ORC охватывает свойство роста объема классической кривизны Риччи, тогда как FRC охватывает свойство геодезического рассеивания42. В то время как ORC имеет более глубокое соответствие с классической кривизной Риччи, FRC основан на простом комбинаторном выражении, которое значительно быстрее вычисляется в более крупных сетях. После сравнения средних кривизн ребер между FCN групп ASD и TD мы обнаружили, что статистический тест (t-тест с последующей коррекцией FDR) дал более низкие значения r после коррекции FDR для среднего FRC ребра по сравнению со средним ORC ребра в большинстве рассматриваемых плотностей графа (Дополнительная таблица S2). Другими словами, различия между FCN для двух групп более выражены для среднего FRC ребра, чем для среднего ORC ребра.

Чтобы глубже понять измененную глобальную организацию FCN между группами ASD и TD, мы также сравнили шесть других глобальных сетевых показателей, а именно средний коэффициент кластеризации, модульность, среднюю длину кратчайшего пути, среднюю центральность промежуточности узлов, глобальную эффективность и среднюю локальную эффективность. Мы обнаружили, что средний коэффициент кластеризации значительно ниже (p < 0,05, с поправкой на FDR) в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графа 2–50% (рис. 2с). Более того, наши результаты для коэффициента кластеризации согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых использовались графовые теоретические показатели для анализа FCN в состоянии покоя при ASD26,28,31. Tereafter, мы обнаружили, что модульность FCN значительно снижена в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графа 2–50% (рис. 2d), и наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований26,31. Кроме того, мы обнаружили, что средняя длина кратчайшего пути FCN значительно ниже в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графа 5–31% (рис. 2e), и наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований26,28. Наконец, мы обнаружили, что средняя центральность промежуточности узлов значительно ниже в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графа 5–31% (рис. 2f).

Кроме того, мы вычислили две глобальные меры, которые характеризуют, насколько эффективно происходит обмен информацией в сети, а именно глобальную эффективность и среднюю локальную эффективность. Мы обнаружили, что глобальная эффективность значительно выше (p < 0,05, с поправкой на FDR) в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графа 4–31% (дополнительный рисунок S1). Обратите внимание, что направление эффектов, наблюдаемых для глобальной эффективности, противоположно направлению эффектов, наблюдаемых для средней длины кратчайшего пути (рис. 2e), поскольку глобальная эффективность определяется как среднее значение обратных длин кратчайшего пути между всеми парами узлов в сети. Более того, наши результаты для глобальной эффективности согласуются с результатами предыдущих исследований26,28,31. Мы обнаружили, что средняя локальная эффективность значительно ниже в группе ASD по сравнению с группой TD в диапазоне плотности графика 2–50% (дополнительный рис. S1). Обратите внимание, что результаты для средней локальной эффективности аналогичны результатам среднего коэффициента кластеризации (рис. 2с), поскольку две сетевые меры тесно связаны друг с другом. Более того, наши результаты для средней локальной эффективности согласуются с результатами предыдущих исследований26,28,31.



**Рисунок 1.** Схематическая диаграмма, обобщающая конвейер обработки rs-fMRI, используемый в этом исследовании. Необработанные сканы fMRI проходят четыре этапа пространственной предварительной обработки, а именно: коррекция движения, коррекция времени среза, обнаружение выбросов и прямая сегментация и нормализация. Необработанные структурные сканы MRI нормализуются по пространству Монреальского неврологического института (MNI) и сегментируются на области серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости (CSF). На этапе временной предварительной обработки или шумоподавления извлекается временной ряд BOLD каждого вокселя, а оставшиеся физиологические и двигательные помехи удаляются с помощью линейной регрессии. Помехи включают маски белого вещества и CSF, параметры движения субъекта и сканы выбросов. Остаточный временной ряд BOLD каждого вокселя проходит высокочастотную фильтрацию на частоте 0,008 Гц. Атлас Шефера используется для разделения мозга на 200 областей интереса (ROI), и для каждой ROI вычисляется средний временной ряд. Наконец, между всеми парами ROI вычисляется коэффициент корреляции Пирсона, что приводит к матрице функциональной связности (FC) размером 200 × 200. Проверки грубой оценки качества (QA) были реализованы как до, так и после предварительной обработки. На этом рисунке значок головы под разделом шумоподавления создан Freepik с faticon.com (<https://www.faticon.com/authors/freepik>).

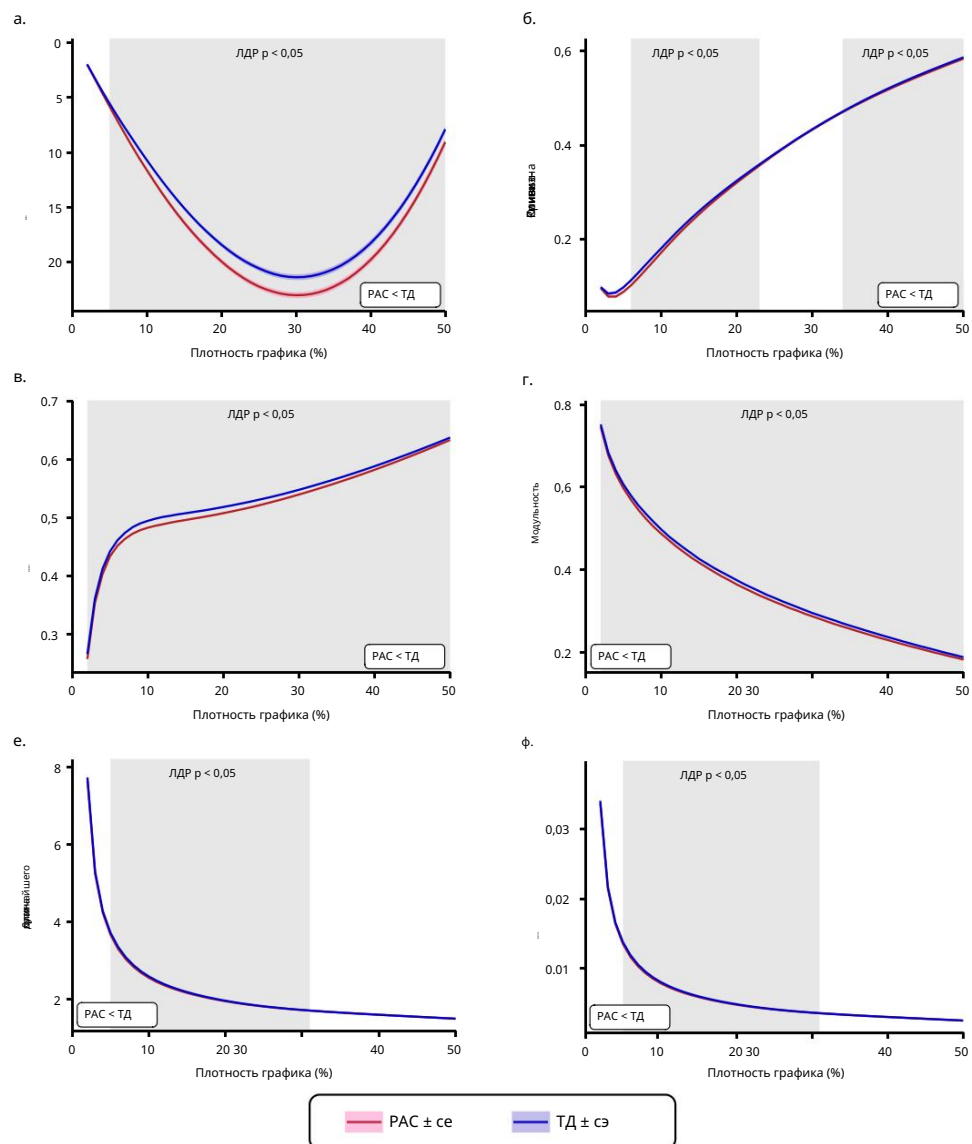


Рисунок 2. Изменения в функциональных сетях связей по всему мозгу. Сравнительные графики глобальных изменений в функциональных сетях связей (FCN), зафиксированных сетевыми измерениями между 395 субъектами с расстройством аутистического спектра (ASD) и 425 типично развивающимися лицами (TD) того же возраста. Каждое сетевое измерение сравнивалось в широком диапазоне плотностей графа от 0,02 (т. е. 2% ребер) до 0,5 (т. е. 50% ребер) с шагом 0,01 (т. е. 1% ребер). Затененные области на каждом графике указывают на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) между двумя группами при соответствующих плотностях графа на оси x. Несмотря на то, что различия не являются явными из графиков (e) и (f), направленности программно проверяются. (a) Средняя кривизна Формана-Риччи (FRC) ребер значительно снижена в группе ASD при плотности графа 5–50%. Очевидно, это наиболее визуально заметное различие среди всех других изученных сетевых мер. (b) Средняя кривизна Оливье-Риччи (ORC) ребер значительно снижена в группе ASD при плотности графа 6–23% и 34–50%. (c) Средний коэффициент кластеризации значительно снижен в группе ASD при всех плотностях графа (2–50%). (d) Модульность значительно снижена в группе ASD при всех плотностях графа (2–50%). (e) Средняя длина кратчайшего пути значительно снижена в группе ASD при плотности графа 5–31%. (f) Средняя центральность по промежуточности узлов значительно снижена в группе ASD при плотности графа 5–31%.

Регионально-специфические изменения в сетях функциональных связей. Учитывая значительные различия в FRC и ORC всего мозга между группой ASD и группой TD, мы оценили различия кривизны на уровне узлов в FCN и определили, как эти различия распределены по 7 сетям состояния покоя (RSN) в мозге. Для этой цели мы сначала вычислили FRC узла и ORC узла для всех 200 узлов по 49 FCN с плотностью графа 2–50% для каждого субъекта. Во-вторых, чтобы определить набор узлов, которые показывают значительные различия между группами ASD и TD, мы сравнили площадь под кривой (AUC) FRC узла



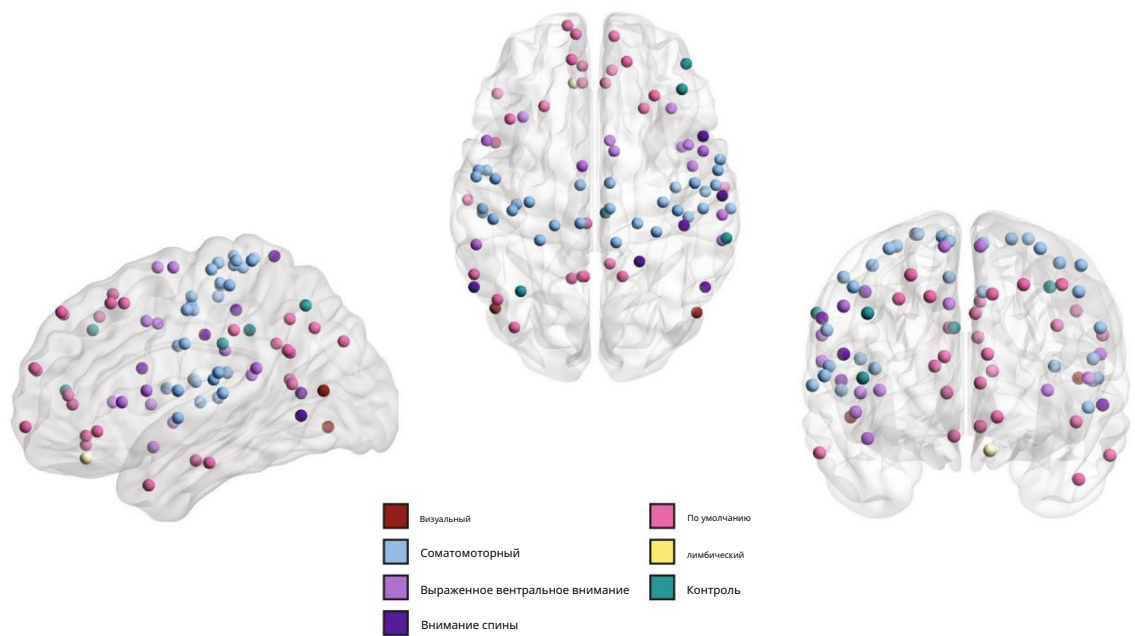


Рисунок 3. Регионспецифические изменения в сетях функциональных связей. Визуальное представление 83 узлов или областей мозга, которые значительно различаются ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) между людьми с расстройством аутистического спектра (ASD) и типично развивающимися людьми (TD), как зафиксировано с помощью кривизны Формана-Риччи (FRC) узлов в сетях функциональных связей (FCN) субъектов. Узлы определяются с помощью атласа Шефера, и каждый узел принадлежит к одной из 7 сетей состояния покоя (RSN), как указано в легенде к рисунку.

Мы обнаружили, что идентифицированные узлы в основном сосредоточены в сети по умолчанию, соматомоторной сети и заметной вентральной сети внимания. Эта фигура была создана с помощью BrainNet Viewer103.

узел ORC для каждого узла с использованием двустороннего двухвыборочного t-теста с последующей коррекцией FDR (см. «Методы»). На рис. 3 и дополнительном рис. S2 мы показываем узлы или регионы, которые демонстрируют значимые различия ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) в FRC и ORC, соответственно, между группами ASD и TD. Мы идентифицируем 83 региона, которые показывают значимые различия между группами в FRC, и 14 регионов, которые показывают значимые различия между группами в ORC. Для FRC значимые регионы распределены по 7 RSN. Однако они в основном сконцентрированы в 3 RSN, а именно, в сети по умолчанию (26 значимых регионов), соматомоторной сети (30 значимых регионов) и заметной вентральной сети внимания (13 значимых регионов). В сети по умолчанию RH\_Default\_pCunPCC\_2 (7, 49, 31), RH\_Default\_PFCdPFCm\_6 (28, 30, 43) и LH\_Default\_pCunPCC\_2 (5, 55, 27) показали самые низкие значения  $p$ , скорректированные по FDR. В соматомоторной сети LH\_SomMot\_7 (47, 9, 46), RH\_SomMot\_7 (58, 5, 30) и LH\_SomMot\_10 (39, 24, 58) показали самые низкие значения  $p$ , скорректированные по FDR. В значимой вентральной сети внимания RH\_SalVentAttn\_TempOccPar\_2 (60, 38, 17), RH\_SalVentAttn\_Med\_3 (9, 4, 65) и RH\_SalVentAttn\_PrC\_1 (51, 4, 40) показали самые низкие скорректированные по FDR  $p$ -значения. Для ORC значимые регионы сосредоточены в 2 RSN, а именно, в сети по умолчанию и в соматомоторной сети. В сети по умолчанию LH\_Default\_Temp\_3 (56, 6, 12), LH\_Default\_PFC\_4 (13, 63, 6) и RH\_Default\_Temp\_5 (52, 31, 2) показали самые низкие скорректированные по FDR  $p$ -значения. В соматомоторной сети регион LH\_SomMot\_3 (37, 21, 15) демонстрирует наименьшее скорректированное по FDR значение  $p$ . Подробную информацию об аббревиатурах названий регионов можно найти по адресу: [https://github.com/TomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable\\_projects/brain\\_parcillation/Schaefer2018\\_LocalGlobal56](https://github.com/TomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable_projects/brain_parcillation/Schaefer2018_LocalGlobal56).

Таким образом, наши результаты на уровне узлов для FRC и ORC предполагают, что узлы или области мозга, показывающие значительные различия, не были равномерно распределены по 7 RSN, а были сосредоточены в сети по умолчанию, соматомоторной сети и значимой вентральной сети внимания.

После применения FRC и ORC к покоящимся FCN в группах ASD и TD мы обнаружили, что межгрупповые различия в FRC FCN более выражены по сравнению с ORC, как на глобальном уровне, так и на уровне узлов. Поэтому в дальнейшем анализе мы в основном сосредоточимся на узлах, идентифицированных с помощью FRC. Мы повторяем, что две дискретные кривизны Риччи охватывают различные аспекты классической кривизны Риччи, и, таким образом, ни одна из двух мер не может рассматриваться как альтернатива другой.

Мы также оценили различия на уровне узлов в двух стандартных сетевых измерениях, а именно, коэффициенте кластеризации и центральности по промежуточности узлов. В частности, ORC связан с кластеризацией в сетях42. Мы идентифицируем 78 областей мозга, которые показывают значимые различия ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) в коэффициенте кластеризации, и 4 области мозга, которые показывают значимые различия ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) в центральности по промежуточности узлов (дополнительная таблица S3). Области мозга, идентифицированные по коэффициенту кластеризации, сосредоточены в трех RSN, а именно, в сети по умолчанию, соматомоторной сети и заметной вентральной сети внимания (дополнительный рисунок S3). Кроме того, мы вычислили перекрытие между наборами значимых областей мозга, идентифицированных каждым из четырех сетевых измерений на уровне узлов, используемых в нашем исследовании. Во-первых, мы обнаружили 8 областей мозга, которые обычно идентифицируются как FRC, так и ORC, а именно, LH\_SomMot\_1 (51, 5, 2), LH\_SomMot\_3 (37, 21, 15), LH\_Default\_PFC\_4 (13, 63, 6),

RH\_SomMot\_3 (38, 13, 14), RH\_DorsAttn\_Post\_2 (52, 60, 9), RH\_SalVentAttn\_FrOperIns\_2 (46, 3, 4), RH\_SalVentAttn\_TempOccPar\_2 (60, 38, 17) и RH\_Default\_Temp\_2 (61, 13, 21). Во-вторых, мы обнаружили 71 область мозга, которые обычно идентифицируются по FRC и коэффициенту кластеризации. В-третьих, мы обнаружили 5 областей мозга, которые обычно идентифицируются по ORC и коэффициенту кластеризации. В-четвертых, мы обнаружили, что 1 область мозга обычно идентифицируется по FRC и центральности посредничества узлов. Пятое, мы обнаружили 2 области мозга, которые обычно идентифицируются по ORC и узловой центральности промежуточности. Мы не обнаружили ни одной области мозга, которая обычно идентифицируется по кластерному коэффициенту и узловой центральности промежуточности.

Поведенческая значимость изменений, специфичных для региона, с использованием метаанализа декодирования. Как обсуждалось ранее, мы идентифицируем 83 области мозга, которые показывают значительные межгрупповые различия в FRC. Затем мы разделили набор значимых областей мозга в соответствии с их соответствующими RSN и определили когнитивные домены, связанные со значимыми областями в каждой RSN, с использованием метаанализа Neurosynth (см. «Методы»).

Анализ Neurosynth позволяет идентифицировать когнитивные домены, связанные со значимыми регионами в RSN, более строго, чем просто предполагая это как предполагаемую функциональную роль этого RSN. Мы ограничили анализ Neurosynth только сетью по умолчанию, соматомоторной сетью и заметной вентральной сетью внимания, поскольку в этих RSN обнаружено значительное количество регионов и поскольку эти регионы почти двусторонне симметричны. На рисунке 4 показаны значимые регионы мозга отдельно для каждого из трех RSN и связанные с ними облака слов, подчеркивающие поведенческую значимость значимых регионов в каждом RSN. В дополнительной таблице S4 перечислены значимые регионы мозга и термины, связанные со всеми семью RSN.

Облако слов для сети по умолчанию показывает термины, связанные с социальным познанием и памятью (рис. 4а). Для соматомоторной сети мы находим термины, связанные с движением (рис. 4b). Для выдающейся вентральной сети внимания мы находим термины, связанные с движением и языком (рис. 4с). Примечательно, что предыдущие исследования популяции людей с PAC обнаружили нарушения в социальном познании<sup>3,57,58</sup>, памяти<sup>3,4,59,60</sup>, движении<sup>5,61–63</sup> и языке<sup>64–66</sup>. Таким образом, мы обнаружили, что те области, в которых наблюдаются различия в кривизне, связанные с PAC, также связаны с теми когнитивными областями, которые, как известно, нарушаются при PAC.

Затем мы определили, существует ли связь между FRC областей мозга, которые показали значительные различия, и клиническими оценками тяжести симптомов при PAC. Для этого мы связали FRC только тех областей мозга, которые показали значительные различия в каждой RSN, с поведенческой функцией, связанной с этой RSN, как определено декодированием метаанализа Neurosynth (см. «Методы»). Во-первых, мы использовали социальную оценку ADI-R в качестве меры социального познания и связали эту оценку с FRC областей в сети по умолчанию.

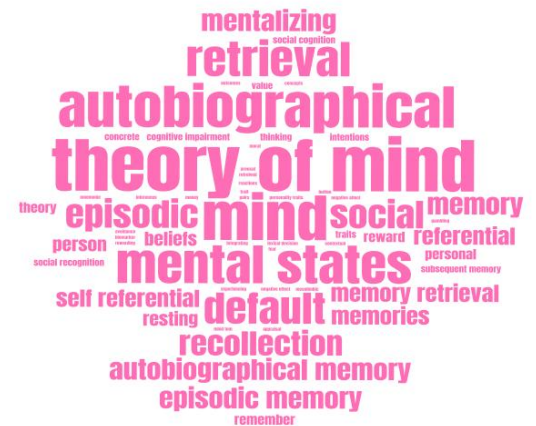
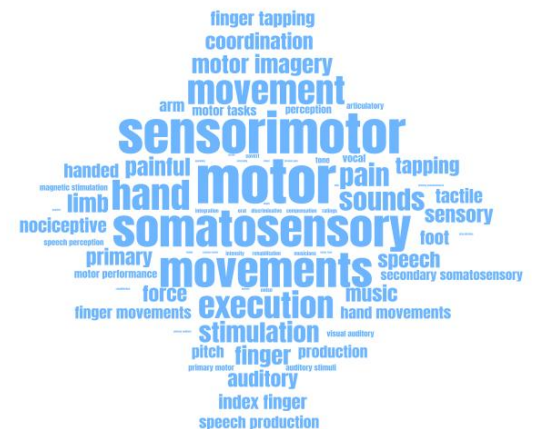
Во-вторых, мы использовали вербальную оценку ADI-R в качестве меры языка и связали эту оценку с FRC регионов в заметной вентральной сети внимания. Мы не нашли никаких узлов, которые показали бы значимую корреляцию между FRC и клиническими оценками после коррекции FDR. До коррекции FDR FRC для узла LH\_Default\_Temp\_1 (47, 8, 32) в сети по умолчанию положительно коррелировал с социальной оценкой ADI-R ( $r = 0,122$ ,  $p = 0,044$ ), а FRC для узла LH\_SalVentAttn\_ParOper\_1 (56, 40, 20) в заметной вентральной сети внимания положительно коррелировал с вербальной оценкой ADI-R. Мы также повторили анализ для областей мозга со значительно различающимися значениями коэффициента кластеризации в 2 RSN, а именно, в сети по умолчанию и в сети заметного вентрального внимания. Подобно FRC, эти области мозга демонстрируют поведенческую значимость и связаны с социальным познанием и памятью в сети по умолчанию, а также с движением и языком в сети заметного вентрального внимания (дополнительный рисунок S4). Таким образом, мы сопоставили значения коэффициента кластеризации значимых областей мозга в сети по умолчанию с социальной оценкой ADI-R, а значения коэффициента кластеризации значимых областей мозга в сети заметного вентрального внимания с вербальной оценкой ADI-R. В этом анализе коэффициента кластеризации мы не нашли никаких значимых корреляций как с социальными оценками ADI-R, так и с вербальными оценками ADI-R после коррекции FDR. Подводя итог, ни FRC, ни коэффициент кластеризации не демонстрируют доказательств связи с тяжестью симптомов у лиц с PAC.

Согласование результатов анализа сети на уровне узлов с литературой по TMC/tDCS. В дополнение к расшифровке метаанализа мы провели еще один анализ, чтобы определить согласование наших результатов с соответствующей предыдущей литературой по нейровизуализации. В частности, мы определили перекрытие между теми областями мозга, которые показывают различия FRC, и теми, неинвазивная стимуляция которых с использованием TMC или tDCS привела к улучшению симптомов, связанных с PAC. Для этого мы провели поиск литературы на PubMed, чтобы определить набор областей мозга, неинвазивная стимуляция которых с использованием TMC или tDCS дала положительные эффекты на симптомы PAC. Точные данные поискового запроса PubMed приведены в Таблице 2. Десять, мы сравнили этот набор областей мозга с теми, у которых были изменены значения FRC в состоянии покоя fMPT FCNs людей с PAC. Рисунок 5 суммирует рабочий процесс, который мы использовали для сбора и классификации соответствующих статей из обзора литературы.

Исследования с использованием TMC выявили положительные эффекты при симптомах, связанных с PAC, после стимуляции четырех целевых областей, а именно премоторной коры, дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), треугольной части и покрышечной части. Исследования с использованием tDCS сообщили о положительных эффектах на симптомы PAC после стимуляции 2 целевых областей, а именно, DLPFC и левой первичной моторной коры. Дополнительные таблицы S5 и S6 содержат подробное резюме исследований TMS и tDCS соответственно. Обратите внимание, что целевые области в этих экспериментах представляют собой корковые области, которые определяются иначе, чем ROI (или узлы), определенные в нашем исследовании, которые являются частью атласа участков Шефера 20056. Поэтому, чтобы сравнить результаты нашего анализа на уровне узлов с эффектами стимуляции целевых областей, мы сопоставили области Бродмана, соответствующие целевым областям<sup>67,68</sup>, с 200 ROI Шефера (см. «Методы» и дополнительную таблицу S7).

На основе данных, собранных в ходе предыдущих экспериментов NIBS (дополнительные таблицы S5 и S6), мы определили пять целевых областей, которые демонстрируют доказательства улучшения поведенческих или когнитивных симптомов, связанных с PAC, после TMC или tDCS, а именно: премоторная кора, pars triangularis, pars opercularis, DLPFC и левая первичная моторная кора. Эти пять целевых областей соответствуют полям Бродмана 6, 45, 44, 9, 46 и 4 соответственно. Обратите внимание, что DLPFC включает в себя два поля Бродмана, 9 и 4667. Мы обнаружили, что эти поля Бродмана охватывают 31 область интереса

**a. Default**

**b. Somatomotor**

### c. Salient ventral attention



Рисунок 4. Поведенческая значимость изменений, специфичных для региона, с использованием декодирования метаанализа. Визуальные представления узлов или регионов в различных сетях состояния покоя (RSN), которые значительно различаются ( $p < 0,05$ , с поправкой на FDR) между людьми с расстройством аутистического спектра (ASD) и типично развивающимися людьми (TD), зафиксированные с помощью кривизны Формана-Риччи (FRC) узлов, и соответствующие облака слов, изображающие поведенческую значимость узлов, идентифицированных в каждом RSN. Размер терминов в каждом облаке слов указывает на их частоту. Обратите внимание, что размер терминов в каждом облаке слов масштабируется отдельно, и поэтому частоты нельзя сравнивать между облаками слов. (а) Узлы в сети по умолчанию, которые показывают значительные различия в FRC, и соответствующее облако слов. Узлы, идентифицированные в сети по умолчанию, связаны с задачами, связанными с социальным познанием и памятью. (б) Узлы в соматомоторной сети, которые показывают значительные различия в FRC, и соответствующее облако слов. Узлы, идентифицированные в соматомоторной сети, связаны с задачами, связанными с движением. (с) Узлы в заметной вентральной сети внимания, которые показывают значительные различия в FRC, и соответствующее облако слов. Узлы, идентифицированные в заметной вентральной сети внимания, связаны с задачами, связанными с движением и языком. На этом рисунке визуализации областей мозга созданы с помощью BrainNet Viewer103 , а облака слов созданы с помощью wordclouds.com (<https://www.wordclouds.com>).



| Дата поиска        | Поисковый запрос  | Фильтры поиска   | Источник         |
|--------------------|---|--|------------------|
| 18 октября 2021 г. | ((транскраниальная магнитная стимуляция) И (аутизм)) ИЛИ ((транскраниальная магнитная стимуляция) И (синдром Аспергера)) ИЛИ ((транскраниальная магнитная стимуляция) И (PDD NOS)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция постоянным током) И (аутизм)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция постоянным током) И (PDD NOS)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция постоянным током) И (PDD NOS)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция переменным током) И (аутизм)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция переменным током) И (Аспергера)) ИЛИ ((транскраниальная стимуляция переменным током) И (PDD NOS)) ИЛИ ((TMS) И (аутизм)) ИЛИ ((TMS) И (синдром Аспергера)) ИЛИ ((TDCS) И (аутизм)) ИЛИ ((TDCS) И (синдром Аспергера)) ИЛИ ((TACS) И (аутизм)) ИЛИ ((TACS) И (синдром Аспергера)) | год: без фильтра, атрибут статьи: без фильтра, язык: без фильтра, возраст: без фильтра, пол: без фильтра, дата публикации: без фильтра | ПабМед (n = 235) |

Таблица 2. Поиск литературы по исследованиям неинвазивной стимуляции мозга при PAC. Подробный обзор электронного поискового запроса на PubMed, который мы использовали для получения нашего оригинального корпуса статей, в которых описывается неинвазивная стимуляция мозга у людей с PAC.

(или узлы) в атласе участков Schaefer 200. Из этих 31 ROI, 18 ROI также показывают значительные различия, связанные с PAC, в FRC, а 13 ROI показывают значительные различия, связанные с PAC, в коэффициенте кластеризации. Ни один из этих 31 ROI не показывает значительных различий, связанных с PAC, в ORC или центральности промежуточности узлов. Визуальное представление этих ROI представлено на рис. 6. Примечательно, что 18 ROI со значительными различиями, связанными с PAC, в FRC являются надмножеством 13 ROI со значительными различиями между группами в коэффициенте кластеризации. Эти результаты служат формой подтверждения, основанной на литературе о результатах экспериментов с TMC и tDCS, того, что FRC идентифицирует клинически значимые области мозга, лежащие в основе PAC. Кроме того, FRC определяет некоторые регионы, которые могут быть клинически значимыми при PAC, но не определяются другими сетевыми показателями на основе узлов, например, коэффициентом кластеризации. В таблице 3 перечислены целевые регионы, которые показывают улучшение клинических симптомов, связанных с PAC, после TMC или tDCS, соответствующие ROI в атласе Шефера, которые показывают значительные межгрупповые различия в сетевых показателях на уровне узлов, сетевое измерение, которое зафиксировало различия, и экспериментальные исследования, в которых сообщалось об эффектах.

Обсуждение

Кривизны графа Риччи ранее не применялись для изучения атипичной функциональной связности в состоянии покоя при PAC. В настоящей работе мы использовали два понятия кривизны графа Риччи, а именно кривизну Формана-Риччи (FRC) и кривизну Оливье-Риччи (ORC), чтобы сравнить FCN в состоянии покоя у людей с PAC по сравнению с людьми с TP. Мы обнаружили, что средняя кривизна ребра может эффективно различать функциональную связность всего мозга у людей в группах с PAC и TP. Кроме того, мы изучили различия в кривизне узлов между двумя группами и определили конкретные области мозга с атипичной функциональной связностью при PAC. В частности, мы обнаружили, что области мозга с измененной FRC в сетях функциональных связностей у людей с PAC также были связаны в литературе по fMPT с теми когнитивными областями, которые, как известно, затронуты при PAC. Кроме того, мы наблюдали совпадение между набором областей с измененной FRC в сетях функциональных связей у людей с PAC и теми областями мозга, неинвазивная стимуляция которых в экспериментах с TMC/tDCS привела к улучшению симптомов, связанных с PAC.

Мы получили сканы rs-fMRI 1112 участников, предоставленные проектом ABIDE-I18. Большой размер выборки набора данных ABIDE-I обеспечивает существенную статистическую мощность, тем самым повышая надежность сообщаемых результатов2,14,18. Мы предварительно обрабатывали каждое сканирование с помощью инструментария функциональной связности CONN69, реализуя тщательные проверки оценки качества (QA) как до, так и после предварительной обработки. Для каждого участника мы сгенерировали матрицу функциональной связности (FC) размером 200 × 200 с помощью атласа Шефера56 и построили FCN с широким диапазоном плотностей ребер, используя максимальное связующее дерево (MST) с последующим пороговым значением на основе разреженности. Построение сети на основе MST особенно полезно для анализа сетей, поскольку оно гарантирует, что полученная сеть всегда будет связана. Аналогичные подходы к построению сетей, включающие связующие деревья, ранее использовались для финансовых сетей44,45 и FCN мозга70.

После сравнения средних кривизн краев FCN в группах с PAC и TD мы обнаружили сниженные средние FRC и ORC у лиц с PAC. Похожий анализ с использованием стандартных сетевых мер выявил сниженный средний коэффициент кластеризации, сниженную модульность, сниженную среднюю длину пути, сниженную среднюю центральность промежуточности узлов, повышенную глобальную эффективность и сниженную среднюю локальную эффективность. Все стандартные сетевые меры, за исключением центральности промежуточности узлов, ранее использовались для изучения изменений функциональной связности в масштабах всего мозга при PAC26,28,31 , и наши результаты согласуются с предыдущими выводами. Однако изменения кривизны графа Риччи ранее не изучались для FCN при PAC. Наши результаты иллюстрируют чувствительность кривизны графа Риччи, особенно FRC, при различении FCN в состоянии покоя у лиц с PAC по сравнению с TD.

После сравнения кривизны узлов FCN в группах ASD и TD мы идентифицировали 83 области мозга, которые значительно различаются по FRC, и 14 областей мозга, которые значительно различаются по ORC между двумя группами. FRC и ORC идентифицируют 5 общих областей. Более того, мы обнаружили, что эти области являются билатерально симметричными и в основном сосредоточены в 3 RSN, а именно, в сети по умолчанию, соматомоторной сети и заметной вентральной сети внимания. Ранее Фарук и др.48 использовали ORC для сравнения структурных сетей связей людей с ASD относительно TD и показали, что области со значительным различием в ORC присутствуют в зрительной, дорсальной, вентральной областях внимания и височной доле. Наши результаты сравнения ORC покоя

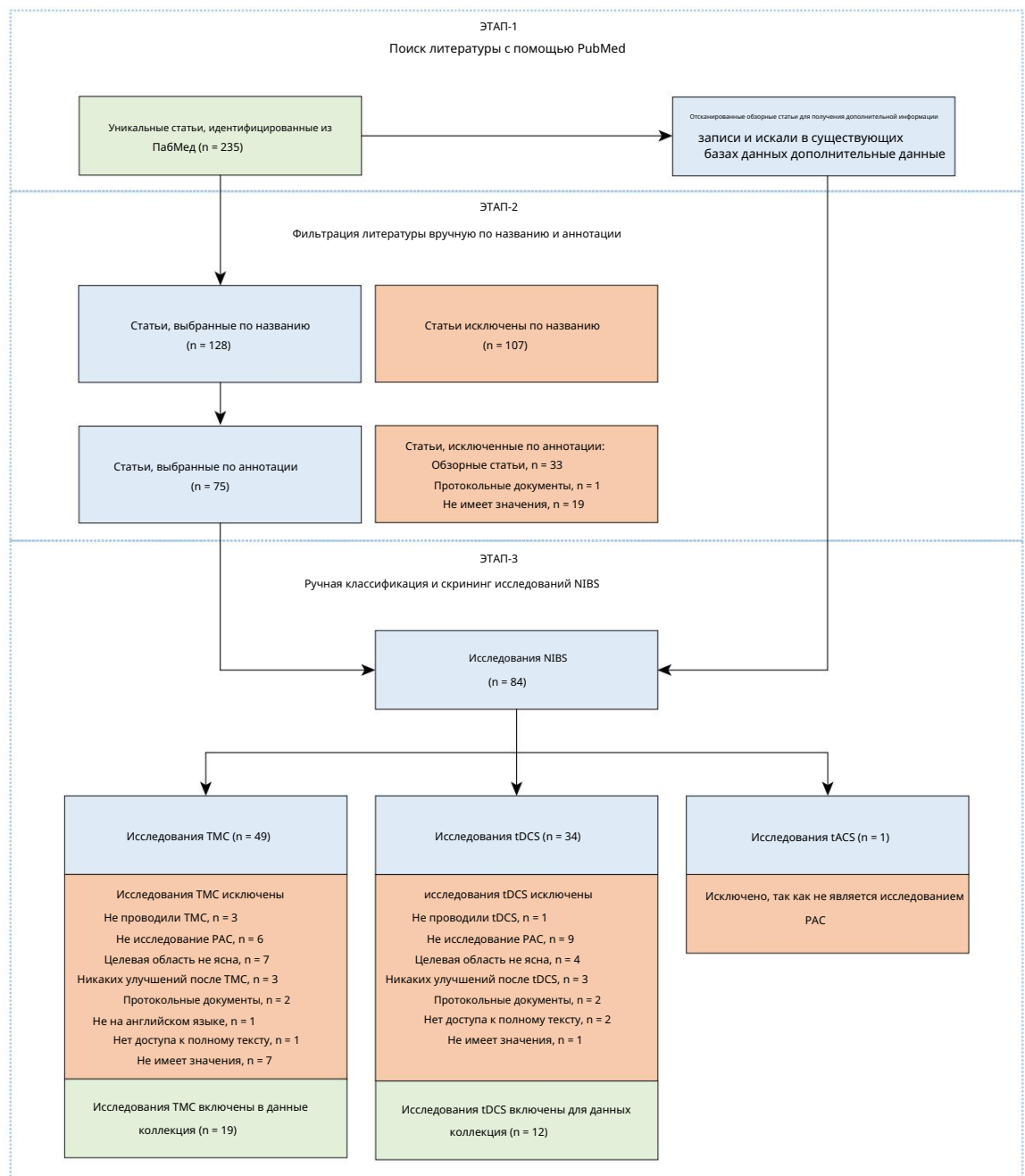
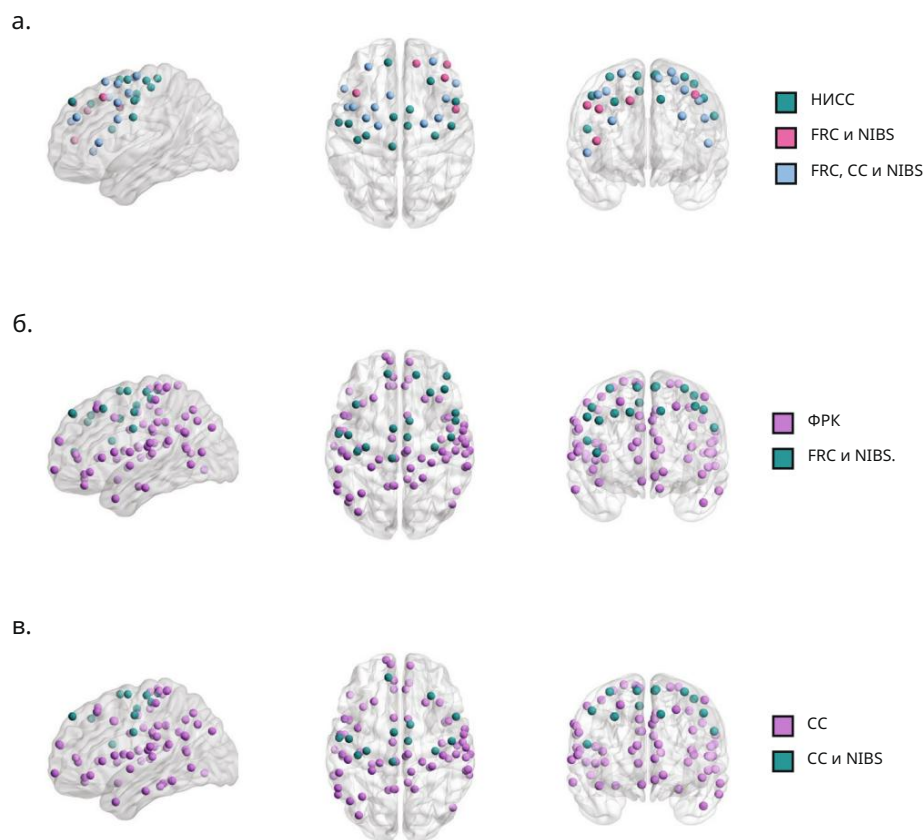


Рисунок 5. Краткое изложение рабочего процесса, использованного для компиляции данных из экспериментов по неинвазивной стимуляции мозга (NIBS). Рабочий процесс представлен в соответствии с заявлением PRISMA99. Во-первых, мы идентифицировали 235 потенциальных записей из PubMed. Во-вторых, мы отфильтровали статьи по названию и аннотации. В-третьих, мы просканировали обзорные статьи на предмет большого количества записей и поискали в существующих базах данных дополнительные данные. После выполнения вышеуказанных шагов у нас осталось 84 потенциальных исследования NIBS. Наконец, мы классифицировали исследования на основе техники стимуляции (TMS/tDCS/tACS) и индивидуально проверили исследования на предмет соответствия требованиям. У нас осталось 19 исследований TMS и 12 исследований tDCS, которые использовались для извлечения экспериментальных данных.

Состояние FCN при PAC выявляет регионы в зрительной сети, дорсальной сети внимания, заметной вентральной сети внимания и дополнительные регионы в дефолтной сети, соматомоторной сети и лимбической сети.

Мы провели метаанализ декодирования, основанный на литературе по фМРТ, чтобы определить, связаны ли области мозга с измененной FRC у людей с PAC с теми когнитивными доменами, которые, как известно, затронуты при PAC. Мы обнаружили, что области мозга с измененной FRC связаны с когнитивными доменами социального познания, памяти, движения и языка. Фарук и др.48 использовали ORC для сравнения структурных сетей связей людей с PAC по сравнению с TD и показали, что области со значительными различиями в ORC связаны с семантической памятью, социально значимыми воспоминаниями, эмоциями и визуальным восприятием. Поскольку эти результаты были получены с использованием структурных сетей связей, сложно сравнивать наши результаты с ними. Однако известно, что каждая из когнитивных доменов, предложенных метаанализом декодирования, затронута при PAC3–5,57–66.



НИБС: регионы, связанные с улучшением симптомов PAC, на основе данных экспериментов НИБС  
FRC: регионы со значительными межгрупповыми различиями в кривизне Формана-Риччи  
CC: Регионы со значительными межгрупповыми различиями в коэффициенте кластеризации

Рисунок 6. Согласование результатов анализа сети на уровне узлов с литературой по TMC/tDCS. Визуальное представление узлов или областей со значительными межгрупповыми различиями в показателях сети на уровне узлов, которые демонстрируют улучшение клинических симптомов PAC при стимуляции, на основе доказательств из опубликованных экспериментов НИБС на субъектах с PAC. (a) Мы обнаружили 31 узел с экспериментальными доказательствами, из которых 13 узлов идентифицированы как по FRC, так и по коэффициенту кластеризации, а 5 узлов идентифицированы только по FRC. (b) 83 узла идентифицированы по FRC, из которых 18 узлов имеют экспериментальные доказательства. (c) 78 узлов идентифицированы по коэффициенту кластеризации, из которых 13 узлов имеют экспериментальные доказательства. Визуализации областей мозга созданы с помощью BrainNet Viewer103.

В дополнение к метаанализу декодирования на основе литературы по фМРТ, мы оценили соответствие наших результатов результатам экспериментов TMC/tDCS с участием людей с PAC. Мы обнаружили, что области мозга с измененной FRC у людей с PAC пересекаются с теми областями мозга, неинвазивная стимуляция которых с помощью TMC/Сообщалось, что tDCS приводит к улучшению симптомов, связанных с PAC. Мы также отмечаем, что набор регионов с измененными значениями других сетевых показателей на основе узлов, например, коэффициента кластеризации, которые перекрываются с регионами, идентифицированными неинвазивной стимуляцией, являются подмножеством набора регионов, идентифицированных FRC. Насколько нам известно, это первый случай использования результатов экспериментов TMS/tDCS в качестве формы проверки результатов графо-теоретического анализа сетей функциональных связей мозга. Следовательно, эти результаты предполагают, что FRC фиксирует атипичную связь клинически значимых областей мозга, лежащих в основе PAC. Кроме того, FRC может фиксировать атипичную связь, не фиксируемую другими сетевыми мерами на уровне узлов, такими как коэффициент кластеризации. Эти результаты одобряют использование кривизны Риччи графа в качестве источника гипотез о клинически значимых областях мозга, лежащих в основе PAC, которые затем можно проверить, стимулируя эти области неинвазивными технологиями, например TMS71–73.

Существовала значительная разница в показателях IQ между группами PAC и TD, что вносит потенциальный путаницу в наш анализ. Предыдущие исследования, включающие анализ графовой теории сканов rs-fMRI в наборе данных ABIDE, сопоставили группы по показателям IQ30,31,74. Однако мы решили включить всех субъектов в наш анализ, а не подбирать субъектов PAC в соответствии с IQ, поскольку подвыбор сделал бы когорту PAC менее репрезентативной, а результаты наших анализов были бы менее обобщаемыми для типичной популяции PAC75. Ограничение анализа субъектами PAC, совпадающими по IQ, включило бы в анализ только высокофункциональных субъектов PAC, следовательно, наши результаты не были бы обобщаемы для субъектов PAC, чьи когнитивные функции затронуты сильнее. Кроме того, мы не включали IQ в качестве ковариаты при сравнении глобальной и локальной сети

| Целевая область                                     | Шефер ретиккулярность, кластеризация | Сетевая мера |
|---|--------------------------------------|--------------|
| Премоторная кора (BA 6)                             | RH_SalVentAttn_PrC_1                 | ФПК          |
|   | LH_SomMot_7                          | FRC, CC      |
|   | LH_SomMot_12                         |              |
|   | LH_SalVentAttn_Med_3                 |              |
|   | RH_SomMot_10                         |              |
|   | RH_SomMot_11                         |              |
|   | RH_SalVentAttn_Med_3                 |              |
|   | RH_SomMot_14                         |              |
| Треугольная часть (часть зоны Брока) (BA 45)        | RH_Cont_PFCI_3                       | ФПК          |
|   | RH_Cont_PFCI_6                       |              |
| Pars opercularis (часть зоны Брока) (BA 44)         | RH_DorsAttn_PrCv_1                   | FRC, CC      |
| Дорсолатеральная префронтальная кора (BA 9 и BA 46) | LH_Default_PFC_11                    | ФПК          |
|   | RH_Default_PFCdPFCm_5                |              |
|   | LH_Default_PFC_9                     | FRC, CC      |
|   | RH_Default_PFCdPFCm_6                |              |
| Первичная двигательная кора левого полушария (BA 4) | LH_SomMot_6                          | FRC, CC      |
|   | LH_SomMot_10                         |              |
|   | LH_SomMot_15                         |              |

Таблица 3. Согласование результатов анализа сети на уровне узлов с литературой по TMC/tDCS. Список целевых областей мозга, которые показывают улучшение клинических симптомов, связанных с PAC, после процедуры TMC или tDCS, соответствующие области интереса в атласе Шефера, которые показывают значительные межгрупповые различия в показателях сети на уровне узлов, и показатели сети, которые фиксируют различия (кривизна Формана–Риччи (FRC), коэффициент кластеризации (CC)).

измерения в разных группах. Однако Деннис и др.75 показали, что использование IQ в качестве соответствующей переменной или ковариата во время исследований нарушений нейроразвития может привести к аномальным выводам о нейрокогнитивной функции. Подводя итог, мы обнаружили, что геометрические понятия кривизны графа Риччи могут быть эффективно использованы для определения глобальных и узловых изменений в сетях функциональных связей у людей с PAC. Важно, что мы представляем подтверждение, основанное на литературе по TMC/tDCS, чтобы предположить, что кривизны графа Риччи, в частности FRC, чувствительны к нетипичной функциональной связи клинически значимых областей мозга, лежащих в основе PAC. Методы, используемые в настоящей работе, могут быть далее применены для изучения сетей функциональных связей в других нетипичных популяциях. Кроме того, поскольку кривизны графа Риччи в основном определяются на ребрах, будущие исследования могут быть направлены на разработку методов анализа функциональных или структурных связей мозга на основе ребер.

Методы

В этом разделе мы описываем методологию, используемую для построения сетей функциональных связей в состоянии покоя (FCN) людей с расстройством аутистического спектра (ASD) и типично развивающихся людей (TD) из необработанных изображений функциональной MPT в состоянии покоя (rs-fMRI), полученных в рамках проекта Autism Brain Imaging Data Exchange I (ABIDE-I)18. Обратите внимание, что TD люди являются здоровыми испытуемыми. Во-первых, необработанные данные rs-fMRI были предварительно обработаны пространственно и временно с помощью инструментария CONN69. Во-вторых, мы разделили мозг на 200 областей интереса (ROI) или узлов с помощью атласа Шефера56 , и для каждого испытуемого была создана матрица функциональных связей (FC) размером 200 × 200. В-третьих, мы отфильтровали матрицу FC с помощью подхода на основе максимального связующего дерева (MST) с последующим пороговым значением на основе разреженности для построения FCN для каждого испытуемого.

Участники и набор данных визуализации. Из проекта ABIDE-I18 мы получили необработанные данные rs-fMRI и анатомические данные для 1112 участников (возрастной диапазон = 7-64 года, медиана = 14,7 года), включая 539 человек с PAC и 573 человека с TD соответствующего возраста. Проект ABIDE-I является международным усилием 17 центров визуализации, которые совместно поделились данными rs-fMRI, анатомическими и фенотипическими данными. Более подробная информация, такая как методы MPT и параметры сканирования, доступна на веб-сайте ABIDE. Это исследование было проведено в соответствии с соответствующими руководящими принципами и правилами.

Оценка качества и критерии исключения до предварительной обработки. Мы использовали следующие критерии для исключения субъектов в ABIDE-I из этого исследования. Во-первых, были исключены субъекты с отсутствующими анатомическими или функциональными файлами. Во-вторых, были исключены все субъекты с сайта визуализации Стэнфорд, поскольку это единственный сайт с протоколом получения спиральных изображений. В-третьих, все субъекты с сайта визуализации Лёвен-1 были исключены из-за неизвестного времени повторения для функциональных сканирований. В-четвертых, для оценки качества необработанных изображений в ABIDE-I мы использовали информацию о решениях оценщиков, доступную из проекта Preprocessed Connectome Project (PCP)76, и субъекты, качество необработанных изображений которых было описано как «неудовлетворительное» обоими оценщиками, были исключены. Обратите внимание, что мы не исключали субъектов на основе IQ или не сопоставляли когорты по IQ, чтобы гарантировать, что результаты наших анализов можно обобщить для типичной популяции людей с PAC18,75. После исключения субъектов на основе проверок оцен

и критериев исключения, описанных выше, у нас осталось 494 субъекта в группе с PAC и 520 субъектов в группе с ТД (Дополнительная таблица S1).

Предварительная обработка сырых данных fMRI. Мы использовали CONN functional connectivity toolbox<sup>69</sup> для обработки данных rs-fMRI из ABIDE-I. Рисунок 1 представляет собой схему, суммирующую конвейер обработки данных rs-fMRI, использованных в этом исследовании. Мы создали видеопрокол, предоставляющий визуальное руководство по предварительной обработке rs-fMRI с использованием CONN toolbox, который доступен по адресу: <https://youtu.be/ch7-dOA-Vlo>.

Мы выполнили коррекцию движения, коррекцию времени среза, обнаружение выбросов, а также структурную и функциональную сегментацию и нормализацию. Во-первых, функциональные изображения были совместно зарегистрированы с первым сканированием первого сеанса. Процедура перевыравнивания и развертки SPM1277 использовалась для перевыравнивания и коррекции движения изображений с использованием шести параметров преобразования жесткого тела: три перемещения в направлениях  $x$ ,  $y$  и  $z$  и три вращения, а именно тангаж, рыскание и крен. Во-вторых, процедура коррекции времени среза SPM1278 использовалась для временного выравнивания функциональных изображений. В-третьих, было выполнено обнаружение выбросов на основе инструментов обнаружения артефактов (ART), где приобретения со смещением по кадру более 0,5 мм или глобальные изменения сигнала BOLD более 3 стандартных отклонений были отмечены как выбросы. В-четвертых, сегментация и нормализация<sup>79</sup> были выполнены для нормализации изображений в стандартное пространство Монреальского неврологического института (MNI), а затем сегментация мозга на области серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости (СМЖ). Необработанный T1-взвешенный объем анатомического изображения и средний сигнал BOLD функциональных изображений использовались в качестве эталона на этом этапе. Субъекты с плохим качеством изображения и выпадением сигнала при сканировании или субъекты с ошибками регистрации или нормализации были исключены из дальнейшего анализа.

После пространственной предварительной обработки необработанных сканов rs-fMRI временной ряд BOLD, связанный с каждым вокселем, был извлечен с помощью набора инструментов CONN. Затем мы выполнили временную предварительную обработку или шумоподавление с помощью набора инструментов CONN для дальнейшего снижения физиологических или двигательных эффектов из временного ряда BOLD. Во-первых, мы реализовали процедуру коррекции шума на основе анатомических компонентов (aCompCor), чтобы одновременно удалить 5 потенциальных шумовых компонентов<sup>80</sup> каждый из областей белого вещества и цереброспинальной жидкости, 12 потенциальных шумовых компонентов из оцененных параметров движения субъекта и их связанных производных первого порядка<sup>81</sup> и 1 шумовой компонент из каждого из идентифицированных сканов выбросов (очистка)<sup>82</sup> за один шаг линейной регрессии. Во-вторых, была выполнена высокочастотная фильтрация для удаления временных частот ниже 0,008 Гц из временного ряда BOLD.

Оценка качества и критерии исключения после предварительной обработки. После предварительной обработки необработанных данных fMRI мы применили следующие критерии для исключения участников из анализа. Субъекты исключались, если распределение FC значительно отклонялось от нормального распределения или если распределение FC показывало зависимость от расстояния<sup>83</sup>. Мы также исключали субъектов, которые показывали заметную корреляцию между переменными контроля качества (QC) и значениями FC или если корреляции QC-FC показывали заметную зависимость от расстояния<sup>83</sup>.

После удаления субъектов на основе этих критериев исключения у нас осталось 395 субъектов в группе PAC и 425 субъектов в группе ТД (Дополнительная таблица S1). Матрицы FC этих оставшихся 820 субъектов использовались для сетевого анализа. Демографическая и клиническая информация по этим субъектам из ABIDE-I, включенная в наше исследование, обобщена в Таблице 1.

Определение узлов и функциональной связности на основе атласа. Широко используемый подход к определению узлов в сетях функциональной связности (FCN) заключается в группировке тесно связанных соседних вокселей в кортикальные посылки, чтобы получить узлы с интерпретируемым нейробиологическим значением<sup>84</sup>. Кроме того, использование мозговых парцелляций также снижает вычислительную нагрузку дальнейших анализов. В этом исследовании мы использовали предопределенный атлас кортикальной парцелляции Шефера и др.<sup>56</sup>, который основан на подходе случайного поля Маркова с градиентным весом. Хотя атлас Шефера доступен в нескольких разрешениях, мы рассматривали разрешение, которое разделяет мозг на 200 отдельных областей интересов (ROI), где каждое полушарие содержит 100 ROI. В этой парцелляции каждая ROI принадлежит к одной из семи сетей состояния покоя (RSN), а именно: «зрительная», «соматомоторная», «дорсальное внимание», «выраженное вентральное внимание», «лимбическая», «контроль» и «по умолчанию». Используя набор инструментов CONN, временной ряд каждой ROI был рассчитан как среднее значение временного ряда всех вокселей, которые он содержит. Затем в наборе инструментов CONN был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона между временными рядами каждой пары ROI, что привело к матрице FC размером 200 × 200 для каждого субъекта.

Построение сетей функциональной связности на основе разреженности. В предыдущем подразделе мы описали матрицу FC, которая является матрицей корреляции, которая может быть представлена как полный, взвешенный и неориентированный граф, в котором ROI соответствуют узлам, а веса ребер задаются значениями корреляции между ROI. Построение FCN из матрицы FC субъекта включает два шага, а именно построение максимального остовного дерева (MST) и пороговую обработку на основе разреженности. Во-первых, чтобы извлечь наиболее важные ребра из матрицы FC, мы построили ее MST с помощью алгоритма Крускала<sup>85</sup>. MST является остовным деревом взвешенного графа с максимальным весом ребер. Обратите внимание, что MST для взвешенного графа с  $n$  узлами является ациклическим графом (точнее, деревом) с  $(n - 1)$  ребрами, которое всегда связано. Во-вторых, мы использовали пороговое значение на основе разреженности, при котором ребра итеративно добавляются к MST в порядке убывания их значений корреляции, пока не будет получена результирующая сеть с желаемой разреженностью. Далее, результирующая сеть с желаемой разреженностью была бинаризирована путем игнорирования весов ребер перед тем, как приступить к вычислению свойств сети<sup>26,86</sup>.

Очевидно, что этот выбор построения MST с последующим пороговым значением на основе разреженности для генерации FCN гарантирует, что построенные сети для разных субъектов будут связаны и будут иметь одинаковое количество ребер. Такие сети позволяют проводить прямое математическое сравнение глобальных и локальных свойств сетей по субъектам<sup>26,87,88</sup>. Мы отмечаем, что этот выбор MST с последующим пороговым значением на основе разреженности для построения FCN из изображений rs-fMRI использовался ранее Ахардом и др.<sup>70</sup>.



Поскольку нет обоснования для использования определенной плотности графа, предыдущие исследования<sup>26,28,31</sup> изучали свойства сети в диапазоне плотностей графа. В этой работе мы изучили свойства сети в широком диапазоне плотностей графа между 0,02 или 2% ребер и 0,5 или 50% ребер с шагом 0,01 или 1% ребер. Таким образом, для каждого из 820 субъектов из ABIDE-I, рассмотренных в этом исследовании, мы построили 49 невзвешенных и ненаправленных сетей. Другими словами, мы сгенерировали  $820 \times 49$  FCN для 820 субъектов в 49 плотностях графа или пороговых значениях для этого исследования, и построенные сети опубликованы в нашем репозитории GitHub.

Сетевой анализ и постфактум-анализ. В этом разделе мы описываем методологию, используемую для анализа и сравнения FCN в состоянии покоя у лиц с PAC и лиц с TD, сконструированную, как упоминалось в предыдущем разделе. Во-первых, мы провели глобальный и узловой сетевой анализ, чтобы сравнить FCN в группе с PAC и группе с TD. Во-вторых, мы использовали декодирование метаанализа на основе Neurosynth<sup>89,90</sup>, чтобы определить поведенческую значимость результатов нашего анализа сети на уровне узлов, и изучили взаимосвязь между показателями сети на уровне узлов и соответствующими оценками тяжести симптомов при PAC. В-третьих, мы оценили соответствие результатов нашего анализа сети на уровне узлов результатам, полученным в исследованиях неинвазивной стимуляции мозга (NIBS) с транскраниальной магнитной стимуляцией (TMS) и транскраниальной стимуляцией постоянным током (tDCS).

Глобальный и узловой сетевой анализ. Как упоминалось в предыдущем подразделе, мы построили 49 невзвешенных и ненаправленных сетей с различной разреженностью из матрицы FC, соответствующей каждому субъекту, и после этого каждая из 49 сетей для субъекта была охарактеризована путем вычисления дискретных кривизн Риччи и других свойств сети. В частности, мы сосредоточились здесь на двух дискретных кривизнах Риччи, а именно кривизне Формана-Риччи (FRC)<sup>39,41,42</sup> и кривизне Оливье-Риччи (ORC)<sup>40</sup>. Примечательно, что две дискретные кривизны Риччи естественным образом определяют для ребер в сети и охватывают различные аспекты классической кривизны Риччи<sup>42</sup>. Более того, мы также исследовали здесь несколько стандартных глобальных сетевых мер, включая средний коэффициент кластеризации, модульность<sup>91</sup>, среднюю длину кратчайшего пути, среднюю центральность промежуточности узлов, глобальную эффективность<sup>92</sup> и среднюю локальную эффективность<sup>92</sup>. В разделе «Дополнительная информация» мы описываем различные глобальные и локальные сетевые показатели, используемые здесь для характеристики FCN.

Чтобы сравнить глобальные свойства FCN в двух группах (ASD против TD), мы сначала вычислили средний FRC ребер, средний ORC ребер и семь других глобальных сетевых показателей (включая средний коэффициент кластеризации, модульность, среднюю длину кратчайшего пути, среднюю центральность промежуточности узлов, глобальную эффективность и среднюю локальную эффективность) для каждой из  $820 \times 49$  сетей, соответствующих матрицам FC 820 субъектов в 49 плотностях графа. Чтобы сравнить свойства FCN на уровне узлов в двух группах (ASD против TD), мы вычислили узел FRC и узел ORC для каждого из 200 узлов в каждой из  $820 \times 49$  сетей, соответствующие матрицам FC 820 субъектов в 49 плотностях графа. Обратите внимание, что кривизна Риччи узла определяется как сумма кривизн Риччи ребер, инцидентных этому узлу<sup>42</sup> (см. Дополнительную информацию). Кроме того, мы вычислили две стандартные сетевые меры, а именно коэффициент кластеризации узла и центральность промежуточности узла.

Компьютерные коды для FRC и ORC доступны публично через репозиторий GitHub. Другие упомянутые выше глобальные сетевые меры для FCN были вычислены с использованием пакета Python NetworkX<sup>93</sup>. Кроме того, статистические тесты проводились в пакетах Python SciPy<sup>94</sup> и statsmodels<sup>95</sup>.

Расшифровка метаанализа Neurosynth. Мы использовали расшифровку метаанализа Neurosynth<sup>89,90</sup> для интерпретации результатов сетевых сравнений на основе узлов с точки зрения их поведенческой релевантности. В соответствии с каждой сетевой мерой на уровне узлов, изученной здесь, мы определили набор узлов (ROI), которые показали значительные различия между группами ASD и TD. Для набора узлов со значительными различиями между группами для сетевой меры мы использовали инструмент метаанализа Neurosynth, чтобы найти термины, связанные с познанием, восприятием и поведением, соответствующие координатам центроида каждой ROI в наборе. Далее мы разделили набор идентифицированных ROI, которые показывают значительные различия между группами, по 7 RSN в атласе Шефера, и затем были рассчитаны частоты терминов, связанных с подмножеством идентифицированных ROI в конкретном RSN, и была определена статистическая значимость этих частот. Это было сделано для каждого RSN отдельно, чтобы идентифицировать те термины, которые выборочно связаны с каждым из 7 RSN.

После определения поведенческой значимости областей мозга со значительными межгрупповыми различиями в измерениях узловой сети мы провели апостериорный корреляционный анализ для измерения силы линейной связи между значениями измерения узловой сети для каждой из областей мозга и клиническими оценками, связанными с тяжестью симптомов идентифицированных когнитивных доменов. Мы провели этот анализ только для группы PAC. В частности, мы выбрали две клинические оценки, основанные на оценке Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)<sup>96</sup>, а именно вербальную ADI-R и социальную ADI-R. Мы выбрали оценки ADI-R среди всех возможных клинических оценок, потому что они доступны для большинства участников ( $n = 275$ ) в группе PAC, а социальные и вербальные оценки ADI-R являются подходящими средствами для определения тяжести симптомов при аутизме по сравнению с другими клиническими оценками<sup>97</sup>.

Поиск литературы для неинвазивных исследований стимуляции мозга при PAC. Мы провели поиск литературы, чтобы определить области мозга, неинвазивная стимуляция которых, как сообщалось, приводила к улучшению симптомов, связанных с PAC. Сначала мы провели поиск литературы, чтобы определить научные статьи, сообщающие о влиянии неинвазивной стимуляции мозга (NIBS) на основные симптомы PAC, а затем использовали результаты, представленные в этих статьях, для определения тех областей мозга, стимуляция которых приводила к положительным поведенческим и когнитивным результатам. На рисунке 5 суммирован рабочий процесс, который мы использовали для сбора и классификации соответствующих статей. Мы использовали PubMed для выполнения поиска литературы. Поисковый запрос в PubMed отражал интересующий нас диагноз, включая «аутизм

спектр расстройства», «синдром Аспергера», «аутизм» и три основные методики стимуляции мозга, включая «транскраниальную магнитную стимуляцию», «ТМС», «транскраниальную стимуляцию постоянным током», «tDCS», «транскраниальную стимуляцию переменным током», «tACS». Поиск был выполнен в октябре 2021 года, и точные данные относительно поискового запроса приведены в Таблице 2. Поиск PubMed вернул 235 статей.

Мы использовали трехэтапную процедуру для дальнейшего уточнения списка из 235 статей, возвращенных поиском PubMed. Во-первых, мы проверили наличие статей, отсутствующих в корпусе, сгенерированном поиском PubMed, путем сканирования обзорных статей об использовании методов NIBS для изучения PAC. Мы также искали эти обзорные статьи на предмет потенциальных баз данных экспериментов NIBS при PAC. Во-вторых, мы отфильтровали статьи по названию и аннотации на основе релевантности. Мы определили релевантность в соответствии со следующими критериями. Критериями включения были: (1) исследования популяций с PAC, (2) исследования, в которых использовались методы NIBS, а именно ТМС (и ее варианты, такие как rTMS), tDCS и tACS, (3) исследования, в которых изучалось влияние NIBS на основные поведенческие и когнитивные симптомы PAC, и (4) исследования, которые рецензируются коллегами. Критерии исключения: (1) обзорные статьи, (2) статьи, представленные на языках, отличных от английского, (3) исследования, в которых не проводилась NIBS, (4) исследования, в которых исследуются новые протоколы для NIBS, (5) исследования, в которых не сообщается о положительных эффектах на симптомы PAC после NIBS, (6) исследования, в которых целевые области для NIBS не были четко указаны, и (7) статьи без доступа к полному тексту. В-третьих, мы классифицировали статьи на основе их техники стимуляции (TMS/tDCS/tACS) и проверили полный текст статей на релевантность в соответствии с теми же критериями, что и выше. Этот процесс дал 19 подходящих статей для TMS, 12 подходящих статей для tDCS и ноль статей для tACS.

Мы определили Barahona-Corrêa et al.98 как базу данных исследований ТМС при PAC, опубликованных до 2018 года, со сбором данных, руководствуясь предпочтительными отчетными элементами для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)<sup>99</sup>. Аналогичным образом мы определили García-González et al.100 как базу данных исследований tDCS при PAC, опубликованных до августа 2019 года, также руководствуясь сбором данных PRISMA. Мы использовали данные, представленные в этих двух базах данных, вместе с данными, которые мы извлекли из приемлемых статей в нашем корпусе, такими как автор, год публикации, DOI, количество участников, гендерное распределение, средний возраст, интеллектуальные способности, методология и параметры стимуляции, целевые области, график стимуляции, поведенческие и когнитивные показатели результатов, поведенческие и когнитивные результаты и любые нежелательные реакции для экспериментальной группы и контрольной группы (если применимо). Все собранные данные представлены в виде дополнительных таблиц S5 и S6. На основании этих данных мы определили набор областей мозга, стимуляция которых с использованием методов NIBS у лиц с PAC привела к положительным когнитивным и поведенческим результатам.

Оценка перекрытия между регионами, выявленными в исследованиях NIBS и сетевым анализом на уровне узлов. Мы оценили перекрытие между наборами регионов, выявленными в результате поиска литературы по исследованиям NIBS, и наборами регионов, выявляющих различия, связанные с PAC, в сетевых измерениях на уровне узлов. Целевыми областями, описанными в исследованиях NIBS, были корковые области в мозге, которые определяются соответствующими им полями Бродмана<sup>68</sup> в то время как мы определили различия на уровне узлов в областях атласа Шефера 200. Мы использовали инструмент MRICron<sup>101</sup> для сопоставления каждой из областей Бродмана с областями интереса Шефера, путем определения области Бродмана, охватывающей координаты центроида MNI каждой области интереса Шефера<sup>73</sup>. Сопоставление областей интереса Шефера с областями интереса Бродмана представлено в дополнительной таблице S7. Затем мы составили набор областей интереса Бродмана, которые служат целевыми областями из приемлемых экспериментов NIBS и показали положительный результат, либо поведенческий, либо когнитивный, в результате стимуляции этой области. Затем мы определили набор областей интереса Шефера, которые были сопоставлены с этими областями интереса Бродмана. Из этого набора областей интереса Шефера мы нашли подмножество, которое дало значимые различия, связанные с ASD, в соответствии с кривизной Риччи графа, а именно, FRC и ORC, а также для коэффициента кластеризации и центральности посредничества узлов.

Количественный и статистический анализ. Для глобальных мер мы оценили различия между двумя группами по 49 плотностям графа в диапазоне 2–50%, рассмотренным в этом исследовании, используя двухсторонний двухвыборочный t-тест. Для мер на уровне узлов мы сначала вычислили площадь под кривой (AUC) для заданной меры узла по 49 плотностям графа, рассмотренным в этом исследовании<sup>28,86</sup>. Затем мы использовали двухсторонний двухвыборочный t-тест для оценки различий между двумя группами через AUC мер узлов для каждого из 200 узлов в сети. Кроме того, мы измерили связь между значениями меры сети на основе узлов и оценками ADI-R, вычислив частичные корреляции с возрастом и полом в качестве ковариатов. Для декодирования метаанализа Neurosynth, чтобы определить статистическую значимость этих частотных подсчетов, мы вычислили частотные подсчеты тех же терминов, связанных с равным по размеру набором случайно выбранных суррогатных ROI, и затем вычислили z-оценку для частотных подсчетов каждого термина, связанного с подмножеством исходных ROI. Затем z-оценки были преобразованы в p-значения, предполагающие нормальное распределение.

После каждого из вышеупомянутых тестов или вычислений мы использовали поправку на коэффициент ложных срабатываний (FDR)<sup>102</sup> для исправления множественных сравнений и контроля появления ложных положительных результатов. Обратите внимание, что альфа для этих поправок FDR была установлена на уровне 0,05.

## Доступность данных и кода

Матрицы и сети функциональной связности, созданные в нашем исследовании, а также все исходные коды размещены на GitHub и находятся в открытом доступе по адресу <https://github.com/asamallab/Curvature-FCN-ASD> на дату публикации.

Получено: 9 января 2022 г.; Принято: 4 мая 2022 г.

Published online: 18 May 2022

## Ссылки

1. Национальный институт неврологических расстройств и инсульта. Информационный бюллетень о расстройствах аутистического спектра (2020).

2. Лорд, К. и др. Расстройства аутистического спектра. *Nat. Rev. Dis. Primers* 6, 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4> (2020).
3. Кристен, С., Россманн, Ф. и Содиян, Б. Теория собственного разума и автобиографической памяти у взрослых с РАС. *Res. Расстройства аутистического спектра* 8, 827–837. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.009> (2014).
4. Хабиб, А., Харрис, Л., Поллик, Ф. и Мелвилл, К. Метаанализ рабочей памяти у лиц с расстройствами аутистического спектра. *PLoS One* 14, e0216198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216198> (2019).
5. Зампелла, К.Дж., Ванг, Л.А., Хейли, М., Хатчинсон, А.Г. и де Марчена, А. Различия в двигательных навыках при расстройствах аутистического спектра: клинически ориентированный обзор. *Curr. Psychiatry Rep.* 23, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01280-6> (2021).
6. Ван, К., Гайч, Х., Пун, Х., Кокс, Н. Дж. и Ржетски, А. Классификация распространенных заболеваний человека, полученных на основе общих генетических и экологические детерминанты. *Nat. Genet.* 49, 1319–1325. <https://doi.org/10.1038/ng.3931> (2017).
7. Мэннер, М. Дж. и др. Распространенность расстройств аутистического спектра среди детей в возрасте 8 лет — Сеть мониторинга аутизма и нарушений развития, 11 сайтов, США, 2016 г. *MMWR. Surveill. Summ.* 69, 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1> (2020).
8. Арора, Н.К. и др. Нарушения нервно-психического развития у детей в возрасте 2–9 лет: оценки нагрузки на основе населения в пяти регионах Индии. *PLoS Med.* 15, e1002615. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002615> (2018).
9. Фейн, Д. и др. Оптимальный результат у лиц с аутизмом в анамнезе: Оптимальный результат у лиц с аутизмом в анамнезе. *J. Детская психология. Психиатрия* 54, 195–205. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12037> (2013).
10. Ланген, М. и др. Изменения в развитии полосатого тела участвуют в повторяющемся поведении при аутизме. *Биол. Психиатрия* 76, 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.013> (2014).
11. Вудворд, Н.Д. и Касио, К.Дж. Функциональная связь в состоянии покоя при психических расстройствах. *JAMA Psychiatry* 72, 743. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0484> (2015).
12. Солсо, С. и др. Диффузионно-тензорная визуализация свидетельствует о возможной чрезмерной аксональной связности в лобных долях при аутистическом спектре расстройства у детей ясельного возраста. *Биол. Психиатрия* 79, 676–684. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.029> (2016).
13. Клементс, СС и др. Оценка гипотезы социальной мотивации аутизма: систематический обзор и метаанализ. *JAMA Психиатрия* 75, 797. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1100> (2018).
14. Халл, Дж. В. и др. Функциональная связность в состоянии покоя при расстройствах аутистического спектра: обзор. *Фронт. Психиатрия* 7, 205. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00205> (2017).
15. Логотетис, Н. К. Что мы можем и чего не можем сделать с помощью fMPT. *Nature* 453, 869–878. <https://doi.org/10.1038/nature06976> (2008).
16. Бисвал, Б., Зеррин Йеткин, Ф., Хоутон, В.М. и Хайд, Дж.С. Функциональная связность в моторной коре покояющегося человеческого мозга с использованием эхопланарной МРТ. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409> (1995).
17. Raichle, ME et al. Режим работы мозга по умолчанию. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676> (2001).
18. Ди Мартино, А. и др. Обмен данными визуализации мозга при аутизме: на пути к крупномасштабной оценке внутренней архитектуры мозга при аутизме. *Mol. Psychiatry* 19, 659–667. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.78> (2014).
19. Булмор, Э. и Спорнс, О. Сложные мозговые сети: теоретический анализ структурных и функциональных систем с использованием графов. *Nat. Rev. Нейросоциум.* 10, 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575> (2009).
20. Рубинов, М. и Спорнс, О. Комплексные сетевые измерения мозговых связей: использование и интерпретации. *Neuroimage* 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003> (2010).
21. Ван Эссен Д. и др. Проект Human Connectome: перспектива сбора данных. *НейроИмидж* 62, 2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.018> (2012).
22. Спорнс, О. Человеческий коннектом: истоки и проблемы. *NeuroImage* 80, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.023> (2013).
23. Фарахани, Ф.В., Карвовски, У. и Лайтхолл, Н.Р. Применение теории графов для выявления закономерностей связей в сетях человеческого мозга: систематический обзор. *Front. Neurosci.* 13, 585. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585> (2019).
24. Андерсон, Дж. С. и др. Аномальная синхронизация мозга при синдроме Дауна. *NeuroImage Clin.* 2, 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.05.006> (2013).
25. Редкей, Э. и др. Внутренняя функциональная сетевая организация у высокофункциональных подростков с расстройством аутистического спектра. *Фронт. Нейросоциология человека* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00573> (2013).
26. Руди, Дж. и др. Измененная функциональная и структурная организация мозговой сети при аутизме. *NeuroImage Clin.* 2, 79–94. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.006> (2013).
27. Ю, Х. и др. Атипичная модуляция дистантной функциональной связности когнитивным состоянием у детей с расстройствами аутистического спектра. *Фронт. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00482> (2013).
28. Итахаши, Т. и др. Измененные топологии сетей и организация узлов у взрослых с аутизмом: исследование fMPT в состоянии покоя. *PLoS One* 9, e94115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094115> (2014).
29. Рай, С. и др. Структурные и функциональные связи человеческого мозга при расстройствах аутистического спектра и дефиците внимания/Синдром гиперактивности: исследование организации богатого клуба: организация богатого клуба при СДВГ и РАС. *Hum. Brain Mapp.* 35, 6032–6048. <https://doi.org/10.1002/hbm.22603> (2014).
30. Киоун, СЛ и др. Сетевая организация глобально нетипична при аутизме: исследование внутренней функциональной связности с помощью теории графов. *Биол. Психиатрия Когн. Нейроси. Нейровизуализация* 2, 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.07.008> (2017).
31. Харлалка, В., Бапи, Р. С., Винод, П. К. и Рой, Д. Влияние возраста, болезни и их взаимодействия на внутреннюю связность детей и подростков с расстройствами аутистического спектра с использованием функциональной коннектомики. *Brain Connect.* 8, 407–419. <https://doi.org/10.1089/mozr.2018.0616> (2018).
32. Чен, Л. и др. Изменения в топологической организации сети пассивного режима при расстройствах аутистического спектра. *Визуализация мозга Поведение* 15, 1058–1067. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00312-8> (2021).
33. Богуня, М. и др. Сетевая геометрия. *Nat. Rev. Phys.* 3, 114–135. <https://doi.org/10.1038/s42254-020-00264-4> (2021).
34. Якопини И., Петри Г., Баррат А. и Латора В. Симплициальные модели социального заражения. *Нат. Коммун.* 10, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10431-6> (2019).
35. Картун-Джайлс, А. П. и Бьянкони, Г. За пределами коэффициента кластеризации: топологический анализ окрестностей узлов в сложных сетях. *Хаос Солитоны Фракталы* X 1, 100004. <https://doi.org/10.1016/j.csfx.2019.100004> (2019).
36. Бьянкони, Г. Сети высшего порядка. Элементы в структуре и динамике сложных сетей (Cambridge University Press, 2021).
37. Йост, Дж. Риманова геометрия и геометрический анализ, 7-е изд. (Springer, 2017).
38. Чоу, Б. и Луо, Ф. Комбинаторные потоки Риччи на поверхностях. *Журнал дифференциальной геометрии* 63. <https://doi.org/10.4310/jdg/1080835659> (2003).
39. Форман, Р. Метод Бохнера для клеточных комплексов и комбинаторной кривизны Риччи. *Дискретная вычислительная геометрия* 29, 323–374. <https://doi.org/10.1007/s00454-002-0743-x> (2003).
40. Оливье, Ю. Риччи. Кривизна метрических пространств. *Comptes Rendus Math.* 345, 643–646. <https://doi.org/10.1016/j.crma.2007.10.041> (2007).
41. Шридхит Р.П., Моханрадж К., Йост Дж., Саукан Э. и Самал А. Кривизна Формана для сложных сетей. *Дж. Стат. Мех. Теория Эксп.* 2016, 063206. <https://doi.org/10.1088/1742-5468/2016/06/063206> (2016).
42. Самал, А. и др. Сравнительный анализ двух дискретизаций кривизны Риччи для сложных сетей. *Sci. Rep.* 8, 8650. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27001-3> (2018).

43. Сандху, Р. и др. Кривизна графика для дифференциации сетей рака. *Sci. Rep.* 5, 12323. <https://doi.org/10.1038/srep12323> (2015).
44. Сандху, Р.С., Георгиу, Т.Т. и Танненбаум, А.Р. Кривизна Риччи: экономический индикатор рыночной хрупкости и системности риск. *Sci. Adv.* 2, e1501495. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501495> (2016).
45. Самал, А. и др. Сетевая геометрия и нестабильность рынка. *R. Soc. Open Sci.* 8, rsos.201734. <https://doi.org/10.1098/rsos.201734> (2021).
46. Ni, C.-C., Lin, Y.-Y., Luo, F. и Gao, J. Обнаружение сообществ в сетях с потоком Риччи. *Sci. Rep.* 9, 9984. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46380-9> (2019).
47. Сиа Дж., Джонхир Э. и Богдан П. Метод Оливье-Риччи, основанный на кривизне, для обнаружения сообществ в сложных сетях. *наук.* Отчет 9, 9800. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46079-x> (2019).
48. Фарук, Х., Чен, И., Георгиу, Т.Т., Танненбаум, А. и Ленгле, К. Сетевая кривизна как признак структурного строения мозга. *неktivность. Нац. Сообщ.* 10, 4937. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12915-x> (2019).
49. Симхал, А. К. и др. Измерение надежности мозговых сетей при расстройствах аутистического спектра с помощью кривизны Риччи. *Sci. Rep.* 10, 10819. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67474-9> (2020).
50. Фарук, Х., Ленглет, К. и Нельсон, Ф. Надежность структурных сетей мозга снижается у пациентов с рассеянным склерозом и когнитивными нарушениями. *Фронт. Нейрол.* 11, 606478. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606478> (2020).
51. Чаттерджи, Т., Альберт, Р., Таплиял, С., Азархушанг, Н. и ДасГупта, Б. Обнаружение сетевых аномалий с использованием кривизны Формана-Риччи и исследование случая сетей человеческого мозга. *Sci. Rep.* 11, 8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87587-z> (2021).
52. Вебер, М. и др. Методы анализа мозговых сетей на основе кривизны. *arXiv:1707.00180* [cs, q-bio] (2019).
53. Ломанн, Г. и др. Прогнозирование интеллекта по данным фМРТ человеческого мозга за несколько минут сканирования. *Neuroscience* (2021) (препринт). <https://doi.org/10.1101/2021.03.18.435935>.
54. Халлетт, М. Транскраниальная магнитная стимуляция: учебник. *Neuron* 55, 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026> (2007).
55. Ницше, МА и др. Транскраниальная стимуляция постоянным током: современное состояние 2008 г. *Brain Stimul.* 1, 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004> (2008).
56. Шефер, А. и др. Локально-глобальная парцелляция коры головного мозга человека по данным МРТ внутренней функциональной связности. *Cortex* 28, 3095–3114. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx179> (2018).
57. Казари, К. и Паттерсон, С. Вмешательства, направленные на устранение социальных нарушений при аутизме. *Curr. Psychiatry Rep.* 14, 713–725. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0317-4> (2012).
58. Сенджу, А. Спонтанная теория разума и ее отсутствие при расстройствах аутистического спектра. *Neuroscientist* 18, 108–113. <https://doi.org/10.1177/1073858410397208> (2012).
59. Соломон, М., Макколи, Дж. Б., Иосиф, А.-М., Картер, К. С. и Рэгланд, Дж. Д. Когнитивный контроль и эпизодическая память у подростков с расстройствами аутистического спектра. *Neuropsychologia* 89, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.013> (2016).
60. Грифф, Дж. В., Бауэр, Р. и Гаветт, Б. Э. Профиль эпизодической памяти при расстройствах аутистического спектра: байесовский метаанализ. *Нейропсихол. Рев.* 1–36. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09493-5> (2021).
61. Минг, Х., Бримакомб, М. и Вагнер, GC Распространенность двигательных нарушений при расстройствах аутистического спектра. *Brain Dev.* 29, 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.03.002> (2007).
62. Грейс, Н., Джонсон, Б. П., Райнхарт, Н. Дж. и Энтикотт, П. Г. Являются ли проблемы с контролем и регуляцией движений частью двигательного профиля РАС? Исследование почерка. *Dev. Neuropsychol.* 43, 581–594. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1504948> (2018).
63. Бхат, А. Н. Двигательные нарушения усиливаются у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от социальной коммуникации, когнитивных и функциональных нарушений, тяжести повторяющегося поведения и сопутствующих диагнозов: отчет об исследовании Spark. *Autism Res.* 14, 202–219. <https://doi.org/10.1002/aur.2453> (2021 г.).
64. Пиклз, А. и др. Потеря речи в раннем развитии аутизма и специфические нарушения речи. *J. Child Psychol. Psychiatry* 50, 843–852. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02032.x> (2009).
65. Вайсмер, С. Э., Лорд, К. и Эслер, А. Ранние языковые модели детей младшего возраста с расстройствами аутистического спектра по сравнению с детьми младшего возраста с задержкой развития. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 1259–1273. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0983-1> (2010).
66. Дэвидсон, М. М. и Вайсмер, С. Э. Различия в понимании и воспроизведении на раннем этапе развития языка при РАС: имеет ли это клиническое значение? *J. Autism Dev. Disord.* 47, 2163–2175. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3135-z> (2017).
67. Cieslik, EC et al. Существует ли «одна» ДЛПФК в контроле когнитивных действий? Доказательства гетерогенности на основе коактивации Парцелляция. *Церебр. Кора* 23, 2677–2689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs256> (2013).
68. Стротцер, М. Один век картирования мозга с использованием зон Бродмана. *Clin. Neuroradiol.* 19, 179–186. <https://doi.org/10.1007/s00062-009-9002-3> (2009).
69. Уитфельд-Габриэли, С. и Нието-Кастаньон, А. Конн: Функциональный набор инструментов для связности коррелированного и антикоррелированного мозга сети. *Brain Connect.* 2, 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073> (2012).
70. Акард, С. и др. Центры функциональных сетей мозга радикально реорганизуются у пациентов в коме. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 20608–20613. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208933109> (2012).
71. Сейл, М. В., Мэттингли, Дж. Б., Залески, А. и Кокки, Л. Визуализация сетей человеческого мозга для повышения клинической эффективности неинвазивной стимуляции мозга. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 57, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.010> (2015).
72. Даунар, Дж., Блумбергер, Д.М. и Даскалакис, Э.Дж. Нейронные перекрестки психиатрических заболеваний: новая цель для стимуляции мозга. *Trends Cogn. Sci.* 20, 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.007> (2016).
73. Линч, К.Дж. и др. Точная ингибирующая стимуляция индивидуально-специфических корковых центров нарушает обработку информации у людей. *Кора головного мозга* 29, 3912–3921. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy270> (2018).
74. Ли, Й., Парк, Б.-Й., Джеймс, О., Ким, С.-Г. и Парк, Х. Изменения функциональных связей в языковой сети, связанные с расстройствами аутистического спектра у детей, подростков и взрослых. *Front. Hum. Neurosci.* 11, 418. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00418> (2017).
75. Деннис, М. и др. Почему IQ не является ковариатом в когнитивных исследованиях нарушений нейроразвития. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 331–343. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090481> (2009).
76. Кзерон, К. и др. Инициатива предварительной обработки данных НейроБюро: открытый обмен предварительно обработанными данными нейровизуализации и производными. *Фронт. Нейроинформ.* 7. <https://doi.org/10.3389/conf.fninf.2013.09.00041> (2013).
77. Андерссон, Дж. Л., Хаттон, К., Эшбёрнер, Дж., Тернер, Р. и Фристон, К. Моделирование геометрических деформаций во временных рядах EPI. *гоИзображение* 13, 903–919. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0746> (2001).
78. Сладкий, Р. и др. Эффекты среза и их коррекция в функциональной МРТ. *NeuroImage* 58, 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078> (2011).
79. Эшбёрнер, Дж. и Фристон, К. Дж. Единая сегментация. *NeuroImage* 26, 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018> (2005).
80. Чай, ХJ, Кастаньон, АН, Онгур, D. и Уитфельд-Габриэли, С. Антикореции в сетях состояния покоя без глобального сигнала регрессия. *NeuroImage* 59, 1420–1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048> (2012).
81. Фристон, К. Дж., Уильямс, С., Ховард, Р., Фраковяк, Р. Дж. и Тернер, Р. Эффекты, связанные с движением, во временных рядах фМРТ: артефакты движения в фМРТ. *Magn. Reson. Med.* 35, 346–355. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312> (1996).
82. Power, JD et al. Методы обнаружения, характеристики и удаления артефактов движения в состоянии покоя фМРТ. *NeuroImage* 84, 320–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048> (2014).

83. Ciric, R. et al. Сравнительный анализ стратегий регрессии с учетом факторов, влияющих на уровень участников, для контроля артефактов движения в исследованиях функциональной связности. *NeuroImage* 154, 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.020> (2017).
84. Луппи, А.И. и Стаматаки, Э.А. Объединение сетевой топологии и теории информации для построения репрезентативных мозговых сетей. *Netw. Neurosci.* 5, 96–124. [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00170](https://doi.org/10.1162/netn_a_00170) (2021).
85. Крускал, Дж. Б. О кратчайшем остовном поддереве графа и задаче коммивояжера. *Proc. Am. Math. Soc.* 7, 48–48. <https://doi.org/10.1090/S0002-9939-1956-0078686-7> (1956).
86. Ахард, С. и Буллмор, Э. Эффективность и стоимость экономичных мозговых функциональных сетей. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017> (2007).
87. Бассетт, Д.С., Нельсон, Б.Г., Мюллер, Б.А., Камчонг, Дж. и Лим, К.О. Измененная сложность состояния покоя при шизофрении. *гоИзображение* 59, 2196–2207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.002> (2012).
88. Ской, Т. и др. Сетевой анализ функциональных связей мозга при пограничном расстройстве личности с использованием фМРТ в состоянии покоя. *NeuroImage Clin.* 11, 302–315. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.006>. (2016).
89. Яркони, Т., Полдрак, Р.А., Николс, Т.Е., Ван Эссен, Д.К. и Вейгер, Т.Д. Крупномасштабный автоматизированный синтез функциональных возможностей человека Данные нейровизуализации. *Nat. Methods* 8, 665–670. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1635> (2011).
90. Уильямс, Н. и др. Модули в коннектомах фазовой синхронизации включают анатомически смежные, функционально связанные регионы. *Нейробиология*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.449415> (2021) (препринт).
91. Блондель В.Д., Гийом Ж.-Л., Ламбьотт Р. и Лефевр Э. Быстрое развертывание сообществ в большие сети. *Дж. Стат. Мех. Теория Эксп.* 2008, P10008. <https://doi.org/10.1088/1742-5468/2008/10/P10008> (2008).
92. Latora, V. & Marchiori, M. Эффективное поведение сетей малого мира. *Phys. Rev. Lett.* 87, 198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701> (2001).
93. Хагберг, А. А., Шульц, Д. А. и Сварт, П. Дж. Исследование структуры, динамики и функции сети с использованием NetworkX. В Varioaux, G., Vaught, T. и Millman, J. (ред.) Труды 7-й конференции Python in Science, 11–15 (Пасадена, 2008).
94. Виртанен, П. и др. SciPy 1.0: Фундаментальные алгоритмы для научных вычислений на Python. *Nat. Methods* 17, 261–272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2> (2020).
95. Сиболд, С. и Перкгольд, Дж. statsmodels: Эконометрическое и статистическое моделирование с помощью Python. На 9-й конференции Python in Science (2010).
96. Лорд, К., Раттер, М. и Ле Кутер, А. Интервью для диагностики аутизма — пересмотренное: пересмотренная версия диагностического интервью для лиц, осуществляющих уход за лицами с возможными распространенными нарушениями развития. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 659–685. <https://doi.org/10.1007/BF02172145> (1994).
97. Лефорт-Беснард, Дж. и др. Модели симптомов аутизма: Скрытая структура в инструментах ADOS и ADI-R. *Перевод. Психиатрия* 10, 257. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00946-8> (2020).
98. Barahona-Corrêa, JB, Velosa, A., Chainho, A., Lopes, R. и Oliveira-Maia, AJ Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция для лечения расстройств аутистического спектра: систематический обзор и метаанализ. *Front. Integr. Neurosci.* 12, 27. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00027> (2018).
99. Мохер, Д., Либарати, А., Тецлаф, Дж., Альтман, Д.Г. и Группа, П. Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов: Заявление о призме. *Плос Мед.* 6, e1000097. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535> (2009).
100. Гарсия-Гонсалес, С. и др. Транскраниальная стимуляция постоянным током при расстройствах аутистического спектра: систематический обзор и метаанализ. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.02.017> (2021).
101. Рорден К., Карнат Х.-О. и Бонилья, Л. Улучшение картирования поражений и симптомов. *Дж. Конг. Неврология.* 19, 1081–1088. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1081> (2007).
102. Бенджамини, И. и Хохберг, И. Контроль уровня ложных срабатываний: практический и эффективный подход к множественному тестированию. *JR Стат. Соц. Сер. В (Метод.)* 57, 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x> (1995).
103. Ся, М., Ван, Дж. и Хе, И. BrainNet Viewer: инструмент визуализации сети для коннектомики человеческого мозга. *PLoS One* 8, e68910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910> (2013).

## Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить Линду Герлиг за обсуждения. AS хотел бы поблагодарить Общество Макса Планка, Германия, за исследовательскую поддержку через Max Planck Partner Group в математической биологии. ES и JJ выражают благодарность за поддержку со стороны Немецко-израильского фонда (GIF) с номером гранта I-1514-304.6/2019.

## Вклад автора

PE и YY внесли равный вклад в эту работу. AS, PE, YY и NW разработали исследование. PE и YY выполнили вычисления. PE, YY, NW, ES, JJ и AS проанализировали данные и написали статью. PE и YY сгенерировали цифры. AS руководил проектом.

## Конкурирующие интересы

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Дополнительная информация

Дополнительная информация Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по адресу <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12171-y>.

Корреспонденцию и запросы на материалы следует направлять по адресу NW или AS

Информация о перепечатках и разрешениях доступна на сайте [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

Примечание издателя: Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий в опубликованных картах и институциональных связях.





Открытый доступ. Статья лицензирована в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International, которая разрешает использование, распространение, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии указания автора(ов) и источника, ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений. Изображения или другие сторонние материалы в этой статье включены в лицензию Creative Commons статьи, если иное не указано в строке кредита на материал. Если материал не включен в лицензию Creative Commons статьи и предполагаемое использование не разрешено нормативными актами или выходит за рамки разрешенного использования, вам необходимо получить разрешение непосредственно у владельца авторских прав. Чтобы просмотреть копию этой лицензии, посетите <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© Автор(ы) 2022