

Особенности построения функциональных коннектомов по данным фМРТ

В. Л. Ушаков¹ А. А. Пойда² С. О. Козлов³ В. А. Орлов⁴
М. Г. Шараев⁵

Функционирование головного мозга основано на параллельной синхронной работе формирующих его нейросетей, архитектура которых определяет свойства протекающих когнитивных процессов. Для построения функциональных коннектомов головного мозга человека обычно используются данные неинвазивных методов: электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитной энцефалографии (МЭГ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), полученных в стимульных когнитивных задачах или в состоянии покоя. Для каждой комбинации из приведенных экспериментальных методов и исследуемого когнитивного процесса есть ряд особенностей в методах построения функциональных коннектомов. Особый интерес представляет фМРТ исследование нейросетевого взаимодействия в состоянии покоя головного мозга, как модели базового уровня работы процессов сознания. При посредственной величине пространственного разрешения (порядка 2 мм) и временного разрешения (0,5 Гц) сигнала, фМРТ является единственным из современных методов одновременной регистрации физиологических сигналов от коры и глубинных структур головного мозга. В данной работе на примере полученных фМРТ данных состояния покоя головного мозга приводится описание характерных особенностей построения функциональных коннектомов.

¹ *Ушаков Вадим Леонидович* — ведущий научный сотрудник, Институт перспективных исследований мозга МГУ, e-mail: tiuq@yandex.ru

Ushakov Vadim Leonidovich — leading researcher, Lomonosov Moscow State University, Institute for Advanced Brain Studies

² *Пойда Алексей Анатольевич* — начальник отдела, НИЦ «Курчатовский Институт»

Poyda Alexey Anatolievich — department head, National Research Center «Kurchatov Institute»

³ *Козлов Станислав Олегович* — аспирант, НИЦ «Курчатовский Институт»

Kozlov Stanislav Olegovich — post-graduate student, National Research Center «Kurchatov Institute»

⁴ *Орлов Вячеслав Андреевич* — научный сотрудник, НИЦ «Курчатовский Институт»

Orlov Vyacheslav Andeevich — researcher, National Research Center «Kurchatov Institute»

⁵ *Шараев Максим Геннадьевич* — начальник отдела, Сколковский институт науки и технологий

Sharaev Maxim Gennadievich — department head, Skolkovo Institute of Science and Technology

Ключевые слова: нейросети, фМРТ, функциональный коннектом, глобальный сигнал, функционально-однородные регионы, стационарность, автокорреляция, функциональный атлас, состояние покоя

Изучение функциональных нейросетевых архитектур головного мозга, обеспечивающих высокую эффективность в потреблении энергии и обработке информации, представляет важное направление для разработки технологий искусственного интеллекта. Среди информационных процессов мозга наиболее интересна реализация функции сознательного контроля, имеющей базовый уровень в состоянии покоя (resting state) головного мозга, на основе которого уже строятся процессы целенаправленного решения тех или иных когнитивных задач ([1]). Современные нейроисследования позволяют утверждать, что в каждом когнитивном процессе, тем более таких сложных, как процессы сознания, участвует не один, а несколько пространственно распределенных функциональных регионов, объединенных в единую динамичную нейросетевую архитектуру. Для изучения таких сетей необходимо создание комплекса методов и подходов с целью выявления:

- 1) отдельных функциональных зон;
- 2) связей между функциональными зонами и определения их количественного выражения;
- 3) причинно-следственных зависимостей между связанными зонами.

В данной работе предложены некоторые из заявленных подходов, применительно к фМРТ данным состояния покоя головного мозга.

фМРТ является одним из перспективных методов изучения нейросетей головного мозга, позволяющим одновременно регистрировать физиологические сигналы от коры и глубинных структур головного мозга. Использование ультрабыстрых последовательностей МРТ (multiband последовательности разработаны в MRR-центре департамента радиологии университета Миннесоты, [2]) позволяет увеличить частоту дискретизации сигнала до 1-1,5 Гц и соотношение сигнал — шум, но требует специальных, нестандартных режимов предобработки данных. В разных программных пакетах (FSL, AFNI и SPM) реализуются различные алгоритмы расчетов и поправок артефактов. Однако реализованные в них стандартные процедуры могут давать ложные оценки при анализе ультрабыстрых фМРТ последовательностей. В нашем исследовании ([3]) предложен собственный алгоритм работы с ультрабыстрыми последовательностями, включающий в себя подавление как временных, так и пространственных артефактов: коррекция артефактов движения алгоритмом «ближайших соседей», коррекция данных на неоднородность

магнитного поля в области сканирования, коррекция временного смещения сигнала, сегментация структур головного мозга в атласном MNI-пространстве с последующим подавлением физиологического шума на основе метода независимых компонент.

Для построения на основе фМРТ данных иерархической модели взаимодействия крупномасштабных нейросетей необходима верифицированная привязка функциональных зон к анатомии. К настоящему времени существует ряд работ, посвященных атласному разбиению коры головного мозга человека на функционально-структурные зоны, например, работа [4]). Структура создаваемых функциональных атласов предполагает, что все воксели, входящие в одну функциональную зону, выполняют схожую функцию и имеют схожую динамику. Это предположение используется во многих исследованиях, в которых для уменьшения размерности данных, все динамики вокселей, входящих в одну функциональную зону, заменяют одной, полученной, например, их усреднением. Однако, наши исследования показали, что в одну атласную зону зачастую попадают воксели, динамики которых не демонстрирует высокой корреляции (например, по Пирсону или Канделу). Так, воксели, формально входящие в один регион согласно анатомическим атласам (например, AAL), но расположенные на противоположных границах, могут иметь корреляцию близкую к нулю и даже отрицательную. Объяснение данного факта — либо разбиение на зоны не вполне корректно, либо корреляция не может выступать в качестве метрики близости динамики вокселей, входящих в одну зону, либо имеет место оба предположения. Тем не менее, если регионы не являются функционально-однородными, то построенный на них коннектом не будет корректным. Нами предложены совершенно новые два алгоритма расчета функционально-однородных регионов (ФОР) головного мозга ([5]) для построения функционального коннектома. Один метод — метод кластерной сегментации (МКС) — позволяет выделить функционально-однородные регионы, стабильные во времени, второй — метод функциональной сегментации (МФС) — позволяет выделить регионы вокселей с высоким уровнем корреляции. Полученные в наших исследованиях ФОР не совпадают ни с одним из ранее предложенных функциональных атласов и могут входить составной частью в атласные разбиения или содержать отдельные части атласных разбиений, находясь на их границе. Каждая ФОР характеризуется временной динамикой, получаемой усреднением динамик или выделением общей динамики методом принципиальных компонент (наши исследования показали, что корреляция Пирсона между общими динамиками, полученными двумя этими методами, равна 0,99). Одной из наиболее спорных процедур при анализе фМРТ данных в состоянии покоя является удаление автокорреляции из сигнала и глобальная регрессия сигнала (GSR). Уда-

ление глобального сигнала с одной стороны повышает анатомическую специфичность паттернов функциональной связи за счет удаления артефактов, связанных с движением, дыханием, режимом работы сканера, с другой стороны, такая процедура изменяет распределение региональных корреляций сигналов в головном мозге и может модифицировать реальный нейронный сигнал. В нашей работе мы предлагаем использовать немного модифицированный альтернативный метод диффузной кластерной оценки и регрессии (DiCER — (D)(i)ffuse (C)luster (E)stimation and (R)egression), который выделяет сигналы, связанные с большими кластерами когерентных вокселей ([6]). Это позволило для каждого отдельного большого кластера (не менее 2000 вокселей в каждом кластере) итеративно удалять из всех образующих его вокселей локальный общий только для них сигнал.

В задаче построения функциональных коннектомов должна быть выбрана мера оценки связности работы нейросетей, необходимым условием применения которой в большинстве случаев является наличие стационарности временных рядов ФОР. Наши исследования показали, что для принятия гипотезы о стационарности рядов необходимо учитывать результаты не одного конкретного метода ее расчета, а целого комплекса методов ([7]). Вопрос о выборе самой меры оценки связности работы нейросетей крайне важен и, как было уже отмечено в работе [8], доверие к получаемым результатам ограничено, поскольку:

- 1) использование разных мер оценки нейросетевой связности дает разные результаты;
- 2) выбор параметров расчетов меры влияют на конечный результат.

В работе [8] была разработана программная система MULAN (MULtiple method ANalysis), реализующая комплексный подход построения мер связности на основе ансамбля, сочетающего 42 метода анализа, определение оптимальных параметров на основе симулированных данных, межметодическое сравнение получаемых результатов и применение нечеткой логики для извлечения графов с наиболее вероятной структурой. В нашей работе мы расширили предлагаемый комплекс мер оценки связности, добавив два метода расчета причинно-следственных связей в коннектоме — трансферную энтропию и метод динамического каузального моделирования, а также метод расчета ко-активационных паттернов (CAP). Таким образом, функциональная связность между ФОР верифицирована, если ее наличие показано при разных метриках. На текущий момент проведенные экспериментальные исследования фМРТ данных состояния покоя трех испытуемых показали, что ФОР, выделенные методом МФС, демонстрируют большую устойчивость связей во времени,

чем регионы, взятые на основе атласа. Сравнение двух предложенных нами подходов к выделению ФОР также показало, что результаты, полученные методом МКС, дают более стабильный во времени уровень функциональных связей между регионами. На данном этапе оба разработанных нами подхода выделения ФОР с последующим построением функциональных коннектомов проходят апробацию на выборке из 25 испытуемых и в дальнейшем предполагается его использование в стимульных когнитивных задачах. Корреляционно-кластерные методы выделения функционально-однородных регионов головного мозга представлены на github: <https://github.com/KozlovStanislav/CCM-FOR>

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-23020 МК. Разработка дополнительных подходов к созданию современного алгоритма построения функциональных коннектомов была выполнена при поддержке гранта Междисциплинарной научно-образовательной школы МГУ «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект». Дополнительная апробация разработанных методов была проведена на ультрабыстрых последовательностях фМРТ, полученных в рамках гранта Министерства науки и высшего образования РФ (грант № 075-015-2020-801).

Список литературы

- [1] Ushakov V.L., Sharaev M.G., Kartashov S.I., Zavyalova V.V., Verkhlyutov V.M., Velichkovsky B.M., “Dynamic causal modeling of hippocampal links within the human default mode network: Lateralization and computational stability of effective connections”, *Frontiers in Human Neuroscience*, **10** (2016).
- [2] Xu J., Moeller S., Auerbach E., Strupp J., Smith S.M., Feinberg D.A., Yacoub E., Ugurbil K., “Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3T”, *NeuroImage*, **83** (2013), 991–1001.
- [3] Орлов В.А., *Построение модели когнитивного пространства человека по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ)*, Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, 2021.
- [4] Glasser M.F., Coalson T.S., Robinson E.C., Hacker C.D., Harwell J., Yacoub E., Ugurbil K., Andersson J., Beckmann C.F., Jenkinson M., Smith S.M., Van Essen D.C. multi-modal parcellation of human cerebral cortex, *Nature*, **536** (2016), 171–178.
- [5] Kozlov S., Poyda A., Orlov V., Sharaev M., Ushakov V., “Selection of functionally homogeneous human brain regions for functional connectomes building based on fMRI data”, *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence, and Neuroinformatics. Postproceedings of the 9th International Conference on Cognitive Studies (Intrercognsci-2020)*, *Advances in Intelligent Systems and Computing*, **1358** (2021), 709–719.

- [6] Aquino K. M., Fulcher B. D., Parkes L., Sabaroedin K., Fornito A. identifying and removing widespread signal deflections from fMRI data: Rethinking the global signal regression problem, *NeuroImage*, **212** (2020).
- [7] Hyndman R. J., Athanasopoulos G., *Forecasting: principles and practice*, 2nd edition, OTexts, Melbourne, Australia, 2018.
- [8] Wang H. E., Friston K. J., Bénar C. G., Woodman M. M., Chauvel P., Jirsa V., Bernard C., “MULAN: Evaluation and ensemble statistical inference for functional connectivity”, *Neuroimage*, **166** (2018), 166–184.

Features of the functional connectomes design according to fMRI data

Ushakov V.L., Poyda A.A., Kozlov S.O., Orlov V.A., Sharaev M.G.

The brain functioning is based on the parallel synchronous work of the neural networks, the architecture of which determines the properties of the cognitive processes. To construct functional connectomes of the human brain, data from non-invasive methods are usually used: electroencephalography (EEG), magnetic encephalography (MEG), and functional magnetic resonance imaging (fMRI), obtained in stimulus cognitive tasks or at resting state. For each combination of the above experimental methods and the studied cognitive process, there are features in the methods of constructing functional connectomes. Of particular interest is the study of neural network interaction at resting state, as a basic level of consciousness, based on the use of data from the fMRI method. With a bad spatial resolution (about 2 mm) and temporal signal resolution (0.5 Hz), fMRI is the only modern method for the simultaneous registration of physiological signals from the cortex and deep structures of the brain. In this work, using the fMRI data of the brain resting state as an example, we describe the characteristic features of the construction of functional connectomes.

Keywords: neural networks, fMRI, functional connectome, global signal, functionally homogeneous regions, stationarity, autocorrelation, functional atlas, resting state

References

- [1] Ushakov V.L., Sharaev M.G., Kartashov S.I., Zavyalova V.V., Verkhlyutov V.M., Velichkovsky B.M., “Dynamic causal modeling of hippocampal links within the human default mode network: Lateralization and computational stability of effective connections”, *Frontiers in Human Neuroscience*, **10** (2016).
- [2] Xu J., Moeller S., Auerbach E., Strupp J., Smith S.M., Feinberg D.A., Yacoub E., Uğurbil K., “Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3T”, *NeuroImage*, **83** (2013), 991–1001.

- [3] Orlov V. A., *Building a model of human cognitive space according to functional magnetic resonance imaging (fMRI)*, PhD Thesis, 2021 (In Russian).
- [4] Glasser M.F., Coalson T.S., Robinson E.C., Hacker C.D., Harwell J., Yacoub E., Ugurbil K., Andersson J., Beckmann C.F., Jenkinson M., Smith S.M., Van Essen D.C. multi-modal parcellation of human cerebral cortex, *Nature*, **536** (2016), 171–178.
- [5] Kozlov S., Poyda A., Orlov V., Sharaev M., Ushakov V., “Selection of functionally homogeneous human brain regions for functional connectomes building based on fMRI data”, Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence, and Neuroinformatics. Postproceedings of the 9th International Conference on Cognitive Studies (Intrercognsci-2020), *Advances in Intelligent Systems and Computing*, **1358** (2021), 709–719.
- [6] Aquino K.M., Fulcher B.D., Parkes L., Sabaroedin K., Fornito A. identifying and removing widespread signal deflections from fMRI data: Rethinking the global signal regression problem, *NeuroImage*, **212** (2020).
- [7] Hyndman R. J., Athanasopoulos G., *Forecasting: principles and practice*, 2nd edition, OTexts, Melbourne, Australia, 2018.
- [8] Wang H. E., Friston K. J., Bénar C. G., Woodman M. M., Chauvel P., Jirsa V., Bernard C., “MULAN: Evaluation and ensemble statistical inference for functional connectivity”, *Neuroimage*, **166** (2018), 166–184.