

Research advancements of whole-brain functional connectivity patterns and clinical application

SHI Anping, YU Ying, HU Bo, YAN Linfeng, WANG Wen, CUI Guangbin*

(Department of Radiology, the Affiliated Tangdu Hospital of
Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] Functional connectivity (FC) from functional MRI (fMRI) can be used to describe abnormal brain functions, while whole brain FC patterns are highly specific and can be regarded as an individual marker like the fingerprint, thus contributing to the diagnosis of diseases and guiding clinical treatment. The whole brain FC patterns and clinical application were reviewed in this article.

[Keywords] brain; magnetic resonance imaging; functional connectivity

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.07.011

全脑功能连接模式分析研究及临床应用进展

史安平, 于 瀛, 胡 博, 颜林枫, 王 文, 崔光彬*

(空军军医大学唐都医院放射科, 陕西 西安 710038)

[摘 要] 基于功能 MRI(fMRI)的功能连接(FC)分析可用于研究大脑功能异常。全脑 FC 模式具有高度特异性,可如指纹般视为个体识别标记,进而诊断疾病并指导临床治疗。本文对全脑 FC 模式及其临床应用进展进行综述。

[关键词] 脑;磁共振成像;功能连接

[中图分类号] R74; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)07-0430-04

功能 MRI(functional MRI, fMRI)技术是安全性高、空间分辨率好的神经成像技术^[1-3],广泛用于评估各种神经及精神疾病的潜在发病机制,包括 2 型糖尿病所致认知障碍^[4]、遗忘型轻度认知障碍^[5]以及鼻咽癌患者放射治疗后认知障碍^[6]等。全脑功能连接(functional connectivity, FC)模式是 fMRI 研究的焦点。人类的全脑 FC 模式具有单一性,在每个个体均独一无二,可如同指纹,被视为个体识别标记。全脑 FC 模式与机器学习(machine learning, ML)技术相结合,在诊断神经及精神疾病及评估预后等方面表现出强大优势^[7]。本文对全脑 FC 模式及其临床应用进展进行综述。

1 全脑 FC 模式概述

1.1 定义 fMRI 利用神经元功能活动引起血氧水

平变化导致的血氧水平依赖(blood oxygen-level dependent, BOLD)信号差异观察相关区域脑功能活动^[1-2]。基于 fMRI 获得的反映脑功能的指标包括 FC、局域一致性和低频振幅等。全脑 FC 是 fMRI 研究焦点,可通过线性(如 Pearson 相关)和非线性方法(如同步似然性)加以度量^[8]。FC 可反映不同脑区间神经生理活动的相关关系,而脑区之间自发活动随时间变化的相关程度亦可反映其间 FC 强度。多项研究^[8-10]达成如下共识:与 BOLD 信号呈正相关的脑区之间表现为功能协同,而呈负相关的脑区之间表现为功能拮抗。FC 通过不同脑区 BOLD 信号间的交互关系反映大脑功能异常,进而有助于诊断疾病和评估疗效。

[第一作者] 史安平(1995—),女,湖南永州人,在读硕士。研究方向:神经影像与机器学习技术。E-mail: SAP123465@163.com

[通信作者] 崔光彬,空军军医大学唐都医院放射科,710038。E-mail: cuigbtd@fmmu.edu.cn

[收稿日期] 2021-02-06 **[修回日期]** 2021-04-21

基于脑图谱的全脑功能连接矩阵 (functional connectivity matrix, FCM) 是一种更全面且不受先验知识及个人主观性影响的网络分析方法。FCM 基于全脑水平构建, 通过现有脑图谱分割全脑获得不同区域, 可计算图谱内每对脑区之间的相关系数, 最终以脑区为节点、以脑区之间的 FC 为边, 获得反映全脑 FC 状态的矩阵。与仅关注局部区域或局部网络的传统 FC 分析相比, FCM 可更充分地利用全脑所有节点之间的 FC 模式特征, 即全脑 FC 模式^[9-10]。

1.2 意义 每个人的全脑 FC 模式均独一无二, 具有高度特异性, 类似于个体指纹特征^[11]。在不同扫描测试阶段, 无论任务还是静息状态下, 全脑 FC 模式均有助于识别个体特征^[11-13], 为内在固有的、具有高度特异性的个体影像学特征^[11], 与临床、行为学等信息密切相关^[14-15], 疾病各阶段变化均可反映于其中, 使其可用于鉴别疾病所处阶段, 且效能较为理想^[16-17]。此外, 个体全脑 FC 模式还可用于预测流体智力水平^[11]。作为大脑的“指纹”特征, 全脑 FC 模式与 ML 技术相结合, 可准确识别和预测受试者个体水平大脑功能差异, 有助于临床早期诊断和干预、评估神经、精神疾病。

1.3 分析流程 基于 fMRI 的 FC 现已成为研究脑疾病和心理与认知科学的重要工具。基于全脑 FC 模式研究一般分析过程如下。

1.3.1 基于 fMRI 构建全脑 FC 模式 主要步骤: ①对 fMRI 数据进行预处理, 包括将 DICOM 数据转换为 NIFTI 数据、去除最初的 n 个时间点、时间校正及头动校正等; ②根据脑图谱 (如 AAL-116 模板等) 将每一受试者的大脑分割成多个区域作为 ROI, 即网络节点; ③将每个 ROI 内所有体素的时间序列进行加权平均, 得到各区域内的平均时间序列, 而后计算区域间的 Pearson 相关系数, 作为脑网络图中节点的边, 从而得到一个 $M \times M$ 对称连接矩阵, 即该受试者的全脑 FCM; 其中 M 表示不同大脑区域或节点数量, 矩阵的

每个元素表示两个节点之间的 FC 强度; 经 Fisher's r -to- z 变换后, 时间相关系数更符合正态分布。见图 1。

1.3.2 选定 ML 方法进行特征选择、分类及预测

基于组间比较, 传统单变量分析方法仅能在组间水平进行推断, 无法实现个体水平诊断和预测。ML 方法可在个体层面做出可能推论, 有助于临床医师在个体水平识别患者状态, 指导临床决策, 实用价值较高^[18-19]。支持向量机 (support vector machine, SVM) 和基于连接组的预测模型 (connectome-based predictive modeling, CPM) 等是常用 ML 方法。目前多数研究采用 SVM 算法, 即给定一组特征 (如 FC) 和标签 (如疾病和健康), 基于训练数据集训练 SVM, 该数据集将该组特征映射到其各自的标签, 以寻找能最大限度区分训练数据的最佳超平面; 当给定一个特征数据集时, 可以训练 SVM 模型来预测新的数据集。CPM 则是将受试者整个大脑的 FC 数据及其行为变量作为输入, 通过选择相关 FC 建立一般线性模型来预测个体行为特征, 再以另一受试者的 FC 特征预测其相关行为特征, 从而建立基于影像学数据的行为学预测模型^[11, 20]。

2 全脑 FC 模式的临床应用

目前基于全脑 FC 模式与 ML 结合的分析方法已用于神经、精神疾病领域的个体化诊断及预测研究^[10, 18-19], 包括抑郁症^[21]、阿尔兹海默病^[22]、精神分裂症^[23]及注意缺陷多动障碍^[24]等, 且准确率均较高; 利用该方法可更深入地理解脑疾病, 并寻找治疗靶点。此外, 全脑 FC 模式还可作为预测智力^[11]及社会认知心理^[25]的高效且具有高度鲁棒性的指标。

2.1 抑郁症 抑郁症为全脑异常疾病^[26]。ZHONG 等^[21]采用 fMRI 技术, 通过从全脑 FC 模式中检出与疾病相关的连接模式而区分重度抑郁症患者与健康受试者, 准确率达 91.9%。全脑 FC 模式不仅能区分抑郁症患者与健康人, 也可鉴别抑郁症亚型。一项多中心

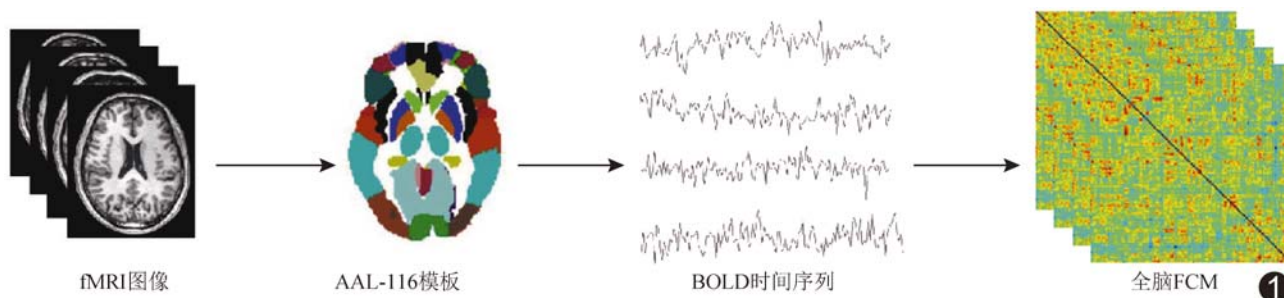


图 1 基于 fMRI 构建全脑 FC 模式流程图

大样本研究^[7]结果表明,通过界定边缘系统和额叶纹状体网络 FC 失调的不同模式,可将抑郁症细分为 4 种神经生理亚型。此外,全脑 FC 模式用于预测抑郁症治疗效果及评估预后的表现亦不容小觑。SUN 等^[27]以 CPM 方法预测 122 例重度抑郁症患者经电休克治疗后的缓解状态,准确率为 76.23%。全脑 FC 模式预测其他疾病同样表现出较高的准确率,如以 CPM 获得的网络可准确预测可卡因和阿片类药物依赖治疗期间戒断反应^[28-29]。CAO 等^[23]采用 ML 技术和全脑 FC 模式成功识别了首发药物初治型精神分裂症患者,预测其对抗精神病药物治疗反应的准确率达 82.5%。总之,全脑 FC 模式不仅在区分抑郁症患者与健康人时表现出极大优势,对于区分疾病亚型、预测疗效和预后等也具有强大潜力。

2.2 智力及社会认知心理 目前仅有少数研究尝试定量预测个体水平智力评分。FINN 等^[11]通过 CPM 预测个体流体智力评分,揭示了脑与行为之间的关系;但该研究仅采用单一一种神经影像学方法,且未分析性别差异。2019 年,JIANG 等^[30]改进了 CPM,并通过全脑 FC 模式、皮层厚度或二者结合分别预测 166 名男性和 160 名女性的智力得分,预测准确率较高,并发现男性和女性智力的神经生物学基础有所不同。既往 CPM 主要基于 FC 特征进行预测,对其他神经影像学特征的应用有限。JIANG 等^[30]的研究将皮层厚度输入 CPM,以预测认知构成,为实现多模态预测开辟了新方向。此外,利用全脑 FC 模式可预测多种认知能力,包括持续性注意^[15]、信任倾向^[25]、人格气质评分^[31]、人格特征^[32]、孤独感^[33]及认知障碍^[4,22]等。CAI 等^[32]发现全脑 FC 模式能有效、可靠地预测个体层面的复杂人格特征,包括随和性、开放性、责任心和神经质,表明精准预测人格特征可能有助于将“大脑连接指纹”转化为现实世界的人格或情感结构指标。此外,FENG 等^[33]揭示了全脑 FC 模式与个体孤独感之间的关系,并建立了个体层面预测孤独感的模型,对诊断、治疗孤独感和评估预后均具有重要意义。上述研究结果表明,全脑 FC 模式可作为预测人类社会认知心理的有效指标。

3 小结与展望

全脑 FC 模式蕴含着丰富的信息,对预测注意力、工作记忆等认知指标的性能均较强,是探索人类个体认知能力,观察神经、精神疾病病理生理、疾病进展及评估治疗反应的有效工具,亦为开展相关脑疾病早期风险预警和疗效预测的有力助手。

全脑 FC 模式与 ML 技术相结合,有望为脑疾病分类和预测提供有力帮助;其中 CPM 方法在诊断功能性脑疾病和指导后续干预等方面已表现出强大优势和应用潜力,但目前远未实现针对个体的临床诊断,其临床应用有待更多探索。

存在的问题及未来研究方向:①目前很少有研究能够既拥有大样本又结合多个数据库进行分析,未来需要更多大样本、跨数据库研究;②目前大部分研究基于静息态下获得的全脑 FC 模式,而少有学者应用静息态中的动态 FC 模式及基于任务态的 FC 模式,相关研究亟待开展;③需要开发更多、更优秀的 ML 算法,以便更全面地利用全脑 FC 模式中独特且固有的连接信息,并用于更多疾病中。

[参考文献]

- [1] SMITHA K A, AKHIL RAJA K, ARUN K M, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(4):305-317.
- [2] GORGES M, ROSELLI F, MÜLLER H P, et al. Functional connectivity mapping in the animal model: Principles and applications of resting-state fMRI[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:200.
- [3] MATTHEWS M, FAIR D A. Research review: Functional brain connectivity and child psychopathology—overview and methodological considerations for investigators new to the field[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56(4):400-414.
- [4] LIU Z, LIU J, YUAN H, et al. Identification of cognitive dysfunction in patients with T2DM using whole brain functional connectivity[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(4):441-452.
- [5] 闫少珍,齐志刚,安彦虹,等.静息态 fMRI 观察遗忘型轻度认知障碍患者长-短程功能连接[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11):1604-1609.
- [6] 袁冬存,洪炎佳,黄穗乔,等.全脑功能连接分析鼻咽癌患者放疗治疗后认知障碍[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(9):1297-1302.
- [7] DRYSDALE A T, GROSENICK L, DOWNAR J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1):28-38.
- [8] SPORNS O, CHIALVO D R, KAISER M, et al. Organization, development and function of complex brain networks[J]. *Trends Cogn Sci*, 2004, 8(9):418-425.
- [9] GONG Q, HE Y. Depression, neuroimaging and connectomics: A selective overview[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3):223-235.
- [10] DU Y, FU Z, CALHOUN V D. Classification and prediction of brain disorders using functional connectivity: Promising but challenging[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:525.

- [11] FINN E S, SHEN X, SCHEINOST D, et al. Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18 (11): 1664-1671.
- [12] COLE M W, BASSETT D S, POWER J D, et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain [J]. *Neuron*, 2014, 83(1):238-251.
- [13] NOBLE S, SCHEINOST D, FINN E S, et al. Multisite reliability of MR-based functional connectivity[J]. *Neuroimage*, 2017, 146:959-970.
- [14] ARBABSHIRANI M R, PLIS S, SUI J, et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls[J]. *Neuroimage*, 2017, 145(Pt B):137-165.
- [15] ROSENBERG M D, FINN E S, SCHEINOST D, et al. A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(1):165-171.
- [16] WANG X, PEELEN M V, HAN Z, et al. How visual is the visual cortex? Comparing connectional and functional fingerprints between congenitally blind and sighted individuals[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(36):12545-12559.
- [17] EDWIN THANARAJAH S, HAN C E, ROTARSKA-JAGIELA A, et al. Abnormal connectional fingerprint in schizophrenia: A novel network analysis of diffusion tensor imaging data[J]. *Front Psychiatry*, 2016, 7:114.
- [18] KHOSLA M, JAMISON K, NGO G H, et al. Machine learning in resting-state fMRI analysis[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 64:101-121.
- [19] BILLINGS J M, EDER M, FLOOD W C, et al. Machine learning applications to resting-state functional MR imaging analysis[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017, 27(4):609-620.
- [20] SHEN X, FINN E S, SCHEINOST D, et al. Using connectome-based predictive modeling to predict individual behavior from brain connectivity[J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(3): 506-518.
- [21] ZHONG X, SHI H, MING Q, et al. Whole-brain resting-state functional connectivity identified major depressive disorder: A multivariate pattern analysis in two independent samples[J]. *J Affect Disord*, 2017, 218:346-352.
- [22] LIN Q, ROSENBERG M D, YOO K, et al. Resting-state functional connectivity predicts cognitive impairment related to Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:94.
- [23] CAO B, CHO R Y, CHEN D, et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(4):906-913.
- [24] SUN Y, ZHAO L, LAN Z, et al. Differentiating boys with ADHD from those with typical development based on whole-brain functional connections using a machine learning approach[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16:691-702.
- [25] LU X, LI T, XIA Z, et al. Connectome-based model predicts individual differences in propensity to trust [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(6):1942-1954.
- [26] MULDER P C, van EIJDHOVEN P F, SCHENE A H, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 330-344.
- [27] SUN H, JIANG R, QI S, et al. Preliminary prediction of individual response to electroconvulsive therapy using whole-brain functional magnetic resonance imaging data [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26:102080.
- [28] YIP S W, SCHEINOST D, POTENZA M N, et al. Connectome-based prediction of cocaine abstinence [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(2):156-164.
- [29] LICHENSTEIN S D, SCHEINOST D, POTENZA M N, et al. Dissociable neural substrates of opioid and cocaine use identified via connectome-based modelling [J]. *Mol Psychiatry*, 2019: 10.1038/s41380-019-0586-y.
- [30] JIANG R, CALHOUN V D, CUI Y, et al. Multimodal data revealed different neurobiological correlates of intelligence between males and females[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 14 (5):1979-1993.
- [31] JIANG R, CALHOUN V D, ZUO N, et al. Connectome-based individualized prediction of temperament trait scores [J]. *Neuroimage*, 2018, 183:366-374.
- [32] CAI H, ZHU J, YU Y. Robust prediction of individual personality from brain functional connectome [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2020, 15(3):359-369.
- [33] FENG C, WANG L, LI T, et al. Connectome-based individualized prediction of loneliness [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2019, 14(4):353-365.