脑功能网络建模及分析研究进展

黄文敏¹, 曹玲灿¹, 陈清坚², 苏春旺², 李尤君^{1*}, 黄子罡^{1*}

1. 西安交通大学生命科学与技术学院, 西安 710049;

2. 兰州大学物理科学与技术学院, 兰州 730000

*联系人, 李尤君, E-mail: liyoun1@mail.xjtu.edu.cn; 黄子罡, E-mail: huangzg@xjtu.edu.cn

收稿日期: 2019-05-01; 接受日期: 2019-06-06; 网络出版日期: 2019-11-25

国家自然科学基金(编号: 11275003, 11975178)、认知神经科学与学习国家重点实验室开放课题(编号: CNLYB1802)、王宽诚教育基金会和陕西省教育厅科研计划项目(编号: 17JK0553)资助

摘要 大脑是一种典型的复杂系统, 理解大脑的结构以及运作机制对生命科学、医药工程、人工智能等领域重大问题的研究具有重要意义. 功能核磁共振成像(fMRI)等技术可以实现比较精细的大脑神经活动信号的无创采集, 是观察和分析大脑功能活动的重要辅助技术; 同时, 复杂网络理论与方法则为探索大脑的工作机制提供了重要的理论和技术基础. 本文回顾了近年来基于fMRI等大脑神经活动信号采集技术进行脑功能网络建模与分析的研究进展, 包括脑功能连接的相关性、因果性分析, 白质纤维束投射连接分析, 脑活动状态空间的能量图景分析等. 文中介绍了这些方法的原理、适用性及局限性. 目前基于数据分析的脑网络建模研究已经取得了丰硕的成果, 然而, 随着神经影像技术的不断发展及高质量神经活动数据的不断积累, 复杂系统理论在脑科学领域的应用仍然具有广阔的前景.

关键词 脑功能网络, 功能磁共振成像, 能量图景

PACS: 87.85.dm, 05.90.+m, 87.19.lj, 05.65.+b

1 引言

大脑是人类实现感知、认知和各种心理过程的核心, 也是生命得以维持的中枢. 理解脑的工作机制, 进而揭示人类智能的涌现规律, 是自然科学研究的“终极疆域”, 也是21世纪科学研究所面临的重大挑战, 吸引了神经科学、信息科学、物理学、数学等众多领域研究者的关注.

大脑约包含1千亿(10^{11})个神经元和1万亿(10^{12})个

神经胶质细胞, 细胞间通过突触连接构成庞大而复杂的网络系统, 涌现出自适应、自组织、多稳态等丰富的非线性特征^[1-7], 属于典型的复杂系统. 近年来, 复杂系统领域的研究得到了迅速发展, 在方法论层次有重要的创新, 强调整体论和还原论相结合去认识和分析真实系统, 探究宏观涌现现象的底层机制. 复杂系统领域综合了统计物理、非线性动力学和复杂网络等多个学科的方法和理论, 被成功地运用于生物、生态和社会系统中众多问题的研究. 大脑作为典型的复

引用格式: 黄文敏, 曹玲灿, 陈清坚, 等. 脑功能网络建模及分析研究进展. 中国科学: 物理学 力学 天文学, 2020, 50: 010506

Huang W M, Cao L C, Chen Q J, et al. Modelling and analysis of brain functional network (in Chinese). Sci Sin-Phys Mech Astron, 2020, 50: 010506, doi: [10.1360/SSPMA2019-0149](https://doi.org/10.1360/SSPMA2019-0149)

杂系统, 运用复杂性科学的方法开展研究必将得到有价值的发现.

近年来, 非侵入式的脑功能成像技术的发展促使脑科学研究进入了新的阶段^[8], 主要技术包括能够显示全脑激活状态的功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)、呈现白质纤维束走向的弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)^[9]、判断局部供血变化的近红外谱成像^[10]等. 基于这些观测手段所获得的数据对脑功能网络的构建和对脑活动的分析极大地促进了人们对脑功能实现机理的理解. 本文介绍了基于这些成像技术对脑网络的分析与建模, 以及从复杂系统和复杂网络的视角进行脑网络研究的前沿进展.

2 脑网络概述

2.1 脑功能网络

大脑不同功能的实现往往需要多脑区的协同激活, 这些脑区可能在空间上相隔较远, 但是在激活模式上却存在着高度的相关性, 对脑区间功能连接的研究有利于促进对大脑活动固有模式和脑活动本质的认识. 此外, 多种脑功能障碍都表现为脑区间功能连接的显著变化, 如阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)^[11,12]、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)^[13]、孤独症(Autism)^[14]等. 所以对脑功能连接的研究还可用于脑疾病的诊断, 具有重要的临床应用价值.

2.1.1 脑功能网络的识别

根据人脑在静息态和任务态的fMRI数据, 通过独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)等方法, 可观察并识别出脑的不同功能激活模式, 并区分出对应的不同功能子网络^[15]. 功能子网络包括默认模式网络(Default Mode Network, DMN)、突显网络(Salience Network, SN)、中央执行网络(Central Execution Network, CEN)、注意网络(Attention Network, AN)、视觉网络(Visual Network, VN)、听觉网络(Auditory Network, Aud)、前额叶网络(Prefrontal Network, PFN)和体感运动网络(Somatosensory Sports Network, SMN)等.

在上述子网络中, DMN, SN, CEN三者的功能及

其相互之间的调控关系被广泛研究, 并发展形成了“三网模型”^[16]理论. 在认知任务中CEN和SN通常表现为激活增加, DMN则表现为激活减少^[17,18].

DMN是目前研究较为深入的功能子网络之一. Gusnard和Raichle^[19]提出, 大脑在静息态(没有执行具体任务)下会回归到基线状态(Baseline State), 并以“默认模式网络”命名维持该基线状态的核心功能子网络. 研究发现, DMN在人脑执行特定任务, 即处在任务态时活性较低, 而在静息态下却处于激活状态, 其功能包括维持觉醒、自我参照、保持对外部刺激监测的低水平注意^[20-22]. 然而, 大脑在静息态下并不是完全“静息”的, 其功能活动仍然复杂多样, 表现出在多种激活模式间的持续跳转, 并且多种不同的功能子网络仍会部分地参与其中^[23,24].

作为大脑最基本状态的核心功能网络, DMN的正常运转对大脑的各种功能的维持都具有重要的意义. 如上所述, DMN内部激活模式及功能连接的异常往往对应于一些常见的脑功能障碍, 能够作为潜在的生物标志进行相关脑疾病的诊断和评估^[25-27], 如与正常衰老相比, 早期AD患者的DMN中就存在显著的异常激活^[28], 注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)患者的DMN表现出的去激活率明显降低^[29]且DMN内网络同质性降低^[25], 精神分裂症的阳性症状严重程度直接与DMN激活模式及功能连接的异常相关^[30,31], 部分脑外伤患者的DMN则会表现出无法在任务态实现去激活, 显著影响其任务表现^[32].

SN是Seeley和Menon^[33]在使用无任务连接分析来分离和表征两个在fMRI中共同激活的网络时首先提出的. 突显网络主要由背侧前扣带(Anterior Cingulate Cortex, ACC)和前脑岛(Anterior Insula, AI)皮质组成, SN对于内部心理事件和外部相关的刺激进行识别并做出反应, 快速分配注意力资源进行显著刺激的处理^[34-36].

CEN通常被认为与外部认知任务的执行有关, 主要包括背外侧前额叶皮层(Dorsolateral Prefrontal Cortex, dlPFC)和后顶叶皮层(Posterior Parietal Cortex, PPC). 在许多认知任务中, 中央执行网络中的核团出现了十分明显的共激活现象和内部功能耦合作用. 它主要负责对于记忆信息进行主动维护和操纵, 并在目标导向行为的背景下的判断和决策中起重要作用^[34,37,38].

2.1.2 脑功能网络的结构和时变特征

(1) 脑区之间的功能连接分析. 目前用于判断不同脑区之间功能连接的常用方法包括相关性和偏相关方法、Lasso回归分析、格兰杰因果性分析、收敛交叉映射方法等.

1) 相关性和偏相关方法. 相关性分析和偏相关分析是目前脑功能网络分析中最为常用的两种方法, 它们可以反映不同脑区间活动的相互关联程度. 脑功能网络的相关性分析常用的是皮尔森相关系数(Pearson Correlation Coefficient)^[39]:

$$r(X, Y) = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (1)$$

其中

$$\text{cov}(X, Y) = E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)], \quad (2)$$

其中, $r(X, Y)$ 是两时间序列 X 和 Y 的相关系数; $\text{cov}(X, Y)$ 是 X 和 Y 的协方差; σ_X 和 σ_Y 分别是 X 和 Y 的标准差; μ_X 和 μ_Y 分别是 X 和 Y 的平均值; E 表示求期望.

相关性计算采用皮尔森相关时, 相关系数 r 接近 -1 或 1 会出现方差的增量变小的现象, 从而影响分析效能. 因此需要对计算得到的皮尔森相关系数进行Fisher r 到 z 变换来提高一致性. Fisher r 到 z 变换可以定义为

$$z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) = \text{arctanh}(r), \quad (3)$$

其中, $\ln$ 是自然对数函数, arctanh 是反双曲线正切函数.

当两个脑区的激活行为同时与第三个脑区相关时, 需要将第三个脑区的影响剔除, 对这两个脑区的关联的理解才更加清晰. 用偏相关分析可以排除来自第三个脑区信号的干扰, 计算两个脑区时间序列的相关性. 对于偏相关分析, 相关矩阵求逆法较为常用. 在脑区之间相关矩阵(或协方差矩阵)为 $\mathbf{X}$ 的情况下, 求它的逆矩阵:

$$\mathbf{R} = \mathbf{X}^{-1}. \quad (4)$$

偏相关矩阵计算为

$$\Pi_{ij} = -\frac{R_{ij}}{\sqrt{R_{ii}R_{jj}}}. \quad (5)$$

已有的研究表明, 在DMN, SN, CEN等功能子网络中, 其各自内部节点的相关性相对较高, 功能连接的

相关大脑活动与认知过程相关联, 如记忆编码和检索^[40]、意识^[41]等. 特定行为中功能连接的改变代表了大脑不同区域直接信息的整合, 对研究大脑的工作机制具有重要的作用^[41]. 此外, 阿尔兹海默症^[35,36]、孤独症^[38]、帕金森病^[37]等疾病患者的脑功能网络的相关性会显著降低, 表明这些疾病会对患者脑区间的协同工作造成损伤.

2) Lasso分析方法. 基于相关性的脑功能网络重构往往需要较长的时间序列. 由于数据采集技术本身的局限性, 或者由于网络动态分析需要尽可能切分序列从而保证观察窗口内的行为相对稳定, 这都导致网络重构面临从较短的时间序列中提取信息的需求^[42]. Lasso回归提供了对该问题的解决方法^[42-44]. Lasso回归在压缩感知(Compressed Sensing)中被广泛应用^[45], 其核心思想是用待求回归系数矢量(或矩阵)的 L_1 范数最小化约束来优化具有内秉稀疏性的回归分析, 如图1所示. 使用Lasso回归时将网络连接的稀疏性这一先验知识作为回归分析的约束条件, 能够降低对数据量(时间序列长度)的要求^[46].

图 1 (网络版彩图) Lasso原理示意图(3D特例). 图中正八面体是回归系数矢量的等范数面, 旁边薄板的厚度取决于平衡参数 λ , 实际上必须和系统噪声水平相匹配. 如果系统联系本身具有稀疏性, 那么真实的系数矢量通常位于正八面体的顶点或边上靠近顶点处, 其估计值对应于正八面体和薄板(LASSO对其大小、厚度有约束)的交点, 该交点一般是正八面体的顶点

Figure 1 (Color online) The schematic diagram of Lasso (3D case). The regular octahedron in the figure is the equipotential surface of the regression coefficient vector. The thickness of the thin plate depends on the balance parameter λ , and must actually match the system noise level. If the system connection itself is sparse, then the true coefficient vector is usually located in the vertex or edge of the facet which is near the vertex, and its estimate corresponds to the intersection of the regular octahedron and the plate (the LASSO is constrained by its size and thickness), which is generally the vertex of the regular octahedron.

假设脑区的某种神经活动表征量(如血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号)的时间序列用矢量 $\mathbf{f}_i(i=1, 2, \dots, p$ 为脑区编号)表示, 那么可以通过Lasso方法求解得到两种回归系数^[43]

$$\hat{\alpha}_{ij} = \operatorname{argmin} \sum_{i=1}^p \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_i - \alpha_{ij} \mathbf{f}_j^2 + \lambda \sum_{i,j} |\alpha_{ij}|, \quad (6)$$

$$\hat{\beta}_{ij} = \operatorname{argmin} \sum_{i=1}^p \mathbf{f}_i - \sum_{j \neq i} \beta_{ij} \mathbf{f}_j^2 + \lambda \sum_{i,j} |\beta_{ij}|. \quad (7)$$

以上两式右边第一项为回归偏差的 L_2 范数的平方, 其基于回归偏差是高斯分布的随机变量这一假设, 若该假设不成立, 则 L_2 范数不适用, 需考虑其他形式的规范. 第二项是待求系数矩阵(即回归系数)的 L_1 范数, L_1 范数最小化约束对应于稀疏解. 因为根据经验性的先验知识, 脑区之间的功能连接应该是稀疏的, L_1 范数最小化能帮助在普通线性回归的解系里选择那些具有稀疏性的解, 降低对不必要信息的过拟合, 从而提高对真实解的还原度. 平衡参数 λ 用于调节回归系数向量稀疏度(L_1 范数项)和回归偏差(L_2 范数项)的权重, 可以通过交叉验证、稳定性判据^[46]等方法确定其优化值.

两个不同脑区的时间序列相关系数即为上述回归系数 α_{ij} , 其偏相关系数 $\theta_{ij} = \beta_{ij} \sqrt{\Pi_{ii} / \Pi_{jj}}$, 其中矩阵 Π 是脑区时间序列的协方差矩阵的逆矩阵^[43].

类似的做法也可以用于因果性分析, 如稀疏化条件约束(L_1 范数最小化)下的格兰杰因果性(Granger Causality)分析方法得到的基于脑电(Electroencephalograph, EEG)时间序列的脑功能连接网络在不同运动想象任务下的特征具有更好的区分度, 提高了运动想象的识别率^[47].

Friedman等人^[48]提出的图Lasso(Graphical Lasso, 或称为Glasso)是Lasso方法在稀疏图重构问题上的一种具体应用, 在基于数据的脑功能网络重构中被广泛应用^[42,49,50]. 该方法可以表述为^[47]

$$\hat{\Omega} = \operatorname{argmin}_{\mathbf{tr}(\mathbf{S}\mathbf{\Omega}) - \log|\mathbf{\Omega}| + \lambda \mathbf{\Omega}_1, \quad (8)$$

其中 $\operatorname{tr}()$ 表示矩阵的迹, $||$ 表示行列式, $\mathbf{\Omega}$ 为精度矩阵(Precision Matrix, 即协方差矩阵的逆矩阵), $\mathbf{S}$ 是样本协方差矩阵, 由该方法得到的协方差矩阵可以构建稀疏的脑功能网络.

3) 格兰杰因果性分析. 上述分析方法, 主要是通过

脑区之间的协同活动构建脑功能网络. 然而有研究表明, 不同脑区之间的活动存在着因果调控关系, 如SN网络已经被证实负责调控DMN和CEN网络的活动. 因此分析脑区之间活动的因果关系, 并建立因果性脑功能网络具有重要的意义. 常用的建立脑区因果性连接的方法是格兰杰因果性分析. 假设从某两脑区提取的活动时间序列为 $x(t)$ 和 $y(t)$, 其的自回归和互回归表达式如下:

$$x(t) = \sum_{i=1}^q \alpha_{1i} x(t-1) + \mu_{1t}, \quad (9)$$

$$y(t) = \sum_{i=1}^q \beta_{1i} y(t-1) + \mu_{2t}, \quad (10)$$

$$x(t) = \sum_{i=1}^q \alpha_i x(t-1) + \sum_{i=1}^q \delta_i y(t-1) + \mu_{3t}, \quad (11)$$

$$y(t) = \sum_{i=1}^q \beta_i y(t-1) + \sum_{i=1}^q \gamma_i x(t-1) + \mu_{4t}, \quad (12)$$

其中, q 代表模型的阶数, 也就是时间滞后的长度; α_{1i} , β_{1i} , α_i , δ_i , β_i , γ_i 为回归系数; μ_{1t} , μ_{2t} , μ_{3t} , μ_{4t} 为残差, 通过以上公式拟合可以得到残差的方差, 分别表示为 Σ_1 , Σ_2 , Σ_3 和 Σ_4 . 而根据格兰杰因果分析的理论假设, 若 μ_{3t} 的方差 Σ_3 比 μ_{1t} 方差 Σ_1 小, 则说明引入序列 $y(t)$ 可以提高对序列 $x(t)$ 的拟合精度, 所以可以认为 $y(t)$ 序列是 $x(t)$ 序列的因, 进而得到 $y(t)$ 对 $x(t)$ 的格兰杰因果关系模型表达式为

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \frac{\sum 1}{\sum 3}. \quad (13)$$

同样地, $x(t)$ 对 $y(t)$ 的格兰杰因果关系模型表达式为

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \frac{\sum 2}{\sum 4}. \quad (14)$$

通过这种方法可以确定脑区之间是如何相互影响的, 从而建立脑区间的因果性网络. 这种研究方法目前已被应用于脑疾病的研究, 如在针对阿尔兹海默症患者DMN网络的分析发现其不同脑区间的因果性连接显著降低^[51,52]. Hamilton等人^[53]通过多元格兰杰因果性分析明确了抑郁症患者背侧皮层边缘抑制在皮质-边缘关系中的主要作用.

4) 收敛交叉映射方法. 人脑是复杂的非线性系统, 从单个神经元的膜电位变化到神经元集群和脑区所产

生的脑电和脑血氧信号, 都展现出了明显的非线性特征. 运用非线性时间序列分析的方法分析脑区间关系将有助于获得更真实的信号. 收敛交叉映射分析方法针对非线性时间序列, 通过还原数据空间流形来寻找吸引子之间的映射关系, 从而反应数据之间的相互作用关系^[54]. 因其所需数据量较少, 并且能够有效地反映非线性特征等特点, 非常适合用于基于功能核磁共振数据进行脑区间功能连接的分析^[55,56].

通过收敛交叉映射方法构建脑功能连接网络的流程如图2所示. 收敛交叉映射法的基本原理可以从Takens's定理找到. 首先要对数据进行相空间重构, 将一维时间序列还原到重构的高维空间, 得到其在高维空间中的流形 M_x , 从而分析其动力学特征. 目前主要采用的是时间延迟矢量法, 高维流形 M_x 由下列矢量的时间序列重构得到:

$$X_t = [x(t-(d-1)), \dots, x(t-1), x(t)], \quad (15)$$

其中 d 为嵌入维数, 即将原始的一维信号还原到 d 维的空间.

对于包含两个时间序列 x 和 y 的动力学系统, 如果 y 影响了 x , 则可以通过 x 的历史轨迹得到关于 y 的信息. 收敛交叉映射就是通过在变量 x 的变化历史中寻找变量 y 变化的痕迹, 通过根据 x 的流形预测的 y 序列与真实的 y 序列的相似性来量化变量 y 对 x 的影响作用(反之亦然). 如果用 $\hat{y}|M_x$ 表示通过序列 x 对序列 y 的预测, 对于在时间点 t 的预测 $\hat{y}(t)|M_x$, 在 M_x 上选取距离点 X_t 最近的 $d+1$ 个点, 然后在 M_y 上找到与这些点在时间上相对应的点并根据其加权平均来得到对 Y_t 的预测, 进而得到 $\hat{y}(t)|M_x$:

$$\hat{y}(t)|M_x = \sum_{i=1}^{d+1} w_i y(t_i). \quad (16)$$

图2 (网络版彩图)收敛交叉映射方法分析构建有向脑网络的过程

Figure 2 (Color online) The schematic diagram of convergent cross mapping.

上式中的权重 $w_i (i \in \{1, \dots, d+1\})$ 是距离加权因子, 其具体计算公式如下:

$$w_i = \frac{e^{-x_t - x_{t_i}^2 / (x_t - x_{t_1})^2}}{\sum_{j=1}^{d+1} e^{-x_t - x_{t_j}^2 / (x_t - x_{t_1})^2}}. \quad (17)$$

之后可对 y 的原始时间序列以及根据 x 预测得到的 $\hat{y}(t)|M_x$ 序列进行相关性分析, 从而量化从 y 到 x 的因果性(反之亦然). 目前收敛交叉映射方法在fMRI的研究中还不多见, 其在脑功能网络的研究中具有重要的价值.

(2) 脑功能连接的时变特征. 根据功能影像数据构造功能网络的方法往往基于系统处于平稳状态的假设. 然而, 脑的活动事实上对应于复杂的时变过程^[57]. 研究表明, 大脑在不同的任务需求^[58,59]、学习^[60]、睡眠^[61]、麻醉^[62]等过程中出现的功能连接均存在差异, 即使对同一受试者相同任务态进行多次数据采集, 也能够发现其脑功能连接存在差异. 另有研究表明, 静息态下脑功能连接与同步采集的电生理数据和行为学数据具有潜在的相关性^[63], 说明功能连接看似无规则的动态变化在某种程度上源于神经活动, 与认知或警觉状态的变化有关^[64]. 此外, 有研究发现疾病可改变功能连接的动态特性, 该变化可作为疾病研究的生理学指标^[65]. 因此, 对脑功能网络动态特性的研究具有重要的理论和应用价值. 目前, 在神经科学中比较常用的功能连接动态分析方法有以下几种.

1) 滑动窗分析方法(Sliding Window Analysis). 滑动窗分析方法是目前最常用的功能连接动态特性的研究手段. 它首先确定固定窗口长度, 并计算时间窗内的功能连接, 然后窗口沿着时间方向滑动固定长度(从单个时间点到固定窗长), 重新计算新窗口内数据的功能连接. 该处理过程可以对数据扫描过程中功能连接随时间的变化特性进行量化, 当数据扫描时间足够长时, 滑动窗分析可以得到稳定的结果. 图3给出了以相关系数为功能连接分析指标的基于滑动窗方法的示意图. 该方法已经在许多研究中被证明可以捕捉到潜在的功能变换现象. 如早期Sakoğlu等人^[66]在精神分裂症患者和健康受试者有关听觉任务的研究中, 利用滑动窗分析和独立成分分析(ICA)检测到受试者功能连接的动态特性与该受试者的临床指标相关. 另外, Hutchison的研究团队^[67]利用滑动窗方法在不同脑区

图 3 (网络版彩图) 基于滑动窗的功能连接分析方法示意图. 提取ROI的时间序列, 通过滑动时间窗口在每个窗内计算关联矩阵. 对关联矩阵进行k-means聚类, 得到不同子态下的脑功能网络

Figure 3 (Color online) The schematic diagram of Sliding window analysis. The time series of ROI (Region of Interest) is extracted by sliding time window to calculate the correlation matrix in each window. The k-means clustering of the correlation matrixes is used to obtain the brain functional network under different sub-states.

中检测相关性并发现, 在解剖结构上具有双向连通性的脑区功能连接较为稳定, 只具有单向连通性的脑区次之, 而没有连通性的脑区的功能连接表现得最不稳定.

Allen研究团队^[68]利用聚类算法对由滑动窗计算得到的相关性矩阵进行聚类, 并将每个类别的相关性矩阵看作一种脑功能状态, 从而研究不同功能状态随时间切换的生理学意义. 类似的方法发现, 受试者在不同任务态的功能连接动态特性不同^[69], 并且静息态实验研究中也得到了相似的结论^[70]. 基于滑动窗的功能连接分析提供了研究大脑内部状态变化的有效方法, 但该方法的使用需要注意的问题包括滑动窗的窗长是否足以保证所得功能连接具有统计学意义, 滑动步长是否足以匹配系统状态切换的特征时间尺度.

2) 单帧共激活模式分析方法(Single Frame Coactivation Pattern). 大脑特定功能的实现伴随着多个脑区的协同激活, 其空间分布可通过fMRI影像的BOLD信号观察. 单帧共激活模式分析方法选取某一个目标脑区作为“种子节点”, 通过观察每一帧fMRI影像中其他节点与该种子节点的共激活情况, 找到由该种子节点参与的脑区共激活空间模式. 首先从总体图像数据帧中挑选出种子点的激活程度高于某一阈值的所有时刻, 然后通过聚类算法找出这些时刻对应图像中存在的激活模式, 即该种子点与大脑其他区域的共激活模式, 并进一步研究这些共激活模式所代表的脑功能状态的动态特性与脑认知功能间的联系. 图4为典型的

图 4 (网络版彩图) 单个时间帧共激活模式分析方法示意图. 通过特定的阈值定义目标脑区(种子节点)的激活状态, 并提取在目标脑区激活时的fMRI图像进行聚类分析, 可以得到与目标脑区协同激活的其他脑区以及可能存在的不同状态

Figure 4 (Color online) The schematic diagram of single time frame coactivate pattern. The activation state of the target brain region is defined by a specific threshold, and the whole brain fMRI image is extracted for cluster analysis when the target brain region activates, so that the brain regions that co-activate with the target brain region and their different sub-states can be obtained.

单个时间帧共激活模式分析方法的示意图.

与功能网络建模相比, 空间共激活模式分析的优势在于其以更直接的方式反映了脑区之间的协同活动关系, 该方法可以获得某种子节点对应的多个空间共激活模式, 这些模式能够为揭示脑功能活动更精细的时间特性提供更多的线索^[71,72]. 该方法也存在一定的局限, 如通过单帧图像对脑激活状态的判断难以避免噪声、时滞等因素的影响. 因此, 在单个时间帧共激活模式分析中, 用低通滤波和高斯平滑等方法进行数据前期处理非常必要.

3) 时频分析方法(Time-frequency Analysis). 时频分析方法可用于估计两个时间序列间的相干性和相位滞后关系. 其中小波变换(Wavelet Transform)时频相干分析方法较为常用, 可以在自然变化的时间尺度下对功能数据信号进行分析, 兼顾多种分辨率的变化, 避

免了滑动窗分析方法中窗口大小不好选取的缺点^[73]. 小波变换通过计算获得多尺度的相干信息图谱, 该方法可以很好地将大脑区域或网络主频率之间的相干性和网络节点之间在特定频带中幅度和相位随时间变化的关系显示出来(图5). 例如, 采用小波变换时间相干分析的研究发现, 大脑DMN网络与正激活任务网络之间的负相关是瞬时性的而非稳定的^[74]. 小波变换时频相干方法在功能影像数据分析中也存在一些限制, 如功能磁共振数据检测的是大脑血氧水平的变化, 脑功能状态的动态信息主要包含在频率相对较低的信号中, 因此使用小波变换时间相干分析得到各个频率成分的信息中高频部分的意义不明确, 但消耗了较多的计算资源.

2.1.3 功能子网络的状态能量图景

大脑的状态可根据脑区的神经活动表征的时间序列确定, 通过选取合适的状态变量函数, 就可以从统计力学的角度去研究各个脑区及其相互所组成的系统, 这里状态变量函数可理解为系统的某种“能量”. 相应地可以确定状态空间的能量图景(Energy Landscape)(图6)^[75-82], 能量图景反映了系统各状态的稳定性以及相互作用关系, 可以揭示系统潜在的动力学特征. 例如, 研究发现在大脑静息态DMN和额顶网络(Frontoparietal Network, FPN)的能量地形图中, 少数低能量局部极小值倾向于具有大吸引域, 大多数网络状态位于某个大吸引域内的小吸引域. 对于DMN, 能量地形图主要由两个大吸引域(内部包含多个小吸引域, 小吸引域由较低的能量势垒隔开)组成, 两吸引域被相对较高的能量势垒隔开; 而对于FPN, 只有包含大量小吸引域的一个大吸引域^[79]. 因此, DMN可能具有多稳态吸引子动力学, 而FPN没有. 能量图景也可以作为对某些疾病的表征手段, 例如自闭症患者由于静息态DMN能量图景大吸引域之间没有比较好的过渡地形而导致状态间转换频率较低, 于是, 该吸引域间转换频率可反映自闭症的严重性^[80], 老龄健康人群中发现了类似的特征^[81]. 此外, 对参数扰动下能量图景改变的研究表明, 对具有较高重要性的网络节点和边的扰动更容易使得系统能量图景结构发生大的改变^[82], 这可以为识别特定任务或疾病中具有关键作用的脑区或功能连接提供启示.

在目前的大脑状态空间能量图景研究中, 一般做

图5 (网络版彩图)小波变换时频相干分析结果示意图. 在时间-频率平面中, 影响锥曲线以内用较鲜艳的颜色表示, 黄色到蓝色表示相干谱值从高到低, 两个时间序列之间的相干谱值较高的相位角由箭头指示, 箭头向左表示相位一致, 向右则表示相位相反(上下代表超前或者滞后)

Figure 5 (Color online) The result of time-frequency coherence analysis of wavelet transform. In the time-frequency plane, the influence cone is represented by a more vivid color, and yellow to blue are used to represent the coherence spectrum value from high to low. The phase angle between the two time series at particular locations in the time-frequency plane is indicated by an arrow, the arrow to the left indicates that the phase is consistent, and the right indicates that the phase is opposite (up and down represents advance or lag).

图6 (网络版彩图)大脑状态空间能量图景示意图. 图中激活强度的分布模式表征大脑处于不同的状态. 凹陷地带(能量低)对应于大脑稳态, 即那些主要的大脑活动模式, 突起地带(能量高)对应于大脑非稳态, 即那些持续时间较少的激活模式

Figure 6 (Color online) The schematic diagram of brain states space energy picture. The pattern of activation intensity in the graph indicates that the brain is in different states. The depression (low energy) corresponds to the brain's homeostasis, that is, the main brain activity patterns, and the raised regions (high energy) correspond to the brain's unsteady states, that is, those persistence less modes.

法首先是对脑区的神经活动表征量(BOLD信号)直接进行二值化(依据某个阈值判断其处于高位或低位状态, 分别表示为 $\sigma_i=1$ 或 $\sigma_i=0$, $i=1, 2, \dots, n$)来确定脑区的状态^[75,76], 进而以所有脑区状态的组态作为整个系统

的状态. 此外, 在定义脑区状态时, 也可以引入脑区之间的连接情况^[77]. 系统状态变量函数的选取类似于晶格系统Ising模型的能量函数:

$$E(\sigma) = -\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} J_{ij} \sigma_i \sigma_j - \sum_i h_i \sigma_i. \quad (18)$$

文献[76]基于DTI数据, 即根据脑区之间白质纤维束连接结构的经验数据对Ising模型能量函数中的系数参数作了设定, 构建了系统的能量图景(即系统状态空间的能量地形图). 该研究发现, 根据白质连接情况构建的能量函数和真实的脑状态分布之间存在一定的相关性, 但由于DTI对应的结构限定了能量函数系数参数(J, h), 并且脑区状态变量按照相同标准作了二值化操作, 使得模型预测与真实数据有较大的偏离. 文献[75, 77–82]通过对数据进行拟合得到模型参数(J, h), 其结果能够较好地反映真实数据的特征. 具体做法为对于一组给定的模型参数(J, h), 能量 $E(\sigma, J, h)$ 给出玻尔兹曼分布

$$P(\sigma, J, h) = \frac{1}{Z} \exp[-E(\sigma, J, h)],$$

其中

$$Z = \sum_{\sigma} \exp[-E(\sigma, J, h)] \quad (19)$$

为配分函数. 确定参数(J, h)优化值的方法是“对最大熵方法”(Pairwise MEM), 即以 $\sigma_{i \text{ data}} = \sigma_{i \text{ model}}$ 和 $\sigma_i \sigma_{j \text{ data}} = \sigma_i \sigma_{j \text{ model}}$ 为约束条件(其中表示平均值), 求香农熵

$$S(J, h) = -\sum_{\sigma} P(\sigma, J, h) \log P(\sigma, J, h) \quad (20)$$

的极值条件. 用拉格朗日乘子法表述为

$$\begin{aligned} \hat{J}, \hat{h} = \operatorname{argmax} S(J, h) + \lambda_i \left(\sigma_{i \text{ data}} - \sum_{\sigma} \sigma_i P(\sigma, J, h) \right) \\ + \lambda_{(i,j)} \left(\sigma_i \sigma_{j \text{ data}} - \sum_{\sigma} \sigma_i \sigma_j P(\sigma, J, h) \right). \end{aligned} \quad (21)$$

但上述方法只利用了数据所包含的脑区平均活动信息与两两脑区的共同活动信息 $\sigma_i \sigma_{j \text{ data}}$, 其他更多的信息(如多个脑区的共同活动模式信息)则没有被模型参考. 一种理论上更合适的做法是求大脑状态 σ 的经验分布与其模型分布的相对熵(K-L Divergence). 假设模型分布是玻尔兹曼分布 $P(\sigma, J, h)$, 经验分布 $Q(\sigma)$ 来自

数据, 两者的差异大小可通过如下相对熵进行度量:

$$\begin{aligned} D_{\text{KL}}(Q \| P) &= \log Q - \log P_Q \\ &= -\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \log P[\sigma(t), J, h] - S(Q), \end{aligned} \quad (22)$$

其中 $S(Q)$ 是经验分布 $Q(\sigma)$ 的香农熵, 为常数, 因此只需考虑上式右边第一项. 参数(J, h)的优化值为

$$\hat{J}, \hat{h} = \operatorname{argmax} \sum_{t=1}^T \log P[\sigma(t), J, h]. \quad (23)$$

上式即最大似然估计(MLE), T 为时间序列数据采集点数. 该方法只在接近大数据量极限的情况下有效.

另外, 目前的研究在训练模型时往往仅考虑了数据中的静态信息 $P[\sigma(t)]$. 如果各个脑区的时间序列上的数据点被以相同的方式打乱顺序, 即对大脑状态 $\sigma(t)$, $t = 1, 2, \dots, T$, 进行时间上的重新排序, 上述方法所得到的结果并不改变. 然而, 大脑活动应具有特定的时间模式, 因此引入数据中的时序信息(如 $P[\sigma(t) | \sigma(t'), t' < t]$)能够更好地反映脑活动的动态过程.

2.2 脑结构网络

2.2.1 脑区间白质纤维束的投射关系网络

DTI是通过测量水分子在组织中的受限扩散现象来分析神经纤维束走向的核磁共振成像方法. 大脑皮层不同区域之间具有复杂的白质纤维束连接结构^[83]. 因为白质纤维束的管状结构, 水分子在纤维束轴向的扩散速率要远大于径向的扩散速率, 因此, 可以根据纤维束追踪算法, 基于DTI数据得到脑区间白质纤维束的连通矩阵.

DTI技术通过将皮层划分为线度约1–3 mm的体素, 记录每个体素内水分子的扩散情况. 基于简单扩散模型的假设, 即每个体素内的扩散是均匀和线性的^[84], 根据扩散张量, 可计算各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)等, 从而推断水分子的主要扩散方向. 然而, 由于模型框架的原因, DTI并不能得到体素内的多个纤维取向, 无法解决纤维交叉问题^[85]. 扩散谱成像(Diffusion Spectrum Imaging, DSI)通过映射每个体素中水分子扩散的概率密度函数, 可以分辨出交叉的轴突纤维^[86].

2.2.2 基于DTI的网络动力学建模

基于DTI数据的脑网络建模工作通常是以特定划分方式下定义的脑区为节点, 脑区间连接的白质纤维束数量为边权构建的网络, 但是脑区内部的神经元模型却不尽相同. Deco和Jirsa^[6]使用不同脑区之间白质纤维束的连接数量乘以一个全局因子 W 作为脑区间的连接强度, 而脑区内部则是全连接的整合发放神经元组成的子网络, 神经元的动力学模型由下面的方程描述:

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -g_m(V(t) - V_L) - I_{syn}(t). \quad (24)$$

该模型是通过等效的RC电路模拟神经元的放电特性, 其中 V 为神经元膜电位, C_m 为神经元膜电容, g_m 为膜电导, V_L 为静息电位(能斯特电位), I_{syn} 为来自突触输入的电流. 当膜电位达到阈值电位 V_{th} 时, 神经元产生一个spike, 并向连接的邻居神经元输出电流, 同时其膜电位回复到重置电位 V_{re} .

通过改变 W 的值, 能够发现网络吸引子数量的变化, 当选取特定的权重值 $W=W_c$ 时, 网络工作在Hopf分叉点. 在这个情况下, 通过模拟得到的功能连接网络, 能够很好地重复静息态下大脑的经验功能连接网络的许多细节. 多稳态吸引子能够很好地解释静息态下大脑状态的跳转.

Kunze等人^[87]以白质纤维束连接数量作为脑区之间的连接权重来构建网络. 每个脑区包含三类神经元: 锥体神经元、兴奋性中间神经元和抑制性中间神经元(图7), 每种神经元用一个类受迫阻尼振荡的神经场方程表示:

$$\left(\frac{d}{dt} + \alpha \right)^2 y(t) = x(t), \quad (25)$$

其中, y 表示神经元群的平均活动, 即对外输出信号, x 表示接受的刺激, 即输入信号, α 为固有频率. 其中, 锥体神经元的输出作为对外部的输出以及对中间神经元的输入, 而两种中间神经元输出的整合作为锥体神经元的输入. 该模型被用来研究当大脑受到经颅直流电刺激(Transcranial Electrical Stimulus, tDCS)调节时, 其脑电信号所发生的变化. 通过研究这个模型在接受tDCS刺激和没有刺激状态下所模拟产生的多导脑电

图7 (网络版彩图)神经元网络连接示意图

Figure 7 (Color online) The schematic diagram of neural network connection.

信号频谱以及功能连接的差异, 发现tDCS能够通过影响功能子网络的竞争性相互作用而改变脑网络的动力学, 并且tDCS会诱导脑区间功能连接的增加, 这与采集到的tDCS被试脑电数据得到的结果相吻合.

Cabral等人^[88]基于DTI和DSI数据建模并讨论了多种脑疾病引起的结构差异, 发现对健康被试脑网络中边权的等比例衰减或随机移除所生成的脑网络呈现出的特性变化(主要表现在网络层次、效率和鲁棒性增加, 小世界性和集群性减少等)与精神分裂症患者脑功能网络临床研究的结果相一致.

3 总结与展望

本文主要介绍了目前基于功能磁共振数据构建脑网络动力学的多种方法及研究现状, 包括根据BOLD时间序列计算脑区间相关、偏相关、动力学因果性等; 根据DTI数据得到脑区间白质纤维束投射关系网络, 并建立全脑的动力学模型等; 以及通过共激活与能量图景方法揭示大脑功能网络状态空间的多吸引子结构及其统计力学特征等. 相关工作能够帮助我们认识大脑在各种功能活动中不同脑区的协同和信息整合行为, 为揭示人脑的感知、认知等功能实现的机理提供了重要线索. 这些脑网络分析方法及其相关结果也被应用于脑功能障碍相关疾病的机理分析、诊断和治疗的研究中. 随着大脑神经活动及功能检测技术的不断进步, 更高时空分辨率的脑结构和脑功能的数据将使得网络动力学的研究方法在理解脑、认识脑和保护脑方面发挥更加突出的作用.

参考文献

- 1 Yan G, Vértés P E, Towlson E K, et al. Network control principles predict neuron function in the *Caenorhabditis elegans* connectome. *Nature*, 2017, 550: 519–523
- 2 Mi Y, Liao X, Huang X, et al. Long-period rhythmic synchronous firing in a scale-free network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E4931–E4936
- 3 Tian C, Cao L, Bi H, et al. Chimera states in neuronal networks with time delay and electromagnetic induction. *Nonlinear Dyn*, 2018, 93: 1695–1704
- 4 Huang X, Zheng Z, Hu G, et al. Different propagation speeds of recalled sequences in plastic spiking neural networks. *New J Phys*, 2015, 17: 035006
- 5 Wang S J, Ouyang G, Guang J, et al. Stochastic oscillation in self-organized critical states of small systems: Sensitive resting state in neural systems. *Phys Rev Lett*, 2016, 116: 018101
- 6 Deco G, Jirsa V K. Ongoing cortical activity at rest: Criticality, multistability, and ghost attractors. *J Neurosci*, 2012, 32: 3366–3375
- 7 Haimovici A, Tagliazucchi E, Balenzuela P, et al. Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome. *Phys Rev Lett*, 2013, 110: 178101, arXiv: [1209.5353](#)
- 8 Sarraf S, Sun J. Functional brain imaging: A comprehensive survey. arXiv: [1602.02225](#)
- 9 Bihan D L, Breton E. Imagerie de diffusion *in-vivo* par résonance magnétique nucléaire. *Comptes Rendus l'Académie Sci*, 1985, 93: 27–34
- 10 Treado P J, Levin I W, Lewis E N. Near-infrared acousto-optic filtered spectroscopic microscopy: A solid-state approach to chemical imaging. *Appl Spectrosc*, 1992, 46: 553–559
- 11 Zhang H Y, Wang S J, Liu B, et al. Resting brain connectivity: Changes during the progress of alzheimer disease. *Radiology*, 2010, 256: 598–606
- 12 Zhou J, Greicius M D, Gennatas E D, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 2010, 133: 1352–1367
- 13 Ghahremani M, Yoo J, Chung S J, et al. Alteration in the local and global functional connectivity of resting state networks in Parkinson's disease. *J Movement Disorders*, 2018, 11: 13–23
- 14 Assaf M, Jagannathan K, Calhoun V D, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 2010, 53: 247–256
- 15 Toro R, Fox P T, Paus T. Functional coactivation map of the human brain. *Cerebral Cortex*, 2008, 18: 2553–2559
- 16 Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15: 483–506
- 17 Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676–682
- 18 Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 253–258
- 19 Gusnard D A, Raichle M E. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 685–694
- 20 Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann New York Acad Sci*, 2008, 1124: 1–38
- 21 Hahn B, Ross T J, Stein E A. Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability. *Cerebral Cortex*, 2007, 17: 1664–1671
- 22 Anticevic A, Cole M W, Murray J D, et al. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16: 584–592
- 23 Fox M D, Snyder A Z, Vincent J L, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 9673–9678
- 24 Li R, Zhang S, Yin S, et al. The fronto-insular cortex causally mediates the default-mode and central-executive networks to contribute to individual cognitive performance in healthy elderly. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 4302–4311
- 25 Wang J, Wang Y, Wu X, et al. Shared and specific functional connectivity alterations in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Brain Imag Behav*, 2018, 31: 1–14
- 26 Zhao Q, Swati Z N K, Metmer H, et al. Investigating executive control network and default mode network dysfunction in major depressive disorder. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 154–161
- 27 Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence

- from functional MRI. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2004, 101: 4637–4642
- 28 Fassbender C, Zhang H, Buzy W M, et al. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. [Brain Res](#), 2009, 1273: 114–128
- 29 Uddin L Q, Kelly A M C, Biswal B B, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. [J Neurosci Methods](#), 2008, 169: 249–254
- 30 Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, et al. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. [Schizophrenia Bull](#), 2014, 40: 428–437
- 31 Supekar K, Cai W, Krishnadas R, et al. Dysregulated brain dynamics in a triple-network saliency model of schizophrenia and its relation to psychosis. [Bio Psychiatry](#), 2019, 85: 60–69
- 32 Bonnelle V, Ham T E, Leech R, et al. Saliency network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2012, 109: 4690–4695
- 33 Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. [J Neurosci](#), 2007, 27: 2349–2356
- 34 Menon V, Uddin L Q. Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. [Brain Struct Funct](#), 2010, 214: 655–667
- 35 Chen T, Michels L, Supekar K, et al. Role of the anterior insular cortex in integrative causal signaling during multisensory auditory-visual attention. [Eur J Neurosci](#), 2015, 41: 264–274
- 36 Cai W, Chen T, Ide J S, et al. Dissociable fronto-operculum-insula control signals for anticipation and detection of inhibitory sensory cue. [Cereb Cortex](#), 2016, 5: 4073–4082
- 37 Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. [Trends Cogn Sci](#), 2007, 11: 229–235
- 38 Sridharan D, Levitin D J, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2008, 105: 12569–12574
- 39 Pearson K. Notes on the history of correlation. [Biometrika](#), 1920, 13: 25
- 40 McIntosh A R, Nyberg L, Bookstein F L, et al. Differential functional connectivity of prefrontal and medial temporal cortices during episodic memory retrieval. [Hum Brain Mapp](#), 1997, 5: 323–327
- 41 McIntosh A R, Rajah M N, Lobaugh N J. Interactions of prefrontal cortex in relation to awareness in sensory learning. [Science](#), 1999, 284: 1531–1533
- 42 Damaraju E, Allen E A, Belger A, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. [NeuroImage-Clin](#), 2014, 5: 298–308
- 43 Lee H, Lee D S, Kang H, et al. Sparse brain network recovery under compressed sensing. [IEEE Trans Med Imag](#), 2011, 30: 1154–1165
- 44 Carroll M K, Cecchi G A, Rish I, et al. Prediction and interpretation of distributed neural activity with sparse models. [NeuroImage](#), 2009, 44: 112–122
- 45 Wang W X, Lai Y C, Grebogi C. Data based identification and prediction of nonlinear and complex dynamical systems. [Phys Rep](#), 2016, 644: 1–76, arXiv: [1704.08764](#)
- 46 Su C W, Huang Z G, Wang W X, et al. Optimizing optimization: Accurate detection of hidden interactions in active body systems from noisy data. [Nonlinear Dyn](#), 2019, 96: 13–21
- 47 She Q S, Chen X H, Gao F R, et al. Feature extraction of electroencephalography based on LASSO-Granger causality between brain region of interest (in Chinese). [J Electron Inf Technol](#), 2016, 38: 1266–1270 [余青山, 陈希豪, 高发荣, 等. 基于感兴趣脑区LASSO-Granger因果关系的脑电特征提取算法. [电子与信息学报](#), 2016, 38: 1266–1270]
- 48 Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. [Biostatistics](#), 2008, 9: 432–441
- 49 Cribben I, Haraldsdottir R, Atlas L Y, et al. Dynamic connectivity regression: Determining state-related changes in brain connectivity. [NeuroImage](#), 2012, 61: 907–920
- 50 Rosa M J, Portugal L, Hahn T, et al. Sparse network-based models for patient classification using fMRI. [NeuroImage](#), 2015, 105: 493–506
- 51 Zhong Y, Huang L, Cai S, et al. Altered effective connectivity patterns of the default mode network in Alzheimer’s disease: An fMRI study. [Neurosci Lett](#), 2014, 578: 171–175
- 52 Cai S P. MRI Research of Brain Structural and Functional Characteristics in Alzheimer Disease and Mild Mild Cognitive Impairment (in Chinese). Dissertation for Doctoral Degree. Xi’an: Xidian University, 2017 [蔡素平. 阿尔茨海默症和轻度认知障碍患者脑结构与功能特征的

磁共振影像研究. 博士学位论文. 西安: 西安电子科技大学, 2017]

- 53 Hamilton J P, Chen G, Thomason M E, et al. Investigating neural primacy in major depressive disorder: Multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Mol Psychiatry*, 2011, 16: 763–772
- 54 Sugihara G, May R, Ye H, et al. Detecting causality in complex ecosystems. *Science*, 2012, 338: 496–500
- 55 DSouza A M, Abidin A Z, Chockanathan U, et al. Mutual connectivity analysis of resting-state functional MRI data with local models. *NeuroImage*, 2018, 178: 210–223
- 56 Wismuller A, Abidin A Z, DSouza A M, et al. Nonlinear functional connectivity network recovery in the human brain with mutual connectivity analysis (MCA): Convergent cross-mapping and non-metric clustering. *Proc SPIE*, 2015, 9417
- 57 Rabinovich M I, Friston K J, Varona P. Principles of Brain Dynamics: Global State Interactions. Cambridge: MIT Press, 2012
- 58 Fornito A, Harrison B J, Zalesky A, et al. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 12788–12793
- 59 Sun F T, Miller L M, Rao A A, et al. Functional connectivity of cortical networks involved in bimanual motor sequence learning. *Cerebral Cortex*, 2007, 17: 1227–1234
- 60 Bassett D S, Wymbs N F, Porter M A, et al. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7641–7646, arXiv: [1010.3775](https://arxiv.org/abs/1010.3775)
- 61 Horowitz S G, Braun A R, Carr W S, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 11376–11381
- 62 Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno M A, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*, 2010, 113: 1038–1053
- 63 Chang C, Liu Z, Chen M C, et al. EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity. *NeuroImage*, 2013, 72: 227–236
- 64 Thompson G J, Magnuson M E, Merritt M D, et al. Short-time windows of correlation between large-scale functional brain networks predict vigilance intraindividually and interindividually. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34: 3280–3298
- 65 Jones D T, Vemuri P, Murphy M C, et al. Non-stationarity in the “resting brain's” modular architecture. *PLoS ONE*, 2012, 7: e39731
- 66 Sakoğlu U, Pearlson G D, Kiehl K A, et al. A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: Application to schizophrenia. *Magn Reson Mater Phy*, 2010, 23: 351–366
- 67 Hutchison R M, Womelsdorf T, Gati J S, et al. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34: 2154–2177
- 68 Allen E A, Erhardt E B, Calhoun V D. Data visualization in the neurosciences: Overcoming the curse of dimensionality. *Neuron*, 2012, 74: 603–608
- 69 Hutchison R M, Womelsdorf T, Allen E A, et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 2013, 80: 360–378
- 70 Allen E A, Damaraju E, Plis S M, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*, 2014, 24: 663–676
- 71 Liu X, Duyn J H. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 4392–4397
- 72 Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D, et al. Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Front Physio*, 2012, 3: 15
- 73 Torrence C, Compo G P. A practical guide to wavelet analysis. *Bull Amer Meteor Soc*, 1998, 79: 61–78
- 74 Chang C, Glover G H. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 2010, 50: 81–98
- 75 Watanabe T, Masuda N, Megumi F, et al. Energy landscape and dynamics of brain activity during human bistable perception. *Nat Commun*, 2014, 5: 4765
- 76 Gu S, Cieslak M, Baird B, et al. The energy landscape of neurophysiological activity implicit in brain network structure. *Sci Rep*, 2018, 8: 2507
- 77 Ashourvan A, Gu S, Mattar M G, et al. The energy landscape underpinning module dynamics in the human brain connectome. *NeuroImage*, 2017, 157: 364–380
- 78 Ezaki T, Watanabe T, Ohzeki M, et al. Energy landscape analysis of neuroimaging data. *Phil Trans R Soc A*, 2017, 375: 20160287
- 79 Watanabe T, Hirose S, Wada H, et al. Energy landscapes of resting-state brain networks. *Front Neuroinform*, 2014, 8: 12
- 80 Watanabe T, Rees G. Brain network dynamics in high-functioning individuals with autism. *Nat Commun*, 2017, 8: 16048

- 81 Ezaki T, Sakaki M, Watanabe T, et al. Age-related changes in the ease of dynamical transitions in human brain activity. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 2673–2688
- 82 Kang J, Pae C, Park H J. Energy landscape analysis of the subcortical brain network unravels system properties beneath resting state dynamics. *NeuroImage*, 2017, 149: 153–164
- 83 Schmahmann J D, Pandya D N. *Fiber Pathways of The Brain*. New York: Oxford University Press, 2006
- 84 Zhang Y, Wang S, Wu L, et al. Multi-channel diffusion tensor image registration via adaptive chaotic PSO. *J Comput*, 2011, 6: 825–829
- 85 Wedeen V J, Wang R P, Schmahmann J D, et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *NeuroImage*, 2008, 41: 1267–1277
- 86 Lin C P, Wedeen V J, Chen J H, et al. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and *ex vivo* phantoms. *NeuroImage*, 2003, 19: 482–495
- 87 Kunze T, Hunold A, Haueisen J, et al. Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *NeuroImage*, 2016, 140: 174–187
- 88 Cabral J, Hugues E, Kringelbach M L, et al. Modeling the outcome of structural disconnection on resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 2012, 62: 1342–1353

Modelling and analysis of brain functional network

HUANG Wen-Min¹, CAO Ling-Can¹, CHEN Qing-Jian², SU Chun-Wang²,
LI You-Jun^{1*} & HUANG Zi-Gang^{1*}

¹ School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

² School of Physics Science and Technology, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Brain is a typical complex system. Understanding the structure and working mechanism of the brain is of great significance to the development of life science, medical engineering, artificial intelligence and other frontier scientific studies. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and some other techniques which can achieve non-invasive acquisition of brain neural activity signals, are important auxiliary techniques for observing the behaviors and functions of human brain. While, complex network theory and the related methods provide the main theoretical and technical framework for exploring and understanding the mechanisms of brain. In this paper, we review the recent achievements in functional network analysis and modeling based on fMRI and the other techniques. The methods include correlation, causal brain functional network, time-varying behavior analysis, energy landscape and data-based dynamical modeling, and so on. The related principles, applicability and limitations of these methods are introduced. At present, the brain network modelling based on data analysis has achieved abundant outcomes, while, exploring the brain and neuroscience along the line of complex system theory is still promising due to the continuous development of neuroimaging technology and the rapidly accumulating high-quality neural activity data.

brain functional network, magnetic resonance imaging, energy landscape

PACS: 87.85.dm, 05.90.+m, 87.19.lj, 05.65.+b

doi: [10.1360/SSPMA2019-0149](https://doi.org/10.1360/SSPMA2019-0149)