

从群体到个体脑功能网络的分割及应用

王康程^{①②†}, 吴国榕^{①②†}, 侯鑫^{①②}, 位东涛^{①②}, LIU HeSheng^{③*}, 邱江^{①②*}

① 西南大学心理学部, 重庆 400715;

② 西南大学人格与认知教育部重点实验室, 重庆 400715;

③ Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston 02129, USA

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: hesheng@nmr.mgh.harvard.edu; qiujiang318@swu.edu.cn

2016-05-10 收稿, 2016-06-14 修回, 2016-06-14 接受, 2016-08-31 网络版发表

国家自然科学基金(31271087, 31470981, 31571137, 31500885)、重庆市自然科学基金(cstc2015jcyjA10106)、重庆市研究生科研创新项目(CYB16061)、霍英东教育基金会(151023)和中央高校基本业务费创新团队项目(SWU1509383, SWU1509451)资助

摘要 脑成像研究显示, 人的心理过程和认知行为是复杂多样的. 认知功能定位并不局限于某一特定脑区, 而是与脑功能网络密切关联. 近些年, 基于图论的分析方法推动了对脑功能网络的认识. 功能磁共振最新研究发现, 脑功能网络具有较大的个体差异性; 它主要表现在不同功能网络分布空间和连接程度上的差异. 因此, 在个体水平上进行功能网络的分割和定位十分必要. 相对于任务态, 静息态功能磁共振具有实施方便、结果稳定性高等优点, 是比较常见的功能网络的构建基础. 本文着重介绍了不同的基于静息态数据进行的功能网络分割方法, 主要包括聚类分析方法以及独立成分分析方法. 在此基础上, 又进一步阐释了个体功能网络分割方法以及研究进展. 随后, 从进化论的角度, 本文认为脑功能网络在个体间存在差异的原因主要是由于人脑不同区域演变的不同程度以及高级认知需要导致的. 最后, 介绍了利用个体间脑功能网络差异的临床应用, 以及对未来认知神经研究的展望.

关键词 功能网络, 分割, 个体, 群体

人脑是非常复杂的网络系统^[1]. 不断发展的脑结构或功能连接计算技术推动了研究者对神经环路及网络的系统性研究^[2]. 这些脑网络形态可以使用各种各样的图论方法进行分析^[3~5]. 进行图论分析前, 节点的选择是非常关键的步骤, 但以往研究中对节点的选择并没有确定的标准. 研究者们习惯于使用结构或功能模板对关键节点进行定义^[6].

从形态学角度出发, 不同的结构模板将大脑划分成不同的结构分区. 例如, 德国解剖学家Brodmann^[7]根据在染色的脑组织中观察到的神经元组织方式的不同, 将大脑每个半球分为52个区域, 后人对某些分区又进行了一些细分. 这就形成了著名的Brodmann

大脑分区. 2002年, 为了对大脑计算的便利, 蒙特利尔神经科学研究所^[8]对一个被试的高分辨率的磁共振图像进行了划分, 形成自动解剖图集(anatomical automatic labeling, AAL)分区模板. 该模板包括90个大脑分区, 26个小脑分区. AAL分区被广泛应用在认知神经研究中. Rolls等人^[9]将眶额叶区域进行了细分, 并形成了AAL 2模板. 由于人脑神经活动主要是由灰质完成的, 因此, 研究者们针对灰质所在的皮层和皮层下结构提供了哈佛-牛津结构图谱(Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases), 该图谱是将37位健康被试的结构像使用半自动工具分割出来, 它提供了48个皮层区域以及21个皮层下结

引用格式: 王康程, 吴国榕, 侯鑫, 等. 从群体到个体脑功能网络的分割及应用. 科学通报, 2016, 61: 3022-3035

Wang K C, Wu G R, Hou X, et al. From groupwise to individual brain functional networks parcellation and application (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 3022-3035, doi: 10.1360/N972016-00585

构区域^[10]。

为了准确定位不同脑区,前人构建了两类较为常用的大脑坐标系统。1988年,Talairach和Tournoux^[11]使用一名逝世的法国妇女的大脑标本定义了Talairach图谱,在不同区域标记了脑区的解剖名称。他们是将前联合作为中心,前后联合作为前后水平方向分界线来定义Talairach人脑坐标系。由于该系统不能满足随后的计算,蒙特利尔神经病学研究所机构(Montreal Neurological Institute, MNI)使用305名磁共振结构像数据得到了MNI305模板^[12],将其定义为MNI空间。随后国际脑图谱联盟(International Consortium for Brain Mapping, ICBM)收集不同磁共振中心152个分辨率更高的脑结构数据,线性配准到MNI305模板,最终得到了现在常用的ICBM152模板^[13]。

对不同个体大脑进行结构分割后,发现其存在较大的差异性。主要表现在分割区域、体积、皮层厚度、曲率以及褶皱程度上的不同。脑结构的个体差异性影响着个体认知和行为上的不同^[14~16]。越来越多的研究发现,不仅大脑结构存在显著的个体差异性,从功能角度出发,个体间也存在较大程度的差异性^[17,18]。主要表现在以下3个方面:(i)由于疾病的原因,使得病人(如患有抑郁症、精神分裂症和多动症等)和正常个体相比,在大脑某些脑区或功能网络上出现差异^[19,20]。例如,抑郁症被试和正常人相比,大脑默认网络、执行控制网络等表现出异常^[6,21]。(ii)即使同质性较高的被试(如同为健康成年被试),在进行相同任务加工时,也表现出脑激活区域不同;或激活同一脑区,但不同被试间激活强度存在差异。Tavor等人^[22]发现,不同被试在进行运动任务、推理任务和语言任务等时,脑激活表现出较大的个体差异性。Wang等人^[23]也发现,在进行语言任务时,不同个体的激活强度以及激活区域具有较大的差异。(iii)对静息态功能网络进行分割,不同个体的功能网络也存在强度以及空间差异性。例如,Mueller等人^[17]对不同个体的功能网络进行比较,发现额顶网络存在最大程度的个体差异。Wang等人^[24]对同一个体的脑功能网络进行分割,得到了可重复性较高的分割结果,并进一步揭示出不同个体脑网络分布的差异。

静息态功能磁共振相比于任务态功能磁共振,在临床研究中实施更为方便,且不受实验任务要求的影响^[25,26]。例如,精神分裂症病人很难积极配合认知控制、记忆等实验任务;失读症患者难以完成语言

类任务。因此,近几年静息态功能磁共振被广泛应用到临床认知神经方面的研究中^[27]。此外,Tavor等人^[22]发现,基于静息态功能磁共振构建的网络能够预测被试在进行不同认知加工任务时的脑活动情况,如语言任务、运动任务、情绪加工任务和工作记忆任务等。最后,基于任务态构建的功能网络和静息态磁共振构建的功能网络有很大程度的相似性。Dosenbach等人^[28]基于任务态构建出的默认网络、额顶网络等和静息态数据构建的网络具有较高的重合度^[29]。综上所述,静息态磁共振实施方便,并且能够以此为基础进行有效的功能网络分割。因此,本文将主要介绍基于静息态功能磁共振进行的功能网络分割方法,并进一步介绍个体水平上的功能网络分割实现。最后,本文阐释了个体功能网络差异的产生原因以及个体功能网络分割方法的临床应用和未来研究展望。

1 功能网络分割方法

功能图谱研究表明,结构和功能的分区不是完全对应的^[30];也就是说基于结构的感兴趣区内部的功能并不是完全一致的。前人研究发现,基于解剖的大脑区域存在功能的差异性。前扣带区域既可以进行认知的调控,也可以对情绪起到管理作用^[31]。同时,大量研究表明,不同脑区会形成功能网络来完成认知加工任务^[32]。因此,功能研究需要基于功能分割方法来确定感兴趣区,并找出不同脑区形成的功能网络,而不能直接使用脑结构模板进行简单的感兴趣区定义。前人使用了不同的算法来进行功能网络的分割,如聚类分析、独立成分分析以及基于功能边界线方法等。

功能一致性度量是脑功能网络分割的前提和基础^[33]。它的好坏对脑功能网络的划分有着决定性的影响。前人提出了一些常用于脑功能网络分割的功能一致性度量,赵学武等人^[33]进行了详细的总结。Biswal等人^[34]首先提出使用皮尔逊相关来计算两脑区关联性强度,这也是比较简单且流行的计算两功能脑区时间序列关系的计算方法,它的相关系数越大,说明两功能脑区一致性越强。Cohen等人^[35]认为,功能网络分割不应使用相关性指标,而应对两脑区的差异性进行度量。因此,他提出使用 η^2 指标来度量两个体素(或感兴趣区)的相关图的相似性或差异性。随后,Shen等人^[36]使用亲和度指标进行度量,该方法不仅计算了相邻K个临近点,又使用了高斯核函

数进行加权. Craddock等人^[37]又提出了亲合力指标, 该度量不仅考虑空间26个临近点, 同时也考虑了功能网络分割的空间距离的连续性. 这些一致性度量在功能网络分割中都得到了应用.

1.1 聚类分析

聚类分析是将数据集按照某个特定标准分割成不同的类, 使得同一类内部数据具有最大相似性, 而不同类之间具有最大差异性^[38]. 该方法被广泛应用到模式识别、图像处理、生物学等领域. 同时, 聚类分析也是进行图像处理的一种比较有效的算法, 已经应用于人脑功能网络分割方面.

(i) Yeo等人^[29]利用1000名健康个体的静息态功能数据, 使用聚类分析算法识别脑功能网络, 发现大脑可以形成7个功能网络或17个功能网络(图1). 本课题组首先在FreeSurfer皮层空间定义了均匀分布的1000个感兴趣区(region of interest, ROI). 其次, 对每一个被试计算脑内所有顶点(功能数据的基本单位, 对应于体素)和所有ROI的皮尔逊相关, 并对相关系数矩阵进行二值化. 随后, 本课题组使用聚类分析进行功能网络分割. 聚类的目的是将具有相似连接特征的顶点分组到同一集群或网络. 测量点之间的距离相当于两个相关分布之间的相关性, 即相似性. 最后, 对聚类的稳定性进行了检验, 发现7和17个网络是功能网络分割的合适的数量^[29]. Yeo等人^[29]将7个网络分别定义为视觉网络、感觉运动网络、背侧注意网络、腹侧注意网络、边缘网络、额顶网络以及默认网络. 17个功能网络是在7个网络基础上将部分网络进行细分后构建的. 此网络分布得到了广泛的应用, 研究者们对人脑连接组的网络属性^[4]以及各种精神类疾病, 如抑郁症、精神分裂症等网络间异常情

况^[39,40]有了更进一步了解.

(ii) 谱聚类是在聚类基础上发展起来的一种有效的图像分割方法. 相对于传统聚类, 它具有能在任意形状的样本空间上聚类且收敛于全局最优解的优点^[41]. 它是建立在图论的基础上, 将聚类问题转换为图的最优划分问题. 首先, 将图像映射为一个无向带全的图(graph, G)^[42,43]. 图像中的各像素点映射为各“节点”; “边”连接两个相邻的像素. 像素间的相似性为各边上的权值, 权值越大, 相似性越大. 那么对图像的聚类, 其实就转化为了对图(G)的划分. 基于图论的最优化划分准则是使得划分出来的子图内部相似性最大, 子图之间的相似性最小. 划分准则的优劣直接决定了聚类效果的好坏.

Shi和Malik^[43]提出的规范割集准则(normalized cuts, Ncut)是谱聚类算法中常见的划分准则. 它对二维图像进行了比较有效的分割. 2000年, 本课题组^[42]对其进行了优化, 解决了之前耗时长的问题. Van等人^[44]将这种算法应用在了静息态功能磁共振数据上, 在26名被试上有效地鉴别出了7个功能网络. Shen等人^[36]对Ncut方法和模块探测法(modularity detection algorithm)、高斯混合模型法(gaussian mixture model)的分割效果进行了比较, 发现Ncut具有比较好的效果.

Shen等人^[45]对Ncut进行了改进, 提出了多图论K聚类(multigraph K-way clustering, K聚类)算法, 对79名健康被试的静息态功能数据进行了分割. 结果发现, 大脑可以分为100, 200, 300个功能区域, 而数量的不同受预设定的K值影响(图2). 随后使用戴斯系数(dice coefficient)、豪斯多夫距离(hausdorff distance)以及中位数最小距离(median minimal distance)等指标对分割效果进行了检验, 发现聚类算法具有较好的分割效果. 最后, Shen等人^[45]计算了每个分割



图1 (网络版彩色) Yeo等人^[29]的功能分区模板. 上部分为17个功能网络区域, 下部分为7个功能网络区域

Figure 1 (Color online) A coarse (7-network, bottom; 17-network, up) parcellation of the human cerebral cortex based on 1000 subjects (From Yeo et al.^[29])

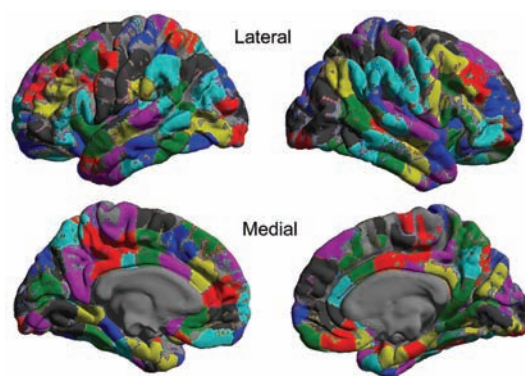


图2 (网络版彩色) Shen等人^[45]提出的功能分区模板. 上部分为脑部内侧面, 下部分为脑部的外侧面

Figure 2 (Color online) Parcellation of the human cerebral cortex (lateral parts, up; medial parts, bottom) with the method of multigraph K-way clustering (From Shen et al.^[45])

的子区域的可重复性程度, 发现大部分子区都能进行很好的重复.

Rosenberg等人^[46]基于Shen等人^[45]的功能网络分割方法, 构建了一组健康被试特定的大脑网络, 发现功能网络的活动强度可预测个人保持注意力的能力^[46]. 此外, 该大脑功能网络也能用于预测儿童和青少年的注意力缺陷. 具体方法是首先记录25名被试静息状态以及高注意状态时的大脑活动^[46]. 其次, 使用K聚类方法分割的268个区域作为网络节点并得到每个个体的功能连接矩阵. 随后计算注意力与功能连接矩阵之间的相关, 将一定阈限上的相关分为正、负两组. 本课题组又将每个被试的两组相关进行相加和fisher z转换之后, 得到正、负连接的z分数. 最后, 将两组z分数分别和注意力进行关联分析. 发现, 不管是在执行任务时还是静息状态下的大脑网络活动强度, 模型都可以预测个体的注意力, 对未建立模型的被试同样也适用. 在患有注意缺陷多动障碍的儿童组上, 发现大脑网络强度的模型同样能够评估他们的注意力缺陷的严重程度. Finn等人^[47]同样基于这一功能网络分割方法^[36,45], 计算网络间功能连接矩阵. 结果发现, 额顶网络在个体间存在连接强度的最大差异性, 并且这一特异性可以当作“指纹”来识别不同个体.

(iii) Craddock 等人^[37]也对谱聚类的方法进行了改进, 提出了一种基于空间约束特效的谱聚类分析方法. 该算法通过对Ncut方法添加空间一致约束项, 即计算3维空间中相邻的26个点的平均特征. 和其他的聚类方法一样, Craddock等人^[37]也使用了戴斯系数

和轮廓宽度系数(silhouette width)进行了评定. 最终发现, 分割200个或更少的功能脑区和脑结构划分有更高的相似性, 也更容易解释其功能意义; 而较多的功能脑区数量(600或1000)则在体素水平上更能表现出功能连接的模式(图3).

Geerligs等人^[48]使用了Craddock等人^[37]构建的864功能脑区以及其他的功能模板^[49], 对静息状态、观看电影时以及感觉运动状态下的功能网络进行了考察. 研究者首先基于感兴趣脑区对3种状态进行了功能连接矩阵的构建, 发现平均的全局连接在静息状态最高, 感觉运动状态次之, 观看电影时最低. 随后, 他们发现, 年龄是影响功能连接的一个重要因素, 并计算了年龄与不同状态时功能连接矩阵的相关, 并发现3种状态之间存在40%左右的相似性.

1.2 独立成分分析

独立成分分析(independent component analysis, ICA)是一种基于数据驱动的方法, 可用于刻画脑活动和脑连接的盲源分离技术^[50]. 其中, 空间ICA在静息态脑连接分析上的应用极为广泛^[51,52], 它得到的每个成分在空间上是相互独立的、分别代表了一种信号的组成源. 但是, 最优(空间)独立成分个数的确定一直是ICA在应用上的一个挑战.

Yang等人^[53]使用101对双生子数据, 基于ICA方法构建了7个功能网络. 这7个网络分别是楔前叶-背侧后扣带网络(或后部默认网络)、默认网络、额顶网络、警觉网络、感知觉-运动网络、背侧注意网络以

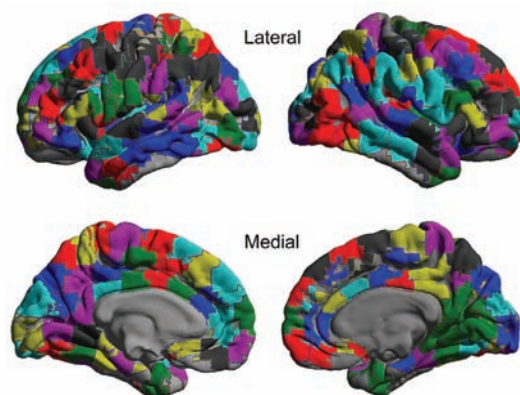


图3 (网络版彩色) Craddock等人^[37]提出的功能分区模板. 上部分为脑部内侧面, 下部分为脑部的外侧面

Figure 3 (Color online) Craddock et al. proposed the parcellation of the human brain (lateral parts, up; medial parts, bottom) (From Craddock et al.^[37] research)

及视觉网络. 随后, 本课题组构建ACE模型(additive genetics, A; common environment, C; unique environment, E)来考察基因和环境对这些网络的影响程度. 结果发现, 其中5个网络显著地受基因影响, 分别是额顶网络(65%)、楔前叶-背侧后扣带网络(51%)、视觉网络(35%)、背侧注意网络(33%)以及默认网络(23%). 基因对背侧注意网络与额顶网络、默认网络与感知觉网络等之间的连接也起到较大的影响. 环境仅对感知觉-运动网络内部起到较大的影响作用, 同时对默认网络与楔前叶-背侧后扣带网络、视觉网络与楔前叶-背侧后扣带网络等网络间连接起到较大影响作用.

人脑连接组计划(Human Connectome Project, HCP)是国际上有较大影响的脑成像计划^[54,55]. 现已公开900人的结构、任务态和弥散张量成像等数据. Smith等人^[56]使用ICA方法对HCP中的461名被试进行功能脑区划分, 得到了200个功能区. 本课题组随后使用典型相关方法对众多脑功能连接与280道心理行为测试进行了关联分析. 结果发现, 脑区间的功能连接与测试中所得分数的高低有着密切关系. 那些积极乐观被试的功能连接更加紧密, 他们在记忆、生活满意度、收入以及教育方面都具有很大优势. 相反, 那些消极悲观被试脑部的功能连接明显较差, 而且在生活中往往脾气暴躁、滥用药物、睡眠质量也较差.

Tavor等人^[22]对HCP中的98人同样进行ICA分析, 在皮层上构建了66个功能区域(每个半球33个, 并且左右对称). 皮层下采用ICA以及谱聚类方式得到32个区域. 随后, 本课题组对静息状态以及不同的任务状态(语言、运动、工作记忆和情绪等)下构建功能网络. 然后利用静息态数据使用机器学习的方法来预测不同的任务状态下的激活情况. 结果发现, 静息状态下的功能连接模式能较好地预测个体在不同任务状态时的脑活动.

1.3 基于功能边界线的方法

Cohen等人^[35]发现, 在静息态功能网络边界区存在急速改变的特征, 据此可以找到功能区边界. 本课题组首先计算了相邻区域的 η^2 系数, η^2 系数越高, 则两个信号越相似. 随后使用层级聚类对数据集进行分离, 找出较强的变异. 最后使用分水岭方法将其识别出, 作为边界线. Power等人^[49]使用Cohen等人^[35]提出的功能边界线方法确定了193个感兴趣区;

此外, Power等人^[49]基于任务态元分析方法确定了151个感兴趣区; 除去两者相同的区域之后, 最终得到了264个感兴趣区. Power等人^[49]随后使用了Infomap算法, 即把网络中的社团检测问题转化成信息压缩编码问题, 构建子图(subgraph). 组水平上, 和Yeo等人^[29]所分割得到的网络存在很大的相似性, 包括视觉区、默认区、额顶区以及手、脸部感知觉-运动区、听觉区以及带状盖区. 此外, 和以往基于AAL结构模板以及传统的体素种子点得到的子区域相比, 具有更高的精准度.

Gordon等人^[57]同样也采用了功能连接边界分析方法, 不过使用较为稳定的“分水岭”计算方法先找出了功能边界. 首先, 找到各个局部的最小值作为后面分割的种子点, 继续使用分水岭方法找到边界最强点, 这样对大脑皮层区域分割了1000多个区域(图4). 随后根据边界值合并部分区域, 也就是将信噪比较低区域和仅有15个或以下顶点的区域删除. 最终实现了对皮层区域的分割. 总体来说, Gordon等人^[57]的方法满足了同一区域内的点具有相似的功能连接模式; 分割效果和基于细胞结构划分的区域重合; 和已有的网络结构^[49]相比, 该方法分割出来的皮层区域所构成的大尺度网络结构一致.

仅找出功能网络的边界以及根据边界找到皮层区域, 不能完全表现出区域内部的属性一致性. Wig等人^[58]采用了滚雪球抽样的方式对皮层以及皮层下区域进行了分割. 滚雪球抽样是一种迭代的方式, 以多个种子点为最初的对象, 依靠这些种子点找出它们各自相关联的其他几个区域, 功能连接强度决定

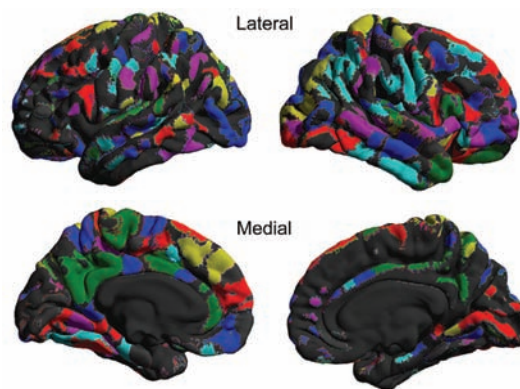


图4 (网络版彩色) Gordon等人^[57]基于功能边界方法构建的功能网络区. 上部分为脑部内侧面, 下部分为脑部的外侧面

Figure 4 (Color online) Boundary map-derived parcels of human brain (lateral parts, up; medial parts, bottom) (From Gordon et al. ^[57] research)

滚雪球时的相似特征。随后再以各自关联的几个区域的极大点为基础找出其他各自相关联的脑区。依次类推,如同滚雪球般由小变大,具有相似特征的区域就以此找到。此外,每一个峰值点被探测的次数也形成了密度图,其中边界区域的密度较小。通过这种方法,个体水平上的大脑区域被分辨出来。

总体来说,将功能连接边界和滚雪球结合起来,更能全面地揭示功能网络分割的效果^[30]。功能网络边界法找出的是功能网络的区域位置,而滚雪球方法找出脑区内部的信心值。Chan等人^[59]结合这种方法以及图论的方法探索了健康成年人的脑功能网络的毕生发展变化。结果发现,年轻的成年大脑系统表现出系统内与系统间连接的一种平衡,即组织的分离和专门化特征。同时还发现,功能网络的分离随着年龄增长而减少,在50岁之后,联合皮层区域比感觉运动区显示出了较少的分离。

1.4 功能网络分割中常用的评价指标

以上脑功能分割方法都有各自的特点,产生了不同的分割效果。如何评价不同分割方法所得到的结果是值得思考的问题。前人对分割效果的评价指标也做了深入研究,提出了不同的评价指标。其中包括:戴斯系数、轮廓宽度系数、豪斯多夫距离、中位数最小距离以及功能聚集系数等常见的评价指标^[33]。它们各自的特点以及计算方法见表1。

1.5 不同网络分割方法的潜在问题

独立成分分析、基于功能边界线的方法以及聚类分析或者基于聚类后的改进算法对大脑功能网络的分割都起到了重要的作用(表1)。它们都试图寻找稳定的内部功能一致、而区域间存在功能差异的脑区,并将分布于不同空间的脑区归于不同的功能网络。

不过,以上方法也存在一定的问题。首先,使用独立成分分析和聚类分析等方法得到的功能脑区数目具有不确定性^[29,61];其次,独立成分分析方法得到的结果不一定保证成分具有空间连续性的特点,即允许同一区域存在于不同的成分中,而其他方法如边缘检测方法首先得到的是具有空间连续性的结果,即同一分区不与其他分区重叠,而在此基础上还可进行聚类,得到类似于ICA的功能网络;最重要的是,以上方法大都是基于组水平进行的脑功能网络的构建,它有助于探索脑功能与认知行为存在的普遍的、

规律性的关系。但是,对于每个个体,这些方法不能较地去理解每个脑区的功能意义。因此,需要进一步实现个体水平上的功能网络分割。

2 个体上大脑功能网络的分割方法

以上所述的功能网络的分割技术大都基于组水平分析,忽略了个体间功能网络的差异。个体间功能网络存在空间和强度上的差异。强度上,Mueller等人^[17]基于静息态功能连接的方法对不同个体的功能网络进行比较,发现额顶网络、腹侧注意网络、默认网络、背侧注意网络、边缘网络、感觉-运动网络以及视觉网络的个体间差异依次降低。Laumann等人^[62]进一步验证了这一结果。空间上,每个个体分割出来的功能区域差别巨大^[24]。因此,基于个体的功能网络分割以及分割效果的稳定性也就变得尤为重要。

2.1 功能连接信号多次迭代法

Wang等人^[24]提出基于功能连接信号多次迭代的方法对个体功能网络进行分割,并达到了较好的效果(图5)。首先,将基于1000人构建的功能图谱投射到每个个体的功能像上^[29],计算每个个体的参考信号(即每个网络内的时间序列的平均)。其次,将每个顶点的功能信号和所有参考信号计算相关,并根据相关最大值重新分配到功能网络中。此外,在每个顶点上计算信心值(计算方法为最强相关值除以第二相关值)。在此基础上,对每个网络计算核心信号(即信心值大于一定阈限值(如1.1)的顶点上的功能信号值进行平均)、信噪比以及个体间的功能连接变异强度,并在大于信心阈限值的所有顶点上,进行统一化和平均^[24]。再次,在每个网络上,将核心信号和参考信号进行加权形式的平均。平均前,核心信号还需要乘以加权参数(包括信噪比、个体间的功能连接变异强度以及迭代次数)。这样得到的信号作为下次迭代的新的参考信号。使用这些包括了新的参考信号以及功能图谱的新参考信号,大脑的所有顶点也将进一步被分配到新的网络中。最后,将上两步进行迭代,直到算法达到了预设的标准(最近两次迭代中顶点重复率为98%以上)。

结果发现,在迭代过程中,在低级加工区域,如初级视觉和感觉运动区,顶点具有很稳定的分配,而联合皮层的分配调整具有较大改变。此外,还发现,基于静息态和任务态的功能像数据进行分割的

表1 脑功能网络分割中常用的评价指标^{a)}

Table 1 Evaluation indicators for parcellating functional networks

名称	提出者	使用举例	表达形式	指标特点
戴斯系数 (dice coefficient)	Lee Raymond Dice	[24] [45]	$DC = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{2 \times X_i \cap Y_i }{ X_i + Y_i }$ m是划分后的簇数目; X_i和Y_i分别表示不同划分结果中的簇; $X_i \cap Y_i$表示X_i和Y_i两簇中相交(共有)的体素(像素)的个数; $X_i + Y_i$表示X_i和Y_i两簇中体素(像素)的个数之和	(1) DC的取值范围为0~1; (2) DC越大, 两个划分结果的重叠度越高; (3) DC既可以用来度量某划分方法对同一被试在不同扫描上划分结果的重叠性, 也可以用来刻画同一划分方法对不同被试划分结果的重叠性
轮廓宽度 (silhouette width)	Peter Rousseeuw	[37]	$SI(C) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{a_k - b_k}{\max\{a_k, b_k\}}$ $a_k = \frac{1}{n_k(n_k - 1)} \sum_{i \in C_k, j \in C_k} S(v_i, v_j)$ $b_k = \frac{1}{n_k(N - n_k)} \sum_{i \in C_k} \sum_{j \notin C_k} S(v_i, v_j)$ C表示一个聚类结果, 由k个簇组成, C_k表示第k个簇; $S(v_i, v_j)$表示体素v_i和v_j的相似性; N是参与划分的体素总数	(1) SI的取值范围为 $-\infty \leq SI \leq \infty$; (2) SI负值表示分类不正确; (3) SI值越接近1表示分类较好; (4) SI度量了簇的紧致性
豪斯多夫距离 (hausdorff distance)	Felix Hausdorff	[45]	$H = \text{Max} \left\{ \max_{i \in A} \min_{j \in B} d(i, j), \max_{j \in B} \min_{i \in A} d(i, j) \right\}$ $d(i, j)$是欧几里德距离; A, B为两个簇的数据集	(1) 它寻找两个数据集最大距离; (2) 如果H指数越小, 说明任何一个数据集上点到另一个数据集上的点越接近; (3) 适合于检测异常数据
中位数最小距离 (median minimal distance)	Lilin shen	[45]	$m = \text{Median} \{ \min_{i \in A} d(i, j), \min_{j \in B} d(i, j) \}$ A, B为两个簇的数据集	越接近于0, 表明两个数据集越相似
功能聚集系数 (functional clustering index)	Nicolas Honnorat	[60]	$FCI(X) = \frac{\min_{i,j} \{1 - z(x_i), z(x_j)\}}{\max_i \Delta(x_i)}$ $\Delta(x_i) = 1 - f^{-1} \left(\frac{1}{ x_i } \sum_{p \in x_i} f(z_p, z(x_j)) \right)$ $f(r) = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$ X表示一个划分, $z(x_i)$表示团块i的标准归一化信号	(1) 当划分中每个团块的功能一致性增加和团块间的皮尔逊距离增加时, FCI的值会增大; (2) FCI的值越大, 说明划分的结果越好

a) 表格中的评价指标的公式及部分特点引自文献[33]

效果具有很大的相同性。偏侧化是人脑的重要的组织特点^[23,63,64], 同样也是人脑发育个体差异的重要特征。Wang等人^[24]基于此功能网络分割方法对这一重要特征进行了计算, 结果同样发现了言语相关的额下回以及颞顶联合区具有左侧化趋势, 而腹侧注意网络相关的脑岛以及角回具有右侧化趋势。

2.2 基于功能边界线的方法

Gordon等人^[57]不仅在组水平上进行了功能网络的分割, 同时在个体水平上也进行了应用。本课题组随后计算了个体水平和组水平分割空间的相似度,

发现大部分区域都具有较高的相似度(达70%)。同样, 滚雪球方法也适用于个体功能网络峰值密度图的计算^[58]。两种方法结合在一起能较好地实现对个体功能网络的分割。

Poldrack Russell A是一名认知神经学家。他对自己进行了532 d的磁共振扫描, 时间固定在每周一下午、周三和周四早上, 一共获得了84次静息态功能磁共振数据。Laumann等人^[62]结合功能边界线以及滚雪球方法对该被试的功能网络进行了较好的分割。总体上和组水平的功能网络分割结果相似, 并得到了默认网络、视觉网络、背侧注意网络、腹侧注意网络、

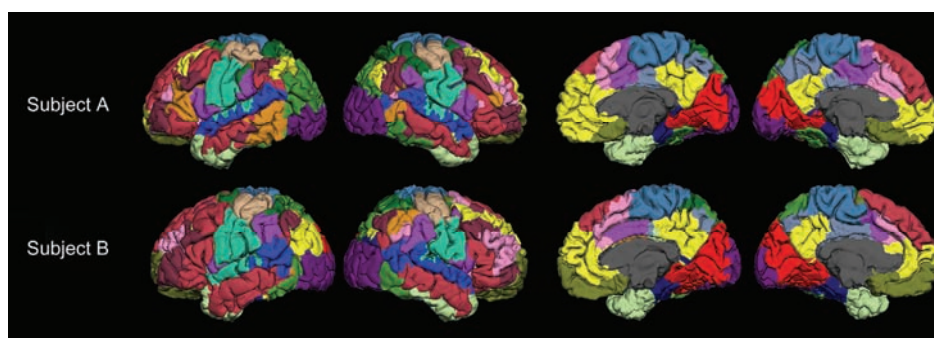


图 5 (网络版彩色)不同个体功能网络分割效果图. Wang等人^[24]基于功能连接信号多次迭代法对不同个体进行皮层功能网络进行分割. 上下为两个被试的功能网络效果图

Figure 5 (Color online) Examples of individual brain functional networks parcellation. Wang et al. ^[24] proposed the technique for parcellating individual cortical functional networks using an iterative adjusting approach

额顶网络、带状盖网络、警觉网络、听觉网络、感觉-运动网络等网络. 此外, 使用静息态功能数据和基于任务态数据(包括视觉任务、工作记忆任务和语言任务等)识别的功能区域具有较高的相似性. 之前研究发现, 个体间功能网络差异性从大到小依次为^[17]: 额顶网络、腹侧注意网络、默认网络、背侧注意网络、边缘系统、感觉-运动网络以及视觉网络. 但个体在不同时间点上, 视觉网络、感觉-运动网络相对于额顶网络、默认网络以及腹侧注意网络出现了较大变异^[62]. Poldrack等人^[65]后续计算了基因与功能网络的关系, 发现基因与功能网络内部联系较少, 而与功能网络之间的连接具有较强的联系.

2.3 多层感知器的功能网络分割

感知器是一种前馈人工神经网络, 包括输入层、隐层以及输出层^[66]. 在人工神经网络中, 相邻两层之间的节点两两连接, 前一层神经元的输出即为后一层神经元的输入. 并且每层神经节点只接收前一层神经元的输出, 同一层节点之间没有连接. 相对于单层感知器, 多层感知器 (multi-layer perceptron, MLP) 可以解决非线性问题, 实现复杂空间的分割^[67]. 此外, 多层感知器采用误差反传的学习算法, 即将输出误差逐层反向传播到隐层、输入层, 进而修改各单元权重值. 最后, 种子点功能连接以及独立成分分析可以认为是无监督学习, 而多层感知器可以认为是自监督学习程序^[68].

Hacker等人^[68]借助于MLP实现了个体水平的功能网络分割. 首先, 基于任务态元分析定位了感兴趣区, 这些区域属于7个功能网络. 在体素水平上, 将

所有被试的功能连接图像进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 降维. 其次, 进行多层感知器训练. 将PCA得到的结果作为输入, 在隐层中产生了22个特征值, 输入层最后产生了7个网络节点. 这7个网络分别是背侧注意网络、腹侧注意网络、视觉网络、额顶控制网络、语言网络、默认网络以及感觉-运动网络. 最后, Hacker等人^[68]使用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 来评价分割效果, 并且与线性判别分析以及双重回归法进行了结果比较. 总体来看, 个体分割达到了较好的效果; 处于ROC曲线下方面积 (area under ROC curve, AUC) 达到了98%左右. 和其他方法相比, MLP表现出较小的空间变异以及较小的网络间重叠, 并且AUC也高于其他方法.

2.4 个体功能网络分割存在的问题

以上不同的网络分割方法实现了在个体水平上功能网络的分割 (不同分割方法的总结见表2). 它们对个体水平上脑功能的了解具有一定的促进作用. 但也应该注意以下几个方面的问题.

首先, 对静息态数据的质量来讲, 扫描时间对于功能连接具有较大的影响. 前人研究结果发现, 静息态采集时间越长, 越能反映出个体的脑功能活动状态^[65]. 对于组水平的功能网络比较, 采集时间上仅需要3~4 min就可以达到对比效果^[70]. 但对于个体水平的分割, 静息态功能磁共振的采集应加长到25~27 min, 至多4 h, 才能进行有效的分割^[62,71]. 因此, 为了获得稳定的信号, 应尽量增加扫描时间, 从而提高分割的稳定性. 但是, 在实际的临床实践中, 对病人扫描

表2 功能网络分割方法

Table 2 Methods for parcellating functional networks

方法	提出作者	年份	网络/功能区个数	适用范围	应用举例
聚类分析	Yeo等人	2011	7个或17个功能网络	组水平	[29] [17]
谱聚类分析	Shen等人	2010; 2013	不确定 100个、200个或者300个功能区	组水平	[46] [47]
	Craddock等人	2012	不确定 200个或者600、1000个功能区	组水平	[37]
独立成分分析	McKeown等人	1997	不确定	组水平	[53] [56] [22]
功能边界法	Power等人	2011	264个功能区	组水平/个体水平	[69]
	Gordon等人	2016	1000以上功能区		[59]
功能连接信号多次迭代法	Wang 等人	2015	17个功能网络	个体水平	[24]

25 min以上是一件比较困难的事情. 不过可以先对功能连接的计算稳定性进行改进^[72], 然后再进行相应的功能网络分割.

此外, 尽管分割方法存在多样性, 但应确保分割的可重复性. 一方面, 和他人的功能网络分割效果具有一定的相似性; 另一方面, 也应和基于任务态功能数据进行的功能网络分割具有较高的可重复性^[24]. 此外, 以后的研究中应增加更多的验证性分析, 增加功能网络分割的可信度. 例如, 使用更多的指标(表1)评估分割效果, 或者在不同群体上进行分割效果的验证^[45].

3 大脑功能网络个体差异的原因

由于对大脑还有许多未解之谜, 人脑功能网络存在较大程度的个体差异性可能是先天性的, 也可能是后天造成的.

双生子研究是有效了解遗传和环境对某一因素影响程度的方法. Yang等人^[53]通过双生子研究发现, 基因在一定程度上对网络内部以及网络间连接都起到了影响. 但是还没有直接研究表明, 基因影响功能网络在个体间的差异. 但从进化论的角度上讲, 人是从类猿猴发展过来的. 前人研究发现, 不同脑区在进化上的改变程度也是不同的, 即不同脑区从类猿猴到人的发展变化过程中的改变程度存在一定的差异性^[29]. 顶下小叶有两个区域是人类特有的, 而前额叶以及顶叶的变化相对于其他区域也较大. 这些可能影响着个体间功能网络的差异性. Mueller等人^[17]在计算各网络的个体差异性与脑演变程度的关系时

发现, 演变程度越大, 功能网络在个体间的差异性也越大. Wang等人^[23]计算功能网络特异性时, 同样发现大脑演变程度与网络特异性呈显著的正相关关系. 这些研究表明, 功能网络的个体间差异有先天因素的作用.

心理学研究表明, 不同个体具有不同的人格特点、记忆能力、注意敏感性、智商或情商等. 这些不同认知或行为的差异性是以人脑的差异作为基础的, 更确切地说, 是需要脑区的功能多样性为支撑. Yeo等人^[32]对10449个任务态数据进行了元分析, 发现联合皮层参与的认知加工不仅种类多, 而且也比较复杂. 而这些脑区也是功能网络中个体间差异较大的部分^[17]. 这说明, 认知或者行为的差异性在一定程度上与脑功能网络的个体间差异有关.

4 大脑功能网络个体差异的应用以及展望

综上所述, 不断发展的认知神经计算手段正逐渐实现着稳健的人脑功能网络的分割以及个体水平的功能网络识别. 但由于大脑功能网络表现出个体差异性, 在临床上进行疾病治疗以及了解脑区的认知功能方面都应该关注脑功能差异性这一特征.

在临床方面, 现在已经开始使用任务态磁共振在术中对脑功能区进行保护. 例如, 使用任务对病人的感觉-运动区和语言脑区进行定位, 在术中对这些脑区进行保护^[73,74]. 但是, 如果被试不能很好地完成任务, 那么就可能存在定位的不准确性. 因此, 静息态功能网络的方法具有很大的优势, 并且也逐渐开始使用^[75~77]. 例如, Fox等人^[78]基于功能连接方法,

在个体水平上寻找亚属前扣带皮层相关联的背外侧前额叶区域,定位出抑郁症患者的异常功能区域,随后对患者进行经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)治疗. Wang等人^[24]也使用功能网络分割的方法对难治性癫痫病人进行运动功能区识别,取得了较好的效果. 本课题组首先使用具有功能定位“金标准”的直接皮层电刺激(electrical cortical stimulation, ECS)方法,找到了感觉运动区域;随后使用任务态激活的方法,发现脑激活区域准确率较低;而使用功能连接信号多次迭代法进行脑区识别时,和ECS结果比较一致^[24]. 这些研究说明,基于静息态功能磁共振的个体脑功能区识别具有较好的效果. 由于静息态功能磁共振实施的方便性以及结果的可靠性,未来临床应用也将更加广泛.

基于个体水平的功能分割能促进对个体认知及心理过程的了解. 以往对脑区的认知功能的探索大都基于组水平的计算,例如, Yeo等人^[32]采用元分析的方法找出了记忆、情绪和运动等不同任务相关联的脑区,并发现同一认知任务需要不同脑区同时参与完成. 大多数静息态数据同样基于组水平的计算. 例如,使用功能网络分析发现抑郁症病人的异常活动模式等. 虽然基于组水平的研究能全面而系统地了解规律性的一面. 但是,由于不同个体存在着空间和强度的差异,所得结果很难在个体上全面推广. 类似于如今的很多药物是为大多数病人设计,但这些“标

准性”药物对有些患者并不适合. 因此,有必要基于个体水平的功能网络分割,然后再在组水平上使用图论或者机器学习的方法进行个体预测和分类. 这种方法可以为个案研究和临床治疗提供有力的研究工具. 另外,可以基于个体水平进行横向研究. 例如,每个个体在不同情境下会处于不同的心理状态,如愉悦状态(和亲密朋友旅游或回忆有成就感的事情时)、抑郁状态(处于或回忆重大挫折的事件时),那么个体在不同心理状态下的功能网络就可以在功能网络分割的基础上继续使用机器学习的方法进行鉴别. 这一方面可以了解每个个体提供更有效的生理指标,另一方面可以对个体出现的心理问题进行有针对性的干预和治疗.

最后,应了解不同群体上个体功能网络分割的差异. 对儿童进行个体功能网络分割的结果与对成年和老年人的分割结果是否存在差异仍是有待解决的问题. 童年时期是脑发育较快的时期^[79],成年之后较为稳定. 但是中年到老年之后,脑结构开始萎缩,脑功能开始显著退化. 不同年龄段上每个个体的功能网络是否一致,或者说是否存在某些个体不能分割出某些功能网络呢? 长期的纵向研究可以了解不同个体在青少年成长到中年或者老年的功能网络发展变化情况,不过这需要较大的精力. 总体来讲,进行不同年龄段群体的分割对于了解功能网络的发展具有一定的促进作用.

参考文献

- 1 Sporns O. Networks of the Brain. Cambridge: MIT Press, 2011
- 2 Sporns O, Betzel R F. Modular brain networks. Annu Rev Psychol, 2016, 67: 613–640
- 3 Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci, 2009, 10: 186–198
- 4 Zuo X N, Ehmke T, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome. Cereb Cortex, 2012, 22: 1862–1875
- 5 Liang X, Wang J H, He Y. Human connectome: Structural and functional brain networks (in Chinese). Chin Sci Bull, 2010, 55: 1565–1583 [梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络. 科学通报, 2010, 55: 1565–1583]
- 6 Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: A selective overview. Biol Psychiatry, 2015, 77: 223–235
- 7 Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in Ihren Prinzipien Dargestellt Auf Grund Des Zellenbaues. Leipzig: J A Barth, 1909
- 8 Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. NeuroImage, 2002, 15: 273–289
- 9 Rolls E T, Joliot M, Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. NeuroImage, 2015, 122: 1–5
- 10 Desikan R S, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. NeuroImage, 2006, 31: 968–980
- 11 Talairach J J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. In: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to

- Cerebral Imaging. New York: Thieme Medical Publishers, 1988
- 12 Evans A C, Collins D L, Mills S R, et al. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. New York: IEEE Press, 1993. 1813–1817
- 13 Mazziotta J, Toga A, Evans A, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356: 1293–1322
- 14 Kanai R, Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 231–242
- 15 Fleming S M, Weil R S, Nagy Z, et al. Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science*, 2010, 329: 1541–1543
- 16 Wei D T, Meng J, Li Y D, et al. Application of big neuroimaging data from individual differences in psychological research (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2015, 60: 976–985 [位东涛, 蒙杰, 李亚丹, 等. 基于个体差异的大样本脑影像数据在心理学研究中的应用. *科学通报*, 2015, 60: 976–985]
- 17 Mueller S, Wang D, Fox M D, et al. Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron*, 2013, 77: 586–595
- 18 Wang D, Liu H. Functional connectivity architecture of the human brain: Not all the same. *Neuroscientist*, 2014, 20: 432–438
- 19 Kaiser R H, Andrews-Hanna J R, Wager T D, et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72: 603–611
- 20 van den Heuvel M P, Sporns O, Collin G, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70: 783–792
- 21 Disner S G, Beevers C G, Haigh E A, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 467–477
- 22 Tavor I, Parker Jones O, Mars R B, et al. Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. *Science*, 2016, 352: 216–220
- 23 Wang D, Buckner R L, Liu H. Functional specialization in the human brain estimated by intrinsic hemispheric interaction. *J Neurosci*, 2014, 34: 12341–12352
- 24 Wang D, Buckner R L, Fox M D, et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1853–1860
- 25 Buckner R L, Krienen F M, Yeo B T. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 832–837
- 26 Biswal B B. Resting state fMRI: A personal history. *NeuroImage*, 2012, 62: 938–944
- 27 Lee M H, Smyser C D, Shimony J S. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34: 1866–1872
- 28 Dosenbach N U, Nardos B, Cohen A L, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science*, 2010, 329: 1358–1361
- 29 Yeo B T, Krienen F M, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2011, 106: 1125–1165
- 30 Wig G S, Laumann T O, Petersen S E. An approach for parcellating human cortical areas using resting-state correlations. *NeuroImage*, 2014, 93: 276–291
- 31 Bush G, Luu P, Posner M I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4: 215–222
- 32 Yeo B T, Krienen F M, Eickhoff S B, et al. Functional specialization and flexibility in human association cortex. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 3654–3672
- 33 Zhao X W, Ji J Z, Liang P P. The human brain functional parcellation based on fMRI data (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2016, 61: 2035–2052 [赵学武, 冀俊忠, 梁佩鹏. 面向 fMRI 数据的人脑功能划分. *科学通报*, 2016, 61: 2035–2052]
- 34 Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34: 537–541
- 35 Cohen A L, Fair D A, Dosenbach N U, et al. Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 2008, 41: 45–57
- 36 Shen X, Papademetris X, Constable R T. Graph-theory based parcellation of functional subunits in the brain from resting-state fMRI data. *NeuroImage*, 2010, 50: 1027–1035
- 37 Craddock R C, James G A, Holtzheimer P E 3rd, et al. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33: 1914–1928
- 38 Sun J, Liu J, Zhao L. Clustering algorithms research (in Chinese). *J Softw*, 2008, 19: 48–61 [孙吉贵, 刘杰, 赵连宇. 聚类算法研究. *软件学报*, 2008, 19: 48–61]
- 39 Baker J T, Holmes A J, Masters G A, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71: 109–118

- 40 Kaiser R H, Whitfield-Gabrieli, Dillon D G, et al. Dynamic resting-state functional connectivity in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41: 1822–1830
- 41 Cai X, Dai G, Yang L. Survey on spectral clustering algorithms (in Chinese). *Comp Sci*, 2008, 35: 14–18 [蔡晓妍, 戴冠中, 杨黎斌. 谱聚类算法综述. *计算机科学*, 2008, 35: 14–18]
- 42 Shi J, Malik J. Normalized cuts and image segmentation. In: *Proceedings of the 1997 Conferences on Computer Vision and Pattern Recognition*. New York: IEEE Press, 1997. 731–737
- 43 Shi J, Malik J. Normalized cuts and image segmentation. *IEEE T Pattern Anal Mach Intell*, 2000, 22: 888–905
- 44 van den Heuvel M, Mandl R, HulshoffPol H. Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS One*, 2008, 3: e2001
- 45 Shen X, Tokoglu F, Papademetris X, et al. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification. *NeuroImage*, 2013, 82: 403–415
- 46 Rosenberg M D, Finn E S, Scheinost D, et al. A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 165–171
- 47 Finn E S, Shen X, Scheinost D, et al. Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1664–1671
- 48 Geerligs L, Rubinov M, Cam-Can, et al. State and trait components of functional connectivity: Individual differences vary with mental state. *J Neurosci*, 2015, 35: 13949–13961
- 49 Power J D, Cohen A L, Nelson S M, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 2011, 72: 665–678
- 50 Hyvärinen A, Oja E. Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Netw*, 2000, 13: 411–430
- 51 Beckmann C F, DeLuca M, Devlin J T, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360: 1001–1013
- 52 McKeown M J, Makeig S, Brown G G, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 1998, 6: 160–188
- 53 Yang Z, Zuo X N, McMahon K L, et al. Genetic and environmental contributions to functional connectivity architecture of the human brain. *Cereb Cortex*, 2016, 26: 2341–2352
- 54 Van Essen D C, Ugurbil K, Auerbach E, et al. The human connectome project: A data acquisition perspective. *NeuroImage*, 2012, 62: 2222–2231
- 55 Van Essen D C, Smith S M, Barch D M, et al. The WU-Minn human connectome project: An overview. *NeuroImage*, 2013, 80: 62–79
- 56 Smith S M, Nichols T E, Vidaurre D, et al. A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1565–1567
- 57 Gordon E M, Laumann T O, Adeyemo B, et al. Generation and evaluation of a cortical area parcellation from resting-state correlations. *Cereb Cortex*, 2016, 26: 288–303
- 58 Wig G S, Laumann T O, Cohen A L, et al. Parcellating an individual subject's cortical and subcortical brain structures using snowball sampling of resting-state correlations. *Cereb Cortex*, 2014, 24: 2036–2054
- 59 Chan M Y, Park D C, Savalia N K, et al. Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E4997–E5006
- 60 Honnorat N, Eavani H, Satterthwaite T D, et al. GraSP: Geodesic graph-based segmentation with shape priors for the functional parcellation of the cortex. *NeuroImage*, 2015, 106: 207–221
- 61 Li Y O, Adali T, Calhoun V D. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapp*, 2007, 28: 1251–1266
- 62 Laumann T O, Gordon E M, Adeyemo B, et al. Functional system and areal organization of a highly sampled individual human brain. *Neuron*, 2015, 87: 657–670
- 63 Liu H, Stufflebeam S M, Sepulcre J, et al. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 20499–20503
- 64 Wang D, Buckner R L, Liu H. Cerebellar asymmetry and its relation to cerebral asymmetry estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2013, 109: 46–57
- 65 Poldrack R A, Laumann T O, Koyejo O, et al. Long-term neural and physiological phenotyping of a single human. *Nat Commun*, 2015, 6: 1–15
- 66 Wang Z C, Deng W. Research on multilayer perceptron learning algorithm (in Chinese). *J Qinghai Norm Univ (Nat Sci)*, 2007, 1: 27–39 [王之仓, 邓伟. 多层感知器学习算法研究. *青海师范大学学报(自然科学版)*, 2007, 1: 27–39]
- 67 Rumelhart D E, Hinton G E, Williams R J. *Learning Internal Representation by Error Backpropagation, Parallel Distributed Processing: Explorations Microstructure of Cognition*. Cambridge: MIT Press, 1986

- 68 Hacker C D, Laumann T O, Szrama N P, et al. Resting state network estimation in individual subjects. *NeuroImage*, 2013, 82: 616–633
- 69 Wendelken C, Ferrer E, Whitaker K J, et al. Fronto-parietal network reconfiguration supports the development of reasoning ability. *Cerebral Cortex*, 2016, 26: 2178–2190
- 70 Airan R D, Vogelstein J T, Pillai J J, et al. Factors affecting characterization and localization of interindividual differences in functional connectivity using MRI. *Human Brain Mapp*, 2016, 37: 1986–1997
- 71 Anderson J S, Ferguson M A, Lopez-Larson M, et al. Reproducibility of single-subject functional connectivity measurements. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 548–555
- 72 Mueller S, Wang D, Fox M D, et al. Reliability correction for functional connectivity: Theory and implementation. *Human Brain Mapp*, 2015, 36: 4664–4680
- 73 Wurnig M C, Rath J, Klinger N, et al. Variability of clinical functional MR imaging results: A multicenter study. *Radiology*, 2013, 268: 521–531
- 74 Zhuang D X, Wu J S, Yao C J, et al. Clinical application of 3T intraoperative magnetic resonance image-guided functional neuronavigation combined with intraoperative neurophysiological monitoring in resection of insular gliomas (in Chinese). *Chin J Nerv Ment Dis*, 2012, 38: 207–211 [庄冬晓, 吴劲松, 姚成军, 等. 3.0 T术中磁共振实时影像功能导航联合术中神经电生理监测技术在岛叶胶质瘤手术中的应用. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38: 207–211]
- 75 Tie Y, Rigolo L, Norton I H, et al. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning—a feasibility study. *Human Brain Mapp*, 2014, 35: 1018–1030
- 76 Zhang D, Johnston J M, Fox M D, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with fMRI: Initial experience. *Neurosurgery*, 2009, 65: 226–236
- 77 Tanaka N, Stufflebeam S M. Presurgical mapping of the language network using resting-state functional connectivity. *Top Magn Reson Imaging*, 2016, 25: 19–24
- 78 Fox M D, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage*, 2013, 66: 151–160
- 79 Kessler D, Angstadt M, Sripada C. Growth charting of brain connectivity networks and the identification of attention impairment in youth. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73: 481–489

From groupwise to individual brain functional networks parcellation and application

WANG KangCheng^{1,2}, WU GuoRong^{1,2}, HOU Xin^{1,2}, WEI DongTao^{1,2}, LIU HeSheng³ & QIU Jiang^{1,2}

¹ School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

² Key Laboratory of Cognition and Personality of Ministry of Education, Southwest University, Chongqing 400715, China;

³ Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston 02129, USA

Numerous brain imaging studies revealed that human behavior and cognition, which included perception, attention, memory and personality, are complex processes. The neural correlates underlying these fundamental cognitive functions are not associated with a particular brain region, but closely related with our human brain functional networks. In recent years, the development of new brain connectivity technologies for mapping the whole brain functional networks advanced the knowledge of comprehensive neuronal circuits and systems. For instance, we can examine the architecture of these functional networks by a wide variety of graph theory tools. Previous studies suggested that brain networks were modular and hierarchically organized, and they consisted of blocks or subnetworks that were particularly densely connected, but not spatially depended.

Recently, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies uncovered that brain functional connectivity was inter-subject different. Individual differences in human behavior and cognition might associate with inter-subject variability in cortical functional systems. Two major sources of these variances might contribute to inter-subject variability in brain functional networks: the spatial distribution variability and the connection strength variability. Specifically, different subjects would show variable functional connectivity locations in connected to one same region of interest. In addition, individual differences in cortical functional networks were heterogeneous, with significantly higher variability in heteromodal association cortex (fronto-parietal control and attentional networks) and lower variability in unimodal cortices (sensory-motor and visual systems). Therefore, it is necessary and crucial to parcellate the individual brain functional networks, if we would like to conduct the application of imaging research findings. In compared to the task fMRI, resting-state fMRI has the advantage of implementation in clinic and high reliability of functional parcellation. Thus, resting-state fMRI is widely used to build the cortical functional networks.

In the present paper, we first described several ways for parcellating functional networks, which is based on group's resting state fMRI data. They included cluster analysis and independent component analysis (ICA). With clustering approach, previous study found that human brain could be parcellated into 7 or 17 large-scale cerebral networks. Then, the multigraph K-way clustering method was proposed to identify the network node and find that a total of 100, 200 and 300 subunits could represent the whole brain. Moreover, another researcher generated a functional brain atlas via spatially constrained spectral clustering including ICA, a data driven method, was another widely applied approach to explore the brain functional networks. Each spatial component was independent, and represent a source of signal. However, it was still a challenge to decide the number of spatial component. Finally, Gordon and his colleagues came up with a technique to identify the boundary to define the represent putative cortical areas, which could be better after combining Wig et al's snowball sampling.

Next, we illustrated the methods for parcellating individual cerebral functional networks. With resting-state fMRI data, researchers from Massachusetts General Hospital developed an approach to accurately map individual cortical functional organization. Crucially, in multiple iterative processes, Yeo's functional atlas and inter-individual variability were employed to direct the functional networks, which achieved highly reproducible within subjects and effectively captured the intra-subjects' difference. In addition, a combined method from Gordon's boundary approach and Wig's snowball sampling could also be employed to parcellate functional organization at individual level.

Finally, we thought that the individual difference in functional networks might drive from cortical expansion during human evolution and necessary in high-level cognitive function. With the character of functional connectivity, we should pay much attention to individual difference in functional organization in the aspects of personalized medicine and the knowledge of brain's function.

functional network, parcellation, individual level, groupwise

doi: 10.1360/N972016-00585