

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»

На правах рукописи

Карпычев Виктор Викторович

**СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СЕТИ
РЕЧЕВЫХ ЗОН В МОЗГЕ В НОРМЕ И ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ:
ДАННЫЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ**

Резюме

диссертации на соискание учёной степени

кандидата когнитивных наук

Научный руководитель:
доктор филологических наук,
Драгой Ольга Викторовна

Москва 2024

Работа выполнена в Центре языка и мозга федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

Публикации

На защиту выносятся перечисленные *три* статьи. Автор диссертации является первым автором во всех статьях.

1. **Karpychev, V.**, Bolgina, T., Malyutina, S., Zinchenko, V., Ushakov, V., Ignatyev, G., Dragoy, O. Greater volumes of callosal sub-regions terminating in language-related areas predict a stronger degree of language lateralization: A tractography study (Большой объем сегментов мозолистого тела, соединяющих области, связанные с языковой обработкой, приводит к более выраженной степени языковой асимметрии: данные трактографии) // PLOS One. 2022. Vol. 17. № 12. P. e0276721 (*список А НИУ ВШЭ*, Q2 Web of Sciences / Q1 Scopus).
2. **Karpychev, V.**, Malyutina, S., Zhuravleva, A., Bronov, O., Kuzin, V., Marinets, A., Dragoy, O. Disruptions in modular structure and network integration of language-related network predict language performance in temporal lobe epilepsy: Evidence from graph-based analysis (Нарушения модульной структуры и интеграции в языковой сети предсказывают выполнение языковых задач при височной эпилепсии: данные, основанные на использовании теории графов) // Epilepsy & Behavior. 2023. Vol. 147. P. 109407 (*список А НИУ ВШЭ*, Q2 Web of Sciences (Behavioral Sciences) / Q2 Scopus).
3. **Karpychev, V.**, Balatskaya, A., Utyashev, N., Pedyash, N., Zuev, A., Dragoy, O., Fedele, T. Epileptogenic high-frequency oscillations present larger amplitude both in mesial temporal and neocortical regions (Эпилептические высокочастотные осцилляции имеют большую амплитуду в медиальной височной и неокортикальных областях мозга) // Frontiers in Human Neuroscience. 2022. Vol. 16. P. 984306v (*список А НИУ ВШЭ*, Q3 Web of Sciences (Neurosciences) / Q2 Scopus (Neurology)).

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования обсуждались в 2019–2023 гг. на 7 международных конференциях:

- 35th International Epilepsy Congress | Virtual Edition (Ирландия, 2023). Постерный доклад: Language-related network changes predict language performance in temporal lobe epilepsy: evidence from graph-based analysis (Изменения в организации языковой сети при височной эпилепсии предсказывают выполнение языковых задач: данные, основанные на использовании теории графов).
- 22nd International Conference on Biomagnetism | Virtual Edition (Великобритания, 2022). Постерный доклад: A software platform for comparison of MEG and stereoEEG findings in epilepsy patients (Программное обеспечение для сравнения результатов анализа МЭГ и стерео-ЭЭГ данных у пациентов с эпилепсией).
- 27th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping | Virtual Edition (США, 2021). Постерный доклад: IFOF, not the AF, asymmetry predicts functional lateralization for language (Асимметрия нижнего лобно-затылочного пучка, но не дугообразного пучка предсказывает функциональную латерализацию языковых функций).
- Psychologie und Gehirn | Virtual Edition (Германия, 2021). Постерный доклад: The association of handedness with language lateralization measured by a sentence completion fMRI paradigm in healthy participants (Связь мануальной асимметрии и языковой латерализации, измеренной с помощью фМРТ-парадигмы на завершение предложений у здоровых испытуемых).
- 12th Annual Meeting of the Society for the Neurobiology of Language | Virtual Edition (США, 2020). Постерный доклад: No impact of the structural properties of the corpus callosum on handedness: evidence from the constrained spherical deconvolution approach (Отсутствие связи между структурными свойствами мозолистого тела и мануальной асимметрией: данные, основанные на использовании подхода ограниченной сферической деконволюции).
- 12th Annual Meeting of the Society for the Neurobiology of Language | Virtual Edition (США, 2020). Постерный доклад: Structural Asymmetry of the Arcuate Fasciculus

is not associated with functional lateralization for language, nor with handedness (Структурная асимметрия дугообразного пучка не связана с функциональной языковой латерализацией и мануальной асимметрией).

- 33rd International Epilepsy Congress (Таиланд, 2019). Постерный доклад: Pre-surgical evaluation of stereo EEG recordings with high frequency oscillations (Предоперационная оценка записей стерео-ЭЭГ, содержащих высокочастотные осцилляции).

1. Введение

Данная диссертация посвящена исследованию структурной и функциональной организации речевой сети мозга, включающей структуры серого вещества и проводящие пути белого вещества, играющие ключевую роль в речевой обработке, у здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсией. В работе рассматривалась взаимосвязь между проводящими путями белого вещества и вовлеченностью зон речевой сети левого полушария и их правополушарных гомологов в речевую обработку у здоровых испытуемых. Реорганизация речевой сети была рассмотрена с помощью сравнения данных здоровых испытуемых и пациентов с височной фокальной эпилепсией, для которых является характерным нарушение функционального взаимодействия между зонами внутри и за пределами височной доли. Учитывая, что развитие височной эпилепсии сопровождается формированием эпилептической сети, участвующей в генерации приступов, в работе была проведена оценка пространственного расположения очага этой сети для дальнейшего сопоставления с зонами, участвующими в речевых процессах.

Речевая обработка в мозге обеспечивается сетью связанных друг с другом зон, преимущественно расположенных в левом полушарии (Josse, Tzourio-Mazoyer, 2004; Tzourio-Mazoyer, Seghier, 2016). Примерно у 10–15% людей из общей популяции в речевую обработку вовлекаются правополушарные гомологи речевых зон, таким образом, снижая латерализацию речи и смещая активацию при речевой обработке в правое полушарие (Knecht et al., 2000; Somers et al., 2015), что приводит к различиям в мозговой организации речевой сети. Данный факт отражает связь речевой латерализации с ведущей рукой: активация в левом полушарии во время выполнения речевой задачи более представлена у правшей (около 95%), по сравнению с левшами (около 75%; Knecht et al., 2000; Sommers et al., 2015). Тем не менее, онтогенетические механизмы развития этих двух признаков межполушарной асимметрии различны (Güntürkün, Ocklenburg, 2017). Таким образом, исследователи пытаются определить связь латерализации речи с характеристиками структур серого вещества и проводящих путей белого вещества (Ocklenburg et al., 2016; 2020).

Учитывая, что предыдущие исследования не выявили связь между латерализацией речи и свойствами структур серого вещества (Tzourio-Mazoyer et al., 2018), именно проводящие пути белого вещества, в частности мозолистое тело, через которое осуществляется межполушарное взаимодействие, являются основным объектом изучения (Ocklenburg et al., 2016). Предыдущие работы показали большее смещение речевой активации в правое полушарие, то есть, менее выраженную латерализацию речи у взрослых испытуемых с агенезией мозолистого тела (врожденное отсутствие мозолистого тела; Hinkley et al., 2016; Ocklenburg et al., 2015). Основываясь на данном факте, можно предположить, что наличие/большой объем мозолистого тела связаны с усилением латерализации речи в левом (доминантном по речи) полушарии. Данное предположение описывается в рамках модели тормозящего влияния доминантного по речи полушария на недоминантное. Однако, существует иная модель, согласно которой поддерживается активация недоминантного по речи полушария через волокна мозолистого тела во время выполнения речевых задач. Согласно этой модели, большой объем мозолистого тела связан со снижением левополушарной латерализации речевых зон (Bloom, Hynd, 2005). На сегодняшний день отсутствует понимание того, какая из двух моделей релевантна для описания мозговой активации при выполнении речевых задач у здоровых испытуемых.

Исследование структурной и функциональной организации речевой сети особенно актуально при височной фокальной эпилепсии (Vaciú, Perrone-Bertolotti, 2015). Особенность этого заболевания проявляется в нарушениях взаимодействия не только внутри височной доли, но и за ее пределами, что сопровождается изменениями в работе сетей мозга, связанных с когнитивными функциями (Tracy et al., 2014). Для речевой сети, в частности, были выявлены снижение функциональных связей между зонами внутри сети и усиление связей с другими областями мозга, обычно не участвующими в речевой обработке у здоровых людей (Roger et al., 2020). Дополнительно было показано, что вовлечение за пределами речевой сети происходит как в доминантном по речи, так и в недоминантном полушарии (Berl et al., 2014; Foesleitner et al., 2020). Однако паттерны

реорганизации речевой сети при височной эпилепсии, рассмотренные на уровне всей сети, а не отдельных зон (Bullmore, Sporns, 2009; Gerchen et al., 2017), и их связь со снижением точности выполнения речевых заданий у пациентов до конца неизвестны.

При развитии височной эпилепсии в мозге формируется обширная эпилептическая сеть, генерирующая приступы (Bonilha, Keller, 2015). Для более чем 20% пациентов с височной эпилепсией подавление приступов возможно только через хирургическое удаление очага эпилептической сети (Laxer et al., 2014). Однако эта сеть может включать структуры за пределами височной доли, в том числе области, относящиеся к когнитивным сетям, таким как речевая сеть (Caciagli et al., 2023). В связи с этим при хирургическом вмешательстве в случае височной эпилепсии необходимо минимизировать удаление зон, вовлеченных в речевую сеть, с целью сохранения речевых функций. Это достигается с помощью пространственной локализации очага эпилептической сети. Тем не менее, на сегодняшний день точность локализации с использованием существующих подходов остается недостаточной, что отражается в низком числе благоприятных исходов, не превышающих 50-60% от общего числа пациентов (de Tisi et al., 2011). Это приводит к возобновлению приступов после хирургического вмешательства. В итоге для достижения большего числа благоприятных исходов в хирургической практике традиционным является увеличение объема удаляемой ткани. Однако это, в свою очередь, ограничивает сохранность сети речевых зон у пациентов с височной эпилепсией.

Актуальность данной диссертационной работы обусловлена тем, что на сегодняшний день неизвестно, как индивидуальные различия в анатомических свойствах мозолистого тела связаны с вовлечением зон речевой сети и их правополушарных гомологов в речевую обработку и как у пациентов с височной эпилепсией данная сеть может реорганизоваться. Методологические ограничения предыдущих работ, связанные с невозможностью полностью реконструировать проводящие пути белого вещества и рассмотрением мозолистого тела как единой группы волокон приводят к противоречиям в представлении о его связи с

латерализацией речи. Существующий анализ взаимодействия зон речевой сети на уровне отдельных функциональных связей, но не единой сети, недостаточен для понимания паттернов реорганизации речевой сети при височной эпилепсии. Низкая точность пространственной локализации очага сформированной эпилептической сети при височной эпилепсии делает невозможным его разграничение с областями речевой сети, что препятствует купированию приступов и сохранению речевых функций при хирургическом вмешательстве.

Цели исследования:

- Выявление взаимосвязи между анатомическими свойствами мозолистого тела (с учетом неоднородности данной структуры) и латерализацией речевых функций, с помощью современного анализа – трактографии на основе данных диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ).
- Выявление изменений, отражающих реорганизацию речевой сети при височной эпилепсии – процессов адаптации и компенсации – на основе анализа связности в речевой задаче с применением анализа на основе теории графов к данным функциональной МРТ (фМРТ).
- Повышение точности пространственной локализации очага сформированной эпилептической сети при височной эпилепсии с помощью анализа высокочастотных осцилляций и машинного обучения по данным стереотаксической энцефалографии (сЭЭГ).

Объектом исследования являлась речевая сеть у здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсии. ***Предмет исследования*** – взаимосвязь между анатомическими свойствами мозолистого тела и латерализацией речи; изменения функционального взаимодействия между зонами внутри речевой сети у группы пациентов с височной эпилепсией; пространственная локализация очага сформированной эпилептической сети при височной эпилепсии.

Научная новизна данного исследования заключалась, во-первых, в том, что в ней благодаря современному анализу восстановления волокон белого вещества на основе МРТ-данных впервые была обнаружена взаимосвязь между объемом

сегмента мозолистого тела, соединяющего зоны речевой сети в височной и теменной долях, и латерализацией речи. Во-вторых, анализ функциональных связей при выполнении речевой задачи, реализованный с применением анализа на основе теории графов, впервые позволил сравнить организацию речевой сети у здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсией. У последних были обнаружены изменения во всей сети. Эти изменения предсказывали точность выполнения задания, специфического для речевой обработки. В-третьих, анализ высокочастотных осцилляций и алгоритмы классификации машинного обучения позволили показать различия в свойствах высокочастотных осцилляций по данным сЭЭГ между очагом и остальными зонами мозга.

Теоретическая значимость исследования:

- Были подтверждены положения модели межполушарного взаимодействия при речевой обработке, свидетельствующей в пользу наличия тормозящего влияния доминантного по речи полушария на недоминантное, что объясняет наличие межполушарной асимметрии речевых функций.
- Была продемонстрирована значимость применения современных методов анализа диффузионно-взвешенных МРТ-данных для точной реконструкции проводящих путей белого вещества.
- Было показано изменение организации речевой сети у пациентов с височной эпилепсией, отражающееся в характеристиках анализа на основе теории графов, которые предсказывали снижение точности выполнения речевого задания.
- Была показана значимость анализа функциональных связей (с применением теории графов) речевой сети во время выполнения задания, специфического для речевой обработки.
- Были показаны различия в свойствах высокочастотных осцилляций по данным сЭЭГ между очагом эпилептической сети и остальными зонами при развитии височной эпилепсии.

Практическая значимость исследования:

- Результаты работы уточняют данные о процессах восстановления речевых функций при структурных поражениях функционально значимых речевых зон

доминантного по речи полушария. При поражении данных зон может происходить вовлечение в речевую обработку зон недоминантного по речи полушария через волокна мозолистого тела.

- Результаты работы уточняют данные о реорганизации речевой сети при височной эпилепсии и о зонах сети, которые становятся значимыми для речевой обработки, что необходимо при хирургическом вмешательстве.
- Результаты работы позволят повысить точность локализации очага эпилептической сети при височной эпилепсии и увеличить число благоприятных исходов при хирургическом вмешательстве.

Основные научные положения, выносимые на защиту:

- Большой объем сегмента мозолистого тела, соединяющего зоны речевой сети в височной и теменной долях, связан с латерализацией речи в доминантном по речи полушарии. Это согласуется с положениями модели межполушарного тормозящего влияния доминантного по речи полушария на недоминантное при речевой обработке.
- У пациентов с височной эпилепсией выделяется модуль, образованный передними зонами речевой сети и их правополушарными гомологами, а также левополушарный модуль, отражающий очаг эпилептической сети. В отличие от здоровых людей у них отсутствует левополушарный модуль, включающий передние и задние зоны речевой сети. Дисбаланс в сторону интеграции зон внутри модулей у пациентов с височной эпилепсией связан со снижением точности ответов, а также компенсацией за счет вовлечения хабов в правом полушарии.
- Свойства высокочастотных осцилляций, обнаруженных в данных сЭЭГ, различаются между очагом эпилептической сети и остальными зонами мозга. Это повышает точность локализации очага эпилептической сети при височной эпилепсии.

Авторский вклад:

- Исследование 1: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи.

- Исследование 2: концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи.
- Исследование 3: концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи.

2. Исследование 1. Взаимосвязь между свойствами сегментов мозолистого тела и латерализацией речевых функций

Статья, выносимая на защиту:

Karpychev V. et al. Greater volumes of callosal sub-regions terminating in language-related areas predict a stronger degree of language lateralization: A tractography study // PLOS One. 2022. Vol. 17. № 12. P. e0276721.

2.1. Введение

Ранее было показано, что межполушарное взаимодействие, осуществляемое через волокна мозолистого тела, может быть связано с латерализацией речи (Gazzaniga, 2000). Предыдущие исследования младенцев с агенезией мозолистого тела (врожденным отсутствием мозолистого тела) показали его значимую роль для развития латерализации речевых функций; агенезия приводила к менее выраженной асимметрии во взрослом возрасте (Adibpour et al., 2018). Таким образом, мозолистое тело способствует развитию латерализации речи на ранних этапах, и поддерживает ее в дальнейшем.

Большинство предыдущих работ, рассматривающих взаимосвязь между мозолистым телом и латерализацией речи, использовало структурные T1-изображения в сагиттальной проекции (Josse et al., 2008; Labache et al., 2020; Bartha-Doering et al., 2021) или метод диффузионно-тензорной трактографии (*DTI*) по данным диффузионно-взвешенной МРТ (Westerhausen et al., 2006; Putnam et al., 2008; Häberling et al., 2011, Steinmann et al., 2018). Ограничения этих методов приводили к противоречиям в результатах. Более того, в анализе латерализации речи метод *DTI* использовался для реконструкции не отдельных сегментов, а всего мозолистого тела, что также является ограничением, учитывая неоднородность его волокон (Aboitiz et al., 1992). В данной работе мы использовали метод трактографии, основанной на применении ограниченной сферической деконволюции (*CSD*; Dell'Acqua, 2010), который позволяет точнее оценить объем и микроструктурные свойства, и метод *DTI*, чтобы оценить его ограничения в реконструкции отдельных сегментов мозолистого тела, по сравнению с первым.

В данном исследовании мы также оценили латерализацию речевых функций с помощью фМРТ, которая позволяет получить активацию зон речевой сети во время выполнения задания. В предыдущих исследованиях использовались либо задания на порождение слов (Putnam et al., 2008; Häberling et al., 2011; Westerhausen et al., 2006), активирующее передние зоны речевой сети, либо задания на прослушивание речи (Steinmann et al., 2018), активирующие задние зоны. Различия в связи структурных характеристик сегментов мозолистого тела с латерализацией передних или задних речевых зон в предыдущих работах могут быть связаны с различиями между группами участников. В связи с этим, мы оценивали латерализацию речи в одной группе испытуемых с помощью фМРТ-задачи на завершение предложений, которая надежно активирует как передние, так и задние зоны речевой сети (Salek et al., 2017; Wilson et al., 2016; Elin et al., 2022).

Цель исследования заключалась в сравнении объемов и микроструктурных характеристик сегментов мозолистого тела, измеренных с помощью методов *DTI* и *CSD*, а также в проверке связей данных характеристик с показателями латерализации речи по данным активации в задаче на завершение предложений.

2.2. Метод

В исследовании приняли участие 50 здоровых испытуемых (32 женщины; $M_{age} = 24.4$, $SD = 4.8$, диапазон = 18-37). Согласно Эдинбургскому опроснику (Oldfield, 1971) 20 участников с оценками от +45 до +100 были классифицированы как правши, 10 участников с оценками от -45 до +45 были классифицированы как амбидекстры, 20 участников с оценками от -100 до -45 были классифицированы как левши. Все испытуемые выполнили речевую задачу, состоящую из двух видов блоков – основного условия (завершение предложений) и контрольного условия (повторение слогов). Каждый вид блоков состоял из трех стимулов продолжительностью 5 с (пауза между блоками – 2.1 с). В основном условии испытуемые должны были завершить прочитанное вслух предложение семантически и грамматически подходящим словом (пример, «*Теперь министр подписывает важное...*»); в контрольном условии – прочитать вслух одинаковые

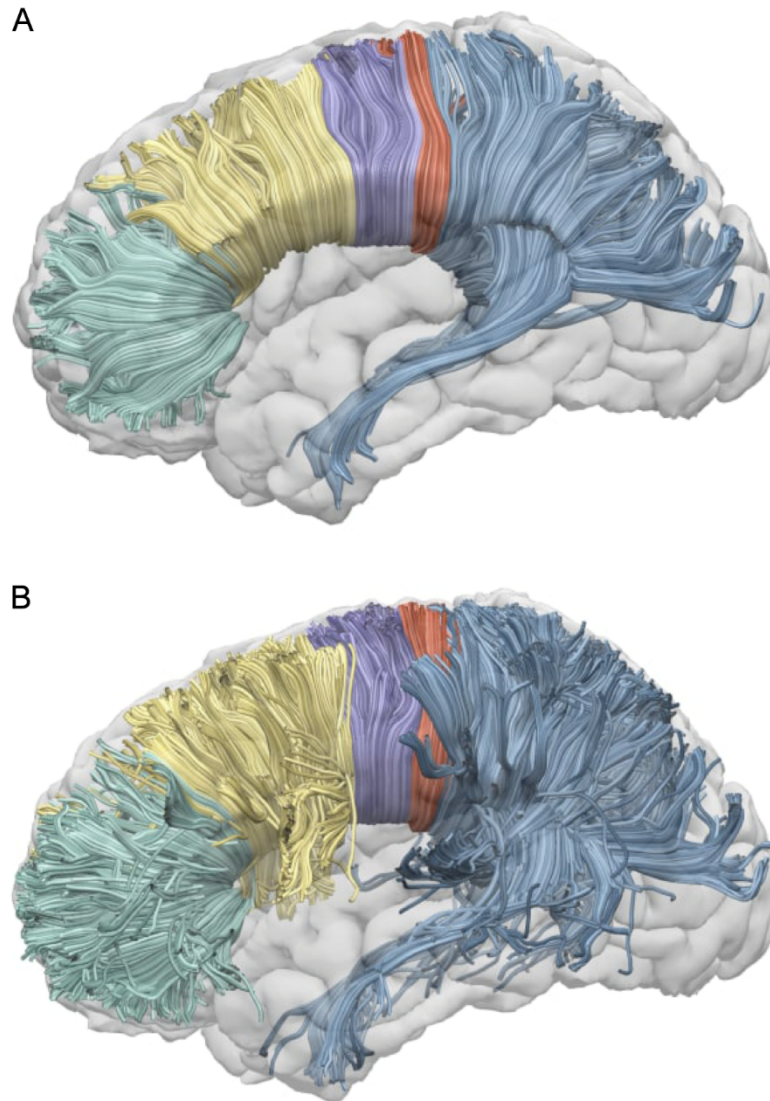


Рисунок 1. Пример реконструкции с помощью методов (А) *DTI* и (В) *CSD*.

Искажения фМРТ-изображений, связанные с движением испытуемых и неоднородностью магнитного поля были скорректированы. Изображения были ориентированы параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры, затем нормализованы с использованием шаблона Монреальского неврологического атласа (MNI). Мы провели анализ фМРТ-данных с помощью пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) в MATLAB. Анализ первого уровня позволил получить индивидуальные карты активации для каждого испытуемого. Время начала стимулов использовались в качестве основных предикторов модели в этом анализе; функция гемодинамического ответа

моделировала изменения BOLD-сигнала. Групповые данные по активации в речевой задаче (результаты анализа второго уровня) для всех испытуемых показаны на Рисунке 2.

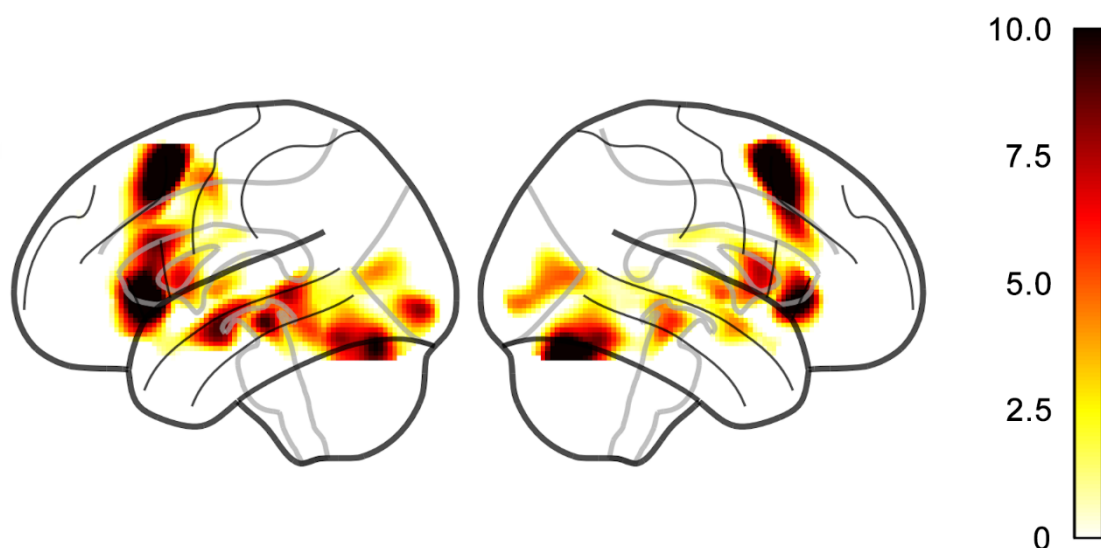


Рисунок 2. Групповая фМРТ-активация для всех испытуемых.

Индекс латерализации (LI) был рассчитан на основе индивидуальных карт активации с помощью пакета *LI-toolbox* (<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/en/research/neuroimaging/software/>) в SPM12 по формуле:

$$LI = [(A_L - A_R) / (A_L + A_R)],$$

где A_L , A_R – активации зон в левом и правом полушарии, соответственно. LI был рассчитан для структур серого вещества, связанных с сегментами мозолистого тела в соответствии со схемой в Hofer, Frahm, (2006) – префронтальная область (PFC); премоторная и дополнительная моторная кора (включает передние зоны речевой сети; PM-SMA); первичная моторная кора (M_1); первичная соматосенсорная кора (S_1); теменная, височная и затылочная доли (включает задние зоны речевой сети; PTOLs). LI варьировался от -1 (выраженная правополушарная латерализация) до $+1$ (выраженная левополушарная латерализация). Опираясь на Karolis et al. (2019), мы использовали абсолютное значение LI_{abs} , таким образом, $+1$, независимо от полушария, указывало на сильно выраженную латерализацию; -1 указывало на слабо выраженную латерализацию.

Статистический анализ был выполнен в JASP (<https://jasp-stats.org>) и RStudio, версия 4.2.0 (<https://www.rstudio.com>) с помощью пакета *BayesFactor* (<https://github.com/richarddmorey/BayesFactor>). Мы представили результаты каждого анализа на основе частотной вероятности и Байесовской вероятности через факторы Байеса (BF_{01}). Для сравнения объемов сегментов, реконструированных с помощью методов *DTI* и *CSD*, мы использовали *t*-критерий для зависимых выборок (поправка Бонферрони, $\alpha = .072$); для сравнения микроструктурных характеристик среди сегментов мы использовали дисперсионный анализ (ANOVA) отдельно для *FA* и *HMOA* (поправка Бонферрони, $\alpha = .025$). Для оценки связи LI_{abs} и свойств каждого сегмента мозолистого тела мы применили множественную линейную регрессию, отдельно для методов *DTI* и *CSD*.

2.3. Результаты

Для всех сегментов мозолистого тела объем в *CSD* был большим, чем объем в *DTI*, с доказательством значимой разницы ($BF_{01} > 10^5$). Результаты показаны в Таблице 1.

Таблица 1. Результаты *t*-критерия для зависимых выборок для объемов сегментов.

Сегмент	Объем в <i>DTI</i>		Объем в <i>CSD</i>		$t_{(49)}$	p	BF_{10}
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
CC-I	16.1	2.7	33.7	9.2	14.36	< 0.001	> 10 ⁵
CC-II	18.8	3.4	44.5	12.8	16.09	< 0.001	> 10 ⁵
CC-III	9.9	2.2	18.0	5.8	12.26	< 0.001	> 10 ⁵
CC-IV	8.5	2.0	14.8	7.0	7.10	< 0.001	> 10 ⁵
CC-V	35.3	6.3	67.8	19.8	12.40	< 0.001	> 10 ⁵

Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил значимые различия между сегментами в *FA* в *DTI* ($F_{(4,245)} = 94.38, p < .001$) и в *HMOA* в *CSD* ($F_{(4,245)} = 86.41, p < .001$). $BF_{10} > 10^4$ для обоих тестов показал доказательства для значимой разницы. Post hoc анализ с использованием *t*-критерия для независимых выборок (поправка Бонферрони, $\alpha = .05/10 = .005$) показал, что все сегменты отличались в *FA* в *DTI*, кроме CC-II и CC-IV ($t_{(49)} = 2.12, p = .04$), $BF_{10} = 1.4$; CC-III и CC-V ($t_{(49)} = -2.43, p =$

.02), $BF_{10} = 1.75$. Post hoc анализ с использованием t -критерия для независимых выборок (поправка Бонферрони, $\alpha = .05/10 = .005$) также показал, что все сегменты отличались в $HMOA$ в CSD , кроме CC -III и CC -IV ($t_{(49)} = -1.84, p = .07$), $BF_{10} = 0.74$. Рисунок 3 показывает распределение FA и $HMOA$ сегментов.

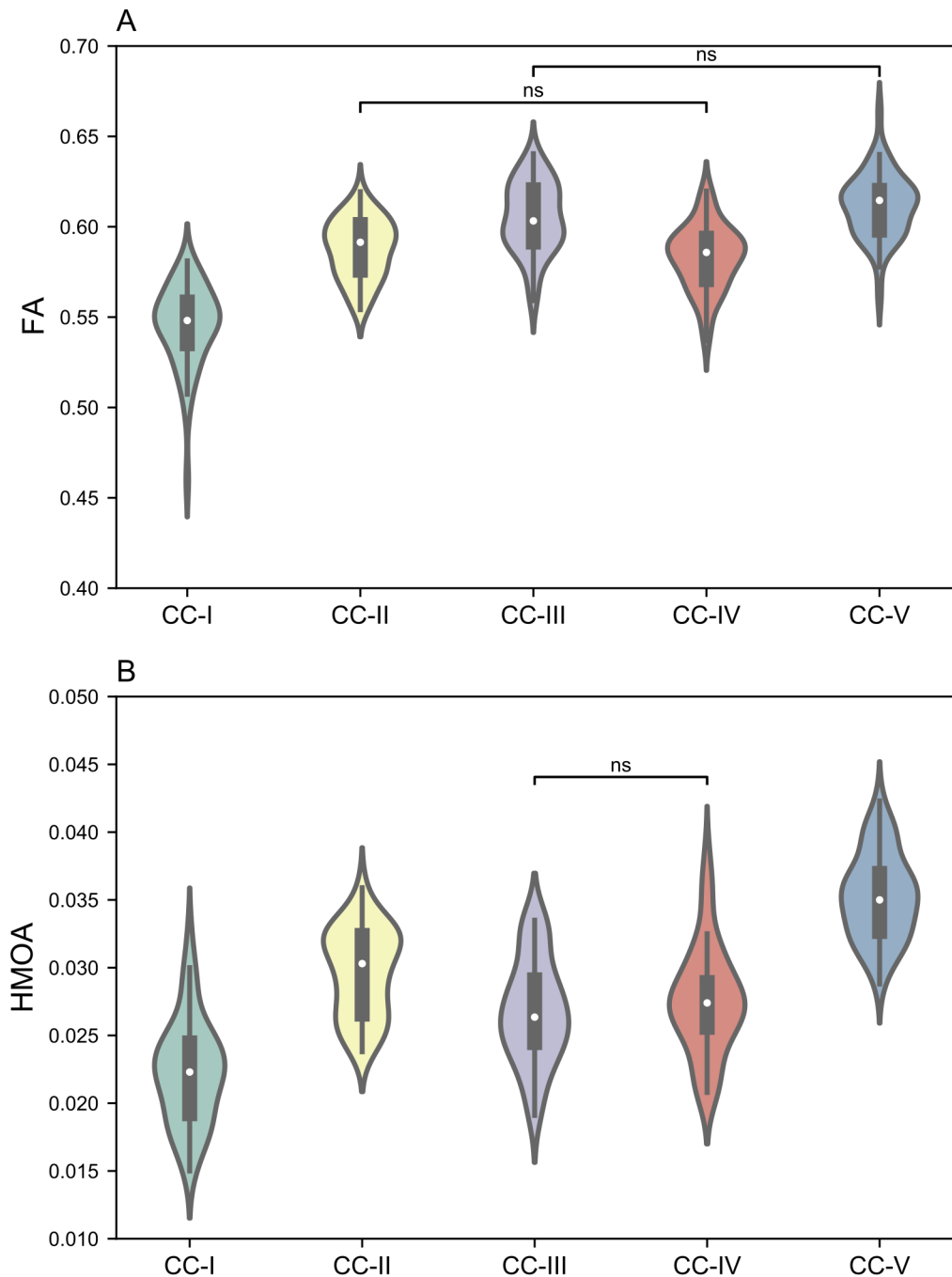


Рисунок 3. Распределение FA и $HMOA$ сегментов.

С применением множественной линейной регрессии мы обнаружили только одну значимую связь между LI_{abs} в теменной, височной и затылочной долях (PTOLs; включают задние зоны речевой сети), и объемом в CSD сегмента CC-V, который соединяет эти доли в двух полушариях ($\beta = 4.4$, $SE = 1.4$, $t_{(48)} = 3.1$, $p = .003$). Данная взаимосвязь осталась значимой после поправки Бонферрони ($\alpha = .005$), $BF_{10} = 4.0$. Для остальных сегментов в DTI и CSD мы не обнаружили значимые связи с LI_{abs} соответствующей зоны.

2.4. Выводы

Это первое исследование, в котором изучалась взаимосвязь между объемами/микроструктурными свойствами сегментов мозолистого тела и латерализацией речи с использованием как DTI , так и CSD . Мы не обнаружили взаимосвязи между микроструктурными свойствами волокон мозолистого тела и латерализацией речи независимо от применявшегося метода трактографии. В соответствии с положениями модели межполушарного взаимодействия при речевой обработке, свидетельствующей в пользу наличия тормозящего влияния доминантного по речи полушария на недоминантное, больший объем в методе CSD , но не в DTI , предсказывал большую латерализацию речи в височной и теменной коре, содержащей задние зоны речевой сети. Таким образом, взаимосвязь сегментов мозолистого тела и латерализацией речи неодинакова для разных зон речевой сети, а скорее анатомически специфична. Кроме того, было подтверждено, что метод CSD является более подходящим подходом в трактографии, так как способен реконструировать латеральные волокна, пересекающиеся с другими проводящими путями мозга.

3. Исследование 2. Реорганизация речевой сети при височной эпилепсии

Статья, выносимая на защиту:

Karpychev V. et al. Disruptions in modular structure and network integration of language-related network predict language performance in temporal lobe epilepsy: Evidence from graph-based analysis // *Epilepsy & Behavior*. 2023. Vol. 147. P. 109407.

3.1. Введение

Анализ реорганизации речевой сети особенно актуален при височной эпилепсии (Baciu, Perrone-Bertolotti, 2015). Это заболевание проявляется как нарушение взаимодействия между зонами не только внутри височной доли, но и за ее пределами, что приводит к изменениям в работе когнитивных сетей мозга, включая речевую сеть (Tracy et al., 2014; Berl et al., 2014). Однако в большинстве предыдущих работ, посвященных реорганизации речевой сети, анализировалась активация головного мозга во время выполнении задачи с помощью фМРТ (Balter et al., 2019), что не позволяет полностью описать взаимодействия между зонами сети. Таким образом, паттерны реорганизации при височной эпилепсии остаются малоизученными (Tomasì et al., 2014).

Анализ функциональной связности представляет собой альтернативу анализу активации. Этот метод оценивает корреляции сигнала в различных областях мозга в качестве показателя их взаимодействия (Friston, 2011). В предыдущих исследованиях реорганизация речевой сети при височной эпилепсии рассматривалась с применением анализа функциональной связности, но была ограничена использованием фМРТ-данных, полученных в состоянии покоя (Doucet et al., 2015). В отличие от данных фМРТ, связанной с выполнением задачи (He et al., 2018), данные в состоянии покоя не отражают все процессы взаимодействия, которые могут происходить между зонами в когнитивной сети (Cohen, D'Esposito, 2016). Более того, предыдущие работы рассматривали отдельные связи между зонами, не описывая реорганизацию на уровне всей речевой сети. Чтобы дополнить результаты предыдущих работ, мы применили анализ на основе теории графов, который позволяет описать взаимодействие внутри всей сети, и использовали

фМРТ-данные здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсией во время выполнения речевого задания (Bullmore, Sporns, 2009).

В качестве речевого задания мы использовали завершение предложений, которое является специфичным для речевой обработки. Это отличает данное исследование от предыдущей работы (Banjac et al., 2021), в которой основное задание приводило к активации как речевой сети, так и сети памяти, что снижает чувствительность анализа к реорганизации именно речевой сети. Мы предполагали, что наш подход позволит точнее описать реорганизацию речевой сети с применением анализа на основе теории графов. Мы ожидали, что глобальные характеристики речевой сети у пациентов с височной эпилепсией, полученные с применением анализа на основе теории графов, будут отражать снижение точности выполнения речевого задания.

3.2. Метод

В исследовании приняло участие 28 пациентов с височной эпилепсией (14 женщин; $M = 37.6$, $SD = 6.2$, диапазон = 28-50; возраст начала болезни: $M = 14.3$, $SD = 10.6$, диапазон = 0-42; длительность болезни: $M = 21.6$, $SD = 13.3$, диапазон = 4-50). На основе МРТ-изображений был выявлен склероз левого гиппокампа ($n = 20$; у одного из участников также была обнаружена фокальная кортикальная дисплазия в островковых долях), склероз обоих гиппокампов ($n = 1$), глиоз в левой височной доле ($n = 4$), энцефалоцеле в левой височной доле ($n = 1$) или обеих долях ($n = 1$); у двух участников отсутствовали структурные аномалии ($n = 2$). Также в исследовании приняло участие 19 здоровых испытуемых без психических и неврологических заболеваний в анамнезе (15 женщин; возраст: $M = 40.7$, $SD = 6.5$, диапазон = 30-53). Все испытуемые были правшами, носителями русского языка. Испытуемые выполнили задание, предполагающее завершение предложений, описанное в предыдущем исследовании (см. 2.2 Метод). Сканирование было проведено в Национальном медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова.

МРТ-данные были получены с помощью томографа 3T Siemens Magnetom Skyra. Искажения в фМРТ-изображениях, связанные с движением испытуемых и

неоднородностью магнитного поля, были скорректированы с помощью пакета fMRIPrep-20.2.6 (<https://fmripred.org/en/20.2.6/#>); была выполнена регрессия глобального сигнала и регрессия сигнала, коррелирующего с сигналом в белом веществе и спинномозговой жидкости, оцененного с помощью метода *aCompCor*. В качестве зон речевой сети мы выбрали 36 областей согласно работе Labache et al. (2019). Мы использовали анализ корреляционной оценки психофизиологических взаимодействий (*correlational psychophysiological interaction, cPPI*) для анализа корреляций BOLD-сигнала в основном условии речевой задачи при исключении контрольного условия с помощью пакета *cPPI-toolbox* (https://www.nitrc.org/projects/cppi_toolbox/) в MATLAB. Для каждого испытуемого мы получили матрицу корреляций, состоящую из положительных коэффициентов корреляции, отражающих взаимодействие зон друг другом. Коэффициенты корреляции были дополнительно преобразованы с помощью *z*-преобразования Фишера.

Мы применили анализ на основе теории графов к полученным матрицам корреляции, чтобы определить, как речевая сеть разделяется на модули; а также оценить интеграцию между зонами всей сети – E_{glob} , и внутри модулей – E_{loc} , а также разницу между ними $IS = E_{glob} - E_{loc}$ (Roger et al., 2020). Чтобы оценить интеграцию между модулями, мы рассмотрели хабы – зоны с высокой связностью как внутри своего модуля, так и с зонами других модулей (Guimerà, Nunes Amaral, 2008), и оценили их количество в обоих полушариях (N_{hubs}), в левом (N_{hubs-L}) и правом полушарии (N_{hubs-R}).

Статистический анализ был выполнен в RStudio, 4.2.0 (<https://www.rstudio.com>). Мы проверили различия по E_{glob} , E_{loc} , IS , N_{hubs} , N_{hubs-L} , и N_{hubs-R} между здоровыми испытуемыми и пациентами с височной эпилепсией, используя *t*-критерий для независимых выборок (поправка Бонферрони, $\alpha = .05/6 = .008$). Чтобы проверить связь точности (RA) и времени (RT) выполнения речевой задачи с характеристиками сети с учетом их взаимодействия с продолжительностью заболевания, мы построили две множественные линейные регрессии (поправка Бонферрони, $\alpha = .05/2 = .025$). Учитывая, что IS и N_{hubs}

представляют собой линейную комбинацию E_{glob} , E_{loc} и N_{hubs-L} , N_{hubs-R} , соответственно, мы использовали только эти метрики в регрессиях.

3.3. Результаты

Рисунок 4 показывает, как речевая сеть разделяется на модули у здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсией. У группы здоровых испытуемых был выявлен левополушарный модуль, содержащий передние и задние зоны речевой сети, также области в правом височном полюсе; в группе пациентов с височной эпилепсией был обнаружен билатеральный модуль, образованный передними зонами речевой сети и их гомологами, и модуль, включающий только области левой височной доли – эпилептический очаг. T -критерий для независимых выборок показал, что количество хабов в правом полушарии было значимо ниже у здоровых испытуемых, по сравнению с пациентами с височной эпилепсией. Характеристики IS и N_{hubs} достигли уровня значимости $p = .05$, но не $p = .05/6 = .008$, учитывающего поправки Бонферрони. Помимо количества хабов в правом полушарии, основные хабы отличались у двух групп. Рисунок 5 показывает их пространственное распределение.

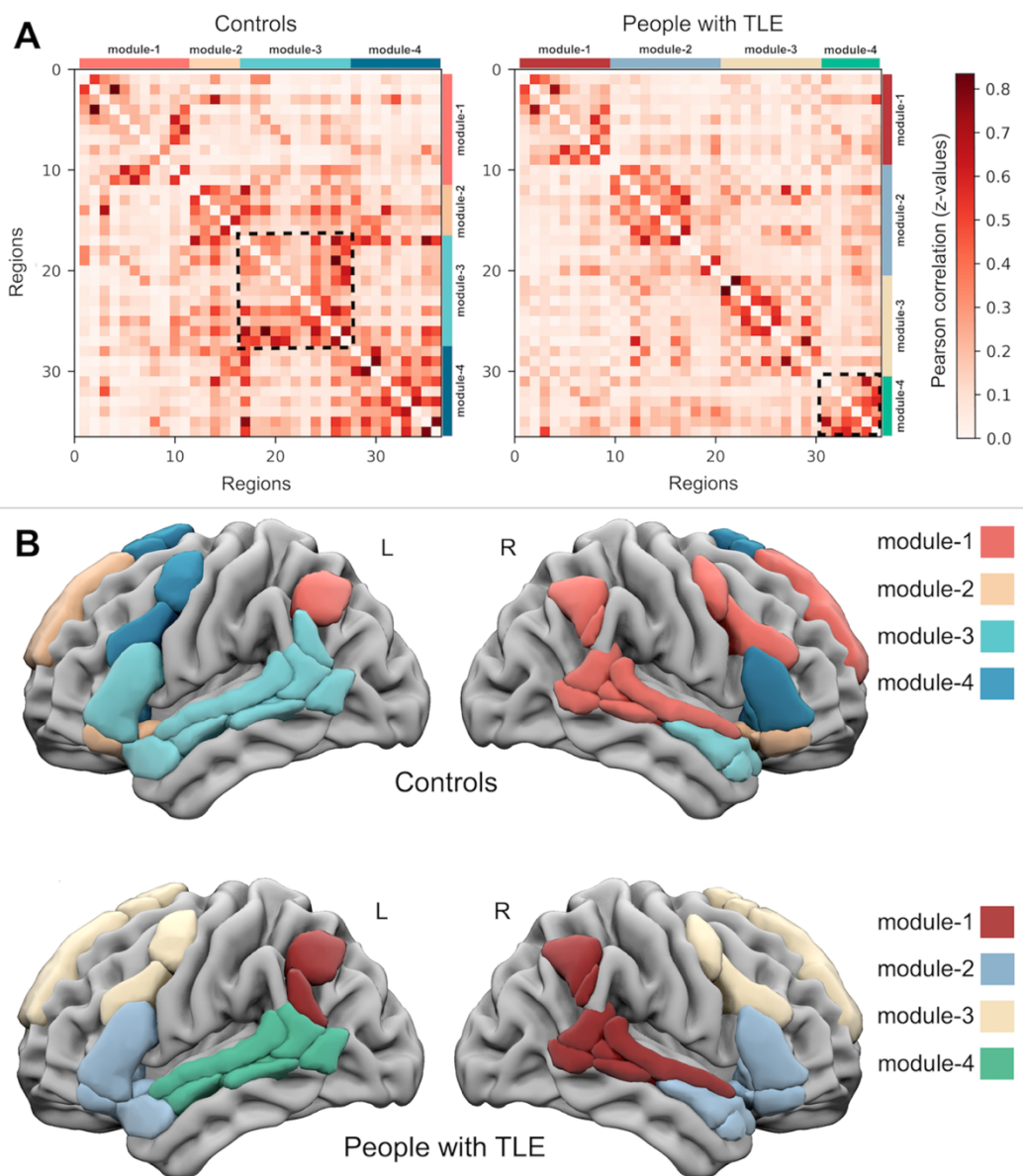


Рисунок 4. Разделение речевой сети на модули. (А) усредненная матрица корреляций. (В) пространственное представление модулей.

Множественная линейная регрессия показала значимую связь большей точности выполнения речевой задачи (RA) с большей разницей интеграции во всей сети и внутри ее модулей (IS ; $\beta = 454.4$, $SE = 164.1$, $t_{(14)} = 2.8$, $p = .014$); также с тем же показателем, взаимодействующим с продолжительностью эпилепсии ($\beta = 580.4$, $SE = 153.0$, $t_{(14)} = 3.8$, $p = .002$) – снижение в разнице между интеграцией во всей сети и интеграцией в модулях с течением заболевания связано с более низкой точностью ответов при выполнении задания.

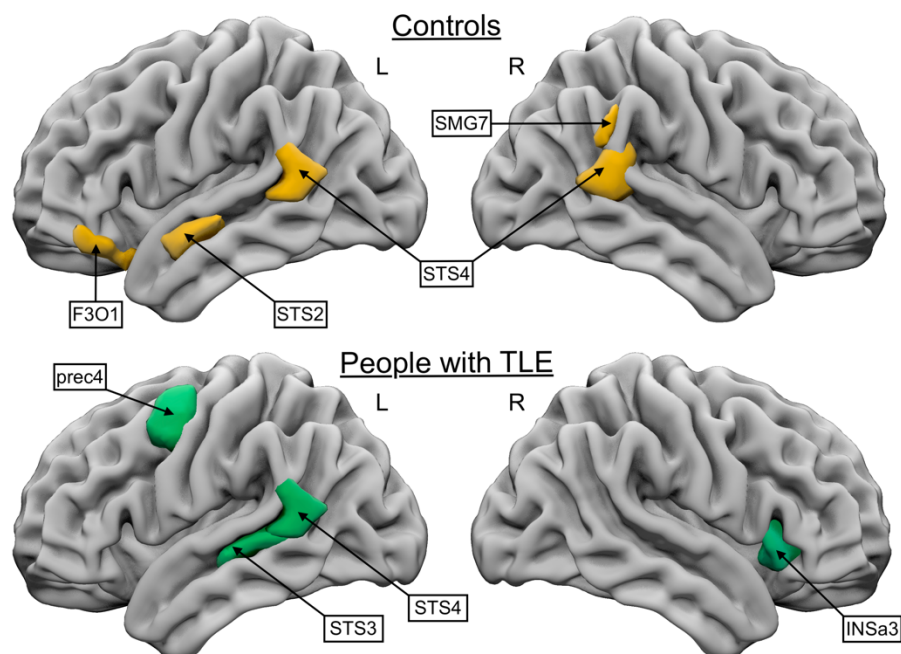


Рисунок 5. Пространственное распределение хабов у двух групп испытуемых.

3.4. Выводы

Представленная работа является первым исследованием реорганизации речевой сети при височной эпилепсии на основе данных фМРТ, связанной с выполнением речевой задачи, с применением анализа на основе теории графов. В процессе речевой обработки у пациентов с височной эпилепсией был выделен билатеральный модуль, образованный передними зонами речевой сети и их гомологами, а также левополушарный модуль, отражающий очаг эпилептической сети. В отличие от здоровых испытуемых у них не был выделен левополушарный модуль, содержащий передние и задние зоны речевой сети, а также области в правом височном полюсе. Дисбаланс в сторону интеграции внутри модулей у пациентов с височной эпилепсией предсказывает снижение точности ответов, а также компенсацию за счет вовлечения хабов в правом полушарии.

4. Исследование 3. Улучшение точности локализации эпилептического очага при височной эпилепсии

Статья, выносимая на защиту:

Karpychev V. et al. Epileptogenic high-frequency oscillations present larger amplitude both in mesial temporal and neocortical regions // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022. Vol. 16. P. 984306.

4.1. Введение

Развитие височной эпилепсии сопровождается формированием обширной эпилептической сети в мозге, генерирующей приступы (Bonilha, Keller, 2015). Для более чем 20% пациентов с височной эпилепсией подавление приступов возможно только через хирургическое удаление этой сети (Laxer et al., 2014). Однако эпилептическая сеть может охватывать структуры за пределами височной доли, включая области, являющиеся частью речевой сети (Caciagli et al., 2023). В связи с этим при хирургическом вмешательстве необходимо удалить ключевую зону эпилептической сети – очаг, минимизировав при этом удаление ее зон, вовлеченных в речевую сеть. Число благоприятных исходов операции не превышает 50-60% от общего числа пациентов (de Tisi et al., 2011). Таким образом, точность локализация очага с помощью существующих подходов, основанных на анализе динамики приступов, недостаточна для купирования приступов и сокращения объема удаляемой ткани с целью сохранения речевой сети у пациентов с височной эпилепсией.

В качестве биомаркеров, характеризующих эпилептический очаг при височной эпилепсии, рассматривают *высокочастотные осцилляции (ВЧО)* в ЭЭГ-данных, которые разделяют в зависимости от частоты на осцилляции (80-250 Гц) и быстрые осцилляции (250-500 Гц; Bragin et al., 1999). Несмотря на эффективность *ВЧО* в выявлении эпилептического очага (van't Klooster et al., 2015; Fedele et al., 2017), ряд недавних работ показал, что *ВЧО* могут быть также обнаружены в остальных областях мозга в количестве, сопоставимом с эпилептическим очагом (Frauscher et al., 2018). Для разделения *ВЧО* между эпилептическим очагом и

остальными областями мозга и улучшения локализации очага может быть использована оценка морфологических признаков *ВЧО* – амплитуды, длительности и спектральной частоты (Chen et al., 2021). Результаты предыдущих работ показали различия осцилляций и быстрых осцилляций по некоторым из этих признаков между эпилептическим очагом и остальными областями мозга, но эти исследования были ограничены использованием одномерных статистических подходов (von Ellenrieder et al., 2016).

В данной работе мы проанализировали *ВЧО* и их морфологические признаки в качестве биомаркеров того, какая зона мозга является эпилептическим очагом у пациентов с височной эпилепсией, используя данные сЭЭГ. Выявленные *ВЧО*-события были классифицированы на события, относящиеся или не относящиеся к эпилептическому очагу с помощью машинного обучения.

4.2. Метод

В исследовании приняло участие 12 пациентов с височной эпилепсией (6 женщин; возраст: $M = 36.9$, $SD = 11.8$, диапазон = 26-69 лет). Испытуемым были имплантированы электроды сЭЭГ для обнаружения и дальнейшего хирургического удаления эпилептического очага в Национальном медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова. Исходы операций были оценены в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (<https://www.ilae.org/translated-content/russian>). Средний постоперационный период составил 30.5 месяца ($SD = 11.0$, диапазон = 13-44 месяцев). Купирование приступов после хирургического вмешательства было достигнуто для 11 пациентов.

Для обнаружения осцилляций и быстрых осцилляций в данных сЭЭГ у пациентов во время глубокой фазы сна (non-REM) мы использовали автоматический детектор *ВЧО*-событий (Fedele et al., 2017). Для каждого пациента мы получили распределение *ВЧО*-событий по всем биполярным сЭЭГ каналам. Мы сравнили расположение предполагаемого эпилептического очага (области резекции после хирургического вмешательства) и тех каналов, на которых

количество *ВЧО*-событий превышало 95%-порог относительно общего числа этих событий на всех каналах (*ВЧО*-каналы). Мы определили *ВЧО*-события как эпилептические только для пациентов, у которых прекратились приступы после хирургического вмешательства и *ВЧО*-каналы оказались внутри области резекции. *ВЧО*-события на каналах, не входящих в область резекции у данных пациентов, были определены как неэпилептические события, свойственные остальным областям мозга. Для всех *ВЧО*-событий, разбитых на осцилляции и быстрые осцилляции, мы извлекли признаки – амплитуду, длительность и спектральную частоту – для дальнейшего использования в машинном обучении.

Мы применили алгоритм случайного леса для построения моделей машинного обучения. Для обучения и проверки моделей мы использовали метод пятикратной перекрестной проверки, состоящей из внутреннего и внешнего циклов (Krstajic et al., 2014). Для каждой модели, внутри каждого из пяти этапов внутреннего цикла перекрестной проверки, мы использовали метод «поиска по сетке» для определения оптимального количества деревьев решений, узлов в каждом из деревьев, случайно выбранных признаков для каждого из узлов. Мы проверили точность моделей, используя «площадь под кривой ошибок» (*AUC*). Мы извлекли степень значимости признаков для модели классификации, как среднее снижение *Gini*-значения.

4.3. Результаты

Рисунок 6 показывает пример обнаружения *ВЧО*-каналов и их сравнения с областью резекции у пациента, у которого прекратились приступы после хирургического вмешательства. Для данных 11 пациентов из 12 мы извлекли морфологические признаки *ВЧО*-событий для дальнейшего применения машинного обучения для классификации этих событий. Все *ВЧО*-события были разделены на два класса: 1-й класс – эпилептические и 2-й класс – события из остальных областей мозга. Для модели машинного обучения 1-й класс содержал 4,807 событий, 2-й класс – 1,929 событий.

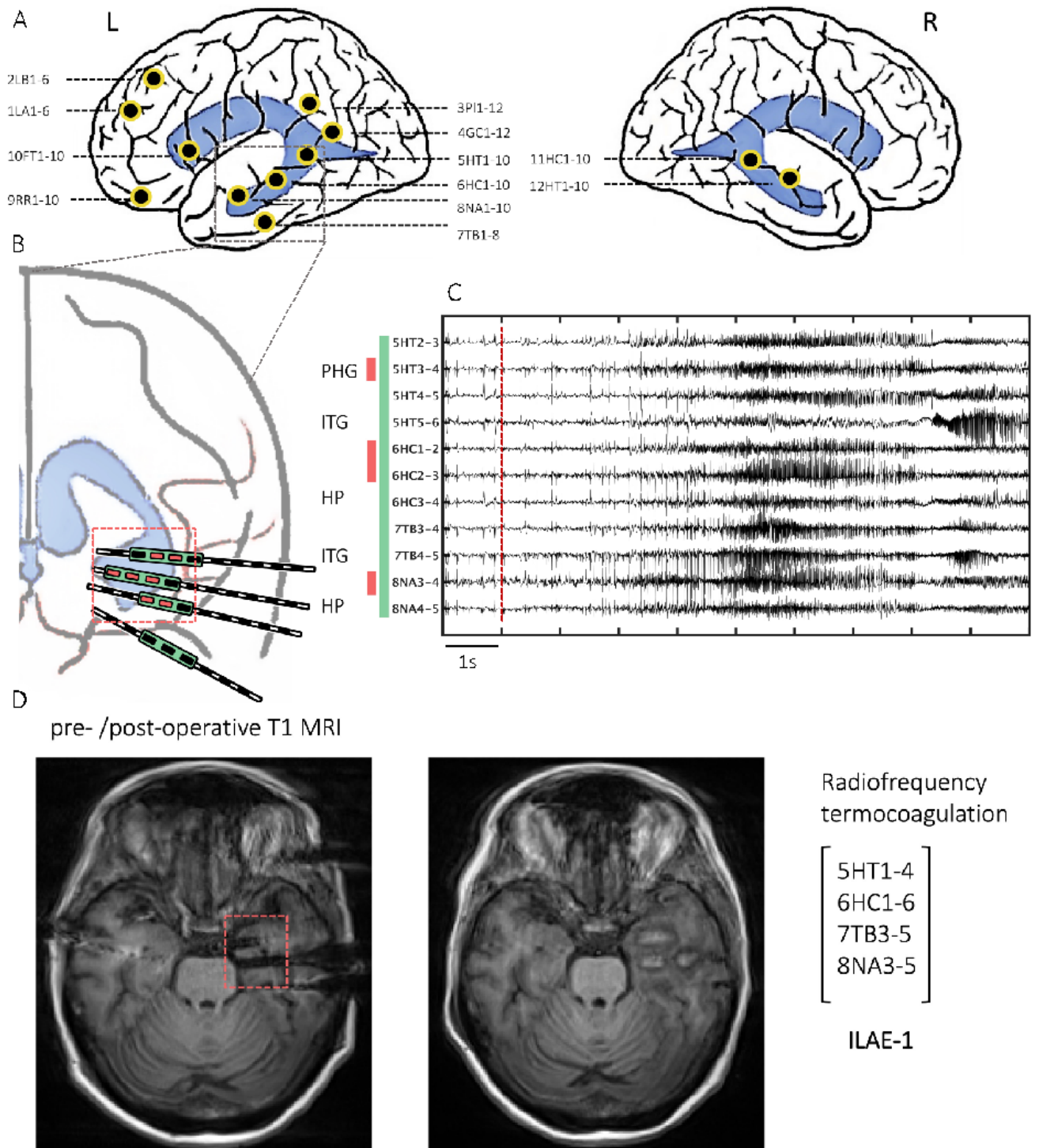


Рисунок 6. Пример обнаружения *ВЧО*-каналов и их сравнения с областью резекции у испытуемого, у которого прекратились приступы после хирургического вмешательства. (А) пространственное расположение стере-ЭЭГ электродов. (В) стере-ЭЭГ каналы, определенные как *ВЧО*-каналы (красный цвет) и область резекции (зеленый цвет). *ВЧО*-каналы входили в область резекции. (С) Стере-ЭЭГ сигнал во время начала приступа (красная линия). (D)

T1 МРТ-изображение до и после хирургического вмешательства (для данного пациента была проведена термокоагуляция).

Метод пятикратной перекрестной проверки, основанный на алгоритме случайного леса, показал $AUC = 79.6\%$ ($SD = 0.8\%$). Наиболее важными признаками для классификации ВЧО-событий при височной эпилепсии стали амплитуда быстрых осцилляций ($M = 0.44$, $SD = 0.05$) и осцилляций ($M = 0.15$, $SD = 0.03$).

4.4. Выводы

В данной работе мы показали, что признаки ВЧО-событий позволяют с высокой точностью различать события, происходящие в эпилептическом очаге и, в остальных областях мозга. Этот результат может существенно улучшить существующие методы локализации эпилептического очага у пациентов с височной фокальной эпилепсией, способствуя купированию приступов и минимизации удаления зон речевой сети. Полученные в ходе данного исследования результаты подчеркивают важность рассмотрения признаков ВЧО-событий как потенциального биомаркера эпилептического очага при изучении реорганизации речевой сети и ее отделения от сформированной эпилептической сети.

5. Заключение

В статьях, вошедших в данное диссертационное исследование, рассматривалась структурная и функциональная организация речевой сети у здоровых испытуемых и пациентов с височной эпилепсией. Мы рассмотрели взаимосвязь между комиссурой белого вещества – мозолистым телом, и латерализацией речи у здоровых испытуемых. Мы исследовали реорганизацию речевой сети у пациентов с височной эпилепсией в сравнении со здоровыми испытуемыми. Мы показали, как анализ признаков *ВЧО*-событий может улучшить локализацию очага эпилептической сети. Этот результат способен увеличить положительное число исходов хирургического вмешательства и минимизировать удаление зон речевой сети.

В разделе 2 (Исследование 1) мы рассмотрели взаимосвязь между структурными свойствами мозолистого тела (реконструированного с помощью трактографии, *DTI* и *CSD*) и латерализацией речи, которая была оценена по данным фМРТ, связанной с выполнением речевой задачи. Результаты показали, что больший объем сегмента мозолистого тела, соединяющего зоны речевой сети в височной и теменной долях, предсказывает более выраженную латерализацию речи. Более того, эту связь возможно обнаружить при реконструкции проводящих путей белого вещества методом *CSD*, но не *DTI*, ограниченного в точности реконструкции белого вещества.

В разделе 3 (Исследование 2), используя теорию графов, мы проанализировали реорганизацию речевой сети с помощью оценки взаимодействия между ее зонами в группе пациентов с височной эпилепсией, для которой характерно нарушение функциональных связей. Мы показали, что реорганизация речевой сети проявляется в виде изменения структуры модулей сети и, как следствие, нарушения баланса между интеграцией зон во всей сети и интеграцией зон внутри модулей, что приводит к снижению точности выполнения речевого задания и увеличению числа хабов в правом полушарии в качестве компенсации.

В разделе 4 (Исследование 3) мы рассмотрели признаки *ВЧО*-событий, извлеченных из данных сЭЭГ внутри эпилептического очага и в остальных областях мозга при височной эпилепсии. Применяя машинное обучение к признакам *ВЧО*-событий, мы показали, что локализация эпилептического очага может быть улучшена на основе классификации. Самым значимым признаком классификации является амплитуда *ВЧО*-событий.

Таким образом, результаты представленного диссертационного исследования позволили описать организацию речевой сети как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с височной эпилепсией. Дополнительно, мы продемонстрировали подход для минимизации удаления реорганизованной речевой сети при височной эпилепсии.

Список литературы

1. *Adibpour P., Dubois J., Moutard M-L., Dehaene-Lambertz G.* Early asymmetric inter-hemispheric transfer in the auditory network: insights from infants with corpus callosum agenesis // *Brain structure and function*. 2018. Vol. 223. № 6. P. 2893–2905.
2. *Aboitiz F., Scheibel A.B., Fisher R.S., Zaidel E.* Fiber composition of the human corpus callosum // *Brain Research*. 1992. Vol. 598. № 1–2. P. 143–153.
3. *Baciu M., Perrone-Bertolotti M.* What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies // *Reviews in the neurosciences*. 2015. Vol. 26. № 3. P. 323–341.
4. *Balter S. et al.* Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy // *Brain and language*. 2019. Vol. 193. P. 31–44.
5. *Banjac S. et al.* Reconfiguration dynamics of a language-and-memory network in healthy participants and patients with temporal lobe epilepsy // *NeuroImage. Clinical*. 2021. Vol. 31. P. 102702.
6. *Bartha-Doering L. et al.* The role of the corpus callosum in language network connectivity in children // *Developmental science*. 2021. Vol. 24. № 2. P. e13031.
7. *Berl M.M. et al.* Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy // *Annals of neurology*. 2014. Vol. 75. № 1. P. 33–42.
8. *Bloom J.S., Hynd G.W.* The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? // *Neuropsychology review*. 2005. Vol. 15. № 2. P. 59–71.
9. *Bonilha L., Keller S.S.* Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 204–224.
10. *Bonini F. et al.* Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. № 2. P. 264–277.

11. *Bragin A. et al.* Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures // *Epilepsia*. 1999. Vol. 40. № 2. P. 127-137.
12. *Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature reviews. Neuroscience*. 2009. Vol. 10. № 3. P. 186–198.
13. *Caciagli L. et al.* Disorganization of language and working memory systems in frontal versus temporal lobe epilepsy // *Brain*. 2023. Vol. 146. № 3. P. 935-953.
14. *Chen Z. et al.* High-frequency oscillations in epilepsy: what have we learned and what needs to be addressed // *Neurology*. 2021. Vol. 96. P. 439–448.
15. *Cohen J.R., D'Esposito M.* The Segregation and Integration of Distinct Brain Networks and Their Relationship to Cognition // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016. Vol. 36. № 48. P. 12083–12094.
16. *Dell'Acqua F. et al.* A modified damped Richardson-Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution // *NeuroImage*. 2010. Vol. 49. № 2. P. 1446–1458.
17. *de Tisi J. et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study // *Lancet*. 2011. № 378(9800). P. 1388-1395.
18. *Doucet G.E. et al.* Resting-state functional connectivity predicts the strength of hemispheric lateralization for language processing in temporal lobe epilepsy and normal // *Human brain mapping*. 2015. Vol. 36. № 1. P. 288–303.
19. *Elin K. et al.* A New Functional Magnetic Resonance Imaging Localizer for Preoperative Language Mapping Using a Sentence Completion Task: Validity, Choice of Baseline Condition, and Test-Retest Reliability // *Frontiers in human neuroscience*. 2022. Vol. 16. P. 791577.
20. *Fedele T. et al.* Resection of high frequency oscillations predicts seizure outcome in the individual patient // *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. № 1. P. 13836.

21. *Foesleitner O. et al.* Lesion-Specific Language Network Alterations in Temporal Lobe Epilepsy // *AJNR. American journal of neuroradiology.* 2020. Vol. 41. № 1. P. 147–154.
22. *Frauscher, B. et al.* High-Frequency Oscillations in the Normal Human Brain // *Annals of neurology.* 2018. Vol. 84. № 3. P. 374–385.
23. *Friston K.J.* Functional and effective connectivity: a review // *Brain connectivity.* 2011. Vol. 1. № 1. P. 13–36.
24. *Gazzaniga M.S.* Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? // *Brain.* 2000. Vol. 123. № Pt 7. P. 1293–326.
25. *Gerchen M.F., Kirsch P.* Combining task-related activation and connectivity analysis of fMRI data reveals complex modulation of brain networks // *Human Brain Mapping.* 2017. Vol. 38. № 11. P. 5726-5739.
26. *Guimerà R., Nunes Amaral L.A.* Functional cartography of complex metabolic networks // *Nature.* 2005. Vol. 433. № 7028. P. 895–900.
27. *Güntürkün O., Ocklenburg S.* Ontogenesis of Lateralization // *Neuron.* 2017. Vol. 94. № 2. P. 249–263.
28. *Häberling I.S., Badzakova-Trajkov G., Corballis M.C.* Callosal tracts and patterns of hemispheric dominance: a combined fMRI and DTI study // *NeuroImage.* 2011. Vol. 54. № 2. P. 779–786.
29. *He X. et al.* Disrupted dynamic network reconfiguration of the language system in temporal lobe epilepsy // *Brain.* 2018. Vol. 141. № 5. P. 1375–89.
30. *Hinkley L.B. et al.* The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2016. Vol. 36. № 16. P. 4522–4533.
31. *Hofer S., Frahm J.* Topography of the human corpus callosum revisited — Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging // *NeuroImage.* 2006. Vol. 32. № 3. P. 989–994.
32. *Josse G., Tzourio-Mazoyer N.* Hemispheric specialization for language // *Brain research. Brain research reviews.* 2004. Vol. 44. № 1. P. 1–12.

33. *Josse G., Seghier M.L., Kherif F., Price C.J.* Explaining function with anatomy: Language lateralization and corpus callosum size // *Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28. № 52. P. 14132–14139.
34. *Knecht S. et al.* Language lateralization in healthy right-handers // *Brain*. 2000. № 123 (Pt 1). P. 74-81.
35. *Krstajic, D., Buturovic L.J., Leahy D.E., Thomas S.* Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models // *Journal of cheminformatics*. 2014. Vol. 6. № 1. P. 10.
36. *Labache L. et al.* A SENTence Supramodal Areas Atlas (SENSAAS) based on multiple task-induced activation mapping and graph analysis of intrinsic connectivity in 144 healthy right-handers // *Brain structure and function*. 2019. Vol. 224. № 2. P. 859–882.
37. *Labache L. et al.* Typical and atypical language brain organization based on intrinsic connectivity and multitask functional asymmetries // *Elife*. 2020. Vol. 9. P. e58722.
38. *Laxer K.D. et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment // *Epilepsy & behavior*. 2014. Vol. 37. P. 59–70.
39. *Nair S., Szaflarski J.P.* Neuroimaging of memory in frontal lobe epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2020. Vol. 103. № Pt A. P. 106857.
40. *Ocklenburg S. et al.* Functional cerebral lateralization and interhemispheric interaction in patients with callosal agenesis // *Neuropsychology*. 2015. Vol. 29. № 5. P. 806-815.
41. *Ocklenburg S., Friedrich P., Güntürkün O., Genç E.* Intrahemispheric white matter asymmetries: the missing link between brain structure and functional lateralization? // *Reviews in the neurosciences*. 2016. Vol. 27. № 5. P. 465–480.
42. *Ocklenburg S., Berretz G., Packheiser J., Friedrich P.* Laterality 2020: Entering the next decade // *Laterality*. 2020. P. 1–33.
43. *Putnam M.C. et al.* Structural organization of the corpus callosum predicts the extent and impact of cortical activity in the nondominant hemisphere // *The Journal of neuroscience*. 2008. Vol. 28. № 11. P. 2912–2918.

44. *Roger E. et al.* Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network // *Human Brain Mapping*. 2020. Vol. 41. № 3. P. 779-796.
45. *Salek K.E. et al.* Silent Sentence Completion Shows Superiority Localizing Wernicke's Area and Activation Patterns of Distinct Language Paradigms Correlate with Genomics: Prospective Study // *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. № 1. P. 12054.
46. *Somers M. et al.* On the relationship between degree of hand-preference and degree of language lateralization // *Brain and language*. 2015. Vol. 144. P. 10–15.
47. *Steinmann S. et al.* The role of functional and structural interhemispheric auditory connectivity for language lateralization – A combined EEG and DTI study // *Scientific reports*. 2018. Vol. 8. № 1. P. 15428.
48. *Tomasi D., Wang R., Wang G.J., Volkow N.D.* Functional connectivity and brain activation: a synergistic approach // *Cerebral cortex*. 2014. Vol. 24. № 10. P. 2619–2629.
49. *Tracy J.I., Pustina D., Doucet G., Osipowicz K.* Seizure-induced neuroplasticity and cognitive network reorganization in epilepsy // *Cognitive plasticity in neurologic disorders*, eds. J.I. Tracy, B.M. Hampstead, K. Sathian. New York: Oxford University Press, 2014. P. 29–60.
50. *Tzourio-Mazoyer N., Crivello F., Mazoyer B.* Is the planum temporale surface area a marker of hemispheric or regional language lateralization? // *Brain structure and function*. 2018. Vol. 223. № 3. P. 1217–1228.
51. *van 't Klooster M.A. et al.* Residual fast ripples in the intraoperative corticogram predict epilepsy surgery outcome // *Neurology*. 2015. Vol. 85. № 2. P. 120-128.
52. *von Ellenrieder, N., Frauscher B., Dubeau F., Gotman J.* Interaction with slow waves during sleep improves discrimination of physiologic and pathologic high-frequency oscillations (80-500 Hz) // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57. P. 869–878.
53. *Westerhausen R. et al.* The association of macro- and microstructure of the corpus callosum and language lateralisation // *Brain and language*. 2006. Vol. 97. № 1. P. 80–90.

54. *Wilson S.M. et al.* Validity and reliability of four language mapping paradigms // *NeuroImage. Clinical.* 2016. Vol. 16. P. 399–408.