

東海大學應用物理學系
碩士論文

指導教授：施奇廷 博士

以複雜網路方法分析果蠅大腦連結體之特性

The Connectomic Characteristics of Drosophila Brain Studied
by Complex Network Methods

研究生：李孟勳

中華民國一〇六年七月

東海大學應用物理學系

碩士論文

論文題目

(中文) 以複雜網路方法分析果蠅大腦連結體之特性

(英文) The Connectomic Characteristics of Drosophila
Brain Studied by Complex Network Methods

指導教授：施奇廷 博士

研究生：李孟勳

中華民國一〇六年七月十八日

東海大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

應用物理學系 碩士班 李孟勳 君所提之論文

論文題目：

(中文) 以複雜網路方法分析果蠅大腦連結體之特性

(英文) The Connectomic Characteristics of Drosophila
Brain Studied by Complex Network Methods

係由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授  (簽章)

106 年 6 月 27 日

東海大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

應用物理學系 碩士班 李孟勳 君所提之論文

(中文) 以複雜網路方法分析果蠅大腦連結體之特性

(英文) The Connectomic Characteristics of Drosophila
Brain Studied by Complex Network Methods

論文口試委員會

召集人 許紹文 (簽章)

委員

陳永忠
施冠廷

中華民國 106 年 7 月 5 日

誌謝

謝謝施奇廷老師的寬容，我知道我在碩班沒有認真做論文。

謝謝施奇廷老師的鼓勵和指點，老師鼓勵我要一直練習口試，老師也提供了他在清華的演講錄影和投影片等資料給我參考。

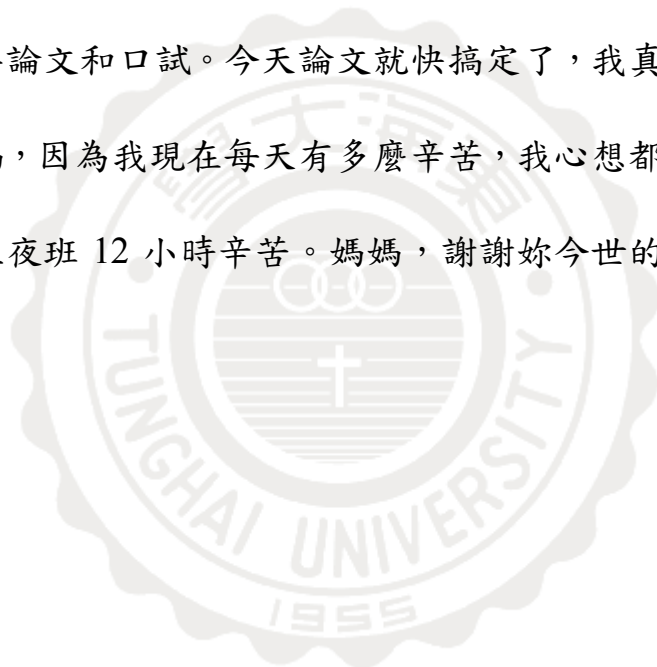
謝謝在碩班一起上課，去年剛畢業的魏百君和歐陽毅，去年看你們忙著寫論文，今年換我忙著寫論文了。

謝謝物理系高速計算實驗室的詹傳宗老師，詹老師與學生聊天講話最沒有長輩的感覺，是從我大一到現在，在實驗室認識最久的人了，雖然我從實驗室消失了快四年。也謝謝現在實驗室共同相處的黃士軒、蔡政霖學弟。

我還要感謝東海大學，去年有幸抽中研究生個人宿舍，距離上次大一住宿真的隔了超久，住在校內有種遠離塵囂的感覺，我喜歡看著學校的大樹和各種小動物。像松鼠爬屋頂、爬水管、跳樹，以及各種像是口琴還是小孩的高音叫聲，這讓我發現原來松鼠的叫聲是那麼的多變化。會自動上機車的凹哥（皺眉），還有去年相思林爆量的蟬，去年颱風夜吹進宿舍的黃色小瓢蟲。這個暑假住二校區，宿舍外，很多馬陸、大蝸牛、蛞蝓，還發現我小時候從沒見過的螢火蟲。住校內

讓我發現好多驚喜，有桑椹樹、龍眼樹、木瓜樹、蓮霧樹、芒果樹，還有香蕉樹這些。

最後要感謝我最堅強的單親媽媽，一個月前發現媽媽去世。連續兩天的筆錄，第三天回台中，我一時失意把飲料打翻到筆電的鍵盤上，我六歲多的筆電就此關機。我現在想這也許是媽媽的意思，要我趕快去實驗室趕論文口試，後來我連續兩個禮拜都沒超過七點起床，很快的到實驗室弄論文和口試。今天論文就快搞定了，我真的有很大一部分要謝謝媽媽，因為我現在每天有多麼辛苦，我心想都沒有媽媽過去每天在工廠上夜班 12 小時辛苦。媽媽，謝謝妳今世的養育和教育之恩。



中文摘要

背景：全盤了解大腦資訊流動的模式，為神經科學的主要目標之一。在本論文中，我們使用 22809 個來自母果蠅的單一神經元影像，建構出介觀尺度的果蠅大腦連結體草圖。

方法：我們根據其神經元之神經纖維生長形態，預測了各神經纖維的極性，並計算神經元之樹突與軸突在大腦內各個稱為局域運算單元 (local processing unit, LPU) 的腦區中的生長程度。據此建構出以 LPU 為節點之果蠅大腦網路。網路中，兩處 LPU 之間具有方向的連結權重是各個神經元末端使兩處 LPU 連結的端點數決定。網路建構完成後，利用複雜網路理論分析此網路。

結果：此網路具有模組結構與小世界特性。網路由 5 個功能模組組成，分別對應到 4 個感覺模組 (包含嗅覺、機械聽覺、兩側視覺) 與 1 個運動前中心 (pre-motor)。此外，我們測量出網路中的一些 LPU 具有多種高的中心度特性。

關鍵字：複雜網路、果蠅、大腦、連結體、模組結構、小世界

英文摘要

Abstract

Background: To understand the mode of the information flow in the brain is the one of main purposes in neuroscience. In this thesis, we constructed the draft of female *Drosophila* connectome in mesoscopic scale from 22809 single-neuron images.

Method: First, we predicted the polarity of the fibers according to criteria of their morphology, and identified the dendritic and axonal fibers of each neuron, and the brain regions called local processing units (LPUs) they innervated. Then we constructed the network of the *drosophila* brain, which was composed of the LPUs as the nodes of the network. The weight of directed edge connecting two LPUs was calculated by the number of endpoints of all neurons connecting them. Finally, the construction had been done. We studied the network using the complex network theory.

Results: The network has small-world characteristic and modular structure. It contains five function modules that correspond four sensory modalities (olfaction, mechanic/audition, vision for left and right sides) and one pre-motor center. The LPUs having high centralities are also identified.

Keywords: Connectome, Connectomic, *Drosophila*, Brain, Complex Network, Modularity, Modular Structure, Small World

目錄

誌謝.....	i
中文摘要.....	iii
英文摘要.....	iv
目錄.....	v
表目錄.....	vi
圖目錄.....	vii
第一章 緒論.....	1
第二章 文獻探討	5
第三章 研究方法	10
3.1 建造網路連結矩陣	10
3.2 基本量測	12
3.3 Small-world Index	16
3.4 Modularity & Partition Coefficient	16
第四章 研究結果	17
4.1 基本量測	17
4.2 Small-world Characteristics 小世界特性.....	27
4.3 Modular Structure 模組結構.....	28
第五章 討論.....	32
參考文獻.....	35

表目錄

表一：global centrality 的各項測量名次表	32
-------------------------------------	----

圖目錄

圖一：果蠅大腦的 LPU 結構圖	3
圖二：自神經元影像建立有方向連結網路之示意圖	11
圖三：節點的 strength 大小排名長條圖	18
圖四：節點的 strength 分佈圖	18
圖五：節點的 degree 大小排名長條圖	19
圖六：節點的 polarity 大小排名長條圖	21
圖七：節點的 clustering coefficient 大小排名長條圖	21
圖八：各節點之間的最短路徑長度	22
圖九：節點的 vulnerability 大小排名長條圖	23
圖十：節點的 closeness centrality 大小排名長條圖	23
圖十一：節點的 betweenness 大小排名長條圖	24
圖十二：edge betweenness centrality 大小示意圖	25
圖十三：節點的 PageRank centrality 大小排名長條圖	26
圖十四：節點的 dynamical importance 大小排名長條圖	26

圖十五：節點的 global centrality 大小排名長條圖	27
圖十六：拔除連結數量比例與 small-world index 的關係圖	28
圖十七：拔除網路連結權重比例與 small-world index 的關係圖	28
圖十八：模組結構	29
圖十九：根據模組結構將節點重排而得的連結矩陣	30
圖二十：節點的 within-module strength 與 participation coefficient 作圖	31

第一章 緒論

大腦連結體 (connectome) 為詳盡描繪出大腦神經連線的結構與 (或) 功能的連結圖譜 (map) (Sporns, Tononi, & Kotter, 2005), 是我們理解大腦在控制我們行為、認知與其他功能的基礎。近幾年神經影像技術的進步, 加速了生產高品質的神經元影像, 使得從模式生物像是果蠅 (*Drosophila*) 的各個單一神經元影像製作出全腦的連結圖譜成為可能。

大腦具有複雜網路的特質, 它的拓樸構造與大腦功能有密切關係 (Bullmore & Sporns, 2009)。因此在神經科學中, 了解大腦的結構網路是一項非常重要的工作, 世界各國也紛紛提出大型的大腦圖譜研究計畫, 例如美國的「Brain Initiative」(Alivisatos et al., 2013), 以及歐盟的「Human Brain Project」(Markram, 2012), 其目的即是以新的技術繪製大腦連結圖譜, 藉以理解大腦的結構與功能, 並進一步瞭解大腦相關疾病的成因與可能的治療方法。

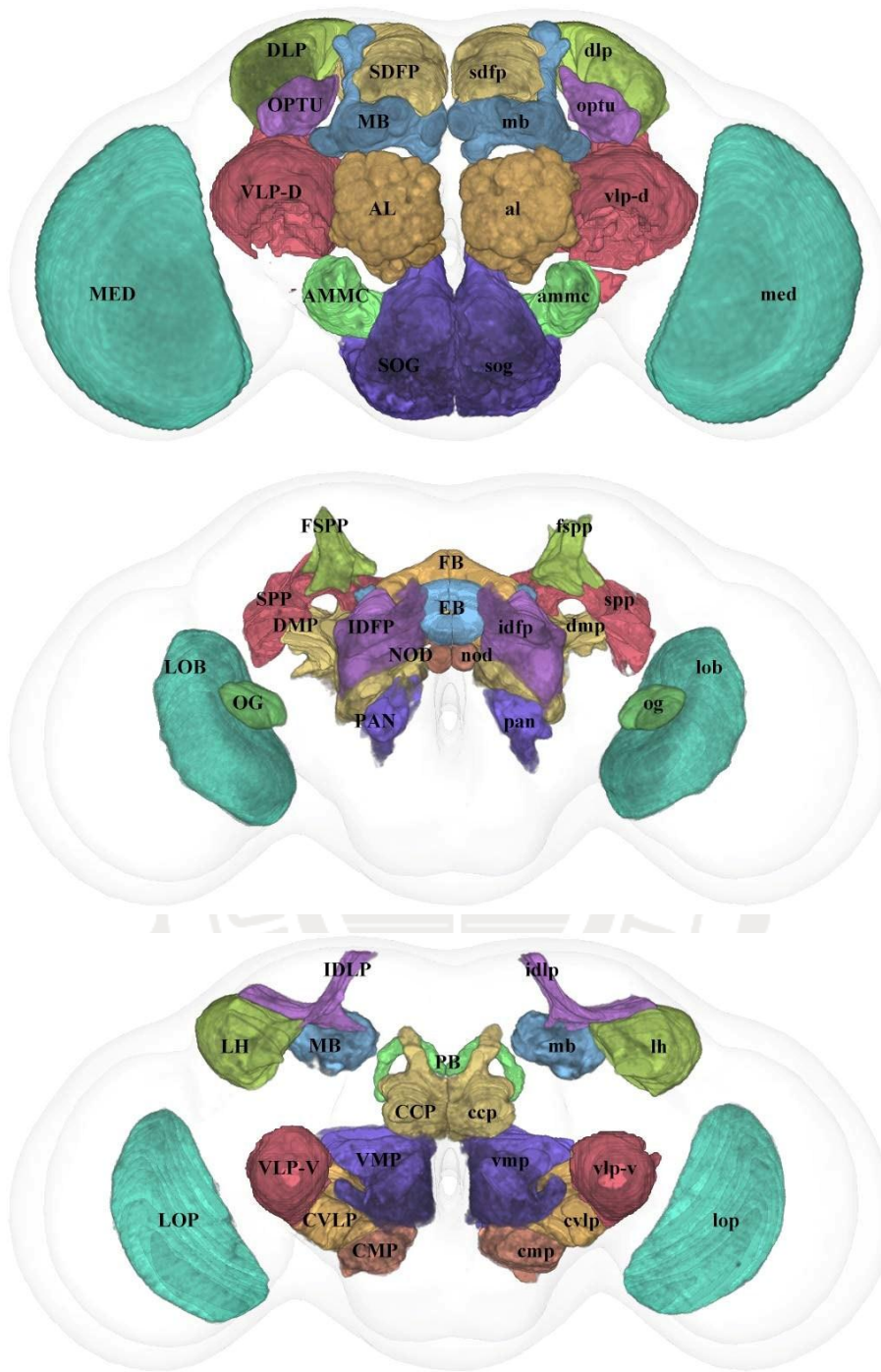
在本論文中, 我們使用 FlyCircuit 資料庫 (Chiang et al., 2011; Shih et al., 2015) 的果蠅單一神經元影像, 包含了 28573 張果蠅大腦內的個別神經元影像, 其中有 22809 顆來自母果蠅大腦。

傳統依據大腦的解剖構造, 可以將大腦區分成不同的區域, 稱作

神經氈 (neuropil)，神經氈是神經元之間以樹突與軸突形成的突觸連結群聚而成的腦區。除了上述傳統以解剖構造對大腦分區的分法，我們使用了一個新的判斷標準來劃分出大腦的功能單元，其中包含了43個局域運算單元 (local processing unit, LPU) 與 6 個連結單元 (interconnecting unit, ICU) (Chiang et al., 2011; Shih et al., 2015)。

LPU 以兩個特質 (characteristics) 來定義：(1) 擁有自己的局域神經元 (local interneurons, LNs) 群聚，局域神經元之定義為，其所有神經纖維都在所屬區域內部；以及 (2) 經由成捆神經束 (bundled neural tracts) 傳送資訊到或接收資訊從其他 LPU 或 ICU。ICU 與 LPU 相似，但是 ICU 缺少了自己的 LNs 群聚。因為在運算單元內部，LNs 在資訊的運算和調節被認為是不可或缺的，ICU 由於缺少局域神經元，故訊號未經任何內部網路的交互作用修改或調控，只是直接將資訊傳遞到其他的 LPU 或 ICU。為了敘述簡化起見，在接下來的討論中，我們用「LPU」詞彙來代表包含 LPU 與 ICU 的大腦內所有功能單元。

用 LPU 組成的標準腦，其構造顯示在圖一。由於大腦結構大致上為左右對稱，故我們以大寫與小寫的字母命名標示出 LPU 分別位在大腦的右半部與左半部。LPU 的全名和縮寫列在圖片的說明中，圖片引自文獻 (Shih et al., 2015)。



圖一：果蠅大腦的LPU結構圖

上、中、下圖，分別是與果蠅面對面時，離我們最近到最遠的大腦腦區圖片。在標準腦模型內有 43 個 LPU：Antennal Lobe (AL/al), Antennal Mechanosensory and Motor Center (AMMC/ammc), Caudalcentral Protocerebrum (CCP/ccp), Caudalmedial Protocerebrum (CMP/cmp), Caudal Ventrolateral Protocerebrum (CVLP/cvlp), Dorsolateral Protocerebrum (DLP/dlp), Dorsomedial Protocerebrum (DMP/dmp), Ellipsoid Body (EB), Fanshaped Body (FB), Inferior Dorsofrontal

Protocerebrum (IDFP/idfp), Lateral Horn (LH/lh), Lobulla (LOB/lob), Lobulla Plate (LOP/lop), Mushroom Body (MB/mb), Medulla (MED/med), Proximal Antennal Protocerebrum (PAN/pan), Protocerebral Bridge (PB), Superior Dorsofrontal Protocerebrum (SDFP/sdfp), Subesophageal Ganglion (SOG/sog), Superpenduncular Protocerebrum (SPP/spp), Ventrolateral Protocerebrum, Dorsal part (VLP-D/vlp-d), Ventrolateral Protocerebrum, Ventral part (VLP-V/vlp-v), Ventromedial Protocerebrum (VMP/vmp)。與 6 個 ICU : Noduli (NOD/nod), Optic Glomerulus (OG/og), Optic Tubercle (OPTU/optu)。

FlyCircuit 影像受到共軛焦顯微鏡光學解析度的限制，尚無法取得神經元間突觸連結的影像，因此要建立微觀尺度的大腦連結體（以神經元為節點，神經元之間的突觸為連結），仍超出我們能力。另一方面，目前共軛焦螢光顯微鏡的光學解析度已經可以很精確判斷出神經元與 LPU 之間的連結。神經纖維的極性，也就是每一根神經纖維為輸出訊號的樹突或是接收訊號的軸突，描述了資訊流通的主要方向，但在原始的 FlyCircuit 資料中不包含極性的資訊。近來神經纖維形態學分析的進步，使得預測投射神經元的極性變得相當準確 (Lee, Lin, Chuang, & Lo, 2014)。因此，我們能夠建構出以 LPU 為節點、節點間的連結具有方向性的介觀尺度大腦網路，並利用複雜網路理論，分析大腦網路之統計特性，以進一步瞭解大腦的結構。

第二章 文獻探討

近來複雜網路量化分析的發展已經轉為研究大腦的網路構造，大腦的結構與功能系統具有複雜網路的特徵，像是小世界拓撲、高度連結的 hub、模組化特性，它們不僅存在於人類大腦尺度的神經影像，也存在於其他動物細胞尺度的神經影像 (Bullmore & Sporns, 2009)。

十九世紀時，已知大腦的神經元構成了一個很難處理的複雜結構網路。二十世紀時，了解到動態出現的同調生理活動可以跨越多個不同的腦區，以這些腦區可以組成一個功能網路。這類網路被認為在資訊處理與心理表達提供了一個生理上的根據。

跨學科的網路科學是用來描述網路的結構與功能特性，透過對複雜網路物理的了解，能提升在網路科學的研究成果。複雜性發生在系統的巨觀行為，其內互相作用的元素混合了規律與統計上的混亂。複雜系統是由組成元素之間的交互作用形成，對複雜系統行為的了解能增加網路科學的影響力。

在許多自然界存在的複雜網路中，經常顯出小世界現象 (Watts & Strogatz, 1998)。在一些人類以及其他動物的大腦結構與功能網路的實驗研究可以找到小世界的網路形態。然而發現大腦網路是小世界網路，這只是完全理解大腦網路如何組成與如何產生動態複雜網路的第一

步。網路科學方法的進步允許我們量化複雜系統的其他拓撲性質，像是 modularity, hierarchy, centrality 和網路 hubs 的分佈。以上這些許多個已經在大腦網路中量測過。仍還有一些與神經科學相關的主題和工作要做，像是建立複雜網路發展或演變的模型，從研究網路拓撲連結結構到網路的動力學行為，以及探測網路的堅固性與脆弱性等，皆為目前發展中的研究課題。

複雜網路理論在神經科學上的應用，尺度範圍涵蓋了從神經元之間的連結；到腦區之間的大腦網路連結的解剖組態。網路分析提供了量化描述大腦網路結構特性的新方法。根據圖論，結構大腦網路可以用節點與連結節點連線組成的網路圖形來描述，節點可為神經元或腦區，連線代表節點之間的連結，在大腦中這些連結皆為樹突於軸突形成突觸或突觸所成之集合。雖然圖論強調拓撲的連結圖樣，但大腦網路內神經元素之間的拓撲與實體距離的關係常常很複雜。神經元和腦區在空間距離靠得越近有比較高的機率連結起來，神經元或腦區在空間距離離得越遠，連結的機率越小。長一點的軸突投影消耗的材料或能源比較多，這暗示最小化軸突體積的配置空間是比較省成本的作法。因此減少消耗連線成本是大腦網路演變過程的重要選擇 (Bullmore & Sporns, 2012)。但若只以生物能源的成本來考量，所有的連結只連結相鄰的神經元或腦區，將造成訊息傳播的效率較差，無法對外界刺激，

特別是來自於掠食者的威脅產生快速的反應，將不利於生物體的生存，因此大腦中還是會有較長的軸突存在，以快速的將訊號在全腦中傳遞，此即為大腦形成小世界網路的可能原因 (Bullmore & Sporns, 2009; Watts & Strogatz, 1998)。

目前已經有少數的在細胞解析度的大腦網路地圖被製作出來。電子顯微鏡切片可以重建出秀丽隱桿線蟲的完整連結矩陣。這也是目前唯一在神經細胞突觸尺度完整製作出的神經系統地圖，這也是第一個被描述出來的小世界網路 (Varshney, Chen, Paniagua, Hall, & Chklovskii, 2011; White, Southgate, Thomson, & Brenner, 1986)。

生理與解剖技術的結合可以辨認出大型大腦的神經連結圖樣與神經微電路，並建構可能的連結規則。脊椎動物腦幹網狀結構內的細胞網路的精確生物模型顯示出了小世界特性 (Honey, Kotter, Breakspear, & Sporns, 2007)。用多電極紀錄哺乳動物的新皮質活動重建出的細胞網路顯示出一些高的非隨機連結特徵，包括突觸連結有互相連結成群的趨向 (Song, Sjöström, Reigl, Nelson, & Chklovskii, 2005)。比較成功找出連結的方法是引入數顆隨機出現的螢光蛋白，這方法最終可能會產生一個全腦細胞互相連線的完整地圖。

腦科學研究終極目標，是要瞭解人類大腦的結構、功能，意識、

思考與記憶運作的秘密、大腦相關疾病的成因與治療。因此，世界各國無不投入巨大的資源進行大腦的研究，例如美國的「BRAIN Initiative」(Alivisatos et al., 2013)，歐盟的「Human Brain Project」(Markram, 2012)，皆投入大量的資源進行人類大腦的研究。然而由於人類大腦的神經細胞數約 860 億 (Azevedo et al., 2009)，以目前的技術而言仍是困難重重，因此研究較簡單的模式生物，就成了腦科學研究的一個重要步驟。其中，果蠅大腦大約有 13 萬個腦細胞，以目前的技術有可能取得全部的影像，目前清華大學的腦科學研究中心已經累積了大約 20% 的果蠅腦細胞影像，是全世界最大的單一動物神經影像資料庫 (Chiang et al., 2011; Shih et al., 2015)。此外，果蠅具有複雜的行為，很適合做為大腦研究的起點。本論文即是以果蠅的大腦網路為研究對象。

以各種實驗以及影像技術建構了各種尺度下的大腦的網路後，即可對其網路拓撲結構進行統計分析。近年來網路科學研究急速發展，對各種自然界中存在的網路、社會網路、以及工程網路都有許多深入的研究 (Albert & Barabasi, 2002)，並且建立了許多標準的測量 (Newman, 2010)，包含網路中的社群偵測 (community detection) (Clauset, Newman, & Moore, 2004; Newman & Girvan, 2004)、節點中心度 (centrality) 測量 (Bonacich, 1987; Freeman, 1977)、富人俱樂部

(rich club) 結構偵測 (Colizza, Flammini, Serrano, & Vespignani, 2006; Harriger, van den Heuvel, & Sporns, 2012)、網路受攻擊時之弱點分析 (Kaiser & Hilgetag, 2004)。大腦網路的研究亦採用這些測量，並且已經有專為大腦網路打造的統計工具，如「Brain Connectivity Toolbox」 (Rubinov & Sporns, 2010)。



第三章 研究方法

使用 MATLAB 搭配 Brain Connectivity Toolbox (brain-connectivity-toolbox.net) 測量果蠅大腦連結體草圖的特性。

3.1 建造網路連結矩陣

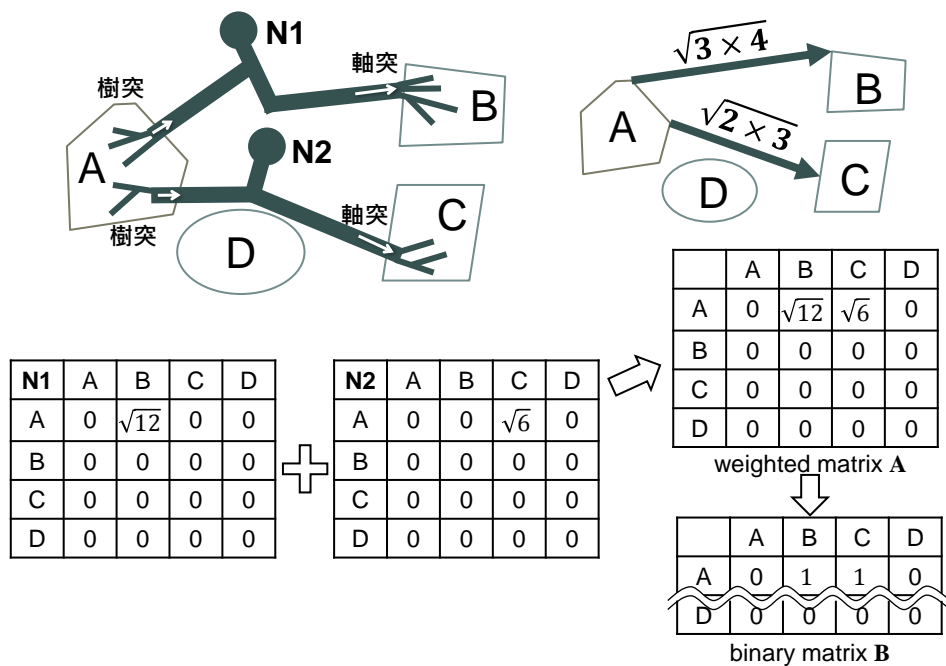
果蠅大腦的神經元影像資料來自清華大學的腦科學研究中心，計有 28573 顆。我們使用 22809 顆包含極性預測的母果蠅的神經元影像資料建造網路連結矩陣。每顆神經元的樹突與軸突的突觸端點可能位在數個相同或不同的局域運算單元 (Local Processing Units)，簡寫成 LPU，全部共有 49 個，以這些 LPU 當作網路中的節點，建構出一個 49 列乘以 49 行的連結矩陣（建構出的矩陣內部的節點順序為 LOB, VLP-D, FB, IDFP, PB, DMP, vmp, pan, sog, cvlp, dmp, ammc, MED, LOP, CVLP, VMP, MB, SDFP, AMMC, CMP, CCP, OPTU, DLP, cmp, vlp-d, lh, dlp, sdfp, mb, al, lob, optu, lop, og, OG, spp, ccp, SOG, med, AL, LH, SPP, PAN, idfp, vlp-v, VLP-V, EB, nod, NOD）。

由於本文探討的是 LPU 之間的連結所構成之網路，因此前述的局域神經元在此網路中即不再出現，只有連結不同 LPU 的投射神經元 (projection neuron) 參與此網路之建構。LPU 兩兩之間的連結權重之值為所有連結此二 LPU、且極性相同的神經元在訊號上游輸出端的 LPU 的樹突端點數與下游接收端的 LPU 的軸突端點數之幾何平均數之和表示，以神經元 Gad1-F-500242 為例，樹突端點數有 23 個在 FB，

7 個在 PB；軸突端點數 8 個在 IDFP，3 個在 DMP。從 FB 與 PB 可以連線到 IDFP，連結權重分別是 $\sqrt{23 \times 8}$ 與 $\sqrt{7 \times 8}$ ；從 FB 與 PB 可以連線到 DMP，連結權重分別是 $\sqrt{23 \times 3}$ 與 $\sqrt{7 \times 3}$ 。每顆神經元逐一累加計算，完畢後即可得到有權重、有方向的網路連結矩陣 A 。

圖二為上述利用神經影像建立有方向連結網路之示意圖。一個投射神經元的樹突與軸突分別分佈於兩個 LPU，此神經元供給的連結權重，設定為位於這兩個 LPU 內的樹突與軸突的末端端點數的幾何平均值。

網路中任兩個 LPU 之間的有方向連結權重，是所有以同方向連結此二 LPU 的神經元連結權重之總和。計算結果的網路使用複雜網路理論來分析。



圖二：自神經元影像建立有方向連結網路之示意圖

連結矩陣的第一個橫列的每個元素代表從第一個節點連出到每個節點的連結權重，第二個橫列的每個元素代表從第二個節點連出到每個節點的連結權重，依此類推總共有 49 列。矩陣的第一個直欄的每個元素代表從每個節點連入到第一個節點的連結權重，第二個直欄的每個元素代表從每個節點連入到第二個節點的連結權重，依此類推總共有 49 欄。

有權重的網路連結矩陣內的矩陣元素可分為等於 0 或大於 0 的元素，要將有權重的矩陣 (weighted matrix) 轉成二元化矩陣 (binary matrix) 的話可以設定一個門檻值 (threshold) $t = 0$ ，讓大於門檻值 0 的矩陣元素為 1，小於或等於門檻值的矩陣元素為 0。

$$\begin{cases} B_{ij} = 1, & \text{if } A_{ij} > 0 \\ B_{ij} = 0, & \text{if } A_{ij} \leq 0 \end{cases} .$$

B 即為連結矩陣 A 之二元化矩陣。

3.2 基本量測

- **Strength:** 計算節點擁有的連結權重總和 $s_i = s_i^{in} + s_i^{out}$ ， s_i^{in} 和 s_i^{out} 分別是連入和連出節點 i 的連結權重總和，無方向網路沒有區分連入或連出的兩個方向。

- **Degree:** 計算節點擁有的連結數 $k_i = k_i^{in} + k_i^{out}$ ，相當於計算二元化矩陣中節點的 strength， k_i^{in} 和 k_i^{out} 分別是連入節點 i 的 in-degree 和連出節點 i 的 out-degree，無方向網路沒有區分連入或連出的兩個方向。
- **Node Polarity:** 顯示節點傾向作為發送資訊的節點 ($p_i < 0$)、接收資訊的節點 ($p_i > 0$)，或者是收發平衡點 ($p_i \cong 0$)， $p_i = \frac{(s_i^{in} - s_i^{out})}{s_i}$ ， s_i^{-1} 是歸一化係數。
- **Clustering Coefficient:** 群聚係數，節點的鄰居間互相連結的程度 $C_i = \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$ 。 k_i 是節點 i 的 degree， t_i 是鄰居間互相連結的連結數量，也是計算三角形總數，有權重的 t_i^w 為加總每個三角形三條連結權重的幾何平均。整個網路的 clustering coefficient $\gamma = \frac{1}{N} \sum_i C_i$ ， N 為節點數目。
- **Shortest Path Length:** 兩節點之間，最短的路徑長度定義為距離。有直接連線的二節點 u 、 v 之間的距離等於它們連結 (u,v) 權重 A_{uv} 的倒數 $1/A_{uv}$ 。任意兩節點 i 、 j 之間的距離為 $d_{ij} = \sum_{(u,v) \in g_{i \rightarrow j}} (1/A_{uv})$ ，其中 $g_{i \rightarrow j}$ 是兩節點 i 到 j 之間的最短路線 (geodesic)。距離是由連結權重的倒數所定義，不與真實世界的長度相關。

- **Characteristic Path Length:** 將所有節點對（兩個一對，共 $N \times (N-1)$ 對）的距離取平均 $\lambda = \sum_{i,j} \frac{d_{ij}}{N(N-1)}$ 。
- **Global Efficiency:** 取距離的倒數來計算平均 $E = \sum_{i,j} \frac{d_{ij}^{-1}}{N(N-1)}$ 。
當節點之間無法形成任何一條路徑連線時，節點之間的距離為無窮大，取距離倒數為考量無窮大的情況。
- **Vulnerability:** 移除網路節點造成 global efficiency 減少之量 $V(i) = E - E'(i)$ ， E 是網路原本的 global efficiency， $E'(i)$ 是移除節點 i 之後網路的 global efficiency。
- **Closeness Centrality:** 計算節點與其他所有節點之間距離倒數的平均。節點的 closeness centrality $c_i = \frac{c_i^{in} + c_i^{out}}{2}$ ，其中 $c_i^{in} = \frac{1}{N-1} \sum_{j \neq i} \frac{1}{d_{ji}}$ ； $c_i^{out} = \frac{1}{N-1} \sum_{j \neq i} \frac{1}{d_{ij}}$ 。
- **Betweenness Centrality:** 計算通過節點的最短路徑數量，任意兩節點 j 到 k 之間的最短路徑的數量為 ρ_{jk} ，節點 j 到 k 之間最短路徑中有經過節點 i 的路徑數量為 $\rho(i)_{jk} (\leq \rho_{jk})$ ，節點 i 的 betweenness centrality 定義成 $b_i = \sum_{i \neq k, i \neq j} \frac{\rho(i)_{jk}}{\rho_{jk}}$ ，歸一化係數為 $\frac{1}{(N-1)(N-2)}$ 。
- **Edge Betweenness Centrality:** 計算通過連結的最短路徑數量，任意兩節點 i 到 l 之間的最短路徑數量為 ρ_{il} ，節點 i 到

l 之間最短路徑中有經過連結 (j,k) 的路徑數量為 $\rho(j,k)_{il}$ ($\leq \rho_{il}$)，連結 (j,k) 的 edge betweenness centrality 定

義成 $e_{jk} = \sum_{i \neq j, k \neq l, j \neq k} \frac{\rho(j,k)_{il}}{\rho_{il}}$ 。

- **PageRank:** 原為 Google Search 用來排名網站重要程度的技

術。這裡用來計算 LPU 累積資訊的能力。算式 $PR(i) = \frac{1-d}{N} + d \sum_j \frac{PR(j)A_{ji}}{S_j^{out}}$ ，damping 因子 $d=0.85$ (Brin & Page, 1998)。

- **Dynamical Importance:** 移除節點時對 λ 造成的影響。 λ 定

義成網路連結矩陣的最大特徵值，它與網路的各種動態行為

密切相關， λ_k 定義成移除節點 k 時網路連結矩陣的最大特

徵值。對於節點 k，dynamical importance 的算法為 $l_k = -\frac{\lambda_k - \lambda}{\lambda}$ 。

- **Global Centrality:** 節點在這七種 centrality 的名次位在前 12

強 (前四分之一)，就會獲得 1 分，全部最多可拿 7 分，此為

節點的 global centrality。

- Strength
- Degree
- Vulnerability
- Closeness Centrality
- Betweenness Centrality
- PageRank Centrality
- Dynamical Importance

3.3 Small-world Index

small-world index 的定義為 $SWI = \frac{\bar{\gamma}}{\bar{\lambda}}$ ，其中 $\bar{\gamma} = \frac{\gamma}{\gamma_r}$ 、 $\bar{\lambda} = \frac{\lambda}{\lambda_r}$ 。 γ_r 與 λ_r 分別是把網路連結弄亂一千次算出的 clustering coefficient 與 characteristic path length 的平均。SWI 越大則有越明顯的 small-world 特性 (Watts & Strogatz, 1998)。

3.4 Modularity & Partition Coefficient

modularity 的算法 $Q = \frac{1}{m} \sum_{ij} (A_{ij} - \frac{s_i^{out} s_j^{in}}{m}) \delta(c_i, c_j)$ ，其中 m 等於 $\sum_{ij} A_{ij}$ 。 c_i 是節點 i 所屬的 module，當 $c_i = c_j$ 時， $\delta(c_i, c_j) = 1$ ，否則 $\delta(c_i, c_j) = 0$ ， Q 值越大表示分群內部的連結權重越多，分群越佳。

within-module strength 的算法 $z_i = \frac{\kappa_i(c_i) - \bar{\kappa}(c_i)}{\sigma_{\kappa(c_i)}}$ ，其中 c_i 是包含節點 i 的 module， $\kappa_i(c_i)$ 是在 module c_i 內節點 i 的 strength， $\bar{\kappa}(c_i)$ 與 $\sigma_{\kappa(c_i)}$ 分別指 module c_i 內所有節點 strength 的平均與標準差。

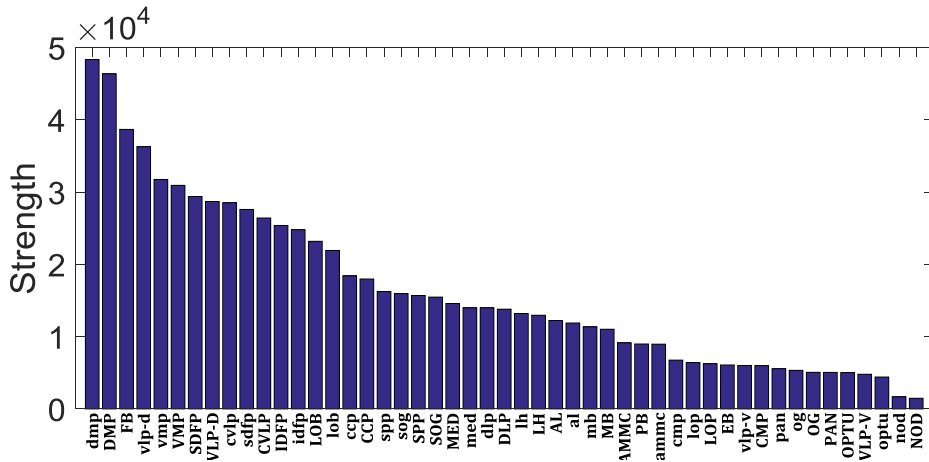
participation coefficient $P_i = 1 - \sum_{c=1}^{N_c} \left(\frac{\kappa_i(c)}{s_i} \right)^2$ ，其中 $\kappa_i(c)$ 是在 module c 內節點 i 的 strength， s_i 是節點 i 的 strength。當節點 i 的大部分連結權重連結到自己 module c_i 內的其他節點， P_i 會接近零。相反來說，當節點 i 的每個連結權重，分散在網路的各處 module 中， P_i 會接近 1。大的 P_i 表示連接節點 (connector node) 存在。

第四章 研究結果

FlyCircuit 資料庫是由清華大學腦科學研究中心所建構的開放資源，在網路上提供了存檔、細胞類型清單、瀏覽、搜尋、分析，以及果蠅大腦內來自個別神經元的近 16000 組連續堆疊的共軛焦影像的立體化顯示，新版的 FlyCircuit 更新至 28573 顆神經元影像，其中母果蠅大腦神經元有 22809 個。基於在神經元內主要資訊從樹突傳送到軸突的假設，以及扣除不參與 LPU 之間連結的局域神經元，我們以 FlyCircuit 所收集的 22809 顆母果蠅大腦的投射神經元，建構出在 LPU 之間有資訊流動指向的網路。

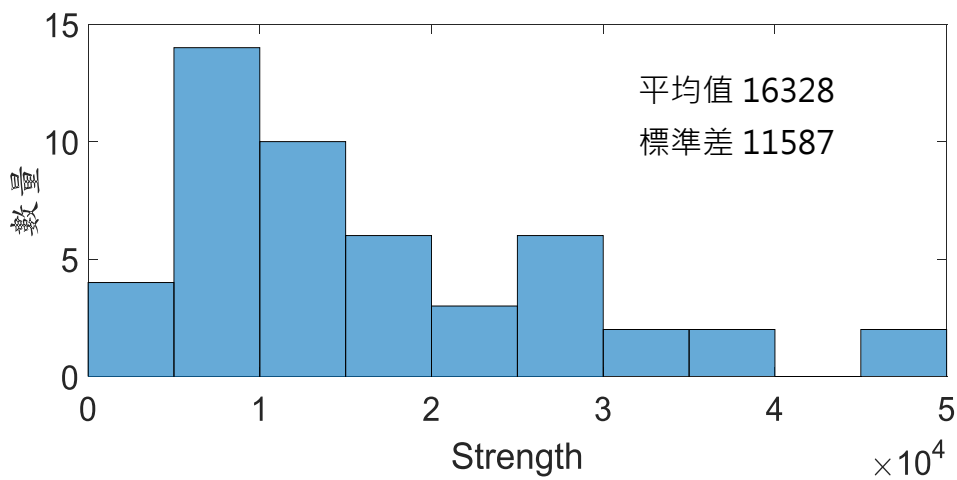
4.1 基本量測

Strength \bar{s} : (圖三) 在有權重的網路中，節點的 strength 為此節點與它的鄰居連結的所有連結權重的總和。此數值為節點 degree 的推廣。DMP/dmp、FB、VLP-D/vlp-d、VMP/vmp、SDFP/sdfp、CVLP/cvlp 這幾個是最強的節點。



圖三：節點的 strength 大小排名長條圖

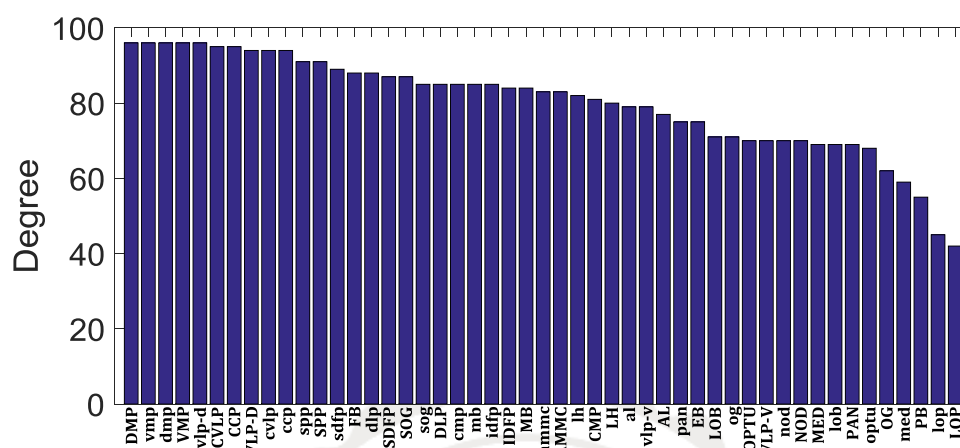
Strength Distribution：(圖四) 節點的數量少，不足以給出明顯可辨認出的分布。儘管如此，觀察到節點的 strength 分布得很廣，這跟隨機網路預期的有高峰的二項式分布明顯相反。寬廣的分布意味著大腦網路有著無尺度的特質。



圖四：節點的 strength 分佈圖

Degree \bar{k} ：(圖五) 計算節點的 in-degree 與 out-degree 數量之和，將所有節點的 degree 相加總共 3920，即網路中有 1960 條連結，節點

的 degree 平均 80，大小介於 42~96 之間。DMP/dmp、VMP/vmp、VLP-D/vlp-d、CVLP/cvlp、CCP/ccp 這幾個是 degree 最高的節點。



圖五：節點的 degree 大小排名長條圖

Node Polarity \bar{p} ：(圖六) 正值與負值分別指出節點為「接收點」與「發送點」。Central Complex 內的 protocerebral bridge (PB) 有最強的發送點特質，它的 polarity = -0.92。已知的第一層的感覺 LPU，像是嗅覺的 antennal lobes (AL)，以及聽覺的 antennal mechanosensory and motor center (AMMC) 都無疑的顯現為發送點 (polarity 為負)。AMMC 送出聽覺與機械訊號到 CVLP，AL 送出嗅覺訊號到 lateral horn (LH) 與 mushroom bodies (MB)。AL 與 AMMC 主要都從未梢區域的感覺神經元接收訊號，這些訊號不包括在現今的研究。除了感覺神經元，AL 與 AMMC 也接收來自另一半大腦中它們 counterparts 的訊號。視覺的第一層 LPU，medulla (MED) 有兩個最強的上游 LPU，

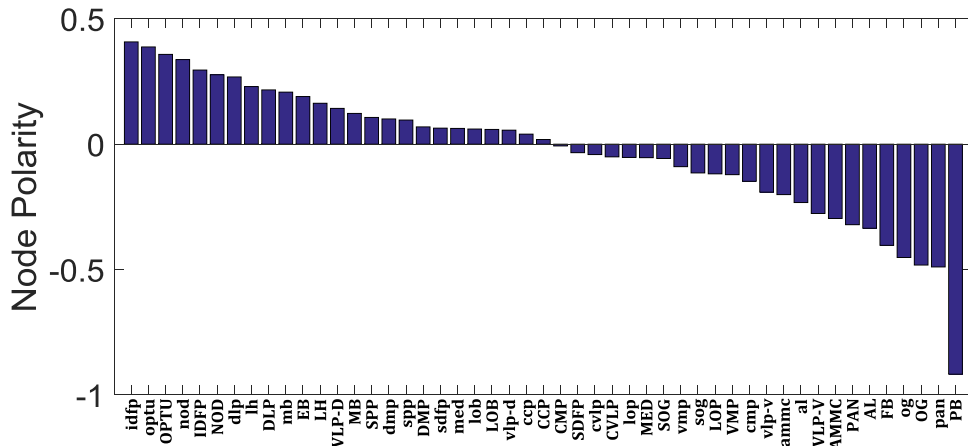
VMP 與 CVLP，這暗示 MED 比純視覺的訊號輸入還要有更多功能。

例如，視覺與聽覺訊號的結合 (integration)。

除了以上提及的發送點，在 Central Complex 區域有大權重連結的 LPU，FB，也顯現出是個發送點，它的 node polarity = -0.4034，為偏大的負值。從 FB 到 inferior dorsofrontal protocerebrum (idfp) 的連結是網路中權重最強的連結。

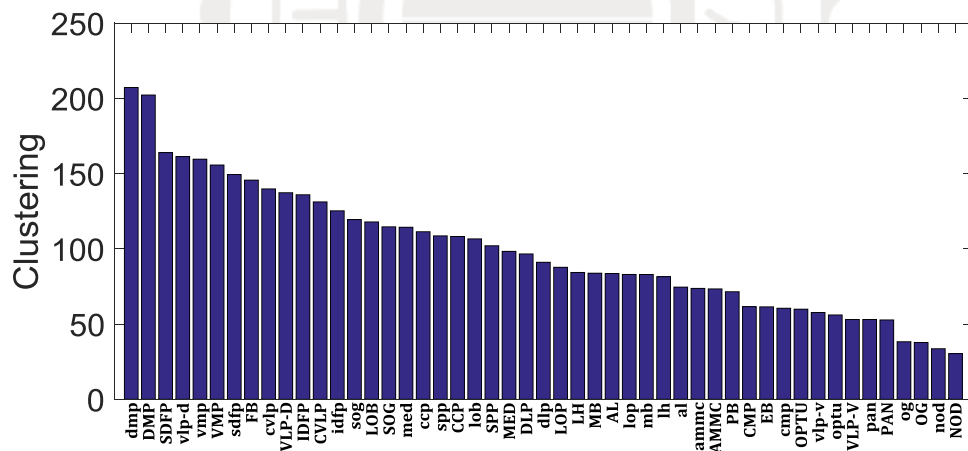
幾個最強的發送點的下游 LPU，像是 IDFP (FB 與 PB 的下游)、LH、MB (AL 的下游)，與 lobula plate (LOB) (MED 的下游)，自然傾向為接收點。一個例外是 CVLP (AMMC 的下游)，是連結最強的 LPU 之一。我們推測 CVLP 的功能不只侷限在聽覺和觸覺的第二層中心。

大部份有大權重連結的 LPU，像是 DMP、VLP-D、VMP、SDFP 與 CVLP 它們的 polarity 接近零。這些有多功能的節點同時扮演著發送點與接收點的角色。



圖六：節點的 polarity 大小排名長條圖

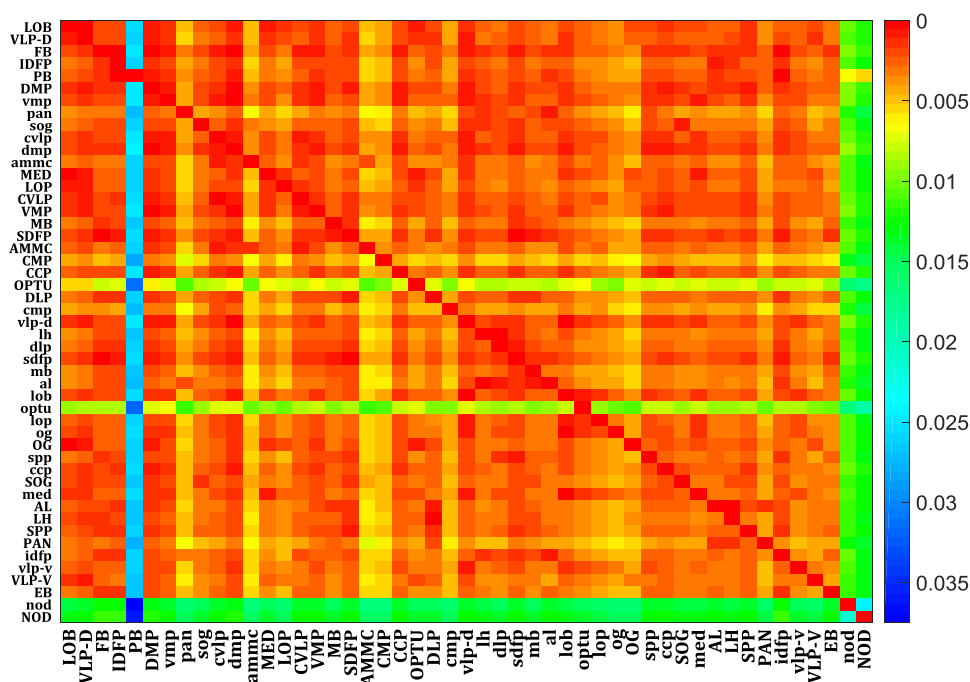
Clustering Coefficient : (圖七) DMP/dmp、SDFP/sdfp、VLP-D/vlp-D、VMP/vmp、FB、CVLP/cvlp、IDFP/idfp 這幾個節點 clustering coefficient 最高。



圖七：節點的 clustering coefficient 大小排名長條圖

Shortest Path Length : (圖八) PB 在節點 polarity 的測量有最高的負值，絕大部分都是連出的權重，連入的權重極少，各節點連向 PB 的距離都很大。OPTU/optu 在 polarity 測量位在前二、三名，連入的權重大，所以相對的，OPTU/optu 連向其他節點的距離都偏遠。

NOD/nod 不管是連入或連出的方向，在整個網路看起來都是偏遠，比較特別的是 FB 到 NOD/nod 的單向距離稍微近一點。



圖八：各節點之間的最短路徑長度

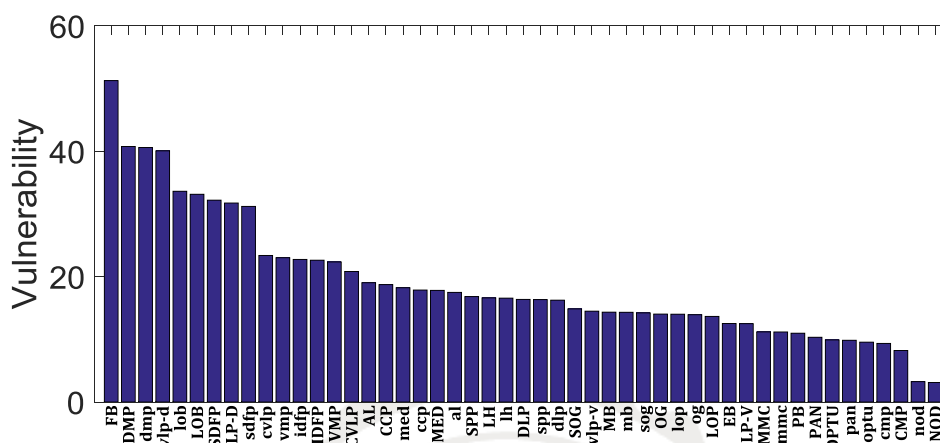
紅色表示距離近，藍色的距離遠

Characteristic Path Length：計算所有節點之間的距離之平均，獲得網路特徵路徑長度為 0.0043。

Global Efficiency：計算所有節點之間的距離倒數之平均，獲得網路的 global efficiency 為 401.2763。

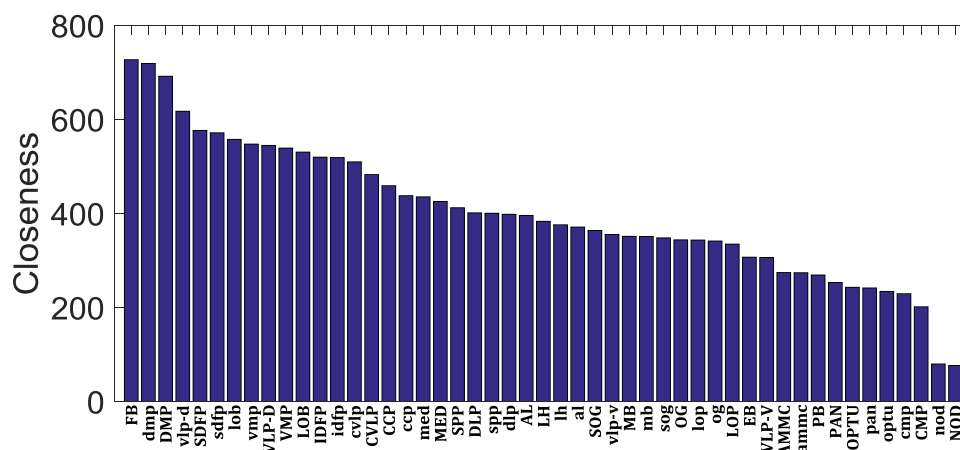
Vulnerability：(圖九) 偵測網路受到攻擊而損害時，哪個節點對 global efficiency 的影響最大。FB、DMP/dmp、VLP-D/vlp-d、LOB/lob、

SDFP/sdfp 在網路中有最大的 vulnerability，其中 LOB/lob 在 strength 的排名是 14/15 名，但是在 vulnerability 排在第 6/5 名。



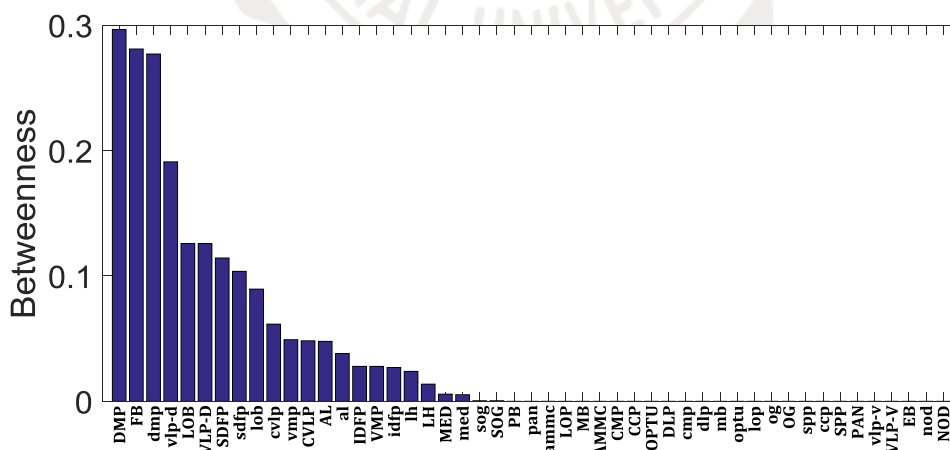
圖九：節點的 vulnerability 大小排名長條圖

Closeness Centrality：(圖十) global efficiency 與 closeness centrality 的算法相似，都是計算距離倒數的平均，差別是 closeness centrality 是對於節點的計算。FB、DMP/dmp、VLP-D/vlp-d、SDFP/sdfp、LOB/lob、VMP/vmp 這幾個是 closeness centrality 最高的節點。其中 LOB/lob 位在第 11 名和第 7 名，在排名的前段。



圖十：節點的 closeness centrality 大小排名長條圖

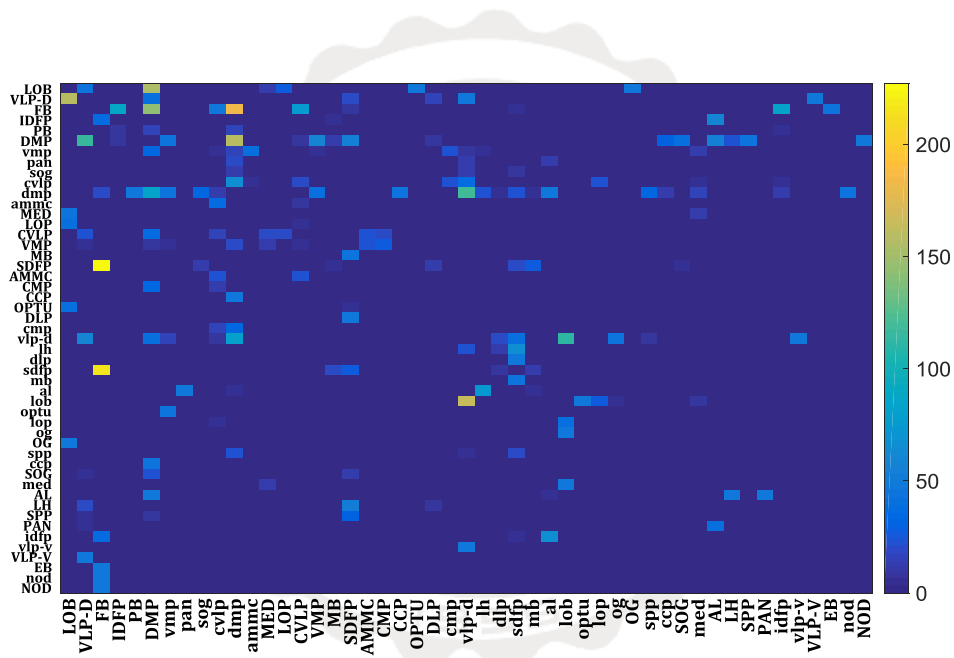
Betweenness Centrality \bar{b} : (圖十一) 節點的 betweenness centrality 用來測量節點在資訊流動效率的相對重要性。節點的 betweenness 與 strength 之間的皮爾森相關係數 (Pearson's correlation) $\rho(\bar{s}, \bar{b}) = 0.8450$ 。預期有較高 betweenness 的節點也具有較高的 strength。但是在分析後，有少數預料之外的節點。例如，LOB 與 lob 的 betweenness 排名為第 5 名與第 9 名，比起它們在 strength 的排名 (第 14 名與第 15 名) 還要更高。可見 LOB 與 lob 在資訊通過的時候，比在 strength 預期的中段排名還要重要。無獨有偶，AL 與 al 的 betweenness 排名 (第 13 名與第 14 名) 也比從它們的 strength (第 28 名與第 29 名) 預期的還要高。LH 與 lh 的 betweenness 排名 (第 19 名與第 18 名) 也比從它們的 strength (第 27 名與第 26 名) 預期的還要高。



圖十一：節點的 betweenness 大小排名長條圖

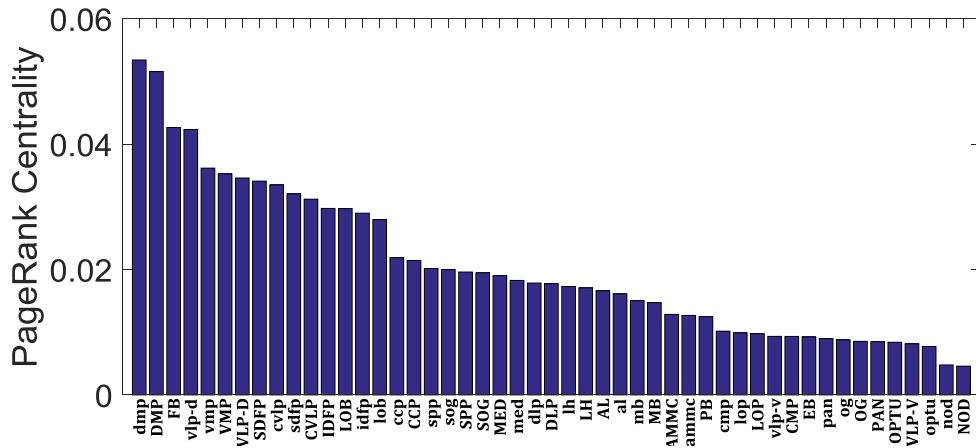
Edge Betweenness Centrality : (圖十二) 測量每條連結在通訊時對於效率的重要性。前五名有最高 betweenness 的連結為

1. 連結 (SDFP, FB) 通過數量 227
2. 連結 (sdfp, FB) 通過數量 216
3. 連結 (FB, dmp) 通過數量 182
4. 連結 (lob, vlp-d) 通過數量 164
5. 連結 (VLP-D, LOB) 通過數量 158



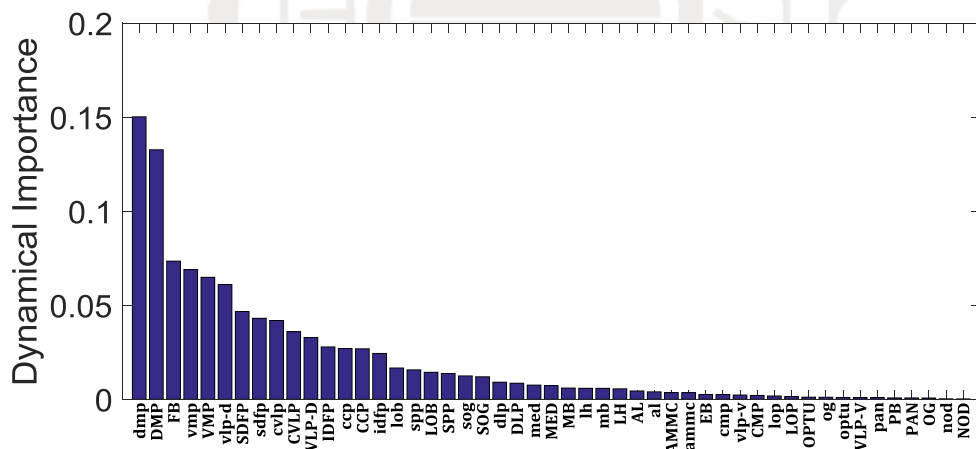
圖十二：edge betweenness centrality 大小示意圖

PageRank：(圖十三) DMP/dmp、FB、VLP-D/vlp-d、VMP/vmp、SDFP/sdfp、CVLP/cvlp 這幾個是重要性最大的節點。



圖十三：節點的 PageRank centrality 大小排名長條圖

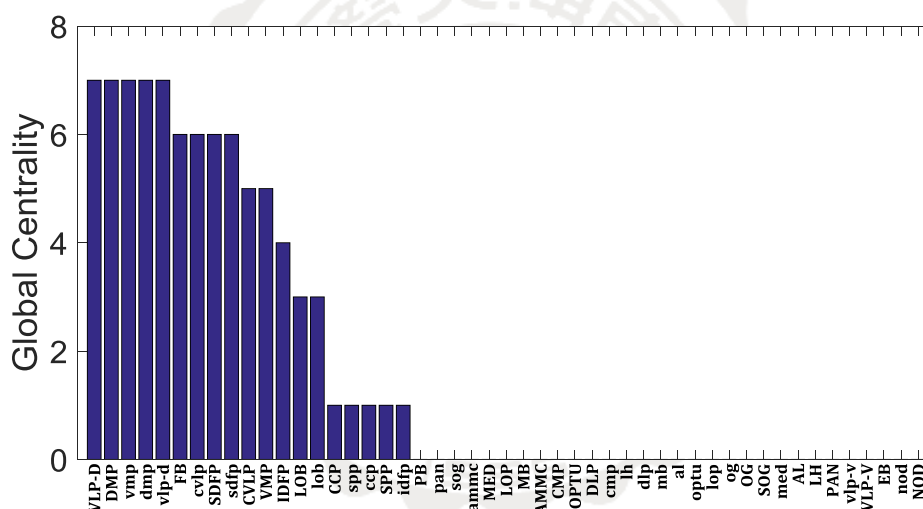
Dynamical Importance : (圖十四) DMP/dmp、FB、VMP/vmp、VLP-D/vlp-d、SDFP/sdfp、CVLP/cvlp 這幾個節點有最大的 dynamical importance。



圖十四：節點的 dynamical importance 大小排名長條圖

Global Centrality : (圖十五) strength、degree、vulnerability、closeness、betweenness、PageRank、dynamical importance。節點在這七個 centrality 的排名，只要在其中一個排在前 12 名就會獲得 1 分，最多獲得 7 分。global centrality 顯示出勝者全拿的特徵，就是

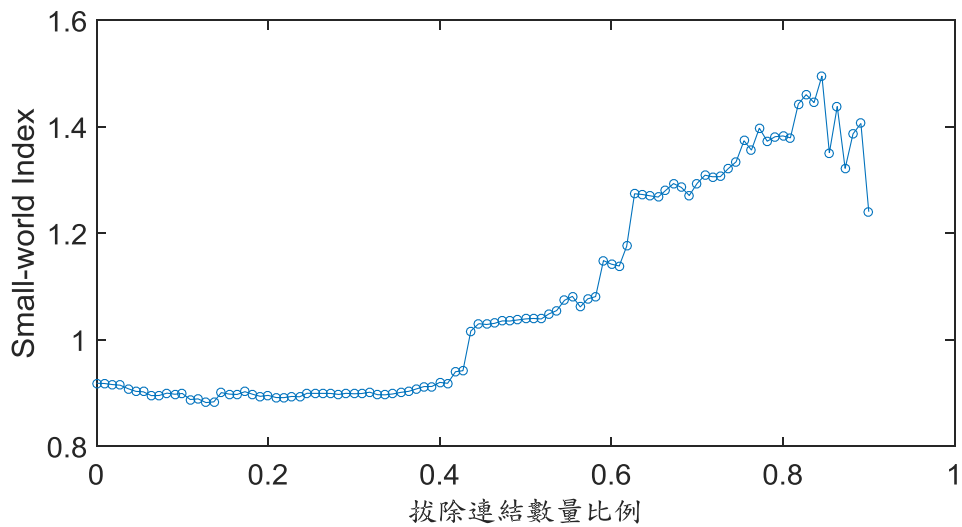
最強的節點擁有最高的 global centrality。有 5 個節點（VLP-D/vlp-d、DMP/dmp、vmp）拿下 7 分。有 5 個節點拿下 1 分，其中有 4 個（CCP/ccp、SPP/spp）在 degree 的排名吊車尾，另 1 個（idfp）在 vulnerability 敬陪末座，所以它們 5 個都不重要。拿下 3 分的 LOB/lob 都與網路效率（vulnerability、closeness、betweenness）的測量相關，表現不俗。IDFP 雖然幸運拿下 4 分，但是每一個測量都在第 12 名，看起來不怎麼重要。



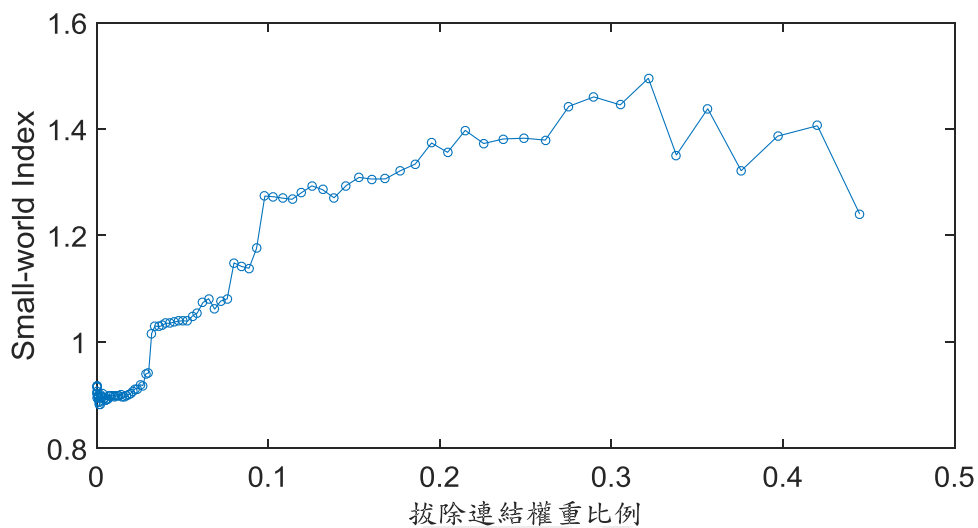
圖十五：節點的 global centrality 大小排名長條圖

4.2 Small-word Characteristics 小世界特性

（圖十六、圖十七）LPU 網路中的 49 個節點與大量的連結限制了小世界的特質。我們對結構連結矩陣建立了門檻值，從分析結果中逐漸消除最弱的連結，保留最強的連結，維持 normalized path length 並提高 normalized clustering，以顯現出更強的小世界特性。



圖十六：拔除連結數量比例與 small-world index 的關係圖

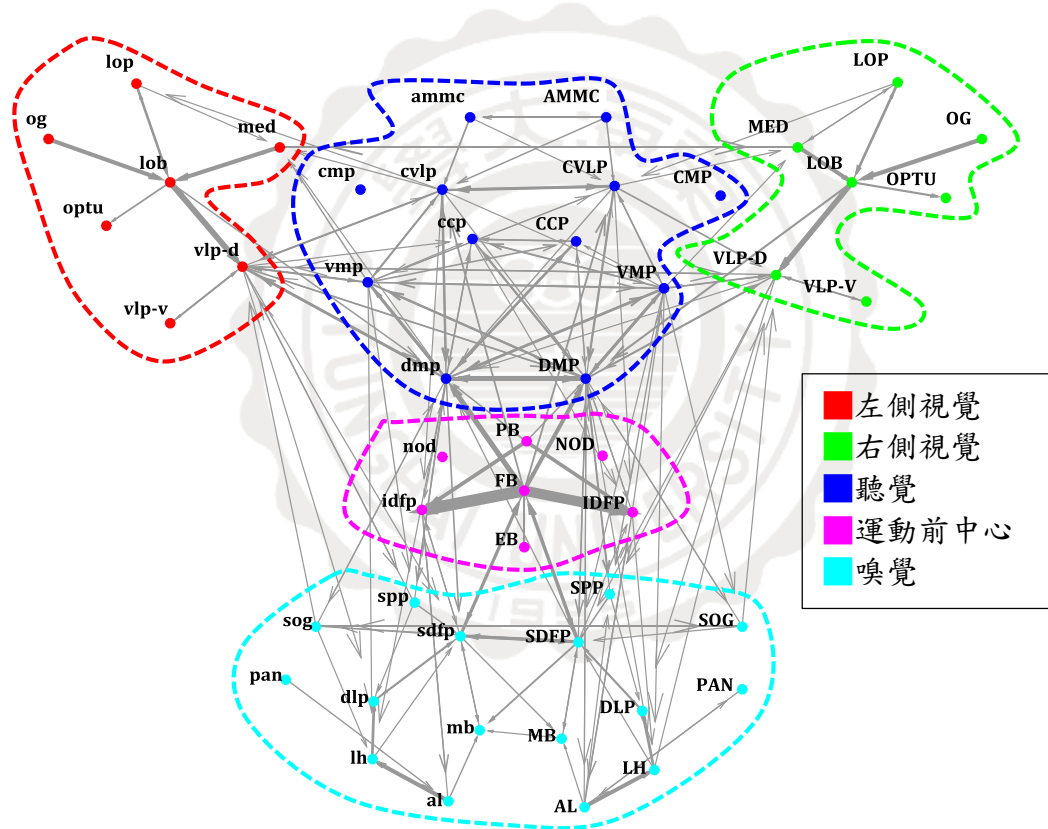


圖十七：拔除網路連結權重比例與 small-world index 的關係圖

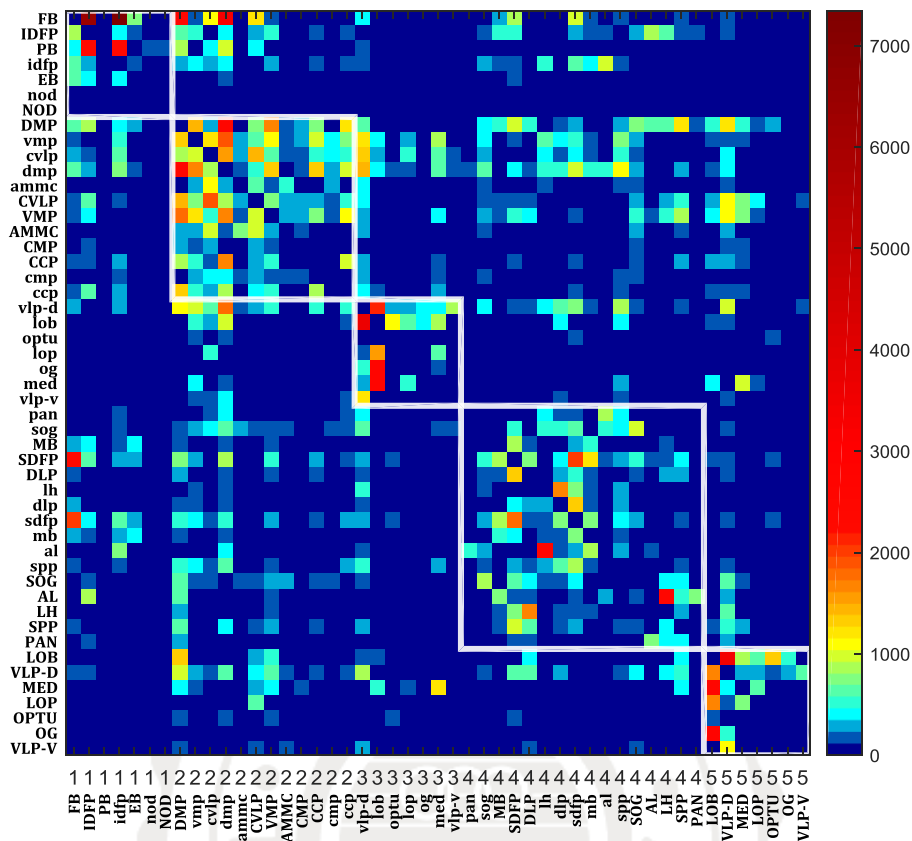
4.3 Modular Structure 模組結構

對 modularity 取極大值 ($Q=0.2634$)，我們可以將果蠅大腦分成五個功能模組 (module)。模組結構與連結矩陣分別顯示在圖十八與圖十九。我們發現五個模組當中，有四個與果蠅的感覺形態 (sensory modality) 對應——嗅覺 (包含已知的嗅覺 LPU, AL、MB、LH)；聽

覺和機械感覺（包含已知的聽覺 LPU，CVLP、AMMC）；左側與右側區域的視覺（包含已知的視覺 LPU，MED）。Central Complex（CX）是由 FB、EB、PB、IDFP 與 noduli（NOD）組成。CX 是所有節肢動物中 visual-locomotor 行為的整合中心。我們已經知道了 CX 的功能，CX 與四個感覺模組間有密集的連結，我們稱 CX 為「pre-motor」中心。運動前（pre-motor）中心與決策和 locomotor output 相關。



圖十八：模組結構

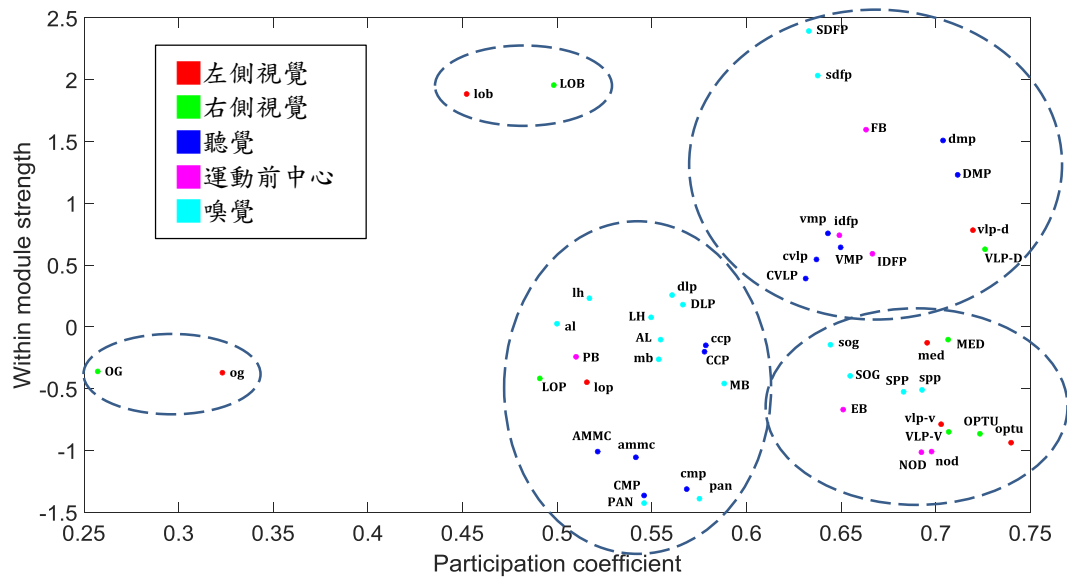


圖十九：根據模組結構將節點重排而得的連結矩陣

在五個模組內可看見有較強的連結強度

根據節點的 within-module strength, z ; participation coefficient, p 作圖 (圖二十)。我們可以辨認出每個功能模組的中央節點以及每個模組間主要的連接節點。SDFP、DMP、LOB 與 FB 因為有最高的 within-module strength, 將它們分別定為嗅覺、聽覺、視覺與 pre-motor 中心的中央節點。superpenduncular protocerebrum (SPP, 嗅覺)、DMP (聽覺)、VLP-D (視覺) 以及 IDFP (pre-motor) 在它們的模組內有很高的 normalized participation coefficient, 意味著這些 LPU 皆為 inter-

modular 連接節點。VLP-V、optic tubercle (OPTU) 與 NOD 也有很高的 participation coefficient。不過由於它們的低 centrality，我們認為它們在資訊流通中擔任的角色就不這麼重要。



圖二十：節點的 within-module strength 與 participation coefficient 作圖

第五章 討論

神經元生長所需的材料和能源有限，所以我們假設神經元樹突與軸突生長出來的端點，在數量和位置上都不會亂長，有它的意義存在。有了這個前提，我們再根據神經元影像，分析軸突與樹突末端的端點數量，進而計算出網路中任兩個 LPU 節點之間的連結權重。

要測量節點的特性，最簡單的方法是將節點擁有的連結權重相加，這樣會得到每個節點的 strength。strength 最強的前 15 名節點：DMP/dmp、FB、VLP-D/vlp-d、VMP/vmp、SDFP/sdfp、CVLP/cvlp、IDFP/idfp、LOB/lob。

上面這些 strength 比較大的節點，在後面的各種測量仍維持佼佼者，比較讓人意外的是 LOB/lob，只在三個跟效率有關的排名比較突出，可見它們對傳輸效率的影響很大（見表一）。

表一：global centrality 的各項測量名次表

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Strength	dmp	DMP	FB	vlp-d	vmp	VMP	SDFP	VLP-D	cvlp	sdfp	CVLP	IDFP
Degree	DMP	vmp	dmp	VMP	vlp-d	CVLP	CCP	VLP-D	cvlp	ccp	spp	SPP
Vulnerability	FB	DMP	dmp	vlp-d	lob	LOB	SDFP	VLP-D	sdfp	cvlp	vmp	idfp
Closeness Centrality	FB	dmp	DMP	vlp-d	SDFP	sdfp	lob	vmp	VLP-D	VMP	LOB	IDFP
Betweenness Centrality	DMP	FB	dmp	vlp-d	LOB	VLP-D	SDFP	sdfp	lob	cvlp	vmp	CVLP
PageRank Centrality	dmp	DMP	FB	vlp-d	vmp	VMP	VLP-D	SDFP	cvlp	sdfp	CVLP	IDFP
Dynamical Impotence	dmp	DMP	FB	vmp	VMP	vlp-d	SDFP	sdfp	cvlp	CVLP	VLP-D	IDFP

註：degree 排名內有數個節點同分，1 到 5 名 96 分，6 到 7 名 95 分，8 到 10 名 94 分，11 到 12 名 91 分。

DMP/dmp 在各種測量中名列前茅，可見它們在大腦的運作中是重要的角色，但是 DMP 的功用目前仍然未知。

經由模組結構的計算，將 49 個 LPU 分成 5 個最佳分群，即使有些 LPU 的功用是未知的，我們可以依照著分群結果去猜測每個 LPU 的功用。

小世界網路的特性是群聚度高，特徵路徑長度短。為了讓小世界特性顯現，我們將網路最弱的連結逐次消去，大概拔除了 80% 的連結數量，小世界的特性最高，此時網路內的連結權重大概減少了 25%。

within-module strength 與 participation coefficient 作圖大致可以分出五群，最左方有兩小群為視覺的 LPU，視覺佔據大腦的區塊最大，所以囊括 participation coefficient 最小的兩個群，participation coefficient 在 0.6 到 0.75 大致形成兩群，上面的不僅 participation coefficient 高，within-module strength 也很高，是模組內資訊對外的主要橋樑，下面的也是跨越模組的橋樑，但像是為其他模組服務的。

本研究資料使用了 22809 個神經元影像建造網路，由於每個神經元影像來自不同的個體，建造標準模型時，神經元的末端端點位置可能會和原本在大腦的位置不同。神經纖維的極性根據形態學分析判斷，

雖然正確率頗高，但難免會有一些失誤。

以上這些研究是在果蠅大腦的，腦科學的未來目標是研究人類大腦，在這篇論文使用的方法和工具，未來也可以投入人腦研究。



參考文獻

1. Albert, R., & Barabasi, A. L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74(1), 47-97.
2. Alivisatos, A. P., Chun, M., Church, G. M., Deisseroth, K., Donoghue, J. P., Greenspan, R. J., . . . Yuste, R. (2013). The brain activity map. *Science*, 339(6125), 1284-1285. doi:10.1126/science.1236939
3. Azevedo, F.A., Carvalho, L.R., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E., Leite, R.E., Jacob-Filho, W., Lent, R., and Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology* 513(5), 532-541.
4. Bonacich, P. F. (1987). Power and Centrality: A family of measure. *American Journal of Sociology*, 92, 13.
5. Brin, S., and Page, L. (1998). The Anatomy of a Large-Scale Hypertextual Web Search Engine. In Seventh International World-Wide Web Conference (WWW 1998). (Brisbane, Australia).
6. Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Rev Neurosci*, 10(3), 186-198. doi:10.1038/nrn2575
7. Bullmore, E., & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 13(5), 336-349. doi:10.1038/nrn3214
8. Chiang, A. S., Lin, C. Y., Chuang, C. C., Chang, H. M., Hsieh, C. H., Yeh, C. W., . . . Hwang, J. K. (2011). Three-dimensional reconstruction of brain-wide wiring networks in *Drosophila* at single-cell resolution. *Curr Biol*, 21(1), 1-11. doi:10.1016/j.cub.2010.11.056
9. Clauset, A., Newman, M. E. J., & Moore, C. (2004). Finding community structure in very large networks. *Physical Review E*, 70(6).
10. Colizza, V., Flammini, A., Serrano, M. A., & Vespignani, A. (2006). Detecting rich-club ordering in complex networks. *Nature Physics*, 2(2), 110-115.

11. Freeman, L. C. (1977). Set of Measures of Centrality Based on Betweenness. *Sociometry*, 40(1), 35-41.
12. Harriger, L., van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2012). Rich Club Organization of Macaque Cerebral Cortex and Its Role in Network Communication. *PloS one*, 7(9).
13. Honey, C. J., Kotter, R., Breakspear, M., & Sporns, O. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(24), 10240-10245. doi:10.1073/pnas.0701519104
14. Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Edge vulnerability in neural and metabolic networks. *Biological Cybernetics*, 90(5), 311-317.
15. Lee, Y.H., Lin, Y.N., Chuang, C.C., and Lo, C.C. (2014). SPIN: a method of skeleton-based polarity identification for neurons. *Neuroinformatics* 12, 487–507.
16. Markram, H. (2012). The human brain project. *Sci Am*, 306(6), 50-55.
17. Newman, M. E. J. (2010). *Networks: An Introduction*. Oxford University Press (NY).
18. Newman, M. E. J., & Girvan, M. (2004). Finding and evaluating community structure in networks. *Physical Review E*, 69(2).
19. Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
20. Shih, C. T., Sporns, O., Yuan, S. L., Su, T. S., Lin, Y. J., Chuang, C. C., . . . Chiang, A. S. (2015). Connectomics-based analysis of information flow in the Drosophila brain. *Curr Biol*, 25(10), 1249-1258. doi:10.1016/j.cub.2015.03.021
21. Song, S., Sjöström, P. J., Reigl, M., Nelson, S., & Chklovskii, D. B. (2005). Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLoS Biol*, 3(3), e8. doi:10.1371/journal.pbio.0030068
22. Sporns, O., Tononi, G., & Kotter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS computational*

biology, 1(4), e42. doi:10.1371/journal.pcbi.0010042

23. Varshney, L. R., Chen, B. L., Paniagua, E., Hall, D. H., & Chklovskii, D. B. (2011). Structural Properties of the *Caenorhabditis elegans* Neuronal Network. *PLoS computational biology*, 7(2). doi:10.1371/journal.pcbi.1001066
24. Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), 440-442. doi:10.1038/30918
25. White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., & Brenner, S. (1986). The Structure of the Nervous-System of the Nematode *Caenorhabditis-Elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 314(1165), 1-340. doi:DOI 10.1098/rstb.1986.0056

