

人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络

梁夏, 王金辉, 贺永*

北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: yong.he@bnu.edu.cn

2009-10-11 收稿, 2009-12-15 接受

国家自然科学基金(30870667)和教育部留学回国人员科研启动基金资助项目

摘要 人脑是自然界中最复杂的系统之一, 在这个系统中, 多个神经元、神经元集群或者多个脑区相互连接成庞杂的结构网络, 并通过相互作用完成脑的各种功能. 近年来, 结合基于图论的复杂网络理论, 研究者们发现利用结构和扩散磁共振成像数据构建的脑结构网络以及利用脑电图/脑磁图数据和功能磁共振成像数据构建的脑功能网络具有很多重要的拓扑性质, 如“小世界”属性、模块化的组织结构以及主要分布在联合皮层上的核心脑区(如楔前叶、额上回、额中回). 另一方面, 研究者发现许多神经精神疾病(如阿尔兹海默病和精神分裂症等)与脑结构和脑功能网络的异常的拓扑变化有关, 这些研究不仅为理解神经精神疾病的病理机制提供了新视角, 也可能为疾病的早期诊断和治疗评价提供脑网络影像学标记. 本文以人脑结构和功能连接网络的研究为重点, 介绍了人脑连接组和复杂网络理论的基本概念, 并且回顾了近年来人脑结构和功能连接组的研究成果, 并指出了该领域中存在的问题及未来的研究方向.

关键词

脑网络
脑连接
磁共振
图论
小世界

人脑是自然界中最复杂的系统之一. 据估计, 一个成年人的大脑中约有 10^{11} 个神经元细胞, 这些数量巨大的神经元细胞通过大约 10^{15} 个突触互相连接, 形成了一个高度复杂的脑结构网络. 越来越多的证据表明, 这个复杂而庞大的网络是大脑进行信息处理和认知表达的生理基础. 近年来, 一些神经科学家们充分认识到了构建人脑结构网络的重要性, 并正式提出人脑连接组(human connectome)的概念^[1-6], 以期唤起不同领域的广大科研工作者对该问题的重视. 人脑连接组力图从宏观(大脑脑区)到微观(单个神经元)的各个层次上、全面而精细地刻画人类从总体到个体水平的大脑结构网络图谱, 并进一步挖掘该网络的连接规律. 另一方面, 在大脑的结构基础上, 神经元的自发活动以及受外界刺激而产生的兴奋过程和抑制过程通过突触传递到其他相关的神经元, 使得各神经元之间、神经系统各部分之间的神经活动能够相互配合、相互协调的进行^[1,4]. 因此, 大脑结构网络上动力学过程的同步化将大脑在广泛的时空尺

度上连接形成了动态的复杂功能网络, 从而使人脑连接组的研究从大脑结构网络扩展到了大脑功能网络. 对于人脑连接组的构想, 美国国立精神卫生研究所的负责人 Thomas Insel 如此评论, “就像现代基因组需要基因组一样, 大脑的研究也需要大脑连接组, 这是我们理解大脑如何工作以及洞悉当出现某些问题时大脑内部究竟发生了什么的唯一方法”^[6]. 20 世纪末启动的人类基因组计划致力于解开人体内 2~3 万个基因的编码, 同时绘制出人类的基因图谱. 人类基因组计划的完成对整个生物学的发展都具有深远的影响. 同样, 人脑连接组的构建也是一项艰巨且意义重大的工程. 人脑中大量不同类型的神经元细胞, 数以万亿计的突触, 加上它们之间复杂的连接模式和动态变化使得构建人脑连接组的难度较人类基因组计划有过之而无不及. 但同时, 人脑连接组可以帮助我们全面而细致地刻画大脑内部的组织模式, 改变长久以来我们研究大脑的方式, 即不再将大脑视为数量巨大的离散的解剖单元或者化学物质的集合

英文引用格式: Liang X, Wang J H, He Y. Human connectome: Structural and functional brain networks (in Chinese). Chinese Sci Bull (Chinese Ver), 2010, 55: 1565—1583, doi: 10.1360/972009-2150

体^[6], 而是由彼此纵横交叉相互连接的神经元细胞构成的复杂统一体. 这种观念上的变革将为进一步深入地窥探大脑内部的神经活动规律以及各种神经精神疾病的发病机理等重大神经科学问题提供全新的视角.

现代脑成像技术和统计物理学, 尤其是复杂网络理论的发展为人脑连接组的研究提供了必要的工具和分析方法. 2005年, 美国著名复杂脑网络分析专家 Sporns 教授指出^[1], 人脑连接组可以从3个空间尺度, 即微尺度(microscale)、中间尺度(mesoscale)和大尺度(macroscale 或 large-scale) (分别代表神经元、神经元集群和大脑脑区 3个水平)上进行研究. 但鉴于现有的技术手段, 目前该领域的研究主要集中在大尺度水平上通过结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, structural MRI)、扩散磁共振成像(diffusion magnetic resonance imaging, diffusion MRI)等成像技术来构建大脑结构连接网络或者采用脑电图(electroencephalogram, EEG)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)和功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)等技术建立大脑功能连接网络, 然后结合基于图论(graph theory)的复杂网络分析方法, 揭示其拓扑原理, 进而理解大脑内部的工作机制^[7]. 本文将人脑结构和功能网络(连接组)的研究为重点, 首先介绍复杂网络理论中的一些基本概念; 然后综述近几年来国际上不同的研究组在该领域的工作, 主要包括正常人大脑的结构和功能网络及神经精神疾病引起的网络异常变化研究; 最后, 讨论当前该领域研究所面临的挑战并对将来可能的研究方向进行展望.

1 复杂网络中的一些基本概念

真实世界中的很多系统, 包括交通、能源、生物、

社会等, 都可以由节点和边构成的网络来描述, 其中节点表示系统的基本单元, 边表示基本单元间的相互作用. 这样的简化虽然忽略了系统基本单元本身的性质及在其上发生的动力学过程, 但却强调了系统基本单元间的相互作用和系统的组织结构. 尽管不同系统之间存在着固有差别, 但是研究表明, 很多由不同的真实系统抽象而来的网络都表现出了共同的拓扑性质, 而且通过研究网络的拓扑性质可以揭示真实系统的组织原理, 形成机制和演化规律等问题.

1.1 网络的图论描述

图论是目前复杂网络分析领域最主要的数学工具. 在图论中, 一个复杂网络可以表述为一个图. 图 $G(V,E)$ 由 2 个集合构成: 节点(vertex 或 node)集合 V 和边(edge 或 link)集合 E . 节点集合 V 的大小 N 表示网络的规模, 边集合 E 的大小 M 表示网络边的总数. 图 1 给出了一个包含 11 个节点和 18 条边的网络示例.

网络中各个节点之间的邻接关系可以由邻接矩阵 A 来描述. 若节点 i 与节点 j 相连, 即这 2 个节点是邻居节点, 则邻接矩阵元 $a_{ij} = 1$; 若节点 i 与 j 不相连, 则 $a_{ij} = 0$. 这种邻接元为 0 或 1 的图称为二值(无权)图. 若定义节点 i, j 之间关系的强弱, 即为边赋权值 w_{ij} , 则称为加权图. 此外, 边无方向的图称为无向图, 边有方向的图称为有向图. 为简单起见, 下面重点介绍无向二值图的拓扑描述.

(i) 节点度(degree)、度分布(degree distribution). 度是对节点互相连接统计特性最重要的描述, 也反映重要的网络演化特性. 度 k 定义为与节点直接相连的边数. 节点的度越大则该节点的连接就越多, 节点在网络中的地位也就越重要. 度分布 $P(k)$ 是网络最基本的拓扑性质, 它表示在网络中等概率随机

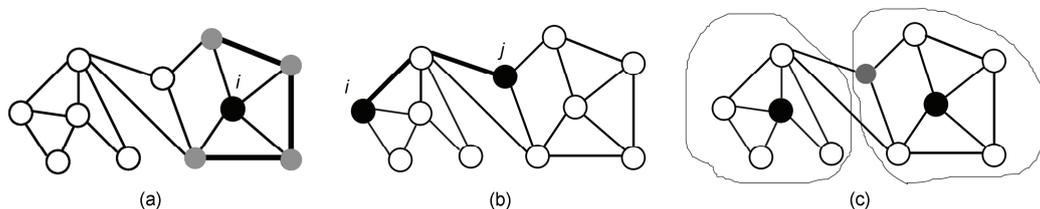


图 1 一个简单的网络(图)示例

图中圆圈代表网络节点, 线段代表节点之间的连接(边), 该网络具有 11 个节点和 18 条边, 记作 $G(11,18)$. (a) 网络 $G(11,18)$ 中黑色实心节点 i 有 4 个邻居节点(灰色实心节点), 且这 4 个节点之间有 3 条边(黑色粗实线)相连, 故节点 i 的聚类系数 $C_i = 3/c(4,2) = 0.5$; (b) 网络 $G(11,18)$ 中 2 个实心节点 i, j 之间的最短路径长度(黑色粗实线) $l_{ij} = 2$; (c) 网络 $G(11,18)$ 可以划分为 2 个模块, 黑色实心节点分别为各模块内的区域核心节点(provincial hub), 灰色实心节点为网络中的连接子(connector)

选取的节点度值正好为 k 的概率, 实际分析中一般用网络中度值为 k 的节点占总节点数的比例近似表示. 拥有不同度分布形式的网络在面对网络攻击时会表现出截然不同的网络行为.

(ii) 集群系数(clustering coefficient). 集群系数衡量的是网络的集团化程度, 是度量网络的另一个重要参数, 表示某一节点 i 的邻居间互为邻居的可能. 节点 i 的集群系数 C_i 的值等于该节点邻居间实际连接的边的数目(e_i)与可能的最大连接边数($k_i(k_i-1)/2$)的比值(图 1(a)), 即

$$C_i = \frac{2e_i}{k_i(k_i-1)} = \frac{\sum_{j,m} a_{ij}a_{im}a_{mj}}{k_i(k_i-1)}. \quad (1)$$

网络中所有节点集群系数的平均值为网络的集群系数, 即

$$C = \langle C_i \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i \in V} C_i. \quad (2)$$

易知 $0 \leq C \leq 1$. 由于集群系数只考虑了邻居节点间的直接连接, 后来有人提出局部效率(local efficiency) E_{loc} 的概念^[8]. 任意节点 i 的局部效率为

$$E(i) = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i}-1)} \sum_{j \neq k \in G_i} \frac{1}{l_{j,k}}, \quad (3)$$

其中, G_i 指节点 i 的邻居所构成的子图, l_{jk} 表示节点 j, k 之间的最短路径长度(即边数最少的一条通路). 网络的局部效率为所有节点的局部效率的平均, 即

$$E_{loc} = \langle E(i) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i \in V} E(i). \quad (4)$$

集群系数和局部效率度量了网络的局部信息传输能力, 也在一定程度上反映了网络防御随机攻击的能力.

(iii) 最短路径长度(shortest path length). 最短路径对网络的信息传输起着重要的作用, 是描述网络内部结构非常重要的一个参数. 最短路径刻画了网络中某一节点的信息到达另一节点的最优路径, 通过最短路径可以更快地传输信息, 从而节省系统资源. 两个节点 i, j 之间边数最少的一条通路称为此两点之间的最短路径, 该通路所经过的边的数目即为节点 i, j 之间的最短路径长度, l_{ij} (图 1(b)). 网络最短路径长度 L 描述了网络中任意两个节点间的最短路径长度的平均值

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in V, i \neq j} l_{ij}. \quad (5)$$

通常最短路径长度要在某一个连通图中进行运算, 因为如果网络中存在不连通的节点会导致这两个节点间的最短路径长度值为无穷. 因此有人提出了全局效率(global efficiency) E_{glob} ^[8] 的概念.

$$E_{glob} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in V, i \neq j} \frac{1}{l_{ij}}. \quad (6)$$

最短路径长度和全局效率度量了网络的全局传输能力. 最短路径长度越短, 网络全局效率越高, 则网络节点间传递信息的速率就越快. 效率作为新的网络度量指标将传统的最短路径和集群系数融合成一个表达式, 为复杂网络的研究开辟了新的思路.

(iv) 中心度(centrality). 中心度是一个用来刻画网络中节点作用和地位的统计指标, 中心度最大的节点被认为是网络中的核心节点(hub). 最常用的度中心度(degree centrality)以节点度刻画其在网络中的中心程度, 而介数中心度(betweenness centrality)则从信息流的角度出发定义节点的中心程度. 对于网络 G 中的任意一点 i , 其介数中心度的计算公式如下:

$$N_{bc}(i) = \sum_{j \neq i \neq k \in G} \frac{\sigma_{jk}(i)}{\sigma_{jk}}, \quad (7)$$

其中 σ_{jk} 是从节点 j 到节点 k 的所有最短路径的数量, $\sigma_{jk}(i)$ 是这些最短路径中通过节点 i 的数量.

(v) 模块(module). 模块是网络中内部连接密集但对外连接稀疏的节点集团(图 1(c)). 真实网络往往具有若干个相对独立而又相互联系的模块, 这种模块化结构使具有不同功能的模块可以在不影响其他模块的情况下相对独立的演化发展. 同时, 模块化结构也使我们更加细致地区分节点的不同角色和地位. 比如, 有些节点在其所在的模块内非常重要, 但对整个网络而言却未必重要, 这类节点被称为区域性核心节点(provincial hub); 而另一些节点虽然在其自身的模块内作用有限, 但它们却连接着不同的模块, 维系着整个网络的连通性, 因此在整个网络的信息传递中占据着举足轻重的地位, 这类节点被称为连接器(connector).

除了以上介绍的几个重要的拓扑性质外, 在图论中还有其他很多性质用来描述刻画网络各个方面的不同属性, 如度相关(degree correlation)、模体(motif)、等级性(hierarchy)等, 具体请参考文献[9].

1.2 “小世界”网络和无标度网络

在复杂网络研究的历史上,规则网络和随机网络曾先后被用来描述模拟复杂的真实系统.然而很多研究表明,由真实系统抽象而来的复杂网络往往具有与规则网络和随机网络迥然不同的统计特性,其中,“小世界性”和“无标度性”是复杂网络所普遍具有的两项最重要的统计性质.

(i) “小世界”网络. 研究表明,规则网络具有较高的集群系数和较长的最短路径长度,与此相反,随机网络拥有较低的集群系数和较短的最短路径长度.1998年,Watts和Strogatz^[10]将规则网络的边以概率 P 进行重新连接,当 $P=0$ 时为规则网络,当 $P=1$ 时为随机网络,然而当 $0<P<1$ 时他们发现,这些介于规则和随机网络之间的网络既具有与规则网络类似的较高的聚类特性,又具有与随机网络类似的较短的最短路径长度.换句话说,这些网络综合了规则网络和随机网络各自的拓扑优势,从而保证了在局部和全局水平上信息传递的高效性.因此,Watts和Strogatz将这类兼具高集群系数和最短路径长度的网络称为“小世界”网络,同时,为了量化网络的“小世界”属性,Watts和Strogatz建议将随机网络作为基准,如果所研究网络相对于随机网络具有较大的集群系数和近似的最短路径长度,即 $\gamma = C_{\text{real}}/C_{\text{random}} \gg 1$, $\lambda = L_{\text{real}}/L_{\text{random}} \sim 1$ (其中脚标 random 表示随机网络,real 表示真实网络),则该网络属于“小世界”网络范畴.后来,Humphries等人^[11]将两个度量指标统一为一个标量 $\sigma = \gamma/\lambda$ 来衡量“小世界”特性,当 $\sigma > 1$ 时网络具有“小世界”属性,且 σ 越大网络的“小世界”属性越强.

(ii) 无标度网络. 复杂网络研究的另一重大发现是1999年Barabasi和Albert^[12]提出的著名的无标度网络模型.规则网络的度分布是 δ 函数,随机网络的度分布是泊松函数,二者的度分布都呈现某种均质性.而Barabasi和Albert在分析万维网时却发现网络中节点与节点之间的连接分布遵循幂律分布 $P(k) \sim k^{-\alpha}$,该分布的形状通常在双对数坐标下近似一条直线,Barabasi和Albert将具有这种分布特性的网络称为无标度(scale-free)网络.无标度网络中大部分节点只有少数连接(non-hubs),而有少数节点却拥有大量的连接(hubs),网络中节点重要性呈现出强烈的异质性.这种异质性使得无标度网络在面临意外攻击时表现出很强的鲁棒性,因为随机攻击的对象往往主

要是网络中占大多数的只有少数连接的非核心节点,而这些非核心节点的损失并不会对网络的拓扑结构产生重大的影响.但同时,网络度分布的异质性也使其在遭遇针对核心节点的蓄意攻击时往往不堪一击,表现出无标度网络脆弱的一面.

“小世界”网络在信息传递和处理的过程中具有相对高的局部效率和全局效率;而无标度网络中节点的重要性具有极端的两极分化,表明网络中存在超级重要的核心节点,这些核心节点在维持整个网络的完整性和连通性中发挥着不可估量的作用.这两大重要发现引发了复杂网络研究的热潮.越来越多的研究表明来自不同领域的网络,包括社会网络、经济网络、生物网络等都具有“小世界”性和无标度性^[10,12].这使得人们认识到,真实网络既不同于规则网络,也不同于随机网络,而是介于规则网络和随机网络之间,具有与两者不同的统计特征的复杂网络.接下来,将以大脑网络领域的研究为重点,详细介绍近年来网络分析方法在脑结构网络和脑功能网络领域中的应用及主要发现.

2 脑结构网络

人脑结构连接网络的研究是神经科学中的一个极其重要的课题^[1-3,6].长久以来,科学家们致力于从单个神经元到大脑脑区等不同的空间尺度上研究人脑结构的特征,但由于缺少合适的无创性实验手段,人脑结构连接组的研究进展缓慢.而对低等动物和哺乳动物大脑结构网络的研究,却因神经生物实验方法的广泛应用而取得了一些非常重要的成果.

1986年,Brenner等人^[13]首次构建了低等动物线虫的大脑连接组.线虫脑内包含大约有300个神经元.由于技术的限制,Brenner等人构建的线虫脑连接组比较粗糙,但是他们的工作却使人们第一次在神经元水平上看到了脑连接的全貌.20世纪90年代,科学家们开始应用网络分析的方法研究哺乳动物的皮层网络.1991年,Felleman等人^[14]通过总结以往基于神经示踪法获得的解剖连接矩阵,得到了猴子视觉皮层32个区域和305条轴突连接的有向结构连接网络.进一步,他们发现大多数的连接是相互的,并且网络的结构具有分层特性,若干相互分离的通路间是独立的,仅通过少量的连接使通路间联系起来.后来的研究发现,他们所提到的通路就是现在广泛被人们所接受的视觉加工的腹侧和背侧通路,这一结

果在 Young 等人^[15]的研究中也得到了证实. 1992 年, Young^[16]构建了猴子视觉系统的结构连接网络, 并采用非计量多元尺度法分析了由 30 个区域和 301 个连接构成的猴子有向加权网络, 发现初级视觉皮层网络背侧和腹侧团块内部连接密集, 而团块间连接却相对稀疏. 随后, Young^[17]又通过类似的方法分析了猫的皮层网络, 构建了由 65 个皮层区域以及皮层区域之间的 1139 条连接形成的加权网络. 分析得到了四个分离的团块, 分别是视觉、听觉、躯体感觉运动区和额叶边缘区, 团块内部存在紧密的连接, 而团块之间连接比较稀疏. 1999 年, Scannell 等人^[18]采用类似的度量方法分析了猫的有向加权网络, 得出了相似的结论. 2000 年, Hilgetag 等^[19]发现分层网络结构中腹侧团块相比背侧团块有更明显的分离, 节点有更多的传出连接. 2004 年, Sporns 等人^[20]研究了猴子视觉皮层、大脑皮层和猫大脑皮层的结构网络拓扑属性, 证实了这几种网络都具有“小世界”特性.

虽然动物大脑结构的研究成果已经非常丰富, 但对人类大脑结构网络的研究却寥寥无几. 这主要是由于获取动物大脑结构连接的侵入式方法无法用于研究活体人脑, 使得人脑结构连接网络的研究进展极其缓慢. 另一方面, 虽然一些研究者曾试图根据哺乳动物大脑结构网络的实验结果对人脑结构网络的拓扑模式进行推断, 然而, 需要注意的是, 1993 年, Crick 和 Jones^[5]在 *Nature* 上撰文指出, 由于进化上的差异, 人和动物的脑具有明显的结构和功能上的不同, 用动物的脑连接模式来推断人脑的连接网络是不恰当的. 因此, 如何利用现有技术无创地获取人脑的结构连接成为了构建人脑结构网络的一个难点. 最近, 研究者发现结构磁共振成像和扩散磁共振成像能够获取活体人脑的结构连接信息, 这使得构建活体人脑结构网络成为可能.

构建大脑结构网络关键的两步: 一是如何定义网络节点; 二是如何定义网络连接(边). 其中, 节点的定义依赖于研究的空间尺度. 虽然脑网络可以从微尺度、中间尺度和大尺度 3 个水平上进行研究, 但由于人的大脑皮层具有巨大数量的神经元(约 10^{11} 个)和神经元集群(约 10^8 个), 而且它们之间的关系是一个非常复杂的动态过程, 以现有的技术从微尺度和中间尺度来构建大脑网络充满了困难. 而在大尺度水平上, 人脑包含了大约几十个到几百个脑区, 因此目前复杂脑结构网络一般都建立在大尺度范围上,

以图像体素或由先验模板划分的脑区定义大脑结构网络的节点, 而网络连接的定义则依赖于不同模态的成像技术. 采用结构磁共振成像可以获得脑的形态学数据, 比如灰质密度、灰质体积以及皮层厚度等, 脑结构网络的形态学连接^[21]就是根据脑区之间形态学数据的相关性来定义的(图 2); 而通过扩散磁共振成像可以检测到不同脑区之间的白质纤维束, 利用白质纤维的连接数目、密度、强度、概率等可以定义大脑的结构连接(即解剖连接)网络^[1,21]. 下面将重点介绍最近几年来基于结构和扩散磁共振成像的人脑结构网络研究的最新进展.

2.1 基于磁共振形态学的人脑复杂结构网络

迄今为止, 结构磁共振成像已经被大量地用于研究人脑正常发育、老化和疾病过程中局部脑区形态学的变化. 值得注意的是, 最近的几项研究发现, 人脑的形态学数据中包含着大量的脑连接信息. 2005 年, 英国的 Mechelli 等人^[22]用结构磁共振成像发现人脑的某些脑区(如大脑的两个半球区域)之间的灰质密度具有协调的变化, 研究者推测这种协调性可能与连接它们的白质纤维束(胼胝体)有关. 2006 年, Lerch 等人^[23]发现, 大脑皮层的 Broca 和 Wernicke 区(2 个与语言有关的脑区)在灰质皮层厚度上具有非常高的协调性. 为此, 他们构建了一幅皮层厚度的关联图, 发现该图与人脑的弓形束(连接 Broca 和 Wernicke 区的白质纤维)图谱具有惊人的相似性. 尽管目前我们还不清楚脑区间形态学相关性确切的生理意义, 但是一些研究已经表明这种形态特征的协调变化可能与先天遗传^[24]及后天的可塑性^[25]有关.

2007 年, He 等人^[26]采用 124 人的结构像数据, 通过考察大脑皮层 54 个脑区皮层厚度之间的相关性成功地构建了第一个人脑结构网络, 并发现该网络具有“小世界”特性, 其节点度分布服从指数截尾的幂律分布. 该研究首次提出了用形态学指标构建大脑结构连接组的思想, 并证实了由大脑皮层厚度相关性构建的人脑结构网络具有“小世界”属性, 为描述活体人脑的结构连接网络提供了一种新的途径. 2008 年, Chen 等人^[27]进一步发现, 人脑皮层厚度网络具有对应于人脑功能模块(比如语言、记忆及视觉等)的组织模式, 表明了皮层厚度的关联变化主要位于不同的功能模块内. 此外, 通过比较网络中节点和边的介数(betweenness), 发现人脑皮层厚度网络的核心

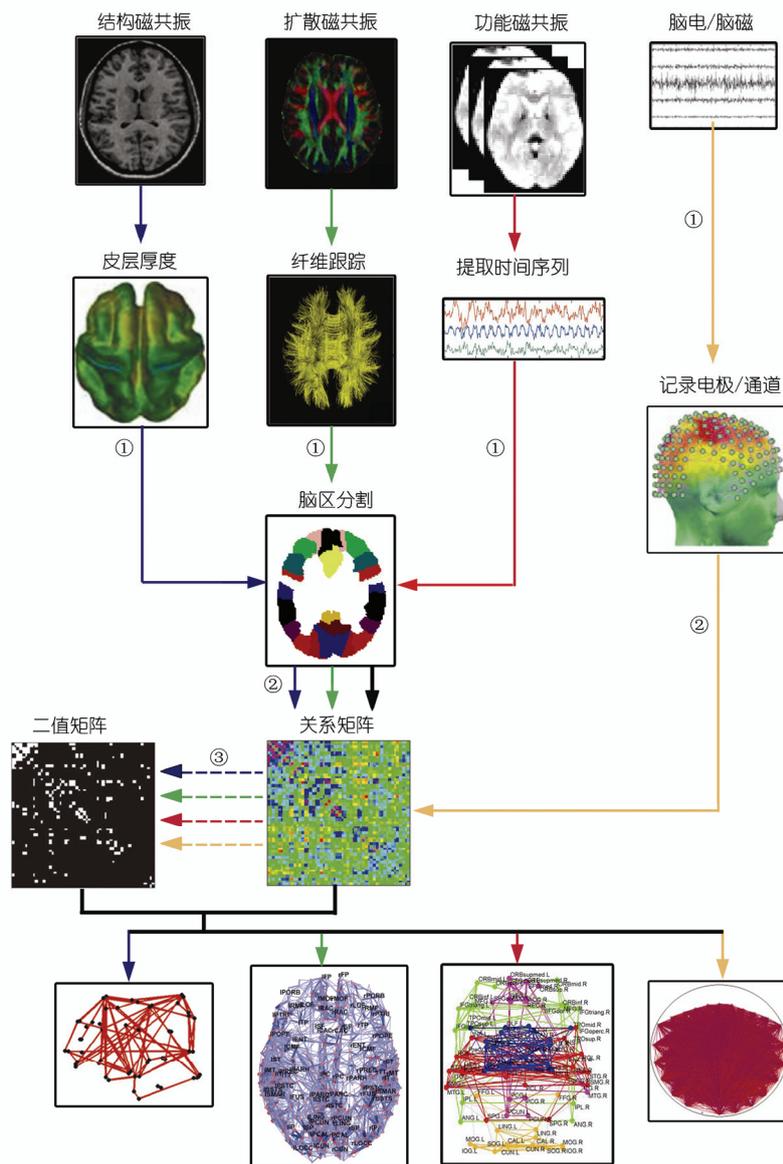


图2 人脑结构和功能网络构建流程

人脑结构网络的构建可以分别基于结构磁共振图像(灰质的形态学指标,如皮层厚度、皮层曲面积等;蓝色箭头所示流程)和扩散磁共振图像(白质纤维束,绿色箭头所示流程);人脑功能网络可以分别基于功能磁共振图像(大脑功能活动的时间序列,红色箭头所示流程)和脑电/脑磁信号(黄色箭头所示流程)。(i)网络节点定义:结构、扩散和功能磁共振数据需要利用先验图谱划分脑区或图像体素定义网络节点,而脑电/脑磁数据则直接以记录电极/通道为网络节点。(ii)网络连接(边)定义:基于结构磁共振数据的网络连接定义为网络节点形态学指标之间的统计关系,扩散磁共振数据通过确定性或概率性纤维跟踪技术确定网络节点之间的解剖连接,基于功能磁共振及脑电/脑磁的网络连接一般可以通过皮尔森相关、偏相关、同步似然性等计算方法度量网络节点的神经活动信号之间的统计关系。(iii)构建人脑结构和功能网络:可以对第3步得到的相关矩阵进行二值化,获得不同阈值下的二值矩阵,即大脑结构和功能网络

节点主要分布在大脑顶叶,颞叶和额叶的联合皮层区域,而网络中的大多数重要路径则连接着不同模块中的核心节点.2008年,Schmitt等人^[28]建立了600个儿童被试大脑结构的遗传相关矩阵,通过网络分析发现,由遗传因素调控的不同脑区之间的结构连

接构成了一个具有“小世界”属性的复杂网络,该网络中的核心脑区主要分布在额上回、额中回、中央前回及中央后回等区域.Lenroot等人^[29]用He等人^[26]提出的方法研究了787个健康被试的纵向结构数据,探讨了大脑发育对脑结构(皮层厚度)网络拓扑属性

的影响. 该套数据按照年龄划分为 3 组, 即儿童组(平均年龄 6.9 岁)、少年组(平均年龄 11 岁)和青少年组(平均年龄 16.4 岁), 分析发现 3 个年龄组的被试大脑结构网络都具有“小世界”属性, 而且随着年龄增长, 网络的聚类系数和等级特性都显著增大, 表明大脑的发育与大脑结构的区域分化密切相关. 表 1 列举了基于结构磁共振成像的脑结构网络领域中研究文献的简要内容.

上述基于结构磁共振数据的研究表明, 大脑结构网络具有“小世界”属性和模块化结构等拓扑属性. 基于形态学数据构建大脑结构网络的方法为描述人脑的结构连接模式提供了一种简单而有效的新途径, 这不仅有助于揭示人脑结构网络的拓扑模式, 也为探索人脑结构与功能的相互关系提供了实验依据. 需要注意的是, 这种基于形态学数据构建大脑结构网络的方法也存在一些局限性. 比如, 目前脑形态学的结构网络通常是对全脑脑区(如 $N < 200$)间连接模式的描述, 当脑网络被扩展到体素水平(如 $N > 10000$)时, 上述的基于脑区水平的网络属性是否还能被发现呢? 这些不同水平的脑网络之间又存在着怎样的关系? 此外, 该方法目前只能基于人群得到一个大脑结构网络, 而无法针对单个被试建立基于个体的脑结构网络, 这使得该方法的应用具有一定的局限性, 尤其是在临床诊断研究等方面.

2.2 基于磁共振白质纤维束的人脑复杂结构网络

对大脑白质纤维连接的研究, 过去大多通过解剖染色的方法完成. 然而这种方法由于其有创性, 只适合于动物的研究, 不能用于研究活体人脑. 扩散磁共振成像的兴起, 使得非侵入性地研究活体人脑的白质纤维成为可能, 同时也不会对大脑的内部组织结构造成破坏. 扩散磁共振成像的原理主要是基于水分子的扩散属性. 由于水分子不能自由出入有髓纤维的髓鞘, 因此, 水分子在有髓纤维的扩散形式表现出较高的各向异性. 采用该技术可以测量某个体素内各向异性的大小, 可以间接反映髓鞘化程度或纤维束的完整性^[30]; 根据各向异性的方向, 可以追踪纤维束的走向^[31]. 目前基于扩散磁共振成像的纤维追踪技术已经被广泛地应用于正常人群和神经精神疾病患者的研究中, 以非侵入性的方式观测白质纤维束的变化. 但是利用扩散磁共振成像和纤维追踪方法来研究人脑结构连接网络的组织模式, 目前还仅仅处于初步阶段.

2007 年, Hagmann 等人^[32]利用扩散磁共振成像分析了 2 名被试的结构数据, 建立了基于个体的包含约 1000 个节点的大脑结构连接网络, 并且证实了该网络具有“小世界”特性, 其节点度分布服从幂律分布. 随后, Ituria-Medina 等人^[33]利用扩散加权磁共振

表 1 基于结构磁共振成像的人脑结构网络研究

文献	被试情况	成像模态	网络类型	网络大小	连接度量方法	主要发现
He 等人 ^[26]	正常被试(124 人, 年龄: 18~39)	结构磁共振成像	二值网络	54	皮尔森相关	首次提出用结构磁共振成像获得的皮层厚度数据构建大脑结构网络的方法, 并发现该网络具有“小世界”属性
Chen 等人 ^[27]	正常被试(124 人, 年龄: 18~39)	结构磁共振成像	二值网络	54	皮尔森相关	发现了大脑皮层厚度网络的模块化结构以及主要分布于额、顶、颞联合皮层区域的核心脑区
He 等人 ^[40]	正常被试(97 人, 年龄: 60~94); 阿尔兹海默病患者(92 人, 年龄: 62~96)	结构磁共振成像	二值网络	54	偏相关	阿尔茨海默氏病人的脑结构网络的集群系数和平均最短路径长度都显著增大, “小世界”属性减弱
Bassett 等人 ^[41]	正常被试(259 人); 精神分裂症患者(203 人)	结构磁共振成像	二值网络	104	偏相关	精神分裂症患者大脑结构网络拓扑组织的异常变化主要发生在联合皮层区域, 具体表现在该类区域的等级性减弱, 连接距离变长, 且核心节点的分布由额叶区域转到了非额叶区域, 如颞下回、脑岛和扣带回等
He 等人 ^[42]	多发性硬化症患者(330 人, 年龄: 22.2~48.1)	结构磁共振成像	二值网络	54	皮尔森相关	多发性硬化症患者大脑结构网络具有稳定的“小世界”属性, 但网络效率却随着被试白质病变的严重程度而下降; 脑岛、中央前回、前额叶及颞叶的联合皮层区域, 网络的局部效率显著降低

成像(diffusion weighted MRI)构建了 20 个被试的人脑加权结构网络. 在这项研究中, 他们采用了一个先验的脑图谱将大脑分为 90 个脑区^[34], 然后度量了任意两个区域间的连接概率, 进而构建了脑的结构网络. 网络分析发现该脑网络具有“小世界”的性质, 脑区节点度分布服从指数截尾的幂律分布. 进一步他们发现该网络中的核心节点主要分布在杏仁核、楔前叶、脑岛、顶叶上部及额上回等区域. 2008 年, Gong 等人^[35]采集了 80 个被试的大样本扩散张量磁共振数据, 采用同样的脑图谱将每个被试的大脑皮层划分为 78 个区域, 通过设置脑区之间纤维连接数目的合理阈值建立了每个被试的大脑结构网络, 然后得到 80 个被试的平均大脑结构网络. 通过分析, 他们发现该网络为“小世界”网络, 节点度分布服从指数截尾的幂律分布, 这些结果和 Ituria-Medina 等人^[33]基于扩散磁共振成像的脑网络研究是一致的. 此外, 该研究发现网络的核心节点主要分布在大脑的联合皮层区域, 但是最核心的区域在楔前叶和额叶内侧区域. 网络中的大多数核心连接都与核心节点相连, 分布在不同的半球或相同半球的不同脑区之间, 为大脑功能的分化和整合提供了结构基础. 同年, Hagmann 等人^[36]采用扩散谱成像技术(diffusion spectrum imaging, DSI)技术分别建立了 5 个被试的包括 998 个脑区和 66 个脑区的加权大脑结构网络, 并通过计算网络的节点度、介数中心度和节点效率从不同的角度描述了大脑结构网络中的核心区域. 节点度计算结果显示网络的核心节点集中分布在内侧顶叶, 额叶内侧和颞上回等区域; 介数中心度和节点效率分析则显示网络上信息传输的中心点主要分布在大脑皮层的内侧区域, 如楔前叶、扣带回后部等. 进一步的网络模块化分析发现大脑结构网络可以划分为 6 个模块, 连接不同网络模块的脑区(连接子)主要分布在扣带回前部和楔前叶等区域, 而模块内部的核心节点则分布在额叶、颞叶和枕叶内. 最近, Li 等人^[37]采用 DTI 技术研究了人类个体智力与大脑结构网络属性之间的关系. 研究者首先根据韦氏成人智力量表评测并记录了 79 名被试者的总体智力评分(Full Scale IQ, FSIQ), 然后根据 Gong 等人^[35]提出的基于确定性追踪技术构建脑结构网络的方法获得了单个被试的脑结构网络. 通过计算脑结构网络的属性并与被试的 FSIQ 评分进行偏相关分析, 发现脑网络的属性与 FSIQ 评分显著相关: 智力评分越高的被试,

其脑网络的边数越多, 平均最短路径长度越短, 网络的全局效率越高. 这些结果表明, 个体的智力水平与其大脑结构的拓扑结构是显著相关的, 大脑结构网络效率高的被试往往具有较高的智力水平. Yan 等人^[38]也采用了 Gong 等人^[35]提出的方法探讨了大脑结构网络与性别、脑体积及智力水平的关系, 结果发现女性被试大脑结构网络的局部效率要显著高于男性被试, 并且在女性中, 大脑结构网络的局部效率与脑体积都和智力水平呈现出显著的负相关. 最近, Gong 等人^[39]提出了基于概率的纤维追踪方法构建人脑结构连接网络的方法, 并研究了年龄和性别对大脑结构网络拓扑属性的影响. 他们发现随着年龄的增长, 脑结构网络的连接密度和全局效率都逐渐减小, 效率减弱最显著的区域集中在顶叶, 而额叶和颞叶却呈现出效率增高的趋势. 同时, 研究者还发现, 与男性相比, 女性的大脑结构网络具有更高的连接效率. 表 2 列举了基于扩散磁共振成像的脑结构网络领域中研究文献的简要内容.

利用扩散磁共振成像获取的数据信息可以无创地重建个体人脑的白质纤维, 从而明确脑区之间白质纤维的结构位置和行走特点. 因此, 与基于形态学指标的大脑结构网络相比, 基于扩散磁共振数据构建的结构网络可以更加直观地刻画脑区之间真实的结构连接. 然而, 由于磁共振成像设备与成像技术的限制, 目前大脑白质纤维的重建仍然存在很多问题^[35]. 例如, 现存的纤维追踪方法(如基于确定性的追踪方法)在重建交叉纤维以及较长的纤维时仍有困难, 导致脑区之间部分连接的遗失; 另一方面, 一些基于概率的纤维追踪方法虽然可以克服以上困难, 但却会不可避免地重建出一些并不存在的伪连接. 因此, 如何准确地重建白质纤维就成为了基于扩散磁共振成像构建大脑结构网络的关键所在, 也是扩散磁共振成像技术研究的核心问题之一.

2.3 人脑结构网络在脑疾病中的应用研究

基于结构磁共振成像和扩散磁共振成像构建脑网络的方法已经被用于脑疾病的应用研究中. 2008 年, He 等人^[40]采用结构磁共振图像获得的皮层厚度度量构建了 92 名阿尔茨海默氏病患者和 97 名正常被试的大脑结构网络, 并进一步分析了病人的脑结构网络的特点. 结果发现与正常被试相比, 病人双侧顶叶区域之间的皮层厚度相关性显著减弱, 而颞叶外

表 2 基于扩散磁共振成像的人脑结构网络研究

文献	被试情况	成像模态	网络类型	网络大小	连接度量方法	主要发现
Hagmann 等人 ^[32]	正常被试 (2人)	扩散磁共振成像	二值网络	~1000	确定性纤维跟踪	首次采用扩散磁共振成像技术构建了基于确定性纤维跟踪的大脑结构网络,并发现了该网络具有“小世界”属性
Iturria-Medina 等人 ^[33]	正常被试 (20人,平均年龄=31.1)	扩散磁共振成像	加权网络	90	概率性纤维跟踪	发现了大脑结构网络具有“小世界”属性并发现网络中的核心节点(脑区)主要分布在杏仁核、楔前叶、脑岛额上回等区域
Gong 等人 ^[35]	正常被试 (80人,年龄:18~31)	扩散磁共振成像	二值网络	78	确定性纤维跟踪	构建了基于确定性跟踪的大脑结构网络,发现该网络(1)具有“小世界”属性,(2)网络的核心节点主要分布在联合皮层,(3)网络的大部分核心连接都与核心节点相连
Li 等人 ^[37]	正常被试(79人,年龄:17~33)	扩散磁共振成像	二值网络	90	确定性纤维跟踪	发现大脑结构网络的效率与个体的智力水平显著相关,智力评分越高的被试其脑结构网络的全局效率越高
Gong 等人 ^[39]	正常被试(95人,年龄:19~85)	扩散磁共振成像	加权网络	78	概率性纤维跟踪	发现年龄越大,脑结构网络的全局效率越小,且效率减弱最显著的区域集中在顶叶和枕叶;与男性相比,女性的大脑结构网络具有更高的效率

侧、扣带回和额叶内侧区域之间的皮层厚度相关性却显著增强. 网络分析发现病人的脑结构网络的集群系数和平均最短路径长度都显著增大,“小世界”属性减弱,表明阿尔茨海默氏病患者的脑网络拓扑结构受到了破坏. 在这项研究中,他们还发现患者大脑颞叶和顶叶联合皮层的节点介数中心度显著下降,而在枕叶的节点介数中心度却显著增强. 更为重要的是,当网络受到针对核心节点的蓄意攻击时,病人的脑网络显得非常脆弱,表明了病人脑结构网络抵御攻击能力的减退. 随后, Bassett 等人^[41]用相似的方法分析了精神分裂症患者大脑皮层体积网络的拓扑变化,发现网络拓扑组织的异常变化主要发生在联合皮层区域,具体表现在该类区域的等级性减弱,连接距离变长,且核心节点的分布由额叶区域转到了非额叶区域,如颞下回、脑岛和扣带回等. 2009年, He 等人^[42]研究了多发性硬化症患者大脑皮层厚度网络的拓扑变化. 他们将330名多发性硬化症患者按照其白质病变程度划分为6组,并通过分析大脑皮层厚度的相关性,对每组被试分别建立了大脑结构网络,进一步网络分析发现,6组被试的大脑结构网络都具有稳定的“小世界”属性,但网络效率却随着被试白质病变的程度而下降. 此外,在脑岛、中央前回、前额叶及颞叶的联合皮层区域,网络的局部效率也显著降低. 这些结果表明,多发性硬化症白质的病变造成了大脑区域间神经连接的失常分布,为多发性硬化

症是一种失连接疾病的假设提供了形态学的证据.

最近, Cammoun 等人^[43]采用扩散张量图像数据建立了13个精神分裂症被试的大脑结构连接网络,并发现其网络的“小世界”属性与正常被试相比显著降低,说明精神分裂症患者大脑结构连接模式的异常. Vaessen 等人^[44]分析了癫痫患者的扩散张量图像数据并建立了脑的结构连接网络,通过与正常被试的脑网络属性比较发现,癫痫患者的大脑结构网络也具有“小世界”属性,但是其聚类系数与相应随机网络聚类系数的比值却显著增大,网络表现出规则化倾向.

3 大脑功能网络

大脑功能网络是对大脑结构网络之上不同的神经元、神经元集群或脑区之间动态活动交互整合的直观描述. 但与结构网络一样,由于现有技术的限制,目前人类大脑功能网络的研究主要局限在大尺度水平上(图2). 具体到不同的成像技术,对于fMRI,一般将图像体素($10^4 \sim 10^5$ 量级)或根据先验模板划分得到的脑区定义为网络节点,而对于自发及诱发的脑电图及脑磁图则一般将记录电极或磁通道定义为网络节点. 脑功能网络的连接指不同节点记录的神经活动信号之间的动态协调性,这种协调性的定义主要包括功能连接和效应连接(effective connectivity)两种描述. 功能连接^[45]是指空间上分离的神经单元其

神经活动在时间上的关联性或统计依赖关系,其主要的度量方法分为线性和非线性两类^[46],线性方法包括皮尔森相关、偏相关(时域)及偏相干(频域)等,非线性方法主要有同步似然性(synchronization likelihood, SL)、互信息等;效应连接则刻画了一个神经单元对另一个神经单元神经活动的因果效应,即二者之间调控与被调控的关系,该度量属于有向连接,主要计算方法包括结构方程建模(structural equation modeling, SEM)、动态因果建模(dynamic causal modeling, DCM)和因果关系分析(granger causality)等。

2000年,Stephan等人^[47]首次利用侵入性的神经示踪法获取了神经元连接数据研究猴子的脑功能网络拓扑,根据活性剂在脑区间的传播构建功能连接,发现其网络拓扑满足“小世界”特性,揭开了应用复杂网络理论研究脑功能网络的序幕。此后,国内外科学家采用功能磁共振、自发或诱发的脑电图和脑磁图等无损伤成像手段在大尺度范围内展开了对人脑功能网络的研究,并已取得了一些重要的研究成果,下面将分别进行介绍。

3.1 基于脑电图和脑磁图的人脑复杂功能网络

脑电图是一种常用的无损伤获取脑活动信号的方法,它通过头皮表面电极记录大脑内部神经元放电产生的电活动。脑电图具有较高的时间分辨率,测量频率范围通常在1~100 Hz之间,但同时脑电图的空间分辨率却相对较差,通常在厘米甚至分米级别。脑磁图是20世纪60年代后期发展起来的无创性地研究人类大脑功能活动的新方法,它所测定的是神经元突触后电位产生的磁场变化,其空间定位精度可达2 mm,时间分辨率可达毫秒级,因此可实时地观测大脑功能的动态活动。

2006年,Micheloyannis等人^[48]用诱发脑电技术(ERP)记录了教育程度不同的两组被试执行工作记忆任务时的数据,然后通过计算不同的记录电极间诱发脑电信号的同步似然性建立了大脑功能网络,进一步分析发现教育程度低的被试与教育程度高的被试相比,其大脑网络具有更高的“小世界”属性,这一研究结果支持了神经效率的假说(neural efficiency hypothesis),表明教育程度较低的被试群需要更加优化的网络组织结构来实现同等难度的认知任务。最近,Micheloyannis等人^[49]采集了20名儿童和20名大学生在静息和数学认知任务下的28通道的脑电图数

据,研究发育效应对大脑功能网络拓扑属性的影响,结果发现在数学认知任务期间成年人 θ 波段(4~8 Hz)的同步性增强,说明成年人工作记忆能力较强;成年人 $\alpha 2$ 波段(10~13 Hz)“小世界”特性降低,提示了成年人脑功能网络存在失连接现象,网络结构有向随机网偏移的趋势;成年人在静息和数学认知任务两种状态下 β 波段(13~30 Hz),尤其是 γ 波段(30~45 Hz)的同步性和“小世界”特性均有所降低,已有研究表明儿童期皮层间连接比较密集,有较高的连通性和“小世界”特性,而成年期连接变得稀疏,加强了特定脑区间的连接,而且随着年龄的增长,局部和长距离的解剖连接会发生变化,这可能导致成年人高频波段的同步性和“小世界”特性的减弱。Ferri等人^[50]研究了睡眠期间大脑功能网络拓扑属性的变化,发现在整个睡眠期间,包括慢波睡眠阶段和快速眼动睡眠阶段,大脑网络的“小世界”属性都显著增强,提示了睡眠过程中大脑可能在进行信息整合和神经重塑等活动。随后,Dimitriadis等人^[51]进一步发现在睡眠的不同阶段,大脑功能网络的拓扑结构存在显著的区别,且通过由数据驱动的聚类方法可以将不同的睡眠阶段区分开来。

2004年,Stam^[52]首次利用脑磁图在无任务状态下建立了健康被试不同频段内的大脑无向功能网络,发现低频(<8 Hz)和低频波段(>30 Hz)的网络结构都具有“小世界”特性,而中间频段(8~30 Hz)的网络结构则近似于规则网络,不同频段网络结构间的差异表明不同频段的大脑活动可能对应着不同的大脑功能,高频和低频波段的“小世界”网络结构反映了相应频段下大脑优化的信息处理过程。随后,Bassett等人^[53]利用诱发脑磁图(ERF)研究了不同频率段(1.1~75 Hz)不同任务状态下脑功能网络的拓扑特性,发现不同频段下的功能网络均满足“小世界”性质,提示了脑网络在不同的频段下具有自相似网络结构的分形(fractal)特性。另外,该研究还发现各频段脑网络的全局拓扑性质都比较稳定,不会受运动任务的影响而发生变化。但值得注意的是,在高频波段,研究者发现大脑额叶和顶叶区域涌现出了新的功能连接和核心节点。这一结果说明脑网络在维持“小世界”结构的同时,也在自发地调节神经系统之间的局部连接以实现不同的功能需求。表3列举了基于脑电/脑磁的脑功能网络领域中研究文献的简要内容。

表3 基于脑电图和脑磁图的人脑功能网络研究^{a)}

文献	被试情况	成像模态	网络类型	网络大小	连接度量方法	主要发现
Micheloyannis 等人 ^[48]	正常被试(20人)	ERP	二值网络	28	同步似然性	比较了教育程度不同的两组被试的任务态大脑功能网络的网络属性,发现教育程度低的被试其大脑功能网络具有更高的“小世界”属性
Micheloyannis 等人 ^[73]	正常被试(20人,平均年龄 = 27.4) 精神分裂症患者(20人,平均年龄 = 32.4)	EEG/ERP	二值网络	28	同步似然性	在进行 2-Back 工作记忆任务时,精神分裂症患者脑功能网络的全局和局部属性与随机网络更为相近
Ferri 等人 ^[50]	正常被试(10人,年龄: 25~35)	EEG	二值网络	19	同步似然性	在睡眠期间大脑网络的“小世界”属性显著增强
Stam 等人 ^[69]	正常被试(13人,平均年龄 = 70.6) 阿尔茨海默病患者(15人,平均年龄 = 69.6)	EEG	二值网络	21	同步似然性	阿尔茨海默病患者脑功能网络的最短路径长度相对于正常人显著增加,且与病人疾病量表(MMSE)显著负相关
Ponten 等人 ^[78]	癫痫患者(7人,年龄: 14~38)	EEG	二值网络	21	同步似然性	癫痫患者在病发中和病发后,脑功能网络的集群系数增大,平均最短路径长度增长,网络有规则化的倾向
Pachou 等人 ^[74]	正常被试(20人,平均年龄 = 27.4) 精神分裂症患者(20人,平均年龄 = 32.4)	ERP	二值网络	30	同步似然性	工作记忆任务下精神分裂症患者大脑功能网络“小世界”属性较差
Rubinov 等人 ^[75]	正常被试(40人,年龄: 14~26) 精神分裂症患者(40人,年龄: 14~26)	EEG	加权网络	42		精神分裂症患者脑功能网络的集群系数和最短路径长度都显著小于正常被试
Micheloyannis 等人 ^[49]	儿童被试(20人,年龄: 8~12) 大学生被试(20人,年龄: 21~26)	EEG/ERP	二值网络	28	同步似然性	成年人在静息和数学认知任务两种状态下 β 波段(13~30 Hz)尤其是 γ 波段(30~45 Hz)的同步性和“小世界”特性均有所降低
Dimitriadis 等人 ^[51]	正常被试(10人,年龄: 23~30)	EEG	二值网络	12	同步似然性	不同睡眠阶段大脑功能网络的拓扑结构存在显著的区别
Stam ^[52]	正常被试(5人,年龄: 25~38)	MEG	二值网络	126	同步似然性	低频(<8 Hz)和低频波段(>30 Hz)的脑功能网络结构都具有“小世界”特性,而中间频段(8~30 Hz)的网络结构近似于规则网络
Bassett 等人 ^[53]	正常被试(22人,平均年龄 = 31)	MEG	二值网络	275	同步似然性	不同频段(1.1~75 Hz)下的脑功能网络均满足“小世界”性质
Stam 等人 ^[70]	正常被试(18人,平均年龄 = 69.1) 阿尔茨海默病患者(18人,平均年龄 = 72.1)	MEG	加权网络	149	相位滞后指数	阿尔茨海默病患者脑功能网络的集群系数和最短路径长度显著下降,且集群系数与病人疾病量表(MMSE)显著正相关

a) EEG, 自发脑电; ERP, 诱发脑电; MEG, 自发脑磁

3.2 基于功能磁共振成像的人脑复杂功能网络

基于血液氧合水平(blood oxygenation level dependent, BOLD)的功能磁共振成像技术^[54]因兼有较高的时间分辨率和空间分辨率,为研究人脑的功能提供了一种重要的手段.特别是静息态的 fMRI^[55]由

于能够反映人脑的自发神经活动,已经成为神经科学领域和神经精神疾病领域的研究热点.静息态 fMRI 是指,在无特定任务的情况下,受试者在不系统地思考或尽量不要思考问题的状态下进行的磁共振扫描.研究表明,静息态 fMRI 信号的低频振荡与自发的神经元活动关系密切,具有比较明确的

生理意义与病理意义. 对于静息态 fMRI 的全面综述请参考文献[56].

2005年, Salvador 等人^[57]首次构建了静息状态下正常被试(年龄: 23~48)的大脑功能网络. 他们通过一个先验的脑图谱(AAL)^[36]将大脑分成 90 个区域, 然后计算了每个被试不同脑区之间信号的偏相关系数, 最后通过统计检验定位出在该人群上显著存在的连接, 从而获得了一个组上的功能网络. 进一步网络分析发现这些正常人群的脑网络展现出“小世界”性质、较高的网络效率、优化的连接结构以及较高的拓扑稳定性. 随后, Achard 等人^[58]应用离散小波变换的方法建立了不同频段基于区域的大脑功能网络, 经过分析发现, 在 0.03~0.06 Hz 的低频段内, 大脑功能网络的“小世界”属性最为显著, 此外, 该脑网络节点度服从指数截尾的幂律分布, 表明网络中存在少量核心节点, 通过观察发现这些核心节点主要分布在大脑的联合皮层区域. 与无标度网络相比, 指数截尾幂律度分布的网络中核心节点的节点度并不是特别大, 因此当这些核心节点受到攻击后不会对网络产生太大的影响, 使得网络具有更高的稳定性和鲁棒性. Achard 等人^[59]采集了正常老年被试和年轻被试的静息 fMRI 数据并建立了 0.06~0.1 Hz 频段内的大脑功能网络, 网络分析发现, 对于年轻被试, 在不同的连接密度(connection density/cost)下建立的脑功能网络都显示出了稳定的“小世界”属性和很高的局部效率(local efficiency)及全局效率(global efficiency), 且当连接密度在 0.2~0.4 之间波动时, 网络的能效比(cost efficiency), 即全局效率与连接密度的差值达到最大. 而老年被试的脑网络虽然也具有“小世界”属性, 但网络的局部效率、全局效率和其最大能效比却都显著劣于年轻被试. 该研究结果表明, 从代价和效率的角度来看, 大脑的发育和老化过程可以由脑功能网络的拓扑属性变化来进行定量的描述. 2009年, Meunier 等人^[60]建立了静息态的大脑功能网络, 并分析了网络的模块化结构及年龄老化对模块性产生的影响. 分析结果显示, 无论年轻被试还是老年被试都具有显著优于随机网络的模块性. 年轻被试的大脑网络可以被划分为 5 个模块, 包括 Central (C), fronto-cingulo-parietal (F), Posterior (P), ventral frontal (V)和 medial temporal (M), 其中 F 模块中的节点存在着广泛的模块间连接, 而 C 模块和 P 模块内的节点则倾向于与各自模块内的节点高度相连. 随着年龄的增长,

老年被试脑功能网络的模块结构发生了明显的变化, 年轻被试脑网络中两个最大的模块——C 和 F 分别被分割为更小的模块, 而各模块中的节点在网络中的地位也发生了变化, 比如 P 和 C 模块中节点的参与系数显著增加, 即这些节点在老年被试的脑网络中充当着连接沟通各个模块的重要角色. 该研究结果表明模块化结构是脑网络的重要组织模式, 而大脑的老化会引起网络模块化结构和各模块内节点地位的变化. 最近, He 等人^[61]建立了静息态大脑功能网络, 并进行了深入细致的模块化分析. 首先, 他们发现大脑功能网络在时间和空间尺度上都可以划分为相互连接的具有特定功能的子系统, 如感觉/运动网络、听觉网络、视觉网络、注意网络和默认网络等; 其次, 更为重要的是, 这些模块的拓扑属性与全脑的拓扑结构存在着显著的差异, 表明了各功能模块都具有独特的拓扑组织结构; 另外, 研究者通过计算节点的介数中心度确定了网络中的核心节点, 其中大部分都分布在大脑的联合皮层及边缘/旁边缘皮层. 此外, 研究者根据节点在模块中的角色进一步确定了网络中的连接子和区域性核心节点, 并发现与区域性核心点相比, 连接子的损失会对大脑网络的稳定性和完整性产生更加严重的影响.

上述的基于 fMRI 脑功能网络研究都是将脑图谱模板划分的脑区定义为脑网络节点, 采用这种网络构建的方法可以达到简化计算的目的. 然而, 这种方法也存在着一些弊端. 首先, 网络节点的定义依赖于先验的脑图谱模板, 这使得采用不同脑图谱建立的大脑功能网络存在着先天的差异, 从而影响大脑网络的分析结果^[62]. 其次, 以脑区定义节点使我们只能关注脑区之间的联系, 而无法揭示脑区内部的连接关系. 而基于体素水平的脑功能网络无需先验的脑图谱模板, 并且关注全脑范围内所有体素特异的功能信号, 因此基于体素水平的脑功能网络研究可能会提供新的网络拓扑信息和结果. 2005年, Eguíluz^[63]首次在体素(voxel)水平上构建了任务状态下包括上万个节点的全脑功能网络, 并且发现, 与基于脑区的脑功能网络研究一致, 基于体素的脑功能网络也具有“小世界”属性. 更为重要的是, 不同于基于脑区的脑功能网络, 该研究结果显示大脑功能网络的度分布服从幂律分布, 具有无标度性^[64]. Laurienti 等人^[65]分析了基于体素的静息态脑功能网络的模块化组织结构, 值得注意的是, 他们发现默认网络模块被进一

步地分割为3个相对独立的模块,包括前额叶内侧、顶叶内侧/扣带回后部、楔前叶及顶叶外侧区域.这一结果和 He 等人^[61]基于脑区的网络分析结果相一致.2009年, van den Heuvel 等人^[66]在体素水平上研究了智力水平(IQ)和大脑功能网络效率的关系,结果

发现静息态大脑网络的平均最短路径长度与IQ之间存在着显著的负相关,这说明人类的智力水平可能与大脑整合信息的工作效率有关.表4列举了基于功能磁共振成像的脑功能网络领域中研究文献的简要内容.

表4 基于功能磁共振成像的人脑功能网络研究

文献	被试情况	成像模态	网络类型	网络大小	连接度量方法	主要发现
Salvador 等人 ^[57]	正常被试(12人,年龄:23~48)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	偏相关	首次用功能磁共振成像数据构建了基于脑区水平的大脑功能网络,并发现该网络具有“小世界”属性、高效性以及较高的拓扑稳定性
Eguíluz 等人 ^[63]	正常被试(7人)	功能磁共振成像	二值网络	4891/17174/31503	皮尔森相关	首次用功能磁共振成像数据构建了基于体素水平的脑功能网络,并发现该网络具有“小世界”属性,其度分布服从幂律分布
Achard 等人 ^[58]	正常被试(5人,年龄:25~35)	fMRI (静息态)	二值网络	90	小波相关	0.007~0.45 Hz 频段内的脑功能网络都具有“小世界”属性,网络的核心节点主要分布在大脑联合皮层区域
Achard 等人 ^[59]	年轻被试(17人,平均年龄=24.3) 老年被试(13人,平均年龄=67.3)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	小波相关	老年被试和年轻被试的脑功能网络都具有“小世界”属性、高效性,但老年被试的各项网络属性都显著劣于年轻被试
Liu 等人 ^[76]	正常被试(31人,平均年龄=26) 精神分裂症患者(31人,平均年龄=24)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	偏相关	精神分裂症患者脑功能网络的集群系数降低,最短路径长度变长,“小世界”属性降低
Wang 等人 ^[77]	正常被试(20人,平均年龄=13.32) 儿童多动症患者(19人,平均年龄=13.59)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	皮尔森相关	儿童多动症患者大脑功能网络的局部效率显著增强,尤其在前额叶,颞叶和枕叶等区域最为突出
Supekar 等人 ^[71]	正常被试(18人,平均年龄=62.84) 阿尔兹海默病患者(21人,平均年龄=63.91)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	小波相关	阿尔兹海默氏病患者大脑功能网络的集群系数在全局水平(全脑)和局部水平(双侧海马)上都显著降低
Buckner 等人 ^[72]	正常被试(127人,平均年龄=22.1) 老年被试(29人,平均年龄=71.6) 阿尔兹海默病患者(10人,平均年龄=71.5)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络		皮尔森相关	大脑功能网络的核心节点主要分布在联合皮层,且这些区域与阿尔兹海默氏病患者大脑中A β 淀粉样蛋白沉积的区域高度重合
Wang 等人 ^[62]	正常被试(18人,年龄:21~25)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90/70	皮尔森相关	不同脑图谱构建的静息状态人脑功能网络都满足“小世界”属性,但网络集群系数、平均最短路径长度、全局效率和局部效率都存在显著的组间差异
Meunier 等人 ^[60]	年轻被试(17人,年龄:18~33) 老年被试(13人,年龄:62~76)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	小波相关	年轻被试和老年被试都具有显著优于随机网络的模块化性,但随着年龄老化,脑功能网络模块化结构和各模块内节点地位会逐渐发生变化
He 等人 ^[61]	正常被试(18人,年龄:21~25)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	90	皮尔森相关	脑功能网络在时间和空间尺度上都具有模块化结构,且这些模块的拓扑属性与全脑的拓扑结构存在显著差异;网络的核心节点主要分布在联合皮层及边缘/旁边缘皮层
Laurienti 等人 ^[65]	正常被试(6人,平均年龄=28.5)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	~20000	皮尔森相关	发现了基于体素的静息态脑功能网络的模块化结构,其中默认网络被分割为三个模块
Van den Heuvel 等人 ^[66]	正常被试(28人,平均年龄=25.1)	功能磁共振成像(静息态)	二值网络	~10000	零滞后时间相关	静息态大脑网络的平均最短路径长度与智力水平(IQ)显著负相关

3.3 人脑功能网络在脑疾病中的应用研究

19世纪下半叶, Wernicke, Meynert 和 Dejerine 等人提出了大脑“失连接”的概念, 此后, 很多研究表明大多数神经和精神疾病都存在这种失连接症状, 如阿尔兹海默氏病^[67]、癫痫、儿童多动症、精神分裂症^[68]等. 如上所述, 大脑功能网络具有高效的“小世界性”, 模块化结构, 广泛分布的核心脑区等优化的拓扑属性. 那么, 与失连接相关的各种神经疾病是否会影响到大脑功能网络的这些拓扑属性? 网络拓扑结构的变化能否为神经疾病的诊断提供新的参考? 目前, 已经有大量研究采用 EEG/ERP, MEG/ERF 及 fMRI 成像技术, 利用基于图论的脑网络分析方法对以上问题进行了探讨.

(i) 阿尔兹海默氏病. 2007年, Stam 等人^[69]第一次将“小世界”网络的研究方法应用于疾病的研究, 他们发现阿尔茨海默病患者最短特征路径长度相对于正常人显著增加, 表明患者大脑加工效率明显下降, 而且这项拓扑参数与病人疾病量表显著相关. Stam 等人^[70]在最近的研究中利用脑磁图数据建立了静息态功能加权网络, 发现在病人中, 脑网络的“小世界”性有所退化, 集群系数和最短特征路径都显著下降. 通过模拟网络攻击发现, 在正常被试脑网络中的核心节点受到攻击后, 网络表现出了与病人相似的拓扑结构.

Supekar 等人^[71]用静息态 fMRI 研究发现, 阿尔兹海默氏病病人大脑功能网络的集群系数在全局水平(全脑)和局部水平(双侧海马)上都显著降低, 并且能够以较高的正确率将患者和正常对照区别开来, 这意味着通过评定功能网络的属性可能为该病的临床诊断提供新的影像学标记. Buckner 等人^[72]分析了 127 人的大样本静息 fMRI 数据, 发现大脑功能网络的核心节点主要分布在大脑的联合皮层, 如扣带回后部, 颞叶外侧面, 顶叶外侧面和前额叶等区域, 而且这些区域与病人脑中 A β 淀粉样蛋白沉积的区域高度重合, 这说明了联合皮层的多数区域作为重要的连接中枢更易受到攻击.

(ii) 精神分裂症. 2006年, Micheloyannis 等人^[73]利用自发和诱发脑电技术分别研究了精神分裂症患者在静息态和任务态时的功能网络, 发现在进行 2-Back 工作记忆任务时, 正常被试 alpha, beta 和 gamma 频段的大脑功能网络都具有“小世界”属性,

而精神分裂症患者脑功能网络的全局和局部属性与随机网络更为相近. 2008年, Pachou 等人^[74]分析了工作记忆任务下精神分裂症患者大脑功能网络的表现, 发现与正常被试相比, 精神分裂症患者“小世界”属性较差, 表明其大脑组织结构发生了异常的变化. 最近, Rubinov 等人^[75]利用脑电图测量了不同脑区之间的非线性关系, 发现精神分裂症患者脑功能网络的全局和局部属性与随机网络更为相近. Liu 等人^[76]利用静息 fMRI 研究精神分裂症患者脑功能网络属性的变化, 发现网络的集群系数降低而最短路径长度变长, “小世界”属性的显著降低表明精神分裂症患者的脑功能网络拓扑结构恶化, 导致信息交换出现紊乱. 此外, 该研究还发现精神分裂症患者的大脑网络全局效率明显下降, 从全脑的角度提示了精神分裂症患者脑功能的失整合. 更为重要的是, 该研究发现脑功能网络的拓扑属性和临床指标之间是显著相关的, 患者患病时间越长, 脑网络的全局效率越低, 这为我们进一步理解精神分裂症的发病机理及疾病的早期诊断提供了新的线索.

(iii) 其他脑疾病. Wang 等人^[77]用复杂网络分析方法结合 fMRI 技术研究了儿童多动症患者的大脑功能网络属性, 结果发现, 与正常被试相比, 患者大脑功能网络的局部效率显著增强, 尤其在前额叶、颞叶和枕叶等区域最为突出. Ponten 等人^[78]采用 EEG 数据研究分析了癫痫患者脑功能网络属性在发病前后的变化, 发现在病发中和病发后, 脑功能网络的集群系数增大, 平均最短路径长度增长, 网络有规则化的倾向. Leistedt 等^[79]为了探讨抑郁症与神经网络信息处理能力的关系, 结合 EEG 技术研究了抑郁症患者在睡眠期间大脑功能网络拓扑属性的变化, 结果发现, 在睡眠期间, 抑郁症患者大脑网络的平均最短路径长度在 theta 和 delta 频段明显增长, 导致其网络“小世界”属性显著降低.

4 问题与挑战

尽管目前世界各国科学家已经非常重视复杂脑网络领域的研究并做出了一些重要的发现, 但是由于网络分析技术的不成熟以及对多模态数据采集认识的不足, 这一领域仍然存在着诸多亟待解决的问题.

第一, 如何构建符合脑工作机理的脑结构和脑

功能网络是该领域研究中面临的一个首要问题。以脑功能网络为例, 首先, 在目前基于磁共振影像和脑电图/脑磁图的脑网络研究中存在多种脑节点定义, 比如基于磁共振图像体素或基于不同脑图谱模板的节点定义, 如何评价不同的节点定义方法对脑功能网络的影响并确定最合理的定义方法是构建大脑功能网络的一个关键问题。2008年, Wang 等人^[62]采用两个不同的脑图谱^[34,80]构建了静息状态下的人脑功能网络, 网络分析结果表明, 尽管两组网络都满足“小世界”属性, 但是网络的多个拓扑参数, 如集群系数、平均最短路径长度、全局效率和局部效率, 都存在显著的组间差异。该研究结果提示, 不同的网络节点定义方式对网络拓扑性质有着广泛的影响, 因此在脑功能网络研究中应慎重选择网络节点的定义方式。同样的, 对于大脑网络连接的定义也存在类似的问题。Liang 等人^[81]考察了3种不同的脑功能连接计算方法, 包括皮尔森相关、偏相关和斯皮尔曼等级相关, 对大脑网络拓扑性质的影响, 同样发现虽然基于不同连接定义构建的功能网络都具有稳定的“小世界”属性, 但网络参数却存在着显著的差异, 说明不同的网络连接定义方式对网络拓扑性质存在着广泛的影响。此外, 加之现存的各种脑连接定义往往只能反映脑区之间关系的某个侧面, 使得如何确定反映脑连接本质的合理的连接度量成为目前该领域中的一个重要问题。

第二, 目前大多数脑网络研究集中在无向网络上, 虽然无向网络分析起来比较简单, 但由于无向网络省略了脑结构和脑功能网络中非常重要的方向信息, 因此需要构建有向的结构和功能网络来刻画不同脑区纤维连接的方向性及其神经活动之间的因果关系, 以期更加深入细致的理解大脑的结构组织模式和功能活动规律。

第三, 大脑的功能活动是一个动态的过程, 而目前的功能网络研究只能刻画某个时间段内大脑功能活动的拓扑性质。因此, 如何在更小的时间尺度上, 如在每个时间点上构建动态的脑功能网络来了解大脑功能拓扑组织结构随时间变化的规律, 从而进一步探索大脑实时的功能活动机制, 也是脑功能网络今后研究的方向之一。

第四, 迄今为止, 对静息态大脑功能网络的研究已经使我们了解了大脑在自发活动时很多重要的网络性质, 但对于大脑在进行各种各样的高级认知活

动时的网络组织结构却知之甚少。从静息态到任务态, 大脑功能网络的组织结构会发生怎样的变化? 不同认知状态下, 大脑功能网络的组织结构是否会表现出不同的局部调制方式? 这些都是我们下一步需要探索的重点问题。

第五, 结构和功能是密不可分的, 结构是功能的基础, 功能是结构的表征。许多研究已经表明人脑的结构和功能具有密切的联系。对许多神经精神疾病的研究也表明, 病人大脑结构的异常往往伴随着相应的功能弱化。例如, He 等人^[82]研究发现阿尔茨海默氏病患者在扣带回后部的自发脑活动明显减弱, 同时该脑区结构也展现出异常的变化(灰质萎缩)。脑的结构和功能的紧密关联在拓扑组织上也不例外。2007年, Honey 等人^[83]采用计算模型方法研究猕猴皮层结构网络和功能网络之间的关系, 发现结构和功能在多个时间尺度上具有关联。从长时域窗口获得的功能网络与内在的结构网络有很大重叠, 功能网络的重要脑区对应结构网络的重要脑区。然而相比结构网络, 从短时域获得的功能网络波动较大, 脑区的重要性会随连接的偏移而变化。最近, Greicius 等人^[84]结合功能磁共振和扩散磁共振成像两种成像技术探讨了人脑默认网络(包括前额叶内侧、颞叶内侧和扣带回后部区域)的功能和结构连接模式的相关性。该研究选取了静息态功能连接网络中的脑区为种子点, 然后进行纤维追踪分析发现这些种子点之间存在着稳定的结构连接, 该研究结果表明大脑功能网络的连接模式反映了结构网络的连接模式。Park 等人^[85]比较了同一个被试的静息态功能网络和结构网络的拓扑属性, 结果发现结构网络具有比功能网络更高的全局和局部效率, 结构网络的度是负相关的(disassortativity), 而功能网络却表现出节点度正相关的匹配特性(assortativity)。结构和功能网络这些相异的性质可能说明结构连接网络作为功能表达的基础具有更加稳定有效的组织模式。最近, Honey 等人^[86]也通过比较同一个被试的静息态功能连接模式和结构连接模式发现, 尽管许多脑区间的功能连接较高, 但是它们之间却并不一定存在直接的结构连接。需要注意的是, 他们发现功能连接的强度, 持续时间和空间分布特性都受到大脑解剖结构的约束和限制。虽然以上这些研究为我们理解大脑结构和功能之间的关系提供了重要的线索, 但是, 如何结合多模态成

像技术全面定量的评价脑结构—功能网络的相似性和特异性,并理解结构网络组织模式对大脑功能形成的作用以及大脑功能的塑造对大脑结构的影响仍然是当前研究的一个重要方向。

第六,研究表明不同神经精神疾病下大脑结构和功能网络的拓扑结构会发生异常变化,但是对于各种疾病下脑网络拓扑参数的变化趋势和幅度仍然没有统一的结论。例如以往的研究显示,采用不同模态的成像技术研究神经精神疾病对大脑网络拓扑结构影响可能会得到不同的结果。如 Supekar 等人^[71]采用静息态 fMRI 技术研究阿尔茨海默氏病的脑功能网络拓扑变化时得到的结果就与 Stam 等^[69]和 He 等^[40]采用脑电图和结构磁共振成像的研究结果不一致。因此,如何融合多模态成像技术分析和理解神经精神疾病的病理生理机制,并建立可靠有效的影像学诊断标记是目前该领域的一个重要课题。

5 总结

综上所述,脑电图、脑磁图和磁共振成像等无创影像技术的发展使我们能够在在大尺度上构建人脑结构和功能连接组,而复杂网络理论则揭示了隐藏在人脑结构和功能网络中的很多重要的拓扑属性,比如“小世界”特性、模块化结构及核心脑区等。复杂脑网络的研究,一方面将会促进人脑连接组的构建工作,另一方面会加深我们对大脑的信息处理模式和各种认知功能的工作机制等重要问题的理解。此外,脑网络的分析方法也可以应用于不同类型的脑疾病研究中(如阿尔茨海默氏病、精神分裂症、儿童多动症等),通过探讨由疾病导致的脑网络拓扑结构的异常变化,从而在系统水平上为揭示脑疾病的病理生理机制提供新的启示,并在此基础上建立描述疾病的脑网络影像学标记,为病人的早期诊断和疗效评价等提供重要的辅助工具。

参考文献

- 1 Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1: 42
- 2 Lichtman J W, Sanes J R. Ome sweet ome: What can the genome tell us about the connectome? *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18: 346—353
- 3 Lichtman J W, Livet J, Sanes J R. A technicolour approach to the connectome. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 417—422
- 4 Varela, Lachaux F, Rodriguez J P, et al. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 229—239
- 5 Crick F, Jones E. Backwardness of human neuroanatomy. *Nature*, 1993, 361: 109—110
- 6 Lehrer J. Neuroscience: Making connections. *Nature*, 2009, 457: 524—527
- 7 Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 186—198
- 8 Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*, 2001, 87: 198701
- 9 Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, et al. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys Rep*, 2006, 424: 175—308
- 10 Watts D J, Strogatz S H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 1998, 393: 440—442
- 11 Humphries M D, Gurney K, Prescott T J. The brainstem reticular formation is a small world, not scale-free, network. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 273: 503—511
- 12 Barabasi A L, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 1999, 286: 509—512
- 13 White J G, Southgate E, Thomson J N, et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1986, 314: 1—340
- 14 Felleman D J, Van Essen D C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1991, 1: 1—47
- 15 Young M P, Scannell J W, O’Neill M A, et al. Non-metric multidimensional scaling in the analysis of neuroanatomical connection data and the organization of the primate cortical visual system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1995, 348: 281—308
- 16 Young M P. Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature*, 1992, 358: 152—155
- 17 Young M P. The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proc Biol Sci*, 1993, 252: 13—18
- 18 Scannell J W, Burns G A, Hilgetag C C, et al. The connectonal organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cereb Cortex*, 1999, 9: 277—299
- 19 Hilgetag C C, Burns G A, O’Neill M A, et al. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000, 355: 91—110
- 20 Sporns O, Zwi J D. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*, 2004, 2: 145—162
- 21 He Y, Chen Z J, Gong G L, et al. Neuronal networks in Alzheimer’s disease. *Neuroscientist*, 2009, 15: 333—350

- 22 Mechelli A, Friston K J, Frackowiak R S, et al. Structural covariance in the human cortex. *J Neurosci*, 2005, 25: 8303—8310
- 23 Lerch J P, Worsley K, Shaw W P, et al. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 2006, 31: 993—1003
- 24 Thompson P M, Cannon T D, Narr K L, et al. Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 1253—1258
- 25 Mechelli A, Crinion J T, Noppeney U, et al. Neurolinguistics: Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, 2004, 431: 757
- 26 He Y, Chen Z, Evans A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 2407—2419
- 27 Chen Z, He Y, Rosa-Neto P, et al. Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 2374—2381
- 28 Schmitt J E, Lenroot R K, Wallace G L, et al. Identification of genetically mediated cortical networks: A multivariate study of pediatric twins and siblings. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 1737—1747
- 29 Lenroot R K, Bassett D S, Clasen L S, et al. Developmental changes in topographic properties of anatomical networks in children and adolescents. *NeuroImage*, 2009, 47: S175
- 30 Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 469—480
- 31 Mori S, van Zijl P C. Fiber tracking: Principles and strategies—a technical review. *NMR Biomed*, 2002, 15: 468—480
- 32 Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, et al. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS ONE*, 2007, 2: e597
- 33 Iturria-Medina Y, Sotero R C, Canales-Rodriguez E J, et al. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage*, 2008, 40: 1064—1076
- 34 Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 2002, 15: 273—289
- 35 Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex*, 2008, 19: 524—536
- 36 Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 2008, 6: e159
- 37 Li Y, Liu Y, Li J, et al. Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5: e1000395
- 38 Yan C G, Gong G L, Wang J H, et al. Anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex are associated with brain size, sex and intelligence. *NeuroImage*, 2009, 47: S128
- 39 Gong G, Rosa-Neto P, Carbonell F, et al. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *J Neurosci*, 2009, 29: 15684—15693
- 40 He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28: 4756—4766
- 41 Bassett D S, Bullmore E, Verchinski B A, et al. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 2008, 28: 9239—9248
- 42 He Y, Dagher A, Chen Z, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 2009, 132: 3366—3379
- 43 Cammoun L, Gigandet X, Sporns O, et al. Connectome alterations in schizophrenia. *NeuroImage*, 2009, 47: S157
- 44 Vaessen M J, Jansen J F, Hofman P A, et al. Impaired small-world structural brain networks in chronic epilepsy. *NeuroImage*, 2009, 47: S113
- 45 Friston K J, Frith C D, Liddle P F, et al. Functional connectivity: The principal component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13: 5—14
- 46 Stam C J. From synchronization to networks: Assessment of functional connectivity in the brain. In: Perez Velazquez J L, Richard W, eds. *Coordinated Activity in the Brain*, vol 2. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. 91—115
- 47 Stephan, Hilgetag K E, Burns C C, et al. Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000, 355: 111—126
- 48 Micheloyannis S, Pachou S, Stam C J, et al. Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci Lett*, 2006, 402: 273—277
- 49 Micheloyannis S, Vourkas S, Tsirka M, et al. The influence of ageing on complex brain networks: A graph theoretical analysis. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 200—208
- 50 Ferri R, Rundo F, Bruni O, et al. Small-world network organization of functional connectivity of EEG slow-wave activity during sleep. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 449—456
- 51 Dimitriadis S I, Laskaris N A, Del Rio-Portilla Y, et al. Characterizing dynamic functional connectivity across sleep stages from EEG. *Brain Topogr*, 2009, 22: 119—133

- 52 Stam C J. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: A 'small-world' network? *Neurosci Lett*, 2004, 355: 25—28
- 53 Bassett D S, Meyer-Lindenberg A, Achard S, et al. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 19518—19523
- 54 Ogawa S. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 9868—9872
- 55 Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton V, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34: 537—541
- 56 Fox M D, Raichle M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 700—711
- 57 Salvador R, Suckling J, Coleman M R, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, 2005, 15: 1332—1342
- 58 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
- 59 Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3: e17
- 60 Meunier D, Achard S, Morcom A, et al. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 2009, 44: 715—723
- 61 He Y, Wang J H, Wang L, et al. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One*, 2009, 4: e5226
- 62 Wang J H, Wang L, Zang Y F, et al. Parcellation-dependent small-world brain functional networks: A resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 1511—1523
- 63 Egufluz V M, Chialvo D R, Cecchi G A, et al. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett*, 2005, 94: 018102
- 64 van den Heuvel M P, Stam C J, Boersma M, et al. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage*, 2008, 43: 528—539
- 65 Laurienti P J. Modularity maps reveal community structure in the resting human brain. *Nat Preced*, 2009, hdl:10101/npre.2009.3069.1
- 66 van den Heuvel M P, Stam C J, Kahn R S, et al. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, 2009, 29: 7619—7624
- 67 Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F, Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 2003, 13: 79—92
- 68 Friston K J. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*, 1998, 30: 115—125
- 69 Stam C J, Jones B F, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 92—99
- 70 Stam C J, de Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132: 213—224
- 71 Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4: e1000100
- 72 Buckner R L, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2009, 29: 1860—1873
- 73 Micheloyannis S, Pachou E, Stam C J, et al. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2006, 87: 60—66
- 74 Pachou E, Vourkas M, Simos P, et al. Working memory in schizophrenia: An EEG study using power spectrum and coherence analysis to estimate cortical activation and network behavior. *Brain Topogr*, 2008, 21: 128—137
- 75 Rubinov M, Knock S A, Stam C J, et al. Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 403—416
- 76 Liu Y, Liang M, Zhou Y, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 2008, 131: 945—961
- 77 Wang L, Zhu C Z, He Y, et al. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 638—349
- 78 Ponten S C, Bartolomei F, Stam C J. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 918—927
- 79 Leistedt S J, Coumans N, Dumont M, et al. Altered sleep brain functional connectivity in acutely depressed patients. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 2207—2219
- 80 Collins D L, Holmes C J, Peters T M. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp*, 1995, 3: 190—208

- 81 Liang X, Wang J H, Yan CG, et al. Different correlation metrics reveal different topological patterns in the human brain functional networks. *NeuroImage*, 2009, 47: S170
- 82 He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: A combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, 2007, 35: 488—500
- 83 Honey C J, Kotter R, Breakspear M, et al. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 10240—10245
- 84 Greicius M D, Supekar K, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 72—78
- 85 Park C H, Kim S Y, Kim Y H, et al. Comparison of the small-world topology between anatomical and functional connectivity in the human brain. *Physica A*, 2008, 387: 5958—5962
- 86 Honey C J, Sporns O, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2035—2040

Human connectome: Structural and functional brain networks

LIANG Xia, WANG JinHui & HE Yong

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

Human brain is the most complex system in the world. Within this system, multiple neurons, neural circuits or brain regions are connected to form a complex structural network. Using graph theoretical network analysis approaches, many studies have demonstrated that the structural and functional brain networks can be constructed by electrophysiological and neuroimaging data (electroencephalography, magnetoencephalography, structural MRI, diffusion MRI and functional MRI), and that the resultant brain networks show many important topological features such as the “small-world” property, modular structure and several “core” regions in the association cortex. Moreover, there is also accumulating evidence that various neurological and psychiatric diseases (e.g., Alzheimer's disease and schizophrenia) are associated with abnormal topological architecture in their structural and functional brain networks. These studies might offer a novel avenue to elucidate pathological mechanisms underlying these brain disorders, and to uncover an imaging-based biomarker for early diagnosis and monitoring of the diseases. In this review, we first introduce some basic concepts of the human connectome and complex network theory. Then, we move on recent studies regarding the human structural and functional brain networks. Finally, we raise several technical challenges and key issues which need to be addressed in the future.

brain network, connectivity, MRI, graph theory, small world

doi: 10.1360/972009-2150