



Опыт фМРТ-анализа состояния покоя (resting state) здоровых испытуемых с использованием программного обеспечения FSL

Шарова Е.В.¹, Гаврон А.А.^{1,2}, Абдулаев А.А.^{1,2}, Смирнов А.С.³,
Фадеева Л.М.³, Челябинина М.В.¹, Жаворонкова Л.А.¹, Болдырева Г.Н.¹,
Куликов М.А.¹, Верхлютов В.М.¹, Пронин И.Н.³, Корниенко В.Н.³

¹ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

³ ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Our Experience of the fMRI Resting State (RS) Analysis in Normal Subjects According to the FSL Software

Sharova E.V.¹, Gavron A.A.^{1,2}, Abdulaev A.A.^{1,2}, Smirnov A.S.³,
Fadeeva L.M.³, Chelyapina M.V.¹, Zhavoronkova L.A.¹, Boldyreva G.N.¹,
Kulikov M.A.¹, Verkhlyutov V.M.¹, Pronin I.N.³, Kornienko V.N.³

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

² National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia

³ Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

Анализ фМРТ в состоянии покоя (resting state, или RS) представляется адекватным методическим подходом к исследованию базового уровня функциональной активности головного мозга человека в норме и патологии, включая пациентов с глубокими когнитивными и двигательными нарушениями. Однако при наличии нескольких алгоритмов обработки этого феномена признанный стандарт отсутствует.

Цель исследования: выделение типичных сетей (коннектомов) RS у здоровых людей на базе программного обеспечения FSL и анализ ряда качественных и количественных показателей, потенциально перспективных для сопоставления с церебральной патологией.

Материал и методы. У 12 здоровых испытуемых провели пилотные исследования resting state фМРТ 3 Т по алгоритму независимых компонент (ICA) в программе FSL. На основе литературных данных, приведенных во введении, дифференцировали артефактные (ликворные, сосудистые) и типичные нейронные сети RS. Анализировали представленность последних в группе наблюдений с учетом гендерной принадлежности и профиля моторной межполушарной асимметрии. Наряду с особенностями топографии отдельной сети оценивали ряд интегральных показателей (общий объем

и интенсивность активации), а также частотные характеристики спектра мощности (средняя частота, частота доминирующего пика) гемодинамических сигналов.

Результаты. У каждого испытуемого было выделено по 7–8 сетей RS, сходных с описанными в литературе основными «эталонными сетями». Результаты сопоставления интегральных и частотных характеристик активности этих сетей с индивидуальными особенностями испытуемых показали информативность рассматриваемых количественных параметров. Установлено, в частности, что объем активации сети DMN здоровых людей более вариативен, тогда как параметр интенсивности активации характеризуется меньшим разбросом значений (т.е. более стабилен) в норме, но резко меняется у пациентов с черепно-мозговой травмой. Относительно малой вариативностью в норме характеризуется также средняя частота активной зоны спектра.

Заключение. Полученные данные подтверждают корректность предлагаемого подхода и свидетельствуют о перспективности использования рассмотренных количественных показателей RS для фМРТ-оценки активности здорового и больного мозга человека.

Ключевые слова: фМРТ, состояние покоя.



fMRI RS analysis is an adequate for basic level human brain's functional activity study in health and pathology. However there is no recognized processing algorithm, convenient for clinic.

Objective: allocation of a typical RS networks in healthy people based software FSL and analysis of a number of qualitative and quantitative indicators of potentially promising for comparison with cerebral pathology.

Materials and methods. We conducted a pilot RS studies (fMRI 3T) in 12 healthy volunteers according ICA as implemented in FSL software. Based on published data contained in the introduction, differentiated artifact (cerebrospinal fluid, vascular) and typical neural network RS. We analyzed the last in the group taking into account the observations of gender and profile motor hemispheric asymmetry. Particular topography as well as a number of integrated quantitative indicators of RS networks activity was tested: the total volume and intensity of activation as well as power spectrum frequency characteristics of hemodynamic signals (average frequency, dominant frequency peak).

Results. Each the subject has been allocated 7–8 network RS, similar to those described in the literature basic "reference networks". A comparison of the frequency and integrated activity indicators of these networks to the individual characteristics of the subjects showed descriptiveness considered quantitative parameters. A more detailed analysis of DMN network, в частности, showed considerable variation in the "volume of network" in healthy people, while the intensity parameter activation small differences of values (ie more stable) in the norm, but is changing dramatically in patients with traumatic brain injury. Relatively low variability in norm is also characterized by the average frequency of the spectrum's active zone.

Conclusion. These data demonstrate the correctness of the used FSL algorithm for fMRI resting state analysis and perspective of using some integrated quantitative indicators for fMRI activity assessment of healthy and sick human brain.

Key words: fMRI, resting state.

Введение

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) относится к числу современных неинвазивных методов нейровизуализации. Она позволяет на основе анализа изменений оксигенации крови в активируемых участках головного мозга при разных видах деятельности (по сравнению с состоянием покоя) исследовать особенности их структурного обеспечения в норме и патологии [1]. В литературе реактивное увеличение локального (регионального) кровенаполнения мозговой ткани (+BOLD-эффект) рассматривают как маркер нейрональной активности, а метод фМРТ – как оптимальный инструмент пространственного картирования активируемых нейронных ансамблей [2].

В последние годы наряду с изучением структурно-функциональной организации разных видов церебральной деятельности метод фМРТ стал использоваться для исследования состояния по-

Для корреспонденции: Шарова Елена Васильевна – 117485 Москва, ул. Бултерова, 5А, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Тел. 8-499-972-85-59 (раб.) (не менее 7 гудков). E-mail: ESharova@nsi.ru

Шарова Елена Васильевна – доктор биол. наук, заведующая лабораторией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Гаврон Алексей Андреевич** – магистрант кафедры медицинской физики Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ", Москва; **Абдулаев Александр Анатольевич** – магистрант кафедры медицинской физики Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ", Москва; **Смирнов Александр Сергеевич** – аспирант отделения нейрорентгенологии Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; **Фадеева Людмила Михайловна** – ведущий инженер Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; **Челяпина Марина Викторовна** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Жаворонкова Людмила Алексеевна** – доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Болдырева Галина Николаевна** – доктор биол. наук, профессор, главный научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Куликов Михаил Алексеевич** – канд. биол. наук, ведущий инженер Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Верхлютов Виталий Михайлович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; **Пронин Игорь Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; **Корниенко Валерий Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением нейрорентгенологии Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва.

Contact: Sharova Elena Vasilyevna – 117485 Moscow, Butlerova str., 5A, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology. Phone. 8-499-972-85-59 (rings at least 7). E-mail: ESharova@nsi.ru

Sharova Elena Vasilyevna – doct. of biol. sci., Chief of Lab in the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Gavron Alexey Andreyevich** – Master's Degree Student of National Research Nuclear University "MEPhI", department of Medical Physics, Moscow; **Abdulaev Alexander Anatolyevich** – Master's Degree Student of National Research Nuclear University "MEPhI", department of Medical Physics, Moscow; **Smirnov Alexander Sergeevich** – PhD student, neuroradiologist of Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow; **Fadeeva Lyudmila Mikhaylovna** – leading engineer of Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow; **Chelyapina Marina Viktorovna** – cand. of med. sci., Jr. Researcher of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Zhavoronkova Lyudmila Alekseevna** – doct. of biol. sci., leading researcher of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Boldyreva Galina Nikolaevna** – doct. of biol. sci., professor, Chief researcher in the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Kulikov Michael Alekseevich** – cand. of biol. sci., leading engineer of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Verkhlyutov Vitaliy Mikhaylovich** – cand. of med. sci., senior researcher of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; **Prinin Igor Nikolaevich** – doct. of med. sci., professor, corresponding member of RAS, Deputy Director of Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow; **Kornienko Valery Nikolaevich** – doct. of med. sci., professor, academician of RAS, Head of Neuroradiology Department of Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow.



коя или, иначе говоря, спокойного бодрствования (resting state, RS), при котором также происходят колебания уровня оксигенации крови (BOLD-сигнала), отражающие базовую активность головного мозга [3]. Причем эта активность является наиболее метаболически затратным компонентом нервной деятельности, потребляющим около 80% энергии мозга [4]. Базовая нейрональная активность позволяет поддерживать процессы передачи нервных импульсов, отвечающих за интеграцию сигналов как от внутренних органов, так и от внешней среды. Подсчитано, что дополнительное потребление энергии на выполняемые задания, включая когнитивные функции, составляет относительно малую долю энергетического баланса головного мозга – менее 5% [5]. Поэтому при комплексной оценке функций мозга анализ спонтанной активности не менее важен, чем оценка стимулзависимой.

Выделение совокупности мозговых областей, различающихся по своей активности в покое, основано на определении зон мозга с независимо ведущей себя гемодинамикой в течение всех набранных временных серий во время исследования [1].

К числу пионерских работ по RS относятся фМРТ-данные В. Biswal и соавт. (1995) [6] об автономной синхронности изменений интенсивности гемодинамических сигналов отдельных участков мозга, а также ПЭТ-исследование С.В. Медведева и соавт. (1996) об избирательном повышении уровня функциональной активности ряда корковых и подкорковых образований в состоянии оперативного покоя [7]. С тех пор разными авторами, на основании различных методических приемов было выделено и описано значительное число совокупно активированных в покое церебральных структур или нейронных сетей, ряд которых демонстрирует высокую воспроизводимость в различных выборках здоровых испытуемых [8–12]. Это свидетельствует о сходстве внутренней функциональной архитектуры, или “коннектом”, человеческого головного мозга в норме [13].

На рис. 1 представлено топографическое отображение в объеме мозга 8 сетей RS, о которых наиболее часто упоминается в литературе: DMN, или Default Mode Network (сеть, связываемая с уровнем бодрствования и внимания [14, 15]; сенсомоторная сеть, предположительно содействующая выполнению активных движений; зрительная сеть (может выявляться до 3 модификаций); сеть контроля (Executive control), включающая лобные зоны, связанные с реализацией управляющих функций мозга; 2 латерализованные фронтопариетальные сети; слуховая (височная) сеть, соотносимая с зонами чтения, а также височно-те-

менная – с обработкой лингвистической информации. Хотя области мозга в пределах каждой сети анатомически разобщены, но они являются функционально связанными, демонстрируя высокий уровень корреляции активности BOLD-сигнала [8, 16]. Было установлено, что качество функционирования ряда сетей покоя напрямую коррелирует с успешностью реализации определенных когнитивных функций [8].

Воспроизводимость топографии наиболее часто встречаемых у здоровых людей нейронных сетей предполагает возможность использования некоторых “шаблонов синхронной деятельности” для экспертной оценки при церебральной патологии. Важно подчеркнуть, что фМРТ-исследование состояния покоя не требует участия пациента, поэтому может быть единственным возможным способом функциональной нейровизуализации для больных с ограниченными когнитивными или двигательными возможностями, а также угнетением сознания. Уже получены обнадеживающие практические и теоретические результаты фМРТ-анализа RS при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе [17–19], боковом амиотрофическом склерозе [20, 21] и при длительном угнетении сознания разной нозологии [22]. Нужно с сожалением отметить, что в России экспериментальные и особенно клинические фМРТ-исследования RS пока единичны [23, 24].

Идентификацию сетей RS производят по синхронному изменению уровня фМРТ-сигнала для ограниченного объема или объемов серого вещества [15]. Следует подчеркнуть, что приемы исследования фМРТ-сетей RS довольно сложны и требуют привлечения математических моделей. Наиболее часто проводятся анализ области интереса (ROI) и анализ независимых компонент (ICA). В первом случае используется сигнал только от определенного вокселя или группы вокселей и вычисляется его корреляция с другими вокселями мозга [25]. Метод ICA основан на разложении наблюдаемых переменных в линейную комбинацию независимых случайных величин. Основными предположениями, используемыми в данном методе, являются статистическая независимость компонент и то, что их распределение отлично от нормального [26]. В случае фМРТ возможно определение временных и пространственных независимых компонент, но пространственный ICA проводится наиболее часто [27].

Для характеристики сетей RS могут привлекаться и другие методы, основанные на оценке согласованности (корреляции, когерентности) гемодинамических сигналов, их фазовых соотношений, кластеризации и теории графов. Вместе с

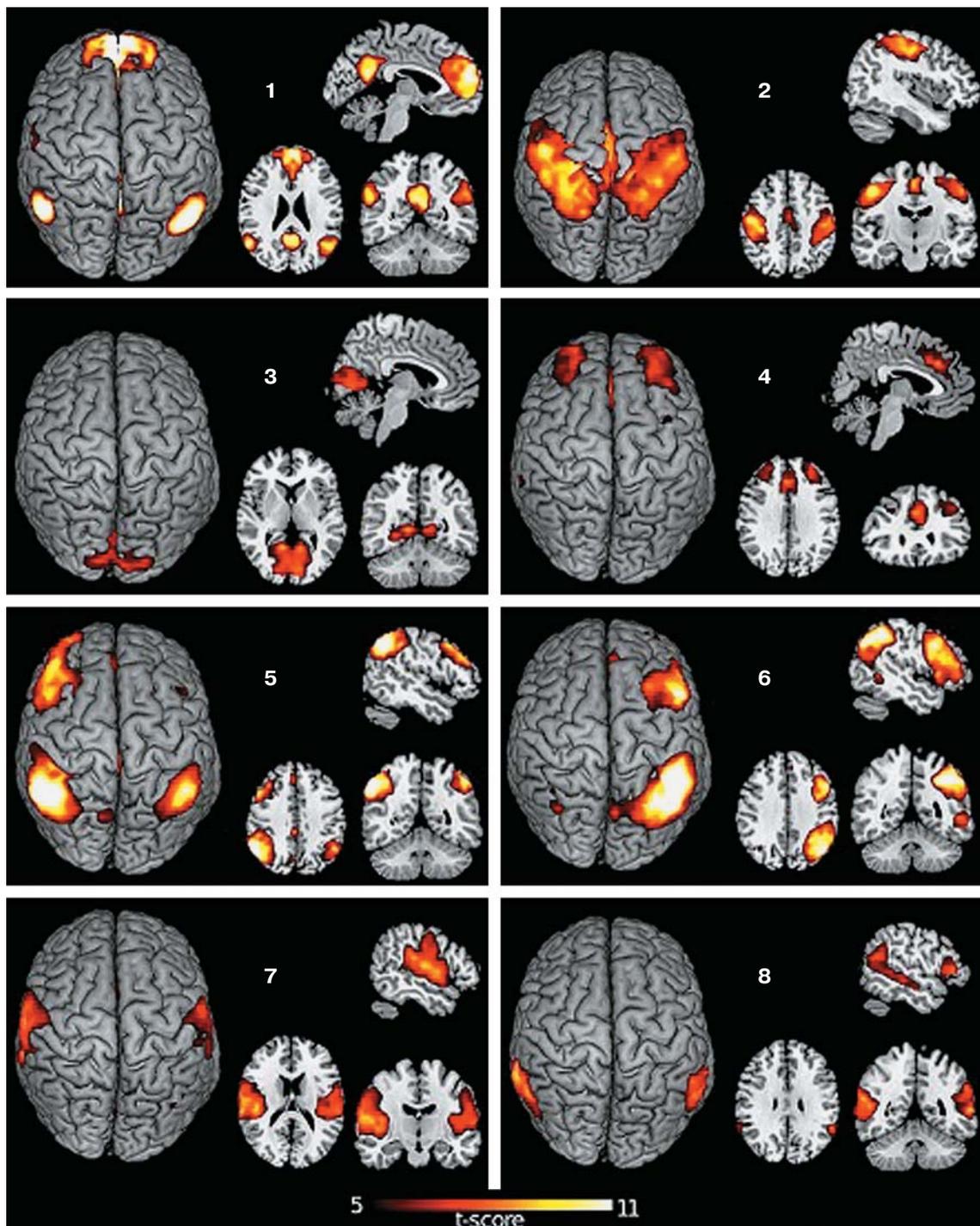


Рис. 1. Основные сети RS, описываемые в литературе (цит. по Rosazza C., Minati L., 2011 [11]). 1 – DMN, или Default Mode Network; 2 – сенсомоторная (sensorimotor) сеть; 3 – медиальная зрительная (visual) сеть; 4 – сеть контроля (executive control); 5, 6 – латерализованные фронтопариетальные (fronto-parietal) сети; 7 – слуховая (auditory) височная сеть; 8 – височно-теменная (temporo-parietal) сеть.



тем признанный алгоритм выявления и анализа функционально значимых нейронных сетей до сих пор отсутствует и за рубежом, и в России. При его выборе важно, чтобы алгоритм был удобен и достаточно прост для использования как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Многие авторы проводят анализ сетей RS в несколько этапов: первоначально используют программный пакет SPM в среде Матлаб, а затем программу GIFT для выделения независимых компонент [16, 28]. К числу недостатков такого подхода относится необходимость последовательного привлечения нескольких программных средств. При этом зачастую не визуализируются ответы глубинных структур головного мозга, что очень важно при анализе фМРТ в норме и особенно при патологии. Для получения достоверных результатов предполагается усреднение данных по группам наблюдений. В то время как последнее условие правомерно в исследованиях здоровых людей для определения базовых нормативных стандартов RS [16], оно часто оказывается неприемлемым к разным формам церебральной патологии, характеризующейся значительно большей вариативностью гемодинамики.

Цель исследования

Выделение типичных сетей (коннектомов) RS у здоровых людей на базе программного обеспечения FSL и анализ ряда качественных и количественных показателей, потенциально перспективных для сопоставления с церебральной патологией.

Исследование включало следующие направления:

1) анализ данных фМРТ в состоянии RS с помощью алгоритма ICA в программе FSL у здоровых испытуемых и сопоставление топографии основных индивидуальных независимых сетей RS с описанными в литературе;

2) апробация ряда интегральных показателей, характеризующих функциональную активность отдельной сети, на основе сопоставления с индивидуальными особенностями испытуемых.

Материал и методы

фМРТ-исследование в состоянии оперативного покоя было выполнено у 12 здоровых испытуемых: 8 мужчин и 4 женщины в возрасте 24–35 лет.

Запись фМРТ производили на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa HDxt (США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и скоростью нарастания поля 135 мТл/м. Во время исследования глаза испытуемых были закрыты. Длительность фМРТ регистрации в состоянии по-

кой составляла 10 мин 12 с или 12 мин с учетом дополнительной гомогенизации поля в области интереса.

Для получения структурных данных использовалась T1-последовательность 3D FSPGR (BRAVO). TR = 8,8 мс, TE = 3,5 мс, толщина среза 1 мм, зазор между срезами 1 мм, FOV = 250 мм, матрица реконструкции 256 × 256, размер воксела 0,97 × 0,97 × 1,0 мм.

Для получения функциональных данных использовалась ЭП-последовательность (BOLD T2). TR = 3000 мс, TE = 30 мс, толщина среза 3 мм, зазор между срезами 3 мм, FOV = 250 мм, матрица реконструкции 128 × 128, размер воксела 1,95 × 1,95 × 3 мм. В каждой временной серии было получено 300 наборов функциональных объемов, каждый из которых представляет собой весь головной мозг. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12 000, количество использованных динамических сканов – 24–40.

Во время регистрации проводилась автоматическая коррекция уровня шума, а также оценка качества блоковых записей по присутствию двигательных артефактов (отличное, хорошее, плохое). Используемый коммерческий сканер контролирует уровень помех при записи световым сигналом (зеленый, желтый или красный): если во время сканирования загорается красная лампа, сканирование прерывают, предупреждают испытуемого и начинают исследование снова. Таким образом, первичный контроль качества получаемых гемодинамических сигналов проводился уже на этапе их регистрации.

Выходные данные экспериментов записывали в формате DICOM с последующей конвертацией в NIFTI и обработкой в программном обеспечении FMRIB Software Library (FSL) [29], которое находится в свободном доступе (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>).

В процессе обработки проводили удаление артефактов, связанных с низкочастотным шумом, и коррекцию артефактов движения, а также преобразование функциональных данных в стандартное пространство (анатомическая структура головного мозга) – с помощью инструментов BET Brain Extraction, MCFLIRT и в разделе Pre-stats инструмента MELODIC ICA программного обеспечения FSL.

После этого посредством инструмента MELODIC проводили анализ независимых компонент (ICA) индивидуальных фМРТ-данных RS.

Объемы и интенсивности сетей были определены с помощью ряда утилит командной строки FSLUTILS, а именно fsstats. Результатом работы



fslstats является отчет сводных статистических данных фМРТ (для форматов Nifti, Analyze, 3D/4D).

В результате для каждого испытуемого было выявлено некоторое количество групп вокселей (крупномасштабных сетей), имеющих статистически независимые показатели динамики BOLD-сигнала. Порог значимости для выделения независимых компонентов $p \leq 0,01$.

Визуализация выделенных сетей в объемном изображении мозга каждого испытуемого и корректировка полученных результатов осуществлялись в инструменте fslview. Покомпонентные данные накладывались на индивидуальные изображения мозга в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Верификация активированных в каждой сети структур мозга определялась с помощью программного пакета AAL (Anatomical Automatic Labeling), встроенного в программу FSL.

Для количественной оценки активности отдельной сети использовали такие интегральные показатели, как число вокселей, их объем (см^3) и максимальная интенсивность. Эти параметры рассчитывались автоматически с помощью набора консольных команд FSL. Интенсивность на картах активности соответствует величине F-критерия: $\text{max интенсивность} = \text{max значению F-критерия}$, обычно 5–10, минимальное значение – для $p = 0,05$. Единицей ее измерения является безразмерная величина, устанавливаемая программно.

Наряду с пространственными характеристиками оценивали и частотные показатели гемодинамики отдельной сети. Для этого вторичные данные (полученные после обработки DICOM файлов в FSL), соответствующие каждой из выделенных компонент и содержащие в себе цифровую информацию об активности компоненты во времени, были импортированы в написанное в среде MatLab программное обеспечение. В нем строили покомпонентные спектры мощности гемодинамических сигналов RS каждого испытуемого и проводили оценку средней частоты активной зоны и частоты доминирующего пика спектра мощности. Первый показатель определяли путем усреднения на полиномиально “сглаженной” функции по следующей методике:

- 1) дискретные функции, полученные в результате анализа Фурье, методом сплайнов были приведены к аналитическим;

- 2) эти аналитические функции были переведены (сглажены) в функции полиномов 4-го порядка;

- 3) были посчитаны производные каждой функции (1-я и 2-я).

Таким образом были определены точки максимумов (с помощью 1-й производной) и перегибов (с помощью 2-й производной).

Общая длительность автоматического FSL-анализа одного исследования составляла 100–120 мин. По сравнению с другими алгоритмами, используемыми в России, предложенный алгоритм быстро реализуем и достаточно прост в обращении, что важно как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

В день фМРТ-исследования у каждого испытуемого оценивали профиль моторной межполушарной асимметрии по опроснику Аннет [30], согласно которому 5 человек (4 мужчин и 1 женщина) были левшами, еще 1 женщина – амбидекстром, остальные – правшами.

Наряду с этим у всех испытуемых регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Проводили визуальный анализ паттерна с учетом степени и регулярности выраженности основного (альфа) ритма, особенностей его пространственной организации, а также усиление, наряду с альфа, других видов активности (в частности, тета и бета). Основываясь на опыте исследований по клинической электроэнцефалографии [31, 32], ранжировали особенности рисунка фоновой ЭЭГ каждого испытуемого по выраженности в ней влияний неспецифических систем мозга разного уровня. Согласно такой оценке, было выделено 4 типа ЭЭГ: 1 – регулярный альфа-ритм с выраженными зональными различиями – сбалансированные корково-подкорковые отношения; 2 – регулярный альфа-ритм с тета-колебаниями в центрально-лобных отделах – нерезкое усиление влияний в коре со стороны диэнцефальных образований мозга; 3 – регулярный альфа-ритм с усиленными признаками раздражения срединно-диэнцефальных образований (перераспределение альфа на передние отделы, билатеральные заостренные вспышки); 4 – нерегулярный альфа-ритм, нерезкое снижение амплитуды биопотенциалов и усиление диффузных ирритативных знаков, десинхронизация – усиление влияний неспецифической активирующей системы орального ствола.

Значимость различий между количественными показателями сетей RS определяли по критерию Стьюдента, а также точному критерию Фишера. Для оценки степени связи (сопряженности) между характеристиками фМРТ-ответов, гендерной принадлежности, моторной асимметрии и ЭЭГ испытуемых использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения показателей нескольких зон применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим привлечением post-hoc критерия Ньюмена–Келлса. Расчеты проводили на базе пакета статистических программ Statistica Release 7.

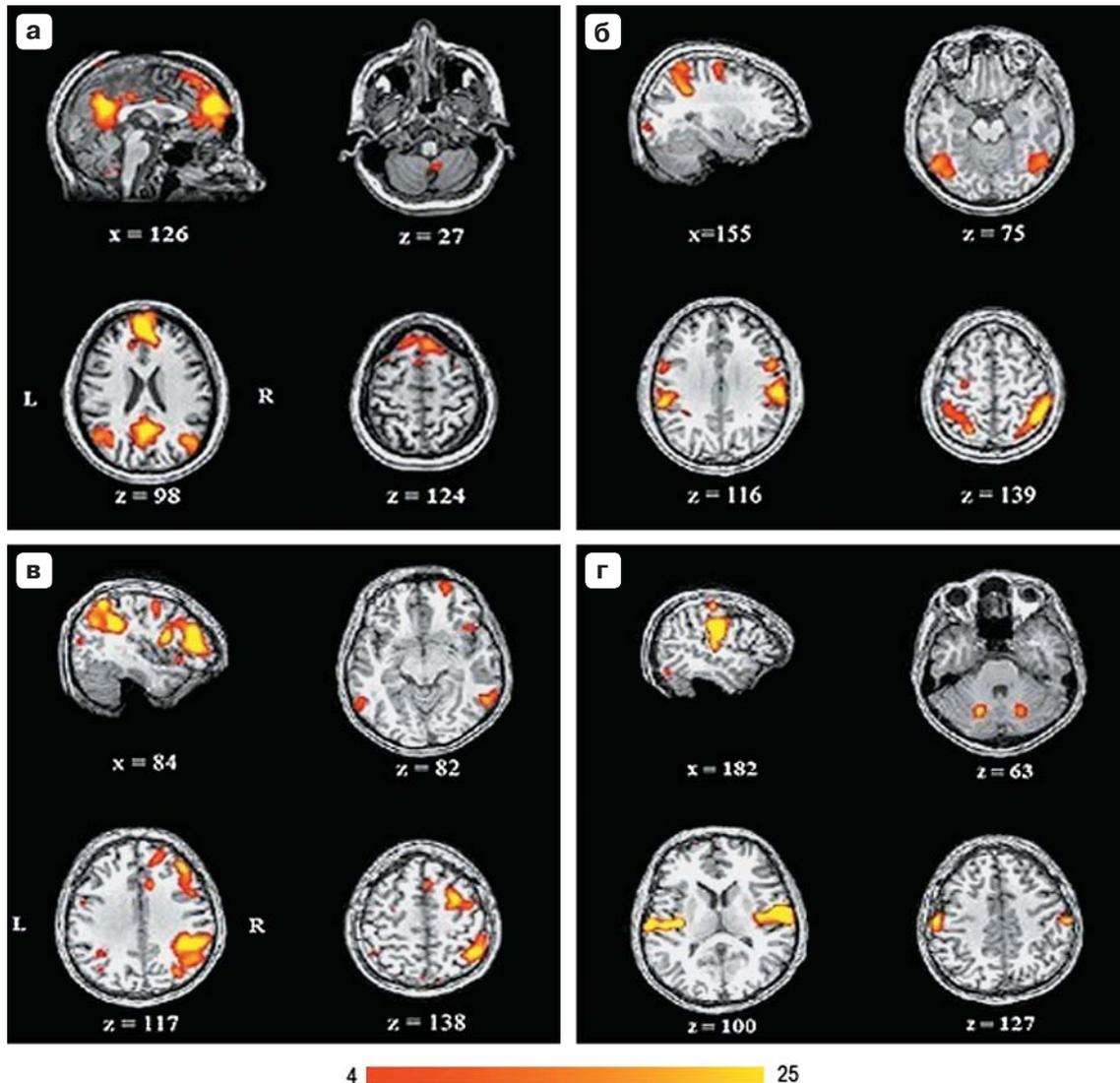


Рис. 2. Индивидуальные примеры распределения в объеме мозга типичных нейронных сетей RS у обследованных здоровых испытуемых. а – сеть Default Mode Network (DMN) исп. Е-вой; б – билатеральная сенсомоторная сеть №2 исп. Щ-вой; в – правосторонняя фронтопариетальная сеть №6 исп. С-ва; г – слуховая (височная) сеть №7 исп. С-на. Для каждой сети приводятся сагиттальный и аксиальные срезы головного мозга с указанием их координат. Под рисунком представлена горизонтальная цветная шкала интенсивности активации структур в условных единицах.

У всех испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследованиях, одобренное этическим комитетом ИВНД и НФ РАН.

Результаты и их обсуждение

На основе проведенного ICA-анализа фМРТ-сигналов RS у каждого здорового испытуемого было выделено от 50 до 80 независимых компонент, включая артефактные (отражающие сигналы сосудистой и ликворной систем) и функционально значимые. Эти покомпонентные данные накладывались на индивидуальные изображения мозга в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

Проводили экспертную оценку топографии каждого компонента и дифференцировку “артефактных” и истинных нейронных. После отбора артефактных компонент у каждого испытуемого были выделены 23–25 значимых структурно-функциональных. Эти компоненты сопоставляли с описанными в литературе [8, 11, 16] и идентифицировали 7–8 основных, сходных по топографии с литературными “эталонными сетями”. Следует особо подчеркнуть, что в большинстве исследований “эталонные сети” выявляли посредством программы SPM в среде MatLab.

На рис. 2 представлены примеры индивидуальных изображений 4 нейронных сетей, выделен-

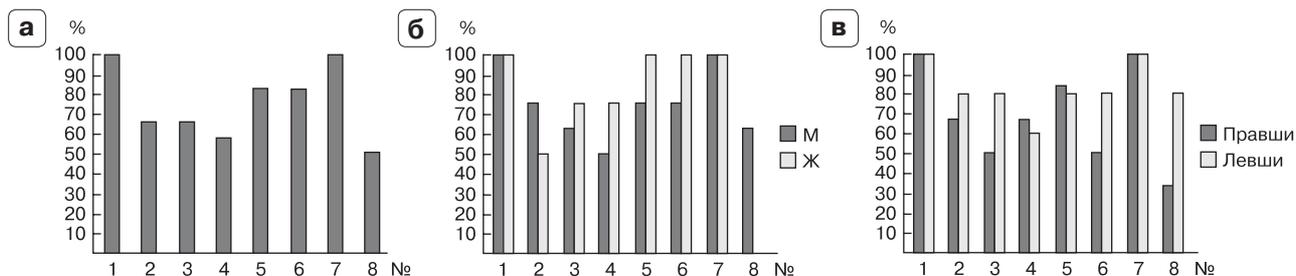


Рис. 3. Анализ выраженности типичных сетей RS в группе здоровых испытуемых. Диаграммы представленности 8 сетей RS. а – во всей группе наблюдений; б – отдельно у мужчин и женщин; в – у правшей и левшей. По оси X – номер сети RS (см. рис. 1), по оси Y – процент встречаемости сети в группе наблюдений.

ных на основе ICA в программе FSL. Их значительное сходство с описанными в литературе сетями DMN (см. рис. 2, а), билатеральной сенсомоторной (см. рис. 2, б), латерализованной фронтопариетальной (см. рис. 2, в), а также слуховой (височной) (см. рис. 1) подтверждает корректность выбранного нами алгоритма анализа фМРТ-сигналов RS.

На рис. 3 демонстрируется диаграмма представленности 8 основных нейронных сетей по всей группе наблюдений. Наиболее часто (100% испытуемых) выделялись компоненты DMN и слуховой (височной) №7. Активизация последнего может быть обусловлена шумом, сопровождающим фМРТ-исследование и достигавшим во время эксперимента уровня 90–100 дБ. Несколько реже (около 83% наблюдений, 10 человек из 12) определялись латерализованные фронтопариетальные компоненты (№5 и 6). Представленность других основных сетей была менее стабильной: от 67% (сенсомоторный компонент №2 и медиальный зрительный №3) до 50% (височно-теменной компонент №8) испытуемых. Компонент контроля №4 был выявлен в 58% наблюдений.

Отдавая себе отчет в том, что визуальная идентификация сетей сложна и требует определенных навыков, а выборка испытуемых невелика, мы все же построили диаграммы встречаемости основных сетей у мужчин и женщин (см. рис. 3, б), а также у правшей и левшей (см. рис. 3, в). Оказалось, что в целом более стабильно основные компоненты идентифицировались у женщин по сравнению с мужчинами, хотя статистически различия незначимы. Косвенным образом эти данные согласуются с результатами мегааналитического исследования 603 здоровых испытуемых, в котором показана присущая женщинам в целом большая интенсивность (а значит и выделяемость) сетей покоя по сравнению с мужчинами [16]. Для мужчин же в нашем исследовании более характерным было наличие компоненты №2 (сенсомоторной)

и особенно №8 (височно-теменной), которая у женщин вообще не определяли. Для последней гендерные различия были приближены к достоверным ($p < 0,08$ по точному критерию Фишера). Эти данные служат еще одним подтверждением отмечаемых в литературе выраженных гендерных различий функционирования ассоциативных теменных корковых областей у человека [33].

Что касается фактора функциональной моторной асимметрии (см. рис. 3, в), то для 4 сетей обнаружена большая стабильность их проявления у левшей по сравнению с правшами. Это касалось, в частности, правой фронтопариетальной компоненты №6: 80% встречаемости у левшей, у правшей – 50%. Представленность же левой фронтопариетальной компоненты была практически одинаковой у всех испытуемых: у правшей – 83% наблюдений, у левшей – 80%. Несмотря на то что описанные выше различия между правшами и левшами статистически незначимы, факт доминирования правой фронтопариетальной компоненты у левшей является оригинальным и, в случае его подтверждения на большей выборке наблюдений, может быть полезным при тестировании профиля функциональной моторной асимметрии в норме.

Более детально были проанализированы интегральные количественные характеристики сети DMN – объем (см^3) активированных вокселей и максимальная интенсивность. На рис. 4 и 5 представлены диаграммы распределения каждого из этих показателей в зависимости от пола испытуемых, профиля функциональной моторной асимметрии, а также типа ЭЭГ.

Оказалось, что параметр “объем активации” у здоровых испытуемых достаточно вариативен: при среднем значении $77,9 \pm 11,8 \text{ см}^3$ его индивидуальный разброс по испытуемым составлял от +35% до –43%. При отсутствии статистически значимых гендерных различий этого показателя (см. рис. 4, а) отмечена сопряженность объема

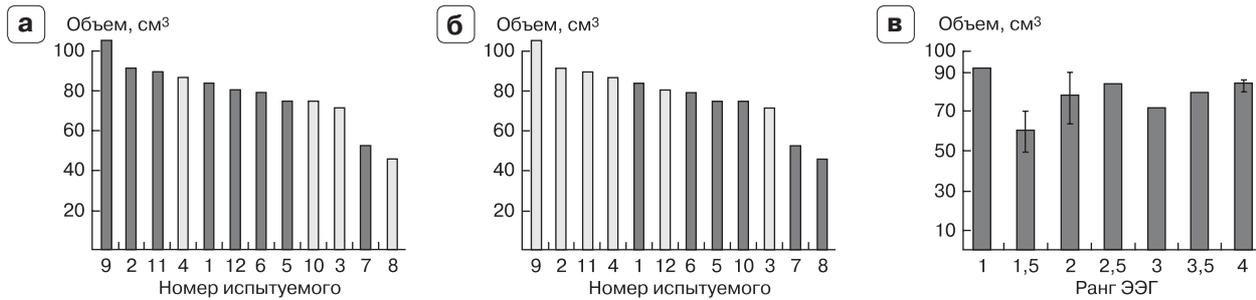


Рис. 4. Сопоставление объема активации сети DMN с индивидуальными особенностями испытуемых. Гистограммы распределения объема активации сети DMN. а – по полу испытуемых (темные столбики – мужчины, светлые – женщины); б – по профилю моторной межполушарной асимметрии (темные столбики – правши, светлые столбики – левши, исп. №4 амбидекстр); в – по типу ЭЭГ. По оси Y – объем активации сети DMN в см³, по оси X на диаграммах а и б – номер испытуемого, на в – ранг ЭЭГ.

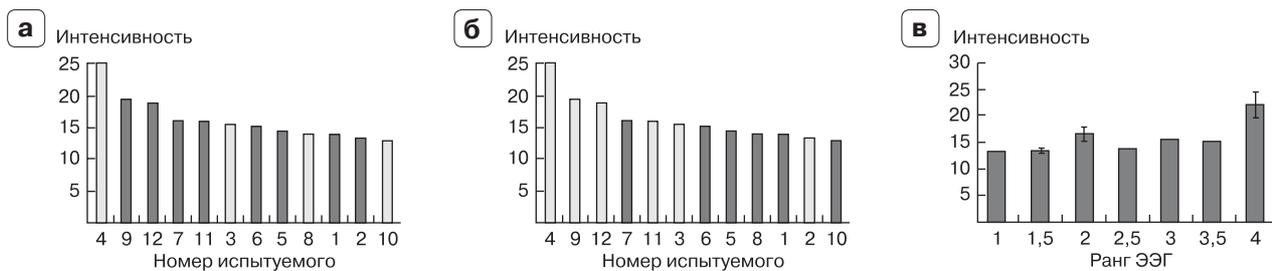


Рис. 5. Сопоставление интенсивности активации сети DMN с индивидуальными особенностями испытуемых. Гистограммы распределения интенсивности активации сети DMN. а – по полу испытуемых; б – по профилю моторной межполушарной асимметрии (темные столбики – правши, светлые столбики – левши, исп. №4 амбидекстр); в – по типу ЭЭГ. По оси Y – максимальная интенсивность активации сети DMN в усл. ед., по оси X на диаграммах а и б – номер испытуемого, на в – ранг ЭЭГ.

активации сети DMN с моторной функциональной асимметрией испытуемых. На рис. 4, б видно, что большие его значения присущи левшам обоего пола по сравнению с правшами. Согласно расчетам, у левшей среднее значение этого параметра составляет $87,6 \pm 5,7$ см³, у правшей – $68,4 \pm 6,4$ см³. Эти различия значимы по критерию Стьюдента с вероятностью ошибки заключения $p = 0,055$. Полученные данные согласуются с устоявшимися уже в разных нейронауках представлениями о более диффузной организации церебральных функций у левшей по сравнению с правшами [34–37]. При наличии выраженных колебаний объема активации DMN у испытуемых с разным типом ЭЭГ (см. рис. 4, в) вычисление рангового коэффициента корреляции Спирмена не выявило статистической связи между изменениями этих характеристик.

Параметр “интенсивность активации сети DMN” в целом был более стабильным в группе наблюдений (см. рис. 5). Он имел близкие значения ($15,3 \pm 1,6$) у большинства (11 из 12) испытуемых, а разброс его индивидуальных значений варьировал в пределах от +25% до –15% (в среднем

10,3%). (Исключение составлял испытуемый – амбидекстр с интенсивностью сигнала 25,3.) Не было выявлено статистически значимых различий этого показателя между мужчинами и женщинами (см. рис. 5, а). Отличия его значений у правшей ($14,3 \pm 0,4$) и левшей ($16,5 \pm 1,1$) (см. рис. 5, б), сходные по направленности с показателем объема активации, также статистически недостоверны ($p = 0,078$). Вместе с тем сопоставление интенсивности сети DMN и ранга ЭЭГ испытуемых (см. рис. 5, в) выявило наличие положительной статистически значимой монотонной связи между ними: согласно ранговому критерию корреляции Спирмена, $R(s) = 0,69$, $p = 0,02$. Таким образом, имеет место почти линейное нарастание интенсивности активации сети DMN по мере повышения ранга ЭЭГ, т.е. усиления в ее рисунке признаков раздражения срединных образований мозга, в особенности со стороны орального ствола, отражая активирующие влияния со стороны верхнестволовой ретикулярной формации.

Учитывая большую вариативность показателя “объем активации DMN” при относительно мень-

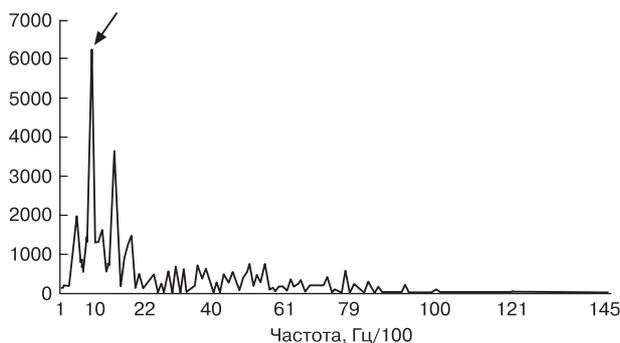


Рис. 6. Анализируемые частотные показатели сетей RS. Пример индивидуального спектра мощности гемодинамического сигнала RS компоненты DMN (исп. Ш-ов). По оси X – частота в Гц/100, по оси Y – интенсивность несущей частоты в отн. ед. Стрелкой указан доминирующий пик спектра мощности. Значения средней частоты определялись для всего изображенного спектра.

шем разбросе значений параметра “интенсивность активации” в норме, не исключено, что именно последний относится к числу потенциальных эталонов для оценки структурно-функциональных нарушений мозга при патологии. На это указывает и его сопряженность с состоянием срединных (регуляторных) образований мозга, которое подвержено существенным изменениям при разных формах церебральной патологии. Данное предположение подтверждено результатами выполненных нами отдельных фМРТ-исследований RS пациентов с тяжелой травмой головного мозга, угнетением сознания, которые сопровождалась редукцией корковых составляющих сети DMN и снижением интенсивности ее активации [36].

Наряду со структурно-топографическим анализом сетей RS у 11 испытуемых исследовали также спектральные характеристики гемодинамики отдельных сетей из числа основных. Хотя по данным литературы более традиционным при спектральном анализе RS является оценка мощностных параметров спектра [16], мы, опираясь на опыт спектрального анализа ЭЭГ [38], остановились на частотных показателях спектров отдельных сетей: средней частоте активной зоны и частоте доминирующего пика (рис. 6).

Сопоставление индивидуальных значений этих характеристик для основных сетей RS показало, что параметр “частота доминирующего пика” даже у здоровых людей весьма нестабилен: колебания его значений для одной сети в группе нормы могли достигать 70%.

Средняя частота активной зоны оказалась более стабильным параметром в группе здоровых испытуемых: разброс значений для одной сети

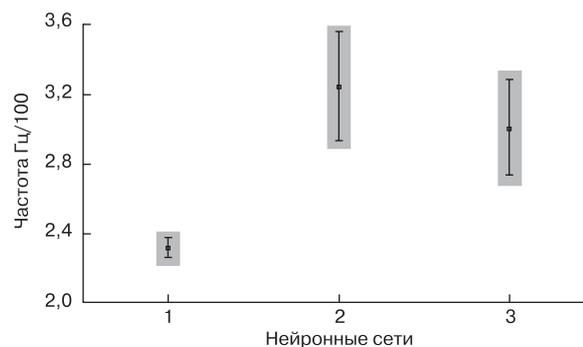


Рис. 7. Сопоставление средней частоты активной зоны сетей DMN, сети контроля (№4) и фронтопариетальной (№6) по группе наблюдений. По оси X – сети RS: 1 – DMN, 2 – Control, 3 – fronto-parietal, по оси Y – частота в Гц/100.

колебался от 7% (DMN) до 25%. В связи с этим именно показатель средней частоты активной зоны сетей RS может, по нашему мнению, иметь преимущественную диагностическую ценность при патологии.

Для объяснения происхождения независимо активированных сетей RS в ходе исследования А. Абдулаевым была выдвинута гипотеза об их частотной обусловленности. Для ее проверки в группе испытуемых было проведено сравнение показателей средней частоты активной зоны разных сетей (DMN, фронтопариетальной №6 и сети контроля №4) между собой (рис. 7). Видно, что усредненные сетевые значения этого параметра неидентичны. Проведенный нами однофакторный дисперсионный анализ показал, что средние частоты рассматриваемых сетей отличаются значительно, с вероятностью ошибки заключения $p = 0,011$. Вместе с тем применение *post-hoc* критерия Ньюмена–Келлса выявило, что частота сети DMN значительно ниже и частоты сети контроля ($p = 0,016$), и фронтопариетальной ($p = 0,033$), тогда как в этих последних двух сетях средние отличаются незначительно ($p = 0,448$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о правомерности сформулированной выше гипотезы. Однако для ее подтверждения или уточнения необходимо увеличить группу наблюдений.

Заключение

Был освоен алгоритм выявления нейрональных сетей мозга, активированных в состоянии оперативного покоя, посредством анализа независимых компонент (ICA) на базе программного обеспечения FSL (FMRIB Software Library). Этот алгоритм реализуется быстрее по сравнению с другими алгоритмами, используемыми в России, и достаточ-



но прост в обращении, что важно как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

При анализе состояния RS у здоровых людей были выделены сети, сопоставимые с описанными другими исследователями, что подтверждает корректность, надежность и эффективность предлагаемого алгоритма.

Апробирован ряд количественных характеристик активности сетей RS – интегральный объем активации и интенсивность каждого компонента, а также частотные показатели спектра мощности. Установлено, что объем сети DMN более вариативен у здоровых испытуемых и сопряжен с такой психофизиологической характеристикой, как профиль моторной функциональной асимметрии. В то же время параметр интенсивности активации компонентов RS характеризуется меньшим разбросом значений (т.е. более стабилен) в норме, но резко меняется (снижается) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [36]. Относительно малой вариативностью в норме характеризуется также параметр средней частоты активной зоны спектра. Конечно же, требуется уточнение информативности использованных количественных характеристик RS на большей выборке здоровых испытуемых. Вместе с тем полученные уже в этой работе данные свидетельствуют о перспективности использования рассмотренных количественных показателей RS для экспресс-диагностики или экспертной оценки активности головного мозга в норме и при патологии.

В зарубежных публикациях наряду с различными маркерами объема сетевой активации анализируются и другие количественные характеристики RS, касающиеся оценки активности отдельных церебральных структур в пределах одной сети [22], а также межсетевых функциональных взаимосвязей (functional network, connectivity) [15, 37]. Расчет этих и других показателей RS возможен как на базе программного обеспечения FSL, так и посредством вторичного анализа на иных программных средствах – по аналогии с проведенным нами спектральным анализом сетей RS. Мы относим это к числу перспективных направлений дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (проект 13-04-12061 офи-м), РНФ (14-15-01092), РГНФ(15-36-01038).

Список литературы / References

1. Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L. et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 13040–13045.
2. Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. *Успехи физиологических наук.* 2012; 43 (1): 3–29.
Shtark M.B., Korostyshevskaja A.M., Rezakova M.V., Savelov A.A. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43 (1): 3–29. (In Russian)
3. Van Dijk K.R., Hedden T., Venkataraman A. et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J. Neurophysiol.* 2010; 103: 297–321.
4. Raichle M.E., Mintun M.A. Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 449–476.
5. Raichle M.E. Two views of brain function. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14: 180–190.
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537–541.
7. Медведев С.В., Пахомов С.В., Рудас М.С. и др. О выборе состояния спокойного бодрствования как референтного при психологических пробах. *Физиология человека.* 1996; 22 (1): 5–15.
Medvedev S.V., Pahomov S.V., Rudas M.S. et al. About the choice of the state of wakefulness as a reference in the psychological trials. *Fiziologiya cheloveka.* 1996; 22 (1): 5–15. (In Russian)
8. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 1636–1644.
9. Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L., Raichle M.E. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (7): 4259–4264.
10. Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360: 1001–1013.
11. Rosazza C., Minati, L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (5): 773–785.
12. Катаева Г.В., Коротков А.Д., Киреев М.В., Медведев С.В. Факторная структура значений регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы как инструмент исследования ефолтной моды мозга. *Физиология человека.* 2013; 39 (1): 60–66.
Kataeva G.V., Korotkov A.D., Kireev M.V., Medvedev S.V. Factor structure of values of regional cerebral blood flow and metabolic rate of glucose as a research tool of default mode of the brain. *Fiziologiya cheloveka.* 2013; 39 (1): 60–66. (In Russian)
13. Biswal B.B., Mennes M., Zuo, X.N. et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 4734–4739.
14. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 201–215.
15. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *PNAS.* 2003; 100 (1): 253–258.



16. Allen E.A., Erhardt E.B., Damaraju E. et al. A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers Syst. Neurosci.* 2011; (5): 1–19.
17. Lowe M.J., Phillips M.D., Lurito J.T. et al. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology.* 2002; 224: 184–192.
18. Rocca M.A., Valsasina P., Absinta M. et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology.* 2010; 74: 1252–1259.
19. Bonavita S., Gallo A., Sacco R. et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011; 17: 411–422.
20. Mohammadi B., Kollwe K., Samii A. et al. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* 2009; 217: 147–153.
21. Tedeschi G., Trojsi F., Tessitore A. et al. Interaction between aging and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33: 886–898.
22. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J.-F. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain (J. Neurol.).* 2010; 133 (1): 161–171.
23. Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л., Стрелец В.Б. Модификация и динамика сетей состояния покоя при просмотре и воображении видеосюжетов. Тезисы докладов Шестой международной конференции по когнитивной науке. Калининград, 23–27 июня 2014: 209–210.
Verhijutov V.M., Sokolov P.A., Ushakov V.L., Strelec V.B. Modification and dynamics of resting state networks when watching videos and imagination. Abstracts of the Sixth International Cognitive Science Conference. Kaliningrad, 23–27 June 2014: 209–210. (In Russian)
24. Balaev V., Petrushevsky A., Martynova O. Functional connectivity in chronic stroke compared with normal aging changes. *Materials of the CCCP Workshop. National Research University Higher School of Economics. Moscow, Russia. December 2014;* 12.
25. Golestani A.M., Goodyear B.G. Regions of interest for resting-state fMRI analysis determined by inter-voxel cross-correlation. *NeuroImage.* 2011; 56 (1): 246–251.
26. Hyvärinen A., Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural. Netw.* 2000; 13 (4–5): 411–430.
27. Calhoun V.D., Kiehl K.A., Pearlson G.D. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29: 828–838.
28. Schöpf V., Windischberger C., Kasess C.H. et al. Group ICA of resting-state data: a comparison. *MAGMA.* 2010; 23 (5–6): 317–325.
29. Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E. et al. FSL. *NeuroImage.* 2012; 62: 782–790.
30. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб.: Речь, 2005. 400 с.
Bizjuk A.P. Compendium of methods of neuropsychological research. Saint-Petersburg: Rech', 2005. 400 p. (In Russian)
31. Клиническая электроэнцефалография (под ред. В.С. Русинова). М.: Медицина, 1973. 340 с.
Clinical electroencephalography (ed. V.S. Rusinov). M.: Meditsina, 1973. 340 p. (In Russian)
32. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С. Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека. *Физиология человека.* 2000; 5: 19–34.
Boldyreva G.N., Sharova E.V., Dobronravova I.S. The role of regulatory bodies in the formation of human EEG. *Fiziologiya cheloveka.* 2000; 5: 19–34. (In Russian)
33. Славуцкая А.В., Герасименко Н.Ю., Михайлова Е.С. Распознавание пространственно преобразованных фигур мужчинами и женщинами: анализ поведения и вызванных. *Физиология человека.* 2012; 38 (3): 18–29.
Slavuckaja A.V., Gerasimenko N.Ju., Mihajlova E.S. Recognition of the space transformed figures of men and women: analysis of the behavior and evoked potentials. *Fiziologiya cheloveka.* 2012; 38 (3): 18–29. (In Russian)
34. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1981. 240 с.
Bragina N.N., Dobrohotova T.A. The functional asymmetry of the human. M.: Meditsina, 1981. 240 p. (In Russian)
35. Жаворонкова Л.А. Правши-левши. Межполушарная асимметрия биопотенциалов мозга человека. Краснодар: Экоинвест, 2009. 239 с.
Zhavoronkova L.A. Right-handed, left-handed. Hemispheric asymmetry of brain potentials of a human. Krasnodar: Ekoinvest, 2009. 239 p. (In Russian)
36. Гаврон А.А., Шарова Е.В., Смирнов А.С. и др. Применение алгоритма независимых компонент для анализа фМРТ в состоянии оперативного покоя человека (resting state) в норме и патологии. Тезисы докладов VI Троицкой конференции “Медицинская физика и инновации в медицине”, Троицк, Москва, 2–6 июня 2014: 22–24.
Gavron A.A., Sharova E.V., Smirnov A.S. et al. Applying of the independent components analysis algorithm for fMRI analysis for resting state of human in health and disease. Abstracts of VI Troitsk Conference “Medical Physics and Innovations in Medicine”, Troitsk, Moscow, June 2–6, 2014: 22–vv24. (In Russian)
37. Pool E.M., Rehme A.K., Simon B. et al. Functional resting-state connectivity of the human motor network: Differences between right- and left-handers. *NeuroImage.* 2015; 109: 298–306.
38. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М. Биопотенциалы мозга человека: математический анализ. М.: Медицина, 1987. 253 с.
Rusinov V.S., Grindel' O.M., Boldyreva G.N., Vakar E.M. Biopotentials of human brain: a mathematical analysis. M: Meditsina, 1987. 253 p. (In Russian)