НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР "КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ"

На правах рукописи

ОРЛОВ ВЯЧЕСЛАВ АНДРЕЕВИЧ

ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ КОГНИТИВНОГО ПРОСТРАНСТВА ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (ФМРТ)

03.01.02 – Биофизика, 03.01.08 – Биоинженерия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель: Кандидат биологических наук, доцент Ушаков Вадим Леонидович Оглавление

ВВЕДЕНИЕ			•••••	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРА	АТУРНЫЙ ОБЗО	Р ИССЛЕДОВА	ний в об	ЛАСТИ
ПОСТРОЕНИЯ И	огнитивных	ПРОСТРАНС	ТВ, ПРОЦ	ECCOB
сознания	и восприя	тия. Фи	ЗИЧЕСКИЕ	И
ФИЗИОЛОГИЧЕС	кие основы	метода ФМІ	рт и осн	ОВНЫЕ
ПРИНЦИПЫ РАБО	ОТЫ ГОЛОВНОГ	О МОЗГА ЧЕЛ	ОВЕКА	13
1.1 ФИЗИЧЕСКИЕ	ОСНОВЫ МРТ		••••••	
1.2 ФИЗИОЛОГИЧ	ЕСКИЕ ОСНОВЬ	І МЕТОДА ФМ	РТ	
ГЛАВА 2. МАТЕРИ	ІАЛЫ И МЕТОДІ	J	•••••	41
2.1 СХЕМА ПРОВЕ	дения фмрт э	КСПЕРИМЕНТ	Α	41
2.2 ПАРАМЕТР	Ы СКАНИРОВ	АНИЯ ВО	ВРЕМЯ	ΦMPT-
ЭКСПЕРИМЕНТА	•••••		••••••	42
2.3. СТАТИСТИЧЕ	СКИЙ АНАЛИЗ 🤇	Р <mark>МРТ-ДАННЫ</mark> Д	x	43
2.4. МЕТОД МНОГ	ОМЕРНОГО ШК	АЛИРОВАНИЯ	ДЖ. СЭММ	IOHA 47
ГЛАВА З. РАЗРА	БОТКА АЛГОРИ	тма предов	БРАБОТКИ	ФMPT-
ДАННЫХ			••••••	53
3.1. КЛАССИФИКА	ации шумовы	х вкладов в	СИГНАЛ	53
3.2. БЛОК-СХЕМА	АЛГОРИТМА ПИ	РЕДОБРАБОТК	И ДАННЫХ	X 58
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬ	ГАТЫ		••••••	82
ОСНОВНЫЕ РЕЗУ	льтаты и выв	ОДЫ	••••••	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ С	НОВОЙ СТРАНИ	ЦЫ	••••••	
СПИСОК ИСПОЛІ	ЬЗУЕМОЙ ЛИТЕІ	РАТУРЫ		

Введение

Высшие психические функции, такие как речь, письмо, процессы восприятия, системы хранения и извлечения информации из долговременной памяти, мышление и др., проявляются в работе нейрональных сетей головного мозга человека. Исследования, проведенные ранее помощью С функциональной магнитно-резонансной томографии (ϕ MPT), были направлены на поиск зависимости локализации различных активаций в нейрональной сети мозга от выполняемой когнитивной задачи [1-3]. Одним из ключевых направлений в области нейрофизиологии и психофизиологии является поиск коррелятов между психоэмоциональным состоянием испытуемого и активациями нейрональных сетей головного мозга (см. например, [4-6]). Установление таких корреляций, в частности, может дать основу для разработки методов восстановления функций головного мозга при нейрореабилитации. В диссертационной работе эти корреляции исследуются виде соотношения между экспертными оценками предъявляемого В стимульного материала и пространственно-временной структурой активаций головного мозга человека. В такой постановке вопроса важную роль играет концепция когнитивных пространств, введенная в работе А.О. Роик [7]. Под когнитивным пространством понимается условная плоскость, на которой могут быть отображены когнитивные состояния, отражающие различные типы мышления, в соответствии с «расстояниями» между специфическими паттернами активности. Когнитивное пространство, по сути, является математической моделью, описывающей различия между возникающими обеспечивающими нейрональными активностями, различные типы мышления, – в диссертационной работе исследуются пространственные, образные и вербальные типы.

Таким образом, тема диссертационной работы – «Построение модели когнитивного пространства человека по данным функциональной магнитнорезонансной томографии (фМРТ)» является прямым продолжением

вышеописанного научного направления на основе когнитивных пространств, и направлено на установление связи между психофизиологическим и нейрофизиологическими когнитивными пространствами.

Степень разработанности выбранной темы

В одной из ранних работ, направленных на обнаружение связи между ритмическими паттернами активности головного мозга человека по данным ЭЭГ и решением вербально-логических и пространственно-образных задач, была показана принципиальная возможность установления типа мыслительного процесса по частотным и топографическим характеристикам ЭЭГ сигналов [8].

Совсем недавно, в 2018 году, было показано, что паттерны активации языковых, двигательных и зрительно-пространственных областей, полученные на основе фМРТ, могут быть использованы для декодирования соответствующих когнитивных процессов [9]. В этой работе исследовалось 4 типа задач: продуцирование речи, сенсомоторные действия, зрительно-пространственная память и зрительная обработка лиц. В результате была показана принципиальная возможность определения типа выполняемого задания по данным фМРТ.

В 2011 году была представлена многомерная модель репрезентативного пространства в вентральной височной коре человека (VT), в которой измерения являются настраиваемыми в зависимости от отклика, а отклики моделируются как взвешенные суммы базовых паттернов [10]. Авторы сопоставляли векторы паттернов отклика, измеренные с помощью фМРТ, из воксельных пространств отдельных испытуемых в общее модельное пространство. В результате для каждого конкретного типа изображения (лица мужчин, женщин, обезьян и собак, а также предметы мебели) удалось найти свой пространственно-временной паттерн нейрональной активности.

Таким образом, в основном исследования направлены либо на поиск нейрональной сети, обеспечивающей выполнение конкретного типа

мышления, либо на классификацию фМРТ сигналов по типу выполняемого задания.

Г.А. Иваницким в 2007 году было показано, что каждый тип мыслительной деятельности находит свое отражение в свойствах ритмических паттернов и практически не зависит от таких характеристик как сложность выполняемого задания и сопутствующий эмоциональный фон при выполнении задания [11].

Позднее была показана возможность построения нейрофизиологической модели когнитивного пространства по данным ЭЭГ [7]. Целью этого исследования было нахождение связи между изменением паттерна электрической активности головного мозга человека и плавным изменением степени пространственности и вербальности решаемых испытуемым задач. В данной работе было введено понятие индекс различия типов когнитивной деятельности. Данный индекс определялся попарно для всех решаемых типов задач как суммарное количество достоверно отличающихся спектральных отсчетов в заданном частотном диапазоне (от 5 до 20 Гц), нормированное на общее количество спектральных отсчетов.

Когнитивные пространства описывают различные аспекты психофизиологической деятельности. А.О. Роик предлагала строить различные когнитивные пространства для различных методов регистрации мышления. Таким образом, возникает проблема данных и типов сопоставления различных когнитивных пространств, построенных В результате анализа данных ЭЭГ и фМРТ для различных типов мышления, что аспектом диссертационной работы. В качестве является ключевым индивидуального когнитивного пространства в диссертационной работе используется пространство, рассчитанное на основе индексов различия испытуемого. Групповое когнитивное пространство получается путем усреднения индивидуальных когнитивных пространств.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач необходимо использование определенных высокочувствительных типов фМРТ-

последовательностей. При этом существующие реализации методов фМРТ имеют большой период повторения TR (repetition time – обратная величина к частоте регистрации сигнала) порядка 2-3 секунд. После адаптации разработанного 2001 году алгоритма эхо-планарных в лля последовательностей появилась возможность получения трехмерного фМРТ изображения разы быстрее счет контролируемого В за наложения одновременно возбужденных срезов [12–14]. Такое существенное ускорение позволило повысить статистическую мощность получаемых данных за счет кратного увеличения числа анализируемых точек. Такие последовательности называть мультисрезовые, или ультрабыстрые. Ультрабыстрые стали последовательности позволяют выявлять активацию нейрональных сетей головного мозга с повышенной чувствительностью и стабильностью [15]. Однако использование ультрабыстрых последовательностей влечет за собой появление специфических вкладов в шум физиологического и аппаратного характера [16]. Для их корректной оценки и подавления в рамках диссертационного исследования был разработан специализированный алгоритм предобработки фМРТ-данных (задача номер 2 диссертационного исследования).

Из этих исследований следует, что установление связи между психофизиологическими и нейрофизиологическими показателями активности нейросетей мозга является важной задачей в изучении нейрофизиологических основ формирования психических процессов. Это определяет актуальность диссертационной работы: комбинация основных преимуществ темы использования ультрабыстрых фMPT последовательностей (высокие пространственное и временное разрешения, повышенная чувствительность и стабильность) в рамках концепции когнитивных пространств позволит продвинуться в установлении связи между паттернами активности нейрональных сетей и психологическими характеристиками.

Цели и задачи исследования

Цель диссертационного исследования – построение и сравнение когнитивных пространств человека при вербальном, образном и пространственном типах мышления на основе экспертных оценок и нейрофизиологических данных.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- разработка методики проведения эксперимента с выполнением когнитивных задач с градуально изменяющимися свойствами пространственности, образности и вербальности;
- разработка алгоритма предобработки фМРТ-данных, зарегистрированных с помощью ультрабыстрых последовательностей, для оценки пространственно-временных паттернов активности нейросетей головного мозга, участвующих в исследуемых типах мышления;
- 3. разработка методики построения индивидуальных когнитивных пространств на основе анализа фМРТ данных;
- разработка алгоритма совмещения когнитивных пространств, полученных при анализе данных различной модальности (фМРТ, ЭЭГ и экспертные оценки);
- построение индивидуальных когнитивных пространств на основе индексов различия по данным ЭЭГ и экспертным оценкам, полученным от сотрудников лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН;
- проведение сравнительного анализа усредненных индивидуальных когнитивных пространств, построенных на основе полученных индексов различия для данных фМРТ, ЭЭГ и экспертных оценок.

Объект и предмет исследования

Объектом диссертационного исследования является функциональная активность нейрональных сетей головного мозга.

Предметом исследования является возможная связь между различными типами мышления и паттернами нейрональной активности головного мозга. Исследование заключается в построении когнитивных пространств для различных методов получения данных об испытуемом: психологические и нейрофизиологические параметры.

Новизна

Впервые было построено когнитивное пространство для исследуемых типов мышления на основе анализа активации нейросетей по данным фМРТ и показана его изоморфность с когнитивными пространствами, полученными при анализе психофизиологических показателей – экспертных оценок и нейрофизиологических данных интегральной электрической активности (ЭЭГ). Впервые было головного мозга показано соответствие пространственно-временных характеристик паттернов нейрональной активности головного мозга человека каждому из рассматриваемых типов мышления (пространственный, вербальный и образный) по данным фМРТ.

Впервые показана несмешиваемость исследуемых типов мышления (пространственного, образного и вербального) на уровне активации нейросетей головного мозга, которая показана в кратно меньшем (в среднем в 13 раз) показателе внутрикластерной дисперсии по величине удаленности от центра по сравнению с межкластерной дисперсией.

Для оценки пространственно-временных паттернов активности нейросетей головного мозга, участвующих в исследуемых типах мышления, впервые разработан специализированный алгоритм предобработки данных на основе анализа ультрабыстрых последовательностей.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанный алгоритм совмещения когнитивных пространств, получаемых на основе анализа данных различной модальности, позволил об изоморфности (взаимном подтвердить гипотезу однозначном соответствии) пространств, полученных когнитивных ПО психофизиологическим характеристикам осуществляемой мыслительной деятельности и характеристикам регистрируемой активности мозга независимо от метода регистрации (ЭЭГ или фМРТ).

Обнаруженные в диссертационной работе устойчивые индивидуальные модели когнитивного пространства головного мозга человека являются важным звеном в вопросе понимания природы различных типов мышления.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют высокий потенциал для медицинских приложений: для выявления функциональных нарушений головного мозга, оценки успешности терапии в процессе нейрореабилитации, а также в криминалистике, где указанные подходы могут быть использованы, например, для оценки скрываемой испытуемым информации.

Предложенная в диссертационной работе методика построения когнитивных пространств является связующим звеном между психофизиологическими и нейрофизиологическими показателями и может быть адаптирована для других исследований, в которых используется 3 и более категорий стимулов. Эта методика может быть востребована при изучении нейрофизиологических основ категоризации внешних стимулов головным мозгом человека и когнитивных пространств индивидуального опыта человека.

Методология диссертационного исследования

Для получения данных о гемодинамической активности головного мозга использовался томограф SIEMENS Magnetom Verio 3 Tesla на базе комплекса

НБИКС-природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Экспериментальные данные получены с помощью 3 последовательностей:

1) структурная МРТ с параметрами: TE=2.19 мс, 176 срезов, размер воксела 1x1x1 мм³, TR=1900 мс;

2) функциональная МРТ, полученная с помощью ультрабыстрой последовательности (Multiband EPI) с параметрами: TE=33 мс, 70 срезов, размер воксела 2x2x2 мм3, TR=500 мс, MB-factor=14, 3650 временных отсчетов;

3) градиентная последовательность, измеряющая неоднородность магнитного поля в области сканирования с параметрами: TE=4.92/7.38 мс, 70 срезов, размер воксела 2x2x2 мм³, TR=580 мс.

переориентирования, Для пространственной нормализации И фильтрации изображений, а также коррекции временного смещения сигналов, вызванного спецификой получения данных, в работе использовался программный пакет для среды MATLAB – SPM12. Для расчета и коррекции артефактов движения использовалась библиотека BROCCOLI для среды bash MacOS. Коррекция артефактов неоднородности магнитного поля, частотная фильтрация сигнала, разложение на независимые компоненты и удаление «шумовых» компонент с помощью регрессионного фильтра выполнялись в программе FSL. Написанные автором диссертационного исследования скрипты в среде MATLAB использовались для реализации метода многомерного шкалирования, кластерного анализа и метода совмещения когнитивных пространств.

Статистический анализ данных проводился с помощью обобщенной линейной модели, реализованной в программном пакете для среды МАТLAB – SPM12. Модель представляет временной ряд как линейную комбинацию нескольких различных компонентов сигнала и позволяет статистически оценить степень связности активности головного мозга с любой из известных входных функций. Входные функции рассчитываются как свертка дизайн-

матрицы эксперимента и канонической функцией гемодинамического отклика. Дизайн-матрица содержит сигналы, показывающие время начала и окончания стимуляций во время эксперимента.

В силу большой размерности данных (порядка миллиона временных рядов, имеющих 3650 временных отсчетов для каждого испытуемого) наиболее ресурсоемкие шаги разработанного алгоритма – расчет и коррекция артефактов движения, разложение на независимые компоненты и регрессионная фильтрация данных – были реализованы на объединенном вычислительном кластере (OBK) НИЦ «Курчатовский институт».

Положения, выносимые на защиту

1. Базисные типы мышления (пространственный, образный и вербальный) строго различаемы на уровне данных фМРТ по пространственно-временной локализации нейрональной активности.

2. Когнитивное пространство экспертных оценок осуществляемой мыслительной деятельности изоморфно когнитивному пространству характеристик регистрируемой нейрональной активности мозга – независимо от метода регистрации, ЭЭГ или фМРТ.

3. Разработанный алгоритм предобработки данных ультрабыстрых последовательностей фМРТ позволяет оценивать пространственновременные паттерны активации нейросетей головного мозга, в том числе участвующих в исследуемых типах мышления.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных в диссертационной работе результатов обеспечена корректностью сформулированных целей и задач исследования, что основывается на анализе предшествующего развития данного направления исследований; использованием хорошо отработанных методов получения данных фМРТ и ЭЭГ, а также экспертных оценок. Кроме

того, разработанные нами методики обработки и анализа данных опираются на апробированные численные методы.

Личный вклад автора

Представленные в диссертационной работе результаты получены лично автором. Изложенные в диссертации выводы сделаны автором на основе анализа собственных результатов, совместных работ, а также данных литературы. Личный вклад заключается в выполнении основного объема теоретических и экспериментальных исследований, изложенных в диссертационной работе, включая разработку теоретических моделей, методик экспериментальных исследований, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов.

Публикации

Всего опубликовано 49 статей. По теме диссертации опубликовано 10 статей, из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI, – 10 статей.

Апробация работы

Результаты работы представлены на 3 международных и всероссийских конференциях (тезисы – 1, доклады – 2).

Глава 1. Литературный обзор исследований в области построения когнитивных пространств, процессов сознания и восприятия. Физические и физиологические основы метода фМРТ и основные принципы работы головного мозга человека

Изучение функций человеческого мозга получило огромный импульс в последние 30 лет с появлением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) – метода визуализации мозга, который за счет высокого пространственного разрешения (несколько миллиметров) значительно улучшает возможность фиксировать корреляты нейронной активности Двадцатиминутный φMPT головного человека. сеанс мозга одного испытуемого позволяет создать серию трехмерных изображений мозга, каждое из которых содержит более 100 000 вокселов, собранных за одну секунду, что суммарно дает сотни миллионов наблюдений данных.

С момента своего появления фМРТ была использована для проведения сотен исследований, которые ставили своей задачей идентифицировать активации определенных областей мозга при решении человеком определенных когнитивных задач (чтение, создание мысленных образов и т.д.). Подавляющее большинство этих работ содержит описательную статистику мозговой активности, рассчитанную путем усреднения данных фМРТ, собранных за несколько временных интервалов, в течение которых испытуемый реагирует на стимулы определенного типа (например, чтение слов).

Одной из самых значительных и сложных исследовательских задач является раскрытие механизмов функционирования головного мозга человека. В зависимости от решаемых в конкретном эксперименте задач можно исследовать различные виды связи между нейронными популяциями [17]. Анализ функциональной связности, например, позволяет выявлять статистически значимые динамические взаимосвязи между временными рядами, в то время как анализ эффективной связности ищет причинно-

следственные влияния, которые нейрональные единицы оказывают друг на друга. Структурная связность выявляет анатомические связи между нейрональными областями.

В литературе до сих пор ведутся споры о различиях между эффективной и функциональной связностью. Для восстановления картины связности мозга было предложено множество различных моделей и подходов к извлечению значимой информации из наборов данных. Для этого использовался широкий спектр методов нейровизуализации: электроэнцефалография $(\Im \Im \Gamma),$ магнитоэнцефалография (МЭГ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [18]. Диапазон используемых метрик простирается от простых непараметрических методов – таких как корреляция и когерентность [19], до методов взаимной информации [20] и фазовой синхронизации [21], а также от линейных методов уменьшения размерности данных – таких как анализ главных компонент (PCA) и анализ независимых компонентов (ICA) [22], до нелинейных методов обучения – таких, например, как ISOMAP [23]. Параметрические подходы включают методы, основанные на причинности по Грейнджеру [24], и (ДКМ) динамическое причинное моделирование для моделирования эффективной связи [25]. На основании вышеописанных методов и подходов строятся модели, позволяющие идентифицировать категорию выполняемого действия или предъявляемого стимула. Точность классификации в таком случае остается достаточно низкой и лишь немного превышает случайную.

Работы в области совмещения объективной оценки пространственновременных паттернов нейрональных сетей мозга и сопутствующих психических процессов могут быть условно поделены на две группы: 1) классификация состояний на основе алгоритмов машинного обучения и 2) построение когнитивных пространств. Первая группа методов сосредоточена на выделении специфичных признаков паттернов нейрональной активности и динамической изменчивости в зависимости от выполняемого испытуемым задания. При этом для анализа используются данные, полученные с помощью

одного метода нейровизуализации (фМРТ, МЭГ, ЭЭГ и др.) Методы многомерного шкалирования, в свою очередь, ориентированы на обобщение данных, полученных несколькими различными указанными методами нейровизуализации. Результатом такого анализа является матрица взаимных расстояний между исследуемыми паттернами нейрональной активности.

В последние годы быстрый прогресс был достигнут в смежных областях нейробиологии и методов машинного обучения для построения моделей искусственного интеллекта (ИИ). На заре компьютерного века работа над ИИ была неразрывно связана с нейробиологией и психологией. Совместная работа ученых из этих областей науки оказалась весьма продуктивной [26–28]. Однако в последнее время это взаимодействие стало гораздо менее распространенным, поскольку оба предмета чрезвычайно усложнились, а дисциплинарные границы укрепились.

С практической точки зрения, методы машинного обучения не обязаны быть биологически правдоподобными. С математической точки зрения, неважно, насколько биологически правдоподобен алгоритм, если он позволяет получать точную классификацию. Методы машинного обучения получили революционный прорыв благодаря значительным достижениям в области моделирования с помощью нейронных сетей и методов «глубокого» обучения [29]. Истоки этих методов лежат непосредственно в нейробиологии. В 1940-е исследования нейронных вычислений начались построения ΓГ. С искусственных нейронных сетей, способных вычислять логические функции [30]. Вскоре после этого другие ученые предложили механизмы, с помощью которых нейронные сети могли бы постепенно обучаться с помощью обратной связи [31] или эффективно кодировать статистику окружающей среды механизмы бесконтрольным способом [32]. Эти область открыли исследований искусственных нейронных сетей и продолжают служить основой для современных исследований в области машинного обучения.

Вскоре после этих новаторских работ развитие алгоритма обратного распространения позволило обучать искусственные нейронные сети,

состоящие из нескольких слоев [33]. Примечательно, что значение этого метода для понимания интеллекта, включая ИИ, впервые было оценено группой нейробиологов и когнитивистов, работавших под знаменем параллельной распределенной обработки (PDP) [34]. В то время большинство исследований методом машинного обучения было сосредоточено на построении систем логической обработки, основанных на последовательных вычислениях [35]. Однако в научных кругах росло ощущение, что чисто символические подходы могут оказаться слишком хрупкими и негибкими для решения сложных реальных проблем, с которыми обычно сталкиваются люди. Напротив, растущая база знаний о мозге, казалось, указывала на совершенно направление, иное подчеркивая роль стохастической И сильно распараллеленной обработки информации.

Исторически поток информации между нейробиологией и ИИ был взаимным. Методы машинного обучения трансформировали анализ наборов данных нейровизуализации – например, в многомерный анализ данных фМРТ и магнитоэнцефалографии (МЭГ) [36]. Создание интеллектуальных алгоритмов может предложить новые идеи для развития представлений об основах интеллекта в мозге человека и других животных.

Методы машинного обучения

Методы машинного обучения классификатора (ММО) применяются к данным фМРТ для обнаружения мозговой активности, не прибегая к параметрическому моделированию и использования этих паттернов мозговой активности для дифференциации между экспериментальными группами или состояниями [37]. Применение ММО к данным фМРТ часто называют анализирующим более мультивоксельным (то есть одного вокселя одновременно) анализом паттернов активности мозга (или гемодинамической активности). Такие подходы являются полезным инструментом для изучения того, как паттерн мозговой активности связан с различными когнитивными состояниями. Процесс применения ММО к данным фМРТ можно условно разбить на три этапа [38]. Первый этап состоит в выделении признаков, которое преобразует BOLD (blood oxygen level dependent) сигналы фМРТ в соответствующие переменные, то есть признаки, которые будут использоваться для обучения и тестирования классификатора. На втором этапе осуществляется выбор признаков, которые должны быть включены в анализ классификатора для улучшения точности классификации. Третий этап состоит в использовании методов перекрестной проверки, которые разделяют данные на обучающие и тестовые выборки и определяют точность классификатора при обобщении на новые данные. Такие подходы ориентированы на получение большой репрезентативной выборки для обучения системы классификации.

30 лет назад наиболее распространенным методом регистрации нейрональной активности была ЭЭГ. Это связано с тем, что ключевые аспекты методики фМРТ были впервые представлены научному сообществу Джоном Белливоу в его выступлении на церемонии вручения премии «Молодой исследователь» в 1991 году. В своей презентации он показал изображения увеличенного объема мозговой крови в ключевых областях, связанных со зрением, после того как испытуемые реагировали на простые визуальные

стимулы. Хотя в этом году он получил премию «Молодой исследователь», метод фМРТ не привлек особого внимания, поскольку его практическое применение было неясным. Однако после того, как исследователи на 10-м ежегодном собрании Общества магнитно-резонансной томографии представили видеоматериал Кеннета Квонга, в котором была показана связь уровня кислорода в крови с мозговой активностью, определяемой с помощью МРТ, ученые поняли, что фМРТ может революционизировать как подход и технология изучения мозга.

Методы машинного обучения позднее стали использоваться для построения интерфейсов мозг-компьютер по данным ЭЭГ и для выделения устойчивых пространственно-временных паттернов нейрональной активности по данным фМРТ. Таким образом, работы в области машинного обучения разделились на два направления: изучение фундаментальных механизмов работы головного мозга и разработка алгоритмов управления практически полезными устройствами, необходимыми в первую очередь для людей с ограниченными возможностями. Метод фМРТ был использован в нашем диссертационном исследовании, поскольку он позволяет регистрировать активацию нейрональных сетей с высоким пространственным разрешением (2-3 мм).

В работе Митчелла (2004)основной целью было обучение классификаторов машинного обучения для автоматического декодирования когнитивных состояний испытуемого в конкретный момент времени или за определенный интервал [39]. Суть исследования заключалась в том, чтобы сделать возможным обнаружение переходных когнитивных состояний, а не характеризовать активность, усредненную по многим эпизодам. Возможность детекции такого перехода, несомненно, полезна для отслеживания «скрытых» когнитивных состояний испытуемого, выполняющего одну конкретную задачу. В результате удалось с хорошей точностью – около 80% – распознавать определенные когнитивные состояния по данным фМРТ в псевдореальном

времени с точностью до временного разрешения метода, которое составляет несколько секунд.

Исследования помощью метода функциональной с магнитнорезонансной томографии (фМРТ) показали, что некоторые категории объектов и действий представлены в определенных областях коры головного мозга. Категории, которые были функционально локализованы, включают лица [40-46], части тела [47-49] и т.д. Однако люди могут распознавать и помнить тысячи различных категорий объектов и действий. Учитывая ограниченные размеры человеческого мозга, крайне маловероятно, что каждая категория представлена в отдельном регионе мозга. Исследования фМРТ не выявили отграниченных функциональных областей для многих общих категорий объектов, включая предметы домашнего обихода [50], животных и инструменты [51], продукты питания, одежду и др. [52].

Хотя проблеме обучения классификаторов для декодирования когнитивных состояний посвящено относительно немного исследований, существует несколько фундаментальных работ по данной тематике. Например, Haxby с коллегами (2001) показали, что различные паттерны активности фМРТ генерируются, когда человек рассматривает фотографию лица в сравнении с домом, обувью или стулом. При этом обнаруженные паттерны нейрональной активности не использовались для классификации последующих данных о единичных событиях. Тем не менее важным результатом работы стало то, что при разделении данных фМРТ для каждой категории фотографий на две выборки, выборочные средние могут быть автоматически отнесены к одной и той же категории.

Почти два десятилетия назад для успешной классификации паттернов фМРТ активации, вызванных представлением фотографий различных категорий объектов, к набору данных была применена методика опорных векторов и линейный дискриминантный анализ [53]. В обсуждаемой работе использовался пространственно-временной паттерн нейрональной активности, измеренный с помощью фМРТ, для определения категории

визуально предъявляемого стимула. Спустя несколько недель и серий экспериментов авторам работы удалось обучить классификатор определять категорию, соответствующую стимулу по пространственно-временному паттерну активации нейрональной сети. В исследовании использовалось 10 категорий. Для обучения классификатора различных использовались небольшие (20)сравнительно секунд, примерно соответствует ЧТО длительности гемодинамического отклика на одиночный стимул) временные записи. В результате с точностью, намного превышающей случайную, основываясь исключительно на изолированных записях данных фМРТ, удалось определить, на какой объект смотрит испытуемый. Точность оставалась высокой даже тогда, когда между наборами данных для обучения и тестирования проходили дни или недели [54]. Поэтому далее были предприняты попытки построить непрерывное семантическое пространство.

Непрерывное семантическое пространство может быть спроецировано на поверхность коры головного мозга таким образом, что близлежащие точки будут представлять семантически близкие категории. Однако ни одно из исследований не смогло выявить обобщенного семантического пространства, содержащего все визуальные категории. Тем не менее некоторые исследования показали, что отдельные места на поверхности коры могут содержать множество семантически связанных категорий [55-63]. Для поиска такого пространства в своем исследовании Хут использовал фМРТ для измерения активности человеческого мозга, вызванной фильмами [64]. Использование повоксельных моделей позволило представить на коре головного мозга человека 1705 категорий объектов и действий. Кроме того, было показано, что как восстановленное семантическое пространство, так и кортикальная организация пространства являются общими для разных людей.

Однако все предложенные методы классификации работают для конкретных стимульных материалах и не предполагают быстрой адаптации к изменению условий эксперимента. Представленные выше методы классификации являются мощным инструментом декодирования,

позволяющим определить, происходит ли представление на уровне категорий в регионе мозга, они относительно не зависят от того, что представляет собой конкретная информация и в каком формате эта информация организована. Существует много параметров стимулов или поведения (например, различия в внимании или различия в зрительных особенностях низкого уровня), которые могут заставить область мозга успешно классифицировать различные Существенными недостатками представленных категории. алгоритмов является их ограниченная способность детекции этих различий; для обучения классификатора требуется много повторений экспериментальных событий; статистический классификации того, вывод по склонен кроме К ложноположительным результатам, когда число категорий велико, а размер выборки невелик [65].

Алгоритмы машинного обучения сосредоточены на выделении специфичных для каждой исследуемой группы стимулов признаков и определения их динамичной изменчивости. Суть классификации заключается в дифференцировании выделенных признаков и сопоставлении их с исследуемыми стимулами или состояниями. Существенным недостатком таких подходов является требование к размеру выборки для обучения классификатора. Обычно для получения классификации с высокой точностью требуется не менее ста наборов экспериментальных данных. Таким образом, семейство методов машинного обучения, включая классификацию и регрессию, не имеет возможности исследовать все репрезентативное пространство между стимулами. В свою очередь, применение процедур шкалирования позволяет переводить результаты экспериментов в обобщенное пространство некоторых признаков. Такой результат достигается за счет установления взаимного положения исследуемых объектов в некотором пространстве.

Применение процедур шкалирования.

Существующие методы нейровизуализации ограничены в своей способности анализировать многомерную информацию. Методы анализа функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) обычно используются для сравнения гемодинамического ответа при предъявлении одной группы стимулов с ответом при предъявлении другой группы стимулов, создавая контраст, который усредняет реакцию на стимулы внутри группы.

При таком виде анализа остается непонятным, представляют ли регионы информацию об обеих категориях, но по-разному. Это может быть вызвано тем, что не учитывалось при анализе данных, например, внимание, мотивация и т.д. Кроме того, некоторые функционально гетерогенные области могут быть активированы несколькими задачами. В таком случае, невозможно определить, является ли активированная область мозга специализированной для интеграции информации. Например, передняя височная доля, повидимому, интегрирует социальную, семантическую и эмоциональную обработку [66]. Когда несколько нейронных областей отвечают на одну и ту же категорию стимулов, дифференцирование функциональной специфичности данных областей становится невозможным. При таком подходе отсутствует информация о том, что конкретно представлено в активированных областях или как информация представлена архитектурно. Это частично связано с потерей информации, вызванной усреднением сигнала по многим вокселям [67].

Поскольку нейробиологическая теория должна быть независимой от особенностей конкретных методов регистрации сигналов, Kriegeskorte в 2008 году был предложен независимый от метода регистрации способ категоризации стимулов на основе репрезентации области мозга [68]. Одним из способов определения информации, которую представляет область мозга, является определение ментальных состояний (например, восприятие стимула), которые она порождает. В этой работе авторы соотносили модальности

измерения мозговой активности и модели обработки информации путем сравнения матриц несходства паттернов нейрональной активности. Для каждой выбранной области мозга происходит определение паттерна нейрональной активности, связанного с каждым экспериментальным состоянием. Сравнение паттернов нейрональной активности приводит к получению матрицы репрезентативного несходства (MPH).

МРН содержит ячейку для каждой пары экспериментальных условий. Каждая ячейка содержит число, отражающее различие между паттернами активности, связанными с этими двумя состояниями. Как следствие, такая матрица является симметричной относительно диагонали. Таким образом, MPH указывает степень, в которой различается пара условий. МРН может быть использована для сравнения представлений состояний в нескольких измерениях (например, экономическое состояние, служебное положение, репутационный статус, жесты и мимика) [69].

Использование многомерного анализа обеспечивает первый шаг к пониманию базовой нейрональной архитектуры, участвующей в когнитивных процессах, показывая, какие области активизируются при выполнении когнитивного задания, в то время как методы машинного обучения могут предоставить более подробную информацию о том, какие области вносят вклад в процесс, а также некоторую информацию о том, как области мозга могут различать информацию. Для получения архитектуры представления информации в некотором пространстве измерений МРН позволяет сравнить индивидуальные отклики на стимульный материал. Полученное пространство получило название геометрического представления информации. Метод МРН использует меры расстояния вместо классификатора для характеристики репрезентативного пространства в областях мозга и имеет потенциальное преимущество выявления репрезентации отдельных стимулов, а не только категорий стимулов.

Предложенные подходы многомерного анализа получили широкое развитие и распространение и в смежных областях науки.

В социальной нейронауке многие группы стимулов также могут быть разбиты на подгруппы, например, лица могут различаться по нескольким параметрам (например, привлекательность, возраст, пол и т.д. [70, 71]. Действия могут отличаться по транзитивности и намерениям [72, 73]. Социальные понятия могут также варьироваться в зависимости от аффективных и психолингвистических аспектов [74].

Одним из направлений многомерного анализа является многомерное шкалирование, которое получило свое интенсивное развитие в 60-е годы в работах американских ученых Торгерсона [75] и Крускала [76]. Существенным является тот факт, что данные методики впервые были использованы для категоризации показателей в психологических и поведенческих экспериментах.

В психологии уже много лет используются процедуры шкалирования психических функций и явлений. В основе такого шкалирования лежат либо субъективные (результаты опросов испытуемых) либо объективные (поведенческие эксперименты) психологические показатели Психологический шкалирующий подход основан на том, что оценки сходства или различия психических явлений соответствуют расстояниям между точками, отражающими ЭТИ явления В некотором семантическом пространстве. Чем больше сходство между психическими явлениями, тем ближе соответствующие им точки находятся друг к другу в пространстве, и наоборот.

Анализ литературы показал, что большинство исследований в области нейробиологии было сконцентрировано на классификации пространственновременных паттернов нейрональной активности. В этой связи одним из существенных недостатков описанных выше методов является отсутствие возможности быстрой адаптации построенных моделей к другим экспериментальным условиям. Решить данную проблему можно с помощью построения когнитивного пространства. В то время как большинство исследований было направлено на улучшение точности классификации

алгоритмов машинного обучения, когнитивное пространство было впервые идентифицировано в ряде исследований [77, 78] и основано на многомерном шкалировании данных об электрической активности мозга человека. Данные работы являются опорными в нашем диссертационном исследовании и ниже приведено их подробное рассмотрение.

Регистрация ЭЭГ-данных проводилась в лаборатории Высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН от 31 электрода, расположенного по системе 10-20 с референтными электродами на мочках ушей и электродом заземления в вертексе с частотой 250 Гц. В качестве стимульного материала использовалась линейка из 6 типов задач с градуально изменяющимися свойствами пространственности, вербальности и образности. Всего в эксперименте предъявлялось 360 стимулов, по 60 для каждого из типов задач. В исследовании приняло участие 30 здоровых добровольцев. В данном исследовании была предпринята попытка построить когнитивные пространства на основе анализа ЭЭГ-данных и экспертных оценок. Ниже кратко описана суть преобразований, применяемых к ЭЭГ-данным для построения когнитивных пространств.

По данным каждого электрода и для каждой эпохи ЭЭГ вычислялась спектрограмма, соответствующая квадрату модуля преобразования Фурье с шагом 0,06 Гц. Оценка спектральной плотности мощности ЭЭГ, соответствующая различным задания, осуществлялась путем осреднения спектрограмм. Для каждого спектрального отсчета вычислялся уровень достоверности различия спектральной мощности между двумя когнитивными состояниями с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

Далее для заданного частотного диапазона (5–20 Гц) подсчитывалось суммарное количество «достоверных» спектральных отсчетов. Полученное значение нормировалось на общее число спектральных отсчетов в выбранной полосе частот. Полученная величина изменялась в диапазоне от 0 до 1 и считалась индексом различия спектров мощности. Нулевое значение данной величины соответствовало статистической идентичности спектров мощности,

а значение, равное единице, показывало максимальное различие. Полученный индекс различия использовался в качестве расстояния между когнитивными состояниями при многомерном шкалировании алгоритмом Сэммона (об этом методе см. подробнее в пункте 2.4 настоящей диссертации).

Второй модальностью, данные которой использовались в работе А.О. Роик для построения когнитивных пространств, стали психологические характеристики используемого стимульного материала, полученные в ходе экспертного анализа группой дипломированных психологов. Экспертная оценка психологических свойств заданий позволила, хоть и субъективно, определить количественные характеристики выполняемых заданий, которые впоследствии были использованы для построения констелляции. В качестве экспертов были выбрано 20 выпускников факультета психологи МГУ, приблизительно уравненные по возрасту и полу с испытуемыми в экспериментах по ЭЭГ, чтобы избежать возможного влияния по возрастному и гендерному признаку на результирующее отображение. Предъявляемые экспертам стимулы были выбраны из общей базы и предъявлялись в случайном порядке. Экспертам перед началом оценки были даны подробные инструкции. Экспертам предлагалось оценить предъявляемые стимульные материалы по десятибалльной шкале по степени пространственности, образности и вербальности. Каждым экспертом было оценено по 6 задач из каждой категории стимулов (суммарно 36). Экспертная оценка проводилась в свободном режиме в отсутствии каких-либо временных ограничений. Так как на плоскости возможно отображение только двух ортогональных осей, во время результирующего подсчета результатов шкалы, соответствующие пространственности и вербальности, были объединены в одну шкалу. Это было сделано, исходя из предположения, что пространственность и вербальность находятся в реципрокных отношениях и согласно формуле, приведенной ниже. Данное предположение было подтверждено позднее результатами построения когнитивных пространств по данным ЭЭГ. В начале диссертационного исследования не была известна оптимальная размерность

исследуемого когнитивного пространства. В этой связи метод многомерного шкалирования Сэммона применялся для построения одномерных, двухмерных и трехмерных пространств. При построении одномерного пространства метод не сходился, что объясняется сложным расположением точек друг относительно друга. В то же время когнитивные пространства, построенные в трехмерной системе координат, оказались принадлежащими плоскости. По результатам проведенного анализа двухмерная система координат была выбрана в качестве оптимальной для построения когнитивных пространств. Согласно полученным результатам, была введена метрика расчета координаты каждой точки на оси абсцисс:

$$E_{\Pi B} = \frac{E_B}{E_B + E_{\Pi}} \times 10, \qquad (1)$$

где: Ев – средняя по эксперту оценка по шкале «вербальность»; Еп – средняя по эксперту оценка по шкале «пространственность»; Епв – оценка по объединенной шкале «пространственность – вербальность». В такой объединенной шкале оценка «10» означает наличие в задаче значительной доли вербальности при отсутствии какой-либо пространственности, а оценка «0» – наоборот, наличие значительной доли пространственности при полном отсутствии вербальности. Полученные двухмерные координаты использовались для построения отображения на плоскости.

Один из первых в мире результатов в этой области был получен Г.А. Иваницким в исследовании, в котором психические состояния были распознаны по ритмам мозга с помощью простой искусственной нейронной сети [8]. Психические состояния испытуемых вызывались выполнением ими заданий: пространственного воображения, арифметических и вербальнологических задач. Подобные исследования впоследствии появились и за пределами России.

Большая часть современных научных исследований по теме построения когнитивных пространств обычно сводятся к проблематике «интерфейс мозг-компьютер» (ИМК). В этом случае когнитивные состояния распознаются с целью управления и контроля внешним устройством. Это состояние часто

вызывается двигательными образами. Точность распознавания команд управления (обычно ограниченных 5–6-ю командами) в таких исследованиях достигает 95% [79]. Несмотря на высокую практическую значимость ИМК, такой интерфейс не позволяет выявлять нейрональные сети, обеспечивающие выполнение различных когнитивных состояний. В связи с этим, для решения этой фундаментальной задачи применяется метод фМРТ.

Исследование С.В. Шинкаревой [80] было направлено на выявление когнитивного состояния, связанного с четырехсекундным просмотром рисунка (5 инструментов и 5 строений, таких, например, как молоток или замок). В результате была показана принципиальная возможность достоверно определить, какое из 10 изображений рассматривал испытуемый на основе анализа характерных пространственно-временных паттернов нейрональной активности всего мозга. Воксели, важные для идентификации категорий, были расположены одинаково у всех участников, распределены по всей коре головного мозга и сосредоточены в вентральных височных перцептивных областях. Также в анализ вошли более лобные ассоциативные области (и несколько левосторонние). Результаты проведенного исследования позволили стабильных, слелать вывол наличии распределенных, обших 0 И нейронных состояний, соответствующих объектным распознаваемых концепциям.

На основании приведенного теоретического обзора можно заключить, что в настоящее время нет четко определенных подходов к анализу когнитивных пространств. Работ, непосредственно связанных с совмещением когнитивных пространств, в мировой литературе не обнаружилось. Так как большинство работ, так или иначе связанных с выбранной в диссертационной работе тематикой, основаны на анализе данных фМРТ, а для получения экспериментальных данных был выбран тот же метод. Ключевым аспектом диссертационного исследования является использование мультисрезовых (ультрабыстрых) последовательностей для регистрации фМРТ. Предложенные в диссертационной работе методы являются уникальными и

позволяют по-новому взглянуть на процессы мышления. Обнаруженные в диссертационной работе фундаментальные закономерности могут быть применены на практике. Например, ожидается, что при определенных патологиях формы когнитивных пространств могут претерпевать деформации определенного вида. Для корректной оценки получаемых результатов необходимо подробно рассмотреть физические и физиологические основы методов МРТ и фМРТ.

1.1 Физические основы МРТ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из самых молодых типов томографии. В основе метода лежит феномен ядерного магнитного резонанса, описанный еще в 1946 году Ф. Блочем и Е. Пармелем. Спустя 6 лет после описания они были удостоены Нобелевской премии по физике. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) основан на поглощении энергии электромагнитного поля определенной частоты ядрами (чаще всего протонами), помещенными в постоянное магнитное поле [81]. Другими словами, ЯМР обусловлен резонансными переходами между уровнями магнитной энергии атомных ядер во внешнем магнитном поле. Ядерный магнитный резонанс наблюдается в соединениях, молекулы которых имеют не только массу и заряд, но и собственный механический момент (момент количества движения), который называется «спин». Наиболее широко используемым и хорошо изученным является метод протонного ядерного магнитного резонанса (осуществляется на ядрах Н – протонах). Магнитный момент μ может быть связан с механическим моментом L через гиромагнитное соотношение: $\mu = \gamma L$. Классическое определение для магнитного момента представляется соотношением

$$\mu = \frac{1}{2c} \int [r \times j(r)] dV, \qquad (2)$$

где r – радиус-вектор, j(r) – плотность электрического тока, с – скорость света, V – объем. Для упрощения рассмотрим ток J, текущий по окружности

площадью S и создающий магнитный момент, описываемый соотношением: μ = JS/c. Таким образом, частица, имеющая массу m и заряд q, создает ток J за счет кругового движения с частотой ω. Тогда магнитный и механический моменты могут быть представлены формулами:

$$\mu = \frac{q\omega r^2}{2c}; L = m\omega r^2.$$
(3)

Исходя из этого можно получить классическую формулу для расчета гиромагнитного соотношения: $\gamma = \frac{q}{2cm}$. Квантовая механика представляет механический момент в виде перемножения константы Планка (ħ) и безразмерной величины Р. Связывая механический и магнитные моменты через гиромагнитное соотношение, получим $\mu = \frac{q\hbar}{2cm}P$. Квантовая природа спина проявляется в том, что его проекции на ось квантования могут принимать только дискретные значения от -I до I с шагом 1, то есть 2I+1 значение, где I – спиновое число.

Атомные ядра состоят из протонов и нейтронов. Как известно, каждая из этих частиц имеет собственный полуцелый спин. Соответственно, все ядра можно разделить на три группы. Первая – если ядро содержит четное число протонов и четное число нейтронов, то спин такого ядра всегда равен нулю (например, изотопы С и О). Вторую группу составляют «четно-нечетные» ядра, т.е. имеющие четное число протонов и нечетное число нейтронов (или наоборот). Такие ядра имеют полуцелый спин, например, $H - I = \frac{1}{2}$, Li - I = 3/2. К третьей группе относятся «нечетно-нечётные» ядра (содержат нечетное число и протонов, и нейтронов). Спин таких ядер имеет целочисленное значение. Эффект ЯМР возможен только для ядер, имеющих ненулевой спин, т.е. для изотопов второй и третьей групп. Так как человек примерно на 80% состоит из воды, в состав которой входят ядра водорода, для получения МРТ-изображений используется резонанс именно на протонах водорода. Дальнейшее изложение физических основ метода МРТ будет основано на примере ядер водорода.

Протон водорода имеет полуцелый спин I = ½. В связи с этим возможные проекции спина на ось квантования ограничиваются значениями ±1/2. В соответствии с эффектом Зеемана в постоянном магнитном поле В₀ два состояния, различающиеся проекцией спина на ось квантования, имеют различные энергии, разница между которыми описывается соотношением: ΔE $= g\beta_N B_0$, где g-фактор является поправочным множителем для классического представления гиромагнитного соотношения. Величина g-фактора является индивидуальной для каждого ядра. β_N – ядерный магнетон, или коэффициент пропорциональности, устанавливающий связь между магнитным И механическим моментом в ядре атома водорода, определяющийся по формуле:

$$\beta_N = \frac{e\hbar}{2cM_p},\tag{4}$$

где *е* – элементарный заряд, а M_p – масса протона. $\beta_N = 5,0508 \cdot 10^{-24}$ Эрг/гс. При этом, если на протон, находящийся в постоянном магнитном поле B₀ воздействует переменное электромагнитное поле с определенной частотой, то становятся возможны переходы между расщепленными энергетическими уровнями. Условие ЯМР состоит в том, что квант энергии переменного магнитного поля должен быть равен разности энергий между расщепленными уровнями. Из формулы для расчета разности энергий можно вывести соотношение для определения резонансной частоты: $v0 = \frac{\gamma}{2\pi}B_0$. Таким образом, при помещении исследуемого образца в постоянное магнитное поле спины протонов начинают прецессировать вокруг направления поля B₀ под углом θ (рис.1.).



Рис. 1. Прецессия ядра с полуцелым спином в постоянном магнитном поле.

Частота прецессионного движения определяется по формуле Лармора: $\omega = \gamma B_0$ и носит название частота Лармора. Суммарная намагниченность в образце будет направлена параллельно полю, так как протонов, находящихся на более низком энергетическом уровне больше (называемая продольной намагниченностью). Различия заселенностей энергетических уровней, казалось бы, невелико: всего лишь 3 на 2 миллиона в поле 0,5 Тесла, 6 в поле 1,0 Тесла и т.д. Однако при перерасчете на размер воксела (2x2x2 мм³) их число увеличивается примерно на три порядка. При воздействии последовательностью радиочастотных импульсов (с частотой Лармора) вектор суммарной намагниченности отклоняется вследствие поглощения ядра энергии и перехода на более высокий энергетический уровень. Дополнительно возникает намагниченность в плоскости ХУ (называемая поперечной), вызванная синхронизацией частот прецессии. В 1946 году лауреатом нобелевской премии по физике Феликсом Блохом была введена система уравнений, макроскопических позволяющих вычислить магнитную намагниченность M(t) как функцию времени от времен релаксации T_1 и T_2 :

$$\frac{dM_{x}(t)}{dt} = \gamma \left(M(t) \times B(t) \right)_{x} - \frac{M_{x}(t)}{T_{2}}$$
(5)

$$\frac{dM_{y}(t)}{dt} = \gamma \left(M(t) \times B(t) \right)_{y} - \frac{M_{y}(t)}{T_{2}}$$
(6)

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \gamma \left(M(t) \times B(t) \right)_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1}$$
(7)

Таким образом, интенсивность сигнала ЯМР определяется поглощенной энергией, которая в свою очередь определяется разницей в заселенности энергетических уровней и энергией, необходимой для перехода на другой уровень. Поглощение энергии прекращается, как только заселенность на энергетических уровнях выравнивается. Именно поэтому ключевое значение для ЯМР играют процессы релаксации, которые возвращают систему к изначальному, невозбужденному состоянию. Для возвращения на нижний энергетический уровень ядру необходимо потерять ранее поглощенный квант энергии. Существует несколько механизмов, позволяющих реализовать этот процесс. Спин-решеточная релаксация – процесс, при котором рассеивание избытка энергии ядра осуществляется в «решетку» за счет взаимодействия с магнитными полями, создаваемыми движущимися заряженными молекулами. Чтобы проиллюстрировать этот процесс, необходимо вернуться к уравнениям Блоха. При выключении магнитного поля В₀ начнется процесс продольной релаксации, и проекция намагниченности на ось, параллельную В₀, начнет экспоненциально спадать до нуля.

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_0 - M_z}{T_1} \to M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1} \right)$$
(8)

Таким образом, время продольной релаксации T_1 – период времени, за который намагниченность M_z , уменьшается в е раз. Оно также носит название время спин-решёточной релаксации. Можно заметить, что для полной релаксации достаточно временного интервала, равного $6T_1$. Наличие флуктуирующих полей с широким частотным спектром, поглощающих избыточную энергию во время релаксации, обусловлено броуновским движением полярных молекул, содержащих магнитные ядра. Молекулярные движения традиционно принято описывать характерным временем корреляции тс, которое определяется как среднее время между двумя соударениями одной молекулы с другими. В целом, максимально эффективное

взаимодействие системы ядерных спинов и флуктуирующего магнитного поля будет достигаться при совпадении частоты колебания молекул и резонансной корреляции, частоты. Это условие выполняется при времени удовлетворяющем условию $\tau_c = 1/2\pi v_0$. Для большинства молекул T₁ в основном обусловливается диполь-дипольными взаимодействиями между магнитными ядрами одной молекулы. Сила такого взаимодействия обратно шестой пропорциональна расстоянию между ядрами В степени. Межмолекулярные взаимодействия также могут оказывать сильное влияние на время продольной релаксации. Дело в том, что наличие парамагнитных веществ или примесей приводит к существенному увеличению времени Т₁. Это связано с тем, что магнитный момент электрона в 658 раз больше, чем магнитный момент протона, поэтому парамагнетики с неспаренными электронами создают очень мощные флуктуирующие магнитные поля. Существует еще несколько механизмов продольной релаксации, например, при наличии у ядра квадрупольного момента. Однако, рассматривать эти механизмы нет необходимости, так как все остальные механизмы осуществления продольной релаксации не реализуется при получении МРТизображений.

Аналогично, при выключении магнитного поля B₁ происходит поперечная релаксация, описываемая уравнениями:

$$\frac{dM_{x(y)}}{dt} = -\frac{M_{x(y)}}{T_2} \to M_{x(y)}(t) = M_{x(y)}^0 e^{-t/T_2},\tag{9}$$

где $M_{\chi(y)}^0$ – значения намагниченностей в момент выключения поля B₁. Время Т₂ в данной формуле является характеристическим и описывает поведение поперечной релаксации, временем спин-спиновой также называемое релаксации. энтропийно Спин-спиновая релаксация является контролируемым процессов и обусловливается потерей когерентности при вращении ансамбля ядерных спинов. За счет неоднородности постоянного магнитного поля времена Т₂ в твердых телах оказываются меньше, чем времена продольной релаксации. Каждый тип ткани имеет свои характерные

времена продольной и поперечной релаксации, при измерении которых появляется возможность их классификации. При реальном исследовании биологических объектов экспериментаторы стараются получать изображения, максимально зависящие только от одного из времен релаксации – такие изображения называются соответственно Т₁ и Т₂ взвешенными. Во время процессов релаксации происходит регистрация избыточной энергии, излучаемой ядрами принимающей катушкой, которая потом представляется в изображения. Дополнительно к основному виде магнитному полю используется также дополнительное градиентное поле, создаваемое градиентными катушками и необходимое для точной локализации сигнала в пространстве.

1.2 Физиологические основы метода фМРТ

С течением времени происходила разработка различных MPT. дополнительных протоколов не только структурной Усовершенствование аппаратной и математической составляющих МРтомографов привело к появлению специальных протоколов сканирования, таких как функциональная магнитно-резонансная томография, диффузионная томография и МР-спектроскопия.

фМРТ является методикой МРТ, позволяющей регистрировать гемодинамический ответ, вызванный изменением локального кровотока в головном мозгу человека. В основе метода фМРТ лежат два процесса: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контрастирование (blood oxygen level dependent). фМРТ позволяет проводить регистрацию активности головного мозга не напрямую (как это делается, например, в методе ЭЭГ, позволяющем регистрировать электрическую активность головного мозга путем регистрировать электрическую активность кожи головы), а опосредованно – измеряя изменения локального кровотока. Дело в том, что нейроны при их активной разрядке начинают испытывать недостаток кислорода и питательных веществ, которые они получают с током крови.

BOLD-контраст представляет собой серию изображений, в которых интенсивность зависит от процентного содержания дезоксигемоглобина [82]. Отличные от окружающих тканей магнитные свойства дезоксигемоглобина приводят к локальному возмущению поля и падению сигнала при сканировании градиентной эхо-последовательностью. Активация нейронов приводит к увеличению кровотока, который, в свою очередь, вымывает дезоксигемоглобин, заменяя его оксигенированной кровью. Так как богатая кислородом кровь имеет схожие с окружающей тканью магнитные свойства, уменьшается возмущение магнитного поля, и как следствие регистрируется локальное увеличение сигнала. Однако для регистрации фМРТ необходимы высокопольные магнитно-резонансные томографы (имеющие напряженность магнитного поля от 1,5 Тесла и выше). В результате применения данной техники можно получить набор трехмерных изображений, показывающих изменения локального кровотока в целом объеме головного мозга. Одновременная запись фМРТ и ЭЭГ, описанная в работе Логотетиса, позволила подтвердить, ЧТО BOLD-контрастирование позволяет регистрировать реакцию на предъявляемые стимулы [83]. Таким образом, около двадцати лет назад появилось экспериментальное подтверждение корректности применения метода фМРТ для опосредованной регистрации активности головного мозга. До появления фМРТ для регистрации локального кровотока широко использовались методы на основе радиоизотопов, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Однако в основе ПЭТ лежит ионизирующее излучение (бета плюс распад), которые способно негативно сказаться на здоровье испытуемого.

Метод фМРТ является мощным инструментом для неинвазивного измерения нейрональной активности головного мозга с относительно хорошим пространственным (~2-3 миллиметров) и временным разрешением (2-3 секунды). Для конструирования изображения исследуемый объект помещается в поле большого электромагнита. Магнит имеет большую величину напряженности поля, обычно между 1,5-7,0 Тесла, которое
выравнивает намагниченность атомов водорода (1H) в головном мозге [84]. Внутри выбранного среза мозга радиочастотный импульс используется для опрокидывания выровненных спинов ядер. После прекращения подачи этого импульса ядра стремятся вернуться в исходное выровненное положение и тем самым индуцируют ток в принимающей катушке. Этот ток обеспечивает основной MP-сигнал. Система градиентных катушек используется для последовательного контроля пространственной неоднородности магнитного поля, так что каждое измерение сигнала может быть аппроксимировано как преобразование Фурье спиновой плотности в одной точке частотной области, или так называемом k-пространстве. Математически измерение MP-сигнала в j-й временной точке периода считывания может быть записано в виде:

$$S(t_j) = \iint M(x, y) \cdot e^{\left(-2\pi i \left(k_x(t_j)x + k_y(t_j)y\right)\right)} dx \, dy, \tag{10}$$

где M(x,y) – спиновая плотность в точке (x,y), $k_x(t_j), k_y(t_j)$ – точка в частотной области (k-пространстве), в которой измеряется преобразование Фурье в момент времени t_j. Момент времени j-го измерения определяется как

 $t_j = j\Delta t, \qquad (11)$

где Δt зависит от ширины полосы пропускания сканера; обычно оно варьируется в 250-1000 мс. Для восстановления одного MP-изображения необходимо провести измерение большого числа отдельных точек kпространства, число которых зависит от требуемого разрешения изображения. Например, для полной реконструкции изображения размером 64×64 требуется в общей сложности 4096 отдельных измерений, каждое из которых сопоставляется с уникальной координатой k-пространства. Для выборки каждой точки требуется определенное время, и поэтому суммарное время, необходимое для получения изображения, напрямую связано с его пространственным разрешением. Существует множество подходов набора kпространства. Традиционно набор данных выполняется на декартовой сетке, которая равномерно разнесена и симметрична относительно начала kпространства. Данный метод заполнения k-пространства позволяет быстро и

эффективно на основе обратного Фурье преобразования восстановить изображение (рис.2.)



Рис. 2. Схема восстановления изображения из kпространства на основе обратного преобразования Фурье.

Экспериментальные данные, полученные непосредственно с МРтомографа, собираются в частотной области, или k-пространстве. В то время как k-пространство может быть дискретизировано различными способами, наиболее распространенным подходом является равномерная выборка на декартовой сетке (слева). Обратное преобразование Фурье позволяет преобразовать данные в пространство изображений, где выполняется анализ данных (справа). Разрешение и пространственная размерность изображений напрямую зависят от степени дискретизации и интервалов измерений kпространства.

В настоящее время широко используются методы заполнения kпространства с использованием неоднородных траекторий; особенно популярной траекторией является архимедова спираль [85]. Хотя такие траектории обеспечивают ряд преимуществ, связанных с увеличением скорости набора данных и соотношением сигнал / шум, алгоритм быстрого Фурье преобразования (БПФ) не может быть непосредственно применен к неоднородно отобранным необработанным данным. В качестве решения этой проблемы необработанные данные обычно интерполируются на декартову

сетку в k-пространстве, а затем БПФ применяется для восстановления изображения.

До сих пор описание получения данных было сосредоточено на создании одного двумерного (2D) среза мозга. В то время как большинство исследований требуют получения полного трехмерного объема мозга. Стандартный подход к 3D-изображению состоит в том, чтобы быстро получить стопку соседних срезов (например, 30 и более). Поскольку ядра должны быть повторно возбуждены перед выборкой нового среза, это накладывает ограничения на время, необходимое для получения объема мозга. Используя такую методику, требуется около 2 секунд, чтобы получить полный объем мозга размером 64×64×30 вокселей. В качестве альтернативы можно спроектировать траекторию выборки, которая непосредственно отсчитывает точки в трехмерном k-пространстве [86, 87]. Хотя этот подход потенциально позволил бы выборку одного и того же числа точек k-пространства производить с более высокой скоростью, метод сложенных срезов остается доминирующим. Однако при увеличении вычислительной мощности и аппаратных улучшений параметры набора 3D-данных должны быть улучшены.

Мультисрезовый метод (MCM, Multiband, МБ) был изначально применен для визуализации ноги человека с помощью позвоночной радиочастотной (PY) катушки И градиентной последовательности, набирающей целую строчку k-пространства за один раз [88]. В МСМ подходе одновременно возбуждаются с помощью несколько срезов одного радиочастотного импульса, адаптированного для селективного возбуждения на нескольких частотах (т.е. многополосного импульса), и впоследствии не изменяются в соответствии с принципами параллельной визуализации. Применение МБ к фМРТ было впервые показано в области визуализации головного мозга [89]. Группой ученых было продемонстрировано 16-кратное двумерное ускорение, приводящее к значительному сокращению времени

сканирования всего мозга без существенного ухудшения SNR или качества изображения [90].

В дальнейшем алгоритмы MCM были улучшены путем контролируемого сглаживания при параллельном наборе данных с помощью большего ускорения. Это было достигнуто путем последовательного чередования фаз импульсов возбуждения для каждой линии k-пространства в градиентной последовательности, которая собирала единственную линию kпространства после каждого радиочастотного импульса. Фазовая модуляция приводит к распределению энергии сглаживания и использованию профилей чувствительности катушки по нескольким размерам, тем самым уменьшая gфактор и значительно расширяя ускоряющую способность приемной катушки. К сожалению, в эхо-планарных последовательностях используется только одно радиочастотное возбуждение для всех линий k-пространства во всем объеме покрытия k-пространства; поэтому модуляция фазы радиочастотного импульса для того, чтобы сдвинуть одновременно возбужденные срезы относительно невозможна [91]. Вместо ЭТОГО было друг друга, небольшие продемонстрировано, что градиентные импульсы среза («импульсы всплеска») могут быть использованы во время ЭХОпоследовательности фМРТ для достижения того же результата. Впервые для демонстрации данного принципа использовались градиентные импульсы, которые приводили к линейному накоплению градиентного момента для достижения смещений сглаженного изображения в направлении фазового кодирования с взаимозависимым наклоном вокселя. Это ограничение было преодолено относительно недавно [92]. Модулированная градиентная моментная схема импульсов среза, которая не приводит к наклонным вокселям.

Согласно вышесказанному, для увеличения скорости сканирования и повышения чувствительности метода фМРТ в диссертационной работе использовались МСМ-последовательности, также называемые ультрабыстрыми последовательностями.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Схема проведения фМРТ эксперимента

За основу был взят эксперимент и стимульный материал, разработанные и подробно описанные в работе А.О. Роик. В данной работе регистрация активации нейрональных сетей головного мозга проводилась на основе измерения электрических потенциалов на поверхности кожи головы человека (метод ЭЭГ). Методики проведения ЭЭГ и фМРТ-экспериментов различны. Для корректного использования стимульного материала ЭЭГ-исследования необходимо было адаптировать схему эксперимента для проведения экспериментов на МРТ. В диссертационном исследовании использовалась линейка с градуально изменяющимися свойствами пространственности, вербальности и образности. Испытуемым предъявлялось 6 типов заданий, каждый из которых содержал по 15 задач: 1 – «Пазл с линиями» (S1); 2 – «Пазл с ословами» (S2); 3 – «Пара «картинка + картинка» (V1); 4 – «Пара «картинка + слово» (V2); 5 – «Пара «слово + слово» (V3); 6 – «Абстрактная пара «слово + слово» (V4) (рис. 4).

наиболее Крайние задачи В линейке можно отнести к пространственному и наиболее вербальному из предъявляемых типов задач. Промежуточные задания требовали включения двух типов мышления. В каждом эксперименте испытуемому предъявлялось 91 задача. Каждая экспериментальная сессия начиналась с задач первого типа (S1 – наиболее пространственная задача), и таких стимулов предъявлялось на 1 больше, чем остальных – 16. Первый стимул каждой сессии был исключен из анализа во избежание регистрации ориентировочной реакции, которая внесла бы психофизиологические «шумы» в данные при анализе. Перед каждым заданием на 2 секунды появлялся фиксационный крест, после которого следовало задание. На выполнение задания отводилось 18 секунд. Ответ на задание регистрировался с помощью МР-совместимых кнопок. В случае если испытуемый не успевал дать ответ за 18 секунд, задание сменялось

фиксационный крестом. Так же в случае успешного решения задания менее чем за 18 секунд, задание сменялось фиксационным крестом. Схема эксперимента была реализована с помощью программного пакета Presentation и приведена на рис 3.



Рис. 3. Блок-схема эксперимента.

2.2 Параметры сканирования во время фМРТ-эксперимента

Для получения экспериментальных данных нами использовался томограф SIEMENS Magnetom Verio 3 Tesla, установленный в комплексе НБИКС-технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Методика проведения эксперимента была одобрена этическим комитетом КК НБИКС-технологий НИЦ «Курчатовский институт».

В исследовании приняли участие 31 здоровый доброволец в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст 22±2.1), среди которых 18 мужчин и 13 женщин. От каждого испытуемого было получено добровольное информированное согласие на проведение эксперимента. Перед началом эксперимента каждый испытуемый проходил инструктаж и выполнял блок из 10 тестовых заданий. В эксперименте использовалась линейка стимулов с градуальным изменением степени пространственности, образности и вербальности (рис. 4.).



Рис. 4. Пример предъявляемых в ходе эксперимента групп заданий. Всего предъявлялось по 15 различных заданий каждого типа.

Экспериментальные данные регистрировались с помощью 3 различных последовательностей со следующими параметрами: структурная MPT: TE = 2.19 мс, 176 срезов, размер воксела 1x1x1 мм³, TR = 1900 мс; функциональная MPT: TE 33 мс, 70 срезов, размер воксела 2x2x2 мм³, TR = 500 мс, MB-фактор ускорения = 14; протокол измерения неоднородности магнитного поля: TE = 4.92/7.38 мс, 70 срезов, размер воксела 2x2x2 мм³, TR = 580 мс. Длительность исследования составляла около 40 минут, из которых 6 минут потребовалось на структурное сканирование, 4 минуты – на протокол картирования неоднородности магнитного поля и 30 минут на фМРТ (при TR = 500 мс это составило 3600 точек для каждого вокселя).

2.3. Статистический анализ фМРТ-данных

Классический BOLD-отклик на единичную импульсную стимуляцию («событие») показан на рис. 5. Реакция достигает пика примерно через 5 секунд после стимуляции и сопровождается понижением, которое длится до

30 секунд (при высоких магнитных полях иногда можно наблюдать начальное понижение) [93]. Таким образом, ранние исследования, направленные на исследование одиночных событий, использовали длительное время между стимуляциями, чтобы позволить реакции вернуться к исходному уровню между стимулами. Однако, хотя ответы на последовательные события будут перекрываться при более коротких межстимульных временах, это перекрывание может быть явно представлено в общей линейной модели с помощью модели свертки и функции гемодинамического отклика (HRF).



Рис. 5. Канонический (классический) вид BOLD-отклика в ответ на одиночную импульсную стимуляцию.

Линейная модель свертки предполагает, что последовательные ответы накладываются друг на друга. Однако имеются веские доказательства нелинейности амплитуды BOLD-отклика как функции длительности стимула или величины стимула (см., например, [94]), так и функции асинхронности между началами стимулов (АНС) [95]. Эти нелинейности также, по-видимому, различаются в разных областях мозга [96]. Нелинейность, обнаруживаемая как функция АНС, обычно представляет собой «насыщение», при котором реакция на ряд событий меньше, чем можно было бы предсказать суммированием реакций только на каждое событие. В работе Карла Фристона было выдвинуто предположение, что это насыщение возникает при переходе от кровотока к BOLD-сигналу [97]. Насыщение было обнаружено для АНС приблизительно спустя 8 секунд после начала стимуляции.

Сессия фМРТ-сканирования представляет собой множество временных рядов. Это связано с тем, что данные, как правило, коррелируют между последовательными сканированиями, учитывая, что типичный интервал измерения TR, равный 1-3 с., меньше продолжительности BOLD-отклика. Обобщенная линейная модель (GLM) в таком случае может быть выражена как функция времени:

$$y(t) = X(t)\beta + \varepsilon(t), \varepsilon(t) \sim N(0, \sigma^2 \Sigma), \tag{12}$$

где y(t) – это матрица экспериментальных фМРТ-данных, X(t) является функцией времени, β – инвариантные по времени параметры, а Σ – автокорреляция шума. Переменные X(t) представляют собой предсказанную временную динамику BOLD-сигнала из известной нейрональной активности масштабирующего u(t)с точностью амплитудного ДО фактора. Предполагается, что функция нейрональной активности u(t) вызывается последовательностью внешних раздражителей (обычно называющихся стимулирующей функцией). Таким образом, предполагая, что BOLD-отклик на одиночную стимуляцию имеет конечную длительность и результирующий сигнал является линейной суперпозицией откликов на некоторое количество одиночных стимуляций, получим выражение для X(t) как свертку функции стимуляции u(t) с функцией гемодинамического отклика h(t):

$$X(t) = \mathbf{u}(t) \times \mathbf{h}(\tau) = \int_0^T u(t-\tau)h(\tau)d\tau,$$
(13)

где т – соответствует времени после окончания стимуляции.

Таким образом, функция X(t) получила название дизайн-матрицы эксперимента. Приведенные выше результаты справедливы для непрерывных

во времени функций. В случае с фМРТ получаемый сигнал является дискретным. На практике свертка выполняется в дискретном пространствевремени. Учитывая, что значимая информация может существовать в прогнозируемом BOLD сигнале за пределами того, что захватывается типичными TR 1–3 с., выполняется свертка с более высоким временным разрешением с числом временных точек N на одно сканирование (т.е. с разрешением t = TR/N с.).

В уравнении общей линейной модели неизвестными являются бетакоэффициенты и шумовая составляющая. Минимизация квадрата ошибки приводит к формуле для расчета бета-коэффициентов:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T y \tag{14}$$

Поскольку величина X является модельной, для увеличения скорости расчетов можно один раз (а не для каждого воксела) рассчитать множитель перед у. Исходя из формулы для бета-коэффициентов, величина t критерия рассчитывается как:

$$t = \frac{c^T \hat{\beta} - u}{\sqrt{var(\hat{\epsilon})c^T (X^T X)^{-1}c'}}$$
(15)

где с — контрастный вектор, $\hat{\epsilon}$ — ошибка GLM, u — вектор нулевой гипотезы $c^T \hat{\beta} = u$. Сравнения между условиями могут быть сформулированы как контрасты, которые представляют собой линейные комбинации бетазначений, соответствующих нулевым гипотезам.

Полученные В результате статистического параметрического картирования различия паттернов активации нейрональных сетей головного мозга были использованы для категоризации выполняемых испытуемым заданий. В результате для каждого из 15 (6 типов задач сравнивались попарно) сравнений были получены индивидуальные повоксельные карты, показывающие различия в активациях головного мозга при решении различных задач с уровнем значимости р < 0.05 с поправкой на множественные сравнения. Рассчитанные индивидуальные статистические

карты использовались для расчета индексов различий, необходимых для применения алгоритма многомерного шкалирования Дж. Сэммона.

2.4. Метод многомерного шкалирования Дж. Сэммона

Часто бывает необходимо уменьшить размерность данных, чтобы сделать вычислительный анализ более контролируемым или облегчить визуализацию получаемых результатов. Для целей трехмерных или планарных отображений чаще всего во главу угла ставится уменьшение размерности большого набора вещественнозначных векторов (представляющих точки в некотором многомерном пространстве) при максимальном сохранении структуры исходного расположения – то есть геометрические отношения между исходными точками данных должны быть оставлены нетронутыми в максимально возможной степени.

Простейшим и наиболее популярным методом уменьшения размерности является прямая линейная проекция, например, на главные компоненты данных (как в АГК – анализе главных компонент). Хотя при этом максимизируется величина исходной дисперсии, присутствующей В преобразованном наборе данных, но в целом не будет сохранятся «сложная» структура данных [98]. Поэтому при анализе таких данных желательно использовать нелинейные преобразования. При этом возникает вопрос о том, какое нелинейное преобразование является оптимальным для некоторого заданного набора данных. В то время как АГК просто максимизирует дисперсию, в диссертационной работе требовалось максимизировать какуюто другую меру, которая представляет степень, в которой сложная структура сохраняется при преобразовании. Существуют различные такие меры, и одна из них определяет так называемое отображение Сэммона, названное в честь Джона Сэммона-младшего, который первоначально предложил его в 1969 году [99]. Таким образом, мера, используемая отображением Сэммона, предназначена для минимизации различий между соответствующими межточечными расстояниями в двух пространствах – преобразование

считается предпочтительным, если оно сохраняет (в максимально возможной степени) расстояние между каждой парой точек. Кроме того, алгоритм Сэммона гарантирует, что отображение не влияет или незначительно влияет на топологию.

В линейной отличие традиционных методов уменьшения OT размерности, отображение Сэммона в явном виде не представляет функцию преобразования. Вместо этого просто представлена мера того, насколько хорошо результат преобразования (т.е. некоторый набор данных с более низкой размерностью, имеющий то же количество точек, что и исходный) отражает структуру, присутствующую в исходном наборе данных. Другими словами, алгоритм пытается построить новый набор данных с более низкой размерностью, который имеет структуру, максимально похожую на первый набор данных, а не найти оптимальное отображение для применения к исходным данным.

Исходный набор данных представляется в виде N векторов в L-мерном пространстве, заданном X_i, i = 1, 2, ..., N. В рамках решения задачи уменьшения размерности происходит отображение данных в d-мерное пространство (d < L), чтобы рассчитать векторы Y_i,i = 1, 2, ..., N. Для простоты запишем попарное расстояние между Y_i и Y_j как d_{ij} и аналогично d_{ij}^* для расстояния между X_i и X_j (Сэммон предполагал, что метрика здесь является Евклидовой, хотя это и не является строго обязательным условием). Количество структуры, присутствующей в исходном, но потерянной в преобразованном наборе данных, затем измеряется ошибкой E, определяемой как:

$$E = \frac{1}{\sum_{i < j} d_{ij}^*} \sum_{i < j}^n \frac{\left(d_{ij}^* - d_{ij}\right)^2}{d_{ij}^*}$$
(16)

По сути, ошибка представляет собой сумму квадратов разностей (до и после преобразования) в попарных расстояниях между точками. Суммы находятся в диапазоне i < j, так что каждое попарное расстояние подсчитывается один раз. Упомянутая выше тенденция к сохранению топологии обусловлена фактором d_{ii}^* в знаменателе главного суммирования, гарантирующем, что если исходное

расстояние между двумя точками мало, то вес, придаваемый их квадратной разности, больше.

Для дальнейшего анализа в качестве меры расстояния между точками в многомерном пространстве была введена метрика – индекс различий активаций головного мозга по данным фМРТ. Данная величина определялась как число статистически значимых вокселей, выявленных при статистическом сравнении активаций головной мозга в ответ на различные типы стимулов с помощью общей линейной модели, нормированное на общее число мозговых вокселей заданного размера. Когнитивные состояния, возникающие при выполнении различных типов заданий, могут быть представлены точками на чтобы плоскости так, расстояния между точками максимально соответствовали вычисленным индексам различия активаций головного мозга человека. Для этого использовался метод многомерного шкалирования Сэммона. В силу специфики используемого алгоритма отображения данных результирующие отображения (констелляции) находятся с точностью до аффинных преобразований (поворота, отражения и параллельного переноса). Такие особенности метода делают невозможным прямое сравнение и математическое усреднение получаемых индивидуальных когнитивных пространств. Для решения данной проблемы был разработан алгоритм приведения когнитивных пространств в канонический вид. Алгоритм состоит из 3 последовательно применяемых линейных преобразований: перенос геометрического центра отображения в начало координат, поворот или зеркальное отражение и масштабирование среднего размера констелляции. На рис. 6 приведена схема разработанного алгоритма. На первом шаге разработанного алгоритма производится расчет координат геометрического центра отображения путем усреднения соответствующих координат. Затем координаты геометрического центра вычитаются из координат всех точек отображения. На втором этапе разработанного алгоритма отображение поворачивается таким образом, чтобы угол между прямой соединяющей точки соответствующие первой (S1) и последней задачам (V4) и осью абсцисс был

равен нулю. При этом, если точка S1 имеет большую координату по оси X чем точка V4, тогда отображение отражается зеркально, относительно оси Y. На последнем этапе разработанного алгоритма производится нормировка отображения т.е. масштабирование. Для среднего размера ЭТОГО рассчитывается среднее расстояние от начала координат до точек отображения. Затем координаты каждой точки нормируются на рассчитанное значение.



Рис. 6. Алгоритм приведения индивидуальной констелляции к каноническому виду перед усреднением.

В процессе приведения индивидуальных констелляций к каноническому виду выяснилось, что индивидуальные констелляции, рассчитанные по данным фМРТ, не всегда имеют одинаковую форму. Для оценки степени похожести индивидуальных констелляций на групповую был разработан алгоритм их ранжирования. Алгоритм состоит из двух последовательных этапов: кластеризация данных на основе степени удаленности индивидуальных точек отображения от группового и ранжирование на основе анализа соответствия взаимного расположения точек в построенном 2Dпространстве групповому отображению.

Во время первого этапа разработанного алгоритма проводились расчеты расстояний между индивидуальными точками, соответствующими определенной задаче, и групповой точкой. Таким образом получилось 6

векторов, содержащих по 31 значению рассчитанных расстояний. Далее на каждом векторе проводилась процедура кластеризации на два кластера методом К-средних. Таким образом, после кластеризации все точки каждого вектора соответствовали либо «ближнему», либо «дальнему» кластеру. После процедуры кластеризации для каждого испытуемого проводился подсчет попадания соответствующей ему точки в «дальний» кластер. Максимальное число попаданий оказалось равное 4, а минимальное, соответственно, 0. В результате все испытуемые были поделены на 4 группы по аналогии со школьной системой оценки. В группу с оценкой 5 попадали те испытуемые, число попаданий которых в дальний кластер равно 0, в группу с оценкой 4 – с одним попаданием, в группу 3 – с двумя и в группу 2 – с тремя и более попаданий. Пример такой кластеризации показан на рис. 7.



Рис. 7. Результат кластеризации данных 31 испытуемого на примере стимула V4. Белым цветом отмечена точка,

соответствующая групповой констелляции, синими точками отмечен «ближний» кластер, а красными – «дальний».

Во время второго этапа разработанного алгоритма проводилось ранжирование на основе совпадения взаимного расположения точек индивидуальной И групповой констелляций. Согласно групповому отображению, последовательность расположения точек слева направо: s1, s2, v1, v2, v3, v4, сверху вниз: v1, v2, v3, v4. По аналогии с первым этапом, ранжирование проводилось по пятибалльной шкале. В группу с оценкой 5 попадали те испытуемые, последовательность расположения точек которых совпадала с групповой, в группу с оценкой 4 – с одной переставленной парой точек, в группу 3 – с двумя и в группу 2 – с тремя и более переставленными парами точек. На основе вышеописанных ранжирований результирующий ранг выбирался как меньший из двух, полученных различными способами.

Однако перед проведением статистического анализа и построения когнитивных пространств необходимо провести предобработку фМРТ-В диссертационной работе использовались данных. специальные ультрабыстрые последовательности, позволяющие в разы увеличить частоту регистрации данных. Одной из ключевых особенностью использования последовательностей является невозможность данных использования классических алгоритмов предобработки фМРТ-данных. Для проведения фМРТ-данных корректной подготовки на основе ультрабыстрых последовательностей для статистического анализа в диссертационном исследовании был разработан специализированный алгоритм предобработки.

Глава 3. Разработка алгоритма предобработки фМРТ-данных

В настоящее время существует большое количество инструментов, методов, программных пакетов и библиотек для предобработки данных фМРТ. В разных программных пакетах реализуются различные алгоритмы и методы расчетов и коррекции артефактов одного типа. Основными и наиболее популярными являются FSL, AFNI и SPM. Стандартные процедуры, реализованные в вышеуказанных программных пакетах для предобработки данных, могут давать ложные оценки при анализе данных, записанных с помощью ультрабыстрых последовательностей. Например, в работе А.О. Ефиторова и соавторов было показано, что наиболее качественный результат оценки и коррекции артефактов движения показывают методы, учитывающие не только амплитудную, но и фазовую составляющие сигнала, в то время как методы, реализованные в трех наиболее распространенных программных пакетах, очень сильно искажают данные, изменяя их геометрию [100]. Таким образом можно заключить, что использование общепринятого в сообществе алгоритма для предобработки данных невозможно для анализа фМРТ на основе ультрабыстрых последовательностей, так как приведет к получение недостоверных и некорректных результатов.

3.1. Классификации шумовых вкладов в сигнал

Каждая библиотека для предобработки данных имеет отличные от остальных алгоритмы для реализации конкретного этапа предобработки. Наиболее корректный и оптимальный алгоритм предобработки данных может быть сконструирован на основе комбинации различных методов, реализованных в разных программных пакетах. Для этого необходимо провести анализ всех преимуществ и недостатков существующих подходов. Также необходимо точно выдерживать последовательность шагов, исходя из специфики и требований реализуемых подходов. Дело в том, например, что коррекция артефактов неоднородности магнитного поля должна обязательно

следовать после расчета и коррекции артефактов движения. Это вызвано тем, что единожды рассчитанный повоксельный якобиан преобразования предполагает точное соответствие всех вокселей из серии фМРТ-изображений друг другу. При разработке алгоритма необходимо не только выдерживать корректную последовательность шагов, но также адаптировать ИЛИ специфики модифицировать существующие алгоритмы с учетом ультрабыстрых последовательностей.

Далее на примере метода разложения на независимые компоненты будут приведены основные типы шумовых вкладов в сигнал.

Две основные категории шума – это шум, связанный с испытуемым (движение/физиологические эффекты), и шум, связанный с регистрацией данных (МР-физические артефакты). Поэтому понимание как фундаментальной физиологии, так и МР-физики важно для правильной интерпретации полученных независимых компонент.

Рассмотрим первую категорию шумов.

Ключевое искажение в сигнал вносит движение головой в процессе сканирования. Существующие на данный момент методы расчеты и коррекции артефактов движения не могут полностью убрать влияние вклада такого рода в полезный сигнал. На рис. 8 приведен пример компоненты, соответствующей артефакту движения.



Рис. 8. Пример локализации компоненты, соответствующей артефакту движения.

Этот тип артефакта хорошо виден на аксиальных срезах. Локализация компоненты, соответствующей такому типу артефакта, представляется в виде кольца или полукольца вокруг края мозга. Временной ряд такой компоненты хорошо коррелирует с рассчитанным вектором смещения на этапе анализа движения головы.

Сигнал, идущий от сосудов, обычно является низкочастотным, поэтому временные ряды и спектр мощности практически всегда очень похожи на те, что исходят от нейрональной активности головного мозга. Эти артефактные компоненты проще всего обнаружить на пространственных картах. Однако их обнаружение требует знания анатомии крупных сосудов головного мозга. В частности, главный сосуд, чаще всего обнаруживаемый как физиологический шум, сагиттальный синус. Р.Е. Келли и его коллеги представили в своей работе пример выделения соответствующей компоненты [101]. Такой сосуд становится более видимым в сагиттальной плоскости. Следует отметить, что пик интенсивности такой компоненты находится вне мозговой ткани. Другие вены, часто видимые при разложении на независимые компоненты, прямой синус и поперечный синус. Еще одной особенностью является возможность выделения нескольких компонент, содержащих части крупных сосудов (например, сагиттальный синус может быть разбит на несколько независимых компонент). Вены также создают характерные узоры на кортикальной поверхности - полосы поперек вершин извилин.

Артерии (передняя, средняя и задняя мозговые артерии). Хотя в этом случае также необходимы знания анатомии сосудов головного мозга, компоненты, содержащие BOLD-сигнал, поступающий из артерий, имеют характерный высокочастотный спектр. Насколько отчетливо этот пик будет выражен на спектрограмме, зависит от величины TR. Пульсация сердца, обычно около 1 Гц, будет подавляться на более низких частотах для времен повторения около 2–3 секунд [102], что усложняет процедуру классификации этого компонента как шумового.

Пульсация ликвора в основном обусловлена сердечным и дыхательным циклами. Частоты сердечного и дыхательного циклов составляют около 1 Гц и 0,3 Гц соответственно; поэтому и в этом случае соответствующий сигнал сглаживается на более низкую частоту для стандартных TR. Пространственная локализации независимой компоненты, содержащей сигнал от ликвора, будет перекрывать желудочки. Чаще всего временная динамика такой компоненты содержит высокочастотные колебания. Пример локализации такой компоненты приведен на рис. 9



Рис. 9. Пространственная локализация компоненты, соответствующей пульсации ликвора.

Существует также несколько видов артефактных компонент, относящихся ко второму типу. Артефакты магнитной восприимчивости обычно лучше всего обнаруживаются на пространственной карте, поскольку связанная с ними временная динамика преимущественно низкочастотная, то есть выглядит как полезный сигнал. Учитывая, что этот артефакт связан с использованием градиентной эхо-импульсной последовательности, лучше использовать усредненное фМРТ-изображение в качестве подложки (до этого момента в качестве подложки всегда использовалась структурное Т1изображение) И посмотреть на перекрытие кластеров независимой компоненты и областями падения сигнала фМРТ-изображения. Компоненты, связанные с восприимчивостью, имеют в себе тесно перемешанные высокие положительные и отрицательные значения. Пример такой компоненты приведен на рис. 10.



Рис. 10. Пространственная локализация компоненты, соответствующей артефакту магнитной восприимчивости.

Еще один артефакт, связанный с последовательностью, возникает при ультрабыстрых последовательностей. Одновременное использовании получение нескольких срезов отражается в типичном пространственном паттерне некоторых независимых компонентах, где кластеры, обычно без четкого нейронного паттерна, присутствуют в разреженных и равномерно расположенных срезах. Эти эффекты часто наиболее отчетливо видны на несвязанных пространственных картах. Расстояние между срезами зависит от общего числа срезов и коэффициента ускорения: например, объем с 64 срезами, зарегистрированный с коэффициентом ускорения МВ 4, даёт артефакт, связанный с МВ, каждые 16 срезов. Поэтому эти артефакты более заметны в сагиттальной или корональной плоскости в виде полос. Такие артефакты не обязательно являются неотъемлемой частью регистрации, но могут быть результатом движения головы. Пример такого артефакта приведен на рис. 11.



Рис. 11. Пространственная локализация компоненты, соответствующей артефакту, возникающему при использовании ультрабыстрых последовательностей.

В случаях, когда четкая классификация на «полезные» и «шумовые» компоненты не может быть достигнута, они обычно помечаются как «неизвестные». Такие компоненты на этапе очистки не удаляются из данных, чтобы избежать потери полезного сигнала. Однако важно отметить, что неизвестные компоненты могут быть суперпозицией как шумовых, так и полезных источников сигнала.

Понимание природы возникновения артефактов позволяет улучшить качество проводимой предобработки данных и выбрать наиболее оптимальные пути детекции и коррекции артефактов каждого типа в каждом конкретном случае.

3.2. Блок-схема алгоритма предобработки данных

области предобработки фМРТ-данных Анализ литературы В И экспериментальная работа по сравнению результатов различных алгоритмов и разработать методов подготовки данных анализу позволили К специализированный алгоритм. Блок разработанного схема В диссертационном исследовании алгоритма предобработки фМРТ-данных на

основе ультрабыстрых последовательностей приведена на рис. 12. На первый взгляд, приведенная блок-схема мало чем отличается от стандартной. Дело в том, что большинство предложенных шагов должны быть использованы в обязательном порядке вне зависимости от используемой для регистрации фМРТ-данных последовательности. Однако некоторые шаги, например, применение метода независимых компонент, являются специфичными для последовательностей требуются ультрабыстрых И не при анализе классических эхо-планарных последовательностей. Обязательные шаги, например, расчет и коррекция артефактов движения, требуют применения специализированных алгоритмов, которые критически необходимы при ультрабыстрых использовании последовательностей. Ниже подробно рассмотрены все шаги алгоритма, приведены аргументы их использования, а также отличия от применяемых при обработке фМРТ-данных, полученных с помощью классических эхо-планарных последовательностей.



Рис. 12. Разработанный алгоритм предобработки данных. Данные, полученные на предыдущем шаге, являются входными для следующего. Все шаги выполняются в жесткой последовательности друг за другом. Разработанный в диссертационном исследовании алгоритм включает в себя подавление как временных, например, шаг 4, так и пространственных вкладов в шумовую составляющую сигнала, например, шаг 9. Описание ключевых шагов разработанного алгоритма приведены ниже.

Шаг. 1. Все изображения имеют точку, обозначающуюся как центр начала координат – в случае не обработанных экспериментальных данных этот центр находится в геометрическом центре изображения. В наиболее широко распространенном атласном пространстве MNI все изображения имеют центр в передней комиссуре –пучке нервных волокон, находящемся под клювом мозолистого тела. Несмотря на то, что на этапе нормализации – приведения экспериментальных данных в атласное пространство, все данные будут унифицированы в пространстве и размерах, переориентирование экспериментальных изображений позволит сократить число итераций и, соответственно, время расчета и точность преобразования [103]. Существуют специализированные методы автоматического поиска точки соответствующей передней комиссуре и последующем переориентировании изображений. Одной особенностей фМРТ-данных, ИЗ полученных с помощью ультрабыстрых последовательностей, является невозможность использования алгоритмов автоматической переориентации в силу появления сильных геометрических искажений. В отличие от остальных программных пакетов, модуль визуализации изображений, реализованный в SPM, позволяет производить переориентирование изображений вручную. Таким образом, используя структурное экспериментальное изображение испытуемого, находим точку, соответствующую передней комиссуре. Исходя из найденной точки строится матрица аффинных преобразований, которая впоследствии применяется ко всем экспериментальным изображениям. Данный шаг, в отличие от последующих, не является критически важным, однако позволяет сократить время при нормализации данных и повысить ее точность.

Следующий шаг является критически важным и обязательным, вне зависимости от используемой для регистрации фМРТ-данных

последовательности. Ниже будут проанализированы математические особенности используемого метода для расчета и коррекции артефактов движения в фМРТ-данных на основе ультрабыстрых последовательностей.

Шаг. 2. Коррекция артефактов движения. Большинство фМРТисследований основаны на обнаружении небольших временных изменений BOLD-сигнала, вызванных изменениями уровня оксигенации крови во время активации мозга. Однако в действительности эти изменения являются достаточно небольшими (обычно 1-5% даже при оптимальных условиях и высокой напряженности магнитного поля). Даже небольшие движения головы в рамках 1 мм или поворота на 1 градус могут также произвести ложную активацию, если движение соотносится с временной схемой эксперимента [104].

Для преодоления этой проблемы необходимо перестроить временные ряды фМРТ до проведения статистического анализа. Для этой цели было предложено несколько методов коррекции [105], и некоторые из них широко использовались в наиболее популярных пакетах, разработанных для предобработки фМРТ-данных. Тем не менее, несмотря на все усилия по совершенствованию техники коррекции движений, имеющиеся методы и подходы все еще ограниченны. По этой причине диапазон, приемлемый для движения, составляет порядка нескольких миллиметров. Для такого малого диапазона допустимых движений значительное количество индивидуальных сканирований обычно убирается из статистического анализа [106].

В качестве альтернативы производители магнитно-резонансных томографов предложили методы для коррекции движения в режиме онлайн, непосредственно во время сканирования. Поскольку фМРТ-исследования проводятся с временем повторения в несколько секунд, эти методы требуют вычислительно эффективных алгоритмов и мощных компьютеров для определения параметров движения в реальном времени. В результате эти методики очень ограниченны и дают эффективные результаты только для крайне небольших и не резких движений [107].

Функциональная МРТ основана на обнаружении микроскопических изменений локальной магнитной восприимчивости; поэтому, поскольку распределение магнитного поля зависит от ориентации головы человека в MPT-сканере, движение объекта может также вызывать негеометрические и вообще нелинейные изменения в BOLD-сигнале. Эти нелинейные изменения могут быть следствием изменений при активном шимировании (т.е. физическом и математическом выравнивании магнитного поля в области сканирования) [108] и изменений в локальной восприимчивости [109]. Несмотря на имеющиеся алгоритмы уменьшить некоторые из этих эффектов на результаты анализа фМРТ-данных, в настоящее время нет коррекции движения, способной полностью исправить все эти нелинейные эффекты во временных рядах фМРТ.

В связи с тем, что метод фМРТ имеет относительно низкое временное разрешение (TR порядка 2-3 секунд и 0,5 сек для классической и ультрабыстрой последовательностей соответственно), огромное влияние на качество получаемых данных оказывают движения испытуемого в процессе сканирования. На рис 13. приведен пример артефакта, вызванного движением головы во время набора 1 изображения.



Рис. 13. Артефакт, вызванный движением головы во время сканирования.

Существенное отличие ультрабыстрой (TR < 1 сек) последовательности от классической (TR ~ 2-3 сек) проявляется во влиянии движения во время одного периода сканирования. Артефакты движения, которые обычно проявляются как последовательное смещение срезов друг относительно друга формируют как бы наклоненное изображение, в силу специфики И ультрабыстрых сканирования с помощью последовательностей (одновременное возбуждение и съем сигнала с нескольких срезов) изменяют геометрию изображения особенным образом. Такие изменения проявляются не последовательным смещением срезов друг относительно, а пилообразным. Таким образом, классические алгоритмы и методы, применяемые для расчета и коррекции движения головы во время сканирования и позволяющие оценивать смещение от одного изображения к другому, не дают возможности проводить корректные оценки. Реализованный в программной библиотеке BROCCOLLI алгоритм оценивает не только амплитудную, но и фазовую составляющие сигнала, и расчет смещения происходит не только от объема к объему, но также и от среза к срезу, что позволяет детектировать пилообразные артефакты и успешно с ними справляться.

Коррекция артефактов движения может выполняться на основе уравнения оптического потока:

$$\nabla I^T v = \Delta \mathbf{I},\tag{17}$$

где ∇I — градиент объема, v — вектор движения, а ΔI — разность интенсивностей. Тогда квадрат ошибки может быть представлен в виде:

$$\epsilon^n = \sum_i^N \left(\nabla I(x_i)^T - \Delta I(x_i) \right)^2, \tag{18}$$

где *x_i* – положение і – го воксела. Поле движения в 3D-пространстве может быть представлено в виде:

$$v(x) = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} p_4 & p_5 & p_6 \\ p_7 & p_8 & p_9 \\ p_{10} & p_{11} & p_{12} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & x & y & z & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & x & y & z & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x & y & z \end{bmatrix} p.$$
(19)

Матрица перед параметрами движения обозначается как В. Тогда, записав квадрат ошибки в виде:

$$\epsilon^n = \sum_i^N \left(\nabla I(x_i)^T B(x_i) p - \Delta I(x_i) \right)^2$$
(20)

Взяв производную по *др* и приравняв ее нулю, получим оптимальное решение для вектора движения:

$$\sum_{i}^{N} B_{i}^{T} \nabla I_{i} \nabla I_{i}^{T} B_{i} p = \sum_{i}^{N} B_{i}^{T} \nabla I_{i} \Delta I_{i}$$

$$\tag{21}$$

Необходимая точность такой коррекции должна быть не меньше, чем половина размера воксела, чтобы гарантировать отсутствие смещения во времени и избежать некорректных оценок на последующие этапах предобработки, которые предполагают полное соответствие вокселей всех изображений из серии. Указанная точность может быть достигнута итерационным методом расчета и коррекции артефактов движения. Обычно в силу очень большого времени расчета (для экспериментальных данных с размерностью изображения 91х109х91 вокселей и количеством точек 3600 одна итерация занимает порядка 50 минут) используют 5 итераций для оценки смещения. Однако количество итераций вектора такое является недостаточным, и в результате оценка квадрата ошибки может попасть в локальный минимум. Пример такой ситуации продемонстрирован на модельных данных и приведен на рис. 14. Для иллюстрации примера использовалась модель, смещающая аксиальные срезы с шагом 7 (то есть преобразованию подвергался каждый 7-ой срез) в направлении от затылка ко лбу на 8 мм. То же может происходить не только с параллельным переносом, но и с поворотом головы. В результате на модельных данных было показано, что при достаточно больших и быстрых движениях невозможно провести корректную детекцию и коррекцию артефактов движения за 5 итераций, как это обычно делается.



Рис. 14. Пример получаемых в результате расчета и коррекции артефактов движения в зависимости от числа итераций при расчете вектора смещения на модельных данных.

Поскольку корректная оценка вектора смещения во времени является крайне критической, было принято решение использовать заведомо достаточное число итераций для расчетов. Как было показано выше, число равное 25, является достаточным для исправления достаточно быстрых и сильных движений, но при предобработке экспериментальных данных не всегда удавалось достичь требуемой точности оценки вектора движения. Впоследствии было выбрано число итераций, равное 50. Так как такой расчет для одного набора данных занял бы порядка 42 часов, данный шаг был реализован на объединенном вычислительном кластере (OBK) НИЦ «Курчатовский институт». Такой подход позволил производить параллельные расчеты векторов смещения для 50 итераций за 16 минут в среднем. Такое существенное ускорение расчетов позволило более точно оценить и скорректировать артефакты, вызванные движением.

Обнаружение и коррекция артефактов движения позволяет при заданном пороге точности, по сути, соотнести между собой все изображения из серии. Однако существуют артефакты, вызванные неоднородностью магнитного поля в области сканирования, которые проявляются в виде сильных геометрических искажений в направлении фазового кодирования. Такие артефакты намного сильнее проявляются при использовании ультрабыстрых последовательностей. По этой причине шаг номер 3

разработанного алгоритма так же, как и предыдущий, является критически важным и обязательным для выполнения.

Шаг. 3. Коррекция данных на неоднородность магнитного поля в области сканирования. Магнитно-резонансные изображения (МРИ) по своей природе подвержены геометрическим искажениям, вызванным неоднородностью магнитного поля в области сканирования. Чрезмерная неоднородность магнитного поля может приводить к полной потере сигнала [110]. Основным источником магнитной неоднородности является изменчивость магнитной восприимчивости различных тканей, причем геометрические искажения особенно выражены на границах между тканями.

Восприимчивость к неоднородности магнитного поля существенно зависит от используемой последовательности фМРТ, уровня шимирования, а также от факторов окружающей среды и типа эксперимента. Эхо-планарная визуализация является одной из наиболее уязвимых для искажения последовательностей МРТ, хотя она является самым распространенным методом получения МРТ и в настоящее время широко используется для функциональной МРТ [111]. Уязвимость таких последовательностей связана с тем. как происходит заполнение k-пространства (то есть сетки необработанных данных, которая представляет собой МРТ-изображения после преобразования Фурье). k-пространство среза заполняется сразу же после однократного возбуждения вследствие радиочастотного (РЧ) импульса; затем быстрая градиентная коммутация используется для получения эхосигналов в течение периода затухания свободной индукции. Ошибки фазового кодирования из-за магнитной неоднородности накапливаются, что приводит к неправильной локализации источников сигнала. Следовательно, искажение выражено в направлении фазового кодирования [112]. При данных использовании классических эхо-планарных последовательностей (TR ~ 2-3 сек), в связи с достаточно большим временем TR, артефакты такого рода слабо проявляются и незаметны «на глаз». Однако кратное уменьшение времени повторения и увеличение чувствительности влечет за собой рост влияния от

артефактов такого типа. Рис. 15. иллюстрирует пример изображения с артефактом магнитной восприимчивости в направлении фазового кодирования (R >> L, слева направо).



Рис. 15. Артефакт, вызванный магнитной восприимчивостью и неоднородностью магнитного поля в области сканирования.

В литературе описано несколько методов коррекции искажений фМРТизображений, вызванных неоднородностью магнитного поля. Один из них заключается В получении изображений В двух противоположных направлениях кодирования [113]. Более традиционный метод использует неоднородности, которая представляет собой изображение, карту отображающее напряженность магнитного поля в пространстве [114]. Такая карта может быть измерена для мозга каждого испытуемого с помощью специального градиентного протокола, и она дает знания о распределении статического магнитного поля (B_0) для коррекции геометрических искажений в изображениях. Коррекция искажений имеет два преимущества: она улучшает регистрацию между функциональными структурными И изображениями и уменьшает вариабельность искажений между данными от после пространственной различных испытуемых нормализации В стандартную атласную систему координат. Некоторые из наиболее уязвимых к искажениям областей – это лобная доля, проксимальная к околоносовым

пазухам, и височная доля, проксимальная к ушным каналам. Несколько лет назад была опубликована работа, показывающая, что использование метода коррекции на основе карты неоднородности позволяет точнее выявлять нейрональные сети состояния покоя, а также повышает достоверность оценки функциональной связности между регионами головного мозга [115].

Тем не менее данный шаг не является обязательным при предобработке классической данных, полученных с помощью эхо-планарной последовательности. Однако этот шаг, как видно из рисунка, является обязательным для ультрабыстрых последовательностей, так как очень сильные геометрические искажения изображений не позволяют корректно привести данные в атласное MNI-пространство. На современных томографах реализована специальная градиентная последовательность, позволяющая провести измерение неоднородности магнитного поля за счет использования двух времен эхо в процессе сканирования. Расчет карты повоксельной карты смещения реализован в программном пакете SPM. Фазовые различия двух градиентных изображений, полученных для разных ТЕ, могут быть представлены в виде:

$$\varphi_1(r) - \varphi_2(r) = \gamma \Delta B(r) \Delta TE,$$
 (22)

где γ – гиромагнитное соотношение, $\Delta B(r)$ – карта неоднородности. В зашумленном изображении происходит смещение интенсивностей вокселей из точки *r* в точку r_1 . Связь между «эталонным» изображением без искажений и «зашумленным» изображением может быть представлена через якобиан преобразования *J*: I(*r*) = $I_1(r_1)J$, где I(*r*) – «чистое» изображение, а $I_1(r_1)$ – искаженное изображение. Тогда смещения и якобиан преобразования могут быть представлены в виде:

$$r_{1} = r + \frac{\Delta B(r)}{G_{r}}, J = 1 + \frac{\frac{d\Delta B(r)}{dr}}{G_{r}}, r = r_{1} - \frac{\Delta B(r)}{G_{r}}, (23)$$

$$J = \frac{1}{\left| \left(1 - \frac{\frac{d\Delta B(r_{1})}{dr_{1}}}{G_{r}} \right) \right|}$$

Второй и третий шаг разработанного в рамках диссертационной работы алгоритма предобработки фМРТ-данных относятся к пространственной коррекции данных. Как было указано выше, коррекции делятся на два типа: пространственные и временные. Четвертый шаг разработанного алгоритма относится к временной коррекции данных.

Шаг. 4. Коррекция временного смещения сигнала. Время получения одного среза данных для эхо-планарной последовательности находится в диапазоне 50-150 мс. Как известно, получение информации со всего мозга достигается путем последовательного повторного получения изображения для стопки отдельных срезов. В зависимости от размера области сканирования мозга, толщины среза, времени эхо и т.д., весь объем может быть получен в течение типичного времени повторения, варьирующегося от сотен миллисекунд до нескольких секунд. Это приводит к задержкам получения среза между отдельными срезами, что может привести к значительным временным сдвигам по всему объему между ожидаемым и фактически измеренным гемодинамическим ответом (рис. 16). Как следствие, надежность и статистическая мощность анализа временных рядов могут быть подорваны, что приведет к снижению чувствительности обнаружения активаций.

Для компенсации такого рода задержек получения среза в качестве предварительного этапа обработки была предложена коррекция смещения времени среза [116]. В настоящее время данный шаг входит во все основные программные пакеты для предобработки фМРТ-данных (SPM, AFNI, BrainVoyager, FSL). В предложенном методе отдельный срез перестраивается на эталонный срез на основе его относительного времени с использованием соответствующего метода пересчета. Были предложены различные методы интерполяции данных, включая линейную, sinc-интерполяцию и кубическую сплайновую интерполяцию.

Более правильным способом было бы моделировать известные факторы смещения во время анализа, а не изменять сами данные. Соответственно, было также предложено учитывать различия во временах срезов с помощью

корректировок в процедуре анализа, в частности в параметрах общей линейной модели, используя (а) дополнительные регрессоры, основанные на временных производных ожидаемой функции гемодинамического ответа в общей линейной модели, или (б) зависимые от среза регрессоры, сдвинутые во времени в соответствии с задержкой их получения. Добавление временных производных может быть целесообразно для компенсации нелинейных нейрональных и сосудистых эффектов, приводящих к сдвигу во времени и дисперсии во времени BOLD-ответов в различных регионах, что является критической проблемой, особенно для связанной с событиями фМРТ. Однако до сих пор не было показано, может ли включение временных производных в общую линейную модель полностью компенсировать задержки получения среза.

В работе Сладки с соавторами были детально разобраны наиболее популярные алгоритмы для коррекции временных задержек. На рис. 16 проиллюстрирована проблема временного сдвига [117]. На модельных данных для различных TR, а также на реальных фМРТ-данных было показано, что снижение оценок параметров общей линейной модели из-за эффектов задержки срезов было более выраженным для длинных TR.



Рис. 16. Иллюстрация проблемы временного сдвига. Сигналы отдельных срезов регистрируются в разные моменты

времени (вверху), что приводит к аберрации отсканированных данных (внизу) [117].

Обычно считается, что при коротком TR (<1 секунды) коррекция временного сдвига является ненужным шагом. Это основано на предположении, что BOLD-сигнал, как правило, является довольно медленным, и поэтому любое изменение сигнала из-за временных смещений, вероятно, также будет небольшим. Однако общая линейная модель, используемая для статистического анализа, чрезвычайно чувствительна к небольшим сдвигам сигналов, но ни в одном исследовании не было количественно продемонстрировано, что такая коррекция является бесполезной.

По результатам анализа литературы был выбран алгоритм коррекции временного смещения, реализованный в программном пакете SPM12. Интерполяция позволяет по представленной ниже формуле привести фазовые составляющие сигнала к референтному сигналу (обычно это соответствует срезу, полученному в момент времени TR/2).

$$y_n^{(r)} = \sum_{i=-\infty}^{\infty} x_i sinc\left(\frac{\pi}{TR}(r - iTR)\right),$$
(25)

где $y_n^{(r)}$ – временная динамика среза номер n, r – номер референтного среза, $sinc(x) = \frac{sin(x)}{x}$. После применения данной поправки полученные временные динамики могут быть проанализированы так, как будто они были получены одновременно.

Для исключения попадания немозговых регионов в анализ (например, глазных яблок), а также для улучшения качества нормализации данных в атласную систему координат по фМРТ-данным конструируется бинарная маска. Эта маска имеет аналогичную фМРТ-данным размерность и ориентацию. В данной маске воксели, содержащие значение, равное единице, соответствуют мозговым тканям, в то время как интенсивность всех не мозговых вокселей обращена в ноль.

Шаг. 5. Удаление немозговых вокселей. Достаточно стандартной является процедура удаления немозговых тканей, таких как кости, кожа головы, околоносовые пазухи и т.д. Процедура реализуется на основе данных вероятностных карт. Вероятностная рассчитанных ИЗ карта показывает, с какой вероятностью тот или иной воксел принадлежит мозговой или немозговой ткани. Обычно вероятностная карта строится для первого фМРТ-изображения из серии. Затем, определяя порог вероятности (обычно 50%), данная карта бинаризируется и умножается на каждое фМРТизображение. Такой подход предполагает полное соответствие всех вокселей в серии изображений. Однако в случае неуспешной детекции и коррекции артефактов движения такой подход может обратить в ноль интенсивность некоторых вокселей части изображений. В связи с этим для дополнительной проверки было предложено провести некоторое усовершенствование существующего алгоритма. Суть усовершенствования заключается в том, что карта мозговых тканей строится не только для первого фМРТ-изображения, а для каждого изображения из серии. Затем полученные маски сравниваются по объему входящих в них вокселей. Существенное, более чем на 10 вокселей, отличие в размерах масок говорит либо о некорректном выборе порога бинаризации карты, либо о необнаруженных артефактах движения. В случае соответствия объемам карт необходимо провести для них процедуру расчета вектора движения. В общем случае допускается максимальное отклонение в 1 мм между масками, так как в данном случае воксели от одного изображения полностью соответствуют вокселям из другого. В случае выявления величин, больших, чем пороговое отклонение, необходимо проводить процедуру расчета и коррекции артефактов движения на фМРТ-данных с большим числом итераций. Эмпирически было выбрано число итераций для исправления артефактов движения, равное 50. При выбранном значении ни у одного из 31 испытуемого не регистрировались движения выше порогового.

После проведения первых 5 шагов разработанного в диссертационной работе алгоритма предобработки фМРТ-данных можно считать, что на
индивидуальном уровне были устранены все пространственные искажения. Следующим шагом, необходимым для проведения группового анализа, является пространственная нормализация данных.

Шаг. 6. Приведение индивидуальных изображений в атласное пространство MNI (разработанная Монреальским неврологическим институтом)

Нормализация мозга является критически важным шагом ДЛЯ группового анализа всего мозга, позволяющим усреднять данные по всем испытуемым. Нормализация мозга, однако, также важна для индивидуальных данных, поскольку она позволяет соотносить наблюдаемые активированные нейрональные сети с атласными регионами в стандартной пространственной системе координат. Нормализация мозга в объемном пространстве обычно выполняется путем искривления каждого индивидуального изображения мозга в общее пространство. После нормализации мозга предполагается, что точка в общем пространстве, определяемая ее координатами x, y, z, относится аналогичной области В любом индивидуальном изображении, К нормализованном в соответствии с той же процедурой. Наиболее часто используемым целевым пространством для нормализации является пространство MNI и тесно связанное с ним пространство Талаираха [118].

Поскольку методы группового статистического анализа предполагают полное соответствие вокселей одного изображения вокселям из другого, в диссертационной работе проводилась процедура приведения индивидуальных изображений в атласное пространство MNI (разработано монреальским институтом неврологическим на основе усреднения более ста индивидуальных структурных изображений). Данная процедура решается путем применения сначала линейных, а затем нелинейных преобразований. Для выравнивания размерностей проводится процедура поворота, масштабирования параллельного смешения И экспериментального изображения. Кратко все преобразования могут быть записаны в виде уравнения:

$$d = (\sum_{k=1}^{N} c_k^2 T^T T)^{-1} \sum_{k=1}^{N} c_k^2 \Delta \varphi_k T^T T \hat{n}_k, \qquad (26),$$

где $\Delta \phi_k$ — разница фаз между двумя изображениями для квадратурного фильтра k, c_k — оценка определенности фильтра k, \hat{n}_k — вектор ориентации для фильтра k, N — число квадратурных фильтров, d — вектор смещения (который оптимизируется), T — локальный структурный тензор (показывает магнитуду и ориентацию сигнала у каждого соседа).

Шаг. 7. Нормализация средней интенсивности. На данном этапе анализа данных значение средней интенсивности, рассчитанной во всем вокселям, нормируется на определенное значение. В диссертационной работе данная константа составляла 10000. Этот шаг позволяет эффективно устранить любые средние глобальные различия в интенсивности между записями различных испытуемых. Такая процедура позволяет имеет большой смысл при обработке фМРТ-данных, поскольку различия между наборами данных могут быть существенными. Его выполнение на первом (внутрисубъектном) уровне позволяет устранить различия между испытуемыми. Данный шаг выполняется по умолчанию всеми основными пакетами программного обеспечения для анализа.

Вышеописанные шаги предобработки данных направлены, в основном, на исправление аппаратных вкладов в шум. Однако помимо аппаратных, в данных также присутствуют физиологические добавки, которые, по сути, не являются шумовыми, но не являются предметом исследования. Например, ток крови в крупных сосудах головного мозга, таких как сагиттальный синус, и другие. Для выявления и подавления такого рода добавок необходимо использовать методику, позволяющую проводить разделение источников сигнала. В диссертационной работе для этого использовался метод независимых компонент (MHK).

Шаг. 8. Применение (МНК) для подавления шумов. Метод разложения на независимые компоненты (МНК) является мощным инструментов для слепого разделения источников сигнала. В ЭЭГ этот метод широко применяется для детекции и удаления глазодвигательных артефактов. По

аналогии с ЭЭГ МНК может быть применен к фМРТ-данным с целью обнаружения и удаления артефактов. В результате применения МНК фМРТданные могут быть представлены в виде трехмерных пространственных карт и соответствующих им временных рядов [119].

Хотя в фМРТ-данных содержится как структурированный, так и стохастический шум, в контексте детекции и коррекции на основе МНК «шум» относится только к структурированному шуму. В связи с этим под шумовой компонентой (ШК) понимается временной ряд и связанная с ним пространственная карта, характеризующие эффект от шума/артефакта. Для МНК, как и для и любого другого метода линейного разложения, обязательным условием является возможность описания шума линейным способом. Однако, несмотря на то, что это может показаться существенным ограничением, даже нелинейные эффекты могут быть достаточно точно описаны суперпозицией линейных эффектов. Информация, получаемая при МНК-разложении, используется для обнаружения шумовых компонент и снижения негативного влияния артефактов на последующий анализ данных [120].

Анализ пространственной локализации компоненты и ее временной динамики позволяет проводить детекцию шумовых компонент. Существует два подхода удаления влияния от шумовых компонент на данные: регрессия связанных с шумовыми компонентами временных динамик из исходных данных (объединение пространственных карт с соответствующими им временными рядами для формирования оценки шума в данных и вычитания его из исходных данных [121]); реконструкция данных из компонент, шумовым (объединение связанных с полезным, не сигналом пространственных карт с соответствующими им временными рядами и их суммирование) [122]. Наиболее перспективным является регрессионный подход, поскольку, в отличие от реконструкции, он не имеет никаких предположений об интересующих сигналах и поэтому может быть объединен с более поздним тестированием «нулевой гипотезы», например, классическим

анализом на основе общей линейной модели. Существует большое количество инструментов и программных библиотек для автоматической детекции шумовых компонент различной природы. Зачастую такие программы используют только один из источников информации, полученной при МНКанализе: либо только пространственную карту, либо только временную динамику. Среди методов, использующих как пространственную, так и временную информацию, большинство подходов фокусируются на определенной категории артефактов.

Например, подходы, предложенные двумя группами ученых в 2007 году, фокусируют внимание на обнаружении физиологического шума (флуктуаций, вызванных сердечной и дыхательной деятельностью) [123]. Первый, CORSICA, использует как пространственные, так и временные паттерны для классификации независимых компонент на шумовые и полезные, в то время как второй оценивает эти флуктуации из данных фМРТ состояния покоя с временными независимыми компонентами И генерируемыми пространственными весовыми матрицами, применимыми к другим данным о состоянии покоя. ICA-AROMA вместо этого фокусируется на идентификации и удалении артефактов, вызванных движением головы испытуемого во время исследования, с использованием четырех пространственных и временных признаков [124]. Другой предложенный подход использует как пространственную, так и временную информацию с целью идентификации полезных, а не шумовых компонент [125]. Существует еще отдельная группа методов оценки независимых компонент на основе классификации методом опорных векторов: данные сравниваются с «типовыми» компонентами, интегрированными в программный пакет, и в соответствии с этим сравнением классифицируются на шумовые и полезные [126].

Несмотря на то, что большинство описанных алгоритмов является полностью автоматическими, не существует золотого стандарта оценки компонент, полученных при МНК-разложении, и поэтому требуется ручной контроль получившихся классификаций. Кроме того, маленькие размеры

данных или необычные характеристики (например, использование ультрабыстрых последовательностей) требуют визуальной инспекции для правильной классификации компонент.

Главной целью удаления артефактов на основе МНК является сохранение полезного сигнала c одновременным удалением структурированного шума. Причина этого заключается в том, что во многих исследованиях авторы больше заботятся о сохранении хорошего сигнала, чем об удалении плохого, особенно если эффекты от артефактов могут быть уменьшены С помощью других алгоритмов на различных этапах предобработки данных. Поэтому эмпирическое правило состоит в том, что компонента не должна удаляться из данных, если она не является явно артефактной. Все шумовые компоненты, исходя из их природы, могут быть категории: условно поделены на две связанные с испытуемым (физиологические артефакты и артефакты, связанные с движением головы во время исследования) и связанные с аппаратными И физическими особенностями метода фМРТ. В литературе практически нет детального описания артефактных компонент каждого из вышеописанных типов. Однако в работе 2016 года подробно разобраны основные виды артефактов и критерии оценки независимых компонент [127].

Для корректной ручной классификации необходимо анализировать три параметра каждой выделенной компоненты: пространственная карта, временная динамика и ее спектральные характеристики. Пространственная полезной компоненты должна содержать небольшое карта число относительно больших кластеров, в то время как большое число распределённых маленьких кластеров указывает на артефактную природу Ключевым компоненты. моментом здесь является процедура пространственного сглаживания данных по Гауссу, применение которого перед процедурой разложения на независимые компоненты «смазывает» картину и существенно усложняет задачу классификации. Поэтому в разработанном в диссертационной работе алгоритме предобработки данных

процедура пространственного сглаживания идет после применения МНК. Локализация пиков кластеров компоненты исключительно в сером веществе говорит о нейрональной основе сигнала, в то время как локализованные в белом веществе, спинномозговой жидкости или крупных сосудах и венах кластеры, вероятнее всего, связаны с физиологическими артефактами (такими деятельность). Артефакты как дыхание И сердечная магнитной восприимчивости проявляются в локализации компоненты на границах перехода ткань-воздух располагаются либо в районе орбитофронтальной извилины либо в височных долях (фазовое кодирование слева-направо или наоборот). Наличие нефизиологических паттернов, таких как положительные/отрицательные полосы или кластеры, видимые только в рамках одного среза или чередования срезов, обычно связано с фМРТ последовательностью или аппаратными артефактами (например, наличие радиочастотных помех).

Ключевым моментом при анализе временной динамики компоненты является поиск резких, скачкообразных изменений. Кроме того, амплитуда сигнала не должна резко меняться со временем.

Несмотря на то, что BOLD-сигнал характеризуется низкочастотными флуктуациями с наибольшей мощностью в диапазоне 0,01–0,1 Гц, действительный сигнал присутствует и на более высоких частотах [128]. Одним из основных показателей полезного сигнала является наличие преимущественно низкочастотной составляющих, видимых в спектре мощности как низкочастотный пик. Однако из-за длительного времени φMPT последовательности (порядка нескольких повторения секунд) физиологический шум, обусловленный сердечным и дыхательным циклом (~1 Гц и ~0,3 Гц соответственно), часто становится сглаженным в этом низкочастотном диапазоне [129]. Таким образом, сердечные и дыхательные артефакты также будут выглядеть как низкочастотные флуктуации и могут быть ошибочно приняты за сигналы, связанные с нейронной активностью. По этой причине эффективность классификации на основе МНК обычно

φMPTсчет более быстрых повышается за использования последовательностей [130]. Таким образом, использованная В диссертационной работе ультрабыстрая последовательность позволяет избежать сглаживания низкочастотных физиологических артефактов и производить их корректную детекцию.

В общем виде МНК разложение матрицы данных Х может быть представлено в линейном виде:

$$S=WX,$$
 (27),

где W – матрица несмешивания, которая определяется таким образом, чтобы взаимная информация целевых компонент S была минимизирована. В диссертационной работе использовался MELODIC – МНК, реализованный в программном пакете FSL. Ключевым параметром МНК является количество компонент, на которые будет происходить разложение данных. Так как слишком маленькое число компонент не сможет качественно описать все данные, а слишком избыточное, наоборот, приведет к разделению однородных компонент на несколько составляющих частей и увеличению расчетов и их последующей оценке, ключевым критерием при выборе числа компонент является процент объяснения данных. Эмпирически было получено, что 200 компонент достаточно для описания не менее 90% данных у каждого ходе разработки алгоритма предобработки испытуемого. В данных выяснилось, что для данных размерностью 91х109х91 вокселей и количеством 3600 недостаточно оперативной временных точек порядка памяти, установленной в ПК (64 Гб). Для преодоления данной проблемы были написаны специальные скрипты, позволяющие проводить данные расчеты на суперкомпьютере НИЦ «Курчатовский институт». Поскольку такая процедура является очень ресурсоемкой и требует больше памяти чем МНК, данный шаг также был реализован на суперкомпьютере НИЦ «Курчатовский институт».

Пространственное сглаживание является очень распространенным этапом предварительной обработки при анализе данных функциональной визуализации головного мозга и состоит из нанесения небольшого размытого

ядра на изображение с целью усреднения части интенсивностей соседних вокселей. Эффект заключается в том, чтобы немного размыть изображение и сделать его более гладким – смягчить жесткие края, снизить общую пространственную частоту и улучшить соотношение сигнал/шум. Сглаживание чаще всего реализуется как свертка данных изображения с гауссовым ядром сглаживания, описываемым параметром ширины на полувысоте (FWHM). Этот шаг является важной, а также спорной операцией, имеющей как преимущества, так и недостатки.

Шаг. 9. Применение Гауссова фильтра. К сожалению, деформация мозга в общем пространстве не очень хорошо решает проблему анатомического соответствия, то есть макроанатомические структуры, такие как банки выступающих борозд, часто все еще смещены с отклонениями порядка 1 см. Чтобы увеличить вероятность перекрытия областей, функциональные данные часто сглаживаются гауссовым ядром шириной около 1 см. Сглаживание данных фМРТ перед статистическим анализом позволяет увеличить отношение сигнал/шум И повысить чувствительность сигналам К определенных форм и размеров в зависимости от конструкции фильтра [131]. Сглаживание также полезно для уменьшения артефактов, связанных с изменением размера выходного изображения при нормализации [132]. Существует ограничение на нижний предел сглаживания, который может быть использован, поскольку вывод в статистических параметрических картах (СПМ) обычно зависит от теории случайных гауссовых полей и неявно предполагает, что данные являются хорошими представлениями гладкого гауссова поля. Это имеет место только тогда, когда размер вокселя значительно меньше, чем размер ядра. В 1996 году Карл Фристон [133] предположил, что эффективный FWHM должен быть, по крайней мере, вдвое больше вокселя. Пространственное сглаживание также полезно ДЛЯ подавления влияния функциональной и анатомической изменчивости внутри и между отдельными испытуемыми. Воксельные методы анализа данных основаны на предположении, что после пространственной трансформации

(перестройки и нормализации) все воксели находятся не только в одном и том же анатомическом референтном пространстве, но и что активации проявляются в одном и том же месте. Это предположение в большинстве случаев неверно: именно поэтому используется сглаживание. Нежелательным побочным эффектом сглаживания является артефакт частичного объема по краям мозга, где мозговые воксели сглаживаются немозговыми вокселями. В диссертационной работе использовалась интегрированная в программный пакет SPM12 функция размытия гауссовым фильтром с ядром 6х6х6 мм³. После этого этапа данные можно считать предобработанными и максимально успешно выбеленными. Данный шаг является последним в разработанном алгоритме подготовки данных к статистическому анализу.

Статистический анализ предобработанных фМРТ-данных проводился в настоящем диссертационном исследовании на основе общей линейной модели и одновыборочного критерия Стьюдента (см. пункт 2.3).

Одной из ключевых задач диссертационной работы было проведение сравнения когнитивных пространств, построенных при анализе данных, полученных с помощью других методов. Для этого помимо фМРТ данных анализировались также данные, записанные с помошью электроэнцефалографа в аналогичном эксперименте, и данные экспертных 20 оценок, полученные В ходе анализа стимульного материала дипломированными психологами (выпускники факультета психологии МГУ).

Глава 4. Результаты

Все полученные на этапе группового статистического анализа карты, нанесенные на шаблонную поверхность мозга, приведены на рис. 17.





Рис. 17. Полученные в ходе группового анализа статистические карты, нанесенные на шаблонную поверхность

головного мозга (Т-критерий Стьюдента р <0,05 с поправкой на множественные сравнения – FWE). Легенда сравнений: 1) S1 и состояние покоя; 2) S1 и S2; 3) S1 и V1; 4) S1 и V2; 5) S1 и V3; 6) S1 и V4; 7) S2 и состояние покоя; 8) S2 и V1; 9) S2 и V2; 10) S2 и V3; 11) S2 и V4; 12) V1 и состояние покоя; 13) V2 и состояние покоя; 14) V2 и V1; 15) V2 и V4; 16) V3 и состояние покоя; 17) V3 и V1; 18) V3 и V2; 19) V3 и V4; 20) V4 и состояние покоя; 21) V4 и V1.

Полученные на этапе группового анализа фМРТ-данных статистические карты были использованы для расчета соответствующих индексов различий (см. пункт 2.5 диссертационной работы). По рассчитанным индексам различий с использованием метода многомерного шкалирования Сэммона были сконструированы индивидуальные когнитивные пространства испытуемых. На основе проведенного кластерного анализа было проведено разделение испытуемых на 4 группы. Индивидуальные когнитивные пространства были усреднены в рамках своих групп. Результаты построения групповых когнитивных пространств приведены на рис. 18.



Группа «5»



Группа «4»



Группа «3» Группа «2» Рис. 18. Когнитивные пространства для групп с различными рангами.

Приведенные выше результаты позволяют сделать вывод о том, что все групповые когнитивные пространства имеют схожую структуру и форму, хотя и имеют некоторые отличия. Тем не менее, даже на группе с самым низким рангом четко разделяются наиболее пространственные задачи (1–2), наиболее образные (3–4) и наиболее вербальные (5–6). На основании вышеизложенного можно сделать вывод о несмешиваемости базисных типов мышления на уровне анализа фМРТ-данных.

В рамках диссертационной работы проводился анализ зависимости формы результирующего когнитивного пространства от выбранного на этапе Тремя наиболее статистического анализа уровня значимости. распространенными статистическими уровнями значимости при анализе данных фМРТ являются p <0,001 и p <0,005 без дополнительных коррекций и p < 0.05 с поправкой на множественные сравнения (FWE – family wise error). Для исследования вышеописанной зависимости для каждого испытуемого были рассчитаны дополнительно 30 статистических карт (по 15 для каждого выбранного порога: p <0,001 и p <0,005). По аналогии с p <0,05 (FWE) для каждого испытуемого были сконструированы когнитивные пространства на основе многомерного шкалирования Сэммона. Полученные когнитивные пространства приведены на рис. 19.



a)

6) €1 €2 €3 €3 €4 €2



Рис. 19. Результаты группового отображения для различных статистических порогов: a) – p <0,05 с поправкой на множественные сравнения, б) – р <0,001 и в) – р <0,005 без дополнительных поправок.

Как видно из рисунка, результирующие когнитивные пространства практически идентичны друг другу. Согласно полученным результатам, был сделан вывод о слабой зависимости получаемого отображения от используемого статистического порога. Такой результат может быть объяснен пропорциональным увеличением числа выделяемых при сравнении вокселей при уменьшении статистического порога во время анализа фМРТ-данных.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что даже при относительном понижении уровня статистической значимости получаемых результатов разработанный подход позволяет получать устойчивые отображения.

Ключевой задачей диссертационной работы было провести сравнение полученных при анализе данных различной модальности отображений. Для построения пространств по двум другим модальностям (ЭЭГ и экспертные оценки) от сотрудников лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН были получены индексы различия для 30 испытуемых, принимавших участие в ЭЭГ эксперименте с аналогичными стимулами, и для 20 экспертных оценок. Подробное описание расчета индексов различия по данным ЭЭГ и по психологическим характеристикам, выделенным методом экспертных оценок, приведено в обзорной главе 1.

На рис. 20 приведены групповые отображения, полученные при анализе данных различной модальности.





Обобщенные данные 81 человек

Рис. 20. Результирующие групповые отображения, полученные при анализе данных различной модальности.

Из рисунка видно, что пространства, полученные при анализе объективных нейрофизиологических показателей, практически идентичны несмотря то, что метод ЭЭГ регистрирует друг другу, на электрофизиологические, а фМРТ – гемодинамические показатели, а также психологических характеристик, полученных пространству методом экспертных оценок. Для валидации полученных данных была выполнена проверка на модельных данных. Для получения модельных данных в дизайнматрицах случайно выбранного испытуемого из группы «5» проводилась перестановка значений. Полученная в результате перестановки, дизайнматрица использовалась для построения обобщенной модели, расчета индексов различия и отображения соответствующих точек на плоскости. Повторение описанной выше процедуры 31 раз позволило получить групповое отображение для модельных данных. Положение только одной точки S1 (фиксируется разработанным в диссертационной работе алгоритмом приведения отображения в канонический вид) группового модельного отображения соответствовало точкам, полученным при анализе экспериментальных данных. Все модельные точки располагались на сопоставимом расстоянии (различие не более чем на 10%) друг от друга и от начала координат. Среднее расстояние между точками в модельном отображении оказалось на порядок меньше, чем в экспериментальном.

На основе полученных данных можно сделать вывод об изоморфности когнитивных пространств, полученных при анализе данных фМРТ, ЭЭГ и экспертных оценок. В диссертационном исследовании под изоморфностью понимается группировка соответствующих точек в кластеры в полном соответствии с исследуемыми типами когнитивных задач для каждого из методов регистрации данных. Таким образом, изоморфизм заключается во взаимно однозначном соответствии между нейрофизиологическими типами когнитивных задач и множеством кластеров точек на двумерной плоскости, соответствующих проведенным экспериментам.

Разработанные в диссертационной работе методы и подходы могут быть полезны для категоризации различных когнитивных процессов. Такая категоризация может быть полезна для моделирования работы головного мозга и, как следствие, для разработки новых моделей искусственного интеллекта. Вышеописанные подходы также могут быть использованы для разработки систем классификации состояния пациента и для оценки степени функциональной реабилитации путем измерения динамики изменения когнитивных пространств.

В результате проведенного диссертационного исследования был разработан подход, позволяющий строить и совмещать когнитивные пространства, полученные при анализе данных различных модальностей (фМРТ, ЭЭГ и экспертные оценки). В отличие от описанных в научной литературе подходов, предложенный в диссертационной работе метод ориентируется не на классификацию определенного набора параметров, а на действительные различия пространственно-временных паттернов активации нейрональных сетей головного мозга. Данный алгоритм может быть адаптирован для использования не на всем объеме головного мозга, а на некотором наборе регионов интереса.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.

- В рамках диссертационной работы был разработан и апробирован алгоритм, позволяющий производить предобработку фМРТ-данных, записанных с использованием ультрабыстрых последовательностей для оценки пространственно-временных паттернов активности нейросетей головного мозга, участвующих в исследуемых типах мышления.
- Разработан алгоритм совмещения когнитивных пространств, полученных при анализе данных разного типа, – экспертные оценки и нейрофизиологические характеристики нейрональной активации головного мозга человека.

- 3. Обнаружено, что базисные типы мышления (пространственный, образный и вербальный) строго различимы по соответствующим им пространственно-временным паттернам нейрональной активности.
- Доказана изоморфность когнитивных пространств, построенных по психологическим характеристикам, выделенных методом экспертных оценок, и нейрофизиологическим характеристикам.

Заключение

Приведенные групповые когнитивные пространства, полученные при анализе объективных нейрофизиологических показателей практически идентичны друг другу, несмотря на то, что метод ЭЭГ регистрирует электрофизиологические, а фМРТ – гемодинамические показатели и пространству психологических характеристик. Таким образом, на основе полученных данных можно сделать вывод об изоморфности когнитивных пространств, полученных при анализе данных фМРТ, ЭЭГ и экспертных оценок.

Была показана несмешиваемость базисных типов мышления (пространственно-образного и вербально-логического) на уровне паттернов активаций нейрональных сетей головного мозга.

Разработанные в диссертационной работе методы и подходы могут быть полезны для категоризации различных когнитивных процессов. Такая категоризация может быть полезна для моделирования работы головного мозга и, как следствие, для разработки новых моделей искусственного интеллекта. Вышеописанные подходы также могут быть использованы для разработки систем классификации состояния пациента и для оценки степени функциональной реабилитации путем измерения и анализа динамики когнитивных пространств.

В рамках диссертационной работы был разработан алгоритм, позволяющий производить предобработку фМРТ данных на основе ультрабыстрых последовательностей. Разработанный алгоритм уже нашел широкое применение в анализе экспериментальных фМРТ-данных, получаемых на базе НИЦ «Курчатовский институт». Применение уникальных фMPTпоследовательностей и разработанного для их предобработки алгоритма позволило существенно улучшить точность и качество получаемых результатов. Одним из преимуществ метода фМРТ в сравнении с ЭЭГ является возможность получать точную локализацию нейрональных сетей,

обеспечивающих функциональное выполнение когнитивных задач различной степени образности, вербальности и пространственности. Такое преимущество может быть использовано для получения более точных результатов за счет выделения целевых регионов интереса и проведения анализа динамики фМРТ-сигнала в них.

Список используемой литературы

- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89:5675-5679; DOI: 10.1073/pnas.89.12.5675
- Cohen MS, Bookheimer SY (1994). Localization of brain function using magnetic resonance imaging. Trends in Neuroscience. 17:268-277. doi:10.1016/0166-2236(94)90055-8
- Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. (1995). Functional magnetic resonance imaging of the brain. Annals of Internal Medicine. 122:296-303. doi:10.7326/0003-4819-122-4-199502150-00010
- de Graaf TA, van den Hurk J, Duecker F and Sack AT. (2018). Where Are the fMRI Correlates of Phosphene Perception? Frontiers in Neuroscience. 12:883. doi: 10.3389/fnins.2018.00883
- Levine, Alexandra & Billawa, Shradha & Bridge, L. & Clausen, Sally & Hymers, M. & Baseler, Heidi. (2014). FMRI correlates of visual motion processing in hearing and deaf adults. Journal of Vision. 14. 297-297. doi: 10.1167/14.10.297.
- Hornberger, M., Rugg, M., & Henson, R. (2006). fMRI correlates of retrieval orientation. Neuropsychologia, 44:1425-1436. doi: DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2005.12.009.
- Роик А. О., Иваницкий Г. А. (2011). Нейрофизиологическая модель когнитивного пространства. Журнал высшей нервной деятельности, 61, 688–696.
- Иваницкий Г.А. (1997). Распознавание типа решаемой в уме задачи по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора. Журнал высшей нервной деятельности. 47: 743–747.
- Wegrzyn M, Aust J, Barnstorf L, Gippert M, Harms M, Hautum A, et al. (2018) Thought experiment: Decoding cognitive processes from the fMRI

data of one individual. PLoS ONE 13:1-21. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204338

- 10.Haxby JV, Guntupalli JS, Connolly AC, et al. (2011) A common, highdimensional model of the representational space in human ventral temporal cortex. Neuron. 72:404-416. doi:10.1016/j.neuron.2011.08.026.
- 11.Иваницкий Г.А., Наумов Р.А., Иваницкий А.М. (2007) Технология определения типа совершаемой в уме мысленной операции по рисунку электроэнцефалограммы. Технологии живых систем. 4: 20–28.
- 12.Larkman D.J., Hajnal J.V., Herlihy A.H., Coutts G.A., Young I.R., Ehnholm G. (2001). Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. Journal of magnetic resonance imaging, 13:313-317. doi:10.1002/1522-2586(200102)13:2<313::AID-JMRI1045>3.0.CO;2-W
- 13.R. Nunes, J.V. Hajnal, X. Golay, D.J. Larkman. (2006). Simultaneous slice excitation and reconstruction for single shot EPI. Proceedings of the 14th annual meeting of ISMRM, Seattle, Washington, USA
- 14.D.A. Feinberg, K. Setsompop (2013). Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. Journal of magnetic resonance, 229:90-100. doi:10.1016/j.jmr.2013.02.002
- 15.Preibisch C, Castrillón G. JG, Bührer M, Riedl V (2015) Evaluation of Multiband EPI Acquisitions for Resting State fMRI. PLoS ONE 10(9): e0136961. <u>https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136961</u>
- 16.Todd N, Moeller S, Auerbach EJ, Yacoub E, Flandin G, Weiskopf N (2016). Evaluation of 2D multiband EPI imaging for high-resolution, whole-brain, task-based fMRI studies at 3T: Sensitivity and slice leakage artifacts. Neuroimage.124:32-42. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.056.\
- 17.Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. Hum Brain Mapp. 1994; 2:56–78.

- 18.Siettos C, Starke J. Multiscale modeling of brain dynamics: from single neurons and networks to mathematical tools. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2016; 8:438–458.
- 19.Zalesky A, Fornito A, Bullmore E. On the use of correlation as a measure of network connectivity. NeuroImage. 2012; 60:2096–2106.
- 20.Savva AD, Mitsis GD, Matsopoulos GK. Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. Brain Behav. 2019;9:e01255
- 21.Mylonas DS, Siettos CI, Evdokimidis I, et al. Modular patterns of phase desynchronization networks during a simple visuomotor task. Brain Topogr. 2015; 29:118–129
- 22.Calhoun VD, Liu J, Adali T. A review of group ica for fMRI data and ica for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. Neuroimage. 2009;45: S163–S172.
- 23.Anderson A, Cohen MS. Decreased small-world functional network connectivity and clustering across resting state networks in schizophrenia: an fMRI classification tutorial. Front Hum Neurosci. 2013; 7:520.
- 24.Seth AK, Barrett AB, Barnett L. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. J Neurosci. 2015; 35:3293–3297.
- 25.Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. Neuroimage. 2003; 19:1273–1302.
- 26.P.S. Churchland, T.J. Sejnowski. Perspectives on cognitive neuroscience. Science, 242 (1988), pp. 741-745.
- 27.Turing. Computing machinery and intelligence. Mind, 236 (1950), pp. 433-460.
- 28.J.J. Hopfield. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79 (1982), pp. 2554-2558.
- 29.Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton. Deep learning. Nature, 521 (2015), pp. 436-444.

- 30.W. McCulloch, W. Pitts. A logical calculus of ideas immanent in nervous activity. Math. Biophys., 5 (1943), pp. 115-133.
- 31.F. Rosenblatt. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. Psychol. Rev., 65 (1958), pp. 386-408.
- 32.D.O. Hebb. The Organization of Behavior. John Wiley & Sons (1949).
- 33.D.E. Rumelhart, G. Hinton, R.J. Williams. Learning internal representations by error propagation. D.E. Rumelhart, J.L. McClelland, P.R. Group (Eds.), Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition, Volume 1, MIT Press (1985), pp. 318-362.
- 34.D.E. Rumelhart, J.L. McClelland, P.R. Group Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructures of Cognition, Volume 1, MIT Press (1986).
- 35.J. Haugeland. Artificial Intelligence: The Very Idea. MIT Press (1985).
- 36.R.M. Cichy, D. Pantazis, A. Oliva. Resolving human object recognition in space and time. Nat. Neurosci., 17 (2014), pp. 455-462.
- 37.Pereira, F., Mitchell, T., and Botvinick, M. (2009). Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. Neuroimage 45, S199–S209. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.007.
- 38.Poldrack, R. A., Mumford, J. A., and Nichols, T. E. (2011). Handbook of Functional MRI Data Analysis. Cambridge: Cambridge University. doi: 10.1038/nrn.2016.167.
- 39.Mitchell, T.M., Hutchinson, R., Niculescu, R.S. et al. Learning to Decode Cognitive States from Brain Images. Machine Learning 57, 145–175 (2004). https://doi.org/10.1023/B:MACH.0000035475.85309.1b.
- 40.G. Avidan, U. Hasson, R. Malach, M. BehrmannDetailed exploration of facerelated processing in congenital prosopagnosia: 2. Functional neuroimaging findings. J. Cogn. Neurosci., 17 (2005), pp. 1150-1167
- 41.V.P. Clark, K. Keil, J.M. Maisog, S. Courtney, L.G. Ungerleider, J.V. Haxby. Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face

matching: a comparison with positron emission tomography. Neuroimage, 4 (1996), pp. 1-15.

- 42.E. Halgren, A.M. Dale, M.I. Sereno, R.B.H. Tootell, K. Marinkovic, B.R. RosenLocation of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. Hum. Brain Mapp., 7 (1999), pp. 29-37.
- 43.N. Kanwisher, J. McDermott, M.M. Chun. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J. Neurosci., 17 (1997), pp. 4302-4311.
- 44.G. McCarthy, A. Puce, J.C. Gore, T. AllisonFace-specific processing in the human fusiform gyrus. J. Cogn. Neurosci., 9 (1997), pp. 605-610.
- 45.R. Rajimehr, J.C. Young, R.B.H. Tootell. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106 (2009), pp. 1995-2000.
- 46.D.Y. Tsao, S. Moeller, W.A. Freiwald. Comparing face patch systems in macaques and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105 (2008), pp. 19514-19519.
- 47.P.E. Downing, Y. Jiang, M. Shuman, N. Kanwisher. A cortical area selective for visual processing of the human body. Science, 293 (2001), pp. 2470-2473.
- 48.M.V. Peelen, P.E. Downing. Selectivity for the human body in the fusiform gyrus. J. Neurophysiol., 93 (2005), pp. 603-608.
- 49.R.F. Schwarzlose, C.I. Baker, N.G. Kanwisher. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. J. Neurosci., 25 (2005), pp. 11055-11059.
- 50.J.V. Haxby, M.I. Gobbini, M.L. Furey, A. Ishai, J.L. Schouten, P. Pietrini. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. Science, 293 (2001), pp. 2425-2430.
- 51.L.L. Chao, J.V. Haxby, A. Martin. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. Nat. Neurosci., 2 (1999), pp. 913-919.
- 52.P.E. Downing, A.W.Y. Chan, M.V. Peelen, C.M. Dodds, N. Kanwisher. Domain specificity in visual cortex. Cereb. Cortex, 16 (2006), pp. 1453-1461.

- 53.Cox DD, Savoy RL. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading": detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex. Neuroimage. 2003 Jun;19(2 Pt 1):261-70. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00049-1.
- 54.Cox, D. D., & Savoy, R. L. (2003). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading": detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex. NeuroImage, 19(2), 261–270. doi:10.1016/s1053-8119(03)00049-1.
- 55.A.C. Connolly, J.S. Guntupalli, J. Gors, M. Hanke, Y.O. Halchenko, Y.-C. Wu, H. Abdi, J.V. Haxby. The representation of biological classes in the human brain. J. Neurosci., 32 (2012), pp. 2608-2618.
- 56.P.E. Downing, A.W.Y. Chan, M.V. Peelen, C.M. Dodds, N. Kanwisher. Domain specificity in visual cortex. Cereb. Cortex, 16 (2006), pp. 1453-1461.
- 57.S. Edelman, K. Grill-Spector, T. Kushnir, R. Malach. Toward direct visualization of the internal shape representation space by fMRI. Psychobiology, 26 (1998), pp. 309-321.
- 58.M.A. Just, V.L. Cherkassky, S. Aryal, T.M. Mitchell. A neurosemantic theory of concrete noun representation based on the underlying brain codes. PLoS ONE, 5 (2010), p. e8622.
- 59.T. Konkle, A. Oliva. A real-world size organization of object responses in occipitotemporal cortex. Neuron, 74 (2012), pp. 1114-1124.
- 60.N. Kriegeskorte, M. Mur, D.A. Ruff, R. Kiani, J. Bodurka, H. Esteky, K. Tanaka, P.A. Bandettini. Matching categorical object representations in inferior temporal cortex of man and monkey. Neuron, 60 (2008), pp. 1126-1141.
- 61.T. Naselaris, R.J. Prenger, K.N. Kay, M. Oliver, J.L. Gallant. Bayesian reconstruction of natural images from human brain activity. Neuron, 63 (2009), pp. 902-915.
- 62.H.P. Op de Beeck, J. Haushofer, N.G. Kanwisher. Interpreting fMRI data: maps, modules and dimensions. Nat. Rev. Neurosci., 9 (2008), pp. 123-135.

- 63.A.J. O'Toole, F. Jiang, H. Abdi, J.V. Haxby. Partially distributed representations of objects and faces in ventral temporal cortex. J. Cogn. Neurosci., 17 (2005), pp. 580-590.
- 64.Huth, A. G., Nishimoto, S., Vu, A. T., and Gallant, J. L., "A continuous semantic space describes the representation of thousands of object and action categories across the human brain," Neuron, 76, No. 6,1210–1222 (2012).
- 65.Jamalabadi, H., Alizadeh, S., Schönauer, M., Leibold, C., Gais, S. (2016). Classification based hypothesis testing in neuroscience: below-chance level classification rates and overlooked statistical properties of linear parametric classifiers. Human Brain Mapping, 37(5), 1842–55. <u>https://doi.org/10.1002/hbm.23140.</u>
- 66.Olson, I.R., Plotzker, A., Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. Brain, 130(7), 1718–31. <u>https://doi.org/10.1093/brain/awm052</u>.
- 67.Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., Haxby, J.V. (2006). Beyond mindreading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. Trends in Cognitive Sciences, 10(9), 424–30. <u>https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.005</u>.
- 68.Kriegeskorte N, Mur M and Bandettini PA (2008) Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. Frontiers in Systems Neuroscience. doi:10.3389/neuro.06.004.2008.
- 69.Koski, J.E., Collins, J.A., Olson, I.R. (2017). The neural representation of social status in the extended face-processing network. The European Journal of Neuroscience, 46(12), 39–43.
- 70.Dobs, K., Isik, L., Pantazis, D., Kanwisher, N. (2019). How face perception unfolds over time. Nature Communications, 10(1258), 1–23. <u>https://doi.org/10.1101/442194.</u>
- 71.Freeman, J.B., Stolier, R.M., Brooks, J.A., Stillerman, B.A. (2018). The neural representational geometry of social perception. Current Opinion in Psychology, 24, 83–91. <u>https://doi.org/10.1016/J.COPSYC.2018.10.003</u>.

- 72.Urgen, B.A., Pehlivan, S., Saygin, A.P. (2019). Distinct representations in occipito-temporal, parietal, and premotor cortex during action perception revealed by fMRI and computational modeling. Neuropsychologia, 127, 35–47. <u>https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.006</u>.
- 73.Wurm, M.F., Caramazza, A., Lingnau, A. (2017). Action categories in lateral occipitotemporal cortex are organized along sociality and transitivity. The Journal of Neuroscience, 37(3), 562–75. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1717-16.2017.
- 74.Thornton, M.A., Tamir, D.I. (2017). Mental models accurately predict emotion transitions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 114(23), 5982–7. <u>https://doi.org/10.1073/pnas.1616056114</u>.
- 75.Torgerson WS Multidimensional scaling: I Theory and method. Psychometrika, 1952, v. 17, N 3, p. 401-419.].
- 76.Kruskal J.V. Multidimensional scaling by optimizing goodness of fit. Psychometrika, 1964, v. 29, N 1-2, p. 1-27, 115-129.
- 77.Roik, A.O., Ivanitskii, G.A. A Neurophysiological Model of the Cognitive Space. Neurosci Behav Phys 43, 193–199 (2013). https://doi.org/10.1007/s11055-013-9713-4.
- 78.Roik, A.O., Ivanitskii, G.A. & Ivanitskii, A.M. The Human Cognitive Space: Coincidence of Models Constructed on the Basis of Analysis of Brain Rhythms and Psychometric Measurements. Neurosci Behav Physi 44, 692– 701 (2014). <u>https://doi.org/10.1007/s11055-014-9971-9</u>.
- 79.Wolpaw, I. R., McFarland, D. J., and Vaughan, T. M., "Brain–computer interface research at the Wadsworth Center," IEEE Trans. Rehab. Eng., 8, No. 2, 222–226.
- 80.Shinkareva SV, Mason RA, Malave VL, Wang W, Mitchell TM, Just MA (2008) Using fMRI Brain Activation to Identify Cognitive States Associated with Perception of Tools and Dwellings. PLoS ONE 3(1): e1394. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001394.

- 81.Родин В.В. Методы магнитного резонанса: Учеб. пособие. М.: МФТИ, 2004.
- 82.Filippi, Massimo. (2009). fMRI Techniques and Protocols. 10.1007/978-1-60327-919-2.
- 83.Logothetis, N., Pauls, J., Augath, M. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412, 150–157 (2001). <u>https://doi.org/10.1038/35084005</u>.
- 84.Aguirre, G. K., Zarahn, E. and D'Esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. NeuroImage 8 360–369.
- 85.Gary H. Glover (1999). Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI. NeuroImage, 9:4, 416-429.
- 86.Mansfield P, Coxon R, Hykin J. Echo-volumar imaging (EVI) of the brain at 3.0 T: first normal volunteer and functional imaging results. J Comput Assist Tomogr. 1995 Nov-Dec;19(6):847-52. doi: 10.1097/00004728-199511000-00002.
- 87.Lindquist MA, Meng Loh J, Atlas LY, Wager TD. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. Neuroimage. 2009 Mar;45(1 Suppl):S187-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.065.
- 88.Moeller S, Yacoub E, Olman CA, Auerbach E, Strupp J, Harel N, Uğurbil K. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. Magn Reson Med. 2010 May;63(5):1144-53. doi: 10.1002/mrm.22361.
- 89.Moeller S, Van de Moortele PF, Goerke U, Adriany G, Ugurbil K. Application of parallel imaging to fMRI at 7 tesla utilizing a high 1D reduction factor. Magn Reson Med. 2006;56:118–129.
- 90.Jesmanowicz, Andrzej & Nencka, Andrew & Li, Shi-Jiang & Hyde, James. (2011). Two-Axis Acceleration of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging by Parallel Excitation of Phase-Tagged Slices and Half k-Space Acceleration. Brain connectivity. 1. 81-90. 10.1089/brain.2011.0004.

- 91.Setsompop K, Cohen-Adad J, Gagoski BA, Raij T, Yendiki A, Keil B, Wedeen VJ, Wald LL. Improving diffusion MRI using simultaneous multislice echo planar imaging. Neuroimage. 2012 Oct 15;63(1):569-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.033.
- 92.Malonek D, Grinvald A (1996) Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. Science 272: 551–54.
- 93.Vazquez AL, Noll CD (1998) Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. NeuroImage 7: 108–18.
- 94.Friston KJ, Josephs O, Rees G et al. (1998) Non-linear event-related responses in fMRI. Mag Res Med 39: 41–52.
- 95.Birn RM, Saad ZS, Bandettini PA (2001) Spatial heterogeneity of the nonlinear dynamics in the fMRI bold response. NeuroImage 14: 817–26.
- 96.Friston KJ, Mechelli A, Turner R et al. (2000a) Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. NeuroImage 12: 466–77.
- 97.Friston KJ, Jezzard PJ, Turner R (1994) Analysis of functional MRI timeseries. Hum Brain Mapp 1: 153–71.
- 98.K. Jain and R. C. Dubes, Algorithms for Clustering Data. Prentice Hall, 1988.
- 99.J. W. Sammon, Jr, "A nonlinear mapping for data structure analysis," IEEE Transactions on Computers, vol. C-18, no. 5, pp. 401–409, 1969.
- Efitorov Alexander, Orlov, Vyacheslav, Ushakov Vadim, Shirokiy Vladimir, Dolenko, Sergey. (2018). Comparison of nonlinear methods of motion correction in fMRI data. Procedia Computer Science. 145. 188-192. 10.1016/j.procs.2018.11.038.
- 101. R.E. Kelly Jr., G.S. Alexopoulos, Z. Wang, F.M. Gunning, C.F. Murphy, S.S. Morimoto, D. Kanellopoulos, Z. Jia, K.O. Lim, M.J. Hoptman Visual inspection of independent components: defining a procedure for artifact removal from fMRI data J. Neurosci. Methods, 189 (2010), pp. 233-245.

- 102. K. Murphy, R.M. Birn, P.A. Bandettini Resting-state fMRI confounds and cleanup Neuroimage, 80 (2013), pp. 349-359.
- 103. Bo-yong Park, Kyoungseob Byeon and Hyunjin Park FuNP (Fusion of Neuroimaging Preprocessing) Pipelines: A Fully Automated Preprocessing Software for Functional Magnetic Resonance Imaging Front. Neuroinform., 2019 <u>https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00005</u>.
- 104. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS and Turner R.
 Movement-related effects in fMRI time-series. Magn Reson Med 996; 35: 346-55.
- 105. Hill DL, Batchelor PG, Holden M and Hawkes DJ. Medical image registration. Physics in Medicine and Biology 2001; 46: 1-45.
- 106. Caparelli EC, Tomasi D, Arnold S, Chang L and Ernst T. k-Space based summary motion detection for functional magnetic resonance maging. Neuroimage 2003; 20: 1411-8.
- 107. Mathiak K and Posse S. Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. Magn Reson Med 2001; 45: 167-71.
- 108. Jezzard P and Balaban RS. Correction for geometric distortion in echoplanar images from B0 field variations. Magn Reson Med 1995; 34: 65-73.
- 109. Wu DH, Lewin JS and Duerk JL. Inadequacy of motion correction algorithms in functional MRI: role of susceptibility-induced artifacts. J Magn Reson Imaging 1997; 7: 365-70.
- 110. Ojemann JG, Akbudak E, Snyder AZ, McKinstry RC, Raichle ME, Conturo TE. Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. Neuroimage. 1997 Oct;6(3):156-67. doi: 10.1006/nimg.1997.0289.
- P Mansfield. Multi-planar image formation using NMR spin echoes.Journal of Physics C: Solid State Physics. 1977. 10:3:5-52.

- 112. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. Magn Reson Med. 1995 Jul;34(1):65-73. doi: 10.1002/mrm.1910340111.
- 113. Andersson JL, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. Neuroimage. 2003 Oct;20(2):870-88. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
- 114. Cusack, Rhodri & Brett, Matthew & Osswald, Katja. (2003). An Evaluation of the Use of Magnetic Field Maps to Undistort Echo-Planar Images. NeuroImage. 18. 127-42. 10.1006/nimg.2002.1281.
- 115. Togo H, Rokicki J, Yoshinaga K, et al. Effects of Field-Map Distortion Correction on Resting State Functional Connectivity MRI. Front Neurosci. 2017; 11:656. Published 2017 Dec 1. doi:10.3389/fnins.2017.00656.
- 116. Henson, Richard & Buechel, C & Josephs, O & Friston, Karl. (1999). The slice-timing problem in event-related fMRI. 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (HBM'99) and Educational Brain Mapping Course, June 22 - 26, 1999, Düsseldorf, Germany.
- Sladky R, Friston KJ, Tröstl J, Cunnington R, Moser E, Windischberger
 C. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. Neuroimage.
 2011;58(2):588-594. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.078.
- 118. Frost MA, Goebel R. Measuring structural-functional correspondence: spatial variability of specialised brain regions after macro-anatomical alignment. Neuroimage. 2012 Jan 16;59(2):1369-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.035.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. IEEE Trans. Med. Imaging 23, 137–152.
- 120. Beckmann, C.F., 2012. Modelling with independent components. Neuroimage 62, 891–901.

- 121. Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C.F., Auerbach, E.J., Douaud, G., Sexton, C.E., Zsoldos, E., Ebmeier, K.P., Filippini, N., Mackay, C.E., Moeller, S., Xu, J., Yacoub, E., Baselli, G., Ugurbil, K., Miller, K.L., Smith, S.M., 2014. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. Neuroimage 95, 232– 247.
- Perlbarg, V., Bellec, P., Anton, J.L., Pelegrini-Issac, M., Doyon, J., Benali, H., 2007. CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. Magn. Reson. Imaging 25, 35– 46.
- 123. Beall, E.B., Lowe, M.J., 2007. Isolating physiologic noise sources with independently determined spatial measures. Neuroimage 37, 1286–1300.
- 124. Pruim, R.H., Mennes, M., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015a. Evaluation of ICA- AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. Neuroimage 112, 278–287.
- 125. Storti, S.F., Formaggio, E., Nordio, R., Manganotti, P., Fiaschi, A., Bertoldo, A., Toffolo, G.M., 2013. Automatic selection of resting-state networks with functional magnetic resonance imaging. Front. Neurosci. 7, 72.
- 126. De Martino, F., Gentile, F., Esposito, F., Balsi, M., Di Salle, F., Goebel,
 R., Formisano, E., 2007. Classification of fMRI independent components using IC-fingerprints and support vector machine classifiers. Neuroimage 34, 177–194.
- 127. Griffanti, Ludovica & Douaud, Gwenaëlle & Bijsterbosch, Janine & Evangelisti, Stefania & Alfaro-Almagro, Fidel & Glasser, Matthew & Duff, Eugene & Fitzgibbon, Sean & Westphal, Robert & Carone, Davide & Beckmann, Christian & Smith, Stephen. (2016). Hand classification of fMRI ICA noise components. Neuroimage. 154. 10.1016/j.neuroimage.2016.12.036.

- Chen, J.E., Glover, G.H., 2015. BOLD fractional contribution to resting-state functional connectivity above 0.1 Hz. Neuroimage 107, 207– 218.
- 129. Murphy, K., Birn, R.M., Bandettini, P.A., 2013. Resting-state fMRI confounds and cleanup. Neuroimage 80, 349–359.
- 130. Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C.F., Auerbach, E.J., Douaud, G., Sexton, C.E., Zsoldos, E., Ebmeier, K.P., Filippini, N., Mackay, C.E., Moeller, S., Xu, J., Yacoub, E., Baselli, G., Ugurbil, K., Miller, K.L., Smith, S.M., 2014. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. Neuroimage 95, 232– 247.
- 131. Maisog JM, Chmielowska J. An efficient method for correcting the edge artifact due to smoothing. Hum Brain Mapp 1998;6(3):128–36.
- 132. Maas LC, Renshaw PF. Post-registration spatial filtering to reduce noise in functional MRI data sets. Magn Reson Imaging 1999;17(9):1371–82.
- 133. Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. Neuroimage 1996;4(3 Pt 1):223–35.