

Итоговый отчет по проекту РФФИ 13-04-01835

Виталий Михайлович Верхлютов

Спонтанная и вызванная динамика нейронных сетей состояния покоя

verkhliutov@mail.ru

(отчет с высоким качеством иллюстраций)

Москва, 2015

Содержание

Содержательная научная часть отчета, публикуемая на сайте Фонда (ф 501)

Стр.3

РАЗВЕРНУТЫЙ НАУЧНЫЙ ОТЧЕТ (ф 503)

Полученные в ходе выполнения Проекта важнейшие результаты

Стр.4

Рисунки

Стр.19

Сопоставление полученных результатов с мировым уровнем

Стр.50

Методы и подходы, использованные в ходе выполнения Проекта

Стр.61

Библиографический список всех публикаций по проекту за весь период выполнения проекта.

Стр.70

Содержательная научная часть отчета (форма 501)

Проведены записи МРТ и фМРТ на томографе 1.5Т у 13 здоровых испытуемых, 30 испытуемых на томографе 3Т в состоянии спокойного бодрствования для исследования функциональных сетей мозга. Получены данные для диффузионного тензорного анализа (DTI) для группы из 10 испытуемых и для анализа функциональных сетей 21 молодых испытуемых при выполнении заданий в виде просмотра и воображения сложных зрительных сцен.

Сделаны записи ЭЭГ 128 каналов у 30 испытуемых и 256 каналов у 15 испытуемых в состоянии покоя и записи ЭЭГ при выполнении заданий у 21 испытуемого. Получены данные при совместной регистрации фМРТ и ЭЭГ для 5 испытуемых.

Разработаны модели простой корковой нейронной сети и распространяющегося процесса активации для моделирования ЭЭГ и МЭГ сигналов от функциональных корковых сетей.

Групповой анализ данных 13 испытуемых в смешанной возрастной группе позволил идентифицировать сети состояния покоя (RSN) и показал признаки нарушения, как внутри сетей, так и межсетевых связей в старшей возрастной группе.

Данные группы из 30 молодых испытуемых использованы для выделения RSN методами анализа независимых компонент и корреляционного анализа с использованием теории графов. Исследованы структура и временная динамика изменения активации выделенных сетей, выполнен спектральный анализ данных изменений. Дополнительно рассчитаны корреляционные коэффиценты и каузальные связи между сетями.

Обнаружена модификация структуры зрительной сети в состоянии покоя и пространственная неоднородность RSN. Временная динамика и спектральный анализ выявили самую «быструю» дефолтную и самую «медленную» лобную сети состояния покоя. Каузальный анализ показал максимальные связи зрительной и сенсорно-моторной сети и их зависимость от дефолтной сети. Слуховая сеть относительно независима от других сенсорных сетей и непосредственно связана с фронтальной сетью. Функционально асимметричные лобно-теменные сети наиболее независимы от остальных и выходят на верхний уровень иерархии.

Проведено первичное динамическое каузальное моделирование (DCM), показавшее разную скорость реакции при воздействии одной сети на другую в группе испытуемых.

Анализ данных фМРТ в однородной по возрасту группе из 21 испытуемого при предъявлении заданий на просмотр и воображение сложных зрительных сцен, выявил семь корковых сетей связанных с заданиями, которые были определены, как модификация известных сетей состояния покоя. Обнаружено, что при воображении зрительных сцен, периферическая зрительная сеть повышает свою внутреннюю связанность в сравнении с центральной зрительной сетью. Мы предполагаем участие периферической зрительной сети в ментальном представительстве для воображаемых зрительных образов. Анализ динамики сетей связанных с заданием показал специфику этой динамики в зависимости от типа задания (воображение, припоминание, наблюдение) и вида предъявляемого сюжета (спокойный и хорошо знакомый, необычный и эмоционально насыщенный).

Показано пространственное перекрытие RSN и сетей связанных с заданием.

Изучены пространственные модификации зрительной сети, которая может обеспечивать связи как внутри функциональных корковых полей V1, V2, V3 (в состоянии покоя) так и между этими полями (при просмотре и воображении видеосюжетов). В последнем случае зрительная сеть разделяется по центрo-периферическому принципу ретинотопической проекции.

Методами DTI выявлены тракты, соединяющие DMN и другие сети состояния покоя.

Для объяснения модульной внутрисетевой связанности созданы математические и компьютерные модели корковой активации. При разработке модели корковой нейронной сети тестирована простая модель внеклеточного потенциала и показана относительная независимость между внутриклеточными и внеклеточными токами. Модель распространяющейся активации по складчатой поверхности мозга человека позволила воспроизвести вращающийся эквивалентный диполь, обнаруженный ранее по данным ЭЭГ и МЭГ.

Развернутый научный отчет (форма 503)

Полученные в ходе выполнения Проекта важнейшие результаты:

1. Выделение и анализ функциональных сетей мозга человека в состоянии покоя (Resting State Networks – RSN)

1.1 Анализ RSN в смешенной возрастной группе.

Получены данные МРТ и фМРТ в состоянии покоя у 13 здоровых испытуемых с ведущей правой рукой, из которых 6 молодых (возраст 22.8 ± 3.06 : младшая возрастная группа) и 7 людей пожилого возраста (возраст 66.0 ± 8.9 : старшая возрастная группа). Обе группы включали в себя представителей обоих полов, которые не имели психологических расстройств и неврологических заболеваний. Перед исследованием всех испытуемых просили закрыть глаза, ни к чему не прислушиваться и не думать ни о чем конкретном. Во время сканирования они лежали неподвижно. Анализируя значения корреляции масок и найденных независимых компонент, а также визуально было определено 10 компонент, соответствующих сетям состояния покоя, для каждой из групп (рис.1). В обеих группах были определены две зрительные сети: А и А* (первичная зрительная кора), В и В* (вторичная зрительная кора); две слуховые сети: С, С* и D, D*; сенсомоторная сеть: Е, Е*; негативно реагирующая на выполнение задания (task-negative) дефолтная сеть (Default Mode Network – DMN): F и F*; две сети, чья функция в предпологается связанной с дорсальным зрительным путем (Beckmann et al., 2005) и с рабочей памятью (Damoiseaux et al., 2006): I, I* в левом полушарии и J, J* - в правом. Между группами имело место отличие сетей G и H. Предположительно G* является суперпозицией сетей G и H, найденных у старшей возрастной группы, в то время как сеть H* была найдена лишь у младшей возрастной группы. Эта позитивно реагирующая на выполнение задания (task-positive) сеть, именуемая как дорсальная сеть внимания (Dorsal Attention Network - DAN) (Hacker et al., 2013), вовлечена в процессы нисходящего (top-down)

контроля (Fox,2006). Проведен корреляционный анализ между идентифицированными компонентами для исследования функциональных взаимосвязей (Functional Connectivity - FC).

Анализ показал, что в старшей возрастной группе значимые корреляции ($p < 0.05$) присутствуют в большем количестве, нежели в младшей возрастной группе. Однако, в группе молодых испытуемых значения корреляций превышают 0.4 для 8 пар сетей (I*-J*, F*-D*, B*-E*, B*-H*, A*-B*, D*-E*, E*-H*, A*-E*), в то время как у людей старшего возраста количество коррелирующих в такой степени пар сетей равно 5 (A-B, G-H, A-D, D-E, I-J). То есть, в группе старшего возраста, на фоне снижения количества функциональных связей умеренной и высокой силы между активационными паттернами состояния покоя значительно возрастает число слабых функциональных взаимодействий.

Невозможность идентифицировать одну из сетей в группе старшего возраста и снижение числа сильных связей между сетями, можно интерпретировать, как нарастание дезорганизации функциональных взаимодействий в старшем возрасте как внутри, так и вовне сетевого модуля.

1.2 Анализ RSN в группе здоровых испытуемых.

Получены данные в группе молодых испытуемых (30 человек) в возрасте от 20 до 29 лет (средний возраст 23.2 ± 4.01) на томографе Siemens MAGNETOM Verio 3.0 Тл. Во время фМРТ сканирования испытуемые лежали в сканере неподвижно с закрытыми глазами в течение 9 минут.

После устранения шумов и пространственных искажений стандартными способами методами ICA и статистического параметрического картирования получены распределения t-распределения в виде 7 сетей состояния покоя (карты t-распределений на развернутой, на плоскости коре на рис 2).

Каузальный анализ показал максимальные связи зрительной и сенсорно-моторной сети и их зависимость от дефолтной сети. Слуховая сеть

относительно независима от других сенсорных сетей и непосредственно связана с фронтальной сетью. Функционально асимметричные лобно-теменные сети наиболее независимы от остальных и выходят на верхний уровень иерархии (дендрограмма на рис.2).

Выделили динамику независимых компонент идентифицированных как RSN (рис.3). Спектральный анализ полученной динамики выявил самую быструю (дефолтную) с частотами больше 0.1 Гц и самую медленную (лобную) сети состояния покоя с частотами менее 0.1 (рис.4)

Методами корреляционного анализа получена матрица (рис. 5) и диаграмма (рис. 6) функциональной связанности (FC) по 80 анатомическим отделам коры. Анализ методами графов позволил построить трехмерную структуру функциональных связей и идентифицировать отдельные RSN (рис. 7). Полученные сети соответствовали RSN, выделенным методами ICA. Одновременно этот анализ позволил выявить неоднородность RSN (рис.8). В частности отмечается большая функциональная связанность периферических отделов зрительной сети (VIS) в состоянии покоя и большее число связей для задней части дефолтной сети (DMN). Выявления неоднородности крупномасштабных сетей очень важно для последующего моделирования электрических процессов в коре при сопоставлении их с гемодинамическими показателями фМРТ.

Динамическое каузальное моделирование (DCM) выявило в группе испытуемых быстрые и медленные сети (рис. 9).

2. Анализ крупномасштабных функциональных сетей мозга человека связанных с заданием (Task Based Networks-TBN)

Изучены модификации сетей состояния покоя при предъявлении сложных зрительных стимулов. В эксперименте принимали участие праворукие, здоровые добровольцы - 13 мужчин и 8 женщин (всего 21 человек) в возрасте 20-38 лет (средний возраст 23 года). Всех испытуемых

обследовали на предмет наличия черепно-мозговых травм и других заболеваний нервной системы.

Использовали 9 экспериментальных заданий, реализуемых с помощью блоковых парадигм. Каждый эксперимент включал в себя 3 блока общей продолжительностью 3 мин. Блок состоял из базового стимула и задачи парадигмы длительностью по 30 сек каждый.

Базовый стимул мог быть в виде точки фиксации (задания 1,2,3,4,8,9), либо в виде видеофрагмента (задания 5,6,7). Задачами парадигмы являлись представление себя на месте участника одного из двух сюжетов и просмотр видео одного из двух сюжетов. Первый сюжет «прыжок с парашютом» был необычен для всех испытуемых – студентов и преподавателей университета, в отличие от другого сюжета – «лекции».

Выполняли следующие блоки: 1) точка фиксации + воображение прыжка, 2) точка фиксации + воображение лекции, 3) точка фиксации + наблюдение прыжка, 4) точка фиксации + наблюдение лекции, 5) просмотр лекции + просмотр прыжка, 6) просмотр прыжка + припоминание прыжка, 7) просмотр лекции + припоминание лекции, 8) точка фиксации + припоминание прыжка, 9) точка фиксации + припоминание лекции.

Необходимо отметить, что в заданиях 6-9 воображение комбинируется с припоминанием, так как эти задания выполняются после просмотра видеосюжетов. Зрительные стимулы предъявлялись испытуемым через ЖК-экран, поставляемый в комплектации с презентационным оборудованием (Invivo, США). Испытуемые представляли и припоминали окружающую обстановку сюжета, а также мысленно выполняли движения собственного тела при прыжке из самолета, в условиях свободного падения для первого эпизода или мысленно проговаривали некоторый материал в качестве лектора, мысленно двигаясь по аудитории для второго эпизода.

2.1 Топография TBN как модификация RSN.

Для всех парадигм эксперимента были выделены семь крупномасштабных корковых сетей, связанных с заданием.

Идентифицированные сети мало отличались по структуре, но обладали уникальной динамикой для каждой парадигмы эксперимента. Сопоставление их с сетями состояния покоя, выделенными ранее (Jann et al., 2010) показало, что сети, связанные с заданием, совпадают с сетями состояния покоя или объединяют несколько сетей покоя.

Дефолтная сеть, связанная с заданием, и дефолтная сеть состояния покоя имели одинаковую локализацию на сагиттальной поверхности полушария в области лобной и теменной долей и на медиальной поверхности теменной доли (DMN на рис. 12, А).

Префронтальная сеть, связанная с заданием (PFN на рис. 12, А) совпадала по локализации с лобной сетью состояния покоя, ответственной за внимание (FAN).

Центрально-височная сеть, связанная с заданием (CTN на рис. 12, А) располагалась в области центральной борозды и височной доли. В её состав входили сети состояния покоя: соматомоторная сеть (SMN на рис. 12, А) и сеть слуховой коры (ACN на рис. 12, А).

Независимые для каждого полушария левая и правая лобно-теменные сети, связанные с заданием (FPN на рис. 12, А), включали в себя три сети состояния покоя: сеть рабочей памяти (WMN), контрольную лобно-теменную сеть (FPCN), зрительную сеть дорсального пути (DVN). Сеть рабочей памяти имела аналогичные свойства и выделялась независимо для каждого полушария, что выделяет эту сеть состояния покоя от других симметричных сетей.

Центральная зрительная сеть (CVN на рис. 12, А) располагалась на полюсе затылочной доли и на прилегающей внешней поверхности, частично совпадая по структуре с затылочной зрительной сетью состояния покоя (OVN).

Периферическая зрительная сеть (PVN на рис. 12, А) занимала часть шпорной борозды и её окрестности, объединяя зрительную сеть

вентрального пути состояния покоя (VVN) и часть затылочной зрительной сети состояния покоя(OVN).

Связанная с заданием дефолтная сеть (DMN на рис. 12, А) занимала часть в лобных (рис. 11, цитоархитектонические поля 8, 9, 10) и часть в теменных отделах (рис. 11, цитоархитектонические поля 31, 39). Сеть вела себя типично как дефолтная, т.е. снижала свою активность при внешней стимуляции и активировалась при просмотре точки фиксации (рис. 12, Б, задание 3, 4). Внутренние «стимулы» (воображение и припоминание) позволяли лишь предположить подобное их влияние на реакцию сети (рис. 12, Б, задания 1, 2, 9). Только при припоминании эмоционального и сенсорно насыщенного сюжета «прыжок» об отрицательной корреляции с ГФ можно было судить с уверенностью (рис. 12, Б, задание 8).

Связанная с заданием префронтальная сеть (PFN на рис. 12, А) занимала часть префронтальной коры (рис. 11, цитоархитектонические поля 8, 9, 44, 45, 46) и прилегающие к ней участки передних отделов лимбической коры (рис. 11, цитоархитектонические поля 24, 32). Она работала в противофазе со зрительной стимуляцией (рис. 13, А, задания 3, 4) и выявляла активность передних отделов коры при припоминании сразу после показа видеофрагментов (рис. 13, А, задания 6, 7). Содержание сюжета не оказывало значимого влияния на активность сети.

Связанная с заданием центрально-височная сеть (СТН на рис. 12, А) в основном локализовалась в центральной (рис. 11, цитоархитектонические поля 1, 2, 3, 4, 5, 6) и височной областях (рис. 11, А, цитоархитектонические поля 22, 41, 42), которые можно связать с соматосенсорной, моторной и слуховой корой. Основным эффектом этой сети проявлялся при демонстрации сюжетов. Реакция сети на вид сюжета была противоположной. Сюжет «прыжок» вызывал динамику сети положительно коррелирующую с ГФ (рис. 13, Б, задание 3), а хорошо знакомый, но содержащий мало моторных элементов видеофрагмент отрицательно коррелировал с заданием (рис. 13, Б,

задание 4). Выполнение других заданий было мало связано с активностью данной сети.

Левая и правая лобно-теменные сети (lFPN, rFPN на рис. 12) были слабо связаны и выделялись, как отдельные для каждого из полушарий. Сети локализовались в областях, где могли быть зеркальные нейроны (рис. 11, LFN и RFN, цитоархитектонические поля 44, 45, 39, 40). В их состав входили зоны коры, которые связывают с моторными (рис. 11, поле 6), перцептивными (рис. 11, поля 5, 7) и когнитивными функциями (рис. 11, поля 8, 9, 10).

Левая лобно-теменная сеть коррелировала с ГФ при воображении сюжета «прыжок» (рис. 14, А, задание 1). Воображение хорошо знакомого сюжета снижало активность сети (рис. 14, А, задание 2). Просмотр видео также проходил без видимого участия этой сети (рис. 14, А, задания 3,4). Это подтверждается дальнейшим снижением коэффициента корреляции при разностной парадигме (рис. 14, А, задание 5). Припоминание после просмотра активирует сеть не зависимо от вида сюжета (рис. 14, А, задание 6, 7). Припоминание зависит от вида сюжета. Необычный сюжет приводит к значимой отрицательной корреляции с ГФ, а хорошо знакомая сцена дает обратный эффект (рис. 14, А, задание 8, 9).

Связанная с заданием правая лобно-теменная сеть была идентифицирована только в семи экспериментах из девяти. Воображение в первом эксперименте (рис. 14, Б, задание 1) и немедленное припоминание сюжета «прыжок» после его просмотра (рис. 14, Б, задание 6) не позволило выделить сеть, что может говорить о её недостаточной внутренней связанности в этом случае. Воображение «лекции» вызывало отрицательную корреляцию с ГФ (рис. 14, Б, задание 2) также как и при просмотре (рис. 14, Б, задание 4). Просмотр сюжетов позволял определить вид сюжета по корреляционному коэффициенту, который был положителен для «прыжка» и отрицателен для «лекции» (рис. 14, Б, задание 3, 4). Воображение и припоминание было мало связано с деятельностью правой лобно-теменной

сети. Характерным для этой сети были всплески активности в начале и при окончании выполнения задания (рис. 14, Б), что возможно являлось реакцией на новизну зрительной стимуляции. Таким образом, если левая лобно-теменная сеть реагировала на ментальную составляющую стимуляции, то правая сеть была активна при демонстрации сюжетов.

Центральная зрительная сеть (VCN на рис. 11) занимает центры 17, 18, 19, 37, 39 цитоархитектонических полей по Бродману. Динамика этой сети при воображении отрицательно коррелировала с модельной гемодинамической функцией ГФ (рис. 15, А, задания 1, 2). Напротив, при предъявлении видео происходила максимальная активация сети, и её динамика почти полностью совпадала с ГФ (рис. 15, А, задания 3, 4).

Последовательный просмотр двух сюжетов так же вызывал коррелированную динамику CVN, что свидетельствует о более сильном возбуждении при предъявлении сюжета «прыжок» (рис. 15, А, задание 5).

Периферическая зрительная сеть (VPN на рис. 11), занимающая периферию 17, 18, 19, 37 цитоархитектонических полей, при воображении сцены «прыжок» слабо коррелирует с ГФ (рис. 15, Б, задание 1), однако в начале и в конце воображения наблюдаются отчетливые подъемы активации. Их можно было объяснить сменой пустого экрана на точку фиксации, но второй эксперимент показывает рост положительной корреляции с ГФ (рис. 15, Б, задание 2). Положительная корреляция в этом случае меньше, но превышает критический уровень $r=0.32$.

Реакция данной сети на предъявление видео очень похожа на ответ при выполнении первых двух заданий. При просмотре видео «прыжок» зрительная периферия реагирует слабее, чем при просмотре хорошо знакомого сюжета «лекция». Этот феномен можно отнести к различиям реакции периферической зрительной сети на вид сюжета. Отрицательный коэффициент корреляции при выполнении разностного задания подтверждает это предположение (рис. 15, Б, задание 5). Первые 30 секунд

предъявляется сюжет лекция и подъем активации более сильный, чем во второй половине блока, что приводит к отрицательной корреляции с ГФ.

Несмотря на слабую отрицательную корреляцию при просмотре и последующем припоминании сюжетов (рис. 15, Б, задания 6, 7) необходимо отметить наличие всплесков активности в начале и конце выполнения задания. При этом всплеск в конце выполнения задания имел значительную инерцию, которой видимо и обусловлено отрицательное значение корреляции. Другое предположение, что этот всплеск обусловлен началом демонстрации видео.

Припоминание сюжетов (рис. 15, Б, задания 8, 9) положительно коррелировал с ГФ, свидетельствуя об активном участии зрительной периферии в операциях с ментальными образами. Достоверно положительная ($r=0.57$) корреляция при воображении показанного, в двух предшествующих заданиях плохо знакомого, эмоционально насыщенного сюжета позволяет предположить эффект «обучения» сети.

Обобщая результаты, полученные при анализе центральной и периферической зрительных сетей можно заключить, что эти сети одинаково реагировали на предъявление зрительных сцен в случае хорошо знакомого сюжета (рис. 15, А, Б, задание 4) , но работали в противофазе при воображении (рис. 15, А, Б, задания 1, 2, 8, 9). При этом периферическая сеть активировалась во время ментального процесса. Одновременно в центральной сети, возможно, происходило снижение метаболизма. В реакции обеих сетей можно было выявить специфические признаки, которые были характерны для разных видов сюжетов.

3. Сопоставление RSN и TBN.

В наших экспериментах сравнение RSN и TBN наглядно демонстрирует модификацию RSN при выполнении заданий. На рис. 16 зрительная сеть (VIS) разделяется на центральную (CVN) и периферическую (PVN), слуховая (AUD) и сенсорно-моторная (SSM) сети объединяются в центрально-височную (CTN). Остальные сети остаются без изменений.

Наложение RSN и TBN друг на друга на нормализованных поверхностях мозга (рис.17) дает их перекрытие при разных заданиях от 23 до 75% по площади (рис.18). Это еще одно доказательство единства природы этих сетей.

Существенные различия наблюдаются в их динамике RSN и TBN. Если RSN хаотично, но взаимосвязано флюктуируют, то TBN связаны с внешними и внутренними стимулами (рис.19).

Модификация зрительной RSN при визуальной и ментальной нагрузке позволяет понять некоторые механизмы пространственной реконфигурации сетей. В состоянии покоя сеть VIS располагается в средней части шпорной борозды. При активации зрительным стимулом связанность сети возрастает на полюсе и медиальной поверхности лобной доли (CVN). Припоминание сюжета приводит к «перемещению» сети в переднюю часть шпорной борозды, где она обозначается как PVN (рис. 20). Изображение зрительной сети на плоской поверхности коры объясняет феномен реконфигурации. При внешнем (CVN) или внутреннем (PVN) воздействии границы сети проходят перпендикулярно функциональным полям, что говорит об усилении их связанности, т.е. об обмене информации между полями V1,V2,V3. В состоянии покоя (VIS) напротив происходит усиление внутримодульной связанности и остаточная спонтанная активация сосредотачивается в поле V1 (рис. 21).

Дополнительный метод анализа, такой как контрастный вектор, позволяет выявить дополнительную зрительную сеть, которая является промежуточной между «периферической» и «центральной» сетями (рис.22,А).

Сопоставление основных сенсорных RSN с крупными бороздами: роландовой (SSM), сильвиевой (AUD), и шпорной (VIS) позволяет предполагать, что остаточная спонтанная активация является причиной возникновения мю-, альфа- и каппа-ритмов, т.к. именно в этих областях в норме обычно локализуются источники спонтанных ритмов ЭЭГ (рис.23).

4. Структурные сети головного мозга.

На основании данных диффузионного тензорного анализа строили матрицы коннективности (рис.24) и воспроизвели коннектом исследованных нами функциональных сетей состояния покоя. Коннектом RSN составил 73% от всех трактов, идентифицированных в атласе NITRC_ IIT Human Brain Atlas (рис. 25).

5. Движущиеся волны как один из видов активности крупномасштабных функциональных сетей.

Связь между сетями и отдельными сетевыми модулями демонстрируется в нашем исследовании большим количеством структурных трактов, но связи внутри модуля недостаточно изучены. Наша гипотеза предполагает определенную роль движущихся волн (TW) в обеспечении такой связанности. TW были обнаружены в зрительной коре обезьян при оптической регистрации с потенциал зависимыми красителями (Muller, et al., 2014). Однако механизмы этого явления в значительной степени не ясны. Моделирование нейронных сетей является одним из способов решения этой задачи (Izhikevich, Edelman, 2008).

Обнаруженные нами ранее вращающиеся эквивалентные диполи (рис. 26) мы связали с TW в шпорной борозде (Верхлютов, 1996). Для проверки нашего предположения была создана и апробирована модель распространяющейся активации по складчатой поверхности мозга человека (рис.27). Модель воспроизводит концентрический распространяющийся процесс на поверхности коры, как один из видов сетевой активности. Это позволяет рассчитать векторное распределение токов на складчатой поверхности и воспроизвести вращающийся электрический эквивалентный диполь. Модель воспроизводит вращающийся паттерн магнитного поля (рис. 28) при регистрации многоканальной МЭГ обнаруженный ранее в эксперименте (Gurtovoy, 1989).

6. Детальная модель зрительной коры.

Продолжается разработка детальной модели нейронной сети участка зрительной коры с учетом внутриклеточных и внеклеточных потенциалов, которая в перспективе позволит объяснить механизмы связи внутри сетевых модулей и обнаруженных в эксперименте TW.

В настоящий момент модель описывает ориентационную избирательность, как главную функцию зрительной коры экспериментально наблюдаемую с помощью оптических регистраций преимущественно в слое 2/3. Основной входной сигнал в слой 2/3 идет из слоя 4, в который приходит сигнал из таламуса (Thomson, Lamy 2007). Поэтому предлагаемая модель описывает слои 4 и 2/3 как двуслойный континуум в 2-d пространстве коры (Рис.29). Каждый слой включает популяции нейронов 2-х типов, возбуждающие и тормозные. Распределенные в корковом пространстве популяции связаны AMPA, NMDA и GABA-синапсами и получают входные таламические сигналы посредством AMPA-синапсов. Веса внешних связей определяются архитектурой типа «пинвил» («pinwheel») (Kang et al. 2003) (Рис.30), т.е. нейроны получают вход согласно их ориентационной предпочтительности. Веса внутрикорковых связей, т.е. максимальные проводимости, распределены в соответствии с координатами пре- и постсинаптических популяций. Доминируют локальные, изотропные связи, которые ослабляются в зависимости от расстояния между пре- и постсинаптическими популяциями. Также имеются направленные “patchy connections”, соединяющие нейроны с одинаковыми ориентационными предпочтениями.

Внутри одной популяции, расположенной в данной точке коры, нейроны получают общий вход от пресинаптических популяций и внешних аксонов, а также индивидуальный для каждого шум. Под воздействием шума мембранные потенциалы и состояния ионных каналов этих нейронов дисперсно распределены в пространстве времени рефрактерности нейронов. Это время для каждого из нейронов отсчитывается от момента предыдущего

спайка. Нейроны, чьи потенциалы превосходят пороговое значение для генерации спайка, вносят вклад в популяционную частоту спайков, которая является основной выходной характеристикой активности популяции. В соответствии с описанной выше структурой связей, частота спайков (соматическая) определяет пресинаптическую частоту спайков, которая, в свою очередь, управляет динамикой синаптических проводимостей. Пресинаптическая частота спайков возбуждающих нейронов определяет динамику AMPA и NMDA-рецепторных синаптических проводимостей, частота спайков популяции тормозных нейронов управляет GABA-рецепторной проводимостью. Синаптические проводимости служат входными сигналами для постсинаптических нейронных популяций, которые определяют распределение мембранных потенциалов в пространстве времени рефрактерности с учетом эффектов электротонического проведения по дендритному дереву. Возвращаясь к процессу генерации импульсов на соме, распределение мембранных потенциалов определяет выходную частоту спайков и т.д.

Во время внеклеточной электродной стимуляции в каждой точке пространства коры некоторая часть (прежде всего, возбуждающих) нейронов генерирует спайки, причём в соответствии с амплитудой стимула и расстоянием до стимулирующего электрода. Это определяет возбуждающую пресинаптическую частоту и тем самым стимулирует популяции нейронов, находящиеся в некоторой окрестности вблизи электрода.

Во время зрительной стимуляции мы предполагаем, что частота внешней пресинаптической импульсации определяется согласно ретинотопической проекции стимула на кору и ориентационной предпочтительностью, заданной архитектурой “pinwheel”.

7. Список литературы

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1457), 1001-1013.

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13848-13853.

Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., & Raichle, M.E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 10046-10051.

Gurtovoy K.G., Kajola M.J., Vvedensky V.L. Distribution of phase for alpha-rhythm measured by multichannel magnetometer over occipital head. //Advances in biomagnetism. 1989. Plenum Press. New York. P 249-252.

Hacker, C. D., Laumann, T. O., Szrama, N. P., Baldassarre, A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C., & Corbetta, M. (2013). Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*, 82, 616-633.

Izhikevich E. M., Edelman G. M., Large-Scale Model of Mammalian Thalamocortical Systems. *PNAS*, 2008, 105:3593-3598.

<http://www.ihna.ru/gallery/detail.php?ID=5538>

Jann K., Kottlow M., Dierks T., Boesch C., Koenig T. Topographic Electrophysiological Signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS ONE*. 2010. 5(9):1-10.

Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3), 1233-1239.

Muller L., Reynaud A., Chavane F., Destexhe A. The stimulus-evoked population response in visual cortex of awake monkey is a propagating wave. //Nat. Commun. 2014 5:3675.

<http://www.nature.com/ncomms/2014/140428/ncomms4675/full/ncomms4675.html#f1>

Schopf, V., Windischberger, C., Kasess, C. H., Lanzenberger, R., & Moser, E. (2010). Group ICA of resting-state data: a comparison. *MAGMA*, 23(5-6), 317-325.

Верхлютов В.М., Модель структуры дипольного источника альфа-ритма зрительной коры человека. Журн.высш.нервн.деят.,1996, 46(6):496-503.

8. Рисунки и подписи к рисункам

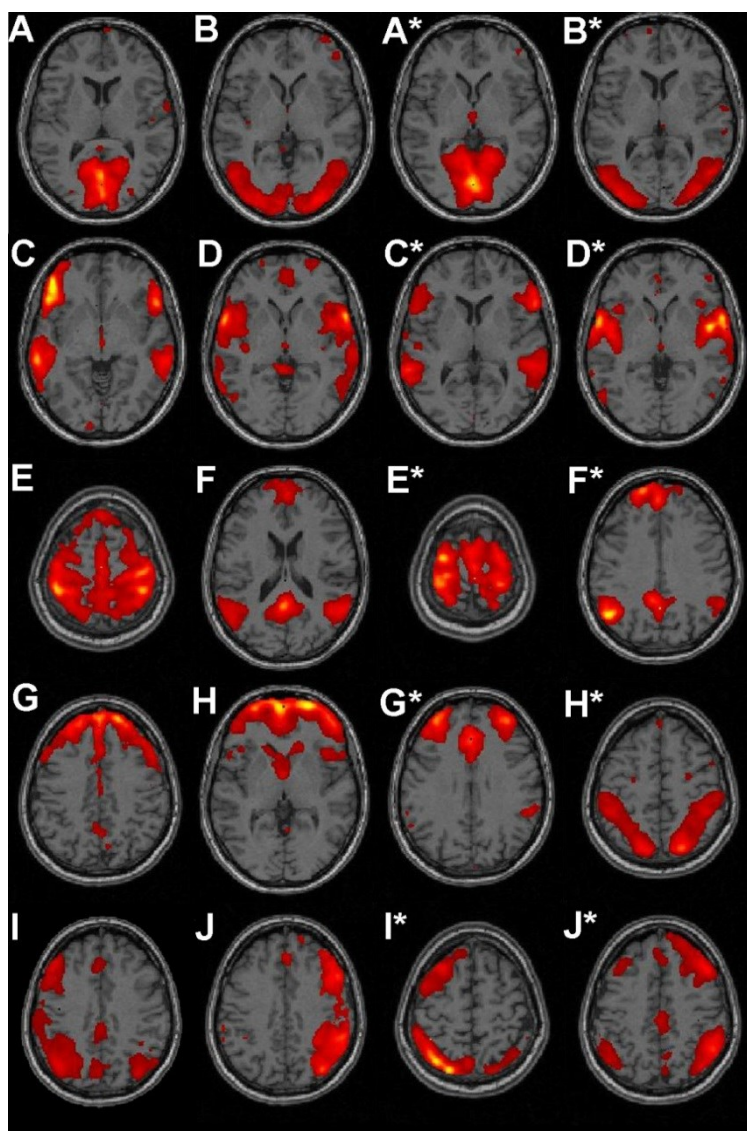


Рис. 1 Карты распределения связанности независимых компонент фМРТ, соответствующих сетям состояния покоя (Resting State Networks – RSN). A-J – соответствуют сетям состояния покоя испытуемых старшей возрастной группы. А*-J* - испытуемым младшей возрастной группы. Сети идентифицируются при записи фМРТ у испытуемых находящихся в состоянии спокойного бодрствования в течение 8 мин. На группе здоровых испытуемых показано нарушение функциональных связей внутри идентифицированных сетей и между ними в старшей возрастной группе. Изменения сетей состояния покоя наблюдаются при любых функциональных нарушениях головного мозга.

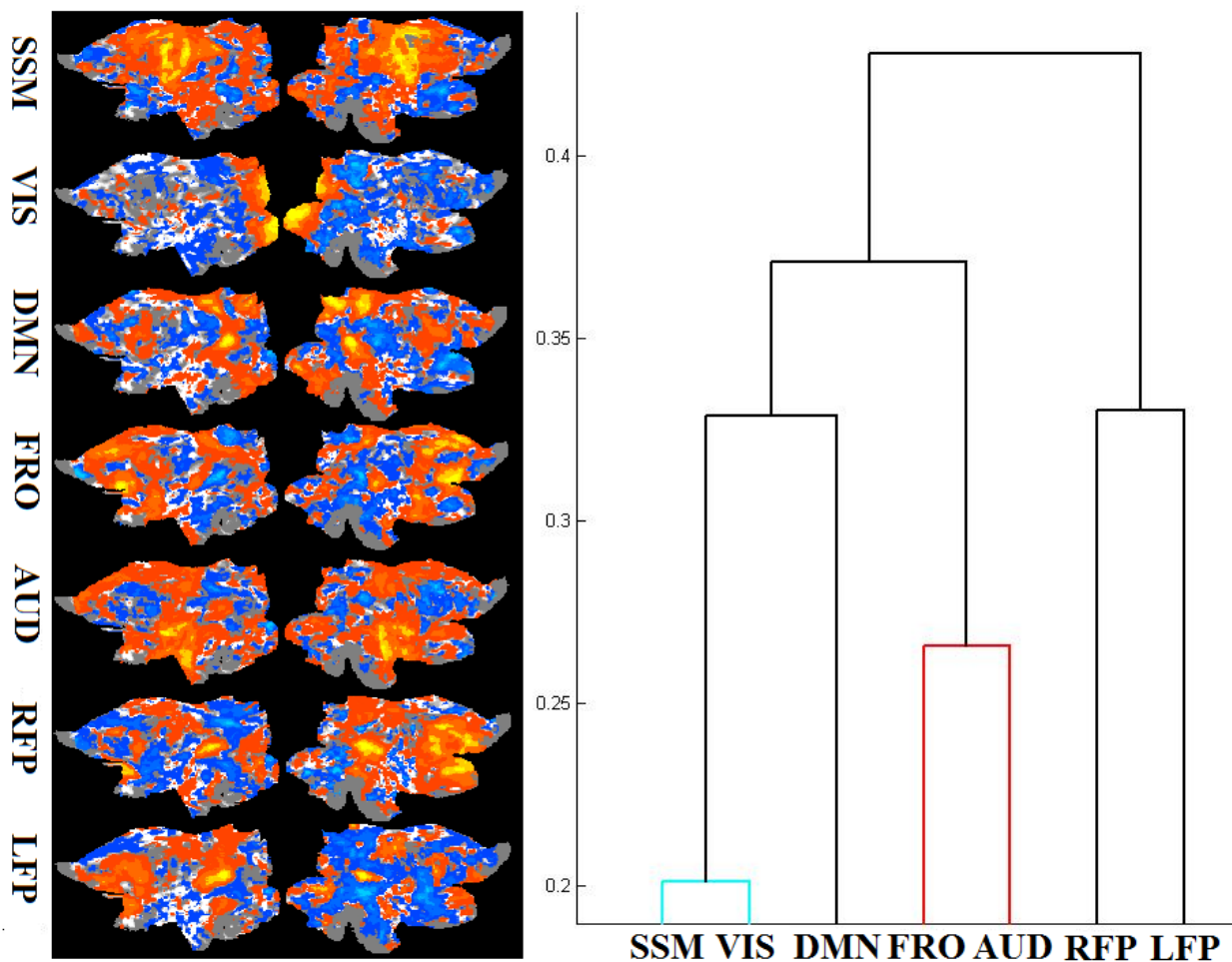


Рис.2 Усредненные по всем испытуемым сети состояния покоя (RSN) и их иерархия на основе каузальных связей. SSM-сенсорно-моторная сеть, VIS-зрительная сеть, DMN-дефолтная сеть, FRO – фронтальная сеть, AUD-слуховая сеть, LFP-левая лобно-теменная сеть, RFP-правая лобно-теменная сеть.

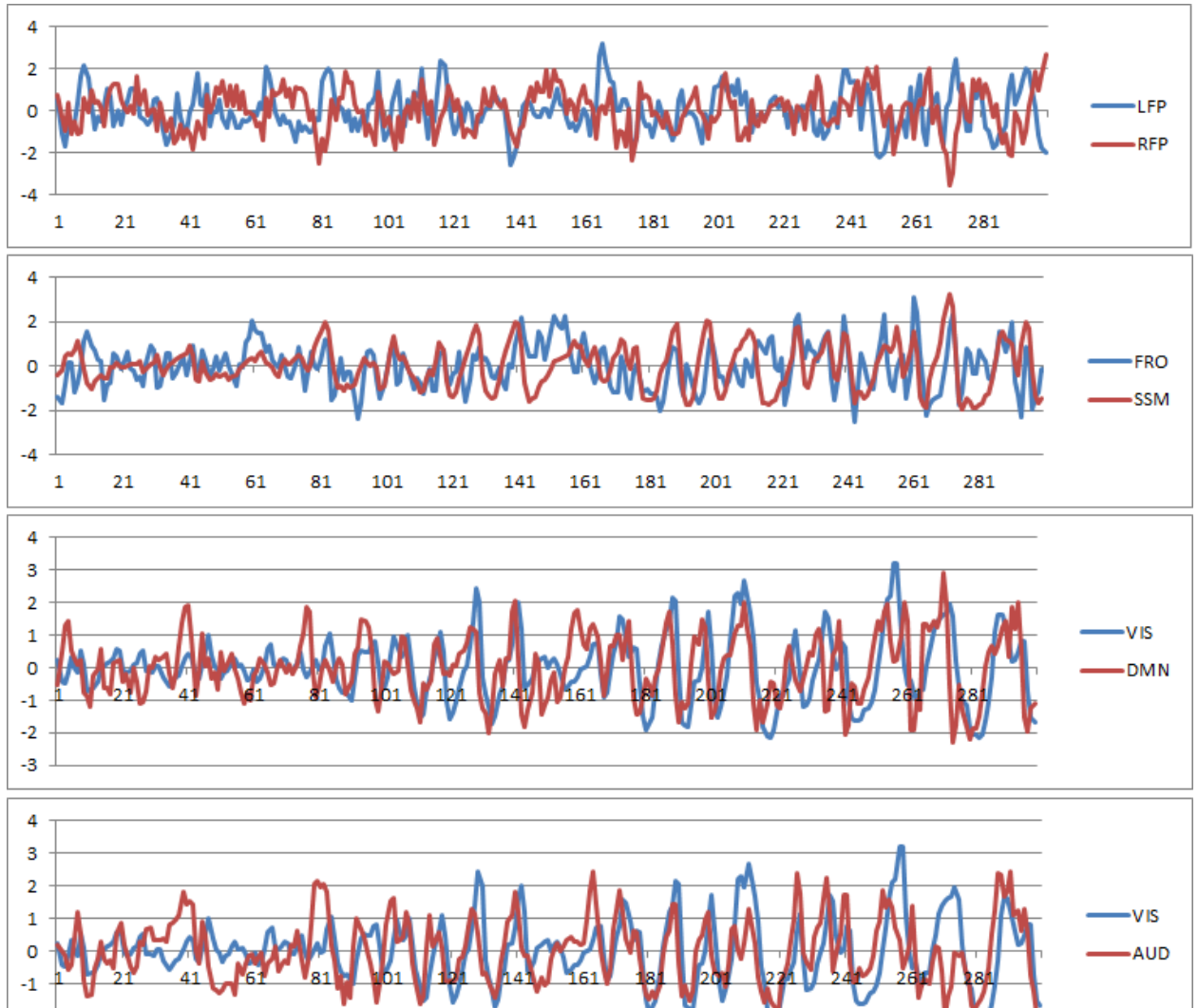


Рис.3 Пример динамики сетей состояния покоя (RSN) за 15 мин (300 сканов фМРТ по 3 сек.). Амплитуда в децибелах. FRO – фронтальная сеть, SSM-сенсорно-моторная сеть, AUD-слуховая сеть, VIS-зрительная сеть, LFP-левая лобно-теменная сеть, RFP-правая лобно-теменная сеть, DMN-дефолтная сеть.

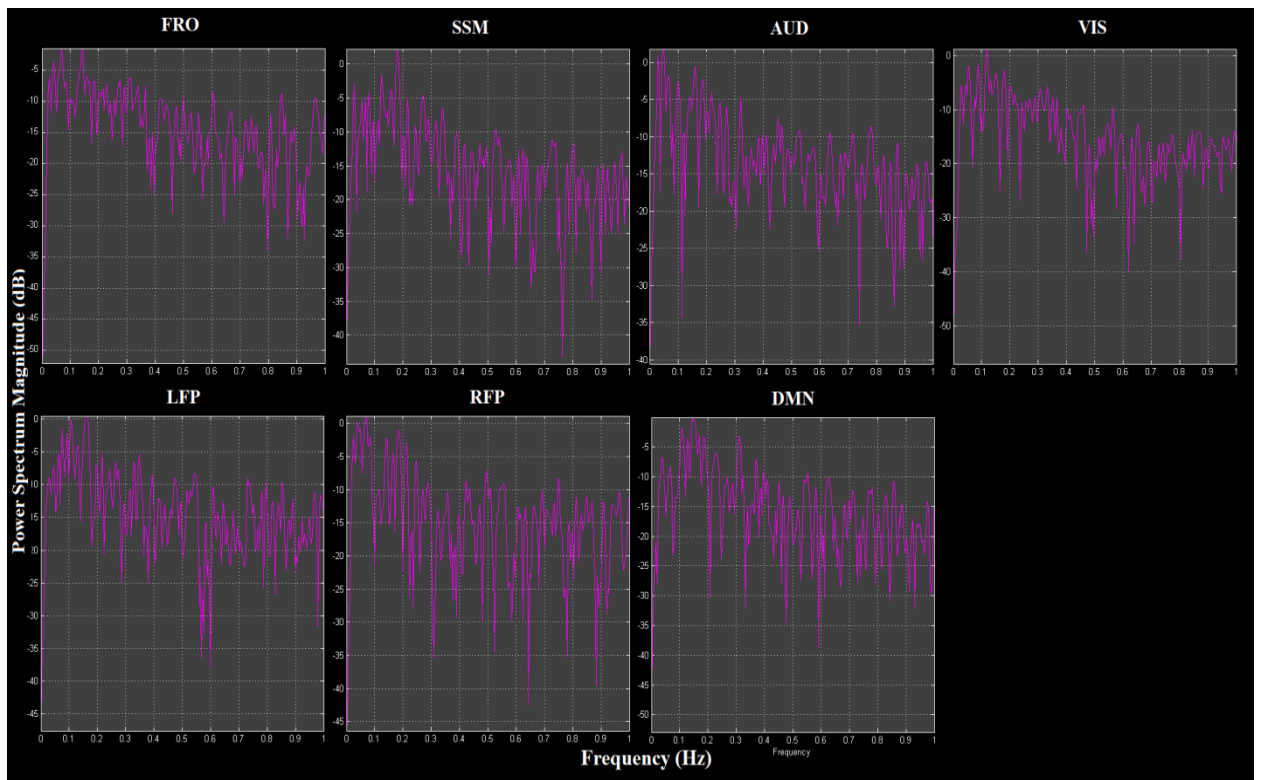


Рис. 4 Усредненные спектры мощности по группе 30 здоровых испытуемых для каждой из выделенных сетей состояния покоя (RSN). FRO – фронтальная сеть, SSM-сенсорно-моторная сеть, AUD-слуховая сеть, VIS-зрительная сеть, LFP-левая лобно-теменная сеть, RFP-правая лобно-теменная сеть, DMN-дефолтная сеть.

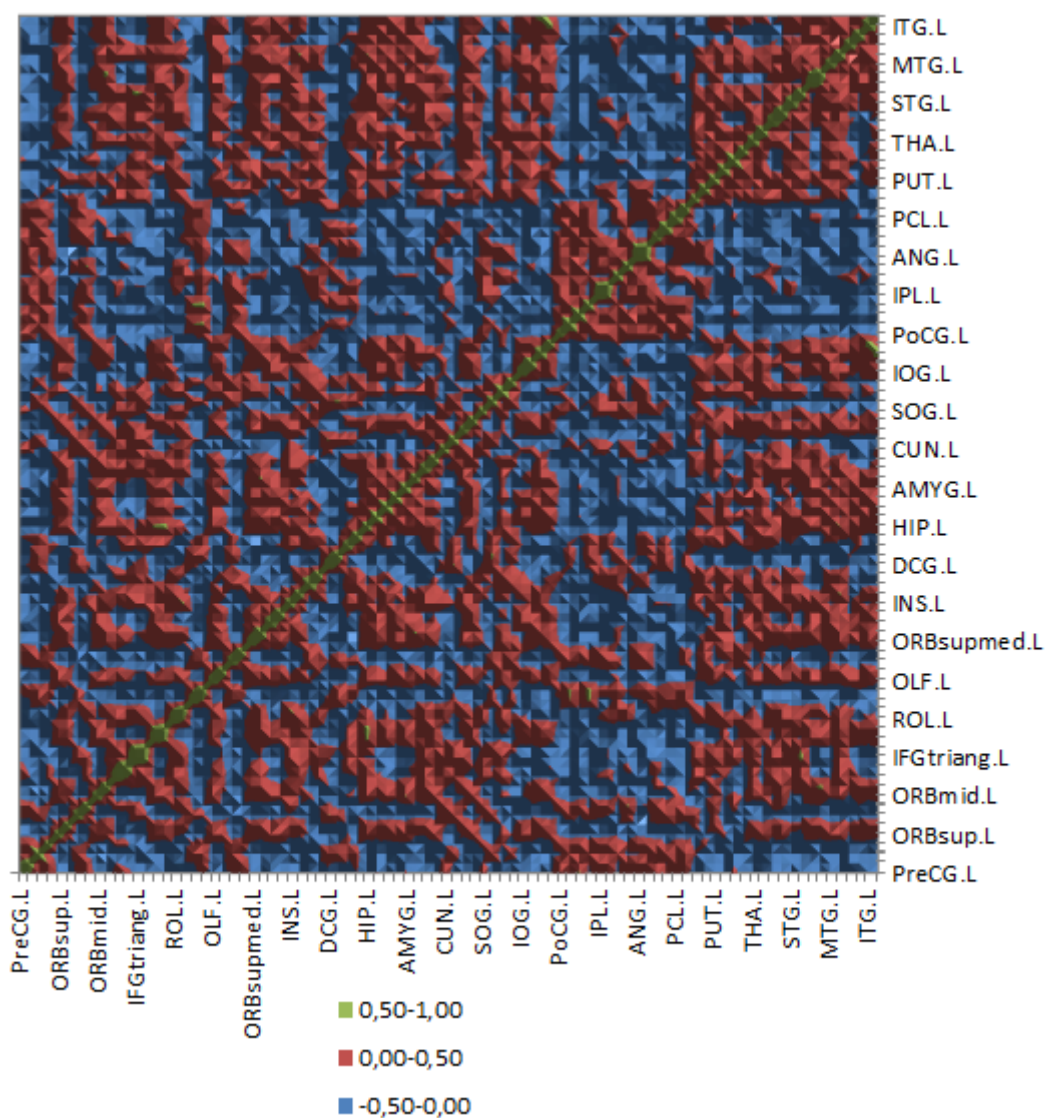


Рис. 5 Матрица функциональных связей (FC) между анатомическими структурами мозга по данным фМРТ в группе 30 здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования. Указан диапазон корреляционных коэффициентов от -0.5 до 0.5 при $p < 0.001$

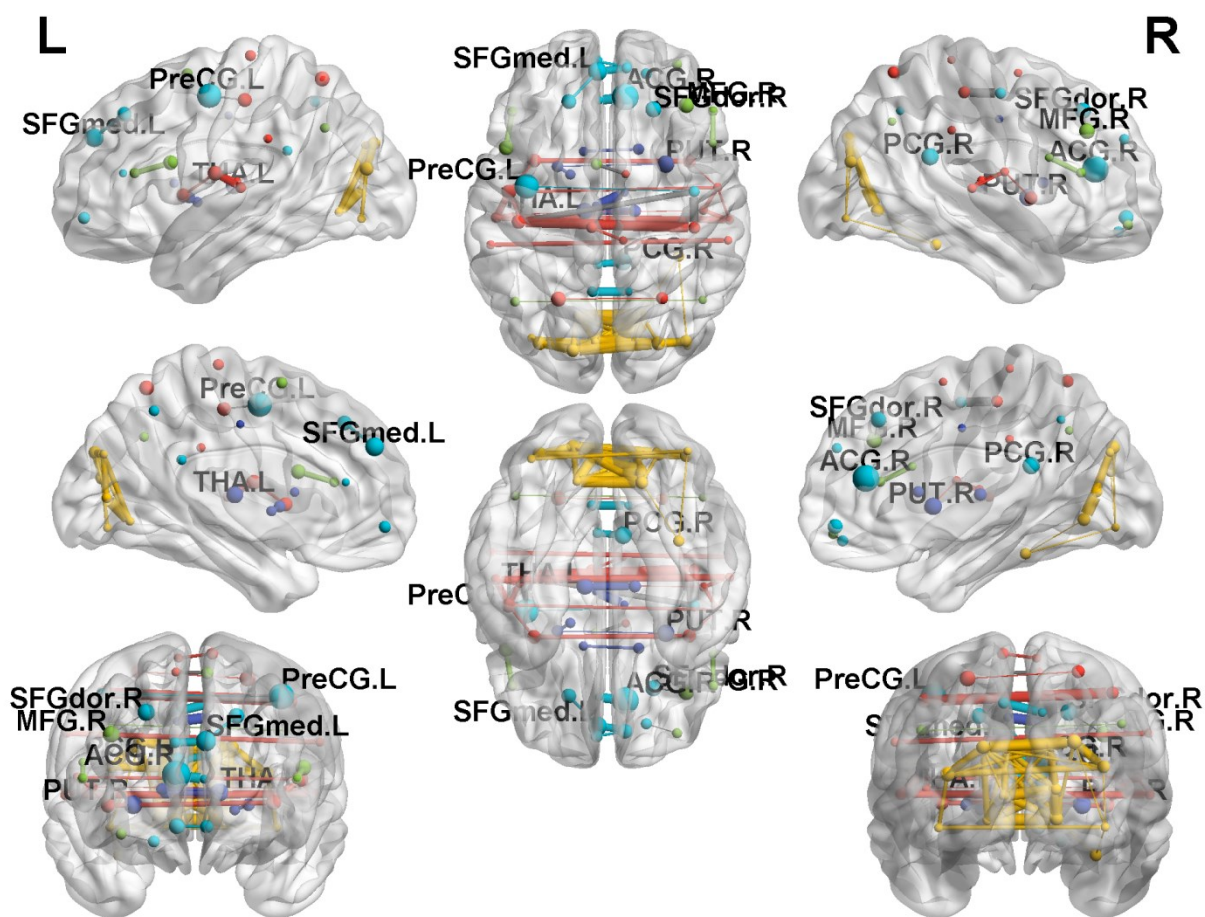


Рис. 7 Структура функциональных связей (FC) между анатомическими областями мозга по данным фМРТ в группе 30 здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования. Сила связи обозначена толщиной соединения. Размер шарика – число связей в данной области. Цветом выделены отдельные сети.

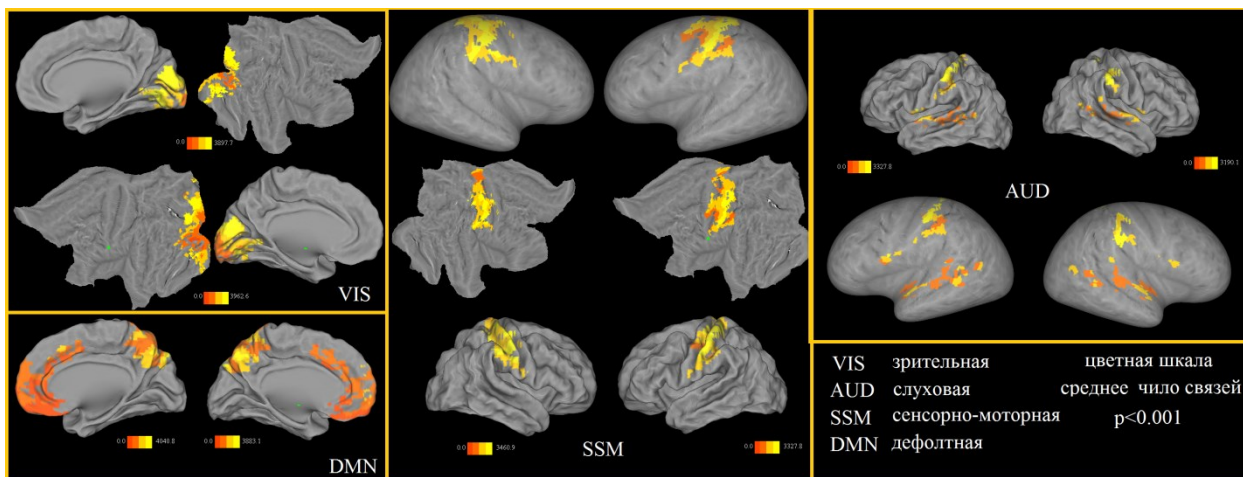


Рис. 8 Функциональная неоднородность RSN показана на примере зрительной, слуховой, сенсорно-моторной и дефолтной сетей, выделенных в группе 30 здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования. Цветом обозначено среднее число связей на область в группе при $r > 0.4$, $p < 0.001$. Наибольшее число связей 4040.8 отмечается у дефолтной сети (DMN). В состоянии покоя большее число связей приходится на ретинотопическую периферию зрительной сети (VIS).

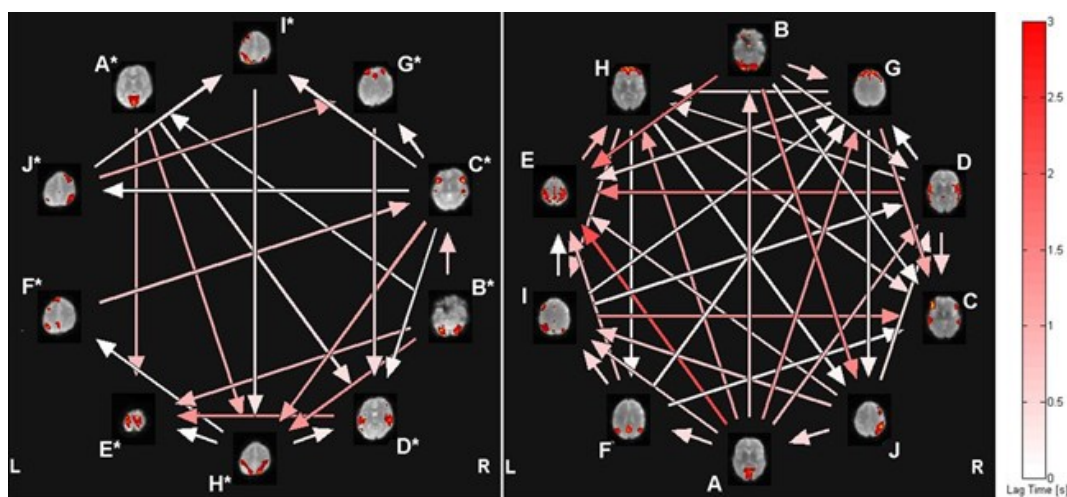


Рис. 9 Каузальные связи RSN. Стрелкой обозначены влияние одной сети на другую. Цветом кодируется время реакции сети в секундах. Выделены две группы «быстрых» (слева) и «медленных» (справа) функциональных сетей анатомически перекрывающихся друг друга.

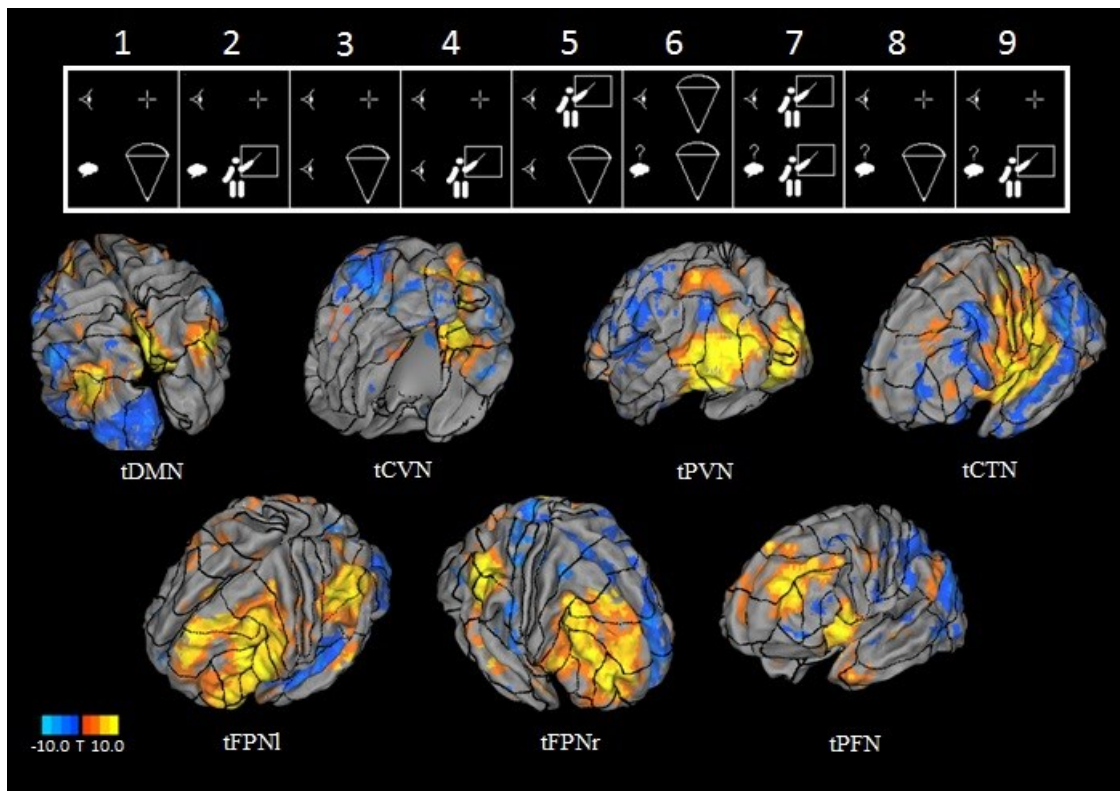


Рис.10 Семь крупномасштабных корковых сетей идентифицированных при просмотре и воображении видеосюжетов. Пиктограммами обозначены парадигмы экспериментов. Сети: дефолтная (tDMN), зрительная центральная (tCVN), зрительная периферическая (tPVN), центрально-височная (tCTN), лобно-теменная левая (tFPNl), лобно-теменная правая (tFPNr), префронтальная (tPFN). Групповой анализ данных фМРТ (21 здоровый испытуемый) с применением метода независимых компонент (который применяется для анализа сетей состояния покоя). Выявленные сети мало изменялись по локализации и объему не зависимо от парадигмы эксперимента, но имели особенности динамики для каждого из 9 экспериментов.

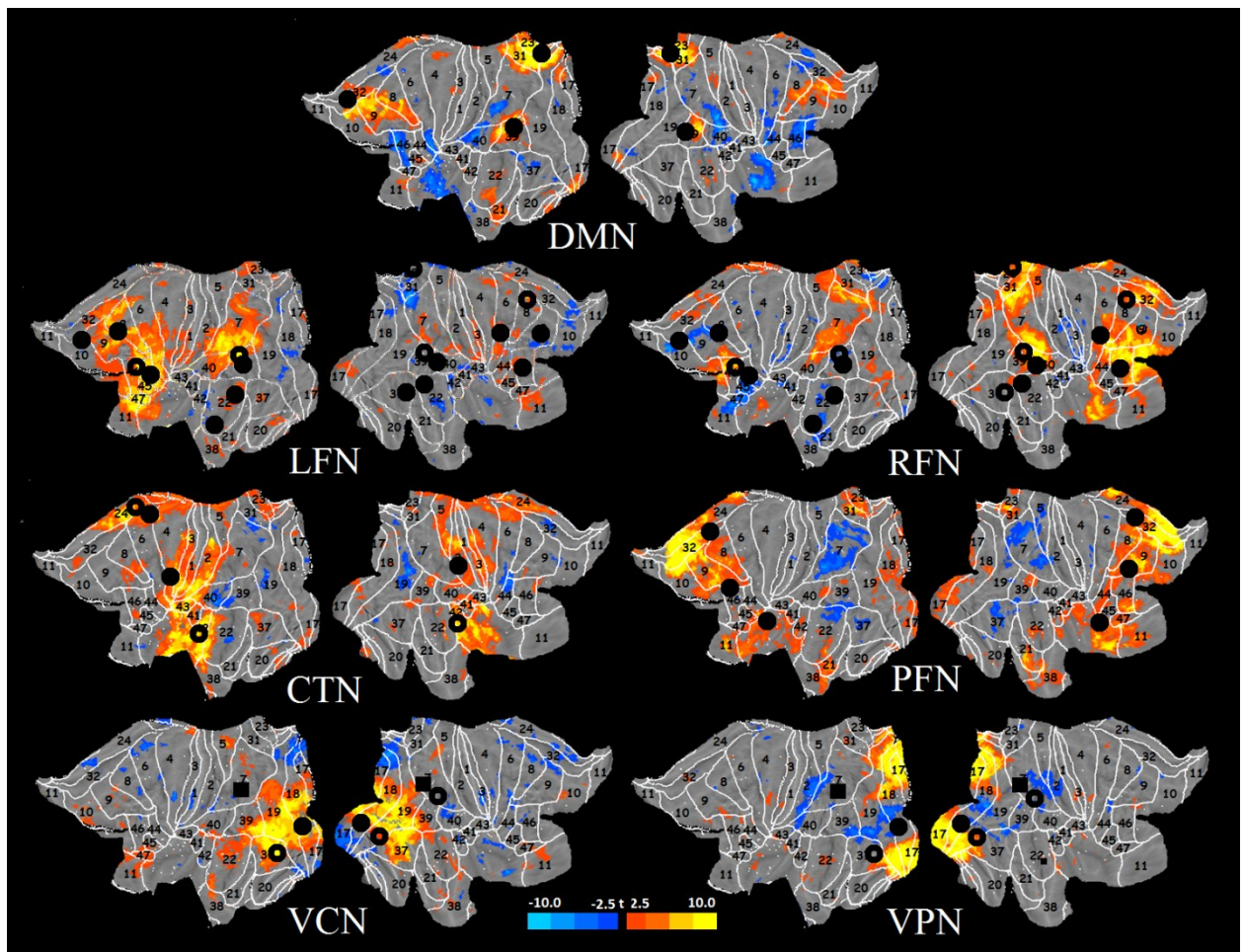
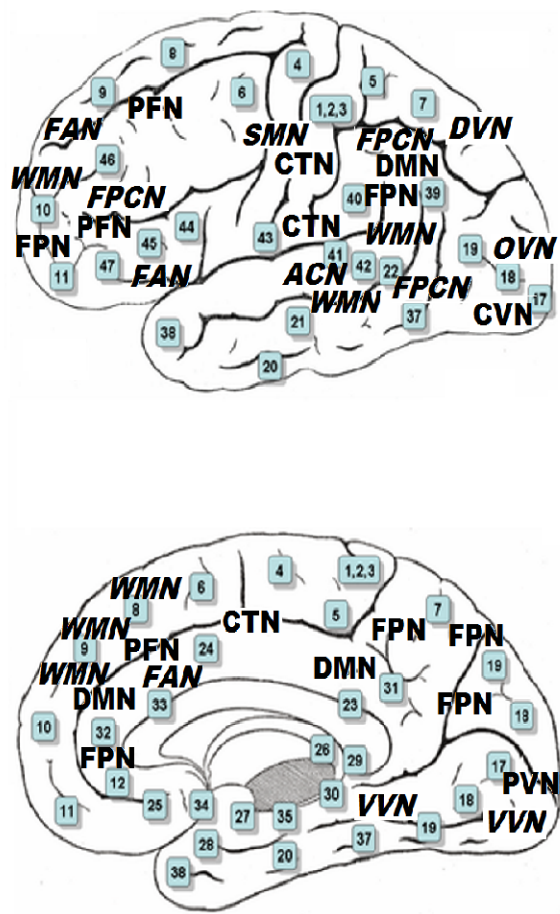


Рис.11 Сети связанные с заданием (TBN) на развернутой коре сопоставлены с полями Бродмана и центрами RSN (черные кружки и квадратики). DMN-дефолтная, LFN-левая фронтально париетальная, RFN-правая фронтально париетальная, CTN-центрально-височная, PFN-префронтальная, VCN-зрительная центральная, VPN-зрительная периферическая.

А



Б DMN

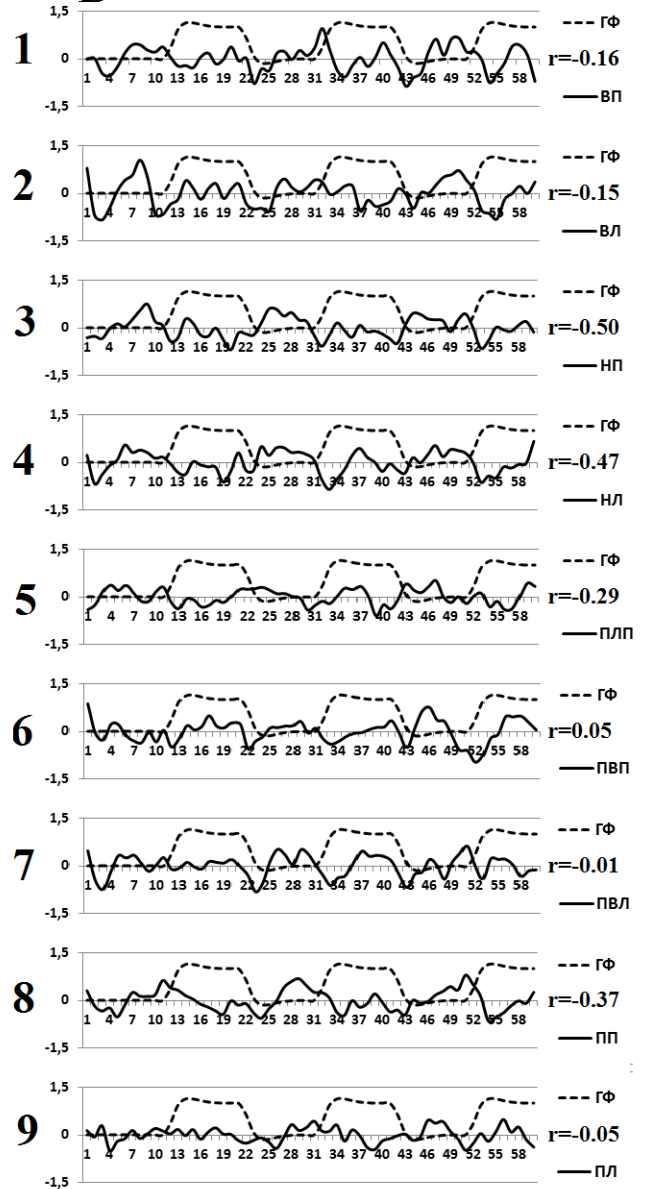


Рис. 12 (А) Сравнительная локализация сетей состояния покоя (обозначены курсивом-*FAN*, *FPCN*, *WMN*, *SMN*, *ACN*, *DVN*, *VVN*, *OVN*) и макроскопических функциональных сетей связанных с заданием (*PFN*, *FPN*, *CTN*, *PVN*, *CVN*, общая в состоянии покоя и при выполнении заданий дефолтная сеть-*DMN*) на медиальной и сагиттальной поверхностях полушарий головного мозга человека. Числа в рамках номера полей по Бродману. (Б) Динамика во времени (60 сканов по 3 сек) среднего весового коэффициента независимой компоненты идентифицированной как дефолтная сеть (сплошная кривая) при выполнении экспериментальных заданий 1-9 в сравнении модельной гемодинамической функцией (прерывистая кривая),

каждая ступенька которой соответствует выполнению одного из заданий (ВП-воображение сюжета «прыжок», ВЛ-воображение сюжета «лекция», НП-наблюдение сюжета «прыжок», НЛ-наблюдение сюжета «лекция», ПЛП-последовательное предъявление сюжетов «лекция»/«прыжок», ПВП-последовательное предъявление/воображение сюжета «прыжок», ПВЛ-последовательное предъявление/воображение сюжета «лекция», ПП-припоминание сюжета «прыжок», ПЛ-припоминание сюжета «лекция»).

Коэффициент корреляции Пирсона между экспериментальной кривой динамики сети и модельной гемодинамической функцией (ГФ). r при $p < 0,01$, $df = 58$, $r(\text{критическое}) = 0,32$.

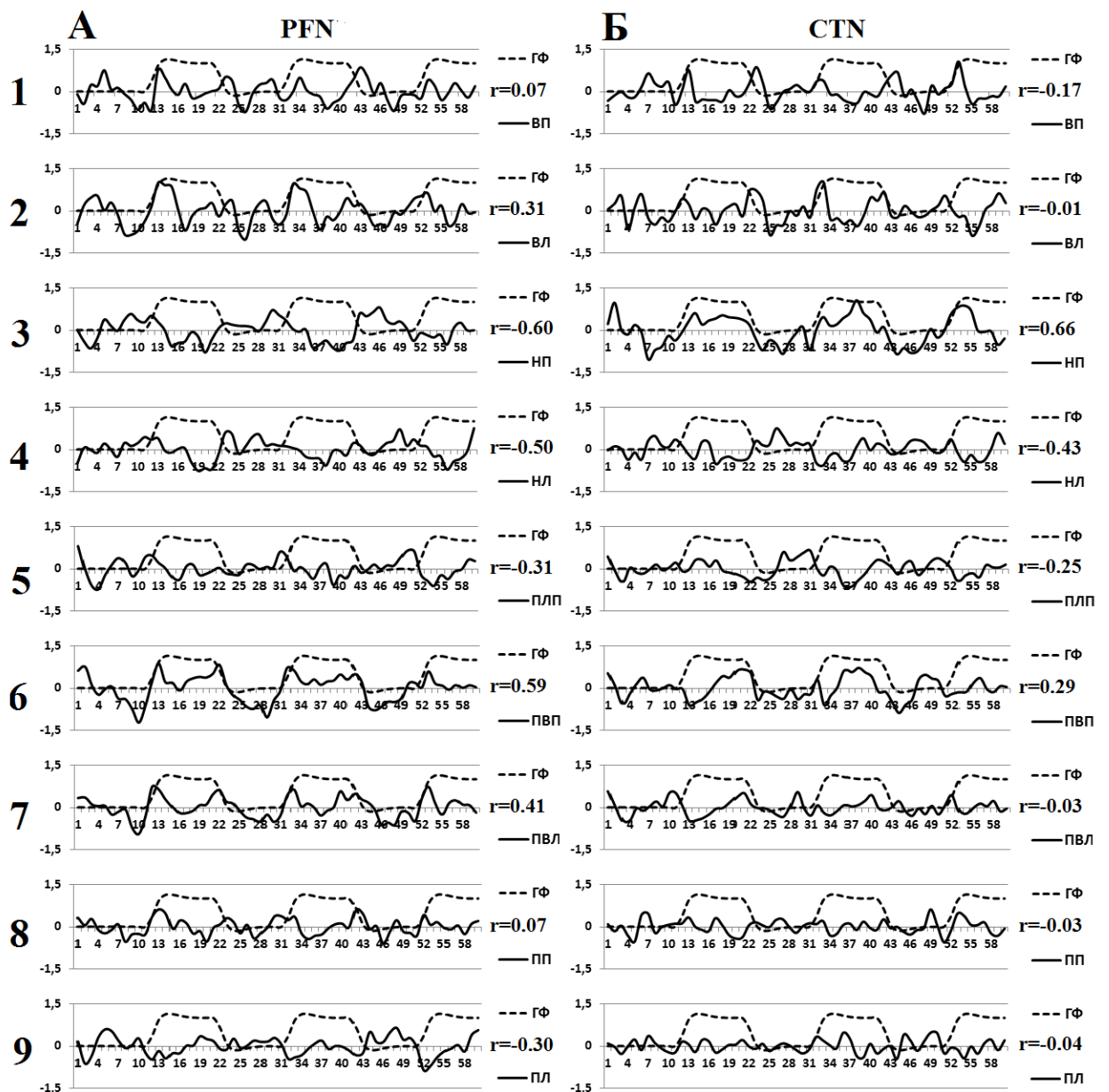


Рис. 13. Динамика во времени (60 сканов по 3 сек) среднего весового коэффициента независимых компонент идентифицированных как (А) префронтальная сеть (PFN) и (Б) центрально-височная сеть (СТН) при выполнении экспериментальных заданий 1-9 (сплошная кривая) в сравнении модельной гемодинамической функцией (прерывистая кривая), каждая ступенька которой соответствует выполнению задания. Остальные обозначения как на рис.12.

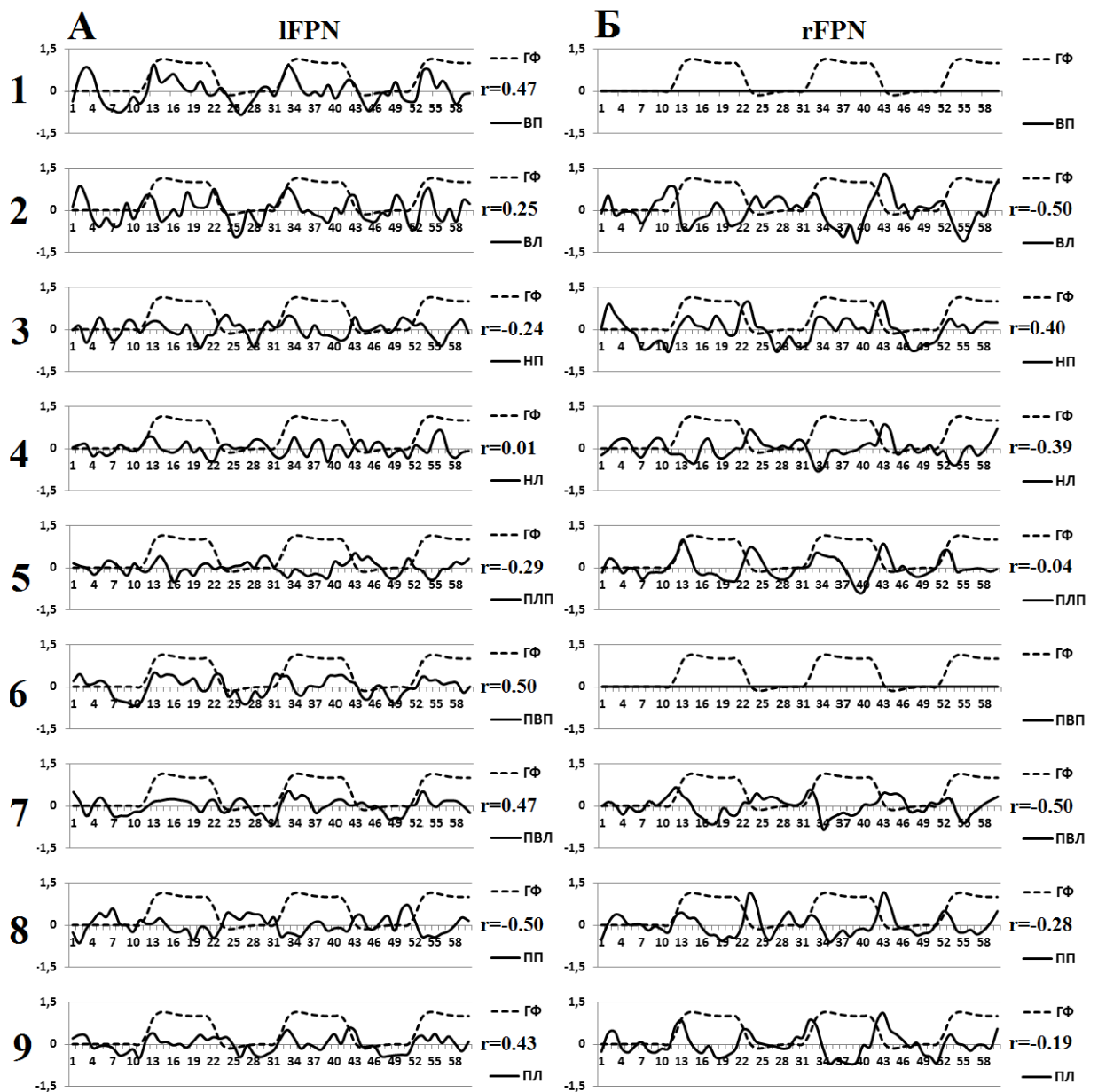


Рис. 14. Динамика во времени (60 сканов по 3 сек) среднего весового коэффициента независимых компонент идентифицированных как (А) левая лобно-теменная сеть (IFPN) и (Б) правая лобно-теменная сеть (rFPN) при выполнении экспериментальных заданий 1-9 (сплошная кривая) в сравнении модельной гемодинамической функцией (прерывистая кривая), каждая ступенька которой соответствует выполнению задания. Остальные обозначения как на рис.12.

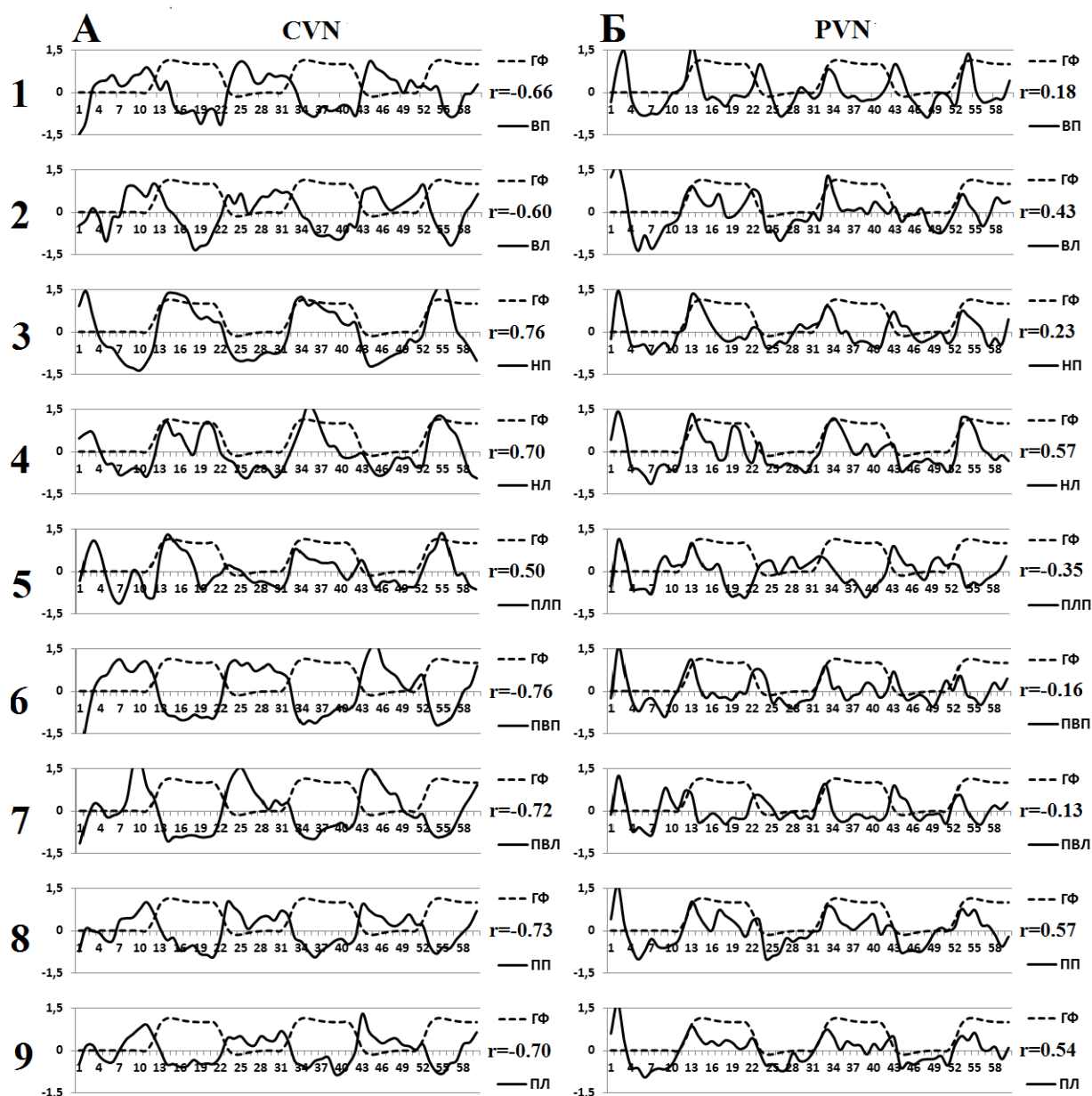


Рис. 15. Динамика во времени (60 сканов по 3 сек) среднего весового коэффициента независимых компонент идентифицированных как (А) центральная зрительная сеть (CVN) и (Б) периферическая зрительная сеть (PVN) при выполнении экспериментальных заданий 1-9 (сплошная кривая) в сравнении модельной гемодинамической функцией (прерывистая кривая), каждая ступенька которой соответствует выполнению задания. Остальные обозначения как на рис.12.

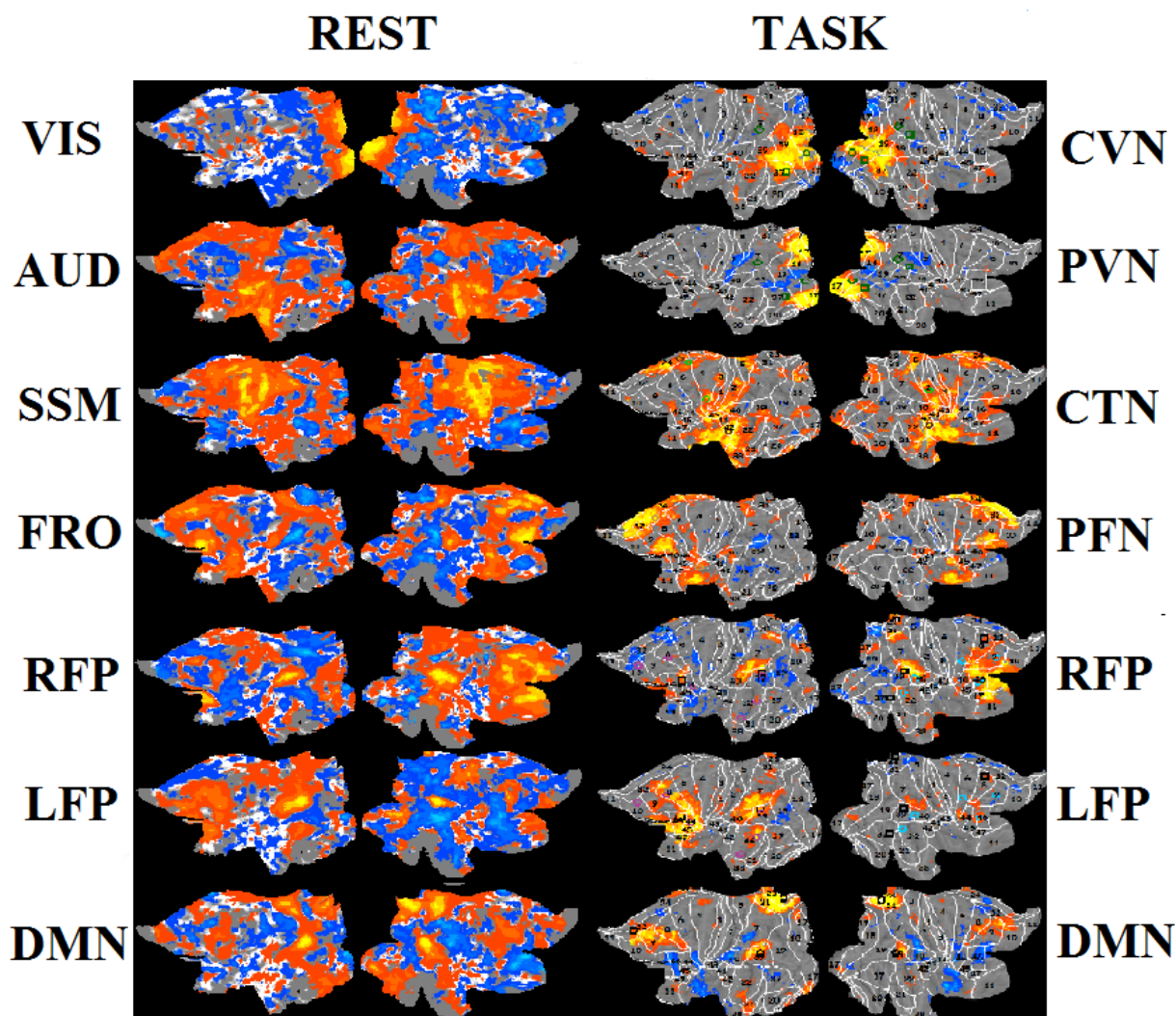


Рис. 16 Модификация RSN при выполнении заданий. Зрительная сеть (VIS) разделяется на центральную (CVN) и периферическую (PVN). Слуховая (AUD) и сенсорно-моторная (SSM) сети объединяются в центрально-височную (CTN). Остальные сети остаются без изменений.

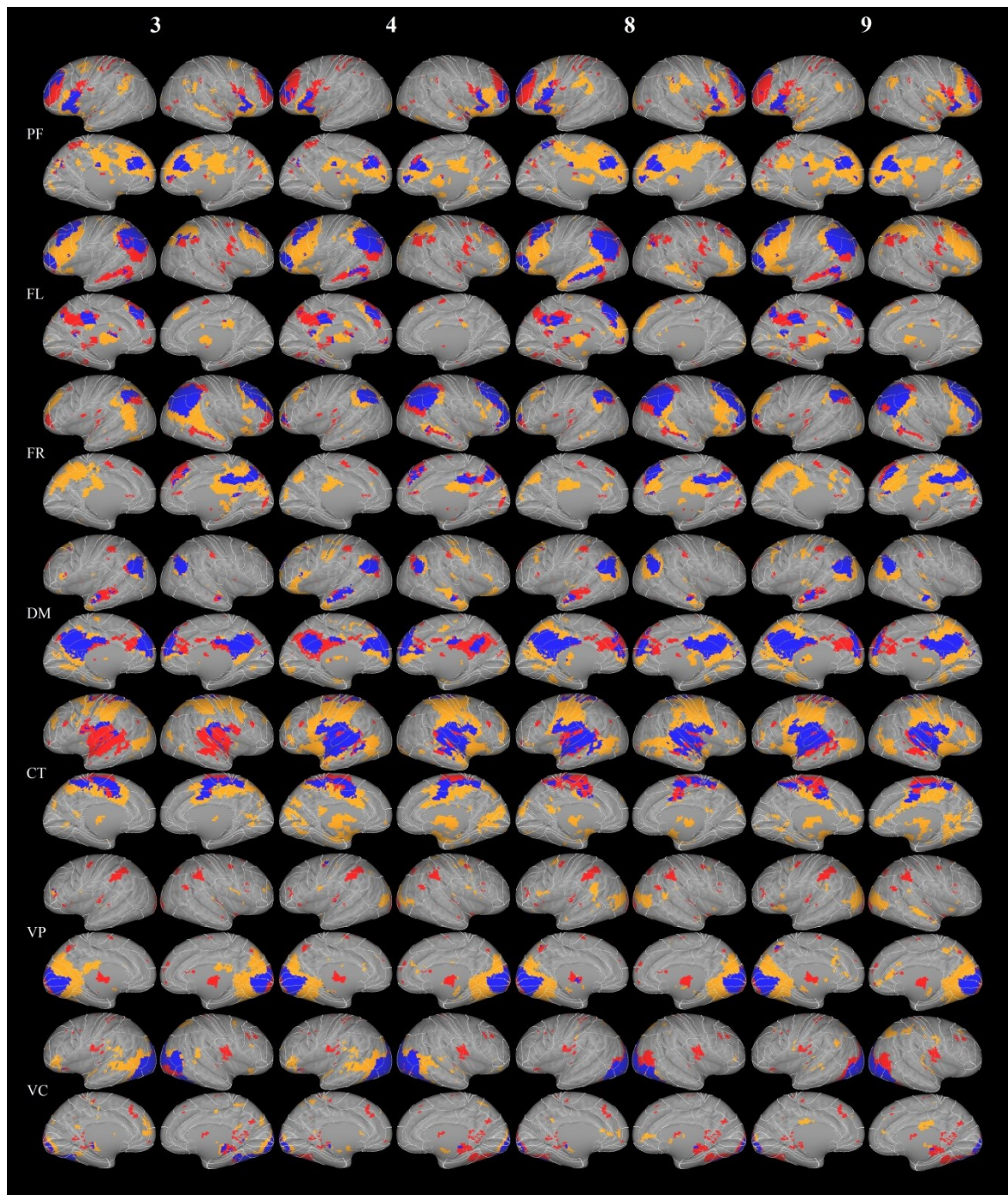


Рис. 17. Перекрытия RSN и TBN синие. Не перекрытые участки RSN красные, TBN желтые. Правое и левое полушарие, медиальная и латеральная поверхности сетей: PF (префронтальная), FL (фронтально-париетальная левая), FR (фронтально-париетальная правая), DM (дефолтная), CT (центрально-височная), VP (зрительная периферическая), VC (зрительная центральная). TBN при выполнении заданий: 3(просмотр прыжка), 4(просмотр лекции), 8(припоминание прыжка), 9(припоминание лекции).

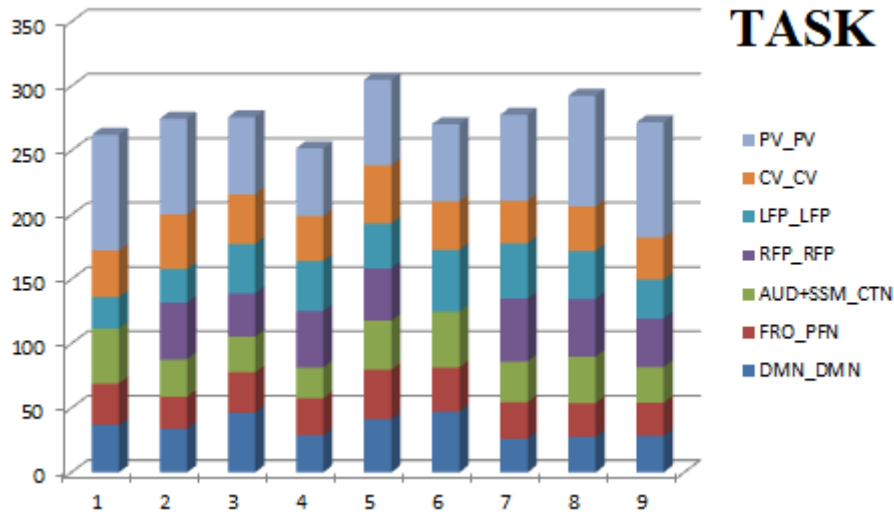
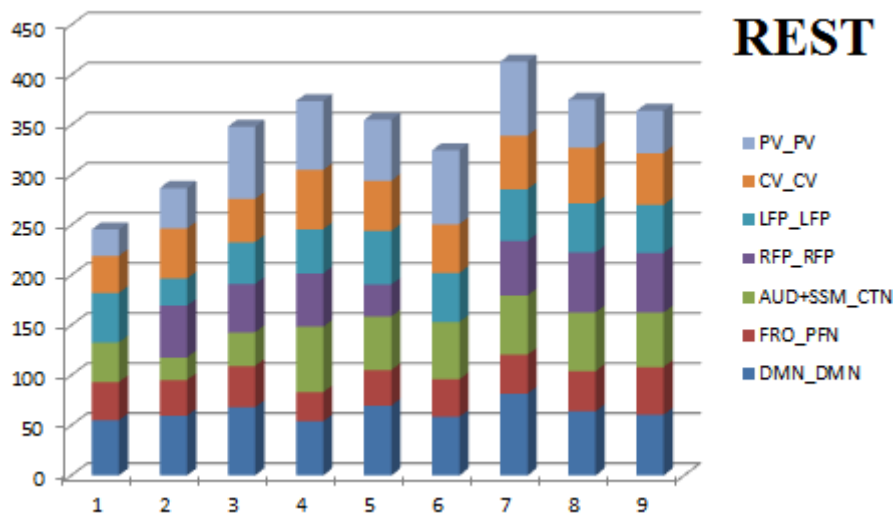


Рис. 18 Анатомическое перекрытие сетей RSN (REST) и TBN (TASK) в процентах для разных заданий при уровне достоверности $p < 0.01$ от 23% до 75%. REST по отношению к площади сети TASK (верхняя часть рисунка). TASK по отношению к площади сети REST (нижняя часть рисунка).

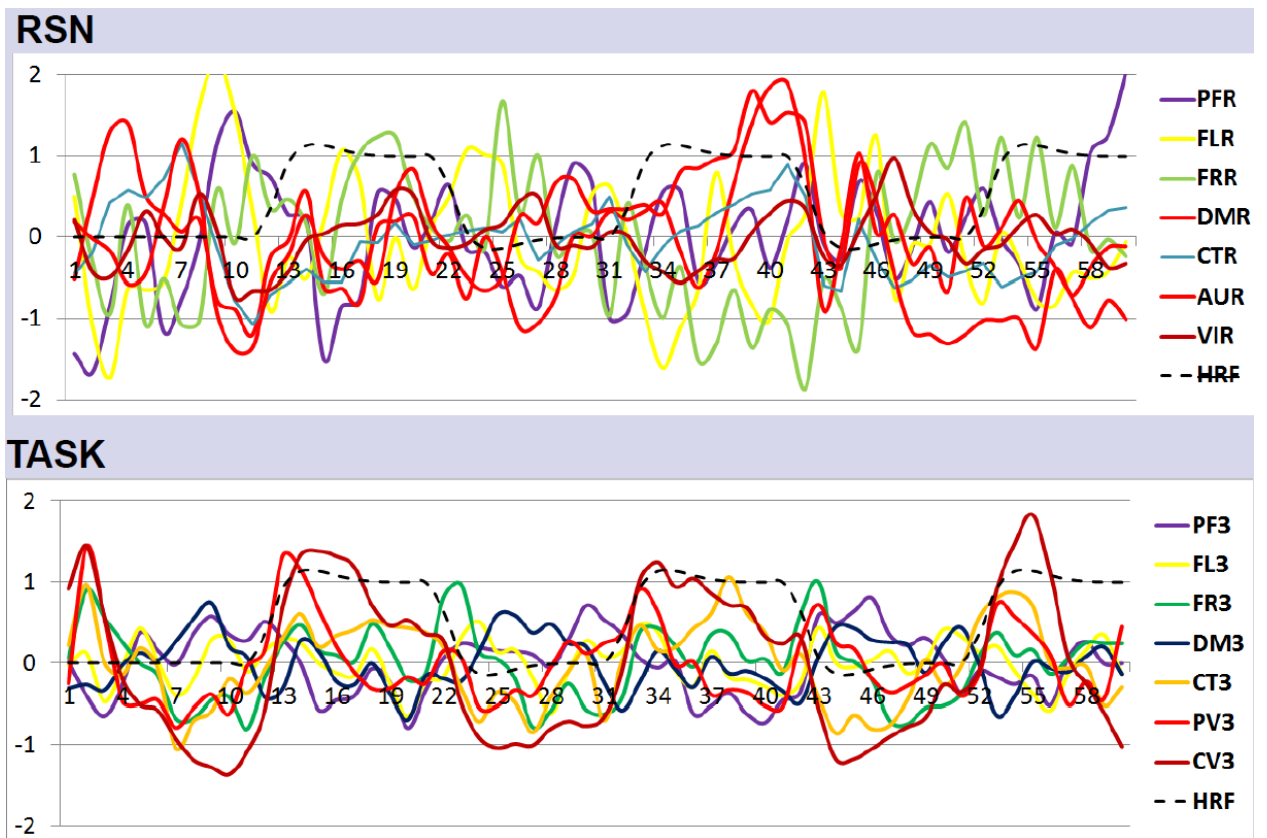
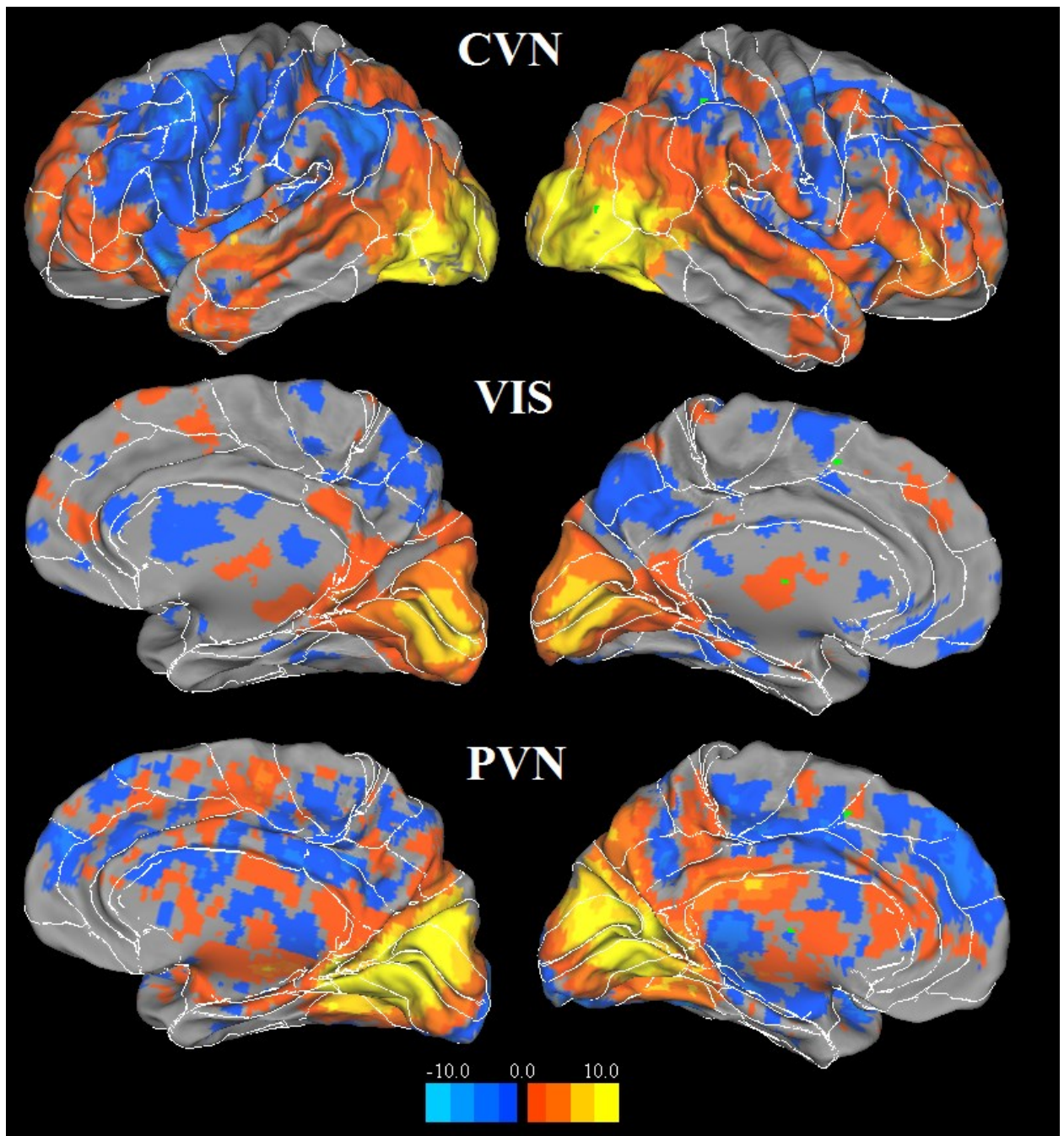


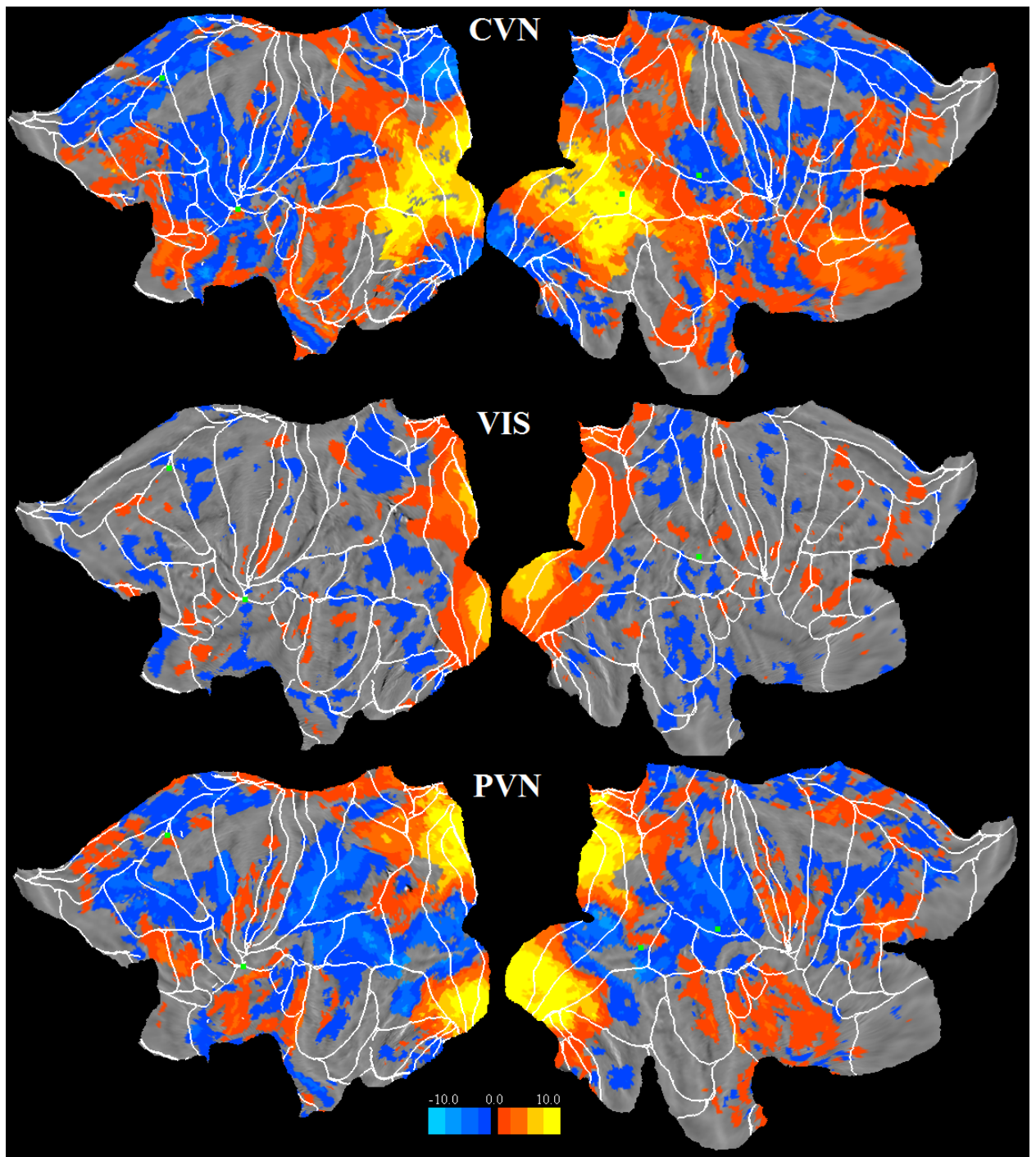
Рис. 19 Сравнение слабо связанной динамики RSN и связанной с парадигмой эксперимента динамики TBN.



http://ihna.ru/files/member/verkhlyutov/pic/f20_visrcp_3d.bmp

Рис. 20. Экстремумы значений t-критерия зрительной сети состояния покоя (VIS) распределяются по стенкам шпорной борозды. Экстремумы центральной зрительной сети (CVN) находятся на конвексительной поверхности затылочной доли. Экстремумы периферической зрительной сети (PVN) находятся на стенках передних отделов шпорной борозды и задней стенке теменно-затылочной борозды. Данные распределения обусловленные

активацией могут быть связаны с различиями в локализации альфа-ритма и зрительного вызванного потенциала.



http://ihna.ru/files/member/verkhlyutov/pic/f21_visrcp_fl.bmp

Рис. 21. В зрительной сети состояния покоя (VIS) экстремумы t-критерия распределяются вдоль границ цитоархитектонических полей. В центральной (CVN) и периферической (PVN) сетях при выполнении заданий экстремумы распределяются поперек границ.

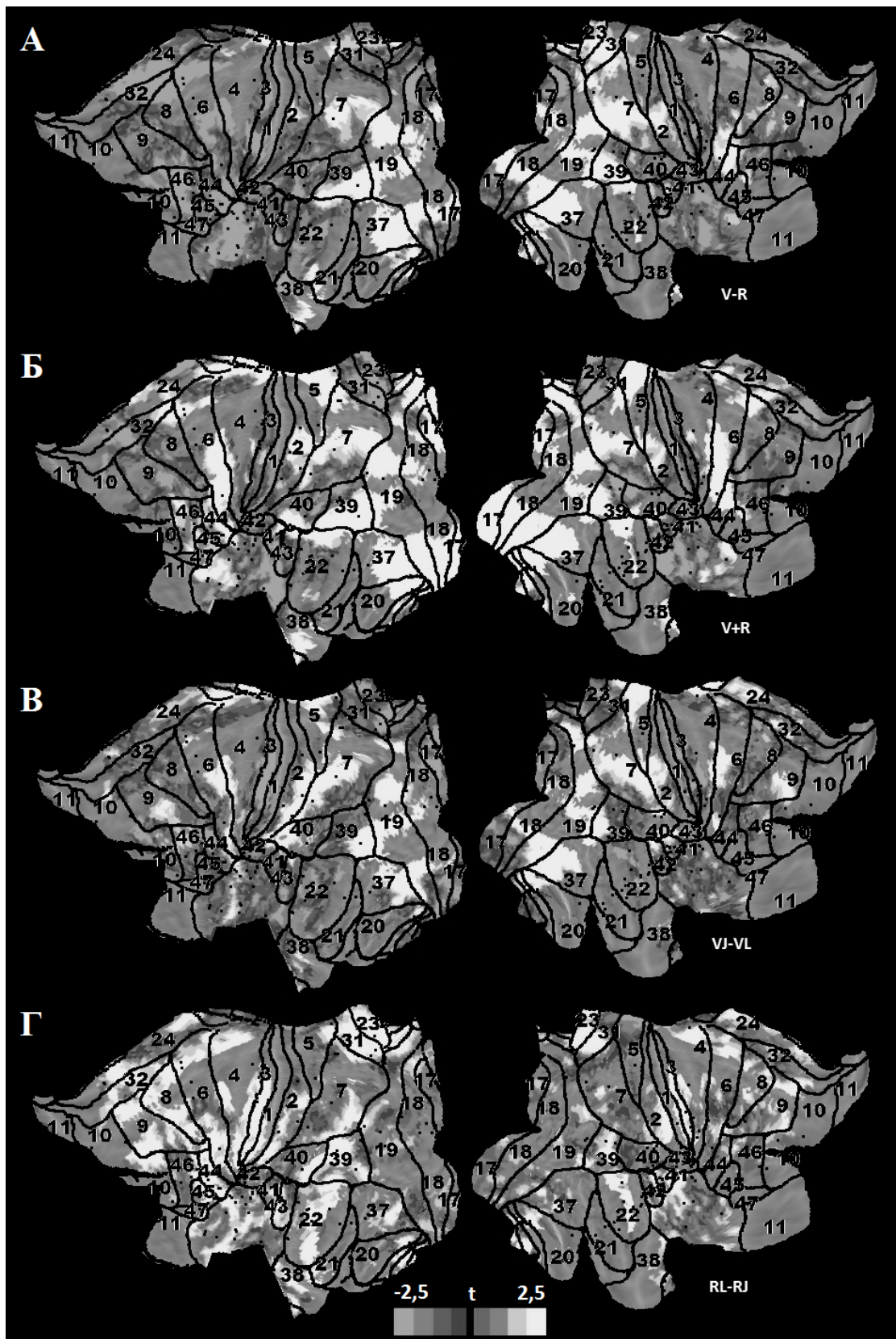


Рис. 22. Области различий и совпадений сигнала фМРТ согласно дополнительным контрастным векторам. Светло-серым цветом обозначены области достоверного ($p < 0,001$) отрицания нулевой гипотезы об отсутствии

различий, соответствующей контрастному вектору, темно серым цветом – области достоверного отрицания нулевой гипотезы, соответствующей противоположному контрастному вектору. (А) Области различия сигнала фМРТ при просмотре и припоминании обоих сюжетов (эксперименты 3,4,8,9), контрастный вектор $|0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ -1\ -1|$. Активация преобладает в задних отделах коры. (Б) Области совпадения фМРТ сигнала при просмотре и припоминании обоих сюжетов (эксперименты 3,4,8,9), контрастный вектор $|0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 1|$. Дополнительно обнаруживаются участки активации во фронтальной коре и на периферии зрительной коры. Наблюдается активация СЗН (поля 39, 40,44, 45). (В) Области различий сигнала фМРТ при просмотре сюжетов «прыжок» и «лекция» (эксперименты 3,4) , контрастный вектор $|0\ 0\ 1\ -1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0|$. Сохраняются участки активации в задних и передних отделах коры. (Г) Области различий сигнала фМРТ при припоминании сюжетов «прыжок» и «лекция» (эксперименты 8,9), контрастный вектор $|0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ -1\ 1|$. Сохраняются участки активации в задних и передних отделах коры. Контрастный вектор позволяет выявить промежуточную зрительную сеть между центральной и периферической (А).

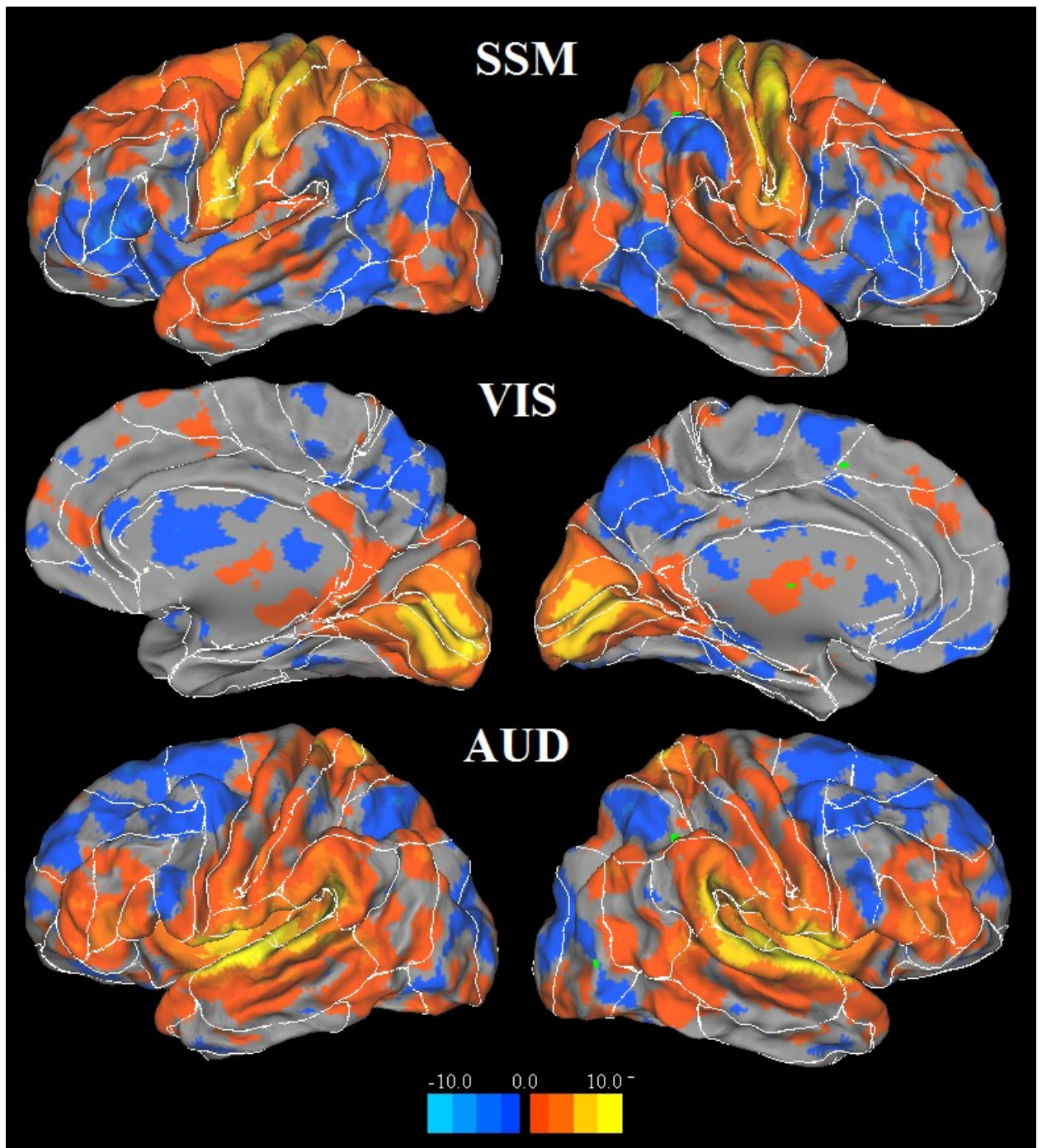


Рис. 23. Основные сенсорные RSN. Экстремумы значений t-критерия: SSM (сенсорная-сенсомоторная), VIS(зрительная), AUD(слуховая) распределяются по стенкам борозд и возможно соответствуют электрическим дипольным источникам мю-, альфа- и каппа-ритмов.

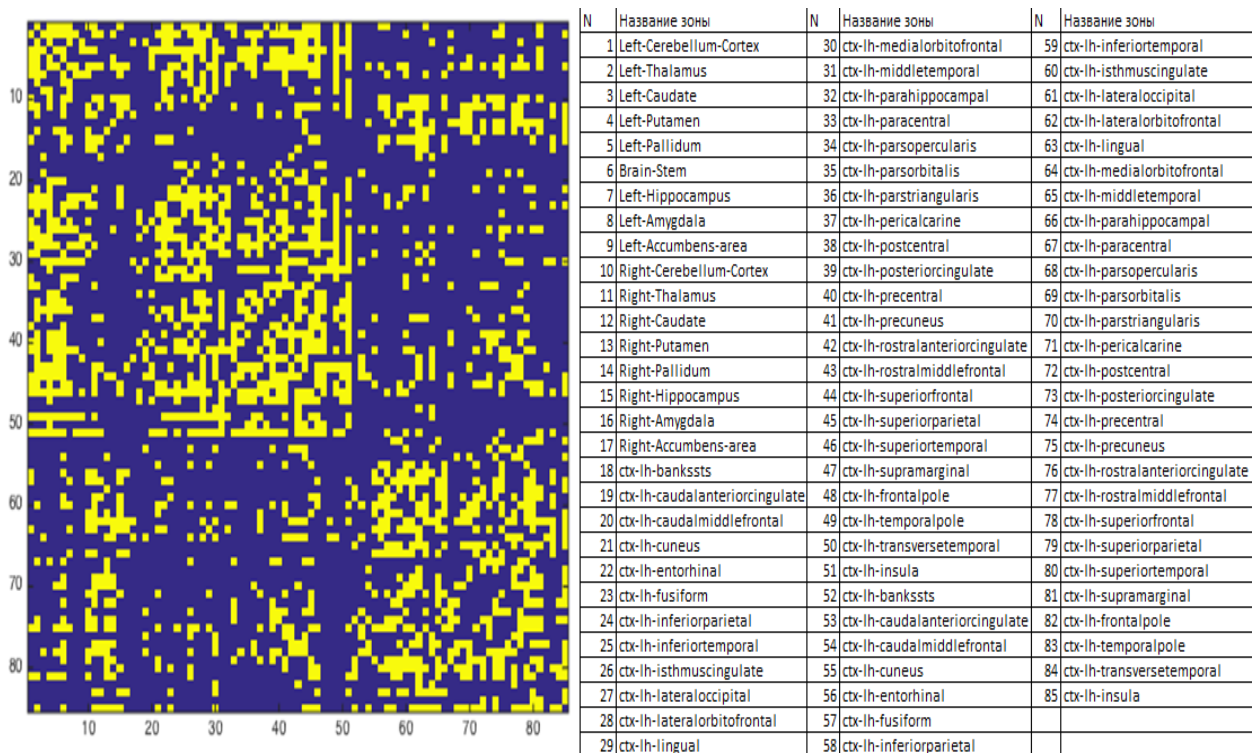


Рис. 24. Бинарная матрица структурных корковых связей между анатомическими регионами обозначенными в таблице, построенная по данным DTI.

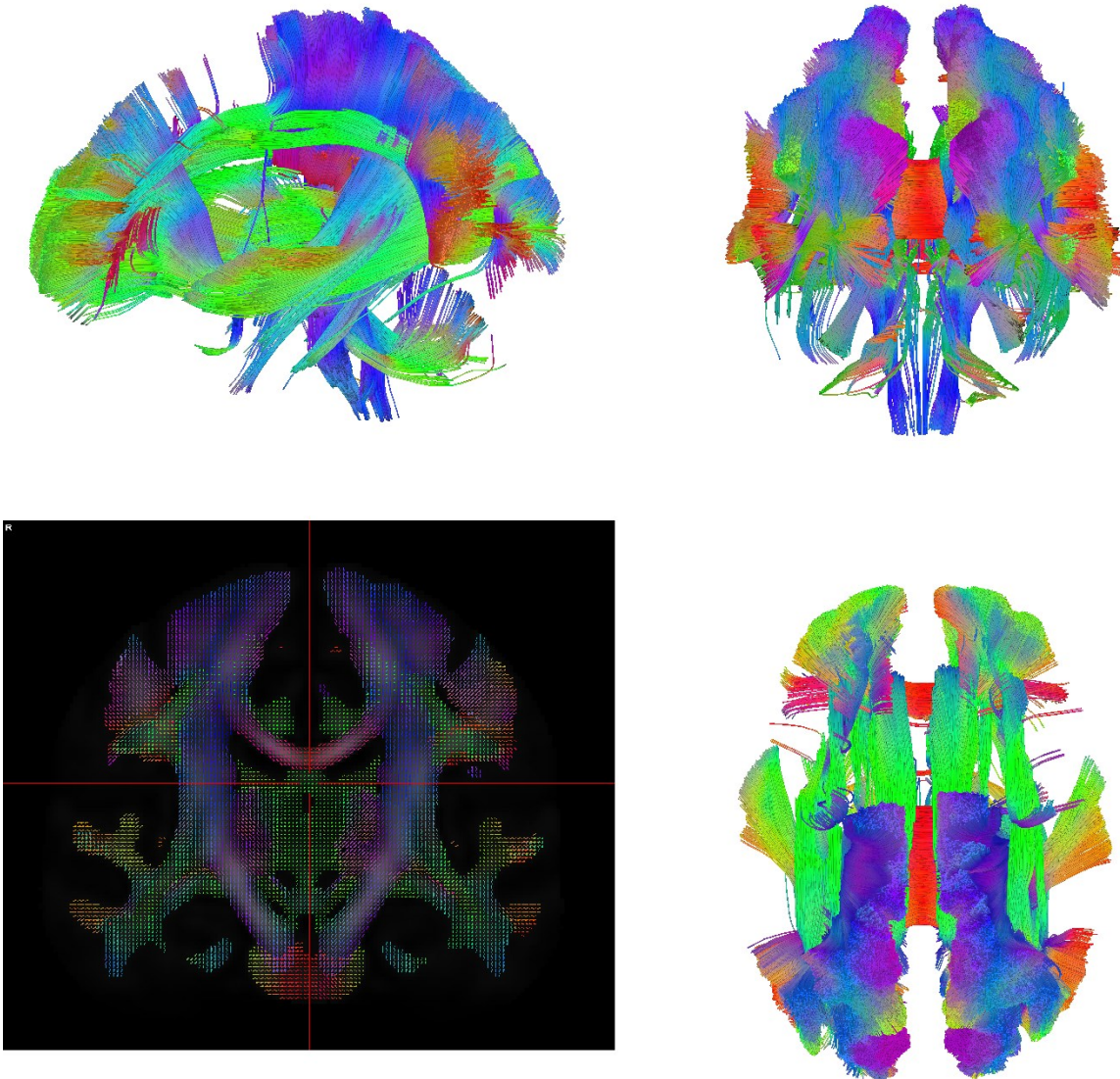


Рис. 25. Трехмерное изображение структурного коннектома на основе данных DTI идентифицированных RSN использует 73% всех восстановленных трактов.

Видео 3D коннектома

http://ihna.ru/files/member/verkhlyutov/pic/f25_dmn_rotation_movie.avi

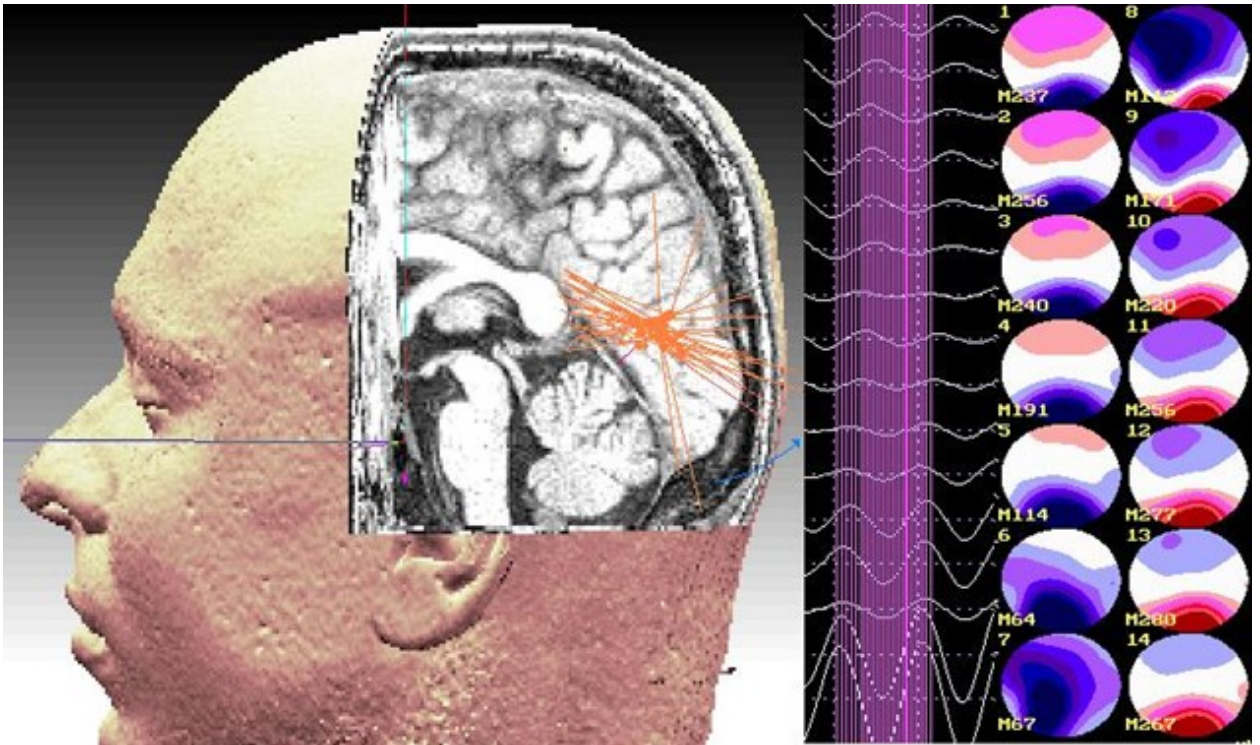


Рис. 26. Локализация вращающегося эквивалентного диполя по данным ЭЭГ в районе шпорной борозды.

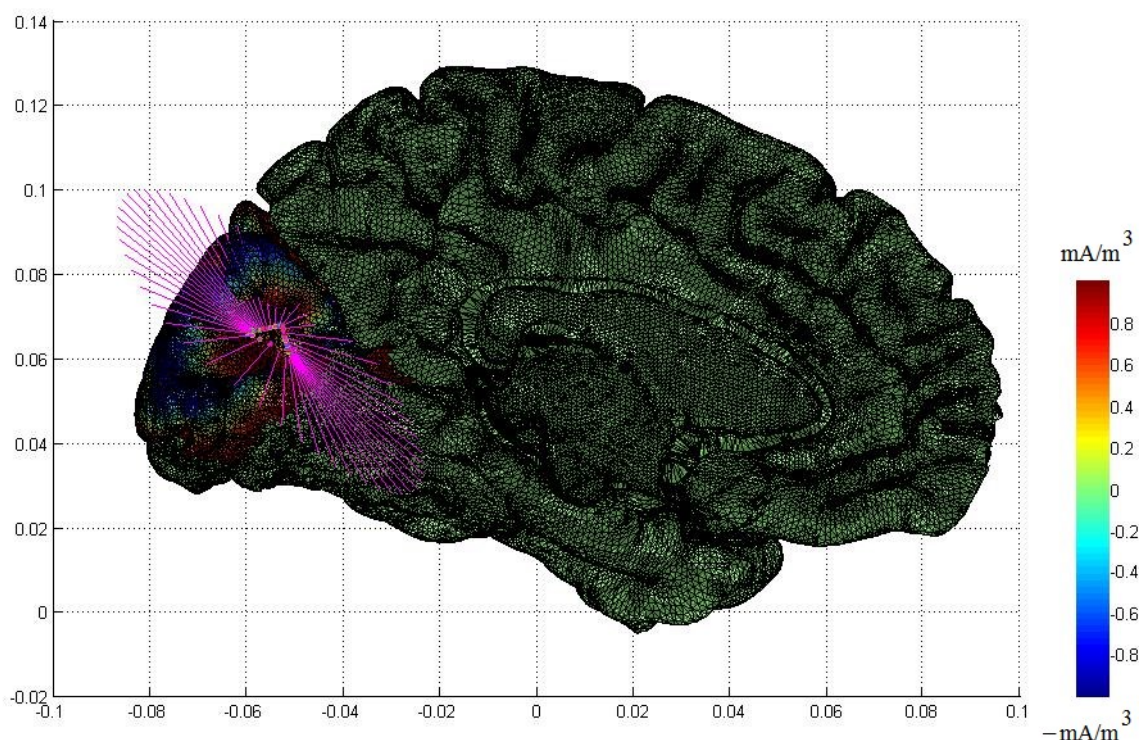


Рис. 27. Вращающийся эквивалентный диполь, рассчитывали как векторную сумму электрических источников на корковой поверхности затылочной коры в окрестностях шпорной борозды, организованных в виде радиально распространяющейся волны из эпицентра расположенного выше шпорной борозды. Распространение волны ограничено зоной занятой зрительной сетью состояния покоя (VIS).

Видео: <http://ihna.ru/gallery/detail.php?ID=5787>

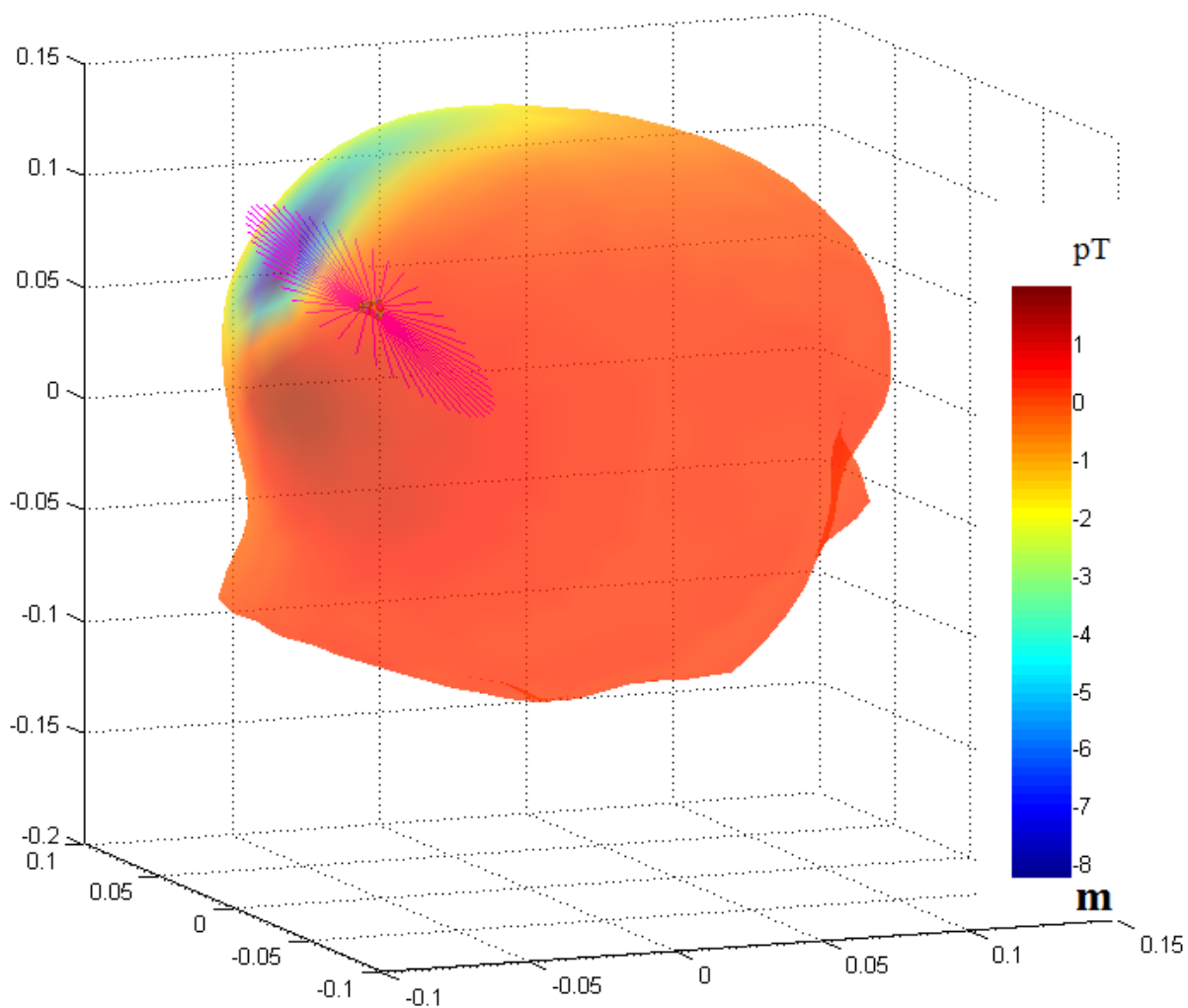


Рис. 28. Вращающийся паттерн магнитного поля на поверхности скальпа, порожденный вращающимся эквивалентным диполем.

Видео: <http://ihna.ru/gallery/detail.php?ID=5787>

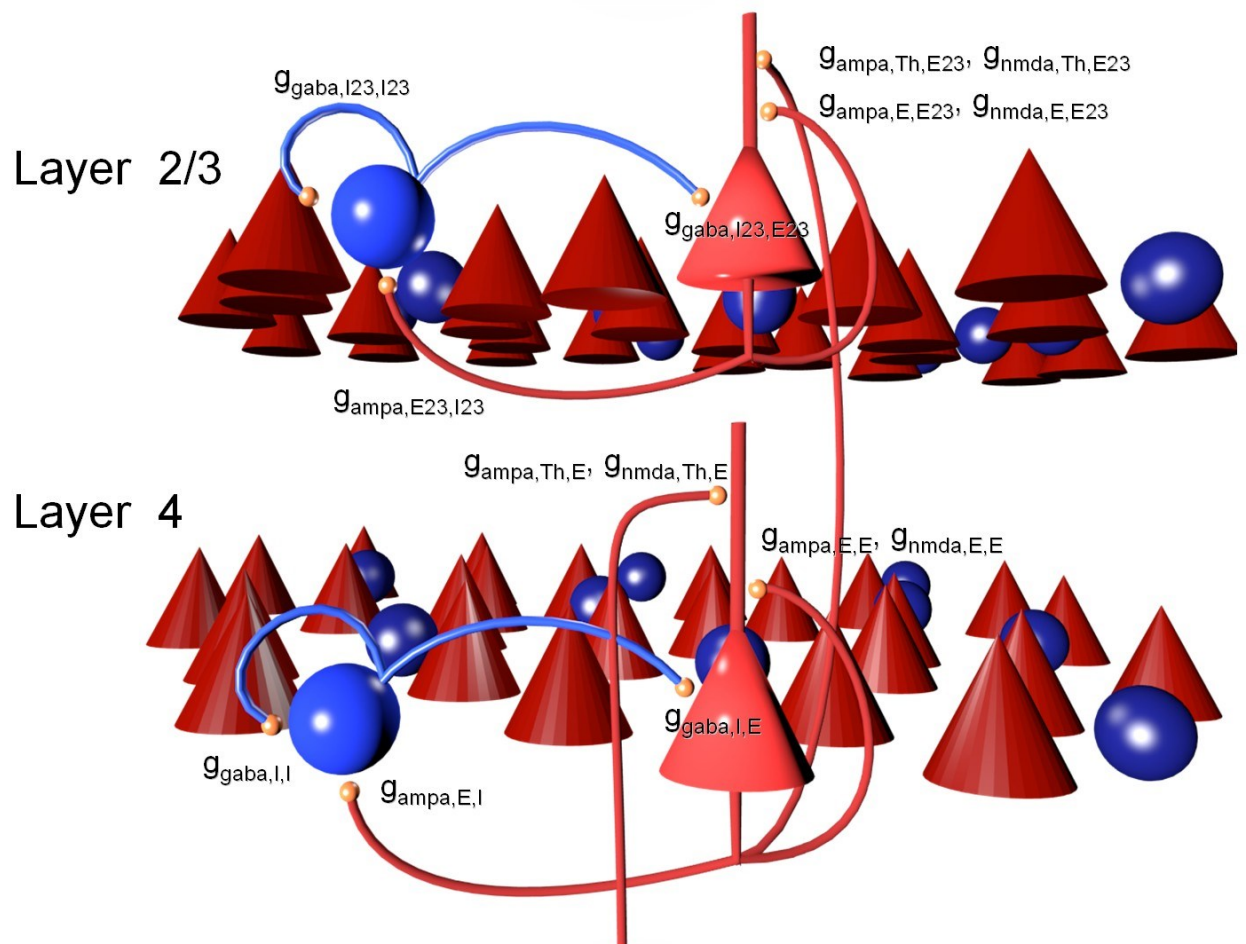


Рис.29. Модель включает в рассмотрение два слоя коры, два типа нейронов и синаптические контакты типа AMPA, GABA и NMDA.

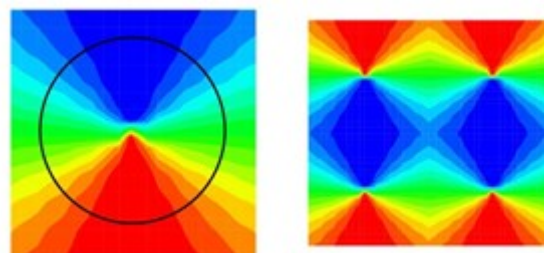


Рис.30. Схематичное представление ориентационной гиперколонки (ГК, pin-wheel) и четырёх ГК, представляющих 1мм^2 первичной зрительной коры. Каждый сектор ГК – колонка – получает преимущественно стимул определенной ориентации. Множество ориентаций составляет кольцо.

Сопоставление полученных результатов с мировым уровнем

Первооткрыватель электроэнцефалографии Ганс Бергер одним из первых высказал мысль, что мозг сохраняет свою активность в состоянии покоя (1931).

Еще раньше было известно, что умственная деятельность модулирует местный мозговой кровоток (James 1890). Однако методика с оксидом азота, позволяющая определять мозговой метаболизм (Kety & Schmidt 1948), не позволила отличить состояние покоя и деятельность мозга при выполнении математических заданий (Louis Sokoloff et al., 1955). Более того, усовершенствованный метод определения метаболизма мозговой ткани с ксеноном 133 обнаружил гиперфронтальную активность при сознательном спонтанном мышлении (Ingvar 1979).

Открытие функциональной дефолтной сети (DMN) было связано со скептицизмом в эффективности методики ПЭТ в связи с обнаружением областей мозга деактивирующихся при выполнении заданий (Frackowiak 1991). Другие авторы высказывали предположения, в том числе, основанные на устных отчетах испытуемых, что данные области активируются в пассивных ментальных состояниях, связанных с генерацией и манипуляцией с ментальными образами, формированием планов на будущее и при активации эпизодической автобиографической памяти (Ingvar and Andreasen et al., 1995).

В дальнейшем большинством исследователей осознано, что они стоят перед необходимостью нового подхода, который будет характеризовать мозг как единую сетевую структуру, сохраняющую постоянство своего метаболизма в независимости от внешних воздействий. Области мозга, активирующиеся в состоянии спокойного бодрствования и деактивирующиеся при внешней стимуляции, были окончательно определены как DMN в ряде работ Рейчл и Гаснад (Raichle et al. 2001, Gusnard & Raichle 2001, Gusnard et al. 2001). Эти исследователи так же поддержали идею Giambra (1995), что данная структура может быть связана с

самосознанием и характеризуется как самосылающаяся на себя сеть (Gusnard et al. 2001, Gusnard & Raichle 2001).

Первоначально DMN была определена как сеть, деактивирующаяся при выполнении широкого круга активных задач по данным ПЭТ. Критика противников данного подхода заставила исследователей прибегнуть к методике блокирования индуцированной задачей деактивации, где сравнивали блоки данных для активных и пассивных задач (Shulman et al. 1997, Mazoyer et al. 2001). Аналогичный подход был перенесен на фМРТ (Gold & Buckner 2002, Lustig & Buckner 2004, Shannon 2006). Оценка корреляций активности гиппокампальной формации (HF) так же позволял выявить основные структуры DMN (Greicius et al., 2004, Vincent et al. 2006). Подобный анализ, который сформировал методику идентификации DMN (Greicius et al., 2003, Fox & Raichle 2007) авторы стали называть функциональной связанностью (FC).

В то же время, спонтанные флюктуации активности существуют на всех уровнях нервной системы и экспериментально доказаны: для отдельного нейрона (Tsodyks et al. 1999), нейронной колонки (Arieli et al. 1995) и отдельных частей целого мозга (Biswal et al., 1995, De Luca et al., 2006). Анализ эндогенных колебаний метаболизма позволил выявить крупномасштабные функциональные сети в состоянии спокойного бодрствования (RS-resting state) для моторных (Biswal et al., 1995), зрительных (Nir et al., 2006), слуховых (Hunter et al., 2006) и связанных с вниманием отделов головного мозга (Fox et al., 2006).

Дальнейший анализ DMN, которая до сих пор остается одной из наиболее изученных функциональных сетей головного мозга, так же проводили в RS.

Основные части DMN были идентифицированы в медиальной префронтальной коре (MPFC), задней части поясной извилины (PCC) и в нижних теменных долях (IPL) обоих полушарий (Buckner et al., 2008).

Для более детально рассмотрения эти регионы сопоставляют с уточненными полями Бродмана (BA) (Brodmann, Petrides and Pandya ,1994, Vogt et al.,1995, Morris et al. ,2000, and Ongur et al. ,2003).

Передняя порция сети делится на вентральную vMPFC (BA 24, 10 m/10 r/10 p, 32ac) и дорзальные dMPFC (BA 24, 32ac, 10p, 9) части.

Задняя порция PCC/Rsp включает, как непосредственно заднюю цингулярную кору, так и ретроспленальную кору (BA 29/30, 23/31).

К латеральным отделам DMN кроме IPL (BA 39, 40) относят латеральную височную кору (LTC, BA 21) и гиппокампальную формацию (гиппокамп, энторинальная кора, парагиппокампальная кора).

Ключевые регионы DMN хорошо связаны структурно (Vogt et al.,2006, van den Heuvel et al., 2008, 2009; Greicius et al., 2009) и функционально (Greicius et al., 2003; Biswal et al., 2010) .

MPFC и PCC связаны мощными цингулярными трактами, которые идентифицированы DTI (van den Heuvel et al., 2008).

Вентральная часть MPFC имеет прямые и обратные связи с энторинальной и периринальной корой. Непосредственно от гиппокампа и субикулума структура получает только афферентные влияния. Обратные связи с гиппокампальным комплексом осуществляются через срединное ядро таламуса n. reuniens (Euston D.R. et al., 2012).

Нижняя теменная доля (IPL) функционально гетерогенная область, которая участвует в зрительно-пространственном ориентационном внимании, памяти и математическом познании. Функциональный и структурный анализ показал, что только задняя часть угловой извилины (PGP) более тесно связана с вентромедиальной префронтальной корой, задней частью поясной извилины и гиппокампальными регионами, т.е. со структурами которые относят к DMN (Uddin L.Q. et al., 2010). Тракты, связывающие IPL и PCC, были идентифицированы DTI с использованием вероятностного подхода и не для всех испытуемых (Khalsa S.,et al.,2014), что может быть связано с их пересечением продольными волокнами.

Основные данные для анализа крупномасштабных сетей в последнее время были получены методами МРТ. Структурный анализ начинался с VBM и был продолжен DTI, DSI-методами. Функциональные методы делятся на анализ функциональной (FC) и эффективной связанности (EC). Наиболее известные методы эффективной связанности: SEM (Bavelier et al., 2000), GSA (Goebel et al., 2003), DCM (Friston et al., 2003). Последний из перечисленных подходов DCM делиться на анализ стохастических и детерминированных моделей.

Первые работы по динамическому причинному моделированию связей DMN, выявили что MPFC посылает информацию в PCC, а двусторонние нижнее теменные дольки передают информацию как PCC так и в MPFC. Кроме этого выяснили, что эндогенные воздействия могут быть выше в правом полушарии, чем в левом (Di X., & Biswal B.B., 2014).

Введение полного коннектома с учетом межполушарных связей между IPL частично нарушает симметрию для этих узлов, хотя сохраняется основная тенденция - преобладание воздействий MPFC на PPC (Bastos-Leite A.J. et al., 2015).

Моделирование связей методом спектрального DCM между гиппокампом (Hi), MPFC, передней поясничной корой (ACC) и дорсолатеральной префронтальной корой (DLPFC) показало незначительную асимметрию с преобладанием воздействий от соседних структур на правый Hi и левую MPFC у здоровых испытуемых в RS. При этом на левую MPFC более вероятны были воздействия со стороны как правого так левого Hi. На правую MPFC больше влиял Hi ипсилатерального полушария (Cui L.B. et al., 2015).

В нашей работе показаны обширные структурные связи DMN с остальными RSN. В большинстве работ утверждается, что активность дефолтной сети угнетается при внешней стимуляции, что подтверждается в наших экспериментах. Одновременно с этим выдвигается предположение, что активность DMN связана с внутренним мыслительным процессом

(Molnar-Szakacs I. & Uddin L. Q. , 2013). Кроме внешних воздействий, которые подавляют дефолтную сеть, нами выявлены признаки снижения связанности внутри DMN при ментальной нагрузке.

Сравнение RSN и сетей связанных с выполнением заданий позволило нам показать примеры реконфигурации крупномасштабных сетей и приблизится к пониманию механизмов этих перестроек.

Ретинотопический принцип модификации RSN впервые был показан при предъявлении простых стимулов, где центральные и периферические стимулы имеют свое представительство во всех зрительных полях (Tootell R.V.H., et. al., 1998) и позже подтвержден (Benson N. et. al., 2014, Striem-Amit E.,2015). Мы впервые показали специфику активации центральных и периферических отделов зрительной коры для функциональных сетей головного мозга человека. В последнее время наши предположения поддержаны другими авторами, где обнаружено участие зрительной коры при ментальной манипуляции со зрительными образами (Schlegel A.,2013) и для ментальной ориентации в пространстве (Huang R,2013). В последней работе обнаружено, что именно ретинотопическая периферия работает при воображении и припоминании.

Математические разработки и машинное моделирование нейронных сетей (Izhikevich E.M., Edelman G.M, 2007) с одновременным экспериментальным открытием явлений, которые могут сопровождать работу подобных сетей в головном мозге (Naundorf B., et al. 2006, Tchumachenko T., et al. 2011, Volgushev M., 2011), позволили сформулировать понятие о нейронных сетях, реагирующих на внешние и внутренние воздействия, как единое целое. Открытие RSN (Biswal B., et al., 1985) оказалось еще одним подтверждением данной концепции.

Исследования в этой области интенсивно развиваются в настоящее время. Одним из достижений в этом направлении явилось доказательство модульности сетей и демонстрация их иерархической связи (Doucet G. et al.,2011), что подтверждено в нашей работе.

Применяемый нами метод независимых компонент определения сетей состояния покоя оказался пригодным для исследования модификаций данных сетей при предъявлении заданий. Изучение баз данных фМРТ показало, что активацию при различных парадигмах экспериментов можно рассматривать, как модификацию сетей состояния покоя (Di X. et al., 2013), что продемонстрировано в нашей работе на примере основных сенсорных сетей. Модификация зрительной сети в нашей работе связана с особенностью предъявляемых заданий связанных с просмотром, зрительным воображением и памятью.

Функциональная связанность между отдельными частями сети обусловлена анатомическими связями, которые могут быть прослежены с использованием метода диффузионного тензорного анализа (DTI). Этот метод позволил показать, что связи в коре головного мозга распределены неравномерно. Существует несколько крупных узлов (хабов), где концентрируется наибольшее число связей и наиболее крупный узел находится на медиальной поверхности теменной доли (Nagmann P., et al., 2008). Мы показали неравномерность функциональной связанности в отдельном сетевом модуле, что может помочь в определении эпицентров распространения движущихся волн (TW).

Процесс распространения TW на складчатой поверхности коры был впервые смоделирован нами. На модели мы подтвердили, что подобный процесс формирует электрическое поле, которое может быть приближено вращающимся эквивалентным диполем.

Первые данные о вращающихся паттернах ЭЭГ и МЭГ были получены в прошлом веке (Дубикайтис, 1962, Gurtovoy, et al., 1989). Обнаруженная динамика распределений электрических и магнитных полей головного мозга хорошо объяснялись вращающимся эквивалентным диполем (Верхлютов, 1996), который был зарегистрирован экспериментально (Верхлютов с соавт., 1999).

Предполагалось, что вращающийся диполь был следствием движущихся волн (TW) на ограниченных участках коры. Однако в то время не было убедительных экспериментальных доказательств существования таких волн и не удалось создать модель распространения потенциалов по складчатой поверхности мозга. Было не ясно, почему распространение TW должно происходить на небольшом участке коры.

Подобные волны были получены на крупномасштабной модели таламо-кортикальной системы млекопитающих (Izhikevich, Edelman, 2008).

Появились убедительные экспериментальные доказательства TW с применением оптической регистрации (Muller, et al., 2014).

Открытие и широкое исследование сетей состояния покоя позволило предположить, что TW это один из видов динамики крупномасштабных нейронных сетей и волновое распространение потенциалов ограничивается границами RSN.

Выявленные взаимоотношения между ЭЭГ и фМРТ трудно понять без математического моделирования корковой активности. По сравнению с предложенной нами моделью внеклеточного сигнала предлагаемые ранее подходы либо были основаны на рассмотрении одиночных распределенных нейронов (Holt G.A., 1998; Linden H. et al., 2011), либо лишь феноменологически связывали внеклеточный потенциал с популяционной моделью (Mazzoni A. et al., 2008). Проблема более ранних популяционных подходов состояла в том, что они рассматривают только одно-компаратментные нейроны, тогда как вклад во внеклеточный потенциал даёт пространственное распространение тока внутри нейрона. В рамках общепринятого рассмотрения связи внеклеточного потенциала с мембранными токами на основе уравнения Пуассона (Nicholson S. and Freeman J.A., 1975) для однородной проводящей среды, наша модель предлагает новую формулу, связывающую внеклеточный потенциал с параметрами активности двух-компаратментного нейрона. Более того, эта двух-компаратментная модель нейрона совместима как с упрощённой (Бучин

А.Ю., Чижов А.В., 2010), так и с детальной (Chizhov A.V. and Graham L.J.,2007) моделями нейронных популяций. Причем обе эти модели применимы в случаях сильных вспышек популяционной активности.

Список литературы.

Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Reza, K., et al. (1995). Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry*, 152, 1576–85.

Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C, Norton A, Reis S, Friston KJ. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull.* 2015 Jan;41(1):144-53. doi: 10.1093/schbul/sbu080. Epub 2014 Jun 17.

Berger, H. (1931/1969). On the electroencephalogram of man: third report. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Supplement No.*, 28, 95–132.

Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.*, 34, 537–41

Buckner, R. L., Raichle, M. E., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1996). Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J. Neurosci.*, 16, 6219–35.

Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., et al. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.*, 25, 7709–17.

Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 49–57.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL.
The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease
Ann N Y Acad Sci. 2008 Mar;1124:1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011.

Cui LB, Liu J, Wang LX, Li C, Xi YB, Guo F, Wang HN, Zhang LW, He H, Tian P, Lu H, Yin H. Anterior cingulate cortex-related connectivity in first-episode schizophrenia: a spectral dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Human Neurosci* V9, 2015, №00589 DOI=10.3389/fnhum.2015.00589

Di X, Biswal BB.

Identifying the default mode network structure using dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging.

Neuroimage. 2014 Feb 1;86:53-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.071. Epub 2013 Aug 6.

Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL.

The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making.

Neuron. 2012 Dec 20;76(6):1057-70. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.002. Review.

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100, 253–8.

Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation.

J. Cogn. Neurosci., 16, 1484–92.

Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. 2009. Resting state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network.

Cereb Cortex 19:72–8.

Figley TD., Bhullar N, Courtney SM., Figley CR.

Probabilistic atlases of default mode, executive control and salience network white matter tracts: An fMRI-guided diffusion tensor imaging and tractography study 2015

Frackowiack, R. S. J. (1991). Language activation studies with positron emission tomography. In D. J. Chadwick & J.

Whelan (Eds.) Exploring Brain Functional Anatomy with Positron

Emission Tomography (p. 231). Chichester, UK: John Wiley

& Sons Ltd.

Friston KJ, Kahan J, Biswal B, Razi A.

A DCM for resting state fMRI.

Neuroimage. 2014 Jul 1;94:396-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.009.

Epub 2013 Dec 15.

Giambra, L. M. (1995). A laboratory method for investigating influences

on switching attention to task-unrelated imagery and thought. *Conscious Cogn.*, 4, 1–21.

Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 4259–64.

Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 685–94.

Ingvar, D. H. (1979). “Hyperfrontal” distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness: on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol. Scand.*, 60, 12–25.

Ingvar, D. H. (1985). “Memory of the future”: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum. Neurobiol.*, 4, 127–36.

James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company.

Kety, S. S., & Schmidt, C. F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.*, 27, 476–83.

Khalsa S, Mayhew SD, Chechlacz M, Bagary M, Bagshaw AP.

The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships.

Neuroimage. 2014 Nov 15;102 Pt 1:118-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.022. Epub 2013 Dec 21. Review

Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., et al. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, 54, 287–98.

Ongur, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.*, 460, 425–49.

Petrides, M., & Pandya, D. N. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In F. Boller, & H. Spinnler (Eds.) *Handbook of Neuropsychology* (pp. 17–58). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., et al. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 676–82.

Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., et al. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II: decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.*, 9, 648–63.

Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., et al. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.*, 24, 6392–401.

Sokoloff, L., Mangold, R., Wechsler, R. L., Kenney, C., & Kety, S. S. (1955). The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J. Clin. Invest.*, 34, 1101–8.

van den Heuvel M1, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff Pol H.

Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity.

J Neurosci. 2008 Oct 22;28(43):10844-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2964-08.2008.

Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J. Comp. Neurol.*, 359, 490–506.

Vogt, B. A., Vogt, L., & Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*, 29 (2), 452–66.

Uddin LQ1, Supekar K, Amin H, Rykhlevskaia E, Nguyen DA, Greicius MD, Menon V.

Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity.

Cereb Cortex. 2010 Nov;20(11):2636-46. doi: 10.1093/cercor/bhq011. Epub 2010 Feb 12.

Wang, Z., Dai, Z., Gong, G., Zhou, C., and He, Y. (2015). Understanding structural-functional relationships in the human brain: a large-scale network perspective. *Neuroscience* 21, 290–305. doi: 10.1177/1073858414537560.

Методы и подходы, использованные в ходе выполнения Проекта

Регистрацию фМРТ для выявления сетей состояния покоя проводили с использованием с использованием томографа MAGNETOM AVANTO 1.5 Тесла (SIEMENS, Германия). Для сканирования использовали последовательности Gradient echo EPI: TR(repetition time)=3000 мс, TE(echo time)=50 мс, FA(flip angle)=150, 32 среза толщиной 3 мм, матрица 64x64, межсрезное расстояние 0.8 мм. Исследование включало сбор 180 объемов для каждого испытуемого. Полученные данные были предварительно обрабатывали с помощью программного обеспечения Statistical Parametric Mapping, SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Процесс обработки включал в себя: корректировку движений, корегистрацию среднего функционального изображения со структурным, нормализацию со стандартным пространством Montreal Neurological Institute (MNI) и сглаживание с использованием фильтра Гаусса с ПШПВ 6 мм³.

Групповой анализ независимых компонент провели для обеих групп с использованием программного обеспечения GIFT (<http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>).

Групповой анализ включал в себя как метод главных компонент, число которых было выбрано 48, так и метод независимых компонент, число которых было выбрано равным 32 с учетом ранее полученных данных (Schopf, Windischberger, Kasess, Lanzenberger, Moser, 2010). Использовали алгоритм Infomax. Выбор компонент, связанных с сетями состояния покоя, осуществляли на основании данных, полученных (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Damoiseaux et al., 2006; Hacker et al., 2013). С помощью WFU PickAtlas 3.0.4. (Maldjian, Laurienti, Kraft, Burdette, 2003) построили

маски, соответствующие полям Бродмана для каждой компоненты, указанной в (Damoiseaux et al., 2006).

Регистрацию данных при исследовании модификации сетей состояния покоя после предъявления парадигм просмотра и представления зрительных сюжетов проводили на томографе с полем постоянного магнита 3Т и градиентной катушкой с напряженностью 80 мТл/м. Структурную МРТ выполняли в виде T1-взвешанных наборов данных с толщиной среза 1 мм на матрице 256*256, FOV=24*24 см. Функциональное сканирование делали с помощью эхо-планарного протокола с матрицей 128*128, размером пикселя 1,8*1,8 мм и толщиной среза 4 мм. За время выполнения одной парадигмы записывали 60 наборов функциональных срезов охватывающих весь мозг. Индивидуальные данные структурной МРТ усредняли после нормализации корковых поверхностей к единой анатомической модели мозга с использованием SPM.

Сети и их динамику анализировали методом независимых компонент программным модулем GIFT. Распределение Т-критерия для всей группы наносили на модельную поверхность полушарий головного мозга человека при помощи программы Caret, которая позволяла создать, как трехмерные изображения мозга, так и плоские карты коры. Это дает возможность наблюдать картину распределения активации одновременно на двух полушариях мозга (http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Main_Page).

Дополнительно использованием программы:

Conn (<https://www.nitrc.org/projects/conn>),

GRETNA (<http://www.nitrc.org/projects/gretna>).

Для построения модели внеклеточного сигнала были использованы стандартное кабельное уравнение мембранной возбудимости; общепринятое рассмотрение связи внеклеточного потенциала с мембранными токами на основе уравнения Пуассона (Nicholson C. and Freeman J.A.,1975) для однородной проводящей среды. Новизна предлагаемой модели обусловлена сопряжением модели двух-компарментного нейрона (Чижов А.В.,2004) с

биофизически-подробной моделью нейронной популяции (Бучин А.Ю., Чижов А.В., 2010; Chizhov A.V. and Graham L.J.,2007).

Основной особенностью нашей работы было создание программы для моделирования волнового распространения электрических потенциалов на складчатой поверхности коры головного мозга.

Модель реализована в виде пакета программ, осуществляющих расчет электрического потенциала на сложной складчатой поверхности, моделирующей кору головного мозга человека, в результате волнового процесса возбуждения электрической активности, распространяющейся из единичного эпицентра.

Пакет программ состоит из следующих функций: `meshm_dist`, `meshm_wave`, `meshm_dipl`, `meshm_pot`.

Триангулированные поверхности задаются двумя матрицами: `Vertices` размера $3 \times N$ с координатами узлов поверхности и `Faces` размера $3 \times L$ с номерами трех узлов составляющих L треугольников поверхности. Все метрические величины при расчетах задаются в мм.

Функции работают в следующей последовательности:

1. Задается эпицентр распространения волны в виде целевого узла триангулированной поверхности. Узел может быть задан пользователем непосредственно или определяется ближайший узел к точке с координатами, задаваемыми пользователем. Операция является частью функции `meshm_dist`, которая принимает вектор с тремя декартовыми координатами начальной точки и массив `Vertices`, и возвращает номер начального узла.
2. Вычисление геодезического расстояния от выбранного узла до всех остальных узлов триангулированной поверхности. С этой целью триангулированная поверхность представляется как граф, а матрица связности графа рассчитывается с использованием функции набора программ Brainstorm [8] – `tess_vertconn`. Эта функция принимает два аргумента: матрицы `Vertices` и `Faces` триангулированной поверхности, а

в качестве результата возвращает матрицу связности этой поверхности. Эта матрица связности используется для поиска в ширину по графу. Для этого на первой итерации она умножается на вектор $x = [0\ 0\ 0 \dots 1 \dots 0\ 0]$, где 1 соответствует номеру начального узла, в результате чего получается вектор $y = [0\ 0\ 0 \dots 1 \dots 0 \dots 1 \dots 0]$, где 1 соответствует номерам узлов связанных с первым, т.е. его первым уровнем связности. Вычисляется расстояние между начальным узлом и его первым уровнем связности. При следующей итерации матрица связности умножается на вектор y и вычисляется второй уровень связности для начального узла. Расстояние до узлов второго уровня связности вычисляются сложением расстояний до связанных с ними узлов первого уровня связности и расстояний между узлами первого уровня связности и начального узла. В результате каждой итерации сохраняется вектор расстояний от начального узла до уже пройденных узлов и вектор, в котором хранятся номера уже пройденных узлов. Процедура осуществляется функцией `meshm_dist`, которая принимает следующие аргументы: переменную типа `structure` с полями `Faces` и `Vertices`, задающие триангулированную поверхность, и вторую переменную, задающую номер начального узла, или вектор 1×3 , задающий декартовы координаты начальной точки. В результате функция выдает вектор $1 \times N$, где каждому номеру узла соответствует значение геодезического расстояния до него от узла, заданного пользователем.

3. Расчет амплитуд волны электрической активности, распространяющейся по поверхности головного мозга из начального узла. Осуществляется функцией `meshm_wave`. В качестве аргументов принимает вектор размера $1 \times N$ с расстояниями от начального узла до всех узлов поверхности, переменную задающую максимальное расстояние распространения волны, длину волны λ , количество временных отсчетов M , частоту колебаний волны ω в Гц и частоту

дискретизации SR в Гц. Расчет амплитуды осуществляется по следующей формуле:

$$A(j, t) = \sin(2\pi(\lambda x_j - \omega t/SR)),$$

где $A(j,t)$ – амплитуда волны в точке j -го узла, n – номер узла, t – момент времени, x_j – расстояние до j -го узла. В результате функция выдает матрицу $N \times M$ амплитуд для N узлов и M отсчетов времени.

4. Расчет координат векторов элементарных диполей расположенных в узлах поверхности. Осуществляется функцией `meshm_dipl`. В качестве аргументов принимает переменную типа `structure` с полями `Vertices` и `Faces` триангулированной поверхности и матрицу $N \times M$ амплитуд для N узлов и M отсчетов времени. С использованием функций программного пакета `Brainstorm tess_normals` вычисляются значения единичных нормалей к поверхности в каждом узле. Эта функция принимает матрицы `Vertices` и `Faces` и возвращает массив $3 \times N$ с тремя декартовыми координатами векторов нормалей для каждого из N узлов. Далее в `meshm_dipl` длины векторов нормалей приравниваются к амплитудам распространяющейся волны и рассчитываются заново их параметры для вычисления значений элементарных диполей. Затем рассчитываются координаты эквивалентного диполя как векторной суммы элементарных диполей. Далее вычисляются координаты начала эквивалентного диполя. Для этого сначала рассчитываются косинусы между каждым элементарным диполем и эквивалентным диполем, и далее получаем радиус-векторы, проведенные к началам элементарных диполей, которые проецируются с использованием этих косинусов. Значения проекций суммируются, возвращая координаты начала диполя. Функция `meshm_dipl` возвращает переменную типа `structure` с полями `Loc` размером $3 \times M$ координат начала эквивалентного диполя, `Amp` размером $3 \times N$ координат эквивалентного диполя, и `elem` с аналогичными полями `Loc` и `Amp` размеров $3 \times N \times M$ координат, задающих положение элементарных диполей.

5. Расчет электрического и магнитного поля на поверхности головы или в выбранных точках имитирующих электроды или датчики МЭГ. Расчет осуществляется функцией `meshm_pot`. Функция принимает в качестве аргументов поверхности, задающие кору головного мозга, череп, скальп и общую поверхность головы, переменную типа `structure` задающую расположение датчиков, вектор, задающий нумерацию датчиков, переменную типа `structure`, задающую координаты диполей из пункта 4 и метод расчета. Переменная, задающая расположение датчиков, представляет собой переменную типа `structure` размером $1 \times K$ с полями `Name`, и `Loc`. `Name` – имя электрода, например `Cz`. `Loc` – координаты расположения электродов. Метод расчета задается строкой и может быть `'elem'` или `'equiv'`. В случае метода `'elem'` расчет результирующего поля осуществляется по элементарным диполям. С использованием функции `bst_openmeeg` программного пакета `Brainstorm` рассчитывается матрица прямой модели для первого момента времени размером $K \times 3N$, где K – число каналов. Далее для каждого момента времени рассчитывается значение электрического или магнитного поля на электродах и записывается в матрицу, которая в результате возвращается функцией размером $K \times M$. В случае метода `'equiv'` матрица прямой модели перерасчитывается для каждого момента времени и умножается на координаты эквивалентного диполя, соответствующие этому моменту времени.

Проверку модели проводили, вычисляя динамику эквивалентного диполя за 200 мс от волны потенциалов, распространяющейся из единичного эпицентра расположенного на медиальной поверхности одного из полушарий (либо 2 симметричных источника в обоих полушариях) головного мозга со скоростью 0.2 м/с. Указанные параметры соответствуют частоте изменения поля 10 Гц. Дополнительно рассчитывали электрические и магнитные поля на модельной поверхности головы человека без учета

оболочек. Для моделирования использованы поверхности коры мозга и
головы человека из программы Brainstorm
(<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>)

Библиографический список всех публикаций по проекту за весь период выполнения проекта.

Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L., Sokolov P.A., Velichkovsky B.M. Large-scale network analysis of imagination reveals extended but limited top-down components in human visual cognition. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2014. 7(4), 4-19.

Верхлютов В. М., Соколов П. А., Ушаков В. Л., Величковский Б. М. Макроскопические функциональные сети головного мозга человека при просмотре и припоминании коротких видеосюжетов. *Журн.высш.нервн.деят.* 2015. 65(3), 333–343.

Шарова Е.В., Гаврон А.А., Абдулаев А.А., Смирнов А.С., Фадеева Л.М., Челябинина М.В., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Куликов М.А., Верхлютов В.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Опыт фМРТ-анализа состояния покоя (resting state) здоровых испытуемых с использованием программного обеспечения FSL. *Медицинская визуализация*, 2015, (4), 6-17.

Gavron A.A., Sharova E.V., Abdulaev A.A., Smirnov A. S., Fadeeva L. M., Chelyapina M. V., Zaytsev O. S., Verkhlyutov V. M., Pronin I. N. Our experience of the comparative fmri resting state (RS) analysis in normal subjects and patients with severe traumatic brain injury (TBI) according the algorithm of independent components analysis (ICA). The 15th european congress on clinical neurophysiology, September 30 – October 3, 2015, Brno, Czech Republic, Book of abstracts, p.213

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л., Величковский Б.М. Перекрытие крупномасштабных сетей головного мозга человека, регистрируемых фМРТ в состоянии покоя и при выполнении ментальных задач. Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Москва, 16 июня 2015 г. Материалы конференции, с. 59-60, БукиВеди, ISBN 978-5-4465-0705-4.

Верхлютов В.М., Балаев В.В., Соколов П.А., Карташов С.И., Ушаков В.Л., Величковский Б.М. Макроскопические сети коры головного мозга. Метаболические и электрические проявления. Нейронауки и благополучие общества: технологические, экономические, биомедицинские и гуманитарные аспекты. Москва, 28–29 мая, 2015 г. Материалы конференции, с. 22.

Верхлютов В.М., Соколов П. А., Завьялова В.В., Ушаков В.Л., Величковский Б.М. Анатомическое перекрытие сетей состояния покоя и крупномасштабных функциональных сетей головного мозга человека при выполнении заданий по данным фМРТ. Нейронауки и благополучие общества: технологические, экономические, биомедицинские и гуманитарные аспекты. Москва, 28–29 мая, 2015 г. Материалы конференции, с. 21.

Ушаков В.Л., Завьялова В.В., Пойда А.А., Орлов В.А., Верхлютов В.М., Соколов П.А., Величковский Б.М. Сравнительная оценка пространственной структуры крупномасштабных функциональных сетей головного мозга человека при когнитивной нагрузке и в

состоянии покоя .VI Всероссийская конференция «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях», Казань, 6-9 апреля 2015 года, Сборник тезисов. с. 72-73.

Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Соколов П.А. Предварительный сравнительный анализ крупномасштабных функциональных сетей головного мозга человека в состоянии покоя и при выполнении заданий. Научно–практической конференция "фМРТ-исследования мозга человека в норме и патологии: возможности и проблемы корректности обработки данных" ИВНД и НФ РАН, Москва, 26 января 2015 г.,

<http://www.ihna.ru/files/member/verkhlyutov/presentation/VerkhliutovIH15.ppsx>

Соколов П.А., Ушаков В.Л.,Верхлютов В.М. Проблемы статистического анализа данных фМРТ при просмотре и воображении видеосюжетов. Научно–практической конференция "фМРТ-исследования мозга человека в норме и патологии: возможности и проблемы корректности обработки данных" ИВНД и НФ РАН, Москва, 26 января 2015 г.,

<http://www.ihna.ru/files/conf/SokolovIH15.ppsx>

Chizhov A.V., Sanchez-Aguilera A., Rodrigues S., de la Prida L.M. Simplest relationship between local field potential and intracellular signals in layered neural tissue. Phys. Rev. E 92, 062704 (2015) .

Chizhov A.V., Smirnova E.Yu., Kim K. Kh. Zaitsev A.V. A simple Markov model of sodium channels with a dynamic threshold Journal of Computational Neuroscience, 2014, 37(1):181-191 (ISSN 0929-5313)

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л., Величковский Б.М. Активность крупномасштабных нейросетей коры головного мозга человека при просмотре, воображении и припоминании видеосюжетов. Когнитивные исследования, Выпуск 6, Москва, 2014, С.170-197. (ISBN 978-5-94051-155-1)

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л. Активность крупномасштабных корковых сетей при предъявлении и воображении сложных зрительных стимулов. Нейроинформатика-2014, XVI Всероссийская научно-техническая конференция, Сборник научных трудов, Ч.3, С. 11-18, НИЯУ МИФИ, Москва, 2014, (ISBN 978-5-7262-1900-4).

Чижов А.В., Родригеш С. Простая модель связи внеклеточного потенциала и мембранных токов популяции нейронов. Нейроинформатика-2014, XVI Всероссийская научно-техническая конференция, Сборник научных трудов, Ч.2, С. 87-95, НИЯУ МИФИ, Москва, 2014, (ISBN 978-5-7262-1900-4).

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л., Стрелец В.Б. Модификация и динамика сетей состояния покоя при просмотре и воображении видеосюжетов. Шестая международная конференция по

когнитивной науке, Тезисы докладов, Калининград, 2014, С.209-210. (ISBN 978-9955-488-86-6).

Карташов С.И., Завьялова В.В., Орлов В.А., Ушаков В.Л., Пойда А.А., Годунов А.И., Верхлютов В.М., Алюшин М.В. Визуализация крупномасштабных нейросетей головного мозга человека на основе ЭЭГ, фМРТ и DTI. Шестая международная конференция по когнитивной науке, Тезисы докладов, Калининград, 2014, С.322. (ISBN 978-9955-488-86-6).

Ushakov V.L., Verkhlyutov V.M., Sokolov P.A., Ublinskii M.V., Strelets V.B., Agrafonov A.Yu., Petryaikin A.V, Akhadov T.A. Activation of brain structures demonstrated by fMRI data on viewing video clips and recall of the action shown. *Neurosci Behav Physiol.* 2013 January; 43(1):46-58.

Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Соколов П.А. Выделение крупномасштабных нейронных сетей в коре головного мозга человека по данным фМРТ во время просмотра и припоминания видеосюжетов. В кн. Когнитивная наука в Москве: Новые исследования 2013, материалы конференции, Под редакцией Печенковой Е.В., Фаликман М.В., БукиВеди, Москва, 2013, С.50-54. (ISBN 978-5-446501-61-8).

Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Соколов П.А. Активация и деактивация нейронных сетей коры головного мозга человека по данным фМРТ при просмотре и припоминании видеосюжетов. XV Всероссийская научно-техническая конференция

«Нейроинформатика-2013»: Сборник научных трудов. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ. 2013. Стр. 11-20. (ISBN 978-5-7262-1782-6)

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л. Модификация нейронных сетей состояния покоя при предъявлении и воображении сюжетов видеоклипов, Международная научно-практическая конференция «Нейронауки и благополучие общества: технологические, экономические, биомедицинские и гуманитарные аспекты», Московский государственный гуманитарный университет им. М.А.Шолохова (МГГУ им. М.А. Шолохова), 26-28 ноября, Москва, 2013.

Завьялова В.В., Соколов П.А., Карташов С.И., Ушаков В.Л., Верхлютов В.М. Применение метода независимых компонент для анализа нейросетевой активности головного мозга в Rest-состоянии по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, XI Курчатовская молодежная научная школа, НИЦ «Курчатовский институт», 12 – 15 ноября, Москва 2013.

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л. Идентификация, динамика и иерархическая структура крупномасштабных нейронных сетей по данным фМРТ, Семинар по фМРТ в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, 29 октября 2013 г.

Ушаков В.Л., Верхлютов В.М., Соколов П.А., Карташов С.И., Завьялова В.В., Пойда А.А., Лебедев В.В., Князев А.В., Марченков

Н.С., Величковский Б.М. Визуализация нейросетевой активности головного мозга человека при протекании когнитивных процессов. IX Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», 3-13 июня, Судак, Крым, Материалы конференции, Москва, 2013, Стр. 637.

Верхлютов В.М., Соколов П.А., Ушаков В.Л. Особенности активации центральной и периферической частей зрительной нейронной сети по данным фМРТ, IX Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», 3-13 июня 2013, Судак, Крым, Материалы конференции, Москва, 2013, Стр. 160.

Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Соколов П.А. Активационная динамика крупномасштабных нейронных сетей человека по данным фМРТ. Научно-практический семинар «фМРТ исследования речи: от дизайна эксперимента до анализа данных» Центр патологии речи и нейрореабилитации, 25-29 марта, Москва, 2013.