

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции

А.Е. Храмов, Н.С. Фролов, В.А. Максименко,
С.А. Куркин, В.Б. Казанцев, А.Н. Писарчик

Представлен обзор физико-математических методов восстановления функциональных сетей головного мозга на основании регистрируемой активности головного мозга. Рассматриваются наиболее эффективные и популярные методы, а также их преимущества, недостатки и ограничения применения. Обсуждаются вопросы применения теории сложных сетей к восстанавливаемым функциональным сетям головного мозга для объяснения эффектов динамической интеграции в головном мозге и их влияния на разнообразную функциональность головного мозга и сознания, а также процессов, приводящих к патологической активности центральной нервной системы. Рассматриваются вопросы приложений данных подходов как к описанию функционирования головного мозга при различных когнитивных и патологических процессах, так и для создания новых нейроинтерфейсов, основанных на детектировании изменения функциональных связей в головном мозге.

Ключевые слова: функциональные связи, синхронизация, сложные сети, нейронные сети, анализ электроэнцефалограмм и магнитоэнцефалограмм

PACS numbers: 05.45.-a, 05.45.Tp, 05.45.Xt, 64.60.aq, 87.85.dd, 87.85.dm

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.06.038807>

Содержание

1. Введение (614).
2. Восстановление функциональных связей по экспериментальным данным активности головного мозга (617).
 - 2.1. Проблемы и ограничения восстановления функциональных сетей.
 - 2.2. Восстановление источников в головном мозге для оценки связей.
 - 2.3. Иерархия и классификация методов восстановления функциональных связей.
 - 2.4. Методы оценки эффективных связей.
3. Интеграционные процессы в головном мозге (629).
 - 3.1. Математический аппарат теории сложных сетей.
 - 3.2. Функциональные сети, формирующиеся при обработке визуальной сенсорной информации.
 - 3.3. Интеграция и сегрегация функциональной сети мозга при планировании моторной активности.

А.Е. Храмов^{(1,2,*),} Н.С. Фролов^{(1),} В.А. Максименко^{(1),}

С.А. Куркин^{(1),} В.Б. Казанцев^{(1),} А.Н. Писарчик^(1,3)

(1) Университет Иннополис,

Центр технологий компонентов робототехники и мехатроники,
Лаборатория нейронауки и когнитивных технологий,
ул. Университетская 1, 420500 Иннополис, Татарстан,
Российская Федерация

(2) Саратовский государственный медицинский университет
им. В.М. Разумовского,
ул. Большая Казачья 112, 410012 Саратов, Российской Федерации
(3) Center for Biomedical Technology, Technical University of Madrid,
Campus Montegancedo, Pozuelo de Alarcón, 28223 Madrid, Spain
E-mail: ^(*)a.hramov@innopolis.ru

Статья поступила 29 марта 2020 г.,
после доработки 28 июня 2020 г.

3.4. Функциональное взаимодействие между областями мозга
до и во время эпилептического приступа.

4. Сетевые интерфейсы мозг – компьютер (644).

5. Заключение (646).

Список литературы (646).

1. Введение

Головной мозг представляет собой сложную сеть, которая на крупных масштабах наблюдения включает в себя несколько сотен областей мозга и многие тысячи взаимосвязанных проводящих путей, сформированных из аксонов белого вещества [1]. Исследования сетей головного мозга мотивированы идеей о том, что функции мозга не ассоциированы исключительно с отдельными областями и связями, а, скорее, возникают из топологии сети в целом, так называемого коннектома мозга [2]. Несмотря на выдающиеся успехи в современной молекулярной нейробиологии, генетике, механизмы и принципы работы мозга на клеточно-сетевом, системном и функциональном уровнях организации остаются, по сути, невыясненными.

Среди современных физико-математических концепций описания работы мозга можно считать общепринятыми механизмы электрогенеза — генерации электрических импульсов (потенциалов действия или спайков), базовую анатомическую архитектонику организации функциональных структур мозга (гиппокамп, мозжечок, таламус, слои коры и др.), процессы распространения сигналов по нервным волокнам, базовые механизмы синаптической нейропередачи и пластичности [3]. Они сравни-

тельно легко поддаются описанию с помощью систем дифференциальных уравнений и стохастических моделей. Однако до сих пор неясно, каким образом эти процессы формируют функционал систем мозга, включая как относительно простые функции моторного контроля, сенсоро-моторных преобразований, так и высшие когнитивные функции — обучение, память, сознание. С другой стороны, реально измеряемые величины (сигналы электро- и магнитоэнцефалографии (ЭЭГ/МЭГ) или функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ)) часто оказывается достаточно сложно сопоставить с клеточно-сетевыми моделями нейронных взаимодействий.

Одним из примеров такой стыковки может служить концепция ритмической активности мозга от клеточного до функционального уровня. Ритмы мозга [4–6], как оказывается, определяют возможность реализации когнитивных функций, таких как ассоциативное восприятие, фокусировка внимания, фазовая прецессия в гиппокампе в задачах пространственной навигации и др. Предложенные российскими биофизиками модели осцилляторных нейронных сетей [6], сложных импульсных сетей с пластичными связями [7, 8], нелинейных эффектов синхронизации, конкуренции, хаоса [9, 10], полихронизации [11], физико-химических основ когнитивных функций [12] — вот далеко не полный перечень работ, осуществляющих взаимосвязь между клеточно-сетевой организацией мозга и динамическими процессами, реализующими когнитивные функции. Тем не менее эти модели остаются концептуальными и не позволяют в полной мере объяснить данные, получаемые исследователями головного мозга с помощью доступных методов нейровизуализации.

Для того чтобы объяснить богатую функциональность мозга, которая имеет место при относительно фиксированной структуре коннектома, специалисты в области нейронауки всё больше интересуются топологией функциональных связей головного мозга, которые динамически формируются и перестраиваются между различными областями мозга при реализации тех или иных когнитивных задач [13, 14], рабочей памяти [15], обработке сенсорной информации [16] или даже в состоянии покоя [17]. Функциональная связь восстанавливается на основе регистрируемых временных рядов активности головного мозга и описывает закономерности статистической зависимости между динамикой областей головного мозга. Данные временных рядов могут быть получены с помощью различных методов нейровизуализации, включая мониторинг гемодинамического отклика мозга с помощью фМРТ [18] и функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (фБИКС) [19]; анализ электрической активности головного мозга по данным ЭЭГ [20] или магнитной активности по данным МЭГ [21, 22]. Функциональные связи могут быть определены несколькими способами, в том числе в виде взаимной корреляции, взаимной информации, спектральной когерентности или с помощью методов машинного обучения.

В данном обзоре мы остановимся на рассмотрении наиболее эффективных и широко применяемых методов установления функциональных связей (подробнее см. раздел 2.3). Следует отметить, что хотя наличие статистической взаимосвязи между двумя областями мозга часто воспринимается как признак функциональной связи, это не всегда подразумевает причинно-следственную связь [23]. Функциональная связь является нестационарной и часто меняется за несколько десятков или сотен

миллисекунд, поскольку она постоянно модулируется различными процессами в мозге, например усталостью [24, 25], сенсорными стимулами [26] или контекстом когнитивной задачи [27]. Даже при измерении методами, которые работают с низкой частотой дискретизации, такими как фМРТ или фБИКС, функциональная связь может демонстрировать нестационарную динамику, например, во время состояния покоя [28].

Другим типом связей, выделяемых при исследовании крупномасштабных сетей мозга, являются "эффективные" связи, с помощью которых восстанавливают сеть направленных взаимодействий в мозге с учётом причинности между нейронными элементами. Фактически эффективная сеть головного мозга представляет собой некоторую эмпирическую математическую модель, которая учитывает наблюдаемые данные и выбирается из ряда возможных моделей с использованием объективных критериев для доказательства корректности модели. Последние разработки в этой области привели к созданию подходов к "обнаружению сетей", включающих идентификацию математических моделей на основе графов для эффективной связаннысти мозга, которые наилучшим образом объясняют эмпирические данные [29, 30].

Следует отметить, что оценка эффективных связей открывает большие перспективы для более качественного и глубокого анализа интегративной динамики мозга, однако большинство современных исследований всё ещё сосредоточено на восстановлении и анализе функциональной связаннысти в головном мозге, поэтому именно этот, более стандартный, подход находится в центре внимания настоящего обзора.

Для анализа формирующихся и динамически изменяющихся функциональных сетей головного мозга активно используется аппарат теории сложных сетей, основанный на математической теории графов. Он хорошо себя зарекомендовал при исследовании сложных сетевых структур в нелинейной физике, генетике, энергетике, биофизике, социологии и т.д. [31, 32]. В нейронауке такие сети, или графы, описываемые как совокупности узлов (областей головного мозга) и рёбер (функциональных связей, отражающих статистические зависимости между динамикой областей), можно анализировать с помощью различных количественных инструментов и методов, развитых в современной теории сетей [2, 33–38].

Восстановление функциональных связей между областями мозга является важным шагом для создания компактных и значимых описаний сетей мозга и их интеграции в процессе когнитивной деятельности или вследствие патологий центральной нервной системы на основании данных, получаемых с использованием различных методов нейровизуализации [39–45]. Такие функциональные сети, а также закономерности их динамики оказываются весьма информативными при решении прикладных задач, включая медицинские приложения (мониторинг активности мозга, выявление патологий, стрессовых состояний, диагностика нейродегенеративных заболеваний и др.), когнитивную нейронауку (исследование механизмов обработки сенсорной информации, процессов принятия решений, планирования моторной активности, работы кратковременной памяти) и нейротехнологии, включая задачу построения интерфейсов мозг – компьютер [46–50]. Сетевой подход к изучению мозга органично и естественно объединяет области нейроанатомии ("структурные" связи в головном мозге [1]) и динамику

мозга ("функциональные" и/или "эффективные" связи [51]) посредством нахождения корреляций между динамикой нейронного ансамбля мозга, измеренной с использованием различных методов нейровизуализации или найденной математически (например, путём восстановления связей), и нижележащим анатомическим и клеточным субстратом.

Следует отметить, что вопросы принципов обработки информации в мозге, уточнения и дополнения клеточных моделей достаточно активно обсуждаются в связи с различными фундаментальными и прикладными аспектами. Одним из таких аспектов является роль внеклеточной субстанции в информационных процессах. Современные экспериментальные исследования показывают, что глиальные клетки, в частности астроциты, способны модулировать синаптическую передачу в мозге и влиять на процессы информационного транспорта [52]. Более того, внеклеточный матрикс мозга, служащий каркасом для сигнальных нейронных сетей, также способен воздействовать на передачу информации в нейронных сетях [53]. По сути, глия и матрикс представляют собой активную внеклеточную среду, в которую погружается нейронная сеть. Вопрос о том, являются ли глия и матрикс необходимым субстратом для генерации когнитивных функций в мозге (подобно активному веществу при лазерной генерации в физике), до сих пор остаётся открытым.

Важным фундаментальным аспектом в принципах работы мозга является его структурная пластичность. В классической трактовке Хебба пластичность означает способность нейронной сети усиливать тот или иной путь проведения нейронного сигнала, если для этого есть функциональная необходимость, либо ослаблять его, если данный путь не используется. Эта концепция включает в себя также структурные изменения: если необходимо, то не только новые рецепторы, но и новые синапсы могут быть сформированы, что с точки зрения нейронной сети означает не только коррекцию весов связей, но и изменение всей архитектуры сети. Более того, считается, что и новые элементы — нейроны — могут быть доставлены из соответствующих хранилищ стволовых клеток (например, зубчатая фасция гиппокампа). С точки зрения физико-математического описания такие сети необходимо моделировать многомерными динамическими системами с переменной размерностью, общепринятой методологией исследования которых пока не существует. Тем не менее в контексте структурной пластичности в современной литературе развивается направление моделей растущих нейросетей, которые в дальнейшем могут быть наделены функциональной активностью [54, 55].

Представления о мозге как о комплексе сложных нейрон-глиальных сетей с вариабельными динамическими характеристиками с точки зрения его макроописания для практических (в том числе медицинских) приложений акцентируют задачу о выявлении и динамике функциональных связей между различными локальными участками мозга как в норме при выполнении различных когнитивных задач, так и при патологиях. Очевидно, что функциональные сети (описываемые графами), получаемые в результате таких реконструкций, будут представлять собой образ, пусть и достаточно грубый, активности соответствующих нейрон-глиальных сетей. Этот образ, тем не менее, является сложным динамическим объектом, исследование которого представляет собой

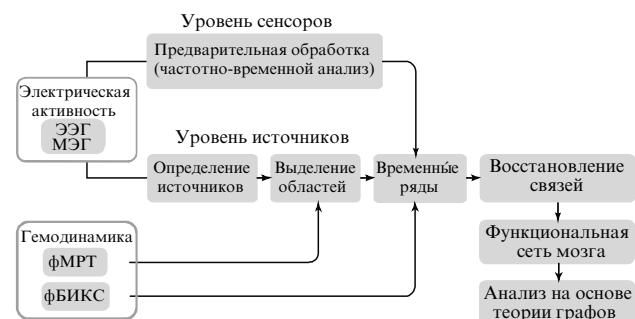


Рис. 1. Общая схема построения и анализа функциональной сети головного мозга с использованием данных различных методов нейровизуализации и подходов к рассмотрению нейронных процессов на уровне сенсоров или на уровне источников нейронной активности.

нетривиальную задачу, особенно при реализации высших нервных функций, для обеспечения которых мозг приводит в действие большие нейронные ансамбли. Их сложность увеличивается экспоненциально с возрастанием количества нейронов. Как следствие, при выполнении когнитивных задач необходимы эффективная коммуникация и интеграция нейронных сетей между распределёнными областями головного мозга. Интеграционные процессы в крупномасштабной сети головного мозга разворачиваются на основе анатомических особенностей связей в головном мозге, но не ограничиваются ими.

Построение и последующий анализ функциональной и/или эффективной сети головного мозга с использованием подходов теории сложных сетей иллюстрирует рис. 1. Функциональные данные о динамике различных областей мозга, регистрируемые с помощью методов мониторинга электрической активности (в верхней части рис. 1) или гемодинамического ответа (в нижней части рис. 1), могут быть преобразованы в сетевую форму [56, 57]. В случае использования технологии нейровизуализации фМРТ узлы сети, как правило, получают разделением областей кортикального и субкортикального серого вещества в соответствии с анатомическими границами или заданием равномерно распределённых элементов объёма (вокселей) с фиксированным размером. В случае анализа электрической активности мозга с использованием ЭЭГ/МЭГ-измерений или кровотока в кортикальных областях с помощью фБИКС узлы обычно выбираются естественным образом как места расположения сенсоров на поверхности головы [58]. Однако такой подход, называемый анализом на сенсорном уровне (sensor-level), не учитывает того факта, что каждый сенсор ЭЭГ или МЭГ может отражать активность нескольких источников нейронной деятельности в мозге, представляя их суперпозицию (см. раздел 2.1). Альтернативным подходом является восстановление источников нейронной активности по ЭЭГ/МЭГ-данным. Он заключается в задании узлов-источников путём разделения объёма или поверхности мозга на области, получении соответствующих временных рядов их динамики и анализе связей на уровне восстановленных источников (см. раздел 2.2).

После того как узлы заданы, мы можем определить их динамику во времени, характеризующуюся временными рядами (например, изменениями потенциала или магнитного поля в случае ЭЭГ или МЭГ, BOLD-сигналами (BOLD — Blood-Oxygen-Level-Dependent) в случае фМРТ). Отметим, что при применении ЭЭГ/МЭГ

часто проводится предварительная обработка временных рядов, в частности, для выделения интересующего частотного диапазона путём фильтрации или на основании вейвлетного преобразования [59, 60]. Далее по времененным рядам оценивают функциональные или эффективные связи, полный набор которых между всеми узлами может быть агрегирован в матрицу смежности, являющуюся математическим представлением графа сети (см. раздел 3.1.1). Для оценки значимости связей, а также эффектов сегрегации и интеграции в функциональных сетях мозга используются различные математические подходы (см. раздел 3.1.2). Здесь также можно порекомендовать обзорные статьи [57, 61, 62]. В разделе 3.1.3 рассматриваются формализм и принципы построения многослойных функциональных сетей мозга. Для того чтобы удалить статистически незначимые или слабые взаимодействия, используются различные методы статистического анализа, в частности коррекция уровней статистической значимости с учётом множественных сравнений методом перестановок [63]. Раздел 2 посвящён анализу основных проблем и подходов к восстановлению функциональных связей по данным нейровизуализации.

Таким образом, можно сделать вывод, что современные сетевые подходы, активно развивающиеся в нелинейной физике и математике, обогатили наше понимание функционирования мозга. Именно рассмотрение вопросов применения методов восстановления и анализа сложных сетей из больших наборов экспериментальных нейрофизиологических данных является главной темой настоящего обзора. Конкретные примеры исследований формирующихся функциональных сетей мозга представлены в разделах 3.2 – 3.4, а их применение к созданию сетевых и мультимодальных интерфейсов мозг – компьютер кратко обсуждается в разделе 4.

2. Восстановление функциональных связей по экспериментальным данным активности головного мозга

2.1. Проблемы и ограничения восстановления функциональных сетей

Перед тем как перейти к описанию физико-математических методов восстановления функциональных связей, рассмотрим проблемы, которые могут существенно повлиять на полученные результаты и их интерпретацию. В первую очередь это касается сигналов электрической активности головного мозга (МЭГ/ЭЭГ), а также сигналов потенциалов локального поля, которые следуют из природы этих сигналов. Описанные ниже ограничения стоит иметь в виду как при выборе конкретного метода восстановления связей, так и при разработке новых подходов к восстановлению функциональных сетей.

2.1.1. Объёмная проводимость и распространение поля. Данная проблема, затрагивающая анализ функциональных связей по многоканальным сигналам МЭГ/ЭЭГ, проводимый на сенсорном уровне, связана с природой распространения электромагнитного поля. Дело в том, что неинвазивные методы магнито- и электроэнцефалографии не дают доступа к источникам нейронной активности, а представляют собой мгновенную линейную су-

перпозицию активности нескольких источников [64, 65]. Другими словами, несколько сенсоров могут одновременно отражать активность одного источника. Данный эффект носит название "объёмной проводимости". Кроме того, активность источников претерпевает искажение в ходе распространения через костные ткани черепа, кожу и другие проводящие среды, которые могут рассматриваться как низкочастотный фильтр. Как следствие, регистрируемые сигналы источника нейронной активности становятся "размазанными" в пространстве — проблема распространения поля, что вызывает появление ложных корреляций между сигналами, которые регистрируют близко расположенные сенсоры, и существенно затрудняет интерпретацию восстановленных функциональных соотношений. Проблема объёмной проводимости заслуживает пристального внимания, и она освещена в ряде обзоров [57, 66]. Существует несколько подходов для компенсации влияния эффекта объёмной проводимости.

Первым, самым простым, способом является использование метрик связи, не учитывающих вклада мгновенной корреляции, т.е. без введения соответствующей фазовой задержки (0 или 180°). Это возможно с помощью таких метрик функциональной связи, как взвешенный индекс фазового сдвига [67], мнимая часть когерентности [68], индекс наклона фазы [69] и др. В случае анализа эффективных связей это соответствует рассмотрению дополнительной "мгновенной" составляющей в векторной авторегрессионной модели [70, 71]. Данный способ является достаточно эффективным, поскольку исключает из рассмотрения эффект одновременности появления поля от одного источника на нескольких сенсорах и соответствующих ложных связей.

Вторым способом является переход от восстановления связей на сенсорном уровне к их восстановлению на уровне источников. В этом случае проблема объёмной проводимости исчезает естественным образом, однако процедура анализа связей существенно усложняется из-за появления дополнительного этапа обработки данных, связанного с восстановлением источников нейронной активности (данний подход подробно изложен в разделе 2.2).

Третий метод подавления эффекта объёмной проводимости представляет собой корректное рассмотрение изменения функциональных связей, а именно изменения величины метрики функциональной связи в условиях данного эксперимента по сравнению с таковой в фоновых условиях или изменения её величины в случае двух различных экспериментальных условий. Данная стратегия основана на том, что эффект объёмной проводимости должен одинаково проявляться в разных экспериментальных условиях, поэтому правильно проведённое "вычитание" позволит подавить ложные связи.

2.1.2. Соотношение сигнал/шум. Немаловажным фактором, который способен существенно повлиять на оценку и последующую интерпретацию функциональных связей, может стать проблема, обусловленная уровнем шума в анализируемом экспериментальном сигнале и его соотношением с полезной составляющей. Причина этой проблемы заключается в том, что регистрируемый сигнал всегда содержит шумовую компоненту, вызванную погрешностью измерений и записи, а также случайными процессами, генерируемыми нейронным ансамб-

лем головного мозга. Таким образом, затруднения возникают при оценке функциональных связей в паре сигналов с разным уровнем соотношения сигнал/шум, что может быть вызвано, например, различиями импедансов электродов в случае записи ЭЭГ. Также изменение отношения полезного сигнала к шуму в ходе эксперимента может привести к появлению ложных различий при сравнении функциональных связей в разных условиях. Данная проблема детально освещена в обзоре [57] на примере оценки направленности связей для двух разных модельных сигналов с использованием метода причинности по Грейндджеру.

2.1.3. Проблема статистической значимости связей. Современные средства нейровизуализации позволяют представить активность мозга с высоким пространственным и временным разрешением. Специфика постановки и проведения нейрофизиологических экспериментов делает анализ этих данных многофакторным, поскольку приходится учитывать разные экспериментальные условия, в которых они были получены. Поэтому определение особенностей активности головного мозга, связанных с конкретными эффектами или условиями, может оказаться весьма нетривиальной задачей. Наиболее сложной проблемой при этом является нахождение обусловленной множественными сравнениями (Multiple Comparison Problem) поправки, появляющейся при необходимости построения семейства статистических выводов. Для решения указанной проблемы существуют традиционные консервативные методы, например поправка Бонферрони, которая состоит в занижении критического уровня $p_B = p_{cr}/N$, где N — число сравнений, p_{cr} — выбранное значение критического уровня (обычно 0,05), p_B — значение критического уровня с учётом поправки Бонферрони. Понятно, что поправка Бонферрони позволяет устранить влияние эффекта множественных сравнений в случае небольшого числа сравнений ($N < 10$) и становится слабо применимой при одновременной проверке большего числа гипотез.

Такая ситуация естественным образом возникает при сравнении результатов эксперимента в частотном, пространственном и временному доменах, которые содержат, как правило, большое количество пар данных для сравнения ($N \gg 10^2$). Для анализа пространственно-частотно-временных характеристик нейронной активности разработаны более современные эффективные методы, основанные на непараметрическом кластерном анализе с помощью случайных перестановок (nonparametric cluster-based permutation test) [63]. Основная цель данного статистического тестирования состоит в исключении участков (или кластеров) частотного, пространственно-го или временного распределения, в которых значимые изменения результатов измерений в разных экспериментальных условиях были определены случайно. Проведение подобного анализа направлено на снижение вероятности ошибки первого рода, т.е. на уменьшение числа ложноположительных результатов.

Проблема корректного статистического тестирования с учётом поправки, обусловленной множественными сравнениями, особенно касается результатов оценки функциональных связей. В первую очередь специфика решения этой задачи связана с проблемой определения "кластеров". Авторы недавней работы [72] предложили и подробно описали новый корректный подход для стати-

стического анализа различия функциональных связей в двух разных экспериментальных условиях, который является расширением непараметрического кластерного анализа. Преимущество данного подхода заключается в выделении значимых различий функциональных связей в частотном, временному и пространственном доменах одновременно.

2.2. Восстановление источников в головном мозге для оценки связей

Упомянутая в разделе 2.1.1 проблема распространения поля заключается в том, что одна и та же зона активности в головном мозге обычно регистрируется сразу несколькими соседними сенсорами, что ограничивает возможности практического использования различных мер функциональных связей в мозге, рассчитываемых на сенсорном уровне, т.е. на основе сигналов, регистрируемых при записи ЭЭГ или МЭГ. Проблема распространения поля существенно затрудняет корректную интерпретацию результатов. Достаточно эффективно решить данную проблему позволяет анализ нейронных взаимодействий в пространстве источников активности в головном мозге, характеристики которых (положения и мощности) могут быть восстановлены с помощью специальных методов — на основе решения так называемой обратной задачи [65, 73]. Другой существенной причиной перехода в пространство источников при оценке связей является возможность определения реального анатомического расположения взаимодействующих областей мозга. Отметим, что здесь и далее под источниками понимаются источники нейронной активности в головном мозге.

В настоящее время методы локализации (восстановления) источников постоянно совершенствуются и дают возможность прямой оценки активности нейронных источников, генерирующих сигналы, наблюдаемые на сенсорном уровне, решая при этом проблему распространения поля.

В данном разделе кратко рассмотрим общий принцип восстановления источников нейронной активности, а также особенности их использования для оценки и анализа связей в пространстве источников. Большинство методов анализа связей на уровне источников содержит два этапа.

1. Оценка активности нейронных источников в головном мозге по регистрируемым на сенсорном уровне сигналам посредством решения обратной задачи. Ниже кратко рассмотрены основные классы данных методов.

2. Расчёт связей между восстановленными источниками, который обычно ограничивается набором предопределённых областей интереса в головном мозге.

Заметным исключением из описанного двухэтапного подхода является динамическое моделирование причинности (dynamic causal modelling) [74]. Данный подход подробнее описан далее.

2.2.1. Методы восстановления источников.

При использовании существующих подходов для восстановления источников нейронной активности можно достичь пространственного разрешения функциональной визуализации мозга, соизмеримого с таковым при фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). При известном наборе МЭГ- или ЭЭГ-сигналов от массива внешних сенсоров обратная задача заключается в оценке свойств

токовых источников внутри мозга, которые будут генерировать эти сигналы. Прежде всего необходимо решить прямую задачу, в рамках которой рассчитываются потенциалы и внешние поля на скальпе для заданного набора нейронных токовых источников. Заметим, что характерные частоты МЭГ- и ЭЭГ-сигналов, как правило, ниже 1 кГц, а в большинстве исследований рассматривается диапазон частот от 0,1 до 100 Гц. Как следствие, физические процессы распространения электромагнитных полей, приводящие к наблюдаемым МЭГ- или ЭЭГ-сигналам, могут быть описаны с помощью квазистатического приближения уравнений Максвелла [75].

В качестве моделей источников при решении прямой и обратной задач используются эквивалентные токовые диполи либо мультидиполи [75, 76]. Важно отметить, что нейронная активность не состоит из дискретных наборов токовых диполей. Они являются лишь удобным представлением о когерентной активации большого числа пирамидальных клеток, которая может простираться на несколько квадратных сантиметров серого вещества. Таким образом, токовый диполь является наиболее вос требованной моделью при работе с МЭГ- и ЭЭГ-данными, поскольку первичный источник тока произвольной протяжённости всегда можно разбить на небольшие участки, каждый из которых может быть представлен эквивалентным токовым диполем.

Вычисление потенциалов и индуцированных магнитных полей на скальпе требует решения прямой задачи для заданной модели источников. Когда поверхностные интегралы вычисляются по реалистичным формам головы, соответствующие уравнения решаются численно. Однако существуют аналитические решения для упрощённой геометрии, например, когда предполагается, что голова состоит из набора вложенных концентрических однородных сферических оболочек, представляющих мозг, череп и кожу головы [77, 78]. Для более точного решения прямой задачи следует использовать анатомическую информацию, полученную из объёмных изображений мозга высокого разрешения (например, с помощью МРТ или рентгеновской компьютерной томографии), определяя поверхностные границы мозга, черепа и кожи головы из данных изображений [79]. Найденные поверхности могут быть затем использованы при расчёте прямых полей методом граничных элементов или методом конечных элементов [80]. Заметим, что в МЭГ-исследованиях одной из наиболее популярных моделей головы является предложенная в работе [81] полуреалистичная однооболочечная модель, которая характеризуется оптимальным соотношением точности и вычислительной сложности.

Обычно выделяют два класса методов оценки источников по ЭЭГ- и МЭГ-данным или, другими словами, решения обратной задачи: параметрические и визуализирующие (непараметрические) методы [75, 82–84]. В параметрических методах предполагается, что источники могут быть представлены несколькими эквивалентными токовыми диполями с неизвестными координатами и моментами, которые определяются с помощью нелинейных численных методов. Непараметрические методы основаны на предположении, что первичными источниками являются внутриклеточные токи в дендритных стволах кортикальных пирамидальных нейронов, которые выровнены нормально к поверхности коры. Таким образом, отдельный токовый диполь ставится в соответ-

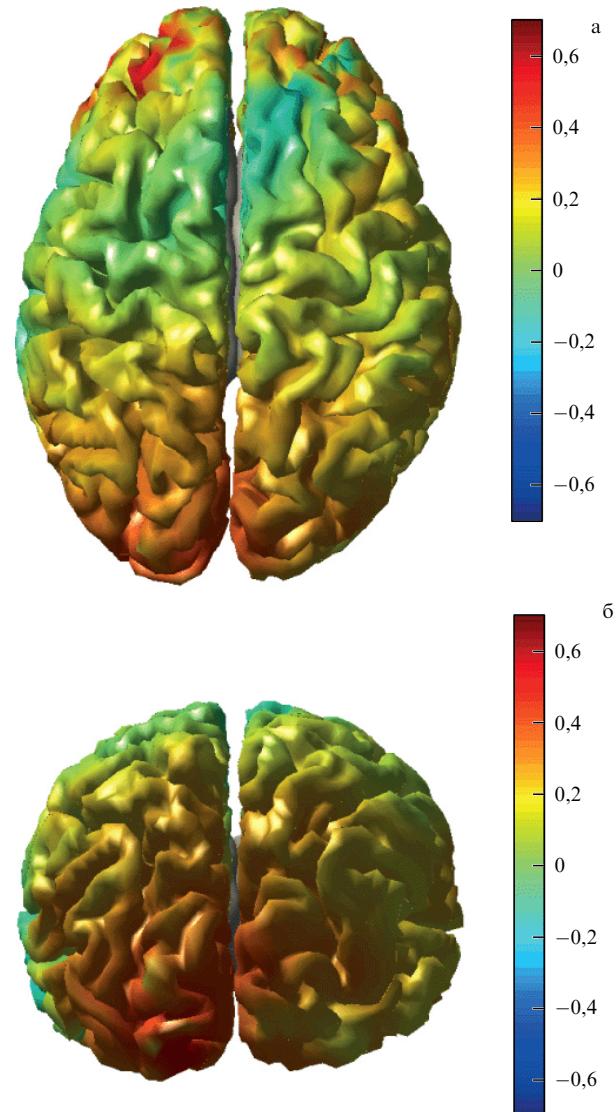


Рис. 2. (В цвете онлайн.) Распределение нормированного изменения мощности источников в коре головного мозга относительно его фоновой активности в процессе визуальной обработки при восприятии мигающего куба Неккера: (а) вид сверху, (б) вид со стороны затылочной области мозга. Результат получен методом динамической визуализации когерентных источников по зарегистрированным МЭГ-данным (306 каналов).

ствию каждому из нескольких десятков тысяч элементов разбиения (тесселяции) поверхности коры головного мозга, при этом ориентация диполя определяется локальной нормалью к поверхности. Обратная задача в этом случае является линейной, поскольку единственными неизвестными остаются амплитуды диполей в каждом элементе разбиения.

На рисунке 2 приведён пример восстановления активности источников в коре головного мозга методом динамической визуализации когерентных источников [85] по зарегистрированным МЭГ-данным (306 каналов) при восприятии испытуемым мигающего с частотой 6,67 Гц куба Неккера [86]. Результат получен с помощью программного пакета FieldTrip [87] в частотном диапазоне, определяемом удвоенной частотой мерцания куба: $13,33 \pm 2$ Гц. Наблюдаются возбуждение первичной зрительной коры, а также зрительной ассоциативной зоны.

Заметим, что приведённое описание общего подхода к восстановлению источников нейронной активности в головном мозге не претендует на полноту, а является лишь кратким введением в данный вопрос, необходимым для раскрытия основной темы настоящего обзора. Подробное рассмотрение методов восстановления источников можно найти в работах [75, 82].

Для выполнения второго этапа подхода к анализу связей на уровне источников — восстановления связей между локализованными источниками — используются меры связей, аналогичные применяемым на сенсорном уровне. Детальное рассмотрение различных мер связей проведено в разделе 2.3.

Заметим, что динамическое моделирование причинности концептуально отличается от методов, которые обсуждались выше [74]. Оно направлено на построение биофизически правдоподобной генеративной модели измеренных данных, которая определяет, как входной сигнал активирует систему заранее заданных взаимосвязанных нейронных популяций, приводя к сигналу на выходе, близкому к измеренному. В отличие от двухэтапных методов, динамическое моделирование причинности не вычисляет параметры источников нейронной активности отдельно, а обеспечивает оценку параметров связей и источников в рамках единого шага [88–91].

2.2.2. Определение областей интереса. Практически все методы анализа функциональной связаннысти источников рассчитывают меры связей между каждой парой нескольких выбранных областей интереса или между несколькими областями интереса и остальной частью мозга. Очевидно, что выбор областей интереса является критически важным шагом, так как качество полученных в них временных рядов определяет точность анализа связей между ними. Таким образом, неправильный выбор областей интереса может привести к ошибочным результатам. Рассмотрим несколько стратегий определения областей интереса.

1. *Предварительный выбор (априори).* Области интереса могут быть выбраны на основании априорных сведений о их вовлечённости в выполнение определённого экспериментального задания (например, с использованием данных предварительной функциональной визуализации) [85, 92–95]. При использовании априорного выбора меры связаннысти могут быть рассчитаны между всеми возможными парами областей интереса. Однако их локализация может оказаться неоптимальной или будут пропущены важные области.

2. *Оценка кортико-периферической когерентности.* Данная стратегия основана на оценке когерентности между периферическими физиологическими сигналами и мозговой активностью, восстановленной на дискретной сетке. Такая оценка позволяет идентифицировать области мозга, в которых активность модулирована ритмическими процессами периферических сигналов. Оценка кортико-периферической когерентности может использоваться, например, с возникающими при движениях колебательными компонентами, записываемыми с помощью ЭМГ и устройств для трекинга движений [85, 95–101]. Области в мозге с максимальной кортико-периферической когерентностью могут использоваться в качестве референсных при анализе кортико-кортикальных связей.

3. *Оценка когерентности на уровне сенсоров.* Гросс и др. в работе [85] продемонстрировали использование

данных о когерентности между всеми комбинациями сенсоров для МЭГ-системы с планарными градиометрами и обнаружили когерентность между дальними областями. Соответствующие источники были локализованы посредством итеративной процедуры. Однако из-за проблемы распространения поля данной стратегии, вероятнее всего, в большинстве случаев не может быть реализована должным образом.

4. *Построение карт мощностей.* Одной из наиболее широко используемых стратегий является выбор областей интереса на основании карт нейронной активности. Области мозга, демонстрирующие наиболее интенсивную активность во время выполнения экспериментального задания или наибольшую разницу в активности при разных экспериментальных условиях, выбираются для дальнейшего анализа связей. Данный подход был предложен в работе [102], где применялся метод оценок минимальной нормы для восстановления временных рядов источников по неусреднённым данным. Области, которые активировались наиболее существенно, были определены с использованием суррогатных данных. Для уменьшения числа рассматриваемых активных элементов в объёме мозга (вокселяй) использовалась итеративная процедура. Затем при окончательном наборе вокселяй проводился анализ фазовой синхронизации. Описанный подход впоследствии был развит для применения в экспериментах с множеством отрезков записей активности мозга [74]. Подобный метод применялся также в исследовании визуально-моторных связей [100].

5. *Методы, основанные на расчёте когерентности.* В работах [103, 104] предложен подход, который идентифицирует сильно связанные области мозга на основании расчёта плотностей связей по всему мозгу. Плотность связей для заданного вокселя определяется как число дальних связей, превышающих заданный порог когерентности. Карта плотностей связей может быть построена с учётом порога, и области локальных максимумов на ней могут быть выбраны в качестве областей интереса. Изменения в карте плотностей связей при различных экспериментальных условиях можно анализировать с целью выявления изменений в связях, обусловленных выполнением задания.

В идеальном случае можно отказаться от каких-либо пороговых значений и рассчитывать связи между всеми возможными комбинациями вокселяй. Однако даже умеренные размеры вокселяй приводят к нескольким миллионам их комбинаций, что затрудняет расчёт и интерпретацию получающихся матриц связей.

В работе [105] предложен вычислительно эффективный алгоритм постобработки корреляционных матриц вокселяй, основанный на сингулярном разложении (singular value decomposition). Источники были восстановлены с помощью метода оценок минимальной нормы. Задача расчёта сингулярного разложения очень большой корреляционной матрицы для источников была сведена к задаче расчёта сингулярного разложения обратного оператора, отображающего сигналы с сенсоров в пространство источников. В качестве коррелированных областей были определены те источники нейронной активности, первый собственный вектор которых превышал некоторое заранее заданное пороговое значение. Предложенный метод является эффективным, так как он не полагается на априорную информацию и не использует непосредственно активность источников. Тем не менее

выбор числа релевантных собственных векторов, порогового значения для них, а также ограничение на ортогональность метода сингулярного разложения часто являются проблематичными и зависят от опыта и интуиции исследователя.

2.2.3. Ограничения и особенности. Интерпретация результатов анализа связанности на уровне источников нейронной активности осложняется эффектами распространения поля. Это справедливо независимо от используемой меры связанности в случае, если перед её вычислением применялся "традиционный" обратный метод. Под традиционными обратными методами подразумеваются те, которые явно не отделяют "взаимодействия", возникающие из-за распространения поля, от истинных взаимодействий между источниками. Указанные методы включают в себя лучевые подходы, модели распределённых источников и подходы дипольной подгонки [75, 82].

В работах [106, 107] предложены два эффективных метода, которые направлены на устранение влияния эффекта распространения поля перед решением обратной задачи. Один из этих методов использует мнимую часть матрицы кросс-спектральной плотности на сенсорном уровне для идентификации пространственных топографий пар взаимодействующих нейронных источников [107]. Применяя дополнительное ограничение минимального перекрытия, можно определить местоположения взаимодействующих источников. Использование мнимой части кросс-спектральной матрицы плотности гарантирует, что взаимодействие не может быть объяснено эффектом распространения поля [68]. Авторам работ [106, 107] удалось локализовать по набору данных ЭЭГ "генераторы" μ -ритма и теменно-затылочного α -ритма.

Другой метод основан на разложении на независимые компоненты невязок многофакторной авторегрессионной модели, которая подгоняется к данным сенсорного уровня после первоначального анализа главных компонент [106]. Невязки подогнанной авторегрессионной модели отражают взаимодействия с нулевым запаздыванием между сенсорами и косвенно между лежащими в основе источниками. Эти взаимодействия с нулевой задержкой являются следствием эффекта распространения поля. Последующий анализ независимых компонент разделяет невязки в набор статистически независимых временных рядов. Предполагается, что эти компоненты являются невязками авторегрессионной модели на уровне источников. Матрица смешивания независимых компонент содержит топографии взаимодействующих источников и может использоваться для определения их местоположения. Этот подход был применён к данным ЭЭГ для идентификации направленных связей в колебательной сети в α -частотном диапазоне.

Таким образом, совместное использование методов локализации источников нейронной активности и анализа связанности по восстановленным данным о их динамике открывает перспективы для изучения переходных взаимодействий между областями мозга, включая природу этих взаимодействий и их направленность [108–112]. Тем не менее анализ связанности на уровне источников далеко не тривиален, и при интерпретации его результатов следует проявлять осторожность [113]. Особое внимание необходимо обращать на следующие моменты.

1. Анализ связей на уровне источников позволяет в определённой степени решить проблему распростране-

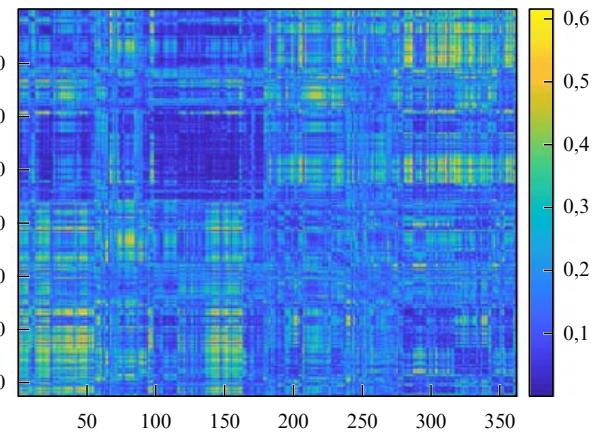


Рис. 3. (В цвете онлайн.) Пример карты связей, полученной по данным о восстановленных источниках, для эксперимента с восприятием мигающего куба Неккера. Источники были восстановлены по зарегистрированным МЭГ-сигналам. Для построения карты использовалась мультимодальная схема сегментирования коры головного мозга, предложенная в [116]. Значения силы связи соответствуют цветовой шкале.

ния поля. Тем не менее он не даёт идеального решения. Необходимо проводить количественную оценку распространения полей по результатам восстановления связей на уровне источников. Этот шаг обычно включает в себя использование оценок пространственной неоднородности восстановленных источников [114, 115]. Кроме того, необходимо регулярно анализировать изменения мощности в зависимости от изменения условий и учитывать их при интерпретации результатов.

2. Выбор областей интереса часто требует взаимодействия с пользователем или привлечения некоторых произвольно заданных параметров. В идеальном случае использование любой априорной информации при выборе областей интереса должно быть заменено оценкой связанности между всеми возможными комбинациями вокселей.

На рисунке 3 представлен пример карты связей, полученной с помощью программного пакета FieldTrip [87] по данным о восстановленных источниках, для эксперимента с восприятием мигающего куба Неккера. Источники были восстановлены по зарегистрированным МЭГ-сигналам (см. рис. 2). Вследствие того что исходное число диполей-источников велико (более 8000), получаемая для них матрица будет содержать более 64 млн элементов, что делает её неинтерпретируемой. Наиболее эффективной стратегией уменьшения размерности матрицы связаннысти является применение схемы сегментирования (parcellation scheme) головного мозга. Такие схемы обычно строятся на основании анатомической информации о мозге человека либо о модальностях. Тогда связи оцениваются не между отдельными диполями-источниками, а между областями мозга для выбранной схемы сегментирования. Для построения карты на рис. 3 применялась предложенная в работе [116] мультимодальная схема сегментирования коры головного мозга, содержащая по 180 областей для каждого полушария. В качестве меры связей использовалась мнимая часть коррентности, что позволяет эффективно подавлять паразитную коррентность, обусловленную распространением электромагнитного поля [68].



Рис. 4. Классификация методов оценки функциональных связей.

2.3. Иерархия и классификация методов восстановления функциональных связей

Рассмотрим кратко классификацию и иерархию наиболее часто используемых эффективных мер для оценки функциональных связей (рис. 4). Во-первых, все методы могут быть разделены на основании возможности определения с их помощью направления взаимодействия. Меры ненаправленной связи (non-directed methods) стремятся оценить величину взаимозависимости между сигналами без привязки к направлению воздействия. Напротив, методы, устанавливающие направленность связей (directed methods), предполагают определение статистической причинности, когда, например, в случае причинности по Грейндджеру мы по одному сигналу имеем возможность некоторого прогнозирования поведения другого сигнала, откуда возможно установление причинно-следственных (направленных) связей.

В рамках как направленных, так и ненаправленных методов оценки функциональных связей можно провести различие между модельно-зависимыми и модельно-независимыми подходами. Как правило, подходы, основанные на моделях (показаны на рис. 4 белым цветом), предполагают линейность взаимодействий, которые могут иметь место между двумя сигналами. Простейшей мерой для ненаправленных модельных взаимодействий является коэффициент корреляции Пирсона, который измеряет линейную зависимость между двумя случайными переменными (см. раздел 2.3.1). Другим, основанным на моделях, подходом, позволяющим оценить нелинейные взаимодействия, являются методы оценки синхронизации двух сигналов, которые, несмотря на удобство и простоту интерпретации, не дают возможности оценить направленность связей (см. раздел 2.3.2). Более общим подходом, не предполагающим линейных отношений, является метод взаимной информации (см. раздел 2.3.3), позволяющий измерить обобщённую (линейную и нелинейную) взаимозависимость между двумя или более временными рядами на основе теории информации. Заметим, что метод взаимной информации относится к классу модельно-независимых подходов (см. чёрные блоки на рис. 4, а также раздел 2.3.3). Удобными методами оценки функциональной зависимости, также не основанными на моделях, являются рекуррентный метод и метод, использующий универсальный аппроксиматор — искусственную нейронную сеть прямого распространения, который фактически позволяет оценить присутствие обобщённой синхронизации между двумя процессами (см. раздел 2.3.4).

Наконец, мы можем различать меры функциональных связей, которые вычисляются из представления сигналов во временной или частотной областях. Чтобы идентифицировать отдельные ритмические компоненты, удобно рассматривать представление сигналов в частотной области. Преобразование в частотную область может быть достигнуто с помощью непараметрических (разложение Фурье, вейвлет-анализ или преобразование Гильберта) или параметрических (модели авторегрессии) методов. Показатели функциональной связности в частотной области далее могут быть использованы для оценки взаимодействий между областями мозга. Многие из перечисленных выше способов в той или иной мере количественно определяют согласованность фаз между ритмическими компонентами в сигналах. Отличное от случайного распределение разности фаз может указывать на функционально значимую связь между нейронными популяциями.

Рассмотрим далее различные методы оценки функциональных и эффективных связей более подробно.

2.3.1. Линейные методы. Коэффициент корреляции Пирсона. Наиболее простой и легко интерпретируемой мерой для оценки функциональных связей во временной области является коэффициент корреляции Пирсона, который характеризует линейную статистическую зависимость между двумя процессами. В рамках модели линейного взаимодействия коэффициент Пирсона показывает долю дисперсии одной величины, которая объясняется дисперсией другой величины, и наоборот. Пусть временные ряды $X = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$ и $Y = \{Y_1, Y_2, \dots, Y_N\}$ представляют нейронную активность, регистрируемую сенсорами x и y соответственно. Тогда коэффициент корреляции Пирсона определяется как

$$r_{XY} = \frac{\text{cov } XY}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (1)$$

где $\text{cov } XY$ — ковариация временных рядов X и Y :

$$\text{cov } XY = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (X_t - \bar{X})(Y_t - \bar{Y}), \quad (2)$$

σ_X , σ_Y и \bar{X} , \bar{Y} — среднеквадратичные отклонения и средние значения временных рядов X и Y .

Независимым процессам соответствует $r_{XY} = 0$, в то время как $r_{XY} = \pm 1$ говорит о позитивной (в фазе) или негативной (в противофазе) корреляции соответственно.

Из приведённого математического определения следует несколько важных особенностей коэффициента корреляции Пирсона как меры функциональной связи. Во-первых, коэффициент корреляции Пирсона описывает зависимость между двумя процессами с позиций амплитудной синхронизации. Во-вторых, данная мера в общем случае оценивает ненаправленное взаимодействие. В-третьих, она не учитывает временную структуру исследуемых сигналов, иными словами коэффициент корреляции будет принимать то же самое значение при случайному перемешивании временных рядов. Кроме того, оценка функциональной связи с помощью коэффициента корреляции Пирсона наиболее сильно подвержена влиянию эффекта объёмной проводимости, поскольку он выявляет моментальную линейную корреляцию амплитуды (см. раздел 2.1.1).

Учсть некоторые из приведённых ограничений можно посредством временного сдвига одного сигнала относительно другого. Пусть теперь $Y^\tau = \{Y_t, Y_{t+1}, \dots, Y_{N+\tau}\}$ представляет собой временной ряд Y , сдвинутый на τ временных отсчётов влево относительно ряда X . В этом случае получим коэффициент корреляции Пирсона как функцию временного сдвига:

$$r_{XY}(\tau) = \frac{\text{cov } XY^\tau}{\sigma_X \sigma_{Y^\tau}}. \quad (3)$$

Рассмотрение зависимости коэффициента корреляции Пирсона от временного сдвига позволяет учсть временнюю структуру данных и сделать выводы о направленности анализируемой функциональной связи. Отметим, что наличие максимума данной зависимости при $\tau > 0$ говорит о том, что процесс X влияет на процесс Y ($X \rightarrow Y$), и, наоборот, процесс Y влияет на X ($Y \rightarrow X$), когда максимум находится при $\tau < 0$. Немаловажно, что анализ линейной корреляции временных рядов, сдвинутых во времени относительно друг друга, позволяет избавиться от влияния эффекта объёмной проводимости, поскольку исключает моментальную корреляцию ($\tau = 0$), которая может быть ложно вызвана распространением поля от одного источника.

Рисунок 5а иллюстрирует результаты расчёта функциональных связей на примере пары сигналов таламо-кортикалной сети головного мозга крысы линии WAG/Rij во время формирования приступа абсанс-эпилепсии. Расчёт основан на экспериментальных данных из нашей работы [117], которые являются удачным примером для демонстрации методов анализа функциональных связей, поскольку данный тип эпилепсии характеризуется усилением синхронизации нейронной активности кортекса и таламических ядер по сравнению с таковой при нормальной активности (рис. 5б).

На рисунке 5в показано изменение функциональной связи, рассчитанное на основе коэффициента Пирсона (1). Видно, что линейный анализ показывает возрастание корреляции за 2 с до приступа, однако во время приступа коэффициент линейной корреляции резко убывает. Это говорит о том, что линейный анализ не подходит для изучения спайковой активности, при которой взаимодействие между областями мозга носит сугубо нелинейный характер.

Когерентность. Коэффициент корреляции Пирсона является линейной мерой функциональной связаннысти во временнй области. Эквивалентной широко используемой мерой для количественной оценки фазовой синхронизации в частотном домене является коэффициент когерентности [59, 96–98, 118, 119] (в зарубежной литературе употребляется также название magnitude squared coherence).

Для начала представим сигналы X и Y в частотной области с помощью преобразования Фурье:

$$S_X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} dt X(t) \exp(-i\omega t) = A_X(\omega) \exp(-\varphi_X(\omega)), \quad (4)$$

$$S_Y(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} dt Y(t) \exp(-i\omega t) = A_Y(\omega) \exp(-\varphi_Y(\omega)),$$

где $S_{X,Y}(\omega)$ представляют собой комплексные фурье-спектры сигналов X и Y соответственно, $A_{X,Y}(\omega)$ и $\varphi_{X,Y}(\omega)$ — амплитуды и фазы анализируемых сигналов

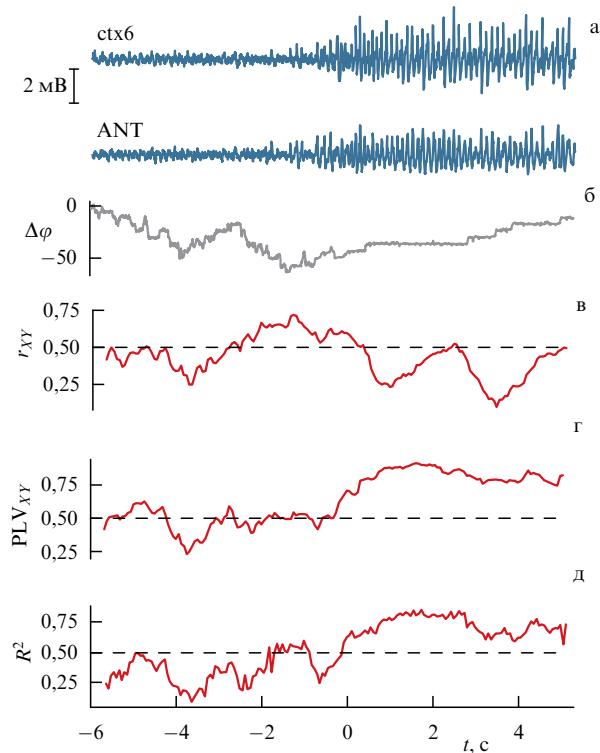


Рис. 5. Иллюстрация расчёта различных мер функциональной связи для сигналов таламо-кортикалной сети головного мозга крысы линии WAG/Rij во время приступа абсанс-эпилепсии [117]. (а) Инвазивные записи электрической активности из 6-го слоя коры ctx6 и ядра ANT таламуса, между которыми оценивалась функциональная связь. (б) Разность фаз сигналов ctx6 и ANT, полученная с помощью преобразования Гильберта (9)–(11). Изменение функциональной связи во времени, рассчитанное с помощью (в) коэффициента линейной корреляции Пирсона r_{XY} (1), (г) меры захвата фазы PLV_{XY} (12) и (д) метода обобщённой синхронизации с использованием метода детектирования на основе машинного обучения. Расчёты проведены в подвижном окне шириной 2 с.

X и Y соответственно. Тогда коэффициент когерентности вычисляется как

$$\text{coh}_{XY}(\omega) = \frac{|A_X(\omega)A_Y(\omega) \exp[i(\varphi_X(\omega) - \varphi_Y(\omega))]|}{\sqrt{A_X^2(\omega)A_Y^2(\omega)}}. \quad (5)$$

Здесь числитель представляет собой величину кросс-спектральной плотности сигналов X и Y на частоте ω , а знаменатель — квадратный корень из произведения спектральных мощностей сигналов X и Y на частоте ω . Согласно приведённому математическому определению коэффициент когерентности изменяется от 0 до 1: $\text{coh}_{XY}(\omega) = 0$ соответствует отсутствию корреляции на частоте ω , а $\text{coh}_{XY}(\omega) = 1$, наоборот, — наличию полной корреляции.

2.3.2. Нелинейные методы. Описанные в разделе 2.3.1 линейные методы анализа функциональных связей позволяют получить однозначный и корректно интерпретируемый результат только тогда, когда соотношение между исследуемыми сигналами является линейным. Как правило, нейронные взаимодействия носят нелинейный характер, и для устранения этого ограничения разработано семейство нелинейных методов. Наиболее популярные и часто используемые из них рассмотрены ниже.

Нелинейные ассоциации. Метод оценки нелинейных ассоциаций был предложен авторами [120, 121] как обобщение анализа линейной корреляции. Без потери общности рассмотрим амплитуду сигнала Y в зависимости от амплитуды сигнала X . Ожидание Y на основе известного значения X выражается аналитически как

$$\mu_{Y|X}(X) = \int_{-\infty}^{\infty} Y p(Y|X) dY, \quad (6)$$

при этом зависимость, заданная соотношением (6), представляет собой кривую регрессии. В этом случае мера нелинейной ассоциации η^2 вычисляется как

$$\eta_{XY}^2 = \frac{\sigma_{Yt}^2 - \sigma_{Yun}^2}{\sigma_{Yt}^2}, \quad (7)$$

где σ_{Yt}^2 — полная дисперсия величины Y , а σ_{Yun}^2 — "неожидаемая" дисперсия величины Y . Последняя вычисляется как разница между полной дисперсией Y и ожидаемой дисперсией Y , полученной на основе кривой регрессии.

В отличие от коэффициента линейной корреляции, который является симметричным, т.е. $r_{XY} = r_{YX}$, мера нелинейной ассоциации может оказаться несимметричной, $\eta_{XY}^2 \neq \eta_{YX}^2$. Это свойство представляется интересным и важным с точки зрения анализа характера взаимодействия между X и Y . Дело в том, что если соотношение между сигналами линейное, то η_{XY}^2 аппроксимирует коэффициент корреляции Пирсона r_{XY}^2 и соответственно является симметричным. В случае нелинейного, но однозначного соответствия между X и Y асимметрия оказывается небольшой. Значительная асимметрия меры нелинейной ассоциации связана с нелинейной и неоднозначной зависимостью между X и Y . По аналогии с коэффициентом корреляции можно ввести временной сдвиг между исследуемыми сигналами, чтобы оценить направленность связи и сделать данную метрику более устойчивой к эффекту объёмной проводимости.

Мера захвата фазы. Одной из важных математических концепций для построения нелинейных методов оценки функциональных связей является концепция хаотической синхронизации [122, 123]. Многочисленные исследования в области нейронауки показывают, что фаза сигнала как его временная характеристика часто может оказаться более информативной, чем его амплитуда, благодаря соответствующим изменениям синхронности. Такой тип синхронизации, при которой наблюдается захват фаз колебаний нейронной активности, называют фазовой синхронизацией [124–127].

Одной из наиболее популярных метрик для оценки фазовой синхронизации в нейронауке является мера захвата фазы (Phase-Locking Value, PLV) [128]. Данная мера основана на том факте, что при фазовой синхронизации разность фаз двух сигналов X и Y демонстрирует постоянство при отсутствии амплитудной корреляции, что математически выражается как

$$|\varphi_X(t) - \varphi_Y(t)| \approx \text{const}. \quad (8)$$

Для выделения фазовой динамики сигнала часто применяется концепция аналитического сигнала [129]

$$H(t) = X(t) + i\tilde{X}(t), \quad (9)$$

где $X(t)$ — исходный сигнал, а $\tilde{X}(t)$ — его преобразование Гильберта, которое определено в смысле главного значения (v.p.) интеграла по Коши:

$$\tilde{X}(t) = \frac{1}{\pi} \text{v.p.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{X(t')}{t - t'} dt'. \quad (10)$$

Фаза аналитического сигнала определяется как

$$\varphi_X(t) = \arctan \frac{\tilde{X}(t)}{X(t)}, \quad (11)$$

а мера захвата фазы двух сигналов, X и Y , имеющих фазы φ_X и φ_Y , вычисляется согласно следующему выражению:

$$\text{PLV}_{XY}(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \exp[i(\varphi_X(t) - \varphi_Y(t))] \right|. \quad (12)$$

Величина меры PLV_{XY} определена в диапазоне от 0 до 1, где 1 характеризует точную фазовую синхронизацию, а 0 — полную независимость фаз рассматриваемых сигналов. По сравнению с мерой когерентности coh_{XY} мера захвата фазы PLV_{XY} обеспечивает более точный результат, требует меньших вычислительных ресурсов и меньшего количества данных для заданного временного разрешения. Кроме того, мера захвата фазы является оптимальным выбором при анализе нестационарных сигналов.

Пример оценки функциональной связи с использованием меры захвата фазы приведён на рис. 5г. Соответствующая разность фаз, вычисленная с помощью преобразования Гильберта, показана на рис. 5б. В отличие от показателя линейной корреляции Пирсона r_{XY} , мера PLV_{XY} резко увеличивается после начала приступа, демонстрируя усиление нелинейного взаимодействия с позиций фазовой синхронизации нейронной активности в таламо-кортикалной сети головного мозга.

Подобный анализ фазовой синхронизации проводится при исследовании связаннысти на уровне источников как дополнение к традиционному анализу когерентности [95, 100, 103]. Как когерентность, так и мера захвата фазы — симметричные меры, поэтому они не позволяют оценить направленность связей между взаимодействующими сигналами. Однако временные задержки могут быть оценены по наклону фазы кросс-спектра рассматриваемых временных рядов [130, 131].

Индекс фазовой задержки. В дополнение к традиционным мерам оценки фазовой синхронизации, разработанным в физике, в частности в теории хаотических колебаний, недавно были предложены новые подходы к анализу функциональной связаннысти на основании временной динамики фаз сигналов. Мотивацией для разработки новых методов являются проблемы интерпретации результатов, получаемых традиционными способами, подверженными эффектам, описанным в разделе 2.1. Ниже рассмотрим набирающую популярность метрику функциональной связи — индекс фазовой задержки (Phase Lag Index, PLI) [132], который учитывает ряд упомянутых ранее проблем и ограничений.

Основной целью использования индекса фазовой задержки является оценка фазовой синхронизации с устранением проблем, связанных с объёмной проводимостью и изменениями импеданса электродов (в случае ЭЭГ-записей). Этого можно добиться, если не рассматривать

разности фаз, сосредоточенные около значений, кратных π : 0, π , 2π , 3π и т.д. Один из способов — введение некоторого индекса асимметрии для распределения разности фаз в окрестности нуля — в отсутствие связи между сигналами распределение является равномерным и симметричным, в то время как любое отклонение от симметрии служит индикатором наличия связи. Здесь под асимметрией понимается то, что вероятность нахождения разности фаз в промежутке $-\pi < \varphi_X - \varphi_Y < 0$ отличается от вероятности нахождения разности фаз в диапазоне $0 < \varphi_X - \varphi_Y < \pi$. Подобная асимметрия подразумевает наличие ненулевой разности фаз (или задержки), природа которой не определяется общим для двух сигналов источником нейронной активности ввиду одновременности наблюдения эффекта объёмной проводимости на соседних электродах.

Индекс фазовой задержки, характеризующий асимметрию распределения разности фаз, определяется как

$$\text{PLI}_{XY} = |\langle \text{sign}(\varphi_X(t) - \varphi_Y(t)) \rangle|, \quad (13)$$

где оператор $\langle \dots \rangle$ означает усреднение по времени. Заметим, что выражение (13) требует, чтобы разность фаз была определена на интервале $[-\pi, \pi]$. Если разность фаз определена на интервале $[0, 2\pi]$, то выражение для оценки PLI должно быть представлено в виде

$$\text{PLI}_{XY} = |\langle \text{sign}(\sin[\varphi_X(t) - \varphi_Y(t)]) \rangle|. \quad (14)$$

Величина PLI в соответствии с (13) и (14) определена в диапазоне от 0 до 1, где 1 соответствует идеальному захвату фазы, отличному от величины, кратной π , а 0 характеризует полное отсутствие связи. Важно также отметить, что в данном определении индекс фазовой задержки PLI не даёт информации о направленности связи, т.е. о том, какой из двух сигналов обладает ведущей фазой. Этую проблему можно решить, исключив модуль из выражений (13) и (14).

Альтернативным методом оценки функциональных связей между сигналами по коротким временным рядам является метод вейвлетной бикогерентности [133, 134], который находит применение при изучении когнитивных процессов и процессов обработки стимульной информации (см., например, [135–137]).

2.3.3. Оценка функциональной связи на основе взаимной информации. Взаимная информация характеризует количество информации о состоянии системы, полученное на основании сведений о состоянии другой системы [138], и позволяет выявлять линейные и нелинейные зависимости между исследуемыми временными рядами или нейронными источниками [139, 140]. Если известно только состояние системы X , то можно оценить среднее количество информации о её состоянии или энтропию системы X :

$$H(X) = - \sum_{t=1}^N P_X(X_t) \log_2 P_X(X_t), \quad (15)$$

где $P_X(X_t)$ — вероятность того, что X принимает значение X_t . Эта величина также имеет смысл неопределенности наблюдения состояния X . Если в то же время протекает процесс Y , который принимает состояние Y_k , то воспользуемся определением условной вероятности и

представим выражение (15) в виде условной энтропии:

$$H(X|Y = Y_k) = - \sum_{t=1}^N \frac{P_{XY}(X_t, Y_k)}{P_Y(Y_k)} \log_2 \frac{P_{XY}(X_t, Y_k)}{P_Y(Y_k)}. \quad (16)$$

Здесь $P_{XY}(X_t, Y_k)$ — совместная вероятность того, что $X = X_t$ в то время как $Y = Y_k$. Величина $H(X|Y = Y_k)$ характеризует неопределенность состояния X при известном значении $Y = Y_k$. Отсюда можно найти среднюю неопределенность состояния X по всем известным значениям Y :

$$\begin{aligned} H(X|Y) &= \sum_{k=1}^N P_Y(Y_k) H(X|Y = Y_k) = \\ &= - \sum_{k=1}^N \sum_{t=1}^N P_{XY}(X_t, Y_k) \log_2 \frac{P_{XY}(X_t, Y_k)}{P_Y(Y_k)} = \\ &= H(X, Y) - H(Y), \end{aligned} \quad (17)$$

где

$$H(X, Y) = - \sum_{k=1}^N \sum_{t=1}^N P_{XY}(X_t, Y_k) \log_2 P_{XY}(X_t, Y_k). \quad (18)$$

Поскольку $H(X)$ является априорной неопределенностью состояния X , а $H(X|Y)$ — апостериорной неопределенностью при известных значениях Y , долю неопределенности состояния X , сниженную благодаря информации о состоянии Y , можно выразить как

$$\begin{aligned} I_{XY} &= H(X) - H(X|Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) = \\ &= - \sum_{k=1}^N \sum_{t=1}^N P_{XY}(X_t, Y_k) \log_2 \frac{P_{XY}(X_t, Y_k)}{P_X(X_t)P_Y(Y_k)}. \end{aligned} \quad (19)$$

Величина I_{XY} носит название кросс-взаимной информации [141]. Если процессы X и Y полностью независимы, то $P_{XY} = P_X P_Y$ и, следовательно, $I_{XY} = 0$.

Например, в работах [139, 140] магнитная томография использовалась в качестве обратного метода [142] для определения зон активности в мозге. Области интереса определялись идентификацией согласованно активирующихся зон в мозге. Регистрировались временные ряды активности каждой области интереса и затем проводился анализ взаимной информации. Взаимная информация рассчитывалась между всеми возможными парами областей интереса в заданном диапазоне временных задержек.

Также важно понимать, что мера взаимной информации является симметричной мерой относительно направленности ($I_{XY} = I_{YX}$), однако использование сигналов с временными задержками может дать представление о направленностях связей.

2.3.4. Методы, основанные на обобщённой синхронизации. В последнее время было предложено ещё несколько мер оценки функциональных связей, среди которых особого внимания заслуживают меры, основанные на диагностике обобщённой синхронизации [123, 143–146]. Синхронизация данного типа подразумевает наличие однозначного функционального соответствия между состоя-

ниями двух связанных процессов:

$$Y(t) = F(X(t)). \quad (20)$$

Нетрудно понять, что предельным случаем обобщённой синхронизации является полная синхронизация, $Y(t) = X(t)$.

Математическое определение обобщённой синхронизации, приведённое выше, относится к случаю одностороннего воздействия $X \rightarrow Y$. Для взаимной связи $X \leftrightarrow Y$ критерий обобщённой синхронизации выражается следующим образом [147]:

$$F(X(t), Y(t)) = 0. \quad (21)$$

С точки зрения нелинейной динамики в случае обобщённой синхронизации траектория одной системы в пространстве состояний полностью определяется траекторией другой системы и наоборот. Для того чтобы рассмотреть динамику систем в пространстве состояний на основе известных временных рядов, из исходных сигналов $X(t)$ и $Y(t)$ по теореме Такенса [148] восстанавливаются соответствующие фазовые траектории $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(t) &= \{X(t), X(t+l), X(t+2l), \dots, X(t+(m-1)l)\}, \\ \mathbf{y}(t) &= \{Y(t), Y(t+l), Y(t+2l), \dots, Y(t+(m-1)l)\}, \end{aligned} \quad (22)$$

где l — сдвиг и m — размерность пространства состояний. Заметим, что значения параметров l и m могут быть выбраны как эмпирически, так и на основании математических критериев [149, 150]. Ниже описаны методы, позволяющие оценить функциональные связи между X и Y на основе восстановленных траекторий $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$.

Рекуррентный анализ. Рекурсия, или повторение во времени, является фундаментальным свойством, которым обладают различные процессы в природе. Это свойство означает, что в процессе эволюции некоторая система возвращается к своим более ранним состояниям. Рекуррентная карта (recurrence plot) как метод визуализации процесса повторений является мощным инструментом для анализа систем на основе временных рядов, отражающих их динамику (см. подробный обзор Марвана и др. [151]).

Пусть $\mathbf{x} = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N\}$ — дискретный временной ряд, тогда рекуррентная матрица может быть задана следующим выражением:

$$R_x^{i,j} = \begin{cases} 1 : \mathbf{x}_i \approx \mathbf{x}_j, & i, j = 1, \dots, N, \\ 0 : \mathbf{x}_i \not\approx \mathbf{x}_j, & \end{cases} \quad (23)$$

где N — число рассматриваемых состояний, $\mathbf{x}_i \approx \mathbf{x}_j$ означает эквивалентность состояний с точностью до ошибки (дистанции) ε .

Сравнение рекуррентных матриц двух процессов даёт информацию о взаимосвязи между ними. Романо и др. [152] показали, что два процесса связаны функциональной зависимостью (фактически находятся в режиме обобщённой синхронизации), если они имеют схожие карты рекурсий. Основываясь на этом утверждении, Госвами и др. [153] разработали меру связности, называемую рекуррентной мерой зависимости (Recurrence-

based Measure of Dependence, RMD). Эта мера характеризует зависимость между двумя процессами и её направление. Таким образом, RMD определяет наличие или отсутствие причинной связи в паре процессов с точки зрения установления функциональной (линейной или нелинейной) зависимости между ними.

Для пары траекторий, $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$, мера RMD определяется следующим образом:

$$RMD_{xy} = \log_2 \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RMD_{xy}^i \right), \quad (24)$$

$$RMD_{xy}^i = \frac{P(x_i, y_i)}{P(x_i) P(y_i)}. \quad (25)$$

Вероятности $P(x_i)$ и $P(y_i)$, а также совместная вероятность $P(x_i, y_i)$ вычисляются на основании рекуррентных матриц (23) процессов $x(t)$ и $y(t)$:

$$P(x_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N R_x^{i,j}, \quad (26)$$

$$P(y_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N R_y^{i,j}, \quad (27)$$

$$P(x_i, y_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N JR_{xy}^{i,j}, \quad (28)$$

$$JR_{xy}^{i,j} = R_x^{i,j} R_y^{i,j}, \quad (29)$$

где JR — совместная рекуррентная матрица процессов x и y .

Для выявления направленности нелинейного взаимодействия между процессами x и y введём временной сдвиг τ в уравнения (24) и (25):

$$RMD_{xy}(\tau) = \log_2 \left(\frac{1}{N'} \sum_{k=1}^{N'} RMD_{xy}^k(\tau) \right), \quad (30)$$

$$RMD_{xy}^k(\tau) = \frac{P_{xy}(x_k, y_{k+\tau})}{P_x(x_k) P_y(y_{k+\tau})}, \quad (31)$$

где $N' = N - \tau$ и $y_{k+\tau}$ — траектория y_k , смешённая на τ по отношению к x_k . Зависимость $RMD_{xy}(\tau)$ имеет локальный максимум $\tau_{xy}^* = \text{argmax}[RMD_{xy}(\tau)]$. Знак τ_{xy}^* определяет направление связи: процесс x воздействует на процесс y , если $\tau_{xy}^* > 0$, и наоборот. Помимо того, величина $RMD_{xy}^* = RMD_{xy}(\tau_{xy}^*)$ может использоваться для оценки силы связи между процессами x и y .

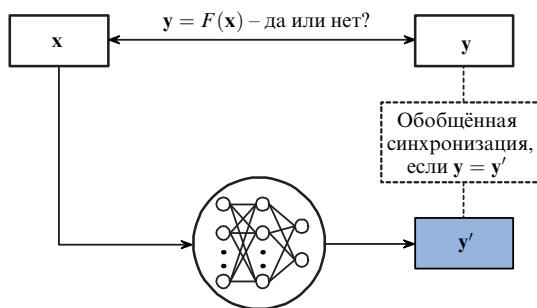
Рекуррентный подход успешно применяется для анализа функциональной связи по коротким биологическим и климатическим временным рядам [16, 25, 153–155]. Преимущества данного подхода заключаются в возможности использования коротких временных рядов и выявления нелинейных направленных взаимодействий.

Машинное обучение. Принципиально другой подход к анализу функциональных связей с позиций обобщённой синхронизации предложен в работе [117], где для выявления функциональной зависимости (21) использовался математический аппарат машинного обучения. Для вы-

явления зависимости между поведением траекторий $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ использовалась искусственная нейронная сеть (ИНС) прямого распространения. ИНС представляет собой вычислительную систему, основной целью которой является установление неизвестных и обычно сложных функциональных отношений между входными и выходными данными [156], поэтому ИНС оказывается подходящим инструментом для диагностики обобщённой синхронизации. Действительно, согласно теореме аппроксимации, ИНС с нелинейными функциями в скрытых слоях может аппроксимировать любую произвольную заданную функцию [157, 158]. Нелинейная ИНС также может аппроксимировать отображение функций из одного конечномерного дискретного пространства в другое [156]. Это свойство ИНС позволяет аппроксимировать функциональное соотношение F в (21), рассматривая только экспериментальный набор данных $\mathbf{x}(t_i)$ и $\mathbf{y}(t_i)$, где $t_i = i\Delta t$ — дискретные моменты времени, $1/\Delta t$ — частота дискретизации.

Рисунок 6 иллюстрирует схему предложенного метода для обнаружения функциональных связей с применением ИНС. При рассмотрении двух связанных процессов, динамика которых представлена многомерными сигналами (или траекториями в многомерном пространстве состояний) $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$, функциональная связность подразумевает $\mathbf{y}(t) = F(\mathbf{x}(t))$. Поскольку с математической точки зрения ИНС представляет собой отображение $f: \mathbf{x} \rightarrow \mathbf{y}$, можно использовать ИНС для построения модели неизвестного отношения $F(\dots)$ и определять состояние \mathbf{y} только на основе состояния \mathbf{x} . Таким образом, если существует истинное функциональное отношение $\mathbf{y}(t) = F[\mathbf{x}(t)]$, то ИНС может аппроксимировать его и дать достаточно точную оценку $\mathbf{y}'(t)$ состояния $\mathbf{y}(t)$ на основе $\mathbf{x}(t)$. Напротив, если $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ не связаны функционально, то ИНС не может обучиться нахождению соответствия между состояниями $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ и поэтому не может достаточно точно предсказать состояние последней системы. Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что критерием для выявления функциональной связности является равенство прогнозируемых фактических значений \mathbf{y} и предсказанных ИНС: $\mathbf{y}'(t) = \mathbf{y}(t)$.

Для обучения ИНС может использоваться пара многомерных временных рядов (траекторий), отражающих динамику взаимодействующих систем $\mathbf{x} = \{\mathbf{x}(t_1), \mathbf{x}(t_2), \dots, \mathbf{x}(t_N)\}$ и $\mathbf{y} = \{\mathbf{y}(t_1), \mathbf{y}(t_2), \dots, \mathbf{y}(t_N)\}$. Без потери общности предположим, что \mathbf{x} действует на \mathbf{y} . Каждому вектору



Модель функциональной связи в виде ИНС прямого распространения $F(\dots)$

Рис. 6. Схематическое представление метода оценки функциональных связей с использованием ИНС прямого распространения (модифицированная схема из работы [117]).

$\mathbf{x}(t_i)$ ставится в соответствие вектор $\mathbf{y}(t_i)$, и \mathbf{x} рассматривается как входные данные, а \mathbf{y} — как целевые. Затем данные нормируются в диапазоне $[0, 1]$, перемешиваются и делятся на обучающие и проверочные наборы в равных пропорциях. Для коррекции переобучения модели проверяется расхождение между ошибками обучения и валидации — если эти значения расходятся в течение последних 10 эпох обучения, то процесс завершается и начинается заново. Для количественной оценки степени функциональной зависимости используется коэффициент R^2 , который оценивает соответствие исходных данных $\mathbf{y}(t)$ и выходных данных ИНС $\mathbf{y}'(t)$:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^N (\mathbf{y}_d(t_i) - \mathbf{y}'_d(t_i))^2}{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^N (\mathbf{y}_d(t_i) - \bar{\mathbf{y}}_d)^2}, \quad (32)$$

где D — число измерений временного ряда (или пространства состояний), $\mathbf{y}_d(t)$ и $\mathbf{y}'_d(t)$ — компоненты d вектора $\mathbf{y}(t)$ и его предсказания, сделанного ИНС, соответственно. R^2 лежит в диапазоне от 0 до 1 и характеризует количество данных, точно предсказанных ИНС. Поскольку $R^2 = 0,5$ показывает, что только половина данных точно аппроксимируется моделью, эта величина в дальнейшем рассматривается как пороговая точность.

Описанный метод, апробированный на примере анализа обобщённой синхронизации в модельных хаотических системах, применялся для демонстрации перестройки функциональных связей в таламо-кортикалной сети крыс линии WAG/Rij во время эпилептического разряда (подробно результаты описаны в разделе 3.4). Пример анализа функциональных связей с помощью машинного обучения, приведённый на рис. 5д, демонстрирует хорошее соответствие с нелинейным методом PLV_{XY} на основе фазовой синхронизации.

Преимуществами метода являются способность работать с короткими временными рядами и возможность анализа нелинейных связей между взаимодействующими процессами. Кроме того, подход, основанный на применении машинного обучения, устойчив к шумам, что важно в контексте анализа функциональных связей в сигналах биологической природы.

2.4. Методы оценки эффективных связей

Выше речь шла о методах оценки функциональных связей, которые подразумевают связь между анализируемыми областями головного мозга как некоторую статистическую взаимосвязь, оцениваемую посредством расчёта корреляции или оценки синхронизации временных рядов, характеризующих их нейронную активность. Другой, не менее важной, концепцией анализа связанных областей головного мозга является эффективная связь (effective connectivity) [51]. В рамках данной концепции связь понимается как воздействие одной нейронной системы на другую, отражающее причинность взаимодействия между активными областями головного мозга. Другими словами, эффективная связь отражает направление и величину потока информации между различными участками мозга. В разделах 2.4.1, 2.4.2 рассмотрены наиболее часто используемые методы восстановления эффективных связей.

2.4.1. Динамическое моделирование причинности. Динамическое моделирование причинности (ДМП) (dynamic causal modeling) является одним из наиболее широко

используемых методов анализа эффективной связности [159] и относится к классу методов, основанных на модели. Ключевой идеей ДМП-подхода является моделирование отклика динамической системы в виде сети взаимодействующих источников нейронной активности, описываемых системой обыкновенных или стохастических дифференциальных уравнений в рамках либо модели нейронной массы [91], либо модели на основе проводимости [160]. Изначально метод ДМП был разработан для анализа данных фМРТ и позднее модифицирован для работы с данными МЭГ/ЭЭГ [89].

Вне зависимости от метода нейровизуализации построение феноменологической динамической модели отталкивается от экспериментального дизайна, под которым понимается способ проведения исследования, включая используемый инструментарий, а также набор предъявляемых стимулов и информацию о порядке их предъявления.

Как правило, нейрофизиологический эксперимент направлен на исследование головного мозга, находящегося либо в состоянии активности, вызванной решением задания, либо в состоянии пассивного покоя. В первом случае реакция головного мозга определяется контролируемыми экспериментатором стимулами. Внешние стимулы управляют нейронными процессами или непосредственно, например, через вызванные потенциалы, или через модуляцию, вызванную взаимодействием крупных нейронных ансамблей. Таким образом, оба типа воздействия — внешнее и модулирующее — рассматриваются как отдельные факторы в рамках модели. Во втором случае рассматриваются только факторы, обусловленные внутренними взаимодействиями в нейронной сети головного мозга.

В общем виде динамическая модель причинности представляется в следующем виде:

$$\begin{aligned}\dot{z}(t) &= F(z(t), u(t), \theta), \\ h(t) &= G(z(t), \theta) + \varepsilon,\end{aligned}\quad (33)$$

где $z(t)$ — функция, описывающая состояние системы нейронов в момент времени t , $u(t)$ — внешний стимул, θ — параметры модели (топология и сила связей между узлами), F — функция, определяющая динамику нейронных процессов, $h(t)$ — генерируемые сигналы нейронной активности, измеренные в ходе эксперимента, G — функция, связывающая динамику нейронных процессов и выходные сигналы, ε — аддитивный шум измерений. Исходя из (33) определение модели состоит в задании функциональных соотношений $F(\dots)$ и $G(\dots)$, а также выборе "активных" связей в предполагаемой модели сетевых взаимодействий.

После того как несколько возможных моделей определено, необходимо провести процедуру подбора параметров для каждой из них. В рамках ДМП-подхода подбор параметров осуществляется с помощью вариационных байесовских методов в предположении Лапласа [161], которые позволяют оценить корректность модели на основе вероятности наблюдения выходных данных с использованием конкретной модели. Фристон с соавторами [162, 163] приводят подробное описание процедур выбора моделей и подбора параметров.

2.4.2. Причинность по Грейнджею. Помимо методов определения эффективных связей, в основе которых ле-

жит некоторая модель нейронных взаимодействий, существует семейство подходов, использующих исключительно наблюдаемые экспериментальные данные. Наиболее популярным из них является анализ причинности по Грейнджею (Granger causality test) [164]. В классическом виде причинность по Грейнджею представляет собой линейный математический аппарат для статистического тестирования гипотезы о том, является ли информация о процессе X полезной для предсказания процесса Y , на основе двух принципов: 1) причина предшествует следствию; 2) причина обладает уникальной информацией о будущих значениях следствия.

Нулевая гипотеза для тестирования причинности по Грейнджею формулируется следующим образом:

$$P(Y(t+1)|I(t)) \neq P(Y(t+1)|I_{-X}(t)), \quad (34)$$

где $Y(t+1)$ — следующее значение процесса $Y(t)$, которое требуется предсказать; $I(t)$ и $I_{-X}(t)$ — полная информация и информация, исключающая процесс X , имеющиеся к моменту времени t . Говорят, что процесс X является причиной процесса Y по Грейнджею, если принимается нулевая гипотеза (34).

В многомерном случае анализ причинности по Грейнджею выполняется как подбор векторной авторегрессионной модели к имеющимся временным рядам. Пусть $X(t) = \{X_1(t), X_2(t), \dots, X_D(t)\}$ — многомерный (многоканальный) временной ряд размерностью D , тогда причинность по Грейнджею выражается в виде

$$X(t) = \sum_{l=1}^L A(l)X(t-l\Delta t) + \varepsilon(t), \quad (35)$$

где L — временная задержка, Δt — шаг дискретизации временного ряда, $A(l)$ — матрица коэффициентов регрессии для каждого значения задержки l . Временная задержка L определяется в соответствии с критерием Акаике [165] или критерием Шварца [166]. На основе выражения (35) временной ряд X_i предсказывает временный ряд X_j , если хотя бы один элемент $A_{i,j}(l)$ ($l = 1, \dots, L$) значимо отличается от нуля.

Анализ причинности по Грейнджею имеет ряд важных ограничений. Во-первых, этот анализ неустойчив к проблеме общего входа и может приводить к неоднозначным результатам в виде ложных связей в случае более двух временных рядов. Во-вторых, результаты анализа причинности могут быть некорректными в случае нелинейных нестационарных временных рядов. В-третьих, в традиционной формулировке метод направлен на выявление линейных закономерностей, и он не может установить нелинейные взаимодействия. Модификации метода для анализа нелинейных связей предложены в ряде работ [167–169].

Анализ причинности по Грейнджею был адаптирован для применения в частотном домене [170–172], что актуально для анализа экспериментальных нейрофизиологических сигналов. Оценки направленных взаимодействий между областями мозга в частотной области могут быть получены с использованием многофакторных авторегрессионных моделей [173]. После подгонки многофакторной авторегрессионной модели к сигналам на сенсорном уровне или на уровне источников направленные взаимодействия могут быть количественно определены с помощью направленной передаточ-

ной функции [174] или частичной направленной когерентности [171, 175].

Заметим также, что анализ причинности по Грейндже в пространстве источников проводился рядом научных групп [93, 94, 103, 176, 177]. Астолфи и др. [93, 94] использовали подход к моделированию с помощью структурных уравнений (structural equation modeling) в дополнение к направленной передаточной функции, чтобы оценить эффективные связи как из моделюемых, так и из записанных ЭЭГ-данных высокого разрешения. Затем указанные подходы были развиты для возможности вычисления изменяющихся во времени эффективных связей с использованием адаптивных многофакторных авторегрессионных моделей [178].

3. Интеграционные процессы в головном мозге

В процессе взаимодействия живого организма с окружающей средой головной мозг постоянно вовлечён в когнитивные процессы, связанные с обработкой сенсорной информации, её анализом, принятием решений и управлением моторными функциями. В реальных условиях когнитивные процессы неразрывно связаны между собой, в отличие от таковых в условиях специального нейрофизиологического эксперимента, дизайн которого составляется таким образом, чтобы выделить эффекты, связанные с одним из процессов, и нивелировать влияние других. С точки зрения нейронной активности указанным процессам соответствует интегративная динамика коры головного мозга, характеризующаяся функциональным взаимодействием между её различными отделами.

Важность роли функционального взаимодействия в кортичальной нейронной сети в контексте реализации когнитивных и поведенческих функций подтверждается результатами нейровизуализации [179–182]. В частности, результаты фМРТ свидетельствуют о том, что головной мозг реализует свои функции посредством взаимодействия между различными функциональными подсетями в режиме как пассивного бодрствования, так и когнитивной нагрузки. На настоящий момент обнаружено большое число функциональных подсетей, например: "дорсальная сеть поддержания внимания", "лобно-теменная сеть", "сеть исполнительного контроля", "сеть пассивного режима работы мозга" и др. [183]. Эти подсети локализованы в различных областях коры мозга, однако взаимодействуют между собой во время когнитивной активности, причём эффективность последней определяется эффективностью функциональной интеграции нейронных сетей мозга [184].

Результаты исследований показывают, что умственное утомление, приводящее к снижению когнитивной производительности, сопровождается уменьшением эффективности взаимодействия между различными подсетями [185]. Это также подтверждает необходимость функциональной интеграции для эффективной когнитивной деятельности. Наконец, активность головного мозга в условиях когнитивной нагрузки также связана с увеличением интеграции кортичальной сети, обусловленной необходимостью доступа к дополнительным ресурсам. Согласно работе [186] возрастание когнитивной нагрузки приводит к снижению модулярности функциональной сети мозга. В этом случае сеть пассивного режима ра-

боты мозга усиливает связи с другими подсетями, в то время как внутри этой подсети связи ослабляются.

Таким образом, интегративная динамика распределённой кортичальной сети головного мозга, реализующаяся посредством функционального взаимодействия между её различными частями, обеспечивает сенсорно-моторную и когнитивную активность, а также позволяет динамически управлять когнитивными ресурсами для поддержания высокой эффективности работы.

Рассмотрим ряд важных примеров интеграционных процессов в функциональных сетях головного мозга, связанных с обработкой сенсорной информации, планированием моторных актов и патологической активностью при эпилепсии. Однако начнём с краткого введения в разделе 3.1 в математический аппарат теории графов, который используется для описания характеристик восстановленных функциональных сетей головного мозга [31, 187].

3.1. Математический аппарат теории сложных сетей

3.1.1. Основные определения. Функциональная сеть головного мозга с математической точки зрения может быть представлена как граф [2, 36, 188]. Ненаправленный (направленный) граф $G = (\mathcal{N}, \mathcal{L})$ содержит множество узлов (или вершин) $\mathcal{N} \equiv \{n_1, n_2, \dots, n_N\} \neq 0$ и множество неупорядоченных (упорядоченных) пар узлов $\mathcal{L} \equiv \{l_1, l_2, \dots, l_K\}$, которые представляют собой рёбра (или связи) графа [189]. Число элементов в \mathcal{N} и \mathcal{L} определим как число узлов сети N и число связей K , так что граф, определяющий сеть, можно обозначить как

$$G_{N,K} = (\mathcal{N}, \mathcal{L}). \quad (36)$$

Узел сети обычно описывается номером i в множестве \mathcal{N} . В неориентированном графе каждая из связей определяется парой узлов, i и j , и обозначается как (i, j) или l_{ij} . Два узла, соединённых ребром, называются соседними. В ориентированном графе важен порядок двух узлов: l_{ij} обозначает связь, направленную из i -го узла к j -му, и $l_{ij} \neq l_{ji}$. Обычный способ графически представить граф — нарисовать точку для каждого узла и соединить две точки линией, если два соответствующих узла связаны. Как эти точки и линии нарисованы, не имеет значения, единственное, что важно, — это то, какие пары узлов образуют связь, а какие нет. Примеры неориентированного и ориентированного графов с $N = 12$ и $K = 18$ показаны на рис. 7а и б соответственно. Для графа размером N число рёбер лежит в пределах $0 \leq K \leq K_N = N(N - 1)/2$. Граф G называется разрежённым, если $K \ll N^2$, и плотным, если $K = O(N^2)$. Граф называется полным, если $K = K_N$, т.е. все узлы связаны друг с другом.

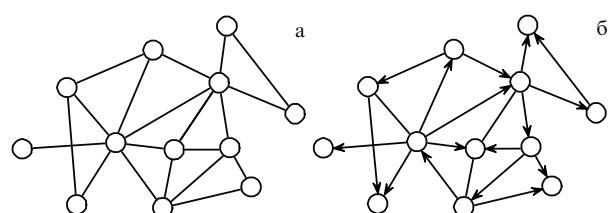


Рис. 7. Примеры неориентированного (а) и ориентированного (б) графа с $N = 12$ и $K = 18$.

Вводят также понятие взвешенного графа:

$$G_{N,K}^W = (\mathcal{N}, \mathcal{L}, \mathcal{W}), \quad (37)$$

который дополнительно к множеству узлов \mathcal{N} и связей \mathcal{L} включает в себя множество величин, обычно называемых весами, $\mathcal{W} \equiv \{w_1, w_2, \dots, w_K\}$, представляющими собой действительные числа, ассоциированные со связями $\{l_1, l_2, \dots, l_K\}$. В данном случае два узла характеризуются не только фактом наличия связи, но и весом (интенсивностью) связи (взаимодействия) между ними.

Центральным понятием в теории графов является достижимость двух разных узлов графа. Фактически два узла, которые не являются смежными, тем не менее могут быть "доступными" для перехода от одного к другому. Переход от узла i к узлу j представляет собой чередующуюся последовательность узлов и рёбер (последовательность соседних узлов), которая начинается с i и заканчивается j . Длина пути от i -го узла к j -му определяется как количество рёбер в этой последовательности. Путь между двумя узлами — это переход, в котором ни один узел не посещается более одного раза. Путь минимальной длины между двумя узлами обычно называют кратчайшим путём. Вводят также понятие замкнутого пути — состоящего как минимум из трёх узлов цикла, в котором ни одно ребро не повторяется. Цикл длиной k обычно называют k -циклом и обозначают C_k . C_3 — это простейший цикл, называемый треугольником. Граф называется связным, если для каждой пары различных узлов i и j существует путь от i -го узла до j -го, в противном случае граф считается несвязным.

В теории сетей удобно рассматривать матричное представление графа. Граф $G_{N,K}$ (36) можно полностью описать, задав матрицу A смежности (или связности) — квадратную матрицу $N \times N$, элемент которой a_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) равен 1, когда связь l_{ij} существует, и 0 в противном случае. Таким образом, матрица смежности является для неориентированных графов симметричной и содержит $2K$ ненулевых элементов, а для ориентированных — несимметричной и содержит K ненулевых элементов. Взвешенный граф $G_{N,K}^W$ (37) представляется в виде квадратной матрицы весов W $N \times N$, элементы которой w_{ij} равны весу (интенсивности) связи между i -м и j -м узлами, $w_{ij} = 0$ для несвязанных узлов.

В теории графов выделяют различные характеристики графов, которые можно условно разделить на две группы: 1) меры сегрегации, отражающие возможность выделения внутри сети некоторых подсетей (кластеризация и модульность сети); 2) меры интеграции сетей, описывающие те или иные аспекты эффективности коммуникации между всеми узлами внутри анализируемой сети.

3.1.2. Сетевые интеграция и сегрегация. Исследования на основе теории графов сетей головного мозга человека и животных указывают на неслучайную организацию в архитектуре функциональных сетей мозга, включая тенденцию узлов (т.е. областей мозга) к кластеризации в некоторые организованные ансамбли [1]. Тенденция мозга к локальной кластеризации сочетается с высокой пропускной способностью передачи информационного потока, о чём свидетельствуют высокая эффективность и малая средняя длина пути функциональных сетей мозга, формируемых, например, при обработке сенсорной информации [2, 190, 191]. Сочетание высокого уровня глобальной интеграции сети головного мозга с наличием

узлов-хабов с высокой центральностью и высокой эффективности локальной обработки информации позволяет предположить наличие такого типа сетевой организации мозга, как топология малого мира [192].

Граф типа "малый мир" имеет следующее свойство: если взять две произвольные вершины i и j , то они с большой вероятностью не являются смежными, однако одна достижима из другой посредством небольшого числа переходов через другие вершины. Типичное расстояние L между двумя произвольно выбранными вершинами i и j , определяемое как число шагов, необходимых, чтобы достичь одну из другой, возрастает пропорционально логарифму числа вершин N в сети: $L \propto \log N$. Такой тип сетевой архитектуры способствует локальной обработке информации и в то же время позволяет эффективно интегрировать информацию во всей системе [193].

В работах [1, 194, 195] высказана гипотеза, которая предполагает, что модульная структура нейронной сети выгодна для работы мозга, поскольку высокая связность между элементами в одном модуле способствует локальной с точки зрения всей сети головного мозга реализации специализированных функций, например первичной обработки сенсорной информации [195], при одновременном снижении затрат на организацию информационного потока между различными областями мозга [196].

Следует отметить, что ряд экспериментальных исследований [197–199] указывает на большую степень совпадения между функциональными и структурными модулями центральной нервной системы в норме и патологии. В частности, показано, что модульная структура функциональной сети мозга и ассоциированная с ней структура функциональных подсистем головного мозга связаны между собой относительно небольшим количеством высокосвязанных мозговых узлов с высокой степенью центральности (хабов) [200, 201], которые локализованы в областях лобной и теменной коры, а также в центральной доле мозга [202]. Установлено, что совокупность трактов белого вещества, связывающих эти узлы функциональной сети головного мозга с высокой центральностью на относительно больших расстояниях, состоит из крупных аксональных проекций [203–205].

Фактически связи между хабами функциональной сети мозга топологически формируют "центральную магистраль" для глобального "нейронного трафика" в головном мозге. Такое ядро связанных хабов образует систему, называемую "клубом богатых" (rich club) [201]. Важно, что такая система, несмотря на достоинства, обусловленные эффективностью организации передачи информации внутри подобно организованной сети, не лишена недостатков. Так, повреждения в связях между узлами "клуба богатых" вызывают значительные нарушения передачи информации в системе в целом [206]. Это приводит, например, к сильным нарушениям совершения моторных актов после инсульта, который связан с физическим разрушением части нейронного ансамбля мозга [207, 208].

Меры интеграции сети отражают эффективность связи между всеми узлами в полной сети. Простейшей характеристикой, описывающей количество и плотность связей в сети, является степень k_i i -го узла, которую в терминах матрицы смежности можно определить как

$$k_i = \sum_{j \in \mathcal{N}} a_{ij}. \quad (38)$$

Если граф является направленным, то степень узла складывается из двух составляющих: $k_i = k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}}$, где $k_i^{\text{out}} = \sum_j a_{ij}$ — число исходящих связей, $k_i^{\text{in}} = \sum_j a_{ji}$ — число входящих связей.

Базовая топологическая характеристика графа G может быть получена в терминах распределения степеней $P(k)$ узлов, определяемого как вероятность того, что узел, выбранный случайным образом, имеет степень k или, что эквивалентно, как доля узлов в графе, имеющая степень k . Информация о том, как степени распределяются между узлами, может быть получена с помощью либо построения $P(k)$, либо вычисления моментов распределения:

$$\langle k^n \rangle = \sum_k k^n P(k). \quad (39)$$

Первый момент $\langle k \rangle$ является средней степенью узла сети и часто используется при анализе реальных сетей.

Кратчайшие пути в сети играют важную роль в коммуникации между узлами сети. Предположим, надо отправить некоторые данные из одного узла к другому: пути минимальной длины являются оптимальными путями, с помощью которых обеспечиваются быстрая передача и экономия ресурсов. По этой причине кратчайшие пути, как и степени узлов, играют важную роль в характеристике внутренней структуры сети. Полезно представить все длины кратчайших путей графа G в виде матрицы D , в которой элемент d_{ij} является длиной кратчайшего пути от узла i до узла j . На основе матрицы D можно ввести важную характеристику, описывающую интеграцию узлов сети, — среднюю длину кратчайшего пути, определяемую как среднее значение кратчайших путей по всем парам узлов:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in \mathcal{N}, i \neq j} d_{ij}. \quad (40)$$

Связь двух несмежных узлов, скажем j и k , зависит от узлов, принадлежащих путям, соединяющим эти узлы. Следовательно, мера "важности" данного узла в сети может быть получена подсчетом числа кратчайших путей, проходящих через него, и определением так называемой промежуточной центральности узла. Наряду со степенью узла промежуточная центральность является одной из стандартных мер центральности узлов в сети. Строго промежуточная центральность b_i i -го узла определяется как

$$b_i = \sum_{j,k \in \mathcal{N}, j \neq k} \frac{n_{jk}(i)}{n_{jk}}, \quad (41)$$

где n_{jk} — число кратчайших путей, связывающих j -й и k -й узлы, $n_{jk}(i)$ — число кратчайших путей, связывающих j -й и k -й узлы и проходящих через i -й узел.

Если вернуться к топологии сложных сетей, то можно выделить случаи однородных и неоднородных сетей. Однородность структуры сети означает, что почти все узлы топологически эквивалентны, как в регулярных решетках или в случайных графах. В последних, например, каждая из $N(N-1)/2$ возможных связей присутствует с равной вероятностью и, таким образом, распределение степеней узлов является биномиальным или пуассоновским в пределе большого размера графа. При-

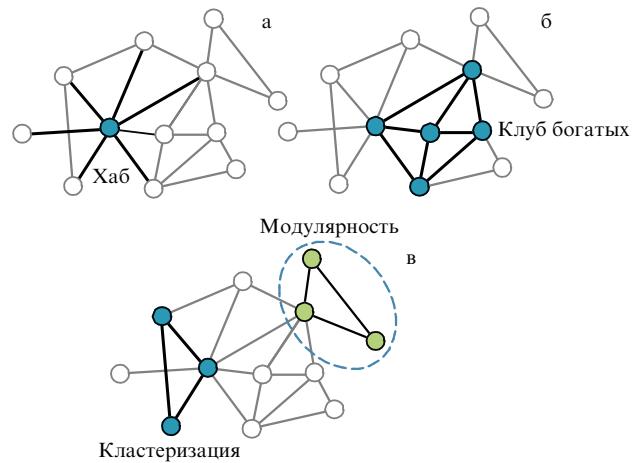


Рис. 8. (В цвете онлайн.) Примеры интеграции в сетях со сложной топологией: (а) узел с высокой центральностью (хаб), (б) структура типа клуба богатых и (в) примеры сегрегации образования выделенных структур — кластера и модуля.

мером однородных сетей в исследованиях головного мозга являются сети малого мира, которые, например, описывают особенности функциональных сетей головного мозга в состоянии покоя испытуемого [209].

Неоднородные сети характеризуются сильно неоднородным распределением степеней узлов, что определяется присутствием в структуре сети узлов-хабов (hub), связанных со многими другими узлами, при этом часто в сети наряду с хабами наблюдается большое количество слабо связанных элементов. Типичным примером таких сетей являются свободно масштабируемые сети, которые характеризуются степенными распределениями в виде степенного закона $P(k) \sim k^{-\alpha}$ с показателями, $\alpha \in (2, 3)$. Таким образом, хабы — это узлы с высокой степенью центральности, как показано на рис. 8а. Наличие хабов является маркером структурной упорядоченности и иерархической организации сложной сети.

При рассмотрении мозга как интегрированной сложной сетевой системы главным маркером его структурного упорядочения является отклонение распределения степеней $P(k)$ узлов функциональной сети от пуассоновского. Исследования функциональных сетей мозга показали наличие распределений степеней узлов с "тяжёлыми хвостами" [210–212], что указывает на существование ряда высокосвязанных областей [213]. Некоторые области головного мозга характеризуются большей степенью, низкой кластеризацией, малой длиной пути, высокой центральностью, фактически являясь хабами в функциональной сети мозга [200, 214]. Такие хабы играют центральную роль в установлении и поддержании эффективной коммуникации между областями мозга, что критически важно для его здорового функционирования [215, 216].

Отметим, что узлы с высокой степенью центральности имеют тенденцию более плотно связываться с другими хабами, чем узлы с малой центральностью. Такое интеграционное явление в теории сетей, как ранее упоминалось, носит название "клуба богатых", которое происходит из аналогии с социальными системами, где высокоцентрализованные индивидуумы, обладающие большими связями, часто образуют тесно взаимосвязанный клуб [217, 218] (рис. 8б). Наличие или отсутствие органи-

зации клуба богатых может предоставить важную информацию о структуре сети, особенно об уровне устойчивости, иерархического упорядочения и специализации [218, 219]. Например, сильная тенденция организации сетей электроснабжения в структуры типа клуба богатых связана с необходимостью того, чтобы сеть легко распределяла нагрузку одной станции на другие станции, уменьшая вероятность критического отказа. С другой стороны, отсутствие структур типа богатого клуба в сетях взаимодействия белков отражает высокий уровень их функциональной специализации. В работах [201, 220–222] показана тенденция организации функциональных сетей головного мозга в структуры, имеющие свойства богатого клуба.

Наряду с анализом интеграции в сетях головного мозга важными являются понимание сегрегации функциональной сети головного мозга и выяснение её внутренней структуры. Наиболее типичной ситуацией сегрегации сети является формирование структуры, носящей название структуры сообществ. Такая организация сети означает, что узлы сети могут быть легко объединены в группы узлов (сообщества или модули), каждая из которых характеризуется высокой плотностью связей между узлами, принадлежащими данной группе, и более редкими связями между сообществами. Однако возможны ситуации, в которых сообщества могут перекрываться. Поэтому в общем случае, для того чтобы определить сеть как структуру сообществ, надо установить тот факт, что пары узлов с большей вероятностью будут связаны, если они оба являются членами одного и того же сообщества, и с меньшей вероятностью будут связаны, если они принадлежат разным сообществам. Поиск структуры сообществ в сложных сетях является мощным инструментом для понимания структуры и функционирования сети, а также механизмов её перестройки.

Существует большое число методов, позволяющих анализировать сегрегацию в сети, выделяя степень её кластеризации или выделяя в ней сообщества. Общая цель таких методов состоит в том, чтобы найти значимые разделения на группы, исследуя структурные свойства всего графа, вводя определённые меры сегрегации сети, которые характеризовали бы степень того, как сеть может быть разделена на локальные структуры — кластеры или модули, внутри которых имеется большое количество разнообразных межэлементных связей, в то время как подобные структуры соединены малым числом связей с остальной сетью, как показано на рис. 8в, где приведены примеры формирования в сети выделенных структур.

Простейшим и вместе с тем наиболее часто встречающимся эффектом сегрегации в сети является кластеризация, также известная как транзитивность, которая предполагает такую структуру связей в сети, что два узла, связанных с третьим, с большой вероятностью будут связаны и друг с другом [31]. Другой пример сегрегации в сети — эффект модулярности, отражающий тот факт, что сеть как целая структура может быть разделена на отдельные модули — сообщества, внутри которых имеется высокая плотность связей, а между модулем и остальной сетью плотность связей мала.

Для анализа модулярности широко используется алгоритм Гирвана и Ньюмана [223] разделения сети на компоненты в результате итерационного процесса, основанного на нахождении и постепенном удалении связей с

наибольшими расстояниями. Поскольку ожидается, что ребра графа, которые лежат между сообществами, будут иметь наибольшую длину, посредством их рекурсивного удаления можно получить приемлемое разделение сети на сообщества. Предложен ряд модификаций и дополнений данного алгоритма поиска модулярности сложных сетей [224–226], включая структурные и функциональные сети головного мозга [227–229].

Структурные и функциональные сети головного мозга человека и высших животных характеризуются высокой степенью кластеризации и модулярности, при этом степень кластеризации и/или модулярности может выступать в качестве одного из критериев патологического состояния мозга. Например, при шизофрении наблюдается тенденция снижения кластеризации структурных связей коннектома у пациентов по сравнению с таковой в контрольной группе [230]. Особенno эффект снижения кластеризации проявляется в лобной, височной, теменной и мозжечковой областях мозга [231], что подтверждает общую тенденцию уменьшения кластеризации коннектома у пациентов с шизофренией. Результаты исследований функциональной сети мозга при шизофрении также в целом свидетельствуют о снижении кластеризации у пациентов [232, 233]. Исследования пациентов с использованием фМРТ выявили одновременно со снижением кластеризации снижение модулярности функциональных сетей мозга при шизофрении, начинаящейся в детстве [234].

3.1.3. Многослойные функциональные сети головного мозга. Следует отметить, что описанные выше традиционные модели сетей в виде графов охватывают только один-единственный способ взаимодействия между узлами сети. Вместе с тем такие технологии нейровизуализации, как фМРТ, МЭГ и ЭЭГ, фиксируют динамику областей головного мозга во времени в разных частотных диапазонах. Часто важно сохранять и сопоставлять информацию о динамике спектра в различных частотных диапазонах [235–239], например, восприятие визуального стимула сопровождается одновременным уменьшением амплитуды в альфа-диапазоне (8–12 Гц) и увеличением амплитуды в бета-диапазоне (20–30 Гц) в затылочной области мозга [240]. В дополнение к измерению функциональных взаимодействий с помощью фМРТ/фБИКС или МЭГ/ЭЭГ методы выявления структуры коннектома *in vivo*, такие как диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) [241], выявляют наличие и измеряют силу физических связей между различными областями мозга. Появление таких мультимодальных наборов данных требует количественной модели, которая являлась бы достаточно гибкой и универсальной для того, чтобы описывать взаимодействия между различными масштабами и модальностями с целью обеспечения более глубокого понимания организации мозга.

Для решения данной проблемы предложено использовать многослойные сети для моделирования множества сложных взаимодействий в функциональных сетях головного мозга [242–244]. Многослойная сеть представляет собой обобщение традиционной сети, которое обеспечивает возможность сетевого описания мультимодальных данных [245, 246]. Многослойная сеть строится на основе взвешенного графа (37) традиционной сети с добавлением дополнительного множества индексов слоёв s : $\mathcal{N} \rightarrow \mathcal{S}$ — от множества узлов к набору индек-

сов слоёв \mathcal{S} , т.е.

$$M_{N, K, D}^W = (\mathcal{N}, \mathcal{L}, \mathcal{W}, \mathcal{S}). \quad (42)$$

Предполагается, что набор индексов слоёв имеет вид $\mathcal{S} = S_1 \times S_2 \times \dots \times S_D$, где каждый набор \mathcal{S}_i называется i -м слоем многослойной сети, а сама сеть в этом случае является D -мерной. С точки зрения теории графов единственная разница между традиционной и многослойной сетями состоит в том, что в традиционной сети каждому узлу присваивается метка $n_i \in N$, тогда как в многослойной сети каждому узлу присваивается векторная метка $\mathbf{s}(n_i) = (n_i^1, n_i^2, \dots, n_i^D)$. Таким образом, в многослойном формализме можно, по существу, построить несколько уровней традиционных сетей, при этом каждый уровень описывает некоторую особенность или аспект мультимодальных данных. Внутрислойные связи служат той же цели, что и в традиционной сети, отражая связи между узлами на одном слое, представляющем одно свойство моделируемых данных. Межслойные связи обеспечивают описание взаимодействия между различными свойствами одного узла. Это позволяет рассматривать несколько режимов взаимодействия между узлами многослойной сети, которые характеризуются вектором свойств.

Пусть $S_1 = H$ — число узлов на каждом слое, которые представляют собой физические объекты (например, сенсор на поверхности головы при регистрации ЭЭГ/МЭГ). Обозначим индексом i ($i = 1, \dots, H$) узлы сети и индексом v ($v = 1, \dots, N$, $N = DH$) число вершин в суммарной сети. Рисунок 9а иллюстрирует различие между узлами и вершинами многослойной сети.

Многослойные сети могут быть также описаны в рамках матричного формализма, как и традиционные сети. Для каждой пары вершин в сети с индексами i и j возможно ввести вес w_{ij} , который соответствует связи между данными вершинами. Мы также можем ввести матрицу суперсмежности \bar{A} для многослойной сети $M_{N, K, D}^W$, аналогичную матрице смежности традиционной сети, — квадратную матрицу размером $DH \times DH$ с элементами $a_{ij} = w_{ij}$, которая может быть представлена как блочная матрица

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} A^1 & E^{12} & \dots & E^{1D} \\ E^{21} & A^2 & \dots & E^{2D} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ E^{D1} & E^{D2} & \dots & A^D \end{pmatrix}, \quad (43)$$

где матричные блоки A_i — матрицы смежности для вершин на i -м слое, E^{kl} — матрицы, содержащие веса связей между вершинами k -го и l -го слоёв сети. Для модельной сети, представленной на рис. 9а, на рис. 9в показана структура её матрицы суперсмежности, где тёмные ячейки соответствуют внутрислойным связям, серые ячейки — межслойным, белые — отсутствию связей.

Существуют различные подходы восстановления связей в многослойных сетях применительно к моделированию сетей головного мозга. Одним из подходов является учёт данных фМРТ, ЭЭГ/МЭГ (функциональные связи) и ДТВ (структурные связи) для одного испытуемого, что позволяет построить многослойную сеть с двумя слоями: функциональных и структурных связей (см., например, [247], где для построения двухслойной сети использовались данные фМРТ).

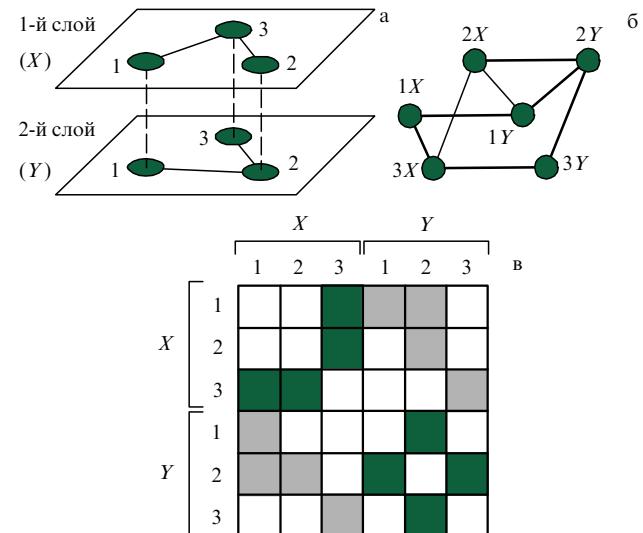


Рис. 9. Различные представления многослойной (для простоты — двухслойной) сети. Представление сети в виде графа с акцентом на разделение сети по слоям (а), где внутрислойные связи показаны сплошными линиями, а межслойные — штриховыми, и в классическом представлении графа сети (б), где все связи равноправны (показаны сплошными линиями). (в) Матрица смежности, которая совпадает для обоих представлений. Внутрислойные связи в матрице отмечены тёмным цветом, межслойные — серым, отсутствие связи — белым.

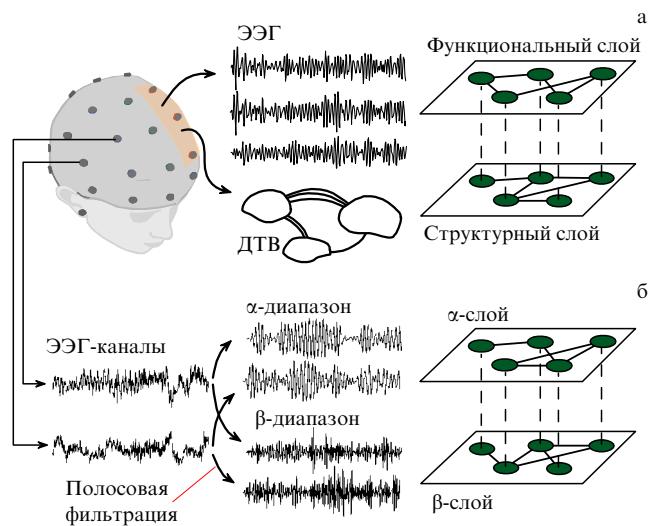


Рис. 10. Иллюстрация построения многослойной функциональной сети головного мозга по данным нейровизуализации. (а) Учёт и сопоставление данных ЭЭГ (слой функциональных связей) и ДТВ (слой структурных связей). (б) Слои сети, соответствующие функциональным связям в различных частотных диапазонах.

Из данных фМРТ или ЭЭГ/МЭГ можно построить функциональную сеть с узлами, представляющими области мозга, и связями, отражающими статистическую взаимосвязь между активностью в каждой из областей. Учитывая данные ДТВ, можно построить структурную сеть, снова разделив мозг на области, а затем измерив силу связей между этими областями. Наконец, многослойная сеть формируется путём рассмотрения каждой из этих сетей в качестве уровня многослойной сети и добавления межслойных связей для каждой области мозга из слоя фМРТ, ЭЭГ/МЭГ к себе в слой ДТВ (рис. 10а). Другой пример — восстановление многослойных функ-

циональных сетей на основе временных многоканальных данных фМРТ, МЭГ или ЭЭГ. Данный метод состоит в том, чтобы сначала разложить сигнал на несколько частотных полос для каждой области мозга, а затем оценить функциональное сходство между областями мозга в каждом из этих частотных диапазонов, восстановив соответствующие слои. На рисунке 10б приведён пример с двумя слоями, соответствующими двум частотным диапазонам: α (8–12 Гц) и β (20–30 Гц). Межслойные связи могут быть добавлены различными способами [248], например связыванием всех областей мозга с самими собой через все слои [239, 249] или с помощью измерения сходства сигналов между слоями [250, 251].

Многослойные сети головного мозга представляются мощным инструментом анализа, однако наиболее сложным вопросом их построения является восстановление связей между вершинами на разных слоях, соответствующих одному узлу сети. Данная процедура сложно формализуема, и этот вопрос остаётся открытым с точки зрения корректной математической процедуры. Одним из самых простых методов является использование модели мультиплексной сети [252], когда мы предполагаем все межслойные связи одинаковыми с весом, равным w_0 . В этом случае в матрице суперсмежности (43) матричные блоки $E^{kl} = w_0 I$, где I — единичная матрица размерностью H .

3.2. Функциональные сети, формирующиеся при обработке визуальной сенсорной информации

Восприятие и обработка сенсорной информации являются одними из основных функций головного мозга, обеспечивающих взаимодействие живого организма с окружающей средой. Процесс жизнедеятельности связан с постоянным получением сенсорной информации (тактильной, визуальной, аудиальной и др.), её обработкой и дальнейшим использованием в процессе принятия решений. Известно, что определённые отделы коры головного мозга участвуют в процессе обработки различных типов сенсорной информации. Например, зрительная информация обрабатывается в затылочной и теменной областях коры, в то время как аудиальная информация обрабатывается в височных долях.

Однако пространственная локализация процессов характерна только для этапа первичной обработки, которая происходит в течение первых десятков миллисекунд после предъявления стимула. На последующих этапах сенсорная обработка представляет собой интеграционный процесс, сочетающий в себе анализ сенсорной информации различных типов и выявление характерных особенностей сенсорных данных, необходимых для принятия решения. При этом помимо областей, ответственных за первичную сенсорную обработку, активируются нейронные ансамбли префронтальной и теменной коры, связанные с вниманием и рабочей памятью. Наряду с интегративной динамикой нейронной сети коры головного мозга, обусловленной одновременно протекающими когнитивными процессами, обработка сенсорной информации может также вовлекать дополнительные участки коры головного мозга при увеличении объёма и сложности обрабатываемых стимулов.

Рассмотрим интеграционные процессы, протекающие в нейронной сети коры головного мозга в процессе обработки зрительной информации. Для начала следует отметить, что сенсорная обработка в головном мозге

осуществляется под действием двух процессов: нисходящего (top-down) и восходящего (bottom-up), каждый из которых охватывает разные нейронные популяции и активирует различные функциональные связи между ними. Восходящие процессы связаны с непроизвольным вниманием, которое активируется появлением визуального стимула [253], и они контролируют обработку информации в первичной зрительной коре на ранних стадиях восприятия. Нисходящие процессы в свою очередь связаны с осознанной обработкой стимула. В частности, одним из таких процессов является выборочное внимание (selective attention), определяющее способность испытуемого выделять характерные особенности сенсорной информации, необходимые для принятия решения [254, 255]. Нисходящие процессы формируются в коре головного мозга и оказывают влияние на процессы восприятия и обработки зрительной информации в более глубинных структурах.

Таким образом, в момент появления визуального стимула активируется восходящий процесс, который запускает обработку стимула в первичной зрительной коре. Данный процесс начинается в зрительной зоне V1, расположенной в затылочной доле коры головного мозга. Зрительная зона V1 передаёт визуальную информацию по двум зрительным путям: дорсальному и вентральному, как показано на рис. 11а.

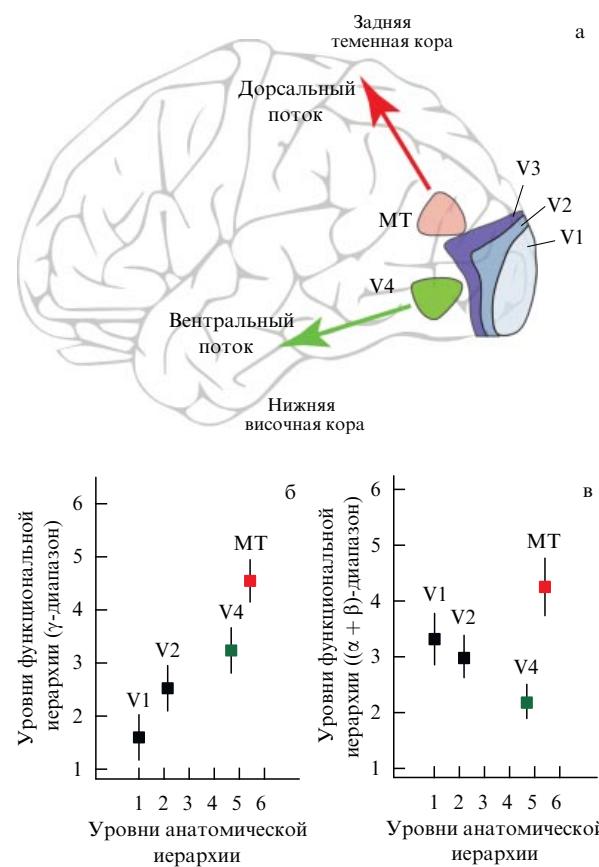


Рис. 11. (В цвете онлайн.) (а) Два пути восходящего потока обработки зрительной информации. В нижней части рисунка показаны связи между анатомической иерархией зон зрительной коры головного мозга и функциональной иерархией, определённой на основе направленности связей, рассчитанной для высокочастотного γ (б) и низкочастотного ($\alpha + \beta$) (в) диапазонов с использованием сигналов МЭГ. (По данным работ [256, 257].)

Дорсальный путь начинается в первичной зрительной зоне (V1), проходит через зрительную зону V2, затем направляется к зрительной зоне MT (иначе называемой V5) и в заднюю часть теменной доли коры головного мозга. Дорсальный путь ассоциирован с движением, представлением о локализации объекта в пространстве, управлением движениями глаз, использованием визуальной информации для оценки досягаемости объектов. Вентральный путь также начинается в зоне V1 и проходит через V2, но затем направляется через зрительную зону V4 к вентральной (нижней) части височной доли коры мозга. Вентральный путь связан с процессом распознавания формы, представлением об объекте, а также с долговременной памятью. Взаимодействие между различными зрительными зонами происходит посредством упреждающих и обратных нейронных связей. Наличие упреждающих и обратных связей определяется иерархической структурой зрительной коры [256]. Упреждающие связи направлены от первичной зоны V1 в сторону более высокоуровневых зон в рамках вентрального и дорсального путей. Обратные связи в свою очередь ориентированы противоположно направлению зрительных путей, их конечной целью является зона V1 [257].

При первичном зрительном восприятии передача информации внутри вентрального и дорсального путей осуществляется посредством функциональных нейронных связей. Анализ нейронной активности, регистрируемой инвазивно в различных участках зрительной коры приматов, показывает ведущую роль низкочастотных α -ритма (8–12 Гц), β -ритма (15–30 Гц) и высокочастотного γ -ритма (> 50 Гц) в реализации нейронного взаимодействия в рамках как упреждающих, так и обратных связей [256]. Проведение инвазивной регистрации у человека, в отличие от такового у приматов, проблематично, однако сравнительный анализ инвазивных записей обезьян и неинвазивных записей человека свидетельствует о схожей иерархии областей зрительной коры [258]. Кроме того, показано, что у человека, как и у обезьян, низкочастотная ($\alpha + \beta$ (8–30 Гц)) и высокочастотная (γ) нейронная активность обеспечивает передачу информации по обратным и упреждающим связям соответственно.

Для определения функциональной иерархии авторы работы [258] применили методику восстановления направленных связей на основе причинности по Грейндже-ру с использованием данных магнитоэнцефалографии. Для каждой пары областей были определены сила и направленность связи в низкочастотном ($\alpha + \beta$)-диапазоне и высокочастотном γ -диапазоне. На основе полученных коэффициентов для каждой области был рассчитан индекс асимметрии направленного воздействия (Directed Influence Asymmetry Index (DIAI)) (рис. 11б, в). Большие значения DIAI свидетельствуют о высоком положении данной области в функциональной иерархии, где нейроны испытывают более сильное воздействие со стороны нижних уровней. Было показано, что функциональная иерархия, рассчитанная на основе связей в γ -диапазоне, совпадает с анатомической иерархией (рис. 11б). Это означает, что информация по восходящему потоку распространяется посредством нейронного взаимодействия на высоких частотах.

В результате анализа иерархии функциональных нейронных связей в ($\alpha + \beta$)-диапазоне было показано, что в рамках вентрального потока наблюдается обратная кор-

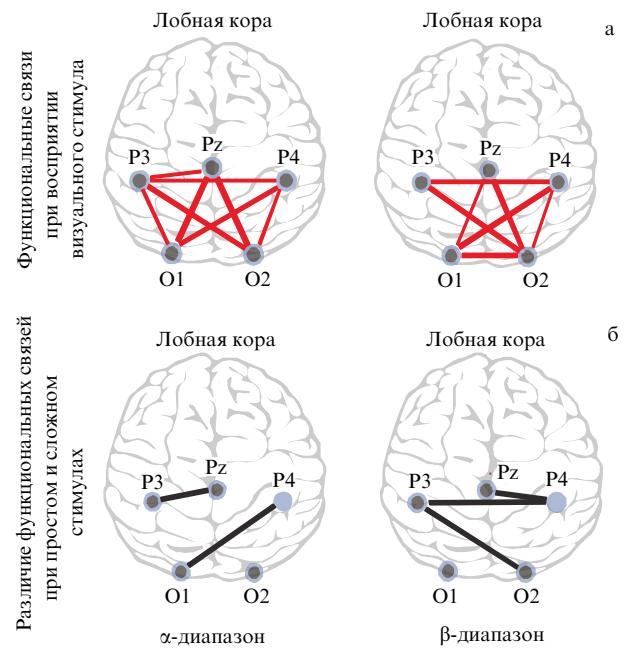


Рис. 12. (а) Функциональные связи, восстановленные на основе анализа вейвлетной бикогерентности в частотных α - и β -диапазонах во время восприятия зрительного стимула. (б) Функциональные связи в частотных α - и β -диапазонах, сила которых увеличивается при увеличении сложности зрительного стимула. (По данным работы [259].)

реляция с анатомической иерархией (рис. 11в). Полученный результат свидетельствует о том, что передача информации по восходящему потоку осуществляется за счёт нейронного взаимодействия в низкочастотном ($\alpha + \beta$)-диапазоне. В заключение отметим, что зрительные зоны V4 и MT, относящиеся к высоким уровням анатомической иерархии вентрального и дорсального потоков, занимают разные положения в функциональной иерархии, построенной на основе анализа взаимодействия в ($\alpha + \beta$)- и γ -диапазонах. Авторы работы [258] предполагают, что это определяется особенностями обрабатываемой зрительной информации.

Роль функциональных нейронных связей, реализующих восходящий поток обработки зрительной информации, рассмотрена в работах [259, 260]. В работе [259] функциональные связи, в отличие от таковых в работе [258], были рассчитаны отдельно в α - и β -частотных диапазонах с использованием метода вейвлетной бикогерентности. Авторы [259] рассмотрели связи между пятью областями затылочно-теменной коры с помощью анализа сигналов ЭЭГ, регистрируемых с поверхности головы на уровне сенсоров. Было показано, что восприятие зрительного стимула сопровождается усилением функциональных связей в нейронной сети затылочно-теменной коры в частотных α - и β -диапазонах.

Характерная структура связей показана на рис. 12а, где толщина линии отражает интенсивность связи. Видно, что в рассмотренных частотных диапазонах наблюдается усиление связей как внутри затылочной и теменных областей, так и между ними. Также было рассмотрено влияние сложности визуальной информации на структуру функциональных связей. На рисунке 12б показаны связи, усиливающиеся с увеличением сложности сенсорной информации. Видно, что увеличение сложности приводит к усилению связей внутри теменной обла-

сти в β -диапазоне, а также к усилению связи между теменной и затылочной областями в обоих диапазонах.

Суммируя результаты вышеуказанных работ, можно предположить, что, хотя взаимодействие в рамках нисходящего потока осуществляется в частотных α - и β -диапазонах, взаимодействие в β -диапазоне наиболее выражено в теменной зоне при увеличении сложности обрабатываемой информации. Данное предположение согласуется с гипотезой о существовании центра внимания в теменной коре, который функционирует за счёт нейронных взаимодействий в частотном β -диапазоне [261].

Известно, что внимание является одним из основных нисходящих процессов, контролирующих восприятие и обработку сенсорной информации. Данный процесс вовлекает, помимо теменной области, нейронные популяции фронтальной и префронтальной коры, формируя тем самым распределённую фронтально-париетальную кортикалную сеть. Функциональное взаимодействие между нейронными популяциями в рамках фронтально-париетальной кортикалной сети осуществляется благодаря синхронизации нейронной активности областей в β -диапазоне.

Известно, что вовлечение различных отделов фронтально-париетальной сети связано с увеличением объёма и сложности обрабатываемой информации. Небольшой объём сенсорной информации, который может быть легко обработан, вовлекает преимущественно теменную область. Увеличение объёма обрабатываемой информации требует дополнительных ресурсов, которые выделяются за счёт вовлечения фронтальной и префронтальной коры [262]. Этот эффект подтверждается анализом экспериментальных данных, однако механизмы, лежащие в основе установления функциональных связей между удалёнными нейронными ансамблями, до сих пор остаются предметом дискуссий. В качестве одного из

возможных механизмов реализации такого функционального взаимодействия в работе [135] рассматривается когерентный резонанс, возникающий в кортикалной нейронной сети под внешним воздействием.

Когерентный резонанс — хорошо известное явление в теории нелинейных колебаний, заключающееся в том, что при наличии оптимального уровня шума в автоколебательной системе на границе возбуждения её отклик на внешнее воздействие становится наиболее когерентным [263–265]. В случае, когда возбуждаемая система представляет собой сеть из большого числа элементов, когерентный резонанс характеризуется тем, что при наличии внутреннего шума большая часть элементов сети демонстрирует синхронную активность в ответ на внешнее воздействие [266–268]. По аналогии между сетью автоколебательных элементов и кортикалной нейронной сетью в работе [135] предполагается, что процессы формирования когерентной нейронной активности под действием внутреннего шума также должны демонстрировать эффект когерентного резонанса. Сам факт наличия шума в нейронном ансамбле мозга хорошо известен. Источниками шума являются, в частности, флуктуации, обусловленные открытием и закрытием ионных каналов [269–271].

Для обнаружения когерентного резонанса в нейронной сети головного мозга были проведены эксперименты по регистрации ЭЭГ-сигналов у испытуемых во время визуальной стимуляции. В качестве стимулов использовалась картина Леонардо да Винчи "Джоконда", которую показывали испытуемым несколько раз с разным уровнем контрастности. Примеры изображений с тремя уровнями контрастности представлены на рис. 13а.

Известно, что увеличение контрастности изображения приводит к увеличению частоты генерации нейронов

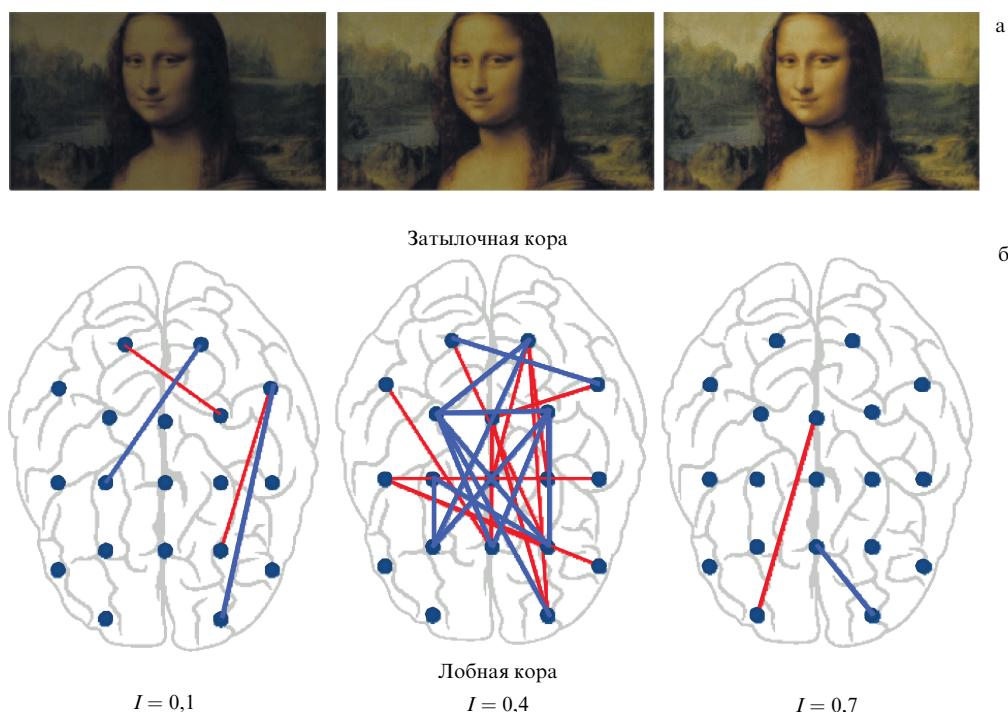


Рис. 13. (В цвете онлайн.) (а) Зрительный стимул (картина Леонардо да Винчи "Джоконда") с тремя различными значениями контрастности I . (б) Структура функциональных связей в диапазонах α (красные линии) и β (синие линии), соответствующая обработке зрительного стимула с указанной контрастностью. (По данным работы [135].)

глубинных структур мозга, вовлекаемых в первичную обработку визуальной информации [272]. Затем эти нейроны возбуждают кортикалную сеть, в которой происходит дальнейшая обработка. Анализ экспериментальных данных показал, что при определённом промежуточном значении контрастности изображения наблюдается наибольшая когерентность нейронной активности коры мозга. Полученный экспериментальный результат свидетельствует о том, что поведение нейронной сети головного мозга демонстрирует эффект когерентного резонанса. Для разных испытуемых эффект наблюдается при различных значениях контрастности, что обусловлено тем фактом, что характеристики внутреннего шума индивидуальны для каждого человека (см., например, [273]).

Следует отметить, что при оптимальном значении контрастности предъявляемого изображения наблюдается активация нейронных популяций во фронтальной коре, а также усиление функциональных связей, координирующих активности этих двух областей. В частности, на рис. 13б показаны структуры функциональных связей в частотных α - и β -диапазонах для изображений с различной контрастностью. Видно, что, хотя контрастность увеличивается непрерывно, для промежуточного значения наблюдается формирование распределённой фронтально-париетальной функциональной сети. Таким образом, внутренний шум в нейронной сети мозга повышает эффективность обработки зрительного стимула за счёт когерентного резонанса, который в свою очередь координирует интеграционные процессы в больших нейронных ансамблях.

Как обсуждалось выше, реконфигурация структуры функциональных связей и вовлечение дополнительных отделов коры мозга обусловлены как изменяющейся сложностью сенсорной информации, так и интеграцией сенсорной обработки с другими когнитивными процессами, например с принятием решения. В работе [274] с использованием методов машинного обучения исследован вопрос обработки визуальной информации в условиях неопределённости и показано, что принятие решений в случае высокой степени неопределённости занимает порядка 0,6–0,8 с, в то время как классификация однозначных стимулов требует существенно меньшего времени — 0,3–0,4 с. Согласно работам [16, 275] этапы сенсорной обработки и принятия решения могут быть разнесены как во времени, так и в пространстве. Например, обработка зрительного стимула осуществляется в первые 0,2 с и характеризуется синхронизацией нейронной активности между затылочными и теменными областями. Процесс принятия решения начинается на последующих этапах и характеризуется вовлечением в работу фронтальной и префронтальной коры с установлением интенсивных функциональных связей между ними.

С точки зрения формирования и реконфигурации функциональных нейронных связей данный процесс подробно рассмотрен в работе [16], где анализировалась активность головного мозга испытуемых во время восприятия и интерпретации бистабильного изображения — куба Неккера. В течение короткого интервала времени, 1–1,5 с, испытуемые должны были нажать на кнопку, соответствующую одной из двух интерпретаций бистабильного стимула. Для восстановления функциональных связей были вычислены изменения энергии сигналов ЭЭГ в частотных α - и β -диапазонах с использованием непрерывного вейвлетного анализа. Функциональные связи

затем восстанавливались по полученным значениям с использованием рекуррентной меры взаимодействия [276]. Рассматривались изменения интенсивности связей между областями мозга по сравнению с таковой в предстимульном периоде на ЭЭГ, и были введены две матрицы смежности, M_{inc} и M_{dec} , содержащие связи с увеличивающимися и уменьшающимися весами. В этом случае реконфигурация функциональной сети описывается отношением чисел усиливающихся и ослабевающих связей:

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N M_{\text{inc}}(i, j)}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N M_{\text{dec}}(i, j)}, \quad (44)$$

где N — число ЭЭГ-каналов.

Анализ структуры функциональных связей позволил выявить ряд особенностей, связанных с принятием решения. Обнаружено, что за 0,3 с до нажатия на кнопку наблюдается усиление нейронных связей в β -диапазоне, что описывается увеличением доли функциональных связей R (44), которые усиливаются во время восприятия зрительного стимула (рис. 14а). Детальный анализ структуры сети был проведён с помощью расчёта степеней узлов по исходящим связям $k_{i, \text{inc}}^{\text{out}}$ (38) по матрице смежности M_{inc} . Было показано, что на интервале времени, предшествующем принятию решения, наблюдается увеличение значения $k_{i, \text{inc}}^{\text{out}}$ с течением времени (рис. 14б), при этом наибольшее значение степени узлов достигается во фронтальной коре. Анализ структуры функциональных связей показал, что увеличение $k_{i, \text{inc}}^{\text{out}}$ связано как с возрастанием плотности связей внутри фронтальной коры, так и с большим числом исходящих связей, направлен-

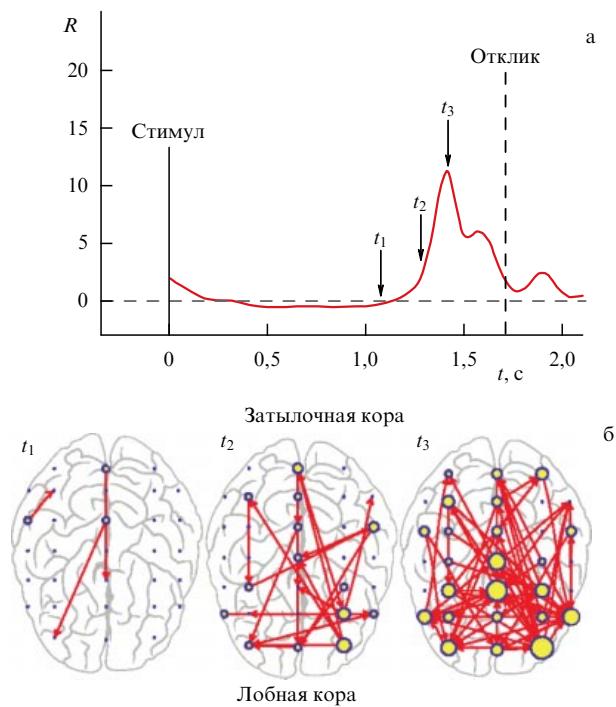


Рис. 14. (В цвете онлайн.) (а) Доля функциональных связей R (44), которые усиливаются во время восприятия зрительного стимула. Вертикальная штриховая линия соответствует отклику испытуемого (нажатию на кнопку). (б) Структура функциональных связей в характерные моменты времени $t_1, 2, 3$ реконфигурации функциональной сети. Размер узла характеризует его степень $k_{i, \text{inc}}^{\text{out}}$ по исходящим связям. (По данным работы [16].)

ных в сторону затылочной области (рис. 14б, момент времени t_3). Полученные результаты подтверждают теорию о том, что высокоуровневые процессы, связанные с обработкой сенсорной информации, её интерпретацией и последующим принятием решений, реализуются посредством активации лобно-теменной функциональной сети головного мозга. При этом показано, что ведущая роль в данной сети отведена фронтальным областям.

Основным результатом работы [16] является установление того факта, что характеристики структуры функциональных связей не зависят от сложности зрительного стимула, а время, затраченное на формирование данной структуры, не оказывает влияния на общее время отклика испытуемого. Это свидетельствует о том, что в процессе обработки сенсорной информации мозг выделяет набор характерных особенностей стимула, необходимых для принятия решения [277]. Можно предположить, что предшествующие принятию решения процессы, связанные с извлечением релевантных характеристик стимула, зависят от сложности стимула и занимают больше времени с увеличением сложности.

Подводя итог, можно сказать, что обработка сенсорной информации — это интегративный процесс, сочетающий в себе взаимодействующие восходящие процессы на начальных этапах восприятия стимула и взаимодействующие нисходящие процессы, связанные с увеличением когнитивной нагрузки (сложности информации) и взаимосвязи сенсорной обработки, с другими процессами, например с принятием решения. Восходящие процессы связаны с формированием функциональных нейронных связей в высокочастотном γ -диапазоне, в то время как нисходящие процессы — с формированием связей в более низкочастотном β -диапазоне.

3.3. Интеграция и сегрегация функциональной сети мозга при планировании моторной активности

Наряду с когнитивной активностью двигательные (или моторные) функции головного мозга человека естественным образом используются в повседневной жизни. Причём существует глубокая взаимосвязь между этими формами активности головного мозга, которая объясняется с точки зрения развития у человека бипедализма — способа передвижения с помощью двух парных конечностей. Благодаря такому типу передвижения, при котором тело находится в вертикальном положении, у человека появилась возможность контролировать гравитационные силы, удерживать баланс, планировать тип походки, что привело к необходимости обрабатывать большое количество сенсорной информации и преобразовывать его в моторные команды. Предполагается, что именно эволюция прямохождения человека привела к генетической мутации, которая инициировала развитие больших нейронных популяций, ответственных за выполнение чётких и целенаправленных движений, а впоследствии — за когнитивные функции и сознание [278, 279].

Существует ряд работ, поддерживающих данную гипотезу. В частности, известно, что моторные и когнитивные процессы локализованы в одном пространственно-частотном домене нейронной активности головного мозга, а именно низкочастотные α/μ - и β -ритмы наблюдаются во фронтальном и сенсорно-моторном отделах коры головного мозга, взаимодействие которых обеспечивает планирование различных действий и контроль за их выполнением. Более того, выявлено, что развитие внимания

способствует успешной двигательной активности [280], а эпизодическая память участвует в развитии моторного контроля у животных [281]. Также исследования показывают, что когнитивная активность развивается более интенсивно при настоящей необходимости выполнения более сложных моторных функций [278, 282].

Следует отдельно отметить, что когнитивные и двигательные функции мозга развиваются в тесной связи между собой на протяжении всей жизни человека и определяют механизмы структурной и функциональной реорганизации головного мозга на различных этапах его развития [278]. В частности, сниженная постуральная активность в детстве, связанная с поддержанием определённого положения тела в пространстве, исследованием окружающего мира и обучением опытным путём, замедляет развитие коры головного мозга и мозжечка, тем самым нарушая координацию ритмов нейронной активности, лежащих в основе связи между когнитивной и моторной активностями. Поэтому нарушения развития, а также расстройства интегративной динамики головного мозга сказываются в равной степени на отклонениях как когнитивных, так и двигательных функций [283].

С точки зрения нормального функционирования головного мозга возбуждение перекрывающихся областей нейронной сети коры головного мозга, обеспечивающих когнитивные и моторные функции, происходит при наблюдении за движениями, выполняемыми сторонними людьми, а также на стадии планирования собственных движений. В первом случае взаимодействие между моторными и когнитивными функциями осуществляется обращение к долгосрочной памяти и извлечению информации, релевантной для понимания и интерпретации действий окружающих людей. Во втором случае данное взаимодействие обеспечивает точное планирование и чёткое выполнение задуманных действий. При этом фаза планирования движения неразрывно связана с последующим выполнением моторного акта, поскольку движения, выполняемые человеком, являются не просто рефлексом, который вызывается внешней командой или стимулом, — как правило, действия выполняются для достижения некоторой цели. В этом случае выполнение движения является следствием серии сложных когнитивных процессов, которые имеют место на всех этапах, начиная от постановки моторной задачи и её планирования и заканчивая её выполнением и контролем моторных функций. Очевидно, что решение подобной комплексной задачи активирует взаимодействие и интеграцию нескольких участков головного мозга, отвечающих за выполнение различных функций [279].

Двигательные процессы головного мозга поддерживаются несколькими центрами моторного контроля, расположенными в моторной коре (рис. 15а). Центральным отделом моторной коры головного мозга является первичная моторная кора (primary motor cortex, M1). Её главная задача заключается в низкоуровневом контроле хорошо отработанной двигательной активности, нейронный ансамбль этой области непосредственно контролирует работу мышц. В дополнение к контролю в первичной моторной коре контроль за более мелкой и специфичной моторной активностью, а также последовательными движениями осуществляется в премоторной коре (PreMotor Cortex, PMC). Дополнительная моторная кора (Supplementary Motor Area, SMA) поддерживает планирование движений. В связи с этим интегративная

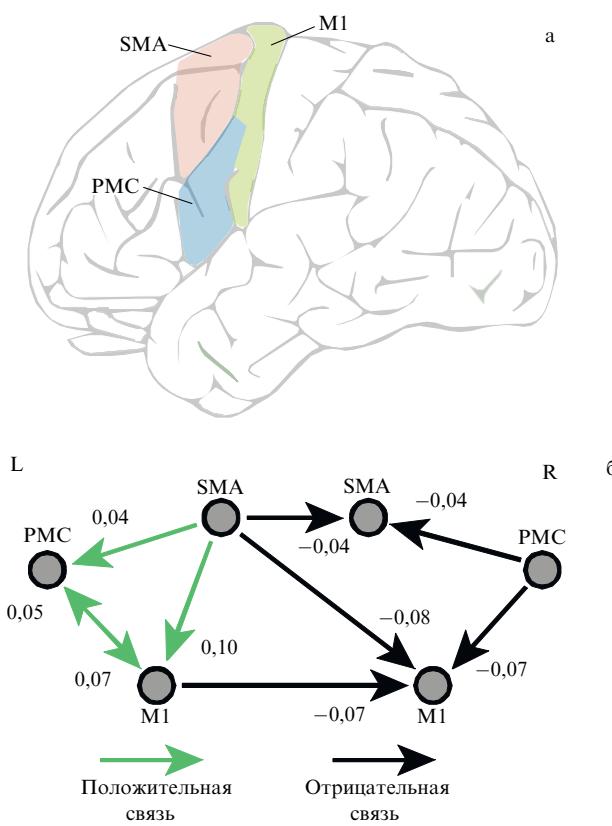


Рис. 15. (В цвете онлайн.) (а) Отделы моторной коры головного мозга человека: первичная моторная кора (M1), премоторная кора (PMC), дополнительная моторная кора (SMA). (б) Функциональная связанность между отделами моторной коры головного мозга во время выполнения движения правой рукой в контрольной группе здоровых людей, полученная в результате фМРТ-исследований. (По данным работы [284].)

динамика моторной коры подчиняется функциональной иерархии, в основании которой находится кора M1 для обработки информации о движениях базового типа, затем PMC поддерживает выполнение более сложных двигательных функций, и на верхней ступени иерархии SMA отвечает за высокоуровневую обработку информации, связанную с планированием и контролем целенаправленных действий. Данное описание подчёркивает функциональную сегрегацию областей моторной коры головного мозга, при этом важны не только функции, выполняемые этими областями, но и взаимодействие между ними, поскольку именно оно определяет успешное осуществление преднамеренных действий.

Рисунок 15б иллюстрирует эффективные связи между отделами моторной коры в группе здоровых испытуемых при свободном сжимании правой руки в кулак, восстановленные с помощью метода динамического моделирования причинности (Dynamic Causal Modeling, DCM [159, 286]) применительно к данным фМРТ [284]. Видно, что движение правой рукой вызывает повышение связанных в противоположном, левом (L), отделе моторной коры, при этом активность в отделах M1 и SMA правого (R) полушария подавляется.

Анализ числа исходящих усиливающихся связей показывает, что нейронные процессы, связанные со свободным выполнением движения, управляются дополнительной моторной корой соответствующего полушария и

передают команду в первый и премоторный отделы. Эти отделы получают сенсорную обратную связь от мышц и рецепторов и также обмениваются информацией между собой, что обеспечивает контроль за успешным выполнением движения.

Связь между когнитивными и моторными функциями головного мозга человека подтверждается также возможностью воображения человеком двигательной активности. Воображение движений — это специфичная когнитивная задача, целью которой является ментальное представление моторного акта без последующего его выполнения. Разделяют два типа воображаемой двигательной активности: кинестетическая, в ходе которой субъект представляет или планирует выполнение движений своими конечностями "от первого лица", и визуальная, при которой субъект представляет выполнение движений, наблюдавших со стороны [287]. При этом именно кинестетический тип воображаемой моторной активности активирует перекрывающиеся зоны коры головного мозга, участвующие в процессе действительного выполнения движения, в то время как визуальному типу соответствует принципиально иная структура активности головного мозга, привлекающая в основном префронтальную кору [288]. При этом связанность моторной коры головного мозга в ходе воображаемой и реальной двигательной активности также имеет значимые отличия.

Так, в рамках фМРТ-исследования проводился сравнительный анализ эффективных связей моторной коры, выявленных на основе причинности по Грейнджеу [285]. С помощью графо-теоретического подхода исследователи изучили значимые различия топологии эффективных связей моторной коры при реальных и воображаемых движениях правой и левой руки и показали, что выполнение движения связано с усилением эффективных связей по сравнению с таковыми при воображении моторной активности (рис. 16). Действительно, поскольку воображение движения предшествует его выполнению, выполнение движения естественным образом вызывает активацию дополнительных связей и усиление существующих. Кроме того, независимо от типа выполняемого движения (правая или левая рука) возбуждается замкнутый контур между первичным моторным (M1) и первичным соматосенсорным (S1) отделами в полушариях, противоположных типу движения. Известно, что S1 поддерживает индивидуальный опыт ощущения собственного тела [289], в то время как M1 вовлекается при обработке сенсорной информации с целью выполнения предстоящего действия [290]. Усиление интеграции соматосенсорной и моторной функциональных сетей говорит о том, что для успешного выполнения моторных актов головной мозг обращается не только к обработке внешней сенсорной информации, но и к собственному опыту, полученному ранее. Последнее обуславливает возможность эффективной тренировки и развития более точных моторных функций.

Описанные взаимодействия между отделами головного мозга здоровых людей претерпевают существенные изменения в случае пациентов, перенёсших инсульт, который вызывает значительные изменения в структуре нейронных связей моторной коры из-за повреждения или отмирания нервных трактов, соединяющих её различные области [291, 292]. Это в свою очередь приводит к серьёзным нарушениям моторных функций и снижению общего когнитивного фона постинсультных пациентов.

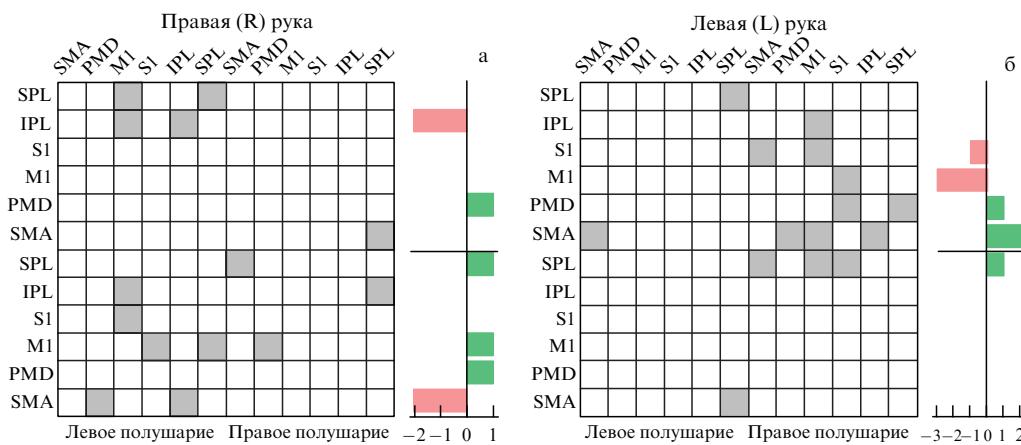


Рис. 16. (В цвете онлайн.) Усиливающиеся эффективные связи в моторной коре головного мозга в ходе выполнения движения по сравнению с эффективными связями при воображении движений данного типа для правой (а) и левой (б) руки ($p < 0,05$ на основе парного теста Стьюдента с поправкой Бонферрони). Для каждой матрицы связей справа приведена гистограмма разницы между входящими и исходящими связями (модифицированная схема из работы [285]).

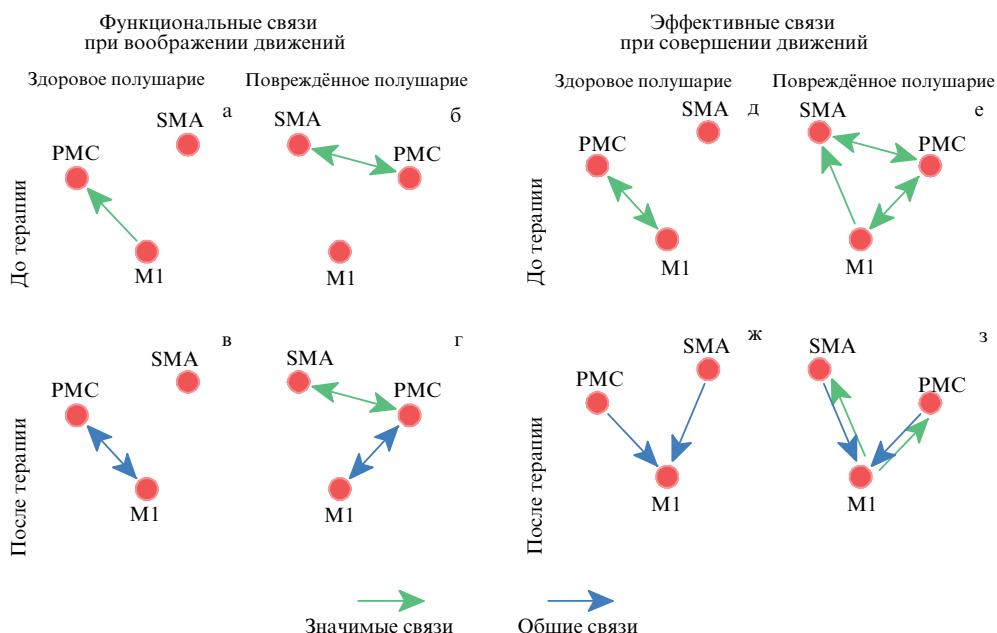


Рис. 17. (В цвете онлайн.) Реконфигурация функциональных связей в моторной коре при воображении (а – г) и выполнении (д – з) движений до (а, б, д, е) и после (в, г, ж, з) терапии в здоровом (а, в, д, ж) и поражённом (б, г, е, з) полушариях. Значимые связи выбраны на основе критерия $p < 0,05$ с применением статистического теста Стьюдента. (По данным работы [298].)

В ряде работ рассмотрены механизмы реорганизации функциональных связей в моторной коре с позиций разработки стратегий реабилитации утраченных функций и восстановления нормального режима работы головного мозга [293, 294]. Одним из эффективных методов тренировки моторных функций является ментальная практика, связанная с воображением двигательной активности, поскольку она активирует те же отделы моторной коры, а также связи между ними, которые участвуют при выполнении реальных моторных действий [295, 296]. Также был продемонстрирован положительный эффект в виде усиления функциональной связи между премоторной и первичной моторной корой у постинсультных пациентов по результатам реабилитационных процедур, включающих в себя ментальную практику и физическую терапию [292, 297].

В работе [298] показаны механизмы реорганизации функциональных связей между отделами моторной коры головного мозга пациентов, перенёсших инсульт, приводящие к улучшению моторных функций в ходе терапии. Соответствующие изменения в функциональных связях между отделами моторной коры головного мозга показаны на рис. 17. На уровне реконфигурации функциональной сети моторной коры обнаружен эффект формирования симметричных связей в здоровом и поражённом полушариях при выполнении заданий одинаковых типов после проведения терапии. В частности, при воображении движений возникает общий для обоих полушарий замкнутый контур между премоторной и первичной моторной корой (рис. 17в, г), в ходе выполнения движений общие для обоих полушарий связи появляются между дополнительной моторной и первичной моторной ко-

рой, а также премоторной и первичной моторной корой (рис. 17ж, з). Одновременно показано улучшение после проведения терапии рассчитанных на основе показателей Фюгеля – Майера [299] поведенческих характеристик выполнения движений, которые положительно коррелируют с силой эффективной связи между премоторной и дополнительной моторной корой ($r = 0,94$), а также первичной и премоторной корой ($r = 0,87$).

Таким образом, осуществление двигательной активности является результатом взаимодействия нескольких отделов моторной коры головного мозга. Причём эти отделы имеют строгую функциональную иерархию, что обеспечивает их активацию и взаимодействие на разных этапах выполнения двигательной задачи с целью планирования и контроля движения. Многие работы показывают, что нарушение таких взаимодействий снижает качество выполнения движений у пациентов с выраженным неврологическими симптомами.

3.4. Функциональное взаимодействие

между областями мозга

до и во время эпилептического приступа

Одним из наиболее известных типов активности головного мозга, характеризующихся функциональным взаимодействием между различными областями, является эпилептический приступ. Электроэнцефалографическим маркером данной патологической активности являются высокоамплитудные осцилляции с выраженной основной частотой — пик-волновой разряд. Подобная активность наблюдается сразу на нескольких каналах ЭЭГ, регистрируемых как в коре головного мозга, так и в глубинных структурах. Например, в случае абсанской эпилепсии у крыс данная активность, наблюданная в соматосенсорной коре и таламических ядрах, формирует функциональную таламо-кортикалную сеть, ответственную за возникновение и развитие эпилептического приступа [300, 301]. Отметим, что абсанная эпилепсия характеризуется бессудорожными (немоторными) приступами — абсанами.

На рисунке 18 приведены записи электрической активности головного мозга крысы в момент возникновения приступа абсанской эпилепсии (началу приступа соответствует вертикальная штриховая линия). Записи получены с помощью высокомпедансных инвазивных электродов, вживлённых в соматосенсорную кору (S1) и таламическое ядро (Po) [302]. На рисунке 18а показаны сигналы, характеризующие активность отдельных нейронов, полученную с использованием алгоритмов сортировки спайков, а на рис. 18б изображена суммарная активность больших нейронных ансамблей в коре и таламусе. Видно, что возникновению приступа соответствует ритмическая активность с высокой амплитудой. Колебания суммарного электрического потенциала имеют вид резких выбросов (спайков), за которыми следует низкочастотное колебание (волна). Сравнивая рис. 18а и б, можно отметить, что частота генерации спайков совпадает в коре и таламусе, кроме того, подобная частота повторяется также на сигналах активности отдельных нейронов.

Итак, эпилептический приступ представляет собой режим глобальной синхронизации, вовлекающий нейроны, расположенные в различных участках коры мозга и таламических ядрах, а также синхронизирующий активность данных областей. Таким образом, возникновение эпилептической активности сопровождается формирова-



Рис. 18. Записи электрической активности головного мозга крысы в момент возникновения пик-волнового разряда: (а) активность отдельных нейронов и (б) суммарная активность нейронных ансамблей в коре S1 и таламусе Po. (По данным работы [302].)

нием соответствующей структуры функциональных связей. Выявление закономерностей, присущих этому процессу, может позволить, с одной стороны, продвинуться в понимании причин развития приступа, а с другой стороны, получить возможность заранее предсказывать возникновение приступа и даже предотвращать его, например, с помощью разрушения функциональных связей [301]. Для восстановления функциональных связей используются различные методики, основанные на частотно-временном анализе, нелинейных ассоциациях, причинности, рекуррентном анализе и методах искусственного интеллекта.

Рассмотрим применение различных методик восстановления функциональных связей на примере анализа таламо-кортикалной сети мозга крыс WAG/Rij, имеющих генетическую предрасположенность к абсан-эпилепсии. Крысы WAG/Rij являются важной животной моделью для исследования эпилепсии *in vivo* [303]. При развитой эпилепсии они демонстрируют несколько десятков приступов в час, что позволяет набирать хорошую статистику для тестирования алгоритмов [304]. Таламо-кортикалная сеть, согласно результатам нейрофизиологических исследований, играет ведущую роль в формировании эпилептического приступа.

Рассмотрим набор сигналов нейронной активности, регистрируемых с помощью семи хронически имплантированных электродов в: 1) слоях 4–6 соматосенсорной коры; 2) заднем таламическом ядре (posterior thalamic nucleus, Po); 3) вентрально-постлерегулярном таламическом ядре (Ventral-PosteroMedial thalamic nucleus, VPM); 4) переднем таламическом ядре (Anterior Thalamic Nucleus, ATN); и 5) ретикулярном таламическом ядре (Reticular Thalamic Nucleus, RTN). Основываясь на том, что эпилептический приступ характеризуется установлением синхронных колебаний в частотном диапазоне 5–10 Гц [305], целесообразно сосредоточиться на восстановлении функциональных связей в этой области спектра.

В работе [302] данный процесс реализован двумя способами: традиционным методом расчёта вейвлетной бикогерентности и с помощью методики, основанной на степени схожести спектров колебаний. Последняя опре-

деляет степень когерентности между сигналами u_{ij} на основе соотношения

$$u_{ij} = \left[\int_{f_1}^{f_2} |W_i(f) - W_j(f)| df \right]^{-1}, \quad (45)$$

где f_1 и f_2 — границы рассматриваемого частотного диапазона, $W_{i,j}(f)$ — амплитуды вейвлетных спектров анализируемых сигналов ЭЭГ. В работе [302] использовалось непрерывное вейвлетное преобразование с морлевейвлетом, часто применяемое при обработке нейрофизиологических данных [306]. Следует отметить, что для расчёта берутся нормированные значения $W_{i,j}(f) = \Delta f W_{i,j}(f) / \int_{\Delta f} W_{i,j}(f') df'$. Нормирование осуществляется делением спектральной амплитуды, рассчитанной для диапазона $[f_1, f_2]$, на энергию спектра, вычисленную в более широком диапазоне Δf . Таким образом, $W_{i,j}(f)$ отражает, какая часть спектральной энергии сосредоточена в интересующем нас частотном диапазоне. В работе [302] увеличение $W_{i,j}(f)$ ассоциируется с тем, что, во-первых, большая часть нейронного ансамбля вовлекается в генерацию ритма на частотах $[f_1, f_2]$ и, во-вторых, увеличивается фазовая когерентность активности в данной группе нейронов.

С учётом вышесказанного большие значения коэффициента (45) свидетельствуют о том, что в нейронных ансамблях i и j сопоставимые по размеру нейронные популяции участвуют в генерации активности в диапазоне $[f_1, f_2]$. В отличие от вейвлетной бикогерентности, рассматриваемый подход не учитывает фазовых соотношений между анализируемыми сигналами. В то же время данное упрощение позволяет сократить время расчёта корреляции между несколькими каналами, что позволяет использовать подход в режиме реального времени в интерфейсе прогноза эпилептического приступа [301, 307].

На рисунке 19а показаны коэффициенты когерентности сигналов электрической активности мозга, рассчитанные в частотном диапазоне 5–10 Гц с использованием вейвлетной бикогерентности (w) и степени когерентности (u) (45). Коэффициенты усреднены для сигналов, регистрируемых в коре головного мозга и таламусе. Во-первых, видно, что значения, рассчитанные на основе двух подходов, хорошо согласуются между собой. Во-вторых, для коры головного мозга и таламуса можно выделить характерные особенности, связанные с возникновением эпилептического приступа. Видно, что нейронная активность коры характеризуется увеличением когерентности в течение первых секунд после возникновения приступа. В таламусе когерентность достигает максимума в первые 5 с после начала приступа, а затем уменьшается. Сопоставление сигналов электрической активности, регистрируемых в коре и таламусе в начале приступа (t_1) и через 10 с после его возникновения (t_2), показывает, что синхронизация между кортикальными каналами увеличивается, тогда как между таламическими — уменьшается (рис. 19б).

Описанные результаты позволяют предположить, что возникновение эпилептического приступа сопровождается усилением функционального взаимодействия между нейронными популяциями коры головного мозга и таламуса, приводящего к синхронизации колебаний электрического потенциала в диапазоне частот 5–10 Гц. В течение приступа взаимодействие между нейронными ансамблями коры мозга увеличивается, а между талами-

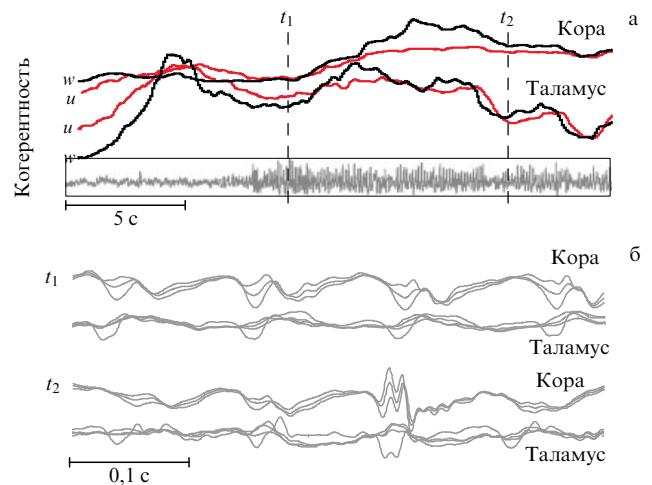


Рис. 19. (В цвете онлайн.) (а) Коэффициент корреляции электрической активности коры мозга и таламуса, рассчитанный с использованием вейвлетной бикогерентности (w) и на основании схожести спектров (u). (б) Колебания электрического потенциала, регистрируемого кортикальными и таламическими каналами в начале приступа (t_1) и спустя 10 с после его возникновения (t_2). (По данным работы [302].)

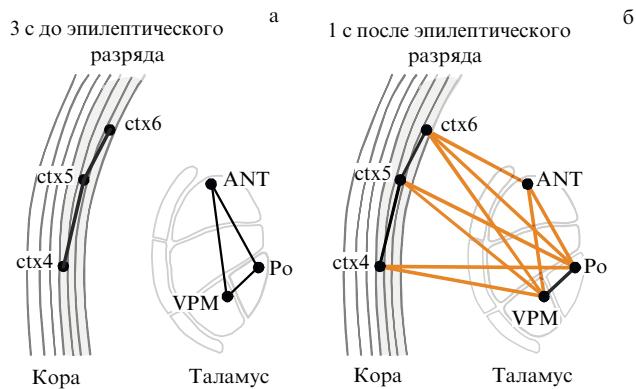


Рис. 20. Функциональные связи в таламо-кортикальной сети, восстановленные с использованием методов машинного обучения (ИНС), за 3 с до (а) и через 1 с после (б) возникновения эпилептического приступа. (По данным работы [117].)

ческими популяциями — уменьшается. Это может свидетельствовать о ведущей роли коры головного мозга в генерации эпилептического приступа.

В недавней работе [117] функциональное взаимодействие между нейронными популяциями таламо-кортикальной сети определялось на основании оценки обобщённой синхронизации (см. раздел 2.3.4). Обобщённая синхронизация двух динамических систем подразумевает установление функциональной зависимости между их состояниями. Для выявления этой функциональной зависимости использовался такой метод машинного обучения, как искусственная нейронная сеть (ИНС). Было показано, что за 3 с до начала приступа (рис. 20а) наблюдаются связи между нейронными популяциями отдельно в коре мозга и таламусе. Наступление эпилептического приступа в свою очередь сопровождается установлением функциональной связи между кортикальными и таламическими нейронными популяциями (рис. 20б).

Суммируя вышесказанное, можно предположить, что для формирования эпилептического приступа необходи-

мо усиление функциональных нейронных связей между нейронными популяциями коры мозга и таламуса. Усиление связей приводит к возникновению функциональной зависимости между изменениями электрического потенциала, регистрируемого в данных областях мозга. Частотно-временной анализ показывает, что установление функциональной связи приводит к синхронной активности данных областей в частотном диапазоне 5–10 Гц, который соответствует эпилептической активности. Синхронизация активности в коре и таламусе наблюдается в момент возникновения приступа, что сопровождается усилением функциональных связей как внутри коры и таламуса, так и между ними (рис. 20б). В течение приступа наблюдается рассинхронизация сигналов в таламусе, в то время как в коре синхронизация сохраняется. Можно предположить, что в данном случае кора поддерживает генерацию эпилептического приступа, а уменьшение функциональных связей коры и таламуса приводит к постепенному выходу таламических нейронных популяций из эпилептической активности, что приводит к окончанию разряда.

Описанные выше результаты свидетельствуют о ведущей роли коры мозга в генерации эпилептического приступа и о необходимости функционального взаимодействия коры и таламуса для его возникновения. Однако остаётся открытым вопрос о том, какая область мозга, кора или таламус, инициирует возникновение приступа. Определение области головного мозга, ответственной за возникновение эпилептического приступа, является очень важной задачей для клинических исследований. В данном случае помимо оценки степени взаимодействия (силы связи) необходимо определять, какая область мозга воздействует на другие (т.е. определить направленность связей).

Для решения данной задачи в работе [308] использовался метод причинности Грейндженера (см. раздел 2.4). Было показано, что за 2 с до возникновения приступа наблюдается усиление связи между нейронными популяциями коры мозга. Затем в период 1–2 с перед приступом устанавливаются связи, направленные из коры в таламические ядра Po, ANT, VPM и RTN. В то же время возникают обратные связи, исходящие из таламических ядер Po, ANT и VPM в сторону кортикальных нейронных популяций ctx 4,5,6. Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли кортикальных нейронных популяций в формировании эпилептического приступа. Эти результаты подтверждаются с помощью восстановления связей с использованием ранее описанной рекуррентной меры взаимодействия.

На рисунке 21 показаны направленные связи, для которых наблюдается статистически значимое усиление за 2 с (рис. 21а) и 1 с (рис. 21б) перед возникновением приступа. Большим красным кругом отмечен узел сети, имеющий наибольшее число исходящих связей. Видно, что в течение рассмотренного интервала времени перед разрядом наблюдается ведущая роль коры мозга (слои 5 и 6). За 2 с до возникновения приступа наблюдается усиление кортикальных связей, а также связей коры и таламуса. В частности, наблюдаются связи, исходящие из слоя 5 коры мозга (ctx5) в сторону таламических ядер ANT и Po. В данном случае не рассматривается запись, полученная из таламического ядра RTN, однако, согласно работе [308], наблюдается усиление связей RTN с остальными таламическими ядрами (Po, ANT и VPM).

6*

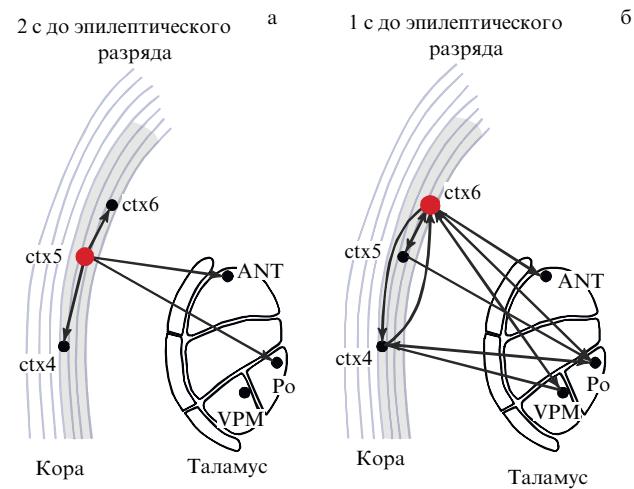


Рис. 21. (В цвете онлайн.) Функциональные направленные связи в таламо-кортикальной сети, восстановленные с использованием рекуррентной меры взаимодействия в преиктальный период, за 2 с (а) и за 1 с (б) до возникновения эпилептического разряда.

Таким образом, можно предположить, что взаимодействие между нейронным ансамблем коры и таламическими ядрами осуществляется через таламическое ядро RTN, что находится в соответствии с работой [308].

Увеличивающаяся связь между кортикальными областями 5 и 6 и таламическим ядром Po подтверждается в работе [309] с помощью метода нелинейных ассоциаций (см. раздел 2.3.2). В данной работе также предполагается ведущая роль коры мозга в генерации приступа, а взаимосвязь кортикальных областей с таламическим ядром Po рассматривается как необходимое условие для генерации приступа. Ведущая роль Po в формировании приступа продемонстрирована в работе [310]. На основе метода фазовой согласованности (phase consistency analysis [311]) показано, что возникновение приступа сопровождается увеличением связи между Po и остальными таламическими ядрами.

Частотно-временной анализ преиктальной активности [310] показывает увеличение спектральной энергии в соматосенсорной коре. Согласно описанным выше результатам увеличение спектральной энергии нейронного ансамбля может быть обусловлено либо вовлечением большей части ансамбля, либо вследствие установления фазовой синхронизации активности отдельных нейронов. Таким образом, преиктальная активность характеризуется возникновением фазовой синхронизации в нейронных ансамблях коры и таламуса, что приводит к увеличению спектральной энергии регистрируемых сигналов электрокортикографии в определённом частотном диапазоне. Учитывая, что эпилептический приступ характеризуется взаимодействием коры и таламуса, можно предположить, что в преиктальный период спектр сигналов, регистрируемых в коре и таламусе, будет характеризоваться одновременным увеличением энергии в определённом диапазоне.

В работе [312] показано, что возникновению приступа предшествует формирование частотно-временных паттернов "предшественников разряда" в коре и таламусе, которые характеризуются локальным увеличением энергии в частотных диапазонах θ/α (5–11 Гц) и δ (3–5 Гц) одновременно в обеих областях мозга. Таким образом,

предшественники наряду с самим пик-волновым разрядом также характеризуются синхронизацией нейронной активности в таламо-кортичальной сети мозга. Анализ большого числа приступов в экспериментальной группе животных показал, что 80–90 % всех приступов характеризуется возникновением θ/α - и δ -предшественников эпилептического разряда одновременно в коре и таламусе.

Суммируя результаты данного раздела, можно сказать, что возникновение приступа абсанской эпилепсии сопровождается усилением функциональных связей между нейронными популяциями таламо-кортичальной сети. Большое число работ показывает, что ведущая роль в формировании приступа принадлежит кортичальным нейронным популяциям, которые воздействуют на таламические структуры. Результаты восстановления функциональных связей с использованием различных методов свидетельствуют о том, что за 2 с до наступления приступа наблюдается усиление связей между кортичальными нейронными популяциями, а затем начинают возникать кортико-таламо-кортичальные связи. Разрушение разряда связано, наоборот, с разрушением таламо-кортичальных связей и выходом таламических ядер из сформированной функциональной сети мозга.

4. Сетевые интерфейсы мозг – компьютер

Интерфейсы мозг – компьютер (ИМК) представляют собой устройства для взаимодействия между человеком и окружающей средой посредством считывания и расшифровки сигналов активности головного мозга и трансляции их в управляющие команды для внешних устройств [313]. Схематически принцип работы традиционных ИМК приведён на рис. 22. Как правило, ИМК выделяют значимые признаки на основании анализа нейронной активности, регистрируемой каждым сенсором по отдельности (анализ унивариантных данных [314]).

На протяжении последних десятилетий ИМК успешно применяются не только для контроля за внешними устройствами, но и для контроля и восстановления сенсорно-моторных функций головного мозга человека [315, 316]. Особые успехи были достигнуты в сфере моторных ИМК, которые служат для реабилитации нарушенных моторных функций человека или управления устройствами с помощью генерации оператором ИМК воображаемых моторных команд [317, 318]. В первую очередь это обусловлено тем, что связь между двигательной активностью и стоящей за ней нейронной активностью головного мозга является достаточно хорошо изученной и представляет собой хорошо воспроизведимые и устойчивые в рамках субъекта паттерны [319–321], что позволяет достаточно точно обучить алгоритмы декодирования моторных команд. Во-вторых, входными параметрами для моторных ИМК могут выступать сигналы как одиночных нейронов и массива нейронов в случае инвазивной записи, так и сигналы электрической активности, регистрирующие суммарное электрическое поле локальных нейронных групп (неинвазивные ЭЭГ). При этом инвазивные способы регистрации нейронной активности предоставляют возможность точной классификации более сложных движений [322], в то время как ЭЭГ является более удобной технологией для повседневных и реабилитационных задач [323, 324].

Вместе с тем ряд работ показывает существенную вариабельность паттернов сенсорно-моторной активности от субъекта к субъекту [325, 326]. Это выражается в вариативности частотных диапазонов характерных ритмов нейронной активности, величины спектральной мощности возбуждаемых или подавляемых колебаний, а также локализации искомых паттернов в пространстве. Как следствие, точность распознавания паттернов воображаемой активности в реальном времени обычно не превышает 70–80 %. Как следует из материалов, приве-

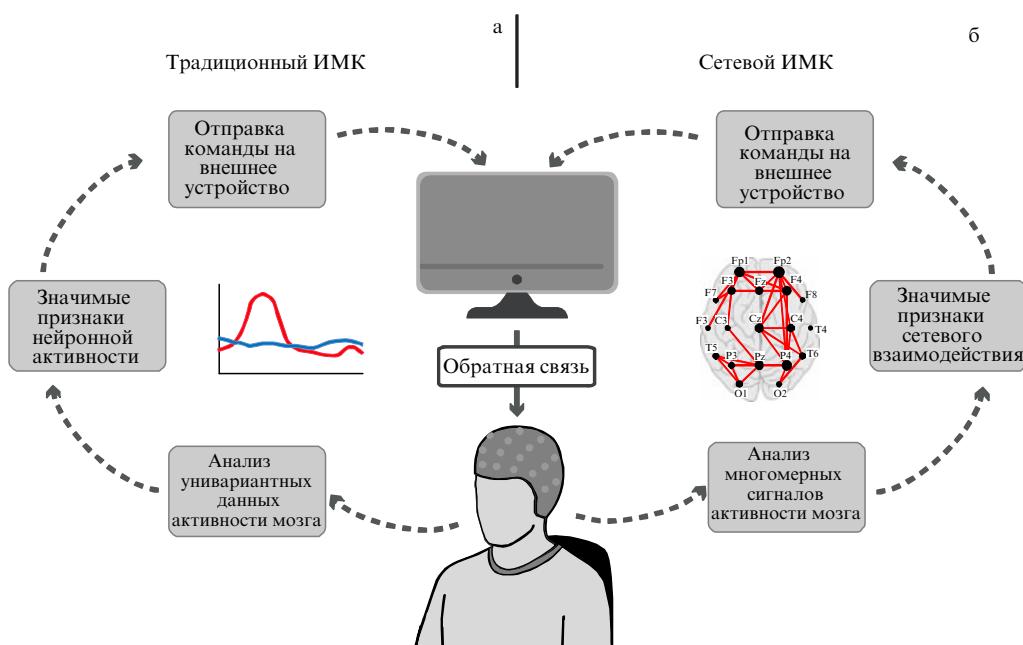


Рис. 22. Схематичное представление концепций традиционных ИМК (а) и сетевых ИМК (б). Традиционные ИМК выделяют значимые признаки на основе сигналов от отдельных каналов многоканальных данных, в то время как сетевые ИМК анализируют многомерные сигналы нейронной активности и выделяют значимые признаки сетевого взаимодействия в мозге.

дённых в разделах 2 и 3, формирующиеся функциональные связи между областями коры головного мозга могут представлять более релевантные и устойчивые признаки протекающих когнитивных и моторных процессов. Таким образом, сетевые свойства функционирования головного мозга могут быть также использованы в основе ИМК нового типа, так называемых сетевых ИМК (см. рис. 22). Последние отличаются от традиционных тем, что анализируют принципиально многоканальные данные с целью формирования вектора признаков на основе информации о функциональных взаимосвязях между областями головного мозга.

В недавнем обзоре [66] рассматриваются удачные примеры сетевых ИМК, использующих функциональные связи головного мозга в качестве опорных признаков для расшифровки нейронной активности, ассоциированной с воображением движений. В частности, авторы работы [327] используют сетевую метрику на основе фазовой синхронизации сигналов ЭЭГ, чтобы оценить структуру формирующейся сети функциональных связей в ходе движения пальцами правой и левой руки. Для оценки и классификации получившихся сетевых структур использовались скрытые марковские сети. Предложенный метод показал более высокую эффективность по сравнению с традиционной оценкой вызванной десинхронизации μ -ритма в моторной коре для группы из 15 испытуемых.

Авторы работы [328] исследовали эффективность сетевого ИМК на примере распознавания воображаемых движений рук и ног с помощью метрик на основе векторных авторегрессионных моделей для оценки эффективных связей. Было показано, что применение прямой функции переноса для оценки эффективных связей обеспечивает точность классификации движений на уровне традиционных подходов, связанных с оценкой спектральной мощности μ -ритма в моторной коре. Интересно, что другие методы, рассмотренные в [328], демонстрируют значительно более низкую точность.

Восстановление функциональных сетей на основе фазовой синхронизации также успешно применено для классификации воображаемых движений рук в работе [329]. Авторы сравнили функциональные связи, рассчитанные с помощью величины захвата фазы α -ритма по многоканальному ЭЭГ-сигналу, отфильтрованному в полосе частот 6–14 Гц. На основе проведённого анализа выделено по пять наиболее значимых пар ЭЭГ-сигналов, мера синхронизации между которыми существенно изменяется во время воображения движения по сравнению с такой при фоновой активности. Результаты показали, что для воображаемого движения правой рукой наиболее информативной оказывается пара ЭЭГ-сенсоров (Cz, Cр3), в то время как для левой руки — (Fz, Cр4). Полученные результаты говорят о возможности применения данного алгоритма в ИМК.

В недавней работе [330] предложен новый эффективный алгоритм классификации воображаемых движений на основе двухуровневого выделения сетевых признаков активности головного мозга. Вначале метод минимального покрывающего дерева использовался применительно к сигналам ЭЭГ для восстановления глобальной сетевой структуры. На втором этапе локальные сетевые структуры использовались для определения сетевых характеристик, устанавливающих соответствие между типом движения и функциональной связью участков

коры головного мозга. Алгоритм тестировался на открытой базе данных BCI Competition IV Dataset I и продемонстрировал точность в 89,50 %, превзойдя другие методы классификации, применённые к тому же набору экспериментальных данных, что также свидетельствует о перспективах применения "сетевого" подхода в качестве алгоритмической базы моторных ИМК.

Технология ИМК также имеет перспективы применения к задачам, лежащим за пределами клинической и реабилитационной практики. Например, тренировка когнитивных функций человека, а именно памяти, способности к обучению и т.д. Ранее были сделаны попытки создания подобных ИМК на основе регистрации локальных потенциалов [331–333], сигналов активности отдельных нейронов гиппокампа [334], а также вызванных потенциалов и вызванной десинхронизации [25, 240, 335].

Несмотря на то что фундаментальные аспекты нейрофизиологии, связанные с высшей нервной деятельностью, не до конца изучены, в настоящее время известно, что в их основе лежит динамическая активация распределённых нейронных контуров [336]. Исходя из этого оптимальными входными параметрами ИМК для тренировки когнитивных функций могли бы стать сетевые характеристики восстановленных функциональных или эффективных связей головного мозга. Так, свойства функциональных связей, восстановленные с помощью метода фазовой синхронизации по многоканальным сигналам ЭЭГ, были использованы при создании ИМК для речевой коммуникации [337]. В этом случае, как и в классической виртуальной клавиатуре с выбором символов с использованием ИМК на вызванном потенциале P300, оператору предъявлялись наборы символов, которые последовательно подсвечивались на экране [338–340]. Авторы оценивали синхронизацию между каналами ЭЭГ в случае выделения на экране "задуманной" буквы и в случае отсутствия выделения. Была показана высокая степень синхронизации между рядом ЭЭГ-каналов на временных интервалах, соответствующих обработке буквы. Также была показана высокая эффективность предложенного сетевого подхода по сравнению с традиционным, основанным на детектировании потенциала P300, при необходимости классификации большого количества букв.

Микулан с соавторами [341] разработали ИМК для классификации фаз сна с помощью оценки фазовой синхронизации в верхнем γ -диапазоне (90–120 Гц) по сигналам внутричерепной ЭЭГ (intracranial EEG, iEEG), с использованием метода на основе оценки индекса фазовой задержки (см. раздел 2.3.2, выражение (13)), который устойчив к проблемам общего источника и объёмной проводимости. Было показано, что как сам индекс фазовой задержки, так и степени узлов значительно выше во время бодрствования, чем во время сна. Кроме того, индекс фазовой задержки в верхнем γ -диапазоне (90–120 Гц) демонстрирует статистически более значимые различия между рассмотренными состояниями сна, чем в нижнем γ -диапазоне (30–60 Гц), среднем γ -диапазоне (60–90 Гц), а также в θ -, α - и β -диапазонах.

В недавней работе [342] предложили сетевой интерфейс для прогнозирования эффективности выполнения когнитивной задачи в режиме реального времени. Авторы [342] рассмотрели время реакции испытуемых на команду, появляющуюся на экране монитора. Выделив интервалы с быстрой и медленной реакциями, они срав-

нили среднюю силу связей функциональной сети, восстановленной с помощью меры фазовой синхронизации. Значимые отличия величины средней силы связи в формируемой сети в ситуации с быстрой реакцией по сравнению с силой в случае медленной реакции были обнаружены в престимульный период, что позволило в дальнейшем с высокой точностью предсказать скорость отклика испытуемого.

Ещё одним трендом в разработке нейроинтерфейсов является построение гибридных мультимодальных систем, использующих для управления ассистивными устройствами сигналы ЭЭГ и электромиографии (ЭМГ) [343, 344]. Такие устройства используются в постинсультной нейрореабилитации пациентов с применением роботизированных экзоскелетонов и нейроуправляемых протезов [345]. Дополнение к детектируемым моторно-вовлеченным командам электромиографической активности в соответствующих группах мышц повышает точность и надёжность распознавания команд. Кроме того, гибридная система, по сути, включает в реабилитационный процесс пластичных перестроек соответствующих сетей мозга периферическую нервную систему, что может существенно повысить эффект восстановления сенсорно-моторной координации в мозге. Именно в таких задачах работы с мультимодальными сигналами наиболее перспективным может оказаться использование сетевых методов для диагностики необходимых состояний нервной системы человека.

Таким образом, сетевой подход, а также использование мультимодальных сигналов при анализе активного мозга и всей нервной системы в целом не только являются полезными при изучении фундаментальных аспектов функционирования распределенной нейронной сети головного мозга, но и успешно применяются на практике для развития технологий ИМК. Проведённые работы показывают применимость данного подхода в целях создания ИМК для реабилитации моторных функций, а также для диагностики и тренировки когнитивных функций человека.

5. Заключение

В обзоре представлены современное состояние и перспективы такого направления в нейронауке, которое развивается в тесной кооперации с физикой, математикой, информационными технологиями, включая методы машинного обучения и искусственного интеллекта, как восстановление и исследование функциональных сетей головного мозга. Мы постарались описать мотивацию подобных исследований, постановку задачи и наиболее востребованные методы её решения. Особое внимание мы уделили проблемам корректного восстановления функциональных связей по весьма несовершенным данным современных методов нейровизуализации, а также путём их решения. Мы старались уделить большое внимание классификации и сравнению современных физико-математических методов восстановления связей, чтобы подчеркнуть, как различные методы связаны между собой. Для некоторых наиболее часто используемых методов мы провели дополнительные расчёты на едином экспериментальном материале с целью сравнения различных методов. Наконец, мы рассмотрели анализ функциональных связей как на уровне сенсоров, что наиболее часто применяется в научных исследова-

ниях при проведении электроэнцефалографических и магнитоэнцефалографических экспериментов, так и на уровне восстановленных источников нейронной активности. Мы описали важные ограничения обоих подходов, которые могут нарушить правильную интерпретацию восстановленных по многоканальным ЭЭГ/МЭГ-данным функциональных связей.

В обзоре рассмотрены также примеры приложения функциональных сетей и их анализа с использованием математического аппарата теории графов для интерпретации экспериментальных данных. Мы ограничились в данном обзоре тремя важными с фундаментальной и прикладной точек зрения задачами: 1) обработка мозгом последовательности стимулов с последующим принятием решений на основании полученной информации; 2) контроль и планирование моторных актов, что имеет важное значение в задачах реабилитации пациентов после повреждений головного мозга, например, вследствие инсульта; 3) анализ функциональных сетей в таламо-кортикальной сети головного мозга, ответственной за формирование эпилептического разряда. Наконец, в разделе 4 рассмотрена возможность детектирования в реальном времени изменений метрики графа функциональной сети головного мозга для создания "сетевого" интерфейса мозг – компьютер.

Можно с уверенностью сказать, что развитие всё более совершенных методов регистрации активности головного мозга, где есть успехи с точки зрения как инвазивных [346, 347], так и неинвазивных технологий [348, 349], приведёт к повышению значимости подходов, основанных на восстановлении функциональных и/или эффективных сетей головного мозга, для понимания функционирования головного мозга как в норме, так и при патологии. Повышение качества записи активности, увеличение числа регистрируемых каналов, возможность более детального наблюдения за интересующей нас областью мозга видится как путь к более глубокому пониманию механизмов работы мозга, основанных на постоянной реорганизации функциональной сети мозга, а также к разработке эффективных технологий ранней диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Обзор функциональных сетей головного мозга при обработке сенсорной информации и моторной активности поддержан Российской научным фондом (грант 17-72-30003). Обзор материалов, связанных с патологиями головного мозга, выполнен при поддержке Российской фондом фундаментальных исследований (грант 19-52-55001), анализ использования рекуррентного метода для диагностики функциональных связей выполнен в рамках проекта Президентской программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ-2594.2020.2).

Список литературы

1. Sporns O *Ann. New York Acad. Sci.* **1224** (1) 109 (2011)
2. Bullmore E, Sporns O *Nat. Rev. Neurosci.* **10** 186 (2009)
3. Kandel E R et al. *Principles of Neural Science* (Eds E R Kandel, J H Schwartz, T M Jessell) (New York: McGraw-Hill, 2000) Pt. 4
4. Buzsáki G *Rhythms of the Brain* (Oxford: Oxford Univ. Press, 2006)
5. Llinás R R *I of the Vortex: From Neurons to Self* (Cambridge, MA: MIT Press, 2001)
6. Борисюк Г Н и др. УФН **172** 1189 (2002); Borisuk G N et al. *Phys. Usp.* **45** 1073 (2002)

7. Некоркин В И УФН **178** 313 (2008); Nekorkin V I *Phys. Usp.* **51** 295 (2008)
8. Масленников О В, Некоркин В И УФН **187** 745 (2017); Maslenikov O V, Nekorkin V I *Phys. Usp.* **60** 694 (2017)
9. Абарбанель Г Д и др. УФН **166** 363 (1996); Abarbanel H D et al. *Phys. Usp.* **39** 337 (1996)
10. Rabinovich M I et al. *Rev. Mod. Phys.* **78** 1213 (2006)
11. Izhikevich E M *Neural Comput.* **18** 245 (2006)
12. Чернавский Д С УФН **170** 157 (2000); Chernavskii D S *Phys. Usp.* **43** 151 (2000)
13. Bassett D S et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** 7641 (2011)
14. Braun U et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112** 11678 (2015)
15. Finc K et al. *Nat. Commun.* **11** 2435 (2020)
16. Maksimenko V A et al. *Front. Behav. Neurosci.* **13** 220 (2019)
17. Zalesky A et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** 10341 (2014)
18. Heeger D J, Ress D *Nat. Rev. Neurosci.* **3** 142 (2002)
19. Ferrari M, Quaresima V *NeuroImage* **63** 921 (2012)
20. Niedermeyer E, da Silva F L *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005)
21. Baillet S *Nat. Neurosci.* **20** 327 (2017)
22. Hillebrand A et al. *Human Brain Mapping* **25** 199 (2005)
23. Smith S M et al. *NeuroImage* **54** 875 (2011)
24. Maksimenko V A et al. *Nonlinear Dyn.* **95** 1923 (2019)
25. Maksimenko V A et al. *Front. Neurosci.* **12** 949 (2018)
26. Betti V et al. *Neuron* **79** 782 (2013)
27. Maksimenko V A et al. *PloS One* **13** (9) e0197642 (2018)
28. Leonardi N, Van De Ville D *NeuroImage* **104** 430 (2015)
29. Friston K J et al. *NeuroImage* **56** 1202 (2011)
30. Seghier M L, Friston K J *NeuroImage* **68** 181 (2013)
31. Boccaletti S et al. *Phys. Rep.* **424** 175 (2006)
32. Zou Y et al. *Phys. Rep.* **787** 1 (2019)
33. Rubinov M, Sporns O *NeuroImage* **52** 1059 (2010)
34. Telesford Q K et al. *Brain Connectivity* **1** 295 (2011)
35. Sporns O *Curr. Opin. Neurobiol.* **23** 162 (2013)
36. Vecchio F, Miraglia F, Rossini P M *Clin. Neurophysiol. Pract.* **2** 206 (2017)
37. Vergotte G et al. *Biomed. Opt. Express* **8** 5326 (2017)
38. Hilger K et al. *Sci. Rep.* **7** 16088 (2017)
39. Fleischer V et al. *Neuroscience* **403** 35 (2019)
40. Curley J P, Ochsner K N *Nat. Hum. Behav.* **1** 0104 (2017)
41. Ekstrom A D, Huffman D J, Starrett M J. *Neurophysiol.* **118** 3328 (2017)
42. Richmond S et al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **71** 215 (2016)
43. Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, Junqué C *Front. Psychol.* **6** 663 (2015)
44. Sporns O *Networks of the Brain* (Cambridge, MA: MIT Press, 2011)
45. Calhoun V D, Eichele T, Pearlson G *Front. Human Neurosci.* **3** 17 (2009)
46. Smith S M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** 13040 (2009)
47. Cole M W et al. *Neuron* **83** 238 (2014)
48. Hearne L J, Mattingley J B, Cocchi L *Sci. Rep.* **6** 32328 (2016)
49. Li F et al. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabilit. Eng.* **27** 594 (2019)
50. Li F et al. *Brain Topography* **32** 304 (2019)
51. Friston K J *Brain Connect* **1** 13 (2011)
52. Verkhratsky A, Butt S *Glia Neurobiology: a Textbook* (Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, 2007)
53. Dityatev A, Wehrle-Haller B, Pitkänen A (Eds) *Brain Extracellular Matrix in Health and Disease* (Progress in Brain Research, Vol. 214) (Amsterdam: Elsevier, 2014)
54. van Ooyen A, Ribchester R R, in *Modeling Neural Development* (Ed. A van Ooyen) (Cambridge, MA: Bradford Book, 2003) p. 183
55. Borisuk R et al. *PLoS One* **9** (2) e89461 (2014)
56. Wig G S, Schlaggar B L, Petersen S E *Ann. New York Acad. Sci.* **1224** (1) 126 (2011)
57. Bastos A M, Schoffelen J M *Front. Syst. Neurosci.* **9** 175 (2016)
58. Hramov A E et al. *Sensors* **20** 2362 (2020)
59. Sakkalis V *Comput. Biol. Med.* **41** 1110 (2011)
60. Hramov A E et al. *Wavelets in Neuroscience* (Berlin: Springer, 2015)
61. Li K et al. *Comput. Med. Imag. Graph.* **33** (2) 131 (2009)
62. Blinowska K J *Med. Biol. Eng. Comput.* **49** 521 (2011)
63. Maris E, Oostenveld R J. *J. Neurosci. Meth.* **164** 177 (2007)
64. Nunez P L, Srinivasan R *Electric Fields of the Brain: the Neurophysics of EEG* (Oxford: Oxford Univ. Press, 2006)
65. Schoffelen J-M, Gross J *Human Brain Mapping* **30** 1857 (2009)
66. Hamed M, Salleh S H, Noor A M *Neural Comput.* **28** 999 (2016)
67. Vinck M et al. *NeuroImage* **55** 1548 (2011)
68. Nolte G et al. *Clin. Neurophysiol.* **115** 2292 (2004)
69. Nolte G et al., in *Proc. of Workshop on Causality: Objectives and Assessment at NIPS 2008* (Proc. of Machine Learning Research, Vol. 6, Eds I Guyon et al.) (Long Beach, CA: MLResearchPress, 2010) p. 267
70. Hyvärinen A et al. *J. Machine Learning Res.* **11** 1709 (2010)
71. Faes L, Nollo G *Biol. Cybernet.* **103** 387 (2010)
72. Mamashli F et al. *Sci. Rep.* **9** 7942 (2019)
73. Hassan M, Wendling F *IEEE Signal Process. Mag.* **35** 81 (2018)
74. David O, Friston K J *NeuroImage* **20** 1743 (2003)
75. Baillet S, Mosher J C, Leahy R M *IEEE Signal Process. Mag.* **18** (6) 14 (2001)
76. Nolte G, Curio G *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **47** 1347 (2000)
77. Mosher J C, Leahy R M, Lewis P S *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **46** 245 (1999)
78. Zhang Z *Phys. Med. Biol.* **40** 335 (1995)
79. Shattuck D W et al. *NeuroImage* **13** 856 (2001)
80. Ermer J J et al. *Phys. Med. Biol.* **46** 1265 (2001)
81. Nolte G *Phys. Med. Biol.* **48** 3637 (2003)
82. Grech R et al. *J. Neuroeng. Rehabilit.* **5** (1) 25 (2008)
83. Greenblatt R E, Pflieger M E, Ossadtchi A E *J. Neurosci. Meth.* **207** 1 (2012)
84. Pascual-Marqui R D *Int. J. Bioelectromag.* **1** (1) 75 (1999)
85. Groß J et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** 694 (2001)
86. Kurkin S et al., in *2020 4th Intern. Conf. on Computational Intelligence and Networks, CINE* (Piscataway, NJ: IEEE, 2020) p. 1
87. Oostenveld R et al. *Comput. Intelligence Neurosci.* **2011** 156869 (2011)
88. Garrido M I et al. *NeuroImage* **36** 571 (2007)
89. Kiebel S J et al. *Cognitive Neurodyn.* **2** (2) 121 (2008)
90. Chen C, Kiebel S J, Friston K J *NeuroImage* **41** 1293 (2008)
91. Moran R J et al. *NeuroImage* **37** 706 (2007)
92. Babiloni F et al. *NeuroImage* **24** 118 (2005)
93. Astolfi L et al. *Mag. Reson. Imaging* **22** 1457 (2004)
94. Astolfi L et al. *Clin. Neurophysiol.* **116** 920 (2005)
95. Lin F H et al. *NeuroImage* **23** 582 (2004)
96. Groß J et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** 2299 (2002)
97. Timmermann L et al. *Brain* **126** 199 (2002)
98. Pollok B et al. *J. Physiol.* **554** 871 (2004)
99. Schnitzler A, Gross J *Nat. Rev. Neurosci.* **6** 285 (2005)
100. Jerbi K et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104** 7676 (2007)
101. Schoffelen J M, Oostenveld R, Fries P *NeuroImage* **41** 437 (2008)
102. David O et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **49** 975 (2002)
103. Kujala J et al. *Cerebral Cortex* **17** 1476 (2007)
104. Kujala J, Gross J, Salmelin R *NeuroImage* **39** 1706 (2008)
105. Dossevi A et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **55** 2074 (2008)
106. Gómez-Herrero G et al. *NeuroImage* **43** 497 (2008)
107. Marzetti L, Del Gratta C, Nolte G *NeuroImage* **42** 87 (2008)
108. Wittevrongel B, Van Hulle M M *Front. Neurosci.* **11** 630 (2017)
109. Coito A et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **63** 2619 (2016)
110. Muthuraman M et al. *Sci. Rep.* **9** 20028 (2019)
111. Lelic D et al. *NeuroImage* **60** 37 (2012)
112. Gao L et al. *Sci. Rep.* **5** 10399 (2015)
113. Mahjoory K et al. *NeuroImage* **152** 590 (2017)
114. Groß J et al. *NeuroImage* **19** 1329 (2003)
115. Barnes G R et al. *Human Brain Mapping* **23** 120 (2004)
116. Glasser M F et al. *Nature* **536** 171 (2016)

117. Frolov N, et al. *Chaos* **29** 091101 (2019)
118. Hoechstetter K, et al. *Brain Topography* **16** 233 (2004)
119. Pollok B, et al. *Cognitive Brain Res.* **25** 300 (2005)
120. Pijn J, et al. *Adv. Epileptology* **17** 272 (1989)
121. da Silva F L, Pijn J P, Boeijinga P *Brain Topography* **2** 9 (1989)
122. Pecora L M, Carroll T L *Phys. Rev. Lett.* **64** 821 (1990)
123. Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J *Synchronization: a Universal Concept in Nonlinear Sciences* (The Cambridge Nonlinear Science Ser., Vol. 12) (Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2003)
124. Rosenblum M G, Pikovsky A S, Kurths J *Phys. Rev. Lett.* **76** 1804 (1996)
125. Varela F, et al. *Nat. Rev. Neurosci.* **2** 229 (2001)
126. Fell J, Axmacher N *Nat. Rev. Neurosci.* **12** 105 (2011)
127. Hramov A E, Koronovskii A A, Levin Y I *ЖЭТФ* **127** 886 (2005); *J. Exp. Theor. Phys.* **100** 784 (2005)
128. Lachaux J P, et al. *Human Brain Mapping* **8** 194 (1999)
129. Rosenblum M, Kurths J, in *Nonlinear Analysis of Physiological Data* (Eds H Kantz, J Kurths, G Mayer-Kress) (Berlin: Springer, 1998) p. 91
130. Halliday D, et al. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **64** 237 (1995)
131. Nolte G, et al. *Phys. Rev. Lett.* **100** 234101 (2008)
132. Stam C J, Nolte G, Daffertshofer A *Human Brain Mapping* **28** 1178 (2007)
133. Van Milligen B P, et al. *Phys. Plasmas* **2** 3017 (1995)
134. Короновский А А, Храмов А Е *Физ. плазмы* **28** 722 (2002); Koronovskii A A, Hramov A E *Plasma Phys. Rep.* **28** 666 (2002)
135. Pisarchik A N, et al. *Sci. Rep.* **9** 18325 (2019)
136. Hramov A E, et al. *Chaos* **29** 093110 (2019)
137. Makarov V V, et al. *Phys. Rev. E* **98** 062413 (2018)
138. Cover T M, Thomas J A *Elements of Information Theory* (New York: John Wiley and Sons, 2012)
139. Ioannides A, et al. *Human Brain Mapping* **11** 77 (2000)
140. Liu L, Ioannides A A *NeuroImage* **31** 1726 (2006)
141. Jeong J, Gore J C, Peterson B S *Clin. Neurophysiol.* **112** 827 (2001)
142. Ioannides A, Bolton J, Clarke C *Inverse Probl.* **6** 523 (1990)
143. Rulkov N F, et al. *Phys. Rev. E* **51** 980 (1995)
144. Hramov A, Koronovskii A, Moskalenko O *Europhys. Lett.* **72** 901 (2005)
145. Koronovskii A A, Moskalenko O I, Hramov A E *Phys. Rev. E* **84** 037201 (2011)
146. Pecora L M, Carroll T L *Chaos* **25** 097611 (2015)
147. Moskalenko O I, et al. *Phys. Rev. E* **86** 036216 (2012)
148. Takens F, in *Dynamical Systems and Turbulence, Warwick 1980: Proc. of a Symp., Univ. of Warwick 1979-80* (Lecture Notes in Mathematics, Vol. 898, Eds D A Rand, L-S Young) (Berlin: Springer-Verlag, 1981) p. 366
149. Kennel M B, Brown R, Abarbanel H D I *Phys. Rev. A* **45** 3403 (1992)
150. Roulston M S *Physica D* **125** 285 (1999)
151. Marwan N, et al. *Phys. Rep.* **438** 237 (2007)
152. Romano M C, et al. *Europhys. Lett.* **71** 466 (2005)
153. Goswami B, et al. *Eur. Phys. J. ST* **222** 861 (2013)
154. Ouyang G, et al. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **18** 257 (2013)
155. Builes-Jaramillo A, et al. *Climate Dynamics* **50** 2951 (2018)
156. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A *Deep Learning* (Cambridge, MA: The MIT Press, 2016) p. 168
157. Hornik K, et al. *Neural Networks* **2** 359 (1989)
158. Cybenko G *Math. Control Signal Systems* **2** 303 (1989)
159. Friston J, Harrison L, Penny, W *NeuroImage* **19** 1273 (2003)
160. Morris C, Lecar H *Biophys. J.* **35** 193 (1981)
161. Friston K, in *Statistical Parametric Mapping: the Analysis of Functional Brain Images* (Eds K Friston, et al.) (Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2007) p. 606
162. Rigoux L, et al. *NeuroImage* **84** 971 (2014)
163. Friston K J, et al. *NeuroImage* **128** 413 (2016)
164. Granger C W *Econometrica* **37** 424 (1969)
165. Akaike H, in *Selected Papers of Hirotugu Akaike* (Berlin: Springer, 1998) p. 199
166. Schwarz G, et al. *Ann. Statist.* **6** 461 (1978)
167. Hiemstra C, Jones J D *J. Finance* **49** 1639 (1994)
168. Marinazzo D, Pellicoro M, Stramaglia S *Phys. Rev. Lett.* **100** 144103 (2008)
169. Syssoeva M V, et al. *J. Neurosci. Meth.* **226** 33 (2014)
170. Geweke J *J. Am. Stat. Association* **77** 304 (1982)
171. Kaminski M J, Blinowska K J *Biol. Cybern.* **65** 203 (1991)
172. Sameshima K, Baccalá L A *J. Neurosci. Meth.* **94** 93 (1999)
173. Schlögl A, Supp G *Prog. Brain Res.* **159** 135 (2006)
174. Kamiński M, Liang H *Critical Rev. Biomed. Eng.* **33** 347 (2005)
175. Baccalá L A, Sameshima K *Biol. Cybern.* **84** 463 (2001)
176. Supp G G, et al. *PloS One* **2** (8) e684 (2007)
177. Gow Jr D W, et al. *NeuroImage* **43** 614 (2008)
178. Astolfi L, et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **55** 902 (2008)
179. Davison E N, et al. *PLoS Comput. Biol.* **11** e1004029 (2015)
180. Shine J M, Poldrack R A *NeuroImage* **180** 396 (2018)
181. Parks E L, Madden D J *Brain Connectivity* **3** 317 (2013)
182. Smith S *Nat. Neurosci.* **19** (1) 7 (2016)
183. Van Den Heuvel M P, Pol H E H *Europ. Neuropsychopharmacology* **20** 519 (2010)
184. Xu J, Potenza M N, Calhoun V D *Front. Neurosci.* **7** 154 (2013)
185. Li J, et al. *Front. Human Neurosci.* **10** 304 (2016)
186. Finc K, et al. *Human Brain Mapping* **38** 3659 (2017)
187. Papo D *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* **369** 20130520 (2014)
188. Wang L, et al. *Ann. Appl. Stat.* **13** 85 (2019)
189. Bollobás B *Modern Graph Theory* (Graduate Texts in Mathematics, Vol. 184) (Berlin: Springer, 2013)
190. Sporns O *Front. Comput. Neurosci.* **5** 5 (2011)
191. Rubinov M, Sporns O *NeuroImage* **56** 2068 (2011)
192. Watts D J, Strogatz S H *Nature* **393** 440 (1998)
193. Kaiser M, Hilgetag C C *PLoS Comput. Biol.* **2** (7) e95 (2006)
194. He Y, et al. *PloS One* **4** (4) (2009)
195. Meunier D, Lambiotte R, Bullmore E T *Front. Neurosci.* **4** 200 (2010)
196. Bullmore E, Sporns O *Nat. Rev. Neurosci.* **13** 336 (2012)
197. Wang Z, et al. *Neuroscience* **21** 290 (2015)
198. Rudie J D, et al. *NeuroImage: Clinical* **2** 79 (2013)
199. Van den Heuvel M P, Sporns O *J. Neurosci.* **33** 14489 (2013)
200. Sporns O, Honey C J, Kötter R *PloS One* **2** (10) e1049 (2007)
201. Van Den Heuvel M P, Sporns O *J. Neurosci.* **31** 15775 (2011)
202. Van den Heuvel M P, Sporns O *Trends Cognitive Sci.* **17** 683 (2013)
203. Collin G, et al. *Cerebral Cortex* **24** 2258 (2014)
204. Collin G, et al. *Schizophrenia Bull.* **40** 438 (2014)
205. Zamora-López G, Zhou C, Kurths J *Front. Neuroinform.* **4** 1 (2010)
206. Van den Heuvel M P, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109** 11372 (2012)
207. Schirmer M D, et al. *Front. Neurology* **10** 956 (2019)
208. Gleichgerrcht E, et al. *Restorative Neurology Neurosci.* **34** (1) 19 (2016)
209. Smit D J, et al. *Human Brain Mapping* **29** 1368 (2008)
210. Egiluz V M, et al. *Phys. Rev. Lett.* **94** 018102 (2005)
211. Hagmann P, et al. *PloS One* **2** (7) e597 (2007)
212. Van den Heuvel M P, et al. *NeuroImage* **43** 528 (2008)
213. Hagmann P, et al. *PLoS Biology* **6** (7) e159 (2008)
214. Mears D, Pollard H B *J. Neurosci. Res.* **94** 590 (2016)
215. Bassett D S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** 11747 (2009)
216. Van Den Heuvel M P, et al. *J. Neurosci.* **29** 7619 (2009)
217. Zhou S, Mondragón R J *IEEE Commun. Lett.* **8** 180 (2004)
218. McAuley J J, da Fontoura Costa L, Caetano T S *Appl. Phys. Lett.* **91** 084103 (2007)
219. Colizza V, et al. *Nat. Phys.* **2** 110 (2006)
220. Senden M, et al. *NeuroImage* **96** 174 (2014)
221. Grayson D S, et al. *PloS One* **9** (2) e88297 (2014)
222. Liang X, et al. *Cerebral Cortex* **28** 924 (2018)
223. Girvan M, Newman M E *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** 7821 (2002)
224. Radicchi F, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** 2658 (2004)
225. Fortunato S, Latora V, Marchiori M *Phys. Rev. E* **70** 056104 (2004)

226. Du Y, Wang J, Li Q *IEEE Access* **5** 17478 (2017)
227. Banique P L et al. *Front. Aging Neurosci.* **9** 426 (2018)
228. Muthuraman M et al. *Front. Neurosci.* **10** 14 (2016)
229. Telesford Q K et al. *NeuroImage* **142** 198 (2016)
230. Collin G et al. *Schizophrenia Res.* **173** 166 (2016)
231. Van den Heuvel M P et al. *J. Neurosci.* **30** 15915 (2010)
232. Giedd J N et al. *Neuropsychol. Rev.* **20** 349 (2010)
233. Collin G, van den Heuvel M P, in *The Neurobiology of Schizophrenia* (Eds T Abel, T Nickl-Jockschat) (Amsterdam: Elsevier, 2016) p. 313
234. Alexander-Bloch A F et al. *Bullmore Front. Syst. Neurosci.* **4** 147 (2010)
235. Bassett D S et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** 19518 (2006)
236. Liao X H et al. *NeuroImage* **83** 969 (2013)
237. Sasai S et al. *Front. Human Neurosci.* **8** 1022 (2014)
238. Thompson W H, Fransson P *NeuroImage* **121** 227 (2015)
239. De Domenico M, Sasai S, Arenas A *Front. Neurosci.* **10** 326 (2016)
240. Maksimenko V A et al. *PloS One* **12** (12) e0188700 (2017)
241. Assaf Y, Pasternak O J. *Mol. Neurosci.* **34** 51 (2008)
242. Muldoon S F, Bassett D S *Philos. Sci.* **83** 710 (2016)
243. De Domenico M *Giga Sci.* **6** (5) gix004 (2017)
244. Vaiana M, Muldoon S F J. *Nonlin. Sci.* 1–23 (2018)
245. De Domenico M et al. *Phys. Rev. X* **3** 041022 (2013)
246. Boccaletti S et al. *Phys. Rep.* **544** 1 (2014)
247. Battiston F et al. *Chaos* **27** 047404 (2017)
248. Buldú J M, Porter M A *Network Neurosci.* **2** 418 (2018)
249. Yu M et al. *Brain* **140** 1466 (2017)
250. Brookes M J et al. *NeuroImage* **132** 425 (2016)
251. Tewarie P et al. *NeuroImage* **142** 324 (2016)
252. Kanawati R *IEEE Intell. Inform. Bull.* **16** (1) 24 (2015)
253. Buschman T J, Miller E K *Science* **315** 1860 (2007)
254. Gazzaley A, Nobre A C *Trends Cognitive Sci.* **16** (2) 129 (2012)
255. Schafer R J, Moore T *Science* **332** 1568 (2011)
256. Markov N T et al. *J. Comparative Neurology* **522** 225 (2014)
257. Muckli L et al. *Current Biol.* **25** 2690 (2015)
258. Michalareas G et al. *Neuron* **89** 384 (2016)
259. Maksimenko V A et al. *Phys. Rev. E* **97** 052405 (2018)
260. Frolov N S et al. *Eur. Phys. J. ST* **228** 2381 (2019)
261. Laufs H et al. *NeuroImage* **31** 1408 (2006)
262. Berger B et al. *Nat. Commun.* **10** 4242 (2019)
263. Pikovsky A S, Kurths J *Phys. Rev. Lett.* **78** 775 (1997)
264. Neiman A, Saparin P I, Stone L *Phys. Rev. E* **56** 270 (1997)
265. Palenzuela C et al. *Europhys. Lett.* **56** 347 (2001)
266. Andreev A V et al. *Chaos Solitons Fractals* **106** 80 (2018)
267. Pisarchik A, Jaimes-Reátegui R *Phys. Rev. E* **92** 050901 (2015)
268. Yilmaz E et al. *Sci. Rep.* **6** 30914 (2016)
269. Paszek P et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** 11644 (2010)
270. Kellogg R A, Tay S *Cell* **160** 381 (2015)
271. Ermentrout G B, Galán R F, Urban N N *Trends Neurosci.* **31** 428 (2008)
272. Tolhurst D, Movshon J A, Thompson I *Exp. Brain Res.* **41** 414 (1981)
273. Runnova A E et al. *Chaos Solitons Fractals* **93** 201 (2016)
274. Hramov A E et al. *Chaos* **28** 033607 (2018)
275. Mostert P, Kok P, De Lange F P *Sci. Rep.* **5** 18253 (2015)
276. Ramos A M et al. *Phys. Rev. E* **95** 052206 (2017)
277. Максименко В А и др. *Информационно-управляющие системы* (1) 73 (2020)
278. Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R *Front. Syst. Neurosci.* **8** 16 (2014)
279. Leisman G, Moustafa A A, Shafir T *Front. Public Health* **4** 94 (2016)
280. Vallortigara G, Rogers L J, Bisazza A *Brain Res. Rev.* **30** (2) 164 (1999)
281. Carruthers P *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** (Suppl. 2) 10371 (2013)
282. Koziol L F et al. *Cerebellum* **13** (1) 151 (2014)
283. Dijkstra K, Kaschak M P, Zwaan R A *Cognition* **102** 139 (2007)
284. Grefkes C et al. *Ann. Neurology* **63** 236 (2008)
285. Gao Q, Duan X, Chen H *NeuroImage* **54** 1280 (2011)
286. Stephan K E et al. *NeuroImage* **49** 3099 (2010)
287. Chholak P et al. *Sci. Rep.* **9** (1) 1 (2019)
288. Neuper C et al. *Cognitive Brain Res.* **25** 668 (2005)
289. Bufalari I et al. *Cerebral Cortex* **17** 553 (2007)
290. Hanakawa T et al. *J. Neurophysiology* **89** (2) 989 (2003)
291. Imman C S et al. *NeuroImage* **59** 227 (2012)
292. Silasi G, Murphy T H *Neuron* **83** 1354 (2014)
293. Mintzopoulos D et al. *NeuroImage* **47** T90 (2009)
294. Jiang L, Xu H, Yu C *Neural Plasticity* **2013** 924192 (2013)
295. Bajaj S et al. *Front. Systems Neurosci.* **8** 13 (2014)
296. Bajaj S et al. *Front. Human Neurosci.* **9** 173 (2015)
297. Grefkes C, Fink G R *Lancet Neurology* **13** (2) 206 (2014)
298. Bajaj S et al. *NeuroImage Clinical* **8** 572 (2015)
299. Fugl-Meyer A R et al. *Scandinavian J. Rehabilit. Med.* **7** (1) 13 (1975)
300. Coenen A, Van Luijtelaar E *Behavior Genetics* **33** 635 (2003)
301. Maksimenko V A et al. *Phys. Rev. E* **96** 012316 (2017)
302. Van Luijtelaar G et al. *J. Neurosci. Meth.* **260** 144 (2016)
303. Sarkisova K, van Luijtelaar G *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35** 854 (2011)
304. Sitnikova E et al. *J. Neurosci. Meth.* **180** 304 (2009)
305. Sitnikova E et al. *Brain Res.* **1543** 290 (2014)
306. Павлов А Н и др. *УФН* **182** 905 (2012); Pavlov A N et al. *Phys. Usp.* **55** 845 (2012)
307. Maksimenko V A et al. *Sci. Rep.* **7** 2487 (2017)
308. Sysoeva M et al. *Neuroscience* **314** 75 (2016)
309. Lüttjohann A, van Luijtelaar G *Neurobiol. Disease* **47** 49 (2012)
310. Lüttjohann A, Schoffelen J M, Van Luijtelaar G *Exp. Neurology* **239** 235 (2013)
311. Vinck M et al. *NeuroImage* **51** 112 (2010)
312. Van Luijtelaar G et al. *Clin. Neurophysiol.* **122** 687 (2011)
313. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murgialday A *Nat. Rev. Neurology* **12** 513 (2016)
314. Hramov A E et al. *Phys. Rev. E* **75** 056207 (2007)
315. McFarland D J, Wolpaw J R *J. Neural Eng.* **5** 155 (2008)
316. Yuan H, He B *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61** 1425 (2014)
317. Lebedev M A, Nicolelis M A *Physiol. Rev.* **97** 767 (2017)
318. Frolov A A et al. *Front. Neurosci.* **11** 400 (2017)
319. Babiloni C et al. *NeuroImage* **10** 658 (1999)
320. Pfurtscheller G et al. *NeuroImage* **31** 153 (2006)
321. Pitsik E et al. *Chaos* **30** 023111 (2020)
322. Benabid A L et al. *Lancet Neurol.* **18** 1112 (2019)
323. Lotte F et al. *J. Neural Eng.* **4** R1 (2007)
324. McFarland D, Wolpaw J *Curr. Opin. Biomed. Eng.* **4** 194 (2017)
325. Kam T E, Suk H I, Lee S W *Neurocomputing* **108** 58 (2013)
326. Asensio-Cubero J, Gan J, Palaniappan R J. *Neural Eng.* **10** 046014 (2013)
327. Daly I, Nasuto S J, Warwick K *Pattern Recognition* **45** 2123 (2012)
328. Billinger M, Brunner C, Müller-Putz G R *J. Neural Eng.* **10** 046006 (2013)
329. Gonuguntla V, Wang Y, Veluvolu K C, in *2013 35th Annual International Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC* (Piscataway, NJ: IEEE, 2013) p. 2784
330. Luo Z, Lu X, Xi X *Electronics* **9** 203 (2020)
331. Sederberg P B et al. *Cerebral Cortex* **17** 1190 (2007)
332. Fell J et al. *J. Neurosci.* **31** 5392 (2011)
333. Hanslmayr S, Staudigl T *NeuroImage* **85** 648 (2014)
334. Rutishauser U et al. *Nature* **464** 903 (2010)
335. Nicolae I E, Acqualagna L, Blankertz B *Front. Neurosci.* **11** 548 (2017)
336. FitzGerald T H, Friston K J, Dolan R J *J. Neurosci.* **32** 16417 (2012)
337. Kabbara A et al. *PLoS One* **11** (1) e0146282 (2016)
338. Donchin E, Spencer K M, Wijesinghe R *IEEE Trans. Rehabilitat. Eng.* **8** 174 (2000)
339. Panicker R C, Puthusserpady S, Sun Y *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **58** 1781 (2011)
340. Fazel-Rezai R et al. *Front. Neuroeng.* **5** 14 (2012)
341. Mikulan E et al. *NeuroImage* **169** 265 (2018)
342. Buch V P et al. *Front. Neurosci.* **12** 790 (2018)
343. Kirchner E A, Tabie M, Seeland A *PloS One* **9** (1) e85060 (2014)

344. Grimm F et al. *Front. Neurosci.* **10** 367 (2016)
 345. Gordleeva S Yu et al. *IEEE Access* **8** 84070 (2020)
 346. Musk E et al. *J. Med. Internet Res.* **21** e16194 (2019)
 347. Pisarchik A N, Maksimenko V A, Hramov A E *J. Med. Internet Res.* **21** e16356 (2019)
 348. Ford J P, Sudre G P "Methods and magnetic imaging devices to inventory human brain cortical function", US Patent App. 16/151, 105 (2019)
 349. Wu T et al. *Bull. Am. Phys. Soc.* **65** (4) S07.00008 (2020)

Functional networks of the brain: from connectivity restoration to dynamic integration

A.E. Hramov^(1,2,*), **N.S. Frolov**⁽¹⁾, **V.A. Maksimenko**⁽¹⁾, **S.A. Kurkin**⁽¹⁾, **V.B. Kazantsev**⁽¹⁾, **A.N. Pisarchik**^(1,3)

⁽¹⁾ Innopolis University, Center for Technologies in Robotics and Mechatronics Components, Laboratory of Neuroscience and Cognitive Technologies, ul. Universitetskaya 1, 420500 Innopolis, Tatarstan, Russian Federation

⁽²⁾ V.M. Razumovsky Saratov State Medical University, ul. Bolshaya Kazachia 112, 410012 Saratov, Russian Federation

⁽³⁾ Center for Biomedical Technology, Technical University of Madrid, Campus Montegancedo, Pozuelo de Alarcón, 28223 Madrid, Spain
E-mail: (*) a.hramov@innopolis.ru

A review of physical and mathematical methods for reconstructing the functional networks of the brain based on recorded brain activity is presented. Various methods are considered, as are their advantages and disadvantages and limitations of the application. Problems applying the theory of complex networks to reconstructed functional networks of the brain to explain the effects of dynamic integration in the brain and their influence on the diverse functionality of the brain and consciousness, as well as processes leading to the pathological activity of the central nervous system, are examined. Questions concerning the application of these approaches are considered both to describe the functioning of the brain in various cognitive and pathological processes and to create new brain-computer interfaces based on the detection of changes in functional connections in the brain.

Keywords: functional connectivity, synchronization, complex networks, neural networks, analysis of electroencephalograms and magnetoencephalograms

PACS numbers: **05.45.-a**, 05.45.Tp, 05.45.Xt, 64.60.aq, 87.85.dd, 87.85.dm

Bibliography — 349 references

Received 29 March 2020, revised 28 June 2020

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **191** (6) 614–650 (2021)

Physics – Uspekhi **64** (6) (2021)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.06.038807>

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2020.06.038807>