

Methods and Tools for the Human Brain Signals Analysis over the Functional Magnetic Resonance Imaging Data

Dmitry Kovalev, Dmitry Srgeev, Egor Tirikov, Natalia Ponomareva

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”
of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Lomonosov Moscow State University

³ Research Center of Neurology, Moscow

dm.kovalev@gmail.com em.tirikov@gmail.com
serdimigor@gmail.com ponomare@yandex.ru

Abstract. The paper is devoted to approaches for human brain signals analysis over the functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. Two problems concerning functional and effective human brain connectivity are investigated using both resting-state and task fMRI data. Methods and tools for distributed computation of nonlinear functional connectivity and activity classification with preliminary averaging of signals over brain regions are provided. Results are demonstrated using Human Connectome Project data.

Keywords: Non-linear functional connectivity, Task fMRI classification, Human Connectome Project

Методы и средства анализа сигналов головного мозга человека на данных функциональной магнитно-резонансной томографии

Д. Ю. Ковалев¹, Д. И. Сергеев², Е. М. Тириков², Н. В. Пономарева³

¹ Институт проблем информатики ФИЦ ИУ РАН, Москва

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва

dm.kovalev@gmail.com em.tirikov@gmail.com
serdimigor@gmail.com ponomare@yandex.ru

Аннотация. Данная работа посвящена исследованию подходов к анализу сигналов головного мозга человека на данных функциональной магнитно-

Copyright © 2020 for this paper by its authors. Use permitted under Creative Commons License Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

резонансной томографии (фМРТ). Авторами изучены две задачи, связанные с исследованиями функциональной и эффективной связности головного мозга человека для данных фМРТ как покоя, так и действия. Для решения поставленных задач представлены методы и средства для распределенного вычисления нелинейной функциональной связности и классификаторов активности с усреднением сигналов по регионам головного мозга. Результаты работы продемонстрированы на данных проекта коннектома человека.

Ключевые слова: нелинейная функциональная связность, классификация фМРТ действия, проект коннектома человека

1 Введение

В настоящее время во многих областях науки необходимо обрабатывать большие объемы слабоструктурированных данных. Нейроинформатика находится на стыке нейрофизиологии и информатики и является междисциплинарной областью науки, изучающей методы и инструменты анализа деятельности человеческого мозга. На сегодняшний день объем собранных данных в нейроинформатике измеряется в петабайтах. Кроме того, проблема анализа данных заключается не только в объеме накопленных данных, но и в различных типах, структуре и форматах наборов данных. Например, электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитная электроэнцефалография (МЭГ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) требуют использования различных методов анализа сигналов головного мозга.

Одним из самых популярных направлений является исследование данных фМРТ, так как этот метод обладает высоким пространственным разрешением, анализ проводится интактно, не требуя инъекций или хирургических вмешательств. Данные фМРТ представляют собой 4-х мерные изображения (одна временная координата и три пространственных) и предназначены для регистрации гемодинамических реакций головного мозга, вызванных активностью нейронов. Различают два типа фМРТ: 1) изображения фМРТ, которые были получены, когда человек находился в состоянии покоя, то есть во время проведения эксперимента испытуемого просили закрыть глаза, расслабиться и ни о чем не думать; 2) изображения фМРТ, которые были получены во время некоторого действия, например, у испытуемого стимулируется проявление эмоций, зрительных или двигательных реакций и пр. Изображения фМРТ имеют сложную структуру и требуют больших ресурсов для их хранения, таких как высокопроизводительные вычислительные системы. Существует три типа взаимодействия между регионами головного мозга: структурное, эффективное и функциональное. Исследование функциональной связности имеет большое значение, так как полученные результаты позволяют выделять нейросети покоя и анализировать их активность. Анализ эффективной связности показателей фМРТ действия позволяют оценить участие конкретных структур мозга в обеспечении сложных функций, таких как язык, память, азартная игра, движения. Эти подходы используются для изучения

когнитивных и других функций мозга, а также для исследования различных заболеваний: болезни Паркинсона, синдром дефицита внимания/гиперактивности, болезни Альцгеймера и др. Задачи исследования различных типов связности являются актуальными и представляют существенный интерес.

Работа выполняется в рамках проекта 18-29-22096 мк совместно Федеральным научным центром «Информатика и управление» Российской академии наук и Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр неврологии» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект направлен на разработку методов и средств решения задач анализа данных в распределенных вычислительных инфраструктурах в области нейрофизиологии. Производится анализ нейрофизиологии как предметной области для решения задач с интенсивным использованием данных; выполняется постановка актуальных задач в области для решения в распределенных вычислительных инфраструктурах. Исследование является в существенной степени междисциплинарным, поскольку находится на пересечении областей разработки распределенных вычислительных инфраструктур, методов анализа данных и предметной области нейрофизиологии.

Целью данной работы является обзор существующих методов и средств анализа сигналов головного мозга человека для данных фМРТ, выбор нескольких для распределенной реализации, выделение общих мест реализации (таких, как предобработка данных и выделение регионов головного мозга), а также сравнение решения приведенных задач с подобными работами. Основным вкладом автором является применение методов генетического программирования для задачи поиска различий нелинейной функциональной связности, распределенная реализация алгоритмов построения функций нелинейной связности и классификатора активности головного мозга человека.

Работа структурирована следующим образом. В разделе 2 формулируются постановки задач анализа сигналов фМРТ в нейрофизиологии. Приведены постановки двух задач, относящиеся к исследованию нелинейной функциональной и эффективной связности на данных фМРТ как покоя, так и действия. В разделе 3 приведены существующие методы анализа сигналов головного мозга с оценками точности для приведенных задач. В разделе 4 приводятся результаты, полученные для двух задач по анализу сигнала головного мозга. Раздел 5 заключает работу.

2 Задачи по анализу сигналов фМРТ в нейрофизиологии

2.1 Поиск значимых различий нелинейной функциональной связности головного мозга для мужчин и женщин в состоянии покоя

Существует два типа функциональной связности головного мозга человека: линейная и нелинейная. В большинстве случаев исследуется лишь линейная функциональная связность. Хотя линейная модель проста и полезна в некоторых исследованиях [1, 2, 3], однако использование лишь линейных функций является

сильным ограничением. Так, в работах [4, 5] показано, что функциональная связность между некоторыми областями мозга является нелинейной, что показывает актуальность проблемы исследования нелинейной функциональной связности. Одним из способов изучения нелинейной функциональной связности является построение и исследование аналитических функций, как, например, в статье [6], где авторы строят аналитические функции с помощью генетического программирования и на основе полученных результатов делают выводы о взаимосвязях тех или иных регионов.

Задача поиска различий в работе головного мозга между мужчиной и женщиной уже давно интересует нейрофизиологов. В начале 2000-х годов появились работы, где показаны сравнение функционирования головного мозга у мужчин и женщин. Например, в работе [7] на основе энцефалограммы исследуется различия в работе головного мозга во время проявления эмоций. В статье [8] показано, у мужчин и женщин было обнаружено значительное ухудшение показателей рабочей памяти в результате возбуждения отрицательных эмоций. Однако фМРТ-анализ выявил отчетливые различия в активации нейронов. У мужчин когнитивные показатели при возбуждении отрицательных эмоций были связаны с расширенными паттернами активации преимущественно в префронтальной и верхней теменной областях. У женщин взаимодействие между эмоциями и рабочей памятью приводило к значительно более сильной реакции в миндалевидном теле и орбитофронтальной коре. В статье [9] показано, что у мужчин и женщин в состоянии покоя есть различия показателей фМРТ в первичной зрительной коре, задней срединной префронтальной сети и других отделов головного мозга. Более того, у мужчин и женщин отличается работа головного мозга во время болезней. В работе [10] изучаются различия фМРТ у мужчин и женщин с рассеянным склерозом. Демонстрируется, что при рассеянном склерозе у мужчин проявляется более слабая активность в хвостатом ядре по сравнению с женщинами.

Недостатком рассмотренных выше работ является применение лишь линейных методов для сравнения регионов (в основном это обычная корреляция Пирсона). При использовании нелинейной функциональной связности становится возможным более подробно исследовать взаимосвязь между регионами головного мозга и лучше понять его работу в целом. В будущем это позволит облегчить поставку диагнозов у мужчин и женщин, диагностировать заболевания на более ранних стадиях и разработать более эффективное лечение. Исследование подходов к поиску значимых различий нелинейной функциональной связности головного мозга для мужчин и женщин в состоянии покоя является актуальной задачей, так как позволит выявить различия с помощью нелинейных методов. При использовании нелинейной функциональной связности становится возможным более подробно исследовать взаимосвязь между регионами головного мозга и лучше понять его работу в целом.

2.2 Определение активности мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии действия

Классификация активности мозга человека с использованием фМРТ действия является важной частью анализа эффективной связи. Например, в проекте Human Connectome Project (HCP) [11] участников попросили выполнить семь задач, относящихся к следующим категориям: эмоции, азартные игры, язык, социальное взаимодействие, двигательная активность, реляционная, и рабочая память:

1. *Эмоции.* Участникам эксперимента демонстрируются фотографии людей с различными эмоциями (например, сердитое лицо или испуганное лицо), далее испытуемый называет эмоцию по фотографии.
2. *Азартные игры.* Участники эксперимента играют в простую карточную игру на деньги.
3. *Язык.* После прослушивания краткого рассказа, участникам было предложено ответить на вопросы, касающиеся сюжета рассказа.
4. *Социальное взаимодействие.* Участникам эксперимента предлагается посмотреть короткие видеоролики. В каждом ролике представлено несколько объектов, которые либо взаимодействуют каким-либо образом, либо перемещаются случайным образом. Впоследствии участников просят ответить на вопрос, какой из типов взаимодействия был показан на видео.
5. *Двигательная активность.* Участникам эксперимента было предложено переместить одну из пяти частей тела (левую или правую руку, левый или правый носок ноги или язык), в соответствии с указаниями визуального сигнала.
6. *Реляционная.* Участников эксперимента попросили ответить на вопросы касающийся формы, текстур и других свойств показываемых им объектов.
7. *Рабочая память.* Участникам эксперимента показывают изображение из одного набора, впоследствии предлагают найти соответствующее изображение в другом наборе.

Каждый участник эксперимента имеет соответствующие данные возраста, веса, пола и т. д. Данные фМРТ по каждому участнику хранятся в отдельном файле проекта, в котором хранится метаинформация об эксперименте, количество и название записанных условий эксперимента, а также указание пути к временным файлам. Временные файлы содержат время стимула (начало) и его продолжительность.

3 Методы и средства анализа сигналов головного мозга человека

3.1 Выделение регионов головного мозга из фМРТ изображений

Извлечение регионов головного мозга является общим этапом для обеих приведенных задач. На данном этапе требуется преобразовать 4-х мерное изображение

головного мозга в двумерный массив (регионы головного мозга – время). Извлечение регионов можно рассматривать как один из способов уменьшения размерности. При использовании данного подхода регионы некоторым образом группируются и усредняются, а само усредненное значение является представительным значением для данного региона. Также при использовании данного метода делается предположение, что воксели одного региона ведут себя схожим образом.

Существует множество методов для извлечения регионов головного мозга. Не существует универсального способа извлечения регионов головного мозга [12]. Все методы можно разделить на три группы:

- извлечение регионов для одного человека;
- извлечение для группы людей;
- использование различных атласов головного мозга человека.

Методы первого типа подразделяют поверхность головного мозга каждого субъекта независимо друг от друга. Часть методов в данном подходе основана на широко используемых алгоритмах кластеризации, таких как KMeans [13], агломеративной иерархической кластеризации [14, 15] и спектральной кластеризации [16].

Групповые методы строят репрезентативные модели популяции. Методы получения регионов группового уровня обычно основываются на предположении, что пространственное соответствие между субъектами было обеспечено априори. Следовательно, каждая вершина (или воксель) представляет собой одно и то же пространственное положение для каждого субъекта. Это позволяет объединить или усреднить данные по различным субъектам для анализа на популяционном уровне. Двумя наиболее популярными способами вычисления являются:

- Вычисление регионов для каждого субъекта индивидуально, а затем применение второго уровня алгоритма кластеризации на уровне популяции (т. е. двухуровневый подход). Двухуровневый подход обеспечивает группировку вокселей одних и тех же регионов вместе. В результате регионы группового уровня, полученные с помощью этого метода, выражают общие характеристики популяции, аппроксимируемые регионами, полученные для каждого субъекта в отдельности;
- Вычисление репрезентативной матрицы признаков из популяции, например, путем объединения временных рядов и далее подходу группового среднего. Данный метод направлен на поиск общих паттернов между индивидами в пределах популяции путем вычисления группового среднего представления, что достигается путем объединения временных рядов каждого субъекта и применения метода главных компонент [17] или его модификаций [18] для уменьшения размерности для извлечения регионов.

При работе с атласами головного мозга человека используется заранее вычисленная функция, ставящая каждому вокселю изображения в соответствие регион головного мозга. Существует множество атласов головного мозга человека, напри-

мер, вероятностный атлас Harvard-oxford [19], в котором описано 48 кортикальных регионов и 23 субкортикальных. В работе [20] проводились ряд экспериментов по результатам которых делается вывод об оптимальном количестве структурных регионов. Проведен сравнительный анализ на нескольких наборах данных между ручной разметкой и при помощи атласа Destrieux 2009. Авторы статьи утверждают, что оптимальное количество регионов в атласе 150–160, при таком количестве удастся достичь баланс между размерностью данных и качеством извлекаемого сигнала. Automated Anatomical Labeling (AAL) атлас является результатом автоматической анатомической маркировки пространственно нормализованного набора данных фМРТ высокого разрешения, предоставленного Монреальским неврологическим институтом (MNI). Данный атлас включает 116 структурных областей головного мозга [21].

3.2 Методы построения нелинейных аналитических функций для анализа функциональной связности

Обобщенная линейная модель является одним из популярных методов изучения нейрофизиологических изображений [4, 5]. Из всех рассматриваемых методов обобщенная линейная модель является наименее трудно вычислимой, а полученный результат достаточно просто интерпретируется. При этом для поиска нелинейной функциональной связности метод требует модификации. Между двумя регионами головного мозга экспертом определяется некоторая нелинейная функция, которая отображает нелинейное взаимодействие между значениями регионов и подается в качестве входного значения для линейной модели. Недостатком метода является то, что нужно определять такие нелинейные зависимости заранее.

Для автоматического восстановления нелинейных функциональных связей также используется метод генетического программирования. Генетическое программирование не является настолько популярным методом, как обобщенная линейная модель, так как этот метод требователен к вычислительным ресурсам. В работе [6] авторы показывают применение данного алгоритма, его преимущества и недостатки. Преимуществом является то, что заранее не делается никаких выводов о функциональной связности, как это происходит с обобщенной линейной моделью. Существенным недостатком данного алгоритма является то, что его вычислительная сложность растет экспоненциально с увеличением размерности входных данных. В [22] предложен модифицированный метод генетического программирования, частично решающий проблему вычислительной сложности. На вход алгоритма подаются функции попарного произведения показателей регионов головного мозга, для которых строится обобщенная линейная модель, для которой отбираются только значимые пары. Отобранные пары затем используются в качестве входных значений для генетического алгоритма. Данный подход демонстрирует лучшие результаты по сравнению с простым алгоритмом генетического программирования. Недостатком такого подхода является то, что, что взаимосвязь между некоторыми регионами может быть потеряна. Также он, в отличие от нейронных сетей, позволяет в явном виде оценить эту связь, так как если

даже получится выписать результат для многослойного перцептрона, то он будет сложен для понимания.

В качестве основного алгоритма для построения нелинейной функциональной связности был выбран алгоритм генетического программирования, так как в отличие от алгоритмов с использованием нейронных сетей он является хорошо интерпретируемым, а также не требует построения дополнительных признаков по сравнению с обобщенной линейной моделью.

Для сравнения полученных функций для мужчин и женщин авторами предлагается воспользоваться следующей статистической процедурой:

1. Так как известны границы BOLD сигнала, то по этим границам выбрать n -мерного куба случайные значения, где n это количество регионов минус один.
2. Для каждого региона сделать следующее:
3. Используя значения, полученные на первом шаге, построить предсказание с использованием функций, построенных отдельно для мужчин и женщин;
4. Проверить гипотезу о том, что ошибка для разности между предсказаниями функций отлична от нуля.

При проверке гипотезы используется ранговый критерий для связанных выборок (так как предсказания были получены на одних и тех же значениях). При проверке множественных гипотез используется поправка Холма.

3.3 Методы и средства построения классификаторов активности головного мозга

Одна из первых работ по классификации сигналов человеческого мозга основана на проверке статистических гипотез [23]. С помощью t -критерия сигнал классифицируется на два класса. Существуют актуальные проблемы бинарной классификации, например, чтобы отличить пациентов с болезнью Альцгеймера от здоровых людей, решаемые с помощью теста Стьюдента [24, 25]. Использование t -критерия имеет ряд преимуществ и недостатков. Преимущества включают в себя следующее: простота расчета; простота интерпретации; устойчив к выбросам; работает даже с небольшим количеством данных. К недостаткам этого метода относятся: предположения о том, что данные имеют нормальное распределение; остатки независимы и имеют нормальное распределение.

Более поздние работы основаны на линейных методах классификации, таких как: метод опорных векторов, линейные модели и т. д. Такие классификаторы подходят для решения задачи двоичной классификации. Однако использование методов линейной классификации накладывает значительные ограничения на набор данных: он должен быть линейно разделим. В [23] анализируется сигнал мозга с использованием метода опорных векторов. Преимущество этого подхода заключается в том, что линейные модели легко интерпретируются, обучаются по небольшим выборкам и не склонны к переобучению. Линейные модели имеют ряд недостатков: они не могут аппроксимировать сложные поверхности; набор данных должен быть независимым.

Работы по анализу изображений фМРТ с использованием нейронных сетей [26, 27, 28] начали появляться сравнительно недавно. Основными преимуществами являются то, что нейронные сети позволяют строить сложные разделяющие поверхности, которые значительно повышают качество модели. Второе существенное преимущество нейронных сетей состоит в том, что она позволяет реализовать многоклассовую классификацию без существенного усложнения модели. К недостаткам можно отнести то, что модели подвержены переобучению и требуют больших вычислительных ресурсов.

В [29] исследователи анализируют сигнал мозга, используя полносвязные нейронные сети с обратным распространением ошибки. В работе было представлено несколько архитектур с двумя и более скрытыми слоями и проведен сравнительный анализ между различными архитектурами. Эксперименты выполняются на наборе данных из проекта коннектома человека. К существенным недостаткам данной работы можно отнести низкое качество классификации (~51%).

Несколько лет назад сверточные нейронные сети эффективно научились классифицировать двумерные изображения, что повлекло к использованию этих моделей в нейрофизиологии.

Первые сверточные нейронные сети применялись для решения задач бинарной классификации. В [30] авторы используют готовую сверточную нейронную сеть (CNN (LeNet-5)), данная модель позволяет успешно бинарно классифицировать болезнь Альцгеймера. Точность на тестовом наборе данных достигла 96,85%. Использование CNN позволяет извлечь полезные признаки из изображений и аппроксимировать сложные структуры данных.

Последние работы в нейрофизиологии показывают, что современные сверточные нейронные сети могут эффективно решать задачи многоклассовой классификации на больших данных. В работе [31] исследователи использовали глубокую нейронную сеть с пятью сверточными и двумя полносвязными слоями. Сверточные слои в данной модели извлекают признаки непосредственно из изображения, что является преимуществом в данной работе. Для снижения пространственных и временных размерностей используются различные техники предварительной обработки фМРТ изображений. Авторам статьи удалось достичь высокой точности классификации 93,7%. К недостаткам данной модели можно отнести следующее: медленная сходимость модели, для обучения одной модели потребовалось 30 эпох обучения, что заняло около 72 часов. В [32] предлагается использовать сверточные нейронные сети (AlexNet, Inception, ResNet) с незначительными модификациями, которые часто используются при классификации изображений. Демонстрируется точность классификации около 95%.

Для улучшения классификации часто вычисляются статистики, которые затем используются в качестве входных данных при обучении моделей. Группирующие модели разбивают пространство объектов на множество сегментов и присваивают одинаковую метку для всех объектов, находящихся в одном сегменте. К достоинствам данного класса моделей можно отнести хорошую интерпретируемость, скорость обучения. В данном классе моделей наиболее распространёнными являются модели градиентного бустинга и их модификации [33]. Большин-

ство группирующих моделей способны оценить вклад каждого признака в результирующую модель. Классификатор в процессе обучения модели присваивает действительное число для каждого признака, данное число характеризует степень значимости каждого атрибута на целевую переменную. Чем выше вес атрибута, тем сильнее влияние данного атрибута на целевую переменную. Признаки с нулевым весом не оказывают влияние на поведение модели.

Сверточные нейронные сети демонстрируют высокую точность [32, 34] классификации многомерных временных рядов. Рассмотренные в обзоре статьи используют двухмерные и трехмерные изображения, в качестве входных параметров для этих моделей. Архитектуры сверточных нейронных сетей с большой размерностью входного тензора используют большое количество параметров и имеют ряд существенных недостатков: склонность модели к переобучению, медленную скорость сходимости, требуют большое количество ресурсов для построения модели. Далее используется архитектура с двумя сверточными слоями и двумя полносвязными. На первом и втором сверточном слое используется восемь сверточных фильтров и каждый фильтр имеет размерность 3. После каждого сверточного слоя нормализуются выходные каналы данных при помощи функции BatchNormalization. Одним из самых простых способов борьбы с переобучением в нейронных сетях, использование функции Dropout. Два полносвязных слоя используются после сверточных слоев, первый полносвязный слой имеет размерность 50 нейронов, а второй выполняет семи классовую классификацию (по одному для каждого класса). Использовались следующие функции активации: 1) в выходном слое использовалась функция softmax, 2) в остальных слоях использовалась функция ReLU.

Авторами используются модели градиентного бустинга, а также сверточные нейронные сети. Реализация предложенной архитектуры нейронной сети выполнена с использованием библиотеки Keras. В качестве оптимизатора функции потерь был выбран оптимизатор Adam со стандартными параметрами. К достоинствам данного подхода можно отнести небольшое количество параметров модели, а также быструю скорость сходимости.

3.4 Используемый набор данных

Проект Human Connectome Project (HCP) — это крупный проект, финансируемый шестнадцатью участниками национальных институтов здравоохранения и разделенный между двумя консорциумами исследовательских институтов. В качестве входного набора данных используется 1133 изображения фМРТ покоя и 170 изображений фМРТ действия. Последнее обновление данных произведено в 2018 г. Для каждого человека было проведено по четыре эксперимента. Каждый эксперимент длился 14,4 минуты, временной шаг составлял 0,72 секунды. фМРТ-изображение — это 4D-изображение (пространственные и временные координаты), которое использует формат NIFTI. Каждый воксель имеет физический размер 3x3x3 мм.

Расчеты проводились на распределенном вычислительном кластере, который имеет один ведущий узел и три узла хранения и обработки данных. Каждый узел

хранения и обработки данные имеет 64 гигабайта оперативной памяти, 2 процессора Intel Xeon E5-2630L с базовой частотой 2 ГГц, 6 ядер, 12 потоков.

4 Результаты

Поток работ для обеих задач представлен на рис. 1. Для обеих задач первым этапом является выделение регионов головного мозга. Далее, для первой задачи выполняется построение нелинейной функциональной связности. Для второй задачи сначала происходит извлечение дополнительных признаков, а затем построение классификатора активности головного мозга. Все перечисленные этапы выполняются с помощью распределенной вычислительной модели Apache Spark [35].

Отдельно, без использования механизмов распараллеливания, выполняется проверка гипотез о значимости различий нелинейных функций для первой задачи, а для классификаторов выполняется тестирование модели.

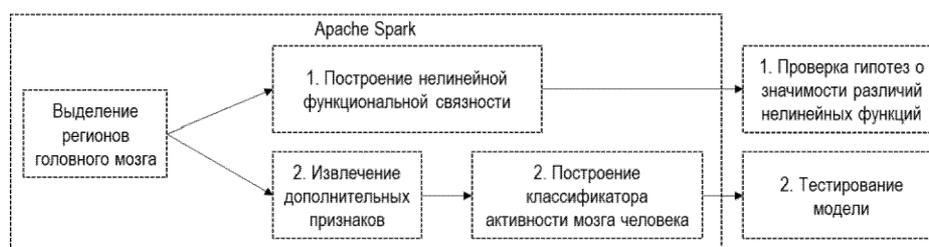


Рис. 1 Поток работ для задач анализа сигналов мозга

Программная реализация доступна по адресам <https://github.com/etirikov/neuro> и https://github.com/SerDImIgor/analyze_fmrt.

4.1 Результаты для задачи поиска различий нелинейной функциональной связности

На первом этапе были обработаны все данные фМРТ изображений в состоянии покоя, т. е. 4532 изображения (для каждого человека в проекте НСР имеется 4 изображения). Всего были проанализированы данные 563 женщин и 550 мужчин возраста от 20 до 35 лет. Регионы были извлечены при использовании атласа Harvard-oxford. Обработка одного изображения занимает в среднем 5-7 минут. Использование кластера позволяет линейным образом увеличивать скорость. В среднем на одной машине извлечение регионов занимает в среднем больше трех суток, а при использовании всего кластера чуть больше суток.

На втором этапе производился расчет функций для 48 регионов с использованием метода генетического программирования. Для него в конфигурационном файле были установлены следующие параметры:

```
1. Population_size - 10000,
```

2. Tournament_size - 1000,
3. Generations - 500.
4. Function_set_gp -add, sub, mul, div, cos.

Построение аналитической функции для одного региона с данными параметрами занимает в среднем 5 часов, и в целом полный расчет на данном этапе на одной машине занимает больше 20 часов с учетом того, что параллельно вычислялись нелинейные функции для 6 регионов. В качестве метрики используется коэффициент детерминации. Пороговое значение метрики было подобрано эмпирическим путем для улучшения результата по установлению различий между регионами головного мозга у мужчин и женщин в состоянии покоя.

Для мужчин и женщин чуть больше половины функций, у которых коэффициент детерминации больше 0.7 (25 функций для мужчин и 26 для женщин). Из них 23 региона являются общими. Ниже приведен пример полученных функций:

$$x_0 = x_{26} + 0.147 * (x_6 - 0.622 * x_{27} + (x_{15} - x_5) - (x_{27} - x_1 + x_{24} + \cos(x_{20} - x_3 + x_{39})))$$

$$x_0 = x_{26} + 0.147 * (x_6 + (x_3 - x_{24}) - (x_{27} + x_{37} * (x_{20} - x_3 + x_{24}) + x_{32} * (x_3 - x_{27})))$$

Для сравнения регионов головного мозга дальше используются 23 функции, для которых были получены результаты метрики, превышающие пороговое значение. Последним этапом является проверка гипотезы о присутствии значимого различия нелинейных функций. В результате из 23 регионов существенные различия имеют 11 регионов (см. Рис. 2). Например, для региона Heschl's Gyrus функции $\frac{x_{41}}{x_1}$ совпадает для мужчин и женщин.

- | | | |
|---|---|---------------------------------------|
| • Frontal Pole | • Lateral Occipital Cortex, superior division | • Precuneous Cortex |
| • Insular Cortex | • Lateral Occipital Cortex, inferior division | • Cuneal Cortex |
| • Superior Frontal Gyrus | • Intracalcarine Cortex | • Lingual Gyrus |
| • Middle Frontal Gyrus | • Juxtapositional Lobule Cortex (formerly Supplementary Motor Cortex) | • Occipital Fusiform Gyrus |
| • Precentral Gyrus | • Cingulate Gyrus, anterior division | • Parietal Operculum Cortex |
| • Postcentral Gyrus | | • Heschl's Gyrus (includes H1 and H2) |
| • Superior Parietal Lobule | | • Planum Temporale |
| • Supramarginal Gyrus, posterior division | | • Supracalcarine Cortex |
| • Angular Gyrus | | • Occipital Pole |

Рис. 2 Зеленым цветом выделены регионы головного мозга со значимым различием нелинейной функциональной связности у мужчин и женщин

4.2 Результаты для задачи классификации активности мозга человека

В наборе данных проекта НСР для данных фМРТ действия продолжительность эксперимента по каждому классу отличается, что свидетельствует об особенностях проведения эксперимента. Поэтому все данные фМРТ обрезаются по минимальной длине временного ряда. Помимо длины временного ряда существует несколько особенностей дизайна эксперимента, которые необходимо устранить перед построением математической модели. Эти особенности связаны с различными факторами: видом задачи, к примеру, при просмотре видео ролика происходили задержки по воспроизведению видео, продолжительностью каждой сессии внутри эксперимента и т.д. Для устранения особенностей дизайна эксперимента классифицируются не весь временной ряд, а случайно выбранный интервал временного ряда (100 точек — это составляет 30% процентов от исходной

длины ряда). Данное решение позволит обучать модели, которые улавливают особенности данных, а не дизайн экспериментов.

Все группирующие модели демонстрируют схожее поведение. По результатам исследований качество классификаторов на атласе AAL в среднем выше на 1.5-2%, чем на атласе Harvard-oxford. Для достижения качества классификации около 95% для атласа AAL необходимо выбирать большое количество признаков (более 100) для модели градиентного бустинга (см. Таб. 1).

Таб. 1 Метрики по выбранным классификаторам (Атлас AAL)

Классификаторы	Accuracy	Recall	Precision	F1 score
KNN	76.1% (+/-1.9)	76.3% (+/-1.7)	76.1% (+/-2.1)	76.2% (+/-2.1)
XGBoost	94.4% (+/-1.1)	94.5% (+/-1.1)	94.6% (+/-1.1)	94.4% (+/-1.1)
CNN	95.7% (+/-0.2)	95.7% (+/-0.2)	95.6% (+/-0.2)	95.7% (+/-0.2)

Сверточная нейронная сеть достигает хорошего качества классификации (~95%). В данных моделях использовалась функция раннего останова, что позволило значительно сократить время обучения модели. К основным достоинствам выбора атласа с большим количеством регионов можно отнести: стабильное поведение классификатора при уменьшении размерности признакового пространства, можно добиться вероятности классификации близкой к 95% при использовании большого количества входных признаков (150-250). Атласы с небольшим количеством регионов (40-50), демонстрируют высокие значения метрик качества 92% при небольшой размерности признакового пространства (менее 100 признаков). Использование атласа с большим количеством регионов (100-150) позволяет достичь качества классификации на уровне 96% за счет значительного увеличения признакового пространства (150-250).

5 Заключение

На сегодняшний день в нейроинформатике появляется множество задач, требующих анализа и обработки большого объема разноструктурированных данных. В работе были исследованы методы и средства для двух задач анализа сигнала головного мозга по данным фМРТ покоя и действия. Было проведено исследование существующих методов для извлечения регионов головного мозга человека с использованием фМРТ. По результатам исследования был выбран подход с использованием атласов как способа извлечения регионов головного мозга по причине того, что результаты, полученные при помощи него легче интерпретировать.

Для задачи поиска различий в нелинейной функциональной связности было проведено исследование различных способов построения нелинейных функций зависимости регионов головного мозга. Из представленных методов был выбран метод генетического программирования. Представлена распределенная реализация метода, в результате удалось построить нелинейные функции для 26 регионов для женщин и 25 регионов для мужчин. Для 23 общих регионов проведена

проверка гипотезы об отличии функциональной связности. Всего были проанализированы данные 563 женщин и 550 мужчин.

Для задачи классификации исследованы методы построения классификаторов активности головного мозга. Построены несколько классификаторов, работающих как с сигналом регионов головного мозга, так и признаков, извлеченных из этих сигналов. Представлена распределенная реализация для анализа 170 человек проекта коннектома человека.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 18-29-22096 мк, с использованием инфраструктуры ЦКП «Информатика» ФИЦ ИУ РАН [36].

Список литературы

1. Soch, J., Meyer, A., Haynes, J.: How to improve parameter estimates in GLM-based fMRI data analysis: cross-validated Bayesian model averaging. *Neuroimage*, 158:186-195 (2017)
2. Eklund, A., Lindquist, M., Villani, M.: A Bayesian heteroscedastic GLM with application to fMRI data with motion spikes. *Neuroimage*, 155, 354-369 (2017).
3. Kovalev, D. Yu., Priimenko, S. I., Ponomareva, N. V. Search for gender difference in functional connectivity of resting state fMRI. *Data Analytics and Management in Data Intensive Domains. Selected Papers of the XIX International Conference on Data Analytics and Management in Data Intensive Domains (DAMDID/RCDL 2017). CEUR Workshop Proceedings, ISSN 1613-0073, Vol. 2022. P. 150-156 (2017)*
4. Pierre-Jean L., Jean-Baptiste P., Guillaume F., Silke Dodelline G.: Functional connectivity: studying nonlinear, delayed interactions between BOLD signals, 20 (2), 962-974 (2003)
5. Karanikolas, G., Giannakis, G., Slavakis, K., etc.: Multi-kernel based nonlinear models for connectivity identification of brain networks. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP) (2016)*
6. Allgaier, N., Banaschewski, T., Barker, G., Bokde, A. L., Bongard, J. C., Bromberg, U., et. Al.: Nonlinear functional mapping of the human brain. *arXiv:1510.03765 (2015)*
7. Koenig, K. A., Lowe, M. J., Lin, J., Sakaie, K. E., Stone, L., Bermel, R. A.: Sex differences in resting-state functional connectivity in multiple sclerosis. *American Journal of Neuro-radiology*, 34(12), 2304-2311 (2013)
8. Kochab, K., Paulya, K., Kellermann, T., et. al.: Gender differences in the cognitive control of emotion: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 45(12):2744-2754 (2007)
9. Xu, C., Li, C., Wu, H., et. al.: Gender differences in cerebral regional homogeneity of adult healthy volunteers: a resting-state FMRI study. *Biomed research international (2015)*
10. Zang, Y., Jiang, T, Lu Y, et al.: Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 22:394-400 (2004)
11. Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., Ugurbil, K. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage* 80:62-79. (2013). <http://www.humanconnectomeproject.org/>
12. Arslan, S., Ktena S. I., Makropoulos A., Robinson E. C., Rueckert D., Parisot S.: Human brain mapping: A systematic comparison of parcel-lation methods for the human cerebral cortex. *Neuroimage* 170:5-30 (2018)

13. Arslan, S., Rueckert, D.: Multi-level parcellation of the cerebral cortex using resting-state fMRI. In: Proceedings of International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, 47–54. Springer (2015)
14. Blumensath, Thomas, et al.: Spatially constrained hierarchical parcellation of the brain with resting-state fMRI. *Neuroimage*, 76:313-324 (2013)
15. Craddock, R. Cameron, et al. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Human brain mapping* 33.8:1914-1928 (2012)
16. Van Den Heuvel, M., Mandl, R., Hulshoff H.: Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PLoS one* 3.4 (2008)
17. Rahul, S., Florent, S., Bruce, F., Brian, T., Bradford, C., Deborah, B., Randy, L., Anders, M.: An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31:968–980 (2006).
18. Fan, L., et al.: The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture. *Cerebral cortex* 26.8:3508-3526 (2016)
19. Desikan, R. S., et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31.3:968-980 (2006)
20. Fischl, B.: Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex* 14.1 11-22 (2004)
21. Brain, N.,Landeau B., Papathanassiou D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B.,Joliot, M.: Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject. *NeuroImage*. 15 :273-28 (2002)
22. Icke, I., Allgaier, N. A., Danforth, C. M., Whelan, R. A., Garavan, H. P., Bongard, J. C.: A Deterministic and Symbolic Regression Hybrid Applied to Resting-State fMRI Data. 155-173. Springer (2014)
23. Mahmoudi, A., Takerkart, S., Regragui F., Boussaoud D., Brovelli A.: Multivoxel Pattern Analysis for fMRI Data: A Review. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* (2012)
24. Friston, K., Frith, C., Liddle, P.: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, pp. 690–699 (1991)
25. Hall, D., Miller, H.: *The Theory of Stochastic Processes*. 1nd Edition. Routledge (1977).
26. Karnowski, T.: Deep machine learning a new frontier in artificial intelligence research. *Computational Intelligence Magazine*, pp. 13–18 (2010)
27. Grady, C., Sarraf, S., Saverino C.: Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging* (2016)
28. Shelhamer, E., Donahue, J., Karayev, S., Long J., Girshick, R.: Convolutional architecture for fast feature embedding. *Proceedings of the ACM International Conference on Multimedia*, pp. 675–678 (2014)
29. Koyamada, S., Shikauchia, Y., Nakaea, K., Koyamaa, M., Ishiia, S.: Deep learning of fMRI big data: a novel approach to subject-transfer decoding. *Stat.ML*, arXiv:1502.00093v1 (2015)
30. Sarraf, S., Tofighi, G.: Classification of Alzheimer’s Disease Using fMRI Data and Deep Learning Convolutional Neural Networks. *cs.CV*, arXiv:1603.08631v1 (2016)
31. Xiaoxiao, W., Xiao, L., Zhoufan J., Benedictor, A., Yawen Z., Yanming, W., Huijuan, W., Yu, L., Yuying, Z., Feng, W., Jia-Hong, G., Benching, Q.: Decoding and mapping task states of the human brain via deep learning. *arxiv.org* (2018)
32. Yufei, G., Yameng, Z., Hailing, W., Xiaojuan, G., Jiakai, Z.: Decoding Behavior Tasks From Brain Activity Using Deep Transfer Learning. *IEEE Access* (2019)
33. XGBoost - <https://xgboost.readthedocs.io/en/latest/>

34. Armin, W., Klaus-Robert, M., Wojciech, S.: Deep Transfer Learning For Whole-Brain fMRI Analyses. arxiv.org (2019)
35. Zaharia, M., Xin, R. S., Wendell, P., Das, T., Armbrust, M., Dave, A., Ghodsi, A.: Apache Spark: a unified engine for big data processing. Communications of the ACM, 59(11):56-65. (2016)
36. Положение о ЦКП «Информатика» // [Электронный ресурс] – Режим доступа <http://www.frcsc.ru/ckp> (дата обращения 03.12.2020)