

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи

Козлов Станислав Олегович

**Картирование функциональной активности головного мозга человека с
учётом уровня синхронизации voxелей по данным фМРТ**

Специальность 1.5.2. Биофизика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
кандидат физико-математических наук,
А.А. Пойда

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОСТРОЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ.....	14
1.1. Основы магнитно-резонансной томографии.....	14
1.1.1. Ядерный магнитный резонанс.....	14
1.1.2. Пространственное кодирование.....	18
1.1.3. Связь между активностью нейронов и МРТ.....	22
1.1.4. Функциональная магнитно-резонансная томография	24
1.2. Нейросетевая модель головного мозга человека на основе функциональных и структурных атласов головного мозга человека.....	27
1.3. Нейросетевая модель головного мозга человека на основе метода независимых компонент.....	32
1.4. Другие нейросетевые модели головного мозга человека	35
1.4.1. Методы выделения регионов	36
1.4.2. Методы расчёта силы связи.....	38
1.5. Требования, предъявляемые к выделяемым регионам	42
ГЛАВА 2. МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-СВЯЗАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОДНОРОДНЫХ РЕГИОНОВ (МЕТОД ПСФОР).....	44
2.1 Критерии, на которых основан метод ПСФОР	44
2.2. Этапы метода ПСФОР	45
2.2.1. Определение зон однородности.....	45
2.2.2. Фильтрация доминированных зон однородности	47
2.2.3. Распределение вокселов между зонами однородности	50
2.3. Программная реализация метода ПСФОР.....	53

2.4. Тестирование метода ПСФОР	55
ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА К АНАЛИЗУ НЕЙРОСЕТЕВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ ПО ДАННЫМ фМРТ.....	58
3.1. Получение данных для исследования	58
3.2. Экспериментальные исследования разработанного метода ПСФОР	59
3.2.1. Исследование влияния минимального уровня функциональной однородности на результаты выделения ПСФОР	59
3.2.2. Исследование влияния временного интервала	63
3.2.3. Исследование влияния предобработки данных.....	65
3.2.4. Исследование вариативности результатов на группе испытуемых.....	70
3.2.5. Вывод по проведённым исследованиям	72
3.2.6. Сравнение результатов метода ПСФОР с другими методами.....	73
3.3. Анализ связей между регионами головного мозга	76
3.3.1. Состояние покоя и сеть по умолчанию	76
3.3.2. Выделение ПСФОР.....	77
3.3.3. Оценка связей между ПСФОР.....	80
3.3.4. Выделение сети по умолчанию с помощью метода ПСФОР.....	82
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПСФОР К БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....	85
4.1. Постановка задачи.....	85
4.2. Получение данных	85
4.3. Применённые методы	87
4.3.1. Методы получения признаков.....	88
4.3.2. Метод классификации.....	93
4.4. Результат исследования.....	96

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	103
ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ВЫДЕЛЕННЫЕ ПСФОР, ПЕРЕСЕКАЮЩИЕСЯ С СПУ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одним из современных направлений исследований в области нейронаук является изучение структурной и функциональной организации головного мозга человека в норме и при патологии. Существуют различные методы для регистрации информации о нейрональной активности головного мозга. Их можно характеризовать с разных аспектов: по инвазивности – инвазивные (например, LFP, ЭКоГ) и неинвазивные (например, КТ, МРТ); по пространственному разрешению – регистрация сигнала от отдельных клеток (регистрация активности одного нейрона, например, SUR, микроскопия) и регистрация сигнала от группы (ансамбля) клеток (например, ПЭТ, МЭГ); по временному разрешению – например, регистрации активаций отдельных нейронов с частотой сканирования порядка 1000 Гц, или регистрация различных метаболических процессов с частотой порядка 1 Гц.

Так как головной мозг состоит из большого количества нейронов (порядка 86 млрд. [1]), а также из-за инвазивности методов наблюдения за активностью отдельных нейронов, исследование нейрональной активности одновременно всех нейронов головного мозга на данный момент невозможно. Это связано со сложностью проведения инвазивных экспериментов, с этическими соображениями проведения таких экспериментов, с ограничениями, связанными с технической возможностью наблюдения только локальных групп нейронов и с другими ограничениями современных методов. Поэтому широкое распространение за последние несколько десятилетий приобрели неинвазивные методы исследования головного мозга, которые позволяют опосредовано наблюдать за усреднённой по области активностью ансамблей (групп) нейронов (ЭЭГ, МЭГ, МРТ и др.). На основе данных, полученных с помощью этих методов, исследуются модели нейросетевых взаимодействий головного мозга. Узлами такой нейросетевой модели являются группы нейронов,

выделяемые в отдельные пространственные регионы. Связи между узлами определяются на основе схожести сигналов, полученных по этим регионам.

Важным вопросом в таких нейросетевых моделях является сигнал, на основе которого исследуется взаимодействие между узлами сети. В случае клеточного уровня сигнал показывал бы активацию отдельного нейрона, что явным образом связывалось бы со стимулом, в ответ на который произошла активация. А при исследовании активности ансамбля клеток как единой структуры, определение сигнала в этой структуре является ключевой задачей для моделирования нейросетевых взаимодействий головного мозга. В настоящее время одним из наилучших по пространственному разрешению неинвазивных методов для построения нейросетевых моделей головного мозга является фМРТ. В минимальный регистрируемый объём фМРТ, составляющий порядка нескольких кубических миллиметров (воксел), попадают сотни тысяч нейронов (с частотой регистрации порядка 1 Гц). Воксель рассматривается как отдельная структура, причём в исследовании нейросетевого взаимодействия головного мозга в один регион (узел нейросетевой модели) могут попадать множество вокселей. Сигнал в таких структурах часто усредняют по всем вокселям, попавшим в регион. Но в случае, если временной ряд (динамика) регистрируемого сигнала в отдельных вокселях исследуемого региона не коррелирует между собой, то усредненная динамика таких вокселов не будет в полной мере отражать динамику каждого вокселя и всего региона (в частности, их фазо-частотные характеристики), что в свою очередь может привести к искажениям при дальнейшем анализе такой нейросетевой модели головного мозга.

Проведение исследований нейросетевых моделей головного мозга принято делить на 2 типа [2]: методика с использованием стимульной парадигмы и методика, при которой отсутствуют внешние сенсорные или когнитивные стимулы (состояние покоя).

В исследованиях со стимульной парадигмой существуют специально подобранные когнитивные задачи, проведение которых позволяет определить регионы головного мозга, связанные с решением таких задач [3]. В этом случае в регионы включают voxels, динамика которых отражает стимулы, связанные с задачей (циклы повторения или этапы решения задачи). Регионы, связи между ними и связи со стимулом – это нейросетевая модель головного мозга, показывающая ответственность регионов головного мозга за определённые задачи (стимулом) функции организма.

Нейрональную активность головного мозга в состоянии покоя связывают с фундаментальными функциями организма – сознанием, памятью, вниманием, воображением и др. [4]. Нейросетевые модели, построенные в состоянии покоя, часто связывают с базовым уровнем сознания головного мозга. Во многих исследованиях модели, построенные в состоянии покоя, сравнивают с моделями, полученными при стимульной парадигме, чтобы выявить задействованные в задачах регионы. Изучение нейросетевого взаимодействия головного мозга человека в состоянии покоя актуально на сегодняшний день: некоторые патологии связывают с отклонениями в работе различных сетей головного мозга именно в состоянии покоя. Но при исследовании состояния покоя нет внешних стимулов, в соответствии с которыми можно было бы определить регионы. Применение определённых априори регионов (атласов) может привести к описанной выше проблеме нескоррелированности динамик voxels внутри региона.

Кроме определения регионов с помощью атласов, встречаются подходы, определяющие регионы головного мозга по данным фМРТ (например, метод независимых компонент, различные кластеризационные и статистические подходы). У них есть различные параметры, которые позволяют опосредованно контролировать уровень скоррелированности динамик voxels внутри региона (например, количество выделяемых регионов опосредованно влияет на их размер и на

корреляцию динамику их вокселов). Но непосредственного контроля уровня скоррелированности динамики вокселов внутри региона у существующих на сегодняшний день методов нет. Кроме этого, некоторые методы выделяют не связанные в пространстве регионы – воксели одного региона могут находиться в разных областях головного мозга, причём они не связаны между собой по вокселям этого региона, что усложняет анализ таких регионов.

В диссертационной работе предлагается новый метод выделения пространственно-связанных функционально-однородных регионов (ПСФОР) по данным фМРТ. Предлагаемый метод основан на требовании о скоррелированности динамики вокселов внутри выделяемых регионов и на требовании о пространственной связности всех вокселов региона по вокселям этого региона. В работе показана стабильность нейросетевой модели, построенной на основе регионов, полученных по разработанному методу, по фМРТ данным, содержащим 300 и более временных отсчётов. Разработанный метод ориентирован на построение нейросетевой модели по фМРТ данным состояния покоя человека. Тем не менее, можно исследовать применение разработанного метода в любых фМРТ экспериментах, не ограничиваясь анализом состояния покоя.

Степень разработанности выбранной темы

На сегодняшний день фМРТ является одним из самых активно развивающихся методов нейровизуализации. Метод фМРТ позволяет опосредовано регистрировать нейрональную активность головного мозга, причём из-за своей сравнительно низкой инвазивности, отсутствия воздействия радиации и относительной доступности исследований метод фМРТ получил достаточно широкое распространение. Несмотря на то, что метод фМРТ был разработан в 1990-х годах, до сих пор появляются новые алгоритмы, использующие фМРТ для диагностики различных заболеваний, проводятся фундаментальные исследования архитектуры головного мозга человека. Исследования головного мозга человека в состоянии покоя являются одним из

перспективных направлений для создания систем поддержки принятия врачебных решений. В диссертационной работе предложен новый подход к анализу состояния покоя головного мозга человека.

Цель диссертационного исследования

Построение нейросетевой модели головного мозга человека в состоянии покоя на основе функционально-однородных регионов по данным фМРТ с заданным уровнем синхронизации динамик вокселов внутри регионов

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Теоретическое обоснование построения нейросетевой модели работы головного мозга человека в состоянии покоя на основе функционально-однородных регионов.
2. Разработка метода выделения пространственно-связанных функционально-однородных регионов с возможностью контроля уровня синхронизации динамик вокселов внутри регионов (метод ПСФОР) и его реализация.
3. Построение нейросетевой модели головного мозга человека в состоянии покоя с помощью разработанного метода ПСФОР по данным фМРТ.
4. Применение разработанного метода ПСФОР к задаче бинарной классификации заболевания шизофрении по данным фМРТ.

Объект и предмет исследований

Объект исследования – нейрональная активность головного мозга человека. Предмет исследования – методы построения нейросетевой модели головного мозга человека в состоянии покоя по данным фМРТ.

Научная новизна

1. Разработанный метод ПСФОР является решением проблемы отсутствия контроля синхронизации функциональной активности внутри выделяемых регионов по данным фМРТ.

2. На основе метода ПСФОР предложен новый подход для индивидуальной детализации структуры «сети по умолчанию» головного мозга человека в состоянии покоя. Этот подход открывает новые возможности для исследования нейросетевых моделей головного мозга человека на индивидуальном уровне в ответ на конкретные когнитивные воздействия.

3. На основе метода ПСФОР предложен новый подход для бинарной классификации групп испытуемых в соответствии с поставленным диагнозом шизофрении по данным фМРТ головного мозга человека в состоянии покоя, что открывает новые возможности для классификации и других заболеваний.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке новых нейросетевых методов для изучения функциональной активности головного мозга человека в ответ на когнитивные воздействия с учётом уровней синхронизации функциональной активности внутри регионов, определённых на индивидуальном уровне по данным фМРТ. Таким образом, разработанный метод имеет потенциал для фундаментальных исследований функциональной активности головного мозга человека.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанный метод имеет значимый потенциал для медицинских приложений за счёт построения индивидуальных нейросетевых моделей для функциональной активности головного мозга человека в ответ на конкретные когнитивные воздействия.

Методология и методы исследования

В рамках данной работы фундаментальным методом является метод получения данных о нейрональной активности головного мозга человека – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

В диссертационной работе рассматриваются различные методы обработки цифровых сигналов для обработки фМРТ данных, методики для построения нейросетевой модели головного мозга человека по данным фМРТ.

Для обработки данных был использован язык программирования MATLAB с различными библиотеками для обработки фМРТ данных. Разработанный в диссертации метод ПСФОР является полностью оригинальным и был разработан автором в ходе выполнения диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод ПСФОР позволяет выделять регионы головного мозга на индивидуальном уровне в ответ на когнитивные воздействия с возможностью контроля уровня синхронизации функциональной активности внутри этих регионов.

2. На основе выделенных пространственно-связанных функционально-однородных регионов можно строить детализированные нейросетевые модели функционального отклика головного мозга на конкретные когнитивные воздействия в зависимости от поставленной прикладной задачи. Эта возможность была продемонстрирована в задаче уточнения индивидуальной структуры регионов головного мозга, относящихся к «сети по умолчанию» (DMN), проявляющей функциональную активность в состоянии покоя.

3. В задаче бинарной классификации заболевания шизофрении (болен/не болен) разработанный метод ПСФОР позволяет снизить количество атласных регионов, необходимых для эффективной классификации. Таким образом, метод ПСФОР открывает возможность определения регионов, наиболее информативных для конкретных заболеваний.

Степень достоверности результатов следует из корректности постановки научных задач. Полученные теоретические расчеты согласуются с экспериментальными данными. Высокая степень достоверности определяется использованием проверенных методов исследования, использующих математическую статистику, теорию вероятности и различные методы цифровой обработки сигналов.

Результаты исследований опубликованы в рецензируемых журналах и представлены на конференциях, включая международные.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, включая анализ научной литературы, постановку задач, разработку методики исследований, обработку и анализ полученных данных, представление результатов на научных мероприятиях, подготовку публикаций в научных журналах.

В работах [A1-A4] вклад автора заключается в описании разработанного метода, применении его в прикладных и теоретических исследованиях с последующим анализом полученных результатов, а также в подготовке соответствующих разделов статей. В работах [A4, A7] вклад автора заключается в проверке актуальности и анализе похожих методов. В работах [A5, A6, A8, A9] вклад автора является основополагающим.

Публикации

Основные научные результаты диссертации изложены в 4 рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.011.9 по специальности 1.5.2. Биофизика по физико-математическим наукам, а также в 5 статьях в иных научных изданиях.

Апробация работы

Основные результаты диссертации были представлены автором и обсуждены на 5 всероссийских и международных конференциях:

1. XVII Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа (Москва, Россия, 20-23 марта 2023г.);
2. XII Международная научная конференция "Интеллектуальные системы и компьютерные науки" (Москва, Россия, 29 ноября - 3 декабря 2021г.);
3. I Национальный Конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке. (Онлайн, 10-16 октября 2020г.);

4. 2020 Annual International Conference on Brain-Inspired Cognitive Architectures for Artificial Intelligence (BICA*AI 2020) (Онлайн, 10-11 октября 2020г.);

5. XV Международный Междисциплинарный Конгресс «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ» (Судак, Россия, 4-10 июня 2019г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация включает введение, 4 главы, посвященных литературному обзору, описанию материалов и методов исследования, изложению результатов и их обсуждению, а также заключение, список литературных источников, состоящий из 95 наименований, 1 приложение. Работа изложена на 129 страницах, включает 8 таблиц (1 из которых вынесена в приложение) и 75 рисунков (23 из которых вынесены в приложение).

ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОСТРОЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ

1.1. Основы магнитно-резонансной томографии

1.1.1. Ядерный магнитный резонанс

Магнитно-резонансная томография (МРТ) основана на явлении ядерного магнитного резонанса (ЯМР), открытого в середине XX века [5, 6, 7, 8]. ЯМР возникает у атомных ядер, обладающих ненулевым спином и, следовательно, собственным магнитным моментом. Наибольший интерес для визуализации представляют протоны водорода, поскольку они присутствуют в организме в очень большом количестве в составе воды и в составе различных органических соединений.

В постоянном сильном магнитном поле B_0 магнитные моменты ядер водорода (протонов) ориентируются вдоль направления поля (рисунок 1). Причём эти магнитные моменты могут занимать два возможных энергетических состояния: ориентированное сонаправленно полю и противонаправленно. Сонаправленная ориентация соответствует более низкому уровню энергии, поэтому в равновесии большее количество протонов оказывается именно в этом состоянии. Хотя относительный «избыток» сонаправленных магнитных моментов составляет лишь небольшую долю от общего числа, именно эта разность создаёт ненулевой результирующий вектор намагниченности (M_z), направленный вдоль оси внешнего поля. Этот вектор является источником наблюдаемого МР-сигнала. Стоит отметить, что величина этого вектора пропорциональна величине магнитного поля B_0 . Поэтому увеличение напряжённости поля B_0 напрямую ведёт к росту отношения сигнал/шум и повышает качество визуализации.

На микроскопическом уровне магнитные моменты во внешнем поле B_0 не

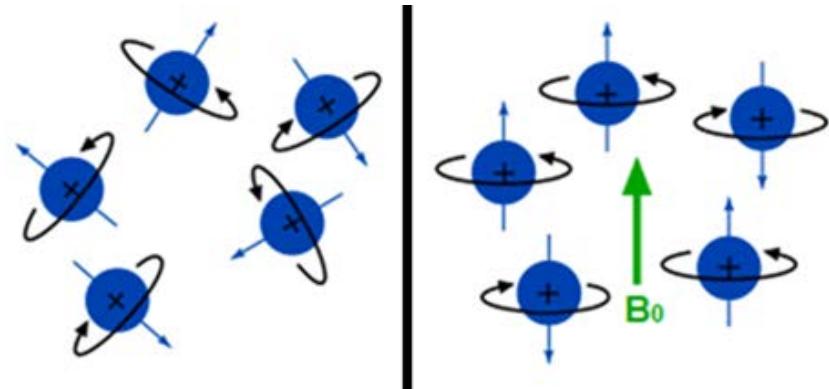


Рисунок 1. Протоны без внешнего магнитного поля (слева) и во внешнем магнитном поле B_0 (справа).

статичны: каждый протон прецессирует вокруг оси магнитного поля с частотой Лармора

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

где γ — гиромагнитное отношение. Таким образом, частота Лармора линейно зависит от напряжённости магнитного поля B_0 , что также влияет на качество получаемых изображений.

Чтобы зарегистрировать сигнал от прецессирующих ядер, необходимо вывести систему из состояния равновесия. Это достигается воздействием радиочастотного (РЧ) импульса, частота которого совпадает с частотой Лармора протонов (если частота импульса отличается от Лармовой, резонанс не возникнет).

Амплитуда и длительность РЧ-импульса влияет на угол «отклонения» вектора намагниченности. При угле 90° намагниченность переводится в поперечную плоскость (M_{xy}), и протоны начинают когерентно прецессировать, что создаёт максимально возможный МР-сигнал. Эта когерентная прецессия индуцирует переменное магнитное поле, которое улавливается приёмной катушкой в виде электрического сигнала. После окончания РЧ-импульса когерентность постепенно теряется, этот процесс называют релаксацией, которую разделяют на несколько видов:

- Продольная релаксация (T1): восстановление проекции намагниченности вдоль оси B_0 (восстановление M_z). Время T1 зависит от характеристик тканей и определяет, насколько быстро система возвращается в равновесное состояние.
- Поперечная релаксация (T2): потеря фазовой когерентности прецессирующих спинов за счёт их взаимодействия между собой, и вследствие этого, уменьшение поперечной намагниченности M_{xy} .
- Эффективная поперечная релаксация (T2*): дополнительное укорочение T2 из-за неоднородностей магнитного поля, которые также включают локальные возмущения, создаваемые магнитными свойствами тканей и молекул.

На рисунке 2 описана схема ЯМР.

Времена релаксации T1, T2 и T2* для ядер водорода зависят от физических свойств тканей и условий эксперимента. Стоит отметить следующие факторы, влияющие на релаксацию:

- Химический состав и содержание воды – чем выше содержание воды в ткани, тем, как правило, более долгие релаксации.
- Молекулярное движение – в свободной воде длинные T1 и T2, а для различных тканей и тем более для твёрдых структур характерны более короткими T1 и T2.

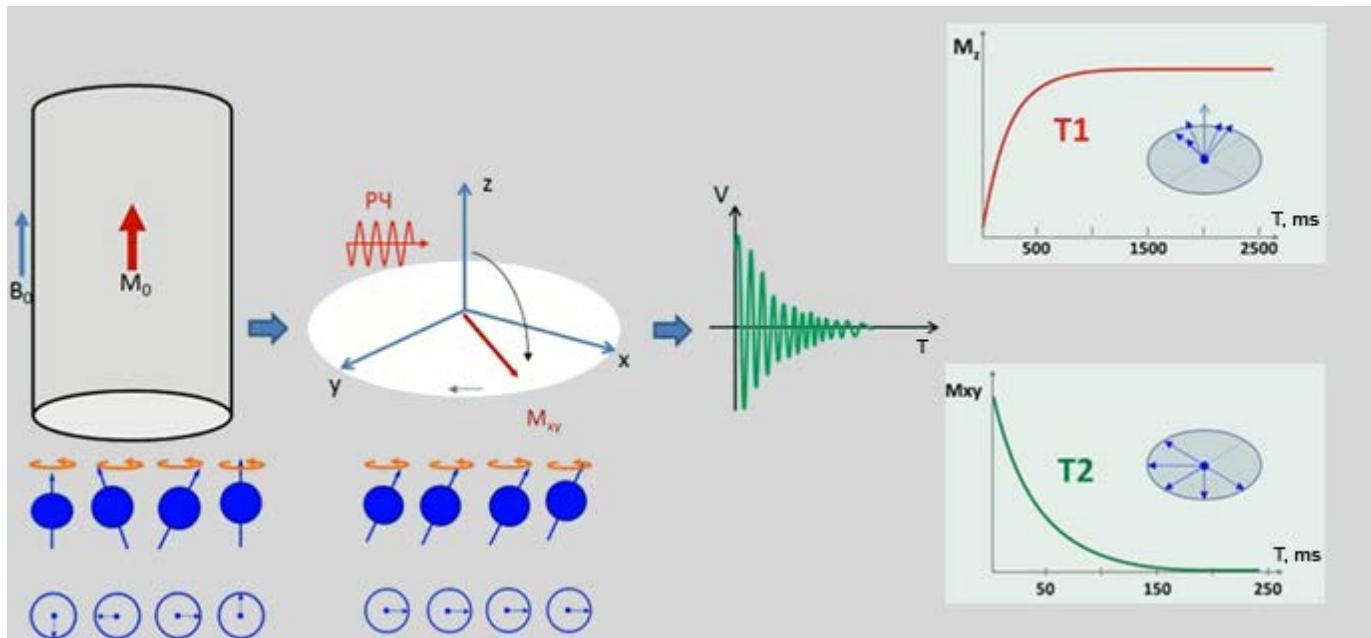


Рисунок 2. Слева направо: протоны во внешнем магнитном поле; поворот вектора намагниченности под воздействием РЧ-импульса; сигнал на приёмной катушке в процессе релаксации; графики описывающие T1 и T2 релаксации.

- Парамагнитные вещества – присутствие парамагнитных веществ (например, в случае кровоизлияния) ускоряет релаксацию.
- Внешние магнитные поля – условия эксперимента, включая интенсивность и однородность магнитного поля, оказывают влияние на все процессы релаксации.
- Параметры эксперимента, а именно **время эха** (Echo Time, TE) – интервал между радиочастотным импульсом и пиком регистрируемого сигнала, и также **время повторения** (Repetition Time, TR) – интервал между двумя радиочастотными импульсами. Эти параметры определяют, насколько успели пройти процессы релаксации до момента регистрации сигнала.

Таким образом, описанные свойства позволяют создавать контрастные МРТ-изображения, где разные ткани отображаются по-разному. На рисунке 3 показаны примеры графиков продольной и поперечной релаксации.

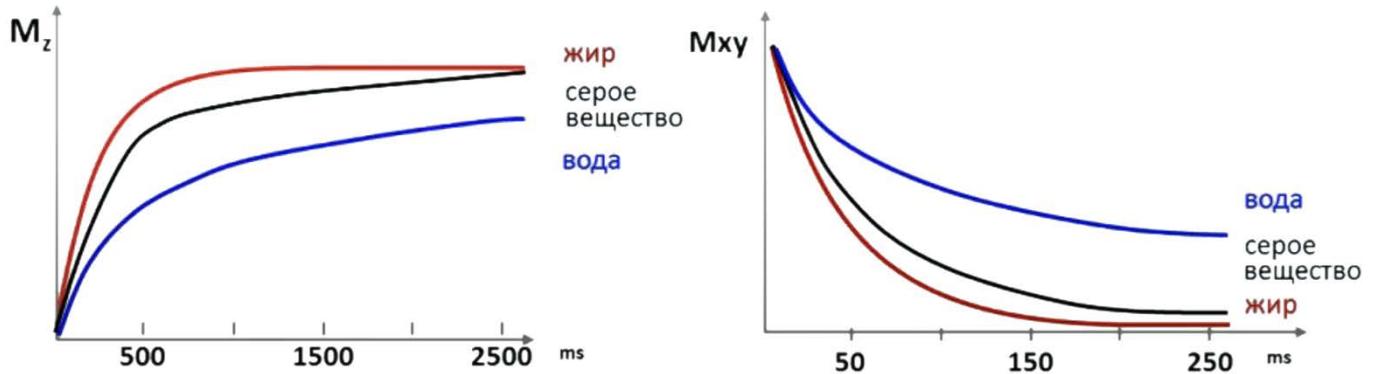


Рисунок 3. Слева – продольная (вдоль направления B_0) релаксация, справа – поперечная релаксация. Разным цветом показаны различные ткани.

1.1.2. Пространственное кодирование

Чтобы превратить регистрируемый на приёмных катушках сигнал в изображение, необходимо определить его пространственное происхождение. Для этого в МРТ используются градиентные магнитные поля.

- Градиент выбора среза (slice selection, Gss): при подаче РЧ-импульса включается градиент по оси Z (вдоль направления B_0), поэтому РЧ-импульс воздействует только на те протоны, которые находятся в пределах определённого диапазона частот – то есть в тонком слое сканируемого объекта.
- Градиент фазового кодирования (phase encoding, Gpe): кратковременный градиент по оси Y приводит к накоплению различных фаз прецессии в зависимости от координаты. Эти фазовые сдвиги сохраняются и позволяют различать сигналы из разных точек по оси Y .
- Градиент частотного кодирования, или считающий градиент (frequency encoding, readout gradient, Gro): в процессе релаксации включается градиент по оси X , чтобы при регистрации сигнала протоны вдоль этой оси прецессировали с разными частотами.

В результате каждый voxel мозга кодируется уникальным набором частоты и фазы. Заполняемое в процессе сканирования пространство Фурье (k-space)

преобразуется в привычное изображение с помощью обратного преобразования Фурье.

Набор РЧ-импульсов и переключений градиентов формирует так называемую импульсную последовательность, которая определяет, как будет формироваться сигнал и какой контраст получится в изображении. На рисунке 4 представлен пример диаграммы простейшей последовательности, которая состоит из:

1. (Gss) – включение градиента для выбора среза по оси Z.
2. Одновременно с градиентом Gss подаётся 90° РЧ импульс (для "поворота" суммарной намагниченности в плоскость X-Y).
3. (Gpe) – включение фазо-кодирующего градиента.
4. (Gro) – подача частотно-кодирующего или считывающего градиента (в течение которого принимается сигнал).
5. Регистрируемый сигнал в процессе релаксации.

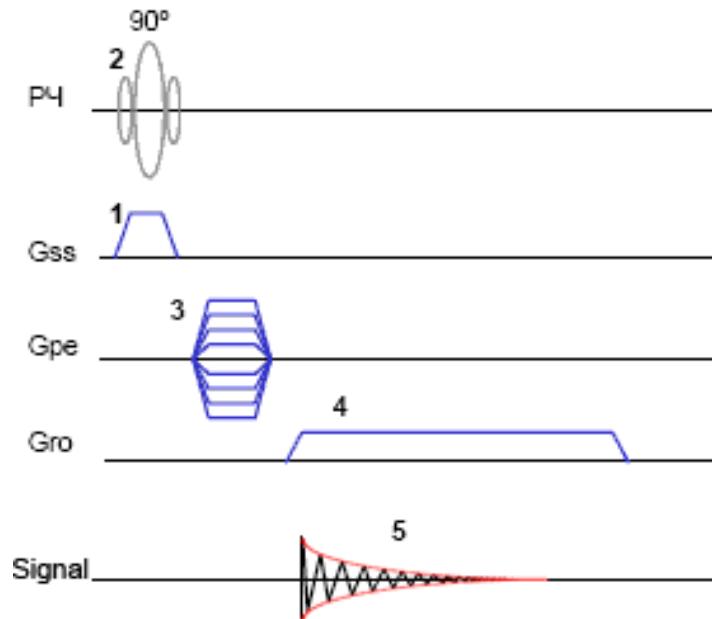


Рисунок 4. Пример диаграммы простейшей импульсной последовательности [7].

Можно выделить несколько основных типов последовательностей:

- Спин-эхо (Spin-Echo, SE): после подачи 90° РЧ-импульса и фазового градиента подаётся ещё один, 180° РЧ импульс, чтобы перевернуть фазы прецессии для того, чтобы они снова совпали и тогда сформируется «эхо» сигнал. Этот метод компенсирует неоднородности внешнего магнитного поля и расфазировку из-за магнитной неоднородности тканей и позволяет измерять «чистое» T2. На рисунке 5 показана диаграмма спин-эхо импульсной последовательности.

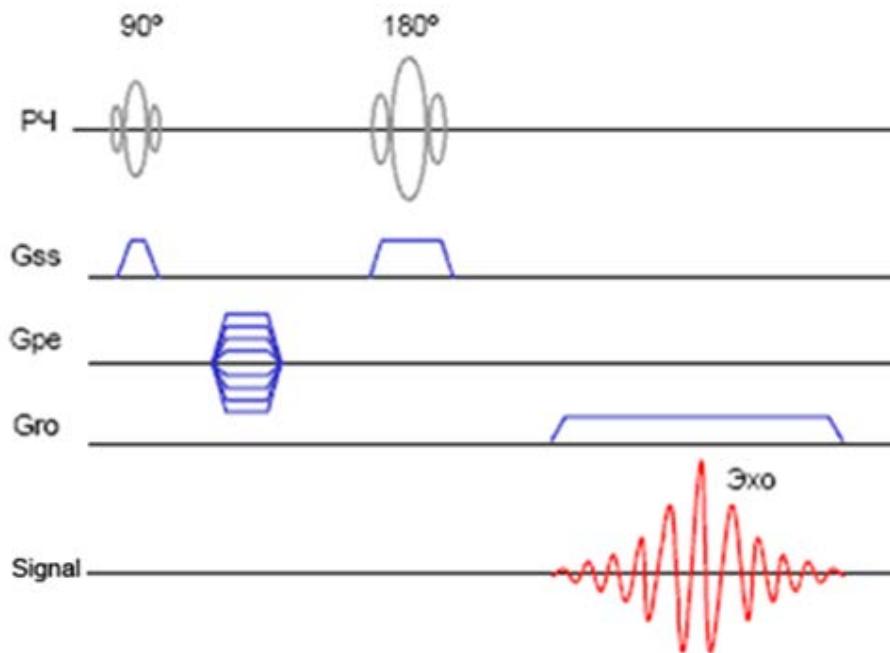


Рисунок 5. Диаграмма спин-эхо импульсной последовательности [7].

- Градиент-эхо (Gradient-Echo, GRE): для формирования эхо-сигнала используются только градиентные переключения, а расфазировка не компенсируется. Кроме того, в этом режиме часто используется не 90° РЧ-импульс, а меньший. В совокупности это позволяет регистрировать $T2^*$ релаксацию, что особенно важно для динамических исследований. На рисунке 6 показана диаграмма градиентной последовательности.

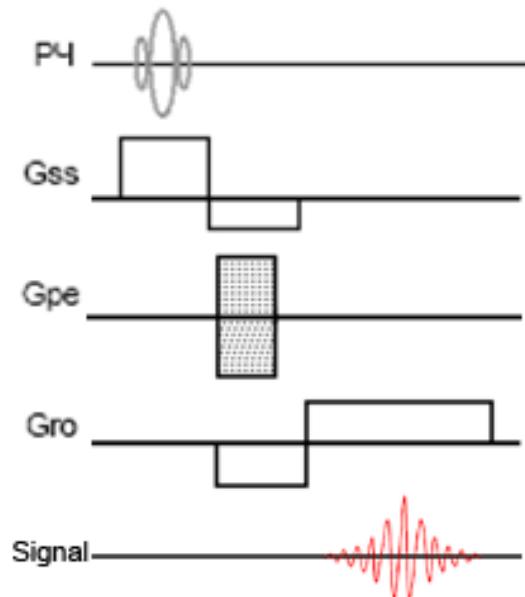


Рисунок 6. Диаграмма градиент-эхо импульсной последовательности [9].

- Эхо планарное отображение (Echo Planar Imaging, EPI): одна из самых быстрых последовательностей, при которой вся матрица k -space считывается после одного возбуждающего импульса за счёт многократного реверса градиентов. EPI позволяет получать изображения за десятки миллисекунд и всего мозга за 1-3 секунды, что делает возможным регистрацию функциональной активности мозга. На рисунке 7 показана диаграмма эхо планарной последовательности.

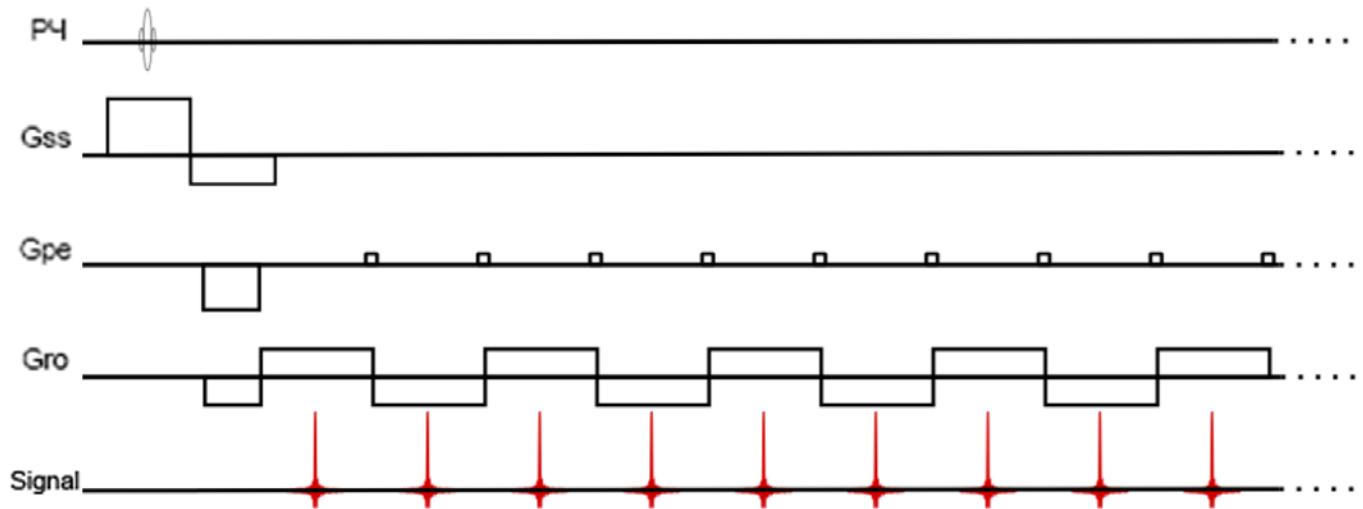


Рисунок 7. Диаграмма эха планарной импульсной последовательности [9].

1.1.3. Связь между активностью нейронов и МРТ

Активность нейронов сопровождается повышением потребления энергии, в частности АТФ, для синтеза которого требуется кислород и глюкоза. То есть в местах активности нейронов локально возрастает потребление кислорода, что приводит к изменению соотношения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в кровотоке.

В ответ на нейронную активность включается механизм нейроваскулярной связи: увеличивается локальный объемный кровоток за счёт расширения мелких сосудов, то есть увеличивается поступление оксигенированной крови. В результате доля дезоксигемоглобина в кровотоке снижается. Так как оксигемоглобин диамагнитен, а дезоксигемоглобин парамагнитен, уменьшение дезоксигемоглобина приводит к снижению локальных неоднородностей магнитного поля и увеличению времени $T2^*$. Это проявляется в росте интенсивности сигнала в $T2^*$ -чувствительных последовательностях. Эти эффекты описываются функцией гемодинамического ответа (рис. 8), а МР-сигнал, который регистрируется вследствие описанных эффектов

– BOLD сигнал (Blood Oxygenation Level Dependent) [10, 11]. BOLD сигнал при нейрональной активации после стимула проходит через несколько этапов:

1. незначительное уменьшение сигнала, связанное с увеличением количества дезоксигемоглобина;
2. увеличение сигнала с потоком оксигенированной крови (оксигемоглобина). Стоит отметить, что активаций нейронов связанных со стимулом уже нет, но изменения кровотока происходят инерционно. Именно поэтому только спустя около 6-8 секунд после стимула BOLD сигнал достигает пика;
3. длительное снижение сигнала – выравнивание концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина;
4. медленное восстановление первоначального кровоснабжения приводит к падению сигнала ниже первоначального уровня – постстимульный спад.

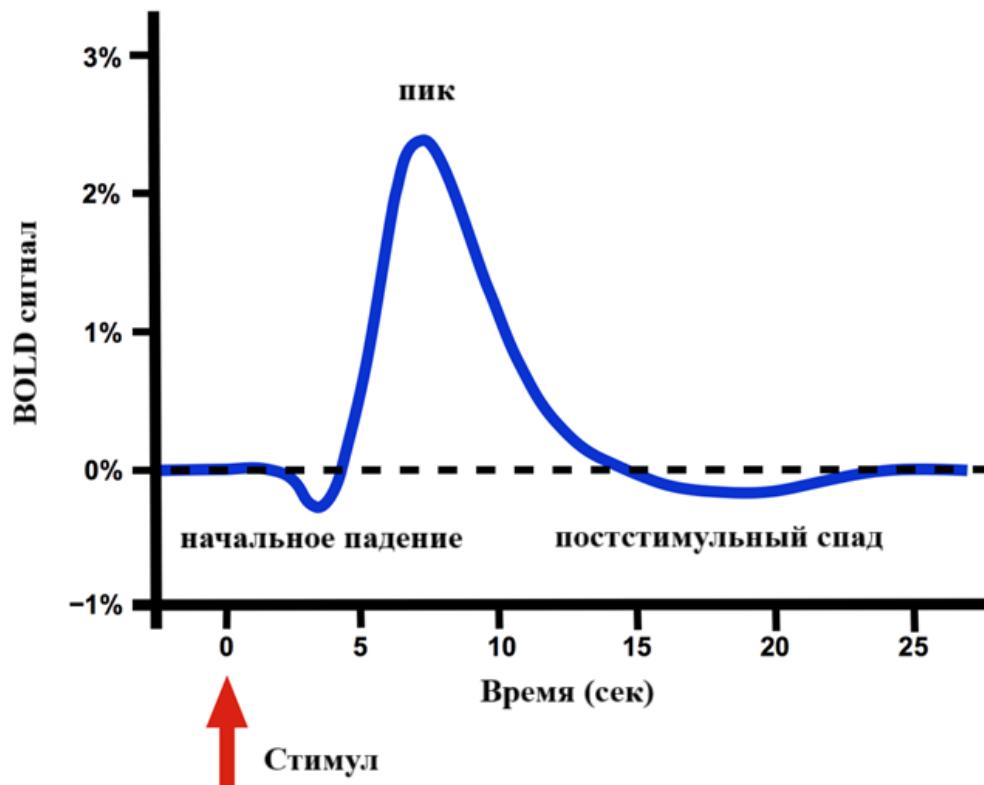


Рисунок 8. Функция гемодинамического ответа [12].

Таким образом, BOLD сигнал не показывает активность нейронов напрямую, а демонстрирует сосудистый отклик, опосредованно связанный с нейронной активностью.

При этом, во многих исследованиях встречается не одиночный стимул, а продолжительный, или повторяющийся стимул на протяжении какого-то времени. BOLD сигнал в этом случае рассматривают как сумму сигналов от одиночных стимулов (визуализация такого сигнала показана на рисунке 9).

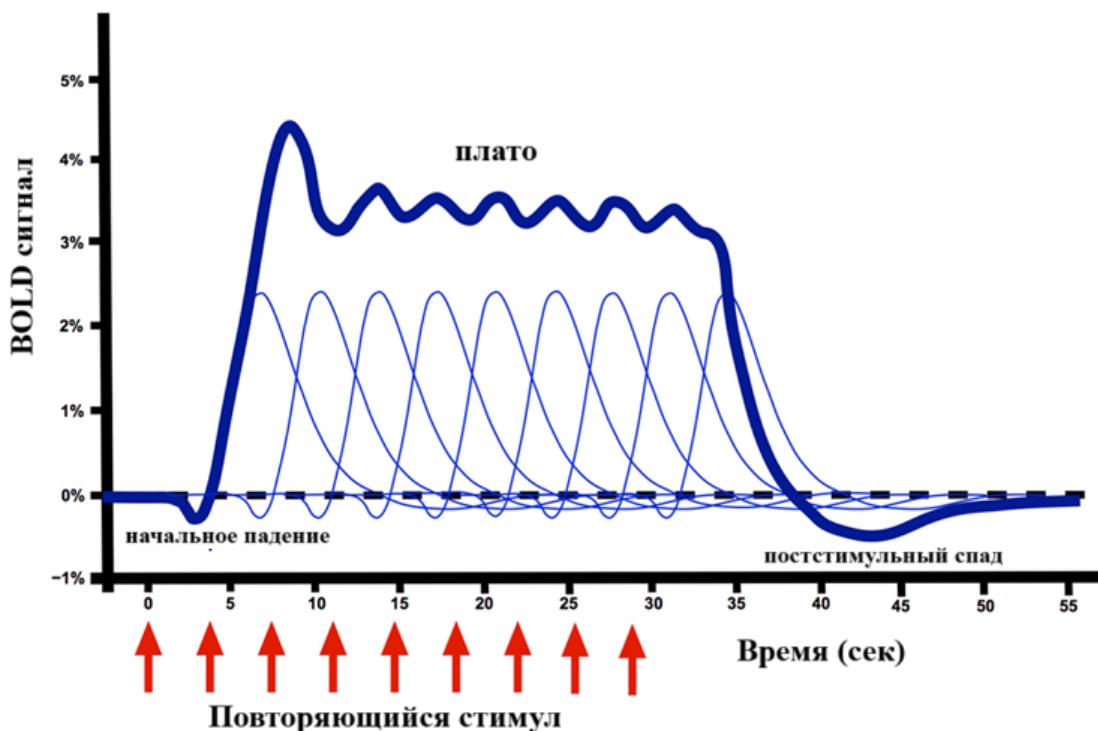


Рисунок 9. Модель BOLD сигнала при повторяющемся стимуле [12].

1.1.4. Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная МРТ использует GRE-EPI импульсные последовательности и регистрирует сигнал, связанный с $T2^*$ релаксацией – самой быстрой, связанной с неоднородностями магнитного поля, что позволяет проводить сканирования всего головного мозга раз 1-3 секунды, и такой частоты достаточно, чтобы зарегистрировать

гемодинамический ответ сосудистой системы на активность нейронов головного мозга. Пространственное разрешение составляет несколько миллиметров, и в единичный объём фМРТ данных (который называют вокселом) попадают сотни тысяч нейронов. Сигнал, регистрируемый с помощью фМРТ в вокселе, опосредованно отражает нейрональную активность по всем нейронам в вокселе. Такого разрешения достаточно для исследования нейрональной активности отдельных областей серого вещества головного мозга. Характерное время исследования может составлять от одной до нескольких десятков минут [13]. Временной ряд, составленный из значений зарегистрированного сигнала в вокселе, называют динамикой воксела.

Таким образом, в отличие от структурной МРТ, которая позволяет отличать различные ткани и получать анатомические изображения, функциональная МРТ ориентирована на регистрацию динамических изменений, связанных с оксигенацией кровотока, которая отражает функциональное состояние мозга. фМРТ стала незаменимым инструментом когнитивных исследований, клинической диагностики и нейрохирургического планирования, благодаря своей неинвазивности, относительно высокому пространственному разрешению и достаточно высокому временному разрешению для изучения динамики процессов головного мозга.

Проведение исследований с помощью фМРТ принято делить на 2 типа [2]: методика с использованием стимульной парадигмы и методика, при которой отсутствуют внешние сенсорные или когнитивные стимулы (состояние покоя).

С помощью фМРТ с использованием стимульной парадигмы было открыто множество различных нейрональных сетей головного мозга: зрительная, слуховая, речевая, сенсомоторная и другие. По этой методике в процессе сканирования человек выполняет те или иные задачи (которые являются стимулами для головного мозга), из-за которых в соответствующих областях головного мозга повышается нейрональная активность. С помощью различных математических методов (например, обобщенная линейная модель или метод независимых компонент) по

фМРТ данным находят те области, в которых повышение нейрональной активности синхронизировано во времени с моментами (или циклами повторения, или этапами) выполнения задачи (рис. 10) [14]. При выполнении задачи часто активируется не одна область головного мозга, а сразу группа областей, поэтому их называют сетями.

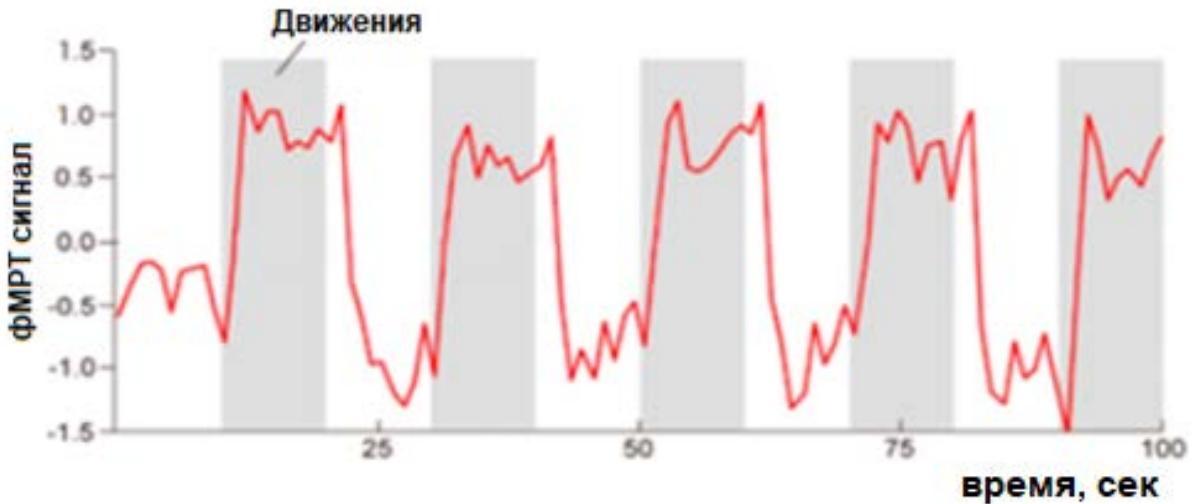


Рисунок 10. фМРТ сигнал в регионе, в котором проявляется нейрональная активности при сгибании кисти руки [14].

фМРТ состояния покоя часто проводят перед фМРТ со стимульной парадигмой (либо чередуя, как на рисунке 4) [15]. В состоянии покоя человека просят стараться ни о чём не задумываться и максимально расслабиться [4]. Такое состояние связывают с базовым режимом работы головного мозга, в котором проявляется только фундаментальная нейрональная активность. По полученным данным также строится нейросетевая модель головного мозга, которую часто сравнивают с моделью головного мозга при выполнении задач, чтобы выявить задействованные области. Кроме того, в состоянии покоя также было найдено несколько сетей. Самой известной является «сеть по умолчанию», состоящая из 4 регионов головного мозга, динамика вокселов которых была синхронизирована во времени только в состоянии покоя. Сети головного мозга, активные в состоянии покоя, связывают с высшими когнитивными функциями, такими как память, внимание, воображение, сознание. Изучение

механизмов работы головного мозга человека в состоянии покоя актуально на сегодняшний день: некоторые патологии связывают с отклонениями в работе различных сетей головного мозга именно в состоянии покоя.

Одной из задач в исследованиях на основе фМРТ является определение регионов, в которых проявляется нейрональная активность в ответ на внутренние или внешние стимулы. В настоящее время существует множество методов для выделения регионов по данным фМРТ [16, 17, 18, 19]. В этой работе разобраны наиболее известные методы.

1.2. Нейросетевая модель головного мозга человека на основе функциональных и структурных атласов головного мозга человека

Во многих исследованиях за основу нейросетевой модели берётся заранее заданный атлас головного мозга. Атласы могут быть анатомическими (определенными по структурам головного мозга) или функциональными (их получают путём анализа большого количества испытуемых в различных исследованиях для определения функциональной ответственности той или иной области головного мозга). Далее анализируются динамики, полученные по фМРТ данным путём усреднения динамик вокселей, входящих в атласные регионы. Например, строится нейросетевая модель головного мозга на основе таких регионов: связи между регионами рассчитываются по корреляции Пирсона между динамиками регионов.

На основе атласов было проведено много исследований, например в задачах поиска модели, демонстрирующей активируемые области при стимульной парадигме [20, 21]; или при поиске поражений головного мозга при различных патологиях [22, 23, 24]; при исследовании морфологии мозга [25, 26] и множество других исследований.

Но так как атласы часто выделяют крупные по размеру структуры и не учитывают индивидуальные особенности испытуемых, то усредненная динамика такого региона может не отражать динамику входящих в него вокселов, что может приводить к искажениям в дальнейшем анализе. Часто такое можно заметить у вокселей, находящихся на разных границах одного региона: их динамики могут не коррелировать между собой и с динамикой региона.

Следующие примеры из исследования [A4], иллюстрируют это свойство для регионов, определённых в соответствии с атласами Глассера [27] и AAL [28]. В исследовании рассматривались воксели, находящихся в одном регионе атласа, но находящиеся далеко друг от друга, например, около разных границ региона. Для исключения шумов единичных вокселей использовалась динамика, полученная усреднением динамик вокселей из небольшой сферы. Для оценки связности между выбранными вокселями использовалась корреляция Пирсона.

На рисунке 11 представлен атлас Глассера [27]. На рисунке 12 показана корреляционная матрица проведённого исследования для региона №211 (один из крупных регионов атласа). На рисунке приведена корреляционная матрица в цветовом представлении: высоким значениям корреляции соответствуют красные цвета, низким значениям – синие. Значение на строке i и столбце j соответствуют корреляции между динамиками под номерами i и j . Корреляционная матрица содержит информацию о взаимосвязи между 19 динамиками.

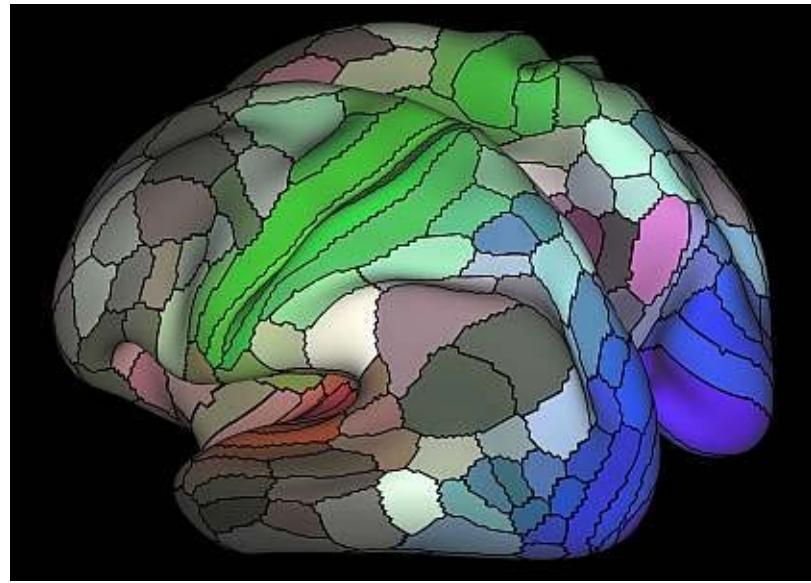


Рисунок 11. Атлас Глассера [27].

Порядковые номера строк и столбцов корреляционной матрицы соответствуют 19 выбранным участкам. Участок с номером 1 – это весь атласный регион, участки с номерами 2-10 соответствуют сферам вокселя с большим общим перекрытием (сфера с радиусом 3 воксела с единичными смещениями в каждую сторону по каждой оси, сферы с радиусом 2 воксела и 4 воксела). Участки с номерами 11-19 также соответствуют сферам с большим общим перекрытием, но сферы 2-10 и 11-19 лежат в разных областях атласного региона.

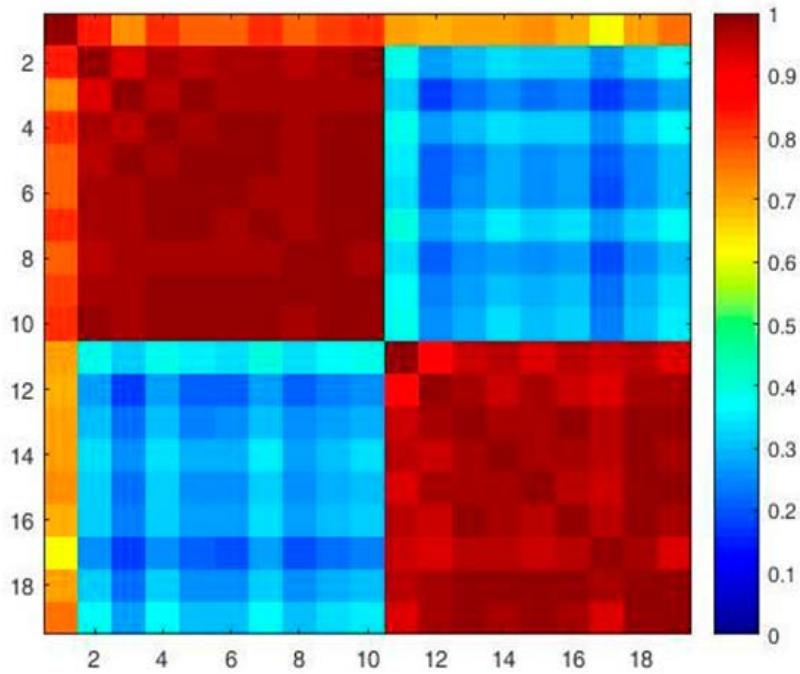


Рисунок 12. Корреляционная матрица, содержащая информацию о согласованности вокселей внутри региона атласа Глассера №211.

Видно, что корреляция между перекрывающимися сферами высокая, но между любой сферой из интервала 2-10 и любой сферой из интервала 11-19 – низкая. Минимальная корреляция равна 0,15.

Следующий пример показывает похожие результаты для атласа AAL (automated anatomical labeling, рисунок 13) [28]. На рисунке 14 приведена корреляционная матрица для региона №1.

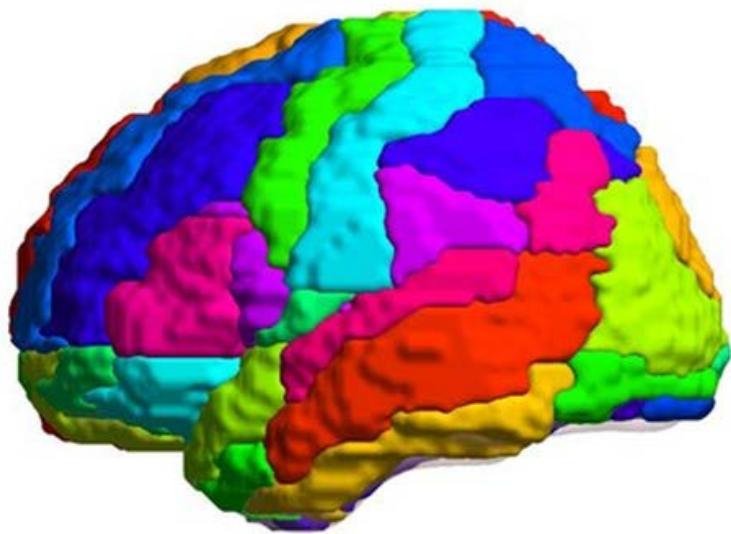


Рисунок 13. Атлас AAL [29].

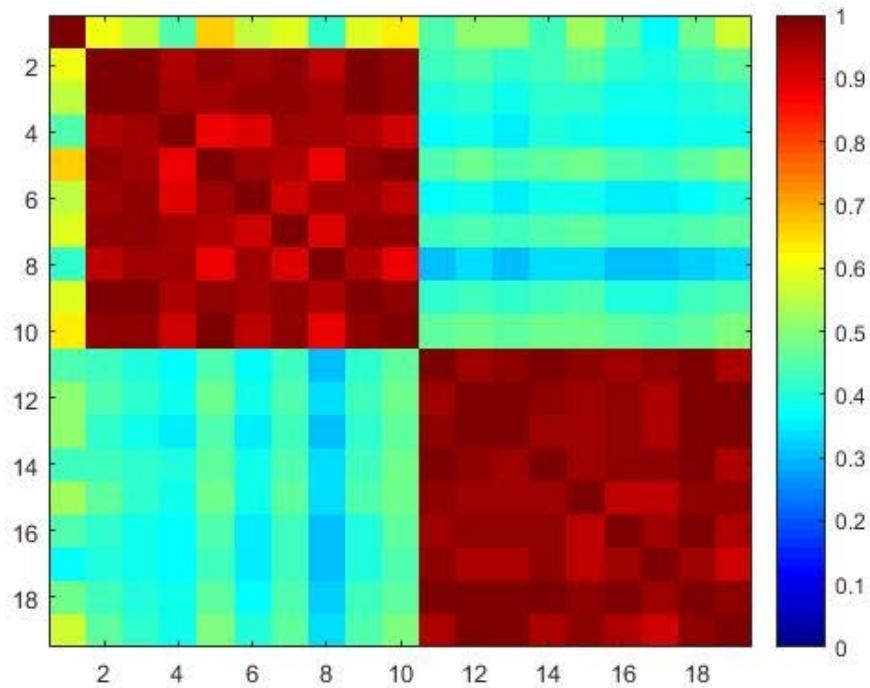


Рисунок 14. Корреляционная матрица, содержащая информацию о согласованности voxелей внутри региона атласа AAL №1.

Логика получения динамик для расчёта корреляционной матрицы такая же, как и в предыдущем примере. На этом примере также видно, что корреляция между

перекрывающимися сферами высокая, но между любой сферой из интервала 2-10 и любой сферой из интервала 11-19 – низкая. Дополнительно на этом примере стоит отметить низкую корреляцию между динамикой всего региона и динамикой, полученными по сферам. Минимальная корреляция равна 0,3.

Таким образом, приведённые примеры регионов, полученных с помощью атласов, свидетельствуют о том, что либо выбранные по этим подходам регионы включают в себя функционально не связанные воксели (их динамики не коррелируют), либо корреляция не является подходящей метрикой оценки схожести динамик вокселей. Так как близко расположенные участки имеют высокий уровень корреляции, то первое утверждение о низкой связности атласных регионов более логично.

1.3. Нейросетевая модель головного мозга человека на основе метода независимых компонент

Также существует множество исследований, в которых регионы рассчитываются по различным методам по фМРТ данным испытуемого [30, 31, 32, 33]. Самым распространённым из таких методов является метод независимых компонент (Independent Component Analysis – ICA) – метод поиска скрытых от наблюдателя сигналов источника данных при условии, что наблюдаемые сигналы являются линейной комбинацией реальных сигналов. Ещё одно условие этого метода – сами реальные сигналы должны быть линейно независимы.

Математически это можно записать так: пусть X – множество значений наблюдаемых сигналов, S – множество независимых компонент и A – матрица их линейного взаимоотношения, тогда получаются следующие уравнения:

$$x_j = a_{j,1}s_1 + a_{j,2}s_2 + \dots + a_{j,n}s_n \quad (2)$$

Или в матричном виде:

$$X = AS \quad (3)$$

Метод независимых компонент при известных только значениях X позволяет найти значения S , являющиеся независимыми компонентами, которые описывают сигналы источников, и значения матрицы A , преобразующей сигналы источника в наблюдаемые сигналы.

Метод независимых компонент часто применяется для определения динамик регионов по фМРТ данным, и локализации этих динамик по коэффициентам перехода от независимых компонент к динамикам вокселов. Часто по независимым компонентам строят «карты активаций» - модели головного мозга, связанные с той или иной стимульной парадигмой [34, 35]. Независимая компонента может описать целую «сеть» головного мозга – множество регионов, в которых проявляется активность при тех или иных стимулах. Так, например, с помощью этого метода было найдено множество различных сетей головного мозга (сеть по умолчанию, сеть внимания, сенсомоторная сеть, моторная кора и др.) [36, 37, 38, 39]. Таким образом множество исследований показывают взаимодействие между различными областями головного мозга.

Такая пространственная несвязанность выделяемых регионов подходит не для всех исследований. Многие независимые компоненты относят к «шуму» в данных, часто применяется экспертная оценка найденных независимых компонент [40]. Кроме того, динамики вокселов, попавших в один регион по независимым компонентам, могут быть не связаны и между собой, и с выделенной независимой компонентой.

На следующем примере на реальных данных проиллюстрировано описанное выше свойство. На рисунке 15 показан пример локализации выделяемой независимой компоненты. Воксели, которые относятся к одной выделенной независимой компоненте отмечены красным и жёлтым цветами. Яркость цвета (более жёлтые цвета) указывают на более высокие коэффициенты (z-score), по которым выделенные воксели относятся к компоненте.

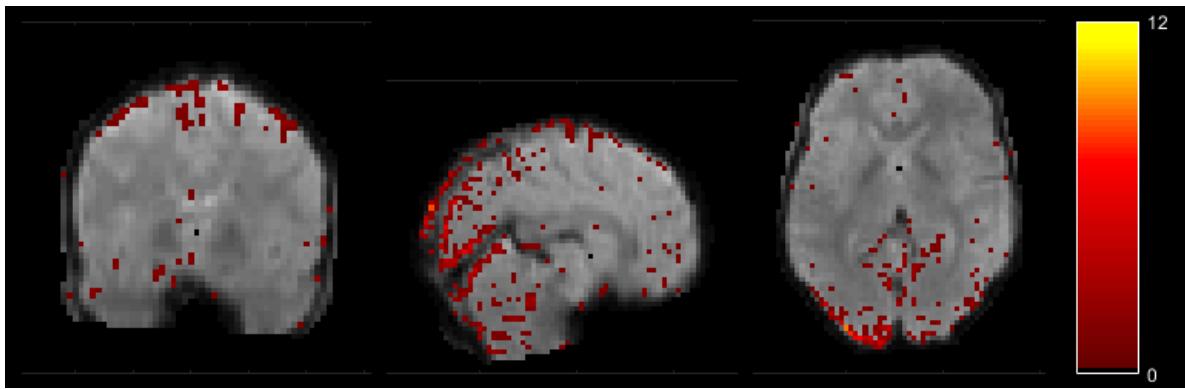


Рисунок 15. Пример локализации выделенной независимой компоненты.

Можно отметить, что voxels, относящиеся к этой независимой компоненте, распределены по разным областям головного мозга и часто расположены небольшими пространственными группами, или даже находятся «в одиночестве» – у них нет соседей.

В отличие от атласов в этом случае нет возможности рассмотреть какое-либо усреднение по небольшим сферам, т.к. все voxels находятся достаточно разрозненно в пространстве. На рисунке 16 показана корреляционная матрица между динамиками voxелей, попавших в локализацию одной независимой компоненты. Всего 854 voxela. Средняя корреляция – 0.29. Минимальная корреляция – -0.72. На этом корреляционной матрице видно, что множество связей между voxelами близки к 0 (зелено-бирюзовый цвет), и даже есть voxels с высокой антикорреляцией между их динамиками.

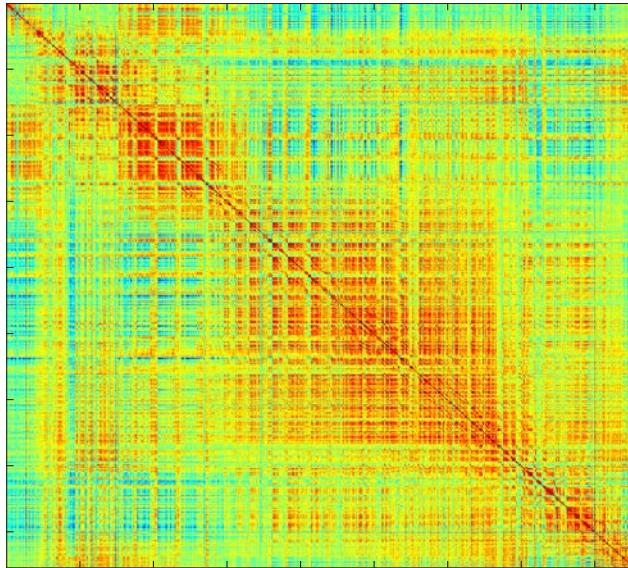


Рисунок 16. Корреляционная матрица, содержащая информацию о корреляции динамик вокселей, попавших в локализацию одной независимой компоненты.

Таким образом, приведённый пример независимой компоненты показывает, что соответствующий компоненте регион включает в себя функционально не связанные воксели (их динамики не коррелируют). Кроме того, пространственная разрозненность вокселов региона не позволяет разделить их на множество небольших, но пространственно-связанных регионов – на приведённом примере размеры получившихся регионов составляли бы всего несколько вокселов.

1.4. Другие нейросетевые модели головного мозга человека

Для построения нейросетевых моделей используются и другие методы для выделения регионов головного мозга и методы для расчёта связей между ними.

1.4.1. Методы выделения регионов

Метод k-средних

Метод k-средних [41] – метод анализа, позволяющий разделить множество на заранее заданное число кластеров. Сам алгоритм итеративный, и состоит в следующем:

1. Первые k центров кластеров выбираются случайно.
2. Определяется принадлежность каждого элемента из множества к какому-либо центру по наименьшему расстоянию до центра кластера.
3. Рассчитываются новые центры кластеров с помощью усреднения всех элементов, входящих в кластер.
4. Шаги 2 и 3 повторяются до тех пор, пока принадлежность элементов к кластерам не перестанет меняться.

Очевидно, на алгоритм сильно влияет первоначальный выбор центров кластеров. В связи с этим было представлено улучшение [42], благодаря которому случайность остается только в выборе центра первого кластера. Далее новый центр выбирается с вероятностью, пропорциональной расстоянию до уже выбранных центров. Но даже с этим улучшением в алгоритме остается случайный выбор, из-за которого результат работы алгоритма является не стабильным. В связи с этим алгоритм применяется множество раз, и из всех повторов выбирается один по наименьшему суммарному расстоянию от всех элементов до центров их кластеров.

Для выделения регионов в фМРТ данных, в качестве множества, которое разделяется на кластеры, рассматривается множество вокселов, а расстояние между ними рассчитывается по корреляции между их динамиками.

Плотностной метод DBSCAN

Алгоритм кластеризации данных DBSCAN [43] основан на плотности точек в пространстве. Он группирует вместе точки, расположенные рядом в большом

количестве и отмечает как шум точки, расположенные далеко от других. Алгоритм заключается в следующих шагах:

1. Проводится анализ каждой точки из множества – рассчитывается расстояние до всех других точек.
 - 1) Если в некоторый радиус попало достаточно большое количество точек – рассматриваемая помечается как внутренняя.
 - 2) Если соседних точек недостаточно – анализируемая помечается как краевая.
 - 3) Если соседних точек нет – анализируемая помечается как шум.
2. Все внутренние точки объединяются в кластеры.
3. Все краевые точки отмечаются как принадлежащие к кластеру как у большинства соседей, но также отмечаются как возможно шумовые.

DBSCAN является полностью детерминированным алгоритмом, может выделять кластеры произвольной формы, причем ему не нужна информация о количестве кластеров. Но нужно задавать расстояние, по которому будет считаться количество соседей и необходимое количество соседей для определения точки как внутренней (в кластере).

Графовые методы. Модулярность графа.

В алгоритме Ньюмана-Гирвана [44] вводится понятие модулярности графа – величины, оценивающей качество разбиения этого графа на подграфы. Алгоритм заключается в поиске такого разбиения графа на подграфы, чтобы число рёбер внутри подграфов было максимальным, а число рёбер между подграфами было минимальным. При рассмотрении взвешенного графа максимизируется суммарный вес рёбер внутри подграфов, и минимизируется суммарный вес рёбер между подграфами (Рисунок 17).

Величина модулярности разбиения графа на подграфы определяется по формуле:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{ij} \left(A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right) \delta(g_i, g_j) \quad (4)$$

где m – число рёбер в графе (или суммарный вес всех рёбер графа для взвешенного графа), A_{ij} – наличие ребра между вершинами i и j (или её вес), k_i – количество рёбер, которые имеют одним из концов вершину i (или суммарный вес рёбер имеющих одним из концов вершину i), g_i – номер подграфа, к которому принадлежит вершина i , а $\delta(x, y)$ – дельта-функция, равна 0, если $x \neq y$, и равна 1, если $x = y$.

Очевидно, что сама величина модулярности не даёт ответа, какой же из подграфов максимизирует её значение. И в самом плохом случае необходимо выполнять перебор всего множества существующих разбиений графа на подграфы, что, естественно, является очень вычислительно трудоёмкой задачей, и поиск нужного разбиения будет занимать чрезсчур большое время. Поэтому разработано множество методов поиска необходимого подграфа, которые работают быстрее полного перебора.

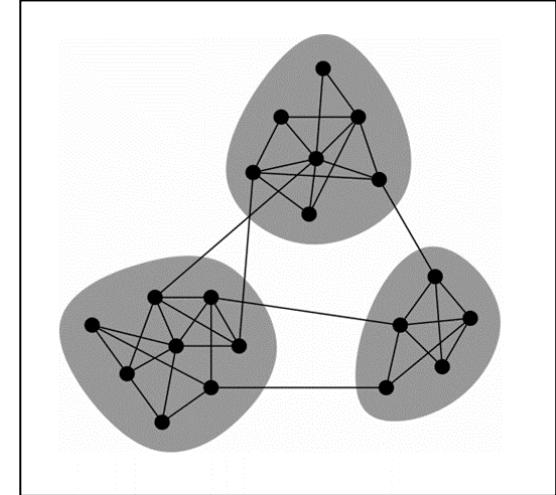


Рисунок 17. Пример разбиения графа на

1.4.2. Методы расчёта силы связи.

Наиболее часто встречаемой метрикой сходства динамик является корреляция Пирсона (которая показывает синхронность изменения динамик). Также можно встретить такие метрики, как когерентность, взаимная информация, трансфер энтропия и др., но в работе используется именно корреляция.

Корреляция Пирсона

Предположим, что анализируются источники каких-либо сигналов на предмет взаимосвязи друг с другом. Для того, чтобы понять, как один сигнал взаимосвязан с другим, считается коэффициент корреляции временных данных этих источников. Корреляция показывает, как изменения значений одного источника сигналов влияют на значения другого источника сигналов, таким образом показывая статистическую взаимосвязь этих сигналов. Для того, чтобы показать взаимосвязи сразу всех источников между друг другом, считается матрица коэффициентов корреляции: для удобства занумеруем все источники от 1 до N , тогда значение матрицы коэффициентов корреляции R на строке под номером i и столбце под номером j будет равно коэффициенту корреляции между источниками сигналов с номерами i и j .

Математическая формула линейного коэффициента корреляции двух случайных величин выглядит следующим образом:

$$r_{XY} = \frac{\sum(X-\bar{X})(Y-\bar{Y})}{\sqrt{(X-\bar{X})^2}\sqrt{(Y-\bar{Y})^2}} \quad (5)$$

где r_{XY} – линейный коэффициент корреляции, суммы проходят по всем имеющимся значениям X и Y (причём количество значений этих величин должно совпадать), \bar{X} и \bar{Y} – соответствующие средние этих величин.

Величина этого коэффициента меняется от -1 до 1, причем высокие значения корреляции говорят о высокой статистической взаимосвязи этих случайных величин; отрицательная корреляция, или антикорреляция, показывает обратную взаимосвязь этих величин: увеличение одной приводит к уменьшению другой и наоборот; значения корреляции около 0 свидетельствуют о статистической независимости этих величин.

Когерентность

Когерентность является метрикой линейной зависимости от времени между двумя x и y сигналами на определенной частоте λ . В общем виде может быть представлена в виде формулы:

$$Coh_{xy}(\lambda) = |R_{xy}(\lambda)|^2 = \frac{|f_{xy}(\lambda)|^2}{f_{xx}(\lambda)f_{yy}(\lambda)} \quad (6)$$

В данной формуле $R_{xy}(\lambda)$ – комплексная когерентность между сигналами x и y , $f_{xy}(\lambda)$ – кросс спектр между ними, $f_{xx}(\lambda)$ и $f_{yy}(\lambda)$ – мощностные спектры сигналов. Когерентность является положительно определенной и симметричной относительно аргументов функцией, т.е. $Coh_{xy} = Coh_{yx}$. Значения когерентности варьируются от 0 до 1. Нулевая когерентность показывает, что между двумя сигналами нет никаких линейных взаимодействий, в то время как когерентность равная единице показывает, что поведение одного сигнала может быть полностью линейно предсказано поведением другого.

Когерентность очень сильно зависит от качества входных сигналов. Например, наличие линейной фильтрации или свертки входных данных с каким-то нелинейным сигналом может существенно снизить показатель когерентности.

Взаимная информация

Взаимная информация – статистическая величина, показывающая, какое в среднем количество информации содержит в себе одна случайная величина о другой или наоборот.

Взаимная информация определяется через энтропию и условную энтропию. Пусть X и Y – случайные величины. Тогда взаимная информация равна:

$$I(X, Y) = H(X) - H(X|Y) \quad (7)$$

где $H(X)$ – энтропия Шеннона.

Если случайные величины X и Y статистически независимы, то их взаимная информация $I(X, Y) = 0$. В случае, когда X и Y полностью зависимы (содержат одинаковую информацию), то $I(X, Y) = H(X) = H(Y)$.

Трансфер энтропия

Энтропия переноса информации (трансфер энтропия) – непараметрическая мера количества переданной информации от одного случайного процесса другому случайному процессу. Так же величина трансфер энтропии описывается как величина, на которую уменьшилась неопределенность будущих значений одной случайной величины при известных предыдущих значениях не только этой случайной величины, но и ещё одной случайной величины. Более формально, энтропия переноса определяется через энтропию Шеннона, и для данных двух временных рядов X_t и Y_t , $t \in N$, описывающих случайные процессы, энтропия переноса выражается по следующей формуле:

$$TE_{X \rightarrow Y} = H(Y_t | Y_{t-1:t-k}) - H(Y_t | Y_{t-1:t-k}, X_{t-1:t-k}) \quad (8)$$

где $H(X)$ – энтропия Шеннона. Или, переходя от условных энтропий к совместным, формула принимает вид:

$$\begin{aligned} TE_{X \rightarrow Y} = & H(Y_{t-1:t-k}, X_{t-1:t-k}) - H(Y_{t:t-k}, X_{t-1:t-k}) \\ & + H(Y_t, Y_{t-1:t-k}) - H(Y_{t-1:t-k}) \end{aligned} \quad (9)$$

Трансфер энтропия является мерой поиска потоков информации, она позволяет найти нелинейные взаимодействия с произвольными задержками. Основной трудностью является аппроксимация всех членов выражения трансфер энтропии. Производится поиск наилучшего вложения, используемого при предсказании, которое может быть равномерным или неравномерным. Также существует несколько способов оценки энтропии временных рядов.

1.5. Требования, предъявляемые к выделяемым регионам

В литературе встречаются различные методы для выделения регионов головного мозга человека по данным фМРТ и различные методы расчёта связей, как внутри регионов (между voxелами), так и между регионами для построения нейросетевой модели головного мозга человека.

Во многих исследованиях при выделении регионов головного мозга по данным фМРТ отмечается необходимость их «функциональной однородности» – «схожести» динамик voxелов внутри региона по какой-либо метрике. Это необходимо для того, чтобы динамика региона, полученная усреднением динамик voxелов этого региона, была «похожа» на динамики отдельных voxелов. Кроме того, исследования показывают, что головной мозг можно рассматривать на разных пространственных и топологических масштабах с разными уровнями «схожести» динамик voxелов, что приводит к необходимости контроля этого уровня [45, 46, 47, 48, 49].

Но среди существующих методов выделения регионов по данным фМРТ в настоящее время не существует метода, позволяющего непосредственно контролировать уровень «схожести» динамик voxелов внутри выделяемых регионов. Некоторые методы позволяют контролировать «схожесть» опосредованно, например, некоторые кластеризационные методы позволяют заранее задавать количество необходимых кластеров. Статистически, чем больше кластеров будет выделено – тем меньше voxелей будет содержаться в каждом регионе – поэтому динамики voxелей, входящие в один регион, будут более «похожи» друг на друга. Но непосредственного контроля уровня «схожести» среди существующих методов нет.

В диссертационной работе предлагается новый метод выделения регионов по индивидуальным фМРТ данным, в основу которого были взяты следующие требования к выделяемым регионам:

- функциональная однородность регионов с возможностью контроля уровня однородности (т.е. «схожести» динамик voxелов внутри региона);

- пространственная связность регионов;
- непересекаемость регионов.

Далее регионы, удовлетворяющие этим требованиям, будем называть пространственно-связанными функционально-однородными регионами (ПСФОР), а метод для их выделения – *метод ПСФОР*. На основе таких регионов можно строить нейросетевую модель головного мозга, узлами которой будут регионы с высокой внутренней связностью, то есть состоящие из вокселов, динамики которых будут с заданным уровнем «похожи» друг на друга.

Для оценки «схожести» динамик вокселей в диссертационной работе используется наиболее распространённая метрика – корреляция Пирсона.

ГЛАВА 2. МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-СВЯЗАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОДНОРОДНЫХ РЕГИОНОВ (МЕТОД ПСФОР)

2.1 Критерии, на которых основан метод ПСФОР

Критерий функциональной однородности

Так как в разных исследованиях требование «сходства» динамик вокселов внутри региона трактуется по-разному, в этой работе введён критерий функциональной однородности региона:

Определение. Критерий функциональной однородности региона: пусть $\{v_1, \dots, v_N\}$ – множество вокселов фМРТ данных, $\{q_1(t), \dots, q_N(t)\}$ – соответствующие им динамики, где $t \in [0, T]$. Назовём подмножество вокселов $R = \{v_{r1}, \dots, v_{rM}\}$ функционально-однородным регионом с уровнем однородности k , если $\exists v_x \in R$, такой, что $\forall i \in [1, M]: \text{corr}(q_x, q_{ri}) \geq k$, где $\text{corr}(q_x, q_{ri})$ – корреляция между динамиками вокселов v_x и v_{ri} .

Этот критерий является основополагающим для разрабатываемого метода. В этом критерии можно выбирать уровень однородности, начиная с которого регион будет считаться функционально-однородным. Кроме того, любой регион можно оценить на уровень функциональной однородности, которому он будет удовлетворять.

Критерий пространственной связности региона

Пространственная-связанность выделяемых регионов позволяет улучшить интерпретируемость получаемых результатов, т.к. такие регионы легче соотносить с различными областями головного мозга. Кроме того, так как разрабатываемый метод направлен на выделение регионов, как узлов нейросетевой модели, локализация узлов в определённых областях головного мозга помогает дальнейшему анализу.

Определение. Критерий пространственной связности региона: пусть $\{v_1, \dots, v_N\}$ – множество вокселов фМРТ данных. Назовём подмножество вокселов

$R = \{v_{r1}, \dots, v_{rM}\}$ пространственно-связанным регионом, если $\forall v_i \in R$ и $\forall v_j \in R$ можно построить цепочку, состоящую из вокселов этого региона, соседних по грани.

Критерий непересекаемости регионов

Часто требование о пространственной связности регионов дополняется требованием об их непересекаемости – также для лучшей разделимости регионов друг от друга, и, следовательно, лучшей интерпретируемости результатов.

Определение. *Критерий непересекаемости регионов:* пусть $\{v_1, \dots, v_N\}$ – множество вокселов фМРТ данных. Назовём два набора вокселов $R = \{v_{r1}, \dots, v_{rM}\}$ и $S = \{v_{s1}, \dots, v_{sM}\}$ *непересекаемыми регионами*, если $\nexists v_x$, такого что $v_x \in R$ и $v_x \in S$.

2.2. Этапы метода ПСФОР

2.2.1. Определение зон однородности

Определение. Путь из вокселя v_0 в вокsel v_N – это упорядоченная последовательность вокселов $\{v_0, v_1, \dots, v_N\}$, таких, что любые два вокселя v_i, v_{i+1} являются соседними в смысле заданной связности.

6-связность: воксели $v_1(x_1, y_1, z_1)$ и $v_2(x_2, y_2, z_2)$ называются соседними, если выполняется условие $|x_2 - x_1| + |y_2 - y_1| + |z_2 - z_1| \leq 1$

26-связность: $|x_2 - x_1| \leq 1$ и $|y_2 - y_1| \leq 1$ и $|z_2 - z_1| \leq 1$

Примеры указанных связностей показаны на рисунке 18 [50].

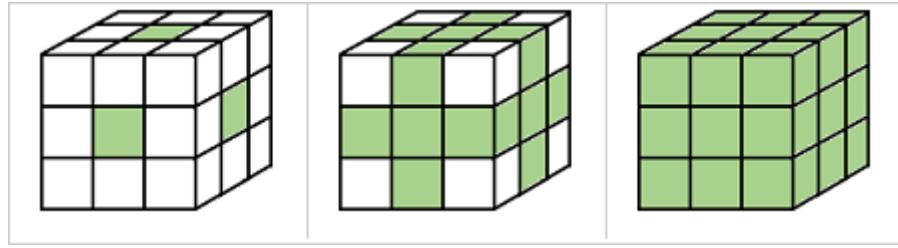


Рисунок 18. Связность соседних вокселов. 6 связность (слева) – соседние только по одной координате, 18-связность (по центру) – соседние по двум координатам, 26-связность – соседние по 3 координатам [50].

Определение. Назовём путь $P(v_0, v_N)$ функционально-однородным с уровнем однородности k , если $\forall v_i \in P \Rightarrow \text{corr}(q_0^t, q_i^t) \geq k$, где $\text{corr}(q_1^t, q_2^t)$ – корреляция Пирсона между динамиками вокселов v_1 и v_2 , а k – заданный минимальный уровень корреляции.

Определение. Пусть V – множество всех вокселов в наборе фМРТ данных. Назовём зоной однородности вокселя v_0 множество вокселов v_i из V , для которых существует функционально-однородный путь $P(v_0, v_i)$ из v_0 в v_i . Обозначение: $ZC(v_0)$.

На рисунке 19 показан пример зоны однородности для одного вокселя в двухмерном случае. Центральный воксель и границы его зоны однородности отмечены зелёным цветом. Около каждого вокселя отмечен уровень корреляции динамики соответствующего вокселя с динамикой центрального вокселя. Пунктиром отмечены пути для каждого вокселя зоны однородности.

Стоит отметить, что множество зон однородности по всем вокセルам головного мозга $Z = \{ZC(v_i) | v_i \in V\}$ может включать пересекающиеся зоны однородности.

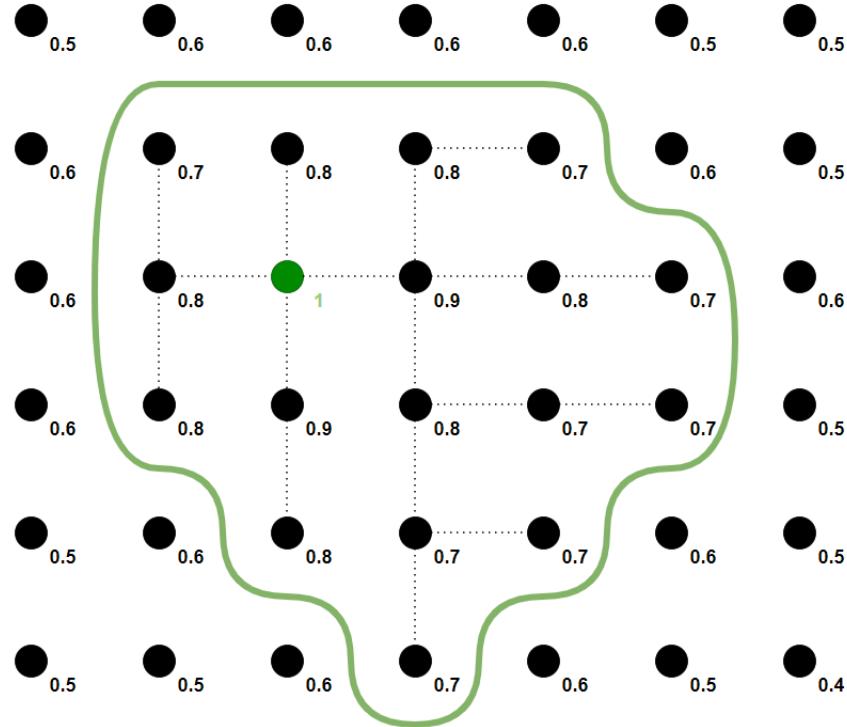


Рисунок 19. Зона однородности – пространственно-связная область, в которой все voxels коррелируют с «центральным» не менее заданного уровня

2.2.2. Фильтрация доминированных зон однородности

Определение. Пусть V – множество всех voxels в наборе фМРТ данных и Z – множество зон однородности для всех voxels, $Z = \{ZC(v_i) | v_i \in V\}$. Зона однородности $ZC(v_0)$ доминирует над зоной однородности $ZC(v_1)$, если выполняются следующие условия:

- 1) voxel $v_1 \in ZC(v_0)$ – центральный voxel зоны $ZC(v_1)$ включён в зону $ZC(v_0)$.
- 2) $|ZC(v_0)| > |ZC(v_1)|$, где $|ZC(v_i)|$ – число voxels, входящих в зону однородности voxela v_i .

Определение. Обозначим $ZCD(v_i)$ – множество всех зон однородности, которые доминируют над зоной $ZC(v_i)$. Назовём зону однородности $ZC(v_0)$ зоной *I типа*

(недоминированной), если множество $ZCD(v_0) = \emptyset$ или
 $ZCD(v_0) = \{ZC(v_i) | ZC(v_i) - \text{зоны II типа}\}$. Назовём зону однородности $ZC(v_0)$ зоной II типа (доминированной), если $\exists ZC(v_i) \in ZCD(v_0)$, где $ZC(v_i)$ зона I типа.

Определим метод фильтрации множества зон однородности: пусть $Z = \{ZC(v_i) | v_i \in V\}$ – мн-во всех зон однородности. Необходимо удалить все зоны однородности II типа (доминированные) и зоны однородности, размер которых меньше минимально заранее заданного допустимого значения $|ZC(v_0)| < S_{min}$.

На рисунке 20 изображены 3 зоны однородности. Около центров зон однородности отмечены размеры зон в вокселях. Зелёная зона однородности самая большая и доминирует над красной зоной однородности. Красная зона однородности доминирует над жёлтой зоной однородности.

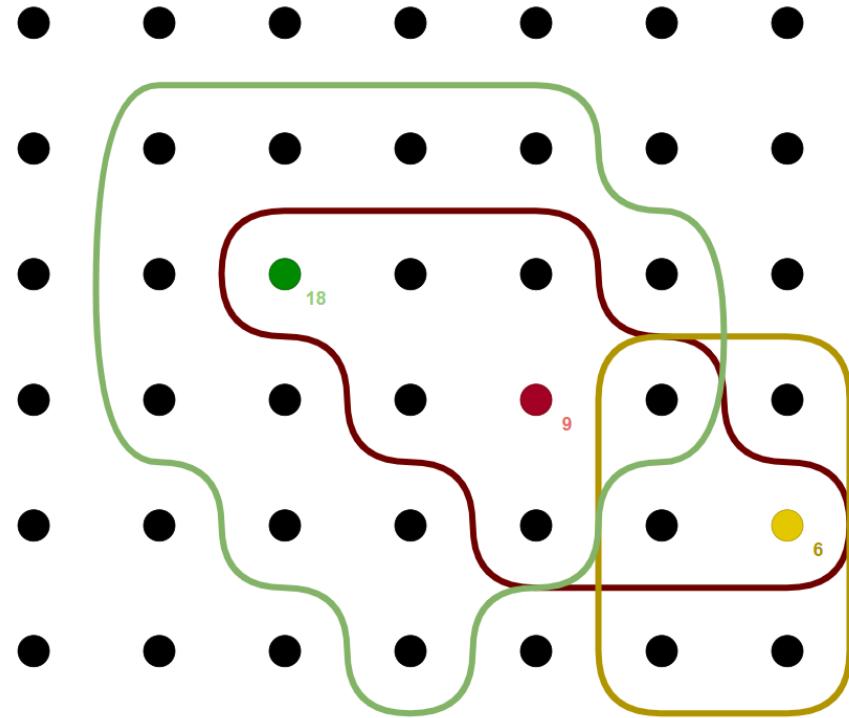


Рисунок 20. Пример 3 зон однородности. Зелёная доминирует над красной, красная над жёлтой.

Добавим в пример четвертую зону однородности и распределим зоны по типам.

На рисунке 21 показан пример из 4 зон однородности.

Обозначим отношение доминирования $ZC(v_0) \xrightarrow{D} ZC(v_1)$ – зона однородности $ZC(v_0)$ доминирует над зоной однородности $ZC(v_1)$.

На примере на рисунке 15 обозначим зелёную зону однородности - $ZC(v_0)$, красную зону - $ZC(v_1)$, желтую зону - $ZC(v_2)$, синюю зону - $ZC(v_3)$. Можно заметить следующие отношения доминирования:

- $ZC(v_0) \xrightarrow{D} ZC(v_1)$
- $ZC(v_1) \xrightarrow{D} ZC(v_2)$
- $ZC(v_1) \xrightarrow{D} ZC(v_3)$
- $ZC(v_2) \xrightarrow{D} ZC(v_3)$

Тогда зоны делятся по следующим типам:

- $ZC(v_0)$ – I типа, так как $ZCD(v_0) = \emptyset$
- $ZC(v_1)$ – II типа, так как $ZCD(v_1) = ZC(v_0)$, которая относится к I типу
- $ZC(v_2)$ – I типа, так как $ZCD(v_2) = ZC(v_1)$, которая относится ко II типу
- $ZC(v_3)$ – II типа, так как $ZCD(v_3) = (ZC(v_1), ZC(v_2))$, то есть содержит зоны I и II типа

Также стоит отметить, что отношение доминирования не транзитивно:

$$ZC(v_0) \xrightarrow{D} ZC(v_1) \text{ и } ZC(v_1) \xrightarrow{D} ZC(v_2) \not\Rightarrow ZC(v_0) \xrightarrow{D} ZC(v_2)$$

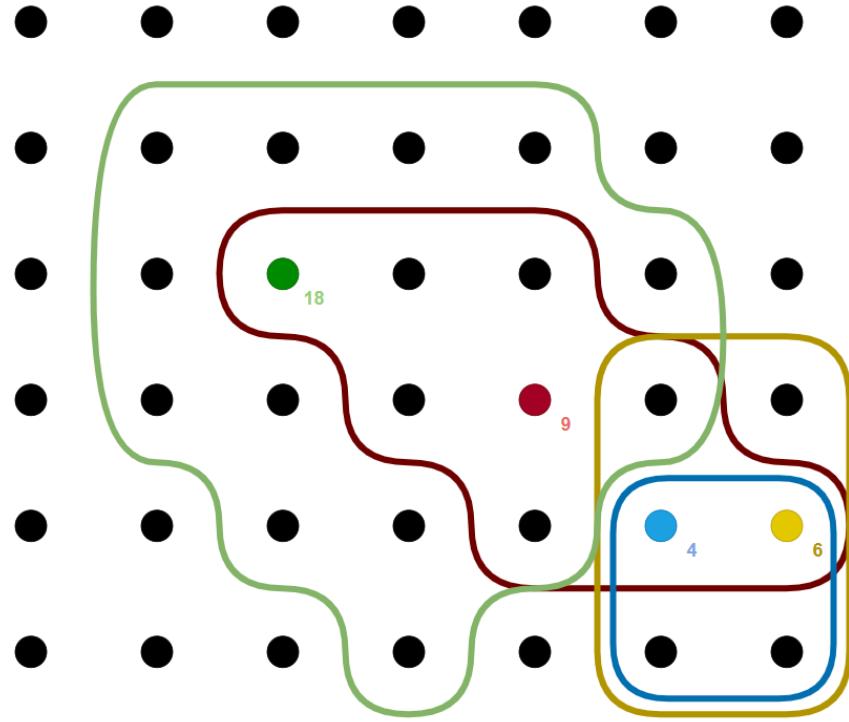


Рисунок 21. Пример 4 зон однородности. Зелёная и желтая зоны – I типа (недоминированные), красная и синяя – II типа (доминированные).

2.2.3. Распределение вокселов между зонами однородности

Определение. Пусть Z – множество всех зон однородности после фильтрации.

Определим *пространственно-связанный функционально-однородный регион (ПСФОР)* $R(v_0)$, соответствующий зоне однородности $ZC(v_0)$ состоит из вокселов v , определяемых по итеративному правилу:

1. Воксель $v_0 \in R(v_0)$ (центр зоны однородности априори входит в ПСФОР);
2. Воксель $v_i \in R(v_0)$, если одновременно выполняются следующие 3 условия:
 - 1) $v_i \in ZC(v_0)$ (воксель может принадлежать ПСФОР только если он принадлежит соответствующей зоне однородности);
 - 2) один из соседних вокселов (в смысле заданной связности) входит в $R(v_0)$;

3) выполняется следующее условие (первое – главное, обычно определение происходит именно по корреляционному условию, последующие – для определения неоднозначных случаев):

- $\text{corr}(q_i^t, q_0^t) = \max\{\text{corr}(q_i^t, q_z^t) \mid v_i \in ZC(v_z), ZC(v_z) \in Z\}$
(принадлежность определяется по наилучшей корреляции с центрами зон, в которые вошёл воксель);
- $|ZC(v_0)| = \max_{\text{corr}(q_i^t, q_z^t) = \text{corr}(q_i^t, q_0^t)} |ZC(v_z)|$ (принадлежность определяется по наибольшему размеру зон);
- $x_i = \max_{\text{corr}(q_i^t, q_z^t) = \text{corr}(q_i^t, q_0^t) \text{ и } |ZC(v_z)| = |ZC(v_0)|} \{x_z\}$
- $y_i = \max_{\text{corr}(q_i^t, q_z^t) = \text{corr}(q_i^t, q_0^t) \text{ и } |ZC(v_z)| = |ZC(v_0)|} \{y_z\}$
- $z_i = \max_{\text{corr}(q_i^t, q_z^t) = \text{corr}(q_i^t, q_0^t) \text{ и } |ZC(v_z)| = |ZC(v_0)|} \{z_z\}$
- где x_i , y_i , z_i – координаты вокселя v_i , $\text{corr}(q_1^t, q_2^t)$ – корреляция Пирсона между динамиками вокселов v_1 и v_2 (принадлежность определяется координатным способом).

На рисунке 22 показан пример определения принадлежности одного вокселя – отмечены уровни корреляции его динамики с центрами зон однородности, в которые он вошёл.

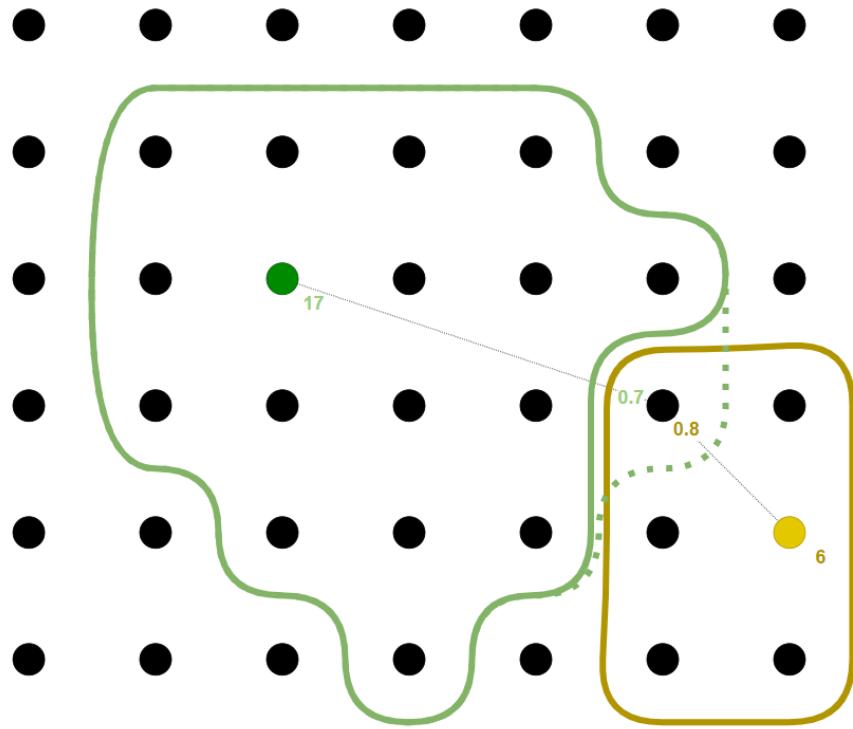


Рисунок 22. Определение принадлежности voxела, попавшего в несколько зон однородности.

Таким образом, в результирующих регионах остаются самые большие зоны однородности. Воксели, не вошедшие в них, считаются не имеющими описывающей их динамики и, следовательно, шумовыми. Воксели, которые вошли сразу в несколько зон однородности, обычно определяют свою принадлежность по наилучшему уровню корреляции их динамик с динамиками центров зон.

Какую метрику и какое значение брать в качестве нижнего уровня связности - опциональные параметры, зависящие от конкретной задачи. Очевидно, что чем ниже уровень связности, тем большего размера регионы будут выделены. В работе показаны результаты, где метрикой связности выбрана корреляция Пирсона.

2.3. Программная реализация метода ПСФОР

Исследуемые методы и новый подход были реализованы на языке программирования MATLAB [51]. Кроме необходимых функций, реализованных внутри самого языка, были использованы следующие программные пакеты и библиотеки: MATLAB Signal Processing Toolbox [52], MATLAB Statistics and Machine Learning Toolbox [53], NIfTI tools (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) [54] для работы с файловым форматом «nii».

Всего в программной реализации более 60 скриптов и функций, в которых содержится более 1600 строк кода.

Программная реализация разработанного метода соответствует представленным этапам и представляет собой программный комплекс для решения задачи выделения ПСФОР.

Входящие данные:

- *FMRI_DATA* – 4D матрица ($X*Y*Z*T$) типа Double в формате NIfTI [54], содержащая фМРТ данные головного мозга человека. X, Y и Z – пространственные размеры данных, T – количество временных отсчётов.
- *MASK* – 3D матрица ($X*Y*Z$) типа Boolean в формате NIfTI [54], содержащая маску серого вещества головного мозга человека.

Параметры:

- k – минимальный уровень функциональной однородности;
- S_{min} – минимальный размер ПСФОР.

Выходные данные:

- *RESULT* – 3D матрица ($X*Y*Z$) типа Integer в формате NIfTI [54], содержащая карту сегментированных ПСФОР. В каждой ячейке – индекс региона, к которому относится соответствующий воксел. Значение «0» показывает, что воксел не принадлежит ни одному из регионов.

Программный комплекс состоит из 3 основных программ:

- `GetCorrelationRegionsForAllVoxels` – получение зон однородности для всех вокселов;
- `GetMaximumRegionsFromAllCorrelationRegions` – получение наибольших зон однородности;
- `OrganizeVoxelsInCorrelationRegions` – распределение вокселов по зонам однородности.

Дополнительные программы:

- `CutMinimalRegions` – дополнительная очистка полученных регионов от регионов меньше заданного размера
- `GetStatistics` – получение различных метрик по выделенным картам регионов
- `GetStatisticsFromManySubjects` – получение метрик по различным испытуемым
- `PlotStatistics` – графический вывод полученных метрик
- `PlotStatisticsFromManySubjects` - графический вывод полученных метрик по различным испытуемым
- `RegionsStatisticsScript` – получение статистики по заранее заданным регионам (например DMN)
- `ReorderRegionsInMap` – упорядочивание нумерации регионов (по порядку в пространстве)

Программный комплекс с дополнительным функционалом в виде библиотеки представлены в открытом доступе в репозитории GitHub [55] и на неё оформлено 2 РИД [56, 57].

К особенностям конкретной реализации можно отнести следующие оптимизации:

1. Из-за большой размерности данных расчёт связности сразу всех со всеми вокселей невозможен на рабочем компьютере (для расчёта матрицы связности между

100000 вокселей в числах с одинарной точностью с плавающей точкой потребуется более 37 ГБ оперативной памяти). Поэтому в поиске зон однородности используется последовательная проверка пространственно-связных вокселей, пока динамики этих вокселей похожи на динамику центрального вокселя.

2. Так как в реализации использована симметричная метрика – то при выборе вокселей с наибольшими зонами однородности выполняется следующая проверка:

- а) Проверяется каждый воксель и его зона однородности.
- б) Если в его зоне однородности нашёлся воксель с большей зоной однородности, то из-за симметричности метрики можно точно понять, что рассматриваемый воксель вошёл в большую зону однородности и его можно исключить из рассмотрения.

3. В процессе поиска наибольших зон однородности не пересчитываются зоны однородности для всех оставшихся нераспределённых вокселей, т.к. достаточно исключить из ранее найденных зон однородности те воксели, которые попали в уже выбранные зоны однородности.

2.4. Тестирование метода ПСФОР

Тестирование разработанного метода было проведено на различных синтетических данных. Для этого была сгенерирована карта разбиения головного мозга на регионы (рисунок 23, в трехмерном пространстве выведены воксели, цветом показывающие номер региона, к которому относятся, цвета упорядочены в пространстве, т.к. нумерация регионов идёт по порядку в пространстве) и несколько наборов из синтезированных динамик вокселов головного мозга:

1. «случайные» данные, полученные случайной генерацией с равномерным распределением. Для этого набора предполагается, что метод ПСФОР не определит ни одного региона, т.к. связность даже соседних вокселов должна быть оклонулевой;

2. «случайные» данные, полученные случайной независимой перестановкой значений внутри временного ряда каждого вокселя в экспериментальных данных (описанных в главе 1.2). Такая операция должна обнулить связи между вокселями. Для этого набора также предполагается, что метод ПСФОР не определит ни одного региона, т.к. связность даже соседних вокселов должна быть оклонулевой;

3. «идеальные» данные, в которых для каждого синтезированного региона все воксели имеют одну и ту же динамику, взятую из экспериментальных данных (описанных в главе 1.2). Так как внутри региона связи между динамиками должны быть максимальными, то метод ПСФОР должен определить все регионы в соответствии с синтезированными;

4. «зашумленные» данные, полученные из «идеальных» данных путем добавления белого шума в определенном процентном соотношении по амплитуде для получения следующих значений отношения сигнал/шум (где $SNR = \frac{A_{signal}}{\sigma_{noise}}$): 0.2 SNR; 0.5 SNR; 0.8 SNR.

Тестирование на синтетических данных показало, что на случайных данных (п.1 и п.2) разработанный метод не выделил ни одного региона, на идеальных данных (п.3) выделил все регионы в соответствии с синтезированными регионами, а на зашумленных данных (п.4) подход показал зависимость выделяемых регионов от используемого минимального уровня связности и уровня шума: при уровне функциональной однородности, равном 0.85 он показал хорошие результаты при уровне SNR 0.8 и 0.5, но на уровне шума 0.2 заметны искажения (рисунок 24), проявляющиеся в уменьшении выделяемых регионов по сравнению с модельным случаем (не распределено 18% вокселов), что логично, так как при добавлении белого шума, уровень связности между динамиками снижается.

Таким образом разработанный метод успешно прошёл тестирование.

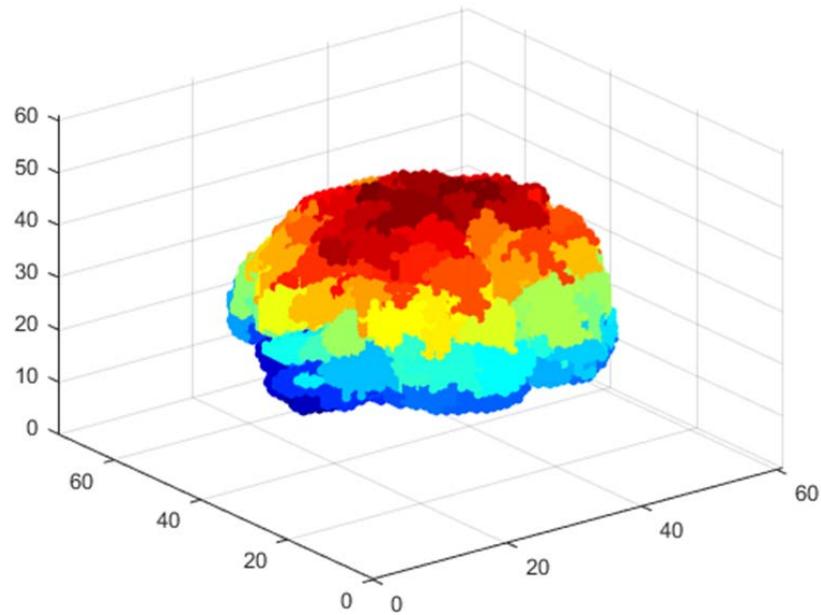


Рисунок 23. Синтезированные регионы головного мозга. Цветом обозначен номер региона (градиент проявляется т.к. нумерация регионов последовательная по координатам). Всего 212 регионов.

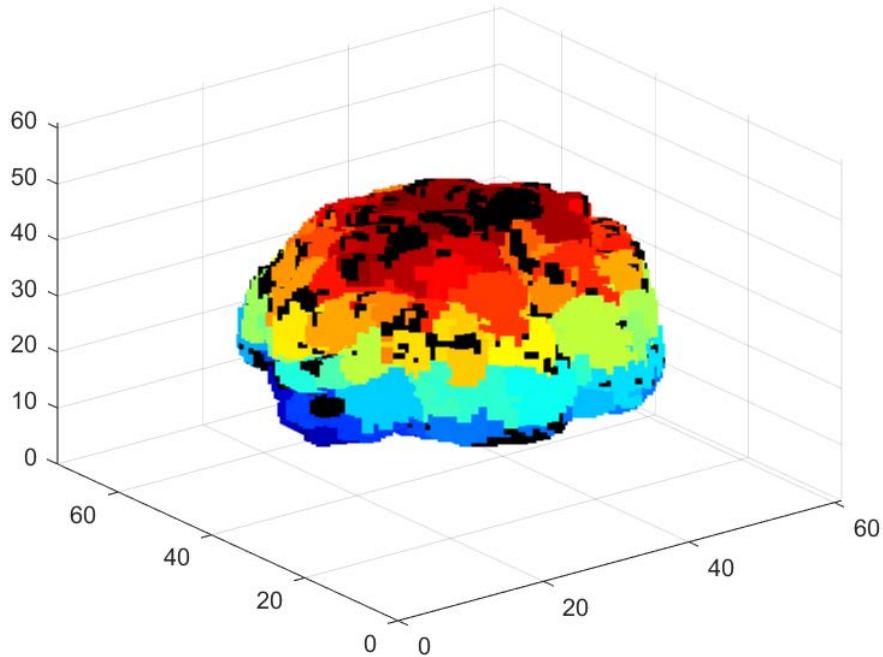


Рисунок 24. Результат выделения ПСФОР на «зашумленных» данных с $SNR = 0.2$. Цветом обозначен номер ПСФОР (градиент проявляется т.к. нумерация ПСФОР последовательная по координатам). Чёрным цветом обозначены воксели, которые принадлежат исходным регионам, но не принадлежат соответствующим ПСФОР.

ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА К АНАЛИЗУ НЕЙРОСЕТЕВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ ПО ДАННЫМ ФМРТ

3.1. Получение данных для исследования

Для проведения анализа были получены данные в НИЦ «Курчатовский институт» в ресурсном центре «Когнимед». Были предоставлены данные 26 добровольцев, от которых было получено информированное согласие на проведение исследования. Испытуемые находились в состоянии покоя с закрытыми глазами.

Параметры проведения эксперимента и предварительной обработки данных получены вместе с данными. Эксперимент проводился на МР-томографе SIEMENS Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл на базе НИЦ «Курчатовский институт» (рисунок 25). Для получения временных рядов использовалась стандартная эхо-планарная последовательность. Ключевые параметры: частота дискретизации TR = 2000 мс, размер вокселя = 2 мм × 2 мм × 2 мм, TE = 20 мс, количество срезов = 30. Эксперимент проходил на протяжении 2000 секунд.



Рисунок 25. Томограф SIEMENS Magnetom Verio.

При получении данных была проведена следующая предварительная обработка: приведение центра анатомических и функциональных данных к передней комиссуре, и корректировка данных на магнитную неоднородность. Была выполнена временная коррекция данных, связанная с последовательным получением данных с пространственных срезов. Также была проведена предварительная корректировка данных для устранения артефактов, связанных с движениями испытуемого. Проведена нормализация, преобразующая все изображения в пространство координат Монреальского неврологического института (MNI). Также эксперты центра разделили анатомические данные на три типа: серое вещество, белое вещество и спинномозговую жидкость.

3.2. Экспериментальные исследования разработанного метода ПСФОР

В рамках проведенных исследований было проверена зависимость выделяемых ПСФОР от:

- выбранного минимального уровня функциональной однородности;
- выбранного временного интервала;
- проведения таких предобработок, как очистка от автокорреляции и удаление глобального сигнала;
- входных данных: исследовалось вариативность результата в рамках данных различных испытуемых.

3.2.1. Исследование влияния минимального уровня функциональной однородности на результаты выделения ПСФОР

На рисунке 26 представлены основные свойства выделяемых ПСФОР на экспериментальных данных одного испытуемого в зависимости от уровня функциональной однородности.

На рисунке 27 представлен результат выделения ПСФОР на значении уровня функциональной однородности, при котором выделяется наибольшее число регионов.

На рисунке 28 представлен результат выделения ПСФОР при низком значении уровня функциональной однородности (0.4).

На рисунке 29 представлен результат выделения ПСФОР при высоком значении уровня функциональной однородности (0.9).

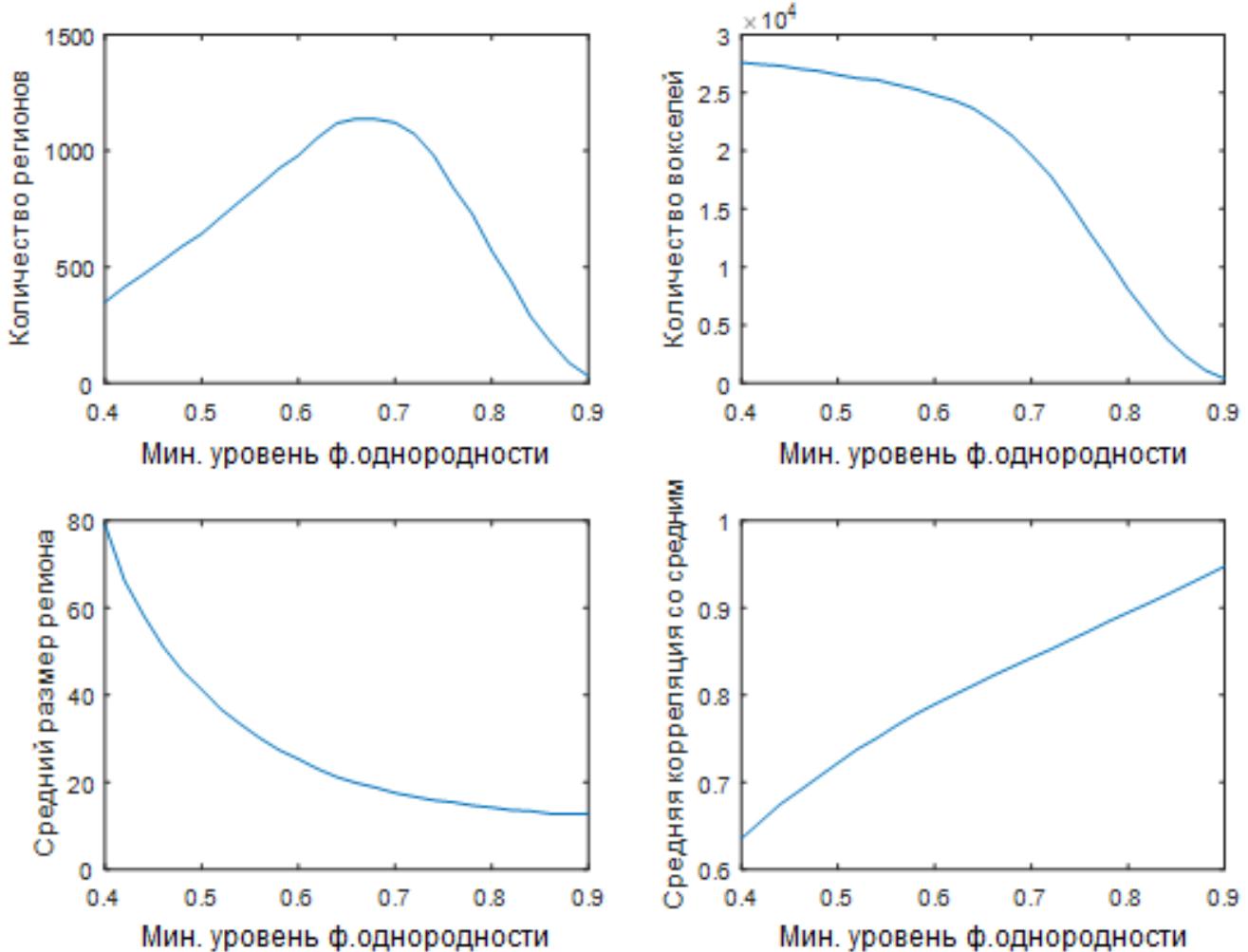


Рисунок 26. Основные свойства сегментированных ПСФОР на экспериментальных данных одного испытуемого в зависимости от уровня функциональной однородности.

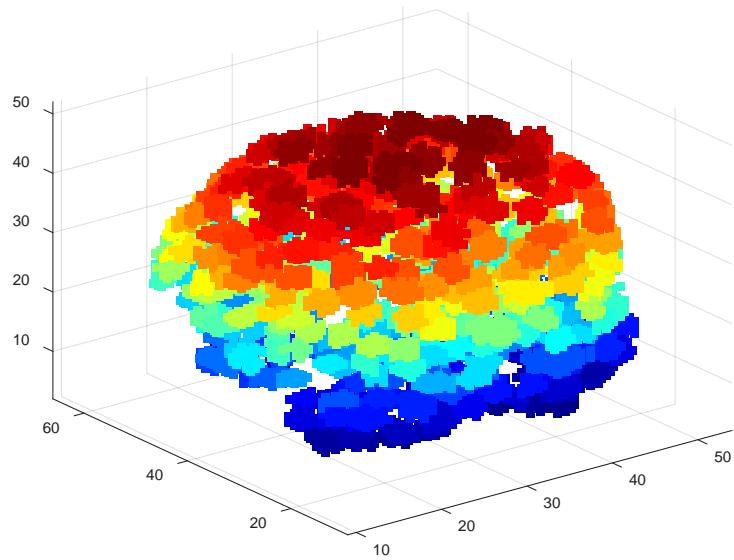


Рисунок 27. Выделенные ПСФОР на значении уровня функциональной однородности, при котором выделяется наибольшее число регионов (0.68). Цветом обозначен номер ПСФОР (градиент проявляется т.к. нумерация ПСФОР последовательная по координатам). Испытуемый №1.

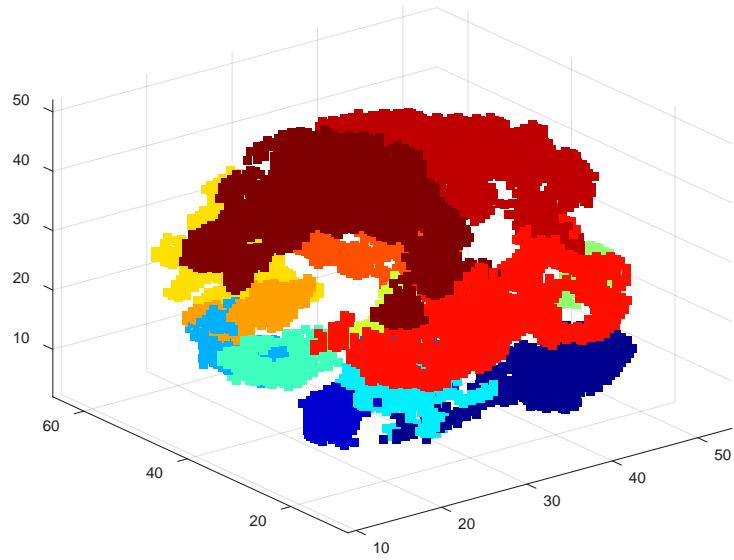


Рисунок 28. Выделенные ПСФОР на низком значении уровня функциональной однородности (0.4). Цветом обозначен номер ПСФОР. Испытуемый №1.

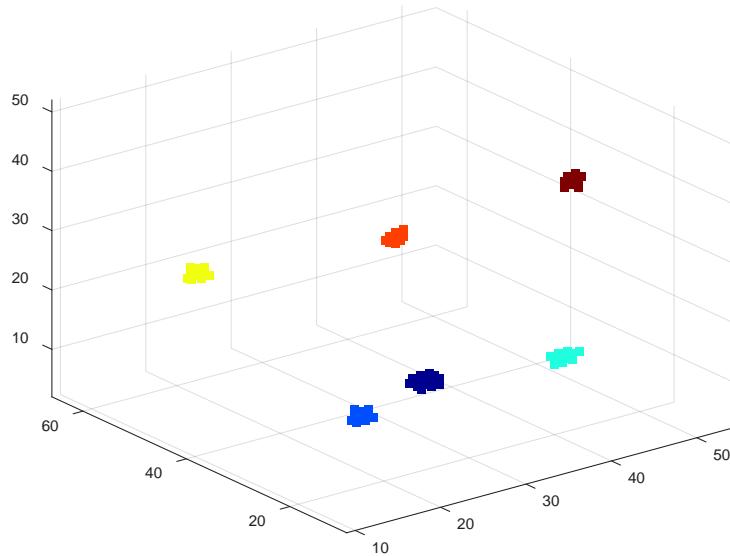


Рисунок 29. Выделенные ПСФОР на высоком значении уровня функциональной однородности (0.9). Цветом обозначен номер ПСФОР. Испытуемый №1.

В зависимости от уровня функциональной однородности получаются разные ПСФОР:

- Увеличение уровня функциональной однородности приводит к уменьшению сегментируемых регионов, и, следовательно, отсечению маленьких регионов по параметру минимального размера региона (в пределе 0 регионов);
- Уменьшение уровня функциональной однородности позволяет сегментировать большие по размеру регионы, но в пределе будет выделяться 1 регион из всех вокселов головного мозга.

Таким образом, метод выделения ПСФОР чувствителен к выбору параметров. Стоит отметить, что количество регионов головного мозга в зависимости от уровня функциональной однородности имеет точку максимума внутри рассматриваемого интервала уровня функциональной однородности.

3.2.2. Исследование влияния временного интервала

Для исследования стабильности во времени используемой метрики, то есть корреляции Пирсона, по фМРТ данным 26 испытуемых были проведены следующие расчёты:

1. Получение динамик регионов по атласу Глассера путём усреднения динамик всех вокселов, попавших в регион.
2. Расчёт корреляционной матрицы на полученных динамиках регионов.
3. Разбиение всего временного интервала (составляющего 1000 временных отсчётов) на перекрывающиеся окна. Размер исследуемых окон – 50, 150, 300, 400 и 500 временных отсчётов.
4. Для каждого временного окна также, как и для всего временного интервала, получались динамики регионов по атласу Глассера и рассчитывалась корреляционная матрица на полученных динамиках
5. Для каждого временного окна рассчитывалась «схожесть» корреляционной матрицы, полученной во временном окне, и матрицы, полученной на всём временном интервале. Для этого матрицы вытягивались в вектора и между полученными векторами также рассчитывалась корреляция.

На рисунке 30 показаны полученные корреляционные значения. На оси x отмечены временные интервалы, для которых проводился расчёт, а по оси y – полученные значения корреляции.

Из графика можно сделать вывод, что полный временной интервала хорошо скоррелирован (0.8 и выше) только с окнами размера 300 временных отсчётов и больше. На окнах размера 200 и меньше корреляция опускается ниже 0.5, а значит корреляционные матрицы в этих окнах могут сильно расходиться по значениям с корреляционной матрицей на всём временном промежутке.

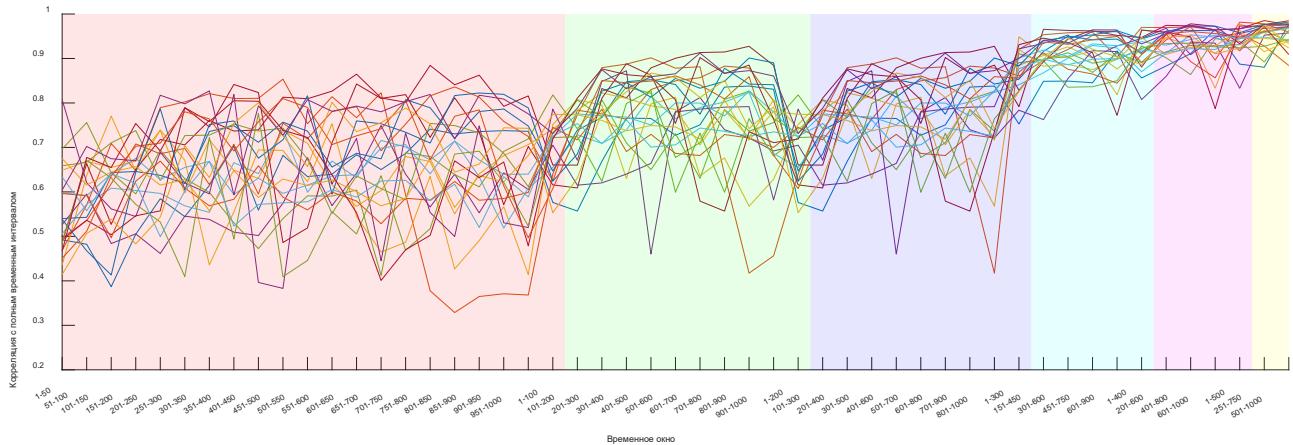


Рисунок 30. Схожесть корреляционных матриц, полученных во временных окнах, с матрицей, полученной по полному временному интервалу, рассчитанная по корреляции. Графики разных цветов соответствуют разным испытуемым. Фон графика соответствует размерам временных окон: на красном фоне временные окна размера 50, на зелёном – 100, на синем – 200, на голубом – 300, на розовом – 400, на жёлтом – 500.

Поэтому исследования влияния временного интервала на результаты метода ПСФОР было проверено на временных окнах размером в 300 временных отсчётов с шагом в 50 временных отсчётов. В каждом временном окне были выделены ПСФОР. Для сравнения выделенных ПСФОР в разных временных окнах было рассчитано их перекрытие. Пример для одного испытуемого показан на рисунке 31.

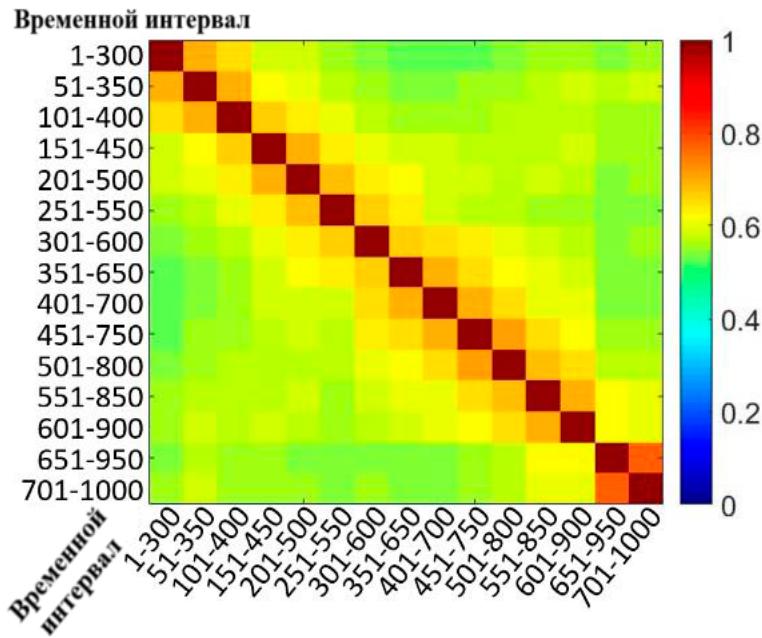


Рисунок 31. Пример значений перекрытия ПСФОР по одному испытуемому, полученных на разных временных окнах. Высокие (красные) значения соответствуют полному совпадению выделенных ПСФОР, низкие (синие) – если бы ни один вокセル в выделенных ПСФОР не совпал.

На рисунке видно, что смежные временные окна дают лучшее совпадение выделенных ПСФОР. Это объясняется тем, что корреляция динамик с большим перекрытием достаточно высокая. Но и на несмежных окнах, и даже на тех, которые не имеют пересечения во времени, перекрытие выделенных ПСФОР составляет более 50 процентов. Таким образом, метод ПСФОР чувствителен к выбранному временному интервалу в фМРТ данных, при этом для рассматриваемых окон размера 300 проявляется схожесть (в рамках одного испытуемого) выделенных ПСФОР даже на неперекрывающихся временных окнах.

3.2.3. Исследование влияния предобработки данных

Существует множество алгоритмов предварительной обработки фМРТ данных. Многие из них связаны с нормализацией, приведением значений в единое

пространство, устранение различных шумов в данных. Некоторые подходы применяются не всегда, например удаление глобального сигнала и удаление автокорреляции. Эти предобработки могут влиять на связанность вокселов (корреляции между их динамиками), поэтому рассмотрим влияние этих предобработок на результаты метода ПСФОР.

Глобальный сигнал

Глобальный сигнал – временной ряд, отражающий общую активность всего головного мозга. На данных фМРТ глобальный сигнал вычисляется усреднением динамик от всех вокселов.

В научном сообществе в настоящее время нет единого мнения, с чем связан глобальный сигнал. Часто его связывают с активностью головного мозга в состоянии покоя и проводят регрессию глобального сигнала (global signal regression, GSR).

Одной из наиболее распространенных предобработок является регрессия глобального сигнала. Глобальный сигнал отражает общий сигнал от всего головного мозга и вычисляется как среднее от всех сигналов головного мозга. Эта предобработка основана на предположении, что процесс, который распространён по всему головному мозгу, не может быть связан с нейронной активностью отдельных участков. Глобальный сигнал связывают с физиологическими колебаниями, такими как дыхание, движения во время сканирования и особенностями сканирования [58].

Так как динамики различных участков головного мозга имеют различную синхронизацию с глобальным сигналом, регрессия глобального сигнала из исходных проводится с соответствующими коэффициентами (рис. 32).

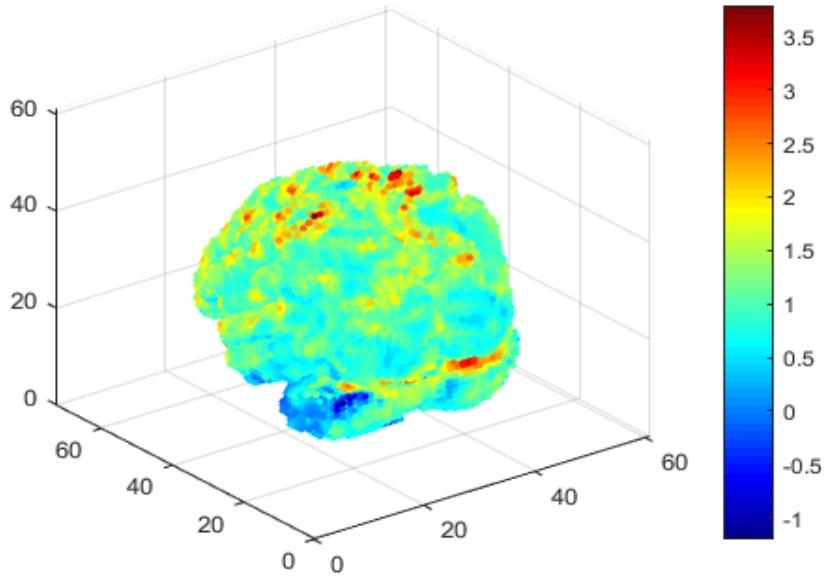


Рисунок 32. Пример коэффициентов регрессии глобального сигнала из динамики вoxelей. Цветом обозначены значения коэффициентов.

Автокорреляция

Автокорреляция – взаимосвязь между последовательностями величин одного ряда, взятыми со сдвигом по времени (для временного ряда $X_1 \dots X_n$ – это корреляция между $X_1 \dots X_{n-L}$ и $X_{1+L} \dots X_n$, где L – сдвиг). Известно, что данные, полученные с помощью фМРТ, имеют высокую автокорреляцию [59]. Это связано как с особенностями источника данных (нейрональная или гемодинамическая активность), так и с особенностями сканирования. Также на данные может влиять дыхание, сердечные пульсации, артефакты от движений во время сканирования. Из-за автокорреляции ложный сигнал в одной временной точке может быть по инерции пролонгирован на последующие временные точки, что повышает вероятность получения некорректных связей. Очистку от автокорреляции проводят с помощью авторегрессионных моделей.

На рисунке 33 представлены значения автокорреляции (по вертикали) в зависимости от сдвига (по горизонтали). Сверху показаны значения автокорреляции

для исходного фМРТ сигнала одного voxela, по центру – значения автокорреляции после регрессии 1 порядка, снизу – после регрессии второго порядка.

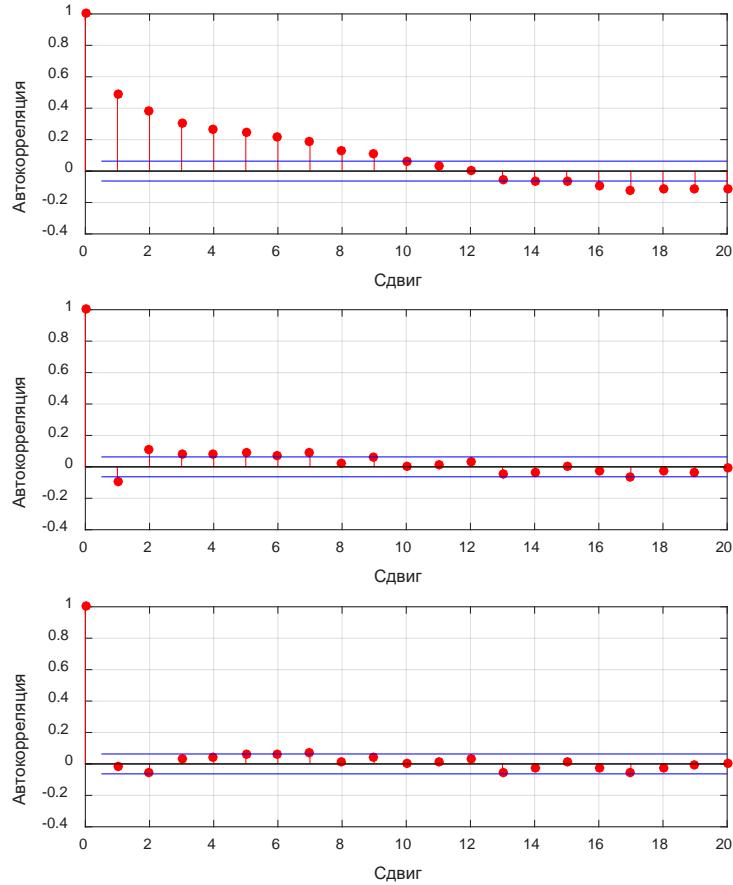


Рисунок 33. Пример очистки от автокорреляции: исходный ряд (сверху), регрессия 1 порядка (по середине), 2 порядка (снизу).

Результаты

Было проведено повоксельное удаление автокорреляции и удаление глобального сигнала из данных, далее проведено выделение ПСФОР на очищенных данных и далее представлены характеристики выделенных ПСФОР. На рисунках 34 и 35 показано сравнения количества выделяемых ПСФОР и количества voxелей, распределенных по ПСФОР, для очищенных и неочищенных данных.

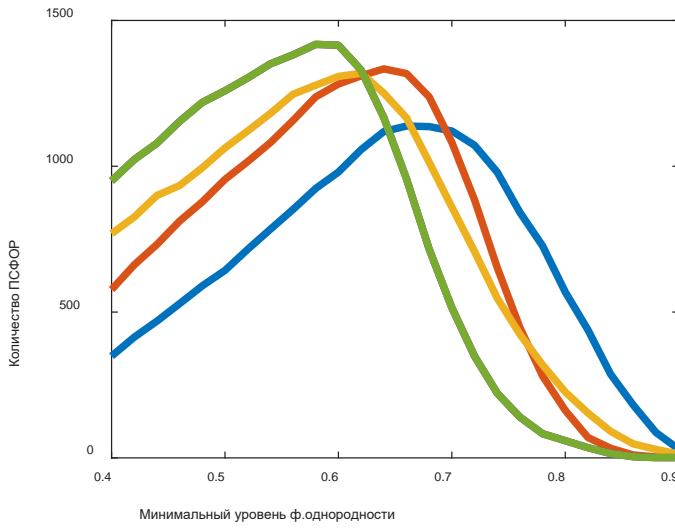


Рисунок 34. Зависимость количества выделяемых ПСФОР от минимального уровня функциональной однородности на данных. Синий цвет – до удаления автокорреляции и глобального сигнала; красный – только с устранением автокорреляции; жёлтый – только с удалением глобального сигнала; зелёный – обе предобработки.

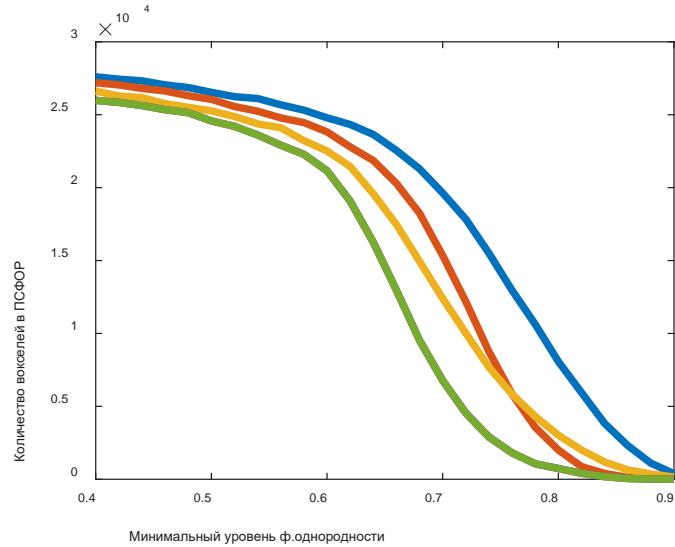


Рисунок 35. Зависимость количества вокселей, распределенных по ПСФОР, от минимального уровня функциональной однородности. Синий цвет – до удаления автокорреляции и глобального сигнала; красный – только с устранением автокорреляции; жёлтый – только с удалением глобального сигнала; зелёный – обе предобработки.

Из графиков видно, что автокорреляция и глобальный сигнал сильно влияют на результаты подхода. Так как на данный момент в научном сообществе нет единого мнения на этот счёт [60, 61, 62, 63, 64], данная обработка остаётся на усмотрение исследователей.

Таким образом, метод ПСФОР чувствителен к предобработке фМРТ данных. В этой главе дальнейшие исследования 26 испытуемых проводятся на данных с применением рассмотренных предработок.

3.2.4. Исследование вариативности результатов на группе испытуемых

Далее представлена зависимость основных параметров (количество выделяемых регионов и количества распределённых вокселов по регионам) в зависимости от минимального уровня функциональной однородности по различным входящим данным – по разным испытуемым. Для каждого испытуемого были построены зависимости количества выделенных ПСФОР и количества распределённых по ПСФОР вокселов (рисунок 36 и 37).

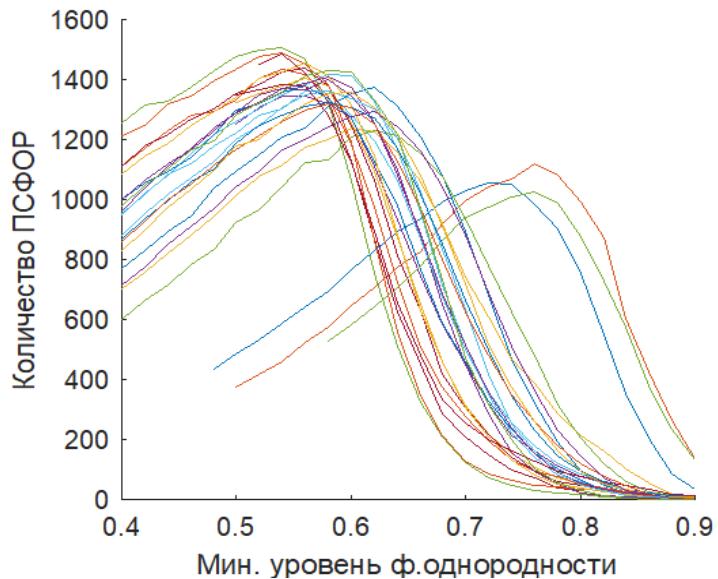


Рисунок 36. Зависимость количества выделенных ПСФОР от минимального уровня функциональной однородности. Разным цветом показаны разные испытуемые.

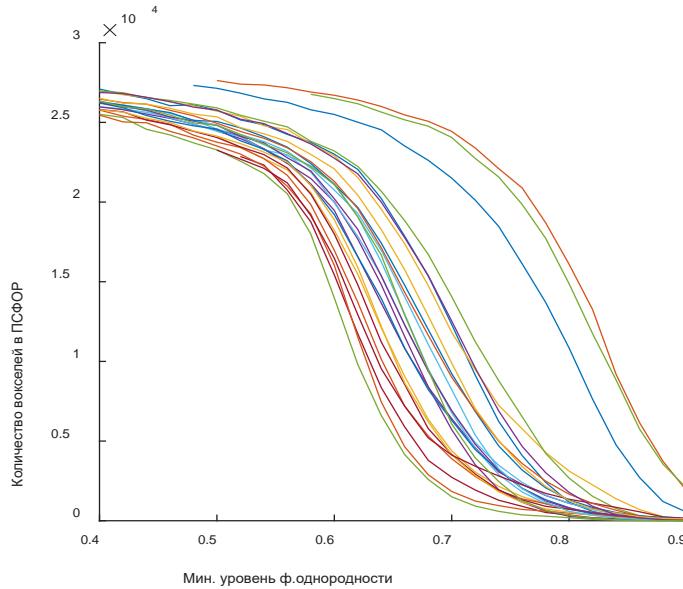


Рисунок 37. Зависимость количества распределённых по ПСФОР волселей от минимального уровня функциональной однородности. Разным цветом показаны разные испытуемые.

Проведенные экспериментальные исследования на фМРТ данных 26 испытуемых в состоянии покоя показали, что разработанный метод чувствителен к входным данным: для различных испытуемых метод ПСФОР выделяет от 1024 до 1505 регионов в точке максимума (в среднем 1348).

На графиках видно, что результаты по трем испытуемым сильно отличаются от других. Анализ показал, что это связано с большим количеством движений во время регистрации данных. Это позволяет исключить этих испытуемых из дальнейших исследований.

В таблице 1 приведены значения по максимальному числу выделяемых ПСФОР по 23 испытуемым в зависимости от различных предобработок.

Таким образом, удаление автокорреляции и глобального позволяет в среднем увеличить максимальное количество выделяемых регионов на 25%. При этом количество распределённых волселей по ПСФОР остаётся примерно таким же, то есть ПСФОР становятся меньше в размере. Однако, стоит отметить, что при этом

уменьшается уровень функциональной однородности, при котором выделяется максимальное количество ПСФОР.

Таблица 1. Максимальное количество выделяемых ПСФОР по 23 испытуемым в зависимости от различных предобработок.

	Количество ПСФОР среди испытуемых		
	Минимальное	Среднее	Максимальное
Без предобработок	874	1105	1311
С удалением глобального сигнала	1002	1250	1408
С удалением автокорреляции	1152	1316	1470
С удалением автокорреляции и глобального сигнала	1229	1384	1505

3.2.5. Вывод по проведённым исследованиям

Таким образом, выделяемые ПСФОР отличаются для разных испытуемых, разных схем предобработки данных, разного рассматриваемого интервала времени исследования, минимального уровня функциональной однородности.

Также общим выводом для экспериментов по исследованию влияния разных условий на выделяемые ПСФОР, можно определить, что минимальной уровень функциональной однородности можно (но необязательно) выбирать по максимальному числу выделенных регионов по следующим причинам:

- на таком уровне в ПСФОР попадает достаточно большое количество вокселей (более 70% от всех вокселей в рассмотрении), что позволяет говорить о хорошем покрытии регионами изначально выбранной маски вокселей;
- на более высоких уровнях минимальной корреляции количество выделенных регионов и вокселей значительно уменьшается;

- на меньших уровнях минимальной корреляции количество выделенных регионов уменьшается, а количество вокселей продолжает незначительно расти (до 10% от всех вокселей в рассмотрении) – это говорит о том, что небольшие регионы объединяются, а функциональная однородность регионов уменьшается.

3.2.6. Сравнение результатов метода ПСФОР с другими методами

По данным 23 испытуемых была проведена оценка характеристик выделенных ПСФОР. Сравнение проводилось с характеристиками ранее рассмотренных атласов Глассера [27], AAL [28], а также атласа Шефера (чтобы рассмотреть атлас, сравнимый по количеству регионов с ПСФОР) [65] и характеристиками регионов, полученными по методу независимых компонент (МНК), представлено в таблице 2. Для расчёта по методу МНК был применён программный пакет GIFT (Group ICA Of fMRI Toolbox) [66]. Характеристики указаны в среднем по набору испытуемых.

Таблица 2. Сравнение характеристик регионов, полученных с помощью метода ПСФОР, атласа Глассера, атласа AAL, атласа Шефера и регионов, полученных по методу независимых компонент (МНК).

Параметр	ПСФОР	Атлас Глассера	Атлас AAL	Атлас Шефера	МНК
Количество регионов	1229 – 1505	401	132	1000	20 – 79
Средняя корреляция между парами вокселей одного региона	0,57	0,16	0,11	0,34	0,25
Среднее STD значений корреляции между вокселями одного региона	0,17	0,19	0,16	0,24	0,21
Уровень функциональной однородности	0,59	0,31	0,10	0,17	0,04

Из таблицы видно, что средняя корреляция внутри регионов, получаемых разработанным методом, выше, чем в регионах, взятых в соответствии с другими

методами. Также было проведено сравнение по разработанному критерию функциональной однородности – каждый регион по каждому методу был оценён в соответствии с критерием, представленным в главе 2.1, и в таблице представлен минимальный среди всех регионов уровень функциональной однородности. Стоит отметить, что выделенные ПСФОР конечно соответствуют выбранному уровню функциональной однородности, в то время как регионы, полученные в соответствии с другими методами, получили оклонулевые (и даже отрицательные) значения уровня функциональной однородности.

Кроме того, стоит и визуально отметить различия в динамиках регионов, полученных по разным методам. Так, например, на рисунке 38 по одному испытуемому показана динамика одного из крупных регионов атласа Глассера (у которого был получен более высокий уровень функциональной однородности относительно других рассматриваемых способов) и несколько динамик ПСФОР, которые вошли в этот регион атласа Глассера. Динамики были получены путём усреднения динамик вокселов, вошедших в соответствующий регион или ПСФОР. Стоит отметить, что динамики ПСФОР имеют более значимые отклонения от базового уровня (среднего значения динамики) по сравнению с динамикой региона. Кроме того, многие отклонения в динамиках ПСФОР не видно на динамике региона, то есть ПСФОР могут нести потенциально больше полезной информации, не только исходя из того, что количество ПСФОР больше чем регионов, но и рассматривая динамики по-отдельности. К тому же некоторые особенности динамик ПСФОР явным образом антикоррелируют. Это также подтверждается значениями корреляций между приведёнными динамиками, показанными на рисунке 39.

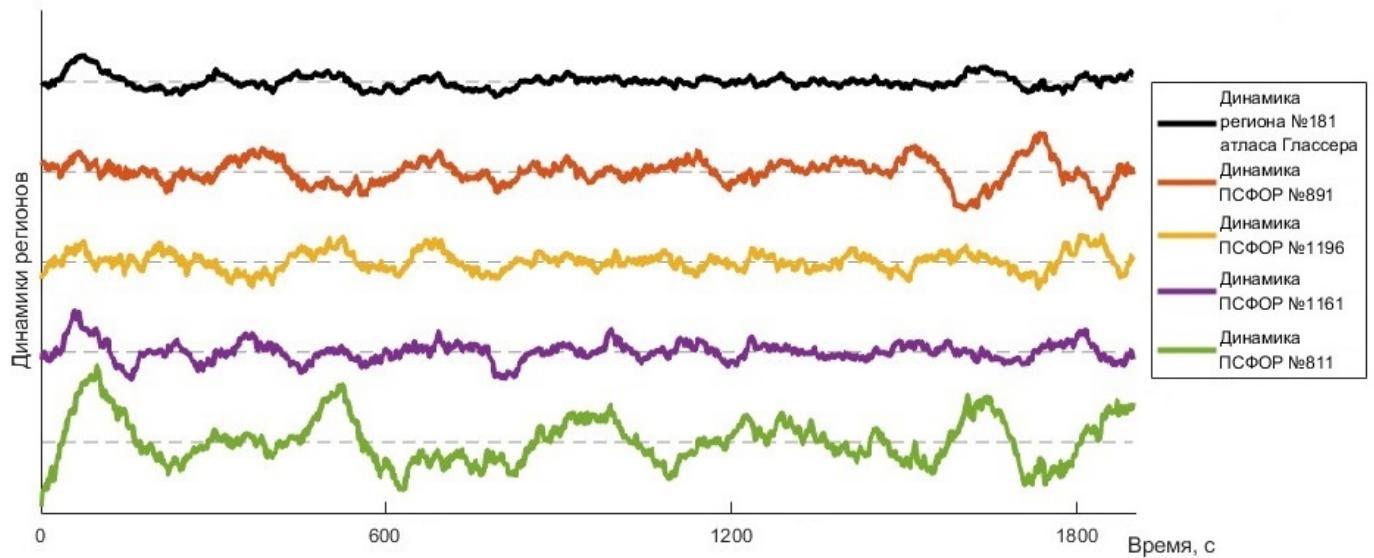


Рисунок 38. Пример динамик регионов/ПСФОР, полученных по одному испытуемому путём усреднения всех динамик вокселов соответствующих регионов/ПСФОР. Чёрным цветом – динамика региона №181 атласа Глассера, оранжевым, жёлтым, фиолетовым и зелёным – динамики ПСФОР, которые входят в регион №181 атласа Глассера. Для более удобного визуального представления все динамики были сглажены по времени окном размера 30 отсчётов.

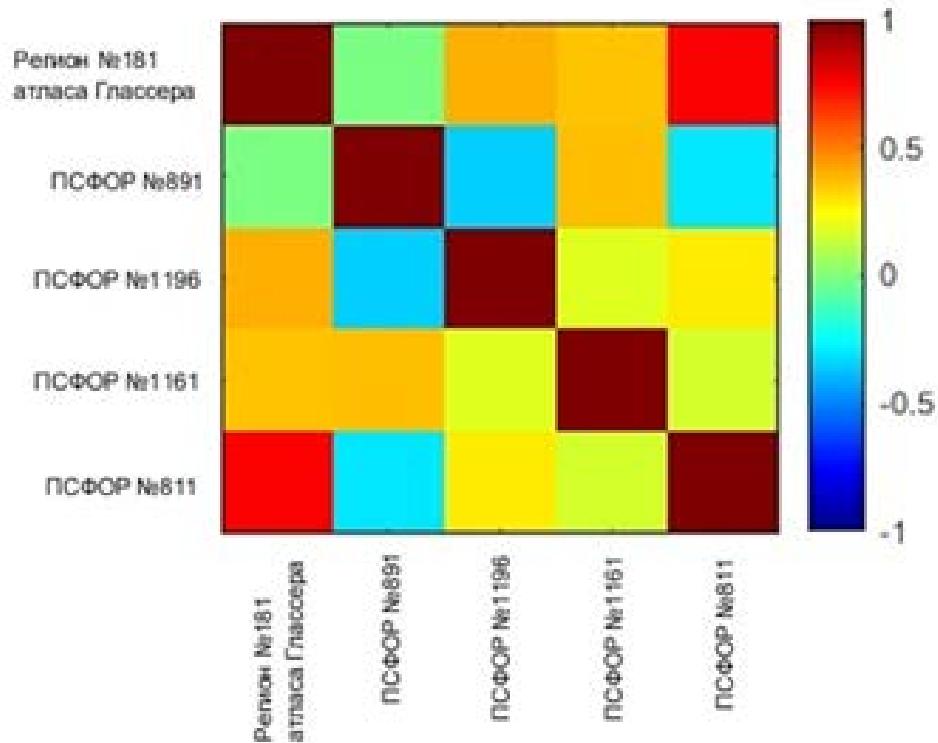


Рисунок 39. Пример корреляционной матрицы между динамиками регионов/ПСФОР, полученных по одному испытуемому путём усреднения всех динамик вокселов соответствующих регионов/ПСФОР. В этой матрице первая строка/столбец соответствует региону атласа Глассера, другие – ПСФОР, вошедшим в регион атласа Глассера. Минимальное значение корреляции по всей матрице составило -0,35. Минимальная корреляция с динамикой региона атласа Глассера -0,01.

3.3. Анализ связей между регионами головного мозга

3.3.1. Состояние покоя и сеть по умолчанию

Мозг состоит из множества функциональных сетей: регионов, динамики которых скоррелированы. Одной из наиболее крупных, но при этом наименее исследованных является «сеть по умолчанию» (СПУ). Существование этой сети, а также задачи, которые выполняет головной мозг во время активности этой сети до сих пор являются гипотезами. Множество исследований показывают признаки наличия этой сети.

Сеть СПУ включает в себя несколько регионов головного мозга, которые проявляют активность во время так называемого состояния покоя. Это когнитивное состояние человека, при котором не нужно выполнять каких-либо мыслительных задач, то есть испытуемого инструктируют специально не фокусироваться на чём-либо [4]. Существует гипотеза, подтверждаемая разными исследованиями [46, 67, 68, 69], что регионы, входящие в СПУ, проявляют функциональную связность между собой в состоянии покоя.

Как было показано в главе 1.2 и в исследовании [A4], если рассматривать крупные регионы, например, определённые с помощью атласов, на крупных масштабах (т.е. брать малые области внутри регионов), то функциональная связность просматривается не столь хорошо. Так, например, если выбрать в крупных регионах, в том числе, входящих в СПУ, малые области, то их средние динамики могут почти не коррелировать.

Поэтому возникает следующий вопрос. Справедлива ли гипотеза о функциональной связности регионов, входящих в СПУ, если рассматривать СПУ на уровне меньших по размеру, но однородных по функциональности регионов? Для проверки этой гипотезы применён разработанный метод выделения ПСФОР.

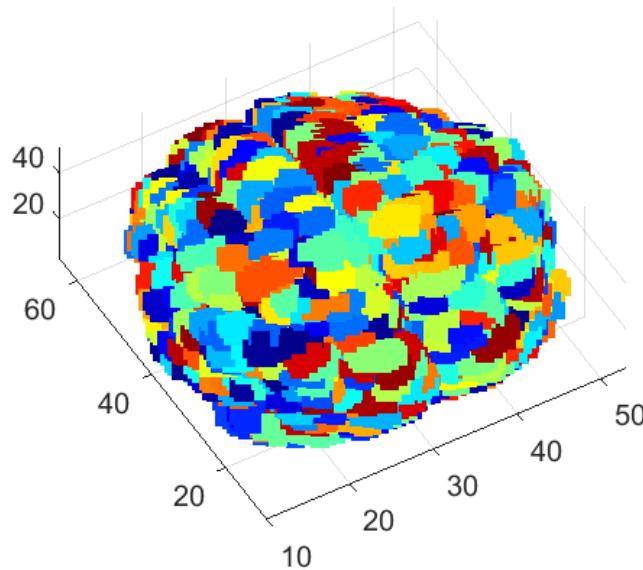
3.3.2. Выделение ПСФОР

Для каждого испытуемого было проведено выделение ПСФОР с минимальным уровнем функциональной однородности, соответствующим максимальному количеству выделяемых ПСФОР.

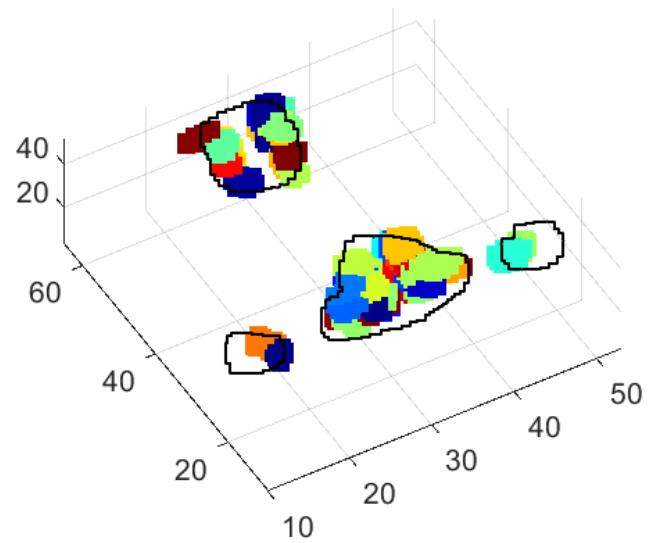
Для разных испытуемых разработанный метод выделяет разное число ПСФОР (от 1152 до 1470 ПСФОР для 23 испытуемых). Из них для каждого испытуемого были выбраны только те ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ (регионы РСС, MPFC, LIPC, RIPC). Для анализа использовались не только ПСФОР, которые полностью входят в регионы СПУ, но и пересекающиеся, чтобы учесть, что из-за

индивидуальной вариативности положение регионов СПУ может отличаться. Всего было получено от 49 до 80 ПСФОР, пересекающихся с регионами СПУ, в зависимости от испытуемого. На рисунке 40 показан пример выделенных ПСФОР для двух испытуемых. Визуализация выделенных ПСФОР для всех 23 испытуемых вынесена в приложение А.

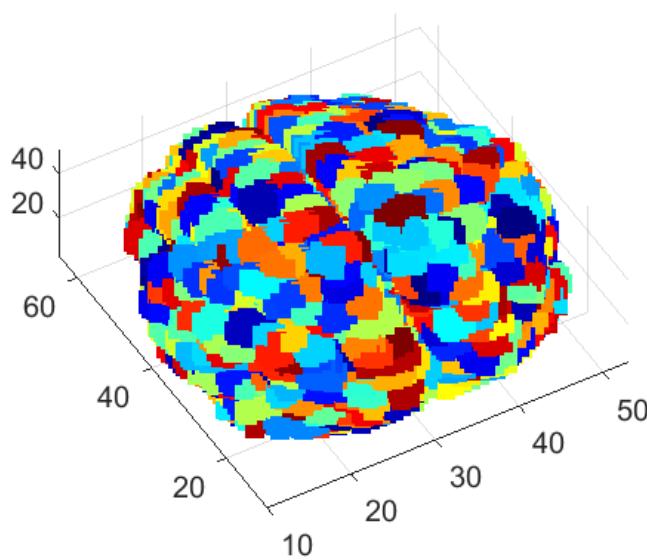
Все выделенные ПСФОР



ПСФОР, пересекающиеся с СПУ



Все выделенные ПСФОР



ПСФОР, пересекающиеся с СПУ

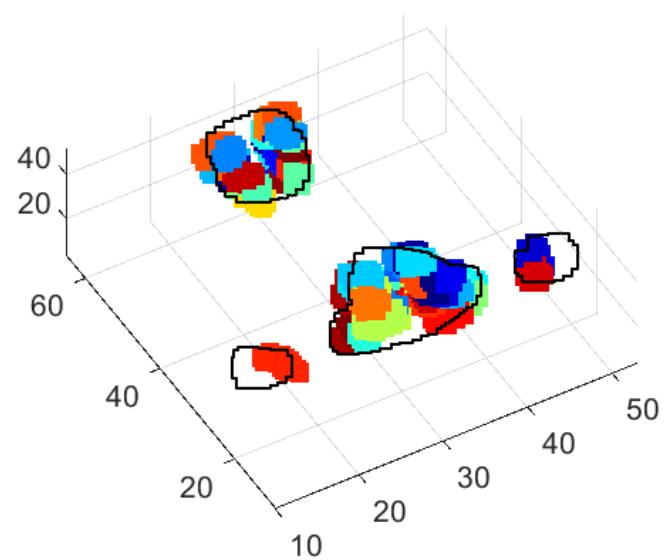


Рисунок 40. Пример выделенных ПСФОР для двух испытуемых. Сверху испытуемый №1, снизу – №2. Слева – все выделенные ПСФОР. Справа – только те ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ. Цвет вокселов обозначает принадлежность к ПСФОР. Чёрным цветом на рисунках справа обозначены регионы СПУ (с контуром).

3.3.3. Оценка связей между ПСФОР

Для анализа функциональной связности между регионами СПУ, была рассчитана корреляция между их временными рядами, полученными путём усреднения динамики вокселов регионов СПУ. Для расчёта функциональной связности между выделенными ПСФОР, была также рассчитана корреляция между временными рядами ПСФОР, полученная путём усреднения временных рядов вокселов этих ПСФОР. Пример корреляционных матриц для двух испытуемых (тех же, что и в прошлом разделе) показан на рисунке 41. Строки и столбцы этих матриц соответствуют выбранным регионам (или ПСФОР), а значения в матрицах соответствуют значениям корреляции между этими регионами (или ПСФОР). На корреляционных матрицах для ПСФОР порядок ПСФОР был упорядочен таким образом, чтобы пересекающиеся с одним регионом СПУ ПСФОР были в одной группе. Соответственно на матрицах указано, с каким из регионов СПУ пересекаются ПСФОР. Такие матрицы по всем 23 испытуемым вынесены в приложение А.

По каждому испытуемому получается 6 значений корреляции между 4 регионами СПУ. Для ПСФОР значений гораздо больше из-за количества ПСФОР. Но гораздо важнее то, что корреляция между ПСФОР, пересекающихся с регионами СПУ, имеет гораздо больший диапазон значений, чем корреляция между регионами СПУ.

Для регионов СПУ межрегиональная корреляция лежит в интервалах от (0.24–0.63) до (0.47–0.84) в зависимости от испытуемого. Для ПСФОР межрегиональная корреляция лежит в интервалах от (-0.44–0.01) до (0.80–0.96). Статистика по всем 23 испытуемым приведена в Приложении А, а в таблице 3 приведена сводная статистика (минимальные и максимальные значения).

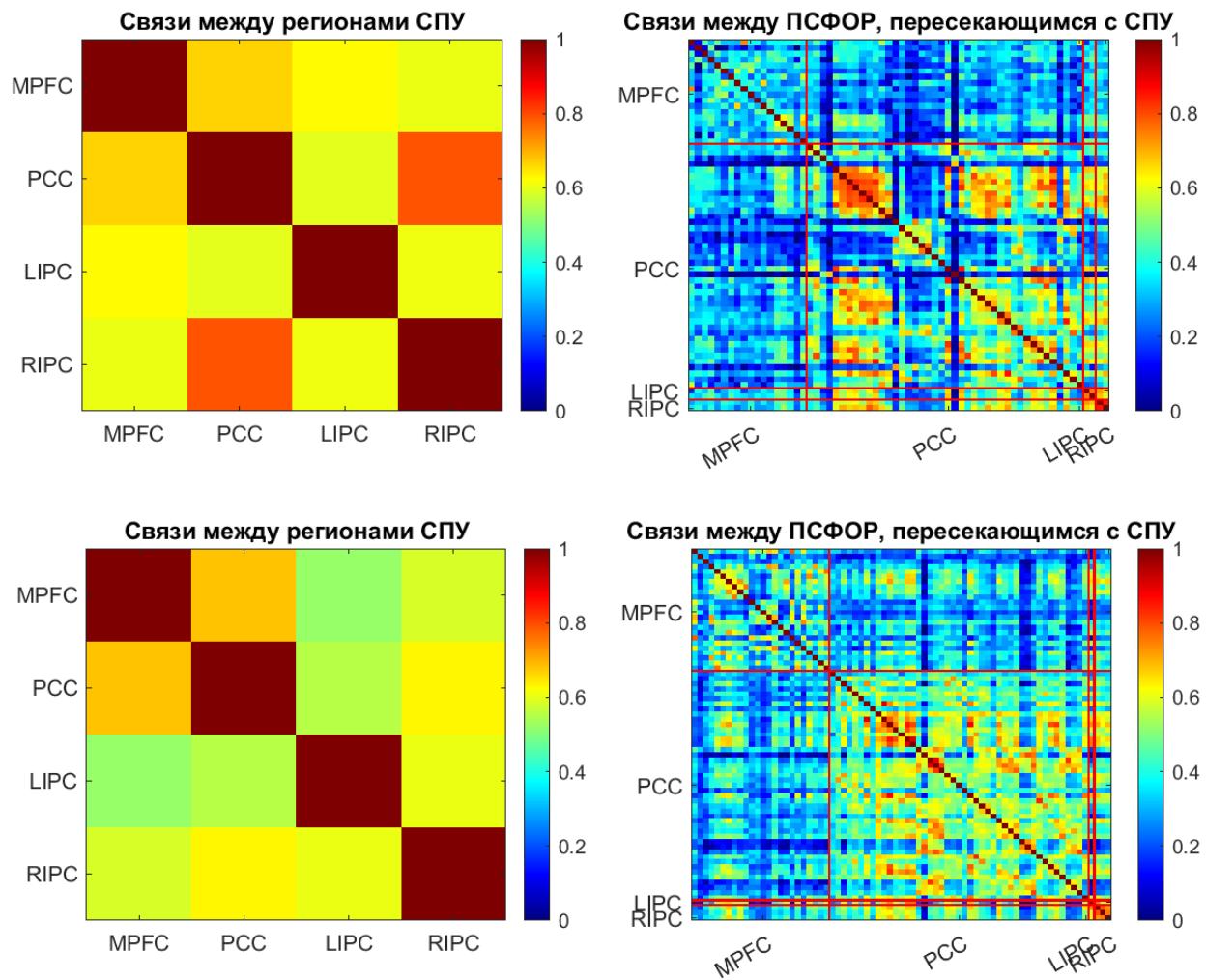


Рисунок 41. Пример корреляционных матриц для двух испытуемых. Для регионов СПУ слева и для ПСФОР справа.

Таблица 3. Максимальные и минимальные значения корреляции между регионами СПУ и между ПСФОР, пересекающимся с регионами СПУ.

	Минимальное значение среди испытуемых	Максимальное значение среди испытуемых
Минимальная корреляция между регионами СПУ	0,24	0,63
Максимальная корреляция между регионами СПУ	0,47	0,84
Минимальная корреляция между ПСФОР	-0,44	0,01
Максимальная корреляция между ПСФОР	0,80	0,96

3.3.4. Выделение сети по умолчанию с помощью метода ПСФОР

Все выделенные ПСФОР, пересекающиеся с СПУ, не могут считаться уточнённой на индивидуальном уровне СПУ, т.к. по определению СПУ является набором функционально связанных регионов (высокие уровни корреляции между динамиками регионов) в состоянии покоя. Поэтому можно из набора ПСФОР последовательно убирать те ПСФОР, которые меньше других коррелируют со всеми другими ПСФОР. На этом этапе можно выбирать разные уровни требуемой связанности между ПСФОР. Для примера в этой работе приведён такой уровень связанности между ПСФОР, чтобы среднее значение всех корреляций между динамиками ПСФОР было не меньше, чем среднее значение корреляций между динамиками атласных регионов СПУ. На рисунке 42 для двух испытуемых (тех же, что и выше) показано, какие ПСФОР остались. Такие корреляционные матрицы по всем 23 испытуемым вынесены в приложение А.

Стоит отметить, что после такого представления СПУ в виде таким образом отобранного набора ПСФОР у второго испытуемого из примера все регионы СПУ остались связаны (в каждом регионе СПУ остались ПСФОР с высокой корреляцией с ПСФОР из других регионов СПУ), а у первого испытуемого регион MPFC оказался совсем не связанным с другими. При этом, если рассматривать атласные регионы СПУ, то у обоих испытуемых наблюдаются высокие уровни корреляции между их динамиками. Поэтому предложенный подход по фильтрации стоит рассматривать для каждого испытуемого по-отдельности: например, у 1 из 23 испытуемых так остались ПСФОР, входящие только в один атласный регион СПУ, что означает, что либо этот испытуемый всё-таки не находился в состоянии покоя (низкие значения межрегиональной корреляции), либо необходимо выбирать значение межрегиональной корреляции для фильтрации ПСФОР другим способом. Но при этом по большинству испытуемых (18 из 23) предложенный подход позволил выделить СПУ на основе выделенных ПСФОР с пересечением 3 или 4 атласных регионов.

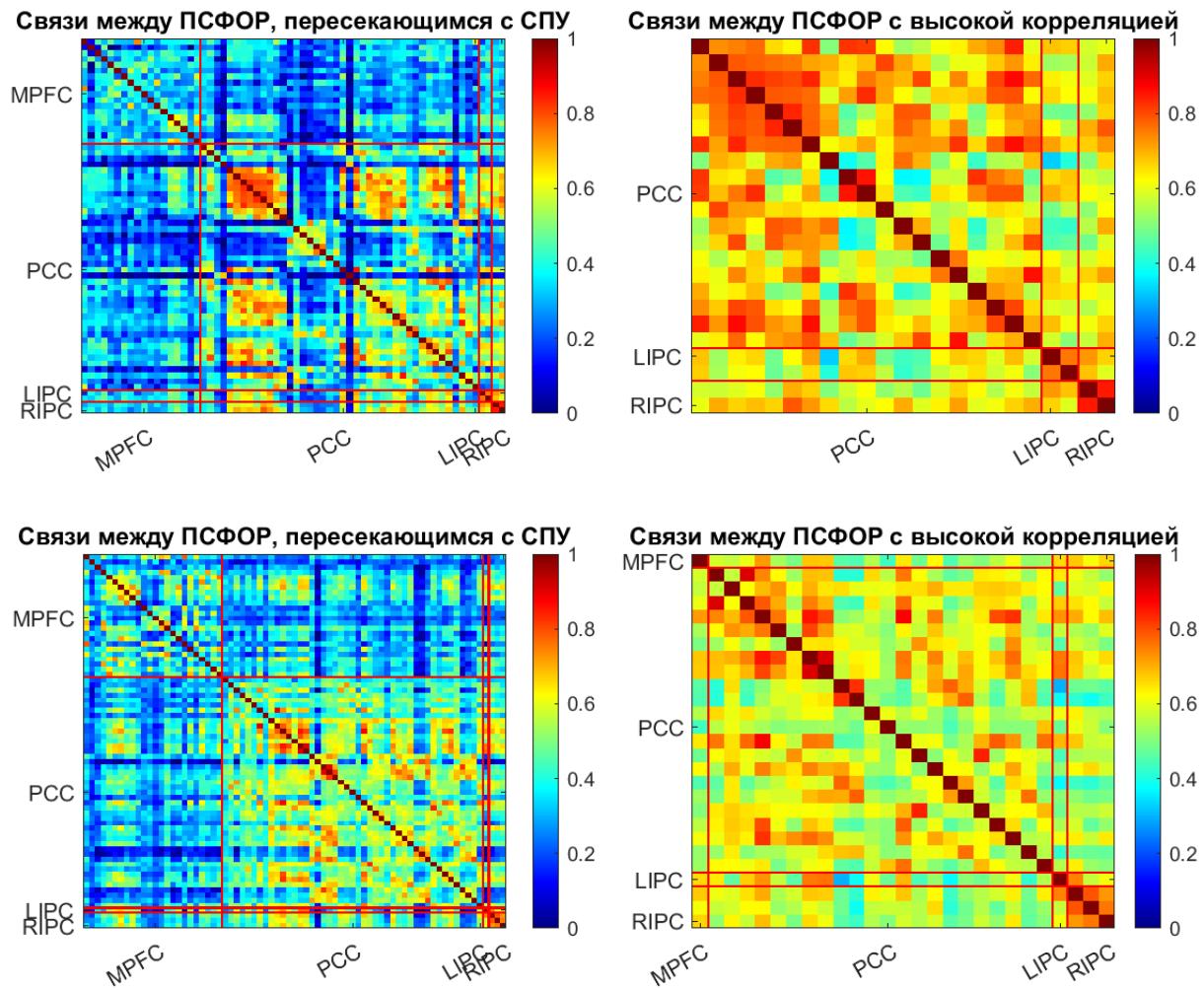


Рисунок 42. Пример корреляционных матриц для двух испытуемых между ПСФОР. Слева – до фильтрации по средней корреляции между динамиками ПСФОР, справа – после.

Вывод

Таким образом, метод ПСФОР позволяет построить нейросетевую модель головного мозга испытуемых в состоянии покоя, в частности, уточнить индивидуальную структуру регионов, относящихся к СПУ. Всего, по всем рассматриваемым 23 испытуемым, в регионах СПУ выделяется от 49 до 80 подрегиона (ПСФОР, полностью или частично пересекающихся с атласными

регионами СПУ). При этом, выделенные ПСФОР имеют более широкий диапазон значений межрегиональных корреляций. Поэтому предложен подход для фильтрации ПСФОР по уровню межрегиональной корреляции, по которому остаётся от 14 до 64 ПСФОР с высокими уровнями межрегиональной корреляции в зависимости от испытуемого, которые являются индивидуальной структурой СПУ.

ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПСФОР К БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИЗОФРЕНИЕЙ.

4.1. Постановка задачи

В настоящее время актуальна задача по машинной классификации испытуемых на группы по наличию признаков различных психоневрологических заболеваний, в частности шизофрении. В этой работе метод ПСФОР используется в задаче бинарной классификации (*болен / не болен*) испытуемых, больных шизофренией, и группы контроля по данным фМРТ.

В настоящее время представлено много работ по бинарной классификации шизофрении на основе данных fMRI, полученных в состоянии покоя [70, 71, 72, 73, 74]. В данных работах показано, что с помощью методов машинного обучения можно добиться точности около 70-90% в зависимости от используемых наборов признаков. Так, например, часто используются признаки, полученные на основе связей между регионами (functional connectivity maps, FCM). Также встречаются такие метрики для каждого voxel, как региональная гомогенность (regional homogeneity, ReHo), амплитуда низкочастотных колебаний (amplitude of low frequency fluctuations, ALFF) и относительная ALFF (fractional amplitude of low frequency fluctuations, fALFF). Так как полученные результаты могут сильно зависеть от входных данных, особенно на небольших выборках испытуемых, в этой работе рассмотрены не только признаки, полученные с помощью разработанного метода ПСФОР, но и признаки, полученные с помощью известных в литературе методов.

4.2. Получение данных

В исследовании используются данные из базы фМРТ данных больных шизофренией и контрольной группы условно здоровых испытуемых в НИЦ “Курчатовский институт”, которая получена в рамках соглашения между НИЦ

“Курчатовский институт” и ГБУЗ “ПКБ № 1 ДЗМ”. На момент исследования в базе было 72 испытуемых (36 больных шизофренией, возраст 28.4 ± 6.9 , 19 мужчин и 17 женщин, и 36 – группа контроля, возраст 27.9 ± 4.9 , 17 мужчин и 19 женщин).

Функциональные и структурные данные были получены на томографе Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл. От каждого из 72 испытуемых было получено письменное согласие на участие в исследовании. Перед сканированием каждый испытуемый получил инструкции лежать с закрытыми глазами и стараться целенаправленно ни о чем не думать.

Данные фМРТ были получены с параметрами сканирования: 56 срезов, время повторения (TR) 720 мс, время эха (TE) 33 мс, поле обзора (FOV) 192×192 мм², размером вокселя $2\times2\times2$ мм³. В рамках исследования было отсканировано 900 временных отсчетов для функциональных данных, общей длительностью порядка 10,5 минут.

Для обработки фМРТ и структурных данных использовалось свободно распространяемое программное обеспечение SPM12 и терминальные скрипты операционной системы семейства macOS. Центр анатомических и функциональных данных был перенесен в переднюю комиссюру (AC – anterior commissure). Из функциональных данных были удалены артефакты магнитной неоднородности, с помощью записанного во время сканирования протокола магнитной неоднородности (gre_field_mapping). Была произведена посрезовая поправка фазового сдвига, вызванного техническими особенностями сканирования (срезы трехмерного изображения получаются не единовременно, а последовательно в течение времени TR). С помощью терминальных скриптов BROCOLLI были рассчитаны и скорректированы артефакты движения головы испытуемого. После этого была произведена нормализация структурных и функциональных данных в атласное MNI (Montreal Neurological Institute) пространство. Дополнительная очистка данных фМРТ от шумов производилась с помощью метода независимых компонент (ICA) на основе

инструмента MELODIC пакета FSL. Анатомические данные сегментировались на 3 возможных типа мозговых тканей (серое и белое вещества, и цереброспинальная жидкость). После нормализации проводилась процедура размытия функциональных данных Гауссовым фильтром с ядром $6 \times 6 \times 6$ мм³.

4.3. Применённые методы

Схематическое представление исследования показано на рисунке 43.

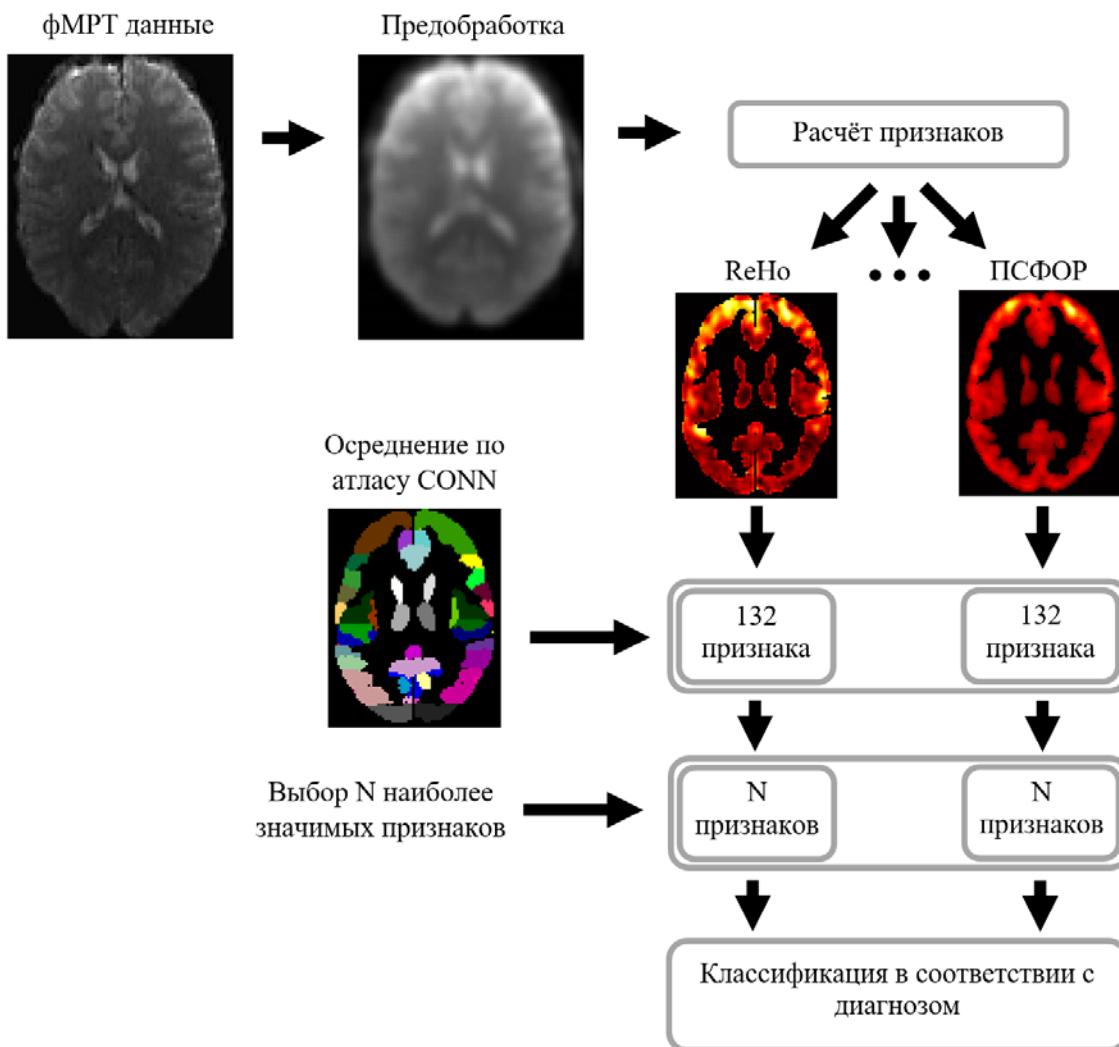


Рисунок 43. Схема анализа для классификации.

4.3.1. Методы получения признаков

Признаки, полученные с помощью ПСФОР

В методе ПСФОР у каждого испытуемого по его данным фМРТ получается свой набор ПСФОР. Полученные наборы ПСФОР (разных по расположению, размерам, количеству) не позволяют сравнивать испытуемых между собой, например, по уровню корреляции между различными регионами головного мозга. Поэтому в этом исследовании были использованы результаты первого шага метода ПСФОР (на котором для каждого вокселя происходит поиск его функционально-однородного пространственно-связанного региона). Минимальный уровень функциональной однородности был выбран одинаковый для всех испытуемых для однообразной обработки всех испытуемых, а значение 0.5 обусловлено наилучшей полученной точностью классификации (были проверены значения 0.4; 0.5; 0.6; 0.7).

Для сравнения испытуемых между собой был выбран размер этих регионов, полученных для каждого рассматриваемого вокселя. Размер регионов оценивался в количестве вошедших в регион вокселов. Таким образом для каждого испытуемого был получен вектор признаков, состоящий из полученных размеров регионов в каждом вокселе. Всего было получено 165678 значений (кол-во вокселей серого вещества головного мозга) по каждому испытуемому. Схема получения признаков на основе метода ПСФОР показана на рисунке 44.

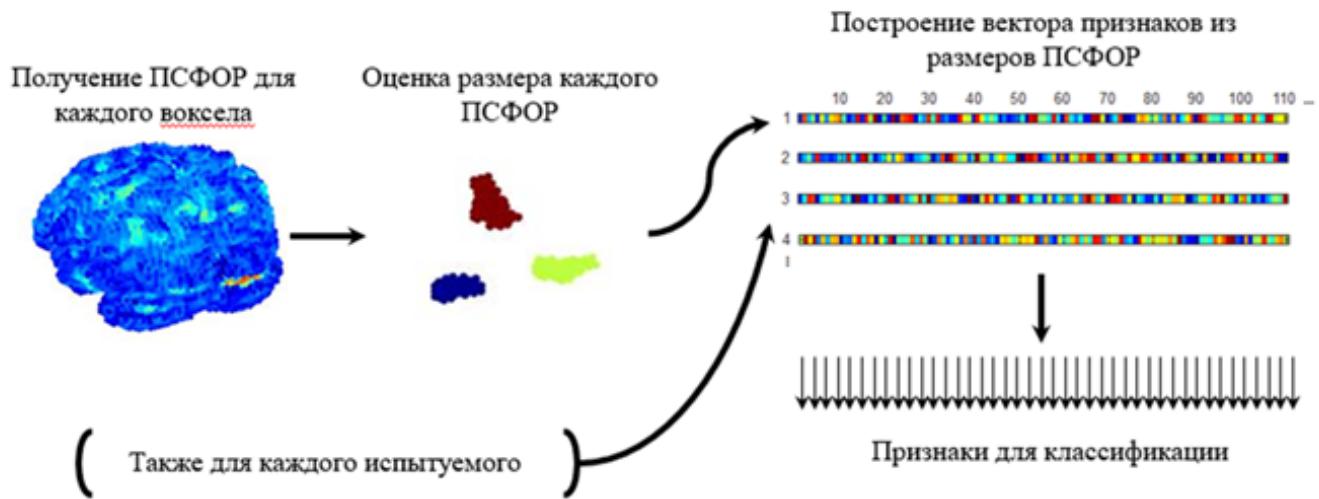


Рисунок 44. Схема получения признаков на основе метода ПСФОР.

Для сравнения результатов классификации на основе метода ПСФОР, классификация была также проведена на других признаках, описанных в литературе FCM (functional connectivity maps, карты функциональных связей); ALFF (amplitude of low frequency fluctuations – амплитуда низкочастотных колебаний) и fALFF (fractional amplitude of low frequency fluctuations – относительная амплитуда низкочастотных колебаний); ReHo (Regional Homogeneity – региональная гомогенность).

FCM – карты функциональных связей

FCM – это множества связей между регионами головного мозга, то есть например значения корреляции между динамиками заданных регионов в соответствии с каким-либо атласом [75]. Для получения этих признаков был использован атлас CONN [76] (рис. 45) и для оценки связей рассчитывалась корреляция Пирсона между активностью регионов атласа.

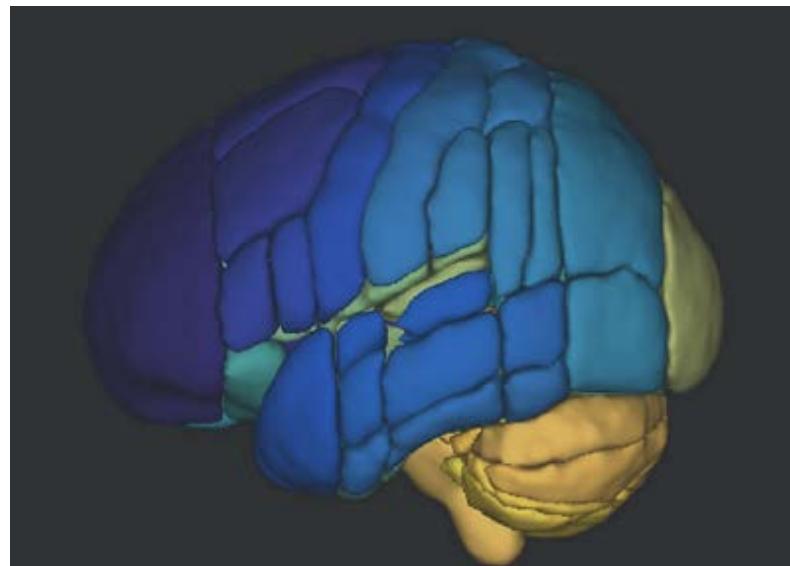


Рисунок 45. Атлас CONN.

Схема получения признаков, на основе метода FCM показана на рисунке 46.

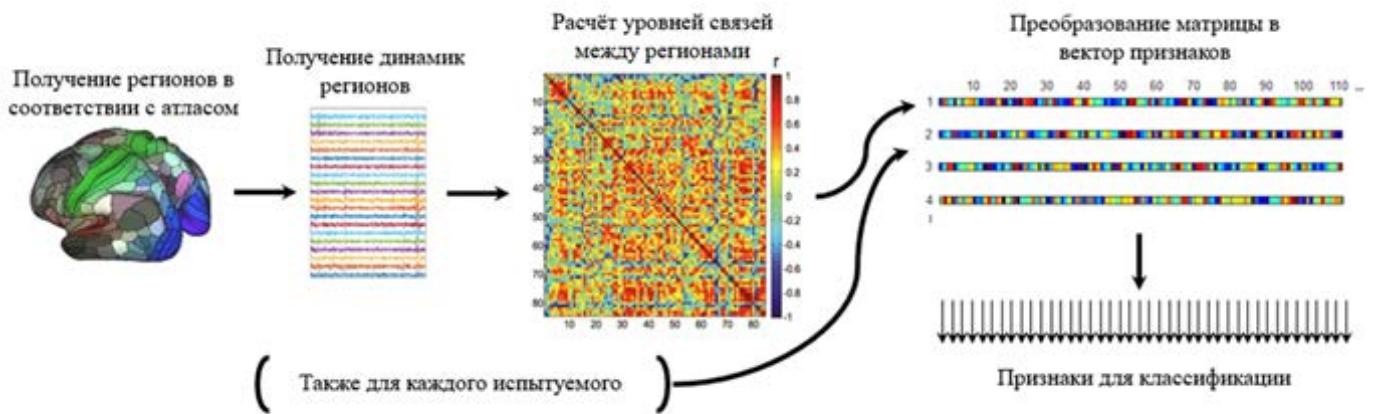


Рисунок 46. Схема получения признаков на основе метода FCM.

ALFF и fALFF – амплитуды низкочастотных колебаний

Значения этих метрик отражают среднюю амплитуду фМРТ сигнала в диапазоне частот от 0.01 до 0.1 Гц в заданном voxelе, которая в случае fALFF дополнительно делится на общую амплитуду сигнала во всем диапазоне частот [77]. Общая схема получения этих значений представлена на рисунке 47 [78].

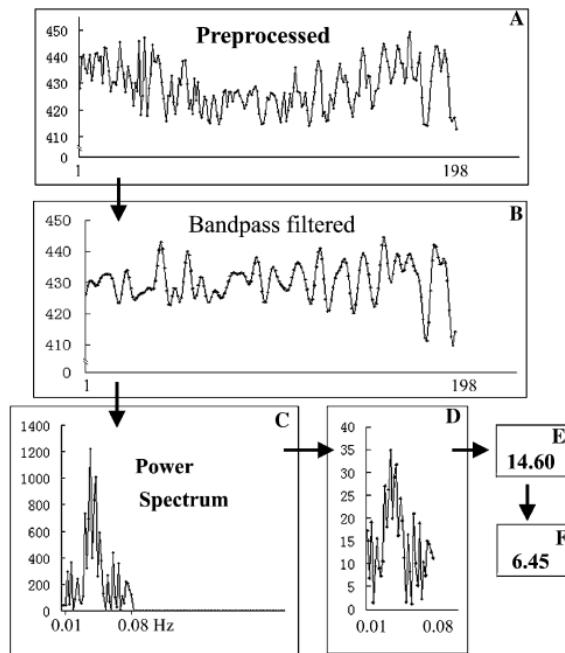


Рисунок 47. Схематическая иллюстрация получения значений ALFF. А – исходный сигнал, В – частотно отфильтрованный сигнал (0.01–0.08 Гц), С – спектр частот в дискретном преобразовании Фурье, Д – квадратный корень спектра (ALFF), Е – среднее значение ALFF по частотам 0.01–0.08 Гц (14.60), F – стандартизированный ALFF на глобальное среднее [78].

ReHo – региональная гомогенность

Эта метрика также отражает свойства локальной нейронной активности – измеряется сходство между временными рядами конкретного вокселя и временными рядами его ближайших соседей [79]. Для этого используется коэффициент конкордации Кендалла. Он обычно используется для измерения статистической связи между несколькими выборками. И если для корреляции Пирсона используется дополнительное предположение о нормальности выборок и сравниваются одновременно только две выборки, то в конкордации Кенделла нет предположения о виде распределении и используется любое количество выборок. Коэффициент конкордации принимает значения от 0 до 1. Причём он равен 1 при максимальной

согласованности и равен 0 при максимальной несогласованности. На рисунке 48 [80] приведён пример значений ReHo.

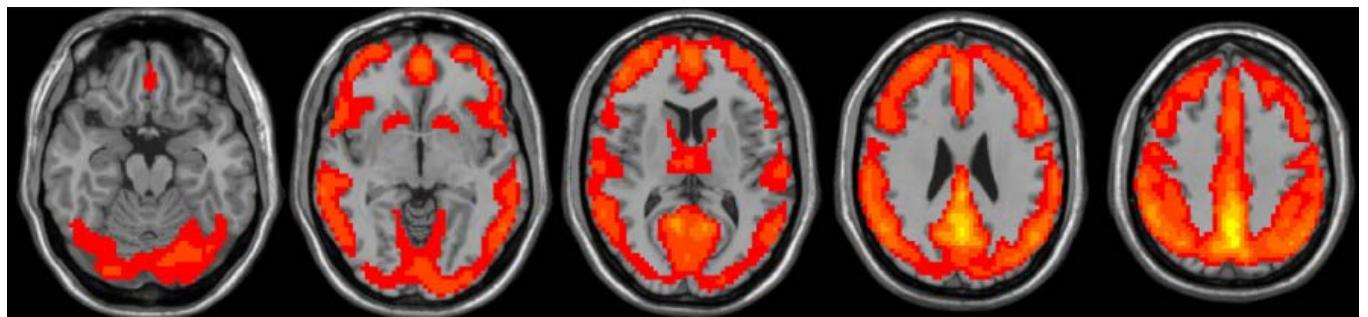


Рисунок 48. Пример получаемых значений ReHo [80].

Признаки ALFF, fALFF and ReHo были получены с использованием BRANT toolbox [81, 82]. Так как исследуемые методы, включая метод ПСФОР, получают признаки для каждого рассматриваемого voxела (порядка 160 тыс. voxелей по серому веществу головного мозга при размерности одного voxела $2 \times 2 \times 2$ мм), что является слишком большим количеством признаков для классификации 72 испытуемых, то для уменьшения длины векторов признаков используется подход, в котором признаки усредняются по регионам атласа. В качестве атласа был использован атлас программного пакета CONN [76], включающий 132 региона и комбинирующий кортикалный и субкортикалный атласы HarvardOxford пакета FSL и атлас AAL для мозжечка. Пример такого усреднения показан на рисунке 49.

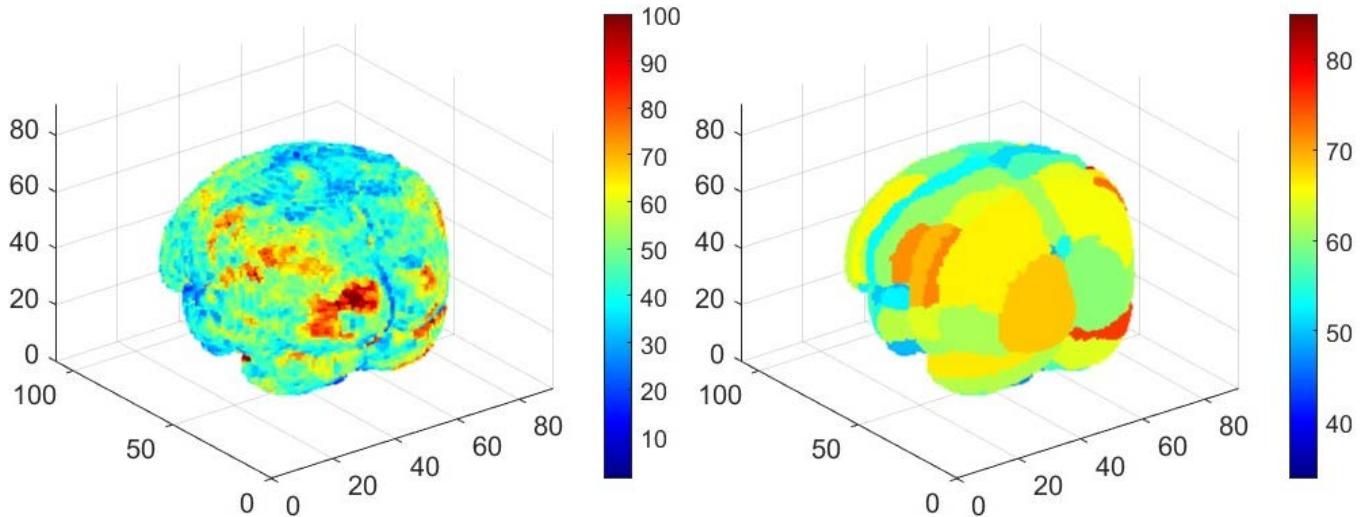


Рисунок 49. Пример усреднения вектора признаков ПСФОР, состоящего из 165768 значений, по 132 регионам атласа CONN. Слева – трёхмерное представление головного мозга, выделенные воксели цветом отражают значение вектора признаков – размер ПСФОР в этом вокселе. Справа – отражены цвета по регионам атласа CONN в соответствии со средним значением размера ПСФОР в регионе.

4.3.2. Метод классификации

Выбор наиболее значимых признаков

Даже с учётом усреднения по атласу, количество признаков (132) больше количества испытуемых (72), что может приводить к ухудшению общей точности классификатора, поскольку полезные данные теряются в “шуме” и алгоритм переобучается. Поэтому в этой работе применён подход, при котором в анализ передаются не все признаки, а только наиболее значимые.

Существует множество алгоритмов для выбора наиболее значимых признаков. В данной работе были рассмотрены 3 алгоритма [83]: AdaBoost [84], ExtraTreesClassifier [85] и алгоритм, основанный на L2-норме. Данные алгоритмы позволяют определить вес каждого признака, после чего можно отфильтровать малозначимые (обладающие низкими весами) значения.

Методы классификации

Для анализа полученных наборов признаков было использовано 38 методов классификации [86], реализованных в программной библиотеке scikit-learn [87] на языке программирования Python 3. Максимальная точность классификации была достигнута при использовании классификатора RidgeClassifierCV. Этот алгоритм – это вариант логистической регрессии, в которой применена регуляризация функции потерь с использованием L2-нормы. Основная идея логистической регрессии заключается в том, что признаков может быть разделено на две соответствующих классам области линейной границей (прямой, плоскостью и т.д. в зависимости от размерности пространства).

Кросс-валидация

Для оценки точности классификации применялась k-блочная кросс-валидация [88]. Для каждой итерации кросс-валидационного цикла из всех 72 испытуемых в обучающей выборке фиксировалось 8 пациентов. На оставшихся данных 64 испытуемых обучался классификатор, который затем тестировался на ранее отложенном наборе 8 испытуемых. Для каждого набора признаков проводилось 100 блоков кросс-валидации. Каждая итерация независима от других, т.к. на каждой итерации случайным образом выбиралось новое подмножество для тестирования и обучался новый классификатор, у которого нет информации с предыдущих итераций (визуализация алгоритма кросс-валидации на рисунке 50).

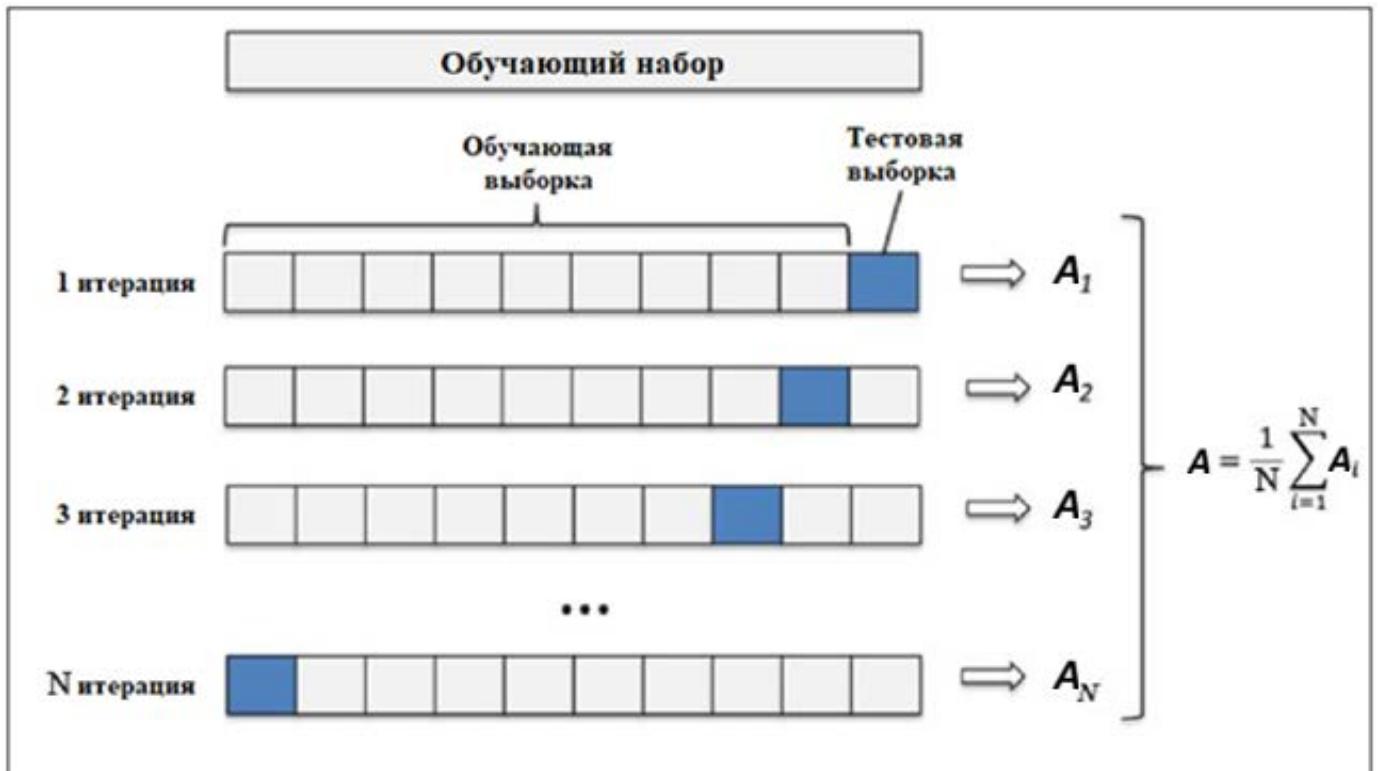


Рисунок 50. Визуализация алгоритма кросс-валидации [89].

Для оценки точности классификатора применялась кросс-валидация с 100 итерациями. На каждой итерации набор из 72 испытуемых разбивался на обучающий (64) и валидационный (8) наборы: обучение классификатора проводилось на обучающем наборе, а проверка точности на валидационном.

Точность рассчитывается по формуле: $Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$, где:

- TP — true positive: классификатор верно отнёс испытуемого к группе больных;
- TN — true negative: классификатор верно утверждает, что испытуемый не принадлежит группе больных;
- FP — false positive: классификатор неверно отнёс испытуемого к группе больных;
- FN — false negative: классификатор неверно утверждает, что испытуемый не принадлежит к группе больных.

Итоговая точность рассчитывалась как средняя точность на всех итерациях.

4.4. Результат исследования

В таблице 4 представлена точность при использовании разных наборов признаков и 3 наилучших классификаторов. Результаты для всех классификаторов представлены в работе [A1].

Таблица 4. Точность классификации на признаках, полученных по методам ALFF, fALFF, FHR, ReHo. Приведены точности для 3 классификаторов, по которым получена наилучшая точность.

Классификатор \ Признаки	ALFF	fALFF	ПСФОР	ReHo
RidgeClassifierCV	0,68	0,70	0,70	0,76
LogisticRegression	0,71	0,69	0,70	0,76
PassiveAggressiveClassifier	0,73	0,67	0,67	0,75

В таблице 5 представлена максимальная точность (среди классификаторов), достигнутая при использовании разных алгоритмов выбора наиболее значимых признаков, а также число признаков, которое эти методы выбрали как значимые.

Было замечено, что алгоритмы выбора наилучших признаков не всегда оптимально выбирают число необходимых признаков. Поэтому было проведено дополнительное исследование, когда значимость признаков определялась на основе алгоритма ExtraTrees, а количество выбранных для классификации признаков задавалось вручную. Алгоритм ExtraTrees был выбран, т.к. с помощью него была достигнута максимальная точность классификации.

Таблица 5. Точность классификации на признаках, полученных по методам ALFF, fALFF, FHR, ReHo. Приведены максимальные точности среди всех классификаторов, полученные по признакам, отобранным с помощью алгоритмов выбора наиболее значимых признаков. Количество выбранных признаков указано в скобках.

Алгоритмы выбора наиболее значимых признаков \ Признаки	ALFF	fALFF	ПСФОР	ReHo
Все 132 признака	0,76	0,73	0,68	0,69
ExtraTrees	0,76 (55)	0,71 (54)	0,70 (53)	0,70 (57)
AdaBoost	0,71 (34)	0,73 (32)	0,68 (32)	0,70 (33)
L2	0,74 (56)	0,73 (55)	0,68 (55)	0,68 (52)

На рисунке 51 показана зависимость точности классификации от количества выбранных признаков. Максимальная точность классификации на основе ПСФОР достигается уже на 16 признаках, что в 2-3 раза меньше, чем у других методов. При этом на 8 регионах точность классификации на основе ПСФОР всего на 1% меньше по сравнению с максимальной (на основе ПСФОР), что позволяет рассматривать эти 8 регионов как наиболее информативные для анализа патологии шизофрении.

Чтобы оценить, насколько случайны полученные результаты, нельзя можно рассчитать доверительный интервал по формуле [90]:

$$\Delta x = t_{kp} * \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (10)$$

где Δx – размер доверительного интервала; t_{kp} – коэффициент, который для 95% доверительного интервала равен 1,96; s – среднеквадратичное отклонение точности, которое в нашем случае равно 0,16; n – размер выборки данных, в нашем случае это количество испытуемых, равное 72. Таким образом, рассчитанный доверительный интервал для полученных значений примерно составляет 3,7%.

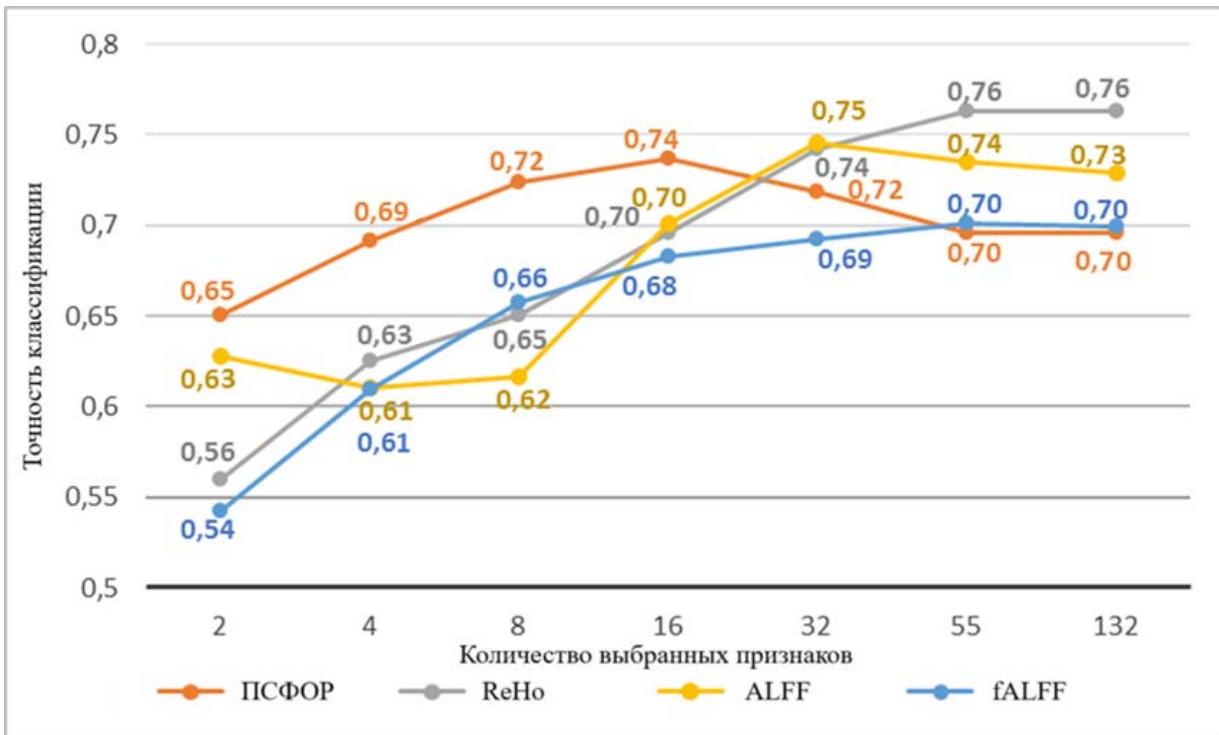


Рисунок 51. Зависимость точности классификации от количества выбранных признаков.

В результате максимальная точность классификации при использовании векторов признаков на основе методов ПСФОР, ALFF и ReHo оказалась сопоставима – 74, 75% и 76% соответственно. Однако, при использовании меньшего числа признаков, например, 8 из 132, метод ПСФОР показывает более высокую точность 72% по сравнению с другими методами – 65% для ReHo и 62% для ALFF.

Таким образом, полученный результат позволяет сформулировать гипотезу, что заболевание шизофрении сильнее сказывается на 8 регионах атласа CONN, полученных при бинарной классификации (*болен / не болен*) с помощью метода ПСФОР (таблица 5).

На рисунке 52 показаны несколько срезов головного мозга, визуализирующих отличия головного мозга по признакам ПСФОР – это средние значения признаков по всем испытуемым из контрольной группы и средние значения по больным, а также разница между ними. Стоит отметить, что хоть визуально и видно несколько

регионов, в которых средние значения существенно отличаются, но они не совпадают с выделенными 8 регионами, благодаря которым получена высокая точность классификации. Это связано с тем, что различия по среднему значению признаков не отражают различия между разными испытуемыми, которые могут быть более существенными. Так, для выделенных 8 регионов в таблице №6 показаны средние значения признаков и стандартные отклонения по разным группам испытуемых. Эта таблица показывает, что отклонения отдельных испытуемых гораздо больше, чем разница между средними значения по испытуемым даже в рамках самых важных регионов для классификации, а в других регионах разброс может быть ещё больше.

Таблица 6. 8 регионов атласа CONN, на основе которых получена точность классификации 72% по методу ПСФОР.

Сокращенное название по атласу	Полное название по атласу	Соответствующий анатомический регион
Putamen l	Putamen l	Скорлупа слева
Putamen r	Putamen r	Скорлупа справа
Thalamus l	Thalamus l	Таламус слева
Thalamus r	Thalamus r	Таламус справа
PostCG r	Postcentral Gyrus Right	Постцентральная извилина справа
iLOC 1	Lateral Occipital Cortex, inferior division Left	Нижний отдел латеральной затылочной коры слева
FO 1	Frontal Operculum Cortex Left	Лобная доля слева
Accumbens r	Accumbens r	Прилежащее ядро справа

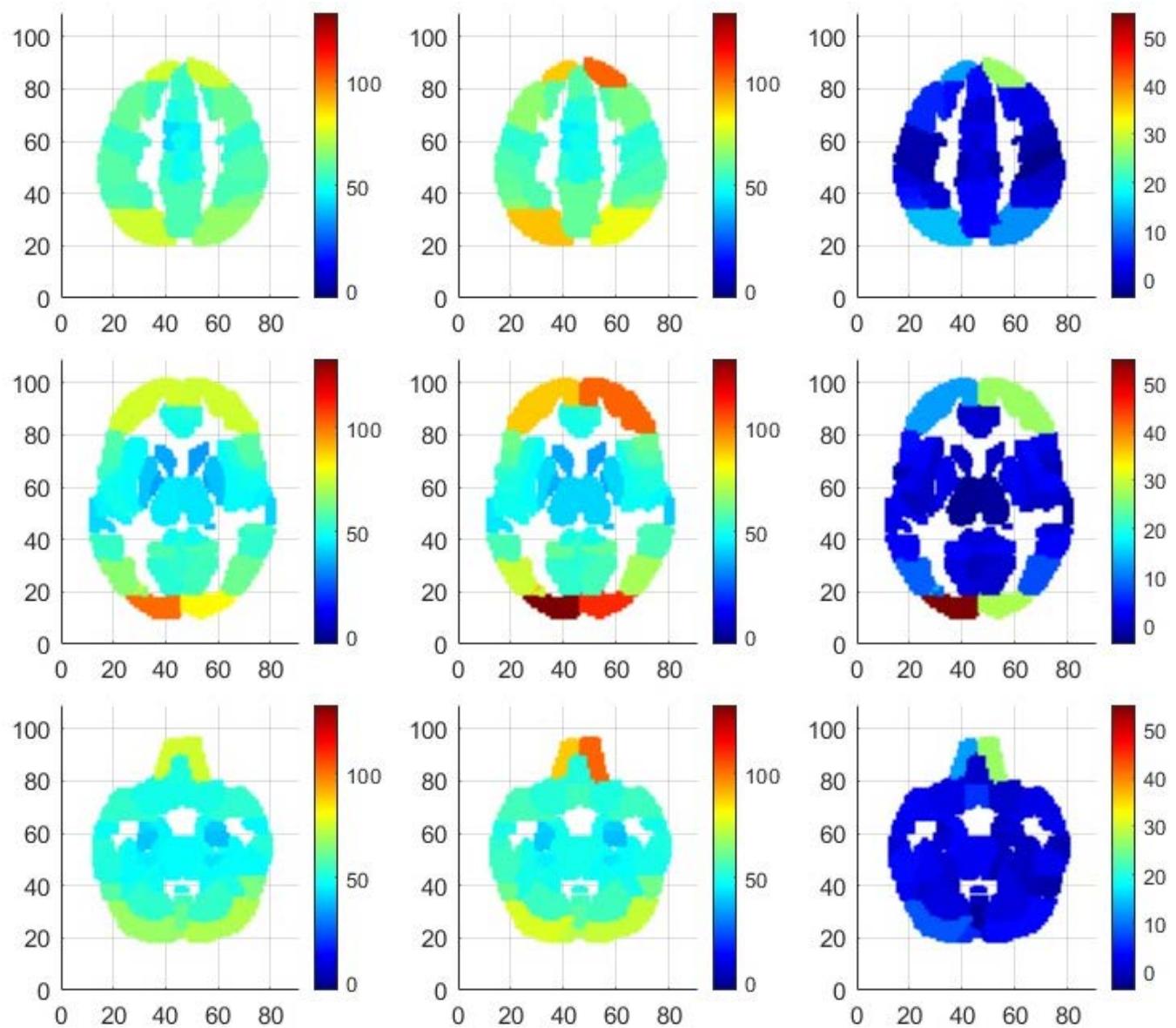


Рисунок 52. Несколько срезов головного мозга, на которых цветом показаны средние значения признаков ПСФОР по разным группам испытуемых. В первой строке – срезы по Z координате равной 60, во второй Z=40, в третьей Z=25. Первый столбец содержит средние значения по контрольной группе, второй столбец – средние значения по группе больных, третий столбец – разница между группами (со своей цветовой шкалой).

Таблица №7. Средние значения и стандартные отклонения признаков ПСФОР по разным группам испытуемых в 8 выделенных регионах.

Регион	Среднее значение \pm стандартное отклонение по контрольной группе	Среднее значение \pm стандартное отклонение по группе больных
Putamen l	$39,5 \pm 2,6$	$42,3 \pm 3,7$
Putamen r	$39,7 \pm 2,4$	$42,5 \pm 3,5$
Thalamus l	$44 \pm 4,1$	$42,1 \pm 4,6$
Thalamus r	$44,3 \pm 3,9$	$42,5 \pm 4,1$
PostCG r	$57,5 \pm 6,8$	$55,2 \pm 5,5$
iLOC 1	$70,5 \pm 20,4$	$117,9 \pm 91,1$
FO 1	$48,7 \pm 5,7$	$53,6 \pm 12$
Accumbens r	$34,1 \pm 2,9$	$35,4 \pm 3,3$

Выделенные регионы согласуются с исследованиями, в которых отмечается вовлечённость этих регионов для патологического состояния шизофрении. В частности, есть исследования, где подчёркиваются нарушения в определённых регионах [91, 92, 93, 94, 95, 96], и также есть исследования, где указываются изменения в наборе регионов, многие из которых мы нашли с помощью разработанного метода [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработан и апробирован новый метод для выделения пространственно-связанных функционально-однородных регионов (ПСФОР) по данным фМРТ, позволяющий контролировать уровень синхронизации динамик вокселов внутри регионов. На основе этих регионов можно строить нейросетевые модели головного мозга с учётом индивидуальных особенностей головного мозга человека. В работе продемонстрировано применение метода для уточнения индивидуальной структуры сети по умолчанию и для решения задачи бинарной классификации шизофрении. В задаче классификации достигнута высокая точность при меньшем числе признаков по сравнению с существующими подходами. Полученные результаты подтверждают перспективность метода ПСФОР для фундаментальных исследований и практических приложений в области нейрофизиологии и медицинской диагностики.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Сформулированы критерии для выделения пространственно-связанных функционально-однородных регионов головного мозга человека в состоянии покоя. Разработана методика для контроля уровня синхронизации динамик вокселов внутри выделяемых регионов. Показана возможность построение нейросетевой модели головного мозга на основе таких регионов головного мозга.

2. Разработан метод выделения пространственно-связанных функционально-однородных регионов (метод ПСФОР) с заданным минимальным уровнем функциональной однородности (синхронизации) по индивидуальным данным фМРТ.

Разработана программная реализация метода ПСФОР на языке программирования MATLAB. Программный комплекс с дополнительным функционалом (библиотека) размещён в репозитории GitHub.

3. На основе регионов, выделенных с помощью метода ПСФОР, построена нейросетевая модель головного мозга испытуемых в состоянии покоя. С помощью метода ПСФОР показана возможность уточнения индивидуальной структуры регионов головного мозга, относящихся к «сети по умолчанию» (СПУ). Показано, что выделяется от 49 до 80 подрегиона (ПСФОР), полностью или частично пересекающихся с атласными регионами СПУ (по данным 23 испытуемых). Предложен подход для фильтрации ПСФОР по уровню межрегиональной корреляции, по которому остаётся от 14 до 64 ПСФОР, которые являются индивидуальной структурой СПУ.

4. На основе метода ПСФОР разработан метод получения признаков для бинарной классификации шизофрении (*болен / не болен*). Сравнение разработанного метода с известными в литературе другими методами получения признаков (ReHo, ALFF) показало, что максимальные точности классификации по всем этим методам сопоставимы, 74-76%.

Показано, что максимальная точность классификации по методу ПСФОР достигается на меньшей размерности вектора признаков (8-16). При этом для других методов классификации на этом размере вектора признаков получается существенно меньшая точность – 62-65%.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.011.9 по специальности 1.5.2. Биофизика по физико-математическим наукам:

[A1] Жемчужников А.Д., Карташов С.И., **Козлов С.О.**, Орлов В.А., Пойда А.А., Захарова Н.В., Бравве Л.В., Мамедова Г.Ш., Кайдан М.А. Поиск наиболее информативных регионов для бинарной классификации шизофрении по данным фМРТ состояния покоя на основе метода выделения функционально однородных регионов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2024. – Т. 74. – № 4. – С. 412-425. Импакт-фактор 0,695 (РИНЦ). Объем: 1 п.л. / Вклад соискателя: 0,3 п.л. EDN: [AEGOFV](#)

[A2] Пойда А.А., **Козлов С.О.**, Жемчужников А.Д., Орлов В.А., Карташов С.И., Бравве Л.В., Кайдан М.А., Костюк Г.П. Применение метода функционально однородных регионов (FHR) для выделения наиболее информативных регионов головного мозга человека для бинарной классификации шизофрении по данным функциональной МРТ в состоянии покоя // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2025. – Т. 75. – № 4. – С. 420-434. Импакт-фактор 0,695 (РИНЦ). Объем: 1,1 п.л. / Вклад соискателя: 0,5 п.л. EDN: [VGUZAQ](#)

[A3] Енягина И.М., Поляков А.Н., Пойда А.А., Коковин Д.С., Орлов В.А., **Козлов С.О.** Реализация методов расчета функциональной связности регионов головного мозга человека в состоянии покоя и нейровизуализации на основе данных функциональной ядерной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) // Письма в журнал "Физика элементарных частиц и атомного ядра". – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 406-414. Импакт-фактор 0,274 (РИНЦ). Объем: 0,5 п.л. / Вклад соискателя: 0,1 п.л. EDN: [BIJYNC](#)

Переводная версия статьи:

Enyagina I.M., Polyakov A.N., Poyda A.A., Kokovin D.S., Orlov V.A., **Kozlov S.O.**

Implementing methods for calculating the functional connectivity of regions of the human brain at rest and neuroimaging using data of functional nuclear magnetic resonance imaging (fMRI) // Physics of Particles and Nuclei Letters. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 496-501. Импакт-фактор 0,217 (SJR). Объем: 0,5 п.л. / Вклад соискателя: 0,1 п.л. EDN: [RQAVYU](#)

[A4] Enyagina I.M., Poyda A.A., Orlov V.A., **Kozlov S.O.**, Polyakov A.N., Ushakov V.L., Sharaev M.G. Technologies for studying functional neural networks of the human brain based on data of nuclear functional magnetic tomography // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2022. – Т. 2155. – №. 1. – P. 012034. Импакт-фактор 0,187 (SJR). Объём — 0.4 п.л. / Вклад соискателя — 0.2 п.л. EDN: [PANNHH](#)

Иные статьи в научных изданиях:

[A5] **Kozlov S.**, Zhemchuzhnikov A., Poyda A., Orlov V., Kartashov S. New Feature for Schizophrenia Classification Based on Functionally Homogeneous Brain Regions // Biologically Inspired Cognitive Architectures 2023 / ed. by Samsonovich A.V., Liu T. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. – Studies in Computational Intelligence; Vol. 1130. – P. 477–484. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-50381-8_50

[A6] **Kozlov S.**, Poyda A., Orlov V., Ushakov V. The Analysis of the DMN Network of the Brain Using the Method of Segmentation of Functionally Homogeneous Regions // Biologically Inspired Cognitive Architectures 2023 / ed. by Samsonovich A.V., Liu T. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. – Studies in Computational Intelligence; Vol. 1130. – P. 469–476. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-50381-8_49

[A7] Poyda A., Sharaev M., Orlov V., **Kozlov S.**, Enyagina I. M., Ushakov V. Comparative Analysis of Methods for Calculating the Interactions Between the Human Brain Regions Based on Resting-State fMRI Data to Build Long-Term Cognitive

Architectures // Advances in Intelligent Systems and Computing. – 2021. – Vol. 1310. – P. 380–390. EDN: [FPNETM](#)

[A8] **Kozlov S.**, Poyda A., Orlov V., Sharaev M., Ushakov V. Selection of Functionally Homogeneous Human Brain Regions for Functional Connectomes Building Based on fMRI Data // Advances in Intelligent Systems and Computing. – 2021. – Vol. 1358. – P. 709–719. EDN: [MULCID](#)

[A9] **Kozlov S.**, Poyda A., Orlov V., Malakhov D., Ushakov V., Sharaev M. Selection of functionally homogeneous brain regions based on correlation-clustering analysis // Procedia Computer Science. – 2020. – Vol. 169. – P. 519–526. EDN: [QRQPIR](#)

Список конференций, на которых были доложены результаты исследования:

1. **Козлов С.О.**, Пойда А.А. Разработка комплексного подхода к сегментации функционально-однородных регионов для анализа когнитивной активности нейрональных сетей головного мозга человека по данным фМРТ // XVII Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа (устный доклад, 20-23 марта 2023г., Москва).

2. Ушаков В.Л., Пойда А.А., **Козлов С.О.**, Орлов В.А., Шараев М.Г. Особенности построения функциональных коннектомов по данным фМРТ // XII Международная научная конференция "Интеллектуальные системы и компьютерные науки" (устный доклад. 29 ноября - 3 декабря 2021г., Москва).

3. **Козлов С.О.**, Пойда А.А., Орлов В.А., Шараев М.Г., Ушаков В.Л. Выделение функционально-однородных областей головного мозга для построения функциональных коннектомов на основе фМРТ-данных // I Национальный Конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке (устный доклад, 10-16 октября 2020г., онлайн).

4. Poyda A., Sharaev M., Orlov V., **Kozlov S.**, Ushakov V. Comparative analysis of methods for calculating the interactions between the human brain regions based on resting-state fMRI data to build long-term cognitive architectures. // 2020 Annual International Conference on Brain-Inspired Cognitive Architectures for Artificial Intelligence (BICA*AI 2020) (постерный доклад, 10-11 октября 2020г., онлайн).

5. Енягина И.М., Пойда А.А., Ушаков В.Л., Шараев М.Г., Орлов В.А., **Козлов С.О.** Методология выявления функциональных сетей головного мозга человека в состоянии покоя, с использованием результатов нейровизуализации и анализа фМРТ данных. // XV Международный Междисциплинарный Конгресс «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ» (устный доклад, 4-10 июня 2019г., Судак).

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azevedo F. A., Carvalho L. R., Grinberg L. T., Farfel J. M., Ferretti R. E., Leite R. E., Jacob Filho W., Lent R., Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain // Journal of Comparative Neurology. – 2009. – Vol. 513, № 5. – P. 532–541.
2. Zhang S., Li X., Lv J., Jiang X., Guo L., Liu T. Characterizing and differentiating task-based and resting state fMRI signals via two-stage sparse representations // Brain Imaging and Behavior. – 2016. – Vol. 10. – P. 21–32.
3. Batouli S.A.H., Sisakhti M. Some Points to Consider in a Task-Based fMRI Study: A Guideline for Beginners // Frontiers in Biomedical Technologies. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 52–73.
4. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – Vol. 1124, № 1. – P. 1–38.
5. Haacke E.M., Brown R.W., Thompson M.R., Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. – 2014.
6. Hornak J.P. The Basics of MRI. – 1996.
7. Blink E.J. Basic MRI Physics. – 2004.
8. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. Functional Magnetic Resonance Imaging. – 2001.
9. Edler K., Hoult D. Spherical harmonic inductive detection coils for dynamic pre-emphasis // Magnetic Resonance in Medicine. – 2008. – Vol. 60, № 2. – P. 277–287.
10. Gore J.C. Principles and practice of functional MRI of the human brain // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112, № 1. – P. 4–9.
11. Arthurs O.J., Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? // Trends Neurosci. – 2002. – Vol. 25, № 1. – P. 27–31.

12. BOLD and Brain Activity [Электронный ресурс] // Questions and Answers in MRI. – URL: <http://mriquestions.com/does-boldbrain-activity.html> (дата обращения: 05.04.2025)
13. Betzel R.F., Bassett D.S. Multi-scale brain networks // Neuroimage. – 2017. – Vol. 160. – P. 73–83.
14. Nakata H., Domoto R., Mizuguchi N., Sakamoto K., Kanosue K. Negative BOLD responses during hand and foot movements: an fMRI study // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0215736.
15. Acar F., Maumet C., Heuten T., Vervoort M., Bossier H. et al. Review Paper: Reporting Practices for Task fMRI Studies // Neuroinformatics. – 2022. – Vol. 21, № 1. –P. 221–242.
16. Smith S.M., Miller K.L., Salimi-Khorshidi G., Webster M., Beckmann C.F., Nichols T.E., Ramsey J.D., Woolrich M.W. Network modelling methods for fMRI // Neuroimage. – 2011. – Vol. 54, № 2. – P. 875–891.
17. Abraham A., Milham M.P., Di Martino A., Craddock R.C., Samaras D., Thirion B., Varoquaux G. Deriving reproducible biomarkers from multi-site resting-state data: An Autism-based example // NeuroImage. – 2017. – Vol. 147. – P. 736–745.
18. Smitha K.A., Raja K.A., Arun K.M., Rajesh P.G., Thomas B., Kapilamoorthy T.R., Kesavadas C. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks // Neuroradiology J. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 305–317.
19. Thirion B., Varoquaux G., Dohmatob E., Poline J.-B. Which fMRI clustering gives good brain parcellations? // Front. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 167.
20. Poldrack R.A. Region of Interest Analysis for fMRI // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 67–70.

21. Bartra O., McGuire J.T., Kable J.W. The Valuation System: A Coordinate-Based Meta-Analysis of BOLD fMRI Experiments Examining Neural Correlates of Subjective Value // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 76. – P. 412–427.
22. Schwartz M., Kimberg D., Walker G., Faseyitan O., Brecher A., Dell G., Coslett H.B. Anterior temporal involvement in semantic word retrieval: Voxel-based lesion-symptom mapping evidence from aphasia // *Brain*. – 2009. – Vol. 132. – P. 3411–3427.
23. Wan C.Y., Zheng X., Marchina S., Norton A., Schlaug G. Intensive Therapy Induces Contralateral White Matter Changes in Chronic Stroke Patients with Broca's Aphasia // *Brain Lang*. – 2014. – Vol. 136. – P. 1–7.
24. Oh K.H., Oh I.S., Tsogt U., Shen J., Kim W.S., Liu C., Kang N.I., Lee K.H., Sui J., Kim S.W., Chung Y.C. Diagnosis of schizophrenia with functional connectome data: a graph-based convolutional neural network approach // *BMC neuroscience*. – 2022. – Vol. 23, №1 – P. 1–11.
25. Allen J.S., Bruss J., Brown C.K., Damasio H. Normal Neuroanatomical Variation due to Age: The Major Lobes and a Parcellation of the Temporal Region // *Neurobiol. Aging*. – 2005. – Vol. 26, № 9. – P. 1245–1260; discussion 1279–1282.
26. Wible C.G., Shenton M.E., Fischer I.A., Allard J.E., Kikinis R., Jolesz F.A., Iosifescu D.V., McCarley R.W. Parcellation of the Human Prefrontal Cortex Using MRI // *Psychiatry Res. Neuroimaging*. – 1997. – Vol. 76, № 1. – P. 29–40.
27. Glasser M.F., Coalson T.S., Robinson E.C., Hacker C.D., Harwell J., Yacoub E., Ugurbil K., Andersson J., Beckmann C.F., Jenkinson M., Smith S.M., Van Essen D.C. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex // *Nature*. – 2016. – Vol. 536, № 7615. – P. 171–178.
28. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain // *NeuroImage*. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 273–289.

29. Forrester M.J. Modelling of large-scale brain network dynamics: PhD thesis, University of Nottingham. – 2021.
30. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.-P., Frith C.D., Frackowiak R.S.J. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach // *Hum. Brain Mapp.* – 1994. – Vol. 2, № 4. – P. 189–210.
31. Zhong Y., Wang H., Lu G., Zhang Z., Jiao Q., Liu Y. Detecting functional connectivity in fMRI using PCA and regression analysis // *Brain Topogr.* – 2009. – Vol. 22. – P. 134–144.
32. Colclough G.L., Woolrich M.W., Harrison S.J., Rojas López P.A., Valdes-Sosa P.A., Smith S.M. Multi-subject hierarchical inverse covariance modelling improves estimation of functional brain networks // *NeuroImage*. – 2018. – Vol. 178. – P. 370–384.
33. Ma L., Wang B., Chen X., Xiong J. Detecting functional connectivity in the resting brain: a comparison between ICA and CCA // *Magnetic resonance imaging*. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 47–56.
34. Beckmann C.F., Smith S.M. Tensorial Extensions of Independent Component Analysis for Multisubject fMRI Analysis // *NeuroImage*. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 294–311.
35. Calhoun V., Adali T. Unmixing fMRI with independent component analysis // *Eng. Med. Biol. Mag.*, IEEE. – 2006. – Vol. 25. – P. 79–90.
36. Yeo B.T.T., Krienen F.M., Chee M.W.L., Buckner R.L. Estimates of Segregation and Overlap of Functional Connectivity Networks in the Human Cerebral Cortex // *NeuroImage*. – 2014. – Vol. 88. – P. 212–227.
37. Chou Y., Chang C., Remedios S.W., Butman J.A., Chan L., Pham D.L. Automated Classification of Resting-State fMRI ICA Components Using a Deep Siamese Network // *Front. Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – P. 768634.

38. Pamilo S., Malinen S., Hlushchuk Y., Seppä M., Tikka P., Hari R., Hayasaka S. Functional Subdivision of Group-ICA Results of fMRI Data Collected during Cinema Viewing // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e42000.
39. Calhoun V.D., Adalı T. Multisubject independent component analysis of fMRI: a decade of intrinsic networks, default mode, and neurodiagnostic discovery // IEEE reviews in biomedical engineering. – 2012. – Vol. 5. – P. 60–73.
40. Griffanti L., Douaud G., Bijsterbosch J., Evangelisti S., Alfaro-Almagro F., Glasser M.F., Duff E.P., Fitzgibbon S., Westphal R., Carone D., Beckmann C.F., Smith S.M. Hand classification of fMRI ICA noise components // NeuroImage. – 2017. – Vol. 154. – P. 188-205
41. Tan P.N., Steinbach M., Kumar V. Introduction to Data Mining. // Pearson Addison Wesley. – 2006.
42. Arthur D., Vassilvitskii S. k-means++: The advantages of careful seeding // Proc. Eighteenth Annu. ACM-SIAM Symp. Discrete Algorithms (SODA). – 2007.
43. Ester M., Kriegel H.-P., Sander J., Xu X. A Density-Based Algorithm for Discovering Clusters in Large Spatial Databases with Noise // Knowledge Discovery and Data Mining. – 1996. – P. 226–231.
44. Newman M.E.J. Modularity and community structure in networks // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2006. – Vol. 103. – P. 8577–8582.
45. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI // Magn. Reson. Med. – 1995. – Vol. 34, № 4. – P. 537–541.
46. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. A default mode of brain function // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 98, № 2. – P. 676–682.

47. Fox M.D., Corbetta M., Snyder A.Z., Vincent J.L., Raichle M.E. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 103, № 26. – P. 10046–10051.
48. Vincent J.L., Kahn I., Snyder A.Z., Raichle M.E., Buckner R.L. Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by intrinsic Functional Connectivity // J. Neurophysiol. – 2008. – Vol. 100, № 6. – P. 3328–3342.
49. Iraji A., Calhoun V.D., Wiseman N.M., Davoodi-Bojd E., Avanaki M.R.N., Haacke E.M., Kou Z. The connectivity domain: analyzing resting state fMRI data using feature-based data-driven and model-based methods // NeuroImage. – 2016. – Vol. 134. – P. 494–507.
50. Pixel Connectivity - MATLAB & Simulink [Электронный ресурс] // MathWorks – URL: <https://mathworks.com/help/images/pixel-connectivity.html> (дата обращения: 05.04.2025)
51. Программное обеспечение MATLAB [Электронный ресурс] // ЦИТМ Экспонента – URL: <https://exponenta.ru/matlab> (дата обращения: 05.04.2025)
52. Statistics and Machine Learning Toolbox – MATLAB [Электронный ресурс] // MathWorks – URL: <https://www.mathworks.com/products/statistics.html> (дата обращения: 05.04.2025)
53. Signal Processing Toolbox - MATLAB [Электронный ресурс] // MathWorks – URL: <https://www.mathworks.com/products/signal.html> (дата обращения: 05.04.2025)
54. Программный пакет для языка MATLAB: NIfTI tools - MATLAB Central [Электронный ресурс] // MathWorks – URL: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image> (дата обращения: 05.04.2025)
55. CCM-FOR: Корреляционно-кластерные методы выделения функционально-однородных регионов головного мозга [Электронный ресурс] –

GitHub URL: <https://github.com/KozlovStanislav/CCM-FOR> (дата обращения: 05.04.2025)

56. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022684681 - Козлов С.О., Пойда А.А. Программа ЭВМ "Программа для расчета и статистического анализа функционально-однородных регионов головного мозга человека по данным функциональной МРТ"

57. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022684682 - Пойда А.А., Козлов С.О. Программа ЭВМ "Программа для расчета силы связей между регионами головного мозга человека по данным фМРТ с применением разных методов вычисления связности"

58. Aguirre G.K., Zarahn E., D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses // Neuroimage. – 1998. – Vol. 8, № 3. – P. 302–306.

59. Woolrich M.W., Ripley B.D., Brady M., Smith S.M. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data // Neuroimage. – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 1370–1386.

60. Murphy K., Birn R.M., Handwerker D., Jones T.B., Bandettini P. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? // Neuroimage. – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 893–905.

61. Fox M.D., Zhang D., Snyder A.Z., Raichle M.E. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks // J. Neurophysiol. – 2009. – Vol. 101, № 6. – P. 3270–3283.

62. Saad Z.S., Gotts S.J., Murphy K., Chen G., Jo H.J., Martin A., Cox R.W. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression // Brain Connect. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 25–32.

63. Burgess G.C., Kandala S., Nolan D., Laumann T.O., Power J.D., Adeyemo B., Harms M.P., Petersen S.E., Barch D.M. Evaluation of denoising strategies to address

motion-correlated artifacts in resting-state functional magnetic resonance imaging data from the human connectome project // Brain Connect. – 2016. – Vol. 6, № 9. – P. 669–680.

64. Murphy K., Fox M.D. Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI // Neuroimage. – 2017. – Vol. 154. – P. 169–173.

65. Schaefer A., Kong R., Gordon E.M., Laumann T.O., Zuo X.-N., Holmes A.J., Eickhoff S.B., Yeo B.T.T. Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI // Cereb. Cortex. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 3095–3114.

66. Group ICA Of fMRI Toolbox (GIFT) [Электронный ресурс] // Medical Image Analysis Lab – URL: <http://mialab.mrn.org/software/gift/> (дата обращения: 05.04.2025)

67. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 100, № 1. – P. 253–258.

68. Buckner R.L., DiNicola L.M. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights // Nat. Rev. Neurosci. – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 593–608.

69. Alves P.N., Foulon C., Karolis V., Bzdok D., Margulies D.S., Volle E., Thiebaut de Schotten M. An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings // Commun. Biol. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 370.

70. Algumaei A.H., Algunaid R.F., Rushdi M.A., Yassine I.A. Feature and decision-level fusion for schizophrenia detection based on resting-state fMRI data // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0265300.

71. Tang Y., Wang L., Cao F., Tan L. Identify schizophrenia using resting-state functional connectivity: an exploratory research and analysis // Biomed. Eng. Online. – 2012. – Vol. 11. – P. 1–16.

72. Yu Y., Shen H., Zhang H., Zeng L.-L., Xue Z., Hu D. Functional connectivity-based signatures of schizophrenia revealed by multiclass pattern analysis of resting-state fMRI from schizophrenic patients and their healthy siblings // *Biomed. Eng. Online*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 1–13.
73. Guo W., Su Q., Yao D., Jiang J., Zhang J., Zhang Z., Yu L., Zhai J., Xiao C. Decreased regional activity of default-mode network in unaffected siblings of schizophrenia patients at rest // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 545–552.
74. Chyzhyk D., Savio A., Graña M. Computer aided diagnosis of schizophrenia on resting state fMRI data by ensembles of ELM // *Neural Netw.* – 2015. – Vol. 68. – P. 23–33.
75. Blinowska K.J. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2011. – Vol. 49. – P. 521–529.
76. Nieto-Castanon A., Whitfield-Gabrieli S. CONN functional connectivity toolbox: RRID SCR_009550, release 22. – 2022.
77. Zou Q.-H., Zhu C.-Z., Yang Y., Zuo X.-N., Long X.-Y., Cao Q.-J., Wang Y.-F., Zang Y.-F. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF // *J. Neurosci. Methods*. – 2008. – Vol. 172, № 1. – P. 137–141.
78. Zang Y.-F., He Y., Zhu C.-Z., Cao Q.-J., Sui M.-Q., Meng L., Tian L.-X., Jiang T.-Z., Wang Y.-F. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI // *Brain Dev.* – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 83–91.
79. Zang Y., Jiang T., Lu Y., He Y., Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis // *NeuroImage*. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 394–400.
80. Yan C., Zang Y. DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI // *Front. Syst. Neurosci.* – 2010. – P. 13.
81. Xu K., Liu Y., Zhan Y., Ren J., Jiang T. BRANT: a versatile and extendable resting-state fMRI toolkit // *Front. Neuroinform.* – 2018. – Vol. 12. – P. 52.

82. Welcome to Brant! — BRANT 3.36 documentation [Электронный ресурс] // BRANT – URL: <https://sphinx-doc-brant.readthedocs.io/en/latest>
83. Pudjihartono N., Fadason T., Kempa-Liehr A.W., O’Sullivan J.M. A Review of Feature Selection Methods for Machine Learning-Based Disease Risk Prediction // *Front. Bioinform.* – 2022. – Vol. 2. – P. 927312.
84. Freund Y., Schapire R.E. A Short Introduction to Boosting. – 1999.
85. Sharaff A., Gupta H. Extra-Tree Classifier with Metaheuristics Approach for Email Classification. – 2019.
86. Wolf A. The Machine Learning Simplified: A Gentle Introduction to Supervised Learning. – Leanpub. – 2022.
87. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V., Vanderplas J., Passos A., Cournapeau D., Brucher M., Perrot M., Duchesnay E., Louppe G. Scikit-learn: Machine learning in Python // *J. Mach. Learn. Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 2825–2830.
88. Arlot S., Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection // *Stat. Surv.* – 2010. – Vol. 4. – P. 40–79.
89. Ashfaque J., Iqbal A. Introduction to Support Vector Machines and Kernel Methods. – 2019.
90. Ellison S.L.R., Barwick V.J., Duguid Farrant T.J. Practical Statistics for the Analytical Scientist: A Bench Guide. 2nd ed. – RSC Publishing. – 2009. – ISBN 978-0-85404-131-2.
91. Luo X., Mao Q., Shi J., Wang X., Li C.R. Putamen Gray Matter Volumes in Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders // *World J. Psychiatry Ment. Health Res.* – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 1020.
92. Gilbert A.R., Rosenberg D.R., Harenski K., Spencer S., Sweeney J.A., Keshavan M.S. Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, № 4. – P. 618–624.

93. Lauer M., Senitz D., Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 645–660.
94. Tohid H., Faizan M., Faizan U. Alterations of the occipital lobe in schizophrenia // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 213–224.
95. Messaritaki E., Foley S., Barawi K., Ettinger U., Jones D. Increased structural connectivity in high schizotypy // *Netw. Neurosci.* – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. 213–233.
96. Fusar-Poli P., Radua J., McGuire P., Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies // *Schizophr. Bull.* – 2012. – Vol. 38, № 6. – P. 1297–1307.
97. Tuovinen N., Hofer A. Resting-state functional MRI in treatment-resistant schizophrenia // *Front. Neuroimaging*. – 2023. – Vol. 2, № 1127508.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ВЫДЕЛЕННЫЕ ПСФОР, ПЕРЕСЕКАЮЩИЕСЯ С СПУ

На рисунках ниже по 23 испытуемым представлены выделенные ПСФОР, пересекающиеся с атласными регионами сети по умолчанию (СПУ) и корреляционные матрицы, показывающие межрегиональные связи. На каждом рисунке слева направо представлены:

1. визуализация выделенных ПСФОР (чёрным контуром обозначены атласные регионы СПУ);
2. корреляционная матрица, полученная по динамикам атласных регионов СПУ;
3. корреляционная матрица, полученная по динамикам ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ;
4. корреляционная матрица, полученная по динамикам отфильтрованного набора ПСФОР, таким образом, чтобы средняя корреляция между динамиками ПСФОР была выше, чем средняя корреляция между динамиками атласных регионов СПУ.

После всех рисунков представлена таблица А.1, в которой представлены минимальные, средние и максимальные значения корреляций между динамиками атласных регионов СПУ (по матрицам из п.1 из перечня выше) и минимальные, средние и максимальные значения корреляций между динамиками ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ (по матрицам из п.3 из перечня выше).

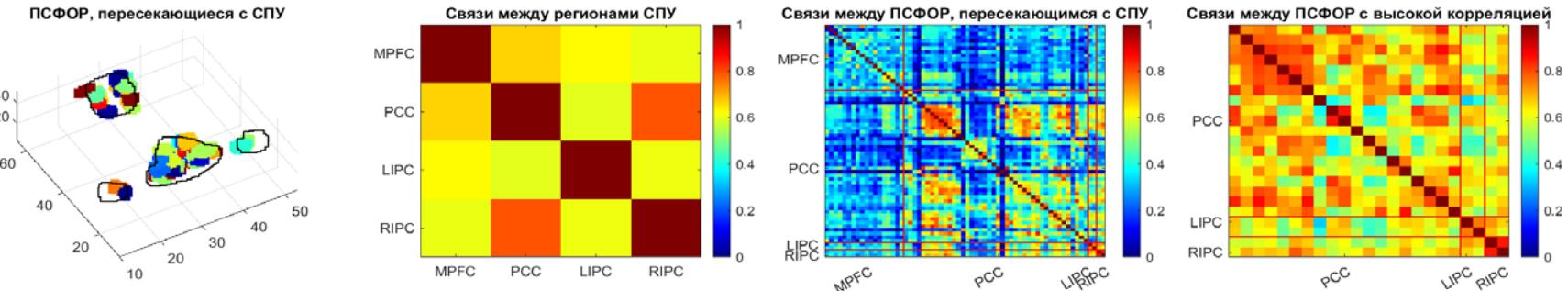


Рисунок А.1. Испытуемый №1.

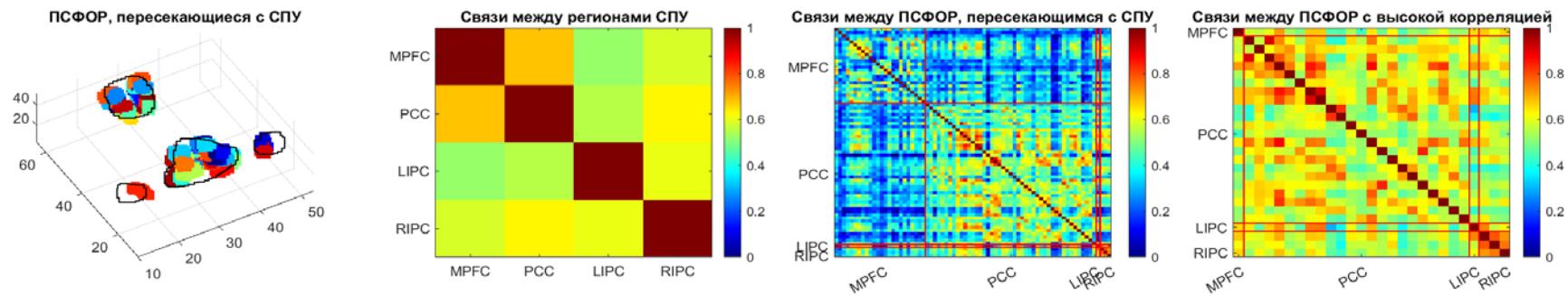


Рисунок А.2. Испытуемый №2.

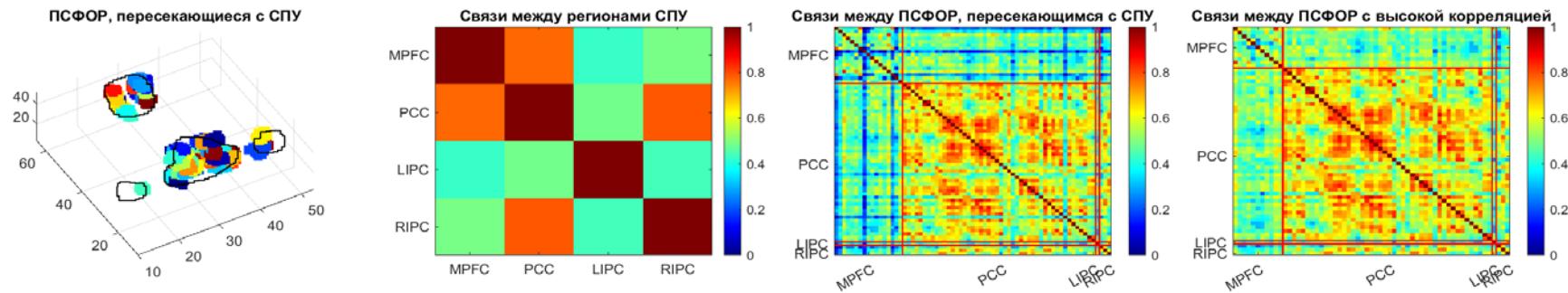


Рисунок А.3. Испытуемый №3.

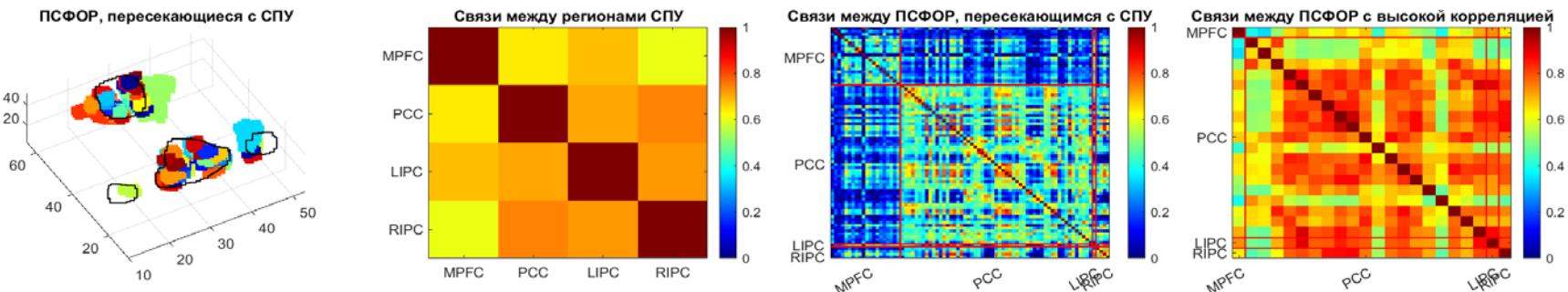


Рисунок А.4. Испытуемый №4.

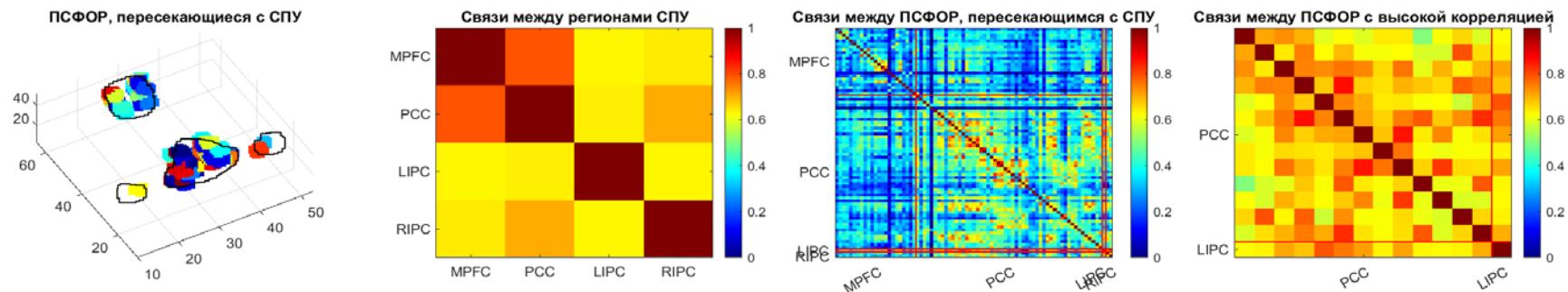


Рисунок А.5. Испытуемый №5.

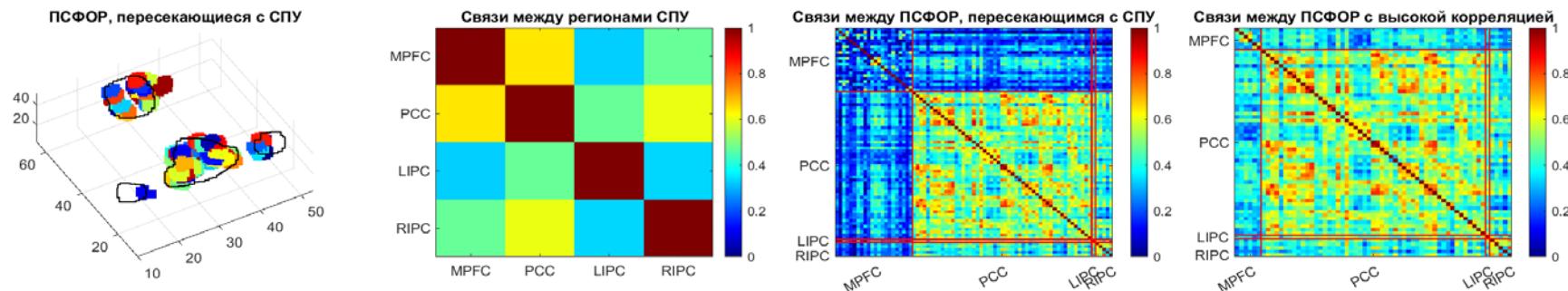


Рисунок А.6. Испытуемый №6.

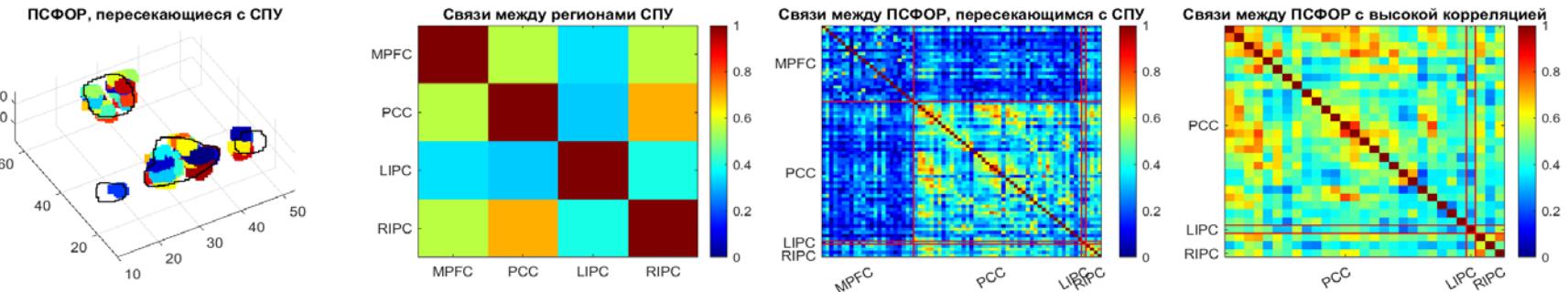


Рисунок А.7. Испытуемый №7.

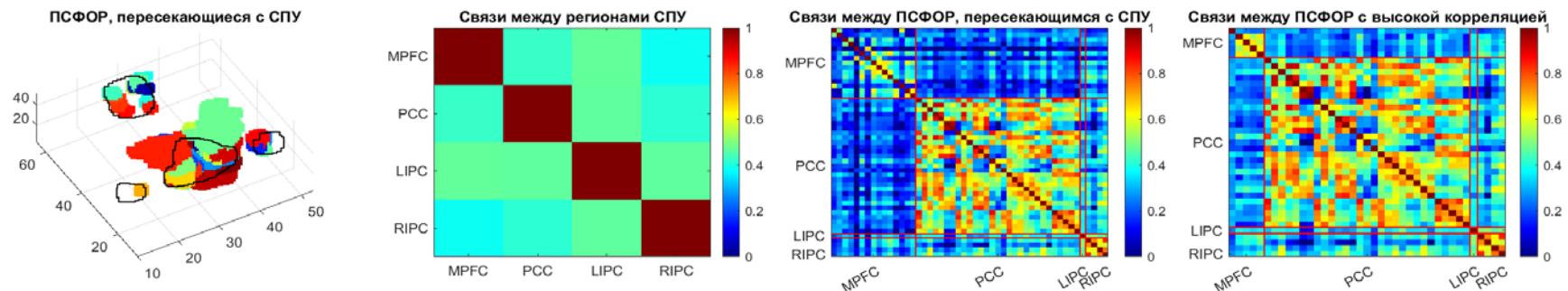


Рисунок А.8. Испытуемый №8.

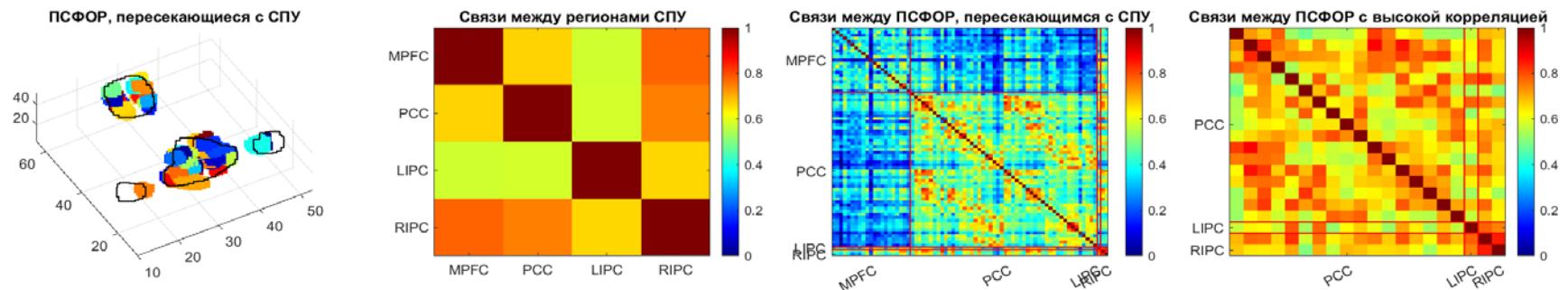


Рисунок А.9. Испытуемый №9.

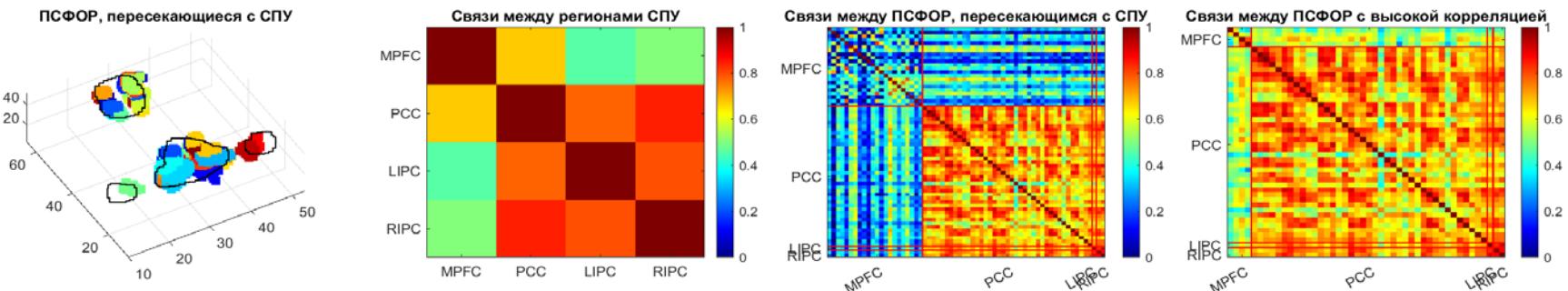


Рисунок А.10. Испытуемый №10.

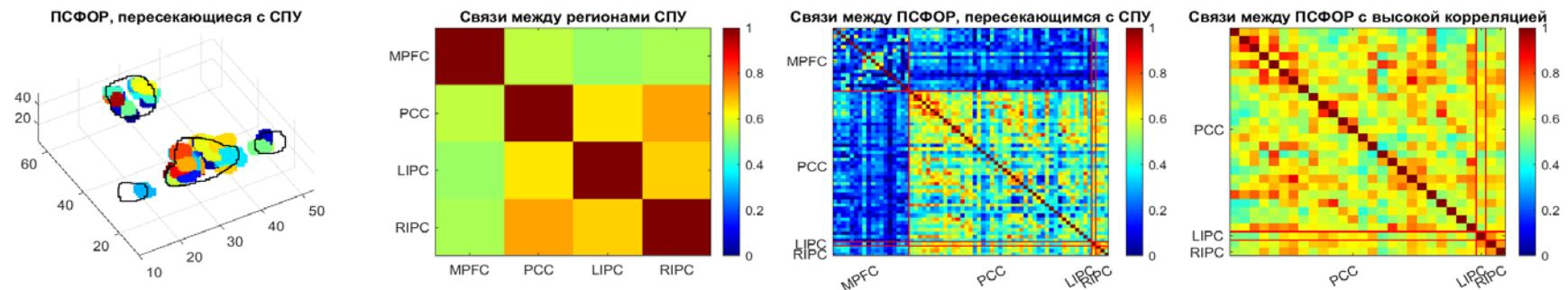


Рисунок А.11. Испытуемый №11.

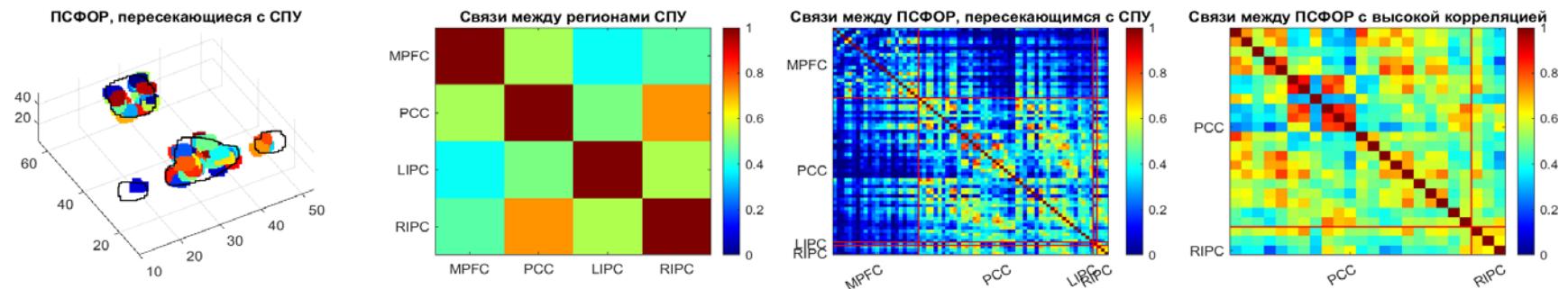


Рисунок А.12. Испытуемый №12.

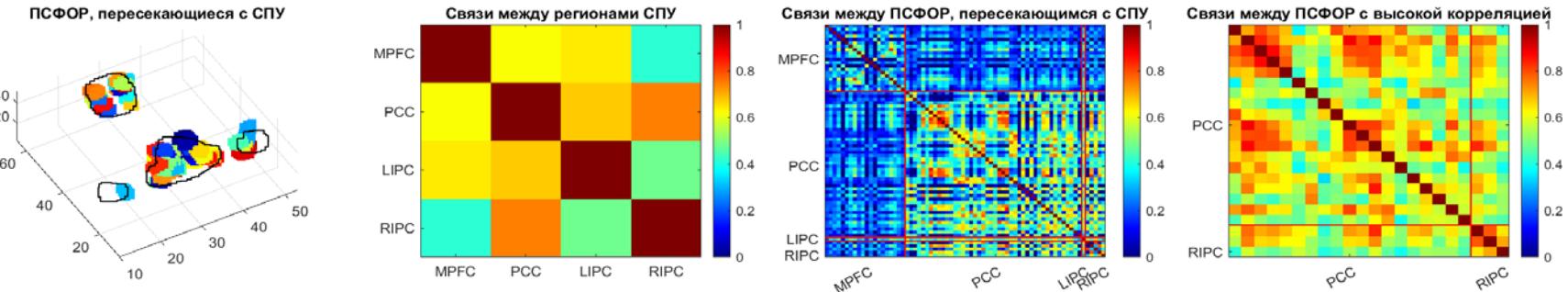


Рисунок А.13. Испытуемый №13.

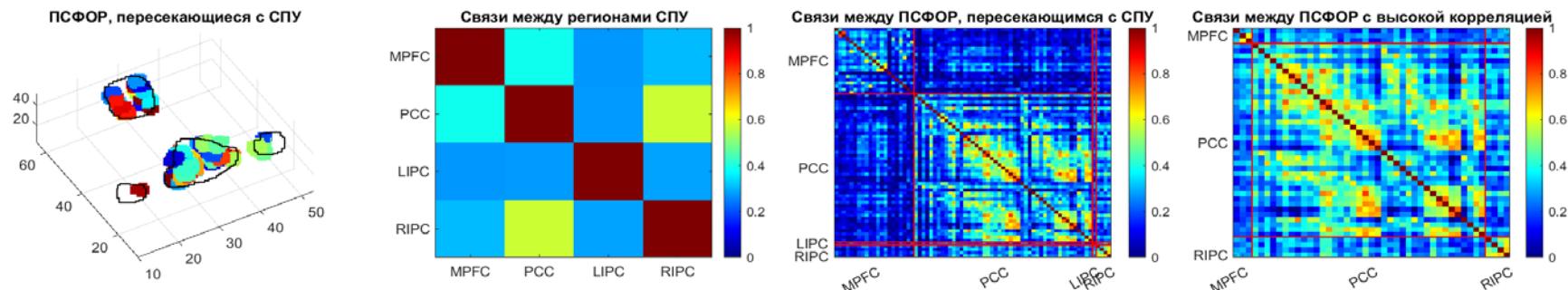


Рисунок А.14. Испытуемый №14.

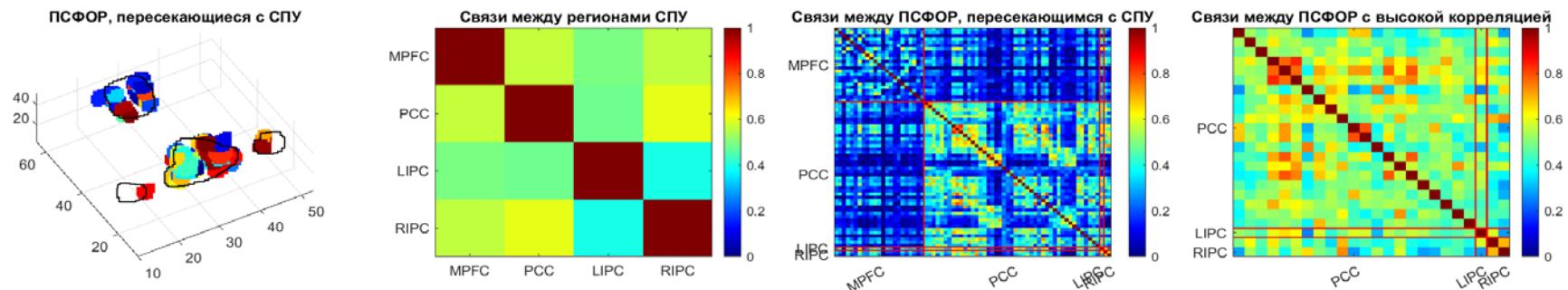


Рисунок А.15. Испытуемый №15.

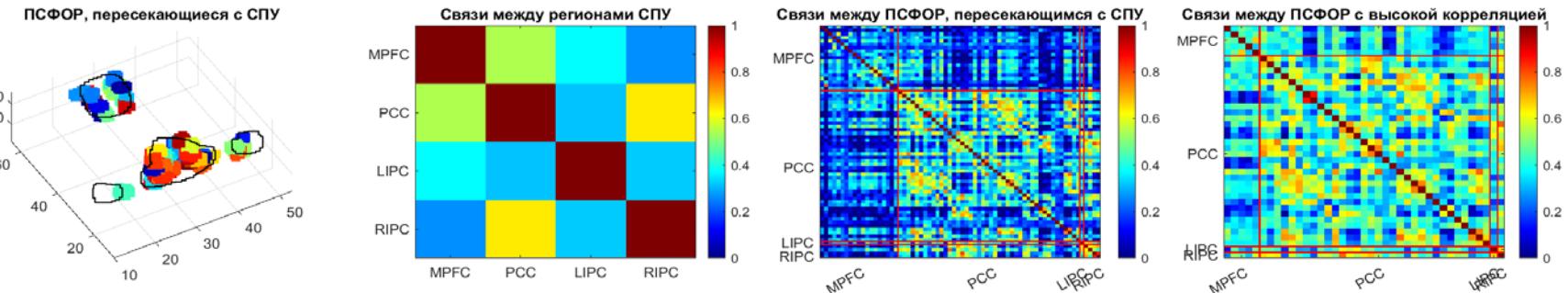


Рисунок А.16. Испытуемый №16.

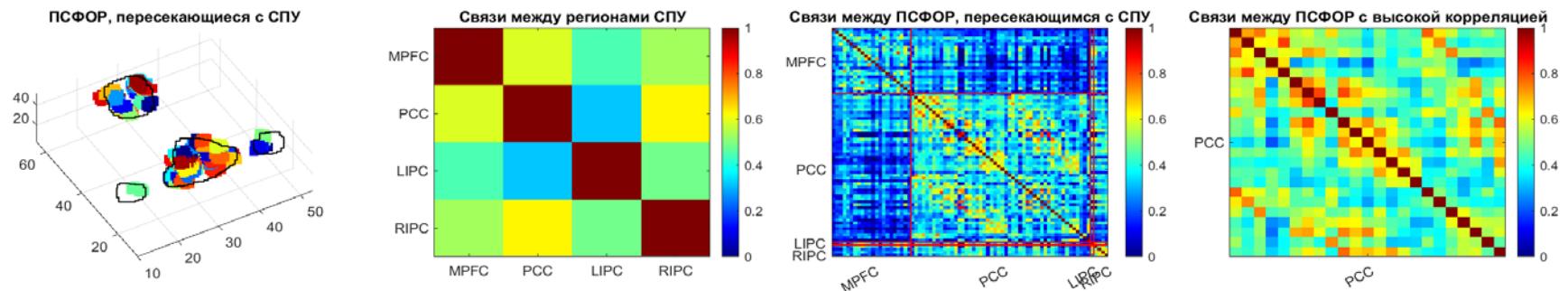


Рисунок А.17. Испытуемый №17.

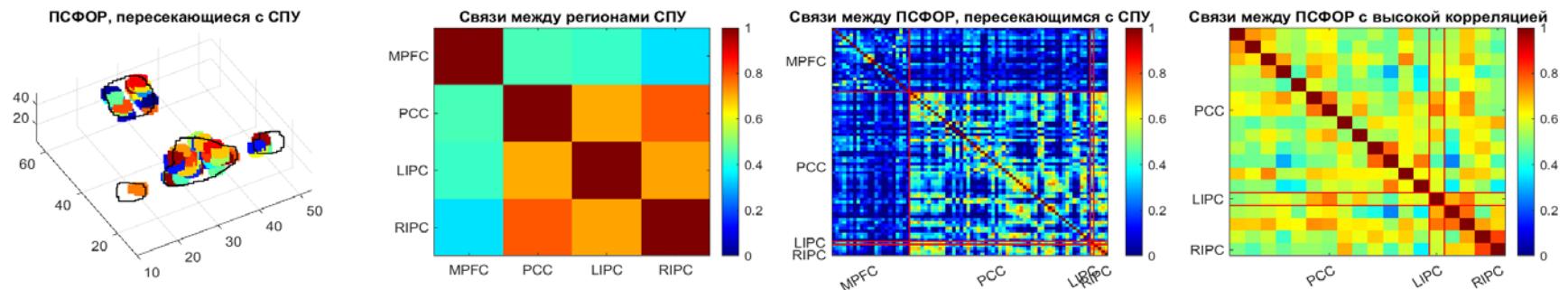


Рисунок А.18. Испытуемый №18.

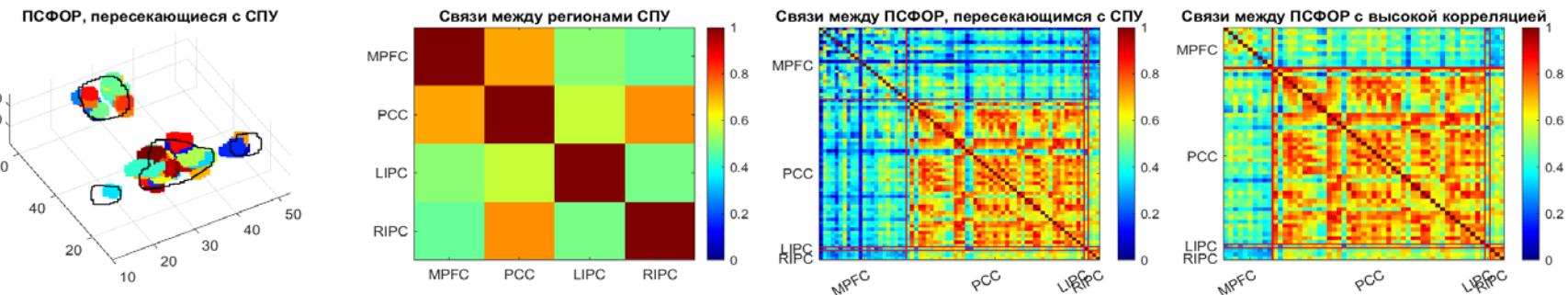


Рисунок А.19. Испытуемый №19.

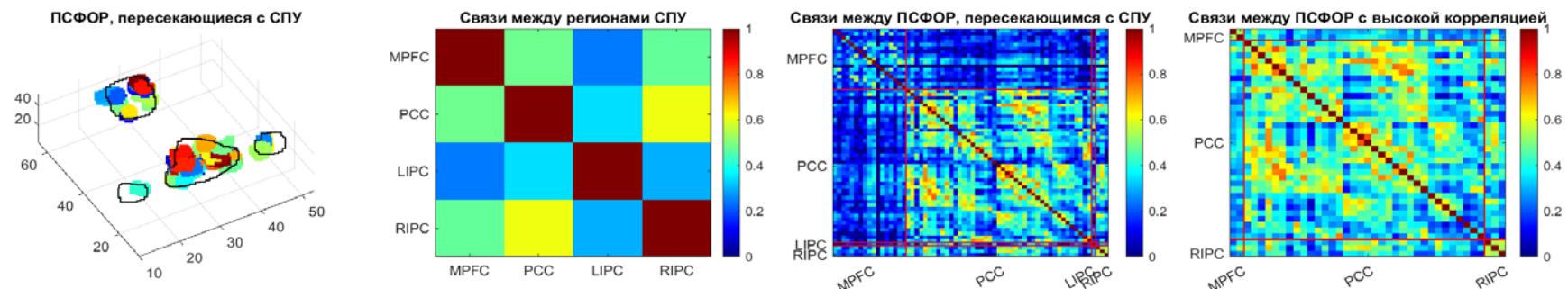


Рисунок А.20. Испытуемый №20.

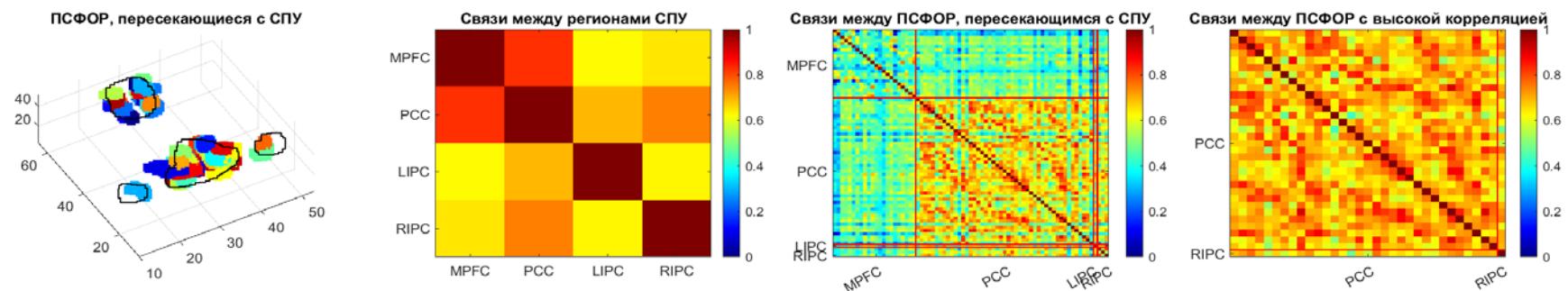


Рисунок А.21. Испытуемый №21.

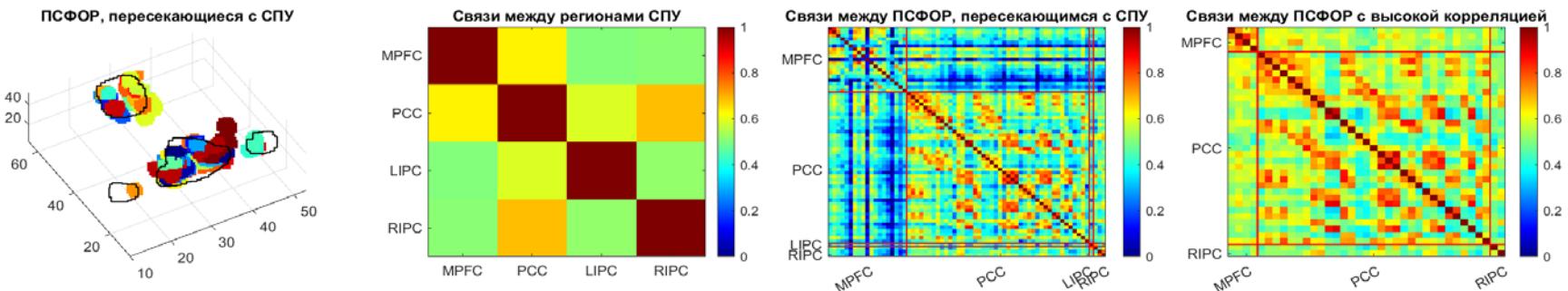


Рисунок А.22. Испытуемый №22.

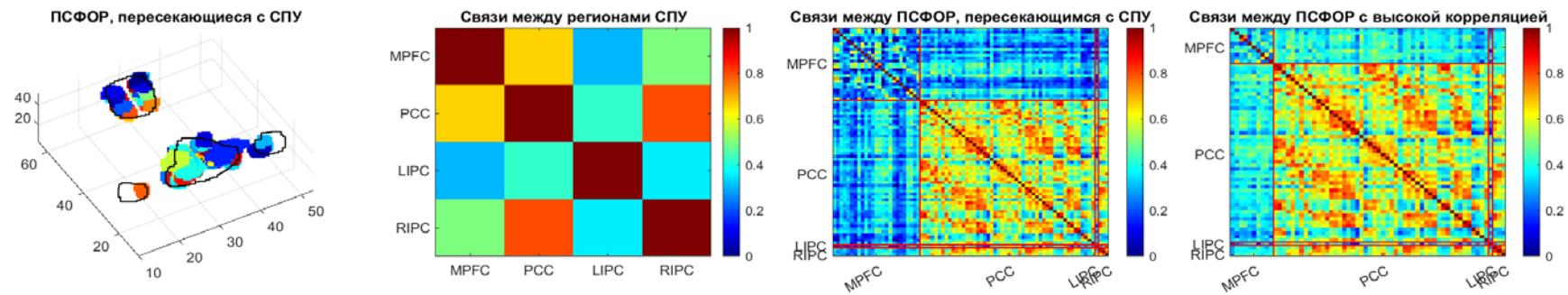


Рисунок А.23. Испытуемый №23.

Таблица А.1. Минимальные, средние и максимальные значения корреляций между динамиками атласных регионов СПУ и между динамиками ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ.

	Корреляция между регионами СПУ			Корреляция между ПСФОР, которые пересекаются с регионами СПУ		
	Минимальная	Средняя	Максимальная	Минимальная	Средняя	Максимальная
Испытуемый №1	0,60	0,65	0,79	-0,12	0,36	0,86
Испытуемый №2	0,52	0,60	0,68	-0,15	0,39	0,91
Испытуемый №3	0,43	0,57	0,79	-0,15	0,52	0,93
Испытуемый №4	0,60	0,68	0,74	-0,30	0,34	0,93
Испытуемый №5	0,63	0,67	0,79	-0,12	0,36	0,89
Испытуемый №6	0,33	0,48	0,65	-0,17	0,38	0,93
Испытуемый №7	0,32	0,48	0,70	-0,13	0,29	0,83
Испытуемый №8	0,38	0,44	0,47	-0,18	0,35	0,96
Испытуемый №9	0,58	0,67	0,78	-0,13	0,41	0,88
Испытуемый №10	0,46	0,67	0,84	-0,44	0,49	0,94
Испытуемый №11	0,52	0,61	0,71	-0,24	0,35	0,89
Испытуемый №12	0,38	0,52	0,73	-0,23	0,27	0,86
Испытуемый №13	0,42	0,60	0,75	-0,34	0,30	0,88
Испытуемый №14	0,27	0,35	0,57	-0,17	0,22	0,82
Испытуемый №15	0,40	0,52	0,60	-0,22	0,25	0,84
Испытуемый №16	0,26	0,41	0,64	-0,25	0,27	0,86
Испытуемый №17	0,32	0,50	0,63	-0,14	0,31	0,88
Испытуемый №18	0,34	0,57	0,79	-0,32	0,21	0,81
Испытуемый №19	0,48	0,58	0,73	-0,14	0,49	0,94
Испытуемый №20	0,24	0,41	0,61	-0,32	0,27	0,80
Испытуемый №21	0,63	0,69	0,82	0,00	0,53	0,91
Испытуемый №22	0,50	0,57	0,69	-0,11	0,44	0,93
Испытуемый №23	0,30	0,51	0,80	-0,13	0,43	0,91