

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering



journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng

Research AI for Precision Medicine—Review

心理疲劳的神经机制——脑连接组的新见解

齐鹏^a, 茹画^b, 高凌云^b, 张小兵^c, 周天舒^b, 田雨^b, Nitish Thakor^d, Anastasios Bezerianos^d, 李劲松^b, 孙煜^{b,d,*}

^a Department of Control Science and Engineering, College of Electronics and Information Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China

^b Key Laboratory for Biomedical Engineering of Ministry of Education, Department of Biomedical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China

^c Department of Neurosurgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital, Zhejiang University School of Medicine), Shaoxing 312000, China

^d Singapore Institute for Neurotechnology (SINAPSE), Center for Life Science, National University of Singapore, Singapore 117456, Singapore

ARTICLE INFO

摘要

Article history: Received 24 May 2018 Revised 15 October 2018 Accepted 8 November 2018 Available online 23 February 2019

关键词 心理疲劳 功能连接 图论分析 脑网络 在长时间的认知任务中保持注意力集中通常会引起高水平的心理疲劳。心理疲劳可以描述为一种 主观疲惫的感觉,通常表现为对眼前任务参与感的降低,客观上体现为与任务相关的认知、行为 执行能力和表现降低。为了有效地减少实际工作中由心理疲劳引起的不良后果,众多来自不同领 域的研究者付出了持续不断的努力以进一步理解其潜在的神经机制。其中神经工程和人因工程领 域的研究者提出了通过采用先进的脑影像技术手段,对心理疲劳产生过程中的神经活动变化 进行定量分析,从而揭示其作用机理的研究思路。本文首先对有关心理疲劳的神经影像学研究成 果进行了介绍,并结合脑连接图谱等新的影像学证据对这些研究中广泛使用的单变量分析方法的 缺点进行了讨论。近10年来,越来越多的研究认为心理疲劳与大脑各区域之间功能连接的重组有 关,而图论分析方法的提出也为定量分析功能连接重组提供了新的视角。针对这一新的研究趋势, 本文较为全面地概述了心理疲劳的脑连接相关研究成果,归纳总结了多变量脑功能连接分析方法 在心理疲劳神经机制研究中的意义。目前这一新兴研究领域的相关研究成果还相对较少,但脑连 接组的应用不仅有助于阐明神经工效学这一新生领域中心理疲劳的潜在神经机制,而且在不久的 将来有望实现心理疲劳的自动检测及分类,从而避免疲劳相关的不良后果。

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND licenses (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. 引言

大部分的日常活动都需要我们维持一定水平的注意 力和执行能力,如长途驾驶或是为了学校考试连续学习 几小时甚至通宵,而这些活动通常都会引起高度的心理 疲劳。受到生理疲劳观点的启发,传统观念认为心理疲 劳与神经和认知系统的过度需求有关[1]。心理疲劳可 以导致认知系统的功能次优化,其中包括注意力、计划 执行功能以及面对消极结果时自适应的策略[2,3]。心理 疲劳在行为学方面反映为执行能力的恶化,主要表现为 目标定位失败、反应时间增加及主观体验到疲劳感[4]。 这些客观指标的下降被统称为任务时间(time-on-task, TOT)效应。在实际生产生活中,当工作时间延长而没 有适当休息时,TOT相关的影响通常表现为生产效率下 降以及工作失误增加[5]。例如,2007年Ricci等[6]对美 国劳动力展开了一项问卷调查,结果显示38%的工人反 映其处于疲劳状态,其中三分之二的疲劳工人表示前两 周的生产效率受疲劳影响而下降。2008年,Boksem和 Tops[7]在一篇文章中显示荷兰工作人口中有一半的女性 和三分之一的男性抱怨他们觉得疲劳,这一结果与15年

^{*} Corresponding author.

E-mail address: yusun@zju.edu.cn (Y. Sun).

^{2095-8099/© 2019} THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). 英文原文: Engineering 2019, 5(2): 276–286

引用本文: Peng Qi, Hua Ru, Lingyun Gao, Xiaobing Zhang, Tianshu Zhou, Yu Tian, Nitish Thakor, Anastasios Bezerianos, Jinsong Li, Yu Sun. Neural Mechanisms of Mental Fatigue Revisited: New Insights from the Brain Connectome. *Engineering*, https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.11.025

前(1993年)类似的报告相比,相关比例增加了近三分 之一。除了生产效率的降低,心理疲劳还会造成严重的 后果,如许多涉及夜班卡车司机和医院夜班值班医生的 事故,人们普遍认为这至少部分归因于休息或睡眠不足 导致的困意、疲劳和注意力不集中[8,9]。正是因为这些 严重后果,研究者正试图通过持续不断的努力去理解心 理疲劳的神经机制、寻找有效的疲劳恢复手段避免相关 后果的产生。

伴随着工业革命和产业工人升级,事实上心理疲 劳的相关研究早在100多年前就已经引起了相关学者的 关注。1917年,时任美国心理学会主席Raymond Dodge 就曾写道:"我不认为心理疲劳的机理会在短期内被揭 示"[10]。遗憾的是,尽管100多年来人们不断努力,心 理疲劳的产生原理和神经作用机制尚未形成成熟统一的 理论[11]。目前已经提出了几种不同的理论解释心理疲 劳导致的执行能力下降,主要包括欠载理论(underload theories) [12,13]、资源理论(resource theories) [14,15] 和动机控制理论(motivational control theories)[16]。其 中欠载理论认为,在大多数疲劳研究中,需要长时间集 中注意力的任务往往为单调重复任务,其单调性质使得 执行能力容易受到无关想法的干扰[12];资源理论则将 表现下降的TOT效应与无法立即补充过度消耗的有限认 知资源联系起来[14,15]; Kurzban等[16]提出的动机控制 理论将任务表现与预期结果联系起来,具体而言,如果 执行力比期望值的成本更高,那么就会导致与TOT相关 的表现下降[7]。

本文旨在以神经生物学为基础,结合神经影像技术 和人类脑连接组的知识为心理疲劳的神经机制提供新视 角[17],而并非试图去阐述心理疲劳的模型。本文包含 三大主题:

(1)对有关心理疲劳开创性的神经影像学研究进行 了简要回顾,并阐明了这些研究中广泛采用的单变量分 析方法的局限性;

(2) 对脑连接组和图论分析进行了简要介绍,相关 概念的阐述将有助于解释疲劳网络连接的观察结果;

(3)对有关心理疲劳脑连接重组研究的最新文献进行了综合论述,其中重点讨论了通过脑功能连接方法揭示的心理疲劳神经机制。

2. 心理疲劳的神经影像学研究

随着神经影像技术的进步,越来越多的研究采用多

种神经影像技术探究TOT的脑活动特征以及其作用神经 机制。本节简要回顾了心理疲劳的神经影像学研究。

2.1. 脑电图

由于脑电图(EEG)长时记录的可行性较高,而且 对参与者的行为限制较低,因此成为人们以往研究心理 疲劳采用最多的方式。此外,EEG具有较高的时间分辨 率,基于EEG的心理疲劳研究主要集中在与任务相关脑 活动的动态变化上。研究发现, TOT效应的增加会导致 正在进行的EEG活动和事件相关电位(ERP)发生显著 变化。例如, EEG信号中低 α 频带(如8~10 Hz)和 θ 频 带(如4~7 Hz)能量通常伴随着疲劳水平的增加而显著 增长[18-20]。由于低α频带中的事件相关去同步性反映 了需要高度集中注意力任务下的警觉性和期望性[21], 因此当注意系统受到干扰时, 6~10 Hz频带的增加很可 能与唤醒和警惕性的降低有关[22,23]。一些研究还表 明,延长TOT会导致能量从低频到高频的转变(β频带: 13~30 Hz),而脑电图β频带的活动与认知过程密切相 关[24],这种能量转移可能反映了大脑的代偿功能,以 便在警惕性降低时保持一定的执行能力[19,25]。在ERP 中,当一个人处于心理疲劳状态时,错误监测和抑制相 关的ERP成分的幅值也显著降低,反映了疲劳状态下任 务错误识别的能力下降[18,26]。在最近的一篇文章中, Borghini 等[27]回顾了针对飞行员和汽车驾驶员在心理 负荷和心理疲劳期间的神经生理信号变化情况的相关研 究,发现越来越多的相关研究揭示了EEG中 δ 、 θ 和 α 频 带功率的增加,并将之作为心理负荷向心理疲劳状态过 渡的代表特征;这一综述论文的结果进而从新的角度反 映了现实生活中工作人员表现出明显的TOT效应时神经 电生理活动的特点。

2.2. 功能性磁共振成像

磁共振影像技术通过利用测量神经元活动所引发的血液动力的改变,可以对脑活动进行非侵入式的测量。与EEG成像技术相比,有更高的空间分辨率,对于心理疲劳影响的脑区定位具有明显的优势。Lim等[28]在20min精神运动警觉任务期间,使用动脉自旋标记(ASL)灌注功能性磁共振成像(fMRI)检测了时间相关的脑功能变化,发现在任务完成后,额叶、扣带回和顶叶区域的脑血流量(CBF)显著减少。此外,测验前后前额叶网络CBF的变化与执行能力的下降呈线性相关。在这一研究结果的基础上,Gui等[29]采用类似的

实验设计研究了20 min精神运动警觉任务期间血氧水平 依赖(BOLD)的低频波动(ALFF)幅度,结果发现, 与任务前 (警惕状态)的测量值相比,参与者在任务后 (疲劳状态下)默认模式网络中的ALFF显著降低,而丘 脑中的ALFF显著增加。更有意思的是,该项研究还发 现在静息状态下,任务前的后扣带皮层和内侧前额叶皮 质的ALFF可用于预测受试者随后执行能力下降的程度, 也就是说,这两个脑区的初始ALFF越高,整个20 min 任务内可以预期的执行能力越稳定。最近, Nakagawa 等[30]利用一系列具有不同注意负荷的视觉和听觉注意 力分散任务,研究心理负荷对TOT效应的调节效果。结 果表明,类似于以往的fMRI研究,在大脑皮层的大部 分区域(包括额叶、颞叶、枕叶和顶叶皮层)观察到疲 劳导致的脑区活动下降现象,同时小脑和中脑也表现出 明显的与疲劳相关的活性降低。此外,在中脑区域发现 了显著的交互作用(即在高负荷条件下中脑区域活性降 低更多),这可能反映了负反馈系统的抑制,该系统通 常会触发恢复性休息以维持体内平衡[30]。

2.3. 功能性近红外光谱技术

功能性近红外光谱技术(fNIRS)利用血液的主要 成分对600~900 nm近红外光良好的散射性,从而获得 大脑活动时氧合血红蛋白以及脱氧血红蛋白的变化情 况。与功能磁共振成像技术类似,也是一种通过测量血 液动力的改变反映神经元活动的非侵入式脑功能成像技 术。Jiao等[31]在最近的一项研究中,利用功能近红外 光谱(fNIRS)研究前额叶皮质的血液动力学反应与4h n-back (如n=2) 工作记忆任务下心理疲劳程度之间的 关系。结果显示,血液动力学响应的信息熵与任务表现 和主观自我评估指标显著相关,表明血液动力学响应可 以作为疲劳分类的神经生物学标志物。De Joux等[32]使 用fNIRS技术发现大脑右半球氧合作用伴随着TOT的增 加而增强,同时局部任务中大脑左半球氧合作用显著增 加,这表明是局部而非整体条件下伴随TOT效应的双侧 脑资源利用率增加。Derosière等[33]研究了任务相关的 运动脑区结构对TOT效应的神经适应性。他们使用单脉 冲经颅磁刺激技术测量了运动相关的脑活动变化与皮质 脊髓兴奋性的时间进程,另外在简单的持续注意反应时 间任务中,通过fNIRS测量了运动相关脑区的血液动力 学变化。结果发现在TOT效应出现后,前额叶和右顶叶 区域的氧合作用显著增加,这与文献[32]中的调查结果 一致。除此之外,研究中还提到了皮质脊髓兴奋性和初 级运动区活动的显著增强,显示出了一种以运动活动改 变的形式来适应TOT相关的注意力缺失。最近,Chuang 等[34]结合EEG和fNIRS研究了驾驶疲劳过程中的血液 动力学特征,他们发现枕叶皮质中的脑电*a*频段抑制增 加,同时额叶、初级运动区、顶枕叶和辅助运动区的氧 合作用加强,这些发现与以往fNIRS的观察结果大致相 同[31,32,35]。

2.4. 正电子发射计算机断层扫描技术

正电子发射计算机断层扫描技术(PET)是一种反 映分子代谢的成像技术。在脑成像中的主要作用原理是 通过在大脑神经元代谢中必须的物质(如葡萄糖等)标 记上短寿命的放射性同位素,将之注入人体内,通过对 该物质代谢过程中在脑的聚集进行非侵入式成像,实现 脑活动的检测。Paus等[20]在连续执行60 min听觉警觉 任务中,利用PET对CBF区域进行了监测。结果发现, 作为TOT功能的CBF在皮层中的大部分区域显著下降, 包括右半球的丘脑、额叶、顶叶和颞叶。Coull等[36]使 用了不同的实验范式(非选择性与选择性注意力任务) 对时间相关的大脑功能进行检测并测量了额叶和顶叶皮 质CBF的变化。结果与文献[20]相一致,即在非选择性 任务中,执行能力显著下降的同时伴随着右前额网络中 CBF减少,而在选择性任务中没有发现统计差异[36]。 针对CBF改变的来源,Strum等[37]对警觉相关的PET研 究进行了总结,发现似乎存在着一个位于右半球的额 叶、顶叶、丘脑和脑干的网络,通过发出警报和需要集 中注意力的信息而被共同激活。因此,TOT延长会导致 相关区域的CBF显著下降,同时伴随着警觉性的降低。 近期,Tajima等[38]采用PET技术进一步分离出了与疲 劳感相关的内侧眶额皮质区域。

2.5. 单变量分析与多变量连通性分析

前文总结的研究中通常采用的是单变量分析方法 (如观察比较脑区激活与脑血流量变化情况),而大脑区 域之间的相互连接性和皮质网络的完整性在疲劳状态下 是否会改变,很大程度上仍然未知[39]。根据全局神经 元工作空间理论[40],一个需要集中注意力或需要努力 的认知过程,在生理上将通过大量神经元的整体性活动 表现出来,而这些神经元分布于整个大脑中。心理疲劳 涉及了大部分脑区,相应的神经机制很可能包括局部和 全局的变化[41]。在最近的一篇关于心理疲劳神经机制 的文章中,Ishii等[42]提出心理疲劳不仅涉及任务相关 脑区的活动降低,同时还受到心理促进以及抑制系统的 调节,这两个系统控制着任务相关脑区的活动以调节认 知任务的表现。这些发现表明与传统的单变量分析方法 相比,脑连接组和网络分析是研究心理疲劳神经机制的 理想方法。

3. 脑网络和图论分析

随着神经影像和图像处理技术的发展,趋同研究表明人类大脑通过脑连接组形成了一个大规模的相互连接的网络[17]。越来越多的研究者认为脑连接组是大脑中神经信息沟通、功能处理和信息整合的生理基础。脑网络与图论这一定量分析方法相结合,已在大脑认知过程以及脑疾病的研究中获得了广泛的应用[43]。为了便于理解心理疲劳相关脑网络重组的结构及其意义,本节将对脑网络和图论进行简述。

1736年,瑞士数学家欧拉提出了著名的"哥尼斯堡 七桥"问题,首次将图论引入数学,使之从此成为数 学这一古老科学的一个新分支。图论是一种用于定量 评估网络拓扑结构的数学分析方法。1998年,Watts和 Strogatz [44]采用图论分析方法研究了秀丽隐杆线虫的 神经网络结构,发现该网络结构以特定形式进行组织以 保持局部和全局信息传递效率之间的平衡。他们将这种 类型的网络架构定义为"小世界"网络。这篇影响深远 的文章一经发表,就使得研究各种复杂系统结构和功能 的网络科学成为研究的热点,其中包括但不仅限于神经 科学、社会科学、物理学、生物学和计算机科学。虽然 每个系统成分的微观细节或者它们的相互作用机制存在 着巨大差异,但许多复杂系统的宏观行为仍非常相似。

3.1. 大脑网络的建立

脑网络由一组节点和它们之间的连接边组成。宏观 尺度下脑网络的节点通常表示大脑区域或传感器,如 fMRI中的感兴趣区域(ROI)、EEG或脑磁图(MEG) 的电极或是基于生理结构的脑图谱方案[45]。利用生理 结构中脑沟/脑回/脑神经核信息[46-48]、基于连通性的 先进脑区分割框架[49]、功能连接聚类[50,51]和基于多 模态图像的机器学习分类模型[52],许多研究团队已经 提出了不同的脑图谱(节点定义)方案。然而,在一项 最新的研究中,Arslan等[53]系统地比较了基于不同脑 图谱的脑连接研究,发现针对脑网络研究目前还缺乏一 种最佳的普适脑图谱方案。鉴于不同节点定义方法可能 会得出大脑网络的不同属性[54],因此建议对不同脑图 谱研究结果的可重复性进行评估,以期对所研究的问题 进行更为全面的揭示。

与相对简单的节点定义相比,边或连接的性质和 构建方法则显得更为复杂。例如,边可以来源于不同 但相关的连接形式:结构连接、功能连接或因果连接 [55,56]。结构连接对应大脑不同区域之间的脑白质纤维 束,通常通过弥散张量成像(DTI)进行观察。功能连 接对应空间上相距较远的大脑各区域分布式活动间的时 间依赖性,或者表现为分布式活动间的同步性,通常



图1. 宏观尺度下大脑结构连接、功能连接和因果连接构建流程。SOG: 上枕部; SFGmed: 额上回, 内侧部分; L和R分别代表左和右。

根据fMRI数据进行估计[45]。根据分析所采用的不同方法,功能连接可以反映脑区间线性或非线性的相互作用,以及不同时间尺度上的相互作用[57]。因果连接体现一个区域对另一个区域直接或间接的影响,并已广泛应用于EEG / MEG信号分析[45]。相关网络连接构建流程见图1。

除了上述3种连接类型之外,边或连接也可以基于 权重(加权与二值化)和方向性(有向与非有向)进行 分类[56]。结构网络中边的权重可以表示白质纤维束的 大小或密度等特性,而在功能和因果网络中边的权重可 以表示为不同脑区活动相关性的大小。二值化网络中 仅包含表示连接是否存在的边(0或1),通常可以在加 权网络上运用不同的阈值进行二值化实现,如大于设 定阈值表示为连接边存在,反之则表示连接边不存在 [58-60]。同时,连接边也可以通过是否存在方向性信 息进行区分[61]。虽然基于生物学的结构连接可以用有 向网络进行表示,但目前的神经成像方法无法直接检测 连接的因果方向性[56]。另一方面,基于高时间分辨率 的EEG/MEG记录,利用格兰杰因果关系等不同的测量 方法可以更简便地构建出因果网络[62]。

构建的网络通过其连接矩阵(或邻接矩阵)表示, 其中行和列表示节点,矩阵项表示连接边,该连通性矩 阵用作图论定量分析的输入。

3.2. 图论分析

图论分析旨在提供各种定量测量方法,用于评估网络的拓扑结构(如节点和边的空间组织结构)。本节简要介绍疲劳连接研究中经常使用的一些网络分析参数(表1)。关于图论参数及其更详细的数学公式可以参照相关的综述[55,56,61],本文中不予赘述。此外,如果对图论分析算法的实践感兴趣,可以应用相关的开源软件工具箱[56,63-66]。需要注意的是,在具体操作过程中,网络分析参数应该考虑到网络的特性(加权网络/二值化网络、因果网络/非因果网络),基于具体的网络特性采用相应的数学公式。

4. 心理疲劳的连通性研究

2018年4月,我们用关键词"心理疲劳/TOT"和"脑 连接"在Web-of-Science数据库[†]中进行搜索,发现了99 篇相关的研究论文。虽然慢性疲劳综合征改变了大脑结 构连接[67,68]已经被普遍接受,但目前尚不清楚短时认 知过程中TOT引起的心理疲劳是否会造成脑结构改变。 因此,本文主要关注以往研究中有关心理疲劳的功能连 接变化。通过进一步排除采用了非健康人群样本或者将 睡眠剥夺实验作为疲劳诱发范式的研究论文,我们最终 得到29篇研究成果[27,29,39,41,69–93],这些研究成果 构成了本节的主要内容。表2列举了关于心理疲劳脑功 能连接具有代表性的文章。

4.1. EEG 连通性研究结果

Ten Caat等[91]基于高密度EEG提出了一种数据驱 动的功能单元 (FU) 方法, 对于记录了成对显著相干 信号的EEG电极,可以更好地反映出其空间连接组。文 中采用了视觉-警觉性实验设计(如长时转换任务)诱 发心理疲劳,通过FU方法研究发现,疲劳效应主要影 响脑电信号中的低频δ段(1~3 Hz)。另外,结果显示最 大的FU位于非疲劳组的脑前部和后部,但只位于疲劳 组的后部。然而在接下来的研究[94]中,他们发现EEG 的功率和相干性在多个频段中都显著增加,说明心理疲 劳对EEG的功率和相干性具有广泛的影响。两项研究结 果的显著差异可能是样本数量不同导致的,其中文献 [91]具有更少的样本数(5名),相较于文献[94]的26名 样本可能存在较大的个体差异。Clayton等[76]最近发表 了一篇关于持续注意中皮质振荡的综述,该综述强调了 脑电信号中的 θ 、 α 和 γ 频段在持续注意任务中的重要性。 近期的网络研究表明,随着TOT的延长,长程功能连接 对于保持最佳表现水平起着至关重要的作用。例如,我 们采用文献[28]中的实验设计(20 min的精神运动警觉 任务),用脑功能连接衡量TOT相关的改变[39]。结果 发现,低α频带脑电功能网络的特征路径长度显著增加, 增幅与行为学表现水平下降的程度显著相关。更有趣 的是,我们发现额顶区脑功能连接(图2)在左右半球 内随着疲劳程度的增加而呈现不对称性变化,该发现 进一步验证了以往神经影像的观察结果[20,36],具体 而言,即左侧额顶叶连通性的显著下降与持续性注意 有关。此外,采用了不同的视觉注意任务[74]和模拟 驾驶范式[78,95]的疲劳研究也报导了类似的去整合性 网络拓扑结构。

在认知任务诱发心理疲劳的实验中,研究对象通常 需要长时间执行单一或组合的任务,常见任务种类包括 警觉性或持续性注意任务[39,81]、视觉注意任务[41,96]

[†] http://webofknowledge.com/WOS.

6

表1 图论分析中网络参数定义及度量信息

Property type	Network properties	Measurement and meaning
Global properties	Clustering coefficient, C	The clustering coefficient measures the extent of local clustering or cliquishness of a network. A network with a higher clustering coefficient indicates a more segregated network topology.
	Characteristic path length, L	Characteristic path length is the average of the shortest path length between any pair of regions in the network; it measures the overall routing efficiency of the network. A network with a low characteristic path length indicates high efficiency of parallel information transfer.
	Small-worldness, σ	Small-worldness is a summary measure of small-world properties, which is estimated as the ratio of the clustering coefficient to the characteristic path length after both metrics have been standardized by normalizing their values with those of equivalent random networks.
	Global efficiency, $E_{\rm glob}$	Global efficiency measures the global efficiency of parallel information transfer in the network and is inversely related to characteristic path length.
	Local efficiency, $E_{\rm loc}$	Local efficiency measures the local efficiency of the network, which is estimated to be the mean of the global efficiency of the subgraph of the neighbors of node <i>i</i> .
	Modularity, Q	Modularity is a fundamental concept in system neuroscience, which refers to an optimal partition of a brain network into smaller communities with dense connectivity within modules and sparse connectivity between modules.
Nodal properties	Nodal degree, N_{Degree}	Nodal degree is the number of connections that link the node to the rest of the network. The degrees of all the network's nodes form a degree distribution, with a random network resulting in a Gaussian distribution.
	Nodal strength, $N_{\rm Str}$	Nodal strength is the sum of edge weights that link a node to the other nodes in a weighted network.
	Betweenness centrality, BC	The betweenness centrality of a node is defined as the number of shortest paths between pairs of other nodes that pass through the node; it captures the influence of a node over information flow between other nodes in the network.
	Nodal efficiency, $E_{\rm nodal}$	Nodal efficiency is defined as the inverse of the harmonic mean of the shortest path length between this node and all other nodes; it measures the importance of a node for the information flow within the network.

和工作记忆任务[97,98]等。与此类实验相比,操作任务 或模拟操作任务,如车辆驾驶,其过程中由于长时间从 事低负荷简单任务而感到厌烦,导致研究对象感知能力 和心理警觉性降低。为了进一步研究心理疲劳的神经机 制,我们系统地比较了由精神运动警觉任务(PVT)范 式和模拟驾驶任务[71]诱发的心理疲劳在行为学和神经 电生理方面的异同。在行为表现方面,我们在两种疲劳 诱发范式下都发现了明显的心理疲劳效应,进而验证这 两种常用范式诱发心理疲劳的有效性。在神经电生理方 面,我们发现PVT和模拟驾驶之间脑电功能网络存在不 同的重组现象:模拟驾驶条件下增加了网络的特征路径 长度和聚类系数;而PVT范式中仅特征路径长度增加。 该发现进一步揭示了心理疲劳复杂的神经机理,同时指 出心理负荷这一关键因素对心理疲劳的调节效果。根据 心理疲劳的资源理论,心理负荷可以定义为有限的认知 资源中执行认知任务实际所需的心理能力水平[99]。认 知心理学研究显示,心理负荷和任务表现之间呈现"倒 U形"[100,101]关系(即最优的任务表现需要合适的心 理负荷,过高或过低都会引起任务表现下降),这一现 象符合心理疲劳的欠载理论[12,13]和资源理论[14,15]。 根据Borghini等[27]最近的一篇综述,心理负荷和心理 疲劳之间存在明显可测的相关性,具体可以通过检测一系列生理信号的连续一致性变化进行评估。心理负荷的 检测在实际应用中具有极其重要的意义,例如可以通过 调节心理负荷保持最优的任务表现,同时有效避免心理 疲劳的产生。更有趣的是,近期几项研究表明,心理负 荷效应不仅影响个人状态,而且与团队合作认知任务中 的心理疲劳有关[102–104]。基于心理负荷的EEG连通 性,我们介绍了一种利用跨频相位同步性评估认知心理 负荷的分析框架[105,106],而近期我们已证明通过提取 单任务中重要的EEG连接特征子集实现跨任务心理负荷 分类的可行性[107],该项研究成果为心理负荷评估在 实际生产生活的应用奠定了一定的基础。

4.2. fMRI 连通性研究结果

Giessing等[108]采用一个简单的Go/No-Go 持续注 意力任务,研究了在尼古丁调节下,与注意力任务表现 相关的大脑功能重组。结果显示在执行能力下降和功能 脑网络去整合性过程中呈现出明显的TOT效应。此外, 文中表明尼古丁对任务表现和功能性脑网络的最优组织 具有积极的调节作用,同时对频繁吸烟者更加有益,具 体表现为尼古丁摄入会产生更紧密的脑功能网络拓扑结 构。这一研究结果验证了脑功能网络参数作为认知药物 作用的药效学生物标志物的有效性。2013年,该团队的 研究人员调查了个体在心理疲劳状态下认知恢复能力的 差异,以及持续性注意对任务完成后静息态脑网络的长 期影响[95]。结果表明个体间的行为表现具有显著差异。 该结果符合一种理论,即个体具有伴随着生物特性的、 类似于特质的一种易受TOT影响的倾向性[109]。另外, 与静息态相比,功能脑网络在任务进行时的联系更加紧 密,但随着TOT的延长呈现线性下降的趋势。Gui等[29] 在探索疲劳诱发脑功能网络改变的来源区域时,利用 ALFF识别易受心理疲劳影响的大脑区域,他们发现默 认模式网络的ALFF值明显下降,而丘脑的ALFF值则显 著升高。在随后的脑功能连接分析中,进一步发现实验 结束后,后扣带回皮质和右中前额叶皮质之间的负相关 性显著降低。在此基础上, Gui等[29]提出了调节TOT 效应的任务正向和任务负向网络理论。另外,我们在最 近的研究[72]中提出,采用脑功能网络的模块间和模块 内网络指标量化TOT期间功能模块子网络的拓扑特征, 发现额顶区的模块网络指标具有明显的预测能力,这一 发现与文献[29]的观察结果类似。

4.3. fNIRS 连通性研究结果

最近,Xu等[70]使用fNIRS检测受试者在半沉浸式 虚拟现实中长时间模拟驾驶时的大脑活动。该研究计算 了6个频段的小波相干性和小波相位相干性以揭示脑功 能连接的强度和同步性。在60 min模拟驾驶的最后阶段, 前额叶皮层区域0.6~2 Hz和0.052~0.145 Hz频段,以及运 动皮层区域0.021~0.052 Hz频段内的小波相干性明显下 降。此外,前额叶皮层区域0.6~2 Hz和0.052~0.145 Hz 频段,以及运动皮层0.021~0.052 Hz频段内的小波相位 相干性明显下降。总之,显著变化的功能连接说明心理 疲劳对认知功能具有不利的影响,尤其影响前额叶皮 层,以及前额叶皮层与运动皮层之间的协作机制。

4.4. 疲劳分类的连通性结果

除了上述关于心理疲劳的图论研究,研究人员还尝 试利用功能连接作为疲劳检测和分类的特征,获得了令 人满意的分类准确率。我们在以往的研究中采用一种结 合功能连接的多变量模式分析 (MVPA) 和支持向量机 (SVM)的方法实现心理疲劳的自动分类。该研究将20min 的PVT任务分成4个阶段构建功能连接矩阵,其中前5 min 代表警觉状态,最后5 min代表疲劳状态,最终取得 较好的分类结果(81.5%的准确率、77.8%的灵敏性和 85.2%的特异性)。另外,我们发现大部分具有高区分度 的功能连接在疲劳状态下显著降低,进一步验证了以往 EEG研究中网络结构的去整合性。近期我们又对基于功 能连接的分类模型进行了改进[71],利用序列浮动前向 选择法功能最具判别力的特征子集,输入采用了径向基 函数(RBF)的SVM分类器和序列最小优化学习方法进 行分析。结果表明,在两种不同的疲劳状态下(30 min PVT和60 min模拟驾驶)都取得了较高的分类准确率 (>90%)。此外,我们还发现了明显不同的功能连接特 征,说明这两种条件可能具有不同的疲劳相关神经机制 (图3)。Li等[75]利用EEG连接矩阵的最大特征值提出 一种使用多个EEG通道检测疲劳的简单方法。该方法通 过计算9个EEG通道之间的互信息构建邻接矩阵,这些



图2. 20 min PVT实验中首个5 min和最后5 min期间所分别对应的警觉状态(a)和疲劳状态(b)下EEG因果性功能连接图像示例(Reproduced from Ref. [39] with permission of Elsevier Inc.,© 2017)。



图3.1 h模拟驾驶(a)和30 min PVT(b)下疲劳分类的EEG功能连接拓扑图。用于分类的EEG功能网络分别选取1 h模拟驾驶任务和30 min PVT 任务中首个5 min和最后5 min期间的数据,分别对应警觉状态和疲劳状态。通过比较两种不同疲劳诱发范式的功能连接,发现了明显不同的连接分布,表明不同范式的心理疲劳可能存在着不同的神经机制。GPDC:广义部分直接相干性(Reproduced from Ref. [71] with permission of IEEE, © 2018)。

通道主要位于前额、中央和颅顶区域的中心线上。结果 发现最大特征值随着疲劳程度的上升而增加。该项成果 可用于预先设定阈值进行疲劳监测。Arico等[110]对工 作环境中的大脑状态(心理负荷/疲劳)作了全面的综 述,涵盖范围广泛,包括用于评估心理状态的电生理 指标和用于分类的机器学习技术。该研究阐述了利用 EEG进行心理状态监测的最新成果,感兴趣的研究者 可以重点阅读。

4.5. 疲劳恢复的连通性发现

日常生活经验表明,适当的休息可能是疲劳恢复 的有效方法,同时可以在一定程度上增强认知表现 [5,111,112]。然而,相比于目前较为全面的心理疲劳研 究,有关疲劳恢复的潜在神经机制探索才刚起步[113]。 为了探究休息对脑网络拓扑性质的影响,在最近的一项 研究中[41],我们对一个组内设计两阶段的实验(其中 一阶段实验包括中途休息)采用了功能连接的图论分析 方法(图4)。结果发现,没有中间休息的实验组在任务 结束后静息态脑网络的效率更低[41],这与以往关于疲 劳的功能连接结果相一致。具体到疲劳影响的脑区,我 们发现皮质下大脑区域更易受到心理疲劳的影响。另 外,相比于没有休息的实验组,中途休息的实验组并没 有观察到任务表现的显著改善。我们从休息调控的角 度对该发现进行了部分解释[41],即休息时长[113]、休 息性质[111]和休息的引入时间[114]等调节因素都可能 会影响疲劳恢复的程度。例如,Lim和Kwok[115]针对

休息时长对TOT的影响进行了一项有意思的研究,发现 休息时长和行为表现改善之间存在明显的联系。此外, Ross等[114]检测了时长1 min的休息引入时间对疲劳恢 复的影响,发现只有在任务早期阶段休息时对TOT的恢 复才有效。因此后续可以从不同的休息调控角度研究疲 劳恢复的更为有效的方式。虽然任务中途引入短时休息 的实验中未发现显著的行为改善,但是脑网络的局部效 率出现了明显的交互作用,这主要归因于无休息条件下 局部效率在任务完成后显著下降,而中途休息的局部效 率得以保持[39,96,108]。另外, 左侧额回和右侧顶叶区 的节点效率也因为中途引入的短时休息而得到提高。该 分析结果与文献[113]大致相同,长时间休息后更佳的 恢复效果与壳核和左额中回的活动增加有关。鉴于目前 缺乏疲劳恢复的神经机制研究,后续可以采用全面的实 验设计并考虑各种休息调控因素进一步探索以验证我们 的研究结果。

5. 讨论和展望

通过对大脑功能连接研究的总结,发现在疲劳状态 下,全局整合性普遍呈现下降趋势(更高的路径长度 和更低的全局效率[39,41,71,74,95,96,108],文献[88]例 外),局部特异性呈现上升趋势(聚类系数和局部效率 [41,71,74,88,95,108])(表2)。全局神经元工作空间理论 [40]认为,需要一个全局整合性的网络支持较高的任务 需求。根据资源理论的观点,受试者在警觉任务中保持



图4.本研究采用组内设计研究在连续任务执行过程中引入短时休息状态对心理疲劳恢复的作用。图中展示的是通过重复测量多元方差分析(区 块效应对比任务前后,阶段效应对比是否引入短时休息)对任务前后静息态脑功能网络中脑区节点效率的分析结果。(a)显著的区块效应脑 区;(b)显著阶段效应脑区;(c)交互作用效应的功能脑网络局部特征示例;具有显著交互作用区域的后验分析显示在(d)中。INS:脑岛; SFGdor:额上回,背侧部分;PUT:壳核;THA:丘脑;CAU:尾状核;HIP:海马区;PAL:苍白球;IOG:枕下回;ORBinf:额下回,眼眶 部分;FFG:梭状回;PHG:海马旁回;SFGmed:额上回,内侧部分;PCL:顶叶中央;TPOmid:颞极,中间部分(Reproduced from Ref.[41] with permission of Elsevier Inc., © 2018)。

集中注意力的能力取决于可用的心理资源量[14,15],而 有限认知资源的重复使用和消耗可能反过来导致网络的 整合性降低与特异性增强。我们在最近的疲劳恢复研究 [41,74]中观察到,在持续警觉任务中插入短时休息时,脑网络重组出现了恢复效果,这进一步支持了资源理 论,说明连续任务中的休息阶段可能释放了对认知和神 经资源的持续需求,从而缓解甚至逆转了疲劳时观察到 的神经效应。

多个证据显示默认模式网络、突显网络和丘脑-皮 质环路与心理疲劳有关。根据文献[116],思想受到默 认模式网络的自动约束和额顶注意网络的主动限制,而 突显网络则负责调制默认模式网络和注意网络。由于静 息态时默认模式网络占主导地位,通常认为它是一种任 务负向网络;与之对应的任务状态下脑区活性升高的网 络通常被认为是任务正向网络。因此,人们将默认模式 网络的神经活动增强与对外部环境的关注降低("思维 漫游"状态)联系起来[113]。Gui等[29]提出在进行高 需求任务时,静息态默认模式网络高度活跃的人可能具 有更高的灵活性和更多的大脑资源用于重新分配从任务 负向到正向的网络,因此对TOT效应更具抵抗力。根据 持续注意的资源-控制模型[117],增加的TOT会消耗突 显网络的执行资源[118],该资源用于抑制默认模式网 络的激活以及促进任务正向网络有效地执行首要任务 [119]。此外,TOT效应不仅影响网络内的激活,还影响 网络间的联系,具体而言,默认模式网络和注意网络间 由于TOT效应而存在更大的负相关性[29]。在近期的一 项研究[41]中,我们发现TOT效应影响的脑区活性主要 分布在皮质下区域,该发现进一步支持了纹状体-丘脑-皮质环路可能是中枢疲劳的来源这一观点。这一现象在 更加极端的情况(如睡眠剥夺)[120]和多种病症(如慢 性疲劳综合征、多发性硬化)[121]中尤为明显。

大多数图论分析指标取决于网络节点和连接边的数 目,因此,只有节点数和连接数相匹配,网络的比较才 有意义。表2列出了从EEG的信号通道到fMRI研究中脑 图谱的多种节点界定方法。然而,用于脑连接组研究 普适的最优脑图谱尚未发现[53],而采用不同的节点定 义方式可能得出不同的脑网络性质[54]。因此,需要进 一步研究多种神经成像技术和节点界定的脑网络,以

表2 TOT影响脑功能连接相关研究的主要发现

Ref.	Experiment	Recording	Node definition (node number)	Edge definition	Network measures ^a	Main findings
[108]	Go/No-Go	rsfMRI	AAL (477)	Wavelet correlation	$FC^{N.S.}, D^{\downarrow}, E^{\downarrow}_{glob}, E^{\uparrow}_{loc}, and E^{\downarrow}_{nodal}$	Disintegrated network topology during TOT Nicotine improved network topology
[96]	Visual vigilance	fMRI	AAL (90, 442)	Wavelet correlation	$Str^{\dagger}, D^{\downarrow}, E^{\downarrow}_{\text{glob}}, E^{\dagger}_{\text{loc}},$ and $E^{\downarrow}_{\text{nodal}}$	More integrated network topology during task performance than in resting-state Disintegrated network topology during TOT Substantial inter-subject differences in behavior performance and network topology
[29]	PVT	rsfMRI	Spherical ROIs	Correlation coefficient	Str⊥	Reduced ALFF in the DMN with increased ALFF in the thalamus Pre-test resting ALFF of PCC and MePFC predicted performance decline Reduced anti-correlation between the PCC and right MePFC
[41]	Visual oddball	rsfMRI	AAL (90), HOA (112), and Craddock (200)	Correlation coefficient	$C^{\uparrow}, L^{\uparrow}, \sigma^{\downarrow}, E^{\downarrow}_{\text{glob}}, E^{\downarrow}_{\text{loc}}, \text{ and } E^{\downarrow}_{\text{nodal}}$	Disintegrated network topology during TOT TOT-related reduced nodal efficiency in subcortical areas Short mid-task break did not improve behavioral
						performance yet showed positive effect in recovering local efficiency of post-test network
[93]	PANAS-X	fMRI	ROIs (630)	Wavelet coherence	Flexibility	Dynamic network flexibility was correlated with fatigue
[72]	Visual oddball	rsfMRI	HOA (112)	Correlation coefficient	Density	Modular analysis of functional connectivity during TOT Predict the effect of mental fatigue on cognitive ability using inter- and intra-modular metrics
[94]	Visual vigilance	EEG	Functional units	Coherence	FC^{\uparrow}	Widespread significantly increased coherence with TOT The increase of neural activity and connectivity did
[90]	Visual oddball, mental arithmetic, and switch task	EEG	32 channels	Directed transfer function	FC	not lead to more efficient performance Distinct directed connectivity alterations among different EEG bands Functional coupling of the frontal, central, and parietal brain cortical areas correlated with the change in mental fatigue level
[88]	Sleep deprivation and simulated driving	EEG	19 channels	Synchronization likelihood	Degree [†] , C^{\dagger} , L^{\downarrow} , g^{\dagger} , l^{\downarrow} , and σ^{\dagger}	Increased degree and clustering coefficient with a decreasing trend in characteristic path length in theta, alpha and beta bands during a 36 h experiment Significant correlations between network metrics (in theta, alpha, and beta bands) and blood parameters (including Creatinine, Urea, and RBS levels) were revealed
[39]	PVT	EEG	64 channels and 26 ROIs via source localization	PDC	$FC^{\text{N.S.}}, C^{\text{N.S.}}, L^{\uparrow},$ $g^{\text{N.S.}}, l^{\uparrow}, \text{ and } \sigma^{\text{N.S.}}$	Significantly increased path length in brain networks constructed from both sensor and source space Asymmetrical pattern of cortical connectivity (right > left) in frontoparietal regions during TOT
[74]	Visual oddball	EEG	64 channels	Phase lag index	$C^{\uparrow}, L^{\uparrow}, \sigma^{\downarrow}, E^{\downarrow}_{\text{glob}}, E^{\uparrow}_{\text{loc}}, \text{ and } BC^{\downarrow}$	Disintegrated network topology in the fourth block of the task in comparison with the first block Short mid-task break improved global integration of task brain network

(续表)

11

Ref.	Experiment	Recording	Node definition (node number)	Edge definition	Network measures ^a	Main findings
[94]	Simulated driving	EEG	32 channels	Ordinary coherence	FC^{\dagger} , Degree [†] , C^{\dagger} , L^{\dagger} , γ^{\dagger} , and λ^{\dagger} ,	Increased coherence in the frontal, central, and temporal regions Increased clustering and characteristic path length in most frequency bands A development of more economic but less efficient topology during TOT
[71]	PVT and simulated driving	EEG	64 channels	GPDC	$C^{\uparrow \mathrm{Driving}}, L^{\uparrow},$ and $\sigma^{\mathrm{N.S.}}$	Distinct network reorganization between PVT and simulated driving, with increased C and L in simulated driving but only increased L in PVT Using limited number of functional connections as features to classify mental fatigue achieves high accuracy (> 92%)
[70]	Simulated driving	fNIRS	6 sources and 8 detectors	Wavelet coherence and wavelet phase coherence	FC^4	Significantly reduced functional connectivity in PFC and motor cortex Adverse influence of mental fatigue on the cooperative mechanisms between PFC and motor cortex

AAL: automated anatomical labeling atlas [46]; HOA: Harvard–Oxford atlas [47,48]; Craddock: Craddock's functional atlas [50]. PVT: psychomotor vigilance test; PDC: partial directed coherence; GPDC: generalized PDC; PCC: posterior cingulate cortex; MePFC: medial prefrontal cortex.

^aAbbreviations of network metrics: FC: functional connectivity; D: physical distance; Str: connectivity strength; γ : normalized clustering coefficient; λ : normalized characteristic path length. The superscript arrow indicates the development trend of the network metric due to mental fatigue, while, N.S. indicates non-significant.

获得更为全面的认识。此外,还可以探索新的方法(如 meta-connectom分析[122,123]),通过对诸多研究进行综合统计可能会得到更加准确、客观的结果。随着疲劳相关神经成像研究数量的日益增多,在不久的将来我们对心理疲劳神经机制的认识也必将取得更大的进展。

6.结论

本文简要介绍了脑连接组的最新成果,同时表明其 对揭示心理疲劳的神经机制有重要价值。希望本文能为 在疲劳研究中对脑连接组技术感兴趣的研究人员提供帮 助。虽然完全揭示出心理疲劳的机制仍然困难重重,但 对预防疲劳产生的不良后果将会带来巨大的益处。在快 速发展的神经工效学领域,不断出现的新方法能够帮助 我们更好地揭示心理疲劳的神经机制。我们相信脑连接 组不仅可以阐明疲劳潜在的神经机制,还可以提供定量 的分析指标实现心理疲劳的自动检测。

致谢

本研究由浙江大学"百人计划"(授予孙煜)、中

央高校基本科研专项资金(2018QNA5017,授予孙 煜)和国家自然科学基金(81801785,授予孙煜)资 助。作者还要感谢新加坡国立大学对新加坡神经科学 研究所认知神经工程小组的支持(R-719-001-102-232, 授予Nitish Thakor)。本研究部分得到新加坡教育部 (MOE2014-T2-1-115,授予Anastasios Bezerianos)和上 海市青年科技英才扬帆计划(17YF1420400,授予齐鹏) 的支持。

Compliance with ethics guidelines

Peng Qi, Hua Ru, Lingyun Gao, Xiaobing Zhang, Tianshu Zhou, Yu Tian, Nitish Thakor, Anastasios Bezerianos, Jinsong Li, and Yu Sun declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

Mackworth NH. The breakdown of vigilance during prolonged visual search. Q J Exp Psychol 1948;1(1):6–21.

^[2] Grier RA, Warm JS, Dember WN, Matthews G, Galinsky TL, Szalma JL, et al. The vigilance decrement reflects limitations in effortful attention, not mindlessness. Hum Factors 2003;45(3):349–59.

^[3] Van der Linden D, Eling P. Mental fatigue disturbs local processing more than global processing. Psychol Res 2006;70(5):395–402.

- [4] Davies DR, Parasuraman R. The psychology of vigilance. London: Academic Press; 1982.
- [5] Tucker P, Folkard S, Macdonald I. Rest breaks and accident risk. Lancet 2003;361(9358):680.
- [6] Ricci JA, Chee E, Lorandeau AL. Berger J. Fatigue in the U.S. workforce: prevalence and implications for lost productive work time. J Occup Environ Med 2007;49(1):1–10.
- [7] Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. Brain Res Brain Res Rev 2008;59(1):125–39.
- [8] Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT, et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. N Engl J Med 2004;351(18):1838–48.
- [9] Arnedt JT, Owens J, Crouch M, Stahl J, Carskadon MA. Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. JAMA 2005;294(9):1025–33.
- [10] Dodge R. The laws of relative fatigue. Psychol Rev 1917;24(2):89–113.
- [11] Hockey GRJ. A motivational control theory of cognitive fatigue. In: Ackerman PL, editor. Cognitive fatigue: multidisciplinary perspectives on current research and future applications. Washington: American Psychological Association; New York: IEEE; 2011. p. 167–87.
- [12] Manly T, Robertson IH, Galloway M, Hawkins K. The absent mind: further investigations of sustained attention to response. Neuropsychologia 1999;37 (6):661–70.
- [13] Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J. 'Oops1': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. Neuropsychologia 1997;35(6):747–58.
- [14] Sanders AF. A summary of resource theories from a behavioral perspective. Biol Psychol 1997;45(1-3):5–18.
- [15] Warm JS, Parasuraman R, Matthews G. Vigilance requires hard mental work and is stressful. Hum Factors 2008;50(3):433–41.
- [16] Kurzban R, Duckworth A, Kable JW, Myers J. An opportunity cost model of subjective effort and task performance. Behav Brain Sci 2013;36(6):661–79.
- [17] Sporns O. The human connectome: a complex network. Ann N Y Acad Sci 2011;1224(1):109–25.
- [18] Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM. Effects of mental fatigue on attention: an ERP study. Brain Res Cogn Brain Res 2005;25(1):107–16.
- [19] Craig A, Tran Y, Wijesuriya N, Nguyen H. Regional brain wave activity changes associated with fatigue. Psychophysiology 2012;49(4):574–82.
- [20] Paus T, Zatorre RJ, Hofle N, Caramanos Z, Gotman J, Petrides M, et al. Timerelated changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. J Cogn Neurosci 1997;9(3):392–408.
- [21] Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. Neurosci Lett 1998;244(2):73–6.
- [22] Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Res Brain Res Rev 1999;29(2– 3):169–95.
- [23] Oken BS, Salinsky M. Alertness and attention: basic science and electrophysiologic correlates. J Clin Neurophysiol 1992;9(4):480–94.
- [24] Ray WJ, Cole HW. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. Science 1985;228 (4700):750–2.
- [25] Foxe JJ, Morie KP, Laud PJ, Rowson MJ, de Bruin EA, Kelly SP. Assessing the effects of caffeine and theanine on the maintenance of vigilance during a sustained attention task. Neuropharmacology 2012;62(7):2320–7.
- [26] Lorist MM, Boksem MA, Ridderinkhof KR. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. Brain Res Cogn Brain Res 2005;24(2):199–205.
- [27] Borghini G, Astolfi L, Vecchiato G, Mattia D, Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. Neurosci Biobehav Rev 2014;44:58–75.
- [28] Lim J, Wu WC, Wang J, Detre JA, Dinges DF, Rao H. Imaging brain fatigue from sustained mental workload: an ASL perfusion study of the time-ontask effect. Neuroimage 2010;49(4):3426–35.
- [29] Gui D, Xu S, Zhu S, Fang Z, Spaeth AM, Xin Y, et al. Resting spontaneous activity in the default mode network predicts performance decline during prolonged attention workload. Neuroimage 2015;120:323–30.
- [30] Nakagawa S, Sugiura M, Akitsuki Y, Hosseini SM, Kotozaki Y, Miyauchi CM, et al. Compensatory effort parallels midbrain deactivation during mental fatigue: an fMRI study. PLoS One 2013;8(2):e56606.
- [31] Jiao X, Bai J, Chen S, Li Q. Research on mental fatigue based on entropy changes in space environment, in: Proceedings of the 2012 IEEE International Conference on Virtual Environments Human-Computer Interfaces and Measurement Systems; 2012 Jul 2–4; Tianjin, China; 2012, p. 74–7.
- [32] De Joux N, Russell PN, Helton WS. A functional near-infrared spectroscopy study of sustained attention to local and global target features. Brain Cogn 2013;81(3):370–5.
- [33] Derosière G, Billot M, Ward ET, Perrey S. Adaptations of motor neural structures' activity to lapses in attention. Cereb Cortex 2015;25(1):66–74.
- [34] Chuang C, Cao Z, King J, Wu B, Wang Y, Lin C. Brain electrodynamic and

hemodynamic signatures against fatigue during driving. Front Neurosci 2018;12:181.

- [35] Khan MJ, Hong KS. Passive BCI based on drowsiness detection: an fNIRS study. Biomed Opt Express 2015;6(10):4063–78.
- [36] Coull JT, Frackowiak RS, Frith CD. Monitoring for target objects: activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. Neuropsychologia 1998;36(12):1325–34.
- [37] Sturm W, De Simone A, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Radermacher I, et al. Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietalthalamic- brainstem network in theright hemisphere. Neuropsychologia 1999;37(7):797–805.
- [38] Tajima S, Yamamoto S, Tanaka M, Kataoka Y, Iwase M, Yoshikawa E, et al. Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. Neurol Res Int 2010;2010:671421.
- [39] Sun Y, Lim J, Kwok K, Bezerianos A. Functional cortical connectivity analysis of mental fatigue unmasks hemispheric asymmetry and changes in smallworld networks. Brain Cogn 2014;85:220–30.
- [40] Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. Cognition 2001;79(1–2):1–37.
- [41] Sun Y, Lim J, Dai Z, Wong K, Taya F, Chen Y, et al. The effects of a mid-task break on the brain connectome in healthy participants: a resting-state functional MRI study. Neuroimage 2017;152:19–30.
- [42] Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y. Neural mechanisms of mental fatigue. Rev Neurosci 2014;25(4):469–79.
- [43] Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. Curr Opin Neurol 2009;22(4):340–7.
- [44] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature 1998;393(6684):440-2.
- [45] Taya F, Sun Y, Babiloni F, Thakor N, Bezerianos A. Brain enhancement through cognitive training: a new insight from brain connectome. Front Syst Neurosci 2015;9:44.
- [46] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage 2002;15(1):273–89.
- [47] Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness Jr VS. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. Cereb Cortex 1998;8(4):372–84.
- [48] Makris N, Meyer JW, Bates JF, Yeterian EH, Kennedy DN, Caviness Jr VS. MRIbased topographic parcellation of human cerebral white matter and nuclei II. Rationale and applications with systematics of cerebral connectivity. Neuroimage 1999;9(1):18–45.
- [49] Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture. Cereb Cortex 2016;26(8):3508–26.
- [50] Craddock RC, James GA, Holtzheimer 3rd PE, Hu XP, Mayberg HS. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. Hum Brain Mapp 2012;33(8):1914–28.
- [51] Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol 2011;106(3):1125–65.
- [52] Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature 2016;536 (7615):171–8.
- [53] Arslan S, Ktena SI, Makropoulos A, Robinson EC, Rueckert D, Parisot S. Human brain mapping: a systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. Neuroimage 2018;170:5–30.
- [54] De Reus MA, Van den Heuvel MP. The parcellation-based connectome: limitations and extensions. Neuroimage 2013;80:397–404.
- [55] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci 2009;10 (3):186–98.
- [56] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage 2010;52(3):1059–69.
- [57] Zhou D, Thompson WK, Siegle G. MATLAB toolbox for functional connectivity. Neuroimage 2009;47(4):1590–607.
- [58] Váša F, Bullmore ET, Patel AX. Probabilistic thresholding of functional connectomes: application to schizophrenia. Neuroimage 2018;172:326–40.
- [59] Van den Heuvel MP, De Lange SC, Zalesky A, Seguin C, Yeo BTT, Schmidt R. Proportional thresholding in resting-state fMRI functional connectivity networks and consequences for patient-control connectome studies: issues and recommendations. Neuroimage 2017;152:437–49.
- [60] Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. PLOS Comput Biol 2007;3(2):e17.
- [61] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: structure and dynamics. Phys Rep 2006;424(4–5):175–308.
- [62] Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. Econometrica 1969;37(3):424–38.
- [63] Wang J, Wang X, Xia M, Liao X, Evans A, He Y. GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics. Front Hum Neurosci 2015;9:386.
- [64] Kruschwitz JD, List D, Waller L, Rubinov M, Walter H. GraphVar: a userfriendly toolbox for comprehensive graph analyses of functional brain connectivity. J Neurosci Methods 2015;245:107–15.

- [65] Hosseini SM, Hoeft F, Kesler SR. GAT: a graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group differences in large-scale structural and functional brain networks. PLoS ONE 2012;7(7):e40709.
- [66] Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect 2012;2(3):125–41.
- [67] Boissoneault J, Letzen J, Lai S, O'Shea A, Craggs J, Robinson ME, et al. Abnormal resting state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: an arterial spin-labeling fMRI study. Magn Reson Imaging 2016;34 (4):603–8.
- [68] Gay CW, Robinson ME, Lai S, O'Shea A, Craggs JG, Price DD, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: results of seed and data-driven analyses. Brain Connect 2016; 6(1):48–56.
- [69] Chua BL, Dai Z, Thakor N, Bezerianos A, Sun Y. Connectome pattern alterations with increment of mental fatigue in one-hour driving simulation. In: Proceedings of the 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society;2017 Jul 11–15; Seogwipo, Korea. New York: IEEE; 2017. p. 4355–8.
- [70] Xu L, Wang B, Xu G, Wang W, Liu Z, Li Z. Functional connectivity analysis using fNIRS in healthy subjects during prolonged simulated driving. Neurosci Lett 2017;640:21–8.
- [71] Dimitrakopoulos GN, Kakkos I, Dai Z, Wang H, Sgarbas K, Thakor N, et al. Functional connectivity analysis of mental fatigue reveals different network topological alterations between driving and vigilance tasks. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2018;26(4):740–9.
- [72] Taya F, Dimitriadis SI, Dragomir A, Lim J, Sun Y, Wong KF, et al. Frontoparietal subnetworks flexibility compensates for cognitive decline due to mental fatigue. Hum Brain Mapp 2018;39(9):3528–45.
- [73] Li G, Zhang T, Chen X, Shang C, Wang Y. Effect of intermittent hypoxic training on hypoxia tolerance based on brain functional connectivity. Physiol Meas 2016;37(12):2299–316.
- [74] Li J, Lim J, Chen Y, Wong K, Thakor N, Bezerianos A, et al. Mid-task break improves global integration of functional connectivity in lower alpha band. Front Hum Neurosci 2016;10:304.
- [75] Li G, Li B, Wang G, Zhang J, Wang J. A new method for human mental fatigue detection with several EEG channels. J Med Biol Eng 2017;37 (2):240–7.
- [76] Clayton MS, Yeung N, Cohen Kadosh R. The roles of cortical oscillations in sustained attention. Trends Cogn Sci 2015;19(4):188–95.
- [77] Huang CS, Pal NR, Chuang CH, Lin CT. Identifying changes in EEG information transfer during drowsy driving by transfer entropy. Front Hum Neurosci 2015;9:570.
- [78] Kong W, Lin W, Babiloni F, Hu S, Borghini G. Investigating driver fatigue versus alertness using the granger causality network. Sensors 2015;15 (8):19181–98.
- [79] Sengupta A, Datta S, Kar S, Routray A. EEG synchronization and brain networks: a case study in fatigue. In: Proceedings of the 2014 International Conference on Medical Imaging, m-Health and Emerging Communication Systems; 2014 Nov 7–8; Greater Noida, India. New York: IEEE; 2014. p. 278–82.
- [80] Chen R, Wang X, Zhang L, Yi W, Ke Y, Qi H, et al. Research on multidimensional N-back task induced EEG variations. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2015;2015:5163–6.
- [81] Sun Y, Lim J, Meng J, Kwok K, Thakor N, Bezerianos A. Discriminative analysis of brain functional connectivity patterns for mental fatigue classification. Ann Biomed Eng 2014;42(10):2084–94.
- [82] Alonso JF, Romero S, Ballester MR, Antonijoan RM, Mañanas MA. Stress assessment based on EEG univariate features and functional connectivity measures. Physiol Meas 2015;36(7):1351–65.
- [83] Sengupta A, Datta S, Kar S, Routray A. Analysis of fatigue using EEG statespace analysis. In: Proceedings of the 2014 Annual IEEE India Conference; 2014 Dec 11–13; Pune, India. New York: IEEE; 2015. p. 1–6.
- [84] Sengupta A, Routray A, Kar S. Estimation of fatigue in drivers by analysis of brain networks. In: Proceedings of the 2014 Fourth International Conference of Emerging Applications of Information Technology; 2014 Dec 19–21; Kolkata, India. New York: IEEE; 2014. p. 289–93.
- [85] Gordon EM, Breeden AL, Bean SE, Vaidya CJ. Working memory-related changes in functional connectivity persist beyond task disengagement. Hum Brain Mapp 2014;35(3):1004–17.
- [86] Borghini G, Vecchiato G, Toppi J, Astolfi L, Maglione A, Isabella R, et al. Assessment of mental fatigue during car driving by using high resolution EEG activity and neurophysiologic indices. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2012;2012:6442–5.
- [87] Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. Behav Brain Funct 2014;10(1):25.
- [88] Kar S, Routray A, Nayak BP. Functional network changes associated with sleep deprivation and fatigue during simulated driving: validation using blood biomarkers. Clin Neurophysiol 2011;122(5):966–74.
- [89] Takamoto K, Hori E, Urakawa S, Katayama M, Nagashima Y, Yada Y, et al. Thermotherapy to the facial region in and around the eyelids altered prefrontal hemodynamic responses and autonomic nervous activity during mental arithmetic. Psychophysiology 2013;50(1):35–47.

- [90] Liu JP, Zhang C, Zheng CX. Estimation of the cortical functional connectivity by directed transfer function during mental fatigue. Appl Ergon 2010;42 (1):114–21.
- [91] Ten Caat M, Lorist MM, Bezdan E, Roerdink JB, Maurits NM. High-density EEG coherence analysis using functional units applied to mental fatigue. J Neurosci Methods 2008;171(2):271–8.
- [92] Esposito F, Otto T, Zijlstra FR, Goebel R. Spatially distributed effects of mental exhaustion on resting-state FMRI networks. PLoS One 2014;9(4):e94222.
- [93] Betzel RF, Satterthwaite TD, Gold JI, Bassett DS. Positive affect, surprise, and fatigue are correlates of network flexibility. Sci Rep 2017;7:520.
- [94] Lorist MM, Bezdan E, ten Caat M, Span MM, Roerdink JB, Maurits NM. The influence of mental fatigue and motivation on neural network dynamics; an EEG coherence study. Brain Res 2009;1270:95–106.
- [95] Zhao C, Zhao M, Yang Y, Gao J, Rao N, Lin P. The reorganization of human brain networks modulated by driving mental fatigue. IEEE J Biomed Health Inform 2017;21(3):743–55.
- [96] Breckel TP, Thiel CM, Bullmore ET, Zalesky A, Patel AX, Giessing C. Long-term effects of attentional performance on functional brain network topology. PLoS One 2013;8(9):e74125.
- [97] Kitzbichler MG, Henson RN, Smith ML, Nathan PJ, Bullmore ET. Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. J Neurosci 2011;31(22):8259–70.
- [98] Alavash M, Doebler P, Holling H, Thiel CM, Gießing C. Is functional integration of resting state brain networks an unspecific biomarker for working memory performance? Neuroimage 2015;108:182–93.
- [99] O'Donnel RD, Eggemeier FT. Workload assessment methodology. In: Boff KR, Kaufman L, Thomas JP, editors. Handbook of perception and human performance, volume II, cognitive processes and performance. New York: Wiley; 1986.
- [100] Arico P, Borghini G, Di Flumeri G, Bonelli S, Golfetti A, Graziani I, et al. Human factors and neurophysiological metrics in air traffic control: a critical review. IEEE Rev Biomed Eng 2017;10:250–63.
- [101] De Warrd D. The measurement of drivers' mental workload. Haren: University of Groningen; 1996.
- [102] Sciaraffa N, Borghini G, Aricò P, Di Flumeri G, Colosimo A, Bezerianos A, et al. Brain interaction during cooperation: evaluating local properties of multiplebrain network. Brain Sci 2017;7(7):90.
- [103] Sciaraffa N, Borghini G, Arico P, Di Flumeri G, Toppi J, Colosimo A, et al. How the workload impacts on cognitive cooperation: A pilot study. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2017;2017:3961–4.
- [104] Vecchiato G, Borghini G, Aricò P, Graziani I, Maglione AG, Cherubino P, et al. Investigation of the effect of EEG-BCI on the simultaneous execution of flight simulation and attentional tasks. Med Biol Eng Comput 2016;54 (10):1503–13.
- [105] Dimitriadis SI, Sun Y, Laskaris N, Thakor N, Bezerianos A. Revealing crossfrequency causal interactions during a mental arithmetic task through symbolic transfer entropy: a novel vector-quantization approach. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2016;24(10):1017–28.
- [106] Dimitriadis SI, Sun Y, Kwok K, Laskaris NA, Thakor N, Bezerianos A. Cognitive workload assessment based on the tensorial treatment of EEG estimates of cross-frequency phase interactions. Ann Biomed Eng 2015;43(4):977–89.
- [107] Dimitrakopoulos GN, Kakkos I, Dai Z, Lim J, deSouza JJ, Bezerianos A, et al. Task-independent mental workload classification based upon common multiband eeg cortical connectivity. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2017;25(11):1940–9.
- [108] Giessing C, Thiel CM, Alexander-Bloch AF, Patel AX, Bullmore ET. Human brain functional network changes associated with enhanced and impaired attentional task performance. J Neurosci 2013;33(14):5903–14.
- [109] Parasuraman R, Jiang Y. Individual differences in cognition, affect, and performance: behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. Neuroimage 2012;59(1):70–82.
- [110] Arico P, Borghini G, Di Flumeri G, Sciaraffa N, Colosimo A, Babiloni F. Passive BCI in operational environments: insights, recent advances, and future trends. IEEE Trans Biomed Eng 2017;64(7):1431–6.
- [111] Finkbeiner KM, Russell PN, Helton WS. Rest improves performance, nature improves happiness: assessment of break periods on the abbreviated vigilance task. Conscious Cogn 2016;42:277–85.
- [112] Helton WS, Russell PN. Rest is best: the role of rest and task interruptions on vigilance. Cognition 2015;134:165–73.
- [113] Lim J, Teng J, Wong KF, Chee MWL. Modulating rest-break length induces differential recruitment of automatic and controlled attentional processes upon task reengagement. Neuroimage 2016;134:64–73.
- [114] Ross HA, Russell PN, Helton WS. Effects of breaks and goal switches on the vigilance decrement. Exp Brain Res 2014;232(6):1729–37.
- [115] Lim J, Kwok K. The effects of varying break length on attention and time on task. Hum Factors 2016;58(3):472–81.
- [116] Christoff K, Irving ZC, Fox KC, Spreng RN, Andrews-Hanna JR. Mindwandering as spontaneous thought: a dynamic framework. Nat Rev Neurosci 2016;17(11):718–31.
- [117] Thomson DR, Besner D, Smilek D. A resource-control account of sustained attention: evidence from mind-wandering and vigilance paradigms. Perspect Psychol Sci 2015;10(1):82–96.
- [118] Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction.

- Nat Rev Neurosci 2015;16(1):55–61. [119] Helton WS, Russell PN. Visuospatial and verbal working memory load: effects on visuospatial vigilance. Exp Brain Res 2013;224(3):429–36.
- [120] Shao Y, Wang L, Ye E, Jin X, Ni W, Yang Y, et al. Decreased thalamocortical functional connectivity after 36 hours of total sleep deprivation: evidence from resting state FMRI. PLoS One 2013;8(10):e78830.
- [121] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. J Neurol Sci 2000;179(1-

2):34-42.

- [122] Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F, Fox PT. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. Neuroimage 2012;59(3):2349–61.
- [123] Sha Z, Xia M, Lin Q, Cao M, Tang Y, Xu K, et al. Meta-connectomic analysis reveals commonly disrupted functional architectures in network modules and connectors across brain disorders. Cereb Cortex 2018;28(12):4179– 94.