



人脑功能连接组：方法学、发展轨线和行为关联

左西年^①, 张喆^{②①}, 贺永^③, 臧玉峰^④

① 中国科学院心理研究所功能连接组与发展实验室, 行为科学重点实验室, 磁共振研究中心, 北京 100101;

② 中国科学院大学, 北京 100049;

③ 北京师范大学脑与认知科学研究院, 认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;

④ 杭州师范大学附属医院认知与脑疾病研究中心, 杭州 310015

E-mail: zuoxn@psych.ac.cn

2012-04-28 收稿, 2012-09-04 接受

国家科技支撑计划(2012BAI36B01)、国家自然科学基金(81171409, 81030028)、中国科学院心理研究所特聘研究员基金(Y0CX-492S03)和中国科学院心理研究所行为科学重点实验室开放课题基金资助

摘要 人脑内部功能连接的全体称为功能连接组, 其功能复杂性表现在: (i) 结构到功能的产生机制; (ii) 脑功能到心理行为的产生机制(心脑关联); (iii) 整个生命历程中的功能发展轨线. 一直以来, 神经科学家致力于揭示人脑功能在不同生命历程阶段的特征及其深层机制. 上述问题的研究能够极大地改善对人脑功能的理解, 改进长期以来必须依赖于动物脑功能模型的状况, 为重大神经精神疾病的脑功能的病理生理机制研究提供正常参考(常模), 进而有助于及时、准确地对其进行诊断、预警、干预和后期评价. 但限于实验技术和计算方法, 与脑功能有关的上述问题因极具挑战性而尚未被系统地展开研究; 静息态功能磁共振技术的出现正在改变人脑功能的研究现状. 本文综述基于静息态功能磁共振技术研究人脑功能连接组的计算方法及其重测信度、功能发展轨线应用、心理行为关联.

关键词

人脑功能连接组
静息态磁共振
重测信度
发展轨线
心脑关联

美国“脑十年”计划(1990~1999)最显著的成果之一是关于脑发展的研究. 20 世纪 90 年代, Giedd 等人^[1-3]启动了一项里程碑式的儿童及青少年脑结构发展研究并取得系列成果. 但是, 当时的样本只采集少量的表型数据, 影像学数据也受限于当时成像技术. 为克服这些问题, 最近研究则采集更具代表性的样本, 使用更新成像方法^[4-6]. 值得指出的是, 上述人脑发展研究都没有考察脑功能. 究其原因, 是限于当时成像技术和计算方法, 使得研究人脑功能发展极其复杂, 特别是毕生发展及其与心理行为的关系. 直到目前, 人脑功能发展的轨线及其与心理行为关系的相关研究仍然相当缺乏.

最初由 Biswal 等人提出^[7], 经过 15 年的发展, 静息态功能磁共振成像已经被广泛地应用于研究脑功能. 不必执行特定的认知任务, 这项技术可以测量

人脑血氧水平依赖低频波动信号, 其反映了人脑自发神经活动, 进而可以用来研究人脑内在功能架构^[8]. 2010 年, Biswal 等人^[9]通过联合全世界 35 个实验室(中国为北京师范大学、中国科学院心理研究所、东南大学和台湾阳明大学)共享 1414 人的静息态功能磁共振数据, 首次在大样本数据上展示了静息态功能磁共振方法在研究人脑功能内在架构及其与年龄、性别表型关系的可行性. 在此基础上, 结合人脑连接组^[10](即全脑解剖连接整体)概念, 提出了人脑功能连接组(即全脑功能连接整体), 并建议将其作为探索人脑功能的研究对象. 目前, 已有大量的静息态功能磁共振计算方法被提出, 从功能分化和功能整合两个角度, 考察局部脑功能, 功能子系统、完整功能连接组 3 个层次上的人脑功能特性. 国内, 功能磁共振技术最初由翁旭初教授引入并开展研究. 国内静息态

英文引用格式: Zuo X N, Zhang Z, He Y, et al. The human functional connectome: Its methodology, developmental trajectory and behavioral association (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2012, 57: 3399–3413, doi: 10.1360/972012-702

计算方法学研究在国际上很具影响力,中国科学院自动化研究所蒋田仔研究员、杭州师范大学臧玉峰教授、北京师范大学朱朝喆和贺永研究员等开展了一系列的静息态功能磁共振方法学研究。

由于不受任务设计的限制(task-free),静息态功能磁共振非常适合用来研究脑功能发展、心脑关联和临床神经精神疾病,而这要求必须开发具备非常高重测信度的生物学指标。重测信度是一种衡量测量指标在不同测量时间上测量时表现出的统计稳定性,其综合考虑个体自身和不同个体间的变化^[11]。高重测信度反映了较低个体自身测量差异(不同时间)和较高个体之间测量差异(不同被试)。重测信度已经广泛地用于各个应用领域的质量监控^[12],包括神经影像领域^[13]。自 2009 年起,静息态功能磁共振方法的重测信度研究也开始受到重视。与此同时,各种相关静息态功能磁共振方法也被尝试用来研究不同生命阶段的脑功能及其与各种心理行为学测量的关系。

静息(闭眼、清醒、无特定认知任务)状态下测量的人脑基础代谢达到人体总能耗的五分之一,凸显出静息态脑功能研究的重要性^[14]。长期以来,正电子发射断层成像(PET)是研究人脑功能的主要技术^[15],但是其最明显的限制是侵入性(注射示踪剂)且费用昂贵。相较而言,基于血液氧合水平的脑功能磁共振成像技术(fMRI)具备非侵入、高时空分辨率,为研究活体人脑功能提供了一种重要手段^[16]。自 Biswal 博士于 1995 年运用静息态功能磁共振研究运动网络的低频自发神经活动以来(图 1, 黑色箭头)^[7],这项技术经过最初 15 年的快速发展,已经被广泛用来研究正常脑功能及各种神经精神疾病引起的脑功能异常。截至 2012 年 1 月 1 日,PubMed 文献查询结果显示(关键字: resting[Title/Abstract] AND brain[Title/Abstract] AND fmri)已经有 1221 篇与静息态功能磁共振脑研究有关文章发表。图 1 显示静息态功能磁共振的发展趋势,基于指数生长曲线的数据拟合显示,2003 年静息态功能磁共振的研究开始进入快速增长期(图 1, 绿色箭头),5 年后的 2008 年开始迎来爆发期(图 1, 绿色箭头),预测 2012 年相关文章将达到 540 篇(图 1, 红色虚线圆圈)。浏览文献可以解读上述的现象:2003 年斯坦福的 Greicius 等人^[17]在 *Proc Natl Acad Sci USA* 上首次报道了采用静息 fMRI 检测到默认网络内部功能自发活动高度同步,促进研究和临床领域开始关注这项技术;接下来的 5 年时间,各种静息态功能磁

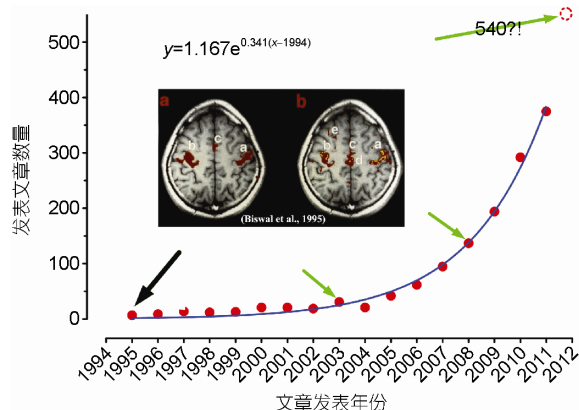


图 1 静息态功能磁共振脑研究相关文章发表增长曲线

共振计算方法被广泛应用于各种临床样本群体脑功能研究,促成了第一个爆发期的来临。目前,随着静息态功能磁共振技术渡过其发展的襁褓期,国内外对静息态功能磁共振的研究开始重点关注:静息态功能磁共振计算新方法及其可靠性、人脑功能发展、心脑关联、临床神经和精神疾病。下面综述国内外在前 3 个方面相应的最新研究成果,关于临床神经和精神疾病已有较多综述^[18-21]。

1 静息态功能磁共振计算方法学

作为一个复杂动力系统,人脑包括海量的处理单元,具备自身的动力学特性处理单元互相之间协同支撑静息态脑功能。脑结构是功能的物质与产生基础,在计算神经科学领域,已经有较多模型来试图建模从脑结构到脑功能的机制,关于功能连接组的计算神经科学模型请参见相关综述^[22]。人脑功能系统的复杂性体现在其组成的 2 个方面^[23]:(i) 处理单元时间动力学,也称功能分化;⁽ⁱⁱ⁾ 处理单元之间相互关系,也称功能整合^[24]。从实验科学的角度,功能磁共振扫描仪器可以观测到这个复杂动力系统的输出(即静息态功能磁共振时间序列信号)。目前各种静息态功能磁共振计算方法分别从功能分化和功能整合 2 个角度来研究这些信号,并在 3 个不同的系统层次上考察人脑功能组织的特点:局部区域、功能子系统和脑功能连接组。这里将主要综述具有代表性的各种方法学,更详尽的方法学研究综述请参见文献^[21,25,26]。

1.1 功能分化

功能分化主要研究单个静息态功能磁共振信号

的特点. Biswal 等人^[7]在其静息态功能磁共振奠基性的工作中使用静息态功能磁共振时间序列信号波动的均方根(RMS)来衡量一个局部脑区低频波动的强度,指出灰质信号的均方根比白质高出 60%,但随后其并没有立即得到更多关注.直到 2007 年,国内 Zang 等人^[27]首先使用快速傅立叶变换将这个指标转换到频率域上研究,提出低频(0.01~0.08 Hz)波动振幅(ALFF)指标,第一次绘制了全脑低频波动振幅分布图.限于时间采样率,大血管分布的脑区往往也表现出很高的 ALFF,为了进一步突出低频部分的 ALFF 特性,臧玉峰研究组进一步将 ALFF 用全频段波动振幅标准化得到分数低频波动振幅(fALFF)^[28].稍后, Kannurpatti 等人^[29]从时域上使用低频带通滤波(0.01~0.1 Hz)后时间序列的标准差(RSFA)来计算局部脑区活动强度.理论上我们认为,RSFA 和 ALFF 严格等价^[30],但是由于 ALFF 基于频率域分析,使其更易同时进行不同频率的应用研究.不再局限于通常关注的整个低频区域(0.01~0.1 Hz)^[7],我们提出分频段的 ALFF 分析方法,发现基底节低频波动振幅特异性频段 slow-4 (0.026~0.073 Hz)^[31].另一类局部活动指标基于静息态功能磁共振信号的非线性分析,包括频谱幂率拟合度^[32]、分数维或 Hurst 指数^[33,34]和 Lyapunov 指数^[35].

1.2 功能整合

功能整合研究多个静息态功能磁共振时间序列信号之间相互关系:包括功能连接和有向连接.功能连接刻画静息态功能磁共振时间序列在时间上的统计依赖性,不考虑因果关系.有向连接则刻画静息态功能磁共振时间序列之间的因果关系.目前,尽管基于静息态功能磁共振的有向连接方法尚有争议^[36],但是考虑到 BOLD 活动的高度复杂性和大脑皮层功能的局部差异,针对有向连接的方法学^[37]及其应用^[38]研究将有益于加深对人脑功能复杂性的理解.本部分主要介绍相对成熟的功能连接方法,对于有向连接(如 DCM 或 Granger Causality)方法,读者可以参考文献[39,40].

Biswal 等人^[7]首次使用 2 个脑区静息态功能磁共振时间序列信号之间的相关系数来测量两个脑区之间的功能连接.相关系数目前已经被拓展为各种更细致的功能连接指标来刻画大脑局部区域、功能子系统和脑功能连接组活动.在局部区域层次,其内部静

息态功能磁共振时间序列信号两两之间的平均相关系数(COSLOF)被用来度量此区域的低频自发功能活动同步强度^[41].在脑功能子系统层次,同样的方法也曾被用来研究脑功能网络的活动一致性^[42].最常见的功能网络研究方法是种子点相关,其首先选定一个感兴趣区域(种子点),然后计算脑内每一个区域的时间序列与种子点时间序列的相关系数从而得到一个种子点脑功能连接网络^[7].上述感兴趣区域的思想可以被推广到具备某些共同特点的区域集合.Stark 等人^[43]和 Zuo 等人^[44]分别从大区域和体素水平上研究了半球间同伦(注:此处未用“同源”一词,其主要内涵指不同物种进化上相同)区域的功能连接(VMHC),即功能同伦.最后,不依赖于特定区域,基于区域的时间序列之间的相关矩阵,多个脑功能网络也能够被同时分离出来,主要包括成分分析方法^[45~47]、聚类方法^[48~50]等.在全脑功能连接组层次,基于相关系数的功能连接被用来构建全脑的功能网络,图论中的各种指标则被用来研究全脑功能网络图的各种属性.Bullmore 领导的小组^[51,52]先后系统研究了全脑功能连接组的小世界属性、度分布、关键节点(“网关”)、网络效率等.He 等人^[53]则系统研究了功能连接组的模块化属性.图论方法大多强调在非常大的尺度上(通常将大脑划分成 100~200 区域)研究功能连接密度高或网关的区域,而忽略了这些指标本身就是在功能连接组内功能连接强弱的度量指标.Zuo 等人^[54]最近在体素级水平上使用多种网络中心度(nodal centrality)作为功能连接组在不同拓扑尺度上功能连接强度指标,提供了一种在全脑功能连接组背景下计算每个体素的多尺度功能连接的方法学选择.

相关系数作为功能连接的指标简单、易于实现并被验证大部分情况下能够充分的刻画静息态功能连接^[55].但是在考察脑区静息态功能活动时,使用相关系数有其理论局限,因为静息态功能磁共振时间序列信号的时间自相关性不满足计算相关系数的样本独立性要求,这时某些非参数相关系数能够体现出优势.Zang 等人^[56]提出局部一致性(ReHo)的指标来度量局部脑区的功能同步强度,其可以看作是 COSLOF 的非参数版本.从方法学角度,局部一致性具有明显的优势,在时间维度上(秩序)和空间维度上(均值滤波)都是一种降噪处理,因此会表现出对时间噪声和空间噪声的稳健性;同时其对于样本分布没

有具体要求, 具有极高的适用性. 尽管目前尚缺乏局部一致性重测信度的研究, 已经发表的大量实际应用研究预示着其可能具备很高的重测信度.

1.3 重测信度研究

在社会、行为、物理、生物和医学领域, 存在各种干扰因素影响到实际测量, 如何建立和选择可信、准确的测量是实际应用中一个非常重要的问题^[11]. 重测信度是一个统计学概念, 指一个指标被测试 2 次或多次(重测)时多次测量之间的一致性. 具体到临床测量上(如血压), 是指个体内差异(即同一个人 2 次血压测量之间的差异)相对于个体间差异(即不同人之间的血压测量差异)的变化. 不难理解, 脑功能发展和各种临床脑疾病需要具备高重测信度的指标和计算方法: 较小个体内差异表明指标的时间稳定性和较大个体间差异表明易于区分不同个体, 提供足够的个体发展差异, 有利于临床辅助诊断. 已有研究显示, 静息态功能磁共振测量技术和计算方法受到各种因素的影响(包括机器噪声、人体热噪声、人体内环境非脑神经活动波动、外部环境变化、缺乏认知对照、前期数据处理等)^[57]. 因此, 上述各种静息态功能磁共振计算方法和指标的重测信度需要系统研究以期在实际应用提供重要参考.

使用类内相关系数^[58], 基于成人静息态功能磁共振重测数据, Shehzad 等人^[59]首先对种子点相关功能连接方法进行了系统的重测信度研究, 默认网络^[17,60]的功能连接显示出很高的短时(重测间隔时间平均 45 min)和长时(重测间隔时间平均 11 个月)重测信度. Zuo 等人^[31,44,54,61]使用同一批数据先后系统地考察了低频振幅、基于双回归的独立成分组分析、功能同伦和体素级网络中心度的重测信度, 指出低频振幅、同伦功能连接、各种脑功能子系统和网络中心度具备很高的短时、高的长时重测信度. Wang 等人^[62]则系统地研究目前各种图论方法在研究大尺度功能连接组时表现出的重测信度, 指出全局连接组属性的指标仅仅表现出中等水平的重测信度, 而一些局部属性指标(如网络度)则具备较高的重测信度, 提示研究人员在具体应用中要注重不同图论方法学指标的选取. Thomason 等人^[63]最近则报道了独立成分分析和种子点相关方法产生的儿童脑功能连接网络也表现出很高的重测信度. 尤其值得关注的是, 此研究考察了一个非常长时(重测时间间隔为 2~3 年)的重测

信度. 与此同时, 单个个体的更多数量静息态功能磁共振重测研究也逐步受到关注, 如 Anderson 等人^[64]研究了一个被试被扫描 100 次获取的数据与组分析数据的关系并得到功能连接具备较好的重复性的结果. 上述重测信度研究为儿童静息态脑功能纵向研究以及脑功能发展轨线研究提供了重要方法学依据.

重测信度可以帮助认识各种现有计算方法中某些有争议的处理, 从而不断促进新方法的出现和现有方法的更新研究. 在默认网络的重测信度研究中, 负连接的重测信度已经被指出低于正连接, 启发研究人员在解释实际应用中遇到的与负连接相关发现时要格外注意^[59]. 以重测信度为评价指标, Zuo 等人^[31]提出了分频段的低频振幅方法, 并指出 slow-4 频段具备最高的重测信度且表现出对基底节低频活动的特异性. 目前, 北京宣武医院 Han 等人^[65]已经将这个频段低频振幅应用于研究轻度认知障碍的静息态低频脑功能活动. 关于功能连接组图论方法, Wang 等人^[62]针对如何选择模板、是否回归掉全脑信号、二值还是加权等有争议的问题对于重测信度的影响进行了仔细地研究. 最近, Zuo 等人^[66]则发现对结构像的高质量去噪处理也会明显地改善静息态功能磁共振计算方法的重测信度(如以后扣带回为种子点绘制的默认网络), 突出强调仔细地控制各种预处理对于建立高度可靠静息态功能磁共振计算方法的重要性.

1.4 数据共享和计算平台

目前, 功能神经影像研究使用的样本数量大都在 10~100 之间, 而这样的样本量对于研究脑功能连接组的发展及其与行为学表现的关系都显局限. 但是, 单一中心的样本量又明显地受到扫描耗费与支持经费约束, 因此多中心联合来提供一个数据共享平台显得至关重要. 2008 年底, 由 Biswal 博士和 Milham 博士共同发起, 国内臧玉峰教授的静息态磁共振方法学实验室作为最早、最大的中心之一参与, “千人功能连接组计划(KFC, http://fcon_1000.projects.nitrc.org)”开始启动. 在接下来的一年半时间里, 来自全世界不同国家的 35 实验室共享了他们的静息态功能磁共振数据(1414 人), 基于明显改善的样本量, 在 KFC 的代表性文章中, 提出了基于数据的人脑功能连接组的“发现科学”观点, 突出强调了数据共享的优势和重要性^[9]. 目前, 这项计划由 Milham 博士进一步发展成为“国际神经影像数据共享联盟(INDI)”,

杭州师范大学认知与脑疾病研究中心的臧玉峰教授成为委员会核心委员之一。联盟目标是为各学科领域的研究人员探索人脑功能提供一个长久的神经影像数据共享平台,借助其丰富的数据资源,新的研究成果已经不断出现^[44,54,62,67-75]。

随着数据量的不断积累,如何高效地进行相应计算成为至关重要的问题。目前,最简单易用、囊括计算方法最多的静息态功能磁共振计算软件是由臧玉峰教授实验室开发的 REST^[76]。REST 具有简洁的图形界面,主要针对临床研究人员,具备很好的可扩展能力(<http://resting-fmri.sourceforge.net>)。特别值得一提的是,REST 目前已经整合了 Granger Causality 有向连接方法^[77]。但是,针对非常庞大的数据量时,神经信息学领域的研究人员大都采用整合神经影像数据库和计算脚本成神经信息学计算平台的方式,其优势主要表现在易于并行、质量控制灵活、远程网络计算任务调度、影像数据获取与计算一体化等^[78-80]。一个成功的例子,哈佛医学院使用此类计算平台对来自于同一中心 1000 人的静息态功能磁共振样本进行数据挖掘,更新对于人脑功能连接组认识^[81,82]。目前,存在一些自动计算脚本系统(如 KFC 的计算脚本系统),但是针对静息态功能磁共振的计算平台大都尚在设计实现阶段,未有开源公开系统。目前,北京师范大学贺永研究员课题组已经初步开发了人脑连接组的可视化工具包 BrainNet Viewer(<http://www.nitrc.org/projects/bnv>);本课题组正在基于已有的 KFC 脚本开发 Connectome Computation System(CCS)计算平台。

2 人脑功能发展研究

静息态功能磁共振实验设计简单,计算方法逐步丰富,重测信度得以初步验证,促使其逐步用于研究人脑功能随年龄的变化(发展)^[9]。胎儿、婴儿和幼儿期(4 周岁以前)的脑功能网络的研究主要集中在探索某些基本功能连接网络(如:默认网络)的存在性和全脑功能连接组的宏观特性(比如小世界属性)。儿童、青少年和老年期的静息脑功能发展相关磁共振研究开展地相对深入^[72,83-85]。儿童时期脑功能连接主要以分散的局部连接为主,而到了青少年、成年期则逐步取而代之以高度集中的长距离功能连接;与此同时,大脑皮层与皮层下脑区的功能连接则逐步降低,显示出皮层下区域对皮层功能影响的逐步降低。

有趣的是,正常老化(老年期)的静息态功能磁共振研究则初步显示了相反的发展模式。因此,从生命周期来看,经过儿童与青少年时期而逐步形成的功能连接网络随着年龄逐渐增加(老化进程)而丧失其完整功能特性。同时,局部脑功能活动也曾被指出受到正常老化的影响。直到目前,极少有静息态功能磁共振研究毕生脑功能发展轨线^[44]。

2.1 胎儿、婴儿和幼儿期

静息态功能磁共振技术与方法学在 1.5 和 3.0 T 场强下同样适用使得无损地研究婴幼儿(2 周岁以前)甚至胎儿的大脑功能网络成为可能。值得一提的是,由于这个时期的大脑功能相对成人脑功能来讲尚未被较好理解,同时影像信号的获取也受到更多因素的影响(如母体环境、头动等)。因此,数据驱动的计算方法(如独立成分分析)成为广大研究人员来探索这个时期功能连接组特性的首选工具。Fransson 等人^[86]首先开展了新生儿的脑功能连接组研究,2007 年应用独立成分分析发现在 12 早产儿大脑中存在枕部、躯体运动、颞部、顶部以及前额皮层的功能网络,其静息态功能信号的低频振幅主要集中于 0.01~0.05 Hz。这些网络的连接主要是半球间连接,与此同时,这个研究报告了一个新生儿“类默认网络”,但是其主要包括后扣带回和两侧顶叶区,而缺少了成人默认网络模式中的内侧前额叶区域。Fransson 等人^[87]在 2009 年进一步研究了健康新生儿的脑功能连接组,上述的 6 个功能网络的可探测性再一次得到确认。有意思的是,健康新生儿具有了一个额外的基底节网络。最近,Fransson 等人^[88]采用图论方法研究了新生儿的体素级功能连接组中的网关区域,与成年人形成鲜明对比:初级感觉运动皮层成为新生儿功能连接组中的网关,而成人功能连接组网关区域中的高级联合皮层在新生儿功能连接组中则不显重要,彰显在毕生功能发展轨线中基础感知和动作行为功能发展远早于高阶认知功能,吻合婴儿的感知-运动天性。

研究人员基于静息态功能磁共振技术开始初步探索早期功能连接组的纵向变化。尽管目前技术和计算方法均有难度,Schopf 等人最近使用独立成分分析首次开展了胎儿期功能连接组纵向研究^[89],结果显示,在 16 个胎儿(20~36 周)中,双侧枕部网络、双侧前额叶网络、单侧颞上网络都呈现出纵向的改变,

其主要的低频振幅都在 0.01~0.06 Hz 这个范围. Smyser 等人^[90]对 28 名早产儿的纵向静息态功能磁共振数据(27, 30, 34, 38 周)使用种子点相关分析来观测是否各种功能网络会表现出显著的发育变化: 随着时间的进程, 功能连接模式由最初的局限于种子点周围而逐步过渡到更远距离的连接, 并呈现出向半球间功能连接过渡的趋势. 类似地, Doria 等人^[91]发现这些功能网络在婴儿 30 周时可被识别, 但只是区域零散成分, 到足月分娩时, 则趋向形成完整功能网络, 表明功能连接组的这些功能模块很可能是在怀孕的第 3 阶段, 即神经快速生长的时期开始出现.

在 1 周岁以后的幼儿功能连接组的发育研究中, 功能磁共振的扫描基本都在幼儿的睡眠状态下进行. Liu 等人^[92]对 18 名 1 周岁被试的感觉运动区相关的功能网络进行了初步研究, 独立成分分析方法检测到手区运动功能网络和足-腿区运动功能网络, 其低频振幅则主要分布于 0.02~0.04 Hz. Lin 等人^[93]对 1~2 周岁被试的功能连接组作了相应的研究, 采用种子点相关分析, 他们发现, 感觉运动和枕部皮层随着年龄增加呈现出更广泛的同伦功能连接, 这两个区域也表现出不同的发育速度. 同一研究组紧接着使用图论方法对 20 个婴儿、24 个 1 周岁幼儿和 27 个 2 周岁幼儿的默认网络进行了研究^[94], 发现从婴儿期不完整的“默认网络”, 在 1 周岁之前, 各默认网络区域间的功能连接不断增强, 1 周岁后至 2 周岁前, 默认网络的连接模式和强度分布越来越接近成人默认网络模式. 对这一时期的功能连接组发育, Damaraju 等人^[95]也报告了常见视觉、听觉、运动、基底节和默认网络功能网络的出现, 同时指出, 早产儿的基底节网络的低频振幅更集中于低频.

2.2 儿童和青少年期

2000 年, 芬兰的 Kiviniemi 博士^[32]第一次报道了儿童(潘托散麻醉状态下)感觉皮层区域的显著低频振幅平均频率约为 0.34 Hz (0.025~0.041 Hz), 并观测到了视觉皮层功能连接网络与其内部低频振幅空间分布的相似特性. 随后, 他将独立成分分析用来研究同一问题, 重复了上述发现, 成为将独立成分分析方法应用于探索静息态功能磁共振信号的第一人^[46]. 婴幼儿期的功能连接组研究提示默认网络的发育可能存在一个逐步“成熟”的过程, 这个在早期发育中所谓的“类默认网络”到了儿童和青少年时期又是如

何迈开其发育步伐的呢? 儿童与青少年期的功能连接组的大部分研究恰恰就都聚焦于这个重要功能网络的发育轨迹.

Fair 等人^[96]首先对比了儿童(7~9 周岁)和成人(21~31 周岁)的默认网络的差别. 基于 11 个默认网络区域和图论分析方法, 此研究指出儿童时期非常零散的默认网络功能连接到了成年则有机地整合成一个系统, 尤其是儿童时期默认网络内部的最大的长距离连接模块为前后连接(内侧前额叶-额上皮质-侧顶皮质-后扣带皮质). Kelly 等人^[97]则仔细研究了前扣带皮质不同区域的功能连接模式在 3 个代表性年龄段(9~13, 13~17 及 20~24 周岁)的表现: 儿童时期的相关模式局限于局部区域而鲜有长距离连接, 贯穿青少年时期, 局部区域功能连接逐步减弱而远距离连接则开始出现并迅速地加强, 值得关注的是其并没有发现儿童时期默认网络内部的前-后长距离连接. 后续基于独立成分分析方法的研究不同程度上地报道了在儿童时期的默认网络相较成人都显不完整与弱连接^[98~100].

近来, 不再局限于默认网络, 复杂网络图论分析方法开始被用来研究功能连接组在这一时期的发育. Fair 等人^[101]在 2007 年研究了由位于扣带盖和额顶两个任务控制网络的 39 个感兴趣区域组成的图, 发现 7~9 周岁的儿童的这 2 个控制网络尚未分离, 到了青少年期(10~15 周岁)这 2 个功能组块开始分离开来, 成年期(21~31 周岁)这 2 个控制网络则进一步的功能分化, 最终这 2 个任务控制网络完全分离. 接下来的一系列研究系统地考察了功能连接组的模块化、小世界、效率等属性的发育^[102~104]: 儿童和青少年期的功能连接组都表现很强的模块化组织, 但是儿童期更倾向于解剖区域(如脑叶结构)组成模块, 到了成年期则发育到成熟的功能区域组成模块, 青少年阶段则是一个中间的混合期; 各种时期的功能连接组都表现出明显的小世界特性, 但其没有显著的发育效应.

2.3 老年期

随着老化的进程, 大脑各种认知功能开始出现明显衰退, 这方面的研究已经提出了相对较多的老化理论和模型^[105~107]. 但是, 老化对于人脑功能连接组的影响则是随着静息态功能磁共振技术与方法学的推广而最近得以快速地发展. 国内宣武医院的吴涛博士最先使用图论方法考察了老化对于运动功能

网络的影响^[108]：右侧前扣带皮层的运动区域和左侧运动前区的网络中心度明显降低；其接下来的后续工作则进一步的观测到更为广泛的运动网络功能局部一致性的减低^[109]。尽管由于上述研究仅局限于一个功能连接组局部功能模块(运动网络)而错过了考察老化对默认网络的影响，但是在其局部一致性的工作中，默认网络区域也表现出了显著降低的功能同步性。同一年稍后时间，基于种子点相关方法，Buckner 的实验室报道^[110]，正常老化进程显著地降低了默认网络的功能连接。2008 年，Damoiseaux 等人^[111]则发现独立成分分析方法分离出的人脑功能连接组的默认网络功能连接随着老化显著地降低。Li 等人^[112]则观测到了与 HAROLD 老化模型吻合的功能连接的非对称性。上述研究中，除了 Buckner 实验室的样本数量相对较大(93 名 18~93 周岁健康被试)，其他研究则都基于相对小的样本量。2010 年，Biswal 等人^[9]在其大样本(超过 1000)、多中心人脑功能连接组的研究中，发现默认网络的各种功能指标(低频振幅、分数低频振幅、种子点相关默认网络、默认网络成分)都受到老化影响而显著降低，特别是楔前叶和后扣带皮层区域。基于 KFC 公开的数据，左西年等先后发现此区域的半球间同伦功能连接和功能连接组网络中心度均随老化出现显著降低^[44,61]。Tomasi 和 Volkow^[72]则于近期基于 KFC 数据专门以老化与脑功能网络为题报道了上述网关区域的功能连接随年龄增加而显著降低。不只局限于默认网络，上述全脑功能连接组工作^[44,61,72]也发现了其他区域受到老化的明显影响，这些探索性结果尚需将来更多重复性研究来确认，之后有望能够加深目前对功能连接组整体在认知功能和心理行为层面表现出的自适应性的理解。

2.4 毕生发展轨线

综合上述各个阶段的发现，我们对于整个功能连接组的整个生命周期的发展轨线不难有一个“返老还童”的印象，即从胎儿时期的功能不完整，经过儿童与青少年时期而逐步形成的功能模块随着年龄逐渐增加(老化进程)而丧失其完整功能特性，毕生划出一条 U 型轨迹。目前，尽管存在儿童青少年期的功能连接的发育轨线建模的研究^[113]，局限于样本数量，细致研究功能连接组各部分的毕生发展轨线的工作非常少见。Zuo 等人^[44]基于两个中心的 214 名静息态

功能磁共振样本(年龄跨度 7~85 周岁)首次报道了功能连接组同伦功能毕生发展的 U 型轨线(图 2)并考察了区域及性别差异。脑功能连接组表现出的 U 型毕生发展轨线，与日常人们在心理行为表现上的发展进程的相似性，促发对功能连接组与心理行为关系的直接好奇，找寻心理行为的内在神经科学机制。

3 心脑关联研究

心理行为和脑功能之间的关系一直以来是认知神经科学家和心理学家关心的核心问题之一。在心理学领域，大量的行为学研究描述了人们日常生活中所表现出的各种社会行为、个人特质。长期以来，行为学研究所依赖的各种行为测评量表都是根据实际观察由少量研究人员根据经验制定的，形成了整套的研究方法和评估体系，取得了一些重要的基础成果。比如，由北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室董奇教授发起，全国 52 家科研机构共同参与，已经初步建立了我国儿童青少年心理发育特征数据库，限于样本群体和计算方法，这些心理学测评工具和常模与脑功能影像学指标的直接关联目前尚未展开探索。将静息态功能磁共振技术和行为学研究相结合将极大地有助于理解各种行为学特性与人脑功能连接组各种特性之间的关系，绘制反映各种行为学测量的功能连接组功能模块，进一步完善行为学量表测定，指导理解各种心理与精神疾患表现出的行为异常的底层神经功能机制。目前，研究人员已经展开心脑关联的初步探索，主要包括认知(注意、记忆、语义、阅读、风险趋避倾向)、情感(攻击性、焦虑、共情)及特质(自闭、宜人性)等。

3.1 认知

Kelly 等人^[114]研究了个体内部在注意相关的行为学测量上的变异与默认网络及注意网络之间的关联，发现默认网络与注意网络之间负相关的强度越大，注意缺失的行为学测量在个体内部差异越小或一致性越好，就越可以有效地根据功能连接来对注意行为进行预测；而当这种负相关强度降低时，个体行为的内部差异变大，可能反映了个体行为过程中的注意缺失。Wang 等人^[115]发现，两侧半球海马间的功能连接能够预测个体的情景记忆能力，但双侧运动皮层的功能连接则不能预测。基于图式记忆编码的研究发现，已有图式越清楚，腹侧前额内皮层被试

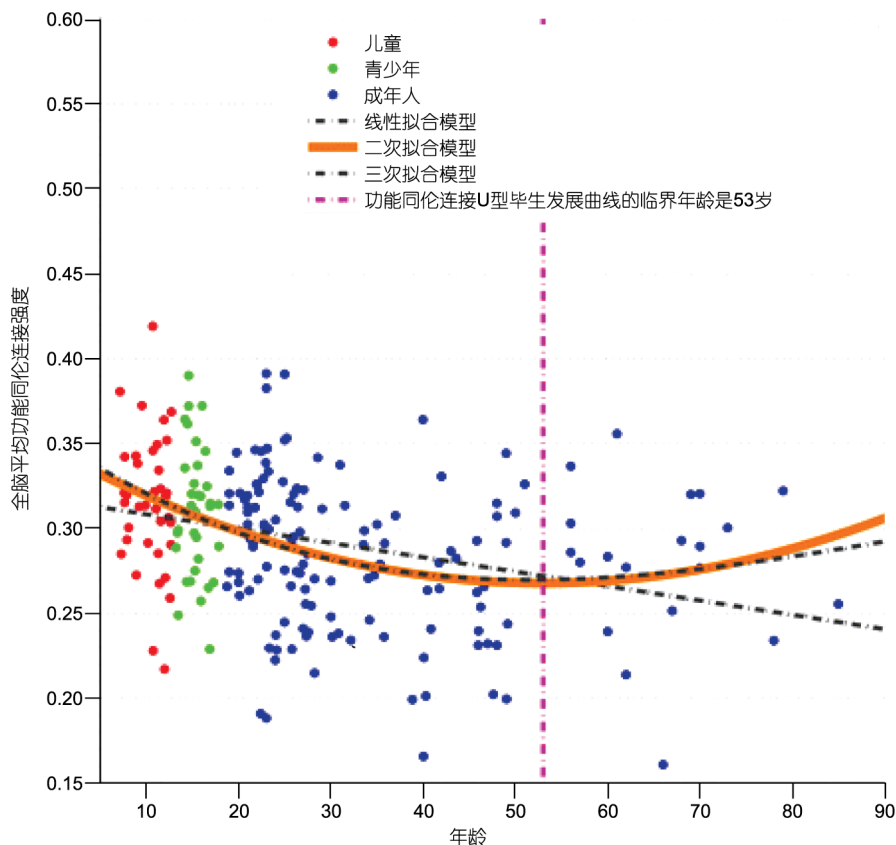


图 2 人脑功能连接组同伦功能连接毕生发展轨线

基于文献[44]图 2 修改

间一致性指标越高,而海马与腹侧前额内皮层之间的功能连接就越低;当图式被打乱或没有相关提示图式时,海马与腹侧前额内皮层之间的功能连接就会增加,而且在编码阶段后的一段时间内,这种连接模式会持续存在,这表明海马与腹侧前额内皮层之间的功能连接对整合新信息和巩固与之相关的记忆是必须的^[116]。北京师范大学的刘嘉课题组^[117]则最近报道了面孔处理相关的脑区之间的静息态功能连接与个体在处理与面孔有关行为时的表现直接相关。

功能连接组中的阅读功能模块的存在首先由 Koyama 等人^[118]采用基于任务 fMRI 元分析得到的种子点相关方法报道^[119],并观测到这些阅读功能网络在儿童和成人中有着显著的差别。左侧角回是在语义任务中经常被激活的区域,其同时又是默认网络的重要节点之一,但是其具体的重叠程度却不清楚。Seghier 等人^[120]发现,角回可被分为 3 个不同的功能子模块:中部区域与默认网络重叠,与抽象的语义关联有关;背内侧区域负责从视觉刺激中搜索相关语

义;腹外侧区域负责视觉刺激的概念辨识。

Cox 等人^[121]用种子点相关方法对与风险行为有关的人脑内在功能架构进行了研究,发现风险回避行为的增加与右侧额下回和右侧脑岛之间功能连接增强以及左侧伏隔核与右侧顶-枕皮层之间功能连接减弱有关。这些结果与以前大量基于任务激活的研究吻合,额下回和脑岛的激活与风险回避行为有关,而伏隔核和顶皮层的激活与风险趋向和回避都有关联。这一初步结果表明,连接组的内在功能架构能够反映个体对风险的态度差异,或许可用来推断个体在现实世界中的风险行为。Albert 等人^[122]发现,运动学习能够使额-顶静息态功能网络和小脑静息态功能网络发生改变,而运动的执行则不能引起这种改变,暗示由学习导致的神经可塑机制与静息态脑功能活动之间的新联系。

3.2 情感

Hoptman 等人^[123]发现攻击性与杏仁核-腹侧前

额皮层静息态功能连接相关,精神分裂症患者杏仁核与腹侧前额皮层的功能连接与正常被试相比显著减弱.病人的此2个区域间功能连接与攻击性呈显著负相关,即功能连接越弱,自我评价的攻击性水平就越高,表明精神分裂症病人的杏仁核与腹侧前额皮层间的功能连接受到了损伤,而且这一损伤与攻击性相关.静息态功能连接也被用来尝试作为衡量焦虑水平的影像学指标,即具备高焦虑水平的个体表现出负的杏仁核-腹侧前额叶内皮层功能连接;而低焦虑水平下,这些功能连接呈正相关^[124].

杏仁核的功能连接在急性心理压力产生后立即增强,杏仁核和与其相关的功能连接在中央压力回路(调节最初的压力反应)中起至关重要作用.高压将会增强杏仁核与背侧前扣带回皮层、前脑岛和一个背侧-嘴侧脑桥区(与蓝斑核的解剖位置相似)的功能连接.急性增压的后果是由杏仁核功能连接网络的持续活动导致的,这种功能连接模式表明持久过度警觉状态可能会促进压力产生后持续的记忆加工,为研究创伤后应激障碍早期阶段的形成提供了方法^[125].例如,对汶川地震幸存者的脑功能变化的研究发现^[126],这些刚刚经历过严重情感创伤的被试,额-边缘系统和纹状体区的低频活动显著增加,边缘网络和纹状体网络之间的功能连接变弱,默认网络内的同步性降低.这些结果表明,在重大创伤经历后的很短时间内,脑功能就会发生显著改变,而且与那些创伤后应激障碍的人有很多相似的地方.脑功能连接组与心理行为关系的研究为探索压力、创伤性事件对人的影响机制提供了新的途径,通过这种方法或许可识别出高危人群,对他们进行早期评估和干预.

Otti 等人^[127]对默认网络与共情关系的研究发现,左侧眶额内皮层与默认网络前部区域的较强功能连接,与对图片评价的过高疼痛等级相关;暴露疼痛的图片会引起默认网络前部活动的相对增加;对识别他人痛苦的个体倾向会影响默认网络的功能反应. Cox 等人^[128]则细致地研究了共情的功能连接组内在功能架构,提出相对共情能力(REA)可作为共情能力的一个有效指标,即共情的认知成分(CE)占优势会与负责内感受、自律和社会认知过程的脑区的功能连接增强相关(脑干、颞上沟、腹侧前脑岛),共情的情感成分(AE)占优势会与涉及社会情感的脑区的功能连接增强(腹侧前脑岛、眶额皮层、杏仁核),相对共情能力或许可以作为共情能力的测量指标来衡量健

康成人病变倾向.

3.3 特质

前扣带回膝部与脑岛之间的功能连接与一般成人的自闭特质有关,低自闭特质的人这两个网络之间的功能连接为正相关,高自闭特质的人这两个网络的功能连接为负相关,但要应用于临床诊断还需再做进一步的研究,来确认这种连接是否与自闭的程度有关^[129].人格或者个性特征是指人面临众多环境刺激时所表现出的独特、稳定而持久的思维方式和行为风格.探讨大脑的功能架构如何反映人格是一个极具挑战性的论题,部分原因在于很难设计出适当的任务对个性进行测量.后扣带回与前扣带回膝部(perigenual anterior cingulate)之间的功能连接与宜人性和血压呈正相关^[130]. Adelstein 等人^[131]基于大脑的2个认知与情感枢纽-前扣带和楔前叶-的种子区域,发现人格的每一个因素都具有一种独特的静息态功能连接(RSFC)模式.这些模式与分别负责认知和情感过程(如动机、共情和未来导向思维等)相应的脑功能分区一致.神经质和外向性,五因素中研究最广泛的两个因素,可分别预测种子点与背内侧前额叶皮层和外侧旁边缘脑区之间的连接.这些区域又与情绪调节,自我评价和奖赏相关联,与特质的特性一致.人格特质大多与受试者间不一致出现的功能连接相关联,即各个人格因素所预测的脑区静息态功能连接并无重叠.这表明,虽然个体间存在一个基本的、核心的大脑功能架构,核心之外的多变连接引致了个体间人格特征的差异,进而引发了多样化的反应表现.注意到,基于低频活动振幅、局部一致性和 Hurst 指数的研究也都发现了人格与功能连接组特性的人格关联^[132-134].上述研究发现为使用静息态功能技术来进一步研究相应人格障碍的神经环路提供了一个新的视角,对于人格障碍的神经心理病理学机制研究有启发.

4 结语

对于人脑功能连接组的计算、发展、行为关联的深入研究将会提高对人脑这个“小宇宙”的理解水平,特别是人脑内“暗能量”(低频自发神经活动)^[135]的理解,促成大脑功能常模的建立,为人们的脑功能毕生发展及各种心理、神经和精神脑功能异常提供常模参考.尽管静息态功能磁共振技术的发展,使得深入研

究功能连接组成为可能,但同时也带来了巨大挑战,比如静息态功能磁共振信号产生的生理解释^[136]及其遗传和基因基础^[137,138]、不同年龄段头动因素对于脑功能发展研究的影响^[139-141]、功能常模及其心脑关联研究的计算方法学和重测信度^[142]等.未来的研究结合多种脑成像模态,提出新计算方法,采用更完备的影像统计学框架将致力于解决上述困难.随着静息

态功能磁共振技术成熟与飞速发展,人类功能连接组关联研究^[143]将会如人类全基因组关联研究^[144]一样,给人类认识大脑功能以极大的助力.通过绘制中国人全脑功能连接组的全景图,各种功能分区,功能连接组与行为心理关联图谱及它们的毕生不同阶段发展轨线,让我们期待:不远将来,到医院体检,医生可以自信地对着上述图谱告诉我们脑功能的健康状况.

参考文献

- Giedd J N, Blumenthal J, Jeffries N O, et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1999, 23: 571-588
- Giedd J N, Lalonde F M, Celano M J, et al. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48: 465-470
- Giedd J N, Rapoport J L. Structural MRI of pediatric brain development: What have we learned and where are we going? *Neuron*, 2010, 67: 728-734
- Waber D P, De Moor C, Forbes P W, et al. The NIH MRI study of normal brain development: Performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, 13: 729-746
- Almli C R, Rivkin M J, McKinsty R C. The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2): Newborns, infants, toddlers, and preschoolers. *NeuroImage*, 2007, 35: 308-325
- Evans A C. The NIH MRI study of normal brain development. *NeuroImage*, 2006, 30: 184-202
- 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
- Fox M D, Raichle M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 700-711
- Biswal B B, Mennes M, Zuo X N, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 4734-4739
- Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1: e42
- Nakagawa S, Schielzeth H. Repeatability for Gaussian and non-Gaussian data: A practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2010, 85: 935-956
- Barnhart H X, Haber M J, Lin L. An overview on assessing agreement with continuous measurements. *J Biopharm Stat*, 2007, 17: 529-569
- Bennett C M, Miller M B. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1191: 133-155
- Raichle M E, Mintun M A. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 449-476
- Ter-Pogossian M M, Phelps M E, Hoffman E J, et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*, 1975, 114: 89-98
- Ogawa S, Lee T M, Kay A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 9868-9872
- Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 253-258
- Broyd S J, Demanuele C, Debener S, et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33: 279-296
- Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 424-430
- Fornito A, Bullmore E T. What can spontaneous fluctuations of the blood oxygenation-level-dependent signal tell us about psychiatric disorders? *Curr Opin Psychiatry*, 2010, 23: 239-249
- Wang J, Zuo X, He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 16
- Deco G, Jirsa V K, McIntosh A R. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci* 12: 43-56

- 23 Tononi G, Sporns O, Edelman G M. A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 5033–5037
- 24 Friston K. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp*, 1994, 2: 56–68
- 25 Cole D M, Smith S M, Beckmann C F. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 8
- 26 Margulies D S, Böttger J, Long X, et al. Resting developments: A review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *MAGMA*, 2010, 23: 289–307
- 27 Zang Y F, He Y, Zhu C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29: 83–91
- 28 Zou Q H, Zhu C Z, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, 2008, 172: 137–141
- 29 Kannurpatti S S, Biswal B B. Detection and scaling of task-induced fMRI-BOLD response using resting state fluctuations. *NeuroImage*, 2008, 40: 1567–1574
- 30 Zuo X N. A note on measures of single timeseries activity in resting-state fMRI studies. *Nat Preced*, 2010, hdl:10101/npre.2010.4379.1
- 31 Zuo X N, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: Complex and reliable. *NeuroImage*, 2010, 49: 1432–1445
- 32 Kiviniemi V, Jauhainen J, Tervonen O, et al. Slow vasomotor fluctuation in fMRI of anesthetized child brain. *Magn Reson Med*, 2000, 44: 373–378
- 33 Maxim V, Sendur L, Fadili J, et al. Fractional Gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2005, 25: 141–158
- 34 Wink A M, Bullmore E, Barnes A, et al. Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29: 791–801
- 35 Xie X, Cao Z, Weng X. Spatiotemporal nonlinearity in resting-state fMRI of the human brain. *NeuroImage*, 2008, 40: 1672–1685
- 36 Smith S M, Miller K L, Salimi-Khorshidi G, et al. Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, 2011, 54: 875–891
- 37 Friston K J, Li B, Daunizeau J, et al. Network discovery with DCM. *NeuroImage*, 2011, 56: 1202–1221
- 38 Morgan V L, Rogers B P, Sonmez Turk H H, et al. Cross hippocampal influence in mesial temporal lobe epilepsy measured with high temporal resolution functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia*, 2011, 52: 1741–1749
- 39 Hu S, Dai G, Worrell G A, et al. Causality analysis of neural connectivity: Critical examination of existing methods and advances of new methods. *IEEE Trans Neural Netw*, 2011, 22: 829–844
- 40 Stephan K E, Friston K J. Analyzing effective connectivity with fMRI. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 2010, 1: 446–459
- 41 Li S J, Li Z, Wu G, et al. Alzheimer disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology*, 2002, 225: 253–259
- 42 Uddin L Q, Kelly A M, Biswal B B, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods*, 2008, 169: 249–254
- 43 Stark D E, Margulies D S, Shehzad Z E, et al. Regional variation in interhemispheric coordination of intrinsic hemodynamic fluctuations. *J Neurosci*, 2008, 28: 13754–13764
- 44 Zuo X N, Kelly C, Di Martino A, et al. Growing together and growing apart: Regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *J Neurosci*, 2010, 30: 15034–15043
- 45 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
- 46 Kiviniemi V, Kantola J H, Jauhainen J, et al. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, 2003, 19: 253–260
- 47 Zhong Y, Wang H, Lu G, et al. Detecting functional connectivity in fMRI using PCA and regression analysis. *Brain Topogr*, 2009, 22: 134–144
- 48 Bellec P, Rosa-Neto P, Lyttelton O C, et al. Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *NeuroImage*, 2010, 51: 1126–1139
- 49 Cordes D, Haughton V, Carew J D, et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20: 305–317
- 50 van den Heuvel M, Mandl R, Hulshoff Pol H. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PLoS One*, 2008, 3: e2001
- 51 Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3: e17
- 52 Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 2006, 26: 63–72
- 53 He Y, Wang J, Wang L, et al. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One*, 2009, 4: e5226

- 54 Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1862–1875
- 55 Hlinka J, Palus M, Vejmelka M, et al. Functional connectivity in resting-state fMRI: Is linear correlation sufficient? *Neuroimage*, 2011, 54: 2218–2225
- 56 Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*, 2004, 22: 394–400
- 57 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
- 58 Shrout P E, Fleiss J L. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 1979, 86: 420–428
- 59 Fox M D, Snyder A Z, Vincent J L, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 9673–9678
- 60 Shehzad Z, Kelly A M, Reiss P T, et al. The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 2209–2229
- 61 Zuo X N, Kelly C, Adelstein J S, et al. Reliable intrinsic connectivity networks: Test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*, 2010, 49: 2163–2177
- 62 Wang J H, Zuo X N, Gohel S, et al. Graph theoretical analysis of functional brain networks: Test-retest evaluation on short- and long-term resting-state functional MRI data. *PLoS One*, 2011, 6: e21976
- 63 Thomason M E, Dennis E L, Joshi A A, et al. Resting-state fMRI can reliably map neural networks in children. *NeuroImage*, 2011, 55: 165–175
- 64 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
- 65 Han Y, Wang J, Zhao Z, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *NeuroImage*, 2011, 55: 287–295
- 66 Zuo X N, Xing X X. Effects of non-local diffusion on structural MRI preprocessing and default network mapping: Statistical comparisons with isotropic/anisotropic diffusion. *PLoS One*, 2011, 6: e26703
- 67 Tomasi D, Volkow N D. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 9885–9890
- 68 Rubinov M, Sporns O. Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *NeuroImage*, 2011, 56: 2068–2079
- 69 Tomasi D, Volkow N D. Association between functional connectivity hubs and brain networks. *Cereb Cortex*, 2011, 21: 2003–2013
- 70 Reiss P T, Mennes M, Petkova E, et al. Extracting information from functional connectivity maps via function-on-scalar regression. *NeuroImage*, 2011, 56: 140–148
- 71 Zhang Z, Liao W, Zuo X N, et al. Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks. *PLoS One*, 2011, 6: e28817
- 72 Tomasi D, Volkow N D. Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry*, 2012, 17: 549–558
- 73 Tomasi D, Volkow N D. Laterality patterns of brain functional connectivity: Gender effects. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1455–1462
- 74 Tomasi D, Volkow N D. Functional connectivity hubs in the human brain. *NeuroImage*, 2011, 57: 908–917
- 75 Tomasi D, Volkow N D. Gender differences in brain functional connectivity density. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33: 849–860
- 76 Song X W, Dong Z Y, Long X Y, et al. REST: A toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One*, 2011, 6: e25031
- 77 Zang Z X, Yan C G, Dong Z Y, et al. Granger causality analysis implementation on MATLAB: A graphic user interface toolkit for fMRI data processing. *J Neurosci Methods*, 2012, 203: 418–426
- 78 Marcus D S, Harwell J, Olsen T, et al. Informatics and data mining tools and strategies for the human connectome project. *Front Neuroinform*, 2011, 5: 4
- 79 Dinov I D, Torri F, Maciardi F, et al. Applications of the pipeline environment for visual informatics and genomics computations. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 304
- 80 Gerhard S, Daducci A, Lemkaddem A, et al. The connectome viewer toolkit: An open source framework to manage, analyze, and visualize connectomes. *Front Neuroinform*, 2011, 5: 3
- 81 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
- 82 Buckner R L, Krienen F M, Castellanos A, et al. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2011, 106: 2322–2345
- 83 Power J D, Fair D A, Schlaggar B L, et al. The development of human functional brain networks. *Neuron*, 2010, 67: 735–748
- 84 Vogel A C, Power J D, Petersen S E, et al. Development of the brain's functional network architecture. *Neuropsychol Rev*, 2010, 20: 362–375
- 85 Smyser C D, Snyder A Z, Neil J J. Functional connectivity MRI in infants: Exploration of the functional organization of the developing brain. *NeuroImage*, 2011, 56: 1437–1452

- 86 Fransson P, Skiold B, Horsch S, et al. Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 15531–15536
- 87 Fransson P, Skiold B, Engstrom M, et al. Spontaneous brain activity in the newborn brain during natural sleep—An fMRI study in infants born at full term. *Pediatr Res*, 2009, 66: 301–305
- 88 Fransson P, Aden U, Blennow M, et al. The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI. *Cereb Cortex*, 2011, 21: 145–154
- 89 Schöpf V, Kasprian G, Brugger P C, et al. Watching the fetal brain at “rest”. *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30: 11–17
- 90 Smyser C D, Inder T E, Shimony J S, et al. Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex*, 2010, 20: 2852–2862
- 91 Doria V, Beckmann C F, Arichi T, et al. Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 20015–20020
- 92 Liu W C, Flax J F, Guise K G, et al. Functional connectivity of the sensorimotor area in naturally sleeping infants. *Brain Res*, 2008, 1223: 42–49
- 93 Lin W, Zhu Q, Gao W, et al. Functional connectivity MR imaging reveals cortical functional connectivity in the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 1883–1889
- 94 Gao W, Zhu H, Giovanello K S, et al. Evidence on the emergence of the brain’s default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6790–6795
- 95 Damaraju E, Phillips J R, Lowe J R, et al. Resting-state functional connectivity differences in premature children. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 23
- 96 Fair D A, Cohen A L, Dosenbach N U, et al. The maturing architecture of the brain’s default network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 4028–4032
- 97 Kelly A M, Di Martino A, Uddin L Q, et al. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 640–657
- 98 Thomason M E, Chang C E, Glover G H, et al. Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage*, 2008, 41: 1493–1503
- 99 Stevens M C, Pearlson G D, Calhoun V D. Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 2356–2366
- 100 Supekar K, Uddin L Q, Prater K, et al. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *NeuroImage*, 2010, 52: 290–301
- 101 Fair D A, Dosenbach N U, Church J A, et al. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 13507–13512
- 102 Fair D A, Cohen A L, Power J D, et al. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5: e1000381
- 103 Supekar K, Musen M, Menon V. Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biol*, 2009, 7: e1000157
- 104 Uddin L Q, Supekar K S, Ryali S, et al. Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *J Neurosci*, 2011, 31: 18578–18589
- 105 Raz N, Rodrigue K M. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30: 730–748
- 106 Park D C, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*, 2009, 60: 173–196
- 107 Reuter-Lorenz P A, Park D C. Human neuroscience and the aging mind: A new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2010, 65: 405–415
- 108 Wu T, Zang Y, Wang L, et al. Aging influence on functional connectivity of the motor network in the resting state. *Neurosci Lett*, 2007, 422: 164–168
- 109 Wu T, Zang Y, Wang L, et al. Normal aging decreases regional homogeneity of the motor areas in the resting state. *Neurosci Lett*, 2007, 423: 189–193
- 110 Andrews-Hanna J R, Snyder A Z, Vincent J L, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 2007, 56: 924–935
- 111 Damoiseaux J S, Beckmann C F, Arigita E J, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 1856–1864
- 112 Li Z, Moore A B, Tyner C, et al. Asymmetric connectivity reduction and its relationship to “HAROLD” in aging brain. *Brain Res*, 2009, 1295: 149–158
- 113 Dosenbach N U, Nardos B, Cohen A L, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science*, 2010, 329: 1358–1361

- 114 Kelly A M, Uddin L Q, Biswal B B, et al. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, 2008, 39: 527–537
- 115 Wang L, Negreira A, LaViolette P, et al. Intrinsic interhemispheric hippocampal functional connectivity predicts individual differences in memory performance ability. *Hippocampus*, 2010, 20: 345–351
- 116 van Kesteren M T, Fernández G, Norris D G, et al. Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7550–7555
- 117 Zhu Q, Zhang J, Luo Y L, et al. Resting-state neural activity across face-selective cortical regions is behaviorally relevant. *J Neurosci*, 2011, 31: 10323–10330
- 118 Koyama M S, Di Martino A, Zuo X N, et al. Resting-state functional connectivity indexes reading competence in children and adults. *J Neurosci*, 2011, 31: 8617–8624
- 119 Koyama M S, Kelly C, Shehzad Z, et al. Reading networks at rest. *Cereb Cortex*, 2010, 20: 2549–2559
- 120 Seghier M L, Fagan E, Price C J. Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *J Neurosci*, 2010, 30: 16809–16817
- 121 Cox C L, Gotimer K, Roy A K, et al. Your resting brain CAREs about your risky behavior. *PLoS One*, 2010, 5: e12296
- 122 Albert N B, Robertson E M, Miall R C. The resting human brain and motor learning. *Curr Biol*, 2009, 19: 1023–1027
- 123 Hoptman M J, D'Angelo D, Catalano D, et al. Amygdalo-frontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2010, 36: 1020–1028
- 124 Kim M J, Gee D G, Loucks R A, et al. Anxiety dissociates dorsal and ventral medial prefrontal cortex functional connectivity with the amygdala at rest. *Cereb Cortex*, 2011, 21: 1667–1673
- 125 van Marle H J, Hermans E J, Qin S, et al. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *NeuroImage*, 2010, 53: 348–354
- 126 Lui S, Huang X, Chen L, et al. High-field MRI reveals an acute impact on brain function in survivors of the magnitude 8.0 earthquake in China. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 15412–15417
- 127 Otti A, Guendel H, Lärer L, et al. I know the pain you feel-how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. *Neuroscience*, 2010, 169: 143–148
- 128 Cox C L, Uddin L Q, Di Martino A, et al. The balance between feeling and knowing: Affective and cognitive empathy are reflected in the brain's intrinsic functional dynamics. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2012, 7: 727–737
- 129 Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry*, 2009, 166: 891–899
- 130 Ryan J P, Sheu L K, Gianaros P J. Resting state functional connectivity within the cingulate cortex jointly predicts agreeableness and stressor-evoked cardiovascular reactivity. *NeuroImage*, 2011, 55: 363–370
- 131 Adelstein J S, Shehzad Z, Mennes M, et al. Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. *PLoS One*, 2011, 6: e27633
- 132 Kunisato Y, Okamoto Y, Okada G, et al. Personality traits and the amplitude of spontaneous low-frequency oscillations during resting state. *Neurosci Lett*, 2011, 492: 109–113
- 133 Hahn T, Dresler T, Ehli A C, et al. Randomness of resting-state brain oscillations encodes Gray's personality trait. *NeuroImage*, 2012, 59: 1842–1845
- 134 Wei L, Duan X, Yang Y, et al. The synchronization of spontaneous BOLD activity predicts extraversion and neuroticism. *Brain Res*, 2011, 1419: 68–75
- 135 Raichle M E. Neuroscience: The brain's dark energy. *Science*, 2006, 314: 1249–1250
- 136 Leopold D A, Maier A. Ongoing physiological processes in the cerebral cortex. *NeuroImage*, 2012, 62: 2190–2200
- 137 Glahn D C, Winkler A M, Kochunov P, et al. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1223–1228
- 138 Fornito A, Zalesky A, Bassett D S, et al. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J Neurosci*, 2011, 31: 3261–3270
- 139 Van Dijk K R, Sabuncu M R, Buckner R L. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 2012, 59: 431–438
- 140 Power J D, Barnes K A, Snyder A Z, et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 2012, 59: 2142–2154
- 141 Satterthwaite T D, Wolf D H, Loughhead J, et al. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: Relevance for studies of neurodevelopment in youth. *NeuroImage*, 2012, 60: 623–632
- 142 McArdle J J, Grimm K J, Hamagami F, et al. Modeling life-span growth curves of cognition using longitudinal data with multiple samples and changing scales of measurement. *Psychol Methods*, 2009, 14: 126–149

- 143 Milham M P. Open neuroscience solutions for the connectome-wide association era. *Neuron*, 2012, 73: 214–218
- 144 Klein R J, Zeiss C, Chew E Y, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308: 385–389

The human functional connectome: Its methodology, developmental trajectory and behavioral association

ZUO Xi-Nian¹, ZHANG Zhe^{2,1}, HE Yong³ & ZANG Yu-Feng⁴

¹Laboratory for Functional Connectome and Development, Key Laboratory of Behavioral Science, Magnetic Resonance Imaging Research Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

⁴Center for Cognition and Brain Disorders, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China

The whole brain functional network is conceptualized as the human functional connectome. The complexity of its function is reflected in: (1) the functioning mechanism based upon its structure, (2) the principle of brain-mind association, and (3) the delineation of its life-span trajectory. All along, the neuroscientists committed to reveal the characteristics of the underlying mechanisms of human brain function in different stages of the life course. Progresses in the above-mentioned problems can greatly improve the understanding of human brain function, advance the long reality that it must rely on the animal models, to provide normal reference (norm) for the study of the pathophysiology of major neuropsychiatric diseases of brain function, and thus contribute to the timely, accurate diagnosis, early warning, intervention and treatment post-evaluation of brain disorders. However, limited to the experimental techniques and computational methods, these problems have been extremely challenging and not been systematically studied. Fortunately, resting state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) is rapidly changing this status of the research of human brain function. This paper reviews various R-fMRI computational methods and their test-retest reliability, the functional development trajectory of the connectome and relevant psychological and behavioral association.

human functional connectome, resting state fMRI, test-retest reliability, developmental trajectory, brain-mind association

doi: 10.1360/972012-702