

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ
Направление: 03.04.02 – Физика

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

ВЕРИФИКАЦИЯ КОНВЕЙЕРА ПРОЦЕДУР ДЛЯ ОБРАБОТКИ
ДАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ

Студент 2 курса группы 06-919


"15" июня 2021 г.

 (Арюкова Л.Р.)

Научный руководитель

Д.ф.-м.н., профессор

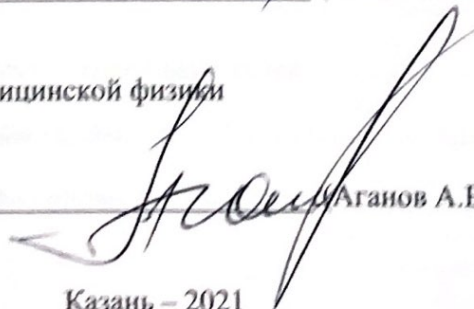
"15" июня 2021 г.

 (Ильясов К.А.)

Заведующий кафедрой медицинской физики

Д.х.н., профессор

"15" июня 2021 г.

 (Аганов А.В.)

Казань – 2021

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1. Основы функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя	7
1.1 Некоторые из известных сетей нейрональной активности головного мозга человека в состоянии покоя	9
2. Обзор методов обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя	15
2.1 Метод анализа амплитуды низкочастотных колебаний.....	16
2.2 Метод анализа региональной однородности	17
2.3 Анализ плотности функциональной связности.....	18
2.4 Корреляционный анализ на основе области интереса.....	19
2.5 Метод анализа графов.....	20
2.6 Независимый компонентный анализ.....	22
2.6 Метод главных компонент	25
3. Этапы предварительной обработки данных фМРТп	26
3.1 Конвертация файлов формата «dicom» в изображения формата «NIfTI»	26
3.2 Удаление первых десяти временных точек	27
3.3 Временная коррекция срезов.....	27
3.4 Коррекция движения головы.....	27
3.5 Нормализация	27
3.6 Сглаживание	28

3.7 Фильтрация	28
4. Клинические применения фМРТ в покое.....	28
Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	31
1. Выполнение эксперимента фМРТп	31
2. Обработка данных	33
Заключение	43
Публикация автора.....	44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	45

Список сокращений

MPT – магнитно-резонансная томография

фMPT – функциональная магнитно-резонансная томография

фMPTп – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя

FC (functional connectivity) – функциональная связность

BOLD (Blood Oxygen Level Dependency) – зависимость уровня кислорода в крови

HRF (Hemodynamic response function) – функция гемодинамического ответа

ALFF (The amplitude of low-frequency fluctuation) – метод анализа амплитуды низкочастотных колебаний

ReHo (regional homogeneity) – метод региональной однородности

PCA (Principal component analysis) – анализ главных компонент

ICA (Independent component analysis) – анализ независимых компонент

Введение

Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя (фМРТп) привлекает все больше внимания благодаря своей эффективности, простоте и неинвазивности при исследовании внутренней функциональной архитектуры человеческого мозга.

фМРТп основывается на пространственно-когерентной активности головного мозга, зависящей от уровня кислорода в крови (BOLD) [1]. фМРТп считается мощным инструментом для исследования спонтанной активности нейронов, которая потребляет большую часть энергии мозга. Кроме того, фМРТп также является удобным способом для клинических исследований, поскольку он обладает преимуществами пространственного и временного разрешения и неинвазивности, а также своей простотой, которая не требует постановки сложных когнитивных задач, что делает тему настоящей магистерской диссертации особенно актуальной. Именно перечисленные факторы и делают тему данной работы особенно актуальной на сегодняшний день.

Как правило, основное внимание фМРТп направлены на изучение связей, другими словами, взаимодействия между двумя разными областями мозга. В работе была рассмотрена анатомическая связность - это физические связи или взаимодействия между двумя анатомическими областями мозга, которые можно получить с помощью структурной визуализации в совокупности с методами диффузной тензорной трактографии [2]. А также, функциональная связность (FC), которая свидетельствует об установке связи, между двумя пространственными областями мозга, с помощью линейной временной корреляции [3].

Цель данной магистерской диссертации заключалась в построении и оптимизации всей цепочки обработки данных фМРТп для последующего внедрения этого конвейера обработки экспериментальных данных для проведения и анализа фМРТп на пациентах.

Задача, в свою очередь, заключалась в выборе оптимальных алгоритмов обработки экспериментальных данных и их последующего анализа, оптимизация и верификация всей цепочки обработки данных.

Также стояла задача изучить методы анализа функциональной связности, такие как анализ амплитуды низкочастотны колебаний, анализ независимых компонентов (ICA) и анализ теории графов.

Для вышеперечисленных расчетов основной средой программирования был выбран MATLAB.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Основы функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Мозг контролирует все сложные функции человеческого организма. Структурно мозг подразделяется на различные области, специализирующиеся на обработке и передаче нейронных сигналов. Функционально мозг специализируется на перцептивных и когнитивных процессах. Работая согласованно, эти узкоспециализированные области управляют сложными функциями тела и контролируют поведение человека.

Нейроны не содержат никаких внутренних запасов энергии, ни в форме глюкозы, ни в форме кислорода [4]. В момент активации нейроны получают большое количество энергии от соседних капилляров через процесс, называемый гемодинамическим ответом. Данный процесс заключается в увеличении снабжения активной области мозга кровью с высоким насыщенным кислородом, обычно даже превышающим потребности [5]. Это приводит к изменению относительных уровней оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, которые можно обнаружить с помощью МРТ на основании их дифференциальной магнитной восприимчивости. Такой подход к визуализации называется контрастным изображением, зависящим от уровня кислорода в крови, или контрастным изображением BOLD. Обычно изменение сигнала BOLD, как известно, модулируется парциальным артериальным давлением CO_2 . Более поздние исследования [6] показывают, что сигнал BOLD определяется как артериальным парциальным давлением O_2 и CO_2 , а не только CO_2 .

Изменение сигнала BOLD является основой функциональной МРТ, который используется для построения карт, указывающих на узкоспециализированные области мозга, которые активируются

определенными задачами или реагируют на раздражитель на низкой частоте (0,01-0,1 Гц) [7,8].

Важно отметить, что различают два вида частот, наблюдаемых при активации нейронов и они абсолютно разные [9,10]. Это:

А) частота флуктуаций нейронной активности, измеренная с помощью МРТ (низкочастотный сигнал, измеренный косвенно, с использованием сигнала BOLD),

В) частота нейронного возбуждения, измеренная в нейрофизиологических исследованиях (высокочастотный сигнал и измеряются непосредственно).

Большой вклад в изучение биологического значения флуктуаций нейронной активности был сделан Бисваллом и соавторами в 1995 году [11]. Тогда испытуемых попросили выполнить двустороннее постукивание пальцами. В этом эксперименте исследователи определили высоко коррелированный BOLD-сигнал между левой соматосенсорной корой и гомологичными областями в контралатеральном полушарии.

фМРТ широко используется как у здоровых пациентов, так и у пациентов с неврологическими и психическими расстройствами для анализа синхронных, спонтанных колебаний различных сетей состояния покоя [12]. Из-за нейроваскулярной связи сигнал BOLD, хотя и является сосудистым по своей природе, но тесно связан с нейрональной активностью [13].

Тем не менее, фМРТ имеет ряд недостатков. Например, задержка гемодинамической реакции после активации нервной системы, которая отвечает за относительно низкие временные разрешения фМРТп. А также изменение BOLD сигнала в областях мозга, где циркуляция крови изменяется [14 -16]. Так, например, черепно-мозговая травма [17] или бескислородная черепно-мозговая травма [18] могут повлиять на сосудисто-нервную связь и, следовательно, сделать МРТ не оптимальной для оценки нервной активности при этих патологических состояниях. Следовательно, вышеперечисленные факторы следует учитывать при разработке калибровочных экспериментов

фМРТ и интерпретации данных о функциональной связности, особенно у пациентов с сосудистыми патологиями.

В отличие от функциональной МРТ на основе некоторой задачи, функциональная МРТ в состоянии покоя (фМРТп) выполняется в отсутствие внешнего раздражителя, другими словами, в состоянии покоя. Принцип фМРТп также основан на флуктуации сигнала BOLD. Стоит отметить, что в случае фМРТп объектом исследования является именно самопроизвольное изменение BOLD-сигнала.

Данные фМРТп получают с помощью томографа, магнитное поле которого должно составлять от 3 Тесла и выше. Томографы с полем в 1,5 Тесла для исследований фМРТп меньше подходят ввиду меньшей интенсивности низкочастотных флуктуаций самопроизвольного сигнала BOLD. Чувствительности томографа будет недостаточно для определения сигналов состояния покоя, и к тому же займет достаточно времени.

Что подразумевается под термином «состояние покоя»? Все дело в том, что во время сканирования люди получают инструкции просто отдохнуть, не шевелиться и, желательно, не думать ни о чем конкретном [19]. Отсутствие задачи делает фМРТп особенно привлекательной для пациентов, которые испытывают трудности с выполнением инструкций. Актуально в случае пациентов с рядом неврологических, нейрохирургических и психиатрических заболеваний, а также для детей. Таким образом, применение фМРТп в исследованиях и клинических условиях росло в течение последних двух десятилетий [20].

1.1 Некоторые из известных сетей нейрональной активности головного мозга человека в состоянии покоя

Сети нейрональной активности в состоянии покоя головного мозга человека - это сети значимости. Например, слуховая сеть, сеть базальных ганглиев, сеть высшего зрительного восприятия, зрительно-пространственная

сеть, сеть режима по умолчанию, языковая сеть, исполнительная сеть, сеть предклиний, первичная зрительная сеть, сенсорно-моторная сеть и т. д. На рисунке 1 показаны соответствующие сети в мозге, полученные с помощью анализа данных методом независимы компонент [21].

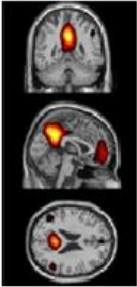
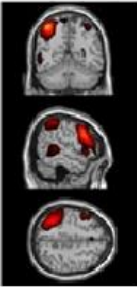
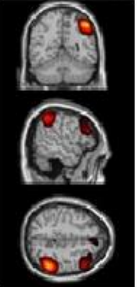
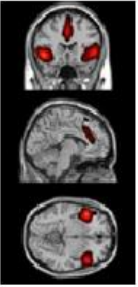
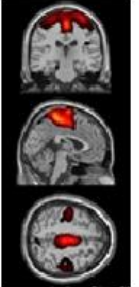
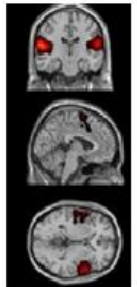
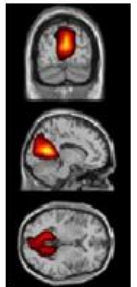

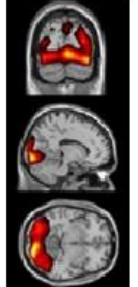
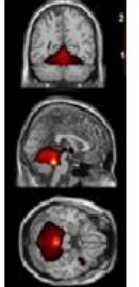
Сеть пассивного режима работы мозга	Сети исполнительного контроля		Сеть выявления значимости	Сенсомоторная сеть
				
Слуховая сеть	Зрительные сети			Мозжечковая сеть
				

Рисунок 1 – Основные нейронные сети головного мозга, выявляемые с помощью фМРТп у здоровых добровольцев [21]

Сеть выявления значимости

Сеть выявления значимости состоит из дорсальной передней поясной коры, двусторонней островковой доли и дополнительной моторной области. Дисфункция данной сети нарушит функционирование остальных сетей, поскольку она играет ключевую роль в регулировании динамических изменений в других сетях. Более того, сеть играет ключевую роль во время быстрой смены поведения человека. То есть, что делать дальше или не делать, решает надлежащее функционирование сети. По этим причинам правильное функционирование сети выявления значимости играют решающую роль для начала управления процессами познания [22].

Слуховая сеть

В состав слуховой сети входят извилина Гешля, левая и правая первичная слуховая кора, височная и плоская полярная извилина, верхняя латеральная височная извилина и задний островок коры [23]. Слуховая сеть была функционально идентифицирована слева и справа соответственно [24].

Слуховая сеть отвечает за распознавание звуковых сигналов, речи во времени и в пространстве. Она также способствует отбору слуховых сигналов, поступающих от правого или левого уха, а ее активность может меняться в зависимости от уровня слухового внимания (было доказано [25] что объем левой слуховой площадки у 64% правшей больше, чем правой, однако нет никакой связи с тем, что у правшей за речь отвечает левое полушарие более чем в 90% случаев).

Нарушения развития слуховой сети встречаются при шизофрении, что является одной из возможных причин возникновения слуховых галлюцинаций.

Сеть базальных ганглиев

Сеть базальных ганглиев – это структура мозга, расположенная в основании мозга, которая включает базальные ганглии, черную субстанцию, субталамическое ядро, полосатое тело, внешнюю и внутреннюю поверхность паллидума [26].

Нейронные сети базальных ганглиев – это морфологическая основа выполняемых ими основных функций: подготовка и осуществление движений [27]. Особенности участия базальных ганглиев в выполнении этих функций являются следствием из наблюдений за характером нарушения движений при дисфункции данной сети. Предполагается, что базальные ганглии играют важную роль в программировании, планировании и выполнении сложных движений, инициатором которых является кора больших полушарий [28].

С участием сети базальных ганглиев мысленный план движений превращается в моторную программу сложных «автоматических» действий. Например, одновременное осуществление нескольких движений в отдельных суставах. Действительно, в момент регистрации биоэлектрической активации нейронов данной сети при выполнении произвольных движений, отмечают [29] повышение активности в нейронах внутреннего сегмента бледного шара ограда, субталамических ядер и ретикулярной части черного тела.

Функциональные изменения в базальных ганглиях в основном проявляются при паркинсонизме, потому что существующие исследования показали, что они лежат в основе болезни Паркинсона [28]. Кроме того, нарушение работы сети базальных ганглиев влечет гиперкинезы, самопроизвольное сокращение мышц различных частей тела (в том числе мимических мышц), непрерывное, ритмическое движение конечностей.

Соответственно, сеть базальных ганглиев играет ключевую роль в обучении трудным и сложным формам движения человеческого тела.

Зрительная сеть

В своих исследованиях Бекман [30] наблюдал синхронную активацию в двусторонней и медиальной калькариновой борозде, экстрастриатных областях, а именно в язычной извилине, нижней области предклинья и латеральном коленчатом ядре таламуса, которые в совокупности образуют зрительную сеть, между которой функционально соединяется латеральное коленчатое ядро таламуса. визуальный вход в первичную зрительную кору [31].

Такие области, как перистриатная область, латеральная затылочная извилина и верхняя затылочная извилина, были признаны основными зрительными областями посредством исследований в коррелирующих сетях посредством фМРТп.

Исследования показывают, что существуют медиальные и латеральные зрительные области коры головного мозга. В отчете Бекманн и соавторы [30].

сообщает о том, что зрительные области, расположенные в экстрастриальных областях язычной извилины, нижнем отделе предклинья и латерального коленчатого ядра таламуса, составляют медиальные зрительные зоны. Затылочно-височное соединение, отходящее от затылочного полюса и верхней теменной области, составляет боковые зрительные области.

Главным образом, зрительная сеть отвечает за обработку визуальной информации. А ее дисфункция ведет к частичной или полной потере зрения у человека [31].

Визуально-пространственная сеть

Синхронные активации задней теменной коры затылочно-теменного перехода, средней линии предклинья, задней поясной коры и лобного полюса вместе известны как зрительно-пространственная сеть [32]. Многие исследования показали, что поражения в латеральных задних теменных областях могут влиять на пространственное внимание. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что задняя теменная кора участвует в ориентировании на зрительно-пространственные сигналы [33].

Сеть пассивного режима работы мозга

Сеть режима «по умолчанию» включает заднюю поясную кору, медиальную префронтальную кору и латеральную теменную кору [34]. Сеть в режиме по умолчанию проявляет активность только тогда, когда человек находится в состоянии покоя. Она также известна как сеть отрицания задачи, потому что она становится неактивной, когда человек выполняет какую-либо задачу, и, конечно же, многие исследователи изучают ее в более широком смысле [35]. Эта сеть также известна как сеть ментализации из-за ее участия в социальном познании, таком как самоанализ, блуждание разума, обработка эмоций, размышление о психическом состоянии других и т. д.

Стоит отметить сеть предклинья – это связанная область в сети режима по умолчанию, характеризуется как точки с высокой скоростью метаболизма

по сравнению с другими сетями в состоянии покоя [36]. Несколько исследований признали важность предклиния в сети, работающей по умолчанию, поскольку она помогает в различных поведенческих функциях.

Участие предклиния в манипулировании ментальными образами и внутренним вниманием, полученным в результате исследований визуально-пространственных образов, подразумевает их уникальную способность в ментальном представлении внутреннего «я». Многие исследования подтверждают жизненно важную роль предклиния в таких задачах, как извлечение автобиографической памяти, обработка эмоциональных стимулов и мониторинг результатов вознаграждения. Во всех исследованиях о предклинии говорится, что он играет центральную роль в сети режима по умолчанию.

Языковая сеть

Языковая сеть не только включает области Брока и Вернике, но также распространяется на префронтальную, височную теменную и подкорковую области [37]. Сеть участвует в таких функциях, как речь, понимание, чтение, интерпретация, имитация и т.д. Кроме того, область Брока - это место расположения зеркальных нейронов, где частота возбуждения нейрона увеличивается, когда человек выполняет целенаправленные действия и при наблюдении за аналогичными движениями других. Зеркальные нейроны помогают понимать и имитировать двигательную активность [38-40].

Сеть исполнительного контроля

Исключительная сеть - это сеть, которая активируется во время задач фМРТ, связанных с исполнительными функциями. Он составляет заднюю теменную кору и дорсолатеральную префронтальную кору [41]. Верхняя лобная извилина, передняя поясная извилина, медиальная лобная извилина, вентролатеральная префронтальная кора, подкорковые области таламуса и параингулярные извилины составляют сеть исполнительного контроля. Эта

сеть активна во время выполнения задачи, которая требует когнитивного контроля и рабочей памяти [42].

Как и сеть внимания, исполнительная сеть также активна во время выполнения задачи и демонстрирует антикоррелированную сеть в состоянии покоя. Сеть исполнительного контроля должна функционировать во время целенаправленной деятельности и во время контроля интеллектуальной деятельности [43].

Сенсомоторная сеть

Эта сеть была фактически первой сетью фМРТп, изученной Б.Бисвалом. Это сеть, которая показывает высокий уровень функциональной корреляции между моторной корой левого и правого полушария [44]. В соматосенсорной моторной коре находятся области Бродмана, расположенные на заднем берегу центральной борозды представляют собой различные двигательные области тела, такие как ноги, руки и лицо. Отдельные сигналы от лица в значительной мере отличаются от сигналов от рук или ног. Все дело в том, что сигналы от разных двигательных процессов генерируются в отдельных кластерах головного мозга. Поэтому, посредством фМРТп, мы можем четко идентифицировать происхождение сигнала.

2. Обзор методов обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Анализ фМРТп является сложной задачей из-за огромного количества данных и необходимости сложного анализа. Перед применением любого из методов анализа необходимо подготовить «сырой» массив данных. Основная задача исследователя при подготовке данных – это фильтрация шумов, как физиологических, так и аппаратурных, а также помех, связанных с движениями пациента и т.д. Важными этапами предварительной обработки являются: удаление первых 10–20 временных точек, синхронизация срезов,

нормализация данных, сглаживание. Все вышеперечисленные этапы, включая сглаживание, могут выполняться в разных последовательностях в соответствии с применяемым аналитическим методом [4].

Правильная интерпретация результатов данных фМРТп требует понимания анатомии, патофизиологии и нейробиологии. Для простоты понимания большой объем информации, содержащейся в данных фМРТп, можно сравнить с картой [45]. Когда вы смотрите на карту, вы можете сосредоточиться на поиске городов или на дорогах, связывающих города друг с другом. Точно так же, когда кто-то анализирует данные фМРТп, он может извлечь информацию о функции определенных областей мозга или функциональной связи между различными областями мозга. Аналитические подходы можно широко разделить на 2 типа: (1) функциональная сегрегация и (2) функциональная интеграция [46].

➤ Функциональная сегрегация фокусируется на локальной функции определенных областей мозга и в основном используется для картирования мозга.

➤ Функциональная интеграция фокусируется на функциональной связности между различными областями мозга и оценивает мозг как интегрированную сеть.

Методы функциональной сегрегации опираются на анализ активности фМРТп, в то время как методы функциональной интеграции опираются на анализ связности фМРТп [47].

2.1 Метод анализа амплитуды низкочастотных колебаний

Метод анализа амплитуды низкочастотных колебаний (ALFF) измеряет BOLD-сигнал в диапазоне частот от 0,01 до 0,1 Гц [48]. ALFF пропорционально региональной нейронной активности. Fractional-ALFF (f-ALFF) - это метод, который измеряет мощность в диапазоне низких частот (0,01-0,1 Гц), деленную на общую мощность во всем обнаруживаемом

диапазоне частот, и представляет относительный вклад низкочастотных колебаний [49]. ALFF и f-ALFF измеряют только региональную нейронную активность. Другими словами, они не предоставляют информацию о функциональной связи между областями мозга.

Преимущества данного метода:

И ALFF, и f-ALFF демонстрируют высокую временную стабильность и долговременную (около 6 месяцев) надежность повторного тестирования [50].

Недостатки:

Человеческий мозг более целесообразно изучать как интегрированную сеть, а не как отдельные кластеры, возбуждение в отдельных методах функциональной сегрегации постепенно отступило в пользу методов функциональной интеграции.

2.2 Метод анализа региональной однородности

Анализ региональной однородности (ReHo) представляет собой меру сходства областей головного мозга. Рассчитать меру сходства можно по коэффициенту согласования Кендалла (KCC) временного ряда BOLD. Он измеряет синхронность смежных регионов [51]. Более высокое значение ReHo представляет более высокую согласованность и центральность региональной активности мозга. Более высокая согласованность и центральность обычно связаны, но не обязательно, с высокой активностью.

ReHo обычно рассчитывается в диапазоне низких частот, обычно от 0,01 до 0,1 Гц. Он может быть разделен на разные полосы частот. Более низкая частота (0,01-0,04 Гц) ReHo более чувствительна к корковой активности [52].

Несколько исследований [53-55]. продемонстрировали частотную зависимость изменений ReHo при различных неврологических состояниях.

Будущие исследования фМРТп, направленные на биологическое значение ReHo, должны проводиться как на здоровых субъектах, так и на пациентах с патологиями головного мозга.

Преимущества данного метода:

Надежность повторного тестирования методом ReHo очень высока, даже если объекты повторно сканируются после длительного интервала (6 месяцев) [51]. Зуо и соавторы [56] разработали метод вычисления ReHo по двум измерениям (поверхности), используя анализ МРТ на основе кортикальной поверхности после проекции отдельных предварительно обработанных данных в поверхностное пространство коры. Он более надежен, чем метод, основанный на обычных трех измерениях (объем), поскольку

- 1) он может точно рассчитать значение ReHo на поверхности коры, избегая смешения серых и белых веществ,
- 2) избегая смешения смежных тканей мозга в трехмерном пространстве из-за сильно свернутой коры человека она может более точно характеризовать функциональную гомогенность внутри области мозга [57-59].

Недостатки:

Основным ограничением ReHo является относительно неясное биологическое значение ReHo в разных диапазонах частот.

2.3 Анализ плотности функциональной связности

Плотность функциональной связности (FCD) является самым основным измерением функциональной связности. Анализ FCD идентифицирует высокосвязанные функциональные узлы. Анализ FCD вычисляет корреляцию временного ряда BOLD между каждым вокселем и всеми другими вокселями в мозге [60]. Можно рассчитать карты FCD

ближнего и дальнего действия. FCD ближнего действия измеряется с помощью корреляционного анализа временного ряда BOLD между каждым вокселем и вокселями вокруг него на расстоянии до 75 мм (и представляет собой своего рода «дальний ReHo»). FCD ближнего действия может отражать региональную пластичность функциональной связности вокруг этого вокселя. FCD на большие расстояния является результатом глобальной FCD минус FCD на короткие расстояния и может отражать пластичность функциональной связности на больших расстояниях [61].

Преимущества данного метода:

Анализ FCD прост и независим от любых допущений модели. Это может раскрыть важность функциональных узлов связи мозга.

FCD следует интерпретировать с осторожностью из-за его умеренной долгосрочной (около 6 месяцев) надежности повторного тестирования.

Недостатки:

Не указывает, какие именно области головного мозга связаны.

2.4 Корреляционный анализ на основе области интереса

Корреляционный анализ на основе области интереса (ROI), находит области, коррелированные с активностью в области ROI. В основанном на ROI анализе, взаимная корреляция вычисляется между временными рядами ROI и остальной части мозга [62].

Несколько метрик (например, коэффициент взаимной корреляции (r), частичные корреляции, множественные регрессии, вероятность синхронизации) могут быть использованы для оценки связей между временными рядами областей мозга. Связь активации между различными областями мозга указывает на то, что они вовлечены в один и тот же базовый

функциональный процесс и, следовательно, интерпретируются как функционально связанные [63].

Эти области мозга не могут быть напрямую связаны с нейронными волокнами. Общая связность мозга с использованием этого метода может быть визуализирована с использованием матрицы связности, показывающей силу всех связей между ROI внутри мозга.

Такая матрица обычно используется в клинических приложениях, например, дооперационной локализации, идентификации пациентов с болезнью Альцгеймера или различиями между различными типами деменции [64].

Преимущества данного метода:

Корреляционный анализ на основе ROI (SCA) является одним из наиболее распространенных способов изучения функциональных связей в мозге. На основе временных рядов начального вокселя (или ROI) связь рассчитывается как корреляция временных рядов для всех других вокселей в мозге [65]. Результатом SCA является карта связности, показывающая коэффициенты корреляции для каждого вокселя, показывающие, насколько хорошо его временной ряд коррелирует с временным рядом начального числа.

2.5 Метод анализа графов

Теория графов широко использовалась для изучения свойств сложных сетей. Другими словами, существуют небольшие сети высокосвязанных узлов в кластерах, работающих вместе для выполнения конкретной задачи или выполнения определенной когнитивной функции с несколькими связями между этими сетями [66].

В теории графов функциональные сети мозга могут быть определены как граф (G) как функция узлов (V) и функциональных связей (E),

представленных как $G = f(V, E)$. Узлы (V) могут представлять воксели или области интереса.

Атлас автоматической анатомической маркировки (AAL), который содержит 116 областей (90 узлов в головном мозге и 26 узлов в мозжечке), может использоваться для определения узлов для этого анализа, но есть также много других схем парцелляции, доступных для общего использования. Уровень функциональной связности (E) между двумя узлами вычисляется по корреляции между временными рядами двух узлов. Сначала вычисляется функциональная связь между всеми возможными парами узлов. Графическое представление функциональной мозговой сети затем строится с использованием предопределенного порога отсечки E . Ниже приведены некоторые из ключевых параметров анализа графа:

- a. Коэффициент кластеризации: описывает уровень кластеризации локальной окрестности. Отражает уровень локальной связности сети.
- b. Характеристическая длина пути: описывает среднее количество соединений между всеми парами узлов. Он отражает глобальную связность сети, которая отражает эффективность сети.
- c. Степень узла: описывает количество соединений узла. Это помогает идентифицировать узлы с высокой степенью подключения в сети.
- d. Центральность: описывает количество соединений ближнего действия для каждого узла. Узлы с более высокой централизацией вносят больший вклад в общую эффективность сети.
- e. Модульность: описывает степень, в которой группы узлов связаны с членами их собственной группы. Это отражает существование подсетей в пределах всей сети [67].

Преимущества данного метода:

Теория графов обеспечивает теоретическую основу для анализа топологии мозговых сетей путем изучения как локальной, так и глобальной организации нейронных сетей.

Анализ графов фМРТп выявляет высокоэффективную организацию мозговой сети, оптимизированную для высокого уровня локальной и глобальной эффективности. Мы можем характеризовать всю карту мозга, а также различные сети мозга. Анализ графиков может выполняться автоматически с использованием опубликованного программного обеспечения без предварительного выбора ROI и с минимальным смещением.

2.6 Независимый компонентный анализ

Независимый компонентный анализ (ICA) использует многомерное разложение для разделения сигнала BOLD на ряд независимых функциональных сетей в форме пространственных карт, которые коррелируют во времени [68, 69].

Есть несколько сетей головного мозга, которые обычно извлекаются из анализа ICA в исследованиях фМРТп: слуховая сеть, сеть базальных ганглиев, сеть высшего зрительного восприятия, зрительно-пространственная сеть, сеть режима по умолчанию, языковая сеть, исполнительная сеть, сеть предклиний, первичная зрительная сеть, сенсорно-моторная сеть и т. д. Эти сети показывают связность в состоянии покоя, некоторые из которых наблюдаются как повышенные или пониженные во время определенных когнитивных задач.

ICA может выполняться только на основе выбора количества независимых компонентов для идентификации, без выбора ROI.

Анализ ICA показывает относительно высокую надежность повторного тестирования как в краткосрочной (менее 45 минут), так и в долгосрочной перспективе (5-16 месяцев) [70].

Основная причина воспринимаемой синхронности в функциональных сетях может быть не нейронной по своему происхождению (например, дыхание или пульсация). Это присущее ICA свойство усложняет интерпретацию результатов ICA.

ICA представляет мозговые сети только одну за другой. Он не показывает связи между модулями или связи между различными сетями мозга.

Дополнительные проблемы включают в себя то, что одна «сеть» может быть разбита на подсети в зависимости от количества указанных независимых компонентов, и что использование ICA требует либо ручной, либо управляемой компьютером идентификации конкретных сетей

ICA был одним из первых и наиболее широко используемых аналитических инструментов для фМРТп, позволившим сделать несколько важных нейробиологических исследований внутренних сетей головного мозга.

В применении к фМРТп активность мозга выражается как линейная суперпозиция различных пространственных карт, причем каждая карта следует своему собственному характерному временному ряду [71]. Эти пространственные карты могут отражать когерентную функциональную систему или шум, и для их автоматического различения можно использовать несколько критериев.

Эта способность изолировать источники шума делает ICA особенно привлекательным. В первые дни фМРТп несколько исследований продемонстрировали заметное сходство между пространственными картами ICA и функциональными сетями коры головного мозга, известными из исследований активации задач [72]. Хотя типичные модели ICA не содержат шумов и предполагают, что единственная стохастичность заключается в

самих источниках, было предложено несколько вариантов ICA для моделирования аддитивного шума в наблюдаемых сигналах.

Бекманн и соавторы [73] представили вероятностную модель ICA (PICA) для извлечения структуры связности данных фМРТп. PICA моделирует линейный мгновенный процесс смешивания при аддитивном искажении шума и статистической независимости между источниками. Де Лука и др [74] показали, что PICA может надежно отличать сигнал участков головного мозга от артефактов. Обе эти работы показали высокую согласованность состояния покоя у нескольких испытуемых. Хотя не существует стандартных критериев для проверки результатов ICA или какого-либо алгоритма кластеризации в этом отношении, воспроизводимость или надежность часто используются для количественной оценки.

ICA также может быть расширен для групповых исследований. Групповой ICA до сих пор является наиболее широко используемым методом исследования, при котором данные мультисубъектной фМРТ объединяются по временному измерению перед внедрением ICA [75].

Карты ICA на индивидуальном уровне могут быть затем получены из этой групповой серии путем обратного проецирования матрицы группового смешивания [75] или с использованием подхода двойной регрессии [76].

В качестве альтернативы, также возможно вычислить индивидуальные карты ICA и затем установить соответствия между ними [77] для генерации групповых карт; однако этот подход был ограничен, поскольку разделение источников может сильно отличаться для разных субъектов, например, из-за фрагментации.

Хотя ICA и его расширения широко используются сообществом фМРТп, важно осознавать его ограничения.

В отличие от популярного анализа главных компонент (PCA), ICA не предоставляет упорядоченные компоненты, что делает невозможным различение сильных и слабых источников. Это также усложняет анализ, поскольку пространственные карты, могут быть выражены в любом

произвольном порядке. Извлечение значимых IC также иногда требует процедур ручного выбора, которые могут быть неэффективными или субъективными. В идеальном варианте каждый отдельный компонент представляет собой либо физиологически значимый участок активации, либо шум. Однако это может быть нереалистичным предположением для фМРТп.

Кроме того, поскольку ICA предполагает негауссовость источников, гауссовский физиологический шум может загрязнять извлеченные компоненты [78]. К тому же, из-за высокой размерности фМРТп анализ часто продолжается с уменьшением размерности на основе PCA перед применением ICA.

PCA вычисляет некоррелированные линейные преобразования с наибольшей дисперсией (что объясняет наибольшую изменчивость в данных) из верхних собственных векторов ковариационной матрицы данных. Хотя этот шаг полезен для удаления шума наблюдения, он также может привести к потере информации о сигнале, которая может иметь решающее значение для последующего анализа.

Основываясь на исследованиях [78-79] функциональной интеграции в головном мозге, предположения о независимости между функциональными единицами сами по себе могут быть поставлены под сомнение с нейробиологической точки зрения. Другими словами, успешный анализ ICA обусловлен редкостью компонентов, а не их независимостью. В этом направлении Добеши и его коллеги утверждают, что представления фМРТ, которые оптимизируют разреженность пространственных паттернов, более эффективны, чем представления фМРТ, оптимизирующие независимость [79].

2.6 Метод главных компонент

Метод главных компонент – это техника обработки сигналов, которая позволяет сокращать данные [80]. Большие объемы многомерных данных

сводятся к компонентам, каждая из которых сохраняет определенную часть изменений исходных данных в порядке убывания. Другими словами, идентифицируются первые компоненты, которые содержат большую часть всех изменений набора данных, а последующие компоненты содержат в себе все меньше и меньше изменчивости, пока не она вовсе не сведется к нулю. Этот итеративный подход создает ортогональные, по отношению друг к другу, компоненты.

Метод позволяет облегчить работу с данными, **уменьшив их объем**. Остаются только компоненты, содержащие большее количество информации (изменчивости).

Из недостатков данного метода можно выделить, что PCA не предоставляет информацию о корреляции отдельных участков головного мозга.

3. Этапы предварительной обработки данных фМРТп

3.1 Конвертация файлов формата «dicom» в изображения формата «NIfTI»

Большинство МРТ сканеров выдают данные в формате DICOM. Перед анализом данных формат DICOM обычно преобразуется в другие форматы, например, в формат файла «Инициативы технологии нейроизображения» (NIfTI). Тем самым, удастся получить преобразование вокселей исходной матрицы данных в аффинные координаты. Другими словами, мы получаем информацию о пространственном местоположении каждого элемента объема головного мозга человека.

3.2 Удаление первых десяти временных точек

Первые несколько временных точек функциональных изображений часто отбрасываются для уравнивания сигнала.

3.3 Временная коррекция срезов

Большинство данных fMRI получают с использованием двумерных импульсных последовательностей, которые получают изображения по одному срезу за раз, таким образом, все срезы получают в разное время в течение времени повторения (TR). Временные различия особенно проблематичны для более длинных TR. Следовательно, различия во времени получения изображения между срезами должны быть исправлены.

3.4 Коррекция движения головы

Целью коррекции движения является корректировка временных рядов изображений таким образом, чтобы мозг находился в одном и том же положении на каждом изображении. Поскольку чрезмерное движение головы может вызывать большой артефакт во временных рядах МРТ, добровольцы с чрезмерным движением головы должны быть исключены из дальнейшего анализа.

3.5 Нормализация

Размер мозга, форма, ориентация и гиральная анатомия сильно различаются у разных участников. Для того чтобы сравнение между субъектами было возможным, каждый отдельный мозг обычно трансформируется или нормализуется в пространстве в стандартизированный шаблон. Важно проверять влияние нормализации для каждого человека, так

как некоторые данные могут оказаться некорректными для дальнейшего анализа.

3.6 Сглаживание

Сглаживание используется для подавления шума и эффектов из-за остаточных различий в функциональной и гиральной анатомии при усреднении между объектами исследования.

3.7 Фильтрация

Низкочастотные (0,01–0,08 Гц) флуктуации (LFF) сигнала фМРТ в состоянии покоя имеют физиологическое значение, а также отражают спонтанную активность нейронов. Также известно, что низкочастотные колебания (0,01–0,073 Гц) были обнаружены в основном в сером веществе. Напротив, относительно высокочастотные колебания (0,073–0,25) [82] были в основном ограничены белым веществом. Сообщается, что дыхательные и псевдонимные сердечные сигналы попадают в диапазон относительно высокой частоты. Таким образом, данные обычно фильтруются в полосе пропускания (например, 0,01–0,08 Гц), чтобы уменьшить влияние очень низкочастотного и высокочастотного физиологического шума.

4. Клинические применения фМРТ в покое

Многочисленные исследования оценили потенциал фМРТп для клинического применения. В большинстве клиник он используется в качестве исследовательского инструмента для понимания до- и постоперационной картины.

ISA фМРТп стал многообещающим методом для оценки функциональных сетей, тем самым находя применение при различных

неврологических заболеваниях. Анализ связности фМРТп у пациентов с опухолями головного мозга помогает в идентификации, а также визуализации критических сетей, тем самым помогая сохранить функционал головного мозга. Например, нарушение связи фМРТп головного мозга у пациентов с эпилепсией в межприступный период показала, что у них наблюдается снижение связи фМРТп в правом полушарии и повышенная связь фМРТп в левом полушарии. Кроме того, исследования показывают, что болезнь Альцгеймера влияет не только на сеть по умолчанию, но она также влияет на остальные крупномасштабные сети в совокупности с одинаковой силой. Анализ сети и связности в поведении при лобно-височной деменции выявил снижение связи между областями мозга, отличными от областей, связанных с болезнью Альцгеймера [83].

Несколько исследований анализировали возможность подключения фМРТп с упором на анализ графов и другие его показатели, такие как ALFF и fALFF у пациентов с шизофренией. Было обнаружено, что пациенты с шизофренией демонстрируют значительно меньшую глобальную связь по сравнению со здоровым контролем, в то время как пациенты с биполярным расстройством имели промежуточную глобальную связь, заметно отличающуюся от пациентов с шизофренией и здоровых людей из контрольной группы. Исследования показали, что общая организация сети мозга нарушена в ранней стадии паркинсонизма [84,85]. Он выявил снижение общей эффективности, нарушение модульности и распределения узлов на ранней стадии. Другое исследование, посвященное паркинсонизму, обнаружило корреляцию между измененным FC и клиническими показателями пациентов.

Кроме того, фМРТп нашла свое применение в прогнозировании психические состояния после йоги и медитации [86]. Исследования [87] показали, что:

➤ у опытных медитаторов связь между сетями состояния покоя более слабая, чем у обычного человека;

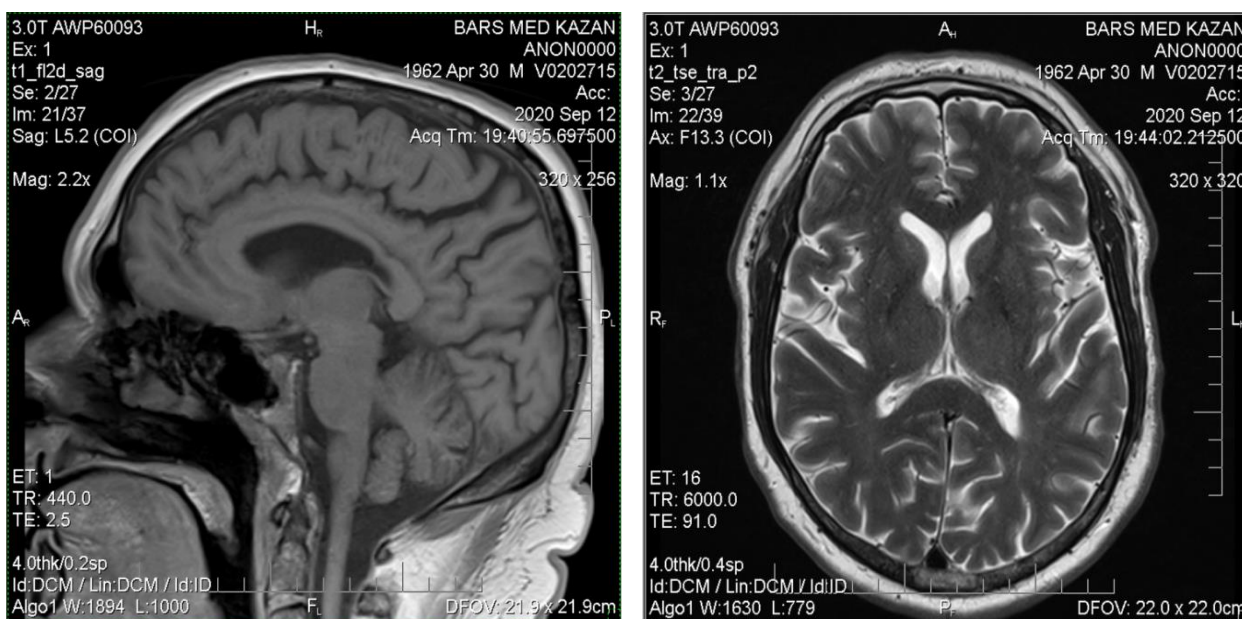
➤ при этом была показана высокая корреляция между дорсомедиальной префронтальной корой и правой нижней теменной долей сети режима по умолчанию

С учетом вышеперечисленных фактов, можно сделать вывод, что фМРТп найдет свое применение как многообещающий клинический инструмент, а также он может заменить традиционные методы фМРТ в ближайшем будущем.

Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Выполнение эксперимента фМРТп

Данные МРТ были получены с использованием сканера SIEMENS TRIO 3-Тесла в центре МРТ «Барс Мед». Доброволец лежит на спине. Во время сеанса в состоянии покоя участник был проинструктирован, что необходимо лежать как можно более неподвижно и не мыслить систематически. Функциональные изображения были получены с использованием последовательности быстрого градиентного эха со следующими параметрами: 37 осевых среза, толщина / зазор = 3 / 0,6 мм, разрешение в плоскости = 320×256 , TR = 440,4 мс, TE = 2,3 мс, FOV = 219×219 мм, количество повторений = 1.



А)

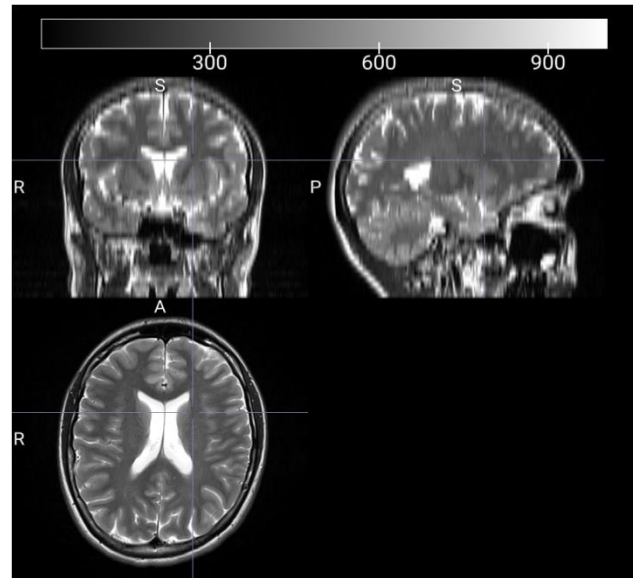
Б)

Рисунок 2 – Исходные данные первого добровольца.

А) сагиттальная проекция, Б) аксиальная проекция головного мозга



А)

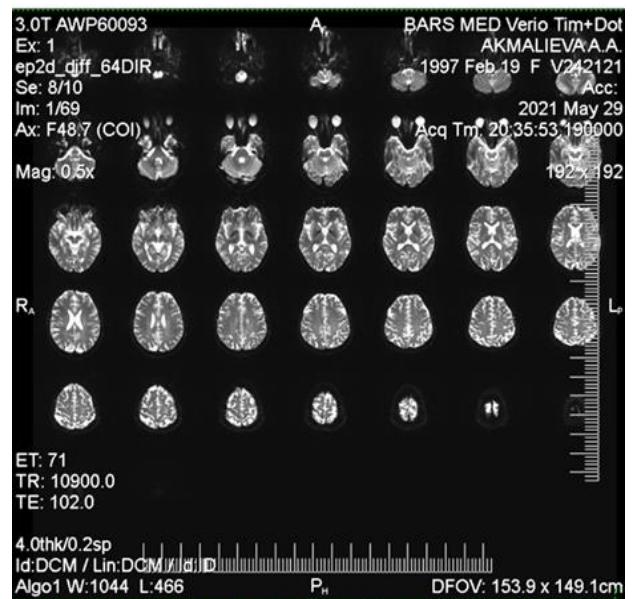


Б)

Рисунок 3 – Исходные данные второго добровольца А) сагиттальная проекция, Б) аксиальная проекция головного мозга



А)



Б)

Рисунок 4 – Исходные данные третьего добровольца.

А) сагиттальная проекция, Б) аксиальная проекция головного мозга

2. Обработка данных

- a) Конвертация файлов dicom в изображения NIfTI
- b) Анализ методом независимых компонент.

Независимый компонентный анализ (ICA) использует многомерное разложение для разделения сигнала BOLD на ряд независимых функциональных сетей в форме пространственных карт, которые коррелируют во времени.

Отдельная функциональная сеть (компонент) представляет собой независимую сеть нейронов с синхронизированной BOLD-активностью, представлена в виде пространственной карты коэффициентов корреляции (КК) [69]. КК получают из корреляции между временными рядами каждого отдельного вокселя и средними временными рядами этой конкретной мозговой сети. Средняя оценка КК для каждой сети указывает величину функционального связности в сети.

Перед анализом данных, в целях исключения риска получить недостоверную информацию, была выполнена проверка разработанного алгоритма. Данные для проверки нами были взяты из открытой базы данных проекта «The WU-Minn Human Connectome Project».¹ Эти данные были измерены на томографе Siemens 3T “Connectome Skyra” оборудованным сверхбыстрой градиентной системой и многоканальной системы регистрации данных что позволило получать изображения от всего объема головного мозга с временным разрешением TR= 0.7 с при пространственном разрешении 2x2x2 мм³.

В результате апробации предложенного нами алгоритма обработки удалось выявить аналогичные зоны активации, что и в исследованиях, произведенных в рамках «Human Connectome Project» [88].

¹ Открытая база данных проекта «human connectome project» / URL: <https://db.humanconnectome.org> (дата обращения: 09.10.2020)

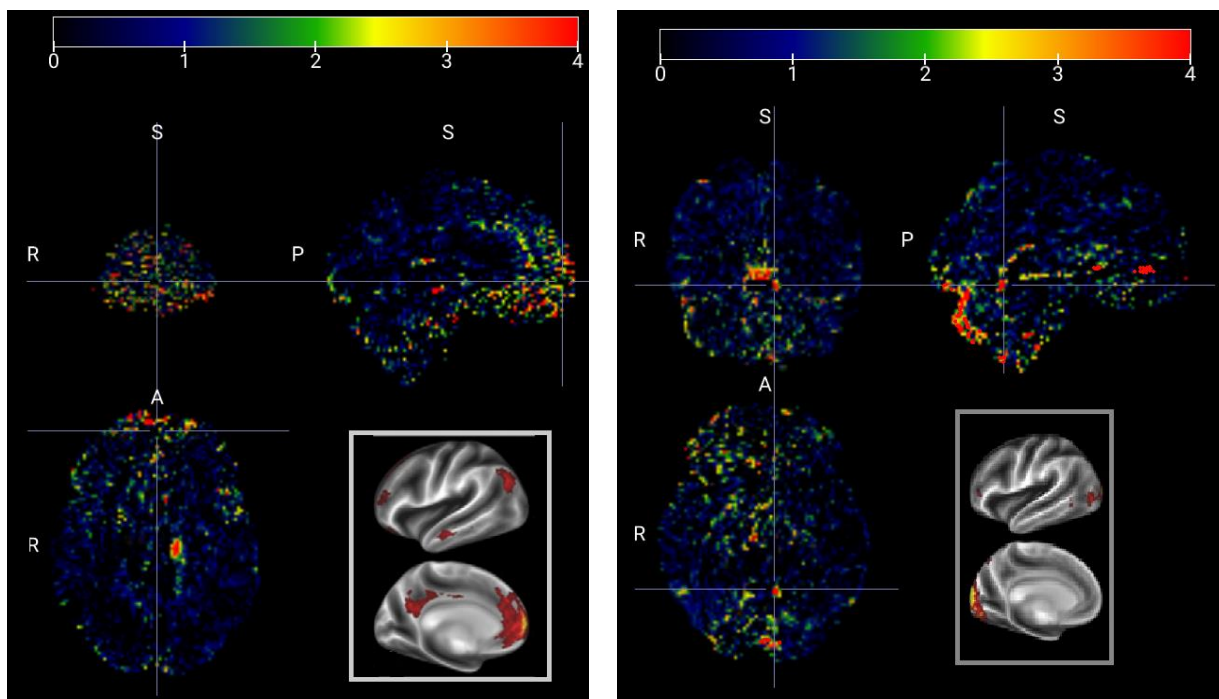


Рисунок 5 – Верификация алгоритма для ICA

Стоит отметить, что приступить к анализу можно только после предварительной обработки данных, что выполняется с помощью отдельного, разработанного нами ПО (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 1). Результаты обработки данных для трёх добровольцев представлены на рисунках 6-13.

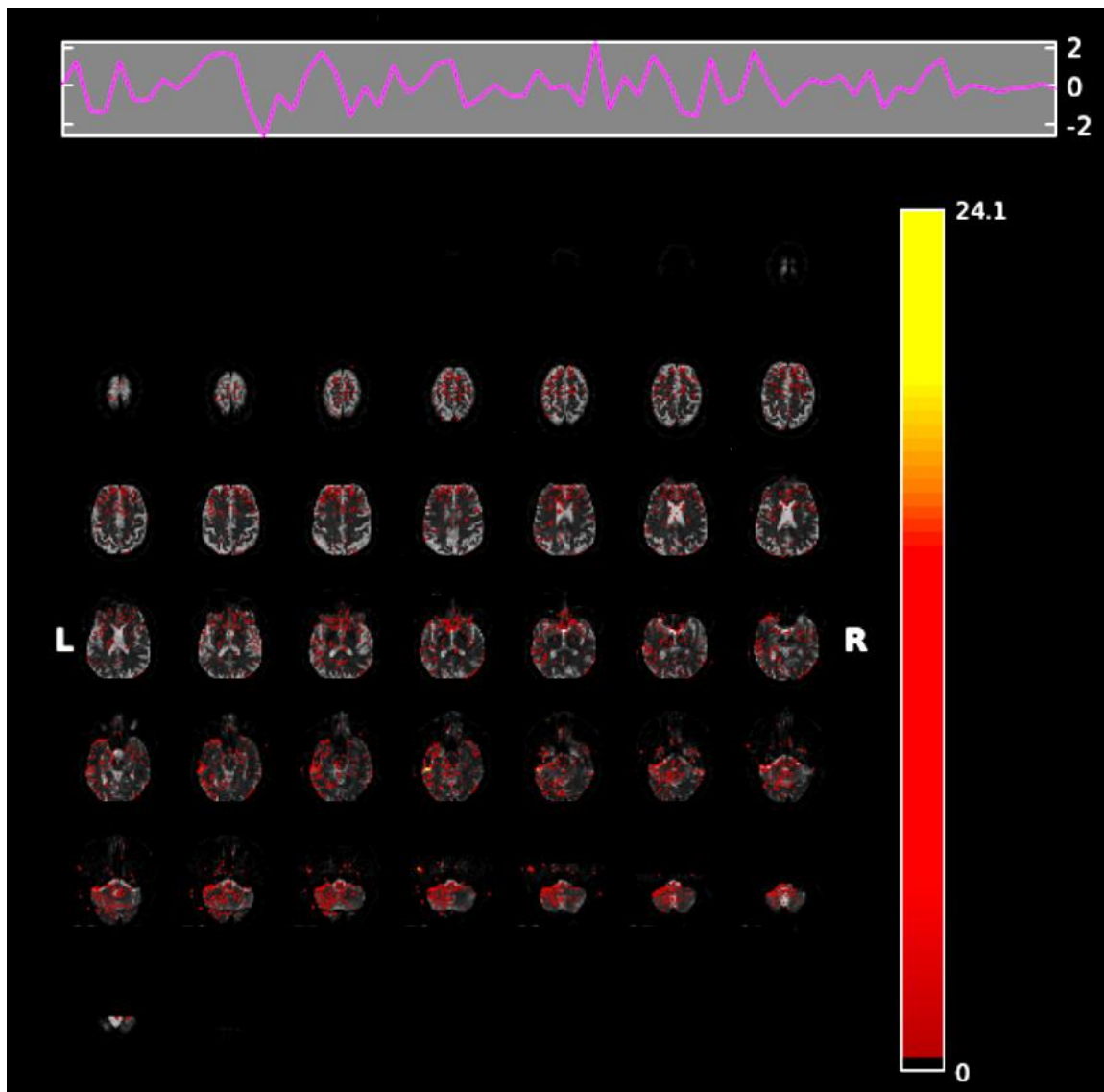


Рисунок 6 – Результат разложения сигнала на независимые компоненты, выполненный в среде MATLAB для первого добровольца. Компонента 1 из

20

В верхней части рисунков 6, 7, 8, 9, 10, 13 показана соответствующая этой компоненте кривая изменения сигнала во времени.

Степень связности отдельных участков головного мозга можно оценить по корреляционной шкале, полученной на основе корреляции между временными рядами каждого вокселя и средними временными рядами этой конкретной мозговой сети.

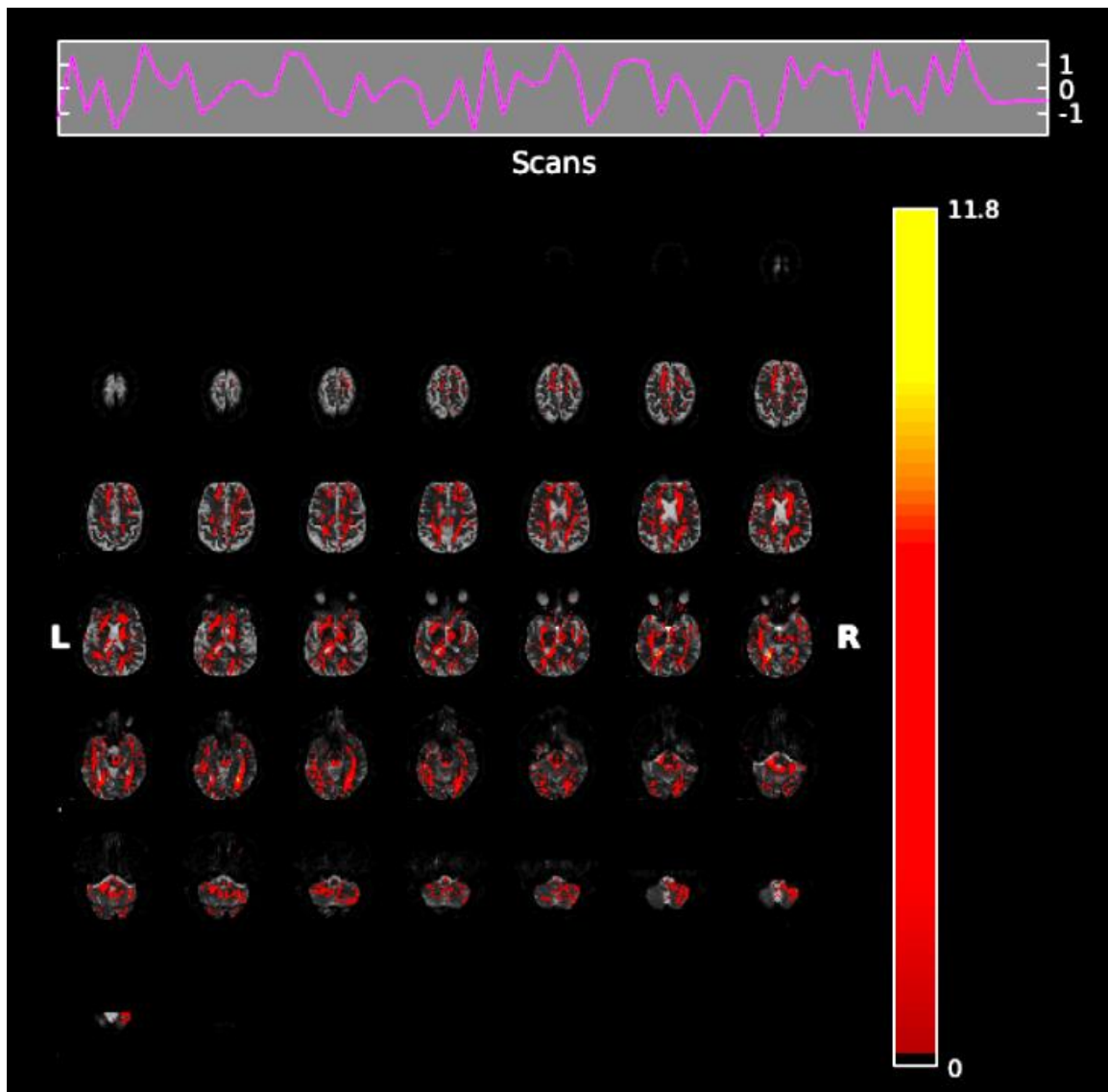


Рисунок 7 – Результат разложения сигнала на независимые компоненты, выполненный в среде MATLAB для первого добровольца. Компонента 2 из

20

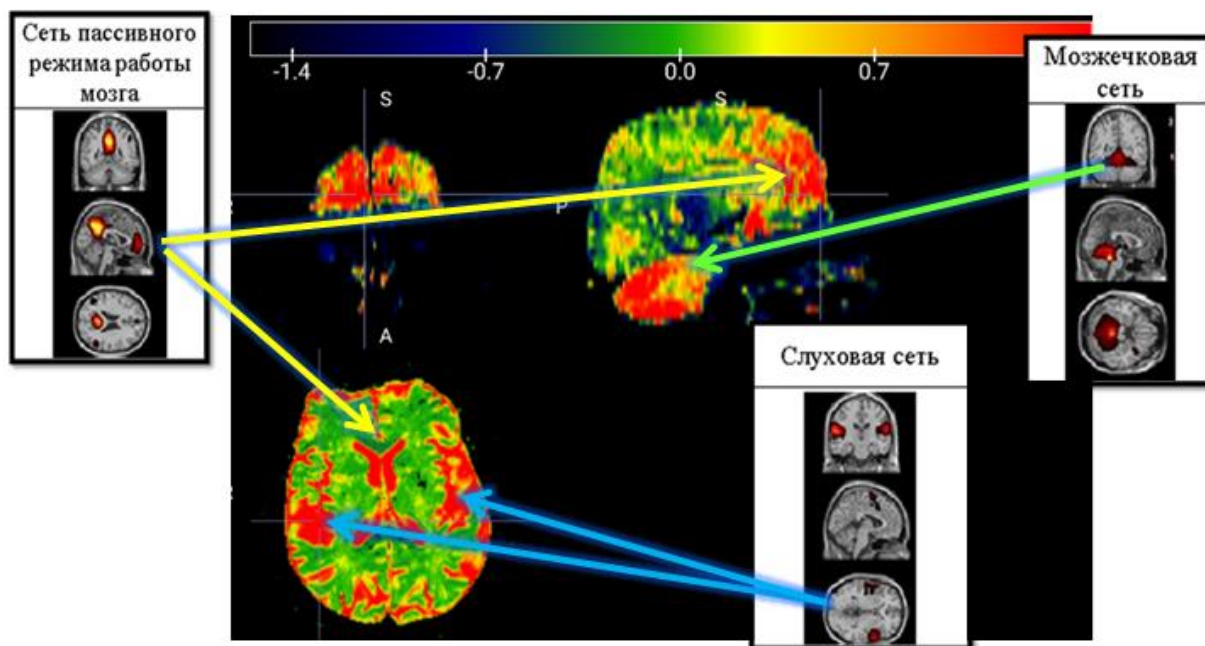


Рисунок 8 – Нейронные сети головного мозга добровольца 1, полученные в результате анализа данных методом независимых компонент

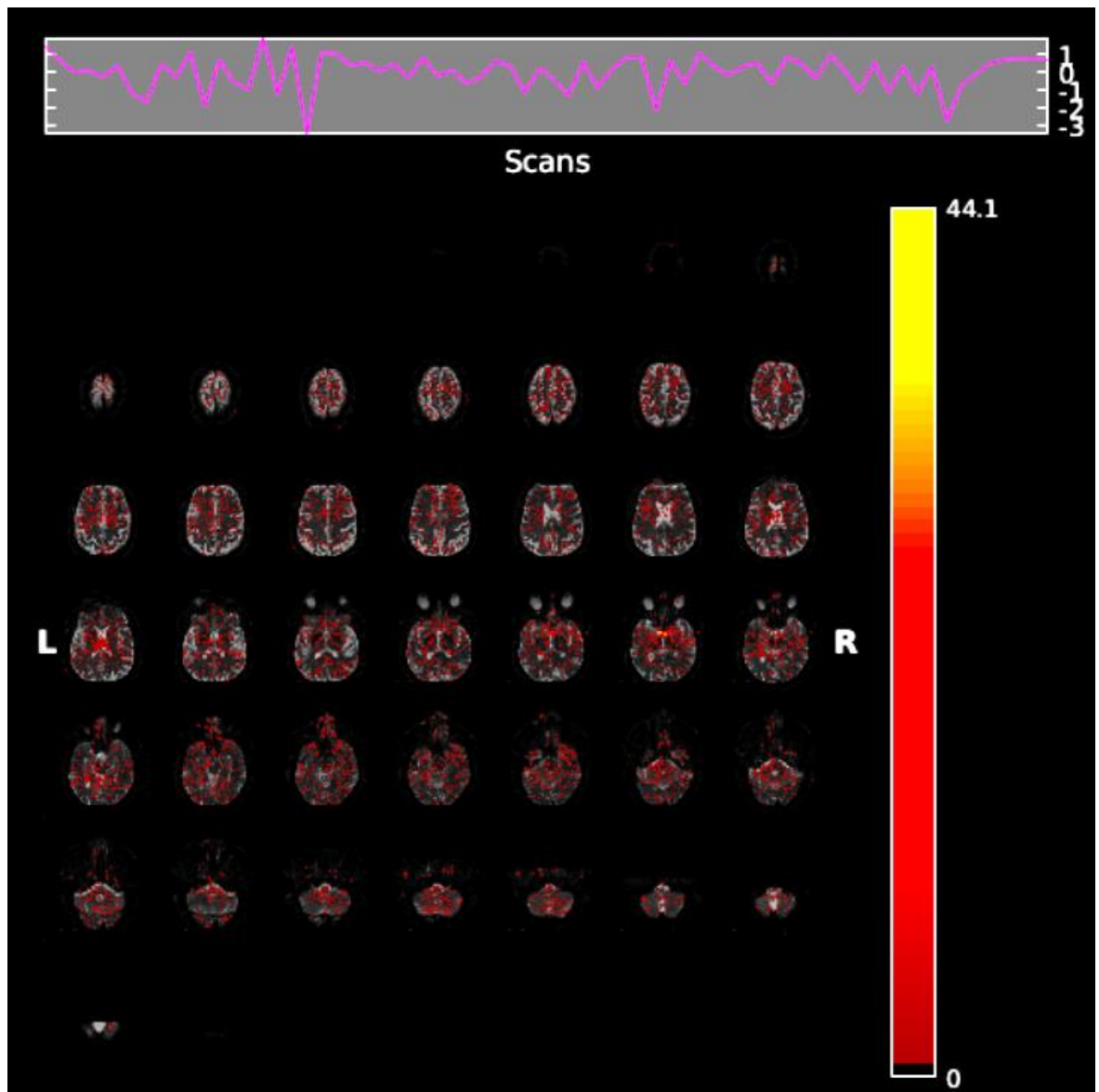


Рисунок 9 – Результат разложения сигнала на независимые компоненты, выполненный в среде MATLAB для второго добровольца. Компонента 1 из

20

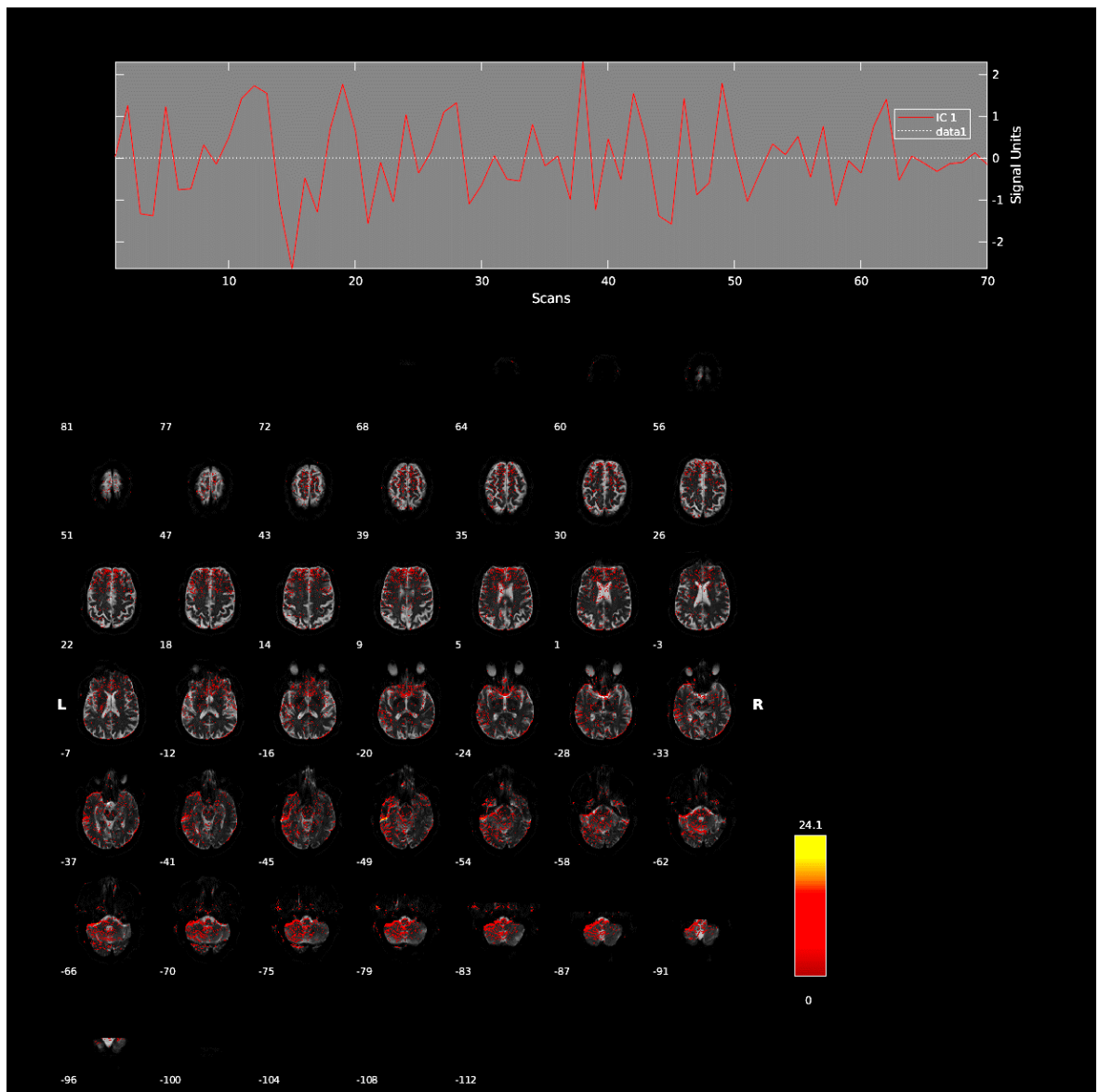


Рисунок 10 – Результат разложения сигнала на независимые компоненты, выполненный в среде MATLAB для второго добровольца. Компонента 2 из

20

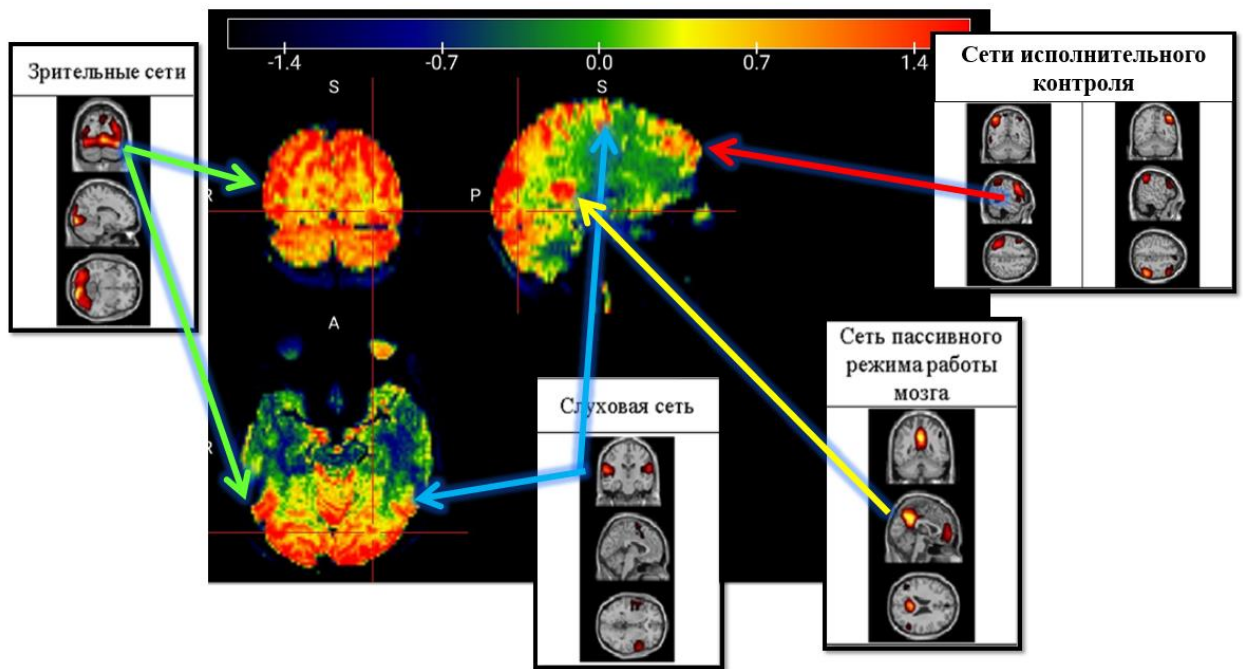


Рисунок 11 – Нейронные сети головного мозга добровольца 2 в состоянии покоя, полученные в результате анализа данных методом независимых КОМПОНЕНТ

Для второго добровольца, в качестве сравнения, был проведен анализ фМРТ с задачей. Испытуемого попросили подвигать пальцами определенным образом, как только он услышит музыку. Исходя из теоретических данных [1] должны были активизироваться следующие нейронные сети головного мозга добровольца 2:

- ✓ Сеть базальных ганглиев (отвечает за движения человека)
- ✓ Сеть предклиньев (участвуют в манипулировании ментальными образами и внутренним вниманием)
- ✓ Сеть лобно-теменного внимания
- ✓ И, кроме того, визуальная, слуховая и другие сети.

Результаты обработки данных фМРТ с задачей (движение пальцами) приведены на рисунке 12.

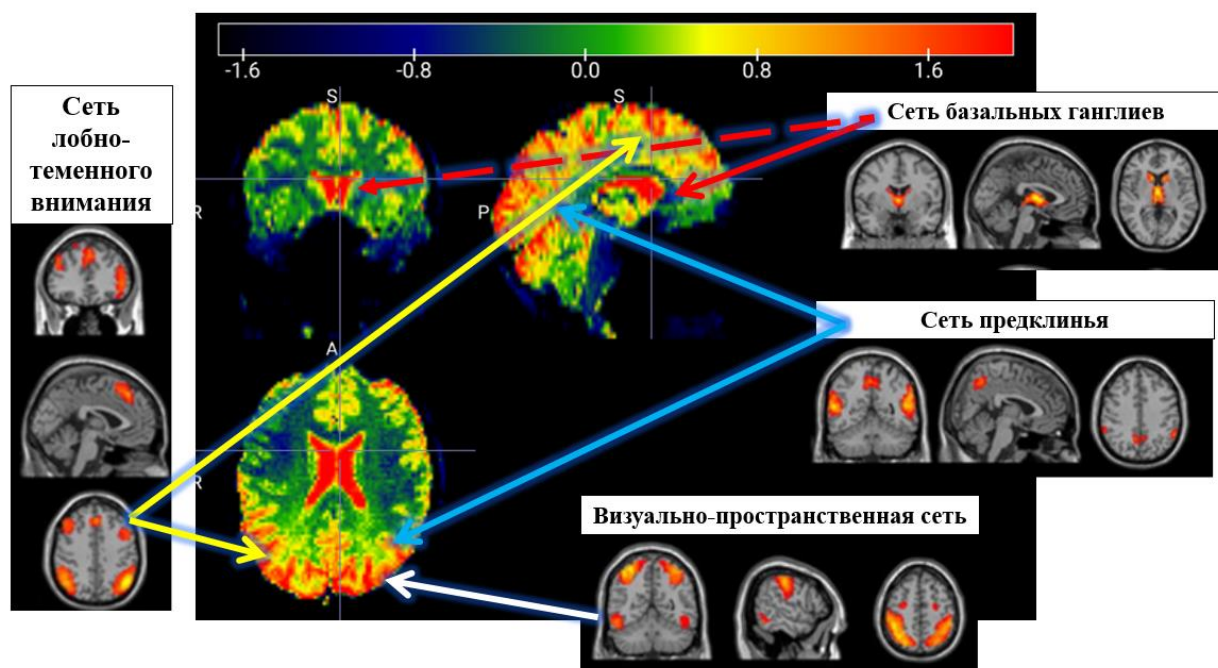


Рисунок 12 – Анализ фМРТ с задачей для второго добровольца

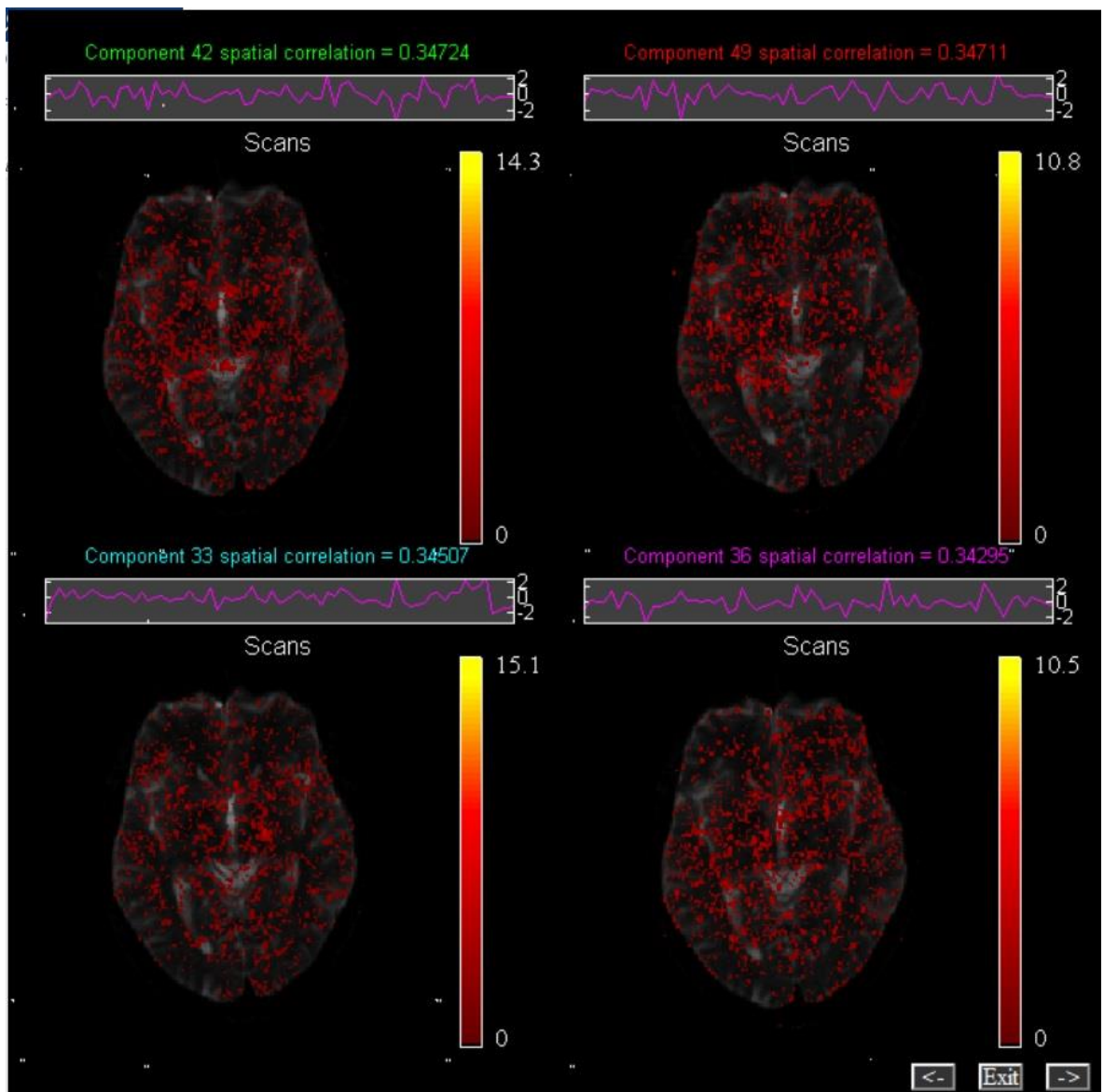


Рисунок 13 – Результат разложения сигнала на независимые компоненты, выполненный в среде MATLAB для третьего добровольца. Представлены 4 из 69. Коэффициент корреляции $\approx 0,345$

Заключение

Функциональная магнитно-резонансная в состоянии покоя - это метод исследования головного мозга человека, основанный на BOLD изменении сигнала и особо эффективен преимущественно из-за его неинвазивности. Поскольку гемодинамический ответ является маркером скрытого состояния нервной системы, фМРТп может выявить важную клиническую информацию с минимальными усилиями со стороны пациентов. Данный факт побуждает исследователей изучать методы анализа функциональной связности головного мозга, выявляя аномалии в низкочастотных колебаниях BOLD-сигнала из-за патологических изменений, которые могут помочь в диагностике и лечении заболевания. ФМРТп – это многообещающий и перспективный инструмент для предоперационного, а также послеоперационного мониторинга функциональной сетевой архитектуры мозга.

В процессе выполнения магистерской диссертации была верифицирована вся цепочка действий для анализа данных фМРТп, начиная со сканирования головного мозга добровольцев и заканчивая интерпретацией результатов. Исходные данные были получены с использованием сканера SIEMENS TRIO 3-Tesla в центре МРТ «Барс Мед». А для анализа данных был выбран метод анализа независимых компонент (ICA).

Используя разработанные алгоритмы, были составлены пространственные карты функциональной связности областей головного мозга, позволяющие находить в данных фМРТп участки мозга, работающие синхронно, распознать нейронные сети. Стоит отметить, что процедура обработки данных была также апробирована и верифицирована на смоделированных на компьютере данных, анализ которых показал именно те связанные области, которые были заложены в модели. Цепочка действий готова к конвейерной обработке экспериментальных данных для проведения и анализа фМРТп на пациентах.

Публикация автора

Арюкова, Л. Р. Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя / Л. Р. Арюкова. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов Итоговой научно-образовательной конференции студентов КФУ. – Казань: Изд-во Казанского университета, 2021 [в печати].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Biswal, B. Calibrating BOLD fMRI activations with neurovascular and anatomical constraints / B. Biswal, X. Di, S.S. Kannurpatti. – Текст : непосредственный // Cerebral Cortex. – 2013. – V. 23. – P. 255 – 263.
- 2) Gong, G. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography / G. Gong, Y. He, L. Concha, C. Lebel, D. W. Gross. – Текст : непосредственный // Cerebral Cortex. – 2009. – V. 19. – P. 524 – 536.
- 3) Smitha, K. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks / K. Smitha, K. Akhil Raja, K. M. Arun, P. G. Rajesh, B. Thomas. – Текст : непосредственный // Neuroradiology. – 2017. – V. 30. – P. 305 – 317.
- 4) Wang, Z. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know / Z. Wang, E. Tong, L. M. Williams, G. Zaharchuk, M. Zeineh, et al. – Текст : непосредственный // Neuroradiology. – 2018. – V. 38. – P. 1390 – 1399.
- 5) Sirotnin, Y. B. Anticipatory hemodynamics signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity / Y. B. Sirotnin, A. Das. – Текст : непосредственный // Nature. – 2009. – V. 457. – P. 475 – 479.
- 6) Biswal, B. Dependence of BOLD signal fluctuation on arterial blood CO₂ and O₂: implication for resting-state functional connectivity / B. Biswal, F. A. Nasrallah, L. Y. Yeow. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2015. – V. 117. – P. 29 – 39.
- 7) Ogawa, S. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation / S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1990. – V. 87. – P. 9868 – 9872.
- 8) Kwong, K. K. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation / K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A

Chesler. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1992. – V. 89. – P. 5675 – 5679.

9) Hyder, F. Neuronal correlate of BOLD signal fluctuations at rest: error on the side of the baseline / F. Hyder, D. L. Rothman. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – V. 107. – P. 10773 – 10774.

10) Schölvinck, M.L. Neural basis of global resting-state fMRI activity / M. L. Schölvinck, A. Maier, F. Q. Ye. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – V. 107. – P. 10238 – 10243.

11) Biswal, B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI / B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton. – Текст : непосредственный // Magnetic Resonance Medicine. – 1995. – V. 34. – P. 537 – 541.

12) Smith, K. Brain imaging: fMRI 2.0 / K. Smith. – Текст : непосредственный // Nature– 2002. – V. 484. – P. 24 – 26.

13) Hermes, D. Neuronal synchrony and the relation between the blood-oxygen-level dependent response and the local field potential / D. Hermes, M. Nguyen, J. Winawer. – Текст : непосредственный // PLoS Biology– 2017. – V. 15. – P. 124 – 126.

14) Koch, C. Neuroscience: observatories of the mind / C. Koch, R. C. Reid. – Текст : непосредственный // Nature. – 2012. – V. 483. – P. 397 – 398.

15) Christen, T. Noncontrast mapping of arterial delay and functional connectivity using resting-state functional MRI: a study in Moyamoya patients / T. Christen, H. Jahanian, W. W. Ni. – Текст : непосредственный // Magnetic Resonance Medicine– 2017. – V. 15. – P. 124 – 126.

16) Gawryluk, J. R. D'Arcy RC. Does functional MRI detect activation in white matter? A review of emerging evidence, issues, and future directions / J. R. Gawryluk, E. L. Mazerolle. – Текст : непосредственный // Front Neuroscience. – 2014. – V. 8. – P. 239.

- 17) Wintermark, M. American College of Radiology Head Injury Institute. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: advanced neuro- and neurovascular imaging techniques / M. Wintermark, P. C. Sanelli. – Текст : непосредственный // *Neuroradiology*. – 2015. – V. 36. – P. 239.
- 18) Ishaque, M. Functional integrity in children with anoxic brain injury from drowning / M. Ishaque, J. H. Manning, M. D. Woolsey. – Текст : непосредственный // *Human Brain Mapping*. – 2017. – V. 38. – P. 4813 – 4831.
- 19) Korgaonkar, M.S. Establishing the resting state default mode network derived from functional magnetic resonance imaging tasks as an endophenotype: a twins study / M.S. Korgaonkar, K. Ram, L. M. Williams. – Текст : непосредственный // *Human Brain Mapping*. – 2014. – V. 35. – P. 3893 – 902.
- 20) Smith, K. Brain decoding: reading minds / K. Smith. – Текст : непосредственный // *Nature*. – 2013. – V. 502. – P. 428 – 430.
- 21) Akhil, K. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks / K. Akhil, K. A. Smitha, Raja, K. M. Arun, P. G. Rajesh. – Текст : непосредственный // *Neuroradiology*. – 2017. – V. 30. – P. 305 – 317.
- 22) Uddin, L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction / L. Q. Uddin. – Текст : непосредственный // *Neuroscience*. – 2015. – V. 16. – P. 55 – 61.
- 23) Schmidt, S. A. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss / S. A Schmidt, J. R. Carpenter–Thompson. – Текст : непосредственный // *PLoS Biology*. – 2013. – V. 18. – P. 124 – 126.
- 24) Andoh, J. Asymmetric interhemispheric transfer in the auditory network: evidence from TMS, resting-state fMRI, and diffusion imaging / J. Andoh, R. Matsushita, R. J. Zatorre. – Текст : непосредственный // *Neuroscience*. – V. 35. – P. 14602 – 14611.
- 25) Языковые сети покоя головного мозга человека. – Текст : электронный // МедУнивер : [сайт]. – URL:

https://meduniver.com/Medical/Neurology/iazikovie_oblasti_golovnego_mozga
(дата обращения: 21.04.2021).

26) Rolinski, M. Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease / M. Rolinski, L. Griffanti, K. Szewczyk-Krolikowski. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2015. – V. 8. – P. 126 – 132.

27) Szewczyk-Krolikowski, K. Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls / K. Szewczyk-Krolikowski, L. Menke, M. Rolinski. – Текст : непосредственный // Neurology. – 2014. – V. 83. – P. 208 – 214.

28) Balasubramani, P. P. Identifying the basal ganglia network model markers for medication-induced impulsivity in Parkinson's disease patients / P. P. Balasubramani, V. S. Chakravarthy, M. Ali. – Текст : непосредственный // PLoS Biology. – 2015. – V. 10. – P. 124 – 126.

29) Сети базальных ганглиев головного мозга человека. – Текст : электронный // Энциклопедия Экономиста : [сайт]. – URL: <https://www.grandars.ru / college/ medicina / bazalnye-ganglii.html> (дата обращения: 11.05.2021).

30) Beckmann, C. F. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis / C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin. – Текст : непосредственный // International Journal of Biological Sciences. – 2005. – V. 360. – P. 1001 – 1013.

31) Wang, K. Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state fMRI study / K. Wang, T. Jiang, C. Yu. – Текст : непосредственный // Cerebral Cortex. – 2008. – V. 18. – P. 697 – 704.

32) Greicius, M.D. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis / M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – V. 100. – P. 253 – 258.

33) Greicius, M. D. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI / M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – V. 101. – P. 4637 – 4642.

34) Gusnard, D.A. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain / D. A. Gusnard, M. E. Raichle, M. E. Raichle. – Текст : непосредственный // Nature Reviews Neuroscience. – 2001. – V. 2. – P. 685 – 694.

35) Sherman, L.E. Development of the default mode and central executive networks across early adolescence: a longitudinal study / L. E. Sherman, J. D. Rudie, J. H. Pfeifer. – Текст : непосредственный // Developmental cognitive neuroscience. – 2014. – V. 10. – P. 148 – 159.

36) Blakemore, S–J. The social brain in adolescence / S–J. Blakemore. – Текст : непосредственный // Nature Reviews Neuroscience. – 2008. – V. 9. – P. 267 – 277.

37) Ardila, A. How localized are language brain areas? A review of Brodmann areas involvement in oral language / A. Ardila, B. Bernal, M. Rosselli. – Текст : непосредственный // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2016. – V. 31. – P. 112 – 122.

38) Kilner, J. M. Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus / J. M. Kilner, A. Neal, N. Weiskopf. – Текст : непосредственный // Neuroscience. – 2009. – V. 29. – P. 10153 – 10159.

39) Lametti, D. R. Mirror neurons and the lateralization of human language / D. R. Lametti, A. Mattar. – Текст : непосредственный // Neuroscience. – 2006. – V. 26. – P. 6666–6667.

40) Skipper, J. Speech-associated gestures, Broca's area, and the human mirror system / J. Skipper, S. Goldin–Meadow, H. C. Nusbaum. – Текст : непосредственный // Brain Language. – 2007. – V. 101. – P. 260 – 277.

41) Fox, D. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks / D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent. – Текст :

непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – V. 102. – P. 9673 – 9678.

42) Seeley, W. W. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / W. W. Seeley, V. Menon, A. F. Schatzberg. – Текст : непосредственный // Neuroscience. – 2007. – V. 27. – P. 2349 – 2356.

43) Krmpotich, T. D. Resting-state activity in the left executive control network is associated with behavioral approach and is increased in substance dependence / T. D. Krmpotich, J. R. Tregellas, L. L. Thompson. – Текст : непосредственный // Drug and Alcohol Dependence. – 2013. – V. 129. – P. 1 – 7.

44) Biswal, B. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps / B. Biswal, J. Van Kylen, J. S. Hyde. – Текст : непосредственный // NMR in Biomedicine. – 1997. – V. 10. – P. 165 – 170.

45) Dance, A. Neuroscience: connectomes make the map / A. Dance. – Текст : непосредственный // Nature. – 2015. – V. 526. – P. 147 – 149.

46) Liu, Y. Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs / Y. Liu, J. H. Gao, M. Liotti. – Текст : непосредственный // Nature. – 1999. – V. 400. – P. 364 – 367

47) Tononi, G. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system / G. Tononi, O. Sporns, G. M. Edelman. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1994. – V. 91. – P. 5033 – 5037

48) Zang, Y.F. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI / Y. F. Zang, Y. He, C. Z. Zhu. – Текст : непосредственный // Brain and Development. – 2007. – V. 29. – P. 83 – 91

49) Zou, Q. H. An improved approach to detection of Amplitude of Low-Frequency Fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF / Q. H. Zou, C. Z. Zhu, Y. Yang. – Текст : непосредственный // Neuroscience Methods. – 2008. – V. 172. – P. 137 – 141.

- 50) Küblböck, M. Stability of low-frequency fluctuation amplitudes in prolonged resting-state fMRI / M. Küblböck, M. Woletz, A. Höflich. – Текст : непосредственный // *Neuroimage*. – 2014. – V. 103. – P. 249 – 257.
- 51) Zuo, X. N. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective / X. N. Zuo, X. X. Xing. – Текст : непосредственный // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – V. 45. – P. 100 – 118.
- 52) Zang, Y. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis / Y. Zang, T. Jiang, Y. Lu. – Текст : непосредственный // *Neuroimage*. – 2004. – V. 22. – P. 394 – 400.
- 53) Song, X. Frequency specificity of regional homogeneity in the resting-state human brain / X. Y. Song, Zhang, Y. Liu. – Текст : непосредственный // *PLoS Biology*. – 2014. – V. 10. – P. 124 – 126.
- 54) Liu, Z. R. Frequency-specific local synchronization changes in paroxysmal kinesigenic dyskinesia / Z. R. Liu, H. H. Miao, Y. Yu. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – V. 95. – P. 249 – 257.
- 55) Huang, Z. Altered temporal variance and neural synchronization of spontaneous brain activity in anesthesia / Z. Huang, Z. Wang, J. Zhang. – Текст : непосредственный // *Human Brain Mapping*. – 2014. – V. 35. – P. 5368 – 5378.
- 56) Zuo, X. N. Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space / X. N. Zuo, T. Xu, L. Jiang. – Текст : непосредственный // *Neuroimage*. – 2013. – V. 65. – P. 374 – 386.
- 57) Cui, Y. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study / Y. Cui, Y. Jiao, Y. C. Chen. – Текст : непосредственный // *Diabetes*. – 2014. – V. 63. – P. 749 – 760.
- 58) Premi, E. Multimodal fMRI resting-state functional connectivity in granulin mutations: the case of fronto-parietal dementia / E. Premi, F. Cauda, R. Gasparotti. – Текст : непосредственный // *PLoS Biology*. – 2014. – V. 9. – P. 124 – 126.

- 59) Lanting, C. P. Unilateral tinnitus: changes in connectivity and response lateralization measured with fMRI / C. P. Lanting, E. de Kleine, D. R. Langers. – Текст : непосредственный // PLoS Biology. – 2014. – V. 9. – P. 124 – 126.
- 60) Friston, K. J. Modalities, modes, and models in functional Neuroimage / K. J. Friston. – Текст : непосредственный // Science . – 2009. – V. 326. – P. 399 – 403.
- 61) Xia, M. Brain Net Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics / M. Xia, J. Wang, Y. He. – Текст : непосредственный // PLoS Biology. – 2013. – V. 8. – P. 124–126.
- 62) Lee, M. H. Resting–state fMRI: a review of methods and clinical applications / M. H. Lee, C. D. Smyser, J. S. Shimony. – Текст : непосредственный // American Journal of Neuroradiology. – 2013. – V. 34. – P. 1866 – 1872.
- 63) Wilson, P. H. Cognitive and Neuroimage findings in developmental coordination disorder: new insights from a systematic review of recent research / P. H. Wilson, B. Smits–Engelsman, K. Caeyenberghs. – Текст : непосредственный //Developmental Medicine & Child Neurology. – 2017. – V. 59. – P. 1117 – 1129
- 64) Koyama, M. S. The adolescent brain at risk for substance use disorders: a review of functional MRI research on motor response inhibition / M. S. Koyama, M. A. Parvaz, R. Z. Goldstein. – Текст : непосредственный // Current Opinion in Behavioral Sciences. – 2017. – V. 13. – P. 186 – 195.
- 65) Gravel, N. Phase–synchronization–based parcellation of resting state fMRI signals reveals topographically organized clusters in early visual cortex / N. Gravel, B. M. Harvey, R. J. Renken. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2017. – V. 8. – P. 63.
- 66) Liao, X. Small–world human brain networks: perspectives and challenges / X. Liao, A. V. Vasilakos, Y. He. – Текст : непосредственный // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2017. – V. 77. – P. 286 – 300.

- 67) Bullmore, E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. / E. Bullmore, O. Sporns. – Текст : непосредственный // Nature Reviews Neuroscience. – 2009. – V. 10. – P. 186 – 198.
- 68) Biswal, B. A Review of Resting-State Analysis Methods [Text]. / B. Biswal, K. Azeezat, B. S. Azeez, Bharat. – Текст : непосредственный // Neuroimage Clinics of North America. – 2013. – V. 8. – P. 124 – 126.
- 69) Kiviniemi, V. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources / V. Kiviniemi, J.H. Kantola, J. Jauhiainen. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2003. – V. 19. – P. 253 – 260.
- 70) Formisano, E. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest / E. V. Formisano, G. van de Ven, D. Prvulovic. – Текст : непосредственный // Human Brain Mapping. – 2004. – V. 22. – P. 165 – 178.
- 71) Shirer, W.R. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns / W. R. Shirer, S. Ryali, E. Rykhlevskaia. – Текст : непосредственный // Cerebral Cortex. – 2012. – V. 22. – P. 158 – 165.
- 72) Zuo, X.N. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach / X. N. Zuo, C. Kelly, J. S. Adelstein. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2010. – V. 49. – P. 2163 – 2177.
- 73) Beckmann, C.F. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis / C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin. – Текст : непосредственный // Philosophical Transactions of the Royal Society B. – 2005. – V. 360. – P. 1001 – 1013.
- 74) De Luca, M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain / M. De Luca, C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, S. M. Smith. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2006. – V. 29. – P. 1359 – 1367.

75) Calhoun, V. D. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis / V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, J. J. Pekar. – Текст : непосредственный // Human Brain Mapping. – 2001. – V. 14. – P. 140 – 151.

76) Filippini, N. Group comparison of resting-state fmri data using multi-subject ica and dual regression / N. Filippini, M. Ce. – Текст : непосредственный // Neuroimage. – 2013. – V. 8. – P. 47.

77) Fan, Y. Group information guided ICA for fMRI data analysis / Y. Fan, Y. Du. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2013. – V. 69. – P. 157 – 197.

78) Jamison, K. Machine learning in resting-state fMRI analysis / K. Jamison, H. Gia, A. Kuceyeski, M. R. Sabuncu. – Текст : непосредственный // Magnetic Resonance Imaging– 2019. – V. 64. – P. 101 – 121.

79) Anderson, M. Independent vector analysis: identification conditions and performance bounds / M. Anderson, G. S. Fu, R. Phlypo. – Текст : непосредственный // IEEE Transactions on Signal Processing. – 2014. – V. 62. – P. 4399 – 4410.

80) Viviani, R. Functional Principal Component Analysis of fMRI Data / R. Viviani, G. Georg, S. Manfred. – Текст : непосредственный // Human Brain Mapping. – 2005. – V. 24. – P. 109 – 129.

81) Chao-Gan, Y. DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI / Y. Chao-Gan, Z. Yu-Feng. – Текст : непосредственный // Frontiers in Systems Neuroscience. – 2010. – V. 4. – P. 13.

82) Glasser, M. F. The Minimal Preprocessing Pipelines for the Human Connectome Project / M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, et. al. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2013. – V. 80. – P. 105 – 124.

83) Hafkemeijer, A. Resting state functional connectivity differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease /

A. C. Hafkemeijer, Möller, P. Dopfer, et al. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2015. – V. 9. – P. 474.

84) Sang, L. Alteration of brain functional networks in early-stage Parkinson's disease: a resting-state fMRI study / L. Sang, J. Zhang, L. Wang. – Текст : непосредственный // *PLoS Biology*. – 2015. – V. 10. – P. 124 – 126.

85) Zhang, D. Widespread increase of functional connectivity in Parkinson's disease with tremor: a resting-state fMRI study / D. Zhang, X. Liu, J. Chen. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2015. – V. 7. – P. 6.

86) Panda, R. Temporal dynamics of the default mode network characterize meditation-induced alterations in consciousness / R. Panda, R. D. Bharath, N. Upadhyay. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2016. – V. 10. – P. 372.

87) Taylor, V.A. Impact of meditation training on the default mode network during a restful state / V. A. Taylor, V. Daneault, J. Grant. – Текст : непосредственный // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. – 2013. – V. 8. – P. 4 – 14.

88) Van Essen, D. C. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview / D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch. – Текст : непосредственный // *NeuroImage*. – 2013. – V. 80. – P. 62 – 79.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Фрагмент программы для предварительной обработки данных методом PCA

```
idx=(sum(M1,2)>0 & double(M2/255)>0.5);
L=M1(sum(M1,2)>0 & double(M2/255)>0.5,:);
L=double(L-repmat(mean(L,2),[1 size(L,2)]));
[U, D]=svd(corr(L));
U=U(:,1:numcomp);
U = U ./ repmat(eps+sqrt(sum(abs(U).^2)),[size(U,1) 1]);
U = U ./ repmat(eps+sqrt(sum(abs(U).^2,2)),[1 size(U,2)]);

...
pts = [];
points.radius=1;
roinumb=unique(roi.img);
roinumb=roinumb(2:end)';
siz=zeros(size(roinumb,2),1);
img1=reshape(roi.img,[prod(sz(1:3)) 1]);

for r=1:size(roinumb,2)

                ids=find(img1==roinumb(r));
                pts{r}=ids';

end

roivol = img.img(:,:, :,1)*0;

%%
np = size(pts,2);
im = reshape(img.img,[prod(sz(1:3)) sz(4)]);
nanim = sum(isnan(reshape(img.img,[prod(sz(1:3)) sz(4)])),2);
F= zeros(np,size(im,2));
for k = 1:length(pts),
    roivol = img.img(:,:, :,1)*0;
    p = pts{k};
    roivol(p) = 1;
    v = roivol(:)>0 & nanim==0;
    F(k,:) = mean(double(im(v(:),:)),1);
end
```