

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН

На правах рукописи

Соколов Павел Александрович

Тема диссертации:

Активность системы зеркальных нейронов по данным фМРТ
при просмотре и воображении видеосюжетов

03.03.01 – ФИЗИОЛОГИЯ

03.01.02 – БИОФИЗИКА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Работа выполнена в

ФГБУ Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

Научные руководители:

кандидат медицинских наук Верхлютов Виталий Михайлович

кандидат биологических наук Ушаков Вадим Леонидович

Москва – 2014.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Парадигмы с использованием натуралистических стимулов	14
1.2. Зеркальные нейроны	18
1.2.1. История открытия зеркальных нейронов	18
1.2.2. Функциональность системы зеркальных нейронов	20
1.2.2.1. Ядро системы зеркальных нейронов у человека	21
1.2.2.2. Согласованность зеркальных нейронов	23
1.2.2.3. Микроэлектродная регистрация активности зеркальных нейронов	24
1.2.2.4. Слухо-зрительные распределенные сети	26
1.2.2.5. Сопоставление с целью	27
1.2.2.6. Понимание намерений и "теория мышления"	30
1.2.2.7. Эмпатия	31
1.2.2.8. Заболевания	33
1.3. Методики исследования	35
1.3.1. Физика МРТ	36
1.3.2. Процессы, происходящие при радиочастотном облучении вещества	37
1.3.3. Биофизические основы BOLD-сигнала	42
1.3.4. Проведение фМРТ эксперимента	44
1.3.5. Артефакты изображений	45
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	47
2.1. Проведение эксперимента	47
2.2. Анализ данных	49
2.2.1. Система координат	49
2.2.2. Статистическое параметрическое картирование	50
2.2.2.1. Функциональная специализация и интеграция	50
2.2.2.2. Пространственное выравнивание и нормализация	51
2.2.2.3. Статистическое параметрическое картирование	56
2.2.2.4. Схемы эксперимента: функциональное вычитание и умножение	62
2.2.2.5. Методика обработки с помощью статистического картирования	63
2.2.3. Выделение сетей	68
2.2.3.1. Анализ независимых компонент	69
2.2.3.2. Методика выделения сетей	70
2.2.4. Моделирование поверхности коры головного мозга	71
2.2.4.1. Получение и манипуляции с модельной поверхностью коры	72
2.2.4.2. Методика наложения T-значений на модельную поверхность коры головного мозга	74
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	76
3.1. Результаты	76
3.1.1. Анализ статистических параметрических карт	76
3.1.2. Анализ независимых компонент	88
3.2. Обсуждение результатов	98
4. ВЫВОДЫ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последние десятилетия в нейрофизиологии все больше внимания уделяют исследованиям когнитивных процессов, напрямую не связанных с внешними сенсорными раздражителями: решение задач, представление, воображение, сопереживание, обучение. Важным моментом для такого рода работ стало открытие группы итальянских исследователей, возглавляемых Д. Ризоллатти. Ими были обнаружены нейроны, которые активировались как при выполнении животным какого-либо действия, так и когда животное наблюдало то же самое действие, выполняемое другим животным (Rizzolatti et al., 1996). Подобные реакции можно обнаружить и у человека, который наблюдает за усилиями другого индивида. Он в своем воображении выполняет движение по воспринимаемому образцу, т.е. внутри себя отражает наблюдаемое действие. С подобным внутренним отражением (представлением) тесно связан термин зеркальные нейроны (ЗН).

ЗН – это нейроны, которые активируются как при выполнении действия животным (или человеком), так и при наблюдении им выполнения того же самого действия другим животным или человеком (Rizzolatti et al., 1996). Первично активность этих нейронов регистрировали с помощью микроэлектродов у приматов в вентральной премоторной коре и нижней теменной доле.

В настоящее время продолжают исследования на животных и человеке, направленные на поиск различных структур, в состав которых входят ЗН. Исследователи, использующие неинвазивные методы функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и электроэнцефалографии (ЭЭГ), нашли свидетельства активности подобной системы нейронов и в головном мозге человека. Метод ЭЭГ чувствителен к

активности ЗН, ТМС может тормозить или облегчать деятельность ЗН, однако эти методы не могут локализовать зоны, содержащие ЗН. Это можно сделать с помощью ПЭТ или фМРТ. Однако эти методы не в состоянии различить отдельные нейроны. В экспериментах, которые стимулируют ЗН, наблюдается активация объемов серого вещества, которые только частично отражают работу ЗН.

У людей мозговая деятельность, опосредуемая ЗН согласно классическому определению Ризолатти, была найдена в премоторных областях (Grezes et al., 2003; Calvo-Merino et al., 2005; Calvo-Merino, Grezes, Glaser, Passingham, & Haggard, 2006; Gazzola et al., 2006; Molnar-Szakacs, Kaplan, Greenfield, & Iacoboni, 2006; Gazzola et al., 2007a), нижних лобных долях (Gallese et al., 1996), в нижних теменных долях (Fogassi et al., 1999; Iacoboni et al., 1999). Полученные данные подкрепляются прямой преемственностью этих областей с аналогичными "зеркальными" зонами у приматов в филогенезе.

Первоначально термин ЗН был связан только с моторным и зрительным/слуховым сопоставлением, однако анатомическая и функциональная взаимосвязь при реализации когнитивных функций заставила распространить понятие о ЗН на другие отделы мозга (Molenberghs P et al., 2011). У человека согласно данным фМРТ можно предполагать наличие подобных систем в первичной и вторичной соматосенсорной коре (Nishitani & Hari, 2000; Grezes et al., 2003; Raos, Evangeliou, & Savaki, 2004; Gazzola et al., 2006, 2007a), верхней теменной доле (Gazzola et al., 2006, 2007a) и мозжечке (Grezes et al., 2003; Gazzola et al., 2006, 2007a; Зуева Ю.В. и др., 2003).

Некоторые исследователи считают открытие ЗН одним из наиболее важных полученных данных в области нейронаук за прошедшее десятилетие. Среди них В.С. Рамачандран, который полагает, что они могут быть ключевыми в имитации и овладении языком (Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA., 2005), а также в процессах обучения и передачи знаний (Gallese V. and Goldman A., 1998). Речевая функция может быть наиболее тесно связана с классическими ЗН, так

как зона F5 у макака соответствует области, включающей 44 поле по Бродману (моторная речевая зона Брока) у человека.

Вопрос об определении термина ЗН до сих пор активно обсуждается (Bonaiuto J. et al., 2010). Ряд авторов строго ограничивают функциональные возможности ЗН, считая, что они связаны только с целью движений (Wang J et al., 2009). Более широко понятие ЗН используется при описании подражания (Iacoboni, 2005, 2009), понимания намерений (Fogassi et al., 2005). Представляет интерес степень участия ЗН при организации моторного обучения, т.к. формирование моторной программы происходит значительно эффективнее, если в процессе обучения совмещать выполнение действия и наблюдение за эталонным выполнением данного действия (Stefan et al., 2005).

Экспериментально доказано наличие ЗН, принимающих участие в понимании эмоционального состояния других людей, имеющие отношение к нашей способности к сопереживанию (эмпатии) (Singer et al., 2004, Carr et al., 2003). С данного результата начался следующий этап исследования различных состояний и процессов, интерпретируемых с позиций зеркальности, который заключается в описании ощущений и наблюдений за ощущениями. Области, связанные с вышеперечисленными функциями были обнаружены в области островка, миндалины и передней части поясной извилины.

Прямым доказательством наличия ЗН в долях головного мозга человека, отличных от премоторной и нижней теменной, являются данные непосредственной регистрации активности ЗН у человека, полученные при нейрохирургических операциях на больных с фармакорезистентными формами эпилепсии (Mukamel R. et al., 2009, 2010).

В рамках рассматриваемой концепции не предполагается рассматривать конкретные области головного мозга как конгломерат ЗН. В этом случае имеет смысл говорить о системе зеркальных нейронов (Mirror Neuron System – MNS, СЗН), наиболее значимыми элементами которой являются премоторные и нижнетеменные сети СЗН (Rizzolatti et al., 2009).

Ранее в качестве стимулов в функциональных исследованиях использовались простые изображения, звуки и т.п. (Botzung A. et al., 2010). Для изучения процессов с участием СЗН необходимо применять сложные комбинированные динамические стимулы (фильмы, видеофрагменты, видеоигры), чтобы создать условия для запуска данных систем. Показано, что использование видеофрагментов приводит к более насыщенной активации коры головного мозга (Hasson et al., 2010). В настоящее время происходит развитие стимульных парадигм в сторону их все большего усложнения. Однако такой подход предъявляет особые требования к устойчивости нейронной ответа на стимул (Jääskeläinen et al., 2008). Если данные требования выполнить не удастся, то прибегают к использованию методов многофакторного анализа, выделения независимых компонент и методы когерентного анализа (Klaser et al., 2011).

В работе использовали два видеосюжета без звукового сопровождения: "прыжок с парашютом" и "лекция". Первый сюжет был мало знаком испытуемым, второй спокойный и обыденный сюжет был хорошо знаком и привычен для данной группы добровольцев, состоящей из студентов и преподавателей ВУЗа. Просмотр и последующее представление себя на месте участника сюжета похожи на используемые ранее парадигмы фМРТ "представление игры в теннис" и "мысленное движение рукой" (M. Volz et al., 2007). Как считает большинство исследователей, подобные парадигмы могут активировать ЗН (Iacoboni (2005), Carr et al. (2003), Lior Shmuelof and Ehud Zohary (2007)).

Работа СЗН, вызываемая стимуляцией сенсорных зон мозга, активирует связанные с ней структуры. Предполагается, что реакция мозга при пассивном просмотре не должна ограничиваться активацией только сенсорных зон. Дополнительно могут быть задействованы, по крайней мере, еще несколько систем мозга, связанных с когнитивными функциями. Любой сюжет даже самый нейтральный вероятно активирует структуры, связанные с вниманием и памятью. Степень этой активации может зависеть от отношения испытуемого к

содержанию сюжета. Испытуемый прямо или косвенно может быть мотивирован на запоминание зрительного ряда. В первом случае испытуемому дают инструкцию на запоминание. Второй вариант связан с интересом к содержанию видеоклипа.

В обоих используемых сюжетах предполагается активация зон, содержащих ЗН, локализация которых определялась на основании работ, выполненных другими авторами. Представляли интерес "классические" области, содержащие ЗН, обнаруженные у приматов: нижняя лобная извилина (поля 44 (зона Брока), 45 по Бродману), супрамаргинальная (поле 39 по Бродману) и угловая извилина (поле 40 по Бродману).

Предложенная парадигма может выявить участки коры, которые будут реагировать совместно с СЗН. Например, было сделано предположение, что мысленное представление вовлекает нейронные механизмы, которые задействованы при восприятии (Kosslyn et al., 1995; O'Craven and Kanwisher, 2000a). Как показали O'Крейвен с коллегами (O'Craven and Kanwisher, 2000a), контекстная нейронная активность экстрастриарной зрительной коры может присутствовать во время произвольного воображения в отсутствии зрительных стимулов.

Цели исследования:

1. Изучить возможность использования имеющихся в свободном доступе алгоритмов обработки фМРТ для исследования системы зеркальных нейронов.
2. Изучить активность отделов коры, содержащих систему зеркальных нейронов и связанных с ней структур, при предъявлении и воображении сложных зрительных стимулов.

Задачи исследования:

1. Разработать методику обработки фМРТ данных в условиях просмотра и воображения видеосюжетов, включающую в себя локализацию корковых структур, содержащих систему зеркальных нейронов, и позволяющую выделять крупномасштабные сети коры головного мозга.
2. Выявить статистически достоверную активацию корковых структур, в том числе и структур, содержащих систему зеркальных нейронов, в предложенных условиях эксперимента.
3. Выделить крупномасштабные сети коры головного мозга и пространственно сопоставить их с системой зеркальных нейронов и сетями состояния покоя.

Научная новизна работы

1. Разработана методика обработки фМРТ данных для анализа активации корковых структур при использовании предложенных парадигм.
2. Впервые проведен анализ активации сенсорных, перцептивных, когнитивных, моторных зон головного мозга человека, а также зон, включающих систему зеркальных нейронов, для группы здоровых испытуемых, наблюдающих и воображающих зрительные сцены.
3. Идентифицированы крупномасштабные сети в головном мозге человека, активирующиеся при просмотре и представлении видеосюжетов.

Теоретическая и практическая значимость

Проблемы, поставленные в данной работе, являются частью фундаментальной задачи нейрофизиологии, направленной на исследование механизмов обучения, памяти, поведения. Функционирование мозга при предъявлении стимулов, приближенных к натуральным, имитирующих естественную внешнюю среду, недостаточно изучено. Теория зеркальных

нейронов может быть привлечена для интерпретации результатов, полученных в этих условиях.

На практике знание механизмов работы головного мозга в условиях предложенных парадигм, а также использование механизма "зеркальности", вносит существенный вклад в разработку систем искусственного интеллекта, интерфейса "мозг-компьютер", в диагностику и лечение заболеваний, вызывающих нарушение функций мозга.

Использованная в работе методика анализа фМРТ данных может быть применена в научных исследованиях и клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Активация структур системы зеркальных нейронов и моторной коры зависит от содержания сюжета. Малоизвестный и эмоционально более нагруженный сюжет вызывает большую активацию при просмотре. При воображении, наоборот, хорошо знакомый сюжет сопровождается большей активацией.
2. Кортикальные структуры, с которыми связывают когнитивные функции, более активны при воображении сюжетов, чем при их просмотре.
3. Сенсорные и перцептивные отделы коры активны при воображении сюжетов.
4. При просмотре и воображении видеосюжетов выделены крупномасштабные сети коры головного мозга, две из которых (лобно-теменные сети в левом и правом полушарии) включают в себя структуры, содержащие систему зеркальных нейронов.

Апробация работы

Доклад и обсуждение материалов диссертационной работы состоялись 23 декабря 2013 г. на совместном заседании двух подразделений ИВНД и НФ РАН: лаборатории психофизиологии и лаборатории высшей нервной деятельности человека.

Материалы диссертации были изложены на Научной Сессии НИЯУ МИФИ-2010 (Москва, НИЯУ МИФИ, 2010); на VIII и IX Курчатовских молодежных научных школах (Москва, РНЦ "Курчатовский институт", 2010,2011); на III Евразийском конгрессе по медицинской физике и инженерии (Москва, МГУ, 2010); XIV-XVII школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Москва, ИВНД и НФ РАН, 2010-2013), на XIII Всероссийской научно-технической конференции "НЕЙРОИНФОРМАТИКА-2011,2012" (Москва, НИЯУ МИФИ, 2011), на Международном симпозиуме по нейроимиджингу: фундаментальные исследования и клиническая практика (Москва, МГППУ, 2012), на конференции "Нейронауки и благополучие общества" (Москва, МГГУ им. М.А. Шолохова, 2013).

Положения работы отражены в 10 научных публикациях, 2 из них – в реферируемых журналах:

1. П.А. Соколов, М.В. Ублинский, В.Л. Ушаков, В.М. Верхлютов, А.Ю. Аграфонов, Т.А. Ахадов, А.В. Петрайкин. Метод фМРТ в исследовании систем "зеркальных" нейронов человека. VIII Курчатовская молодежная научная школа. Сборник докладов. М.: РНЦ "Курчатовский институт", 2011, с. 106-116.
2. В.Л. Ушаков, В.М. Верхлютов, П.А. Соколов, М.В. Ублинский, В.Б.Стрелец, А.Ю. Аграфонов, А.В. Петрайкин, Т.А. Ахадов. Активация

- структур мозга по данным фМРТ при просмотре видеосюжетов и припоминании показанных действий. М.: ЖВНД, 2011. Том 61. № 4. с. 1–12
3. П.А. Соколов, М.В. Ублинский, В.Л. Ушаков, Т.А. Ахадов, А.Ю. Аграфонов, А.В. Петряйкин. Применение программного обеспечения SPM 8 для обработки данных фМРТ и трехмерной локализации систем "зеркальных" нейронов у человека. НАУЧНАЯ СЕССИЯ НИЯУ МИФИ-2010. Материалы избранных научных трудов по теме: "Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований". Фундаментальные проблемы науки. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. Стр. 247-252.
 4. В.М. Верхлютов, П.А. Соколов, В.Л. Ушаков, М.В. Ублинский, А.В. Петряйкин, Т.А. Ахадов. Комплексная реакция структур мозга при просмотре и представлении показанных действий по данным фМРТ. XIII Всероссийская научно-техническая конференция "НЕЙРОИНФОРМАТИКА-2011": сборник научных трудов. В 3-х частях. Том 1. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. Стр. 236 – 245.
 5. П.А. Соколов, В.М. Верхлютов, М.В. Ублинский, В.Л. Ушаков, Т.А. Ахадов, А.Ю. Аграфонов, А.В. Петряйкин. Активация структур мозга по данным фМРТ при просмотре видеосюжетов и представлении показанных действий. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии "Медицинская физика-2010". Сборник материалов. М.: МГУ, 2010. Том 1. Стр. 381-384.
 6. П.А. Соколов, В.М. Верхлютов, М.В. Ублинский, В.Л. Ушаков, Т.А. Ахадов, А.Ю. Аграфонов, А.В. Петряйкин. Метод фМРТ в исследовании систем "зеркальных" нейронов человека. VIII Курчатовская молодежная научная школа. Сборник аннотаций работ. М.: РНЦ "Курчатовский институт", 2010. Стр. 63.
 7. В.М. Верхлютов, П.А. Соколов, В.Л. Ушаков, М.В. Ублинский, А.В. Вартанов, Е.В. Мнацаканян, А.В. Петряйкин, Т.А. Ахадов. Роль структур мозга в когнитивных процессах просмотра и представлении показанных действий. Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2011:

- труды конференции / РАН, Ин-т приклад. физики [и др.]. Нижний Новгород: ИПФ, 2011. Стр. 206 – 207.
8. В.М. Верхлютов, В.Л. Ушаков, П.А. Соколов, М.В. Ублинский, Т.А. Ахадов. Отображение общей активации на плоской проекции коры головного мозга человека при демонстрации и воображении видеосюжетов. Международный симпозиум по нейроимиджингу: фундаментальные исследования и клиническая практика. Постер. МГППУ, Москва, 2012.
 9. В.М. Верхлютов, П.А. Соколов, В.Л. Ушаков Модификация нейронных сетей состояния покоя при предъявлении и воображении сюжетов видеоклипов. Сборник материалов конференции: Нейронауки и благополучие общества. Москва. 2013. Стр. 53
 10. Orekhova E.V., Tsetlin M.M., Butorina A.V., Novikova S.I., Gratchev V.V., Sokolov P.A., Elam M., Stroganova T.A. (2012) Auditory Cortex Responses to Clicks and Sensory Modulation Difficulties in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). PLoS ONE 7(6): e39906

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, обсуждения полученных результатов, выводов, библиографического указателя.

Диссертация включает в себя 24 рисунка и 6 таблиц.

Библиографический указатель состоит из 143 источника.

СПИСОК УПОТРЕБЛЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.

ЗН – зеркальные нейроны

МЭГ – магнитоэнцефалография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

СЗН – система зеркальных нейронов

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

BOLD – blood oxygenation level – dependent response – уровень оксигенации крови

СТ – Central Temporal – центрально-височная сеть

CV – Central Visual – центральная зрительная сеть

DICOM – digital imaging for communication and medicine – формат представления данных с томографа: изображение с сопутствующей текстовой информацией о параметрах сканирования

DMN – Default Mode Network – сеть по умолчанию

FP_L – Fronto-Parietal_L – лобно-теменная сеть для левого полушария

FP_R – Fronto-Parietal_R – лобно-теменная сеть для правого полушария

FWE – family-wise error – коррекция по множественным сравнениям

GLM – general linear model – общая линейная модель

GLS – generalized least square – обобщенный метод наименьших квадратов

HRF – hemodynamic response function – функция гемодинамического ответа

ICA – Independent Component Analysis – анализ независимых компонент

IPL – inferior parietal lobe – нижняя теменная доля

MDL – Minimum Description Length – минимальная величина описания

ML – maximum likelihood – максимальное правдоподобие

MTL – medial temporal lobe - медиальная височная доля

PF – Prefrontal – префронтальная сеть

PV – Peripheral Visual – периферическая зрительная сеть

ReML – restricted ML – ограниченное максимальное правдоподобие

RSN – Resting State Network – сеть состояния покоя

SOA – stimulus onset asynchrony – равномерность моментов подачи стимулов

STS – superior temporal sulcus – верхняя височная борозда

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Парадигмы с использованием натуралистических стимулов

Парадигма в функциональных исследованиях (фМРТ, ЭЭГ, МЭГ, ПЭТ) – это совокупность специальных стимулов, создающих необходимые условия для исследования активации структур головного мозга. Под активацией головного мозга понимается статистически значимое изменение сигнала, измеряемого в каждом методе (фМРТ – BOLD-сигнал, ЭЭГ – электрические поля, МЭГ – магнитные поля, ПЭТ – ионизирующее излучение). Стимулы могут быть сенсорными (зрительные, слуховые, тактильные), двигательными (в рамках используемого метода), когнитивными (мысленное выполнение действий, решение задач). Стимулы подаются в определенной последовательности.

В случае использования функционального вычитания, как метода статистической обработки, обычно включают в парадигму состояние базовой линии (например, покоя), по отношению к которой вычисляется изменение сигнальных характеристик. Результатом такой обработки являются статистические параметрические карты, полученные с помощью проверки гипотез об отсутствии эффекта. В последнее время все чаще используется непрерывная парадигма без базовой линии (натуралистические стимулы): непрерывное предъявление видео- и аудиофрагментов, задачи, связанные с представлением, виртуальная реальность, видеоигры. Натуралистические стимулы, приближенных к реальным ощущениям, являются более приемлемым инструментом для изучения активации головного мозга, чем модельные простые стимулы. Они позволяют исследовать комплексную реакцию мозга на представленную ситуацию, а не локализовать отдельную функцию.

Обработку данных, полученных с помощью непрерывной парадигмы, можно проводить методом функционального вычитания, делая привязку к моментам времени, представляющим интерес, а также методами "слепого" выделения (метод независимых компонент, анализ корреляций). Результатом являются наборы элементов объема (компоненты), сигнал от которых ведет себя одинаково во времени. Изменение сигнала во времени данных компонент можно использовать в качестве априорной информации для получения статистических параметрических карт, что дает возможность статистической оценки пространственного распределения активированных вокселей в зоне интереса. Например, такой подход может помочь разделить области активации при одновременном выполнении двух видов задач (зрительная, двигательная) и сделать вывод о статистической значимости для каждой задачи (Liao W. et al., 2007).

Выполнен ряд работ по выделению сетей головного мозга в случаях демонстрации видеофрагментов. В фМРТ эксперименте Лахмановски (Lahnakoski et al., 2012) демонстрировали видеоклипы социальных (лица, люди, биологическое движение, целенаправленное движение, эмоции, социальные взаимодействия, боль, речь) и несоциальных (дома, предметы, движение неодушевленных предметов, нецеленаправленное движение, люди вне социального взаимодействия, механические звуки) состояний и сцен. Обработка проводилась корреляционным анализом с выявлением функциональных связей, в результате чего были получены 4 сети: лобно-островковая, лобно-височная, лобно-теменная, миндаино-височная. Был сделан вывод об интегрирующей роли верхней височной извилины при социальном восприятии.

В фМРТ исследовании памяти эмоциональных состояний (Botzung et al., 2010) болельщикам двух баскетбольных команд был показан фрагмент матча. Подробно исследовались моменты повышенного эмоционального напряжения (положительного или отрицательного). С помощью метода независимых компонент были выделены следующие сети: зрительная, слуховая, моторно-

сенсорная, дорсальная лобно-теменная, левая лобно-височно-теменная, правая лобно-височно-теменная, автономная 1, автономная 2, средневисочно-зрительная. В результате была выявлена активность миндалино-гиппокампального комплекса и взаимосвязанность автономной сети №2 и средневисочно-зрительной сети, которая участвует в социальном восприятии.

Группой исследователей были сделаны попытки решения обратной задачи с помощью обучаемой регрессионной модели. В работе Кауппи (Каурпи J.-P. et al., 2011) проводилось распознавание по BOLD-сигналу человеческих лиц при демонстрации драматического фильма. Обучали модель для отдельных вокселей в зрительной коре, BOLD-сигнал от которых коррелировал с моментами появления лиц на экране. В другой работе (Nishimoto et al., 2011) авторы реконструировали целые видеофрагменты по записанному BOLD-сигналу. Степень совпадения просматриваемой и восстановленной видеосцены зависела от наличия в базе обученной модели схожих кадров.

В последнее время стали проводиться исследования с большим погружением испытуемого в моделируемую среду с помощью виртуальной реальности и видеоигр, которые являются идеальными поведенческими парадигмами в условиях сохранения неподвижности в томографе. Отличие в процессе анализа подобных стимулов от просмотра видеосюжетов заключается в невозможности группового анализа фМРТ-данных, т.к. каждому участнику предоставляется относительная свобода действий, что приводит к индивидуальному временному паттерну BOLD-сигнала.

В результате использования видеоигры с элементами насилиями (3D-"шутер" от первого лица) была выявлена активация в передней поясной извилине, орбито-фронтальной области, миндалине при агрессивных моментах с насилием (стрельбой), а также в теменных областях, связанных с навигацией в игровом пространстве (Mathiak K. and Weber R. Toward, 2006). В другом фМРТ-исследовании профессиональные таксисты проходили виртуальный маршрут по улицам Лондона (Maguire, 2012). Управление виртуальным автомобилем осуществлялось с игровой консоли. Испытуемые делали устное

сообщение о том, что они планируют по ходу движения и о чем думают. В результате все время сканирования было разбито на интервалы, когда участники эксперимента планировали глобальный маршрут, детали маршрута, когда подтверждали или опровергали свое ожидание относительно проложенного маршрута, осуществляли зрительный контроль, и состояния, когда у них не было четких мыслей. Обработка проводилась по методу когнитивного вычитания относительно состояния без четких мыслей. Для каждого состояния был определен и проинтерпретирован свой набор активированных структур.

В работе Хоффмана (Hoffman et al., 2003) доказана возможность применения установки, обеспечивающей виртуальную реальность, для исследования функций мозга. Авторы приводят результаты о высокой степени погружения испытуемых в создаваемое виртуальное пространство.

Также представляет большой интерес функциональная связь структур головного мозга в состоянии покоя (resting state). Данное исследование можно провести у испытуемых и пациентов в любом состоянии сознания, конечной целью которого является оценка степени поражения функциональных связей.

Было выполнено исследование по выявлению сетей в состоянии покоя с помощью фМРТ (анализ независимых компонент) и ЭЭГ методов (Jann et al., 2010)):

- высоко когнитивные сети – автономная (уровень поддержания сознания), левая доля сети рабочей памяти или языка, правая доля сети рабочей памяти или языка, лобная (внимание);
- сенсорные сети - соматосенсорно-моторная, слуховая, затылочная зрительная (первичные и вторичные поля), вентральная зрительная (объект), дорсальная зрительная (место).

Группа исследователей во главе с Джафри (Jafri et al., 2008) провели сравнительный анализ функциональных связей аналогичных сетей у здоровых испытуемых и больных шизофренией.

Парадигма с задачами представления использовалась в работе Voly et al., 2007: навигационная задача (представление передвижения по своему дому), слуховая задача (мысленное пение знакомой песни), моторная задача (представление сложного движения – игры в теннис), зрительная задача (представление лиц родственников). Принимали участие здоровые добровольцы. В результате было обнаружено, что премоторная кора была активна во время всех задач. Селективно при навигационной задаче активировались предклинье, теменно-затылочная область и парагиппокампальная кора, при моторной задаче – нижние теменные доли, при слуховой – левая верхняя височная извилина, при зрительной – фузиформная извилина. Активация премоторной коры при мысленном представлении и прямой стимуляции может быть основано на механизме "зеркальности". Т.к. нейроны этой структуры проявляли себя сходным образом в разных условиях, но одинаковом контексте.

1.2. Зеркальные нейроны

1.2.1. История открытия зеркальных нейронов

В 1996 году в журнале "Cognitive Brain Research" была опубликована статья "Премоторная кора и узнавание моторных действий" (Premotor cortex and the recognition of motor actions), которую написали Джакомо Риззолатти (Giacomo Rizzolatti), Лучано Фадига (Luciano Fadiga), Леонардо Фогасси (Leonardo Fogassi) и Витторио Галлезе (Vittorio Gallese). Эти исследователи из университета города Парма (Universita` degli Studi di Parma) проводили эксперименты на макаках, у которых в нижнюю часть лобной коры (область F5) были вживлены микроэлектроды.

Первоначально исследователи хотели лучше изучить работу уже давно известных, так называемых, командных нейронов, активирующихся только при

выполнении обезьяной определённых действий (например, собирание предметов, захват рукой различных объектов и т.п.). Однако неожиданно для себя эти учёные обнаружили, что нейроны, которые начинают разряжаться при выполнении обезьяной определённого действия, активируются и тогда, когда обезьяна просто видит, как кто-то другой выполняет это же самое действие (причём именно целенаправленное действие, а не просто движение) (Rizzolatti et al., 1996; Gallese et al., 1996).

В дальнейшем были проведены исследования на человеке. При помощи функциональной магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а также магнито- и электроэнцефалографии несколько независимых исследовательских групп подтвердили существование в коре головного мозга (нижняя лобная кора и нижняя теменная доля) областей, которые активируются как при выполнении человеком определённых действий, так и тогда, когда этот человек просто смотрит или воображает, как эти действия выполняет кто-то другой (Iacoboni et al., 1999). Эти области головного мозга, вероятно, могут содержать ЗН, и поэтому были названы системой ЗН (СЗН) человека (Iacoboni et al., 1999).

Позже Кейсерс (Keysers) и коллеги показали, что и у людей, и у обезьян зеркальные системы активируются также и на звук действий (Keysers, 2004).

Считается, что ЗН помогают понять поведение другого животного. Есть, например, ЗН, которые активируются не только тогда, когда обезьяна рвёт бумагу, но и тогда, когда слышит, как это делает человек (Kohler et al., 2002). Этот факт позволил предположить, что ЗН кодируют абстрактные понятия вне зависимости от того выполнено ли это действие обезьяной или другим субъектом (Rizzolatti, 2004), а также независимо от вида эффектора, с помощью которого получена информация.

1.2.2. Функциональность системы зеркальных нейронов

Система зеркальных нейронов (СЗН) – совокупность ЗН, расположенных в различных структурах головного мозга и выполняющих единую функцию. Существует несколько таких функций: понимание намерений и мышления другого субъекта, сопереживание (эмпатия), подражание и обучение. При выполнении каждой из этих функций задействуются структуры, содержащие ЗН, а также различный состав "вспомогательных" структур, не обладающие зеркальными свойствами, например, как в случае верхней височной извилины при восприятии зрительных стимулов.

Принцип зеркальности в поведении системы определенных нейронов значительно облегчает объяснение и помогает понять внутреннюю логику механизмов сложной имитации, абстрактного мышления, эмпатии, обучения, понимание мыслей и намерений другого индивида (Dapretto, 2006; Rizzolatti, 2004). В нем исключается сложнейшая аналитическая работа с перебором различных вариантов и оценкой всевозможных исходов наблюдаемых действий.

ЗН могут быть важными для понимания действий других людей и для изучения новых навыков при помощи имитации. Некоторые исследователи также думают, что СЗН могут моделировать наблюдаемые действия, и, таким образом, вносить свой вклад в теорию мышления (Arbib, 2005), в то время как другие связывают функции ЗН с языковыми способностями. В работе Dinstein et al. (2008) было также предложено, что проблемы с системой ЗН могли лежать в основе познавательных расстройств, например, аутизме (Oberman et al., 2005; Dapretto, 2006; Théoret et al., 2005).

1.2.2.1. Ядро системы зеркальных нейронов у человека

В литературе на основе данных нейровизуализации рассматривают две зоны, формирующие ядро СЗН человека: вентральная премоторная кора (особенно зона Бродмана 6/44/45) и роstralная нижняя теменная доля (см. рис. 1).

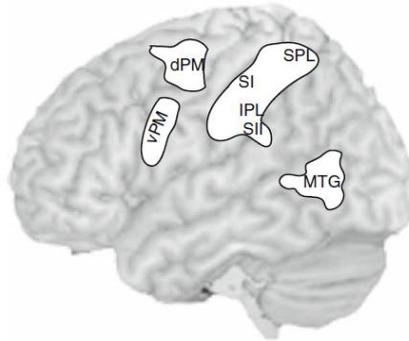


Рис. 1. Левое полушарие головного мозга человека с нанесением областей, активных во время наблюдения и выполнения действий (Gazzola et al., 2007a).

Полагают, что эти зоны являются гомологами зон F5 и PF, в которых были обнаружены ЗН у макак. В многочисленных исследованиях было показано, что данные области человеческого головного мозга активны при наблюдении за действиями другого индивида, и когда сам участник выполняет те же самые действия (Grafton et al., 1996; Decety et al., 1997; Iacoboni et al., 1999; Buccino et al., 2001; Iacoboni et al., 2001; Grezes et al., 2003; Buccino et al., 2004a, 2004b; Iacoboni et al., 2005; Gazzola, Aziz-Zadeh, & Keysers, 2006; Hamilton & Grafton, 2006; Gazzola et al., 2007a). Также часто обнаруживается достоверный BOLD-ответ в средней височной и соседней с ней верхней височной извилинах во время наблюдения и выполнения действий (Iacoboni et al., 2001; Grezes et al., 2003; Gazzola et al., 2006; Gazzola et al., 2007a).

Во время прослушивания или просмотра действий эти данные полностью совместимы с записями в верхней височной борозде (STS) у макак, однако BOLD-ответ во время выполнения без зрительной обратной связи

(Iacoboni et al., 2001; Gazzola et al., 2006, 2007a) противоречит снижению уровня срабатывания, обнаруженному у обезьян, выполняющих действия (Nietanen & Perrett, 1993, 1996). Было предложено два объяснения этого факта. В первом случае BOLD-ответ во время выполнения действия отражает существование ЗН в STS, что представляет ожидаемые зрительные и слуховые последствия для агента, выполняющего действие, даже если он не может видеть себя (Iacoboni et al., 2001). После безуспешного поиска у макак клеток в STS, имеющих зеркальные свойства, исследователи обратились к другой идее, согласно которой BOLD сигнал мог отражать повышение потока крови необходимого для выполнения задачи метаболического торможения нейронов STS, которые в противном случае реагировали бы на свет и звук, сопровождающие наши собственные действия (Keysers & Perrett, 2004; Gazzola et al., 2006, 2007a). Второе объяснение соответствует существующим данным, полученным на приматах (Nietanen & Perrett, 1993, 1996), и тому факту, что BOLD сигнал может возникать без изменения частоты срабатывания нейронов вследствие метаболического (тормозящего) барьера синапсов (Logothetis, 2003).

Таким образом, полагают, что ядро "зеркальной" системы составляют премоторная кора и нижняя теменная доля, а STS является близким партнером "зеркальной" системы.

С помощью методик нейровизуализации можно идентифицировать только воксели в пределах зон, которые активны во время наблюдения и выполнения действий, но нельзя показать отдельные нейроны, находящиеся в этих вокселях и отвечающих в обоих случаях. Попытки показать, что ЗН в противовес "зеркальным" вокселям действительно существуют у людей, связаны с другими методами исследования. В частности ТМС хотя и применяется на уровне целых областей головного мозга, но обеспечивает обнадеживающее не прямое доказательство присутствия ЗН. Применение ТМС к первичной моторной коре может привести к, так называемым, вызванным моторным потенциалам, т.е. мышечной активности, которую можно измерить с помощью электромиографических электродов. Ряд исследователей смогли

представить данные о том, что наблюдение за действием, включающим подобные мышечные сокращения, способствуют регистрации таких вызванных моторных потенциалов. Это доказывает тот факт, что и у людей наблюдение за выполнением действия других индивидов модулирует нейроны, участвующие в выполнении подобных действий (Aziz-Zadeh et al., 2006).

1.2.2.2. Согласованность зеркальных нейронов

Зона F5 - наиболее хорошо изученная область головного мозга приматов, включенная в наблюдение действий (Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996; Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003). Около 10–20% от числа исследованных нейронов в зоне F5 отвечают и при выполнении, и при наблюдении за действием. Этот набор F5 нейронов подразделяется на две группы, которые отличаются по селективности (Gallese et al., 1996; Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003): узко согласованные и широко согласованные ЗН (Gallese et al., 1996). Узко согласованные ЗН отвечают за диапазон эффективно выполняемых и наблюдаемых крайне схожих действий, в то время как для широко согласованных ЗН существуют как сходства, так и различия между эффективно выполняемыми и наблюдаемыми действиями. Типичные узко согласованные ЗН, например, проявляют себя только в течение выполнения точного хватания рукой, а не ртом. Широко согласованный ЗН может продемонстрировать различия в своих зрительных и двигательных предпочтениях. Он может проявляться только во время выполнения точного движения (например, хватания), но также и во время наблюдения за хватанием с помощью руки или рта. Узко согласованные ЗН привлекли большее внимание исследователей, т.к. они являются наиболее достоверным доказательством идеи о том, что какое-либо наблюдаемое действие переносится на моторные представления точно такого же действия. Хотя широко согласованные ЗН встречаются в два раза чаще, чем узко согласованные, они имеют потенциально важное свойство, которое заключается в активации в мозге наблюдателя набора

различных путей достижения цели наблюдаемого действия. Например, видя, как кто-то хватается соломинку ртом, наблюдатель с помощью широко согласованных ЗН может активировать свои моторные программы ("моторный репертуар") руки и рта для достижения этой цели. Комбинируя эти моторные программы, широко согласованные ЗН переводят наблюдение какого-либо способа достижения цели в эффекторно независимое представление того, как эта цель может быть достигнута.

1.2.2.3. Микроэлектродная регистрация активности зеркальных нейронов

По этическим причинам нет возможности с исследовательской целью проводить хирургические операции на головном мозге человека, поэтому регистрация активности отдельных нейронов может быть выполнена у людей только во время нейрохирургических операций в случаях фармакорезистентных форм эпилепсии. Однако области эпилептической активности, требующие оперативного вмешательства, очень редко оказываются в премоторной и теменной коре, т.е. зоне интереса для исследования классических ЗН.

Прямым доказательством наличия ЗН в долях головного мозга человека, отличных от премоторной и нижней теменной, является непосредственная регистрация активности ЗН, выполненная в работах Мукамеля (Mukamel R. et al., 2009, 2010). Основным открытием этой группы исследователей является запись активности 11 нейронов, которые проявляли себя как широко согласованные ЗН (Рис. 2).

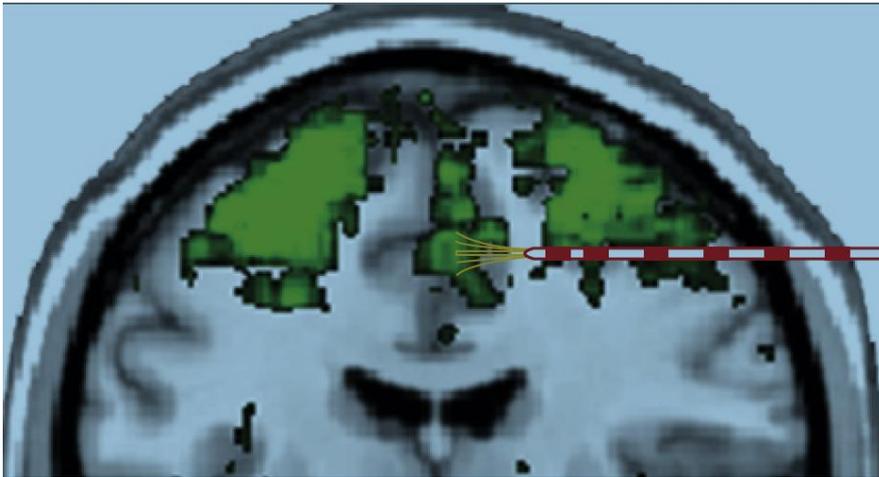


Рис 2. Схема расположения микроэлектродов (Mikamel R. et al., 2010). Зеленым цветом обозначены области "зеркальной" активности, полученные в результате независимых фМРТ исследований.

В этих экспериментах ЗН были выявлены в тех областях головного мозга, которые в классическом представлении не должны их содержать: медиальная стенка (поясная извилина, добавочная моторная и премоторная кора) и медиальная височная область (миндалины, гиппокампы, парагиппокампаальные извилины и энторинальная кора). Данные результаты предполагают рассматривать ЗН как систему (СЗН).

Также авторами было обнаружено, что у определенных нейронов есть "антизеркальные" свойства. Вместе с ЗН они помогают головному мозгу выполнять внутреннее подражание действий других людей, блокировать двигательную активность собственного организма и различать, кто выполняет действие: сам организм или наблюдаемый субъект. Данные нейроны находятся в медиальных отделах верхней лобной извилины и осуществляют контроль зеркальной системы.

1.2.2.4. Слухо-зрительные распределенные сети

Часто мы можем понять действие другого индивида, даже если только слышим его. В ряде исследований предполагается, что люди обладают слуховой СЗН (Aziz-Zadeh et al., 2006; Gazzola et al., 2006), которая похожа на ту, что была обнаружена у обезьян (Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003). С помощью фМРТ исследования было показано (Gazzola et al., 2006), что звук выполняемого действия активирует премоторные и теменные воксели, которые активны также во время выполнения схожих действий. Большая часть тех же самых вокселей отвечали и на вид этих действий. Интересно то, что воксели, активные при прослушивании, просмотре и выполнении действий, были более многочисленны и более сильно активированы в левом полушарии. Данное совпадение с латерализацией в левом полушарии моторного центра речи у людей может быть основано на том факте, что язык строится на абстрактном представлении действий, реализующееся в левой половине мультимодальной СЗН (Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003; Aziz-Zadeh et al., 2006; Gazzola et al., 2006). Доминантность левого полушария слуховой СЗН находит подтверждение в работе Азис-Задеха (Aziz-Zadeh et al., 2006), в которой показано, что при звуке выполняемого действия уровень вызванных моторных потенциалов получается выше, чем в случае выполнения ТМС в левом полушарии.

Если зеркальная активность нужна для информирования о действиях других индивидов, то вид или звук какого-либо действия *А* должны активировать двигательные программы у наблюдателя, которые содействуют выполнению подобным действием, в большей степени, чем те, которые связаны с иным действием *Б*. И наоборот, вид или звук действия *Б* должен активировать моторную программу для *Б* в большей степени, чем для *А*. Это свойство было продемонстрировано у обезьян на уровне отдельных нейронов (Gallese et al., 1996; Keysers et al., 2003). В нейровизуализационных экспериментах у людей была показана определенная соматотопия активации в течение просмотра

действия подобная той, что обнаружена у обезьян. Действия рукой приводили к более дорсальным активациям, чем движения рта (Vucicino et al., 2001), но в этих экспериментах не измерялась активность мозга в течение выполнения действия, чтобы удостовериться в согласованности между зрительными и моторными предпочтениями вокселей. В недавних исследованиях группа исследователей во главе с Газоллой проверяли испытуемых на выполнение и прослушивание движения руки и рта и предоставили первое прямое нейровизуализационное доказательство согласованного картирования у людей: дорсальные премоторные кластеры отвечали в большей степени на движение руки во время выполнения и прослушивания, а вентральные премоторные кластеры – на движение рта. В дополнение к этим локализациям, разделяющим движения руки и рта, многие воксели в премоторной, теменной и височной коре реагировали подобным образом на движения руки и рта. По аналогии с комбинацией узко и широко согласованных ЗН у обезьян, оказалось, что премоторная кора преобразует звук специфических действий в комбинацию эффекторно специфических и неспецифических моторных программ.

1.2.2.5. Сопоставление с целью

Большая часть ЗН приходится на широко согласованные. Одни широко согласованные нейроны сопоставляют вид хватания с помощью рта или руки с моторными программами хватания рукой, а другие – с моторными программами хватания ртом. Таким образом, можно предположить, что СЗН приматов сопоставляет действия не только в терминах деталей (точный эффектор, скорость движения и т.д.), но также, и, возможно, более существенно, в терминах цели. Т.е. важно то, что достигается в результате действия, независимо от того каким-то образом этот результат получен. Доминирование понятия цели в СЗН обезьян становится даже более очевидным в случае звуков действий, который не содержит какой-либо информации об используемом эффекторе: например, хруст может возникнуть, если наступить

ногой на сухой хворост, либо ломать его руками. В ряде последних фМРТ экспериментов была исследована важность наличия цели для СЗН человека. Группа исследователей во главе с Газоллой (Gazzola et al., 2007a) сравнили активность при наблюдении за рукой робота и человека, выполняющих различные повседневные действия. Интересно то, что моторные зоны активировались одинаково, когда испытуемые выполняли эти действия в томографе и когда наблюдали за действиями человека и робота. Этот факт поддерживает идею, что СЗН доминирующим образом реагирует на цели действия, т.к. детали выполнения действий человеком и роботом сильно отличаются друг от друга: человеческие движения обладают естественной биологической кинематикой и знакомыми аспектами человеческой руки, которые могут быть просто сопоставлены наблюдателем с деталями движения собственной рукой с помощью узко согласованных ЗН. В отличие от человека робот выполняет движение с высоким уровнем искусственности. Элементы движений робота не могут быть совмещены с элементами движения наблюдателя с помощью узко согласованных ЗН. Тем не менее, активации в СЗН не имели значимых различий, из чего можно предположить, что широко согласованные ЗН каким-то образом накладывают цели наблюдаемых действий на моторные программы с подобными целями независимо от расхождений, связанных с эффектором и элементами движения (Gazzola et al., 2007b).

В итоге возникает вопрос, какие моторные программы активируются при наблюдении за действиями, которые отличаются от действий, реализуемых ими самими. Одной группе испытуемых было предложено выполнять движения ртом и ступнями, а другой контрольной – руками. Сравнения амплитуды активации в этих состояниях, авторы определили области, которые ведут себя одинаково во время выполнения движений с различными эффекторами ("эффекторно независимые") и которые активны в большей степени при использовании конкретного эффектора ("эффекторно специфические"). Оказалось, что около половины зрительных активаций пришлось на эффекторно независимые зоны, а другая половина на эффекторно

специфические области. Этот факт свидетельствует о том, что СЗН, по-видимому, сопоставляет цель наблюдаемого действия с комбинацией эффекторно независимых моторных программ и тех эффекторно зависимых программ, которые наблюдатель мог бы использовать для достижения цели независимо от того, был ли данный вид эффектора использован демонстратором или нет.

Эти факты проясняют два положения. Во-первых, хотя они совместимы с идеей о сопоставлении СЗН наблюдаемых действий с соответствующей моторной программой ("гипотеза о прямом сопоставлении"), они более полно раскрывают понятие "соответствующая моторная программа": не только поэлементно совпадающие действия, а также и, возможно, в основном, моторные программы с совпадающей целью. Во-вторых, раскрывается соматотопия премоторной коры: если различные эффекторы активируют одну и ту же область, дорсовентральная организация премоторной коры, скорее всего, основана на целях. Цели, связанные в основном со ртом, представлены в вентральной части, а с рукой – более дорсально. Эти цели обычно достигаются с помощью конкретного доминантного эффектора, но могут быть реализованы и другим эффектором (Gazzola et al., 2006, 2007b). Подобная интерпретация помогает понять два поведенческих наблюдения, которые могут показаться запутанными, при условии, что СЗН сопоставляет только элементы действий, а не их цели. С ранних лет дети стремятся имитировать действие для достижения цели, а не точно воспроизводить детали действия (Gergely et al., 2002; Wohlschlagger et al., 2003; Williamson & Markman, 2006). Обезьяны и другие животные так же не имитируют детали наблюдаемых действий, а учатся достигать цели, наблюдая, как другие индивиды делают это (Subiaul et al., 2004).

В ряде других исследований также подтверждается важность целей для СЗН. В работе Гамильтона (Hamilton et al. (2006)) было показано, что предъявление испытуемым подряд двух действий, имеющих одну цель, но различные средства, вызывает более резкое снижение BOLD-сигнала

(селективная адаптация), чем два действия с одинаковыми средствами, но разными целями. Полагают, что данная селективная адаптация говорит о том, что одни и те же нейроны использовались для обработки последовательных сигналов. Это открытие предполагает, что если два действия имеют различные средства и одинаковые цели, то они активируют одни и те же нейроны в СЗН. Наконец, в ряде работ (Fogassi et al., 2005; Iacoboni et al., 2005) было показано, что вид какого-либо действия (например, хватание стакана) приводит к различным ответам в СЗН, если данное действие приводит к достижению различных целей (например, схватить, чтобы съесть или выпить, и схватить, чтобы переставить).

1.2.2.6. Понимание намерений и "теория мышления"

"Теория мышления" (theory of mind) относится к способности распознавать и предугадывать действия других людей, понимать их умственное состояние (установки и желания) в зависимости от внешних процессов и поведения (Vissino G., 2004).

Есть две конкурирующих гипотезы, которые пытаются объяснить "теорию мышления": теория теорий и теория подражания.

Первая была предложена в конце XX века и первоначально заключалась в том, что мозг выстраивает сложные причинно-следственные связи и, по сути, решает каждый раз чисто логические задачи.

Согласно теории подражания, "теория мышления" доступна, потому что мы подсознательно помещаем себя на место наблюдаемого человека и можем на основании своего опыта сделать предположение о его состоянии, дальнейших действиях и желаниях (Kohler et al., 2002).

Открытие ЗН позволило дать значительно более простое объяснение тому, почему мы так быстро и легко, в большинстве случаев, понимаем действия окружающих (Iacoboni et al., 2003; Di Pellegrino G. et al., 1992).

Предполагается, что когда мы видим движение другого человека, у нас в мозге включаются те же нейроны, которые работают, когда мы сами совершаем подобное действие. В результате мы фактически чувствуем, что делает другой человек, и, соответственно, можем предсказывать продолжение его начавшихся действий и их цели, не производя никаких сложных логических вычислений. Например, если вы видите, что человек тянется к коробке с надписью “печенье”, вы можете предположить, что он хочет печенье (даже если вы знаете, что коробка пуста), и что он полагает, что в коробке есть печенье.

Механизм внутреннего симулирования с помощью ЗН был рассмотрен некоторыми учёными, как подтверждение теории подражания, которая появилась за десятилетие до открытия ЗН (Gallese and Goldman, 1998). Фогасси показал в своем исследовании на обезьянах, что есть возможность понимания ментальных состояний других индивидов путем симуляции их в своем мозге (Fogassi et al., 2005).

Также было показано, что ЗН срабатывают не просто при наблюдении за действием, а только если понятна цель этого действия и намерения субъекта. Подтверждением является эксперимент "чайная церемония" (Iacoboni, 2005). Также представляет интерес то, что различные намерения задействуют различное количество ЗН. Этот эксперимент является доказательством причастности ЗН к механизму теории подражания о понимании намерений.

1.2.2.7. Эмпатия

Проведены исследования СЗН у людей в случаях отождествления своего эмоционального состояния и состояния наблюдаемого субъекта. Оказалось, что ответ области мозга, отвечающей за распознавание эмоционального выражения лица, также хорошо активируется не только, когда испытуемый сам выражает какое-нибудь настроение на лице, но и тогда, когда он видит такое же выражение у другого человека (Gaag et al., 2007).

Если СЗН делает вклад в интуитивное понимание поступков людей, можно предположить, что у более сопереживающих людей СЗН активируется более сильно. Работая над этим вопросом, группа исследователей во главе с Газоллой (Gazzola et al., 2006) измерили, насколько высок уровень эмпатии у 16 испытуемых, используя межличностный индекс реактивности (IRI) Дэвиса (1983), перед выполнением фМРТ сканирования. Шесть испытуемых с наивысшими индексами во время прослушивания звуков действий продемонстрировали очень сильную активацию в премоторной и теменной областях, задействованных и при выполнении подобных действий. У шести наименее сопереживающих испытуемых практически полностью отсутствовала активация в указанных областях (рис. 3). Амплитуда активации СЗН (премоторная, теменная зоны) и соматосенсорной коры во время прослушивания имела прямую корреляцию с уровнем эмпатии. Величины коэффициента корреляции Пирсона r превышали 0.6, предполагая, что 40 % межличностных различий в эмпатии можно объяснить различиями в СЗН. Будучи всего лишь статистическим (корреляционным) по своей природе, этот вывод был первым, связавший различия в эмпатии с различиями в СЗН. Также было показано, что при поражениях премоторной коры страдает функция распознавания жестов других индивидов. Предположительно эта область может быть необходима для правильного понимания действий других людей (Saygin et al., 2004).

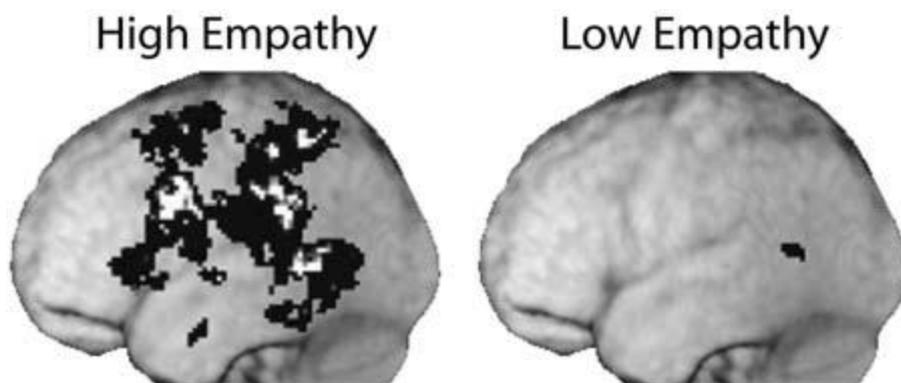


Рис. 3. Воксели, активированные и при выполнении, и при прослушивании действий. Слева: испытуемые с высоким уровнем эмпатии. Справа: испытуемые с низким уровнем эмпатии. (Gazzola et al., 2006)

Также были проведены фМРТ исследования состояния боли в условиях наблюдения за болевыми ощущениями других людей и собственных болевых ощущений от легкого электрошока (Singer et al., 2004). Эксперимент проводился на добровольцах с учетом межличностного индекса реактивности. Авторы обнаружили активацию в передней поясной извилине (anterior cingulate cortex - ACC), передней островковой зоне. Величины активации коррелировали со степенью эмпатии у испытуемых.

1.2.2.8. Заболевания

Некоторые исследователи утверждают, что есть связь между дефицитом ЗН и аутизмом. Нейрофизиолог из Калифорнийского университета в Сан-Диего Вилаянур Рамачандран (Vilayanur S. Ramachandran) предположил, что именно нарушение работы ЗН является причиной детского аутизма (Ramachandran and Oberman, 2006). Для того чтобы продемонстрировать нарушение функций ЗН у детей с аутизмом, Рамачандран воспользовался электроэнцефалографией. У типичных детей, подавлен уровень сигнала ЭЭГ от моторных областей, когда ребенок наблюдает другое действие человека, и это, как полагают, является критерием деятельности ЗН. Однако подобное подавление не замечено у детей страдающих аутизмом (Perlstein et al., 2003; Oberman et al., 2005) (рис. 4). Кроме того, дети с аутизмом при подражании имеют меньшую активацию в областях ЗН (Dapretto, 2006).

Наконец, были найдены анатомические различия в мозговых областях связанными с ЗН у взрослых с расстройствами типа аутизма, по сравнению с людьми, не имеющих подобных расстройств. Все эти области коры были более тонкие, и степень утончения была положительно коррелирована с серьезностью признаков аутизма (Hadjikhani et al., 2006).

Очевидно, что у СЗН так же как и у остальных функциональных систем мозга должна быть своя система управления. При активации ЗН именно эта система должна отличать собственные движения от чужих, свою речь от чужой,

свои эмоции и чувства от эмоций и чувств других людей. Также эта система должна тормозить слишком сильное или нежелательное отражение.

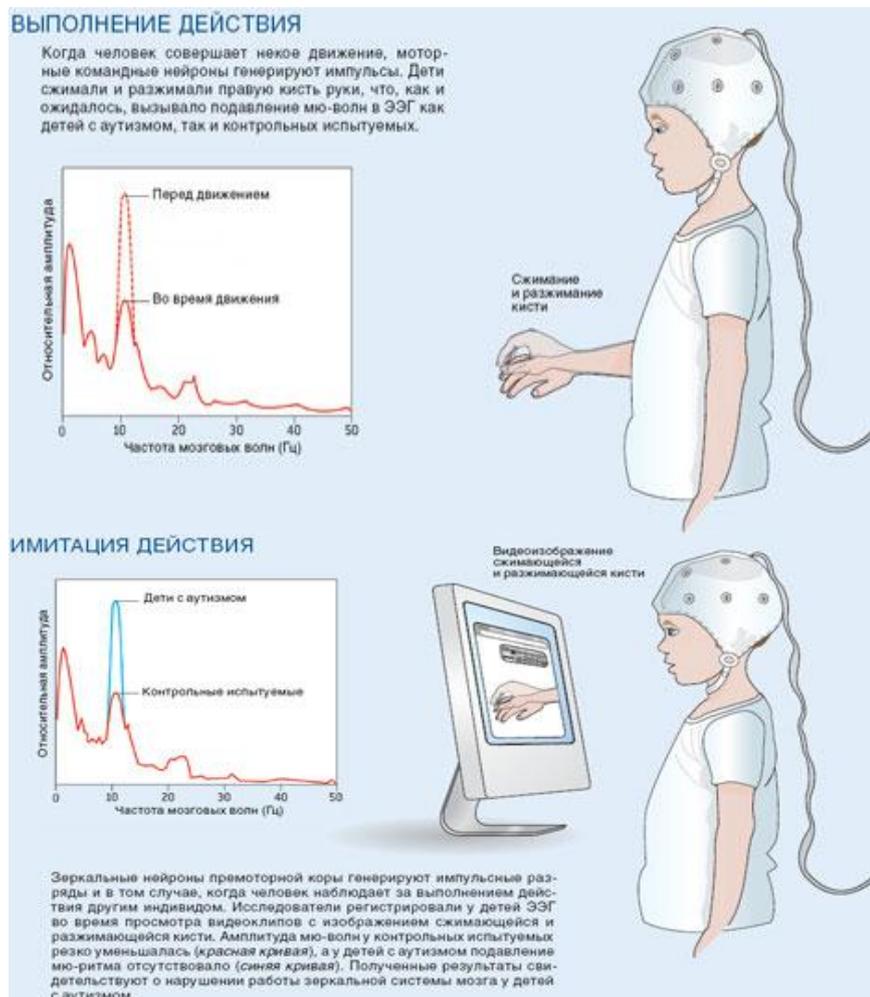


Рис. 4. Проявление аутизма на ЭЭГ-спектре (Ramachandran and Oberman, 2006)

Также существует связь между аутизмом и теорией мышления. В работе (Baron-Cohen et al., 1985) выполнен эксперимент "Салли и Эн". Он заключается в том, что девочка Салли кладет некоторый предмет в корзину и уходит, после чего девочка Эн перекладывает этот предмет в коробку. Далее задается вопрос, где будет искать предмет Салли, когда вернется. Здоровые дети в возрасте от 4 лет проходят этот тест, а аутичные проваливают.

При наблюдении действий, ощущений от этих действий и эмоций мозг активизирует схему, которая соответствует ситуации, когда мы сами являемся участниками наблюдаемых действий. На уровне нейронов получаем сеть, которая использует в своей работе испытанный ранее опыт выполнения

наблюдаемых действий, ощущений и эмоций и рецепторную информацию об этих состояниях. Адекватно эта сеть работает у людей, способных к сопереживанию и пониманию намерений других людей и дает сбои у аутистов. Составляющими элементами данной сети являются медиальная префронтальная кора и височно-теменная область (Critchley et al., 2004).

Считается, что нарушение работы систем ЗН может играть важную роль в таком заболевании, как шизофрения и других психических расстройствах (Voly, 2010). В настоящее время считается, что при шизофрении значительную роль играют нарушения работы префронтальной коры (Rubin et al., 2008; Absher JR and Benson DF, 1993; Liddle et al., 1992)). И действительно при поражении этой области мозга наблюдаются многие симптомы, характерные для шизофрении — бездеятельность, эмоциональная тупость и регресс поведения. Однако для шизофрении характерны и так называемые "продуктивные симптомы", а именно бред и галлюцинации, которые одним лишь нарушением префронтальной коры объяснить невозможно. Если мы предположим, что причиной шизофрении является нарушение пока гипотетической системы, управляющей ЗН, то многие симптомы этой болезни получают своё объяснение.

1.3. Методики исследования

К наиболее широко используемым методам исследования головного мозга относятся:

- 1) прямая регистрация импульсной активности нервных клеток,
- 2) электроэнцефалография (ЭЭГ),
- 3) магнитоэнцефалография (МЭГ),
- 4) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ),
- 5) функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

В данной работе был применен метод неинвазивной визуализации фМРТ, который занимает промежуточное место по совокупности таких характеристик как сложность подготовки испытуемого к эксперименту, сложность проведения эксперимента, обработка данных, конечный результат.

1.3.1. Физика МРТ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - это метод визуализации, используемый, главным образом, в медицинских установках, для получения изображений органов человеческого тела, основанный на принципах ядерно-магнитного резонанса (ЯМР): поглощение и испускании энергии в радиочастотном (РЧ) диапазоне электромагнитного спектра в условиях постоянного магнитного поля.

Для классических методов лучевой визуализации существует ограничение на размер изучаемого объекта: невозможно увидеть объект, меньше, чем длина волны излучения, используемого для получения изображения. МРТ преодолевает это ограничение за счет получения изображений, основанных на пространственных вариациях фазы и частоты радиочастотной энергии, поглощенной и испущенной отображаемым объектом.

В ЯМР экспериментах частота фотона соответствует радиочастотному диапазону. Для ядер водорода в ЯМР-спектроскопии, частота находится в пределах от 60 до 800 МГц, в клинической МРТ для отображения водорода - как правило, между 15 и 130 МГц. В основном, человеческое тело состоит из жира и воды. Жир и вода состоят из множества атомов водорода, что делает человеческое тело состоящим на 63% из атомов водорода. Ядро атома водорода испускает ЯМР-сигнал. По этим причинам магнитно-резонансное изображение преимущественно отображает ЯМР-сигнал от ядер водорода. ЯМР может быть представлен только на тех изотопах, чья встречаемость в природе достаточно велика для обнаружения. Некоторые из этих ядер, представляющие интерес для МРТ, представлены на следующей таблице.

Таблица 1. Ядра атомов, представляющих наибольший интерес с точки зрения МРТ.

Ядра	Непарные протоны	Непарные нейтроны	Суммарный спин	γ (МГц/Тл)
^1H	1	0	1/2	42.58
^2H	1	1	1	6.54
^{31}P	0	1	1/2	17.25
^{23}Na	0	1	3/2	11.27
^{14}N	1	1	1	3.08
^{13}C	0	1	1/2	10.71
^{19}F	0	1	1/2	40.08

1.3.2. Процессы, происходящие при радиочастотном облучении вещества

1) T1-процессы

В состоянии равновесия, вектор суммарной намагниченности параллелен направлению примененного магнитного поля B_0 и называется равновесной намагниченностью M_0 . В этом состоянии, Z-составляющая намагниченности M_Z равна M_0 . Еще M_Z называется продольной намагниченностью. В данном случае, поперечной (M_X или M_Y) намагниченности нет.

Суммарную намагниченность можно изменить, подвергнув ядерный спин воздействию энергией частоты равной разности энергии между спиновыми состояниями. Если в систему поступило достаточно энергии, можно насытить спиновую систему и сделать $M_Z=0$.

Временная константа, описывающая, как M_Z возвращается к равновесному значению, называется временем спин-решеточной релаксации (T_1). Это явление описывается уравнением, являющимся функцией от времени t , которое после преобразования имеет вид:

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (1)$$

поэтому T_1 определяется как время, необходимое для того, чтобы изменить Z -составляющую намагниченности с коэффициентом e .

Если суммарная намагниченность стала направлена вдоль отрицательного направления оси Z , она постепенно вернется в состояние своего равновесия вдоль положительного направления оси Z , со скоростью, определяемой T_1 . явление описывается уравнением, являющимся функцией от времени t , которое после преобразования имеет вид:

$$M_z = M_0 (1 - 2e^{-t/T_1}) \quad (2)$$

Время спин-решеточной релаксации (T_1) - это время необходимое для уменьшения разности между продольной намагниченностью (M_z) и ее равновесным значением с коэффициентом e .

2) T_2 -процессы

В дополнение к вращению вектор суммарной намагниченности начинает сдвигаться по фазе (ускоряться или замедляться) из-за того, что каждый спиновый пакет испытывает действие магнитного поля, немного отличающегося от магнитного поля, испытываемого другими пакетами, и вращается со своей собственной частотой Лармора. Чем больше проходит времени, тем больше фазовая разница. В данном случае, вектор суммарной намагниченности изначально направлен вдоль положительного направления оси Y . Временная константа, описывающая поведение поперечной намагниченности, M_{XY} , называется спин-спиновым временем релаксации, T_2 .

$$M_{XY} = M_{XY_0} e^{-t/T_2} \quad (3)$$

T_2 всегда меньше чем T_1 . Суммарная намагниченность в плоскости XY стремится к нулю, и затем продольная намагниченность возрастает до тех пор, пока вектор M_0 не будет направлен вдоль оси Z .

Любая поперечная намагниченность ведет себя таким же образом. Поперечный компонент вращается вокруг направления намагниченности и

расфазировывается. Скорость возвращения продольной намагниченности определяется T_1 .

Два фактора приводящие к уменьшению поперечной намагниченности:

а) молекулярные взаимодействия (приводят к *чистому* T_2 молекулярному эффекту),

б) изменения в B_0 (приводят эффекту *неоднородности* T_2). Сочетание этих факторов приводит к уменьшению поперечной намагниченности. Объединенная временная постоянная носит название T_2 со звездочкой и обозначается символом T_2^* . Зависимость T_2 от молекулярных процессов и от неоднородностей магнитного поля имеет следующий вид:

$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_{2inhomo}. \quad (4)$$

3). BOLD-контраст.

До конца 80-х годов спад сигнала связывали с локальными неоднородностями магнитного поля, названными T_2^* релаксацией, следствием чего являлись помехи и существующий предел при МР отображении. Чтобы избежать этого стали использовать, так называемую "спин-эхо" методику, в которой за иницирующим РЧ импульсом следовал другой, который устранял эффект дефазировки, и время между РЧ возбуждением и регистрацией сигнала снижалась настолько, насколько это было возможно. Затем пришли к выводу, что присутствие парамагнитного вещества в потоке крови будет вести себя как васкулярный (сосудистый) маркер, давая хороший контраст без использования рефокусирующего импульса с относительно длительным промежутком времени между иницирующим импульсом и получением данных (20-80мс). Сначала использовали внешний, нетоксичный компонент гадолиний вводимый в кровь через вену. Фракции в миллимоль контрастирующего агента на килограмм веса было достаточно, чтобы погасить сигнал от ткани окружающей сосуд с потоком крови где-то с 40% содержанием агента, текущего по нему. Испытуемым предъявляли световую стимуляцию при введенном в вену ноги агенте, при этом получали изображения с проходящими частицами агента в части мозга,

содержащей шпорную борозду, с интервалом в 0,75 с. Более поздние исследования были сделаны Огавой и Тернером, работавшими независимо. Они показали на лабораторных животных, что такие же изменения в МРТ изображениях в местах возле сосудов могут быть получены проще – обогащением крови кислородом. Это наблюдение основывается на том факте, что деоксигенированный гемоглобин обладает более выраженными парамагнитными свойствами, чем оксигенированный, что делает оксигемоглобин эквивалентным по магнитной восприимчивости с тканью (диамагнитные свойства). Таким образом, деоксигемоглобин может рассматриваться как природный контрастирующий агент. Данный феномен получил название BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent).

Присутствие парамагнитного деоксигемоглобина искажает статическое магнитное поле. Поэтому изменения в кислородонасыщении крови могут приводить к изменениям в МР-параметре $T2^*$, ведя к изменениям в интенсивности на $T2^*$ -взвешенных изображениях, т.е. BOLD-сигналу (Vazquez, Noll, 1998). Таблица 2 отображает изменения в физиологии и МР-параметрах, которые позволяют зафиксировать изменение BOLD-сигнала на основе кислородонасыщения крови (Clare, 1997; Smith, 2004).

Таблица 2. Влияние физиологических и МР-параметров на величину BOLD-сигнала.

Параметр	Влияние
Поток крови	↑↑↑
Утилизация кислорода	↑
Уровень кислорода в крови	↑↑
Уровень деоксигенированного гемоглобина	↓↓
Искажение магнитного поля (B_0)	↓↓
Фазовая дисперсия суммарной намагниченности, (M)	↓↓
Эффективный уровень рассеяния ($1/T_2^*$)	↓↓
T_2^* -взвешенный сигнал	↑↑

На Рис стрелками указано влияние одного параметра на другой. Положительные и отрицательные стрелки указывают на положительные и отрицательные корреляции между параметрами. Например, увеличение потока крови в отсутствие других эффектов вело бы к увеличению кислорода в крови, в то время как увеличение метаболизма кислорода вело бы к уменьшению кислорода. Можно заметить, что есть несколько направлений, которые имеют чисто отрицательный эффект на сигнал, например, как описано выше, увеличение метаболизма кислорода ведет к уменьшению насыщения крови кислородом, что в свою очередь уменьшает BOLD-сигнал. Увеличение объема крови в мозге увеличит количество деоксигемоглобина, который ослабляет магнитное поле и также уменьшает BOLD-сигнал. Улучшения сигнала, обнаруженные в исследованиях фМРТ, получаются в основном за счет увеличения потока крови и утилизации кислорода. Дальнейшее увеличение величины BOLD-сигнала получено за счет сопоставления наблюдаемого BOLD-сигнала с физическими свойствами типа диаметра сосуда, ориентации и фракционирования (выделения) объема крови.

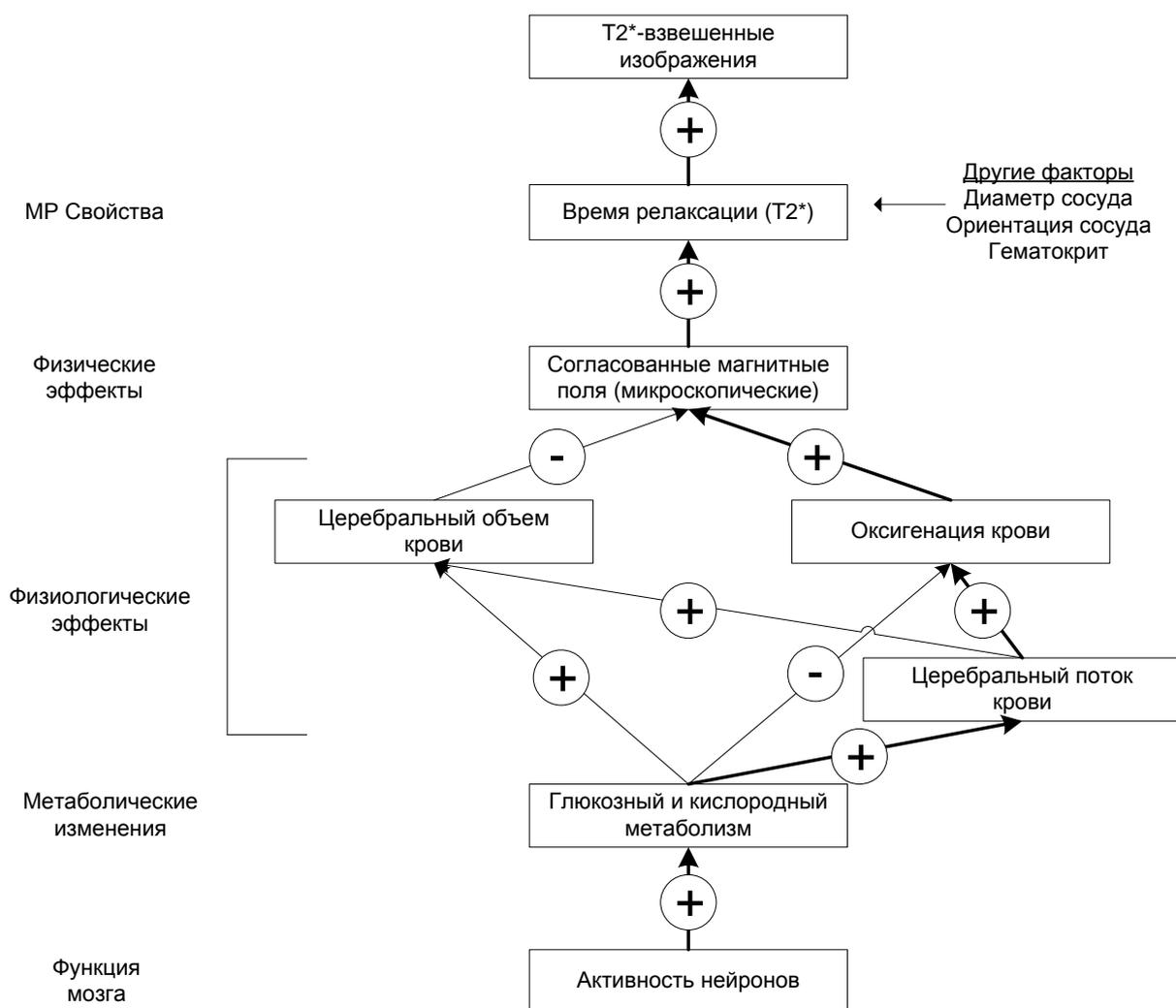


Рис. 5. Взаимное влияние различных факторов при формировании BOLD-сигнала.

1.3.3. Биофизические основы BOLD-сигнала

В основе биофизики BOLD-сигнала лежит перенос метаболитов от глиальных клеток к нейронам (Николлс Джон, Мартин Роберт, Валлае Брюс, Фукс Пол, 2003). Исследования на пчелах и позвоночных показали, что глиальные клетки могут участвовать в доставке к нейронам питательных веществ. В агрегатах фоторецепторов и мюллеровских клеток, изолированных из сетчатки морской свинки, было показано, что молочная кислота (лактат), выработанная глиальными клетками из гликогена и глюкозы, накапливается во внеклеточной жидкости. В условиях повышенной нейрональной активности

лактат переносится от глиальных клеток к фоторецептивным нейронам. Наличие такого механизма в культуральных условиях предполагает, что и в интактной ЦНС глиальные клетки могут участвовать в снабжении нейронов питательными веществами при повышенной активности или при недостатке кислорода. В силу наличия миелиновой оболочки потребление энергии при прохождении потенциала действия невелико. В основном энергия тратится при работе синапса: захват медиатора, активный транспорт ионов.

Механизм метаболизма глюкозы в системе "кровеносный сосуд – астроцит – нейрон" состоит в следующем. Астроциты группируются около синаптических контактов, где располагаются рецепторы глутамата (основной возбуждающий нейромедиатор в головном мозге). Глутамат стимулирует захват глюкозы астроцитами, в котором участвуют транспортные белки, специфические к глутамату. Они быстро забирают глутамат после его высвобождения из синапсов и работают благодаря электрохимическому градиенту Na^+ . Натрий-зависимый захват глутамата астроцитами запускает каскад молекулярных событий, в котором участвует Na^+/K^+ -АТФаза (энергозависимый процесс). Внутри клеток глюкоза гликолитически расщепляется и образуется лактат, который высвобождается из астроцитов. На перенос одной молекулы глутамата требуется три атома натрия, при этом входит одна молекула глюкозы, две молекулы АТФ синтезируются в результате гликолиза и высвобождаются две молекулы лактата. В астроците одна молекула АТФ расходуется на один оборот мембранной протонной помпы, а вторая потребляется при превращении глутамата в глутамин ферментом глутаминсинтетазой. Астроциты забирают глутамат из синаптической щели, он метаболизируется в глутамин (глутаминсинтетаза). Затем они отдают глутамин нейронам, которые вновь делают из него глутамат или ГАМК (фермент глутаматдекарбоксилаза) (Терешина Е.В., 2012).

Контроль величины потока крови, а вместе с ним подачи глюкозы в астроцит, регулируется высвобождением из концевых отростков астроцитов калия и протонов, что может влиять на эндотелиальные клетки капилляров

(артериол). Данная сигнализация может запускать в эндотелии сосудов выработку сосудосуживающего (эндотелин) и сосудорасширяющего (оксид азота NO и простациклин) факторов. Также эндотелиальные клетки чувствительны к рН среды и CO₂. Снижение рН и увеличение концентрации CO₂ приводит к расслаблению гладких мышц, расширению артериол, усилению потока крови, обогащенной оксигемоглобином. Диаманитный оксигемоглобин увеличивает уровень BOLD-сигнала. BOLD-сигнал хорошо скоррелирован с потенциалами действия и постсинаптической активностью (Mukamel et al., 2005). Также возможна ситуация понижения BOLD-сигнала во время стимуляции, которое может происходить вследствие синаптического ингибирования.

1.3.4. Проведение фМРТ эксперимента

В типичном функциональном МРТ эксперименте два или больше физиологических состояния сравниваются, чтобы определить области мозга, которые являются отличными между двумя состояниями. Так эффект влияния деоксигемоглобина является весьма слабым: он обычно не видим в отдельном экспериментальном состоянии, и может быть идентифицирован только после вычитания из отличного состояния, например, из состояния покоя. Исследование, связанное с просмотром, изображено на рис. 6. Области видимой деятельности проявляются после выполнения вычитания отображения или картирования статистического параметра, т.е. анализа временных корреляций между уровнем изменения локального кровотока в каждом из вокселей объекта и подачей зрительных возбуждений и покоя. Эти области могут быть наложены на высококонтрастные изображения или существующие анатомические МР срезы, чтобы идентифицировать анатомические структуры, активизированные в мозгу.

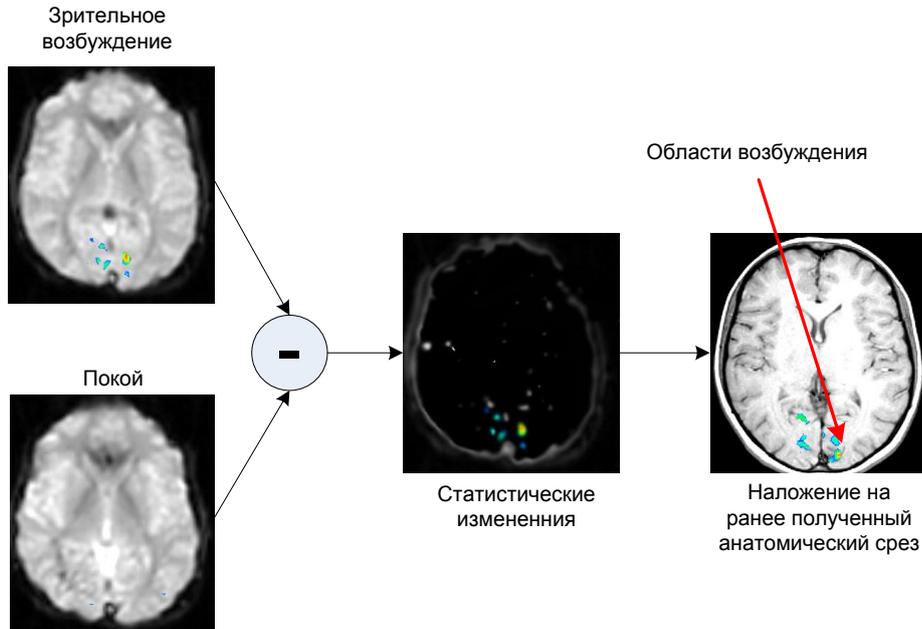


Рис. 6. Схематическое пояснение фМРТ эксперимента: в основе получения функционального изображения – сравнение двух состояний (активность и покой)

1.3.5. Артефакты изображений

Возможно основная техническая проблема в фМРТ - слабое возбуждение на предъявляемый стимул: ответ на стимул составляет 3-5 % при стандартной напряженности магнитного поля 3,0 Тл. Шумы в функциональном МРТ возникают от разнообразных источников. В большинстве МР отображений, стандартные источники шума - тепловой шум от предметов (человеческое тело содержит множество ионов и электронов, совершающих колебания и производящих электромагнитные шумы), катушка приемника, предусилители и другая электроника, а также шумы, возникающие во время аналого-цифрового преобразования. В функциональном МРТ также было замечено наличие изменений в полученном сигнале, которые сильно коррелируют с дыхательными и сердечными циклами. Источники таких изменений были установлены путем независимого получения сигналов дыхательных и сердечных циклов посредством фотоэлектрического измерения

пульса крови и сравнения с мониторингом движения стенки грудной клетки. Другой существенный источник изменений сигнала в функциональном МРТ - движение головы. Для стандартных размеров пикселей 1-3 мм, даже движение в 1 мм существенно. Наблюдается также небольшое изменение в интенсивности изображения. Эти изменения появляются у испытуемых, они являются временными, продолжительностью от нескольких до десятков минут и имеют пространственное различие. Предполагаемые источники этих изменений сигнала включают физиологическое состояние испытуемого, неустойчивость оборудования, и в дополнение движение головы. Неконтролируемые или спонтанные невральные события представляют еще один источник шума.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Проведение эксперимента

Регистрацию данных фМРТ проводили в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Обработка и анализ данных выполнены в ИВНД и НФ РАН.

Участники исследования.

В эксперименте приняли участие 21 доброволец - 13 мужчин и 8 женщин в возрасте 20-38 лет (23 ± 5 лет). Исключающим критерием являлось наличие патологических анатомических особенностей головного мозга, черепно-мозговые травмы и заболевания нервной системы. Все испытуемые дали свое согласие на участие в экспериментах. Методика эксперимента одобрена комитетом по этике при ИВНД и НФ РАН.

Процедура и стимулы.

Использовалось 9 экспериментальных заданий, реализуемых с помощью блоковых парадигм, каждая из которых состояла из 3 блоков. Продолжительность каждой парадигмы составляла 3 мин. Каждый блок состоял из базовой линии (точка фиксации или задача парадигмы) и стимуляции (задачи парадигмы) длительностью по 30 сек. Задачами парадигмы являлись представление себя на месте участника двух сюжетов и просмотр видео двух сюжетов. Первый сюжет "прыжок с парашютом" был необычен для всех испытуемых – студентов и преподавателей университета в отличие от другого – "лекции". Выполняли следующие парадигмы: 1) точка фиксации + воображение прыжка, 2) точка фиксации + воображение лекции, 3) точка фиксации + просмотр прыжка, 4) точка фиксации + просмотр лекции, 5) просмотр лекции + просмотр прыжка, 6) просмотр прыжка + воображение прыжка, 7) просмотр лекции + воображение лекции, 8) точка фиксации + воображение прыжка, 9) точка фиксации + воображение лекции. Необходимо отметить, что в заданиях 6-9

воображение комбинируется с припоминанием, т.к. данные задания выполняются после просмотра видеосюжетов.

Зрительные стимулы предъявлялись испытуемым через ЖК-экран, поставляемый в комплектации с презентационным оборудованием ("Invivo", США). Испытуемые представляли окружающую обстановку обоих сюжетов, а также мысленно выполняли движения собственного тела при прыжке из самолета, в условиях свободного падения, при полете с парашютом, мысленно проговаривали некоторый материал в качестве лектора, мысленно двигались по аудитории.

Анатомические и функциональные МРТ данные.

Для регистрации МРТ данных использовали магнитно-резонансный томограф Philips Achieva (Голландия) с напряженностью поля сверхпроводящего магнита 3.0 Тл и мощностью градиентной катушки 80 мТл/м.

Чтобы исключить из выборки испытуемых с поражениями и отклонениями в анатомическом строении головного мозга, применяли T2-взвешенную импульсную последовательность в аксиальной проекции со следующими параметрами: TR=3000 мс, TE=80 мс, матрица 256x256, FOV = 24x24 см, толщина среза 4 мм, промежуток между срезами 1 мм.

Для получения анатомического изображения в сагиттальной плоскости использовалась последовательность T1 MP RAGE (TR – 8.6 мс, TE – 3.8 мс, толщина среза – 1 мм, межсрезовой промежуток – 0 мм, FOV – 250 мм, матрица реконструкции – 256×256, размер вокселя – 1×1×1 мм).

Функциональные данные получали с помощью эхо-планарного протокола (TR=3000 мс, TE=35 мс, матрица 128x128, размер пикселя 1.8x1.8 мм, толщина среза 4 мм, межсрезовой промежуток - 1 мм). В каждой временной серии получали 60 наборов функциональных объемов, покрывающих весь головной мозг.

2.2. Анализ данных

Анализ данных сканирования объединял предварительную обработку функциональных и анатомических срезов, индивидуальную и групповую статистическую обработку, выделение крупномасштабных сетей, построение T-карт на модельной поверхности головного мозга. Указанные процедуры реализовывали с помощью следующих программ, находящихся в свободном доступе: SPM 8 (Welcome.Trust.Centre.for Neuroimaging: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), GIFT (<http://mialab.mrn.org/software/gift>) и CARET v5.62 (http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Main_Page).

2.2.1. Система координат

Общей базой для применения выше указанных программных продуктов является единая стандартная система координат, в которую вписаны МРТ-срезы головного мозга. Она используется в данных программах для реконструкции и визуализации результатов обработки. Также важным преимуществом единой системы координат является возможность групповой обработки, т.е. выполнение статистического анализа нескольких испытуемых сразу.

В данной работе использовалось стандартное пространство MNI. Оно сконфигурировано сотрудниками Монреальского Нейрологического Института (Montreal Neurological Institute - MNI) в результате усреднения T1-взвешенных срезов высокого разрешения у 152 здоровых добровольцев – MNI152 (Collins et al., 1995).

Данная система координат является усовершенствованной версией ранее использовавшихся координат атласа Талайраха (Talairach J., Tournoux P, 1988).

2.2.2. Статистическое параметрическое картирование

Статистическое параметрическое картирование реализовано в программном продукте SPM 8 (SPM – Statistical Parametric Mapping). Описание эффектов, специфичных для определенных областей, осуществляется с помощью оценки этих эффектов (Friston et al., 1997). В нейровизуализации могут быть сделаны заключения об отклонениях при сравнении одной группы субъектов с другой или внутри одного субъекта, которые изменяются в ходе динамических обследований. Также заключения могут иметь отношение к структурным изменениям, например, при воксельной морфометрии (Ashburner et al., 2000) и к нейрофизиологическим индикаторам функций мозга (например, в случае фМРТ, ПЭТ). Принципы анализа данных очень схожи для всех этих приложений.

В основном статистическое параметрическое картирование используется для визуализации функционально специализированных ответов головного мозга и является наиболее распространенным подходом для описания функциональной анатомии и патологических отклонений. Статистическое параметрическое картирование – это воксельный подход, использующий классический статистический вывод, чтобы дать информацию о локальных специфических ответах на факторы воздействия в ходе эксперимента, для того чтобы связать наблюдаемый ответ с определенной структурой мозга или участком коры. Полученные данные нужно привести в соответствие с известным анатомическим пространством. Данным пространством является система координат MNI.

2.2.2.1. Функциональная специализация и интеграция

Анализ данных функциональной нейровизуализации включает в себя несколько этапов, которые могут быть разделены на

- 1) пространственную обработку,
- 2) оценку параметров статистической модели,

3) конструирование результата об оценке определенного параметра с помощью подходящей статистической модели.

Сначала производятся пространственные преобразования, чтобы скомбинировать данные из разных сканов одного и того же объекта или разных объектов. Необходимо, чтобы они вписались в единую анатомическую систему координат.

2.2.2.2. Пространственное выравнивание и нормализация

Анализ данных нейровизуализации начинается с серии пространственных преобразований. Эти преобразования направлены на сокращение нежелательной компоненты - смещения срезов, которое формирует различия между сериями сканирования. При воксельном анализе предполагается, что данные, снимаемые с определенного вокселя, соответствуют одной и той же части мозга. Нарушение этого предположения повлечет артефактные изменения в интенсивности сигнала от вокселя, которые могут затуманить или изменить область интереса. Анализ даже одного объекта осуществляется в стандартном анатомическом пространстве, чтобы сделать возможным наложение локальных специфических эффектов на систему координат, которая может быть связана с другими исследованиями.

Первый шаг – это выравнивание данных с целью исключения последствий движения объектов при сканировании. После выравнивания данные преобразуются с помощью линейных и нелинейных искривлений в стандартном анатомическом пространстве. Далее данные пространственно сглаживаются перед запуском выбранного анализирующего процесса.

Выравнивание

Изменения в интенсивности сигнала из любого вокселя с течением времени могут возникнуть из-за движения головы. Несмотря на ограниченность движений головы, система исследуемых объектов может дать смещения до нескольких миллиметров. Выравнивание включает в себя: 1) оценку шести параметров аффинного преобразования "твердого тела", которая

минимизирует различия (метод наименьших квадратов) между каждым последующим сканом и референтным сканом (обычно это первый скан или усредненный скан по всей временной серии), 2) применение преобразования повторной выборки данных с использованием трилинейной, sinc или сплайн-интерполяций.

Оценка аффинного преобразования осуществляется аппроксимацией первого порядка разложения в ряд Тейлора функции влияния движения на интенсивность сигнала, используя пространственные производные изображений. Это действие обеспечивает простое решение итерационного метода наименьших квадратов, которое соответствует решению Гаусса-Ньютона. Для большинства методик визуализации этой процедуры достаточно, чтобы выровнить сканы, расходящиеся в некоторых случаях на сотню микрон (Friston et al., 1996a; Bandettini et al., 1993).

Совмещение (корегистрация) функциональных и анатомических данных

Попиксельная корегистрация структурных и функциональных срезов осуществляется по статистическому методу, описанному в работе Collignon et al. (1995), который состоит в максимизации совместных данных (mutual information - MI):

$$MI(A, B) = \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \times p_B(b)}, \quad (5)$$

где A и B – случайные переменные, соответствующие значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях,

$p_A(a)$ и $p_B(b)$ – распределения случайных переменных, соответствующих значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях,

$p_{AB}(a, b)$ – совместное распределение случайных переменных, соответствующих значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях на области объединения этих изображений.

Абсолютный максимум MI достигается при условии $p_{AB}(a, \hat{T}a) = p_A(a) = p_B(\hat{T}a)$ (\hat{T} – оператор сдвига и поворота) в результате некоторого количества поворотов и смещений совмещаемого изображения, т.е. в этом случае изображения полностью совмещены.

Пространственная нормализация структурных и функциональных срезов

После выравнивания данных усредненное изображение серии или какое-либо другое (например, T_1 -взвешенное) изображение используется для оценки некоторых параметров искажения, картирующих его на шаблоне, который уже приведен к определенному стандартному анатомическому MNI-пространству. Данная оптимизирующая процедура осуществляется с помощью минимизации квадрата разности интенсивностей соответствующих вокселей структурных и шаблонных срезов, корректируя 12 параметров аффинного преобразования: 3 сдвига (x, y, z направления), 3 поворота (вокруг трех осей), 3 масштабирования (три проекции), 3 вытягивания (в трех плоскостях) (см. рис. 7).

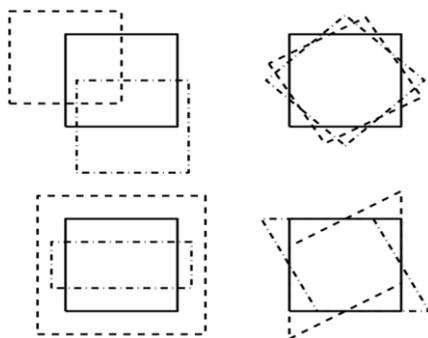


Рис. 7. Четыре операции аффинного преобразования.

Результующие значения всех параметров, соответствующие оптимальному сопоставлению, сохраняются и используются для дальнейшей нормализации, т.е. приведению к стандартному анатомическому MNI пространству, структурных и функциональных срезов. Т.к. была проведена

корегистрация, то отдельная процедура приведения функциональных срезов к шаблонным срезам с контрастностью BOLD-изображений не требуется.

Далее применяются ранее полученные параметры преобразования к структурным и функциональным срезам, чтобы вписать их в анатомический атлас и получить возможность оперировать MNI координатами (рис. 8).

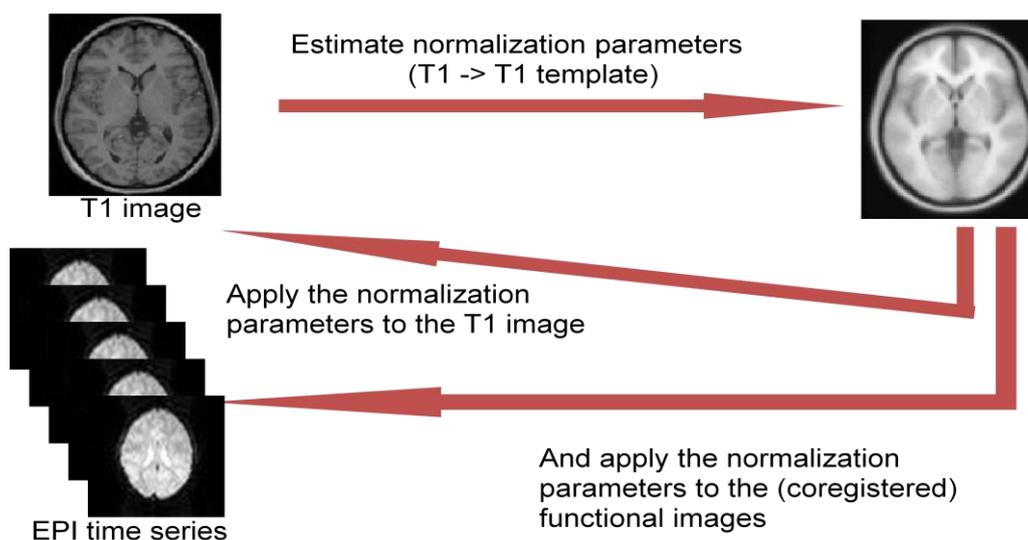


Рис. 8. Этапы нормализации

Сегментация

Сегментация структурных срезов – распознавание различных классов систем головного мозга на структурных срезах: белое вещество, серое вещество, ликворная система. Проводится с помощью сопоставления нормализованных структурных срезов и встроенных карт априорной вероятности распределения соответствующих классов систем головного мозга. Данные карты представляют собой изображения, значения яркости пикселей на которых лежат в диапазоне $[0,1]$ и обозначают вероятность того, что пиксель принадлежит к соответствующему классу систем (рис. 8). Промежуточные значения между 0 и 1 получаются вследствие эффекта частичного усреднения при создании карт, т.к. объем вокселя достаточно велик ($\sim 2 \times 2 \times 4$ мм) и в него могут попасть различные ткани систем головного мозга, которые усреднятся и дадут яркость пикселя на карте, отличную от 0 и 1. Т.к. была проведена

корегистрация, то отдельной сегментации функциональных срезов делать не требуется.

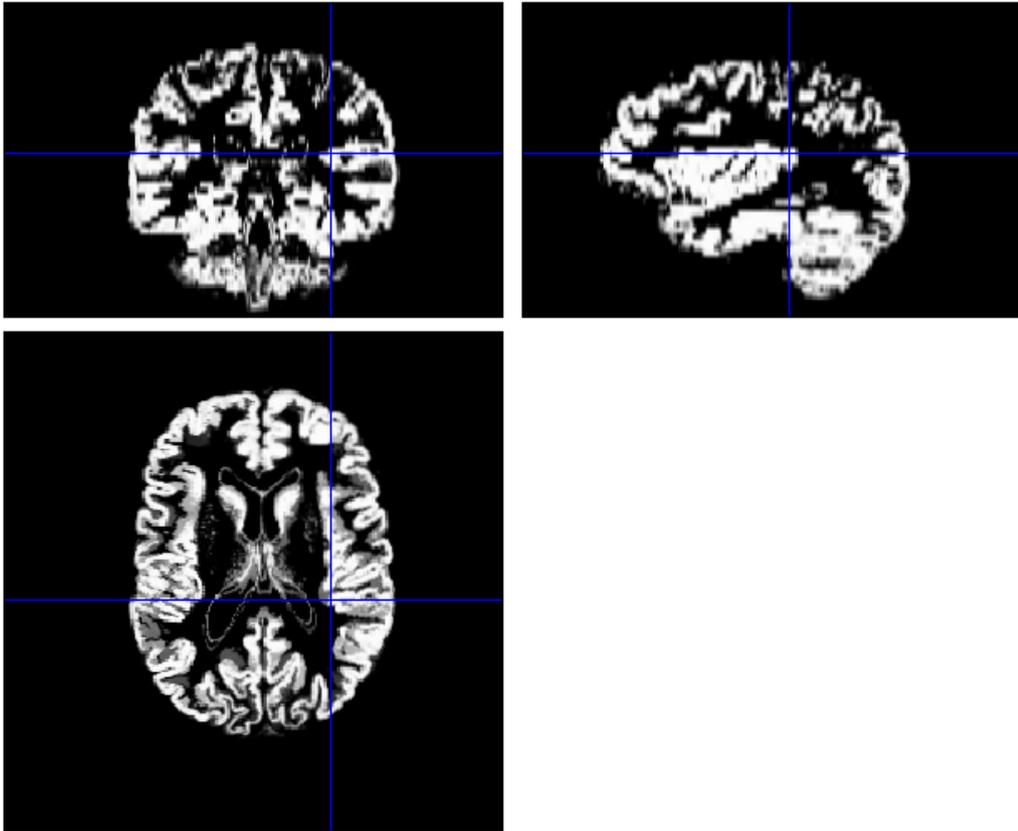


Рис. 8. Результат сегментации

Пространственное сглаживание

Существует 4 причины для сглаживания данных.

- 1) В соответствии с теоремой фильтрации оптимальное сглаживающее ядро связано с величиной ожидаемого эффекта (Kiebel et. al., 1999). Пространственный масштаб гемодинамических ответов в соответствии с визуализацией высокого разрешения составляет от 2 до 5 мм. Несмотря на потенциально высокое разрешение, реализуемое при фМРТ исследовании, для большинства приложений предлагается использовать эквивалентное сглаживание.
- 2) В соответствии с центральной предельной теоремой сглаживание данных приведет распределение ошибок к виду нормального распределения и обеспечит достоверность выводов на основе параметрических испытаний.

3) Делая выводы о локальных эффектах с использованием гауссовой теории поля предполагается, что ошибки заключаются в разумном представлении решетки основного и гладкого гауссовского поля. Поэтому необходимо, чтобы величина сглаживания была существенно больше, чем размер вокселя. Если воксели будут больше, то их можно уменьшить, используя субвыборку данных и сглаживания (с первоначальной функцией распространения точки) с минимальной потерей внутреннего пространственного разрешения.

4) В контексте межструктурного усреднения зачастую необходимо выполнить большее сглаживание (например, при величине среднеквадратичного отклонения в нормальном распределении равной 8 мм), чтобы поместить данные в пространственные координаты, в которых выражены функциональные анатомические структурные гомологии.

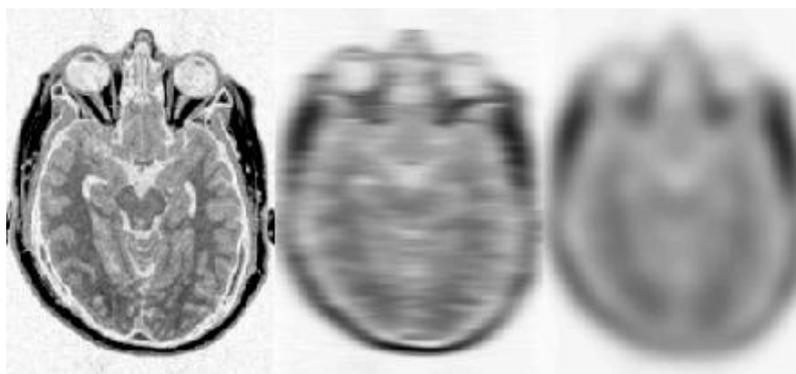


Рис. 9. Результат сглаживания

2.2.2.3. Статистическое параметрическое картирование

Результат функционального исследования анализируется с помощью той или иной формы статистического параметрического картирования. При статистическом параметрическом картировании происходят пространственно распределенные статистические процессы проверки гипотез о возникновении локальных специфических эффектов (Bullmore et. al., 1996). Статистические параметрические карты – это результат обработки пикселей изображения, значения которых при нулевой гипотезе распределены согласно известной функции плотности вероятности. Обычно используются распределение

Стьюдента и F-распределение. Чаще их называют T- и F-картами. Успех статистического параметрического картирования в большой степени зависит от простоты эксперимента, а именно: все пиксели анализируются с помощью любого стандартного (инвариантного) статистического теста. Полученные статистические параметры собираются в изображение – статистическая параметрическая карта. Она интерпретируется как пространственное распределение статистических процессов, связанных с вероятностным поведением гауссовых полей (Worsley et. al., 1992; Worsley et. al., 1995).

За прошедшие годы статистическое параметрическое картирование пришло к тому, что необходимо использовать совокупную теорию *общей линейной модели* (GLM) и *гауссовских случайных полей* (GRF) для анализа и классических выводов о пространственном распределении данных с помощью статистических параметрических карт. Теория GLM используется для оценки некоторых параметров, которые могли бы описать пространственно непрерывные данные точно так же, как при обычном анализе описываются дискретные данные. Теория GRF служит для решения задачи множественных сравнений, которая возникает при исследовании какого-либо объема мозга. GRF представляет собой способ коррекции величин вероятности p при поиске интересующей области на карте и играет ту же роль для непрерывных данных (например, для изображений), что и поправка Бонферонни для ряда разрывных (дискретных) статистических тестов.

Общая линейная модель (GLM)

Статистический анализ изображений соответствует моделированию данных с целью наблюдения нейрофизиологических ответов из различных частей области интереса и выводам об отношении величин интересующих эффектов к дисперсии ошибки. Этот классический вывод можно рассматривать как прямое сравнение дисперсии за счет экспериментальных манипуляций с ошибкой дисперсии (F статистика и другие вероятностные отношения). Кроме

того, можно рассматривать статистический подход как отношение оценки ответа или отклонения другой интересующей величины, к оценке его стандартного отклонения (Т- статистика).

Создается ошибочное впечатление, что существует множество путей для анализа временных рядов фМРТ при многообразии форм статистических и концептуальных подходов. За очень немногими исключениями, каждый вид анализа – это вариант общей линейной модели. Она включает в себя:

- простые Т-тесты сканов при тех или иных параметрах,
- коэффициенты корреляции между наблюдаемыми ответами и функцией, описывающей стимулы в фМРТ,
- выводы, сделанные с помощью множественной линейной регрессии,
- вызванные ответы, оцененные с использованием линейной временной инвариантной модели,
- селективное усреднение оценки ответов, вызванных событийными стимулами.

С математической точки зрения все они являются идентичными и могут быть реализованы одинаковыми уравнениями и алгоритмами. Единственное, что отличает их друг от друга, это матрица кодирования эксперимента (дизайн-матрица). Использование коэффициента корреляции заслуживает особого внимания из-за его широкого применения в постобработке фМРТ (Dale and Buckner, 1997). Значимость корреляции идентична значимости эквивалентного Т-теста в случае регрессии данных, наложенной на функцию стимулов. Подход с использованием коэффициента корреляции является полезным, но результат можно эффективно получать для предельного случая множественной линейной регрессии, когда есть только один регрессор. В ходе обработки фМРТ в статистической модели обычно используются большое количество регрессоров. Таким образом, Т-статистика дает более универсальный и общий подход к оценке значимости локальных эффектов и является более предпочтительной, чем коэффициент корреляции.

Общая линейная модель описывается уравнением, в котором наблюдаемый ответ (переменная Y) выражается через линейную комбинацию независимых переменных X и компоненту, связанную с погрешностью (см. список формул).

Общая линейная модель, известная как "анализ ковариаций" или "множественный регрессионный анализ", может относиться как к более простым случаям, таким как Т-испытания, так и к более сложным моделям линейной свертки, таким как модели ограниченного импульсного ответа (FIR – Finite Impulse Response). Матрица X , которая содержит объясняющие переменные (например, спланированные эффекты или их отсутствие) называется *дизайн-матрицей*. Каждый столбец этой матрицы соответствует некоторому эффекту, который специально вводится в экспериментальную часть или который, наоборот, может оказать негативное влияние на результаты. Они называются объясняющими переменными, ковариантами или регрессорами.

Воздействия на переменную ответа моделируются с помощью функций, описывающих эти условия (например, серия импульсов, сглаженная с использованием функции гемодинамического ответа) и представляют собой первые четыре столбца дизайн-матрицы. Затем в ней следует ряд членов, которые предназначены для удаления или моделирования низкочастотных изменений сигнала из-за артефактов, таких как псевдобиритмы и другие составляющие дрейфа. В последнем столбце описывается суммарная активность мозга. Относительный вклад каждого из этих столбцов оценивается с помощью стандартного метода наименьших квадратов, и обработку этих вкладов производят с использованием Т- или F-статистики, в зависимости от того, рассматривается ли конкретная линейная комбинация (например, операция вычитания) или оба этих статистических подхода сразу. В этой схеме общая линейная модель была расширена (Worsley and Friston, 1995), чтобы учесть внутреннюю несферичность или корреляции между составляющими ошибок и обеспечить определенную временную фильтрацию данных матрицей S . Это обобщение вносит понятие эффективных степеней свободы, которых

меньше, чем обычных степеней свободы. Это обуславливается тем, что временные корреляции уменьшают эффективное число независимых наблюдений. Т- и F-статистики строятся с использованием аппроксимации Саттервайта. Эта же аппроксимация используется в классической несферической поправке, такой как поправка Гейсера-Гринхауса. Однако в схеме Уорсли и Фристана аппроксимация Саттервайта используется для выполнения статистической обработки и соответствующих степеней свободы, а не просто для обеспечения поправки к степеням свободы.

Важным этапом является разработка дизайн-матрицы, подходящей для структуры исследования и достижения искомых результатов. Дизайн-матрица может содержать как случайные величины так и индикаторные переменные. Каждый столбец связан с неизвестным параметром. Некоторые из этих параметров будут представлять интерес (например, влияние особого сенсорного, моторного или когнитивного условия или коэффициент регрессии гемодинамических ответов за время реакции). Остальные параметры не будут представлять интереса и будут относиться к вторичным эффектам (например, регрессивный спад активности вокселя исследуемого объема на фоне глобальной активности). Выводы в отношении оценки параметров производятся с использованием оценки их дисперсии. Они позволяют проверить нулевую гипотезу о том, что все оценки нулевые, с помощью F-статистики, или что некоторая особенная линейная комбинация оценок (например, вычитание) равна нулю, используя T-статистику. Метод T-статистики реализуется путем деления величины единичной или групповой оценки конечного параметра, определяемой весами каждой из ее составляющих, на величину стандартной ошибки данной оценки. Последняя оценивается с использованием дисперсии остаточного члена, полученного в результате аппроксимации методом наименьших квадратов. Иногда представляет интерес совокупность значений параметрической оценки, например, при использовании разложения некоторых экспериментальных факторов по полиномиальным (Büchel et. al., 1996) или базисным функциям. В

этих случаях, используется метод F-статистики, определяемый матрицей весов, рассматриваемый как совокупность "T-весов", которые необходимо испытать совместно.

Функция гемодинамического ответа

В работе Фристана (Friston et al., 1994b) вид функции гемодинамического ответа (HRF) на импульсное воздействие был определен с использованием деконволюции по методу наименьших квадратов и модели временного инварианта, в которой вызванный нейронный ответ оборачивался с HRF, чтобы измерить гемодинамический ответ (Friston et al., 1994b). Это простая линейная модель является краеугольным камнем в создании статистических выводов об активациях при фМРТ с использованием GLM. Функция ответа на импульс – это ответ на единичный импульс, измеренный несколько раз после подачи импульса. Она характеризует поведение системы (т.е. вокселя) в начале и в конце эксперимента и устанавливает важные ограничения на вид подаваемых импульсов, которые будут порождать ответ. Вид HRF, приведенный Фристаном (Friston et al., 1994b), напоминал функцию Пуассона или гамма-функцию, достигая максимума примерно на 5-й секунде (рис. 10). Представления о биофизических и физиологических механизмах, лежащих в основе HRF значительно выросли за последние несколько лет (Buxton and Frank, 1997).

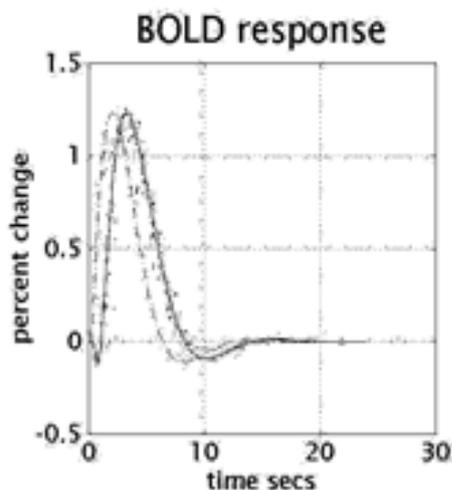


Рис. 10. Гемодинамические кривые после импульса нейронной активности, предсказанные динамической биофизической моделью.

Было определено, что наиболее полезным базисным набором должна быть каноническая HRF и ее производные по ключевым параметрам, определяющих ее форму (время задержки и дисперсия).

2.2.2.4. Схемы эксперимента: функциональное вычитание и умножение

Принцип функционального вычитания заключается в том, что различие между двумя задачами может быть сформулировано как совокупность отдельных когнитивных, сенсорных или моторных компонент и что локальные специфические различия в гемодинамических ответах, вызванных этими задачами, определяют соответствующие специализированные функциональные области (Friston et al., 1996a). Ранние применения вычитания варьировались от функциональной анатомии, ответственной за обработку слов (Petersen et al., 1989), до функциональной специализации в экстрастриарной коре (Lueck et al., 1989). Последние исследования включали представление визуальных стимулов с использованием сенсорных атрибутов и без них (например, цвет, движение и т.д.). Области головного мозга, выделенные путем вычитания, были соотнесены с гомологичными областями у обезьян, в результате чего были

показаны селективные электрофизиологические ответы на эквивалентные визуальные стимулы (Friston et al., 1995b).

Функциональное умножение (Sychra et al., 1994) можно рассматривать как расширение методики вычитания, в том смысле, что они сочетают в себе серию вычитаний. При вычитании проверяют одну гипотезу, относящуюся к активации при выполнении двух задач. При анализе умножения проверяются несколько гипотез, задавая вопрос, является ли совокупность всех активаций в серии парных задач достоверной. Анализ умножения позволяет продемонстрировать контекстно-инвариантную природу локальных ответов. Одним из важных применений анализа умножения является многообъектные фМРТ исследования, где общий эффект определяется как наиболее значимый во всех изучаемых объектах.

2.2.2.5. Методика обработки с помощью статистического картирования

Для каждого испытуемого делали выравнивание временной серии функциональных срезов по отношению к первому срезу с помощью преобразования твердого тела для исключения артефактов движения и корегистрацию (сопоставление функциональных и анатомических срезов) по методу максимизации совместных данных. Сегментацию и пространственную нормализацию анатомических и функциональных срезов выполняли с помощью минимизации квадратов разностей интенсивности между вокселями данных и шаблонов. В качестве анатомического шаблона был выбран "европейский мозг". Воксели данного шаблона были представлены в координатах стандартного пространства MNI152 с пространственным разрешением 2 мм. Нормализованные функциональные срезы сглаживали функцией Гаусса с изотропным ядром 6 мм, что позволило увеличить отношение сигнал/шум, сделать более эффективными межгрупповые усреднение и сравнение. Чтобы разрешить проблему случайных колебаний BOLD-сигнала, в качестве зависимой переменной использовали сумму

интенсивностей сигнала в каждом вокселе в течение всей парадигмы и фильтр верхних частот с пороговым значением 0,008 Гц. Далее для моделирования временных автокорреляций использовался AR(1)-алгоритм.

Для аппроксимации BOLD-сигнала использовали дизайн-матрицу с функцией гемодинамического ответа (величина задержки 5 с), двумя ее производными по времени, шестью функциями преобразования твердого тела (смещение вдоль 3 направлений, вращение вокруг 3 осей), определенных после выравнивания временной серии функциональных срезов. Объектом дальнейшего статистического анализа была только функция гемодинамического ответа, отражающая ступенчатую природу уровня BOLD-сигнала.

Статистические параметрические карты строили с помощью общей линейной модели (GLM) (Friston et al., 1994). Для построения индивидуальных карт использовали контраст "стимуляция – базовая линия" для выявления повышения или понижения BOLD-ответа во время стимуляции по отношению к базовой линии и T-критерий, позволяющий строить единые карты активации и деактивации структур. Групповая обработка (21 испытуемый в каждом экспериментальном задании, т.е. всего 9 групп) проводилась с помощью дополнительного T-критерия по одной выборке испытуемых (One-sample T-test). Порог достоверности для формирования карт распределения T-значений для всех парадигм выбрали $p_{uncor} = 0.01$, $T = 2.5$ (без коррекции множественных сравнений) с минимальной величиной кластера в 10 вокселей, т.к. при более высоких уровнях достоверности не фиксировалось активаций в первых двух парадигмах (воображение предложенных сцен только на основании собственного опыта). Коррекция множественных сравнений (family-wise error – FWE) была проведена по объемам условно сгруппированных структур (СЗН, моторные, когнитивные, сенсорные, перцептивные), шаблоны которых были сформированы в стандартном MNI-пространстве с помощью приложения WFU PickAtlas (Lancaster et al., 2000; Tzourio-Mazoyer N et al., 2002).

По групповых статистическим картам с использованием данных о границах полей Бродмана и собственного программного обеспечения, написанного в среде Matlab (MATLAB 7.10.0 - Math Works, Natick, MA, USA) проводили статистическую оценку ($p < 0.05$ и выше) относительных количественных изменений активирующихся вокселей во всем сером веществе головного мозга (Т-критерий), отдельно в передних и задних отделах (Т-критерий), а также в условно сгруппированных полей и структур (критерий Фишера). Относительные значения объемов активации, выраженные в процентах, позволяют сравнивать степень изменения функциональной активности разных структур. В пределах объемов отдельных корковых структур и полей по Бродману достоверных статистических данных получено не было. Количество вокселей во всем головном мозге и сером веществе были рассчитаны по картам вероятностных распределений серого вещества и маскам структур головного мозга, приведенным к стандартному MNI-пространству, для каждого испытуемого с последующим усреднением. Абсолютная погрешность числа активированных вокселей в случаях всего серого вещества и передних и задних отделов рассчитывалась как доля случайных активаций при выбранном уровне достоверности без коррекции множественных сравнений ($p_{\text{uncor}} = 0.01$) от общего количества вокселей в головном мозге. В случае анализа условно сгруппированных структур, для которых была выполнена коррекция по множественным сравнениям в пределах объемов соответствующих структур, абсолютная погрешность рассчитывалась как доля случайных активаций ($p_{\text{FWE}} = 0.05$) от количества активированных вокселей соответствующей группы.

Список основных формул, используемых в SPM 8 для статистической обработки.

1. Аффинное преобразование выравнивания временной серии срезов

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & X_{\text{trans}} \\ 0 & 1 & 0 & Y_{\text{trans}} \\ 0 & 0 & 1 & Z_{\text{trans}} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\Phi & \sin\Phi & 0 \\ 0 & -\sin\Phi & \cos\Phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \cos\Theta & 0 & \sin\Theta & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin\Theta & 0 & \cos\Theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \cos\Omega & \sin\Omega & 0 & 0 \\ -\sin\Omega & \cos\Omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$X_{\text{trans}}, Y_{\text{trans}}, Z_{\text{trans}}$ – смещение среза относительно среднего значения во временной серии в соответствующих направлениях,

Φ, Θ, Ω – углы поворота среза относительно среднего значения во временной серии вокруг осей X, Y, Z соответственно.

2. Метод максимизации совместных данных для корегистрации

$$MI(A, B) = \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \times p_B(b)}$$

где A и B – случайные переменные, соответствующие значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях,

$p_A(a)$ и $p_B(b)$ – распределения случайных переменных, соответствующих значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях,

$p_{AB}(a, b)$ – совместное распределение случайных переменных, соответствующих значениям интенсивности пикселей на референтном и совмещаемом изображениях на области объединения этих изображений.

3. Метод Байеса для сегментации

$$P(\mathcal{G}|\text{data}) = \frac{P(\text{data} | \mathcal{G})P(\mathcal{G})}{P(\text{data})}$$

$P(\theta | \text{data})$ – вероятность возникновения эффекта θ при условии получения данных data

$P(\text{data} | \theta)$ – вероятность получить данные data при возникновении эффекта θ

$P(\text{data})$ – вероятность получить данные data

$P(\theta)$ – вероятность возникновения эффекта θ

4. Размывание яркости пикселей фМРТ срезов (ядро K)

$$K \sim \frac{1}{FWHM} e^{-\frac{r^2}{FWHM^2}}$$

$FWHM$ – полная ширина на полувысоте распределения Гаусса

5. GLM

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

$$\hat{\beta} = (SX)^+ SY$$

Y – экспериментальные данные для каждого вокселя

X – матрица модели эксперимента

β – неизвестный параметр модели эксперимента

$\hat{\beta}$ – оценка параметра модели эксперимента

ε – остаточная ошибка (немоделированная часть экспериментальных данных)

6. Индивидуальная Т-статистика

$$T \sim \frac{\sum_{i=1}^n \beta_i c_i}{\sigma}$$

n – количество параметров модели эксперимента

c – контрастный вектор

σ – остаточное стандартное отклонение, оцененное по остаточной ошибке

7. Групповая Т-статистика

$$T = \frac{\sum_{i=1}^N \beta_i c_i}{\sigma(\beta c) \cdot N}$$

N – количество испытуемых.

2.2.3. Выделение сетей

При фМРТ исследовании происходит косвенная оценка нейронной активности, поэтому для получения результата требуются математические модели обработки данных. В основном используются парадигмы со стимуляционными блоками и базовой линией. На основании экспериментальной задачи и известной формы гемодинамического ответа конструируется функция аппроксимации. В математической модели SPM данная функция используется для выделения части сигнала, представляющей интерес.

В последнее время в связи с использованием непрерывных парадигм (видео предъявление, мыслительный процесс) все чаще требуется более общий метод, который не зависит от априорных данных. Данному условию удовлетворяет статистический подход, называемый анализом независимых компонент (Independent Component Analysis - ICA) (McKneown et al., 1998), который позволяет выделять сигналы без априорной информации об эксперименте. Таким образом, метод ICA может раскрывать такие характеристики функционирования головного мозга, которые невозможно смоделировать вследствие отсутствия априорных данных.

Анализ независимых компонент – это метод "слепого" выделения источников сигнала, который позволяет выделить или разложить неизвестные источники сигнала из их линейной суммы. В случае фМРТ возможны методы ICA временной и пространственной независимостью источников, но пространственный ICA является наиболее часто используемым.

Программный пакет GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox) предлагает пространственный метод ICA для обработки фМРТ данных с целью выделения пространственно независимые источники (компоненты) активности головного мозга. ICA может применяться как для одного исследования одного субъекта, так и в случае группы испытуемых для выявления общегрупповых характеристик источников (Calhoun et al., 2001).

2.2.3.1. Анализ независимых компонент

Задачей ICA является разложение наблюдаемых случайных переменных x_j в линейную комбинацию независимых случайных величин s_k :

$$x_j = a_{j1}s_1 + a_{j2}s_2 + \dots + a_{jn}s_n \text{ для всех } j. \quad (5)$$

Основными предположениями, используемыми в данном методе, являются статистическая независимость компонент s_k и то, что их распределение отлично от нормального. Алгоритм вычисления независимых компонент опирается на центральную предельную теорему, утверждающую, что при определенных условиях сумма независимо распределенных случайных величин стремится к нормальному распределению по мере увеличения количества слагаемых. Используя это утверждение, поиск независимых компонент, как линейных комбинаций наблюдаемых переменных, ведется таким способом, чтобы получить независимые случайные величины, распределение которых максимально далеко от нормального. Степень близости распределения случайной величины к нормальному измеряется различными способами: Infomax, FastICA, Jade, SIMBEC и AMUSE (Hyvarinen, 2000).

В результате для каждого вокселя получаем весовые коэффициенты $\{a_j\}$, максимальный из которых указывает, к какой компоненте относится данный воксель. Величина весового коэффициента является эффектом, для которого по выборке испытуемых вычисляется средняя величина и стандартное отклонение.

По своей формулировке ICA близок к методу главных компонент (Principal Component Analysis - PCA) и факторному анализу (Factorial Analysis - FA), однако имеет ряд существенных различий:

- в ICA существенно предположение о том, что распределения независимых компонент отличны от нормального, что дает возможность интерпретировать ICA как FA для неортогональных факторов, с распределением отличным от нормального;
- в ICA понижение размерности не является целью, в отличии от FA и PCA;
- PCA добивается того, чтобы проекции векторов исходного набора на оси главных компонент были некоррелированы, в то время как ICA добивается их независимости (более сильное условие);
- оси PCA ортогональны, в то время как оси независимых компонент – необязательно.

2.2.3.2. Методика выделения сетей.

В данной работе в качестве основного элемента метода независимых компонент (Independent Component Analysis – ICA) использовался метод Infomax (Bell and Sejnowski, 1995), как один из возможных способов выявления негауссовости распределения искомым компонент (критерий их независимости). Для каждого вокселя вычисляются весовые коэффициенты, показывающие степень совпадения BOLD-сигнала от данного вокселя с BOLD-сигналом идентифицированных компонент. В результате для каждого экспериментального задания было выявлено некоторое количество групп вокселей (крупномасштабных сетей), имеющих статистически независимые динамики BOLD-сигнала, усредненные по всем испытуемым с помощью T-критерия ($T > 3$, $p < 0.001$, $N=21$). Количество компонент определялось с помощью MDL-критерия (minimum description length - MDL). В дальнейшем

динамика BOLD-сигнала независимой компоненты, которая соответствует крупномасштабной сети, будет называться динамикой сети.

Первичный отбор сетей проводился по анатомическому принципу (Botzung et al., 2010), согласно которому 85% вокселей сети должны содержать серое вещество. Далее с помощью визуальной оценки групповых Т-карт отбирались сети, не относящиеся к артефактам движения вблизи желудочков и границ головного мозга. Дальнейшему анализу подвергались Т-карты сетей, усредненные по всем заданиям эксперимента.

Усредненные Т-карты идентифицированных сетей пространственно сопоставлялись с сетями состояния покоя (Resting State Network - RSN) (Jann K et al., 2010).

Для количественного описания сетей использовался анализ корреляции BOLD-сигнала каждой сети в каждом экспериментальном задании с модельным BOLD-сигналом. Модельный BOLD-сигнал формировался с учетом применяемого контрастного вектора и гемодинамической функции: нулевой уровень в первой части блока, повышенный – во второй части. Критическое значение коэффициента корреляции Пирсона — $r_{кр} = 0.32$ ($p < 0.01$, $df = 58$). Коэффициенты корреляции, превышающие $r_{кр}$, считаются достоверными.

2.2.4. Моделирование поверхности коры головного мозга

Поверхность головного мозга имеет сложную форму, представляющую из себя смятый во многих местах лист. В дополнение к этому она весьма вариабельна у различных людей.

В последние годы с бурным развитием методов неинвазивной нейровизуализации остро встала задача описания функциональных данных с позиций локализации исследуемых областей и эффектов на вышеописанной поверхности. Для решения данной задачи адекватной основой является система координат MNI, в которую вписана поверхность коры головного мозга, реализованная в программном продукте. Данная поверхность может быть

модельной (атлас) и реальной (реконструкция). С помощью нее можно существенно облегчить анализ распространенности зон активации в фМРТ исследовании, а также наглядно представить результаты анализа. Также важным преимуществом программного наложения требуемых зон на поверхность перед обработкой данных "вручную" является автоматизированность. Данный алгоритм реализуется в ряде программных продуктов, находящихся в свободном доступе (FreeSurfer, mrGray, Caret) и в коммерческих продуктах (Brain Voyager). В нашей работе использовался Caret (CARET - Computerized Anatomical Reconstruction and Editing Tool kit), предоставляющий широкий спектр возможностей визуализации, анализа, а также реконструкции поверхностей (раздувание, разглаживание) (Van Essen et al., 2001, 2006, 2007). Плоская карта коры головного мозга с нанесенными зонами значимых гемодинамических изменений является несоизмеримо более удобным способом анализа совокупности этих зон, чем их распределение на объемной модели, чем их проекции на три основные плоскости и, тем более, чем наложение на набор срезов в одной из проекций.

2.2.4.1. Получение и манипуляции с модельной поверхностью коры

Многочисленные этапы анализа поверхности коры головного мозга можно разделить на 4 группы, каждая из которых имеет дело с определенными типами данных и имеет определенную цель анализа. Исторически методы, с помощью которых выполнялись эти стадии обработки и имевшие ручной или какой-либо другой некомпьютеризированный характер, с недавних пор стали вытесняться полуавтоматическими и вычислительными методами нейроанатомии.

1. Получение структурных данных. Анализ поверхности начинается со сбора структурной информации о форме кортикального листка. Вплоть до 1990-х годов реконструкция поверхностей в основном были реализованы после

аутопсии. Эта ситуация в корне изменилась после внедрения неинвазивных средств визуализации.

2. Сегментация и реконструкция поверхности. Выполнение точной реконструкции поверхности является весьма непростой задачей, т.к. кора имеет очень сложную форму, а данные визуализации содержат шумы и артефакты. Первые представления о поверхности коры были основаны на физических моделях. В настоящее время доступны многочисленные сегментации коры и реконструкции ее поверхности, выполняемые с достаточной точностью.
3. Реконфигурация поверхности и уплощение. Первые подходы к реконфигурации формы поверхности коры включали в себя получение плоских карт коры вручную, обводя контуры карандашом на копировальной бумаге. Современные вычислительные методы позволяют провести раздувание и уплощение коры с использованием различных параметров для минимизации искажений.
4. Картирование на атласе поверхностей. С первыми бумажными атласами поверхностей работали вручную, перенося на него данные, на основании топологических ориентиров и приблизительных расстояний. Хотя интенсивность применения реконструкции поверхностей резко увеличилась в последние годы, все еще остается огромный потенциал в свете продолжающихся исследований в области нейровизуализации и системной нейронауки, в которых до сих пор не освоена сила анализа поверхностей. Ключевые элементы и алгоритмы применяемой технологии стали доступны совсем недавно. Важным инструментом является возможность нанесения на карты атласа дополнительной информации: рельеф борозд и извилин, границы полей Бродмана.

2.2.4.2. Методика наложения Т-значений на модельную поверхность коры головного мозга

С помощью программы Caret полученное объемное распределение Т-критерия (зоны изменения гемодинамического ответа и степень совпадения с определенной компонентой, полученные в SPM 8 и GIFT соответственно) в MNI пространстве переносили на модельную поверхность головного мозга, которая также вписана в стандартную систему координат. Этот шаблон поверхности головного мозга человека сконструирован в результате усреднения по 12 здоровым людям и состоит из 73730 узлов. Использовались поверхности нормального головного мозга (Fiducial) и плоские карты (Flat) головного мозга. Процедуру наложения осуществляли по принципу охватывающего вокселя (enclosing voxel) (рис. 11), т.е. при совмещении распределения Т-критерия и модельной поверхности значению узла на модельной поверхности присваивали такое значение Т-критерия, которое имеет воксель, вмещающий в свой объем данный узел.

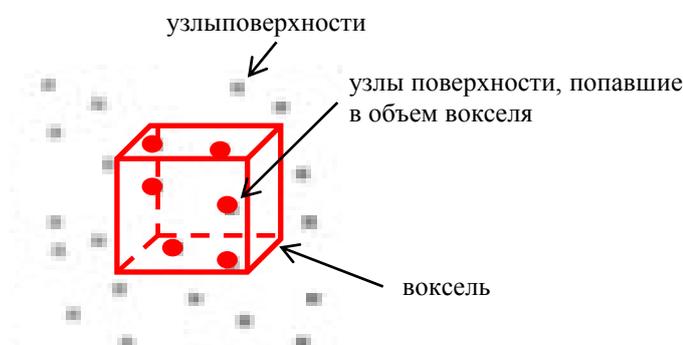


Рис. 11. Принцип охватывающего вокселя (enclosing voxel)

В результате, вместо объемного распределения T-критерия получалось поверхностное распределение, так называемая, T-карта (рис.12). Наложение на развернутую поверхность головного мозга позволяет быстро оценить и наглядно продемонстрировать пространственное распределение активации.

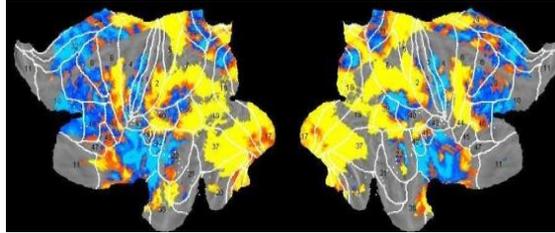


Рис.12. Распределение T-критерия в коре правого полушария при просмотре "прыжка с парашютом" (экспериментальное задание 3).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты

Первая (предварительная) часть результатов связана с анализом групповых статистических параметрических карт в программном пакете SPM 8. Рассматривался эффект, представляющий интерес, т.е. поведение BOLD-сигнала, которое схоже с временным профилем парадигмы (модельный BOLD-сигнал): повышенный (пониженный) уровень сигнала во время стимуляционного блока и пониженный (повышенный) уровень сигнала во время базовой линии.

Вторая часть результатов была получена при обработке методом независимых компонент в программном пакете GIFT.

3.1.1. Анализ статистических параметрических карт

Сначала было проведено предварительное описание активации на статистических параметрических картах без коррекции по множественным сравнениям ($p_{\text{uncor}} = 0.01$, $T = 2.5$, $N=21$, рис. 13).

Воображение прыжка только на основании собственного опыта (задание 1, рис. 13А) вызывает активацию полей 6, 46, 45, 32, 20 в левом полушарии и 6, 32, 8, 5 полей в правом полушарии. Воображение лекции (задание 2, рис. 13Б) активирует 6, 45, 47, 8, 5 поля, периферию 17, 18, 19, 37 полей и 20 поля в левом полушарии, а в правом полушарии — 44, 45, 39, 17, 18, 19, 32, 5, 22, 20 поля.

Просмотр видео прыжка с парашютом (задание 3, рис. 13В) и лекции (задание 4, рис. 13Г) активирует кроме периферии и центр стриарных 17, 18, и экстрастриарных 19, 37 полей. В случае прыжка в левом полушарии характерна активация 18, 19, а также 39, 40, 2, 7 полей. Сохраняется активация 5 и 6 полей. При просмотре лекции не активируются 2 и 40 поля. Также выявлена бóльшая

активация моторных и соматосенсорных областей при просмотре прыжка с парашютом по сравнению с просмотром лекции.

Последовательный просмотр лекции и прыжка (задание 5, рис. 13Д) также выявляет относительное отсутствие активации 39 и 40 полей, как в левом, так и в правом полушариях. Сохраняется относительная активация 5, 6 и 37 полей, периферических отделов 19 и 18 полей. В правом полушарии обнаруживается относительная активация 17 поля.

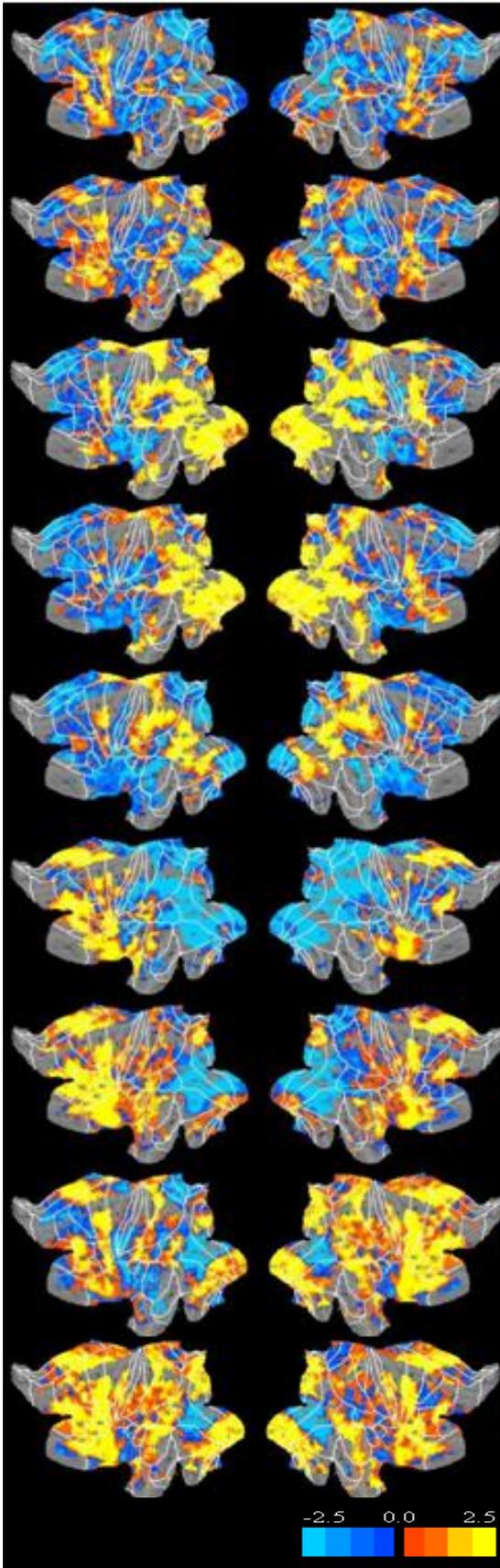
Немедленное воображение прыжка сразу после его просмотра (задание 6, рис. 13Е) относительно активирует префронтальную область: 46, 47, 44, 9, 10, 32, 24, 6 поля. Дополнительно имеются признаки активации 3, 4, 6, 40 и 22 полей в левом полушарии. Признаки деактивации присутствуют в сенсорных полях 17,18,19,37,39.

При этом немедленное воображении лекции (задание 7, рис. 13Ж) кроме полей 22, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 9, 10, 32, 24, 6 вызывает относительную активацию центральных полей 2,3,4 и дальней периферии сенсорных полей 17,18,19. Левое полушарие в этом случае реагирует более выражено.

Отсроченное воображение прыжка (задание 8, рис. 13З) так же как и в предшествующем эксперименте активирует 44, 45, 46, 47, 9, 10, 32, 24, 6, 39 когнитивные поля и 5, 7 соматосенсорные поля. Также дальняя периферия сенсорных полей 17,18,19,20,22,37 участвует в процессе отсроченного воображения. В отличие от немедленного воображения ярче реагирует правое полушарие.

Отсроченное воображение лекции (задание 9, рис. 13И) вызывает более заметную активацию левого полушария. Активируются 44, 45, 46, 47, 9, 10, 32, 24, 6, 8, 39 поля, а также периферия 20,22,37, а в особенности периферия 17,18,19 полей.

Таким образом, активация левого полушария преобладает при отсроченном воображении лекции, а правого — при отсроченном воображении прыжка.



А) Задание №1.
Точка фиксации/ Воображение прыжка

Б) Задание №2.
Точка фиксации/ Воображение лекции

В) Задание №3.
Точка фиксации/Просмотр прыжка

Г) Задание №4.
Точка фиксации/Просмотр лекции

Д) Задание №5.
Просмотр лекции /Просмотр прыжка

Е) Задание №6.
Просмотр прыжка /Воображение прыжка

Ж) Задание №7.
Просмотр лекции / Воображение лекции

З) Задание №8.
Точка фиксации/ Воображение прыжка

И) Задание №9.
Точка фиксации/ Воображение лекции

Рис. 13. Распределение T-критерия на развернутой модельной поверхности коры левого и правого полушарий для использованных экспериментальных заданий.

Далее был проведен количественный анализ суммарной активации по всему головному мозгу. Общее количество вокселей в головном мозге $n_{all} = 110000$, избирательно в сером веществе $n_{grey} = 71000$. Погрешность измерения выбрана $\Delta n = n_{all} * 0.01 = 1100$ с учетом отсутствия коррекции по множественным сравнениям. Приводится гистограмма активации относительно всего серого вещества (рис. 14). В этом случае погрешность составляла $\Delta n / n_{grey} = 1.5\%$. Статистический анализ проводился с помощью Т-критерия.

Максимальная суммарная активация структур отмечалась при предъявлении видео прыжка (задание 3), которая составляла 19.2 % от всего объема серого вещества конечного мозга. Объем этой активации достоверно отличался от объемов активации для всех других условий эксперимента.

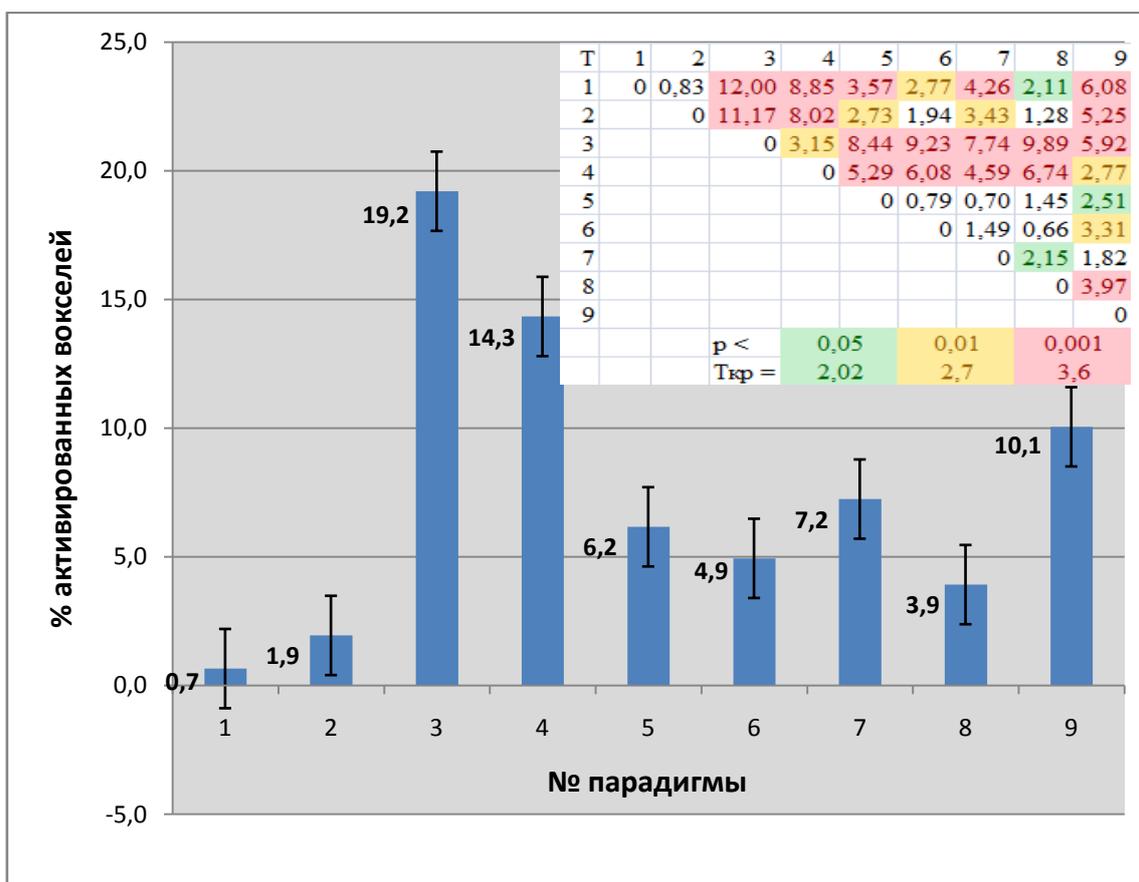


Рис. 14. Суммарные объемы активации структур конечного мозга (воксели) в различных условиях эксперимента относительно общего количества вокселей в сером веществе ($n_{grey} = 71000$) с указанием доверительного интервала ($\pm 1.5\%$, $p_{uncor} = 0.01$). Уровни значимости различий (Т-критерий).

Суммарная активация структур коры мозга при воображении зрительных образов и ощущений, сопровождающих прыжок с парашютом (задание 1), была меньше, чем активация, когда испытуемые воображали сцену проведения лекции (задание 2). Однако разница была недостоверной ($p < 0.3$) в отличие от просмотра видео с прыжком (задание 3) и лекцией (задание 4) ($p < 0.01$). Как немедленное (задание 7), так и отсроченное воображение лекции (задание 9) сопровождалось большим объемом активации, чем воображение прыжка в заданиях 6 и 8 (достоверное различие отмечается только в паре 8 и 9, $p < 0.001$). Просмотр видео прыжка после просмотра видео лекции вызывал достоверно меньший активационный эффект, чем просмотр прыжка после состояния покоя (задание 5) ($p < 0.001$). Также отмечаем, что активация при экспериментальных заданиях 8 и 9 (воображение с учетом показанного видео) достоверно больше и обширнее, чем при экспериментальных заданиях 1 и 2 (представление прыжка и лекции только на основании имеющегося опыта) ($p < 0.05$ и $p < 0.001$ соответственно).

Разделение отделов коры на передние и задние отвечает на вопрос, какие структуры обуславливают описанную выше динамику. Граница такого разделения проходит по центральной и Сильвиевым бороздам: моторная зона и лобные области относятся к передним отделам, а сомато-сенсорная зона, теменная, височная, затылочная области – к задним отделам (рис. 15).

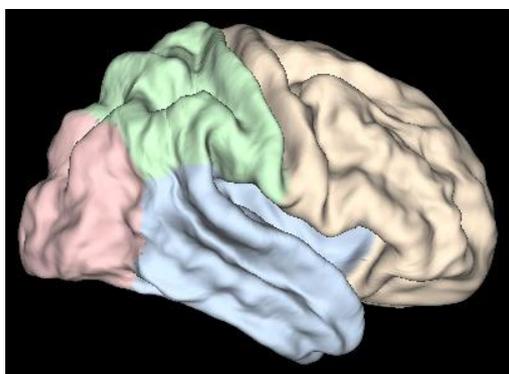


Рис. 15. Распределение структур головного мозга по отделам.

Приводятся данные активации относительно объемов серого вещества передних ($n_1 = 29400$) и задних ($n_2 = 42000$) отделов (рис. 16). Абсолютная погрешность измерения, как и на предыдущем этапе, была равна $\Delta n = 1100$, а

относительная для передних отделов – $\Delta n/n_1 = 3,4\%$, а для задних отделов – $\Delta n/n_2 = 2,4\%$. Статистический анализ проводился с помощью Т-критерия.

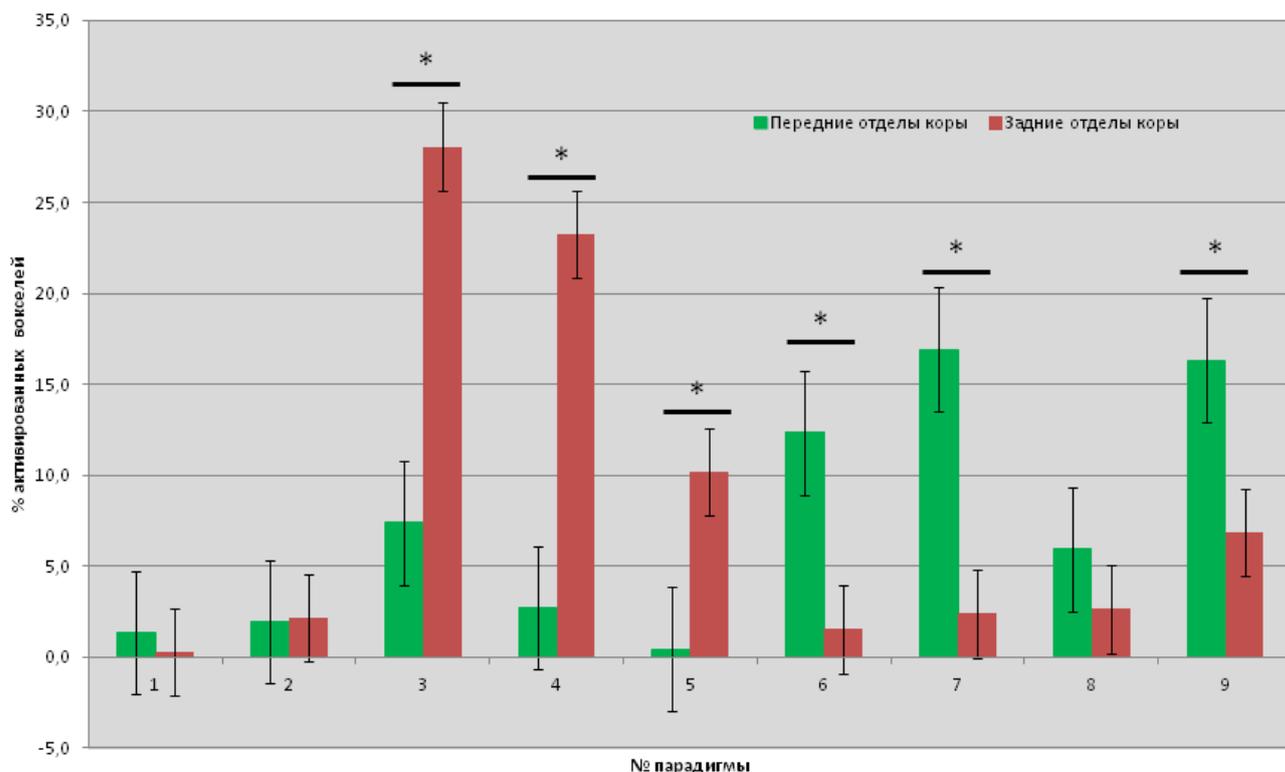


Рис. 16. Относительная активация передних (1, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 43, 44, 45, 46, 47) и задних (2, 5, 7, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42) полей по Бродману в различных условиях эксперимента с указанием доверительного интервала (передние $\pm 3.4\%$, задние $\pm 2.4\%$), (Т-критерий, * - $p < 0.05$)

Первичное и отсроченное воображение прыжка и первичное воображение лекции (задания 1, 2, 8) активируют статистически неотличимые объемы передних и задних корковых полей. Рост активации во время просмотра видеоклипов (задания 3, 4, 5) достоверно обусловлен активностью задних отделов корковых полей ($p < 0.001$), а во время немедленного воображения (задания 6, 7) — активностью передних отделов корковых полей ($p < 0.001$).

Статистически достоверно различие активации задних отделов для заданий 3 и 4, связанных с просмотром, по отношению ко всем остальным условиям эксперимента ($p < 0.001$), которые между собой имеют недостоверные различия активации ($p < 0.1$).

Несмотря на то, что средние значения объема активации передних полей падают при просмотре видеосюжетов и растут во время воображения, статистически они не различимы. Исключением является сравнение объемов активации передних отделов коры при немедленном и отсроченном воображении лекции (задания 7 и 9) с аналогичными объемами в заданиях 1-5, 8 ($p < 0.05$).

Для более детального анализа все зоны мозга были распределены по отношению к определенной функции мозга. Выделили зоны, связанные с СЗН (поля 44, 45, 39, 40 по Бродману), моторными (поля 4, 6 по Бродману), когнитивными функциями (поля 8, 9, 10 по Бродману), сенсорными функциями (поля 17, 18 по Бродману) и перцептивными функциями (поля 5, 7, 19, 20, 21 по Бродману). Данное разбиение согласуется с разделением на передние (когнитивные и моторные) и задние (сенсорные и перцептивные) отделы. СЗН, располагающаяся и в передних (нижняя лобная извилина), и в задних (нижняя теменная область) отделах является "связующим звеном" между восприятием стимула (в данном случае зрительного) и когнитивной обработкой. Была проведена коррекция по множественным сравнениям по соответствующим объемам ($p_{FWE} < 0.05$): СЗН – 3360 вокселей, моторная зона – 4486 вокселей, когнитивная зона – 6938 вокселей, сенсорная – 5450 вокселей, перцептивная – 5800 вокселей.

Суммарная активность корковых полей согласно их функциональной принадлежности относительно общих объемов структур показана на рис. 17. Был выбран порог 3%, ниже которого не фиксировалось достоверной активации при коррекции множественных сравнений, и данный объем активации не включался в выборку для проверки различий критерием Фишера ($p < 0.05$). Отмечаем низкую активацию при первичном представлении прыжка

и лекции (задания 1 и 2), которая оказывается недостоверной для большинства функциональных групп. Остальные различия приведенные ниже являются достоверными с уровнем значимости 0.05, если не указано иное.

Активность СЗН выше при просмотре прыжка (задание 3), чем при просмотре лекции (задание 4). При немедленном и отсроченном воображении прослеживается достоверно большая доля задействованной СЗН в случае лекции (задания 6 и 7, 8 и 9).

Зависимость объема активированных моторных зон от номера парадигмы схожа с аналогичной зависимостью СЗН. Активность моторных зон достоверно больше при просмотре прыжка (задание 3), немедленном (задание 7) и отсроченном (задание 9) воображении лекции, чем при просмотре лекции (задание 4), немедленном (задание 6) и отсроченном (задание 8) воображении прыжка соответственно.

Когнитивный блок достоверно проявляется при воображении (задания 6-9), при немедленном воображении (задания 6 и 7) его активность выше, чем при отсроченном (задания 8 и 9), для обоих видеосюжетов.

Активность сенсорных зон достоверно ($p < 0.0001$) выше при просмотре видеосюжетов (задания 3 и 4), чем во всех остальных заданиях, однако она не различалась при просмотре прыжка и лекции. Отмечается достоверная активация сенсорных зон при отсроченном воображении (задания 8 и 9), причем в случае лекции активируется достоверно больший объем.

Максимальная перцептивная активность наблюдалась при просмотре прыжка в экспериментальном задании 3 (74.6 %) и лекции в экспериментальном задании 4 (45.9 %). При немедленном воображении перцепция минимальна и возрастает до достоверного уровня при отсроченном воображении. Отмечается превышение активации перцепционных зон в случае воображения лекции (задания 8 и 9).

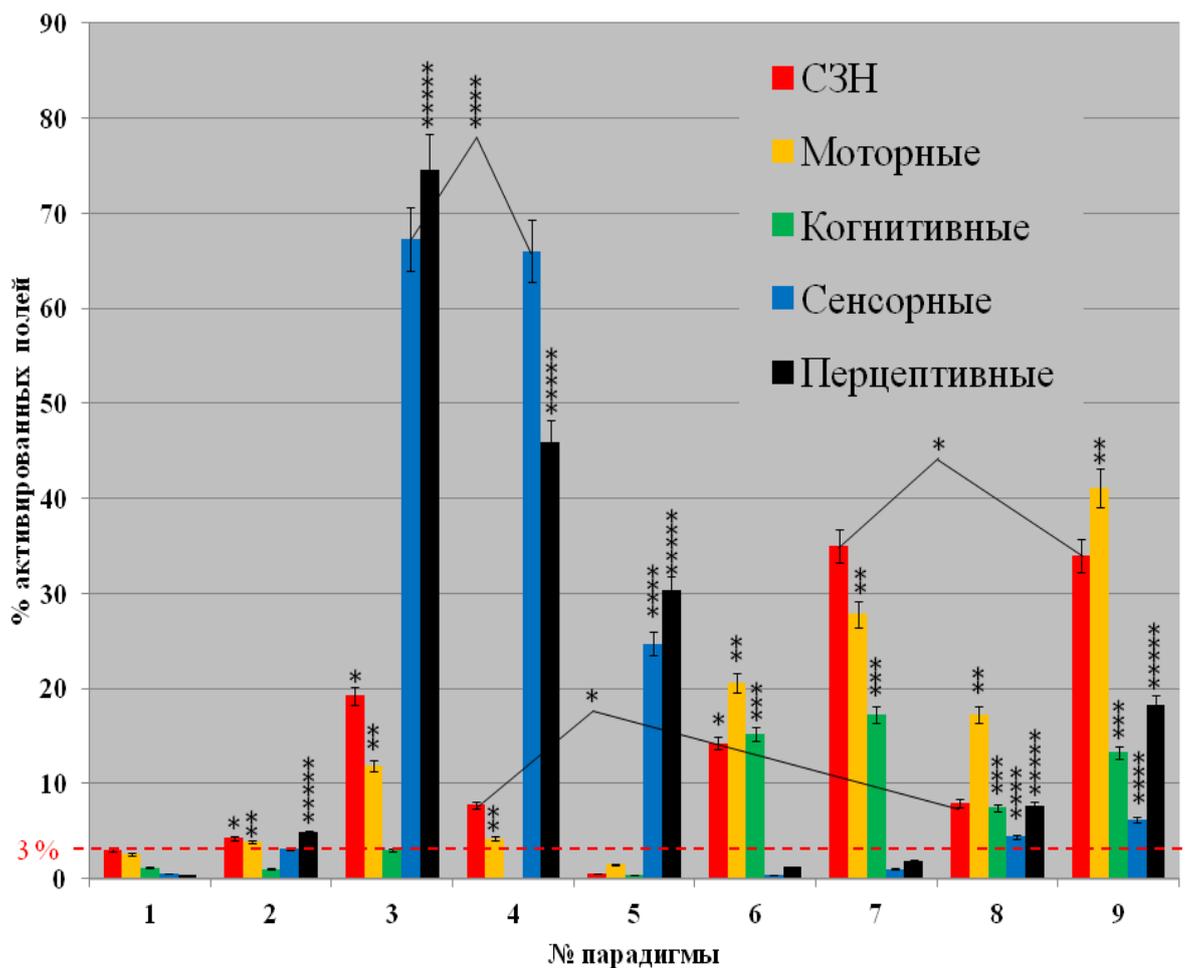


Рис. 17. Относительная активация структур мозга, объединенных выполнением определенной функции, в зависимости от задания с учетом множественных сравнений. Звездочками обозначены функциональные группы, превышающие порог активации в 3% и достоверно различающиеся согласно критерию Фишера ($p < 0.05$ и выше, $N=21$).

На уровне отдельных структур и полей Бродмана статистически значимых объемов активации выявлено не было. В таблицах 3 и 4 приведены распределения сумм всех активированных вокселей по отношению их локализации к определенным анатомическим структурам мозга и корковым полям по Бродману соответственно. Экспериментальные задания, описанные выше, обозначены цифрами 1-9.

Наибольшие суммы вокселей активации для всех видов стимуляции наблюдали в средней затылочной извилине, в клиновидной дольке и прилегающих к ней областях, в средней затылочной извилине, в средней височной извилине, в верхней лобной извилине (Табл. 3), что соответствует 8,9, 18, 19,37,39,40 корковым полям по Бродману (Табл. 4).

Таблица 3. Число вокселей активации для анатомических структур в зависимости от экспериментального задания.

Номер задания	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего
Angular_L	0	0	0	3	0	0	0	2	0	5
Angular_R	0	0	49	14	0	0	0	0	4	67
Calcarine_L	0	43	413	573	0	5	48	84	203	1369
Calcarine_R	0	68	446	538	18	14	8	47	55	1194
Cingulum_Ant_L	0	0	0	1	0	119	127	56	67	370
Cingulum_Ant_R	0	0	0	2	0	64	98	3	49	216
Cingulum_Mid_L	0	18	186	0	112	148	217	134	122	937
Cingulum_Mid_R	1	0	134	5	74	193	296	26	205	934
Cingulum_Post_L	0	4	0	2	0	6	1	1	0	14
Cingulum_Post_R	0	0	13	2	0	2	0	0	0	17
Cuneus_L	9	32	72	149	0	0	15	76	148	501
Cuneus_R	0	3	201	191	26	0	0	11	28	460
Frontal_Inf_Oper_L	0	3	0	6	0	141	232	107	299	788
Frontal_Inf_Oper_R	25	17	247	58	0	36	79	2	82	546
Frontal_Inf_Orb_L	0	23	1	0	0	79	143	15	52	313
Frontal_Inf_Orb_R	0	2	2	30	0	0	34	0	72	140
Frontal_Inf_Tri_L	78	52	0	7	0	175	583	24	330	1249
Frontal_Inf_Tri_R	0	35	163	121	0	13	78	30	274	714
Frontal_Mid_L	58	16	23	2	15	639	609	245	604	2211
Frontal_Mid_R	6	13	114	4	0	235	292	75	96	835
Frontal_Sup_L	17	42	68	0	8	133	192	187	134	781
Frontal_Sup_Medial_L	0	0	0	0	0	47	101	10	86	244
Frontal_Sup_Medial_R	0	0	0	0	0	16	10	0	16	42
Frontal_Sup_R	9	0	124	0	27	103	136	124	152	675
Fusiform_L	59	144	845	781	98	0	0	49	67	2043
Fusiform_R	0	21	788	846	184	0	2	18	54	1913
Heschl_L	0	0	0	0	0	1	9	0	0	10
Heschl_R	0	0	0	0	0	0	7	0	0	7
Lingual_L	0	165	601	772	55	5	24	112	358	2092
Lingual_R	0	22	948	911	126	0	2	62	147	2218
Occipital_Inf_L	0	0	285	246	84	0	0	0	0	615

Продолжение таблицы 3

Номер задания	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего
Occipital_Inf_R	0	0	173	283	4	0	0	0	0	460
Occipital_Mid_L	22	35	978	775	535	0	0	44	43	2432
Occipital_Mid_R	0	0	579	563	462	0	0	36	0	1640
Occipital_Sup_L	8	25	315	227	54	0	0	30	36	695
Occipital_Sup_R	0	0	481	394	188	0	0	0	3	1066
Paracentral_Lobule_L	0	0	6	0	0	2	2	1	2	13
Paracentral_Lobule_R	0	0	77	2	12	0	0	0	0	91
ParaHippocampal_L	8	82	107	29	0	5	0	10	28	269
ParaHippocampal_R	1	8	177	38	0	0	0	6	74	304
Parietal_Inf_L	0	0	242	4	282	2	0	4	23	557
Parietal_Inf_R	0	0	156	0	154	0	0	0	0	310
Parietal_Sup_L	0	3	388	110	336	0	0	24	90	951
Parietal_Sup_R	0	0	406	46	344	0	0	5	56	857
Postcentral_L	0	0	140	0	126	0	0	0	22	288
Postcentral_R	0	0	266	0	183	0	1	0	11	461
Precentral_L	43	58	197	26	53	76	401	154	672	1680
Precentral_R	16	46	324	163	12	18	130	180	235	1124
Precuneus_L	0	25	477	45	72	32	26	123	171	971
Precuneus_R	6	25	405	143	218	34	23	24	31	909
Rolandic_Oper_L	0	0	7	0	0	73	79	17	4	180
Rolandic_Oper_R	19	0	20	0	0	42	40	3	20	144
Supp_Motor_Area_L	43	70	4	0	2	427	422	260	522	1750
Supp_Motor_Area_R	13	0	6	0	0	401	295	181	413	1309
SupraMarginal_L	0	12	101	14	0	35	25	77	17	281
SupraMarginal_R	0	0	84	8	18	0	0	9	11	130
Temporal_Inf_L	3	5	215	97	46	0	20	5	11	402
Temporal_Inf_R	0	0	217	197	99	0	0	0	0	513
Temporal_Mid_L	0	70	404	493	135	13	47	14	349	1525
Temporal_Mid_R	13	188	651	1001	228	0	12	52	313	2458
Temporal_Pole_Mid_L	0	0	55	15	0	0	0	0	0	70
Temporal_Pole_Mid_R	0	0	0	23	0	0	0	0	0	23
Temporal_Pole_Sup_L	0	0	41	16	0	64	42	0	44	207
Temporal_Pole_Sup_R	0	0	14	12	0	7	43	0	60	136
Temporal_Sup_L	0	0	48	1	0	81	85	26	70	311
Temporal_Sup_R	11	10	188	219	0	29	44	6	121	628
Всего	468	1385	13672	10208	4390	3517	5157	2791	7156	48744

Таблица 4. Число вокселей активации для корковых полей (по Бродману) в зависимости от экспериментального задания.

Номер задания	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего
Brodmann area 10	0	0	0	0	0	18	72	214	321	625
Brodmann area 13	10	0	52	21	0	278	297	25	176	859
Brodmann area 17	0	9	224	274	10	0	0	37	63	617
Brodmann area 18	0	16	554	596	92	0	17	38	72	1385
Brodmann area 19	0	6	325	330	95	1	8	8	42	815
Brodmann area 2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
Brodmann area 20	0	11	52	76	0	0	1	3	8	151
Brodmann area 21	0	3	7	21	0	1	6	0	7	45
Brodmann area 22	0	10	9	46	0	24	39	4	34	166
Brodmann area 23	0	0	0	15	0	0	1	0	2	18
Brodmann area 24	0	0	9	9	0	165	213	100	126	622
Brodmann area 27	0	1	23	14	0	0	0	0	0	38
Brodmann area 28	0	0	20	13	0	0	0	0	22	55
Brodmann area 29	0	0	14	22	0	0	0	0	0	36
Brodmann area 3	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6
Brodmann area 30	0	6	78	49	8	8	17	17	18	201
Brodmann area 31	0	2	126	55	101	0	4	17	8	313
Brodmann area 32	0	0	0	0	0	147	219	47	153	566
Brodmann area 33	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3
Brodmann area 34	0	0	0	5	0	0	0	0	12	17
Brodmann area 35	4	1	32	19	0	0	0	0	0	56
Brodmann area 36	2	31	72	42	0	0	0	13	24	184
Brodmann area 37	0	26	301	279	80	0	0	15	8	709
Brodmann area 38	0	0	26	18	0	5	1	0	9	59
Brodmann area 39	0	0	38	44	3	0	0	0	12	97
Brodmann area 4	0	0	9	0	0	0	8	3	24	44
Brodmann area 40	0	0	107	0	123	15	11	23	36	315
Brodmann area 41	0	0	11	10	0	0	0	0	2	23
Brodmann area 42	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Brodmann area 44	1	6	0	0	0	34	60	5	61	167
Brodmann area 45	0	3	0	6	0	5	56	3	49	122
Brodmann area 46	11	0	0	5	0	3	21	0	11	51
Brodmann area 47	0	3	9	12	0	28	60	8	52	172
Brodmann area 5	0	0	17	0	0	0	0	0	0	17
Brodmann area 6	10	52	300	0	15	329	536	426	899	2567
Brodmann area 7	0	0	878	151	567	0	0	79	92	1767
Brodmann area 8	0	0	2	0	0	38	21	0	28	89
Brodmann area 9	4	0	0	20	0	47	143	24	68	306
Всего	42	186	3295	2153	1094	1146	1813	1110	2450	13289

3.1.2. Анализ независимых компонент

В результате обработки фМРТ-срезов методом независимых компонент были выделены 7 крупномасштабных сетей, которые проявлялись у всех испытуемых во всех экспериментальных заданиях. Каждая идентифицированная сеть в различных заданиях эксперимента имела различную пространственную локализацию, но обладала уникальной динамикой BOLD-сигнала. Визуальное сопоставление усредненной по всем заданиям локализации полученных сетей с сетями состояния покоя (Resting State Network - RSN) показало, что в большинстве случаев сети, связанные с выполнением заданий эксперимента, объединяют несколько RSN и только в одном случае представляют собой часть одной RSN. Ниже приведены усредненные по заданиям эксперимента T-карты сетей, и величины эффекта и стандартного отклонения для вокселей, у которых $T > 3.0$ ($p < 0.001$, uncor).

Сеть 1 – Центральная зрительная (Central Visual - CV). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 7,17,18,19,37,39 поля по Бродману ($2,1 \pm 0,3$), левое полушарие – 17,18,19,37,39 поля по Бродману ($2,1 \pm 0,3$) (см. рис. 18).

Сеть 2 – Периферическая зрительная (Peripheral Visual - PV). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 7,17,18,19,20,27,31,35,37 поля по Бродману ($2,2 \pm 0,3$), левое полушарие – 7,17,18,19,20,27,30,31,35,37 поля по Бродману ($2,2 \pm 0,3$) (см. рис. 19).

Сеть 3 – Центральная височная сеть (Central Temporal - CT). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 2,3,4,5,6,7,22,24,31,40,41,42,43 поля по Бродману ($1,4 \pm 0,2$), левое полушарие – 2,4,5,6,7,22,24,40,41,42,43 поля по Бродману ($1,3 \pm 0,2$) (см. рис. 20).

Сеть 4 – Префронтальная (Prefrontal - PF). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 9,10,24,32,45,46 поля по Бродману ($1,4 \pm 0,3$), левое полушарие – 9,10,24,32,33,44,45,46,47 поля по Бродману ($1,3 \pm 0,3$) (см. рис. 21).

Сеть 5 – Лобно-теменная сеть для левого полушария (Fronto-Parietal_L - FP_L). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 46 поле по Бродману ($1,2 \pm 0,2$), левое полушарие – 6,7,8,9,10,11,19,23,32,39,40,44,45,46,47 поля по Бродману ($1,7 \pm 0,2$) (см. рис. 22).

Сеть 6 – Лобно-теменная сеть для правого полушария (Fronto-Parietal_R - FP_R). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 6,7,8,9,10,19,23,31,39,40,44,46 поля по Бродману ($1,5 \pm 0,2$), левое полушарие – 9, 46 ($1,2 \pm 0,2$) поля по Бродману (см. рис. 23).

Сеть 7 – Сеть по умолчанию (Default Mode Network - DMN). Наблюдалась активация следующих полей: правое полушарие – 8,9,10,23,26,29,31,32,39 поля по Бродману ($1,9 \pm 0,2$), левое полушарие – 6, 7, 8, 9, 10, 21, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 39, 40 поля по Бродману ($1,9 \pm 0,2$) (см. рис. 24).

В таблице 5 представлены результаты корреляционного анализа между сетями и модельным BOLD-сигналом. Критическое значение коэффициента корреляции Пирсона — $r_{кр} = 0.32$, $p < 0.01$, $df = 58$.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции сетей с модельным BOLD-сигналом в различных условиях эксперимента (парадигмы 1-9). $r_{кр} = 0.32$, $p < 0.01$, $df = 58$.

Сеть	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CV	-0,66	-0,60	0,76	0,70	0,50	-0,76	-0,72	-0,73	-0,70
PV	0,18	0,43	0,23	0,57	-0,35	0,16	-0,13	0,57	0,54
CT	-0,17	-0,01	0,66	-0,43	-0,25	0,29	-0,03	-0,03	-0,04
PF	0,07	0,31	-0,60	-0,50	-0,31	0,59	0,41	0,07	-0,30
FP_L	0,47	0,25	-0,24	0,01	-0,29	0,50	0,47	-0,50	0,43
FP_R	NaN	-0,50	0,40	-0,39	-0,04	NaN	-0,50	-0,28	-0,19
DMN	-0,16	-0,15	-0,50	-0,47	-0,29	0,05	-0,01	-0,36	-0,05

Центральная зрительная сеть (CV)

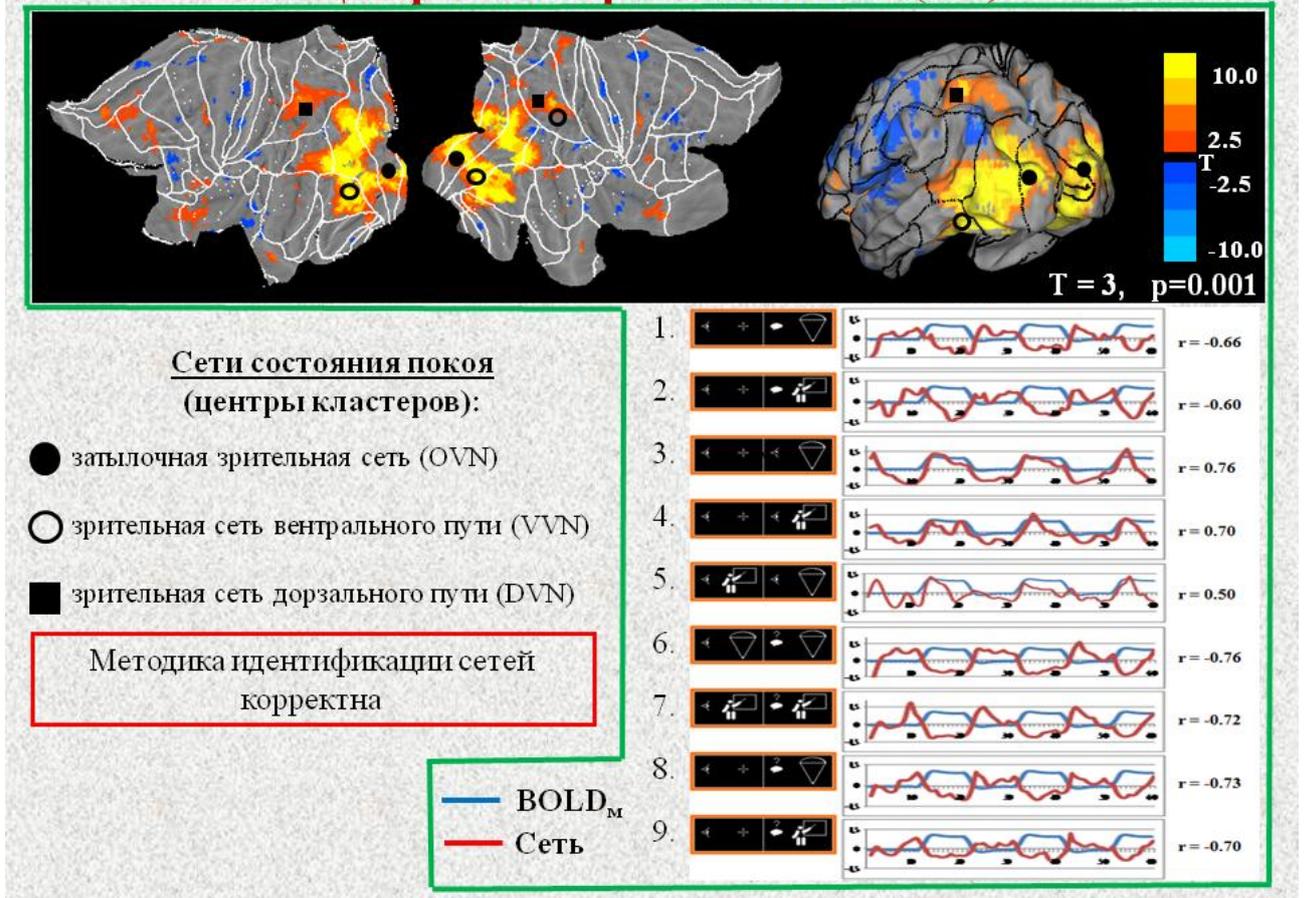


Рис. 18. Сеть CV. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала (BOLD_м), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и BOLD_м для всех экспериментальных заданий.

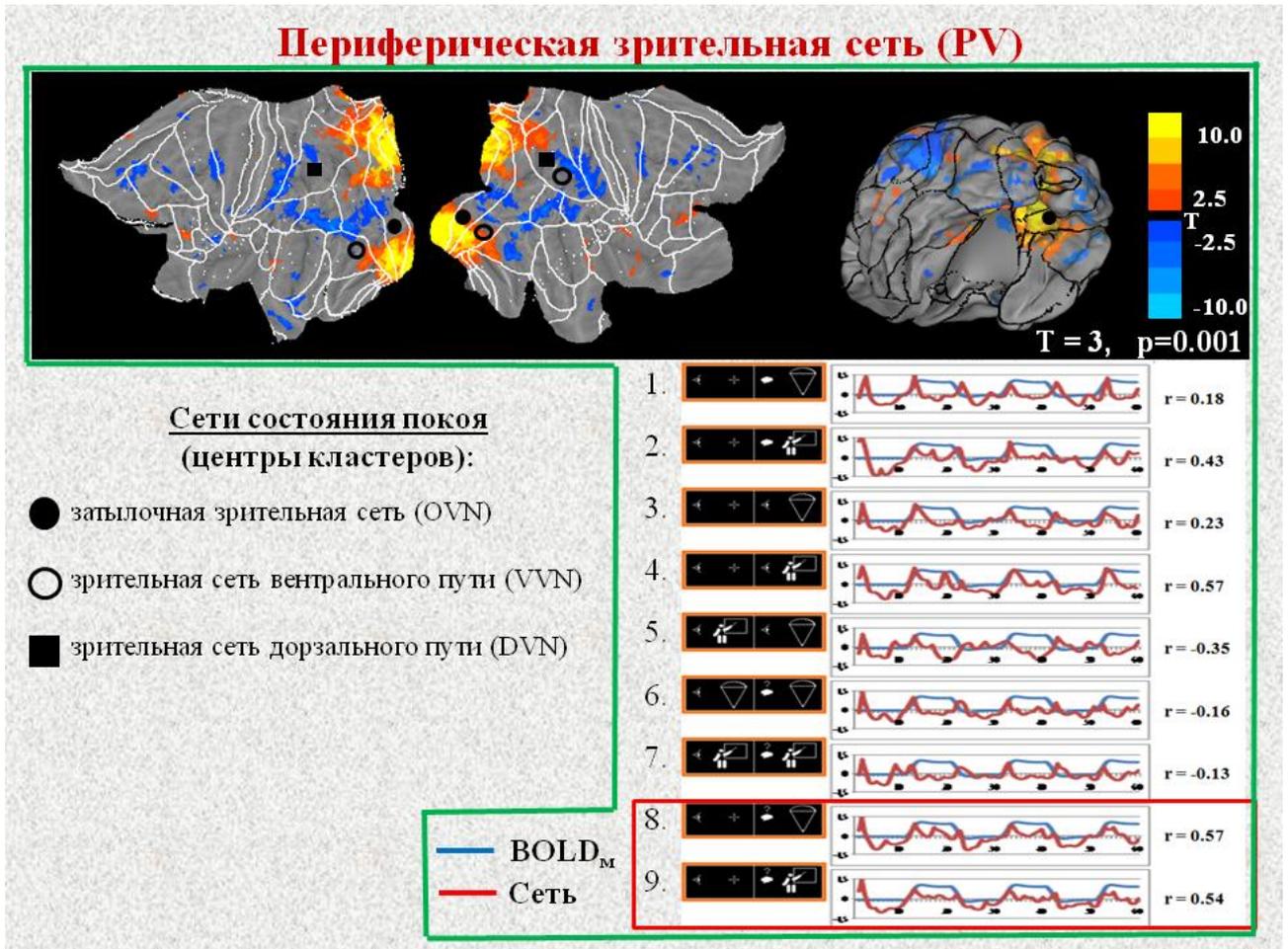


Рис. 19. Сеть PV. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала ($BOLD_M$), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и $BOLD_M$ для всех экспериментальных заданий.

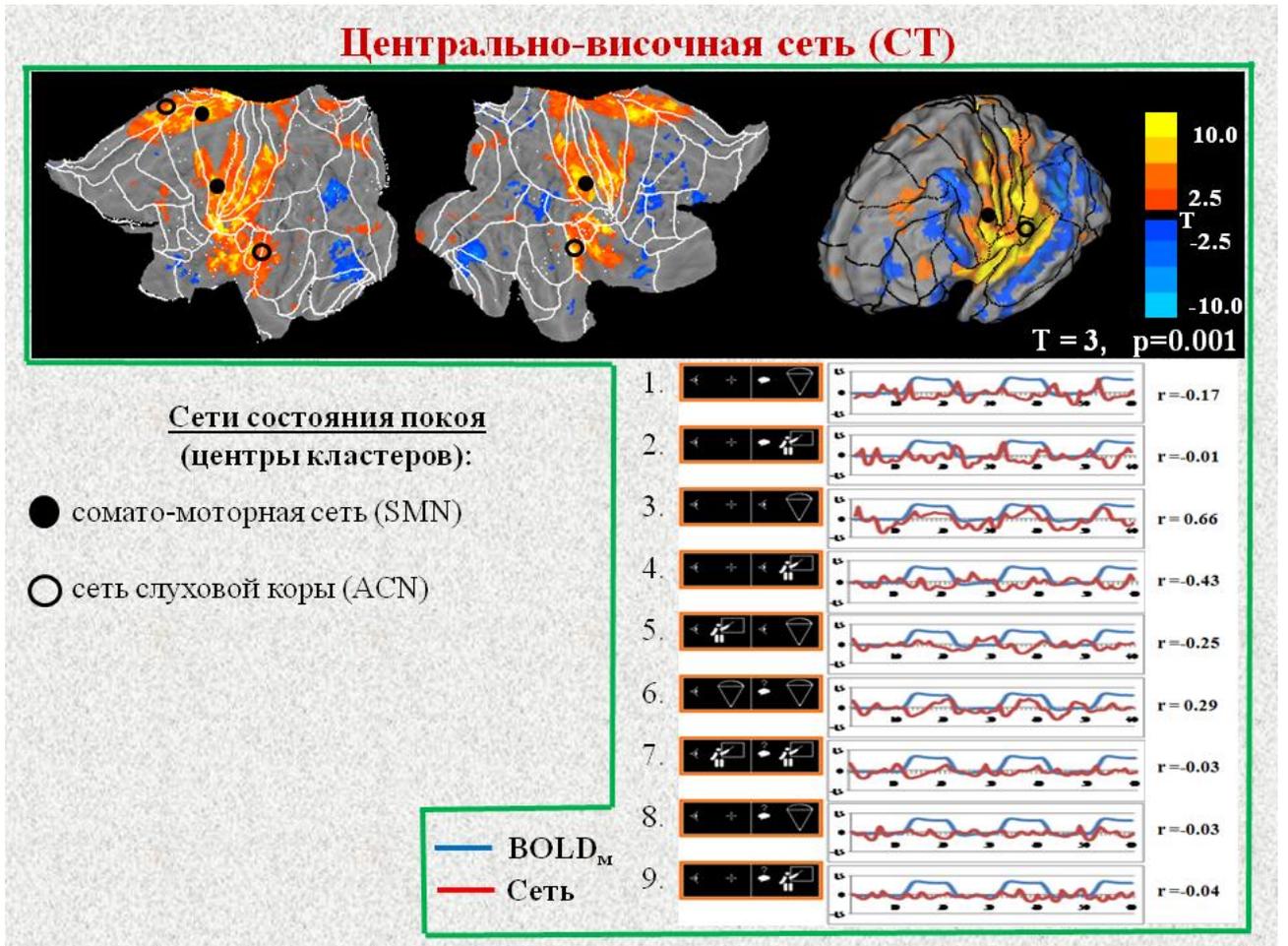


Рис. 20. Сеть СТ. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала ($BOLD_M$), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и $BOLD_M$ для всех экспериментальных заданий.

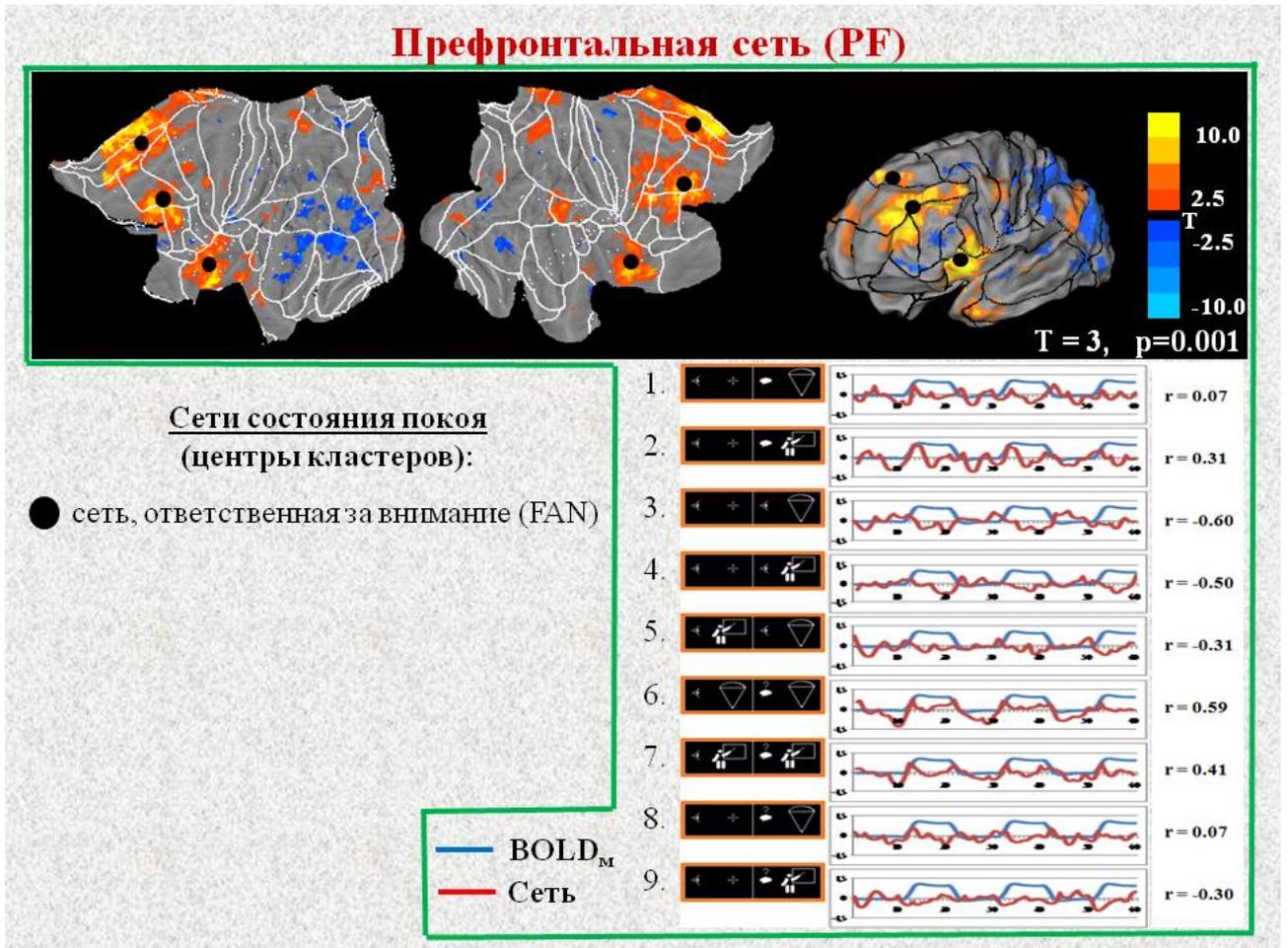


Рис. 21. Сеть PF. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала ($BOLD_M$), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и $BOLD_M$ для всех экспериментальных заданий.

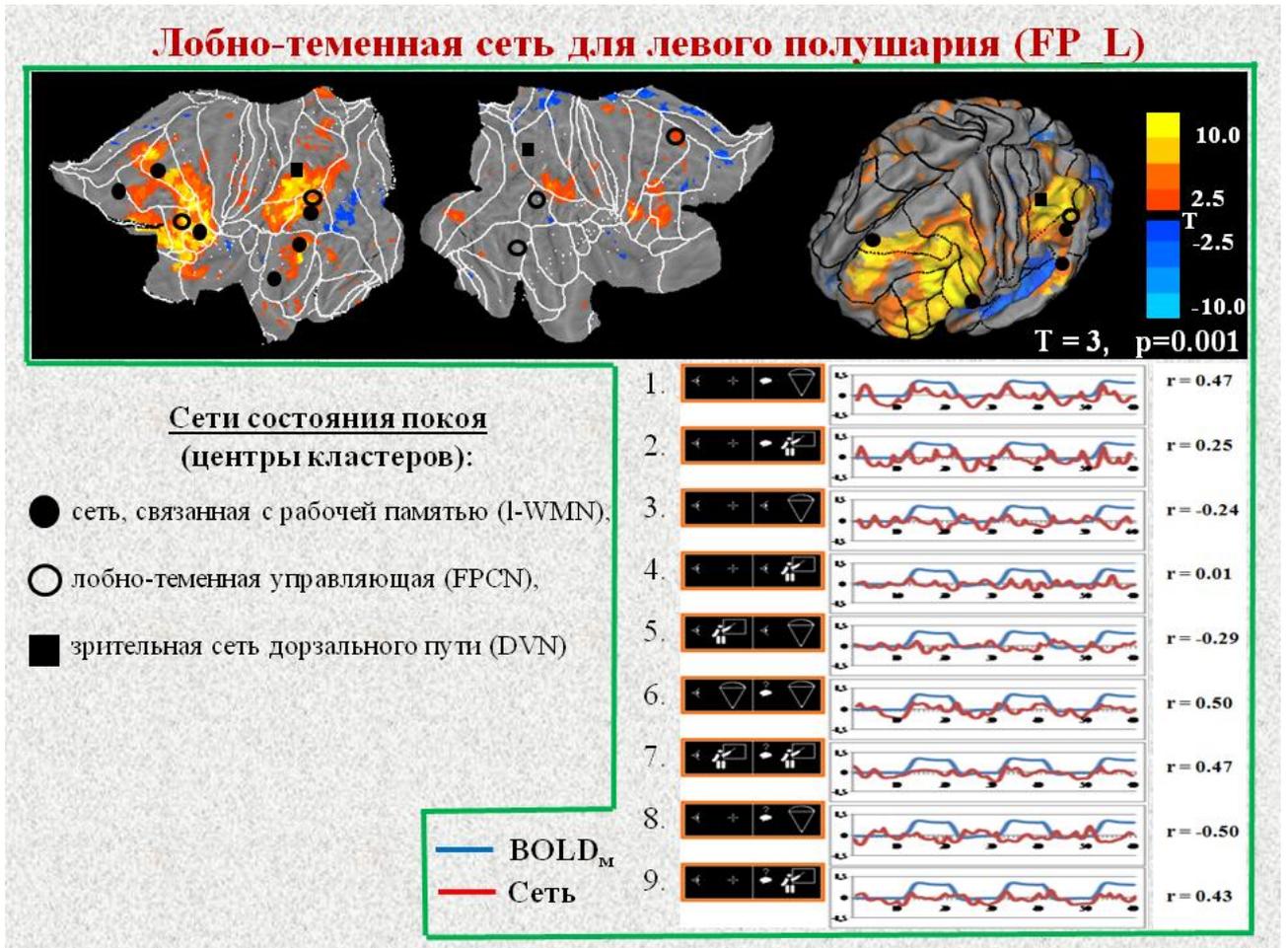


Рис. 22. Сеть FP_L. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала (BOLD_м), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и BOLD_м для всех экспериментальных заданий.

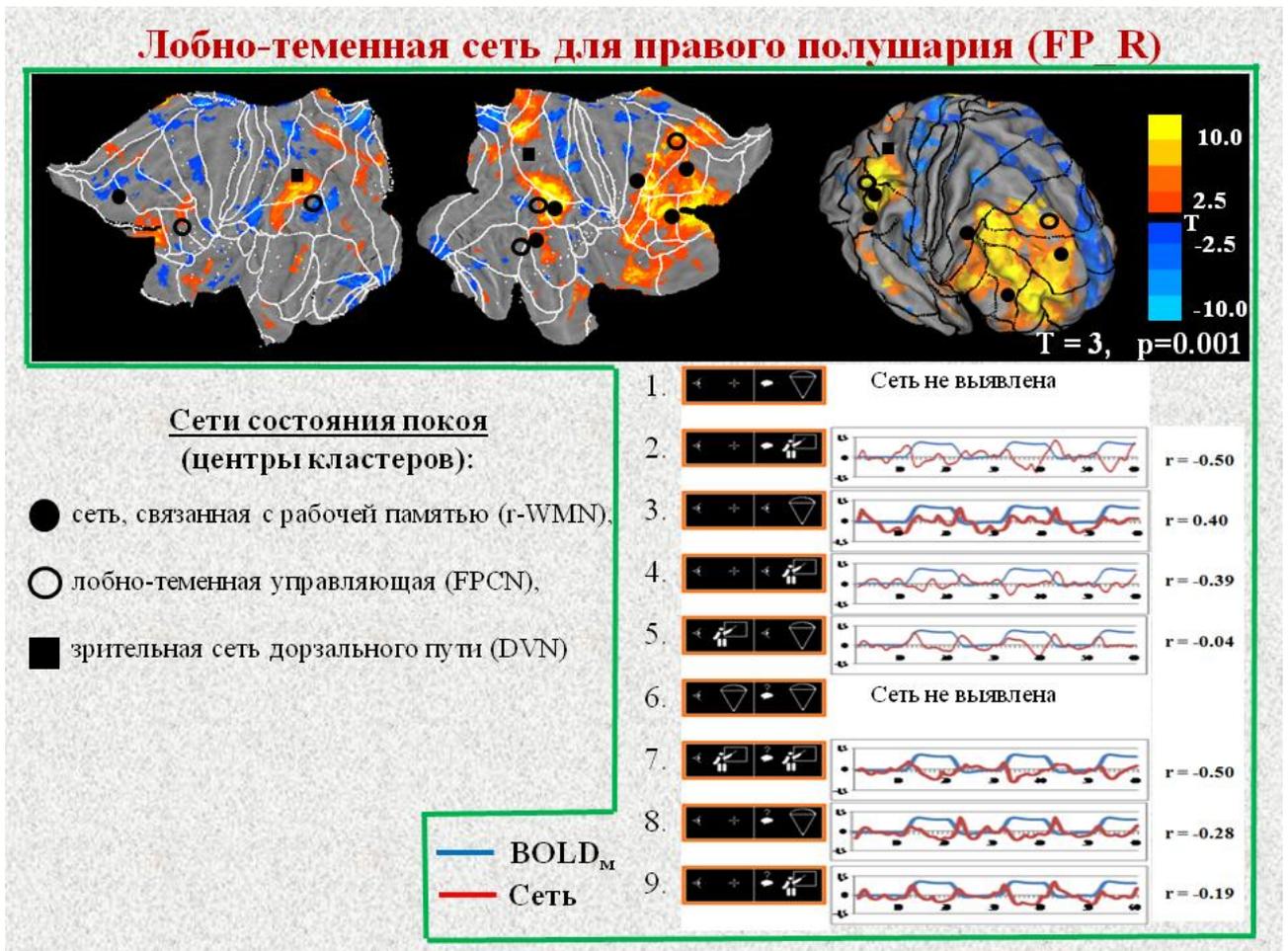


Рис. 23. Сеть FP_R. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала ($BOLD_M$), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и $BOLD_M$ для всех экспериментальных заданий.

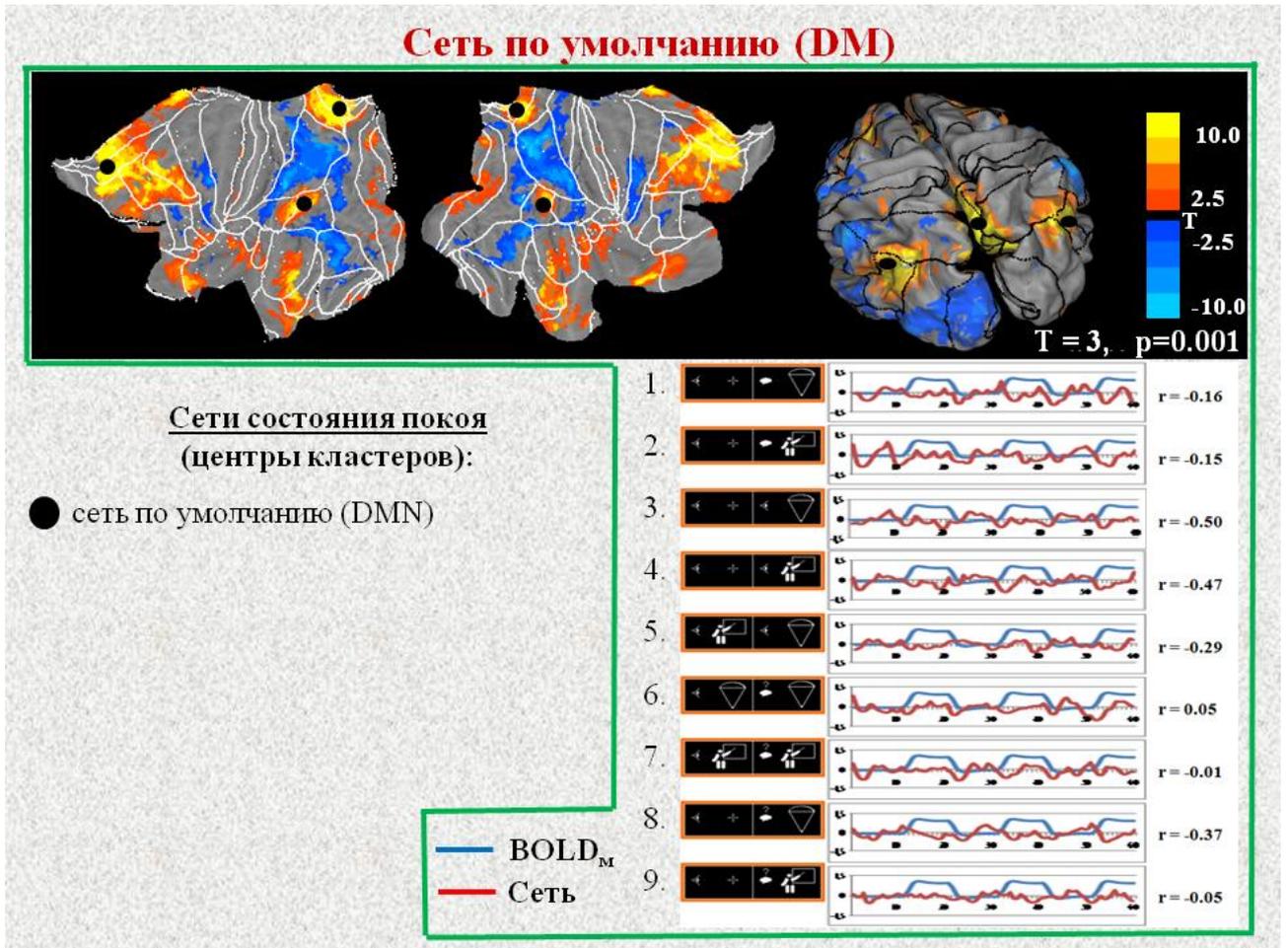


Рис. 24. Сеть DM. Усредненная локализация данной сети и центров кластеров соответствующих сетей состояния покоя на развернутой коре, графики BOLD-сигнала данной сети и модельного BOLD-сигнала ($BOLD_M$), коэффициенты корреляции BOLD-сигнала сети и $BOLD_M$ для всех экспериментальных заданий.

Таблица 6. Сети состояния покоя. Координаты MNI, структуры, поля Бродмана (Jann K et al., 2010).

Сеть состояния покоя	x	y	z	Полушарие	Структура	BA
1. Default mode network (DMN)	19	-20	-10	Right	Parahippocampal Gyrus	35
	-22	-23	-14	Left	Parahippocampal Gyrus	35
	47	-61	16	Right	Intraparietal sulcus	19
	0	-52	15	Left	Posterior Cingulate	23
	22	43	11	Left	Anterior Cingulate	32
	-41	-69	22	Left	Intraparietal sulcus	39
2. Frontoparietal control network (FPCN)	43	-57	34	Right	Angular Gyrus	39
	-43	-58	38	Left	Angular Gyrus	39
	2	-34	28	Right	Cingulate Gyrus	23
	37	29	33	Right	Middle Frontal Gyrus	9
	57	-41	-12	Right	Middle Temporal Gyrus	20
	3	20	50	Right	Superior Frontal Gyrus	8
	-40	35	30	Left	Superior Frontal Gyrus	9
3. Frontal attention network (FAN)	0	20	35	Left	Cingulate Gyrus	32
	42	16	6	Right	Insula	13
	-38	11	7	Left	Insula	13
	31	37	37	Right	Middle Frontal Gyrus	9
	-30	37	34	Left	Middle Frontal Gyrus	9
4. Left working memory or language network (l-WMN)	-44	-63	25	Left	Angular Gyrus	39
	-10	57	6	Left	Medial Frontal Gyrus	10
	-46	20	20	Left	Middle Frontal Gyrus	46
	-59	-30	28	Left	Middle Temporal Gyrus	21
	-55	1	-12	Left	Middle Temporal Gyrus	21
5. Right working memory or language network (r-WMN)	-11	41	46	Left	Superior Frontal Gyrus	8
	45	33	19	Right	Middle Frontal Gyrus	46
	41	22	49	Right	Middle Frontal Gyrus	6
	59	-40	25	Right	Middle Temporal Gyrus	21
	24	50	39	Right	Superior Frontal Gyrus	8
	55	-47	28	Right	Supramarginal Gyrus	40
6. Somato-motor cortex network (SMN)	36	-28	51	Right	Postcentral Gyrus	3
	-49	-12	42	Left	Precentral Gyrus	4
	-12	-28	52	Left	Medial Frontal Gyrus	6
7. Auditory cortex network (ACN)	0	-14	45	Left	Paracentral Lobule	31
	-45	-18	9	Left	Superior Temporal Gyrus	41
	50	-17	10	Right	Transverse Temporal Gyrus	41

Продолжение таблицы 6

Сеть состояния покоя	x	y	z	Полушарие	Структура	ВА
8. Occipital visual network (OVN)	1	-72	23	Right	Lingual Gyrus	18
9. Ventral visual network (VVN)	34	-67	-10	Right	Fusiform Gyrus	19
	-36	-67	-12	Left	Fusiform Gyrus	19
	31	-53	39	Right	Superior Parietal Lobe	7
10. Dorsal visual network (DVN)	29	-60	41	Right	Superior Parietal Lobule	7
	-30	-58	40	Left	Superior Parietal Lobule	7

3.2. Обсуждение результатов

Анализ статистических карт показал, что при просмотре испытуемыми видеоклипов наблюдается преобладание активации задних областей, что свидетельствует о большей нагрузке на перцептивную систему по сравнению с когнитивным блоком. Степень этой нагрузки возрастает при ментальном вовлечении и сопереживании испытуемого во время демонстрации незнакомого видеоклипа "прыжок с парашютом". Этим можно объяснить значимо больший объем активации сенсомоторных, перцептивных областей, СЗН, и более выраженную реакцию когнитивных структур (на грани достижения уровня достоверности) в парадигме "прыжок с парашютом" по сравнению с лекцией.

Обширная активация при экспериментальных заданиях 8 и 9 (воображение с учетом показанного видео в заданиях 3-7), чем при экспериментальных заданиях 1 и 2 (воображение только на основании имеющегося опыта), показывает степень влияния просмотра соответствующих видеофрагментов. Большой гемодинамический ответ во время отсроченного припоминания/воображения, возможно, связан с процессом извлечения из памяти зрительных образов.

Повышение метаболизма при последовательной демонстрации двух видов видеоклипов в моторных, соматосенсорных и вторичных зрительных

областях говорит о том, что через небольшой промежуток времени активируются одни и те же структуры, создавая эффект “интерференции”, который в большей степени обусловлен блоковой парадигмой, чем физиологическими процессами. Блоковая парадигма позволяет определить относительный уровень оксигенации крови по превышению магнитно-резонансного сигнала на момент подачи стимула по сравнению с базовым уровнем. Преобладание активации при последовательной демонстрации обусловлено тем, что первым демонстрируется менее эмоционально нагруженный видеоклип "чтение лекции" (задание 5, рис. 13,14).

В заданиях, связанных с немедленным и отсроченным припоминанием/воображением себя в качестве субъекта, выполняющего действия – "прыжок с парашютом" и "чтение лекции" соответственно (задания 6-9), обнаруживается зависимость объема зон гемодинамического ответа от наличия или отсутствия опыта выполнения представляемых действий (рис. 17). Активация всех функциональных групп, а в особенности СЗН, моторных и перцептивных областей, преобладает в случае лекции. Функция ЗН, описанная в литературе, – это распознавание наблюдаемых и слышимых движений в терминах имеющегося двигательного репертуара (Якобони, 2011). Испытуемые имели богатый опыт присутствия и проведения аудиторных занятий, т.е. обладали большим двигательным репертуаром в случае сюжета "лекция". Поэтому при просмотре и воображении лекции используется большее количество ЗН, кодирующих наблюдаемые и выполняемые движения в терминах цели и механизма выполнения. В результате испытуемым было проще почувствовать себя на месте участников сюжета. Этим можно объяснить бóльшую активацию областей, содержащих ЗН, в парадигмах, связанных с лекцией. С парашютом не прыгал никто из испытуемых, поэтому меньшая активация ЗН может быть связана с внутренним имитационным (познавательным) процессом. Сенсорные, перцептивные и моторные области связаны с СЗН (Якобони, 2011), поэтому подтверждается гипотеза о

пропорциональной активации данных структур во время воображения зрительных сцен в зависимости от наличия опыта.

Функциональное вычитание в заданиях 6 и 7 показывает преобладание активации сенсорных и перцептивных отделов при просмотре с вовлечением когнитивных отделов при последующем представлении сюжета (рис. 17).

Особенностью отсроченного припоминания/воображения (задания 8 и 9) является существенный объем активации периферической сенсорной коры (поля 18 и 19 по Бродману) и перцептивных областей (теменная и нижняя височная области). Одновременно при отсроченном припоминании/воображении в центральных участках сенсорной коры наблюдается снижение метаболизма, но менее выраженное, чем при немедленном припоминании/воображении. Данный факт является следствием более высокой активации сенсорной коры при просмотре видеосюжета (задания 6 и 7), чем при просмотре точки фиксации (задания 8, 9), с которой сравнивается активация при припоминании/воображении. Таким образом, при припоминании/воображении активируются те части сенсорной и перцептивной областей, которые могут быть ответственны за воспроизведение внутренних образов.

Приведенные выше результаты доказывают возможность исследования СЗН с использованием фМРТ. Активность корковых полей, содержащих ЗН, возрастает при увеличении активации сенсорных и перцептивных областей во время демонстрации видеоклипов (задания 3, 4). С другой стороны, одной из причин усиления активации сенсорных областей может быть включение СЗН, связанное с известными неоднократно наблюдаемым сюжетом видеоклипа, что находит свое подтверждение в анализе активации при отсроченном воображении показанных действий (рис. 17; задания 8, 9).

Выделенные крупномасштабные сети методом независимых компонент имеют различную пространственную локализацию. Пространственно усредненные Т-карты по всем парадигмам каждой сети частично совпадают с сетями, зарегистрированными в состоянии покоя (RSN), а именно:

- центральная зрительная сеть (CV) занимает часть сетей зрительных затылочной (OVN), дорзального (DVN) и вентрального (VVN) путей RSN,
- в периферическую зрительную сеть (PV) входят зрительные сети вентрального пути (VVN) и затылочная зрительная сеть (OVN) RSN,
- центрально-височная сеть (CT) включала в себя сомато-моторную сеть (SMN) и сеть слуховой коры (ACN) RSN,
- префронтальная сеть (PF) имела локализацию, совпадающую с ответственной за внимание сетью RSN (FAN),
- лобно-теменные сети для левого (FP_L) и правого (FP_R) полушарий объединяли соответствующие сети, связанные с рабочей памятью (l-WMN и r-WMN), лобно-теменную управляющую (FPCN), зрительную дорзального пути (DVN) сети состояния покоя (RSN),
- сеть по умолчанию (DM) совпадала с одноименной сетью состояния покоя (DMN).

Наши данные, полученные при предъявлении и воображении сложных зрительных стимулов, подтверждают общие выводы о функциональной роли RSN при перцептивной и когнитивной деятельности мозга (Smith S.M. et al., 2009). Сети состояния покоя флюктуируют в состоянии спокойного бодрствования. При выполнении задания RSN объединяются, а в некоторых случаях подвергаются реконфигурации. Для наших условий эксперимента это наилучшим образом демонстрируется лобно-теменными (FP_R и FP_L) и зрительными сетями. Полученные данные подтверждаются другими авторами, которые обнаружили более сильные связи внутри сетей в покое и рост межсетевого взаимодействия при выполнении заданий (Di et al., 2013).

В результате анализа динамики крупномасштабных сетей был выявлен ожидаемый факт, что наиболее скоррелировано со зрительной парадигмой ведет себя центральная зрительная сеть (CV, $|r| = 0,70 \pm 0,08$), объединяющая структуры, связанные с центральной ретинотопической проекцией зрительной

коры. Активация наблюдалась во время просмотра (точка фиксации, видео), деактивация – во время выполнения заданий на воображение (рис. 18). При обработке в SPM8, т.е. при задании априорных данных о моментах начала и завершения подачи стимула, выявлялась комбинация сетей, у которых коэффициент корреляции превышает 0.45 .

Отмечаем сходство в динамике периферической зрительной сети (PV) в экспериментальных заданиях 8 и 9 ($r = 0.6$), ее корреляцию с модельным BOLD-сигналом в этих заданиях (соответственно $r = 0.57$ и $r = 0.54$), а также в заданиях с первичным воображением (№2) и просмотром (№4) лекции. Данный факт позволяет сделать предположение о связи периферии зрительных полей с СЗН в случае просмотра и воображения знакомого сюжета. Для остальных заданий динамика PV имеет низкий уровень корреляции с модельным BOLD-сигналом ($r = 0,35 \pm 0,18$), но обладает типичным паттерном: резкое повышение BOLD-сигнала после смены блоков стимуляции и базовой линии (рис. 19).

Динамика центрально-височной сети (СТ) оказалось наиболее сложно интерпретируемым (рис. 20). Данная сеть достоверно проявляется только во время просмотра, причем в случае прыжка корреляция с модельным BOLD-сигналом положительная, а в случае лекции - отрицательная. Также стоит отметить высокую вариацию по локализации данной сети в различных условиях эксперимента.

Префронтальная сеть (PF) является антикорреляционной сетью относительно просмотра: сильная антикорреляция во время просмотра и достаточно высокая корреляция во время немедленного припоминания/воображения (рис. 21, табл. 5). Включение префронтальной сети (PF) при отсроченном припоминании/воображении может означать запуск процесса извлечения из памяти зрительного образа.

Лобно-теменные сети включают СЗН (поля 39, 40, 44, 45 по Бродману). Лобно-теменная сеть в левом полушарии (FP_L) демонстрирует высокие коэффициенты корреляции с модельным BOLD-сигналом при первичном воображении прыжка (задание 1), немедленном и отсроченном воображении

(задания 6-9), т.е. особенно ярко проявляется при попытках воспроизвести мало знакомую сцену. При отсроченном припоминании/воображении прыжка (задание 8) достоверная отрицательная корреляция говорит об участии данной сети в подготовке к воображению прыжка с учетом ранее просмотренного видеосюжета.

Сеть по умолчанию вела себя предсказуемым образом: активация во время отдыха и деактивация во время выполнения задания (рис. 24) (Raichle et al., 2001).

Сети CV и DMN являются индикатором корректности метода выделения независимых компонент, что подтверждает возможность использования предложенного алгоритма обработки фМРТ данных для анализа активности структур мозга, в том числе содержащих зеркальные нейроны.

4. ВЫВОДЫ

1. Подтверждена эффективность использования предложенной методики обработки фМРТ для анализа активности системы зеркальных нейронов и идентификации крупномасштабных сетей головного мозга.
2. При просмотре видео преобладает активация задних отделов коры, тогда как воображение связано с большей активацией передних отделов конечного мозга.
3. Активация системы зеркальных нейронов и моторной коры наблюдается как при просмотре, так и при припоминании/воображении видеосюжетов. Большая активация этих структур наблюдается при просмотре малознакомого и эмоционально нагруженного сюжета и при припоминании/воображении хорошо знакомого нейтрального сюжета.
4. При припоминании/воображении видеосюжетов сохраняется активация сенсорных и перцептивных отделов коры. В этом случае когнитивный блок более активен, чем во время просмотра.
5. Для всех заданий эксперимента выделены семь крупномасштабных сетей головного мозга, которые по предварительной оценке пространственно совпадают с сетями состояния покоя.
6. Две из идентифицированных сетей (лобно-теменные сети правого и левого полушария) содержат систему зеркальных нейронов. Динамика этих сетей зависит от вида сюжета, как во время просмотра, так и при припоминании/воображении.
7. В зрительной коре и прилегающих отделах выявлены две сети, динамика одной из них коррелирует с модельным BOLD-сигналом при просмотре и припоминании/воображении знакомого сюжета, а динамика другой - коррелирует с модельным BOLD-сигналом при просмотре, но антикоррелирует при припоминании/воображении знакомого сюжета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Absher J.R., Benson D.F. Disconnection syndromes: an overview of Geschwind's contributions. *Neurology*. 1993. V. 43. P. 862-867
3. Arbib M. The Mirror System Hypothesis. Linking Language to Theory of Mind. 2005. retrieved 2006-02-17
4. Arbib M. A. From monkey-like action recognition to human language: An evolutionary framework for neurolinguistics. *Behavioral Brain Sciences*. 2005. V. 28. P. 105–167.
5. Ashburner J. and Friston K.J. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp*. 1999. V. 7. P. 254-266.
6. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry the methods. *NeuroImage*. 2000. V. 11. P. 805-821.
7. Baron-Cohen S. *The Essential Difference: The Truth about the Male and Female Brain*. // NY: Basic Books, 2003
8. Baron-Cohen S., Leslie A., Frith U. Does the autistic have a “theory of mind”? *Cognition*, 1985. V. 21. P. 37–46.
9. Bekkering H., Wohlschlagel A., Gattis M. Imitation of gestures in children is goal-directed. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*. 2000 Feb, 53(1):153–164.
10. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Mag. Res. Med*. 1995. V. 34. P. 537-541
11. Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N. Engl. J. Med*. 2010. 362(7). P. 648–649.
12. Boly M., Coleman M.R., Davis M.H., Hampshire A., Bor D., Moonen G., Maquet P.A., J.D. Pickard, S. Laureys, and A.M. Owen. (2007). When thoughts become action: An fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *NeuroImage*. 2007. V. 36. P. 979–992
13. Bonaiuto J., Arbib M.A. Extending the mirror neuron system model, II: what did I just do? A new role for mirror neurons. // *Biol Cybern*. 2010. V. 102. № 4. P. 341-359.
14. Botzung A., LaBar K.S., Kragel P., Miles A. and Rubin D.C. Component neural systems for the creation of emotional memories during free viewing of a complex, real-world event. May 2010. V. 4. Article 34. P. 1-10.
15. Buccino G., Binkofski F., Riggio L. The mirror neuron system and action recognition. *Brain Lang*. 2004 May. V. 89(2). P. 370-376.
16. Büchel C., Friston K.J. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modeling and fMRI. *Cerebral Cortex*. 1997. V. 7. P. 768-778

17. Büchel C., Wise R.J., Mummery C.J., Poline J-B and Friston K.J. Nonlinear regression in parametric activation studies. *NeuroImage*. 1996. V. 4. P. 60-66
18. Buckner R., Bandettini P., O'Craven K., Savoy R., Petersen S., Raichle M., Rosen B. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 14878-14883
19. Bullmore E.T., Brammer M.J., Williams S., Rabe-Hesketh S., Janot N., David A., Mellers J., Howard R., Sham P. Statistical methods of estimation and inference for functional MR images. *Mag. Res. Med*. 1996. V. 35. P.261-277
20. Burock M.A., Buckner R.L., Woldorff M.G., Rosen B.R., Dale A.M. Randomized Event-Related Experimental Designs Allow for Extremely Rapid Presentation Rates Using Functional MRI. *NeuroReport* . 1998. V. 9. P. 3735-3739
21. Buxton R.B., Frank L.R. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J. Cereb. Blood. Flow Metab*. 1997. V. 17. P. 64-72.
22. Calhoun V.D., T. Adali, G.D. Pearlson, and J.J. Pekar. A Method for Making Group Inferences From Functional MRI Data Using Independent Component Analysis. *HBM*. 2001. V. 14. P. 140-151..
23. Calvo-Merino B., Grezes J., Glaser D. E., Passingham R. E., Haggard P. Seeing or doing? Influence of visual and motor familiarity in action observation. *Current Biology*. 2006. V. 16. P. 1905–1910.
24. Carr L., Iacoboni M., Dubeau M.-C., Mazziotta J., Lenzi G.L. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas// *PNAS*._April 29, 2003. V. 100. № 9. P. 5497–5502
25. Cheng Y. W., Tzeng O. J. L., Decety J., Imada T., Hsieh J. C. Gender differences in the human mirror system: a magnetoencephalography study. // *Neuroreport*. 2006 Jul 31. V. 17(11). P. 1115-1119
26. Collins et al. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. *Human Brain Mapping*. 1995. V. 3(3). P. 190-208
27. Critchley H. D., Wiens S., Rotshtein P., Ohman A., Dolan R. J. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*. 2004. V. 7. P. 189–195.
28. Dale A., Buckner R. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1997. V. 5. P. 329-340
29. Dapretto M., Davies M. S., Pfeifer J. H., Scott A. A., Sigman M., Bookheimer S. Y. et al. (2006). Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*. 2006. V. 9. P. 28–30.

30. Decety J., Grezes J., Costes N., Perani D., Jeannerod M., Procyk E., et al. Brain activity during observation of actions. *Brain*. 1997. V. 120. P. 1763–1777.
31. Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 91(1). P. 176–180.
32. Di X., Gohel S., Kim E.H., Biswal B.B. Task vs. rest-different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V.7. P. 493
33. Dinstein I, Thomas C, Behrmann M, Heeger DJ. A mirror up to nature // *Curr Biol*. 2008. V. 18 (1). P. 13–18.
34. Douglas C., Noll. A Primer on MRI and Functional MRI// Departments of Biomedical Engineering and Radiology University of Michigan. Ann Arbor. 2001. V. 48 P. 2109-2125.
35. Edin F., Klingberg T., Johansson P., McNab F., Tegnér J., Compte A. Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106(16). P. 6802-6807
36. Eickhoff S.B. et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data . *NeroImage*. 2005. V. 25(4). P. 1325-1335
37. Eickhoff S.B. et al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeroImage*. 2007. V. 36(3). P. 511-521
38. Eickhoff S.B. et al. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeroImage*. 2006. V. 32(2). P. 570-82
39. Ertelt D *et al.* Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*. 2008. V. 36 (Suppl 2). P 164–173
40. Ewelina Knapska, Evgeni Nikolaev, Pawel Boguszewski, Grazyna Walasek, Janusz Blaszczyk, Leszek Kaczmarek, and Tomasz Werka. Between-subject transfer of emotional information evokes specific pattern of amygdala activation // *PNAS U S A*. 2006 Mar 7. V.103(10). P. 3858-62
41. Fogassi Leonardo, Pier Francesco Ferrari, Benno Gesierich, Stefano Rozzi, Fabian Chersi, Giacomo Rizzolatti. Parietal lobe: from action organization to intention understanding.//*Science*. 2005. V. 308. P. 662-667.
42. Friston K.J., Ashburner J., Frith C.D., Poline J-B, Heather J.D. and Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp.* 1995a. V. 2. P.165-189
43. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C.D., Frackowiak RSJ. Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 1995b. V. 2. P. 189-210
44. Friston K.J., Jezzard P.J., Turner R. Analysis of functional MRI time-series *Hum. Brain Mapp.* 1994b. V. 1. P. 153-171

45. Friston K.J., Williams S., Howard R., Frackowiak RSJ., Turner R. Movement related effects in fMRI time series. *Mag. Res. Med.* 1996a. V. 35. P.346-355
46. Friston K.J. Testing for anatomical specified regional effects. *Hum. Brain Mapp.* 1997. V. 5. P.133-136
47. Fyhn M., Molden S., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science.* 2004. V. 305. P. 1258 –1264.
48. Gaag C., Ruud B., Keysers C. Facial expressions: What the mirror neuron system can and cannot tell us // *Social Neuroscience.* 2007. V. 2 (3-4). P. 179-222
49. Gallese V. Embodied simulation: from mirror neuron systems to interpersonal relations // 2006 Empathy and Fairness. Wiley, Chichester (Novartis Foundation Symposium 278). P. 3–19
50. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. // *Brain.* 1996 Apr. V. 119 (Pt 2). P. 593-609.
51. Gallese V., Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mindreading. // *Trends in Cognitive Sciences.* 1998. V.2.P. 493–501
52. Gazzola V., Keysers C. Empathy and the Somatotopic Auditory Mirror System in Humans // *Current Biology.* 2006
53. Gazzola V., Rizzolatti G., Wicker B., Keysers C. (2007a). The anthropomorphic brain: The mirror neuron system responds to human and robotic actions. *Neuroimage.* 2007a. V. 35.P. 1674–1684.
54. Gergely G., Bekkering H., Kira I. (2002). Rational imitation in preverbal infants. *Natur.* 2002. V. 415. P. 755.
55. Grafton S., Mazziotta J., Presty S., Friston K.J., Frackowiak RSJ., Phelps M. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci.* 1992. V. 12. P. 2542-2548
56. Grafton S. T., Arbib M. A., Fadiga L., Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research.* 1996. V. 112. P. 103–111.
57. Grezes J., Armony J. L., Rowe J., Passingham R. E. Activations related to “mirror” and “canonical” neurones in the human brain: An fMRI study. *Neuroimage.* 2003. V.18. P. 928–937.
58. Hadjikhani N., Joseph R. M., Snyder J., Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex.* 2006. V. 9. P. 1276–1282.
59. Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser M.B., Moser E.I. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature.* 2005. V. 436. P.801– 806.

60. Halder S., Agorastos D., Veit R., Hammer E.M., Lee S., Varkuti B., Bogdan M., Rosenstie W., Birbaumer N., Kübler A. Neural mechanisms of brain–computer interface control. *NeuroImage*. 2011. V. 55. P. 1779–1790
61. Hamilton A. F., Grafton S. T. Goal representation in human anterior intraparietal sulcus. *Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26. P. 1133–1137.
62. Hietanen J. K., Perrett, D. I. Motion sensitive cells in the macaque superior temporal polysensory area. I. Lack of response to the sight of the animal's own limb movement. *Experimental Brain Research*. 1993. V. 93. P. 117–128.
63. Hietanen J. K., Perrett D. I. (1996). Motion sensitive cells in the macaque superior temporal polysensory area: Response discrimination between self-generated and externally generated pattern motion. *Behavior Brain Research*. 1996. V. 76. P. 155–167.
64. Hoffman H.G., Richards T., Coda B., Richards A., Sharar S.R.. The illusion of presence in immersive virtual reality during an fmri brain scan. *Cyberpsychology & behavior*. 2003.V. 6. № 2.
65. Hyvarinen A., Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications/ *Neural Networks*.2000. V. 13.P. 411–430
66. Iacoboni M., Woods R.P., Brass M., Bekkering H., Mazziotta J.C., Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science*. 1999 Dec 24. V. 286(5449). P. 2526-2528.
67. Iacoboni, Istvan Molnar-Szakacs, Vittorio Gallese, Giovanni Buccino, John C. Mazziotta, Giacomo Rizzolatti. «Grasping the Intentions of Others with One's Own Mirror Neuron System» // *PLoS Biol* 3(3): e79.
68. Iacoboni M. Neural mechanisms of imitation. *Current Opinion in Neurobiology*. 2005. V.15. P. 632–637.
69. Iacoboni M., Koski L. M., Brass M., Bekkering H., Woods R. P., Dubeau et al. (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Science*. 2001. V. 98. P. 13995–13999.
70. Jääskeläinen I.P., Koskentalo K.,Balk M.H., Autti T., Kauramäki J.,Cajus Pomren C.,Sams M., Inter-Subject Synchronization of Prefrontal Cortex Hemodynamic Activity During Natural Viewing //*The Open Neuroimaging Journal*, 2008. V. 2. P. 14-19.
71. Jabbi, Swart and Keysers. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex //*NeuroImage*. 2006
72. Jann K., Kottlow M., Dierks T., Boesch C., Koenig T.Topographic Electrophysiological Signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS ONE*. 2010. V. 5(9): e12945. doi:10.1371/journal.pone.0012945
73. Jeannerod M., Frak V., Mental imaging of motor activity in humans. *Curr. Opin. Neurobiol*. 1999. V. 9.P. 735–739.
74. Joseph P. Hornak. *The Basics of MRI* // 1996-1999

75. Kauppi J.-P., Huttunen H., Korkala H., Jaaskelainen I. P., Sams M., and Tohka J. Face Prediction from fMRI Data during Movie Stimulus: Strategies for Feature Selection. ICANN. 2011. Part II, LNCS 6792. P. 189–196
76. Keysers C., Gazzola V. Towards a unifying neural theory of social cognition. *Progress in Brain Research*. 2006. V.156. P. 383–406.
77. Keysers C., Perrett D. I. Demystifying social cognition: A Hebbian perspective. *Trends in Cognitive Science*. 2004. V. 8. P. 501–507.
78. Kiebel S.J., Poline J.B., Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J. Robust smoothness estimation in statistical parametric maps using standardized residuals from the general linear model. *NeuroImage*. 1999. V. 10. P. 756-66.
79. Klasen M., Weber R., Kircher T.T., Mathiak K.A., Mathiak K. Neural contributions to flow experience during video game playing. //Soc Cogn Affect Neurosci. 2011 May 19.
80. Kohler et al., Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons //Science, 2002
81. Kopp S., Wachsmuth I., Bonaito J., Arbib M. Imitation in embodied communication - from monkey mirror neurons to artificial humans. In: Embodied Communication. Wachsmuth I, Lenzen M, Knoblich G (Eds); Oxford: Oxford University Press. 2008. P. 357–390.
82. Kosslyn S.M., Thompson W.L., Kim I.J., Alpert N.M. Topographical representations of mental images in primary visual cortex. *Nature*. 2003. V. 378. P. 496–498.
83. Lahnakoski Juha M., Glerean Enrico, Salmi Juha, Jääskeläinen Iiro P., Sams Mikko, Hari Riitta and Nummenmaa Lauri. Naturalistic fMRI mapping reveals superior temporal sulcus as the hub for the distributed brain network for social perception. *Frontiers in Human Neuroscience* . 2012. V 6.
84. Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M., Liotti M., Freitas C.S., Rainey L., Kochunov P.V., Nickerson D., Mikiten S.A., Fox P.T. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*. 2000. V. 10. P.120-131.
85. Langford D., Sara E. Crager, Zarrar Shehzad, Shad B. Smith, Susana G. Sotocinal, Jeremy S. Levenstadt, Mona Lisa Chanda, Daniel J. Levitin, Jeffrey S. Mogil, Social Modulation of Pain as Evidence for Empathy in Mice // *Science* 30 June 2006. V. 312. № 5782. P. 1967 – 1970
86. Laureys S., Antoine S., Boly M., et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol. Belg.* 2002 Dec. V. 102(4). P.177-185.
87. Liao W., et al. Spatial Independent Component Analysis for Multi-task Functional MRI Data Processing. *International Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007. V.1. № 1. P. 49-60
88. Liddle P.F., Friston K.J., Frith C.D., Frackowiak RSJ. (1992) Cerebral Blood-flow and mental processes in schizophrenia *J Royal Soc. of Med.* 1992. V.85.

P. 224-227

89. Shmuelof L., Zohary E. Watching Others' Actions: Mirror Representations in the Parietal Cortex. *Neuroscientist*. December 2007. V. 13. P. 667-672.
90. Logothetis N. K. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *Journal of Neuroscience*. 2003. V.23. P. 3963–3971
91. Lueck C.J., Zeki S., Friston K.J., Deiber M.P., Cope N.O., Cunningham V.J., Lammertsma A.A., Kennard C., Frackowiak RSJ. The color centre in the cerebral cortex of man. *Nature*.1989. V. 340. P. 386-389
92. Madiha J., Godfrey D. Pearlson Michael Stevens, and Vince D. Calhoun. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage*. 2008. V. 39. P. 1666–1681
93. Maguire E.A. Studying the freely-behaving brain with fMRI / *NeuroImage* . 2012. V. 62. P. 1170–1176
94. Mathiak K. and Weber R. Toward. Brain Correlates of Natural Behavior: fMRI during Violent Video Games. *Hum Brain Mapp*. 2006. V. 27. P. 948 –956
95. McKneown M. J., Makeig Scott, Brown Greg G., Jung Tzyy-Ping, Kindermann Sandra S., Bell Anthony J. and Sejnowski Terrence J. Analysis of fMRI Data by Blind Separation Into Independent Spatial Components. 1998. V. 6. P. 160-188.
96. McIntosh A.R., Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum. Brain Mapp*. 1994. V.2. P. 2-22
97. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley J.B. Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies.//*Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jul 18.
98. Molnar-Szakacs I., Uddin L.Q. Self-processing and the default mode network: interactions with the mirror neuron system. // *Front. Hum. Neurosci*. 2013. V.7. P. 571.
99. Molnar-Szakacs,I., Kaplan J., Greenfield P. M., Iacoboni M. Observing complex action sequences: The role of the fronto-parietal mirror neuron system. *Neuroimage*. 2006. V. 33. P. 923–935.
100. Mukamel R., Ekstrom A.D., Kaplan J., Iacoboni M., and Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr. Biol*. 2010. V. 20. P. 750–756.
101. Nishimoto et al., Reconstructing Visual Experiences from Brain Activity Evoked by Natural Movies. *Current Biology* (2011)
102. Nishitani N., & Hari, R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 2000. V. 97. P. 913.
103. O’Craven K.M., Kanwisher N. Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus-specific brain regions. *J. Cogn. Neurosci*. 2000a. V.12. P. 1013–1023.

104. Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P., Altschuler E.L., Ramachandran V.S., Pineda J.A. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectral disorders // *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005-06. V. 24(2). P. 190-198
105. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D. Detecting awareness in the vegetative state. // *Science*. 2006. V. 313. №5792. P.1402
106. Perlstein W. M., Dixit N. K., Carter C. S., Noll D. C., Cohen J. D. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. // *Biological Psychiatry*. 2003. V. 53. P. 24–38.
107. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. V. 98 (2). P. 676–682.
108. Ramachandran V., Oberman L.M. Broken Mirrors: A Theory of Autism. // *Scientific American*. November 2006. P. 63-64.
109. Raos V., Evangelidou M. N., Savaki H. E. Observation of action: Grasping with the mind's hand. *Neuroimage*. 2004. V. 23. P. 193–201.
110. Rizzolatti G., Craighero L., The mirror-neuron system // *Annual Review of Neuroscience*. 2004. V.27. P. 169-192
111. Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Mar. V. 3(2). P. 131-141.
112. Rizzolatti G., Fabbri-Destro M., Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature clinical practice NEUROLOGY*. January 2009. V. 5.№ 1. P 24-34
113. Rubin L, Gretchen L., Macheri S. Sex Difference in Cognitive Response to Antipsychotic Treatment in First Episode Schizophrenia. // *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33. P. 290–297
114. Saygin A. P., Wilson S. M., Dronkers N. F., Bates E. Action comprehension in aphasia: Linguistic and non-linguistic deficits and their lesion correlates. *Neuropsychologia*. 2004. V. 42. P. 1788–1804.
115. Singer et al. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain // *Science*. 2004
116. Smith S. Overview of fMRI analysis // *The British Journal of Radiology*. 2004. V. 77
117. Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N, Watkins K.E., Toro R., Laird A.R., Beckmann C.F. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. N.31. P. 13040-13045.
118. Stefan K et al. Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci*. 2005. V. 25. P. 9339–9346

119. Subiaul F., Cantlon J. F., Holloway R. L., Terrace H. S. Cognitive imitation in rhesus macaques. *Science*. 2004. V. 305. P. 407–410.
120. Sychra J.J., Bandettini P.A., Bhattacharya N., Lin Q. Synthetic images by subspace transforms I Principal component images and related filters. *Med. Physics*. 1994. V. 21. P. 193-201
121. Talairach J., Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme Medical Publishers Inc. N.Y. 1988.
122. Theoret H., Halligan E., Kobayashi M., Fregni F., Tager-Flusberg H., Pascual-Leone A. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Current Biology*. 2005. V. 15. P 84–85.
123. Treue S., Maunsell H.R. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature*. 1996. V. 382. P. 539-541
124. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N. Automated anatomical labelling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain. *Neuroimage*. 2002. V. 15. P. 273-289.
125. Van Essen D. C. , Harwell J., Dierker D., Dickson J., Reid E. Caret Tutorial – the Basics. Washington University School of Medicine Department of Anatomy and Neurobiology. 2006
126. Van Essen D.C. A population-average, landmark- and surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage*. 2005. V. 28. P. 635-662
127. Van Essen D.C., Dierker D. Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex. *Neuron*. 2007. V. 56. P. 209-225
128. Van Essen D.C., Dickson J., Harwell J., Hanlon D., Anderson C.H., Drury H.A. An Integrated Software System for Surface-based Analyses of Cerebral Cortex. *Journal of American Medical Informatics Association*. 2001. V. 8(5). P. 443-459
129. Vazquez A.L., Noll C.D. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *NeuroImage*. 1998. V. 7. P. 108-118
130. Verkhlyutov V.M., Gapienko G.V., Ushakov V.L., Portnova G.V., Verkhlyutova I.A., Anisimov N.V., Pirogov Yu.A. MRI morphometry of the cerebral ventricles in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2010. V. 40(3). P. 295–305.
131. Walder D., Larry J. Seidman, Nikos Makris, Ming T. Tsuang, David N. Kennedy d, Jill M. Goldstein. Neuroanatomic substrates of sex differences in language dysfunction in schizophrenia: A pilot study // *Schizophrenia Research*. 2007. V. 90. P. 295–301
132. Wang J., Wai Y., Weng Y., Ng K., Huang Y.Z., Ying L., Liu H., Wang C. Functional MRI in the assessment of cortical activation during gait-related imaginary tasks.//*J Neural Transm*. 2009. V.116(9). P.1087-1092.

133. Wicker et al. Both of Us Disgusted in My Insula: The Common Neural Basis of Seeing and Feeling Disgust //Neuron. 2003
134. Williamson R. A., Markman E. M. Precision of imitation as a function of preschoolers' understanding of the goal of the demonstration. *Developmental Psychology*. 2006. V. 42. P. 723–731.
135. Wohlschlagel A., Gattis M., Bekkering H. Action generation and action perception in imitation: An instance of the ideomotor principle. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biology Science*. 2003. V. 358. P. 501–515.
136. Worsley K.J., Friston K.J. Analysis of fMRI time-series revisited - again. *NeuroImage*. 1995. V. 2. P.173-181
137. Worsley K.J., Evans A.C., Marrett S., Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for rCBF activation studies in human brain. *J Cereb. Blood Flow Metab*. 1992. V. 12. P. 900-918
138. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Буклина С.Б., Мигалев А.С., Пяшина Д.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. фМРТ–ЭЭГ_исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки. *Физиология человека*. 2009. 35(3). Стр. 20–30.
139. Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Стрелец В.Б. Снижение латентности компонента вызванных потенциалов N170 у человека при повторном предъявлении изображений лиц. *Журн. высш. нерв. деят.* 2009. 59(3). 272–282.
140. Зуева Ю.В., Корсакова Н.К., Калашникова Л.А. Роль мозжечка в когнитивных функциях//А.Р. Лурия и психология XXI века. Доклады Второй Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения А.Р. Лурия, Москва, 2003.
141. Николлс Д., Мартин Р., Валлае Б., Фукс П. От нейрона к мозгу / Пер. с англ. П. М. Балабана, А. В. Галкина, Р. А. Гиниатуллина, Р. Н. Хазипова, Л. С. Хируга. М.: Едиториал УРСС, 2003. 672 с.
142. Отражаясь в людях: Почему мы понимаем друг друга / Марко Якобони; пер. с англ. Л. Мотылев. - М.: ООО "Юнайтед пресс", 2011. - 366 стр.
143. Терешина Е.В. Обоснование метаболической составляющей перфузионной среды для изолированного мозга. Стратегическое общественное движение Россия 2045. Москва, 2012.