

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики»

На правах рукописи

Алтухов Дмитрий Игоревич

**ОПТИМИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО
МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМ ДАННЫМ.**

РЕЗЮМЕ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата компьютерных наук

Москва — 2020

Диссертационная работа выполнена в Национальном Исследовательском Университете
«Высшая Школа Экономики»

Научный руководитель: Осадчий Алексей Евгеньевич
PhD, профессор

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

Начиная с зарождения первых цивилизаций и до сегодняшнего момента вопросы о том, как устроены сознание и разум в человеке и других живых существах, продолжают быть для нас ключевыми. Так сложилось, что их осмысление происходило сперва в рамках религиозной, а затем и философской парадигмы, которые в западноевропейской традиции значительно перекликались и дополняли друг друга.

Научный подход к вопросам познания сформировался лишь относительно недавно в рамках группы дисциплин, включающей в себя нейробиологию, нейрофизиологию, когнитивную психологию и электрофизиологию. В рамках этих дисциплин ключевым для понимания когнитивной функции человека и животных в самом широком смысле становится устройство центральной нервной системы и, в частности, головного мозга.

Интересно, что механизмы познания связывались с функцией головного мозга не всегда даже в рамках материалистического описания. Так например, Аристотель считал источником мысли сердце, а мозгу отводил лишь роль радиатора, охлаждающего кровь. Тем не менее, уже в эпоху классической античности Гален сформировал идею о том, что именно мозг является источником мысли, а значит и тем инструментом, с помощью которого реализуется познание. На укоренение идеи о том, что изучение работы центральной нервной системы и её высшего отдела — коры больших полушарий — способно предложить ответ на фундаментальный вопрос “что представляет собой человеческий интеллект”, ушло еще более полутора тысяч лет. На сегодняшний день удовлетворительного ответа на этот вопрос по-прежнему нет и появится он, вероятно, не скоро. Однако в ходе долгого и непростого движения к этой Ultima Thule наше понимание более прикладных вещей, вращающихся около нейрофизиологии, несравненно обогатилось. С практической точки зрения трудно переоценить значение понимания работы ЦНС для медицины, не ограничиваясь, однако, лишь ею.

Сегодня, вместе со всеобщим размытием междисциплинарных границ, нейронауки все больше оказываются связанными с более техническими и инженерно-прикладными дисциплинами. Так, в 1943 году вдохновленные архитектурой нейронных ансамблей живого мозга Маккаллоу и Питтс создают первую вычислительную модель нейронной сети, породив тем самым столь популярный сегодня класс алгоритмов машинного обучения [1]. Все большую популярность приобретают сегодня мозг-компьютерные интерфейсы, позволяющие формировать управляющую команду на основе электромагнитной активности мозга напрямую, что открывает совершенно новые перспективы для интеграции человека с машиной.

В этой связи развитие методов, связанных с изучением строения и работы мозга а также декодирование порождаемых им сигналов представляет сегодня чрезвычайный интерес. Вместе с тем, за последние сто лет благодаря резкому

скачку в развитии электроники, физики и компьютерных наук набор инструментов в руках ученого-нейрофизиолога существенно обогатился. На сегодняшний день существующие методы с точки зрения необходимости хирургического вмешательства для проведения измерений можно разделить на инвазивные и неинвазивные.

К первой группе относится интракраниальная энцефалография — метод, в котором электрические потенциалы записываются напрямую с коры больших полушарий. Недостатки и преимущества такого подхода очевидны. К первым прежде всего относится необходимость хирургического вмешательства для проведения измерений, что существенно ограничивает возможности исследователя-нейрофизиолога в получении данных для исследования. На практике осуществление таких измерений на человеке возможно лишь для пациентов, прошедших операцию на мозге в связи с каким-либо неврологическим заболеванием, как правило эпилепсией. В ходе операции для мониторинга активности мозга после хирургического вмешательства на кору головного мозга устанавливаются электроды, регистрирующие электрическую активность. Ясно, что количество таких данных, как и возможность проведения каких-либо сложных когнитивных экспериментов на пациентах, прошедших операцию на мозге, весьма ограничены. При этом качество электрического сигнала, записанного в непосредственной близости от его источника, несравненно выше того, что можно получить, записывая электроэнцефалограмму с поверхности кожи головы.

Неинвазивные методы, с другой стороны, представляют собой намного более гибкий инструмент для исследований головного мозга человека в силу отсутствия необходимости проведения операции. Для изучения анатомической организации мозга а также в качестве вспомогательного инструмента при анализе активности нейронных популяций коры используются методы структурной нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и диффузионная тензорная визуализация (ДТВ). Они позволяют неинвазивно получать статические трехмерные изображения тканей головного мозга. Для изучения динамической активности нейронов используются функциональные методы нейровизуализации, а именно — функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), а также магнитная энцефалография (МЭГ).

При этом лишь последние два метода измеряют электрическую активность мозга непосредственно, тогда как фМРТ и ПЭТ меряют локальный кровоток, который меняется сравнительно медленно, существенно ограничивая временное разрешение этих методов. Так, для ЭЭГ и МЭГ временное разрешение оказывается равным ≈ 1 мс, а методы, измеряющие локальный кровоток, позволяют разрешить лишь процессы с характерными временами порядка одной секунды и медленнее. Вместе с тем, осцилляторные электрофизиологические процессы, порождаемые тканями головного мозга, имеют характерные времена от 0.1 секунды и быстрее [2]. Таким образом, среди всех имеющихся на сегодняшний

день инструментов анализа, *только ЭЭГ и МЭГ позволяют осуществлять неинвазивные записи сравнительно быстрой электрофизиологической активности головного мозга*, что делает их незаменимым инструментом при изучении *осцилляций их синхронизации* в головном мозге человека.

Способность порождать осцилляции или ритмическую токовую активность является существенной чертой, присущей работе нейронных популяций. Природа возникающих ритмов, а также их функциональное назначение на сегодняшний день остаются предметом изучения, и нет единой, принятой всеми точки зрения на этот счет. Однако, широко принимается гипотеза, согласно которой осцилляции, порождаемые различными нейронными популяциями, служат механизмом, позволяющим различным функционально-специфичным областям мозга избирательно осуществлять обмен информацией друг с другом. Иными словами, предполагается, что осцилляции ответственны за процессы *функциональной интеграции*.

Согласно существующим представлениям, функциональная интеграция нейронных ансамблей осуществляется за счет синхронизации порождаемых этими ансамблями осцилляций. При этом области коры, в которых ритмическая активность синхронизована, получают возможность эффективнее передавать информацию, а десинхронизованные области, напротив, перестают обмениваться сигналами. Такое представления об организации эффективных каналов передачи информации между нейронными ансамблями за счет синхронизации получило в литературе название «взаимодействие через когерентность» (в английском варианте *communication through coherence*, CTC) [3]. Иными словами, синхронизация осцилляций являются тем механизмом, который позволяет динамически связывать в сети функционально специфичные области мозга для выполнения определенной когнитивной задачи. Изучение таких сетей, возникающих и распадающихся в процессе решения мозгом определенных когнитивных задач, является сегодня одной из центральных тем в изучении мозговой активности, как в норме, так и при патологии [4–7], [0]

С точки зрения исследования таких сетей выделяют понятие *функциональной коннективности*, понимая под этим статистические закономерности в одновременной активации (в самом широком смысле) различных областей мозга. При этом вывод о том, что эти области мозга работали синхронно, делается на основании вычисления определенной метрики, отражающей степень сходства измеренных (или математически восстановленных) в этих областях сигналов. Такие метрики называются *мерами коннективности*.

Многое в области изучения функциональной коннективности было сделано с использованием технологии фМРТ, однако отмеченное выше ограничение фМРТ в виде плохого временного разрешения делает электрофизиологические методы измерений незаменимыми при анализе коннективности. Особое место при этом занимает магнитная энцефалография, которая в сочетании с методами восстановления сигнала на коре головного мозга в силу более высокой точности прямой модели по сравнению с ЭЭГ предоставляет в руки исследователя

уникальное сочетание менее чем сантиметрового разрешения по пространству и миллисекундного разрешения по времени [8—10].

Вообще, оценка коннективности на основании неинвазивных электрофизиологических данных, представляет собой сложную инженерную задачу, на решение которой научное сообщество уже потратило немало сил. За последние несколько десятилетий было разработано и опробовано множество методов оценки функциональной коннективности от стандартных подходов, включающих меры синхронизации сигналов во временной и частотной области (таких как корреляция и когеренция), до более изощренных, зачастую нелинейных мер коннективности [11—29]. Ни одна из предложенных мер, обладая своими достоинствами и недостатками, не является, однако, универсальной в силу сохраняющихся технических затруднений [30; 31].

Одной из наиболее существенных проблем, возникающих при оценке функциональной коннективности является так называемая *протечка сигнала*, объясняемая тем, что обратная задача для ЭЭГ/МЭГ является некорректной. Практически это означает, что имея ограниченный набор измерений нельзя однозначно восстановить конфигурацию источников, породивших сигнал. Из этого, в свою очередь, следует невозможность полностью размещать сигналы, записанные сенсорами, — в каждый из восстановленных сигналов неизбежно будут подмешаны сигналы от остальных источников. Следовательно, все восстановленные сигналы будут в какой-то степени похожи друг на друга, даже если исходные сигналы не демонстрировали никаких признаков синхронизации. А значит и меры коннективности, будучи мерами сходства сигналов, будут демонстрировать завышенные значения. Возникает проблема различения истинной синхронности и той, которая порождена фундаментальными ограничениями неинвазивной электрофизиологии.

Впервые попытка решения этой проблемы была предпринята в 2004 году в статье Г. Нолте [17], в которой авторы предлагают использовать в качестве меры коннективности величину, называемую мнимой частью когеренции. Для этого каждый сигнал сначала необходимо перевести в частотную область, затем для каждой пары сигналов посчитать функцию когерентности, и наконец, взять от полученной величины её мнимую часть. Идея такого метода оценки коннективности заключается в том, что мнимая часть когеренции имеет ненулевое значение лишь для сигналов с ненулевой разностью фаз, тогда как эффект протечки сигнала всегда проявляется в виде ложной синхронизации с нулевой фазовой задержкой, давая тем самым вклад лишь в действительную часть когеренции. Действительно, такой подход существенно повышает устойчивость метода к протечке сигнала. Тем не менее, так как функция когерентности нормируется на оцененные мощности сигналов (которые, будучи чисто действительными величинами, подвержены влиянию протечки сигнала) итоговые оценки коннективности по мнимой части когеренции также, пусть и в меньшей степени, испорчены эффектом протечки.

На эту деталь в 2007 году обратил внимание Стэм в своей статье [24]. Стэм предложил использовать для оценки синхронизации вместо мнимой части когеренции среднее значение знака разности фаз двух сигналов. Такая мера оказывается очень похожей на мнимую часть когеренции, однако нормировка (скрытая в операции взятия знака мнимой части) теперь производится лишь на чисто мнимые величины, которые не зависят от протечки сигнала. Стэм назвал свою меру индексом фазовой задержки (phase lag index, PLI).

Следующей ступенью эволюции в цепочке методов, основанных на идее мнимой части когеренции стала мера, называемая взвешенным индексом фазовой задержки (weighted phase lag index, wPLI). Ее описал Винк с соавторами в своей статье 2011 года. Мотивацией к разработке новой меры коннективности послужил тот факт, что мера PLI оказалась слишком неустойчивой по отношению к шуму. Основной недостаток индекса фазовой задержки, как и его преимущество перед мнимой частью когеренции, кроется в операции взятия знака. Дело в том, что для шумовых источников случайно меняющийся знак разности фаз оказывает слишком большое влияние на измерения. Чтобы избавиться от этого недостатка, Винк предложил взвешивать знак разности фаз на амплитуду мнимой части соответствующих кросс-спектральных коэффициентов. Таким образом, вклад от шумовых источников малой амплитуды оказывается малым, что делает меру более устойчивой.

Семейство мер коннективности, основанных на мнимой части когеренции, не исчерпывается обозначенными тремя подходами. Аналогичная идея, но под немного другим углом, была применена в статье [23] 2012 года. В ней в качестве меры синхронности авторы используют корреляцию огибающих двух узкополосных сигналов. Проблема протечки сигнала в статье решена следующим образом: на коре восстанавливаются два временных ряда, затем один из них проецируется ортогонально второму, после чего вычисляются огибающие и рассчитывается коэффициент корреляции между ними. Такой подход, основанный на ортогонализации временных рядов, оказывается эквивалентным взятию мнимой части соответствующего кросс-спектрального коэффициента.

Все изложенные методики, основанные на мнимой части когеренции, имеют, однако, один существенный недостаток, а именно — все они не чувствительны к синхронизации с нулевой фазовой задержкой. Как уже отмечалось выше, операция взятия мнимой части когеренции эквивалентна удалению из данных профилей синхронизации с нулевой фазовой задержкой. Практически это означает не только невозможность детектирования сетей, синхронизированных с нулевой фазой, но и плохое отношение сигнал / шум (ОСШ) для сетей, для которых фазовая задержка мала. Более того, чем ближе эта фазовая задержка к нулю, тем хуже ОСШ для отдельно взятой пары источников. И наоборот, чем разность фаз двух сигналов ближе к $\pi/2$, тем выше значение ОСШ.

Ясно, что такое неравномерное распределение детекторных характеристик метода по фазовым задержкам ограничивает возможности исследователя. Этот

факт усугубляется тем, что синхронизация с нулевой фазой, по всей видимости, является широко представленным явлением в организации осцилляторной мозговой активности, [32—34], которое может быть объяснено наличием общего входа для двух узлов сети, либо их двунаправленным взаимодействием, [35].

По этой причине на сегодняшний день в неинвазивной электрофизиологии имеется острая потребность в появлении инструмента измерения коннективности, который, с одной стороны, будет устойчив к эффекту протечки сигнала, а с другой — будет способен обнаруживать сети для всего спектра фазовых задержек.

Попытка создать такой метод была предпринята в 2015 году в статье [36]. В ней авторы использовали принципиально иной метод борьбы с эффектом протечки сигнала. Идея этого метода состоит в использовании информации о взаимном расположении источников сигнала и сенсоров для конструкции особых пространственных фильтров, которые позволяют очистить один источник от сигнала, пришедшего от другого источника для последующего измерения какого-либо индекса синхронности. Авторы в качестве такого индекса предложили использовать корреляцию огибающих сигналов. Более детально структура предложенного метода такова. Во-первых, по сигналам на сенсорах восстанавливаются сигналы на источниках. Далее фиксируется один из источников на коре. Все остальные источники пространственно фильтруются от активности, протекающей от фиксированного источника. Далее меряется корреляция огибающих между фиксированным источником и всеми остальными. Чтобы получить значения коннективности для каждой пары источников нужно повторить процедуру, выбирая в качестве фиксированного источника каждый из оставшихся. Наконец, так как полученная матрица коннективностей будет вообще говоря асимметричной, значения коннективности для пар (i, j) и (j, i) усредняются. Такую эвристику авторы статьи назвали методом геометрической поправки (geometric correction scheme, GCS).

Метод GCS концептуально явился серьезным продвижением вперед, так как теперь появилась возможность детектировать сети малыми сдвигами фаз оставаясь (по крайней мере, в теории) вне влияния эффекта протечки сигнала. В действительности, однако, такой метод коррекции лишь частично нивелирует этот эффект, так как он не учитывает протечку от третьих источников при оценке коннективности. В качестве примера можно рассмотреть ситуацию, когда имеется три мощных источника, никакие два из которых не были синхронизированы. В такой постановке несмотря на отсутствие синхронностей метод GCS будет давать высокие значения коннективности для всех трех пар связей, так как хотя для каждой пары коррекция очистит сигналы от протечки друг в друга, сигнал от третьего источника, протекая в каждый источник из пары, создаст общую компоненту в восстановленных источниках. В результате коннективность, которую мы измерим для исходно не синхронных источников, после геометрической коррекции для пары источников фактически будет отражать степень протечки от третьего

источника в каждый сигнал из пары. Ясно, что если третий сигнал лежит близко к первым двум, эффект протечки будет весьма существенным. В результате для большого количества активных источников даже очищенный сигнал оказывается крайне загрязненным, что существенно ограничивает применимость GCS к практическим задачам.

Таким образом, *до сих пор не существует метода оценки коннективности, позволяющего надежно детектировать сети с малыми фазовыми задержками и при этом свободного от эффекта протечки сигнала*

Современная практика использования мер коннективности в нейрофизиологических исследованиях в подавляющем большинстве случаев следует одной из двух возможных схем. Первая схема предполагает изучение нейрофизиологического эффекта в *пространстве сенсоров*, т.е. выбранная исследователем мера коннективности применяется непосредственно к сигналам, записанным электродами. Второй вариант предполагает переход в пространство источников — сначала оцениваются возможные источники записанной электрофизиологической активности на коре, а затем к этим источникам применяется та или иная мера коннективности.

Очевидным образом, первый вариант позволяет дать лишь весьма грубую оценку локализации узлов восстановленных сетей, поэтому часто используется лишь как первое приближение к результату. Более интересным, хотя и более сложным концептуально и более трудоемким с точки зрения вычислительных ресурсов, является второй вариант, в котором сначала оценивается сигнал на источниках, а потом считается мера коннективности.

Оценка источников в неинвазивной электрофизиологии является некорректной обратной задачей [37]: ее решение не определено однозначно. Иными словами, любые электрофизиологические измерения, сделанные ограниченным набором сенсоров, можно объяснить бесконечным количеством конфигураций источников электромагнитной активности, расположенных на коре. Подавляющее большинство таких конфигураций при этом будет абсурдным с точки зрения физиологии. Среди бесконечного набора решений необходимо выбрать то, которое с одной стороны хорошо объясняет наблюдения, а с другой — соответствует имеющимся представлениям о физиологии мозга.

Поэтому решение обратной задачи в неинвазивной электрофизиологии всегда требует внедрения в модель дополнительной априорной информации о структуре решения. Не в каждом методе решения обратной задачи можно явно указать тот момент, в который делается дополнительное предположение о структуре решения, однако большая часть таких методов (например, [38—41]) может быть описана в терминах Тихоновской регуляризации [42], позволяющей свести задачу поиска решения к минимизации функционала, состоящего из двух членов: первый — насколько хорошо решение объясняет измеренный сигнал, второй — насколько оно соответствует тому классу решений, который мы считаем «физиологичным». При этом, формализация понятия «физиологичный» может включать в себя широкий спектр различных предположений о структуре

решения — от естественного требования непрерывности по пространству и времени (как в MNE, [38]) до информации об анатомическом строении мозга.

Оценка источников в такой постановке происходит оптимально с точки зрения минимизации выбранного функционала, однако в задаче поиска синхронных осцилляций оценка источников не является самоцелью. Оптимальность этой оценки не гарантирует оптимальности оценки достаточных статистик синхронности в пространстве источников.

Двухступенчатая процедура оценки коннективностей в общем случае дает субоптимальные результаты с точки зрения оценивания соответствующих статистик. Оптимальное оценивание по наблюдениям статистик синхронности в пространстве источников, требует рассмотрения порождающих моделей с формулировкой априорных посылок для сетей вместо таковых для источников. В частности, желательно было бы находить такие решения обратной задачи, которые объясняют измерения *минимальным набором сетей*. Мотивация такого подхода кроется в известном принципе бритвы Оккама — объяснение наблюдаемых данных должно быть максимально простым. Известно, что решения такого вида, то есть те, в которых число отдельных структурных элементов, объясняющих данные, минимально, реализуются при помощи спарсной регуляризации. Как вводить такую регуляризацию в рамках двухступенчатой процедуры, однако, не совсем понятно.

Имея в виду все вышесказанное, можно заключить, что на сегодняшний день процедура оценки коннективности по неинвазивным электрофизиологическим данным с одной стороны все еще является плохо разработанной и нуждается в улучшениях (неслучайна регулярная публикация новых методологических статей по теме оценки коннективностей), а с другой является ключевым инструментом для современной нейрофизиологии, следуя за смещением акцента в изучении мозга от активации его отдельных областей к взаимодействию между ними.

Целью данной работы, таким образом, является разработка метода оценки коннективностей, который

- позволяет оценить фазовую синхронность в условиях взаимной протечки сигналов
- чувствителен к сетям с малыми фазовыми задержками
- оптимален с точки зрения оценки достаточной статистики для коннективности
- способен учитывать априорную информацию об организации фазовых синхронностей
- не чувствителен к протечке сигнала на уровне сетей

а также его валидация в применении к симуляционным МЭГ-данным.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработать методику очистки сигнала от объемной проводимости

2. Исследовать свойства методики очистки сигнала для сетей с малым и большим фазовым сдвигом; сравнить с методиками, описанными в литературе.
3. Разработать методологию оптимального оценивания достаточной статистики для фазовых синхронностей.
4. Реализовать алгоритм оценивания, позволяющий использовать спарсенную регуляризацию
5. Разработать код для численного решения задачи невыпуклой оптимизации
6. Разработать методику визуализации найденных сетей.
7. Разработать методологию генерации данных, симулирующих мозговую активность
8. Сравнить детекторные характеристики разработанного метода на симуляционных данных по стандартным метрикам (AUC-ROC, AUC-Pre-Rec)

Научная новизна:

1. Впервые задача оценки коннективностей была рассмотрена в пространстве пар источников.
2. Впервые была продемонстрирована возможность очистки сигнала от эффекта протечки при помощи операции ортогональной проекции.
3. Впервые был сформулирован критерий оптимальной очистки от протечки сигнала для оценки фазовой синхронизации.
4. Впервые задача оценки матрицы кросс-спектральной плотности в пространстве источников была решена методом глобальной оптимизации.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость определяется тем, что впервые предложен подход к борьбе с проблемой протечки сигнала через векторизацию порождающей модели кросс-спектра, а также с помощью методов оптимальной фильтрации и глобальной оптимизации.

Практическая значимость состоит в том, что разработанный набор алгоритмов предоставляет новый инструмент в руки исследователя-электрофизиолога. Этот инструмент позволяет изучать взаимодействия корковых структур, ранее доступные для изучения только инвазивными методами.

Методология и методы исследования. Исследования основаны на теории обратных задач, теории оценивания, методах цифровой обработке сигналов, оптимальной фильтрации, глобальной оптимизации невыпуклых функций, а также на работах по методам оценки фазовой связности в электрофизиологии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан метод, позволяющий обнаруживать связанные по фазе источники с околонулевыми фазовыми задержками по неинвазивным МЭГ-записям. Суть метода заключается в построении пространственного фильтра, действующего в пространстве векторизованных матриц кросс-спектральной плотности мощности, который позволяет подавить

- вклад членов, ответственных за эффект протечки сигнала, маскирующий информацию о взаимодействии с околонулевой фазой.
2. Показана оптимальность предложенного фильтра с точки зрения удаления вклада третьих источников в оценку фазовой связности для фиксированной сети.
 3. На основе метода глобальной оптимизации IrMxNE и предложенного фильтра разработан метод, устойчивый к протечке сигнала на уровне сетей и на уровне источников. Первое обеспечивается спарсными свойствами метода IrMxNE, второе — свойствами разработанного фильтра.

Достоверность полученных результатов обеспечивается теоретическими выкладками, результатами численного моделирования, сравнении с другими методами оценки фазовой связности, а также валидацией разработанного метода на реальных данных.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на:

1. Международная конференция “Methodological problems of cortex regions functional synchronisation assessment based on MEG/EEG data”,
Тема: *Globally-optimized power and shift invariant imaging of coherent sources (GO-PSIICOS)*
Москва, Россия, 2015.
2. Международная конференция “Brain Connectivity Workshop 2015”,
Тема: *GO-PSIICOS (Globally-Optimized Power and Shift Invariant Imaging of Coherent Sources)*,
Сан Диего, США, 2015.
3. Международная конференция “Biomag 2016”,
Тема: *Power and shift invariant imaging of coherent sources by MEG data*,
Сеул, Южная Корея, 2016.
4. Международная конференция “Biomag 2018”,
Тема: *Oblique projection for phase shift invariant imaging of coherent sources*,
Филадельфия, США, 2018.
5. Международная конференция “Biomag 2018”,
Тема: *NeuroPycon: A python package for efficient multi-modal brain network analysis*,
Филадельфия, США, 2018.

Личный вклад. Все представленные в диссертации результаты получены лично автором. При подготовке статей и докладов автор опирался на помощь соавторов и научного руководителя.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 5 печатных изданиях, 5 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 0 — в тезисах докладов.

Содержание работы

Во введении обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, приводится обзор научной литературы по изучаемой проблеме, формулируется цель, ставятся задачи работы, излагается научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

Первая глава

В первой главе мы формулируем методологический базис для исследования коннективности при помощи МЭГ и ЭЭГ, основанный на известных и широко используемых на сегодняшний день методах решения обратной задачи и оценки коннективности для МЭГ и ЭЭГ.

Мы начинаем с описания биологических механизмов обмена информацией между популяциями нейронов и описываем гипотезу взаимодействия через когерентность, согласно которой для эффективного взаимодействия популяции нейронов должны работать в режиме когерентных осцилляций. Далее мы вводим формальное определение функции когерентности двух сигналов, порождаемых мозговыми источниками.

Так как для неинвазивных методов (МЭГ и ЭЭГ) мы не имеем прямого доступа к сигналам, порождаемым корой, мы рассматриваем физические механизмы генерации сигнала МЭГ/ЭЭГ, которые позволяют нам сформулировать понятие прямого оператора — линейного соответствия, между сигналом, порождаемым корой и сигналом, который регистрируют сенсоры. Прямой оператор позволяет нам сформулировать порождающую модель для данных неинвазивной электрофизиологии.

Далее на основании порождающей модели мы описываем группу методов решения обратной задачи и основанных на ней методах оценки коннективности в пространстве источников, которые составляют методологическую базу для предложенного нами метода оценки коннективностей.

Вторая глава

Во второй главе мы вновь рассматриваем порождающую модель сигнала МЭГ/ЭЭГ, чтобы на ее основе сформулировать порождающую модель матрицы кросс-спектральной плотности (кросс-спектра). Структура порождающей модели кросс-спектра позволяет нам в явном виде указать на слагаемые, ответственные за эффект протечки сигнала в регистрируемой записи — эффект, который существенно усложняет оценку функциональной коннективности и маскирует синхронизацию с малыми фазовыми задержками.

Для удаления источников протечки сигнала мы векторизуем порождающую модель кросс-спектра и строим оператор ортогональной проекции, который позволяет подавить вклад нежелательных слагаемых в силу особенной пространственной структуры трех типов слагаемых, входящих в порождающую модель кросс-спектра: слагаемых, порождающих протечку сигнала, слагаемых,

несущих информацию о взаимодействии источников с малыми фазовыми сдвигами и слагаемых, несущих информацию о взаимодействии источников с фазовыми сдвигами, близкими к $\pi/2$. Для описания пространственной структуры этих слагаемых мы вводим понятие 2-топографии. Предложенная операция проекции является основной для группы методов, представленных в данной диссертации

Далее мы обобщаем операцию проекции на модели со свободной ориентацией диполя и формулируем авторский метод поиска сетей в пространстве источников (PSIICOS).

Затем предложенный метод мы рассматриваем с точки зрения оптимальной фильтрации, вводя формальное определение взаимной протечки сигнала для двух узлов сети в пространстве источников. Мы получаем, что предложенная проекция порождает пространственные фильтры в пространстве 2-топографий, которые минимизируют взаимную протечку сигнала для двух точек коры.

Построенные нами фильтры мы изучаем с точки зрения пространственной смещенности оценки и предлагаем схему нормировки, которая приводит к несмещенной оценке. Модификацию метода PSIICOS с такой нормировкой фильтров мы называем PSIICOS Unbiased.

Полученный таким образом метод пространственной фильтрации позволяет локализовать сети имеющиеся сети, однако он не дает возможности отсеять ситуацию, когда реальных взаимодействий нет. Причиной тому служит отсутствие нормировки для оцениваемой метрики силы взаимодействия источников и как следствие невозможность выбора объективного порога. Чтобы справиться с этим обстоятельством, мы формулируем метод нормировки оцененных кросс-спектральных коэффициентов с учетом спектра протечки сигнала. Полученный метод мы называем PSIICOS Normalized.

Чтобы справиться с эффектом протечки сигнала на уровне сетей, мы описываем известный в литературе метод оценки со смешанной нормой, который порождает разреженные по пространству решения, и модифицируем его для работы в пространстве сетей с применением предложенной проекции. Полученный метод мы называем GO-PSIICOS.

Третья глава

Для валидации предложенного метода проекции в этой главе мы сравниваем PSIICOS с набором алгоритмов, широко используемых в нейронаучной литературе на наборе экспериментов-симуляций. Результаты численного моделирования показывают превосходящие детекторные характеристики PSIICOS по сравнению с остальными методами, использованными для сравнения, в особенности для сетей с малыми фазовыми задержками.

Далее на основе симуляционных данных мы исследуем свойства метода PSIICOS. В частности, мы показываем, что детекторные характеристики алгоритма действительно показывают равномерно высокое качество решений для всего диапазона фазовых задержек. Кроме того, мы исследуем влияние проекции на 2-топографии мнимой и действительной частей кросс-спектра, а также

протечки сигнала и показываем, что предложенная проекция лишь незначительно ослабляет вклад действительной части, в то же время серьезно подавляя 2-топографии протечки сигнала. Также мы исследуем влияние ранга проекции на соотношение подавления мощностей в рассматриваемых подпространствах и на основании этого анализа формулируем рекомендации по выбору ранга проекции. Наконец, мы исследуем влияние неточностей прямой модели на качество решений алгоритма PSIICOS и показываем, что для уровня шума, приближенного к реальным условиям, качество решений падает незначительно.

Далее мы демонстрируем работу метода PSIICOS на реальных данных в задаче воображения движения. Мы показываем, каким образом метод может быть применен к анализу данных эксперимента и как проблема невозможности выбора порога для метода может быть решена при помощи процедуры бутстрэпа. Найденные на реальных данных сети мы анализируем с точки зрения физиологической правдоподобности.

Затем мы сравниваем метод PSIICOS Unbiased с оригинальным методом, и применяя оба метода к симуляционным данным, показываем, что нормализация фильтров приводит к повышению качества работы алгоритма.

В следующем разделе мы исследуем метод PSIICOS Normalized и показываем, что использование нормализации для элементов кросс-спектра позволяет отсеять найденные пары источников, которые выделяются лишь в силу большой амплитуды, но не фазовой синхронизации.

Наконец, мы демонстрируем применение алгоритма GO-PSIICOS и показываем, что этот алгоритм действительно позволяет избавиться от эффекта протечки сигнала на уровне сетей, а также способен в динамике отслеживать возникающие и исчезающие сети.

В заключении приведены основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

1. Был проведен обзор исследований изменения функциональной коннективности мозга при различных патологиях.
2. Был разработан метод очистки данных ЭЭГ и МЭГ от протечки сигнала, на основе которого было разработано семейство алгоритмов оценки фазовой синхронности, позволяющих находить сети с близкими к нулю фазовыми задержками.
3. Задача оценки фазовой синхронности в условиях протечки сигнала была сформулирована и решена как задача оптимальной фильтрации.
4. Был предложен алгоритм, позволяющий обнаруживать сети с близкими к нулю фазовыми задержками, оптимальный в глобальном смысле и позволяющий справиться с проблемой ложноположительных срабатываний второго рода, вызванных протечкой сигнала.
5. Было проведено численное исследование свойств предложенной проекции, показавшее, что разработанная методика позволяет подавить вклад подпространства протечки сигнала в оцененную на сенсорах матрицу кросс-спектральной плотности мощности.

6. Численное исследование свойств метода проекции показало, что разработанная методика позволяет находить сети с близкими к нулю фазовыми задержками в условиях неинвазивных МЭГ измерений, которые характеризуются значительной протечкой сигнала между источниками.
7. Сравнение с имеющимися на данный момент алгоритмами оценки коннективности по неинвазивным данным на основе симуляций показало значительное превосходство предложенной техники обнаружения сетей в условиях малых фазовых задержек.
8. Применение метода очистки от протечки сигнала к реальным данным позволило обнаружить физиологически правдоподобные сети, которые невозможно обнаружить другими способами.
9. Было проведено численное исследование влияния значений ранга предложенной проекции на свойства алгоритма, которое позволило получить эвристику для выбора ранга.
10. Численное исследование влияния неточностей прямой модели на качество решений предложенного алгоритма показало, что характерные для реальных записей диапазоны ошибок в оценке прямой модели слабо сказываются на качестве получаемых решений.
11. Для выполнения поставленных задач был создан пакет утилит в среде MATLAB, в который входят средства генерации тестовых данных, визуализации пространственной и временной структуры сетей и наконец программные реализации разработанных и использованных для валидации алгоритмов.
12. Нарботки, полученные в ходе работы над данной диссертацией, были внедрены в пакеты программ Visbrain и Neuropycon, доступные для публичного использования.

Публикации автора по теме диссертации

1. *Ossaditchi A.* Phase shift invariant imaging of coherent sources (PSIICOS) from MEG data / A. Ossaditchi, D. Altukhov, K. Jerbi // *NeuroImage*. — 2018. — Т. 183.
2. *NeuroPycon: An open-source python toolbox for fast multi-modal and reproducible brain connectivity pipelines* / D. Meunier [и др.] // *NeuroImage*. — 2020. — Т. 219, October 2019.
3. *Visbrain: A multi-purpose GPU-accelerated open-source suite for multimodal brain data visualization* / E. Combrisson [и др.] // *Frontiers in Neuroinformatics*. — 2019. — Т. 13, March. — С. 1—14.
4. *Alterations of Intrinsic Brain Connectivity Patterns in Depression and Bipolar Disorders: A Critical Assessment of Magnetoencephalography-Based Evidence* / G. Alamian [и др.] // *Frontiers in Psychiatry*. — 2017. — Т. 8, March. — С. 1—17. — URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00041/full>.

5. Measuring alterations in oscillatory brain networks in schizophrenia with resting-state MEG: State-of-the-art and methodological challenges / G. Alamian [и др.] // *Clinical Neurophysiology*. — 2017. — Т. 128, № 9. — С. 1719–1736. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.246>.

Список литературы

1. *McCulloch W. S.* A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity / W. S. McCulloch, W. Pitts // *The bulletin of mathematical biophysics*. — 1943. — Т. 5. — С. 115–133.
2. *Buzsaki G.* Rhythms of the brain / Buzsaki G. — New York : Oxford Univ. Press, 2006.
3. *Fries P.* Rhythms for Cognition : Communication through Coherence / P. Fries. — 2015.
4. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration / F. Varela [и др.] // *Nature Reviews Neurosci*. — 2001. — Т. 2, April. — С. 229–39. — URL: http://www.nature.com/nrn/journal/v2/n4/full/nrn0401_229a.html.
5. Fast transient networks in spontaneous human brain activity / A. P. Baker [и др.] // *eLIFE*. — 2014. — Т. 3. — URL: <http://elifesciences.org/content/elifesciences/3/e01867.full.pdf>.
6. Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial EEG data / A. Ossadtchi [и др.] // *Clinical Neurophysiology*. — 2010. — Т. 121, № 6. — С. 823–835. — URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245710000350>.
7. Direct Recordings from Human Anterior Insula Reveal its Leading Role within the Error-Monitoring Network / J. Bastin [и др.]. — 2017.
8. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain / M. Hamalainen [и др.] // *Reviews on modern physics*. — 1993. — Т. 65, № 2. — URL: <http://journals.aps.org/rmp/abstract/10.1103/RevModPhys.65.413>.
9. *Baillet S.* Electromagnetic Brain Mapping / S. Baillet, J. Mosher, R. Leahy // *IEEE Signal Processing Magazine*. — 2001. — Ноябрь. — Т. 18, № 1. — С. 14–30. — URL: http://ieeexplore.ieee.org/xpl/login.jsp?tp=&arnumber=962275&url=http%3A%2F%2Fieeexplore.ieee.org%2Fxppls%2Fabs_all.jsp%3Farnumber%3D962275.
10. Good practice for conducting and reporting MEG research / J. Gross [и др.] // *NeuroImage*. — 2013. — Т. 65. — С. 349–363. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.001>.

11. *Marzetti L.* Understanding brain connectivity from EEG data by identifying systems composed of interacting sources / L. Marzetti, C. Del, G. Nolte. — 2008.
12. *Schoffelen J.-m.* Source Connectivity Analysis With MEG and EEG / J.-m. Schoffelen, J. Gross. — 2009.
13. A symmetric multivariate leakage correction for MEG connectomes / G. L. Colclough [и др.] // *NeuroImage*. — 2015. — Т. 117. — С. 439—448. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.071>.
14. *Kaminski M.* Directed Transfer Function is not influenced by volume conduction - inexpedient pre-processing should be avoided / M. Kaminski, K. J. Blinowska // *Frontiers in Computational Neuroscience*. — 2014. — Т. 8, № 61. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050361/>.
15. *Greenblatt R. E.* Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data / R. E. Greenblatt, M. E. Pflieger, A. E. Ossadtchi // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2012. — Т. 207, № 1. — С. 1—16. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.02.025>.
16. *Hillebrand A.* Recent developments in MEG network analysis / A. Hillebrand, C. J. Stam // *Magnetoencephalography. From Signals to Dynamic Cortical Networks*. — 2014. — С. 263—277. — URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-33045-2_12.
17. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency / G. Nolte [и др.] // *Clinical Neurophysiology*. — 2004. — Т. 115, № 10. — С. 2292—2307. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351371>.
18. Measuring phase synchrony in brain signals / J.-P. Lachaux [и др.] // *Human Brain Mapping*. — 1999. — Т. 8, № 4. — С. 194—208. — URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0032757697&partnerID=40&md5=c404423056859241c3cb46401cafabb9> ; cited By (since 1996)852.
19. Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation : a technical review on MEG methods / G. C. O'Neill [и др.]. —
20. *Brookes M. J.* Measuring functional connectivity in MEG : A multivariate approach insensitive to linear source leakage / M. J. Brookes, M. W. Woolrich, G. R. Barnes // *NeuroImage*. — 2012. — Т. 63, № 2. — С. 910—920. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.048>.
21. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography / M. J. Brookes [и др.]. — 2011.

22. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks : An atlas-based MEG beamformer solution / A. Hillebrand [и др.] // *NeuroImage*. — 2012. — Т. 59, № 4. — С. 3909—3921. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.005>.
23. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity / J. F. Hipp [и др.] // *Nature Neuroscience*. — 2012. — Т. 15, № 6. — С. 884—890. — arXiv: [NIHMS150003](https://arxiv.org/abs/NIHMS150003).
24. *Stam C.* Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources / C. Stam, G. Nolte, A. Daffertshofer // *Hum Brain Mapp*. — 2007. — Т. 28, № 11. — С. 1178—93. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266107>.
25. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias / M. Vinck [и др.] // *Neuroimage*. — 2011. — Т. 55, № 4. — С. 1548—65. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276857>.
26. Third order spectral analysis robust to mixing artifacts for mapping cross-frequency interactions in EEG/MEG / F. Chella [и др.]. — 2015.
27. Bispectral pairwise interacting source analysis for identifying systems of cross-frequency interacting brain sources from electroencephalographic or magnetoencephalographic signals / F. Chella [и др.]. — 2016.
28. Transfer entropy in magnetoencephalographic data: Quantifying information flow in cortical and cerebellar networks / M. Wibral [и др.] // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. — 2011. — Т. 105, № 1/2. — С. 80—97. — URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79551689714&partnerID=40&md5=31bfe00660c19cb98378965b389b5a0c>; cited By (since 1996)26.
29. Coupling of Regional Activations in a Human Brain During an Object and Face Affect Recognition Task / A. A. Ioannides [и др.]. — 2000.
30. How reliable are MEG resting-state connectivity metrics ? / G. L. Colclough [и др.] // *NeuroImage*. — 2016. — Т. 138. — С. 284—293. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.070>.
31. *Bastos A. M.* A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls / A. M. Bastos, J.-m. Schoffelen. — 2016.
32. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas / P. Roelfsema [и др.] // *Nature*. — 1997. — Т. 385, № 6612. — С. 157—161. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990118>.
33. *Singer W.* Temporal Coherence: A Versatile Code for the Definition of Relations / W. Singer // *The Senses: A Comprehensive Reference*. — 1999. — Т. 2. — С. 1—9.

34. Engel A. K. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing / A. K. Engel, P. Fries, W. Singer // Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — Т. 2001, № 2. — С. 704—716.
35. Rajagovindan R. Decomposing Neural Synchrony: Toward an Explanation for Near-Zero Phase-Lag in Cortical Oscillatory Networks / R. Rajagovindan, M. Ding // PLoS One. — 2008. — Т. 3, № 11. — e3649. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987745>.
36. A Geometric Correction Scheme for Spatial Leakage Effects in MEG/EEG Seed-Based Functional Connectivity Mapping / V. Wens [и др.]. — 2015.
37. Magnetoencephalography - Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain / M. Hamalainen [и др.] // Reviews of Modern Physics. — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 413—497. — URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-26244462082&partnerID=40&md5=1a3b2aeaf6cd3c1434f29dc7b19dd159>; cited By (since 1996)2011.
38. Hämäläinen M. S. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates / M. S. Hämäläinen, R. J. Ilmoniemi // Medical & Biological Engineering & Computing. — 1994. — Т. 32, № 1. — С. 35—42.
39. Uutela K. Visualization of magnetoencephalographic data using minimum current estimates / K. Uutela, M. S. Hamalainen, E. Somersalo // NeuroImage. — 1999. — Т. 10. — С. 173—180.
40. Pascual-Marqui R. Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain / R. Pascual-Marqui, C. Michel, D. Lehmann // International Journal of Psychophysiology. — 1994. — Т. 18, № 1. — С. 49—65. — URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0027998259&partnerID=40&md5=e97677b75abc9f64e5f1be79b0d30c02>; cited By (since 1996)1300.
41. Pascual-Marqui R. D. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details / R. D. Pascual-Marqui // Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology. — 2002. — С. 1—16.
42. Тихонов А. Н. О некорректных задачах линейной алгебры и устойчивом методе их решения / А. Н. Тихонов // Докл. АН СССР. — 1965. — Т. 163, вып. 3. — С. 591—594.

