**放射组学对鉴别纵膈淋巴结良恶性的研究**

**摘要**

**Abstract**

**英文缩略语**

**目录**

**第一部分：重性精神疾病跨诊断动态功能连接的研究**

**1 前言**

在精神医学领域，传统的观点认为重性精神疾病（如精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍）是各自独立的精神疾病，认为这些疾病有着完全独特的病因和临床表现。然而，当前的诊断分类与其对应的神经生物学异常对应性并不是很好(1, 2)。这种诊断与生物学异常不匹配严重阻碍了医学界对精神疾病生物学标记物探索的顺利进行(3)。重性精神疾病在许多方面都有着共同的异常模式，这其中包括基因风险和病因学的共同异常(4, 5)，神经系统共同异常(6-8)和临床症状的共同异常(9-11)等。除此此外，精神疾病的共病现象也是非常普遍的，大约有22%的精神病人同时拥有两种精神疾病的确诊，大约有23%的精神病人拥有三种甚至更多的精神疾病的确诊(12)。综上所述，以上研究和临床的发现提示不同的精神疾病之间可能不一定有着以往认为的那么明确的界线。相反，研究者们推测各个精神疾病实体间可能有着广泛共同的病因基础和发病机制(13, 14)。重性精神疾病的跨诊断研究是非常有必要的，因为跨诊断研究关注的是多种精神疾病的最本质的异常，能够解释精神疾病间共病的机制，而且有潜力帮助我们改善精神疾病的评估和治疗(15-17)。

一种重要的精神疾病跨诊断研究的实例是揭示多种重性精神疾病的共同的神经生物学的异常。以往绝大多数研究都只比较了某一种单独的精神疾病患者与正常人群的差异。即使在极少数跨诊断研究中，大多数也是对不同质原始研究的meta分析(6, 8, 18, 19)。比如，一项研究发现突显网络的灰质成分的减少是六种精神疾病的跨诊断的共同异常(6)。最近，一小部分但是增长很快速的原始跨诊断研究开始展开来直接的调查多种精神疾病的共同的脑结构，功能连接以及局部脑活动的异常(20-26)。例如，以往一项研究报告额顶网络内的功能连接异常可能是精神分裂症和情绪疾病共同的异常(20)；这个发现被后来的一项类似的研究所证实并进一步扩展(25)。此外，近期的一项研究发现多种精神疾病的共同发病风险可能与视觉皮层和额顶、默认网络的的功能连接增高有很强的关联(23)。我们课题组以往的研究也表明精神分裂症、双相情感障碍和重性抑郁障碍三种疾病有着广泛的共同的脑结构和功能异常，并且提示精神分裂症是三者中程度和范围最重的一种(21, 22, 26)。

尽管那些使用功能连接来进行精神疾病跨诊断研究的工作给精神医学研究带来了很大的进步，但是这些研究假定在功能磁共振扫描的过程中人脑活动时静态的而不是动态的。事实上，人脑大尺度脑网络的交互是一个高度动态的过程，时间平均的或者说静态的功能连接只能提供部分关于神经环路功能组织的信息(27, 28)。因此，使用时间变化的或者说动态的方法来研究重性精神疾病大尺度脑网络的共同异常模式可能可以给我们提供关于精神病理学更进一步的信息。确实有很少部分研究已经使用动态功能连接研究了健康青年的脑动态功能属性或者研究了精神疾病患者的神经生物学的异常(29-35)。例如，一项前期的研究表明动态功能连接能够揭示状态依赖的功能连接异常，而且这些异常不能被静态功能连接所发现。这项研究表明动态功能连接相较于静态功能连接是一个对精神病理更为敏感的手段(32)。最近，另一项跨诊断的研究表明动态功能连接在个体内测试上是相当稳定的，而且能够扮演类似“指纹”的角色来从一个大的人群里面识别出特定的个体(29)。尽管这些使用动态功能连接研究精神疾病的研究如此重要，但是它们使用的样本量普遍较校，特别是病人组，或者他们仅仅只关注两种重性精神疾病，比如精神分裂症和双相情感障碍或者重性抑郁障碍和双相情感障碍。

本研究中，我们采用一种广泛使用的叫做滑动窗口的方法(27, 28, 36, 37)，来刻画三种重性精神疾病的动态功能连接网络的异常，这三种重性精神疾病分别是精神分裂症（N=150），双相情感障碍（N=100）,以及重性抑郁障碍（N=150），另外我们还纳入了210例正常对照组人群。本研究的目的是探索精神分裂症，双相情感障碍,以及重性抑郁障碍与正常对照组的动态功能连接的差异。基于以往研究的发现(6, 20, 25, 32)，我们推测这三种重性精神疾病的共同连接差异位于突显网络和额顶控制网络，并且他们的共连接异常是状态依赖的，即不同的状态有着不同的异常模式。

**2 材料与方法**

**2.1 研究对象**

本研究得到中国医科大学附属第一医院伦理委员会的批准。所有的被试在被告知研究的具体目的和内容都签署了知情同意书。851名研究对象被纳入到本研究中，包括332个正常对照组研究对象，183个精神分裂症患者，132个双相情感障碍患者以及204个重性抑郁障碍患者。在头动质控后，我们排除了41个正常对照，30个精神分裂症患者，18个双相情感障碍患者和25个重性抑郁障碍患者（头动控制部分有详细信息）。为了让这4组研究对象的年龄和性别相互匹配，我们进一步排除了81个正常对照（包括2个缺少人口统计学资料的人），3个精神分裂症患者，14个双相情感障碍患者和29个重性抑郁障碍患者。因此，我们最终纳入了610名研究对象到后续的数据分析中。这610名研究对象包括210个正常对照，150个精神分裂症患者，100个双相情感障碍患者和150个重性抑郁障碍患者。所有研究对象的人口统计学资料，临床资料，认知功能以及头动资料都在表1中呈现出来。所有的精神疾病患者都是从沈阳市精神卫生中心和中国医科大学附属第一医院精神医学科招募，招募时间为2009年2月至2018年4月。正常对照是通过在当地社区中做广告宣传而招募的。

表1 精神分裂症患者，双相情感障碍患者，重性抑郁障碍患者以及正常对照组的相关资料

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HC** | **SZ** | **BD** | **MDD** |  |  |
| **变量** | (n =210) | (n =150) | (n =100) | (n =150) | F/χ2 values | P values |
| 人口学资料 |  |  |  |  |  |  |
| 扫描时年龄 (岁) | 24.37 (5.74) | 23.67 (8.77) | 24.56 (5.95) | 25.53 (8.30) | 1.663 | 0.174 |
| 男性 | 86 (41%) | 59 (39%) | 36 (36%) | 43 (29%) | 6.269 | 0.099 |
| 临床资料 |  |  |  |  |  |  |
| 病程 (月) | N/A | 23.27 (34.97) | 36.61 (36.09) | 20.57 (28.10) | 7.745 | 0.001 |
| 首发 (是) | N/A | 96 (64%) | 48 (48%) | 122 (81%) | 30.599 | 2.267E-7 |
| 用药 (是) | N/A | 111 (74%) | 65 (65%) | 85 (57%) | 9.941 | 0.007 |
| 抗抑郁药 | N/A | 12 (8%) | 30 (30%) | 58 (39%) | 39.395 | 2.788E-9 |
| 抗精神药 | N/A | 71 (47%) | 28 (28%) | 6 (4%) | 72.958 | 1.110E-16 |
| 情绪稳定药 | N/A | 5 (3%) | 39 (39%) | 2 (1%) | 99.370 | 0.000 |
| 抗焦虑药 | N/A | 14 (9%) | 7 (7%) | 31 (21%) | 12.762 | 0.002 |
| 其他药物 | N/A | 9 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | N/A | N/A |
| HAMD-17 | (n = 194) | (n = 121) | (n = 94) | (n = 147) |  |  |
|  | 1.06 (1.71) | 6.82 (6.14) | 11.92 (9.78) | 19.18 (9.84) | 187.866 | 4.151E-84 |
| HAMA | (n = 194) | (n = 113) | (n = 94) | (n = 135) |  |  |
|  | 0.92 (2.15) | 5.99 (6.22) | 9.56 (9.33) | 15.99 (9.78) | 127.235 | 3.937E-62 |
| YMRS | (n = 192) | (n = 113) | (n = 97) | (n = 135) |  |  |
|  | 0.17 (0.66) | 1.93 (4.70) | 6.72 (9.71) | 1.27 (2.88) | 40.150 | 2.095E-23 |
| BPRS | (n = 162) | (n = 147) | (n = 86) | (n = 98) |  |  |
|  | 18.40 (1.24) | 33.82 (13.11) | 26.20 (9.45) | 27.18 (7.39) | 78.791 | 1.362E-41 |
| 认知功能 |  |  |  |  |  |  |
| WCST | (n = 173) | (n = 107) | (n = 87) | (n = 114) |  |  |
| 正确应答 | 33.09 (10.43) | 19.79 (11.44) | 28.10 (11.30) | 26.11 (11.20) | 33.111 | 1.865E-19 |
| 分类完成度 | 4.46 (1.90) | 1.88 (1.93) | 3.57 (1.97) | 3.15 (1.97) | 39.934 | 4.874E-23 |
| 总错误 | 14.95 (10.59) | 28.21 (11.44) | 19.54 (11.23) | 21.85 (11.24) | 32.645 | 3.308E-19 |
| 持续错误 | 5.30 (6.46) | 11.36 (9.71) | 7.74 (8.50) | 8.79 (8.71) | 12.624 | 5.919E-8 |
| 非持续错误 | 9.58 (5.55) | 16.79 (8.15) | 12.09 (6.15) | 13.06 (6.50) | 27.310 | 2.598E-16 |
| 头动资料 |  |  |  |  |  |  |
| 平均 FD, 毫米 | 0.10 (0.03) | 0.10 (0.04) | 0.11 (0.04) | 0.10 (0.03) | 1.923 | 0.125 |
| FD极端值比例 | 0.07 (0.07) | 0.06 (0.06) | 0.08 (0.08) | 0.06 (0.06) | 1.805 | 0.145 |
| 最大平移, 毫米 | 0.44 (0.46) | 0.53 (0.55) | 0.50 (0.47) | 0.50 (0.44) | 1.080 | 0.357 |
| 最大旋转, 度 | 0.38 (0.34) | 0.40 (0.38) | 0.46 (0.37) | 0.46 (0.46) | 1.919 | 0.125 |
| N/A，缺失值或者不适用. HC, 正常对照组; SZ, 精神分裂症; BD, 双相情感障碍; MDD, 重性抑郁障碍; HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; HAMA, 汉密尔顿焦虑量表; YMRS, 杨氏躁狂量表; BPRS, 简明精神症状量表; WCST, 威斯康辛卡片测试; FD,帧位移. | | | | | | |

**2.1.1 纳入标准**

对于大于等于18岁的研究对象，是否存在满足轴I标准的精神疾病诊断是由两名受到专业训练的精神科医师根据精神障碍诊断和统计手册结构化临床访谈第四版（DSM-IV）的标准来确定的。对于小于18岁的患者则使用学龄儿童情感障碍和精神分裂症现阶段和终生版本（K-SADS-PL）来确定诊断。所有被诊断为精神分裂症，双相情感障碍和重性抑郁障碍的患者必须满足各自DSM-IV的诊断标准，并且没有其他轴I疾病。健康对照组的研究对象当前和过往均没有任何轴I疾病或者精神疾病、情绪疾病，同时必须通过家族史确定你其一级亲属没有其他轴I精神疾病。

**2.1.2 排除标准**

任何存在如下情况的研究对象将会被排除在研究外：（1）曾经由药物或者酒精使用和依赖病史，（2）伴有重大的医学疾病， (3) 任何MRI禁止的情况， （4）头部外伤导致意识丧失大于等于5分子或者任何神经性疾病史，（5）任何T1或者T2加权像上的异常病灶。

**2.2 临床量表**

所有被试均进行临床量表的评分。这些量表包括简明精神症状量表（BPRS)，汉密尔顿抑郁量表（HAMD)，汉密尔顿焦虑量表(HAMA)，杨氏躁狂量表（YMRS），以及威斯康辛卡片分类（WCST）。

**2.3 MRI数据采集**

MRI数据由GE Signa HD 3.0-T扫描仪（General Electric, Milwaukee, WI），标准8通道头部线圈采集。数据采集地点为中国医科大学附属第一医院放射科。功能影像采集用到的磁共振序列为梯度自旋回波序列（EPI-GRE）。采集的过程中使用的扫描参数如下所示：重复时间=2000ms，回波时间=30ms，翻转角=90°，扫描野=240mm×240mm，矩阵大小=64×64，层厚=3mm（无间隔），层数=35。整个静息态功能磁共振扫描时间持续了6分钟40秒，产生了200个时间点的三维的立体脑影像。所有研究对象被引导在扫描时保持静息和休息状态，并且要求闭上双眼但是不要入睡。

**2.4 影像数据预处理**

所有影像数据的预处理都使用SPM12（www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/）和Data Processing & Analysis of Brain Imaging (DPABI) (38)。功能磁共振影像的前10个时间点的数据被删除以考虑前几个时间点的信号的不稳定性。接下来，对功能影像数据进行时间层的校正和头动的校正处理。接着将校正后的影像空间标准化到MNI标准空间的SPM的EPI模板上，并同时将功能影像的像素采样到3mm×3mm×3mm大小。采样后，我们用4mm的全宽半高的高斯核对功能影像进行空间上的平滑处理。我们没有选择较大的平滑核以避免较大的平滑核可能导致功能磁共振数据上细微的隐藏信息变得模糊(39)。以往的研究中也使用了4mm的高斯核来平滑功能数据(22)，并获得了较稳定的结果。为了减少低频段的漂移干扰核高频段的噪声干扰，我们对功能磁共振数据进一步进行回归去线性漂移和0.01-0.1Hz的带通滤波处理。最后，我们对功能磁共振影像数据进行相关协变量的去除，使用一般线性模型将Friston-24头动参数，脑白质信号，脑脊液信号以及全脑信号从功能磁共振影像数据各体素的时间序列中去除。

**2.5 头动质量控制**

由于过度的头动可以在动态功能连接分析中导致严重的负面影响(40, 41)，我们在排除那些有显著头动的研究对象，并进行了严格的头动质量控制。我们将存在如下情况的研究对象排除在后续的研究中：

（1）平均帧水平移位大于0.2mm，（2）平均帧水平移位的上极值点百分比超过30%，（3）头动平移超过3mm或者旋转超过3°。

根据以上的标准，我们排除了41个正常对照，30个精神分裂症患者，18个双相情感障碍患者和25个重性抑郁障碍患者。平均帧水平移位，上极值点百分比和最大头动参数被呈现在表1中。

**2.6 动态功能连接分析**

首先我们提取了Yeo 17脑网络模板中的114个脑区的平均时间序列信号，每一个时间序列有190个时间点(42)。使用GIFT软件和滑动窗口的方法来对114个时间序列进行动态功能连接网络的分析(43, 44)。滑动窗是一个17个时间点（重复时间）的矩形窗，并使用sigma为3个时间点长度的高斯核进行卷积以获得一个锥型的窗形，并且将滑动的步长设置为1个时间点的长度。前期的一项研究表明滑动窗大小为30-60秒之间为一个比较合适的窗宽大小(45)。该项研究还发现使用33-63秒的滑动窗宽都能够获得较为稳定的脑状态确定。据此，本研究使用的滑动窗宽大小为17的时间点长度（即34秒），从而最大化信号评估同时又能捕捉到动态的功能连接属性。由于以往有研究表明使用较短时间序列的信号进行协方差的估计可能会导致较多的噪声，我们选择从正则化的精确矩阵（逆协方差矩阵）中来估计协方差(46, 47)。此外，使用图LASSO方法，我们强行加了一个L1正则项在改逆协方差矩阵上，从而促进矩阵的稀疏(48)。 对于每个被试，我们使用交叉验证的策略，通过在未训练的数据点上以log似然法来优化L1正则化的参数lambda。这样对于每个研究对象，我们都可以获得173个窗，每个窗内都可以构建一个114×114的功能连接矩阵。最后我们用Fisher r-to-z变化对功能连接矩阵进行变换以尽量使功能连接正态化。本研究中使用的代码以全部开源，并公布在本人的github网站：<https://github.com/lichao312214129/lc_rsfmri_tools_matlab/tree/master/Workstation/code_workstation2018_dynamicFC>。

**2.7 脑连接状态的聚类分析**

K-means聚类算法能够将那些具有相似连接模式的不同窗口的功能连接聚类到一个类别中，这一类别的不同窗口之间的功能连接的相似度要大于其与非此类窗口下的功能连接。我们选择使用曼哈顿距离（L1距离）作为类别的相似度的衡量指标，因为曼哈顿距离被证明是对高纬度数据最有效的一种相似度度量(49)。为了减少数据计算的负担以及减少不同窗口下功能连接的冗余，根据以往的研究(27)，我们首先将一小部分窗口的功能连接作为聚类的范例。这些范例为在所有窗口中有着功能连接方差的局部极大值的点。我们将这些功能连接作为特征放入k-means聚类算法中进行拟合，聚类目标不是一个固定的数目，而是从2一直到10这9个聚类数目。为了评估多少个类别数目是最优的数目，我们采用Davies-Bouldin标准来评估聚类的结果，并发现聚类数目为3是最优的数目(50)。我们将这3个最优的聚类的质心作为对全部动态连接聚类的初质心来进行聚类，而且聚类的数目为3。全部的动态功能连接的数据大小为610行×173列，为105530个功能连接指标。最终的聚类结果被视为组水平的脑功能连接状态。对于每一个研究对象而言，各个状态被视为是拥有同一个聚类索引的多个窗口下功能连接的中位数。

**2.8 统计分析**

动态功能连接的的组效应分析使用单因素方差分析，并将年龄，性别和平均帧水平位移作为协变量纳入到单因素方差分析中。对于事后两两对比分析，我们使用两独立样本t检验来对那些在方差分析中表现出组间差异的连接进行统计分析。我们使用假阳性发现率（FDR）来对方差分析和事后两两比较进行多重比较进行校正。我们认为FDR校正的q小于0.05时才有统计学意义。

为了突出呈现那些表现出病人和正常人间有统计学差异的功能连接，我们计算了异常功能连接的“异常分数”。特别来讲，任何组成一对表现出有统计学差异的功能连接（边）的两个脑区（节点）被分别赋予两个相同的权重分数，即异常功能连接的T统计量的值。在给三种重性精神疾病共同的异常功能连接赋值时，我们将相应的值设置为1，因为共同的功能连接异常的矩阵为一个二值化的矩阵，0为无功能连接异常，1为有功能连接异常。因为一个脑区可能涉及到多个异常的功能连接，所以某个脑区的总“异常分数”为其多个权重分数的1范数。我们只对状态1的功能连接异常计算了“异常分数”，因为统计学上显著的组间差异几乎只在状体1表现出来。

此外，我们也计算获得了那些各个重性精神疾病特异的功能连接异常。疾病特异的功能连接异常被定义为仅仅只出现在某一个重性精神疾病上的连接异常。

**2.9 药物对动态功能连接的效应分析**

通过使用两独立样本t检验对比用药的病人和未用药的病人，并把组别、年龄、性别和平均帧位移作为协变量，我们也检测了药物对动态功能连接的影响。我们同样使用FDR来进行多重比较校正（q＜0.05）。

**2.10 动态连接属性分析**

在动态功能连接网络的基础上，我们可以进一步获得其各个方面的动态属性。这些属性包括平均驻留时间，分数时间以及切换次数。平均驻留时间指的是同属于一个状态的连续的窗口的平均窗口数目，分数时间指的是某个状态的窗口数目在所有窗口数目中的占比，切换次数指的是状态间切换的次数。动态连接属性的组间效应也是通过单因素分析的方法来计算，同样将年龄、性别和平均帧水平移位作为协变量纳入到一般线性模型中。我们使用两独立样本t检验来进行事后两两对比分析，两两对比分析限制在方差分析中表现出组间差异的动态功能连接属性上。同样的我们使用FDR来进行多重比较校正（q＜0.05）。动态功能连接属性与重性精神疾病症状或者认知得分之间的关系用皮尔森相关系数分析来计算。

**2.11 验证分析**

除了完成以上主分析之外，我们额外开展了一系列的验证分析。比如我们重新使用20个时间点的滑动窗宽来重复我们的研究。此外，我们把经过头动校正的所有研究对象（737个人）纳入到研究中重复我们的研究。总体来说我们的研究结论没有改变。

**2.12 静态功能连接分析**

我们同样以Yeo 17网络模板作为掩模，来提取该模板上的每一个研究对象的114个节点的平均功能磁共振的时间序列信号。此平均时间序列是通过计算某节点内部所有的体素的平均时间序列而得到的。两两节点之间的静态功能连接是通过计算两两节点间的时间序列的皮尔森相关系数而得到了，通过计算我们可以为每一个研究对象得到一个114×114的相关连接矩阵。最后，我们使用Fisher r-to-z变换来对每一条功能连接进行处理，以增加相关系数的正态性。

静态功能连接的组间差异同样也是通过单因素分析的方法来统计，我们还是将年龄、性别和平均帧水平移位作为协变量纳入到一般线性模型中。我们使用两独立样本t检验来进行事后两两对比分析，两两对比分析限制在方差分析中表现出组间差异的静态功能连接内。为了控制假阳性错误，我们使用FDR来进行多重比较校正（q＜0.05）。

**2.13 异常功能连接数目的置换检验分析**

为了正式的测试有统计学差异的功能连接是否倾向于落在特殊的功能脑网络内而不是随机的落在各个脑网络，我们使用置换检验的策略来对落入各个功能脑网络的异常功能连接的数目进行了统计分析。据来来说，我们随机生成5000个随机功能脑网络，每一个随机的功能脑网络矩阵与真实的异常连接脑网络（二值化的）有着同样的节点数目、同样的边数以及同样的度分布。该置换检验的的P值的定义为：P = Nrand / N，这里的Nrand表示的是所有随机网络中异常功能连接数目超过真实异常脑网络中异常功能连接数目的随机网络数目，N表示的是总体随机置换次数。

**3 结果**

**3.1 三个动态功能连接脑状态**

我们使用滑动窗的方法构建了动态功能连接脑网络。然后，我们使用k-means聚类的方法识别了三个动态功能连接的状态模式，即状态1，状态2和状态3。状态1出现的更为频繁（总体出现次数的百分比为55%），并且该状态的特征为正连接和负连接都比较适中。状态2和状态3出现的频率更少（总体出现次数的百分比分别为24%和21%），并且它们的特征为正连接和负连接都比较强。这三个状态（用聚类的质心表示）在图1中有展示。此外，为了显示的更加清晰，我们将17网络整合到了7个网络的表示中（图2）。



图1 每个状态的聚类的中位数。（A–C）总出现次数的百分比列在每个聚类图的上方。颜色条表示动态功能连接的z值。（D）k-means值聚类的Davies–Bouldin标准的值。



图2 将聚类结果以7网络的形式呈现。

**3.2 动态功能连接的差异**

在统计学上表现出组间差异的功能连接几乎只出现在状态1（图3.E；方差分析，FDR q＜0.05）。

事后两两对比在每个脑连接状态都进行（图4.A-C，两独立样本t检验，FDR校正q＜0.05）。四组间事后两两对比的效应量在图S2和图S3中有展示。总体说来，精神分裂症在功能连接异常的范围上相较双相情感障碍和重性抑郁障碍患者最为广泛（图4）。精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍患者的异常功能连接数目分别为134、65以及67。此外，精神分裂症的功能连接异常的严重程度也是最深的（图8）。为了呈现脑网络水平的异常的功能连接模式，我们展示了网络内以及网络间的平均的异常功能连接的T值（图5）。基于事后两两对比分析，我们进一步识别了精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍患者的共同异常功能连接（图3.D）。这些共同的异常功能连接在网络内部的表现是一致的连接减低，然后在网络之间表现为混合的异常模式，即有增高的功能连接也有减低的功能连接。具体来说，三种重性精神疾病患者在视觉网络、感觉运动网络、突显网络以及额顶控制网络内部的功能连接普遍减低。具体对于网络之间的异常功能连接，视觉网络于额顶控制网络（状态3）、突显网络以及边缘系统网络；额顶控制网络于默认网络的功能连接增高了。然而，突显网络于额顶控制网络、默认网络以及感觉运动网络；额顶控制网络与默认网络的功能连接减低了。

为了突显那些异常的功能连接，我们计算了“异常分数”，请见图5。在事后两两对比分析中，我们也识别了那些对于某一种重性精神疾病特异的异常功能连接。有趣的是，我们几乎只发现精神分裂症有特异的功能连接异常，而且该异常只表现在状态1（图7）。

重性精神疾病组之间的对比表明精神分裂症在异常功能连接的程度上是最严重的。比如，三种疾病的突显网络的连接相较于正常人是减低的，同时精神分裂症在突显网络的连接上比双相情感障碍和重性抑郁障碍的更为减低（图8.A-B）。这种情况在其他大多数网络内和网络间的异常功能连接上都非常类似。

**3.3 动态功能连接属性的差异以及相关分析**

正如图8所展示的，表现出组间差异的动态功能连接属性是状态1和状态2的分数时间。事后两两对比分析发现精神分裂症患者和重性抑郁障碍患者状态1的分数时间相较正常对照组明显减少。精神分裂症患者在状态2的分数时间相较正常对照组明显增加。重性抑郁障碍患者相较双相情感障碍患者来说，状态2的分数时间明显延长。相关分析表明重性抑郁障碍患者的状态1和状态2的平均驻留时间和分数时间与非持续错误显著相关（图9.D和F；p＜0.05，未校正）。精神分裂症患者在状态1和状态2的分数时间与持续错误显著相关（图9.E；p＜0.05，未校正）。



图3 四组之间的对比分析。



图4 疾病组和正常对照组之间的对比分析。



图5 状态1异常连接的平均T值。



图6连接的异常分数，A，B和C分别代表精神分裂症患者、双相情感障碍患者和重性抑郁障碍患者的异常分数，D代表共同的异常分数。



图7 各精神疾病的特异性的异常连接。



图8 精神疾病之间的对比分析。



图9 动态功能连接属性分析及其与认知功能的相关性。



图10 药物效应分析。

***D:\WorkStation_2018\WorkStation_dynamicFC_V3\M.S\schizophrenia bulletin\RevisedVersion\Figure\Figure S1_Results_staticFC_submittingversion副本.tif***

图11 静态功能连接分析。



图12 异常连接数目的置换检验。圆圈中的值表示的数值为1-p值。

**4 讨论**

**4.1 研究结果整体概述**

本研究首次使用动态功能连接方法同时研究了精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍三种重性精神疾病，而且本研究的样本量目前是该领域内最大的。我们识别了功能连接模式不同的三个脑连接状态。这表明人脑在静息态功能磁共振扫描时整体上会经历三个不同的认知心理状态：状态1是一个出现更为频繁但是连接强度较弱的状态，状态2和状态3为出现频率较低但是连接强度比较“极端”的状态，它们的正连接和负连接都非常强。有意思的是，四组间的差异几乎只表现在状态1，即只出现在弱连接状态。事后分析表明三种重性精神疾病共同的连接异常的特征为网络内的连接减低（视觉网络，感觉运动网络，突显网络以及额顶控制网络），这些异常无论是在范围或者是程度上，精神分裂症患者都表现最为突出。另外值得注意的是，我们对视觉网络，感觉运动网络，突显网络内部的功能连接，以及额顶控制网络和默认网络之间的功能连接异常的强调程度更深。这是因为这些网络的异常连接的数目相较随机的来讲更多（图S12）。然而，我们对其他有统计学差异的脑网络的讨论倾向于是描述性的。这些发现提示不仅低级脑网络（视觉网络和感觉运动网络）而且高级脑网络（突显网络和额顶控制网络）的连接异常都可能是精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍三种重性精神疾病的跨诊断生物学标记物。而且，该功能连接的异常时状态特异的。我们的研究给当前重性精神疾病的跨诊断研究提供一个新的视角。

**4.2 动态连接相较静态连接的优势**

本研究我们也对静态功能连接进行了分析。总的来说，静态功能连接的结果与动态功能连接的结果是一致的。但是，动态功能连接分析表明异常的功能连接时状态特异的(32, 37)，即异常的功能连接倾向于在弱连接状态表现出来，这个发现是静态功能连接分析所不能得到的。除此之外，动态功能连接属性分析表明精神分裂症和重性抑郁障碍患者的分数时间有异常，并且动态功能连接属性与认知功能有关联。

**4.3 人脑经历强弱两个状态**

与以往研究的一道(29, 51-54)，我们的研究证实了人类在静息态时人脑会花费更多的时间在弱的连接状态，然而花费更少的时间在强连接状态。尽管动态功能连接状态状态的机制还未被完全阐明，但是一些研究调查了脑状态和行为之间的关联(55, 56)，并提示弱连接状态（状态1）是一个低警觉的状态，而强连接状态（状态2和状态3）是高警觉或者是任务准备状态。

我们发现精神分裂症和重性抑郁障碍患者相比较于正常对照组在弱连接状态的经历的时间减少了。精神分裂症患者同时在强连接状态的时间增加了。我们的这些发现与以往的一些相关研究是一致的(29, 51-53)。这l些研究提示精神疾病患者在弱连接经历时间段而在强连接经历的时间常。我们推测这个现象可能是由于精神疾病患者的动态连接状态的时间分配不平衡所导致的，这可能是精神疾病患者的一个本质特征。另外一个重要的发现是精神分裂症和重性抑郁障碍患者状态1和状态2的分数时间与他们的认知功能得分显著相关。这些发现一起支持动态功能连接特征可能是重性精神疾病的一个潜在的生物学标记物。

**4.4 异常连接只出现在弱连接状态**

重性精神疾病患者的功能连接异常连接只出现在弱连接状态是一个非常有趣的结果。本研究种发现的弱连接状态就是动态功能连接的状态1，该状态有着更高的出现频率，但是更温和的连接强度。这个发现与以往的两项研究的结果是较吻合的(29, 32)。Jenna M. Reinen等人(29)发现精神疾病患者在所谓的“状态 A4”这个状态下的异常连接数目是最多的，该状态同样是一个出现频率高但连接强度较弱的人脑状态。Barnaly Rashid等人(32)也发现精神分裂症患者在“状态3”的异常连接数目是最多的，此状态在该研究中也是一个出现频率最高且连接强度较弱的连接状态。据此，我们推测动态功能连接异常倾向于出现在弱连接状态（警觉性较低的状态）而倾向于出现在强连接状态（警觉性较高或者任务准备状态）的原因为精神疾病患者能成功的抵达高警觉状态时的功能连接模式，但是不能成功的返回到低警觉状态（基础状态或者静息态）时的功能连接模式。

尽管我们的这个研究结果与以往多数研究的结果一致，我们也留意到有一项研究的结果与我们的结果是相反的(37)，该研究发现精神分裂症患者的大多数动态连接异常出现在强连接状态下，而不是弱连接状态。我们对这种不一致给出的假设是：精神疾病的跨诊断研究得到的结果可能比非跨诊断的研究要稳定。

**4.5 网络内的连接异常**

我们发现所有网络内的动态功能连接异常都表现为连接减低，这是一个非常有意思的结果。具体来讲，我们发现所有重性精神疾病患者的视觉网络、感觉运动网络、突显网络以及额顶控制网络内异常的功能连接都是相较于正常对照组减低了。额顶控制网络的功能连接异常这个发现与一项前期的研究是一致的，前期研究发现额顶控制网络的异常是跨多种精神疾病的共同异常(25, 57) 。也有许多研究发现额顶控制网络是精神分裂症患者(58-61), 双相情感障碍患者 (62, 63)或者是重性抑郁障碍患者的 (64-66)的异常脑网络。额顶控制网络是负责认知控制、任务需求的适应性实施以及目标导向行为的一个核心网络(67-70)。出了额顶控制网络的连接异常外，我们也发现突显网络内部的功能连接减低了。突显网络是另一个非常重要的认知执行控制网络。这一发现也与早期那些发现精神疾病突显网络异常的研究是匹配的(6, 71)。认知网络内部减弱的网络内部整合（或者网络内的模块化程度(72)）可能是重性精神疾病患者认知功能异常的一个原因。众所周知，认知功能异常在重性精神疾病患者中是非常普遍的(8, 16)。

尽管类似额顶控制网络这种高阶脑网络的连接异常是精神疾病脑影像研究的普遍发现，最近一项研究建议我们应该将精神疾病神经科学的关注点扩展到那些低阶的脑网络(73)，比如感觉运动网络和视觉网络等。当前我们发现了重性精神疾病患者存在感觉运动网络和视觉网络的连接异常，这个发现与以往很多研究的发现是相符合的(22, 23, 74)。与以往研究一起，这些发现表明精神疾病的网络内功能整合的减低不仅仅表现在高级认知网络也表现在那些低阶的脑网络。未来的研究应该花更多的精力去研究精神疾病患者的低阶网络。

**4.6 网络间连接异常**

与网络内连接异常不同的是，重性精神疾病患者网络间的连接异常既有减低也有增高。增高的功能连接主要是视觉网络-额顶网络连接，视觉网络-突显网络连接以及视觉网络-边缘系统网络连接。尽管精神疾病患者的视觉网络与其他的连接异常不被早期的研究所重视，但是最近一项研究却重点强调了视觉网络连接的异常(23)。该研究发现视觉联合皮层与额顶控制网络以及默认网络的功能连接增高与增加的p-因子分数有关联（p-因子分数是一种衡量精神疾病风险的跨诊断单一通用因子）。考虑到我们研究中阳性对照组的所有研究对象都是重性精神疾病患者，我们的研究结果支持并且扩展了这项最新的研究，表明视觉网络的连接异常不仅存在于精神疾病的高风险人群而且存在于已经患有精神疾病的患者上。因此，疾病共享的视觉网络连接异常可能是多种重性精神疾病的一个特质性的标记。

网络间减低的功能连接主要是减低的突显网络和额顶控制网络间的功能连接。而突显网络和默认网络的连接异常时混合有减低和增高的。突显网络、额顶控制网络和默认网络三者时最重要的高阶认知脑网络。大量的研究都表明突显网络在调控额顶控制网络和默认网络的切换中扮演非常重要的角色，这种网络的切换是正常人类完成复杂认知任务的基础 (75, 76)。这些核心认知脑网络的功能交互的异常很可能是精神疾病认知功能损害的一个重要基础。我们的发现与一项综述研究的结论非常一致(8)。也有一项原始研究发现类似的结果(31)，他们发现双相情感障碍患者和重性抑郁障碍患者默认网络和额顶控制网络的动态功能连接的变异性发生了异常。

值得令人关注的是，以上所有的共同功能连接异常在三种重性疾病疾病中都是向着同一个方向的，即他们三者的功能连接要么是全部高于正常对照组要么就是全部低于正常对照组。尽管是推测性的，这个发现可能提示精神分裂症、双相情感障碍以及重性抑郁障碍三种重性精神疾病可能是一个连续谱系的精神疾病(77)。

**4.7 研究局限性**

我们研究也存在一些局限性。第一个局限性就是滑动窗的窗宽的选择问题。在本研究中，我们基于以往研究的经验(29, 45)人为的选择了一个17个时间点（34秒）的滑动窗宽，从而想最大化信号的评估同时又能捕捉到功能连接的动态变化。未来的工作在计算资源丰富的情况下应该尽可能的尝试使用多个滑动窗宽来进行动态功能连接分析。第二个局限性是我们没有同步记录心跳和呼吸的信息，这些可能给功能磁共振信号带来噪声。第三是本研究是一个横断面的研究，纵向研究分析可能会帮助我们更好的理解精神疾病的跨诊断病理生理机制。第四为了了解脑连接状态的生物学机制我们需要同步记录类似于脑电这样的其他模态的信号(78)。第五，空间独立成分析(79)是一种非常流行的数据驱动型的提取脑网络的方法，未来的研究可以尝试使用空间独立成分析的方法来提取组水平的脑网络，将该脑网络作为动态功能连接分析的节点。最后一点，我们的研究应该考虑到精神疾病患者的社会经济地位，因为这是一个研究脑功能连接一个很重要的干扰因素，有研究表明贫穷和艰辛的生活与脑连接有关系(80)。

**4.8 总结**

据我们开展的文献调研所知，我们在样本量相对较大的研究中首次对精神分裂症患者、双相情感障碍患者以及重性抑郁障碍患者进行了时变功能连接（动态功能连接）分析。重性精神精神病患者的功能连接异常是状态特异和间歇性的。在高阶和低阶功能脑网络中，共同的连接异常模式以网络内功连接一致性的减低为主要特征。而在网络间的异常连接中，功能连接增加和减少却同时存在。我们的发现扩展了目前对这三种重性精神疾病的跨诊断病理生理机制的理解。

**第二部分：基于功能连接的精神分裂症患者个体水平识别研究**

**1 前言**

越来越多来自临床经验的证据表明精神疾病的症状和体征与他们的神经生物学的异常是不匹配的(2)。然而到目前为止，对于重性精神疾病的（如精神分裂症谱系疾病）的诊断、分型、预后以及治疗手段的选择主要都是依靠临床症状和体征，而没有一种临床上面可以适用的生物学标记物来帮助精神科异常做临床决策，比如早期的诊断或者疾病发生的预测等。因此临床上非常迫切的需要构建并且炎症一个临床可用的客观生物学标记物来进行精神分裂症谱系疾病的早期诊断。

最近一些年，有着越来越多的研究开始使用神经影像学的手段，并结合机器学习的方法来探索精神分裂症谱系疾病的个体水平识别。也确实有越来越多的神经影像学研究表明功能磁共振和结构磁共振成像方法可以将精神分裂症谱系疾病与正常对照者在个体水平上区分开(81-85)。以往的研究使用类似支持向量机这样的算法或者一些其它的机器学习算法发现单一模态的或者多模态的磁共振成像能够以72%到80%的准确度来鉴别精神分裂症谱系障碍疾病患者和正常对照者(86-90)。例如，一项最新的研究报道纹状体的局部功能和其功能连接可能是精神分裂症一个有效的特质性的生物学标记物(91)。他们收集了来自中国七个独立中心的精神分裂症数据集，计算他们的纹状体的局部一致性、低频震荡振幅以及功能连接等指标，进行机器学习的训练和测试，发现多中心交叉验证的结果非常乐观，甚至这些神经影像指标可以作为预测疗效的指标。但是也有一些报道没有发现这么乐观的结果，比如一项以往的研究发现神经影像并不能有效的诊断手法精神疾病患者，他们同样使用了较大的样本和多个独立中心的数据集(92)。

尽管大量的并且是持续增长的研究在精神分裂症谱系疾病的机器学习个体水平识别上做了很多的工作，但是他们绝大多数研究纳入的样本都是慢性用药的精神分裂症谱系疾病患者。这样就存在一个非常关键的问题亟需回答，那就是用慢性用药样本训练的机器学习模型是否能成功泛化到早期阶段的精神分裂症谱系疾病患者，还是说这样的模型只适用于慢性用药的患者？回答这样一个问题非常有必要的，因为在临床实践中能够在治疗措施开展前就早期识别精神分裂症患者是一个很显示的问题。这样就需要找到精神分裂谱系疾病的本质的生物学标记物，从而可以辅助精神科医师早期正确诊断患有精神分裂症谱系疾病的患者。如果患者得到了正确的诊断，那么精神科医师便可以给与患者合适的治疗方法来有效的阻止病情进一步的恶化(14, 15)。这一切的前提是要在早期正确进行疾病的诊断，而不只是对已经确诊而且用药很长时间的患者进行诊断。

据我们所知，到目前还没有研究回答了上述提出的如此重要的问题。因此在本研究中，我们的研究目标便是探索使用慢性用药的精神分裂症谱系疾病患者训练的分类模型是否可以作为一种特质性的生物学标记物来正确识别早期阶段的患有精神分裂症谱系疾病患者。我们使用静息态功能连接数据特征模型的特征，并用多中心交叉验证的策略来评估我们训练的模型。

**2 材料与方法**

**2.1 研究对象**

我们从四个独立的研究中心纳入了共1077个研究对象，这其中有502个患有精神分裂症谱系疾病的患者以及575个正常对照对象。

**3 结果**

**3.1 ××××**

**3.2 ××××**

**4 讨论**

**4.1 ××××**

**4.2 ××××**

**本研究创新性的自我评价**

**参考文献**

**文献综述**

**攻读学位期间取得的研究成果**

**致谢**

**个人简历**

**参考文献**

1. Insel TR, Cuthbert BN. Brain disorders? Precisely. Science. 2015;348(6234):499-500.

2. Xia CH, Ma Z, Ciric R, et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. Nature communications. 2018;9(1):3003.

3. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. Nature. 2009;460(7252):202.

4. Consortium C-DGotPG. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. The Lancet. 2013;381(9875):1371-9.

5. Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nature genetics. 2013;45(9):984.

6. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. JAMA psychiatry. 2015;72(4):305-15.

7. McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB, Etkin A. Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. American Journal of Psychiatry. 2017;174(7):676-85.

8. Sha Z, Wager TD, Mechelli A, He Y. Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. Biological psychiatry. 2019;85(5):379-88.

9. Levit-Binnun N, Davidovitch M, Golland Y. Sensory and motor secondary symptoms as indicators of brain vulnerability. Journal of Neurodevelopmental Disorders. 2013;5(1):26.

10. Barch DM, Sheffield JM. Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement. World Psychiatry. 2014;13(3):224-32.

11. Lee R, Hermens D, Naismith S, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. Translational psychiatry. 2015;5(4):e555.

12. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of general psychiatry. 2005;62(6):617-27.

13. Lahey BB, Zald DH, Hakes JK, Krueger RF, Rathouz PJ. Patterns of heterotypic continuity associated with the cross-sectional correlational structure of prevalent mental disorders in adults. JAMA psychiatry. 2014;71(9):989-96.

14. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. BMC medicine. 2013;11(1):126.

15. Nolen-Hoeksema S, Watkins ER. A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology: Explaining multifinality and divergent trajectories. Perspectives on Psychological Science. 2011;6(6):589-609.

16. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? Clinical Psychological Science. 2014;2(2):119-37.

17. Husain M. Transdiagnostic neurology: neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative diseases. Brain. 2017;140(6):1535-6.

18. Wise T, Radua J, Via E, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. Molecular psychiatry. 2017;22(10):1455.

19. Brandl F, Avram M, Weise B, et al. Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. Biological psychiatry. 2019;85(7):573-83.

20. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. JAMA psychiatry. 2014;71(2):109-18.

21. Chang M, Womer FY, Edmiston EK, et al. Neurobiological commonalities and distinctions among three major psychiatric diagnostic categories: a structural MRI study. Schizophrenia bulletin. 2017;44(1):65-74.

22. Xia M, Womer FY, Chang M, et al. Shared and distinct functional architectures of brain networks across psychiatric disorders. Schizophrenia bulletin. 2018;45(2):450-63.

23. Elliott ML, Romer A, Knodt AR, Hariri AR. A connectome-wide functional signature of transdiagnostic risk for mental illness. Biological psychiatry. 2018;84(6):452-9.

24. Gong Q, Scarpazza C, Dai J, et al. A transdiagnostic neuroanatomical signature of psychiatric illness. Neuropsychopharmacology. 2019;44(5):869.

25. Baker JT, Dillon DG, Patrick LM, et al. Functional connectomics of affective and psychotic pathology. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(18):9050-9.

26. Wei Y, Chang M, Womer FY, et al. Local functional connectivity alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. Journal of Affective Disorders. 2018;236:266-73.

27. 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.

28. Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, Adalı T. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. Neuron. 2014;84(2):262-74.

29. Reinen JM, Chen OY, Hutchison RM, et al. The human cortex possesses a reconfigurable dynamic network architecture that is disrupted in psychosis. Nat Commun. 2018;9(1):1157.

30. Pang Y, Chen H, Wang Y, et al. Transdiagnostic and diagnosis-specific dynamic functional connectivity anchored in the right anterior insula in major depressive disorder and bipolar depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;85:7-15.

31. Wang J, Wang Y, Huang H, et al. Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. Psychological medicine. 2019:1-10.

32. Rashid B, Damaraju E, Pearlson GD, Calhoun VD. Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects. Front Hum Neurosci. 2014;8:897.

33. Han S, He Z, Duan X, et al. Dysfunctional connectivity between raphe nucleus and subcortical regions presented opposite differences in bipolar disorder and major depressive disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;92:76-82.

34. Liu J, Liao X, Xia M, He Y. Chronnectome fingerprinting: Identifying individuals and predicting higher cognitive functions using dynamic brain connectivity patterns. Human Brain Mapping. 2018;39(2):902-15.

35. Liao X, Cao M, Xia M, He Y. Individual differences and time-varying features of modular brain architecture. NeuroImage. 2017;152:94-107.

36. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. Neuroimage. 2013;80:360-78.

37. Damaraju E, Allen EA, Belger A, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. NeuroImage: Clinical. 2014;5:298-308.

38. Yan CG, Wang XD, Zuo XN, Zang YF. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. Neuroinformatics. 2016;14(3):339-51.

39. Zeng L, Shen H, Liu L, Hu D. Unsupervised classification of major depression using functional connectivity MRI. Human Brain Mapping. 2014;35(4):1630-41.

40. Van Dijk KR, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. Neuroimage. 2012;59(1):431-8.

41. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. Neuroimage. 2013;80:360-78.

42. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2011;106(3):1125-65.

43. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Human brain mapping. 2001;14(3):140-51.

44. Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multi‐subject ICA methods for analysis of fMRI data. Human brain mapping. 2011;32(12):2075-95.

45. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. Cereb Cortex. 2012;22(1):158-65.

46. Varoquaux G, Gramfort A, Poline J-B, Thirion B. Brain covariance selection: better individual functional connectivity models using population prior. Advances in neural information processing systems2010; p. 2334-42.

47. Smith SM, Miller KL, Salimi-Khorshidi G, et al. Network modelling methods for FMRI. Neuroimage. 2011;54(2):875-91.

48. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. Biostatistics. 2008;9(3):432-41.

49. Aggarwal CC, Hinneburg A, Keim DA. On the surprising behavior of distance metrics in high dimensional space. International conference on database theory: Springer, 2001; p. 420-34.

50. Vergara VM, Salman MS, Abrol A, Espinoza FA, Calhoun VD. Determining the number of states in dynamic functional connectivity using cluster validity indexes. Journal of Neuroscience Methods. 2020;337:108651.

51. Kim J, Criaud M, Cho SS, et al. Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease. Brain. 2017;140(11):2955-67.

52. Tu Y, Fu Z, Mao C, et al. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. Nat Commun. 2020;11(1):3948.

53. Tu Y, Fu Z, Zeng F, et al. Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. Neurology. 2019;92(23):e2706-e16.

54. Fu Z, Caprihan A, Chen J, et al. Altered static and dynamic functional network connectivity in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular disease: shared and specific brain connectivity abnormalities. Hum Brain Mapp. 2019;40(11):3203-21.

55. Wang C, Ong JL, Patanaik A, Zhou J, Chee MW. Spontaneous eyelid closures link vigilance fluctuation with fMRI dynamic connectivity states. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113(34):9653-8.

56. Teng J, Ong JL, Patanaik A, et al. Vigilance declines following sleep deprivation are associated with two previously identified dynamic connectivity states. NeuroImage. 2019;200:382-90.

57. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. JAMA Psychiatry. 2014;71(2):109-18.

58. MacDonald III AW, Carter CS, Kerns JG, et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. American Journal of Psychiatry. 2005;162(3):475-84.

59. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2001;158(7):1105-13.

60. Barch DM, Carter CS, MacDonald III AW, Braver TS, Cohen JD. Context-processing deficits in schizophrenia: diagnostic specificity, 4-week course, and relationships to clinical symptoms. Journal of abnormal psychology. 2003;112(1):132.

61. Sui J, Qi S, van Erp TGM, et al. Multimodal neuromarkers in schizophrenia via cognition-guided MRI fusion. Nat Commun. 2018;9(1):3028.

62. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, et al. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. Biological psychiatry. 2013;73(6):565-73.

63. Anticevic A, Cole MW, Repovs G, et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. Cerebral cortex. 2013;24(12):3116-30.

64. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. Neuropsychopharmacology. 2011;36(1):183.

65. Holmes AJ, Pizzagalli DA. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder. Archives of general psychiatry. 2008;65(2):179-88.

66. Holmes AJ, Pizzagalli DA. Response conflict and frontocingulate dysfunction in unmedicated participants with major depression. Neuropsychologia. 2008;46(12):2904-13.

67. Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovs G, Anticevic A, Braver TS. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. Nature neuroscience. 2013;16(9):1348.

68. Zanto TP, Gazzaley A. Fronto-parietal network: flexible hub of cognitive control. Trends in cognitive sciences. 2013;17(12):602-3.

69. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. The Neuroscientist. 2012;18(5):502-15.

70. Diamond A. Executive functions. Annual review of psychology. 2013;64:135-68.

71. Yang Y, Liu S, Jiang X, et al. Common and specific functional activity features in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. Frontiers in psychiatry. 2019;10.

72. van den Heuvel MP, Sporns O. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. Nature Reviews Neuroscience. 2019:1.

73. Kebets V, Holmes AJ, Orban C, et al. Somatosensory-Motor Dysconnectivity Spans Multiple Transdiagnostic Dimensions of Psychopathology. Biological Psychiatry. 2019.

74. Chang M, Edmiston EK, Womer FY, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the neural system for emotional perception in major psychiatric disorders: amplitude similarities and differences across frequency bands. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 2019;44(2):132.

75. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(34):12569-74.

76. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. Journal of Neuroscience. 2007;27(9):2349-56.

77. Pearlson GD. Etiologic, Phenomenologic, and Endophenotypic Overlap of Schizophrenia and Bipolar Disorder. Annual Review of Clinical Psychology. 2015;11(1):251-81.

78. Stevner A, Vidaurre D, Cabral J, et al. Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non-REM sleep. Nature communications. 2019;10(1):1-14.

79. Calhoun VD, Adali T. Multisubject Independent Component Analysis of fMRI: A Decade of Intrinsic Networks, Default Mode, and Neurodiagnostic Discovery. IEEE Reviews in Biomedical Engineering. 2012;5:60-73.

80. Sripada RK, Swain JE, Evans GW, Welsh RC, Liberzon I. Childhood poverty and stress reactivity are associated with aberrant functional connectivity in default mode network. Neuropsychopharmacology. 2014;39(9):2244-51.

81. Orru G, Pettersson-Yeo W, Marquand AF, Sartori G, Mechelli A. Using support vector machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2012;36(4):1140-52.

82. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Leucht S, et al. Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. Neuropsychopharmacology. 2015;40(7):1742-51.

83. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single Subject Prediction of Brain Disorders in Neuroimaging: Promises and Pitfalls. Neuroimage. 2016;145(Pt B):137.

84. Yamada T, Hashimoto RI, Yahata N, et al. Resting-State Functional Connectivity-Based Biomarkers and Functional MRI-Based Neurofeedback for Psychiatric Disorders: A Challenge for Developing Theranostic Biomarkers. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(10):769-81.

85. Madsen KH, Krohne LG, Xin-lu C, Yi W, Chan RCK. Perspectives on Machine Learning for Classification of Schizotypy Using fMRI Data. Schizophr Bull. 2018(suppl\_2):suppl\_2.

86. Cabral C, Kambeitz-Ilankovic L, Kambeitz J, et al. Classifying Schizophrenia Using Multimodal Multivariate Pattern Recognition Analysis: Evaluating the Impact of Individual Clinical Profiles on the Neurodiagnostic Performance. Schizophr Bull. 2016;42 Suppl 1:S110-7.

87. Cui L-B, Liu L, Wang H-N, et al. Disease definition for schizophrenia by functional connectivity using radiomics strategy. Schizophrenia bulletin. 2018;44(5):1053-9.

88. Skatun KC, Kaufmann T, Doan NT, et al. Consistent Functional Connectivity Alterations in Schizophrenia Spectrum Disorder: A Multisite Study. Schizophr Bull. 2017;43(4):914-24.

89. Mikolas P, Melicher T, Skoch A, et al. Connectivity of the anterior insula differentiates participants with first-episode schizophrenia spectrum disorders from controls: a machine-learning study. Psychol Med. 2016;46(13):2695-704.

90. Kim J, Calhoun VD, Shim E, Lee JH. Deep neural network with weight sparsity control and pre-training extracts hierarchical features and enhances classification performance: Evidence from whole-brain resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia. Neuroimage. 2016;124(Pt A):127-46.

91. Li A, Zalesky A, Yue W, et al. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. Nature Medicine. 2020:1-8.

92. Vieira S, Gong QY, Pinaya WHL, et al. Using Machine Learning and Structural Neuroimaging to Detect First Episode Psychosis: Reconsidering the Evidence. Schizophr Bull. 2020;46(1):17-26.