

基于静息态功能磁共振成像的动态功能连接分析及临床应用研究进展

袁悦铭, 张力, 张治国*



基金项目:

深圳市科技创新委员会基础研究学科布局基金项目(编号: JCYJ20170818093322718); 深圳市孔雀团队基金项目(编号: KQTD2016053112051497)

作者单位:

深圳大学医学部生物医学工程学院, 广东省医学信息检测与超声成像重点实验室, 深圳 518060

通讯作者:

张治国, E-mail: zgzhang@szu.edu.cn

收稿日期: 2018-04-13

接受日期: 2018-06-08

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2018.08.005

袁悦铭, 张力, 张治国. 基于静息态功能磁共振成像的动态功能连接分析及临床应用研究进展. 磁共振成像, 2018, 9(8): 579-588.

[摘要] 基于静息态功能磁共振成像的脑功能连接分析方法已经在临床医学研究中被普遍用于疾病的神经机制和诊疗研究。近年来, 研究者发现仅考虑静态的功能连接不足以解释大脑时变动态的信息交互, 而应该研究功能连接的动态性以揭示大脑网络复杂多变的特性及其机制。已有许多临床研究成果表明动态功能连接分析能为临床疾病的病理探究和辅助诊断提供更好的依据, 但同时也存在着问题与局限。笔者通过归纳总结常用估算方法、特征提取方法和可靠性检验及统计分析方法, 综合论述了基于静息态功能磁共振成像的动态功能连接分析研究进展, 并介绍了基于静息态数据的动态功能连接分析在常见临床疾病中的应用及前景。

[关键词] 磁共振成像, 功能性; 动态功能连接; 脑网络; 神经影像解码

A review of methods and clinical applications for dynamic functional connectivity analysis based on resting-state functional magnetic resonance imaging

YUAN Yue-ming, ZHANG Li, ZHANG Zhi-guo*

School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Biomedical Measurements and Ultrasound Imaging, Shenzhen 518060, China

*Corresponding to: Zhang ZG, E-mail: zgzhang@szu.edu.cn

Received 13 Apr 2018, Accepted 8 Jun 2018

ACKNOWLEDGMENTS This work was part of Science Technology and Innovation Commission of Shenzhen Municipality Technology Fund (No. JCYJ20170818093322718); Shenzhen Peacock Plan (No. KQTD2016053112051497).

Abstract Functional brain connectivity analysis based on resting-state functional magnetic resonance (fMRI) has been widely used in clinical medicine for studying neural mechanism and developing new diagnosis methods. Traditionally, functional connectivity is assumed to be static in time, but recently researchers have found that the dynamic characteristics of functional connectivity are functionally and clinically relevant for they can provide more information about the brain networks than static functional connectivity. Therefore, the study of dynamic functional connectivity (dFC) has attracted more and more interests. Many clinical studies have shown that dynamic functional connectivity analysis can provide a better proof for the pathologic exploration and auxiliary diagnosis of clinical diseases, but there are still many problems and limitations. This paper is aimed to systemically review existing methods for estimating dFC and extracting dFC features as well as the validating, the reliability and the statistical analysis of dFC analysis. Lastly, we introduced the applications of dFC analysis based on resting-state fMRI in diagnosis of clinical diseases.

Key words Magnetic resonance imaging, functional; Dynamic functional connectivity; Brain network; Neuroimage decoding

基于血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)效应的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)被广泛应用于记录大脑神经活动信号^[1]。研究大脑不同

区域之间BOLD信号的统计关联程度可以反映出大脑的功能连接(functional connectivity, FC)^[2]。进一步, 通过分析功能连接的空间拓扑结构能探索大脑网络^[3]。在没有特定任务刺激条件下获得大

脑处于清醒放松状态的自发波动的BOLD信号称为静息态信号^[4]。由于静息态数据在采集时不需要特定的任务设计,该实验范式被广泛用于神经科学和临床的脑功能研究中。众多研究已经发现,脑疾病与特定静息态脑连接的异常有关系,这种异常的、与特定疾病相关的静息态脑连接可进一步作为神经标记对疾病进行诊断预测。

基于静息态BOLD信号统计关联程度的脑功能连接分析,按照空间位置与功能,可以把静息态中内部关联程度较高的脑区归纳为多个静息态网络^[5-6],例如默认模式网络等。大多数研究会使用大脑结构模板[如解剖自动贴标(anatomical automatic labeling, AAL)、Brodmann、BrainnetomeAtlas等]^[7]或空间独立成分分析法(spatial independent component analysis, sICA)^[8]把大脑定义成不同的感兴趣区域(region of interest, ROI),并通过种子点相关分析法^[9-10]描述ROI之间的功能连接情况,结合连接强度信息与空间位置信息进行研究,但普通的功能连接分析假设扫描时间段(一般为5~15 min)内的功能连接为固定值。这种固定值的功能连接仅表示扫描时段内不同ROI的复杂波动BOLD信号之间相关关系的时间均值^[11-12],无法反映大脑内在信息交互的动态性^[13]。

近年来,为了进一步探索大脑功能连接的变化情况,研究者开始在数秒至数分钟的时间尺度上估算时变的功能连接^[14],称为动态功能连接(dynamic functional connectivity, dFC)。这种探讨不同ROI之间的关联程度随时间变化的研究成为一种新趋势,已有许多临床疾病研究开始使用动态功能连接分析,并取得了一系列重要的研究成果。本文将围绕动态功能连接分析,从估算方法、特征提取、可靠性检验及统计分析和临床应用4个方面进行综述,可参考动态功能连接分析流程示意图(图1)。具体而言,首先对估算动态功能连接的方法进行归纳与介绍,然后依次阐述动态功能连接估算中特征提取及脑网络状态分析流程,说明动态功能连接分析中可靠性检验和统计分析的重要性。最后,列举基于静息态数据的动态功能连接分析在临床应用中的常见处理流程和针对各临床疾病的分析结论,并对该研究方法的

综合表现进行总结与展望。

1 动态功能连接的估算方法

在各类用于大脑动态功能连接分析的方法中,滑动窗相关法(sliding window correlation, SWC)^[8, 15]的应用最为广泛。SWC使用具有特定权重变化结构的窗口对信号进行动态截取,然后对窗口截取的数据进行普通的功能连接分析。同样,在动态功能连接研究前期,除了在时域上分析外,也有在时频域上估算功能连接的方法,例如使用小波变换相干法(wavelet transform coherence, WTC)^[16-17],该方法通过随时间频率自适应变化分析窗口的连续小波变换在时频域上分析不同脑区之间BOLD信号的动态关系。而在近几年研究中,多元时间序列模型也被引入到动态功能连接的估算中。例如,有研究表明^[18],动态条件相关(dynamic conditional correlation, DCC)模型对估算BOLD信号之间的时变相关结构有较好的效果。除此之外,还有一些方法在克服滑动窗相关法的缺点上提出相应的改进,例如仿照点过程分析(point process analysis, PPA)的方法^[19-20]、计算时间导数度量^[21]和相位滞后度量^[22]的分析方法。还有使用变点检测的分析方法^[23-24],以及基于混合模型^[25-26]和基于深度学习的分析方法^[27]。值得注意的是,动态功能连接的估算方法大多处于探索阶段,方法之间仍未有金标准可进行相互比较。以下将详细介绍前3种动态功能连接估算的方法。

1.1 滑动窗相关法

SWC是应用最普遍的估算动态功能连接的方法^[28]。它使用固定长度并且具有特定权重结构的窗口,沿时间轴滑动逐点截取信号,并计算窗口内时间点上的加权信号之间的功能连接值。这样,通过不断的滑动截取和计算,得到一系列随时间变化的功能连接结果。对于滑动窗窗长和步长的选取范围,理论上可以从一个采样点(时间点)到所有扫描采样点,但实际操作中会选取适中的长度进行分析(下段会具体讨论),这是SWC方法的一个关键参数选择问题。SWC分析方法的使用较为方便,仅需在普通的功能连接分析基础上添加滑动窗分析。例如Allen等^[8]在静息态fMRI数据进行空间独立成分分析后,得到各独立成分

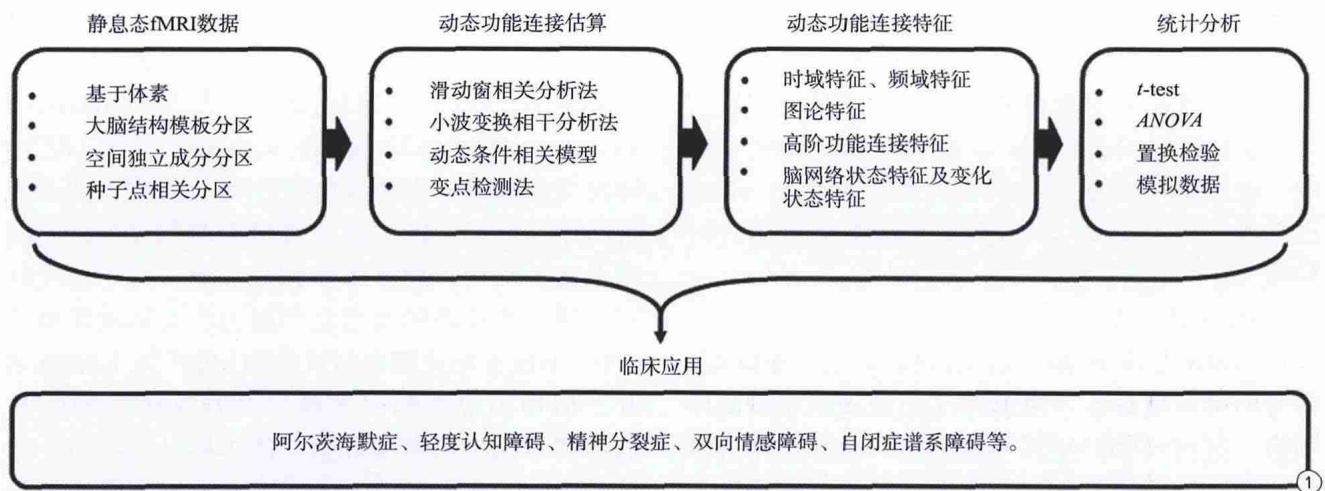


图1 动态功能连接临床应用分析流程图

Fig. 1 The framework of clinic application of the dynamic functional connectivity (dFC).

的时间序列信号和空间分布图。根据各独立成分的空间位置与静息态脑网络的重叠程度以及时间序列信号的频谱信息,对独立成分进行分类。理论上分为一类的独立成分之间应该相互具有较高相关性,并且可以组合成一个静息态脑网络。使用SWC分析法,计算得到一系列随时间变化的动态功能连接结果,也就是通过分类后的独立成分之间两两配对计算BOLD信号相关性的相关系数矩阵。相关系数矩阵在时间上的动态变化映射出各脑区之间关联程度的相应变化情况。最终Allen等^[8]通过动态功能连接结果定义了相对活跃、连接多变的大脑区域不稳定区(zone of instability, ZOI),它包括了枕叶皮质、背侧注意力系统相关皮质以及默认网络的外侧和内侧。对于非稳态的BOLD信号,固定长度的滑动窗分析具有一定的局限性。理想的窗口应达到自适应的需求,能在BOLD信号突变波动较大时使用较短的窗口,而在稳定波动时使用较长的窗口。今后窗口能否自适应地改变,能否在避免虚假波动的同时又能保持良好的检测力,是SWC方法面临的一大难点。

滑动窗相关法很快得到了广泛关注,但同时也出现了较多争议,特别是在窗口长度参数的选择上。由于使用一个固定长度的窗口会直接影响估算动态功能连接的表现,窗长较短虽然对捕捉短暂变化有利,但过短的窗口会容易引入虚假波动。窗长较长有利于检测结果的稳定性,但过长会失去有意义的动态变化信息。所以窗长的选择

影响着SWC方法的敏感性和鲁棒性,应当考虑综合性能后做出合适的取舍。目前,已有许多针对窗长等参数及滑动窗检测性能的研究被提出。其中Leonardi等^[29]探讨了信号频率与窗口长度之间的关系,结果表明信号成分内最小频率的倒数($1/f_{\min}$)大小是可选取的最小窗长。在选择参数时应当同时考虑信号截止频率和窗口长度,它们之间的关系会影响功能连接动态性的检查效果。Zalesky等^[30]根据前者Leonardi等^[29]的发现,为他们提出的窗长法则提供了相符的统计结果,但同时也表明了Leonardi等^[29]建议的窗长选择范围仍然具有提升空间。Shakil等^[31]集中研究了SWC方法中不同的参数,通过已知动态变化情况的模拟数据探讨了窗长、步长、滤波频率、采样率和噪声对dFC检测结果的影响。表明窗长与状态持续时间长度相似时能达到最好的检测效果,而滤波截止频率应与窗长相匹配、步长越小、采用率越高、噪声越低对检测越有利。Hindriks等^[32]建立了条件约束的dFC信号动态模型,量化线性和非线性检验统计量对dFC的估算能力,同时强调了适当的统计检验对于捕捉动态性也是十分重要的。结果表明,窗长参数容易影响滑动窗的动态性检测能力,但较难通过调整窗长来达到检测效果的提升。此外,Price等^[33]通过机器学习算法,比较了使用不同脑网络以及不同滑动窗口长度影响dFC对临床疾病识别的效果。他们认为不同的网络组合以及不同的窗口长度都会造成识别率大幅度改变,并且在不同的

脑网络中有意义的dFC信息会被不同长度的窗口捕捉,例如在中央执行网络中dFC在60~80 s的窗长内对特定疾病具有最高的识别率。结合上述针对窗口长度选择问题的研究结果,在一般的dFC研究中,建议SWC方法使用的窗口长度可在30~60 s选取^[8, 29-31],并结合信号成分的最小频率进行调整。

1.2 小波变换相干法

在时域分析的基础上,有研究开始关注BOLD信号的时频域特性。使用WTC可以对两组时间序列信号进行连续的小波变换分析,估算相干性和相位滞后性,得到BOLD信号之间具有时频域信息的动态功能连接指标^[16]。小波变换能在时域上平移,并且还能在频域上改变“窗长”。小波变换的“窗长”由小波基决定,它随小波基函数在频域上各频段的伸缩而改变,在高频段分析中使用较短的长度,而在低频段分析中使用较长的长度。但小波基的自适应改变仅限于频域,仍然无法兼顾信号时域的变化特性。另外,小波变换虽然避免了窗长参数的选取,但同时也存在着其自身所具有的缺点,例如小波基的选择和构建。通常小波基的选择需要基于前期经验,为了达到理想的效果构建一个合适的小波基是较为困难的。Yaesoubi等^[17]首先通过空间独立成分分析找到代表各脑网络的独立成分,然后使用数据驱动的小波变换分析方法研究了静息态fMRI数据在时频域上的动态功能连接的个体特异性。该研究发现不同性别个体之间动态功能连接指标存在明显的群体差异,证明了WTC方法在动态功能连接研究中的适用性。与SWC方法相比,WTC方法的结果包含时域和频域的动态性特征,为脑网络分析提供了更大的特征空间。但同时也增加了后续分析的数据维度,导致特征提取时可能会遇到高维特征量和较小样本量之间产生的困难。因此,小波变换相干分析结果需要更为有效的降维方法筛选特征。

1.3 时间序列分析法

基于时变数据建模的时间序列分析方法也是估算动态功能连接的有效手段。对于一般的时间序列数据,通常会根据其趋势和周期、跳点和拐点进行建模。而BOLD信号属于随机时间序

列数据,需要根据其过去值及随机扰动项来进行模型的构建,例如DCC模型。DCC属于多变量波动模型,在广义自回归条件异方差(generalized autoregressive conditional heteroscedastic, GARCH)模型^[34]的基础上把单元时间序列分析扩展到二元时间序列分析。DCC模型可揭示时间序列之间的动态相关结构,估算条件相关系数,对于二元时间序列具有较高的动态检测能力,与其他类型的GARCH模型相比拥有较好的稳定性^[35]。Lindquist等^[18]使用模拟数据和重复扫描的静息态fMRI数据评估了DCC模型的动态功能连接估算能力。结果表明,DCC模型比同样属于GARCH模型的指数加权移动平均值(exponentially weighted moving average, EWMA)模型表现出更稳定的检测能力,并且模型参数可以通过估算得出,但缺乏对较短时间段上状态转变的追踪性能。DCC理论上仅适用于二元时间序列,而对于多元时间序列则只能通过大量的二元分析实现,但大量的二元分析会带来更大的计算量,所以DCC模型存在着向多元分析发展的需求。尽管如此,DCC模型仍为动态脑网络分析提供了新思路,说明除DCC模型外,其他更为先进的GARCH模型也将有可能适用于BOLD信号分析中。

1.4 其他方法

除了时域分析方法、时频域分析方法和时间序列分析方法外,还有不少基于滑动窗思想的改进方法。例如PPA,选择在更小的时间尺度(一个时间点)上,选取种子点区域BOLD信号中位于特定阈值上方的峰值点所对应的时间点,提取出共激活空间模式(co-activation patterns, CAPs)^[19]。这类CAPs与普通种子点分析法得到的结果高度相似,也就是说大脑动态功能连接的特征模式可以仅通过BOLD信号部分峰值点分析得出。但PPA方法仅使用了特定阈值上方的正峰值点的BOLD信号,直接忽略了负峰值处的BOLD信号。此外,还有基于变点检测的分析方法。该方法通过不断将时间序列分成两个子片段后观察子片段的稳定性变化^[23],或对比各时间点前后脑区之间的功能连接强度变化^[24],判断在特定时间点前后功能连接矩阵是否发生了改变。在BOLD信号上进行变点检测有助于确定脑网络状态持续时间的长度,可

以提升时域聚类对脑网络状态改变的捕捉能力,但同时需要对所有时间点进行遍历,计算量会随数据量的增大而增大。基于变点检测的分析方法有通过基于图像最小绝对压缩选择算子处理和回归树的动态相关回归分析方法^[23],以及在该方法基础上进行改进的动态连接检测分析方法^[36-37],和结合滑动窗思想避免对时间点进行逐个遍历从而降低计算量的改进方法^[24]。无论是改变窗口大小、更换度量还是改进算法,都会导致不同方法之间存在不同的动态功能连接结果形式。为了进一步剖析功能连接的动态信息,陆续不断地会有新方法提出,结果形式会更加多样。所以,在新方法与旧方法之间应该存在共同的特征,使分析结果能够建立对照指标,才能更好地评判方法之间的优异。

2 动态功能连接特征提取

研究动态功能连接除了可以得到时变的大脑功能性波动信息外,还可以从中提取多种具有概括性描述的特征量,从而更好地基于磁共振数据对疾病进行分类诊断。现在较为常用的动态功能连接特征提取方法大致可分为3类。第1类方法是在功能连接领域中较为传统的特征提取方法,例如计算功能连接时间序列的时域变异性参数,如标准差^[38]、变异系数^[39]或低频波动振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)^[7]等。或者是基于图论方法构造脑网络图表特征,体现大脑功能连接的拓扑属性,突出大脑在不同网络之间的连续变化。其中,使用连接枢纽^[40]可以量化网络中具有高度连接数目的中心区域,使用模块化^[41]可以量化网络中具有相互连接密切的群组区域。另外,通过该特征提取方法计算平均路径、聚类系数和网络效率度量可以进行小世界网络分析^[42],甚至可以直接得出脑网络图的时间序列^[43]。第2类方法是近期出现的新型特征提取方法,例如高阶功能连接特征^[44]。该方法是在传统的动态功能连接参数矩阵的基础上,针对不同大脑区域BOLD信号之间的相关性,进一步计算了各对时变功能连接之间的相关性并研究其神经机制。但由于进一步的配对相关会大大增加数据的维度,所以需要聚类算法降低二次相关特征的维度,使

用一维类内均值来代表该类的多维特征。该方法认为不同大脑区域之间的连接会与其他区域之间的连接相互影响,而研究这种连接与连接之间的关系可以进一步分析出大脑功能连接中的有用信息。已有研究显示,高阶功能连接特征可以更好地辅助动态功能连接对于疾病的诊断,例如在阿尔茨海默症的早期诊断研究中^[45]。同时也发现了只有少数的高阶功能连接值对该疾病的早期识别具有显著影响。说明针对特定疾病可以仅通过少量的大脑分区之间的连接与连接的关系达到识别目的。而降低大脑分区数不仅能降低计算维度,还能避免聚类系数造成解释结果的困难。第3类方法与第2类方法的不同点在于它从更加微观的角度来分析动态功能连接参数矩阵。该类方法基于传统的动态功能连接参数矩阵进一步进行特征提取,例如提取脑网络状态特征和脑网络变化状态特征。该类方法相比于前两类方法更加准确地描绘了脑网络的特征,有利于捕获瞬时的脑网络变化,在临床应用上也更加具有可操作性,是近年来动态功能连接在临床应用上使用更为广泛的特征提取方法。

提取动态脑网络状态特征首先可以使用聚类方法,将时变的大脑功能连接参数矩阵划分到主要的某几类状态中。这些状态代表着脑网络变化时重复出现的功能连接模式(connectivity patterns, CPs)^[8, 17]。通过对脑网络状态特征提取,可以计算各状态所占比例、出现频率和状态之间相互转换的容易程度等表示状态呈现规律的度量。例如Allen等^[8]将估算得到的动态功能连接相关系数矩阵构造成一元列向量组合,使用k-means聚类方法进行聚类分析,提取某几个代表脑网络状态的CPs。聚类算法将距离较近的相关系数矩阵划分为同一类状态,将聚类的中心视为这一类状态的主要模式。再如Yaesoubi等^[17]将频率域也作为特征空间的一部分,在时频域动态功能连接结果中进行聚类分析,同样提取出一组CPs。特别值得注意的是,计算脑网络状态需要预知或估计聚类的数目。聚类数目可以通过先验知识确定,也可以通过肘部法则选取。若使用概率模型^[46]对每个采样点进行脑网络状态的概率分配,则可以避免脑网络状态数目的人为选取。除了聚类方法,也

可以使用降维方法进行脑网络状态特征提取。例如Yeasoubi等^[47]使用时间独立成分分析(temporal independent component analysis, tICA)获得在时域上相互独立的CPs,表示为单一时间点上对大脑网络做出不同贡献的脑网络状态。再如Leonardi等^[48]研究了相关系数的变化程度。对相关系数矩阵进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和去均值处理,提取相关性变化系数矩阵代表的脑网络状态特征。另外,在脑网络状态特征的基础上,Miller等^[49]使用tICA、sICA、PCA等降维方法进行变化状态特征分析。通过变化状态分析,在降低计算复杂度的同时提取更为直接描述改变程度的特征量,把原本属于高维度的连接模式转化为变化状态向量。变化状态向量由某几个相互独立的连接模式的时变权重值构成,这几个连接模式的加权和可以表示任意时刻大脑区域间的功能连接情况。也就是说,变化状态向量随时间的改变可以直接反映出脑网络的改变。通过提取变化状态向量特征,可以计算变化状态向量的转换总次数和跳转总长度等反映脑网络变化程度的度量。所以,对动态功能连接进行特征提取和脑网络状态分析,有助于各类临床研究进一步剖析大脑功能性改变情况。

3 动态功能连接可靠性检验及统计分析

现有的动态功能连接估算方法较多,提取的特征种类也不尽相同,对于动态功能连接是否能可靠解释大脑内在神经信号的问题得到了广泛关注,更多的研究集中在可靠性检验及统计分析步骤。对于可靠性检验及统计分析这类研究大体上可以分为两类,检验结果是否能可靠地反映出研究目的以及检验结果是否具有统计意义(即统计分析,通过零假设来证明结果在足够大的随机重复产生的总体内的概率)。首先,由功能磁共振成像得到的BOLD信号中包含较多噪声(如物理噪声和生理噪声),一般的信号去噪处理很难达到理想的效果,从而无法确定各阶段分析结果的可靠性。所以,构造某类“干净的”模拟数据来避免干扰因素^[18, 24, 31, 46],让其仅保留将会被算法分析出的已知特性,可以证明算法的可靠性以及结果的准确性。其次,为了验证结果的产生在统计分析中

存在的意义,需要构造充当零假设的随机模拟数据。该类模拟数据需保留小部分与假设相关的原始数据信号特性,支持相应结果的统计分析。而对于选择保留何种特征并改变其余特征,需要针对特定的研究目的而定。对于BOLD信号而言,一般会通过改变时域上的相关结构^[50-51]、频域上的相位结构^[52-53]进行随机构建,或者使用向量自回归模型^[16, 23, 36-37]等进行模拟数据产出,以满足统计分析对总体样本量的需求。例如Zalesky等^[51]通过Morris-Lecar模型构造以微分方程为主体的模拟数据,经过Balloon-Windkessel血流动力学模型产生BOLD信号特征,从而获得无干扰因素的模拟数据,并通过向量自回归模型模拟数据,进行多次重复实验证明波动存在统计学意义。该方法通过对理想的模拟数据分析得到与BOLD信号分析中相同的结果,对于BOLD信号分析排除虚假波动提供了可靠性支持。Chang等^[16]使用负相关的正弦信号,经过相同的频率处理产生相位变化后分别添加独立的高斯噪声来模拟二元时间序列信号,检验小波相干分析频域信息的正确性,并通过向量自回归模型产生充当零假设的模拟数据,证明小波变换相干性分析结果的统计学意义。Lindquist等^[18]则产生了1组可控协方差结构的零均值二元正态分布随机数据作为模拟数据,通过改变可控的协方差结构使模拟数据间相关均值呈现平稳为零、缓慢正弦变化和缓慢单波峰变化等特性,用于检验二元时间序列协方差结构方法的可靠性。再如Shakil等^[31]使用大脑结构模板分区后提取真实静息态fMRI数据中5种脑网络的BOLD信号均值,直接用于构造已知状态改变情况的模拟数据。每一个状态上的模拟数据来自于这一时段上某一脑网络的BOLD信号截取均值,5种脑网络按照一定变化模式进行伪随机排列。通过这种已知脑网络状态变化结果的模拟数据,可以检验动态功能连接估算方法对于脑网络状态变化的追踪能力。

除了针对特定目的进行模拟数据的构造,还可以通过更具普遍性的评判指标来支持结果的可靠及意义。例如Choe等^[35]使用了类内相关系数和针对图像的类内相关系数两种指标,研究了SWC方法和DCC模型估算动态功能连接结果的可重复性,结果表明通过该类指标计算得出两类分析方

法的可重复性均偏低。再如Nielsen等^[46]使用标准互信息指标比较不同模型之间提取脑网络状态特性序列的相似程度,结果表明基于不同假设的模型对于动态功能连接估算的结果存在较大差异。此外,Abrol等^[53]通过大量分析基于滑动窗方法估算的动态功能连接结果,分别提取脑网络状态以及变化状态进行重复性分析,结果表明聚类得到的状态特征和降维得到的变化状态特征在多组数据之间均具有高度相关性。

此外,使用动态功能连接分析用于临床疾病研究时,需要确保不同样本组之间存在较少的种群差异,例如年龄、性别等信息。进行组间差异比较或不同特征之间比较时应当选择合适的统计检验模型,例如 t 检验、方差分析等。由于fMRI数据固有的多维度特征,无论是基于各体素还是各脑区进行组间比较、生理指标相关分析时,都需要注意多重比较所带来的假阳性并进行校正,例如进行family-wise rate校正、false discovery rate校正等。总而言之,通过可靠性检验及统计分析可以使脑功能分析结果得到更多的理论支持。在各类临床神经影像解码研究中,可靠性检验及统计检验已经成为了研究者非常看重的一部分内容。

4 动态功能连接在临床中的应用

基于静息态数据的脑功能连接分析在临床疾病的研究中已经较为常见^[54],针对神经退行性疾病、行为障碍疾病以及精神疾病都有不同的应用。传统的静态功能连接分析仅基于大脑区域BOLD信号之间的共同活跃程度,在扫描时间段内统计相关程度的均值,这并非充分利用BOLD信号在时间维度上的动态信息。已有大量证据表明,静息态脑网络呈现明显的动态性^[55]。而动态功能连接分析可以比静态功能连接分析提取出更多的在时间尺度上各脑区信息交换的动态变化特征。更重要的是,这些动态脑网络特征不是仅由非神经活动的噪声扰动引起的,而是和许多生理参数、心理状态、甚至病理特征显著相关的^[15, 56-58]。因此,动态时变的功能连接特征可以更进一步地用以挖掘疾病和大脑功能连接之间的关联,从而可以更深入揭示疾病的神经机制并提供新的神经标记物。

如今,已有许多临床研究成果表明,基于静息态数据的动态功能连接分析比传统的功能连接分析更为详细地揭示大脑内在信息的变化情况^[59-60]。比如在双相情感障碍症^[57]、精神分裂症^[58]、自闭症谱系障碍^[61]和轻度认知功能障碍^[45]等研究中。其中,例如Rashid等^[62]使用滑动窗相关法提取脑网络状态特征,结合机器学习方法对精神分裂症、双相情感障碍症和健康人群的静息态fMRI数据进行分类识别,比较了静态功能连接特征与动态功能连接特征对临床疾病识别正确率的影响。结果表明,对于这两种疾病诊断,使用动态功能连接特征比静态功能连接特征拥有更好的识别效果,而结合静态与动态两种功能连接特征后的识别率与仅使用动态功能连接特征的识别率相比并没有显著提升。再如Price^[33]等结合滑动窗相关法、脑网络状态特征与多核支持向量机分类器,研究了自闭症谱系障碍患者分别在静态与动态特征中的疾病识别能力,并研究了网络参数与窗口参数对识别效果的影响。结果表明使用动态特征比静态特征更能提高自闭症谱系障碍疾病的识别能力。Chen等^[63]针对静态特征与动态特征,使用滑动窗相关分析与脑网络状态特征研究了轻度认知功能障碍与健康人群的机器学习识别效果。在静态特征中,功能相关张量特征比功能连接特征具有更高的识别率,并且两种特征结合在一起后识别效果更好。但在动态特征中,功能连接特征反而比功能相关张量特征具有更高的识别率,而结合两种动态特征后达到最高的识别正确率。该结果也说明了对轻度认知障碍而言,动态功能连接特征比静态功能连接特征拥有更好的疾病诊断识别率。

虽然可应用于临床中的动态功能连接分析方法众多,但由于滑动窗方法计算动态功能连接和聚类分析提取脑网络状态特征相对简单、直接、易理解,因此更多的临床研究者选择滑动窗聚类这一方法框架^[64-66],并取得了一系列研究成果。例如在精神分裂症的研究中,Fu等^[64]使用独立成分分析划分大脑网络、滑动窗相关法估算动态功能连接和动态低频波动振幅以及k-means聚类分析提取脑网络状态特征,研究了精神分裂患者组与健康对照组之间的差异,发现患者组与对照组之

间个别脑区存在活跃值和连接性的改变,并且两者的改变之间存在一定相关关系。另外,Miller等^[49]在滑动窗聚类方法框架下提取了患者组与对照组间的变化状态特征量,发现精神分裂症患者存在较少的变化状态个数以及转变次数,结果说明精神分裂症患者的脑网络存在着较少的动态改变。在阿尔茨海默症的研究中,Jones等^[67]同样使用独立成分分析、滑动窗相关分析以及k-means聚类分析等流程,研究了阿尔茨海默症患者动态功能连接的群组差异。该研究结果表明默认模式网络中子网络的改变影响着状态存在时间的改变,并且在患者组与健康对照组之间存在着显著差异。此外,在人体疼痛感受研究中^[68-69],基于静息态数据的动态功能连接分析可以进一步解释个体间疼痛敏感差异。例如Cheng等^[70]通过个体在疼痛刺激下反应时间的改变,将个体分成疼痛主导以及注意力主导两种类型,并在特定频段上找到了疼痛相关脑区的动态功能连接与个体反应时间波动指标之间的关系。以上结果均表明,从动态功能连接中解码大脑的认知、病理状态和工作机制,不仅有潜力为人类临床研究提供重要的神经生理标记,达到脑疾病早期诊断、预防及治疗的目的,而且是剖析复杂大脑信息结构的重要手段。

5 总结与展望

在现有的动态功能连接分析手段中,静息态数据中由神经活动引起的内在信息非常容易被噪声信号(如头动、心跳、呼吸以及仪器噪声等)掩盖,真实的波动结果容易被虚假波动影响质量。所以,基于合适的科学假说和模型假设、选择有效的分析流程,检验各阶段结果的可靠都是该方面研究必不可少的步骤。目前,动态功能连接研究领域还处于探索阶段,新方法和新结果层出不穷,涉及的知识范围较为广泛,及时了解该方向的研究进展尤其重要。虽然在众多动态功能连接分析方法中依然存在或多或少的缺陷,但随着研究的深入能更加清楚地看到需要突破的技术难点和需要确定的评判标准。在动态功能连接估算方法上,滑动窗相关分析方法对窗口自适应性的需求、小波变换相干分析方法对有效降维方法的需

求、时间序列分析方法对更为先进的多元分析模型的需求等。在动态功能连接特征提取上,使用不同方法提取相同特征时差异较大,表明对更为可靠稳定的特征提取方法的需求,例如在聚类算法上的改进。总体看来,不同方法基于的假设不同,动态功能连接分析结果也差别较大,没有可用于对照的统一标准导致结果之间难以进行相互比较。在不同数据来源以及不同分析方法中,结果应该具有较高的可重复性,才能体现各结论之间的相互解释度。动态功能连接研究工作应该更加注重可靠性检验及统计分析步骤,包括在各种针对临床疾病的应用中。

参考文献 [References]

- [1] Ogawa S. Finding the BOLD effect in brain images. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 608-609.
- [2] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [3] Di X, Biswal BB. Dynamic brain functional connectivity modulated by resting-state networks. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1): 37-46.
- [4] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541.
- [5] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360(1457): 1001-1013.
- [6] Power JD, Cohen AL, Nelson SM, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 2011, 72(4): 665-678.
- [7] Qin J, Chen SG, Hu D, et al. Predicting individual brain maturity using dynamic functional connectivity. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(2): 418.
- [8] Allen EA, Damaraju E, Plis SM, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, 2014, 24(3): 663-676.
- [9] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Raichle, the human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [10] van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22(3): 165-178.
- [11] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*, 2013, 80(1): 360-378.
- [12] Preti MG, Bolton TA, Van De Ville D. The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *Neuroimage*, 2017, 160: 41-54.
- [13] Calhoun VD, Miller R, Pearson G, et al. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*, 2014, 84(2): 262-274.

- [14] Chen JE, Rubinov M, Chang C. Methods and considerations for dynamic analysis of functional MR imaging data. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017, 27(4): 547-560.
- [15] Damaraju E, Allen EA, Belger A, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 2014(5): 298-308.
- [16] Chang C, Glover GH. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 81-98.
- [17] Yaesoubi M, Allen EA, Miller RL, et al. Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. *Neuroimage*, 2015, 120: 133-142.
- [18] Lindquist MA, Xu Y, Nebel MB, et al. Evaluating dynamic bivariate correlations in resting-state fMRI: A comparison study and a new approach. *Neuroimage*, 2014, 101: 531-546.
- [19] Liu X, Duyn JH. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11): 4392-4397.
- [20] Chen JE, Chang C, Greicius MD, et al. Introducing co-activation pattern metrics to quantify spontaneous brain network dynamics. *Neuroimage*, 2015, 111: 476-488.
- [21] Shine JM, Koyejo O, Bell PT, et al. Estimation of dynamic functional connectivity using multiplication of temporal derivatives. *Neuroimage*, 2015, 122: 399-407.
- [22] Glerean E, Salmi J, Lahnakoski JM, et al. Functional magnetic resonance imaging phase synchronization as a measure of dynamic functional connectivity. *Brain Connect*, 2012, 2(2): 91-101.
- [23] Cribben I, Haraldsdottir R, Atlas LY, et al. Dynamic connectivity regression: Determining state-related changes in brain connectivity. *Neuroimage*, 2012, 61(4): 907-920.
- [24] Jeong SO, Pae C, Park HJ. Connectivity-based change point detection for large-size functional networks. *Neuroimage*, 2016, 143: 353-363.
- [25] Monti RP, Hellyer P, Sharp D, et al. Estimating time-varying brain connectivity networks from functional MRI time series. *Neuroimage*, 2014, 103: 427-443.
- [26] Kang J, Wang L, Yan C, et al. Characterizing dynamic functional connectivity in the resting brain using variable parameter regression and Kalman filtering approaches. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1222-1234.
- [27] Suk HI, Wee CY, Lee SW, et al. State-space model with deep learning for functional dynamics estimation in resting-state fMRI. *Neuroimage*, 2016, 129: 292-307.
- [28] Kiviniemi V, Vire T, Remes J, et al. A sliding time window ICA reveals spatial variability of the default mode network in time. *Brain Connect*, 2011, 1(4): 339-47.
- [29] Leonardi N, Van De Ville D. On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *Neuroimage*, 2015, 104: 430-436.
- [30] Zalesky A, Breakspear M. Towards a statistical test for functional connectivity dynamics. *Neuroimage*, 2015, 114: 466-470.
- [31] Shakil S, Lee CH, Keilholz SD. Evaluation of sliding window correlation performance for characterizing dynamic functional connectivity and brain states. *Neuroimage*, 2016, 133: 111-128.
- [32] Hindriks R, Adhikari MH, Murayama Y, et al. Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI. *Neuroimage*, 2016, 127: 242-256.
- [33] Price T, Wee CY, Gao W, et al. Multiple-network classification of childhood autism using functional connectivity dynamics. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2014, 17(Pt 3): 177-184.
- [34] Bollerslev T. Generalized autoregressive conditional heteroskedasticity. *Econometrica*, 1986, 54(3): 307-327.
- [35] Choe AS, Nebel MB, Barber AD, et al. Comparing test-retest reliability of dynamic functional connectivity methods. *Neuroimage*, 2017, 158: 155-175.
- [36] Cribben I, Wager TD, Lindquist MA. Detecting functional connectivity change points for single subject fMRI data. *Front Comput Neurosci*, 2013, 7(1): 143.
- [37] Xu Y, Lindquist MA. Dynamic connectivity detection: an algorithm for determining functional connectivity change points in fMRI data. *Front Neurosci*, 2015, 9(1): 285.
- [38] Hutchison RM, Womelsdorf T, Gati JS, et al. Resting state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(9): 2154-2177.
- [39] Gonzalez-Castillo J, Handwerker DA, Robinson ME, et al. The spatial structure of resting state connectivity stability on the scale of minutes. *Front Neurosci*, 2014, 8: 138.
- [40] Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, et al. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(24): 10240-10245.
- [41] Betzel RF, Fukushima M, He Y, et al. Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks. *Neuroimage*, 2016, 127: 287-297.
- [42] Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, et al. Efficiency of a "small-world" brain network depends on consciousness level: a resting-state FMRI study. *Cereb Cortex*, 2014, 24(6): 1529-1539.
- [43] Yuan J, Li X, Zhang J, et al. Spatio-temporal modeling of connectome-scale brain network interactions via time-evolving graphs. *Neuroimage*, 2017, 119(17): 30903-30905.
- [44] Zhang H, Chen X, Zhang Y, et al. Test-retest reliability of high-order functional connectivity in young healthy adults. *Front Neurosci*, 2017, 11: 439.
- [45] Chen X, Zhang H, Gao Y, et al. High-order resting state functional connectivity network for MCI classification. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(9): 3282-3296.
- [46] Nielsen SFV, Schmidt MN, Madsen KH, et al. Predictive assessment of models for dynamic functional connectivity. *Neuroimage*, 2017, 171: 116-134.
- [47] Yaesoubi M, Miller RL, Calhoun VD. Mutually temporally independent connectivity patterns: a new framework to study the dynamics of brain connectivity at rest with application to explain group difference based on gender. *Neuroimage*, 2015, 107: 85-94.
- [48] Leonardi N, Richiardi J, Gschwind M, et al. Principal components of functional connectivity: a new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *Neuroimage*, 2013, 83: 937-950.
- [49] Miller RL, Yaesoubi M, Turner JA, et al. Higher dimensional meta-state analysis reveals reduced resting fMRI connectivity dynamism in schizophrenia patients. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149849.
- [50] Bassett DS, Porter MA, Wymbs NF, et al. Robust detection of dynamic community structure in networks. *Chaos*, 2013, 23(1): 13142.
- [51] Zalesky A, Fornito A, Cocchi L, et al. Time-resolved resting-state

- brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): 10341-10346.
- [52] Laumann TO, Snyder AZ, Mitra A, et al. On the stability of BOLD fMRI correlations. *Cerebral Cortex*, 2016, 27(10): 4719-4732.
- [53] Abrol A, Damaraju E, Miller RL, et al. Replicability of time-varying connectivity patterns in large resting state fMRI samples. *Neuroimage*, 2017, 163: 160-176.
- [54] Greicius MD. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(4): 424-430.
- [55] Keilholz SD. The neural basis of time-varying resting-state functional connectivity. *Brain Connect*, 2014, 4(10): 769-779.
- [56] Gonzalez-Castillo J, Hoy CW, Handwerker DA, et al. Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(28): 8762-8767.
- [57] Rashid B, Damaraju E, Pearlson GD, et al. Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8(1): 897.
- [58] Yu Q, Erhardt EB, Sui J, et al. Assessing dynamic brain graphs of time-varying connectivity in fMRI data: application to healthy controls and patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 2015, 107: 345-355.
- [59] Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4(1): 19.
- [60] Du Y, Pearlson GD, Lin D, et al. Identifying dynamic functional connectivity biomarkers using GIG-ICA: Application to schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder. *Human Brain Mapp*, 2017, 38(5): 2683-2708.
- [61] Wee CY, Yap PT, Shen D. Diagnosis of autism spectrum disorders using temporally distinct resting-state functional connectivity networks. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3): 212-219.
- [62] Rashid B, Arbabshirani MR, Damaraju E, et al. Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *Neuroimage*, 2016, 134: 645-657.
- [63] Chen X, Zhang H, Zhang L, et al. Extraction of dynamic functional connectivity from brain grey matter and white matter for MCI classification. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(10): 5019-5034.
- [64] Fu Z, Tu Y, Di X, et al. Characterizing dynamic amplitude of low-frequency fluctuation and its relationship with dynamic functional connectivity: An application to schizophrenia. *Neuroimage*, 2017, 19(17): 30783-30788.
- [65] Du Y, Pearlson GD, Yu Q, et al. Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: a dynamic connectivity approach. *Schizophr Res*, 2016, 170(1): 55-65.
- [66] Su J, Shen H, Zeng LL, et al. Heredity characteristics of schizophrenia shown by dynamic functional connectivity analysis of resting-state functional MRI scans of unaffected siblings. *Neuroreport*, 2016, 27(11): 843-848.
- [67] Jones DT, Vemuri P, Murphy MC, et al. Non-stationarity in the "resting brain's" modular architecture. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39731.
- [68] Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*, 2015, 38(2): 86-95.
- [69] Rogachov A, Cheng JC, Erpelding N, et al. Regional brain signal variability a novel indicator of pain sensitivity and coping. *Pain*, 2016, 157(11): 2483-2492.
- [70] Cheng JC, Bosma RL, Hemington KS, et al. Slow-5 dynamic functional connectivity reflects the capacity to sustain cognitive performance during pain. *Neuroimage*, 2017, 157(1): 61-68.