

Гемодинамика и функциональные сети головного мозга: от теории графов через машинное обучение к диагностике психических заболеваний

Александр Храмов



*Балтийский федеральный университет им. И.
Канта, Калининград*

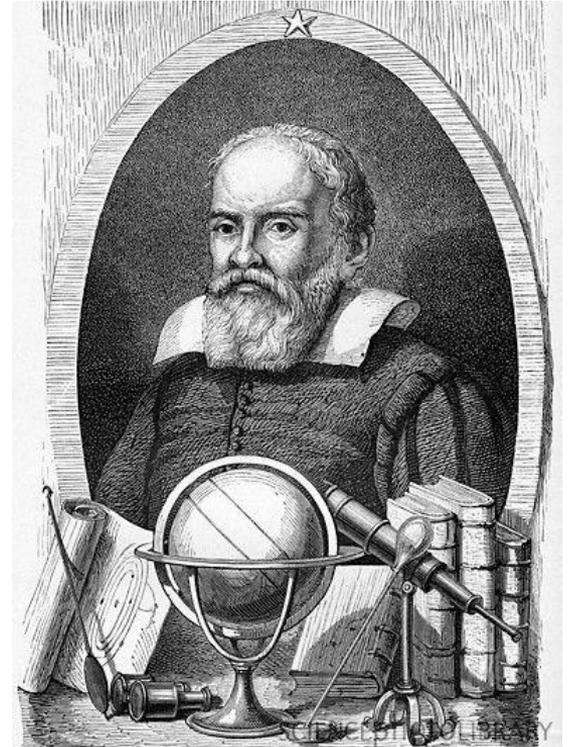
*Федеральный научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии,
Москва*



Как заглянуть внутрь нашего мозга?

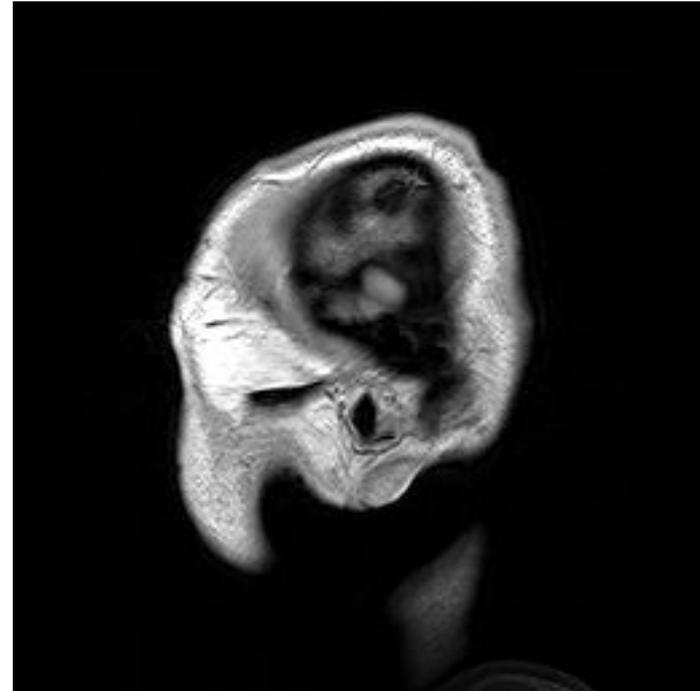
«Измеряй все доступное измерению
и делай все недоступное измерению
доступным»

Галилео Галилей



Нейровизуализация

- **Нейровизуализация** - общее название нескольких методов, позволяющих визуализировать структуру, функции и биохимические характеристики мозга
- Активное использование различных видов **нейровизуализации** - новая парадигма в нейрофизиологии
- **Нейронаука**: восстановление коннектома мозга, выявление паттернов активности мозга в состоянии покоя или при выполнении когнитивных задач, анализ *in vivo* динамики отдельных областей мозга и мозга в целом
- **Медицина**: выявление повреждений тканей мозга, черепно-мозговых травм, а сегодня все чаще используется для диагностики поведенческих и когнитивных проблем (например, нейродегенеративных изменений в мозге, связанных с возрастом пациента), метаболических нарушений и поражений мозга в более мелких масштабах (например, выявление эпилептических очагов).



Функциональная нейровизуализация: электрическая активность и кровотока

Электрическая активность

- мозг работает, потому что нейроны «общаются» друг с другом, посылая электрические импульсы.
- Электричество является прямой мерой нейронной активности

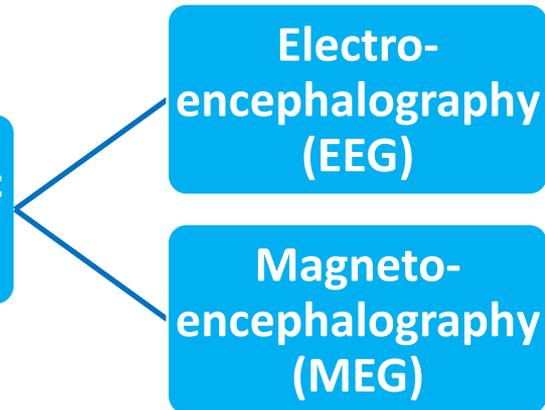
Кровоток

- увеличение активности нейронов -> увеличение метаболической потребности в глюкозе и кислороде -> увеличение мозгового кровотока к активной области
- Кровоток является косвенным, медленным (потому что кровь течет медленно) показателем нейронной активности.

Electro-magnetic
techniques

Electro-
encephalography
(EEG)

Magneto-
encephalography
(MEG)



Функциональная нейровизуализация: электрическая активность и кровотока

Электрическая активность

- мозг работает, потому что нейроны «общаются» друг с другом, посылая электрические импульсы.
- Электричество является прямой мерой нейронной активности

Кровоток

- увеличение активности нейронов -> увеличение метаболической потребности в глюкозе и кислороде -> увеличение мозгового кровотока к активной области
- Кровоток является косвенным, медленным (потому что кровь течет медленно) показателем нейронной активности.

Hemodynamic techniques

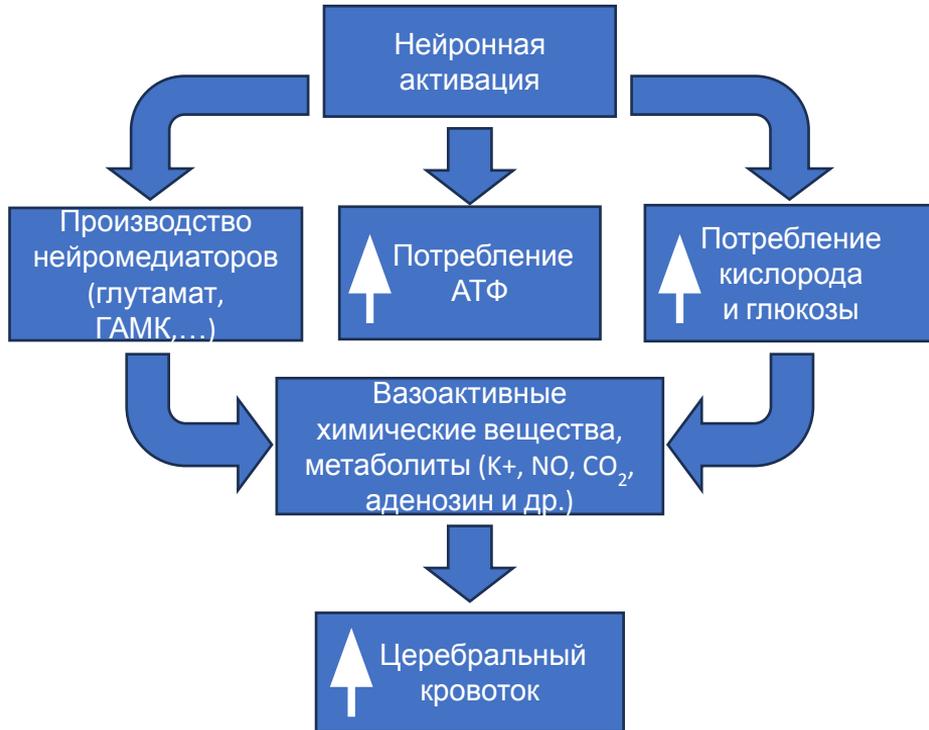
```
graph LR; A[Hemodynamic techniques] --- B[Positron emission tomography (PET)]; A --- C[Functional magnetic resonance imaging (fMRI)]; A --- D[Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)];
```

Positron emission tomography (PET)

Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)

Нейроваскулярная связь

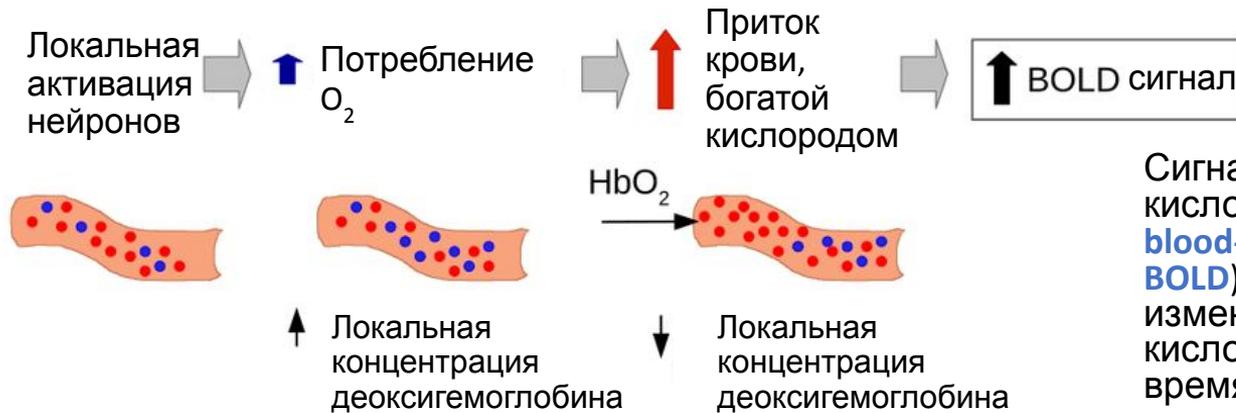


Взаимосвязь между локальной нервной активностью и последующими изменениями церебрального кровотока (ЦК):

- Клеточные процессы нейронов, такие как восстановление ионных градиентов и переработка нейротрансмиттеров, требуют энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ).
- АТФ синтезируется окислительным метаболизмом глюкозы, который требует кислорода. В мозге около 90% глюкозы метаболизируется этим механизмом, т.е. аэробно. Церебральный метаболизм зависит от постоянной подачи как глюкозы, так и кислорода.
- Непрерывное снабжение этих двух энергетических субстратов поддерживается ЦК.
- Во время нервной активности за увеличением потребления кислорода и глюкозы следует увеличение ЦК. В то время как увеличение ЦК и потребление глюкозы пропорциональны по величине, потребление кислорода увеличивается гораздо меньше, чем ЦК, что приводит к чистому увеличению количества кислорода, присутствующего в крови и тканях.

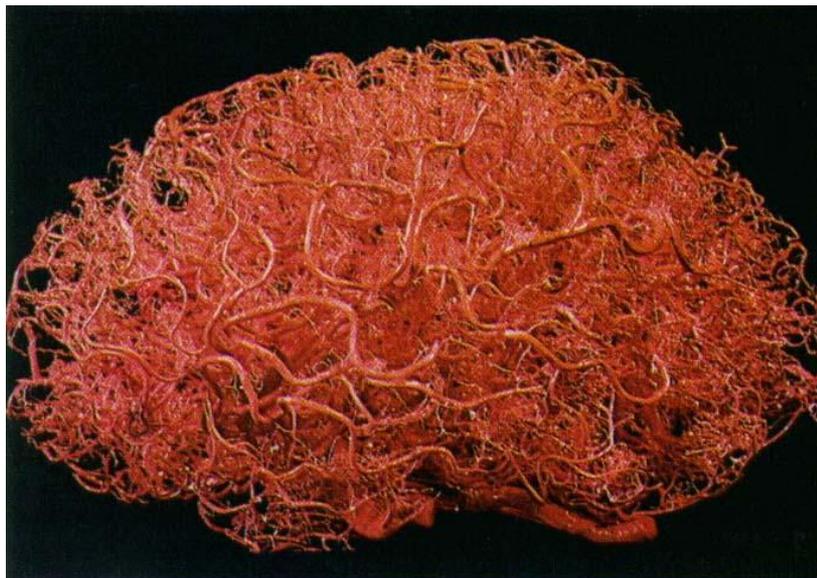
Нейроваскулярная связь: BOLD-сигналы

Избыток кислорода из-за несоответствия между церебральным кровотоком и потреблением кислорода является основой фМРТ и фБИКС, зависящей от уровня оксигенации крови в мозге.



Сигнал, зависящий от уровня кислорода в крови (**the blood-oxygen-level-dependent = BOLD**), измеряет локальные изменения насыщения крови кислородом, происходящие во время активности мозга

Нейроваскулярная связь: в пространстве, во времени и по амплитуде

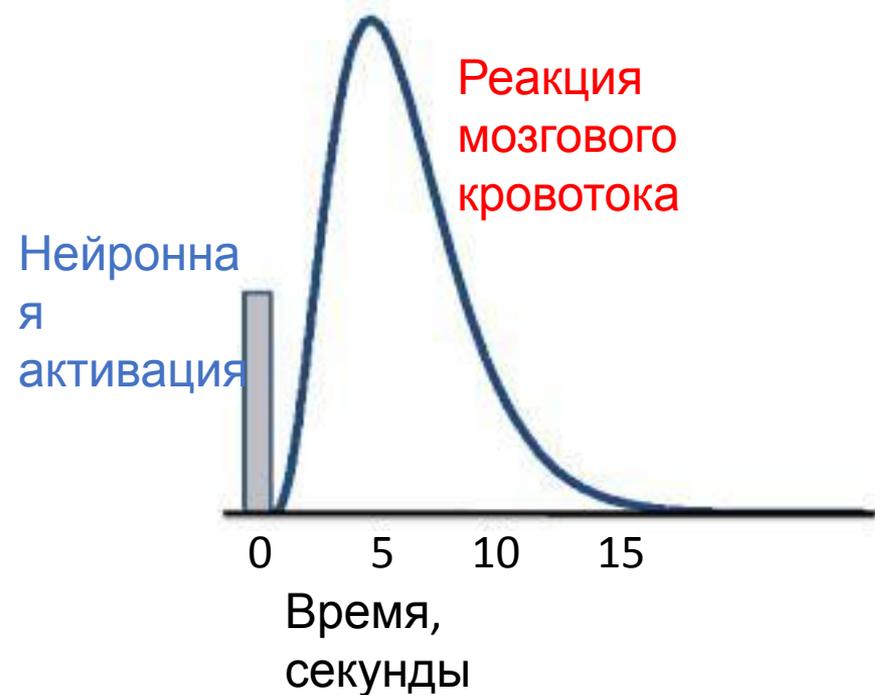


Сложную сеть кровеносных сосудов в мозге Пластиковая эмульсия была введена в сосуды мозга, а далее паренхимальная ткань мозга была растворена (Zlokovic & Auzzo, 1998)

Когда активируется локальная фокусная популяция нейронов, насколько хорошо локализована сосудистая реакция?

- 25-30% объема мозга занимают кровеносные сосуды и капилляры
- Сеть капилляров, проникающих в серое вещество, обеспечивает пространственное разрешение с расстоянием между сосудами ~ 25 мкм
- Лучшие современные методы дают пространственное разрешение порядка 0,5-2 мм

Нейроваскулярная связь: в пространстве, во времени и по амплитуде



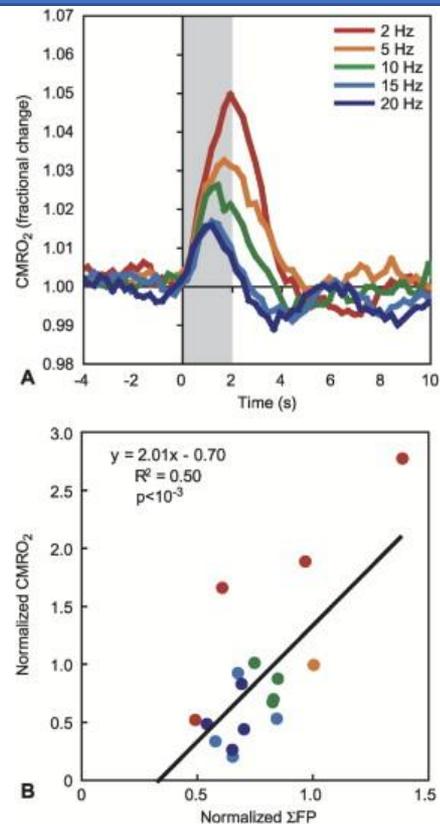
- Реакция кровотока на короткий период нейронной активации обычно задерживается на 1-2 секунды и достигает пика через 4-6 секунд после нейронного ответа
- Самым серьезным экспериментальным ограничением, налагаемым нейроваскулярной связью, является отсутствие временной информации в сосудистой реакции

Нейроваскулярная связь: в пространстве, времени и по амплитуде

- Связь между нейронной активностью и сосудистой реакцией в основном линейна
- Были отмечены различные нелинейности:
 - нейронные реакции ниже определенной амплитуды могут не вызывать гемодинамический ответ
 - нейронные реакции могут насытиться, в то время как сосудистые реакции продолжают увеличиваться

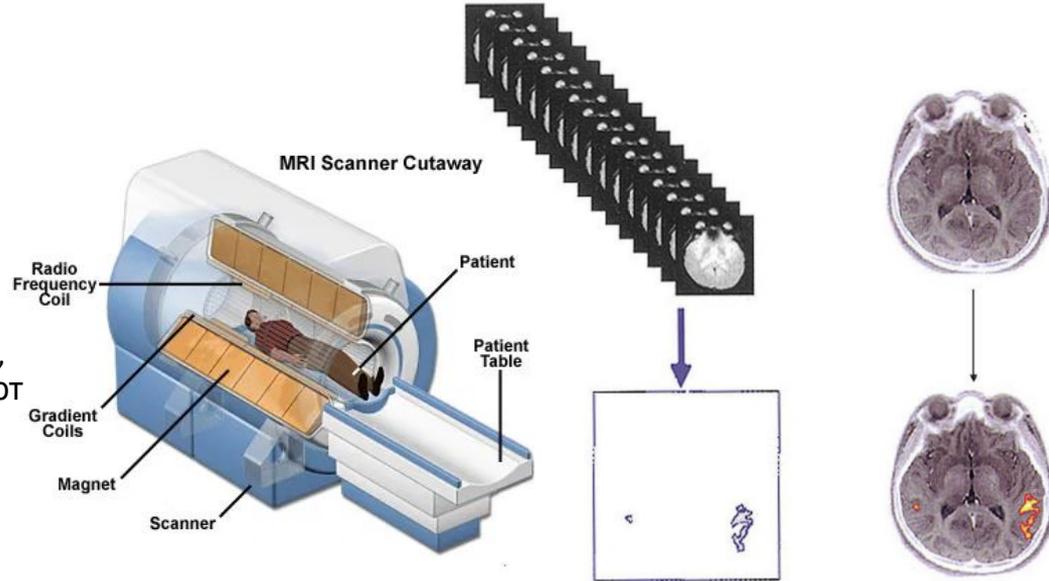
Sheth, S. A., et al (2004). Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. **Neuron**, 42(2), 347.

Correlation between normalized neuronal oxygen consumption ($CMRO_2$) and measured ΣFP . The extrapolated regression line crosses the x-axis at 0.35, indicating a linear relationship between synaptic activity and neuronal oxygen metabolism beyond this threshold.



Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)

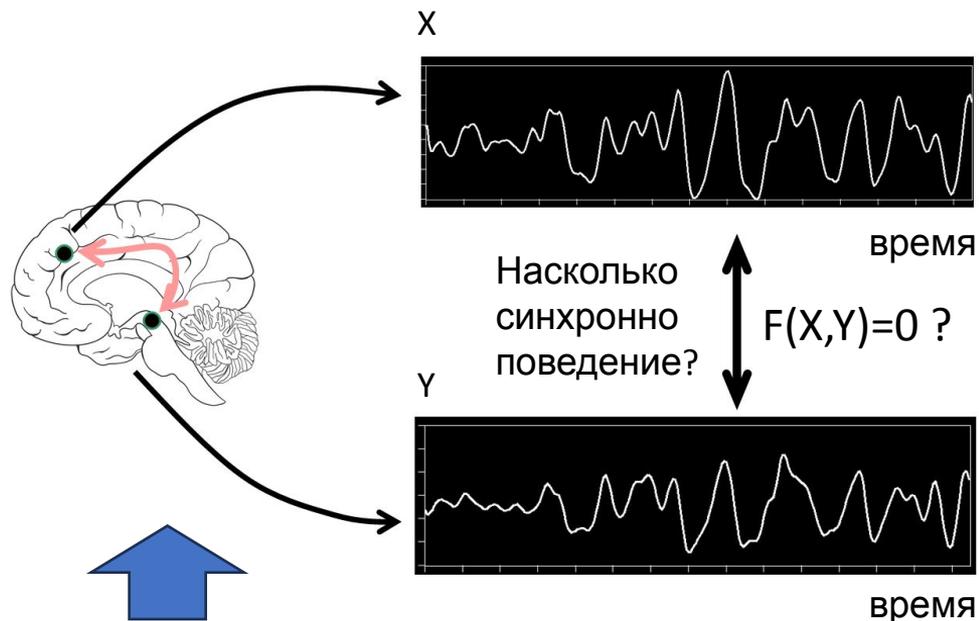
- Гемоглобин отличается тем, как он реагирует на магнитные поля, в зависимости от того, имеет ли он привязку к молекуле кислорода. Так, дезоксигемоглобин является парамагнитным, в то время как оксигемоглобин является диамагнитным.
- Присутствие дезоксигемоглобина в эритроцитах делает их магнитную чувствительность отличной от диамагнитной плазмы в крови. В больших однородных магнитных полях, используемых в МРТ, разделенные различия в восприимчивости вызывают небольшие искажения магнитного поля в крови.
- Сигнал МРТ лучше в тех областях мозга, где кровь сильно насыщается кислородом и меньше, где кислорода нет. Этот эффект возрастает как квадрат напряженности магнитного поля.
- Когда содержание дезоксигемоглобина меняется в крови, процесс релаксации протонов воды изменяется, и можно увидеть эти изменения в МРТ.



Визуализация активации мозга на основе кровотока описывается как сумма всех пикселей активации (желтый цвет) со всех серийных изображений

Функциональные сети мозга

- Физическая связь между двумя областями мозга позволяет им обмениваться сигналами. Но есть еще один вид «отношений» между областями - **функциональная связь**.
- Функциональная связь отвечает на следующий вопрос:
насколько **скоординирована** деятельность двух областей мозга, которые либо соединены, либо непосредственно не соединены анатомически?
- Основная идея заключается в том, чтобы оценить, образуют ли различные области **функциональную единицу**.

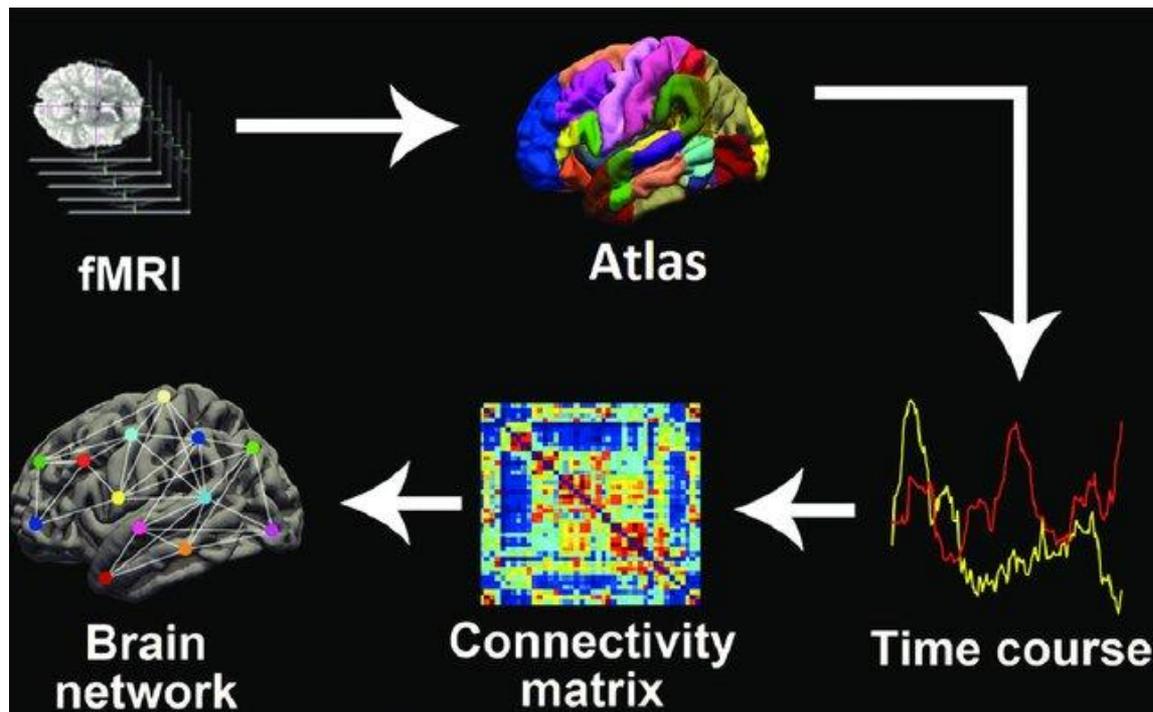


Функциональная связность измеряет степень синхронности/скоррелированности сигналов от двух областей. **Неважно, связаны ли эти области анатомическими путями или нет.**

Как оценивать функциональные связи и формировать из них функциональные сети?

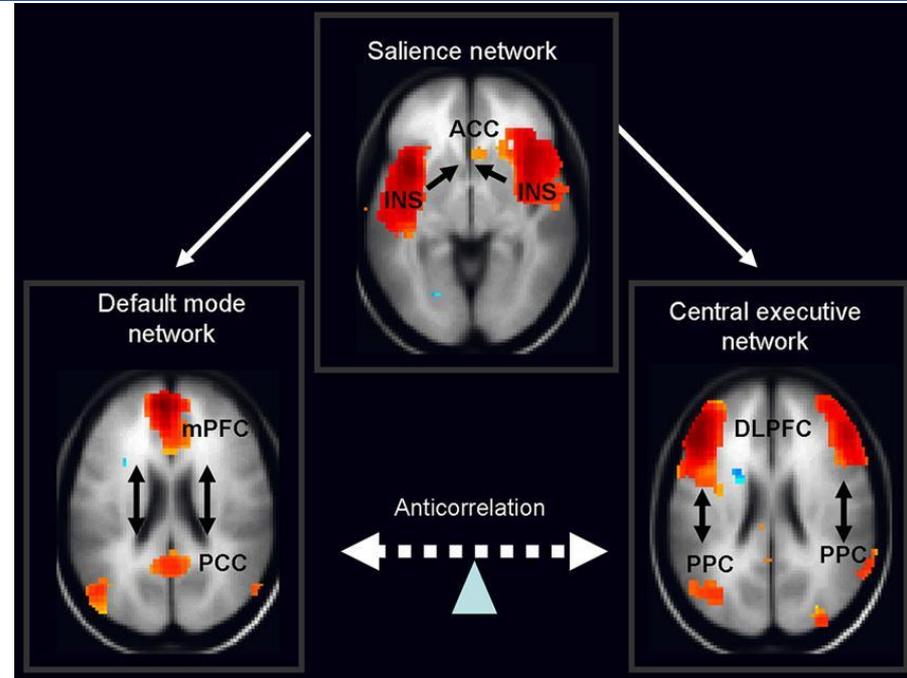
Функциональная сеть мозга может быть описана математически как граф: набор вершин, соединенных между собой множеством ребер

Традиционные подходы в основном сосредоточены на **парных взаимодействиях** и рассматривают сеть как совокупность всех возможных парных комбинаций областей мозга – традиционные графы



Функциональная сеть мозга в состоянии покоя (rs-fMRI)

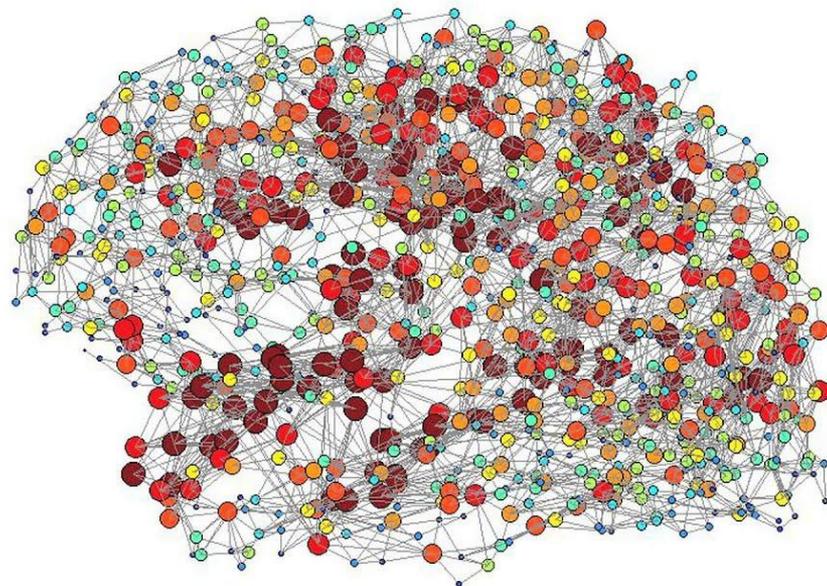
- Поскольку активность мозга является внутренней и присутствует даже при отсутствии внешней задачи, в любой области мозга будут наблюдаться спонтанные флуктуации BOLD-сигнала.
- Благодаря тому, что эта визуализация основана на состоянии покоя, данные могут быть собраны у различных групп пациентов, включая людей с умственной отсталостью, педиатрические группы и даже тех, кто находится без сознания.
- Исследование функциональных связей в состоянии покоя выявило ряд макромасштабных сетей, которые последовательно встречаются у людей, и представляют собой специфические паттерны синхронной активности



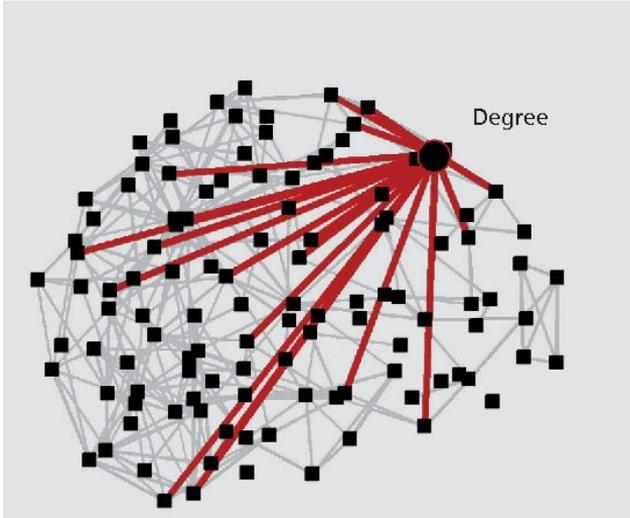
Сеть внимания опосредует переключение между сетью режима по умолчанию и фронто-теменная сеть (центральной исполнительной сетью).

Интеграция и сегрегация в функциональных сетях мозга

- Интеграция и сегрегация являются ключевыми концепциями в понимании того, как работают функциональные сети мозга, описывая, как различные области мозга взаимодействуют и обрабатывают информацию для выполнения скоординированных когнитивных функций или в состоянии покоя
- **Наша цель:** обнаружение макромасштабных нарушений в функциональной сети мозга, связанных с наличием у пациента тех или иных неврологических заболеваний, и выявления надежных биомаркеров заболевания.

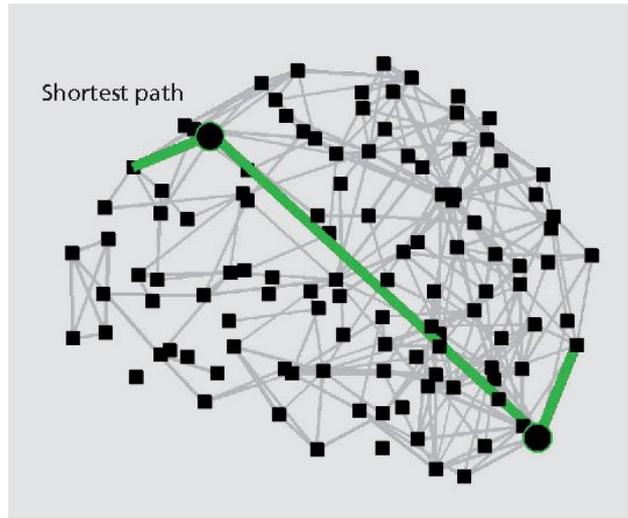


Оценка интеграции и сегрегации в сложных сетях



Степень (сила) узла –
средняя сила связи данного
узла

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad k_{m,i} = \frac{1}{k_i} \sum_{j \in N_i} k_j = \frac{1}{k_i} \sum_{j=1}^N a_{ij} k_j$$



Средний **кратчайший путь**
и **эффективность** сети:

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

Центральность определяет
наиболее важные узлы в сети

Betweenness centrality

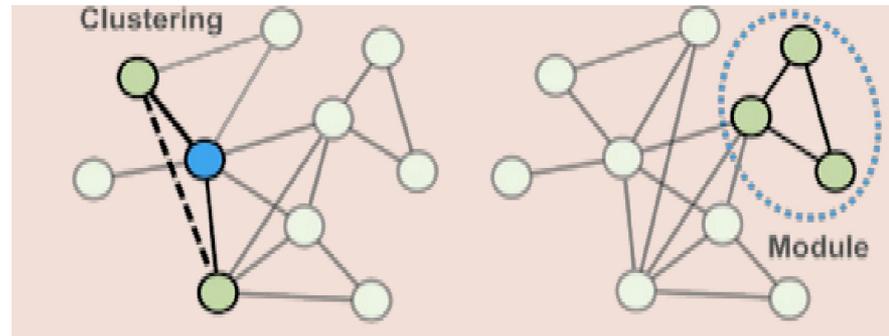
$$C_B(v) = \sum_{s \neq v \neq t \in V} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}}$$

The eigenvector centralities of nodes
can be found from eigenvector
equation

$$\mathbf{Ax} = \lambda \mathbf{x}$$

Сегрегация в функциональных сетях мозга

- Показатели сегрегации отражают степень, в которой сеть может быть разделена на локальные сообщества кластеров или модулей, которые сильно взаимосвязаны, с относительно редкими связями с остальной частью сети.



Кластеризацию сети можно количественно оценить с помощью коэффициента кластеризации, показывающего степень взаимной связи соседей узла.

Модулярность отражает степень, в которой сеть в целом может быть разложена на модули

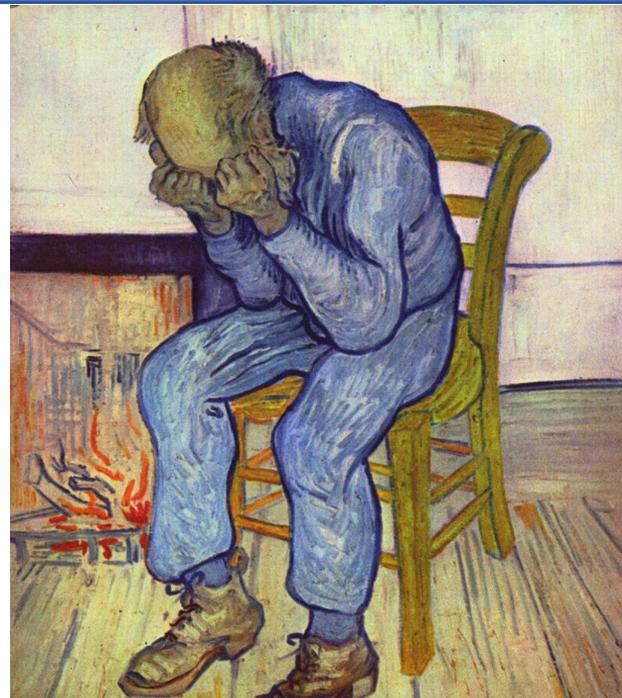
Большое депрессивное расстройство (major depressive disorder, MDD/БДР) или клиническая депрессия

ключевые признаки:

- Подавленное настроение
 - Нарушения сна
 - Усталость
 - Чувство никчемности и вины
 - Трудности с концентрацией внимания
 - Мысли о смерти и самоубийстве
-
- Контрольная группа: 94 здоровых испытуемых
 - группа БДР: 70 испытуемых с большим депрессивным расстройством (БДР).

Испытуемые были обследованы опытными психиатрами с помощью Мини-международного нейропсихиатрического опросника и шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS).

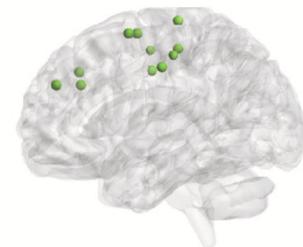
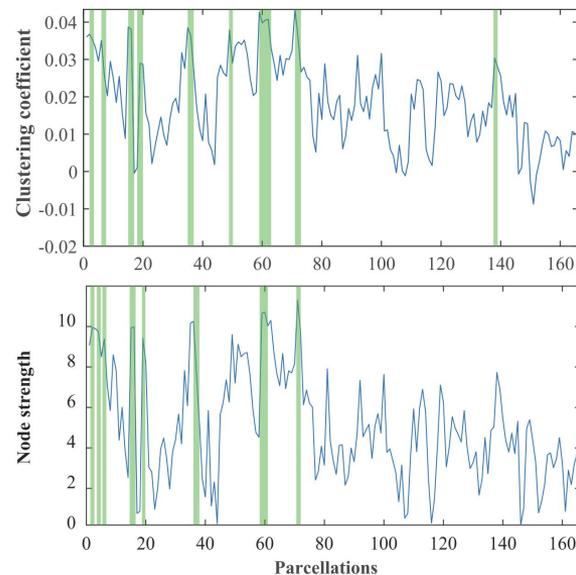
Department of Psychiatry and
Medical Psychology, Medical
University Plovdiv, Болгария



Картина Ван Гога «На пороге вечности» отражает тоску и безнадёжность его депрессии

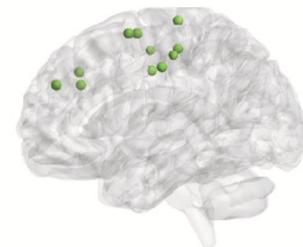
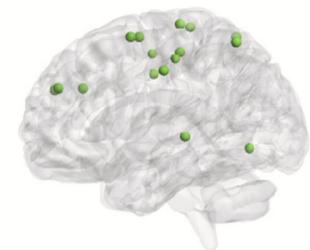
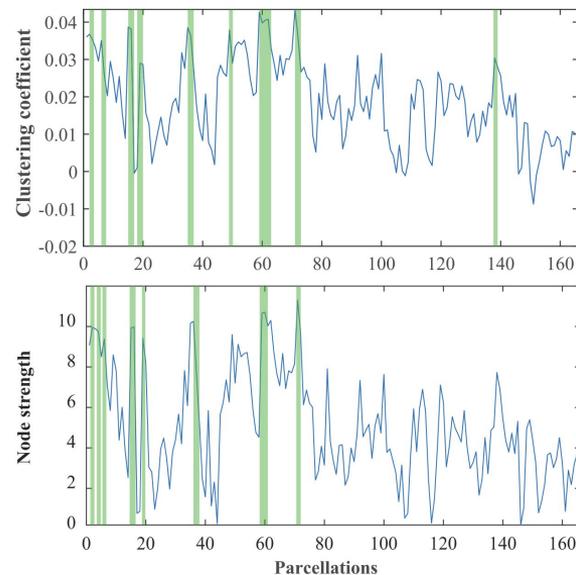
Статистические эффекты различных глобальных характеристик функциональных сетей

Measures	T_{162} HC>MDD	p
Eigenvector centrality	0.9795	0.3288
Node strength	14.8127	<0.0001
Clustering coefficient	21.2212	<0.0001
Betweenness centrality	-0.1606	0.8726
Global efficiency	1.4545	0.1477
Local efficiency	-0.8350	0.4049



Статистические эффекты различных глобальных характеристик функциональных сетей

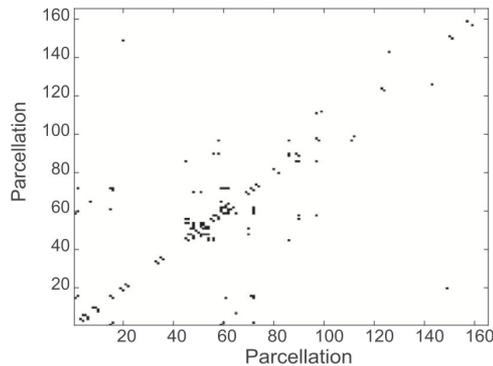
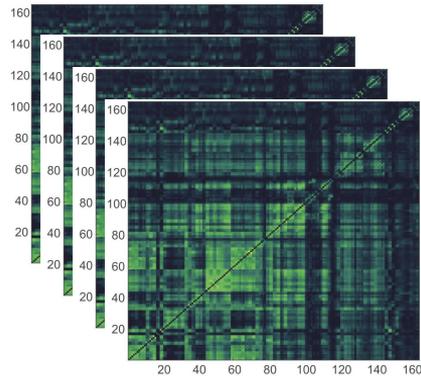
Measures	T_{162} HC>MDD	p
Eigenvector centrality	0.9795	0.3288
Node strength	14.8127	<0.0001
Clustering coefficient	21.2212	<0.0001
Betweenness centrality	-0.1606	0.8726
Global efficiency	1.4545	0.1477
Local efficiency	-0.8350	0.4049



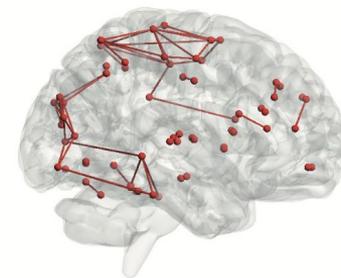
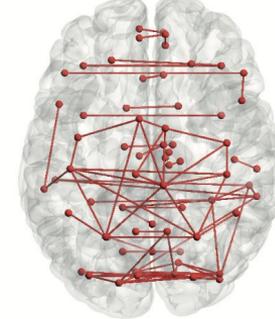
Консенсус-сети

Chaos. 33, 9 (2023) 093122

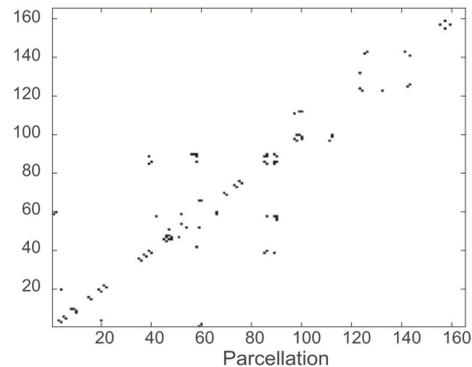
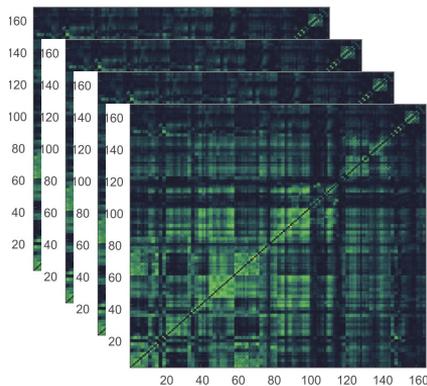
94 nets



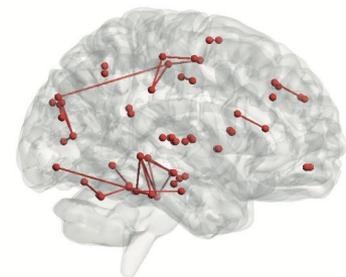
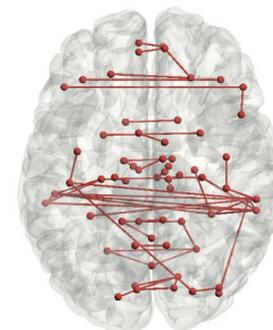
HC



70 nets



MDD



HC

MDD

Консенсус-сеть

Соответствие консенс-сетей групп HC и MDD крупномасштабным сетям мозга; в таблице показаны проценты соответствия, количество совпадающих узлов к общему количеству узлов для каждой крупномасштабной сети.

Consensus network	DMN	CEN	LCEN	RCEN	DCEN	DAN	SN
HC group	60% 6/10	80% 8/10	83% 5/6	60% 3/5	92% 11/12	17% 2/12	100% 6/6
MDD group	80% 8/10	50% 5/10	67% 4/6	60% 3/5	83% 10/12	17% 2/12	33% 2/6

DMN (Default mode network), CEN (Central executive network),
LCEN (Left Ventral CEN), RCEN (Right Ventral CEN), DCEN (Dorsal CEN),
DAN (Dorsal attention network), SN (Salience network).

Консенсус-сеть

Соответствие консенс-сетей групп HC и MDD крупномасштабным сетям мозга; в таблице показаны проценты соответствия, количество совпадающих узлов к общему количеству узлов для каждой крупномасштабной сети.

Consensus network	DMN	CEN	LCEN	RCEN	DCEN	DAN	SN
HC group	60% 6/10	80% 8/10	83% 5/6	60% 3/5	92% 11/12	17% 2/12	100% 6/6
MDD group	80% 8/10	50% 5/10	67% 4/6	60% 3/5	83% 10/12	17% 2/12	33% 2/6

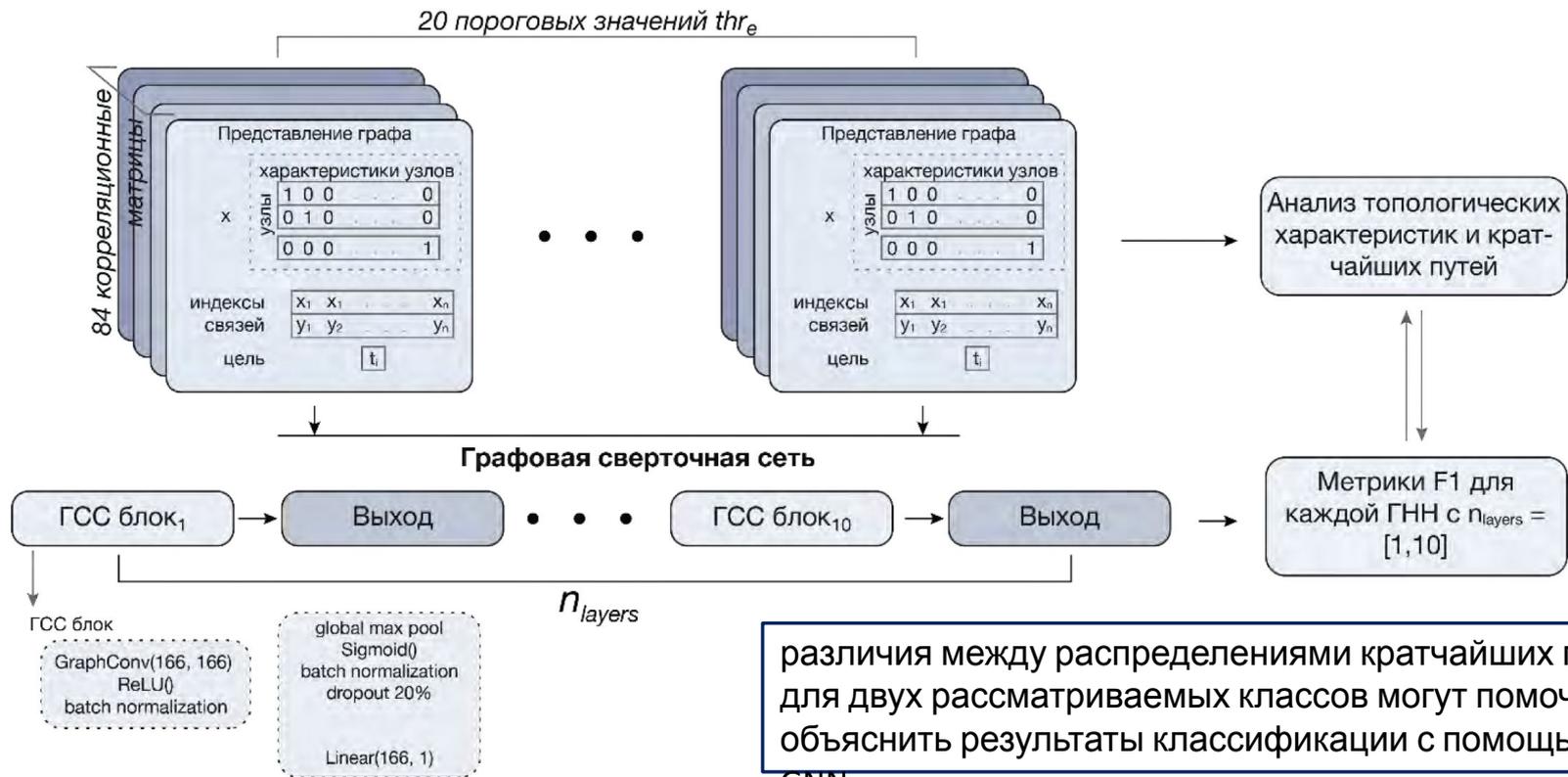
DMN (Default mode network), CEN (Central executive network),
LCEN (Left Ventral CEN), RCEN (Right Ventral CEN), DCEN (Dorsal CEN),
DAN (Dorsal attention network), SN (Salience network).

Точность классификации различных признаков связности с использованием линейного дискриминантного анализа

$$\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad \frac{TP}{TP + FN} \quad \frac{TN}{FP + TN} \quad \frac{TP}{TP + FP} \quad \frac{2 * \text{Precision} * \text{Sensitivity}}{\text{Precision} + \text{Sensitivity}}$$

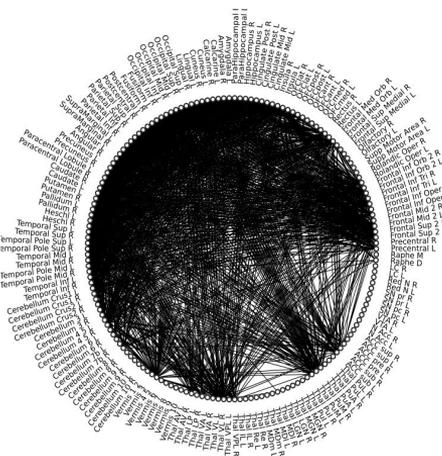
Feature vector	Accuracy, %	Sensitivity, %	Specificity, %	Precision, %	F1-Score
Full FC matrices	92	93	93	91	0.89
Node-wise clustering coefficient	88	90	92	90	0.9
Global Clustering coefficient	77	88	79	70	0.77
Node-wise node strength	62	54	67	57	0.55
Node-wise eigenvector centrality	46	87	81	79	0.43
Node-wise betweenness centrality	53	45	61	57	0.5

Классификация с использованием графовой нейронной сети (ГНС)

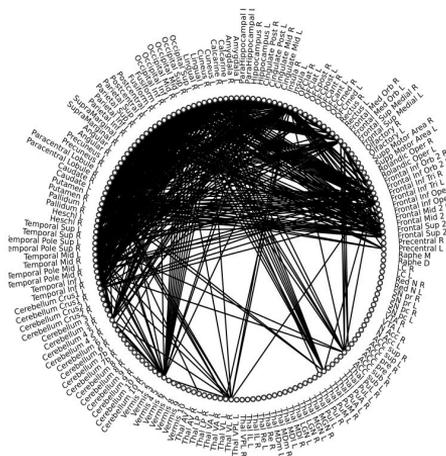


Введение порога по силе связи в функциональной сети

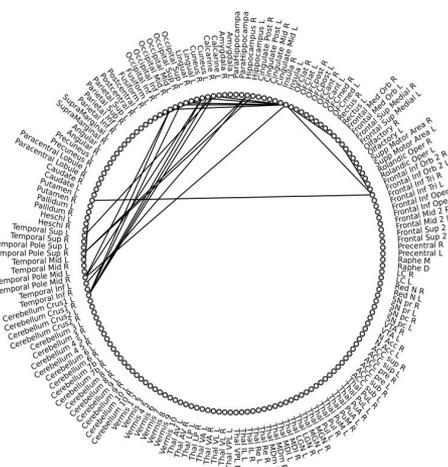
- Мы применили 20 порогов thr_e к весам ребер в диапазоне от 0,0 до 0,95 с шагом 0,05 и бинаризировали полученную матрицу.
- В результате мы отбросили менее важные связи на основе значения thr_e , оставив только ребра с самыми сильными значениями коэффициента Пирсона.



$thr_e = 0.85$

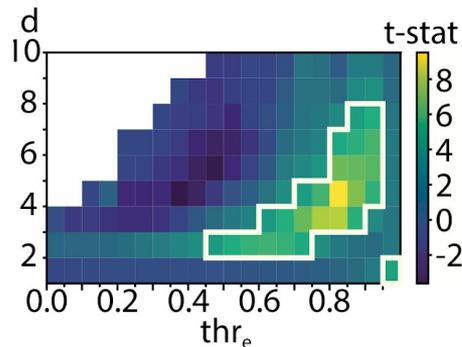


$thr_e = 0.90$

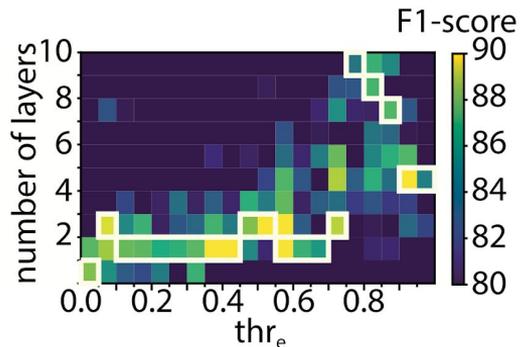


$thr_e = 0.95$

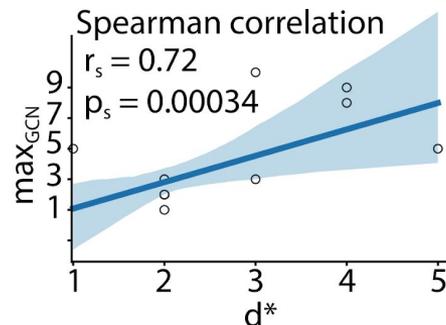
Классификация графовой нейронной сети



d^* - длина кратчайшего пути с максимальным значением t-статистики на основе t-теста для независимых выборок с поправкой на проблему множественных сравнений



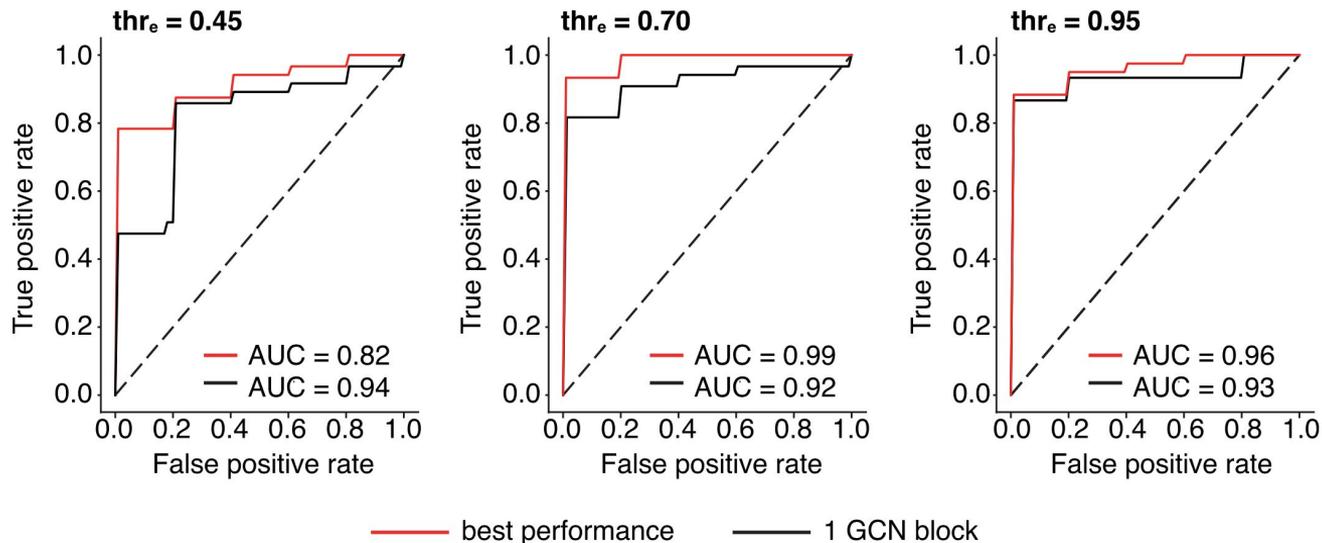
\max_{GCN} соответствует количеству слоев ГНС, соответствующих максимальному значению F1-score



Корреляция между числом слоев ГНС с наибольшей производительностью и длиной кратчайшего пути с наиболее выраженными различиями между двумя классами. Взаимосвязи между переменными аппроксимируются линейной регрессией с доверительным интервалом 0,95 и

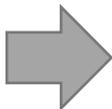
Точность классификации графовой нейронной сети

ROC-кривые для трех значений $\text{thr}_e = [0.45, 0.70, 0.95]$ для двух случаев: модель GNN с 1 блоком GCN (черная кривая) и модель GNN с наилучшей производительностью (красная кривая).



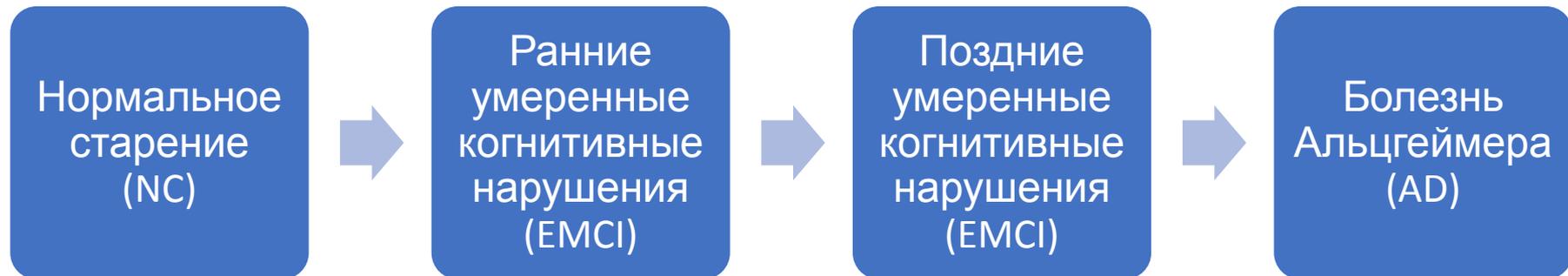
Результаты классификации пациентов с клинической депрессией

- Мы рассмотрели различные подходы к анализу и классификации наборов данных графов.
- Наилучшие результаты демонстрирует метод глубокого обучения на основе ГНС.
- Наиболее просто интерпретируемы и анализируемы подходы с простыми классификаторами на основе топологических характеристик сети



Approach	Accuracy, %	F1-score, %
Graph neuronal network	99.0	94.6
Full FC matrices	91.9	89.1
Node-wise clustering coefficient	87.6	90.2
Global Clustering coefficient	77.4	77.3

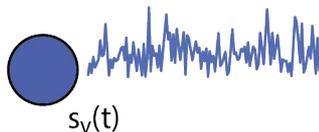
Диагностика дегенеративных заболеваний с использованием мульти-модальной МРТ/фМРТ



- Четыре основные стадии развития и перехода к болезни Альцгеймера
- Точное предсказание и распознавание этих четырех стадий может иметь решающее значение

Ребро-центрическая функциональная сеть (edge-centric functional connection network - EFCN)

Узлы EFCN представляют функциональную связь областей мозга, а ребра - степень корреляции между связями одних двух областей мозга и связями двух других областей мозга.



EFCN показывает, как связь между различными областями мозга изменяется со временем, и отражает совместные флуктуации в областях мозга.

$$R_i = \text{zscore}(s_i),$$

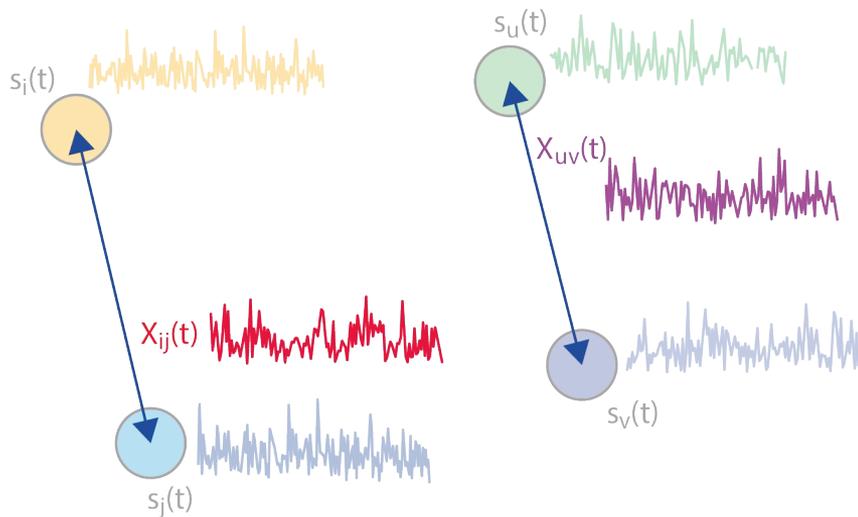
$$R_j = \text{zscore}(s_j),$$

$$X_{ij} = \frac{1}{T} \sum_t [R_i(t) \cdot R_j(t)],$$

$$\text{EFCN}_{ij,uv} = \frac{\sum_t X_{ij}(t) \cdot X_{uv}(t)}{\sqrt{\sum_t X_{ij}(t)^2} \sqrt{\sum_t X_{uv}(t)^2}}$$

Ребро-центрическая функциональная сеть (edge-centric functional connection network - EFCN)

Узлы EFCN представляют функциональную связь между областями мозга, а ребра - степень корреляции между связями одних двух областей мозга и связями двух других областей мозга.



EFCN показывает, как связь между различными областями мозга изменяется со временем, и отражает совместные флуктуации в областях мозга.

$$R_i = \text{zscore}(s_i),$$

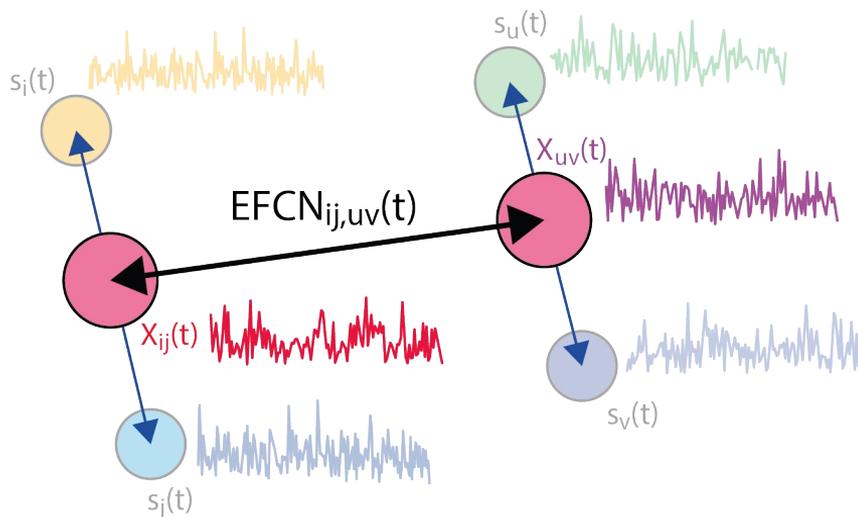
$$R_j = \text{zscore}(s_j),$$

$$X_{ij} = \frac{1}{T} \sum_t [R_i(t) \cdot R_j(t)],$$

$$\text{EFCN}_{ij,uv} = \frac{\sum_t X_{ij}(t) \cdot X_{uv}(t)}{\sqrt{\sum_t X_{ij}(t)^2} \sqrt{\sum_t X_{uv}(t)^2}}$$

Ребро-центрическая функциональная сеть (edge-centric functional connection network - EFCN)

Узлы EFCN представляют функциональную связь между областями мозга, а ребра - степень корреляции между связями одних двух областей мозга и связями двух других областей мозга.



EFCN показывает, как связь между различными областями мозга изменяется со временем, и отражает совместные флуктуации в областях мозга.

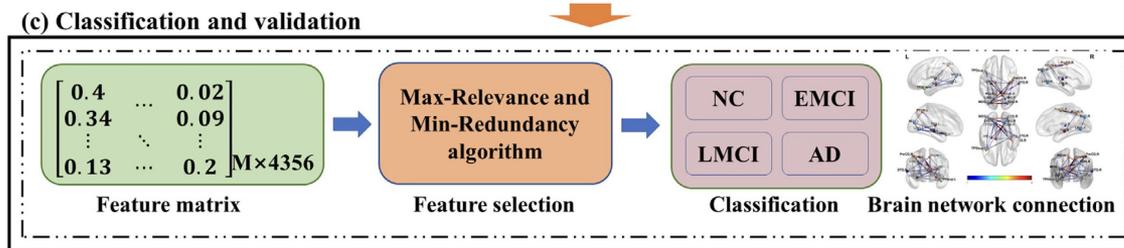
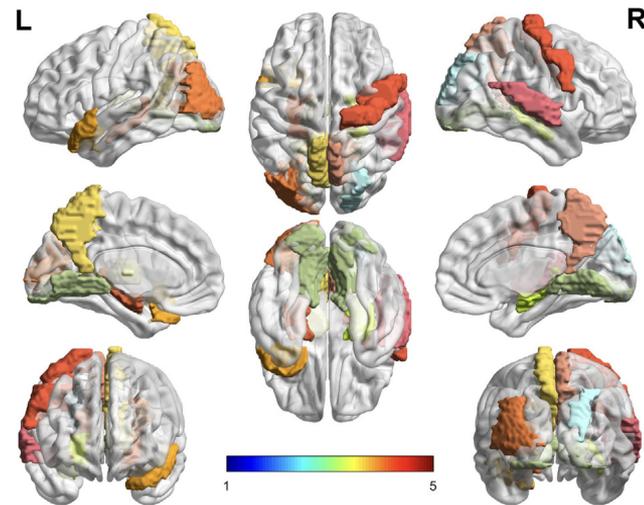
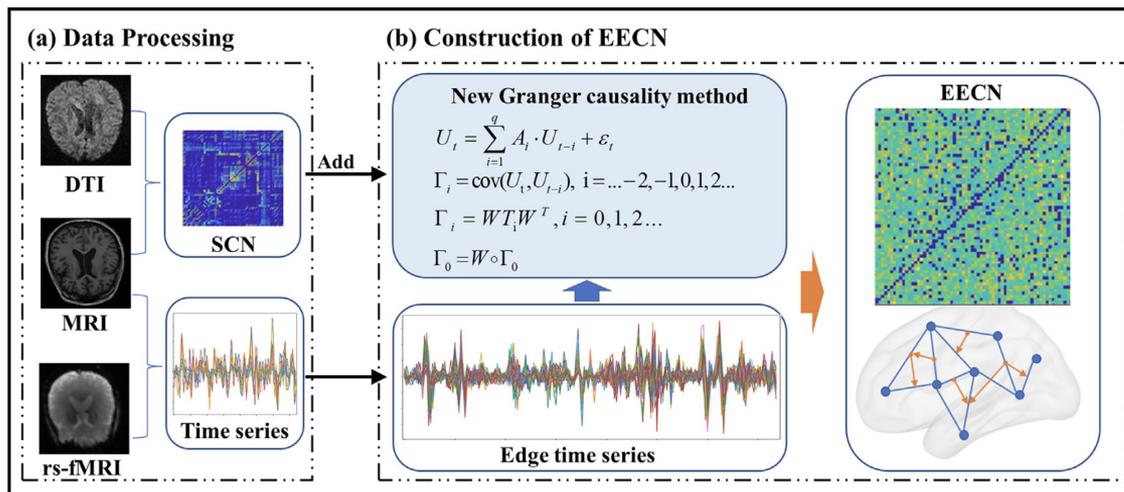
$$R_i = \text{zscore}(s_i),$$

$$R_j = \text{zscore}(s_j),$$

$$X_{ij} = \frac{1}{T} \sum_t [R_i(t) \cdot R_j(t)],$$

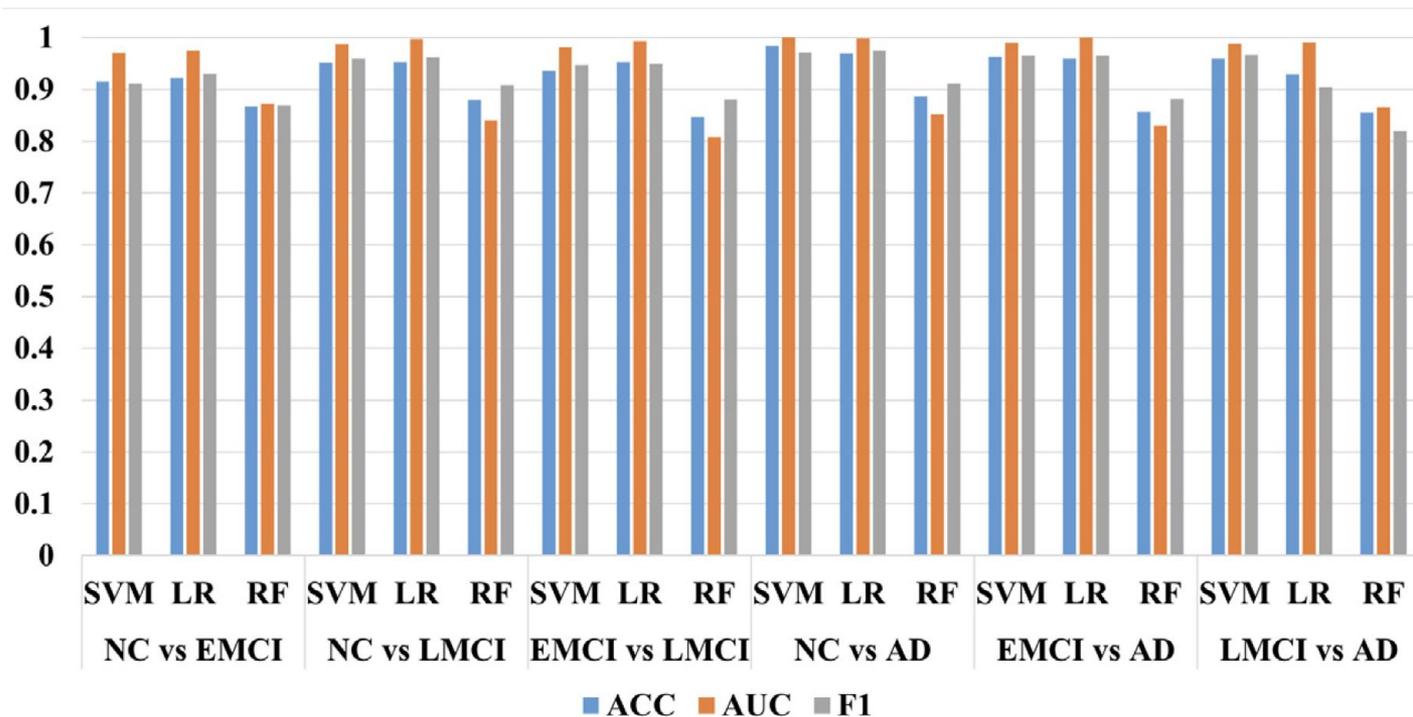
$$\text{EFCN}_{ij,uv} = \frac{\sum_t X_{ij}(t) \cdot X_{uv}(t)}{\sqrt{\sum_t X_{ij}(t)^2} \sqrt{\sum_t X_{uv}(t)^2}}$$

Ребро-центрическая функциональная сеть (edge-centric functional connection network - EFCN)



N=12 областей
интереса
Число вершин EFCN =
 $N(N-1)/2=66$
Число ребер = $N^2(N-1)^2/4=4356$

Качество классификации с использованием ребро-центрической сети функциональной сети



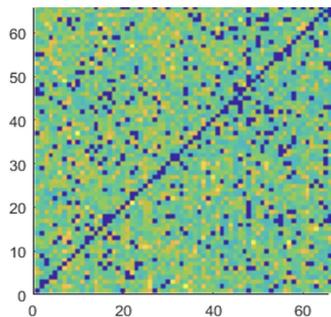
$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP}$$

$$F1 = \frac{2 \cdot PPV \cdot SEN}{PPV + SEN}$$

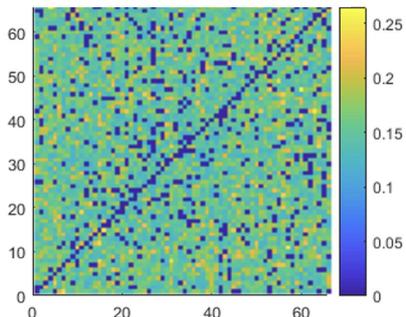
support vector machine (SVM), logistic regression (LR) and random forest (RF)

Усредненные ребро-центрической функциональные сети и значимые связи для диагностики б. Альцгеймера

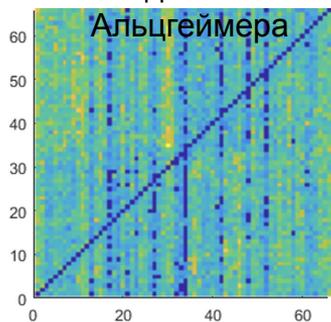
Здоровое старение



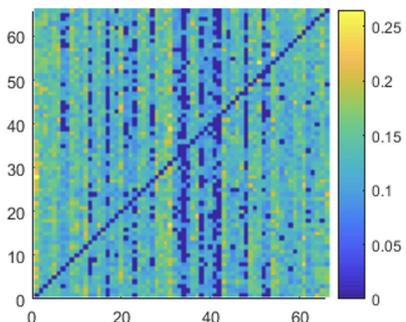
Ранние умеренные когнитивные нарушения (УКН)



Поздние УКН
Альцгеймера



Болезнь



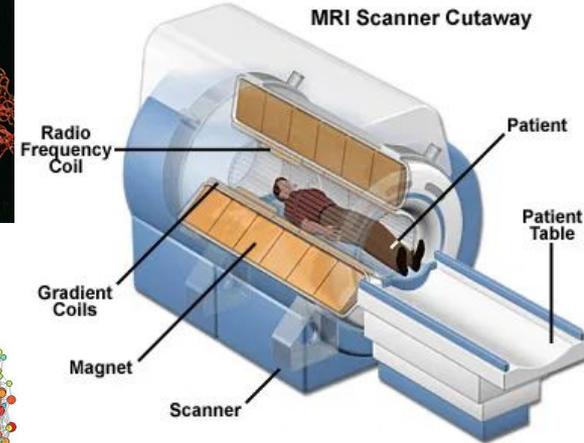
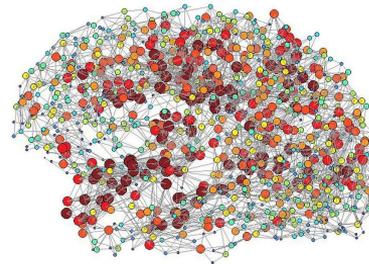
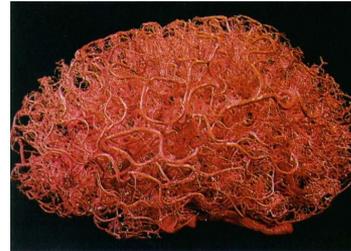
The six most important ROI-ROI connections counted in early diagnostic tasks for AD based on the EECN method.

No.	ROI-ROI
1	L.Lingual gyrus - R.Precental gyrus
2	L.Middle occipital gyrus - L.Lingual gyrus
3	L.Middle occipital gyrus - R.Lingual gyrus
4	L.Middle occipital gyrus - R.Superior occipital gyrus
5	R.Precuneus - R.Precental gyrus
6	R.Precuneus - L.Hippocampus

- Язычная извилина связана с обработкой зрительных сигналов, а также с логическим анализом и зрительной памятью. Прецентральная извилина является местом расположения первичной моторной коры, которая контролирует поведенческие движения.
- Средняя затылочная извилина связана с пространственным восприятием тела человека (эти области отмечены во многих исследованиях по ранней диагностике БА).
- У пациентов с БА наблюдается повреждение гиппокампа, снижение памяти и потеря восприятия ориентации.

Выводы

- Гемодинамика мозга (в том числе в состоянии покоя) оказывается эффективным методом диагностики неврологических заболеваний в клинической практике
- Необходимы «продвинутые» математические методы нелинейной науки, теории сложных сетей и data science для определения биомаркеров заболеваний
- Функциональные сети мозга – эффективный метод инжиниринга особенностей для дальнейшего применения машинного обучения



Network theory



Features engineering



Machine learning

**Исследование поддержано
Российским научным фондом**

Проект 23-71-30010



**Российский
научный фонд**

Публикации

- **Chaos, Solitons & Fractals.** 188, (2024) DOI: 10.1016/j.chaos.2024.115566.
- **IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems.** (2024) DOI: 10.1109/TCDS.2024.3453590.
- **IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems.** 16, 2 (2024) 618-627 DOI: 10.1109/TCDS.2023.3283406.
- **Brain-X.** 1 (2023) e25 DOI: 10.1002/brx2.25.
- **Chaos.** 33, 9 (2023) 093122 DOI: 10.1063/5.0166148.
- **Neurocomputing.** 552, 126512 (2023) DOI: 10.1016/j.neucom.2023.126512.
- **Chaos.** 33, 6 (2023) 063140 DOI: 10.1063/5.0155567.
- **Chaos, Solitons & Fractals.** 167, (2023) 113041
DOI: 10.1016/j.chaos.2022.113041
- **Int. J. Environmental Research and Public Health.** 19, 21 (2022) 14045
DOI: 10.3390/ijerph192114045.
- **Успехи физических наук.** 191, (2021) 584–616 DOI: 10.3367/UFNr.2020.06.038807.