



Views & Comments

动态功能网络连接性分析框架

Zening Fu^a, Yuhui Du^{a,b}, Vince D. Calhoun^{a,c}^a The Mind Research Network, Albuquerque, NM 87106, USA^b School of Computer and Information Technology, Shanxi University, Taiyuan 030006, China^c Department of Electrical and Computer Engineering, University of New Mexico, Albuquerque, NM 87131, USA

1. 引言

人脑是一种具有时变的神经活动和快速变化的神经交互的高度动态系统[1–3]。利用高时间分辨率成像技术[如脑电图 (EEG)]进行的研究已经确定了重复出现的微观状态 (通过表征大脑活动能力的变化)[4,5], 这与自发思维和心理过程有关[6]。功能性磁共振成像 (fMRI) 是一种通过检测与血流量相关的脑变化来测量脑活动的技术。fMRI的时间分辨率相对较低 (即采样率通常在0.5 Hz左右), 以往的大多数fMRI分析都集中在感兴趣脑区之间的静态功能连通性 (sFC) 或与其类比的基于独立成分分析 (ICA) [7]的内在连接网络之间的静态功能网络连接 (sFNC) [8–10], 忽略了对脑连接中潜在的瞬时动态性的分析。新出现的证据表明, 研究和分析动态功能连接 (dFC) 和动态功能网络连接 (dFNC) 可能会促进我们对大型功能性脑组织如何变化以支持不同的基本功能和行为的理解, 尽管在分析技术和演绎上仍然存在局限性[11–17]。

迄今为止, 滑动窗口法是从静息状态数据[2]中分析dFC最常用的策略, 尽管许多其他方法也得到应用[18–21]。基于滑动估计的窗口功能性连接 (FC), 可以集合聚类和分解方法来识别高度可重视的瞬时连接特征。心理研究网络 (MRN) 开发了一个dFNC分析框架, 该框架结合了不同的方法, 包括了利用聚类和分解 (时空ICA), 从基于滑动窗口的动态链接特征中提取连接状

态[1,12,22]。此架构包含两种分析策略: 硬聚类状态分析 (HCS) 和模糊元状态分析 (FMS) [1,23–25]。HCS分析能够捕捉重复出现的离散功能性网络连接 (FNC) 状态。HCS分析的基本思路是假定一个静息状态的功能性脑网络在扫描过程中会在拥有不同FNC特征的不同脑状态间变化。FMS分析被用作计算高阶状态空间, 其假定任何瞬时的静息状态的功能性脑网络可以通过重叠不同的FNC特征而形成。dFNC分析框架的细节如图1所示。在过去的几年里, 越来越多的研究将这两种方法应用于不同的fMRI数据集, 并在脑连接中发现了重要而有趣的动态特征, 从而使人们对功能性脑网络的基本特性有了更深入的了解。

2. 关键问题

2.1. 窗口大小

dFNC分析框架的一个关键问题是如何选择合适的窗口大小来最优地估计静息状态dFNC的真实波动。一般情况下, 窗口不应该太大而无法捕捉有价值的dFNC变化, 也不应该太小而引入不真实存在的动态性。研究表明, 窗口大小在30–60 s之间可以对静息状态dFNC[1,2,26]的动态波动提供一个准确的估计。然而, 一些研究质疑如此短的窗口并不能捕获真实的FNC波动[27]。此外, 以往的研究通常使用固定的窗口大小来估计dFNC。考虑到静息状态下的大脑也可能随着时间进

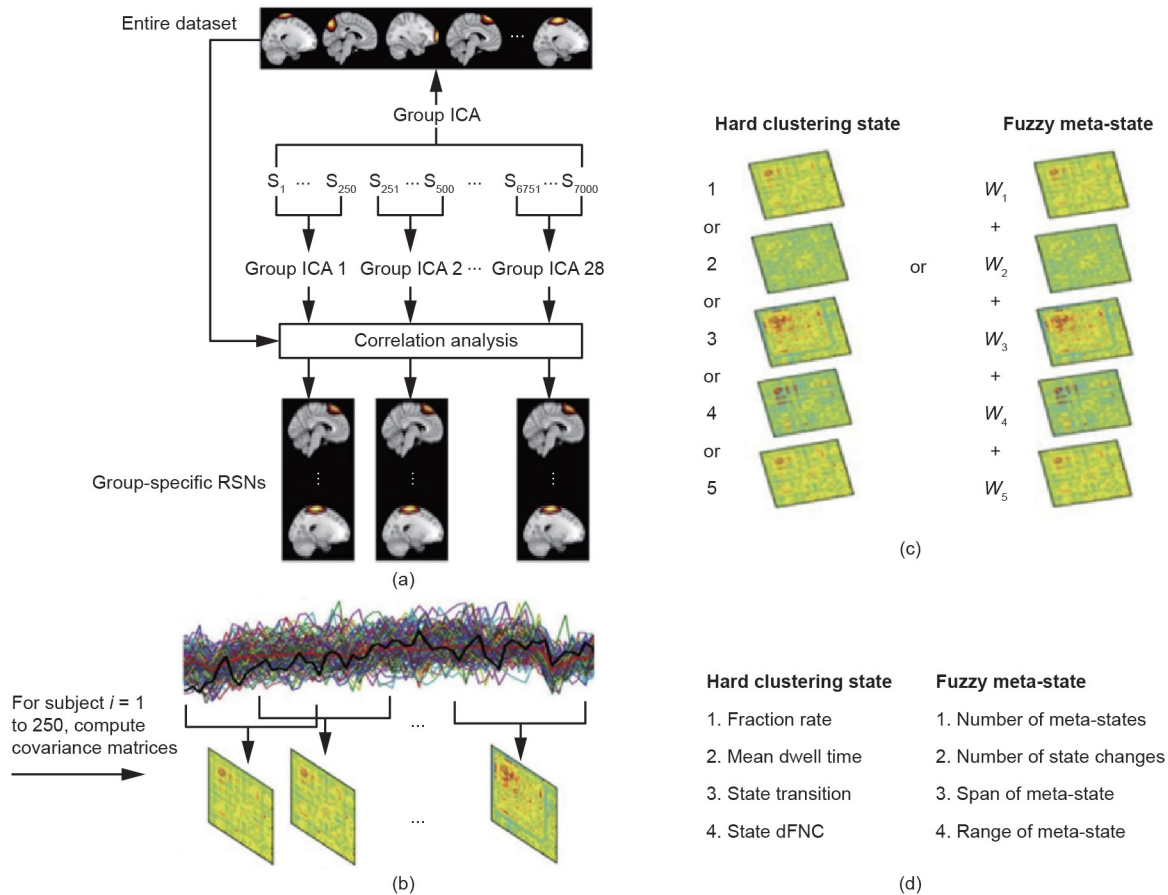


图1. 动态功能网络连接 (dFNC) 分析框架的总结。(a) 步骤1: 在整个数据集上执行组ICA, 并返回重建单个空间地图和时间进程。将目标成分识别为静息状态网络 (RSN)。(b) 步骤2: 对RSN与dFNC的交互进行评估。用滑动窗口法计算每个对象的RSN之间的时变协方差矩阵。(c) 步骤3: 分组进行状态估计和表征。对协方差估计量进行硬聚类 and 模糊聚类。(d) 步骤4: 基于聚类结果计算分组状态程度并进行统计分析 (如组间可复制性分析)。

入不同的精神状态 (例如, dFNC分析框架所捕捉到的功能连接状态会有明显不同的平均驻留时间和发生率), 可变的窗口大小将能更好地捕捉瞬时脑连接的动态性。在统计中, 每个时间点的最优窗口大小的估计并不简单, 因为它源于基本的偏误-方差权衡问题。Fu等[28]提出了一种基于局部多项式回归 (LPR) 方法来估计脑区间的dFC。该方法能够通过局部最小化均方误差来选择最优窗口大小。他们将这种新方法应用于与任务相关的fMRI数据集中, 并成功地检测到FC中有趣的动态变化。固定窗口大小的另一个替代方法是动态连接回归(DCR)方法[29]。与滑动窗口法不同, 该方法估计时间变化点来确认时间片段分割从而估计时间片段内的脑区间的功能连接关系[29]。

2.2. 生理噪声与非稳态的脑活动

解释观察到的dFNC特征也是一个具有挑战性的问

题。FNC动态性可以归因于每个时间窗口的低信噪比 (SNR) [2]。以往的fMRI数据集的采样的重复时间 (TR) 一般在2 s左右。假设在TR = 2 s的fMRI数据集上应用窗口大小为30~60 s的dFNC分析框架, 由于dFNC是根据相对较少的时间点 (大约15~30个时间点) 估计的, 因此结果对噪声非常敏感。如今, 随着新技术的发展, 越来越多的数据集被以更短的TR进行采集, 并且拥有更高的SNR水平。人类连接体项目 (HCP) 是一个网站联盟, 旨在“用先进的无创神经成像方法绘制健康成年人的脑回路”[†]。它提供了一个包括1000多个健康受试者的开放源数据集, 而该数据集具有较高的时间分辨率 (TR = 0.72 s)。血氧水平依赖 (BOLD) 信号的幅度和方差的变化也会影响静息状态dFNC的估计[30,31]。先前的研究表明, BOLD可能是非稳态的并具有时变性的[32,33]。这种时变特性可能是SNR随时间变化的结果, 并可能进一步引起采用滑动窗口法估计的dFNC的波动。

[†] <https://www.humanconnectome.org/>

最近的一项研究介绍了一个基于滑动窗口法的分析框架，用于研究大脑信号本身的动态性与dFNC中的动态性之间的关系[30]。研究人员发现，在静息状态下，脑网络的低频波动（ALFF）的振幅随dFNC的变化而变化。fMRI中的其他噪声来源，如扫描仪漂移、心脏搏动和头部运动，也可能导致dFNC中的非神经波动。研究人员已经做出了巨大的努力，以减少这些非神经引起的大脑波动，以便准确地估计神经相关的大脑动态性。例如，在我们之前使用dFNC分析框架的研究中，包含有3个头部运动矫正步骤。第一，在预处理阶段，利用统计参数映射（SPM）工具箱对fMRI数据进行头部运动校正，并对6个头部运动参数进行估计；第二，在利用组ICA识别RSN及其对应的时间序列后，从时间序列中回归出6个头部运动参数；第三，根据头部运动参数估计平均帧向位移（FD），并将其作为协变量进行统计分析[34]。

为了了解这些大脑动态性的神经起源，有必要同时研究dFNC与神经或生理过程的测量。此方向上的研究，提供的越来越多的证据表明，dFNC在同时记录的电生理数据中可能存在相关性[11,35,36]。最近的一项研究使用了同时测量EEG和fMRI的数据集，来探讨FNC状态是否与电生理信号相对应[11]。这项研究不仅确定了类似于以前在独立样本中观察到的功能连接特征，而且还表明FNC变化与EEG谱信号高度相关。

2.3. 可靠性与可重复性

另一个问题是，dFNC的变化是否可以用多个稳定的状态空间来进行最优模拟，其假设是多个稳定的功能连接模式同时影响dFNC。由于dFNC分析框架是一种数据驱动的方法，一些动态模式（如状态数和每个状态的FNC模式）在不同的数据集中并不完全一致。例如，在参考文献[1]中，健康受试者中发现了7种重复出现的功能连接状态，但在参考文献[34,37]中，包括健康对照者和精神分裂症患者的静息状态数据集中只观察到5种功能连接状态。有几篇评论提到了需要更进一步研究dFNC分析框架[12,38]所捕捉的动态特征的可靠性。已经有研究开始专注于dFNC特征在大型静息状态fMRI样本中的可重复性[1,23]。最近的一项研究表明，通过在极大样本量（ $n = 7500$ ）的fMRI数据集上对HCS方法和FMS方法进行的评估，dFNC分析框架能在静息状态FNC中捕获高度可重复且可靠的动态特征[23]。Abrol等[23]对模拟数据集的分析，表明观察到的dFNC特征确实具有统计意义。总体结果表明，dFNC分析框

架对数据质量、分析、分组和分解方法的变化具有较强的稳定性。

2.4. 替代方法

在探索静息状态下的动态功能连接的方法上也有许多其他不同的方法，如估计渐变概率的隐马尔可夫模型[18]，侧重于转变点的变点模型[21]，利用小波分析提供数据驱动窗口的动态一致性分析[19]、无窗分析[20]、共激活模式分析[31]、基于灵活最小二乘的时变参数回归策略[39]，以及捕捉随时间变化的空间变化的独立矢量分析[16]。这些方法中的每一种似乎都能为静息状态fMRI中的动态功能连接提供一个互补的观点。

3. 结论

dFNC分析框架是一种探索静息态FC动态模式的新型强大技术。对真实数据集和仿真数据集的全面研究表明，该框架是估计可靠且高度可重现的dFC特征的有力工具。此框架已应用于许多精神疾病研究，并发现了许多疾病相关的非典型动态功能连接，这些特征可在不同临床人群中作为神经影像学生物标记物的候选。综上所述，这些发现支持并扩展了以往关于疾病中静息态脑连接性的知识，并暗示了使用dFNC分析能更好地提高我们对脑功能机制的理解。

Acknowledgements

This work was supported by the National Institutes of Health grants (R01EB006841, R01REB020407, and P20GM103472 PI: VC), the National Natural Science Foundation of China (61703253), and the Natural Science Foundation of Shanxi Province (2016021077).

References

- [1] Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T, Calhoun VD. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex* 2014;24(3):663–76.
- [2] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage* 2013;80(1):360–78.
- [3] Hutchison RM, Womelsdorf T, Gati JS, Everling S, Menon RS. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp* 2013;34(9):2154–77.
- [4] Lehmann D. Past, present and future of topographic mapping. *Brain Topogr* 1990;3(1):191–202.
- [5] Wackermann J, Lehmann D, Michel C, Strik W. Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *Int J Psychophysiol* 1993;14(3):269–83.
- [6] Lehmann D, Strik W, Henggeler B, König T, Koukkou M. Brain electric

- microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. visual imagery and abstract thoughts. *Int J Psychophysiol* 1998;29(1):1–11.
- [7] Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14(3):140–51.
- [8] Calhoun VD, Eichele T, Pearlson G. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci* 2009;3:17.
- [9] Wu L, Eichele T, Calhoun VD. Reactivity of hemodynamic responses and functional connectivity to different states of alpha synchrony: a concurrent EEG-fMRI study. *NeuroImage* 2010;52(4):1252–60.
- [10] Yu Q, Sui J, Rachakonda S, He H, Pearlson G, Calhoun VD. Altered small-world brain networks in temporal lobe in patients with schizophrenia performing an auditory oddball task. *Front Syst Neurosci* 2011;5:7.
- [11] Allen E, Damaraju E, Eichele T, Wu L, Calhoun V. EEG signatures of dynamic functional network connectivity states. *Brain Topogr* 2018;31(1):101–16.
- [12] Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, Adali T. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron* 2014;84(2):262–74.
- [13] Cetin MS, Houck JM, Rashid B, Agacoglu O, Stephen JM, Sui J, et al. Multimodal classification of schizophrenia patients with MEG and fMRI data using static and dynamic connectivity measures. *Front Neurosci* 2016;10:466.
- [14] Du Y, Pearlson GD, Yu Q, He H, Lin D, Sui J, et al. Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: a dynamic connectivity approach. *Schizophr Res* 2016;170(1):55–65.
- [15] Hutchison RM, Morton JB. Tracking the brain's functional coupling dynamics over development. *J Neurosci* 2015;35(17):6849–59.
- [16] Ma S, Calhoun VD, Phlypo R, Adali T. Dynamic changes of spatial functional network connectivity in healthy individuals and schizophrenia patients using independent vector analysis. *NeuroImage* 2014;90:196–206.
- [17] Yu Q, Erhardt EB, Sui J, Du Y, He H, Hjelm D, et al. Assessing dynamic brain graphs of time-varying connectivity in fMRI data: application to healthy controls and patients with schizophrenia. *NeuroImage* 2015;107:345–55.
- [18] Vidaurre D, Smith SM, Woolrich MW. Brain network dynamics are hierarchically organized in time. *PNAS* 2017;114(48):12827–32.
- [19] Yaesoubi M, Allen EA, Miller RL, Calhoun VD. Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and timescale information. *NeuroImage* 2015;120:133–42.
- [20] Yaesoubi M, Calhoun VD. Adaptive windowing and windowless approaches to estimate dynamic functional brain connectivity. In: *Proceedings of Wavelets and Sparsity XVII*; 2017 Aug 6–9; San Diego, CA, USA. Bellingham: SPIE; 2017.
- [21] Robinson LF, Wager TD, Lindquist MA. Change point estimation in multisubject fMRI studies. *NeuroImage* 2010;49(2):1581–92.
- [22] Sakog^u Ü, Pearlson GD, Kiehl KA, Wang YM, Michael AM, Calhoun VD. A method for evaluating dynamic functional network connectivity and taskmodulation: application to schizophrenia. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 2010;23(5–6):351–66.
- [23] Abrol A, Damaraju E, Miller RL, Stephen JM, Claus ED, Mayer AR, et al. Replicability of time-varying connectivity patterns in large resting state fMRI samples. *NeuroImage* 2017;163:160–76.
- [24] Miller RL, Yaesoubi M, Turner JA, Mathalon D, Preda A, Pearlson G, et al. Higher dimensional meta-state analysis reveals reduced resting fMRI connectivity dynamism in schizophrenia patients. *PLoS One* 2016;11(3):e0149849.
- [25] Du Y, Fryer SL, Fu Z, Lin D, Sui J, Chen J, et al. Dynamic functional connectivity impairments in early schizophrenia and clinical high-risk for psychosis. *NeuroImage* 2017;180:632–45.
- [26] Chang C, Glover GH. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage* 2010;50(1):81–98.
- [27] Hindriks R, Adhikari MH, Murayama Y, Ganzetti M, Mantini D, Logothetis NK, et al. Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage* 2016;127:242–56.
- [28] Fu Z, Chan SC, Di X, Biswal B, Zhang Z. Adaptive covariance estimation of nonstationary processes and its application to infer dynamic connectivity from fMRI. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2014;8(2):228–39.
- [29] Cribben I, Haraldsdottir R, Atlas LY, Wager TD, Lindquist MA. Dynamic connectivity regression: determining state-related changes in brain connectivity. *NeuroImage* 2012;61(4):907–20.
- [30] Fu Z, Tu Y, Di X, Du Y, Pearlson G, Turner J, et al. Characterizing dynamic amplitude of low-frequency fluctuation and its relationship with dynamic functional connectivity: an application to schizophrenia. *NeuroImage* 2018;180:619–31.
- [31] Liu X, Duyn JH. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *PNAS* 2013;110(11): 4392–7.
- [32] Fukunaga M, Horovitz SG, Van Gelderen P, De Zwart JA, Jansma JM, Ikonomidou VN, et al. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging* 2006;24(8):979–92.
- [33] Barnes A, Bullmore ET, Suckling J. Endogenous human brain dynamics recover slowly following cognitive effort. *PLoS One* 2009;4(8):e6626.
- [34] Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford J, McEwen S, Mathalon D, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2014;5:298–308.
- [35] Tagliazucchi E, Von Wegner F, Morzelewski A, Brodbeck V, Laufs H. Dynamic BOLD functional connectivity in humans and its electrophysiological correlates. *Front Hum Neurosci* 2012;6:339.
- [36] Chang C, Liu Z, Chen MC, Liu X, Duyn JH. EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity. *NeuroImage* 2013;72:227–36.
- [37] Rashid B, Arbabshirani MR, Damaraju E, Cetin MS, Miller R, Pearlson GD, et al. Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *NeuroImage* 2016;134:645–57.
- [38] Calhoun VD, Adali T. Time-varying brain connectivity in fMRI data: wholebrain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states. *IEEE Signal Process Mag* 2016;33(3):52–66.
- [39] Liao W, Wu G, Xu Q, Ji G, Zhang Z, Zang Y, et al. DynamicBC: a MATLAB toolbox for dynamic brain connectome analysis. *Brain Connect* 2014;4(10):780–90.