

人脑功能连通性研究进展*

邸 新 饶恒毅**

(中山大学心理学系, 中山大学脑功能影像中心, 广州 510275)

摘要 对人脑结构和功能的深入研究, 已经要求脑成像技术不能仅仅局限于研究简单的脑功能定位问题, 即寻找和定位与特定认知任务相关的某一块或者一组大脑皮层功能区, 而必须研究分析各功能区间的动态功能连通和整合问题, 即描述特定脑功能区域间的交互作用以及这些交互作用如何受认知任务的影响. 已有几种非常规的脑成像技术和数据分析方法, 包括时间相关性分析、心理生理交互作用 (PPI)、结构方程模型 (SEM)、动态因果模型 (DCM)、弥散张量成像 (DTI) 等等, 被成功用于人脑功能连通性和有效连通性的研究. 脑功能连通性研究的发展, 有利于深入理解人脑在系统水平上的动态运作方式, 是今后认知神经科学发展的一个重要方向.

关键词 脑功能成像, 功能连通性, 有效连通性, 心理生理交互作用, 结构方程模型, 动态因果模型

学科分类号 Q42

现代认知神经科学研究的主要目的是了解认知功能的神经机制. 自 20 世纪 90 年代以来, 以血氧水平依赖的功能磁共振成像 (blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD fMRI) 技术为代表的各种脑功能成像技术及相关数据分析方法的发展成熟与广泛应用, 大大加深了人类对人脑自身神经活动和认知功能关系的理解.

迄今为止, 绝大部分脑功能成像研究, 其内在实验设计和数据分析都是建立在所谓的“认知减法”基础上的功能定位 (functional localization), 即设计一组实验任务同时包含对照状态 (baseline) 和实验状态 (task), 使实验状态和对照状态除希望研究的特定认知活动外, 其他的认知成分都尽量相同. 然后在脑功能成像扫描中同时采集两个状态的数据, 分析时采用实验状态与对照状态统计相减 (task-baseline) 的办法, 认为相减后得到的兴奋 (BOLD 信号增强) 区域就是与特定认知活动相关的脑区. 这种功能定位的研究思路有一个潜在的前提假设, 即人脑中各皮层功能区是模块化的, 其相关的认知功能成分和功能活动过程是相对独立和可以分离的.

对复杂的自然视觉刺激任务下 (如看电影) 的

脑功能活动模式进行非假设和数据驱动 (data-driven) 的分析研究发现, 不同大脑功能区域激活的时间进程确实是独立变化的^[1], 支持了功能分离 (functional segregation) 的观点. 另一方面, 更多的研究证据表明, 即使是非常简单的认知任务如手指运动 (finger tapping), 也同时需要激活多个空间上分离的脑功能区域^[2]. 这些空间定位在不同位置的皮层区域, 只有联合起来通过整合作用才能共同完成这一功能. 相对于已有脑功能研究主要集中在定位各种认知功能和强调人脑的不同区域与特定认知功能的关联, 现在的脑功能研究开始逐渐重视人脑神经网络的并行性以及不同脑区之间的信息流动, 并开始把功能整合作为功能定位的补充和修正, 来更全面和深入地探索脑功能的机制. 因此, 新的研究思路开始用大脑网络中的信息流动来描述大脑的功能整合 (功能连通性), 探讨不同脑功能区域之间的交互关系和作用, 以及认知任务对这种交

*国家自然科学基金委员会面上资助项目 (G30470571), 中山大学百人计划引进人才资助项目, 桐山基金资助项目和 985 科技创新平台资助项目 (2006-90015-3272210).

** 通讯联系人. Tel/Fax: 020-84114266

E-mail: edsrhy@mail.sysu.edu.cn, Hengyi@gmail.com

收稿日期: 2006-07-11, 接受日期: 2006-08-30

互作用的影响和调制. 功能整合不仅着眼于特定脑区被激活的数量和强度变化, 而且更强调皮层区域之间的网络和连通性关系. 目前, 对大脑功能整合的研究, 通常是基于 Friston 等^[3, 4]提出的功能连通性 (functional connectivity) 和有效连通性 (effective connectivity) 的概念进行的. 本文将扼要介绍和评述功能连通性和有效连通性的概念和方法, 以及它们在认知神经科学中的应用和相关研究进展.

1 功能连通性的定义

功能连通性表现为脑皮层中不同神经模块之间完成认知任务时的协调反应机制. Friston 等^[3]定义功能连通性为“空间上的远距神经生理事件之间的时间相关性 (temporal correlations between spatially remote neurophysiological events)”. 虽然这个定义是受方法学限制的操作性定义, 但它描述了功能整合的最基本的特征^[5]. 功能连通性的假设是基于相关或者共变性, 这类研究通常不需要先验知识的假设, 而只是数据驱动的探索性分析.

但是, 简单的区域间相关并不一定意味着有效的功能交互作用, 相关也可能来自其他的因素, 如外部刺激可以诱发两个并不相连神经集合瞬间同步激活. 基于这些原因, Friston 等^[4]定义有效连通性为“一个神经系统直接或间接施加于另一神经系统的影响 (the influence that one neural system exerts over another either directly or indirectly)”. 有效连通性是基于特定统计学模型的概念, 通常需要基于已有的解剖学知识建立与研究兴趣相关的统计学模型, 精巧地设计几组不同的认知任务, 然后记录和分析不同任务状态下特定神经模块激活时间过程的交互关系的变化, 检验相关假设并得到最符合观测数据的系统连接模式图. 有效连通性能够建立神经元之间交互作用的因果关系模型, 反映神经活动的动态过程以及实验因素对神经活动的调节作用. 有效连通性, 可以被认为是功能连通性在特定任务条件下的表现.

2 功能连通性的研究方法

2.1 时间相关性

功能连通性的早期研究通常考察各神经区域间的时间相关性, 即功能区的激活时间进程的相关或者同步. 这类研究假设在功能上协调运作的皮层区域的激活过程是互相关联的, 因此表现出显著高于非关联皮层的功能激活时间进程的相关系数. 目前

用相关性来衡量功能连通性的方法是计算不同区域之间时间序列的相关^[6, 7], 比如选取一个已知的脑功能区作种子 (seed), 计算整个大脑皮层内各体素 (voxel) 与种子区域的相关系数, 找出与种子区域的时间进程相关的区域, 即可表明目标区域与种子区域之间有功能上的连通性关系. 这种方法可以对功能连通性做初步的探索性分析, 为进一步的分析提供有用的信息, 如分析结果可以作为选取感兴趣区域 (region of interest, ROI) 的依据. 但是, 对这种单纯相关分析结果的内在机制的解释并不清楚, 因为常规采集的 BOLD 信号本身就内在性地含有一些相关性的信息, 并且是多种信号源的混合, 包括心跳、呼吸以及血管收缩等信号^[8]. 因此这类相关研究有必要在 MRI 扫描的同时, 记录心跳、呼吸等生理指标对 BOLD 信号的偏移影响, 然后把这些效应当作不感兴趣的效应 (effect of no interest) 加入到相关分析的模型中, 增加研究结果的可靠性^[9, 10].

用区域相关性研究功能连通性的一个优势, 是可以将整个大脑皮层分离成一系列的感兴趣区域, 然后对这些区域进行交叉相关分析, 评估皮层范围内整体的连通性水平. 这种方法已经在对孤独症的研究中有成功的应用^[11].

对时间相关性的研究, 经常需要运用各种时间序列分析方法 (time-series analysis) 来分析和建模大脑运作的动态系统. 常用的一些时间序列分析方法, 如主成分分析 (principal component analysis, PCA), 独立成分分析 (independent component analysis, ICA) 等方法, 能够把脑功能成像的图像数据序列分解为时间和空间上都不相关的模式集合, 用来描述底层数据的动态特征. 运用这些方法分析数据时不需要基于生物学的前提假设, 因此在功能定位和功能连通性的研究中都已经有了比较广泛的应用^[3, 12].

2.2 心理生理交互作用

从实验设计的角度来讲, 如果实验操纵几组不同的任务条件, 使得特定的认知功能变化不同的参数水平, 如果能够观察到不同脑功能区域之间的相关性随着实验设计的参数水平做出相应改变, 则可以认为这两个区域确实存在着某种交互的关系. 这种区域间相关系数随着实验条件不同的改变, 即被称为有效连通性.

Friston 等^[13]用心理生理交互作用 (psychophysiological interactions, PPI) 来表示这种心理变量对生理变量之间关系的调制作用. 从数学上看: 将一个区域的激活水平与第二个区域的激活

水平进行回归, 那么回归的斜率将反映第二个区域对第一个区域的影响. 如果在另一个实验参数条件下重复回归, 这个斜率会产生变化, 那么这种变化就是心理生理交互作用.

心理生理交互作用模型是基于一般线性模型 (general linear modeling, GLM) 的分析方法. 实际操作时需要设定一个感兴趣区域作为源区域, 将成像图像的每一个体素都用实验条件、感兴趣区域的时间进程以及它们两个的交互作用进行建模. 交互作用项通常是功能连通性研究中感兴趣的变量 (covariates of interest), 而主效应在这种研究中往往被当作不感兴趣的效应加以控制. 如果建模分析结果表明存在显著的交互作用, 就提示激活区域和源区域之间存在受到实验条件调制的功能连通性.

心理生理交互作用可以按同样思路扩展为生理生理交互作用 (physiophysiological interaction), 即用两个生理区域时间序列的交互作用来建模神经成像数据, 而不是一个区域和一个实验设计变量. 更复杂的模型可以用两个区域的时间进程和一个实验条件的主效应, 以及其交互作用来建模实验数据, 即“生理-生理-心理”三因素交互作用^[14]. 随着交互作用因素和涉及功能区域数目的增加, 模型的计算复杂性越高, 可实用性就越低. 因此, 交互作用模型通常只能选取少数几个感兴趣的功能区, 适用于比较粗略的和局部的功能连通性分析, 而不适合在整体水平上精细建模人脑的复杂活动. 因此, 脑功能连通性的另外一类主要研究思路是下面要评述的有效连通性的方法和模型.

2.3 有效连通性模型

除 PPI 外, 有效连通性的另一类比较广泛应用的方法是对大范围的神经系统活动进行建模, 然后用系统辨识的方法来估计神经系统的运作模式. 理论上, 不同的实验任务对应的神经激活的动态响应模式不同, 可以通过模型检测出来. 这类方法通常需要首先获得实验任务相应的脑功能活动定位结果, 结合与任务相关的已有脑功能活动的背景知识, 对脑区域神经激活状态及其交互作用连接模式提出统计假设模型, 然后通过比较拟合模型预测值和神经成像数据, 检验实验假设. 这类分析方法是理论假设驱动的而不是由数据驱动的, 在我们对相关脑功能区域比较熟悉的时候更加有效.

2.3.1 结构方程模型 (structural equation modeling, SEM).

作为在经济学和其他社会科学中广泛应用的统

计模型, 结构方程也被用来分析脑成像数据^[15, 16]. 应用结构方程模型可以将皮层的信息加工过程建模为由一组区域和区域间带方向性的连接组成的系统. 模型中的连接具有因果意义, 即从一个区域 A 指向另一个区域 B 的连接, 表示区域 A 的激活导致区域 B 的激活. 这种因果关系不是直接通过数据得出的, 而是通过模型建立并验证先验的假设而获得的. 连接的强度表明了一组特定的脑区间的瞬时相关性. 模型估计的过程是通过调整连接强度以获得模型与数据最佳拟合和最小误差. 在研究实验任务对功能连通性的调节作用时, 通常把不同实验因素水平的 fMRI 扫描结果分别进行建模, 估计在实验因素不同条件下的连通性强度的差异, 推测实验因素对功能连通性的影响和调制作用.

迄今为止, 结构方程模型是神经成像中尤其是 PET 的数据分析中最为广泛使用的连通性分析模型^[17]. 结构方程模型的缺点主要表现在: a. 它只使用了相关矩阵的信息, 这样并不能够建模区域间相互的连接, 使得模型与实际的生物学约束不一致; b. 它没有用到时间序列中包含的信息, 即使随机改变数据发生的时间顺序, 结构方程模型分析仍然会得到同样的结果^[18].

2.3.2 多元自回归模型 (multivariate autoregressive modeling, MAR).

由于结构方程模型的许多局限性, Harrison 等^[19]建议使用多元自回归模型来分析 fMRI 数据. 多元自回归模型的推论基于 Granger 因果关系 (Granger causality). 如果一个时间序列 y 导致 (或者影响) x , 那么使用 y 的信息就可以预测 x 的值. Granger 因果关系可以被理解为可预测性, 即给出两个离散时间序列 x 和 y , 如果我们用过去的 x 和 y 值预测现在的 x 值, 比单独用过去的 x 值的预测更准确, 我们就说 y 和 x 存在 Granger 因果关系^[20].

自回归的方法是用时间序列来描述一个结构, 用过去时间序列的线性加权来预测当前时间序列的值. 多元自回归模型将这种方法扩展到多元的时间序列, 用 d 维的变量表示 d 个分离的功能区, 所有区域的当前向量值用过去时间的向量值的线性和表示. 通过回归模型预测得到的误差变异可以评定模型可预测程度的好坏, 以及比较不同的模型. 如果把 fMRI 观测数据分解为不同实验因素水平的集合分别进行分析, 就可以研究实验因素水平的变化调节了哪些区域间的功能连通性, 或者说区域间的 Granger 因果关系发生了哪些变化. 多元自回归模型

刚刚开始应用于 fMRI 数据分析,但是在脑电图 (electroencephalograph, EEG) 和 脑 磁 图 (magnetoencephalography, MEG) 的数据分析中已经有了比较多的应用^[21].

2.3.3 动态因果模型 (dynamic causal modeling, DCM).

动态因果模型是专门为 fMRI、EEG 和 MEG 数据分析而设计的另一种功能连通性分析方法^[22, 23]. 它把脑功能描述成一个具有“因果”关系的动态系统: 一个神经区域的激活通过区域间的连接导致其他神经区域激活水平的变化, 同时通过自连接改变自己的激活水平. 动态因果模型的一个显著优点是它将 BOLD 的生理响应模型加入到功能整合的模型中^[24], 因此可以被认为是直接在神经元 (或神经元集合) 水平上的建模分析. 相比之下, 结构方程和多元自回归模型只是对观测的 fMRI 数据序列进行建模.

对于非线性的神经系统, 动态因果模型用双线性微分方程组来近似描述. 模型把人脑神经系统表示成一个动态的输入 - 状态 - 输出系统, 并且由实验设计的外部输入引起不同脑区状态的瞬时响应. 其中包含三类连通性参数: 第一类参数表示外部输入直接对神经区域激活程度的影响 (如呈现视觉或听觉刺激使初级感觉皮层激活). 这种输入是对整个系统的扰动, 对系统辨识和因果推断有重要的意义, 但是这种扰动是与特定区域相关的效应 (region specific effect), 并不是连通性. 第二类参数, 即“内在连通性” (intrinsic connections), 指没有实验设计扰动的情况下一个区域对另一个区域施加的影响. 它可以被看作实验背景条件下的基线连通模式. 第三类参数, 或者叫“双线性参数” (bilinear terms), 描述由操纵实验条件造成的区域间内在连通性的变化, 即有效连通性.

动态因果模型用贝叶斯的方法来估计模型参数. 通过调整模型的神经动力学和血液动力学参数, 使模型与 fMRI 数据获得最佳拟合. 受计算复杂性的限制, 目前应用 SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) 做数据分析时, DCM 模型目前只能建模不超过 8 个独立的功能区^[22]. 动态因果模型研究中的常用方法是将所要研究的问题建模成相互竞争的假设 (用不同的 DCM 模型来表示), 然后进行基于贝叶斯估计的模型比

较, 在模型的拟合度和复杂程度之间平衡, 得到最优的模型, 从而验证理论假设^[25].

动态因果模型用相对精确的方法对实验条件和皮层区域的激活模式在神经元水平进行建模, 这更适合于解释大脑的信息流动, 比结构方程模型和多元自回归模型有更好的应用前景. 目前已经有很多应用 DCM 分析 fMRI 数据的研究^[26~30]. DCM 模型的一个局限性是, 每个区域只用一个状态变量来表示 (神经元激活水平), 不能区分兴奋和抑制等不同的神经活动状态.

2.4 弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)

对功能连通性的研究也使人们更关注功能连通性的生物学约束, 即人脑内解剖结构上的连通性. MR 弥散张量成像技术的发展和运用使无创的解剖连通性研究成为现实.

弥散成像技术测量的是水分子的弥散方向. 由于水分子在脑白质纤维束中的弥散具有很强的方向性, 通过计算主要弥散方向, 可以重建水分子弥散的轨迹, 即脑白质纤维的轨迹. 用这种方法得到的白质纤维轨迹可以在一定程度上表明脑区之间的解剖连通性关系^[31]. 弥散张量成像把观测数据在每个体素中构造一个弥散张量, 通过此弥散张量的特征值与特征向量来反映水分子在该体素内的弥散特性, 重建脑内的解剖连通性图. 张量可以用一个弥散椭球体表达, 在各向同性的组织中, 弥散张量为球形, 在各向异性的组织中, 弥散张量为椭球形, 其主轴方向对应该体素内纤维束的走向.

弥散张量成像是目前唯一可以无损伤检测脑白质纤维轨迹和解剖连通性的方法, 已被用于检查多种功能障碍的连通性缺陷, 比如脑肿瘤、阅读障碍、精神分裂症等, 并成为一种常规临床检验方法^[32]. 在研究中, 弥散张量成像也随着算法和技术的完善而得到更多的应用. 它与功能连通性研究具有互补性, 两者结合有助于对功能整合的深入理解和研究. 如可以把 DTI 的结果用于动态因果模型中对特定连接的先验概率的假定, 有助于提高统计分析的准确性和有效性, 解决把灵长类动物解剖连通性的研究结果应用到人类研究时的误导问题和被试个体差异问题^[18]. 目前, 弥散张量成像只能研究各向异性比较高的脑白质结构, 而对纤维分支多和弥散方向性低的脑灰质的成像效果很差.

3 功能连通性研究的进展

3.1 功能和解剖连通性之间的关系

脑皮层区域之间功能和解剖连通性的关系一直是研究者感兴趣的问题. 大量研究已表明, 一些已知的脑区域间解剖连接存在着对应的功能联系, 如左右半球相应的运动皮层^[33], 视觉皮层^[34], 听觉皮层^[35]等区域之间的解剖和功能上的连通性. 一些已知有功能联系的区域间的解剖连接也被证明, 比如布洛卡区 (Broca's area) 和威尔尼克区 (Wernicke's area)^[36].

Koch 等^[37]用磁共振成像研究了功能连通性和解剖连通性之间的关系. 他们用弥散张量成像获得白质的解剖连通性, 并记录静息状态 (resting state) 下的血氧水平依赖信号, 用计算体素间激活时间进程的相关系数的方法计算功能连通性. 研究发现, 灰质像素间很高的功能连通性可能在白质内仅显示很小的相关, 即功能连通性和解剖连通性之间不是简单的对应关系. 高解剖连通性的区域, 即白质纤维束直接联系明确的区域间, 通常相应会显示高的功能连通性, 但相反却不一定成立, 因为功能连通性也有可能直接由灰质内的连接实现.

3.2 关于类别效应 (category effects) 的研究

大量的神经心理学与功能成像研究提示, 不同类别客体或概念的表征可能在双侧梭状回 (bilateral fusiform)、枕叶中回 (midoccipital cortex) 和颞叶下回 (inferior temporal regions) 等分离的皮层区域^[2]. Caramazza 等^[38]认为不同的区域对不同进化重要性的类别进行表征, 如动物、植物和工具. 还有人认为不同的分类与该类客体信息的类型有关, 比如有生命的物体与知觉信息相关, 而人造物体与其功能信息相关^[39]. 而基于连接主义的观点认为, 在联合分布的神经系统中, 概念被定义为与不同属性的不同程度的关联. 应用有效连通性的方法可以为类别效应理论提供更直接的证据^[26, 27, 29, 40].

Mechelli 等^[26]用 DCM 模型研究了在被动接受词汇任务时类别效应是受自上而下还是自下而上机制的影响. 研究者建立了从枕叶视皮层到类别表征区的自下而上连通性和顶叶到类别表征区的自上而下连通性的模型, 分析客体类别对这些通路的影响. 结果表明, 类别效应会调节从枕叶视皮层 V3 区到类别表征区域的自下而上的连接, 而对自上而下的连接没有影响. Mechelli 等^[27]进一步对比了类别想象任务与类别知觉任务, 发现在知觉任务中,

类别效应调节了从初级感觉区域到类别表征区域的自下而上的连通性, 而在想象任务中, 类别效应调节了从前额叶皮层到类别表征区域的自上而下的连通性, 说明类别效应的调节机制会随着实验任务的不同而不同, 提示客体类别表征的两种不同机制. Noppeney 等^[29]采用图片和词语两种刺激形式, 内隐和外显两种语义任务来研究类别选择效应, 并应用 DCM 模型分离出两种不同的类别选择机制: 在腹侧通路枕颞皮层上, 工具类别选择的响应与任务无关, 但是受到自下而上的调制而对图片反应更强, 在背侧通路枕顶皮层上, 工具类别选择的响应与刺激的形式无关, 但是受到来自左侧前额叶自上而下的调制而对外显的语义任务反应更强, 结果支持了最近的语义记忆理论.

3.3 双手运动协调 (bimanual motor coordinate) 的功能连通性研究

双手执行不同任务时的协调和干扰是日常生活中常见的现象, 也是心理学和神经科学领域广泛关注的问题^[41, 42]. 如在完成两只手同时分别画直线和圆的任务时, 被试者会表现出很强的把直线画得像圆, 而把圆画得像直线的趋势. 这种现象被认为是由左 / 右半球的运动系统的功能连通性造成的^[42, 43].

Zhuang 等^[44]应用探索性的结构方程模型, 研究了双手运动协调任务时的功能连通性. 在被试者用不同的频率比完成双手手指敲击任务时, 发现左 / 右初级运动皮层 (M1), 左 / 右后背侧前运动皮层 (PMdc) 和辅助运动区 (SMA) 激活水平之间存在时间相关. 从最佳拟合的模型可以看出, 有 4 个区域与右侧初级运动皮层 (M1) 相连, 提示由于左手是非优势手而需要其他区域 (比如左 / 右前运动皮层和辅助运动区) 更多的支持. 左 / 右初级运动皮层之间的交互作用可能说明左右手的协调机制. 同时, 右侧前运动皮层 (PMC) 与两侧的初级运动皮层都有关联, 提示其可能是双手协调任务中冲突的主要来源.

3.4 阅读中神经连通性的调节作用

人类的语言功能依赖于左半球皮层内的分布式区域间的协调运作. 脑损伤研究表明, 语言产生的损伤与布洛卡区相关联, 而语言理解的损伤与威尔尼克区相关联, 但目前对于这些皮层区域之间协调运作的认识还很少^[44].

He 等^[47]研究了汉语阅读时的功能连通性及调节情况. 研究者对比了读汉语拼音、读汉字以及单纯舌部运动条件下区域之间相关性的差别, 以及功能

连通性的动态响应. 结果发现, 在涉及基于装配性语音编码 (assembled phonological codes) 的读汉语拼音条件下, 激活了从初级运动皮层到布洛卡区到威尔尼克区通路的连通性模式, 而在涉及基于寻址性语音编码 (addressed phonological codes) 的读汉字条件下, 激活了从初级运动皮层到辅助运动区到布洛卡区通路的连通性模式. 结果提示, 大脑内语言加工所涉及的区域及其连通性会受到语言学特征的调节.

3.5 关于孤独症 (autism) 的研究

Just 等^[45]提出低连通性理论 (underconnectivity theory) 来解释孤独症的成因, 他认为孤独症是一种由于整合回路发展不良而产生的认知和神经生物学障碍, 患者缺乏神经和认知水平的信息整合. 已有研究表明, 孤独症患者的信息加工更依赖于低级水平如视觉空间特征的加工模式, 更依赖于大脑右侧半球的信息加工. 孤独症往往表现为对一类任务表现较好, 比如视觉空间细节、知觉学习、视觉搜索等, 而对另一类需要更复杂信息加工的任务则表现较差, 比如语言理解任务. 低连通性理论预测, 当面对高级认知水平的整合加工时, 孤独症患者会表现出困难.

Koshino 等^[46]对比了孤独症患者和正常对照组在完成字母工作记忆任务 (n-back 任务) 时的功能连通性. 研究者通过手工选取相关感兴趣区域, 然后对感兴趣区域时间序列进行交叉相关和因素分析, 得到功能连通性图. 结果发现, 孤独症组前额叶区域与右侧颞叶区域有更高的相关, 而控制组前额叶与左侧颞叶区域有更高的相关, 孤独症组中很多区域之间的相关性要显著低于控制组. 这些结果提示, 孤独症患者与正常人可能通过不同的编码策略完成同样的工作记忆任务, 孤独症组可能采用视觉编码, 而正常控制组则可能利用语言编码.

4 对功能连通性进行因果推论的困难

应用神经成像研究脑功能连通性的一个主要局限性是很难得出清楚的因果推论, 因为远距神经系统的神经生理事件之间的时间相关 (功能连通性), 可能并不是由一个神经系统对另一个神经系统的影响 (有效连通性) 导致. 有研究讨论了两种进行有效连通性推断的可能方法, 即时间优先性 (temporal precedence) 和干扰研究 (perturbation studies)^[46].

时间优先性是指, 如果 A 区域的激活先于 B 区域的激活, 那么可以认为 A 区域的激活通过两

区域间的功能连通导致 B 区域的激活. 但在 fMRI 研究中, 受 BOLD 信号时间响应的延迟的限制, 神经元水平的时间优先性很难从血液动力学中检测出来. 比如, A 区域激活导致了 B 区域的激活, 但因为两个区域时间响应的延迟不同, B 区域的血液动力响应可能比 A 区域更早出现. 因此根据基于 BOLD 信号的时间优先性结果并不能明确地得到因果推论. 一个可能的解决方法是利用高时间分辨率的 EEG 和 MEG 技术与高空间分辨率的 fMRI 等技术相结合, 以获得更精细的大脑功能活动动态过程^[47].

对神经系统的特定区域进行干扰并观察干扰的结果是另一种推断因果关系的方法. 大量神经功能成像实验通过呈现视觉、听觉和生理等形式的刺激来干扰神经元的激活水平. 这种方法的优点是可以精心设计的实验进行相对比较精确的时间和空间定位, 同时可以对特定的皮层区域有选择地改变神经激活水平来评价这个区域激活时对其他没有被干扰区域的交互效应, 如透颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 可以暂时干扰大脑功能. 把 TMS 与 fMRI 相结合, 也是研究功能连通性十分有效的方法^[48, 49].

综上所述, 脑功能连通性研究的发展, 是神经科学、心理学、影像医学、统计学和信息科学等多学科交叉合作的结果. 脑功能连通性研究的发展, 有利于我们更深入地理解人脑在系统水平上的运作方式, 是今后认知神经科学发展的一个重要方向.

参 考 文 献

- 1 Bartels A, Zeki S. Functional brain mapping during free viewing of natural scenes. *Hum Brain Mapping*, 2004, **21** (2): 75~85
- 2 Gazzaniga M S, Ivry R B, Mangun G R. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. New York: W.W. Norton & Company, 1998. 394~399
- 3 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** (1): 5~14
- 4 Friston K J, Frith C D, Frackowiak R S J. Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Hum Brain Mapp*, 1993, **1** (1): 69~79
- 5 Friston K J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp*, 1994, **2** (1~2): 56~78
- 6 Liu Y, Gao J-H, Liotti M, *et al.* Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs. *Nature*, 1999, **400** (6742): 364~367
- 7 He A G, Tan L H, Tang Y Y, *et al.* Modulation of neural connectivity during tongue movement and reading. *Hum Brain*

- Mapp, 2003, **18** (3): 222~232
- 8 Mitra P, Ogawa S, Hu X, *et al.* The nature of spatiotemporal changes in cerebral hemodynamics as manifested in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 1997, **37** (4): 511~518
 - 9 Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, *et al.* Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (1): 253~258
 - 10 Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 2005, **26** (1): 15~29
 - 11 Koshino H, Carpenter P A, Minshew N J, *et al.* Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, 2005, **24** (3): 810~821
 - 12 McKeown M J, Makeig S, Brown G G, *et al.* Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 1998, **6** (3): 160~188
 - 13 Friston K J. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 1997, **6** (3): 218~229
 - 14 Stamatakis E A, Marslen-Wilson W D, Tyler L K, *et al.* Cingulate control of fronto- temporal integration reflects linguistic demands: A three-way interaction in functional connectivity. *NeuroImage*, 2005, **28** (1): 115~121
 - 15 McIntosh A R, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*, 1994, **2** (1): 2~22
 - 16 Zhuang J-C, LaConte S, Peltier S, *et al.* Connectivity exploration with structural equation modeling: an fMRI study of bimanual motor coordination. *NeuroImage*, 2005, **25** (2): 462~470
 - 17 Gonçalves M S, Hall D A. Connectivity analysis with structural equation modelling: an example of the effects of voxel selection. *NeuroImage*, 2003, **20** (3): 1455~1467
 - 18 Ramnani N, Behrens T E J, Penny W, *et al.* New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry*, 2004, **56** (9): 613~619
 - 19 Harrison L, Penny W D, Friston K. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *NeuroImage*, 2003, **19** (4): 1477~1491
 - 20 Goebel R, Roebroeck A, Kim D S, *et al.* Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Reson Imaging*, 2003, **21** (10): 1251~1261
 - 21 Bressler S, Scott Kelso J A. Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cogn Sci*, 2001, **5** (1): 26~36
 - 22 Friston K J, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 2003, **19** (4): 1273~1302
 - 23 David O, Kiebel S J, Harrison L M, *et al.* Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage*, 2006, **30** (4): 1255~1272
 - 24 Stephan K E, Harrison L M, Penny W D, *et al.* Biophysical models of fMRI responses. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, **14** (5): 629~635
 - 25 Penny W D, Stephan K E, Mechelli A, *et al.* Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 2004, **22** (3): 1157~1172
 - 26 Mechelli A, Price C J, Noppeney U, *et al.* A dynamic causal modeling study on category effects: bottom-up or top-down mediation?. *J Cogn Neurosci*, 2003, **15** (7): 925~934
 - 27 Mechelli A, Price C J, Friston K J, *et al.* Where bottom-up meets top-down: neuronal interactions during perception and imagery. *Cereb Cortex*, 2004, **14** (11): 1256~1265
 - 28 Mechelli A, Crinion J T, Long S, *et al.* Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *J Cogn Neurosci*, 2005, **17** (11): 1753~1765
 - 29 Noppeney U, Price C J, Penny W D, *et al.* Two distinct neural mechanisms for category- selective responses. *Cereb Cortex*, 2006, **16** (3): 437~445
 - 30 Haynes J-D, Tregellas J, Rees G. Attentional integration between anatomically distinct stimulus representations in early visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (41): 14925~14930
 - 31 Stieltjes B, Kauffman W E, van Zijl P C, *et al.* Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *NeuroImage*, 2001, **14** (3): 723~725
 - 32 Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003, **4** (6): 469~480
 - 33 Jiang T, He Y, Zang Y, *et al.* Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum Brain Mapp*, 2004, **22** (1): 63~71
 - 34 Lowe M J, Mock B J, Sorenson J A. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*, 1998, **7** (2): 119~132
 - 35 Cordes D, Haughton V M, Arfanakis K, *et al.* Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 2000, **21** (9): 1636~1644
 - 36 Hampson M, Peterson B S, Skudlarski P, *et al.* Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp*, 2002, **15** (4): 247~262
 - 37 Koch M A, Norris D G, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2002, **16** (1): 241~250
 - 38 Caramazza A, Shelton J. Domain-specific knowledge systems in the brain: The animate - inanimate distinction. *J Cogn Neurosci*, 1998, **10** (1): 1~34
 - 39 Warrington E, Shallice T. Category specific semantic impairments. *Brain*, 1984, **107** (3): 829~853
 - 40 Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, *et al.* Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity. *Brain Lang*, 2005, **93** (1): 32~45
 - 41 Chan T, Chan K. Effect of frequency ratio and environmental information on spatial coupling: a study of attention. *Ecol Psychol*, 1995, **7** (2): 125~144
 - 42 Franz E A, Zelaznik H N, McCabe G. Spatial topological constraints in a bimanual task. *Acta Psychol*, 1991, **77** (2): 137~151
 - 43 Kelso J A S, Scholz J P, Schoner G. Dynamics governs switching among patterns of coordination in biological movement. *Phys Lett A*, 1988, **134** (1): 8~12
 - 44 Di Vergilio G, Clarke S. Direct interhemispheric visual input to

- human speech areas. *Hum Brain Mapp*, 1997, **5** (5): 347~354
- 45 Just M A, Cherkassky V, Keller T A, *et al.* Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 2004, **127** (8): 1811~1821
- 46 Lee L, Harrison L M, Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, 2003, **19** (2): 457~465
- 47 饶恒毅, 陈霖. 多方式认知功能成像研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2001, **28** (6): 806~810
- Rao H Y, Chen L. *Prog Biochem Biophys*, 2001, **28** (6): 806~810
- 48 Ferrarelli F, Haraldsson H M, Barnhart T E, *et al.* A [¹⁸F]-fluoromethane PET/TMS study of effective connectivity. *Brain Res Bull*, 2004, **64** (2): 103~113
- 49 Pleger B, Blankenburg F, Bestmann S, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced changes in sensorimotor coupling parallel improvements of somatosensation in humans. *J Neurosci*, 2006, **26** (7): 1945~1952

Progress in Functional Connectivity Analysis*

DI Xin, RAO Heng-Yi**

(Department of Psychology & Center for Functional Brain Imaging, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract Conventional neuroimaging methods primarily focus on functional localization, through which specific cognitive functions are localized to specific brain regions. However, fully understanding the human brain function requires characterization of functional integration within and among the functionally specialized regions in addition to functional localization. Functional connectivity and effective connectivity analyses have been developed to investigate functional integration in human brain. Several approaches for modeling functional connectivity and effective connectivity, including the time-series correlation, psychophysiological interaction (PPI), structural equation modeling (SEM), dynamic casual modeling (DCM), and diffusion tensor imaging (DTI) are reviewed. The applications of functional connectivity analysis to the studies of object representation, motor coordinate, language, and autism are demonstrated. Functional connectivity study will highly enrich our knowledge about the dynamic integration in the human brain.

Key words functional neuroimaging, functional connectivity, effective connectivity, psychophysiological interaction, structural equation modeling, dynamic casual modeling

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (G30470571), The Initiative Scientific Research Foundation, The Tongshan Foundation, and The 985-2 Program (2006-90015-3272210) at Sun Yat-Sen University.

**Corresponding author. Tel/Fax: 86-20-84114266, E-mail: edsrhy@mail.sysu.edu.cn, Hengyi@gmail.com

Received: July 11, 2006 Accepted: August 30, 2006