

不同时间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别的影响

魏杰^{1,2}, 陈通¹, 李传东^{1*}, 刘光远^{1*}, 邱江³, 温万惠¹, 位东涛³

1. 西南大学电子信息工程学院, 重庆 400715;

2. 西南大学数学与统计学院, 重庆 400715;

3. 西南大学心理学部, 重庆 400715

* 联系人, E-mail: cdli@swu.edu.cn; liugy@swu.edu.cn

2017-12-20 收稿, 2018-01-15 修回, 2018-01-15 接受, 2018-03-02 网络版发表

国家自然科学基金(61472330, 61374078, 31571137)资助

摘要 研究显示, 功能连接为特征被用于抑郁症机器识别的研究受到人们关注, 但不同时间尺度的静息态功能脑网络能捕获抑郁症神经病理信息的水平尚不明确, 对抑郁症识别效果的影响也未知. 本研究采用非线性回归方法, 建立了不同时间尺度的脑网络对抑郁症识别效果影响的模型, 并阐明了典型时间尺度的脑网络所捕获的抑郁症病理信息. 研究分析了64例临床抑郁症和53例健康对照被试的数据. 首先, 建立功能脑网络, 获得抑郁组显著的功能连接; 其次, 将显著连接输入支持向量机训练、测试, 获得敏感、特异以及精确度; 再次, 建模识别效果随时间变化的规律, 获得识别效果的模型. 初具识别能力的网络时间尺度约为46个重复时间(repetition time, TR), 主要捕获后扣带回与眶额叶皮层间, 右眶额中回与左角回间, 左回直肌与左海马间强化的功能连接. 获得最好识别效果的网络时间尺度约为114个TR, 且多捕获了右角回与双侧顶下缘角回、额中回间, 左杏仁核与左缘上回、右中央沟盖间弱化的功能连接. 随时间的增加, 脑网络可能捕获某些与抑郁症不直接相关的连接, 使识别效果降低. 因此, 抑郁症识别效果随静息态功能脑网络时间尺度的增加呈现倒U形趋势. 这将为进一步研究抑郁症的神经病理机制和提高其智能识别效果提供参考.

关键词 抑郁症, 静息态功能磁共振影像, 脑网络, 功能连接, 时间尺度, 模式识别

抑郁症(major depressive disorder)是一类最为常见的重度情感障碍, 以持久的悲伤情绪、很强的无价值感和负罪感、身体和精神上极易疲劳、快感缺失、睡眠紊乱、认知能力受损为主要症状^[1~4]. 抑郁症给患者、家庭以及社会造成巨大负担^[3,5~7], 对其精确的临床诊断、合适的治疗能让患者早日恢复健康、参与正常的工作、享受本应该过的幸福生活, 促进社会和谐. 近年来, 采用静息态功能磁共振(resting-state fMRI)技术, 探讨抑郁症病人较正常人脑网络异常功能连接的研究成为当下的热点^[3,5,7~18], 获得了一些可能的病理机制的认识, 为其临床诊断提供了相对

有效的生物标记^[19~22].

采用静息态功能脑网络的连接来探讨抑郁症病理机制的研究发现, 抑郁症涉及默认网络(default mode network)、情绪网络(affective network)、认知控制网络(cognitive control network)等内部或网络间的连接异常^[3,5,7,10], 这些连接异常可能是抑郁症病理症状的部分生物标记, 且为实现抑郁症的机器辅助诊断提供了良好基础^[19,20,22]. 静息态功能磁共振技术下, 功能连接指空间上相互分离脑区的低频血氧水平依赖信号间的时域统计相关性(频率介于0.01~0.08 Hz), 反映不同区域间自发神经活动的协同交互

引用格式: 魏杰, 陈通, 李传东, 等. 不同时间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别的影响. 科学通报, 2018, 63: 2093–2102

Wei J, Chen T, Li C D, et al. Influence of resting-state functional brain network's time duration on recognizing major depressive disorder (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 2093–2102, doi: 10.1360/N972017-01166

性,揭示人脑内在的功能组织方式,多以时间序列间的皮尔逊相关系数来估计^[5,22-28]. Peng等人^[29]用5'00" (TR=3 s, 100 TRs)的数据,获得抑郁症病人的楔前叶与感官运动区域(梭状回、中央前/后回、辅助运动区)间的反相关功能连接变强,预示默认网络与非默认网络区域间相反的内在自发神经活动被扩大,可能与病理有关. Shen等人^[30]用5'00" (TR=3 s, 100 TRs)的数据得到了左背外侧前额叶与左额中回、顶叶、中央前/后回、楔前叶、颞上回、顶下小叶、扣带区域间的连接变强,可能与病人的认知功能失常有关. Chen等人^[17]用5'06" (TR=3 s, 102 TRs)的数据说明了抑郁症病人的后扣带回与背内侧前额叶间,后扣带回与右顶下回、角回间的功能连接变弱,这些弱化的连接有可能是抑郁症病人不足的情绪调节和认知负性偏向的部分原因,特别是涉及关于自我精神状态,自我参考信息的处理方面有缺陷. Zhou等人^[31]用6'00" (TR=2 s, 180 TRs)的数据,报告了抑郁症病人的后扣带回与内侧眶额叶皮层间的功能连接强化,可能与病人持续处于负性自我关注的状态、情绪与认知负性偏向有关;双外侧前额叶皮层与顶下小叶间的功能连接强化,可能表明病人自我注意的强化. Sambataro等人^[32]用6'00" (TR=2 s, 180 TRs)的数据获得了抑郁症病人的后扣带回与腹内侧前额叶间有变强的功能连接,可能与病人持续处于负性自我关注有关. Cullen等人^[33]用6'00" (TR=2 s, 180 TRs)的数据,考虑青少年抑郁群体,得到杏仁核与前额叶、海马、海马旁回、脑干间的连接减弱,与楔前叶间的连接增强(与抑郁程度不显著相关),可能与病人的负性情绪调节障碍有关. Tang等人^[34]用6'40" (TR=2 s, 220 TRs)的数据说明了抑郁症病人的左腹前额叶与杏仁核间的功能连接变弱(与抑郁程度不显著相关),表示病人可能有皮层-边缘系统的情绪功能失常. Sheline等人^[35]用7'30" (TR=2.5 s, 180 TRs)的数据探讨了抑郁症病人的认知异常,报告双侧背前额叶区域与腹侧前额叶区域、前扣带回、后扣带回、楔前叶间,均有强化的功能连接,可能是病人持有持续负性抑郁想法、降低的认知能力、增加的警觉性以及过多的自我关注的部分基础. Cheng等人^[5]用8'04" (TR=2 s, 242 TRs)的数据获得了抑郁症病人的内眶部皮层与左海马旁回间的功能连接变弱,可能与病人的奖励动机不足有关;左侧眶部皮层与左角回间强化的功能连接(与抑郁程度不显著相关),表示病人自我惩罚

与语言系统可能存在失常. 目前,抑郁症脑网络的功能连接为特征已被用于病人和健康个体间的机器识别研究,且获得了超过60%的区分效果,开启了计算机辅助诊断抑郁症的实践^[36-41]. 据此,人们采用不同时长和TR的功能磁共振数据,获得了关于病人的情绪、认知、控制以及自我等病理症状的可能的异常网络功能连接;而没有研究考虑不同时长的静息态功能脑网络所能捕获的抑郁症神经病理信息差异以及对识别效果影响的问题. 鉴于已有研究假设相比于较短、较长时间尺度的脑网络,中等时间尺度的脑网络能更好地捕获抑郁症的神经病理信息,进而获得更好的识别效果.

为了提高抑郁症病理机制发现以及机器识别的效率,本研究旨在探讨不同时间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别效果的影响方式,并阐明具有可信区分性的典型时间尺度的静息态功能脑网络所捕获的抑郁症神经病理信息差异. 首先,基于64例临床抑郁症和53例健康对照被试的标准化预处理后的静息态功能磁共振数据,用大脑的AAL(anatomical automatic labeling)分区模板,提取90个脑区固定时长的时间序列,建立功能脑网络,获得抑郁组较健康组显著的功能连接($P \leq 0.05$, FDR矫正);其次,采用支持向量机对抑郁与健康个体进行分类,获得评价识别效果的敏感、特异以及精确度;再次,对识别效果随时间变化的规律进行建模,获得识别效果的非线性模型,并说明三典型时间尺度的静息态功能脑网络所捕获的抑郁症神经病理信息差异;最后,抑郁症识别背景下,给出静息态功能磁共振数据采集时间跨度的建议. 总体分析流程见图1.

1 材料与方法

(i) 被试. 64例临床抑郁症患者与53例健康对照的被试包含于本研究的分析中. 抑郁症组被试来自于重庆医科大学附属第一医院的门诊患者,共80人. 按照美国精神障碍诊断与统计手册第4版(diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV),由两位精神科主任医师对被试进行结构化访谈的临床诊断,并确诊为患有重性抑郁症障碍. 病人抑郁程度通过汉密尔顿抑郁量表(17-item version of Hamilton depression rating scale, HAMD-17)^[42]获得. 健康对照组被试来自于西南大学师生和广告招募的社区志愿者,共60人. 健康被试与抑郁症患者在

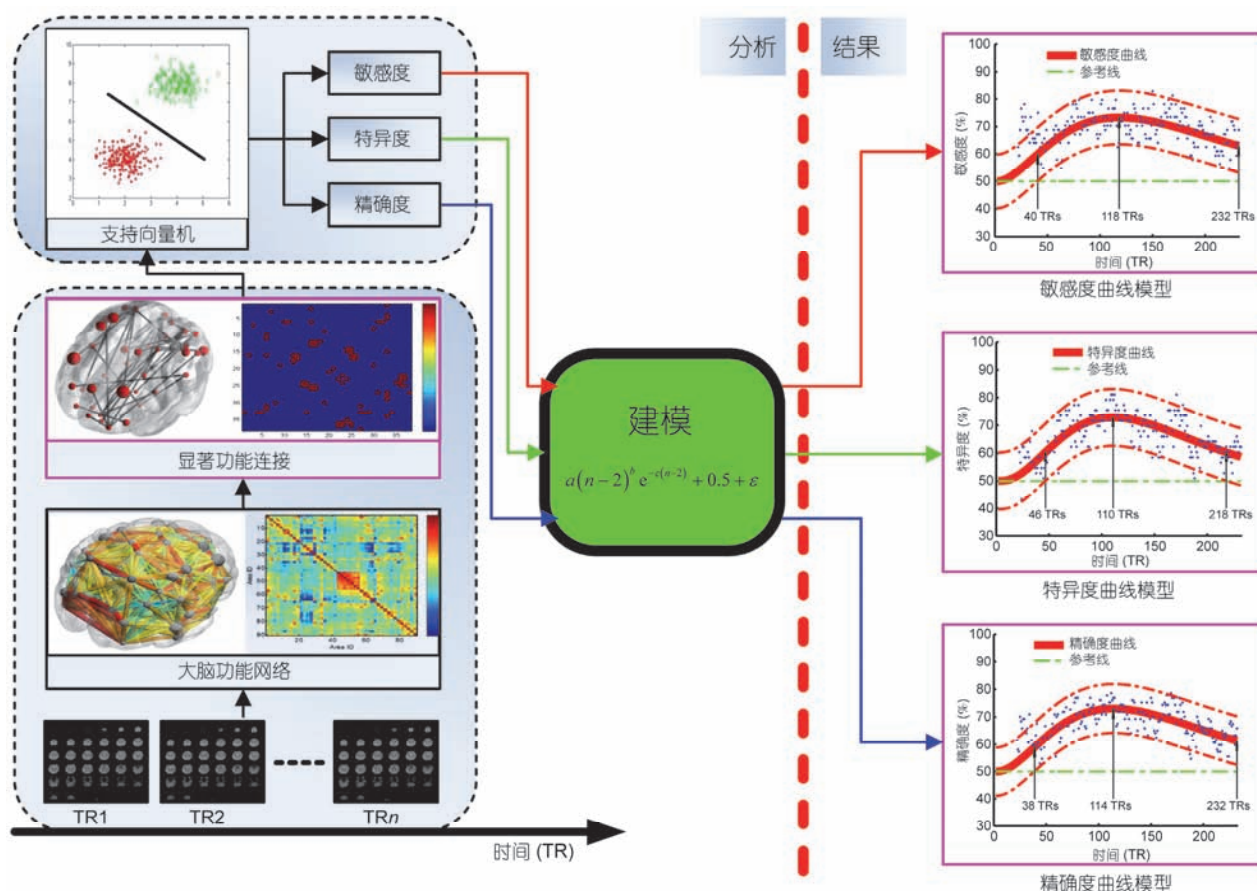


图 1 静息态功能磁共振研究的分析与结果. 首先在标准化预处理后的静息态功能数据上, 用大脑的AAL分区模板, 提取大脑 90 个脑区固定时长的时间序列, 计算两两脑区间的功能连接(皮尔逊相关系数), 建立全脑功能脑网络, 获得抑郁组较健康组显著的功能连接; 其次将显著功能连接作为特征, 输入支持向量机进行训练, 采用留一法获得评价识别效果的敏感度、特异度以及精确度; 再次, 对识别效果随时间变化规律建模, 获得识别效果的模型曲线

Figure 1 Analysis and results of resting state functional magnetic resonance. The resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was preprocessed in a standardized way. The study constructed the functional brain networks under the anatomical automatic labeling (AAL) atlas and the time series of 90 big brain regions extracted from the preprocessed rs-fMRI data. The significant functional connectivities were obtained and used as classification features. Then, the sensitivity, specificity and accuracy of the support vector machine classifier were obtained by the leave one subject out cross validation. By modeling the relationship between the functional brain network's time durations and classification performances, the nonlinear models of classification performances were obtained

性别、年龄、受教育程度方面进行了良好匹配, 且他们的汉密尔顿抑郁得分也被检测。

被试按照如下标准进行筛选. 重性抑郁障碍被试的入组标准: (1) 年龄介于20~50岁; (2) HAMD-17量表得分大于或等于13, 表明患者的抑郁程度为中度以上; (3) 既往和目前无躁狂发作; (4) 无酒精、药物滥用、精神发育迟缓以及其他器质性疾病, 无药物治疗历史; (5) 研究者判断患者无冲动自伤、自杀或伤害他人的危险, 并且有能力配合完成实验, 同时有家属陪护. 健康对照被试的入组标准: (1) 年龄介于20~50岁; (2) HAMD-17量表总得分小于4; (3) 无精

神疾病史或精神疾病家族史; (4) 无酒精、药物滥用史及严重的躯体疾病. 排除静息态扫描中头动大于2 mm或2°的23位被试(7名控制组和16名抑郁组被试), 剩余64例抑郁症患者与53例健康对照被试的数据进入研究, 他们的人口学基本信息见表1.

本研究经西南大学脑影像中心研究伦理委员会和重庆医科大学附属第一医院批准同意. 在正式实验前, 所有被试均签署了知情同意书.

(ii) 影像采集与预处理. 影像数据通过美国西门子3.0 T磁共振成像仪(siemens medical, erlangen, germany)获得, 包括结构和功能影像. 高分辨率的结

表1 抑郁症患者及健康对照被试的人口统计信息^{a)}Table 1 Demographic information and clinical measures of depression patients and healthy controls^{a)}

项目	抑郁组(n=64)	健康组(n=53)	统计量	P值
性别(男/女)	36/28	29/24	+0.03	0.51
年龄(年)	40.52(14.53)	37.62(12.73)	-1.15	0.25
教育(年)	10.85(3.59)	11.62(2.22)	-1.41	0.16
病程(月)	15.61(9.23)	-	-	-
HAMD-17	23.23(4.85)	1.28(1.25)	-34.83	3.6e-47

a) -表示对应数据不存在

构像(T1加权3D影像数据)通过快速梯度回波序列采集(参数:脉冲重复时间(TR)/回波时间(TE)=1900 ms/2.52 ms,反转时间=900 ms,反转角(FV)=9°,切片=176,层厚=1.0 mm,矩阵(matrix)=256×256,体素=1 mm×1 mm×1 mm).功能像(T2×加权像3D影像数据)是通过梯度回波-回波平面(GE-EPI)成像序列采集(参数:TR/TE=2000 ms/30 ms,反转角=90°,切片=32,层厚=3.0 mm,层间隔=1.0 mm,矩阵(matrix)=64×64,体素=3.4 mm×3.4 mm×3.4 mm),共计242个功能图像(8'04").影像数据采集中,要求被试闭眼、保持清晰,尽量保持其头部不动,平躺于检测床上休息,不执行特定认知任务,也不进行主动的思维活动.通过事后询问,确定被试在实验过程中都较好地完成了实验要求.

数据预处理与时间序列提取是通过DPARSF 4.2工具包完成^[43].对每个被试的静息态功能影像数据,首先,剔除扫描的前10个功能图像(消除初始机器信号不稳定对研究的影响);其次,对剩下232个全脑功能图像进行标准化的预处理,包括时间对齐、头动矫正、去除协变量(1阶线性趋势、Friston 24头动协变量、白质灰质干扰信号)、带通滤波(0.01~0.08 Hz)以及空间标准化(3 mm×3 mm×3 mm);最后,由DPARSF A (advanced edition)软件包自带AAL分区模板^[44],提出90个大脑区域的时间序列.

(iii) 方法. 探讨不同时间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别的影响方式,研究的方法包括大尺度脑网络的异常功能连接的提取、支持向量机分类识别以及识别效果随时间尺度变化规律建模3个步骤(图1),均由自编MATLAB程序实现(MATLABR2013a, <https://www.mathworks.com/>).

大尺度脑网络异常功能连接的提取.对每个被试的时间序列,以第一个TR为起点,依次取出n个TR长的90个脑区的时间序列片段($20 \leq n \leq 232$;计算

两两脑区间的功能连接(皮尔逊相关系数),构建全脑的大尺度功能脑网络;对功能连接做Fisher Z变换后,用双样本t检验,找出郁症组相对于健康对照组显著的功能连接($P \leq 0.05$, FDR矫正).

支持向量机的分类.将由n个TR长的时间序列片段计算出的显著功能连接作为特征,依次用116个被试的数据输入支持向量机训练,剩下1个被试的数据用于测试(采用MATLAB内置函数svmtrain, svmclassify, 参数C=1).根据117次测试的结果,计算时间尺度为n个TR长的功能脑网络的识别效果指标:敏感度、特异度以及精确度(敏感度指在病人的条件下被识别为病人的概率;特异度指在健康的条件下被识别为健康(免病)的概率;精确度指分类器做出正确判断的概率^[45]).

识别效果随时间尺度变化规律的建模:根据研究假设,提出识别效果随时间变化规律的数函数模型如下:

$$P(n) = a(n-2)^b e^{-c(n-2)} + 0.5 + \varepsilon, \quad (1)$$

其中n为时间(连续的TR个数),a, b, c为模型参数(取值大于零),P(n)为识别效果关于时间的函数,ε为模型误差项.采用模型(1)与非线性回归的方法,确定模型系数,分别获得敏感度、特异度以及精确度的曲线模型.

2 结果

2.1 识别效果的模型

通过分析,研究获得敏感度、特异度以及精确度的曲线模型(图2),以及模型对应参数(表2).识别效果模型均表现出显著的非线性趋势(表2中,3个非线性曲线模型的参数取值均显著大于零):伴随脑网络时间尺度的逐步增加,识别效果呈现出先提升、达最佳、后降低的变化.对比敏感度模型的95%置信边界与随机参考值(图2,绿色虚线),发现时长40个TR的脑网络对抑郁症病人初具可信检测性、118个TR的脑网络具有理论上的最好值、232个TR的脑网络虽然不能达到最好值,但同样具有可信检测性.对比特异度曲线模型的95%置信边界与随机参考值,发现时长46个TR的脑网络对于健康被试初具可信免病性、110个TR的脑网络具有理论上的最好值、218个TR的脑网络虽不能达到最好值,但保持可信免病性.对比精确度曲线模型的95%置信边界与随机参考值,发现时

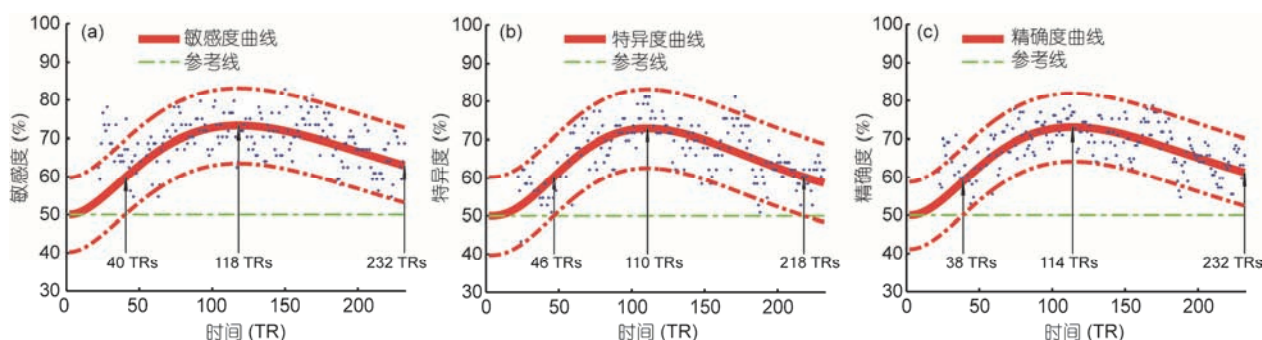


图 2 识别效果模型. (a) 敏感度曲线模型; (b) 特异度曲线模型; (c) 精确度曲线模型. 红色虚线为对应模型的 95% 置信上、下边界
Figure 2 Model of classification performances. (a) Sensitivity curve model; (b) specificity curve model; (c) accuracy curve model. The red dashed lines are the corresponding 95% confidence boundaries

表 2 模型参数^{a)}

Table 2 Model parameters^{a)}

曲线模型	a^*	b^*	c^*
敏感度	1.4×10^{-4} (0.1×10^{-4} , 2.8×10^{-4})	2.0 (1.5, 2.5)	1.7×10^{-2} (1.3×10^{-2} , 2.1×10^{-2})
特异度	1.3×10^{-5} (0.2×10^{-5} , 2.3×10^{-5})	2.6 (2.1, 3.2)	2.4×10^{-2} (1.9×10^{-2} , 2.9×10^{-2})
精确度	8.2×10^{-5} (3.1×10^{-5} , 13.4×10^{-5})	2.1 (1.7, 2.6)	1.9×10^{-2} (1.5×10^{-2} , 2.3×10^{-2})

a) *: 置信水平 $\alpha=0.05$ 下, 显著大于零

长 38 个 TR 的脑网络对抑郁症的诊断初具可信区分性、114 个 TR 的脑网络具有理论上的最好效果、232 个 TR 的脑网络虽不能达到最好识别效果, 但保持可信区分性. 此外, 精确度曲线模型还表示, 时长超过 38 个 TR 的静息态功能脑网络的异常连接被用于识别抑郁症与健康个体时, 正确分类率均可信地超过随机参考值的 50%. 因此, 具有分类效果的功能脑网络的典型时间尺度介于 46 和 218 个 TR 之间, 而时间尺度为 114 个 TR 的脑网络能获得最好效果.

2.2 典型时间尺度脑网络的异常连接

典型时间尺度的脑网络异常功能连接如图 3 所示 (抑郁症组相对于健康对照组, $P \leq 0.05$, FDR 矫正). 时长 46 个 TR 的脑网络主要捕获了后扣带回与眶额叶皮层、眶额叶与顶叶、丘脑与枕叶皮层、枕叶与中扣带回、颞叶与眶额叶间的 22 条异常连接 (与汉密尔顿抑郁程度显著相关, $P \leq 0.01$, FDR 矫正), 其中, 抑郁症病人异常变强的功能连接存在于左后扣带回与左眶额额上、下回, 双侧回直肌间; 右后扣带回与双侧回直肌间, 双侧后扣带回与右枕上回间; 左眶额额中回与左眶额额上回、角回、内侧额上回间; 左回直肌与左海马间, 左内嗅皮层与右尾状核间; 左丘脑与双侧枕上回、右楔叶间, 双枕上回与双中扣带回间; 左

颞极颞中回与右眶额额下回、内侧额上回间; 而异常变弱的连接存在于左眶额额中回与右缘上回间.

时长 114 个 TR 的静息态脑网络捕获了 44 条异常连接 (与抑郁程度显著相关, $P \leq 0.01$, FDR 矫正), 其中, 除与时长 46 个 TR 的网络所捕获的主要异常一致外, 抑郁症病人异常变强的功能连接还存在于左丘脑与双侧楔叶间, 右丘脑与双侧楔叶、右枕上回间; 右缘上回与右中央后回间, 左豆状苍白球与左枕上回间; 而异常变弱的连接还存在于左楔叶与右楔叶间, 右楔叶与左枕上回间; 右角回与右顶下缘角回、中央前后回、额中回、尾状核、中扣带回、左顶下缘角回、额中回间; 左杏仁核与左缘上回、右中央沟盖间, 左缘上回与右眶额额下回间.

时长 218 个 TR 的功能脑网络共发现 170 条异常连接. 相比于前两个脑网络, 它既捕获了异常的主要功能连接, 又捕获了 101 条可能与抑郁症病理不直接相关的连接 (与抑郁程度不显著相关, $P \geq 0.01$, FDR 矫正). 主要体现在视觉相关的功能连接 (左枕下回与左颞中回、眶内额上回、右中央旁小叶; 右枕下回与右侧梭状回、回直肌; 右枕中回与双侧丘脑), 听觉相关的功能连接 (左颞横回与左三角部额下回; 右颞横回与左岛盖部而下回; 左颞上回与左颞中回、梭状回、右丘脑、梭状回; 右颞上回与左眶内额上回), 运动与

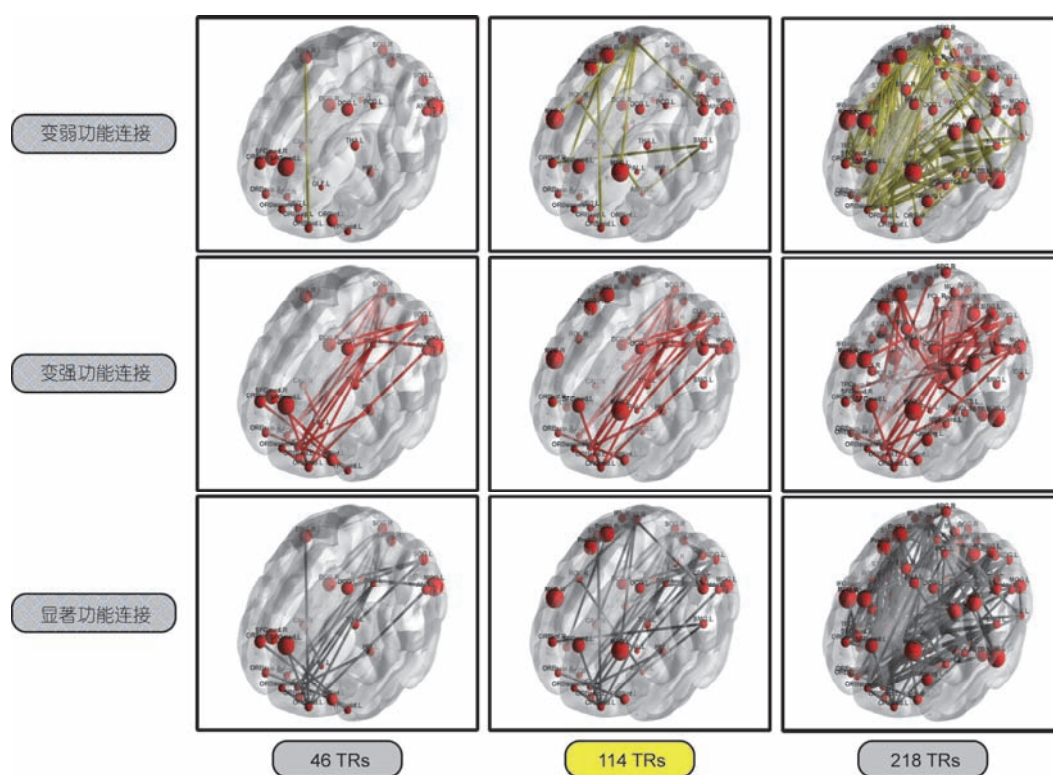


图3 典型时间尺度脑网络的异常功能连接

Figure 3 Abnormal functional connectivities of brain networks with typical time durations

躯体感知相关的功能连接(左辅助运动区与左丘脑;右辅助运动区与右中央后回、丘脑;左中央后回与左颞中回、眶内额上回、右豆状苍白球、颞极颞中回、回直肌;右中央后回与左丘脑、右豆状苍白球、豆状壳核、侧海马旁回),感觉信息中继器相关的功能连接(左丘脑与左顶上回、梭状回、右中央旁小叶、中央后回;右丘脑与左顶上回、右颞极颞上回、辅助运动区)等。

以上结果表明,随时间尺度的逐步增加,静息态功能脑网络所能捕获的抑郁症病理信息逐步增多,同时所引入的可能与抑郁症病理不直接相关的信息也逐步增多(22/0, 44/0, 69/101);采用功能脑网络的异常连接来识别抑郁与健康个体时,其识别效果呈先提升、达到最佳、而后降低的非线性趋势。

3 讨论

敏感度、特异度与精确度的曲线模型(式(1)、表2、图2)均良好地描述了识别效果随静息态功能脑网络时间尺度变化的非线性规律。如图2所示,识别效果随时间的散点绝大多数都落入对应曲线模型(红色加粗实线)的95%置信边界内(红色虚线),并且对应曲

线模型的95%置信边界涵盖了前人采用相近方法来识别抑郁症的识别效果^[36~41]。再者,每个曲线模型的参数取值显著大于零,并不多余(表2)。识别效果模型一致表示:随静息态功能脑网络时间尺度的增加,抑郁症的识别效果呈先提升、达最优、后降低的非线性趋势;时长114个TR的功能脑网络倾向于获得最好识别效果,且时长大于46个TR的功能脑网络倾向于获得好于随机猜测的效果。超过80%的静息态功能脑网络的识别效果好于随机猜测的结果再次证实了前人采用脑网络的异常功能连接作为可能的生物标记来区分抑郁症与健康个体的做法的有效性^[36~41]。约4 min(114个TR)的脑网络倾向于获得最好效果、更好地捕获抑郁症病理信息的结果,说明采用静息态功能脑网络的异常连接来探讨识别抑郁症、发现抑郁症的生物标记的做法具有较好的时效性。

典型时间尺度静息态功能脑网络所捕获的抑郁症病理信息水平确有差异(图3)。时长46个TR的功能脑网络所捕获的22条异常连接均与汉密尔顿抑郁程度显著相关,无未达显著的功能连接(图3,第一列,第三行)。相对于健康对照组(图3,第一列,第二行),

抑郁症病人组的后扣带回与腹内侧眶额叶间的功能连接变强,表明抑郁症病人默认网络内部前、后间的神经活动协同性被异常强化,可能是他们持续处于自我关注(参照)思维、沉思状态的部分基础,与前人关于后扣带回和前额叶间连接的发现一致^[3,7,31,32,46].左回直肌与左海马间强化的连接说明抑郁症病人关于情绪处理和记忆系统间有异常强的交互,预示抑郁症病人对负性情绪体验以及负性自我思维增强的记忆^[31].左眶部额中回与左后扣带回、角回间强化的连接表示自我惩罚与语言系统间有异常强的交互,预示这种连接强化可能参与了抑郁症病人关于自我、自尊的更加明显的负性感受^[5].丘脑与枕上回间强化的连接可能源于丘脑降低,而枕上回升高的不对称的异常神经活动^[47,48].右缘上回与左眶部额中回间弱化的连接(图3,第一列,第一行)表示病人的躯体感知、镜像感知与惩罚系统间的交互变弱,可能暗示躯体感知和镜像认知对负性惩罚思维调节作用减弱^[49].双枕上回与双中扣带回、丘脑间强化的连接可能是抑郁症病理的某种初级新机制.

时长114个TR的静息态脑网络发现的44条异常功能连接与汉密尔顿得分显著相关,无未达显著的功能连接(图3,第二列,第三行).除与时长46个TR的功能脑网络所捕获的主要病理信息一致外,时长114个TR的静息态脑网络还多捕获了一些与抑郁症病人注意、认知控制、情绪调节方面缺陷相关的异常连接.相对于健康对照组(图3,第二列,第一行),抑郁症病人的右角回与双侧额中回、双侧顶下缘角回、右中央前回间变弱的连接表示其额-顶控制网络内部交互被弱化,可能是病人很难集中注意力、认知控制缺陷、更少关注外界环境刺激、调节负性情绪能力低下的部分原因^[7].右角回可能是抑郁症病人在语言、注意、认知、情绪等异常表现的重要节点之一.右眶部额下回与左缘上回间,左杏仁核与左缘上回、右中央沟盖间弱化的连接表示病人躯体感知线索、镜像知觉与负性情绪调节间交互的弱化,可能预示病人存在减弱的皮层对边缘系统情绪调节的能力^[9,34].这为抑郁症的单氨假说中单氨神经通路(眶额叶皮层对边缘系统的调节不足)提供了一定证据^[1],再次支持了抑郁症越来越多地被认为是大脑分布式脑网络异常交互的神经障碍的假说^[3,7,29].

时长218个TR的功能脑网络共发现170条异常连接,其中69条与汉密尔顿抑郁程度显著相关,而101

条与汉密尔顿抑郁程度不显著相关(图3,第三列,第三行).未达显著的功能连接可能与抑郁症病理不直接相关,或反映某些重复的病理信息.首先,先前研究中,主要关注抑郁症病人的情绪、认知、注意、控制等病理异常,较少关注抑郁症病人的初级视觉、听觉、运动、躯体感知的功能连接异常;其次,如果这些功能连接确实反映抑郁症的病理机制,那么用于区分抑郁症和健康个体时,理论上应该具有更好识别效果,然而事实相反.当然,也有可能的是因为未达显著的功能连接与显著的连接间存在信息的重复,或因为仅有116个训练样本下,170个异常连接作为特征进行训练,易产生过拟合,致使泛化性能受局限.也有研究表示,处理感觉信息的丘脑连接异常与抑郁症有关.例如,Brown等人^[16]报告抑郁症病人在内侧丘脑与颞叶区域、躯体感觉皮层间连接的强化,丘脑作为皮层-皮层间的中继器在抑郁症中伴有作用.如果未达显著的功能连接中,大部分确实与抑郁症病理有关,那么预示着抑郁症病人存在除高级系统异常外,还存在初级视觉、听觉、运动、躯体感知的某些异常,进而,将来对抑郁症病理机制的研究需要扩展到整个大脑系统中,而不局限于特定的静息态网络.抑郁症是否具有初级信息处理神经系统的异常,或抑郁症是否是整个大脑网络整体异常,有待于更多的研究探索.

本研究也有一些不足之处.影响抑郁症识别的主要因素包括抑郁症的不同亚型、估计功能连接的数据时长、确定病理异常的特征提取方法以及具体机器学习算法^[36-41].首先,抑郁症包含了不同的亚型,本研究并未细分抑郁症的不同亚型.其次,确定病理异常的特征提取方法主要有滤波器、擦除以及嵌入技术^[50],其中 t 检验是神经影像学的识别研究中通常采用的滤波器技术之一.最后,已有诸如线性回归、决策分析以及人工神经网络等方法被用于探讨抑郁症的机器识别,各有所长,但最常用的、影响最广的分类方法是支持向量机^[22].因此,本研究考察了估计功能连接的数据时长对抑郁症病理信息的发现和对其进行识别的影响,将其余影响因素保持为最常用选择,而它们对抑郁症识别效果的影响以及对病理信息的发现能力都有待于将来进一步的探讨.

4 结论

本研究采用非线性回归的方法,建模了不同时

间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别效果影响的新问题, 获得识别效果的模型、典型时间尺度的静息态功能脑网络所能捕获的异常连接的差异. 结果表明, 抑郁症识别效果随静息态功能脑网络时间尺度的增加呈现倒U形变化趋势, 中等时间尺度的脑网络倾向于更好捕获抑郁症的神经病理信息. 对通过

异常功能连接来探讨抑郁症的病理机制的编码研究以及采用异常功能连接为先验特征进行抑郁症机器识别的解码研究, 建议采集约56个TR(1'52")到约242个TR(8'04")的, 或是更长一点的静息态功能磁共振数据, 而后根据特定研究目的仔细筛选与抑郁症病理机制相关的连接生物标记或连接特征.

参考文献

- Carlson N R. Foundations of Physiological Psychology. 6th ed. London: Pearson/Allyn & Bacon, 2005. 475–501
- Liu H J, Qiu J. Depression brain dysfunction: Evidence from a local functional connectivity methods (in Chinese). J Psychol Sci, 2015, 38: 1004–1011 [刘惠娟, 邱江. 抑郁症的脑功能异常: 来自静息态功能磁共振成像的证据. 心理科学, 2015, 38: 1004–1011]
- Mulders P C, van Eijndhoven P F, Schene A H, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 56: 330–344
- Gotlib I H, Joormann J. Cognition and depression: Current status and future directions. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6: 285–312
- Cheng W, Rolls E T, Qiu J, et al. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. Brain A J Neurol, 2016, 139: 3296–3309
- Lord A, Horn D, Breakspear M, et al. Changes in community structure of resting state functional connectivity in unipolar depression. PLoS One, 2012, 7: e41282
- Kaiser R H, Andrewshanna 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
- Veer I M, Beckmann C F, Marie-José V T, et al. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. Front Syst Neurosci, 2010, 4: 1–10
- Wang L, Hermens D F, Hickie I B, et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. J Affect Disord, 2012, 142: 6–12
- Dutta A, Mckie S, Deakin J F W. Resting state networks in major depressive disorder. Psychiatry Res Neuroimag, 2014, 224: 139–151
- Kerestes R, Davey C G, Stephanou K, et al. Functional brain imaging studies of youth depression: A systematic review. Neuroimage Clin, 2014, 4: 209–231
- Wang Y L, Yang S Z, Sun W L, et al. Altered functional interaction hub between affective network and cognitive control network in patients with major depressive disorder. Behav Brain Res, 2016, 298: 301–309
- Hermesdorf M, Sundermann B, Feder S, et al. Major depressive disorder: findings of reduced homotopic connectivity and investigation of underlying structural mechanisms. Hum Brain Mapp, 2015, 37: 1209–1217
- Miller C H, Hamilton J P, Sacchet M D, et al. Meta-analysis of functional neuroimaging of major depressive disorder in youth. JAMA Psychiatry, 2015, 72: 1045–1053
- Yang R, Gao C, Wu X, et al. Decreased functional connectivity to posterior cingulate cortex in major depressive disorder. Psychiatry Res Neuroimaging, 2016, 255: 15–23
- Brown E C, Clark D L, Hassel S, et al. Thalamocortical connectivity in major depressive disorder. J Affect Disord, 2017, 217: 125–131
- Chen Y, Wang C, Zhu X, et al. Aberrant connectivity within the default mode network in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. J Affect Disord, 2015, 183: 49–56
- Biswal B, Zerrin Yetkin F, 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
- Lee M H, Smyser C D, Shimony J S. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. Ajnr Am J Neuroradiol, 2013, 34: 1866–1872
- Zang Y F, Zuo X N, Milham M, et al. Toward a meta-analytic synthesis of the resting-state fMRI literature for clinical populations. Biomed Res Int, 2015, 2015: 435265
- Drysdale A T, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nat Med, 2017, 23: 28–38
- Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders. J Neural Transm, 2017, 124: 1–19

- 23 Fox M D, Raichle M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 700–711
- 24 van Dijk K R, Hedden T, Venkataraman A, et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*, 2010, 103: 297–321
- 25 Chen L M, Yang P F, Wang F, et al. Biophysical and neural basis of resting state functional connectivity: Evidence from non-human primates. *Magn Reson Imaging*, 2017, 39: 71–81
- 26 Chen J E, Glover G H. Functional magnetic resonance imaging methods. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25: 289–313
- 27 Smitha K A, Akhil R K, Arun K M, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*, 2017, 30: 305–317
- 28 Shehzad Z, Kelly A M C, Reiss P T, et al. The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 2209–2229
- 29 Peng D, Liddle E B, Iwabuchi S J, et al. Dissociated large-scale functional connectivity networks of the precuneus in medication-naïve first-episode depression. *Psychiatry Res*, 2015, 232: 250–256
- 30 Shen T, Li C, Wang B, et al. Increased cognition connectivity network in major depression disorder: A fMRI study. *Psychiatry Investig*, 2015, 12: 227–234
- 31 Zhou Y, Yu C, Zheng H, et al. Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *J Affect Disord*, 2010, 121: 220–230
- 32 Sambataro F, Wolf N D, Pennuto M, et al. Revisiting default mode network function in major depression: Evidence for disrupted subsystem connectivity. *Eur Psychiatry*, 2014, 44: 2041–2051
- 33 Cullen K R, Westlund M, Klimesdougan B, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71: 1138–1147
- 34 Tang Y, Kong L, Wu F, et al. Decreased functional connectivity between the amygdala and the left ventral prefrontal cortex in treatment-naïve patients with major depressive disorder: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*, 2013, 43: 1921–1927
- 35 Sheline Y I, Price J L, Yan Z, et al. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11020–11025
- 36 Craddock R C, Holtzheimer P E, Hu X P, et al. Disease state prediction from resting state functional connectivity. *Magn Reson Med*, 2009, 62: 1619–1628
- 37 Cao L, Guo S, Xue Z, et al. Aberrant functional connectivity for diagnosis of major depressive disorder: A discriminant analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68: 110–119
- 38 Sundermann B, Herr D, Schwindt W, et al. Multivariate classification of blood oxygen level-dependent fMRI data with diagnostic intention: A clinical perspective. *Ajnr Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 848–855
- 39 Sundermann B, Olde L B M, Pfeleiderer B. Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: A meta-analysis of resting-state fMRI in depression. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 692
- 40 Wolfers T, Buitelaar J K, Beckmann C F, et al. From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 57: 328–349
- 41 Zeng L L, Shen H, Liu L, et al. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: A multivariate pattern analysis. *Brain*, 2012, 135: 1498–1507
- 42 Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56–62
- 43 Yan C G, Wang X D, Zuo X N, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging. *Neuroinformatics*, 2016, 14: 339–351
- 44 Xia M, Wang J, Yong H. Brainnet viewer: A network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One*, 2013, 8: e68910
- 45 Dougherty G. Pattern Recognition and Classification: An Introduction. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2014. 9–26
- 46 Berman M G, Peltier S, Nee D E, et al. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2011, 6: 548–555
- 47 Wang L, Li K, Zhang Q, et al. Short-term effects of escitalopram on regional brain function in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder assessed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*, 2014, 44: 1417–1426
- 48 Song X, Xu W, Wang W, et al. Frequency-dependent alterations in regional homogeneity in major depression. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 13–19
- 49 Reed C L, Caselli R J. The nature of tactile agnosia: A case study. *Neuropsychologia*, 1994, 32: 527–539
- 50 Mwangi B, Tian S T, Soares J C. A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics*, 2014, 12: 229–244

Summary for “不同时间尺度的静息态功能脑网络对抑郁症识别的影响”

Influence of resting-state functional brain network's time duration on recognizing major depressive disorder

Jie Wei^{1,2}, Tong Chen¹, Chuandong Li^{1*}, Guangyuan Liu^{1*}, Jiang Qiu³, Wanhui Wen¹ & Dongtao Wei³

¹ School of Electronic and Information Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China;

² School of Mathematics and Statistics, Southwest University, Chongqing 400715, China;

³ Department of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China

* Corresponding authors, E-mail: cdli@swu.edu.cn; liugy@swu.edu.cn

Machine learning has recently been applied into automatically recognizing major depressive disorder by taking functional connectivities as classification features. It opened the good clinical application of computer assisted major depressive disorder diagnosis. However, it is still unclear how much the neuropathology information of major depressive disorder can be captured by resting-state functional brain networks with different time durations, and it is unknown what the influence of resting-state functional brain network's time duration on recognizing major depressive disorder is. The present research established the nonlinear models that describes the influence of functional brain network's time duration on recognizing major depressive disorder by using the method of nonlinear regression, and illustrated the neuropathology information of major depressive disorder that is represented by functional brain networks with typical time durations. In the experiment, the resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) and Hamilton depression ratings were acquired, and the data of 64 clinical first-episode major depressive disorder patients and 53 control subjects were analyzed. The study constructed the resting-state large scale functional brain networks and the functional connectivity matrices under the anatomical automatic labeling (AAL) atlas and rs-fMRI data for each subject, and found the significant functional connectivities used as classification features by two sample t-test between the patient and control groups. Then, the sensitivity, specificity and accuracy of the support vector machine classifier were obtained by the leave one subject out cross validation. By modeling the relationship between the functional brain network's time durations and classification performances, we obtained the nonlinear curve models of classification performances. The functional brain networks with about 46 TRs length have credible classification performance for the first time, and it show that the patient have enhanced functional connectivities between the posterior cingulate gyrus and the orbital frontal cortex, between the right orbital frontal middle gyrus and the left angular gyrus, and between the left gyrus rectus and the left hippocampus. The functional brain networks with about 114 TRs length have the best classification performance, and capture some more weakened functional connectivities between the right angular gyrus and the bilateral inferior parietal but supramarginal and angular gyri, middle frontal gyrus, between left amygdala and left supramarginal gyrus, right rolandic operculum. These abnormal functional connectivities support the hypothesis that major depressive disorder is the neurogenic disorder of distributed brain network with abnormal interactions. With the increase of time duration, functional brain networks capture certain functional connectivities that may not be directly related to the neuropathology mechanisms of major depressive disorder, and hence the classification performance decrease. Thus, the law of the influence of resting-state functional brain network's time duration on recognizing major depressive disorder appears to be the inverted U-shape tendency. This may provide certain new references for further effectively investigating the neuropathology mechanisms and improving the intelligent recognition effects of major depressive disorder.

major depressive disorder, resting-state fMRI, brain network, functional connectivity, time duration, pattern recognition

doi: 10.1360/N972017-01166