

**РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОВ РАСЧЕТА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СВЯЗНОСТИ РЕГИОНОВ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА
В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ
НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ЯДЕРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ (фМРТ)**

*И. М. Енягина¹, А. Н. Поляков, А. А. Пойда,
Д. С. Коковин, В. А. Орлов, С. О. Козлов*

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

В данной работе описываются концепция и основные принципы реализации методов определения регионов функциональной нейрональной связности головного мозга человека, которые легли в основу системы «Нейровизуализация» НИЦ «Курчатовский институт» для обработки и анализа экспериментальных МРТ/фМРТ-данных. Представлен модуль системы «Метод МФС» для удаленного запуска задач выделения функционально-однородных регионов головного мозга человека в состоянии покоя путем применения уникального метода МФС, предусматривающего кластеризацию с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Описывается апробация модуля на реальных фМРТ-данных.

This paper describes the concept and basic principles of implementation of methods for determining the regions of functional neuronal connectivity of the human brain, which formed the basis of the “Neuroimaging” system of the National Research Center “Kurchatov Institute” for processing and analysis of experimental MRI/fMRI data. A module of the “MFS Method” system is presented for remote launching of tasks of identifying functionally homogeneous regions of the human brain at rest by applying a unique MFS method that provides clustering using the Pearson correlation coefficient. The testing of the module on real fMRI data is described.

PACS: 87.18.Sn; 87.85.D-

ВВЕДЕНИЕ

Изучение функциональной нейрональной активности головного мозга человека является одной из ключевых задач современной нейробиологии. Открытие такого типа эксперимента, как фМРТ (функциональная ядерная магнитно-резонансная томография), предоставило много новых возможностей для исследований в этой области.

¹E-mail: irina_enyagina@mail.ru

Результаты таких исследований используются в клинической практике и научно-исследовательской деятельности: это анализ последствий протонной терапии при опухолях головного мозга; влияние радиационного излучения на когнитивные способности человека; экстренное распознавание типа инсульта; ранняя (до проявления клинических признаков) диагностика болезни Альцгеймера и многое другое. На данный момент существует немало методов и техник по выявлению функциональной активности нейронов головного мозга человека на основе анализа экспериментальных фМРТ-данных [1–6]. При этом ввиду большого объема фМРТ-данных (исследуется порядка 902 000 вокселей и более) для практического применения таких методов требуется их программная реализация, предусматривающая автоматизацию вычислительных процессов. Наиболее популярные методы реализованы в виде свободно распространяемого специализированного программного обеспечения (FreeSurfer, FSL и др). Вместе с тем, с развитием научно-исследовательской деятельности в этом направлении появляются задачи нового уровня или же нестандартные научно-исследовательские задачи, решить которые с помощью уже существующих методов не всегда представляется возможным. В связи с этим продолжаются работы по созданию новых методов определения функциональной активности нейронов головного мозга и их программной реализации. Условно данные методы могут быть поделены на стандартные и уникальные. Стандартные методы используются для решения типовых задач, в том числе при групповых исследованиях. Уникальные методы выявления функциональной активности нейронов головного мозга точно решают конкретную научно-исследовательскую задачу.

Одним из таких уникальных методов является разработанный сотрудниками НИЦ «Курчатовский институт» метод функциональной сегментации (МФС) [7], позволяющий выявлять путем кластеризации на основе коэффициента корреляции Пирсона однородные регионы функциональной связности в пределах заданной области по результатам анализа фМРТ-данных в состоянии покоя. В целях программной реализации МФС сотрудниками НИЦ «Курчатовский институт» был разработан новый программный модуль «Метод МФС» системы «Нейровизуализация» [8]. Данная система создана на базе информационно-аналитической платформы «Цифровая лаборатория» [9, 10] и предназначена для сбора, хранения, обработки, анализа и визуализации экспериментальных МРТ/фМРТ-данных головного мозга человека. Модуль «Метод МФС» предоставляет возможность удаленного запуска задач обработки фМРТ-данных с использованием метода МФС, с отображением информации о текущем статусе задачи в режиме реального времени и возможностью последующей визуализации результатов. Работа с модулем осуществляется посредством пользовательского веб-интерфейса. Модуль прошел апробацию на реальных фМРТ-данных.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Система «Нейровизуализация» ИАП «Цифровая лаборатория». Разработанная нами концепция программной реализации методов обработки и анализа фМРТ-данных заключается в систематизации и автоматизации вычислительных действий, применяемых к наборам данных в процессе их обработки и анализа. Данная

концепция легла в основу системы «Нейровизуализация» [7] для обработки и анализа экспериментальных МРТ/фМРТ-данных с привлечением в качестве вычислительного ресурса виртуальных машин и кластера НРС4 суперкомпьютера НИЦ «Курчатовский институт». Взаимодействие пользователей с системой осуществляется посредством веб-интерфейса.

Основные принципы реализации методов анализа фМРТ-данных, используемые в системе «Нейровизуализация», могут быть сформулированы следующим образом:

- гибкость работы с данными: отделение данных от метаданных на начальном этапе и их последующее раздельное хранение;
- высокоскоростная обработка данных: возможность распараллеливания вычислительных процессов на узлах кластера НРС4 суперкомпьютера НИЦ «Курчатовский институт»;
- широта выбора методов: возможность выбора наиболее подходящего для решаемой задачи программного пакета;
- централизованное упорядоченное хранение: организация хранилища данных и результатов их анализа с возможностью формирования автоматической выборки по совокупности параметров.

Система базируется на информационно-аналитической платформе (ИАП) «Цифровая лаборатория» [8, 9], которая представляет собой универсальную программную основу для создания автономных систем для работы с научными и статистическими данными. Система «Нейровизуализация» является модульной и масштабируемой — по мере возникновения новых задач в систему могут быть добавлены новые модули. Одним из таких модулей является модуль «Метод МФС».

1.2. Метод МФС. Метод функциональной сегментации (МФС) предназначен для выделения функционально-однородных регионов головного мозга человека в состоянии покоя [10]. Он базируется на корреляционном подходе и в качестве меры сходства использует корреляцию Пирсона, а также позволяет выделить регионы, воксели которых имеют высокий уровень корреляции. Под вокселем в данном случае подразумевается совокупность соседствующих нейронов в пределах кубического пространства заданного размера (от 1 до 3 мм, в зависимости от типа проводимого эксперимента). Особенностью метода является то, что допускается возможность наличия вокселей, не принадлежащих ни одному региону. Большинство существующих подходов к выделению функционально-однородных регионов разбивает все множество вокселей на подмножества таким образом, чтобы любой воксель принадлежал одному из подмножеств, тогда как разработчики метода предположили, что существуют воксели, например, находящиеся на границах регионов, динамика которых может являться переходной и не соответствовать в полной мере ни одному из регионов или же попеременно соответствовать то одному, то другому региону. В этом случае выделенные регионы уже некорректно рассматривать как функционально-однородные. Например, воксели, формально входящие в один регион, но расположенные на противоположных границах, могут иметь корреляцию, близкую к нулю. Предлагаемый подход заключается в поиске для каждого вокселя его собственной пространственно-связной области, в которой все воксели «похожи» на первый, основной воксель, и далее выбираются только самые большие области. Авторы метода использовали в качестве меры схожести корреляцию Пирсона.

Таким образом, МФС сводится к следующим основным шагам:

1. Задается нижний уровень корреляции в регионе L . Данный уровень гарантирует, что для каждого результирующего региона будет воксель, коррелирующий со всеми другими вокселями данного региона не ниже заданного уровня.

2. Для каждого анализируемого вокселя осуществляется поиск его области «похожих» вокселей. Так как метод использует корреляцию, то такие области договорились называть областями скоррелированности. Для выделения области скоррелированности используется итеративный подход:

а) анализируемый воксель добавляется в зону скоррелированности;

б) для всех вокселей, пространственно-смежных с зоной скоррелированности, проверяется уровень корреляции их динамик с динамикой центрального (анализируемого) вокселя. Если уровень корреляции превышает значение L , то данный воксель также добавляется в зону скоррелированности;

в) шаг б повторяется до тех пор, пока зона скоррелированности не перестанет расширяться новыми вокселями.

3. После нахождения областей скоррелированности для всех вокселей проводится поиск наибольших областей скоррелированности следующим образом: если для вокселя в его области скоррелированности найдется воксель, имеющий большую область, то воксель с меньшей областью удаляется из анализа.

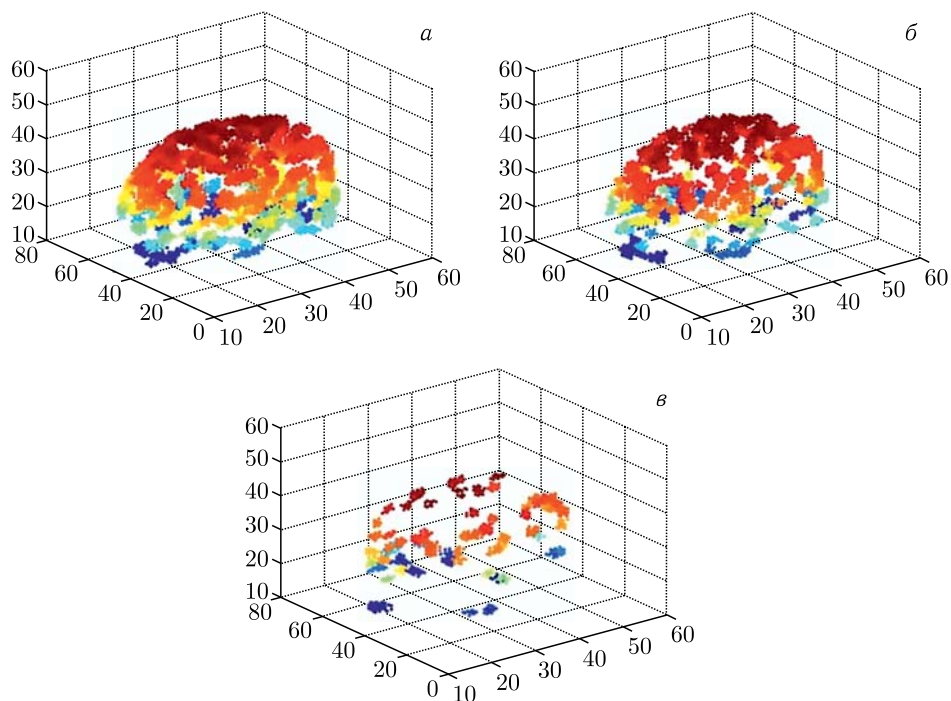


Рис. 1. Результирующие области для нижнего уровня корреляции, равного 0,8 (а), 0,85 (б), 0,9 (в)

4. Определяется, что, таким образом, в анализе останутся только самые большие области скоррелированности, которые принимаются в качестве результирующих функционально-однородных регионов. Воксели, не вошедшие в них, считаются не имеющими описывающей их динамики и, следовательно, шумовыми.

Решается, какое значение брать в качестве нижнего уровня корреляции — опциональный параметр, зависящий от конкретной задачи. Очевидно, что чем оно ниже, тем большего размера регионы будут выделены. В проводимых исследованиях авторы метода ориентировались на значения корреляции на уровне 0,7 и выше. Рис. 1 демонстрирует результаты применения метода при уровне корреляции 0,8; 0,85; 0,9 [10].

2. МОДУЛЬ «МЕТОД МФС» СИСТЕМЫ «НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ» ИАП «ЦИФРОВАЯ ЛАБОРАТОРИЯ»

Основная задача заключалась в том, чтобы на базе системы «Нейровизуализация» создать инструмент для автоматизации работы пользователей с развернутой на виртуальной машине НИЦ «Курчатовский институт» программой, реализующей МФС для выделения однородных функциональных регионов на основе анализа фМРТ-данных. При этом необходимо было разработать максимально простую процедуру взаимодействия пользователя с программой, не требующую специальных ИТ-навыков. Также необходимо было организовать удаленный доступ и создать возможность визуализации результатов.

Был спроектирован алгоритм, реализующий рабочий поток данных в рамках функционирования модуля «Метод МФС», затем была разработана компьютерная модель модуля «Метод МФС» (рис. 2), состоящая из следующих компонентов:

- ПК пользователей системы. Внешние персональные компьютеры, которые пользователи применяют для работы с модулем «Метод МФС»;
- пользовательского веб-интерфейса. Программная оболочка, обеспечивающая автоматизацию процедур запуска задачи и получения результатов, а также предоставляющая возможность удаленного доступа к системе;
- блока управления потоками данных. Внутренний программный модуль ИАП «Цифровая лаборатория», координирующий обмен потоками данных между компонентами модели (пользовательский интерфейс, блок разделения данных, хранилище данных, виртуальная машина);
- блока разделения входных данных. Отделение метаданных от данных;
- хранилища данных. Сервер хранения данных ИАП «Цифровая лаборатория», обеспечивающий централизованное упорядоченное хранение входных данных, чистых входных данных, метаданных, выходных данных;
- вычислительного элемента. Виртуальная машина, на которой развернута программа, применяющая МФС к входным данным.

Данная компьютерная модель была реализована в виде нового модуля «Метод МФС» системы «Нейровизуализация». Для создания программного кода использовался язык программирования Java. Хранилище данных и метаданных реализовано на основе реляционной базы данных MySQL. Визуализация результатов производится с использованием свободно распространяемого визуального редактора BrainBrowser Volume.

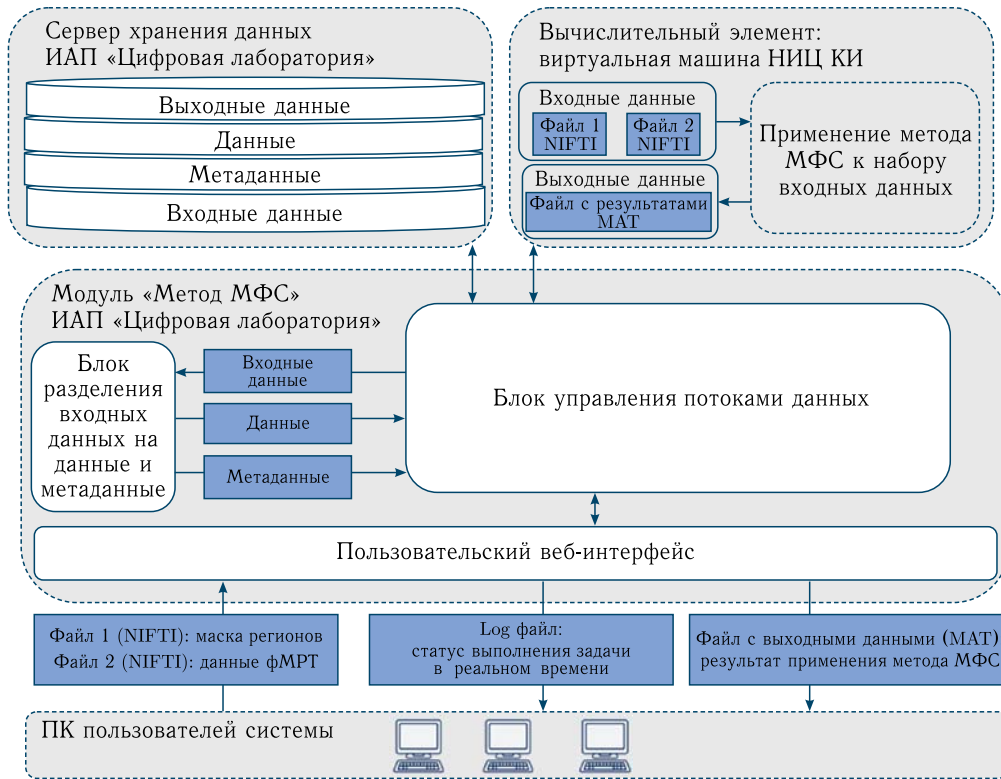


Рис. 2. Компьютерная модель модуля «Метод МФС»

3. АПРОБАЦИЯ НА РЕАЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Модуль «Метод МФС» был апробирован на реальных экспериментальных фМРТ-данных, полученных в ресурсном центре НИЦ «Курчатовский институт» на томографе SIEMENS Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл.

Для набора данных использовалась эхо-планарная фМРТ-последовательность со следующими параметрами: 2000 мс, TE 20 мс, 30 срезов, размер воксела $3 \times 3 \times 3$ мм. Полученные экспериментальные данные обрабатывались в программном пакете SPM12 и скриптовой библиотеке BROCCOLI для системы Mac OS. В первую очередь были применены пространственные преобразования смещения срезов и объемов между и внутри фМРТ-объемов, вызванные движением испытуемого во время сканирования. Дальнейший анализ предполагает, что данные, полученные в рамках одного воксела, всегда соответствуют одной и той же области головного мозга. Нарушение такого предположения вносит сильные артефакты в интенсивность сигнала исследуемого воксела. После расчета и коррекции артефактов движения производится процедура поправки на неоднородность магнитного поля в области сканирования. Для этой цели перед началом записи функциональных данных с помощью градиентной последовательности проводится измерение неоднородности магнитного поля, вызванное помещением в него исследуемого объекта. Во время сканирования исследуемый объем

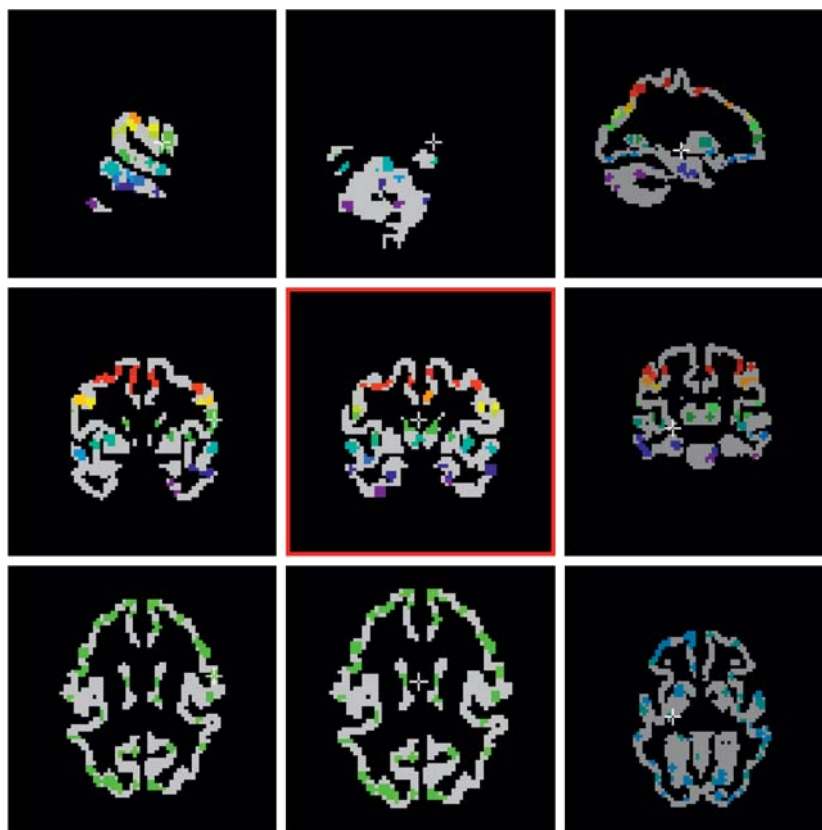


Рис. 3. Визуализация данных результирующего файла NIFTI

достигается путем послойного получения и совмещения срезов, т. е. трехмерная карта интенсивности МР-сигнала получается в течение времени повторения (TR). Однако все используемые математические методики и метрики в данной работе предполагают, что между разными вокселями и разными срезами не существует временного сдвига. Для устранения эффекта от неединовременного сканирования объема используется процедура коррекции временного смещения срезов друг относительно друга (slice timing correction). Следом за ней идет процедура пространственной нормализации данных к атласному пространству. На последнем этапе предобработки данных проводилась процедура пространственного размытия по Гауссу с ядром $6 \times 6 \times 6$ мм.

С целью выделения ROI (региона, представляющего интерес в данном исследовании) на экспериментальные данные был наложен файл маски, представляющий собой NIFTI-файл, содержащий трехмерную матрицу значений той же размерности, что и экспериментальные данные. Таким образом, данная матрица определяет каждому вокселу принадлежность к тому или иному региону мозга. Файл маски необходим, чтобы анализировать не весь головной мозг, а только выбранные регионы (например, только серое вещество или только лобные отделы и т. д.).

После загрузки в систему файла с экспериментальными данными и файла маски была запущена задача обработки данных файлов путем применения метода МФС.

Статус выполнения задачи автоматически отображался в интерфейсе пользователя в режиме реального времени. По завершении задачи в интерфейс пользователя был автоматически загружен результирующий файл формата NIFTI, содержащий результаты обработки данных посредством МФС. Визуализация результата была выполнена путем загрузки файла в пользовательский интерфейс модуля «Визуализация Brain Browser Volume» системы «Нейровизуализация». Результат визуализации представлен на рис. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обозначили концепцию и основные принципы программной реализации методов обработки и анализа экспериментальных МРТ/фМРТ-данных головного мозга человека в состоянии покоя, заложенные в основу системы «Нейровизуализация» ИАП «Цифровая лаборатория» НИЦ «Курчатовский институт». Данная система позволяет существенно оптимизировать процедуры сбора, обработки, хранения, анализа и визуализации экспериментальных МРТ/фМРТ-данных. Мы описали работы по созданию нового элемента системы — модуля «Метод МФС», обеспечивающего программную реализацию задач обработки экспериментальных фМРТ-данных с использованием МФС для выявления функционально-однородных регионов головного мозга человека в заданной области. МФС является авторской разработкой сотрудников НИЦ «Курчатовский институт», в основе метода лежит кластеризация вокселей с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Программная реализация указанного метода осуществлена в виде фреймворка MatLab, размещенного на виртуальной машине НИЦ «Курчатовский институт». Создание модуля «Метод МФС» позволило организовать удаленный запуск задач обработки экспериментальных фМРТ-данных путем применения к ним МФС с возможностью визуализации результата с привлечением свободно распространяемого визуального редактора BrainBrowser Volume. Взаимодействие пользователя с системой осуществляется посредством веб-интерфейса. Модуль «Метод МФС» прошел апробацию на реальных экспериментальных фМРТ-данных, полученных на томографе ресурсного центра НИЦ «Курчатовский институт».

Работы выполнены в рамках научно-исследовательской деятельности по теме «Создание распределенной модульной платформы для исследований и разработок «Цифровая лаборатория», утвержденной приказом НИЦ «Курчатовский институт» от 2 июля 2020 г. №1055 при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-23020 мк.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Storti S. F., Formaggio E., Nordio R. et al.* Automatic Selection of Resting-State Networks with Functional Magnetic Resonance Imaging // *Front Neurosci.* 2013. V. 7. P. 72.
2. *Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J., Gusnard D. A., Shulman G. L.* A Default Mode of Brain Function // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P. 6766826.
3. *Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L., Menon V.* Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 100. P. 253258.

4. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional Connectivity in the Motor Cortex Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI // *Magn. Reson. Med.* 1995. V.34. P. 537541.
5. Calhoun V.D., de Lacy N. Ten Key Observations on the Analysis of Resting-State Functional MR Imaging Data Using Independent Component Analysis // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2017. V.27. P. 56179.
6. Poyda A. et al. Analysis of Methods for Calculating the Interactions between the Human Brain Regions Based on Resting-State fMRI Data to Build Long-Term Cognitive Architectures // *Proc. of Brain-Inspired Cognitive Architectures for Artificial Intelligence, "BICA 2020"*, Seattle, Washington, USA, 2020. V.169. P. 380–390.
7. Enyagina I.M., Polyakov A.N., Poyda A.A., Ushakov V.L. System for Automatic Processing and Analysis of MRI/fMRI Data on the Kurchatov Institute Supercomputer // *Eur. Phys. J. Web Conf.* 2020. V.226. P.03006.
8. Поляков А.Н. и др. Распределенная модульная платформа «Цифровая лаборатория» как среда для проведения научных исследований и разработок НИЦ «Курчатовский институт» // *Тр. Ин-та систем. программирования РАН.* 2020. Т. 32, вып. 5. С. 143–152.
9. Polyakov A., Kokovin D., Poyda A., Zhizhin M., Andreev A., Govorov A., Ilyin V. Toolkit for Intensive Work with Metadata in Specialized Information Systems // *Procedia Comp. Sci.* 2017. V. 119. P. 59–64.
10. Kozlov S., Poyda A., Orlov V., Malakhov V., Ushakov V., Sharaev M. Selection of Functionally Homogeneous Brain Regions Based on Correlation-Clustering Analysis // *Procedia Comp. Sci.* 2020. V.169. P. 519–526.

Получено 11 марта 2021 г.