科学通报 2016 年 第 61 卷 第 18 期: 2035 ~ 2052
评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

面向 fMRI 数据的人脑功能划分

赵学武[①②], 冀俊忠[①*], 梁佩鹏[③]

① 北京工业大学计算机学院, 多媒体与智能软件技术北京市重点实验室, 北京 100124;
② 南阳师范学院软件学院, 南阳 473061;
③ 首都医科大学宣武医院, 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053
* 联系人, E-mail: jjz01@bjut.edu.cn

2016-01-11 收稿, 2016-03-10 修回, 2016-03-11 接受, 2016-06-03 网络版发表
国家重点基础研究发展计划(2014CB744601)、国家自然科学基金(61375059, 61332016)、教育部博士点学科专项科研博导类基金(20121103110031)、北京市自然科学基金重点 B 类(KZ201410005004)、河南省基础与前沿技术研究计划(142300410396)和河南省科技计划(142300410044)资助

摘要 人脑是目前人类发现的最复杂和最具智能的功能组织系统之一. 数以万计的神经元相互连接形成了复杂的脑结构, 并通过相互间的作用表现出多样的智能活动. 脑功能研究是脑科学研究中最重要的内容之一, 尤其是功能磁共振成像(fMRI)技术的出现, 为人脑功能的研究带来了新的发展机遇. 近年来, 开始利用基于fMRI数据的计算方法对人脑进行功能的划分, 已有研究表明, 功能划分所产生的人脑功能子区域比结构图谱中的脑区具有更高的功能一致性, 因此更适合用于人脑的功能分析. 进一步讲, 把人脑功能划分产生的功能子区域用于人脑功能网络的构建能够获得更具可解释性的人脑功能网络, 能为人脑疾病机理的研究和探索提供新的手段. 本文以fMRI数据为基础, 首先, 介绍了fMRI数据采集、人脑功能划分及其基本流程; 其次, 给出了一种人脑功能划分方法的分类体系, 并详细阐述了其中主要的人脑功能划分算法; 再次, 梳理了人脑功能划分中常用的相似性度量和评价指标; 最后, 总结了人脑功能划分的应用, 并深入地分析了人脑功能划分中存在的挑战及未来的研究方向, 以期对相关研究提供有益的参考.

关键词 功能磁共振成像, 人脑功能划分, 人脑功能图谱, 功能一致性度量, 分类体系

人脑是人们发现的最复杂的组织系统之一. 人脑分布有数以万计的神经元, 这些神经元通过大量的突触连接形成结构复杂的大脑[1]. 而复杂的大脑结构是大脑功能多样性和智能性的物质基础和生理基础. 大脑能够不断地接收信息(刺激)并智能地完成各种功能, 使人类能够适应环境得以生存, 并创造出灿烂的文明. 人脑的功能研究是脑科学中极其重要的一个领域, 也是当前最重要的研究热点之一[2]. 尤其是近年来, 伴随着计算技术和神经影像技术的快速发展, 世界上一些国家先后提出了关于脑的重大研究计划并组建了一批专业性的人脑研究机构, 如欧盟人脑计划、美国BRAIN计划、日本人脑研究计划等. 这些重大的人脑研究计划及其研究机构的推出, 极大地推动了人脑功能研究的发展, 为大脑功能的研究带来了新的机遇. 在人脑功能研究的方法和技术层面上, 功能指标度量、人脑功能连接组、人脑功能网络、人脑功能划分等都是常用的人脑功能研究手段: (1) 功能指标度量用来刻画局部脑区的功能一致性, 主要的计算度量有坎德拉和谐系数(regional homogeneity, ReHo)[3]、低频波动振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)[4]等. 其中, ReHo度量因具有鲁棒性强和计算简单的优点而受到研究者

引用格式: 赵学武, 冀俊忠, 梁佩鹏. 面向 fMRI 数据的人脑功能划分. 科学通报, 2016, 61: 2035–2052
Zhao X W, Ji J Z, Liang P P. The human brain functional parcellation based on fMRI data (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2035–2052, doi: 10.1360/N972015-01057

© 2016《中国科学》杂志社

的广泛青睐[5]. 研究表明, ReHo的值不仅能够揭示脑区信息处理或功能等级的复杂程度, 而且其个体差异与相应皮层的形态学差异也存在一定的相关性[6,7]. 更重要的是, ReHo度量具有较高的重测信度[5,8], 能够可靠地反映大脑在不同状态下的神经活动及其特点. (2) 人脑功能连接组能在不同尺度上建立功能连接, 并采用中心度[9]等度量分析人脑功能连接网络的拓扑特性, 进而揭示人脑内部的工作机理. (3) 与人脑功能连接组不同, 人脑功能网络既重视功能连接模式的识别, 又关注结点的产生及其特性. 其中, 中国科学院自动化研究所蒋田仔研究员[10,11]所提出的脑网络组研究极大地推动了人脑功能网络研究的发展. (4) 人脑功能划分是一种通过分割大脑皮层研究大脑功能特性的方法. 由于其产生的人脑功能子区域为人脑功能连接组和人脑功能网络提供了良好的结点抽象对象, 所以该方法在人脑功能研究中占据着更为基础性的地位.

人脑功能划分不仅可以产生人脑功能子区域, 也能够反映人脑的功能特征. 一方面, 人脑功能划分可以得到人脑功能图谱, 揭示全脑或局部脑区的功能特征. 个体人脑功能划分可用于研究被试间的个体差异性, 有助于发现大脑功能与个体外部行为的关联性, 进一步加深对脑功能与脑结构本质关系的理解, 窥探脑疾病的发病原理和增强辅助医疗诊断系统的应用. 另一方面, 人脑功能划分产生的脑功能子区域可为人脑功能网络的构建提供良好的结点抽象基础[12]. 这是因为网络结点是构成脑功能网络的要素之一, 其质量的好坏在一定程度上决定了整个人脑功能网络的优劣; 而人脑功能划分所提供的人脑功能子区域具有高度的功能一致性, 能为人脑功能网络结点的创建提供更加坚实可靠的依据, 从而使人脑功能网络更具可信性和可解释性[13]. 因此, 人脑功能划分的研究具有重要的理论意义和研究价值. 近10多年来, 新的思想不断涌现, 新的人脑功能划分方法层出不穷, *NeuroImage*[2,14~23], *Human Brain Mapping*[24~27], *PLoS One*[28,29], *Cerebral Cortex*[30,31]等国际权威杂志以及相关重要国际会议[32~35]多次报道了这方面的研究工作, 在脑科学领域掀起了一股研究人脑功能划分的热潮. 同时, 脑磁图(magnetoencephalography, MEG)、脑电图(electroencephalogram, EEG)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等神经影像技术也为人脑功能研究提供了必要的工具和手段. 其中, fMRI技术由于具有无创伤性、分辨率高和操作简单易重复等优点, 受到广大人脑功能研究者的青睐, 成为目前人脑功能研究中获取神经影像数据的主流技术[22,36].

在上述研究背景下, 本文以fMRI数据为基础, 综述了近年来基于fMRI数据的人脑功能划分方法的研究现状; 然后对该领域目前所面临的问题进行了分析并预测了未来的研究方向. 本文试图为面向fMRI数据的人脑功能划分勾勒出一个较为全面而清晰的概貌, 为相关领域的研究者提供有益的参考.

1 fMRI数据和人脑功能划分

1.1 fMRI数据

fMRI是由Ogawa等人[37]提出的一种新的研究人脑的神经影像技术, 被Kwong等人[38]第一次用于人脑研究. 其基本原理是: 神经细胞活动时需要消耗氧气, 这些氧气是依靠神经细胞周围的微血管中的血红蛋白输送过来的. 因此, 当神经活动时, 其附近的血流会增加以及时补充消耗掉的氧气, 最终使局部的血液增加, 促使血液中的含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度发生改变. 而脱氧血红蛋白是一种顺磁性物质, 其浓度的变化会引起磁共振信号强度的变化. fMRI扫描仪以一定的时间分辨率对这种连续变化的磁信号采样, 最终得到能够反映神经细胞(元)活动的时间序列. 在核磁医学上, 把由于含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度的变化而引起的磁共振信号的变化称为血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)效应, 并把相应的磁共振信号也称为BOLD信号. 由此可以看到, BOLD信号是对神经活动的一种间接测量. 与EEG, MEG, 正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)等技术相比, fMRI技术具有较高的空间分辨率和时间分辨率、无创伤性、操作简单、易重复、可同时获得功能像和结构像等优点. 这些优点可以使研究者得到大量且全面的fMRI数据.

使用fMRI技术做医疗诊断或科学研究, 首先要得到相关被试的数据. fMRI数据的采集是一个耗时费力的过程, 采集数据的质量将对研究结果产生根本性的影响. fMRI数据的一般采集流程(图1), 具体来说: (1) 实验范式设计. 研究者根据自己要解决的问题和fMRI的特点及相关的认知知识设计出合理的

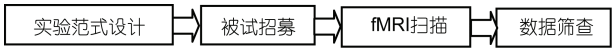


图 1 fMRI数据采集流程图
Figure 1 The flow chart of fMRI data acquisition

实验范式, 并提供相应的实验材料. (2) 被试招募. 研究者依据要解决的问题和设计的实验范式, 招募合适的被试; 同时对同意的被试进行一定的训练并签署知情同意书. (3) fMRI扫描. 被试按照约定时间到扫描机房门口并在操作员的指导下完成扫描. (4) 数据筛查. fMRI数据的采集过程受被试、操作员和扫描仪等多种因素影响, 因此需要操作员和研究者根据经验对数据进行筛查.

fMRI是通过测量神经细胞周围血管中血液浓度的变化而间接反映神经活动的神经影像技术. fMRI的成像原理和被试的特点决定了fMRI数据的特点: (1) 信噪比较低. 神经细胞及其周围血管的状态不仅受到神经活动的影响, 也受到呼吸作用和生理作用等非神经活动的影响. 被试在扫描仪中的状态也会带来噪音, 如头动、其他的思维活动等; 扫描仪的匀场过程伴随着温度的上升. 这些都会增加数据的噪音, 降低数据的质量. (2) 数据维度较高. 在脑成像时, fMRI会把大脑分割成数以万计的体素, 然后以一定的时间分辨率不断对全脑采样(成像). 在fMRI数据处理中, 一次全脑扫描通常被作为一个处理单元; 而一个全脑的数据维数较高, 会给程序操作带来困难, 容易造成"维灾难"问题. (3) 数据分布差异较大. 对不同被试来说, 大脑形状和体积的差异是比较大的. 这就使得不同被试的大脑数据在对应切片上和全脑上都有不同的分布, 可能会给数据处理和所得结论的有效性带来不利影响. 针对fMRI数据的这些特点, 目前比较一致的做法是: 在处理fMRI数据之前, 先对其做预处理. 这样既可以提高数据的质量, 也可以减轻个体差异带来的不利影响.

1.2 人脑功能划分

人脑功能研究可以在不同尺度上进行, 目前大致可以分为微观尺度、中(介)观尺度和宏观尺度. 在微观尺度上, 研究者采用膜片钳记录、微电极细胞内或细胞外记录等方法, 力图从神经元的相互作用而引起神经系统状态的变化揭示人脑活动的规律[39~41]. 在中(介)观尺度上, 利用场电位记录和光学成像等方法研究大脑的皮质柱(功能柱), 试图在较大的尺度上研究脑功能的组织性[42,43]. 在宏观尺度上, 研究者通常以人脑功能区域为基本操作单位, 揭示全脑或较大区域的功能活动规律[44~48]. 相比之下, 宏观系统层面上的人脑功能研究不但能够得到较为合适的数据量, 研究的结果也能够较好地表征生物学含义; 而且大脑中的基本功能是由局部区域内的体素协同完成的[49,50]. 因此, 宏观尺度上的人脑功能研究受到众多学者的青睐, 已成为目前较为主流的人脑功能研究方式. 获得大脑功能区域是其中的一个既基础又重要的步骤; 而人脑功能划分方法能够产生功能一致性更强的人脑功能子区域, 为在区域系统水平上做进一步研究奠定基础.

在fMRI中, 人脑功能划分是以体素的时间序列为数据, 根据功能一致性度量策略把人脑或局部脑区分割为一定数量的互不相交的脑功能子区域(亚区). 由此可以看到, fMRI人脑功能划分需要满足两个条件: (1) 人脑功能亚区内的体素信号与其之外的体素信号相比具有更强的一致性; (2) 人脑功能划分产生的脑功能亚区两两互不相交. 人脑功能划分产生的脑功能亚区体现了大脑的功能组织性, 揭示了大脑的功能组织架构, 使研究者可以在较大尺度上把握人脑的功能特征. 人脑功能划分受人脑复杂性和人脑状态及研究策略等因素的影响, 因此其分类角度是多样的. 根据划分操作时数据来源的被试数量和是否考虑随机效应, 人脑功能划分可分为单被试水平(subject-level)人脑功能划分和组水平(group-level)人脑功能水平划分. 单被试水平人脑功能划分以某个被试的fMRI数据为输入, 无需考虑随机效应, 最后得到该被试的脑功能亚区[2,14,15,51]. 因此, 单被试水平人脑功能划分是对某个被试的脑功能亚区及其分布的反映, 有利于做个体化的研究与应用, 如脑疾病诊断与治疗等. 组水平脑功能划分同时输入多个被试的fMRI数据, 要考虑到组内被试间的变化(随机效应), 对其做组化处理, 得到组水平的脑功能亚区[16~18,24,28,34,47,52,53]. 组水平脑功能划分相对于单被试水平脑功能划分更具有一般性, 因此具有更强的推理能力, 有利于得到更加普适有效的结论. 从采集数据时被试所处的状态角度, 人脑功能划分可以分为静息态人脑功能划分和任务态人脑功能划分. 用于静息态人脑功能划分的fMRI数据是被试在静息态下采集的, 采集成本低, 也比较适合于病人和小孩, 因此基于静息态数据的人脑功能划分近年

研究得比较多[2,14~18,23,52]. 静息态人脑功能划分是自发神经活动下对脑区做功能划分, 得到相应的功能图谱; 静息态是大脑的一种稳定状态, 因此静息态人脑功能划分比较适合研究与脑疾病相关的脑区的演变. 任务态下fMRI数据的采集要求被试在扫描过程中完成预先设计的任务, 如看图片、听语音等, 任务的复杂性影响数据采集的质量. 任务态人脑功能划分通常是研究人脑在某个特定任务下的活动特征[20,27,31,34,35,47,51,54,55], 了解脑区的活动特点, 并得到相应的脑激活图谱. 综合静息态人脑功能划分和任务态人脑功能划分, 研究者可以得到不同状态和不同任务下大脑功能的特点, 从而可以更加全面深入地揭示大脑的功能机制. 空间尺度上, 人脑功能划分可以分为局部脑区功能划分和全脑功能划分. 局部脑区功能划分是大脑的某个局部区域的功能划分, 如脑岛[16,19,31]、杏仁核[26]、视觉皮层[32,35,48,56]、初级运动区[53]等. 局部脑区功能划分是把功能混合的较大脑区划分为功能一致性更强的功能亚区, 反映了局部脑区的功能分布, 具有更强的针对性. 因此, 局部脑区功能划分可以研究与脑疾病相关的脑区, 及时发现脑区的异常变化, 对脑疾病的预防和诊断具有重要意义. 全脑功能划分是对全脑做功能划分, 可以得到全脑的功能亚区[15,18,20,25,27,30,51,52,55], 并把全脑的功能亚区及其分布称为全脑功能图谱. 全脑功能图谱是对全脑功能区域分布的表示, 可以使研究者在全脑范围上对大脑功能组织性有一个更深刻的理解. 因此, 全脑功能划分既可分析全脑的功能特性, 又能促进脑功能应用的发展, 在人脑功能研究中占据着重要的地位.

与人脑功能划分相比, 脑功能网络是对不同神经元、神经元集群或脑区之间动态活动交互融合的直观描述[57], 反映相对较为系统的功能. 用于网络结点抽象的脑区功能特点将对脑功能网络的构建产生质的影响. 在早期, 人脑功能网络中的结点抽象于人脑结构图谱中的结构区[58,59]. 这是不合适的, 其原因在于: (1) 结构区是根据大脑的某种结构特征(如胞体构筑和髓鞘密度等)做划分得到的, 并没有充分考虑功能的一致性; (2) 结构图谱通常作为模板使用, 没有考虑个体间的差异; (3) 得到的人脑功能网络的可解释性较差; (4) 可能对脑疾病的诊断和治疗带来负面影响. 而人脑功能划分产生的脑功能子区域具有较强的功能一致性(同质性), 能为人脑功能网络的构建提供良好的结点抽象. 因此, 研究者近年来开始研究通过人脑功能划分得到人脑功能图谱(人脑功能子区域)[15,18,20,25,27,30,51,52,55], 并通过再现性、可靠性等指标评价人脑功能图谱(人脑功能子区域)的质量. 人脑功能划分产生的人脑功能图谱(人脑功能子区域)为构建人脑功能网络提供了比较可信的被抽象脑区, 这体现了人脑功能划分的基础性地位, 也是其成为研究热点的一个重要原因.

面向fMRI数据的人脑功能划分流程一般包括以下5个步骤: 数据采集、数据预处理、功能一致性度量设计、功能划分方法和评价与解释(图2). 在该流程中, 步骤①是fMRI数据采集的过程. 步骤②对A数据做预处理, 得到高信噪比的fMRI数据B. 步骤③设计功能一致性度量, C为设计的度量(以皮尔逊相关为示例). 步骤④设计人脑功能划分方法, 结合③定义的功能一致度量对预处理后数据做人脑功能划分, 得到划分结果D(以全脑划分为示例). 步骤⑤根据指标对划分结果做出评价, 并给予一定的生物学解释.

由于人脑功能划分的目的是得到人脑功能亚区并用之对人脑功能特性做分析, 所以人脑功能划分方法是该流程中的核心步骤. 经过10多年的快速发展, 许多基于不同计算机理的人脑功能划分方法已经涌现出来. 下面将主要围绕这个核心步骤, 对现有面向fMRI数据的划分方法的基本原理、特点和不足加以比较和分析.

2 基于fMRI数据的人脑功能划分方法

迄今为止, 根据所采用的计算模型和机理的不同, 面向fMRI数据的人脑功能划分方法可以分为聚类的划分方法和非聚类的划分方法. 聚类的划分方法又可分为基于划分聚类的划分方法、基于层次聚类的划分方法、基于模糊聚类的划分方法和基于谱聚类的划分方法; 非聚类划分方法又可分为基于概率分布模型(probability distribution models, PDM)的划分方法、基于字典学习的划分方法、基于区域增长的划分方法和基于自组织映射(self organizing map, SOM)的划分方法. 这种人脑功能划分方法的分类体系如图3所示, 在每类方法下又可包含不同的具体算法.

2.1 基于聚类的划分方法

人脑功能划分是把大脑或脑区划分为功能高度

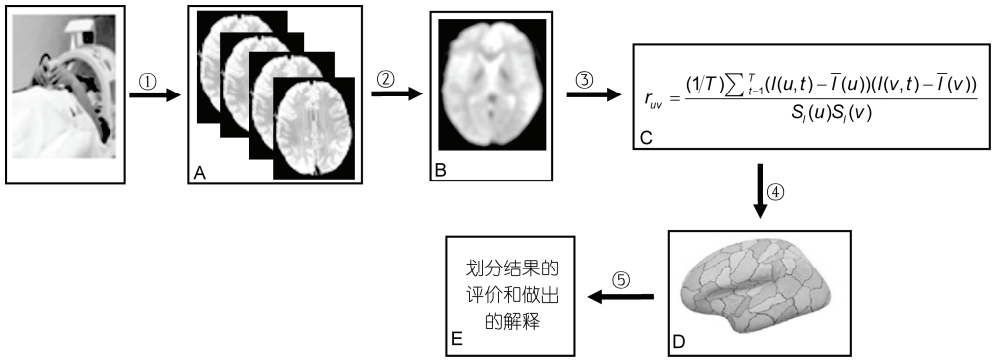


图 2 基于fMRI数据的人脑功能划分的流程图

Figure 2 The flow chart of the human brain functional parcellation based on the fMRI data

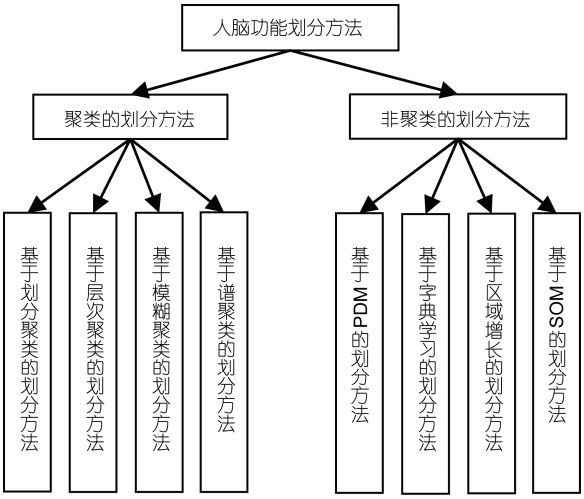


图 3 人脑功能划分方法分类图

Figure 3 The classification of the human brain functional parcellation methods

一致的子区域, 基于聚类机制的划分方法是人脑功能划分方法中最为常用的一类划分方法. 该划分方法根据聚类机制的不同又可细分为如下4种方法.

(ⅰ) 基于划分聚类的划分方法. 划分聚类方法根据使用的相似性度量把给定的数据分割为k个簇(划分), 任何两个簇都没有重叠. 该聚类方法与人脑功能划分的思想类似, 因此被较多研究者用于人脑功能划分[12,16,17,28,31,47,60]. 其中比较常见的是把划分聚类算法应用在基于功能相关图相似性的聚类中. 文献[12]把内侧额叶皮层中的每个体素和全脑灰质体素做功能相关, 得到归一化的功能相关图, 计算出衡量体素相关图相似性的功能相似矩阵$\boldsymbol{S}$; 接着把K-means算法用于$\boldsymbol{S}$, 得到内侧额叶皮层上的两个簇. 实验结果表明, 这两个聚类功能子区域具有各自的功能连接(functional connectivity, FC)模式, 分别与辅助运动区和前辅助运动区相对应. 文献[16]首先在脑岛上创建10个感兴趣区(region of interest, ROI), 计算每个ROI的rsFC的t-map, 把这些图以矩阵的形式存储, 并计算出功能相似性矩阵; 然后使用排序算法对相似性矩阵排序使元素与其到对角线距离平方之积的和最小. 运行K-means算法多次, 得到与文献[31]相似的结果: 脑岛被划分为脑岛前侧、脑岛中部和脑岛后侧3个功能亚区, 这说明脑岛是一个多功能体, 可以进一步做功能分离.

另一种常见的做法是直接对功能连接矩阵做划分聚类. 文献[28]把K-means用于纹状体的功能划分. 首先使用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板提取构成纹状体的尾状核和壳核并分别作为ROI, 计算每个被试的ROI中体素与其大脑余下部分的体素之间的皮尔逊相关系数, 得到每个被试的相关矩阵; 然后对其施加费舍尔-Z变换, 得到平均相关矩阵; 接着使用K-means算法对上述平均相关矩阵做聚类, 得到对尾状核和壳核两个ROI的功能划分. 实验发现, 尾状核和壳核的最优簇数目分别为9和6; 并用信息变化度量[61]衡量聚类的稳定性. 文献[60]使用最大间隔聚类算法对辅助运动区做两水平功能聚类. 该算法把聚类问题转化为约束优化问题, 找到一种簇标签划分使得接下来运行支撑向量机(support vector machine, SVM)时所得到的分类间隔在所有簇划分中是最大的. 个体水平上, 该算法根据脑区内体素的功能连接模式进行聚类, 然后基于被试间脑区分割的一致性在组水平上进行聚类.

基于划分聚类的划分方法是人脑功能划分中使用最多的方法, K-means算法是其典型代表. 该方法

具有效率高、简单易实现的优点. 但是也存在一些缺点: (1) 算法的运行结果对初始值敏感, 往往需要运行多次; (2) 需要预先确定或不断试探簇的数目; (3) 不能有效地处理非球形簇和不同尺寸的簇, 对离群点敏感. 因此, 该方法比较适合于对有一定先验知识的脑区做划分.

(ⅱ) 基于层次聚类的划分方法. 层次聚类是一种重要的聚类方法, 依据给定数据的相似性程度把数据组织成树形的层次结构. 这种方法有利于多粒度地研究人脑功能划分, 因此也被应用于人脑功能划分. 基于层次聚类的划分方法在静息态fMRI数据中用的较多[15,30,51,62]. 文献[15]首先采用ROI中每个体素的时间序列与其平均时间序列的均方根误差作为该ROI的功能一致性度量, 并选取具有局部最小均方根误差的ROI作为稳定种子点; 然后把种子点增长为脑功能划分的初始簇; 最后使用沃德链规则的层次聚类算法对上述初始簇做层次聚类, 得到功能簇树. 功能簇树的不同切割, 可得到不同粒度的脑功能划分图谱. 与标准切割(normalized cuts, NCUTS)算法相比, 该算法结果的重现性(Dice系数)较高, 且随着划分数的增加而增加; 而NCUTS算法结果的重现性随着划分数的增加而下降. 可能的原因是空间约束和严格的簇规模限制在很大程度上影响了结果的重现性. 文献[62]首先用格拉姆-施密特正交化技术处理信号来降低头动带来的不利影响, 并通过计算体素的平面回波成像(echo planar imaging, EPI)强度及其标准差去除信噪比较低的体素; 然后通过相关系数的谱分解定义一种体素间距离的新度量, 并在此基础上使用单链层次聚类算法对fMRI数据做功能聚类; 最后通过计算链的不一致系数和设置相应阈值决定最终的簇数目.

基于层次聚类的划分方法也被用于任务态的人脑功能划分. 文献[51]提出了一种有监督的聚类方法, 通过有监督聚类找到信息丰富的功能区来推测大脑的状态和被试的行为. 该方法使用空间约束的沃德层次聚类方法对体素聚类; 然后对聚类树做自顶而下的有预测分数度量的有监督修剪, 通过贪婪的方法最大化度量修剪优劣的预测分数; 最后使用划分中团块的平均信号做目标预测. 修剪后具有最高预测分数的子树集对应全脑的一个功能划分. 视觉刺激的fMRI实验结果表明: 新方法产生的簇由于良好的分离性而更具可解释性; 比基于体素的方法具有更可靠的预测能力.

基于层次聚类的划分方法是人脑功能划分中常用的方法, 能够以聚类树的形式表示聚类的过程. 在聚类前, 可加入一些信号的微处理操作, 如格拉姆-施密特正交化和过滤器等, 以提高信号的信噪比. 在聚类过程中, 往往选择单链规则、平均链规则和沃德链规则度量簇间的相似性. 聚类树显示了聚类的过程, 也反映子簇间的功能信息. 该方法的优点是可以使研究者在不同粒度上研究人脑功能划分; 但其不足之处在于该方法难以确定最后的划分结果, 对数据噪声非常敏感, 且需要较高的计算和存储代价.

(ⅲ) 基于谱聚类的划分方法. 谱聚类以谱图理论为基础, 通过计算亲合力矩阵的特征向量并以之为数据点来进行聚类, 把聚类问题转化为图的最优化问题. 作为一种新的聚类方法, 谱聚类在人脑功能划分中也得到了应用, 并取得了积极成果[14,18,24,53,63]. 例如, Craddock等人[24]提出了一种基于空间约束的NCUTS人脑图谱生成方法. 该方法把组平均划分策略和两水平组划分策略分别用于静息态fMRI数据的全脑划分, 并施加空间约束; 最后得到功能一致和空间连续的全脑功能图谱. 实验结果表明, 时间相关性组平均的重现性(Dice值)要高于空间相关性的组平均, 时间相关性和空间相关性在两水平聚类上相比也是如此, 可能的原因是空间相关性在个体间存在较大差异; 组平均过程会使功能区域间的边界变得模糊, 因此两水平组划分策略要优于组平均划分策略. 文献[63]提出了一种利用融合先验信息的半监督谱聚类算法对Brodmann44/45区做功能子区域划分的方法. 该方法有效地将前人的研究作为先验信息, 利用脑区已经存在的细胞构筑、结构或功能等信息来确定部分可靠的分类初始点, 抑制噪声对分割边界的影响. 该算法将扣带回分割为6个功能亚区, 得到的结果不仅体现了个体差异性, 而且还反映了亚区内的功能同质性.

基于谱聚类的划分方法也被用于重要脑区的功能划分. 文献[53]把谱聚类用于初级运动皮层的功能划分, 利用Type Ⅱ Eve图谱[64]把初级运动皮层作为ROI提取出来, 创建ROI中每个体素和全脑除ROI之外的所有体素的FC图, 并计算相应的eta^2方阵; 把谱聚类算法[65]用于该方阵, 得到一个二值方阵(若两个体素属于一个簇为1, 否则为0), 对所有被试的二值方阵做组平均得到一致性矩阵; 再将谱聚类用于组

水平的一致性矩阵，得到组水平的聚类结果. 实验中通过使用Dice系数衡量组间的空间相似性，进而确定谱聚类中簇的数目. 但是该方法需要对簇的数目做出估计. 文献[14]充分考虑到fMRI数据信噪比低和扫描时间较短的特点，提出了一种融合收缩估计器(shrinkage estimators)的划分方法. 该方法首先建立收缩模型：把两个体素间的观测度量表示为真实度量和度量误差的和，设计出能够体现个体方差和组方差的收缩估计参数，并得到真实度量的收缩估计器的表示形式；然后根据收缩估计模型和静息态fMRI数据计算出被试的相关性收缩估计，利用谱聚类算法[56]对个体被试做功能划分. 该算法把体素间的相关性用收缩估计的形式表示，并作为谱聚类的输入. 在模拟数据和真实数据上的实验表明，该方法在误差平方和与Dice系数两个指标上均取得了较好效果，具有较好的稳定性.

谱聚类划分方法利用矩阵及其特征向量降低计算量，并且具有能在任意形状的样本空间上聚类且收敛于全局最优解的优点. NCUTS算法是谱聚类算法的典型代表，常见的还有KVV算法[66]和NJW算法[55]等. 该类方法的主要缺陷在于目前没有十分有效的选择特征向量或分裂点的方法，这会对聚类的结果产生至关重要的影响. 为此，人们常常从提高数据质量和改进其性能两方面来减少这种影响.

(ⅳ) 基于模糊聚类的划分方法. 模糊聚类首先建立模糊矩阵，依据隶属度来确定聚类关系，用于表达数据点属于某个类别的不确定性. 在人脑高度复杂的背景下，该聚类算法也得到了应用. 文献[47]将模糊聚类用于脑视觉皮层的功能划分. 首先随机初始化每个体素属于每个簇的隶属度，并根据体素的时间序列计算簇的中心点；然后使用组内误差和度量分类的结果并使用拉格朗日因子法极小化误差，接着计算体素的隶属度，如此重复，直到两次迭代之间的差值小于某个值为止.

文献[27]给出了一种新的多被试划分方法，分为被试内划分和被试间划分两个部分. 在第一部分，首先用图对某个被试的fMRI数据建模，点和边分别模拟体素和体素间的相邻，边的长度代表了功能信息；然后使用迪杰斯特拉算法计算图中任何两个点之间的距离，并得到一个全局的距离矩阵；接着计算出该矩阵的多维标度表示，对此表示实施模糊C均值聚类，得到个体功能划分. 第二部分，首先通过对多被试数据中体素的功能特征做模糊C均值聚类，找到多被试水平的团原型；然后识别出基于被试的原型实例；最后根据原型最近指派原则得到被试的划分.

基于模糊聚类的划分方法通过隶属度表达体素类归属的不确定性，具有一定的抗噪性. 然而，该方法计算量大，迭代过程中容易陷入局部极值点.

总的来说，基于聚类的划分方法是人脑功能划分中最为常用的一类方法：基于划分聚类的划分方法简单高效，但结果不稳定；基于层次聚类的划分方法可以全面地反映聚类信息，但是计算和存储代价较大；基于谱聚类的划分方法能够利用相应的特征向量提高聚类效率，但是特征向量的选择和分裂点的确定比较困难；而基于模糊聚类的划分方法更能准确地反映真实大脑，比较适合于组水平上的脑功能划分.

2.2 非聚类的划分方法

除了上述基于聚类的划分方法外，近年来也涌现出许多基于其他计算或机理的人脑功能划分方法，如基于PDM的划分方法、基于字典学习的划分方法、基于区域增长的划分方法和基于SOA的划分方法等.

(ⅰ) 基于PDM的划分方法. 基于PDM的划分方法是用某种概率分布模型对人脑体素建模，把划分问题转化为模型的最优化问题. 这种方法借鉴了统计、最优化等领域中的内容，为研究人脑功能划分提供了一种新思路[19,22,32,34,35]. 2013年，Ryali等人[19]提出了一种新的概率划分框架. 该框架使用冯·米塞斯-费舍尔分布对体素的fMRI时间序列建模，通过马尔可夫随机场对隐藏的簇标签建模并施加空间光滑性约束，同时利用簇标签代价约束数据中簇的数目. 根据模型参数用α-扩展估计簇标签，然后通过最大化伪似然对数估计模型参数，不断迭代直到收敛. 该划分框架可以自动探测簇的数目，是传统的K-means和期望最大化(expectation maximum, EM)算法的扩展，具有较好的稳定性. 2015年，Honnorat等人[22]针对大脑皮层功能划分，提出了一种基于地测图分割和星形先验的划分方法，该方法以马尔可夫随机场为框架，其中的势能函数由单体素势能、划分代价和星形先验3部分组成：划分代价惩罚了一个新划分(类)的出现，星形先验约束了划分的空间连续性. 该算法不断迭代地最小化势能函数，直到收敛. 实验结果显示，与沃德层次聚类和谱聚类相比，该划分算法的结

果具有较高的Dice值和功能聚集系数, 即具有较高重现性和一致性; 划分数不需要预先指定.

文献[35]给出了一种针对多被试fMRI数据的功能一致性脑区的划分方法. 该方法使用了概率层次模型: 在单被试层中, 使用隐藏二值指示器向量表示体素所归属的簇, 归一化响应向量, 并用定向冯·米塞斯-费舍尔分布作为响应向量似然模型的近似; 在多被试层中, 簇的中心被看作是随机变量, 反映了所有被试共享的功能模式, 建立簇中心的似然模型; 然后联合这两个层次的模型; 最后采用变异的贝叶斯方法求解参数的估计问题. 该概率层次模型划分方法能够充分考虑到被试间的差异, 实现信息共享, 可以得到较为鲁棒的结果.

文献[32]提出了一种基于fMRI数据的大脑空间激活模式的无监督划分方法. 该方法把连接的描述问题形式地表示为体素集的划分问题, 并建立混合模型: 体素的fMRI信号由混合概率分布模型生成; 把划分的功能区类别看成一个系统, 用正态分布模拟类别条件密度. 利用EM算法迭代地估计混合模型中的参数, 使其对fMRI信号的拟合度不断提高. 在视觉任务态fMRI数据上的实验表明了划分的有效性. 该方法有两个优势: 消除了对种子选择的敏感性; 不需要选择相关性阈值. 因此, 该方法比较适合基于种子点的人脑功能划分.

基于PDM的划分方法利用概率分布模型把人脑功能划分问题转化为优化问题, 能够得到满足某种准则下的最优划分. 这类方法的优点在于划分的功能亚区数目作为参数被估计出来; 有利于层次模型间信息的共享, 能够更灵活、更真实地反映被试间的差异, 比较适合用于组水平的脑功能研究. 但是在建模过程中要把体素信号和类(簇)分布等模型化为某种分布模型, 这一点并没有较为可靠的理论基础; 在优化过程中需要估计的参数较多.

(ⅱ) 基于字典学习的划分方法. 基于字典学习的划分方法首先通过某种学习框架得到具有较强表达能力的字典, 把研究对象表示成字典元素的组合, 并通过体素强度阈值或功能模式等得到人脑功能亚区. 文献[52]提出了一种新的基于总变差-多被试字典学习的划分方法. 该方法以文献[67]中多被试字典学习方法为基础, 使用随机坐标下降策略、图像梯度和自适应双差控制策略等手段提高多被试字典学习方法的效率, 得到连续图集; 然后通过对这些图施加稀疏的总变差惩罚策略(L1正则)得到一些显著的特征; 最后选择图集中体素强度的阈值, 并从中抽取功能脑区. 实验结果表明, 该方法抽取的脑区较K-means和沃德层次聚类具有更好的结构性和稳定性.

文献[53]设计了一种新的基于字典学习框架的多被试稀疏编码模型, 该模型以功能分离性和功能简并性两个基本的神经科学原理为基础, 首先对大脑反映做稀疏编码, 表示出特定任务的对比图与功能模式字典和功能网络的关系; 然后把多个被试的空间数据做连接并得到一个增强的字典表示形式; 最后为了提高运行效率, 对字典做随机效应的结构化处理, 并控制增强字典中被试内和被试间功能模式变化的比率, 增加空间对应的一致性. 通过运行算法, 得到功能模式字典, 从中挑选出特定功能的脑功能子区域.

基于字典学习的划分方法比较灵活, 字典的内容和表示形式可以多样化; 而且容易加入空间约束、稀疏编码和分布模型等策略. 与基于聚类的划分方法相比, 该方法具有处理组水平功能分析的优势; 其不足之处是比较耗费运算资源和时间, 约束的复杂性也限制了字典的大小.

(ⅲ) 基于区域增长的划分方法. 基于区域增长的划分方法是一种比较直观的方法, 初始时把每个体素作为功能区域, 然后根据功能一致性准则迭代地合并相邻区域或向区域中加入与其相邻的体素, 直到满足终止准则为止. 文献[20]提出了一种基于脑区增长的人脑功能划分方法, 该方法分为脑区增长和脑区选择两个阶段. 在脑区增长阶段, 首先把每个体素初始化为一个脑区, 计算出每个脑区的边界体素集; 根据预定义的一致性准则把遍历脑区后找到的最一致的邻居体素加入相应脑区, 并更新相应脑区的边界体素集, 直到没有体素可以加入脑区为止, 最终得到脑区集A. 在脑区选择阶段, 定义一个空的脑区集合S, 先把最大的脑区加入到集合S中, 删除A中与当前最大脑区有重叠的脑区, 如此反复进行, 直到A中剩余簇的大小满足预先设定的阈值. 为了得到与任务相关的簇, 把簇的平均时间序列与定义好的参考做相关, 相关系数满足预先设定阈值的簇被认为是和某个任务是相关的. 该方法是一种寻找与特定任务相关的功能脑区的新方法, 与模糊C均值相比, 该算法能够得到更大和连续性更强功能子区域, 且不需要预先指定功能子区域的数目; 但其缺点是比较耗时.

文献[55]提出了一种区域增长算法，首先把灰质中的每个体素初始化为一个脑功能区，然后根据相似性准则和相互最近邻规则[68]迭代地合并相邻的可以合并的脑功能区(若一个脑功能区的大小超过了预定义的阈值，则不再参加合并)，直到所有脑功能区的大小都达到预定义的阈值或再没有脑功能区可以合并为止，最后输出大脑皮质层的一个功能划分.

基于区域增长的划分算法不需要指定划分的子区域数，得到的人脑功能亚区具有强连续性的特点，目前较多地用于任务态的脑功能划分，但是该方法的计算量较大.

(ⅳ) 基于SOM的划分方法. 基于SOM的划分方法，首先把体素信号表示为大脑其他体素信号的线性形式，然后利用自组织映射网络对体素分类. 文献[25]提出了一种基于自组织映射和功能连接的划分方法，能够对杏仁核做出功能划分. 该方法首先使用Harvard-Oxford图谱[69]提取出杏仁核并作为ROI；然后通过广义线性模型(general linear model, GLM)对该ROI与全脑其他体素间的功能连接做出估计；最后把相应向量作为修正的自组织映射的输入，使用科荷伦学习规则更新神经元的权重，对ROI中体素的连接图(向量)做聚类，进而获得相应体素的簇，最后得到相应ROI的功能划分. 该方法利用体素的状态模式训练SOM网络并分类，能够更好地适应不同的分布情况，具有一定的并行性；但是训练过程较慢，容易受输入次序的影响.

与聚类的划分方法相比，非聚类的划分方法运用机器学习中的方法，如概率分布模型、字典学习和人工神经网络等，把人脑功能划分问题转化为某种形式的优化问题，是对该问题的有益探索. 其中，基于PDM的划分方法能够较好反映个体差异，比较适合组水平划分；基于字典学习的划分方法比较容易加入新策略；基于区域增长的划分方法能够较好地保持功能亚区的连接性；基于SOM的划分方法经过训练后能够得到较好结果. 但是该类方法的参数较多，计算量较大.

此外，一些融合性的方法也被提出. 文献[33]提出了一种融合结构特征和功能信息的概率性划分方法. 该方法对预处理后的功能数据做GLM分析，并得到任务态的功能活动图；然后建立适合表示脑回的球面坐标系统，并定义结点间的距离；最后联合功能信息和结构信息，利用基于贝叶斯形式的概率聚类算法做聚类，通过贝叶斯变分近似方法对模型的成分数K和参数γ做优化. 该方法提供了一种洞悉大脑组织功能地形的方式. 文献[70]提出了一种集成主成分分析和受监督的亲合力传播聚类的人脑功能划分方法. 首先使用主成分分析对fMRI数据做预先处理，得到噪音更少的高质量数据；然后使用轮廓系数监督和优化聚类的质量，同时自动地搜索更优的参数值；最后利用优化算法对预处理后的fMRI数据聚类，识别出蕴含在其中的功能模式. 这些融合性的方法能够综合利用多种技术的优势，得到较好的结果，是研究人脑功能划分方法的一种新思路.

3 常用功能一致性度量和评价指标

3.1 常用功能一致性度量

功能一致性度量是人脑功能划分方法做划分操作的依据，也是人脑功能划分中可以灵活设计的核心内容之一. 功能一致性度量的好坏对脑功能划分结果有着决定性的影响. 到目前为止，研究者已提出了一些常用于人脑功能划分的功能一致性度量，如表1所示.

这些功能一致性度量的形式从简单到复杂，说明了研究的逐步深入，也反映了研究者们思考问题角度的多样性. 对这些度量的考察，既有利于加深对问题本质的理解，也有助于提出更适合实际的度量.

3.2 常用评价指标

不同的人脑功能划分方法有不同的特点，会产生不同的划分结果. 因此，为了评价人脑功能划分的结果(人脑功能亚区)，研究者们对评价指标也做了深入研究. 迄今为止，已出现了许多不同的评价指标，其中比较常用的指标有以下几种:

(ⅰ) 戴斯系数(dice coefficient, DC). 不同的划分方法对同一被试做划分会产生不同的划分结果. 为了度量不同划分方法产生的划分结果的重叠性(再现性)，DC被许多研究者所使用[15,18,22,24,46,53,72]. 该系数于1945年由Dice提出[73]，其定义如下:

$$\mathrm{DC}=\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\frac{2*|X_i\cap Y_i|}{|X_i|+|Y_i|}, \tag{1}$$

其中，k是划分后的簇数目，X_i和Y_i分别表示不同划分结果中的簇. $|X_i\cap Y_i|$表示X_i和Y_i两簇中相交(共有)的体素(像素)的个数，$|X_i|+|Y_i|$表示X_i和Y_i两簇中体素(像素)的个数之和. 很明显，DC的取值范围为0~1.

表 1 人脑功能划分中常用的功能一致性度量[a)]

Table 1 Functional consistency measures used commonly in the human brain parcellation

文献	度量名称	表达形式	特点
Biswal等人[71]	皮尔逊相关	$r_{uv}=\frac{(1/T)\sum_{t=1}^{T}(I(u,t)-\bar{I}(u))(I(v,t)-\bar{I}(v))}{S_I(u)S_I(v)}$ $I(\cdot,t)$表示t时刻的体素值，$\bar{I}(\cdot)$体素的平均值，T表示时间序列的长度，$S_I(\cdot)$表示体素值的标准差	对两个时间序列相关性的统计度量，计算较为简单，是一种较为简单朴素的度量方式. 相关系数越大，两个时间序列的一致性越强
Shen等人[23]	亲合度	$w(u,v)=e^{-\left(\frac{\|f_u-f_v\|}{\sigma}\right)^2}\cdot S_1(u,v)$ $\|f_u-f_v\|=2-2r_{uv}$ f_u表示体素u被标准化后的时间序列；当u和v为k最近邻时$S_1(u,v)$取1，否则取0; σ为尺度参数	只考虑功能距离意义上最近邻的K个邻近点，并使用了与高斯平滑核函数相似的形式，因此既考虑了功能距离，又具有一定的平滑性. 该度量降低了划分方法的计算量，增强了划分结果的空间连续性
Van Den Heuvel等人[29]	相似亲合度	$w(u,v)=r_{uv}\cdot S_2(u,v)$ $S_2(u,v)=\begin{cases}1, & \text{if } r_{uv}>rc\\ 0, & \text{otherwise}\end{cases}$	把连接限制在功能距离上比较近的体素间. 相似亲合度度量形式和计算简单，仅考虑了功能距离上的近邻性. 这种阈值化的度量提高了结果的抗噪性
Craddock等人[24]	亲合力	$w(u,v)=r_{uv}\cdot S_2(u,v)\cdot S_3(u,v)$ $S_3(u,v)=\begin{cases}1, & d_{uv}<d\\ 0, & \text{otherwise}\end{cases}$	该度量既考虑了功能距离的邻近性，也考虑了空间距离的相邻性，符合脑功能的区域性特点. 空间距离约束划分结果的连续性，功能距离排除了弱相关，提高了划分结果的抗噪性和准确性
Cheng等人[72]	功能相似性	$w(u,v)=fc_{uv}\cdot e^{(-\|\vec{u}-\vec{v}\|_2/\sigma^2)}\cdot S_3(u,v)$ $fc_{uv}=\begin{cases}r_{uv}, & \text{if } r_{uv}>0\\ 0, & \text{otherwise}\end{cases}$ σ^2表示空间距离的尺度参数	该度量只考虑了正相关的功能，高斯权重在一定程序上具有高斯平滑核的作用；同时也考虑了空间距离邻近性. 该指标对负相关功能没有划分效果，以空间距离为高斯权重增强了划分结果的连续性和光滑性
Cohen等人[21]	eta^2	$eta^2=1-\frac{\sum_{i=1}^{n}\left[(a_i-m_i)^2+(b_i-m_i)^2\right]}{\sum_{i=1}^{n}\left[(a_i-\bar{M})^2+(b_i-\bar{M})^2\right]}$ a_i,b_i分别表示相关图a和相关图b中位置i上的值，m_i这个图中位置i上值的平均，$\bar{M}$是两个相关图所有位置的平均或m_i的平均	该指标用于度量两(种子)体素的相关图的相似性；其值越大相似性越高；能更准确地度量种子相关图间的相似性，得到功能一致性更强的划分结果

a) 相同的符号表示相同的含义

DC越大，两个划分结果的重叠度越高. DC既可以用来度量某划分方法对同一被试在不同扫描上划分结果的重叠性，也可以用来刻画同一划分方法对不同被试划分结果的重叠性. 因此该指标在一定程度上反映了人脑功能划分方法的稳定性.

(ⅱ) 轮廓宽度(silhouette width, SI). 划分结果的功能一致性是评价划分方法性能最重要的指标之一，也是构建脑功能图谱的本质要求. SI于1987年被提出[74]，常被用来度量划分结果的功能一致性[24,70,72]，定义如下:

$$\mathrm{SI}(C)=\frac{1}{K}\sum_{i=1}^{K}\frac{a_k-b_k}{\max\{a_k,b_k\}}, \tag{2}$$

$$a_k=\frac{1}{n_k(n_k-1)}\sum_{i,j\in c_k,i\neq j}s(v_i,v_j), \tag{3}$$

$$b_k=\frac{1}{n_k(N-n_k)}\sum_{i\in c_k}\sum_{j\notin c_k}s\left(v_i,v_j\right), \tag{4}$$

其中，C表示一个聚类结果，由K个簇组成，c_k表示第k

个簇. $s(v_i,v_j)$表示体素v_i和v_j的相似性. N是参与划分的体素总数. SI度量了簇的紧致性, 从相对值的角度平均地衡量了划分结果的一致性.

(ⅲ) 平滑性(smoothness, sm). 随着脑功能划分方法研究的深入, 人脑功能划分结果的评价也趋于多样化. 对于具有相同聚类质量的结果, 研究人员还要关注其平滑性[72,75]. Wang等人[76]于2009年提出了一种平滑度量, 定义如下:

$$\mathrm{sm}=\frac{N-\sum_{u\in V}\sum_{v\in\mathbb{N}_u}\chi(u,v)}{N}, \tag{5}$$

其中, V表示一个划分, u, v是V中的体素, N是V中的体素数, $\mathbb{N}_u$是u的邻居体素的集合. 当u, v属于相同簇时$\chi(u, v)$取0, 否则取1. 边界长度越短, sm越大, 划分结果越光滑. 在聚类质量相同的情况下, 研究者倾向于边界长度更短的结果.

(ⅳ) 功能聚集系数(functional clustering index, FCI). 为了度量功能划分结果的全局功能一致性, 文献[22]提出了FCI度量指标, 它是邓恩系数(Dunn index)的变种[77]. FCI数的定义形式如下:

$$\mathrm{FCI}(X)=\frac{\min_{i,j}\{1-\langle z(\chi_i),z(\chi_j)\rangle\}}{\max_i\Delta(\chi_i)}, \tag{6}$$

$$\Delta(\chi_i)=1-f^{-1}\left(\frac{1}{|\chi_i|}\sum_{p\in\chi_i}f(\langle\mathbf{z}_p,\mathbf{z}(\chi_i)\rangle)\right), \tag{7}$$

$$f(r)=\frac{1}{2}\ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right), \tag{8}$$

其中, X表示一个划分, $z(\chi_i)$表示团块i的标准归一化信号. 由上式可以看到, FCI是划分中2个团块的最小皮尔逊距离与划分中团块的最大异质性的比值, 它是从2个划分中团块间和单个团块的角度考虑的. 当划分中每个团块的功能一致性增加和团块间的皮尔逊距离增加时, FCI的值会增大. FCI的值越大, 说明划分的结果越好.

上述几个常用评价指标从不同方面衡量了人脑功能划分的结果, 为人脑功能划分方法的比较提供了方便. 但同时也应该看到: 这些评价指标是零散的, 并没有形成系统的评价体系.

4 人脑功能划分的应用和存在的问题及展望

4.1 人脑功能划分的应用

人脑功能划分反映了大脑功能区域的分布, 揭示了大脑功能的区域性和分离性等特点, 为进一步研究人脑功能和人脑疾病提供了帮助. 处于基础性地位的人脑功能划分主要在以下几个方面得到了应用: (1) 人脑功能划分产生的人脑功能区被抽象为结点, 用于人脑功能网络的创建; (2) 人脑功能划分用于人脑疾病的研究和诊断; (3) 人脑功能划分被用于预测被试的状态.

人脑的超复杂性, 使学者们想到利用复杂网络技术研究人脑. 结点是对脑区的抽象, 也是构成脑网络的要素之一. 在脑功能网络中, 被抽象的脑区应该具有较好的功能一致性. 而人脑功能划分产生的脑功能区具有较高的功能一致性, 因此研究者把由此产生的人脑功能子区域用于脑功能网络的构建. Chang等人[78]把人脑功能划分用在脑岛功能的研究中, 首先利用K-means聚类方法对脑岛做基于功能连接的脑功能划分, 得到脑岛背前侧、脑岛腹前侧和脑岛后侧3个功能子区域, 并利用多层次多元回归方法识别出分别与这3个功能子区域相连接的3个共激活子网; 然后使用元分析方法对上述3个功能子网做解码分析. 实验结果表明, 正向推理中脑岛背前侧网络相对其他2个子网络有更强的一致性, 逆向推理中这3个子网显示出明显的功能特异性; 脑岛背前侧网络与高级认知任务和执行控制有关, 腹前侧网络与情感、自主神经功能和化学感受等相关, 脑岛后侧网络与疼痛、感觉运动和语言等有关. Finn等人[79]把脑功能划分应用于脑功能网络的创建, 首先采集正常被试和失语症被试的fMRI数据, 按年龄分为少年组和成人组并做预处理, 利用文献[22]提出的人脑功能划分方法对这两组被试做全脑功能划分, 分别得到205和207个脑区(结点); 然后计算每个被试的连接矩阵, 做显著性统计测试后得到相应的全脑功能网络. 实验结果表明, 正常被试的人脑功能网络和失语症被试的人脑功能网络存在连接上的不同, 其中一部分是基于激活的fMRI分析检测不到的; 失语症不能简单地归因于几个语言节点的功能紊乱. 把人脑功能划分用于人脑功能网络的构建, 能够得到更接近实际、更具可解释性的网络, 进而可以更深入地揭示大脑的功能特性.

探索脑疾病的发病机理是研究者研究脑功能的初衷之一, 也是科学研究为人类服务的体现. 把脑功能划分用于脑疾病的研究、诊断和治疗是其在现实中的一个重要应用. Nebel等人[53]将人脑功能划分应用于小孩自闭症, 首先对自闭症小孩和正常小孩采集数据并进行预处理, 然后得到初级运动区中每个体

素的FC图, 并用eta^{2}度量[21]其相似性; 最后利用谱聚类得到个体聚类结果和组水平聚类结果. 实验结果表明, (1) 正常小孩和自闭症小孩的初级运动皮层划分在空间上有显著性差异, 正常组的背内侧簇比自闭症组的背内侧簇偏大; (2) 初级运动皮层中的前外侧和背外侧在重叠性上有显著差异. 从实验结果得出重要结论: 自闭症小孩上肢和下肢的表示区域区分不太明显, 这种异常的组织可能与自闭症小孩的运动缺陷有关. Zarei等人[80]将脑功能划分用于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的研究, 首先对AD组和正常对照组的fMRI数据做预处理, 并提取出海马、前额叶、丘脑和后扣带回皮层; 然后海马中每个体素与前额叶、丘脑和后扣带回皮层做相关并得到相关图; 最后根据海马中每个体素的功能连接模式将海马划分为海马头部、海马体部和海马尾部3个子区域. 实验结果发现, (1) AD组中海马头部与前额叶有更强的功能连接; (2) AD组中海马体部和后扣带回皮层之间的功能连接强度更弱. 该文献进一步得出推断性的结论: 海马与前额叶之间的强连接很可能造成了AD被试较差的认知功能; 后扣带回皮层与前额叶相互作用可能会改善AD被试的记忆力和注意力. 这些连接的改变, 在一个侧面揭示了AD的发病机理. 综上, 人脑功能划分用于脑疾病(自闭症、AD等)的研究, 取得了较为明显的效果.

由于大脑的功能模式可以反映大脑的当前状态, 所以也有学者将人脑功能划分用于被试预测[51,81,83]. 文献[51]利用空间约束的沃德层次聚类方法对体素聚类, 对聚类树做自上而下的有预测分数度量的有监督修剪, 并用其平均信号预测被试的行为. 实验中, 10个被试被平均分成两类, 每类平均接收不同性质的视觉刺激. 结果表明, (1) 与基于体素的支撑向量分类(support vector classification)和稀疏多项逻辑斯蒂回归[82]相比, 该方法可以获得更高的分类准确率; (2) 基于划分区域的预测比基于体素的预测具有更高的稳定性. 出现这样结果的原因是划分区域具有更强的信息压缩能力和抗噪能力. 文献[81]使用人脑功能划分方法预测社交焦虑症被试的治疗反应状态. 首先对被试做功能空间对齐, 计算体素信号间的相关系数并形成亲和力矩阵. 然后把每个被试的所有体素映射到嵌入空间. 接着使用高斯混合模型对其做组水平上的聚类划分, 把得到的簇标签再映射回相应的个体被试, 并计算每对簇间平均信号的相关性. 最后, 计算簇间的相关值与治疗结果的相关性并用来做解释特征和预测; 该文献也对平均相关矩阵施加沃德层次聚类并用于预测. 实验结果表明, 高斯混合模型的划分算法和沃德层次聚类的划分算法的预测结果比基于FreeSurfer做功能划分的预测结果更好. 可见, 人脑功能划分应用被试预测时也表现出良好的效果. 总之, 目前人脑功能划分在人脑功能网络构建、神经精神疾病研究和被试状态预测等方面已取得了积极的成果, 进一步推动了人脑功能和人脑疾病研究的发展.

4.2 人脑功能划分中存在的问题及展望

尽管目前世界各国的脑研究者对人脑功能划分的研究非常重视并取得了一些重要成果, 但是由于大脑的复杂性、脑功能分析技术不够成熟和fMRI数据低信噪比低等原因, 该领域仍然存在一些亟待解决的问题和与之相应的新研究方向. 人脑功能的复杂性也使其研究中亟待解决的问题呈现出多层面的特点, 下面从科学问题和技术问题两个层面加以阐述.

(ⅰ) 人脑功能划分中存在的科学问题及其未来研究. (1) 人脑功能划分的评价体系的建立. 随着人脑功能划分研究的深入, 一方面人脑功能划分方法不断增多; 另一方面评价人脑功能划分结果的指标也慢慢增多, 如DC, SI, sm和FCI等. 但是这些指标仅刻画了划分结果的某个方面, 尚没有经过深入分析整合而形成一个系统的指标体系. 未来人脑功能划分的评价可以从两方面入手: 针对某个脑功能划分方法, 研究方法本身的特点, 如敏感性、效率、约束特性等, 对方法本身有一个较为全面的把握; 人脑是一个极其复杂的信息存储和处理系统, 仅用一些零散的指标很难对人脑功能做出全面、深刻和系统的刻画. 因此, 在对人脑功能划分充分了解的基础上, 深入分析已有指标、补充某些方面度量缺失的指标和整合指标是研究人脑功能划分要解决的一个问题. 综合这两方面的系统的评价体系一旦建立, 研究者就可以更加全面、更加科学地评价人脑功能划分方法, 同时也有助于得到更高质量的人脑功能图谱.

(2) 功能子单元的大小与再现性、不同应用间的关系的研究与探索. 人脑功能划分方法可以得到大脑或局部脑区的一个划分(即亚区集); 文献[23]把这些亚区称为功能子单元, 并把保持个体间一致性意义下最小的功能子单元称为最小功能子单元. 该文

献进一步指出这种功能子单元无论在静息态下还是在任务态下都是不变的. 这种新思想和新结论为研究者进一步精细地研究人脑功能亚区特征提供了新思路. 在此思路下, 有两个需要解决的子问题: 如何较准确地刻画功能子单元的大小. 功能子单元的大小可以是变动的, 因此只有在能够较精确地度量功能子单元大小的条件下, 研究者才能够去研究功能子单元的大小与其表征的功能之间的关系和功能子单元的大小与其再现性之间的关系. 探索功能子单元的大小与不同应用间的关系, 即什么样的应用需要什么样的功能子单元, 这是一个具有挑战性的问题. 要解决这个问题, 首先要了解刻画功能子单元的大小与其所表达的功能之间的关系; 然后要明确不同的应用需求对功能子单元的要求是什么; 最后要挖掘不同应用需求与功能子单元大小的框架性指导关系. 该问题难度较大, 但是该问题的解决不但可以丰富人脑功能的研究, 也将极大地推动人脑功能的应用. 因此, 研究功能子单元的大小与不同应用间的关系是一个比较有前景的研究方向.

(3) 人脑功能图谱与人脑结构图谱对应关系的研究. 一方面, 大脑是由神经元组成的复杂系统, 具有高度复杂的系统性结构; 另一方面, 大脑也是一个智能系统, 具有强大的信息处理功能. 这两方面(结构和功能)之间的关系也是脑研究中的一个重点. 人脑功能图谱是对人脑功能区域性及其分布的反映, 揭示了大脑功能特征; 人脑结构图谱表达了人脑结构的区域性及其分布, 展示了大脑的结构特征, 但是二者的关系研究较少. 一方面, 人脑结构和功能受年龄和大脑状态等因素的影响[6,84], 因此在建立二者关系时应给予适当的考虑, 可以分不同的年龄段和被试状态加以研究. 另一方面, 已有的人脑结构-功能研究成果也为之提供了有益的借鉴. 研究脑功能图谱与脑结构图谱之间的关系, 有助于更加深入地理解大脑结构与功能之间的关系, 从而加深对人脑工作机制和人脑疾病的理解. 因此, 尝试研究并建立人脑功能图谱和人脑结构图谱之间的关系将是未来的一个具有科研价值和医学价值的研究课题.

(ⅱ) 人脑功能划分中存在的技术问题及其未来研究. (1) 探索不同的预处理参数和预处理方法对人脑功能划分方法的影响. fMRI数据的间接性和低信噪比性要求其在使用之前必须被预处理. 常用的预处理步骤包括层间校正、头动校正、空间标准化和平滑、滤波、去飘移和去除协变量等, 其中的每一步都要输入一定的参数和使用某种算法. 参数选取和算法选择是否得当将对预处理的结果产生重要影响, 进而影响最终结果的质量. 一些预处理软件包(如SPM, DPARSF, REST等)提供了相应的源代码, 可以此为基础研究不同的算法和参数对预处理结果的影响, 进而得出比较系统的结论. 这些结论不仅有助于理解算法和参数的偏向性, 而且对fMRI数据的预处理及其应用也具有重要的指导意义.

(2) 组划分中的随机效应问题. 如前所述, 组划分用于群体研究, 得出一般性结论. 然而, 组划分中存在随机效应问题, 即组内的被试间存在差异. 到目前为止, 处理该问题的方法有两种: 组平均人脑功能划分法. 首先把所有被试的脑数据都标准化到某一标准空间, 然后先组平均再做功能划分. 这种方法把不同人脑数据通过挤压和拉伸等操作硬性地对应到统一的标准空间, 没有客观地考虑组内被试间实际存在的随机效应[18]. 层次模型划分法. 在较低层次对个体被试做建模或划分, 然后在较高层次做组水平上的建模, 如基于概率模型的划分方法. 但是此方法具有参数多、机制复杂和运行时间长的缺点; 到目前为止, 人脑功能划分的随机效应问题还没有得到系统而有效的解决. 有效解决该问题的前提是弄清楚人脑功能划分的变化与哪些因素有关, 然后进一步理清这些因素相互作用的机制, 最后选择合适的模型表示. 已有研究表明, 人脑的局部功能一致性具有一定的神经生物关联性, 并可能受到基因、解剖结构、后天发展和神经认知等因素的影响[6,7]; 文献[5]表明大脑的功能也与被试年龄和性别等表型变量有关. 但是这些研究并没有明确全部的因素, 而且目前对这些因素相互作用的机制还不完全清楚. 因此, 组划分中随机效应的刻画是一个具有挑战性的问题, 也是未来一项重要而具有广阔应用前景的研究内容.

(3) 探索fMRI数据与其他影像数据相融合的多模态人脑功能划分方法. 迄今为止, 出现了一些常用的核磁影像技术, 如EEG, MEG和fMRI等. 但是每一种核磁影像数据仅从一个侧面反映了大脑的某种特性[85], 而且又有各自的优缺点. 例如, EEG通过电极上电势的变化反应大脑皮层活动的电位变化, 具有毫秒级的时间分辨率; 但不能精确定位与记录相应的头皮空间的位置[86], 给算法处理和解释带来不便. MEG使用的磁场经过组织和头骨时不会发生扭曲[87], 但是

MEG信号的噪声效应比较大[87], 其分析时间也比较长. 尽管fMRI是具有操作简单和易于重复等优点, 但也存在维度高和信噪比低的缺陷. 因此把这些影像数据有机结合起来实现对人脑功能划分的多模态研究, 不仅可以充分利用各种影像技术的优势, 增强研究结果的正确性和说服力, 加快人脑研究的步伐, 也有助于人脑疾病的研究, 进而提高其诊治水平. 然而, 每种核磁影像技术测量神经活动的机理和数据特点不同, 处理方法也有差异, 因此如何建立多种神经影像数据的融合模型是目前研究的一个难点, 也是未来从信息融合的角度揭示人脑功能奥秘的一个热点方向.

5 总结

人脑功能划分是人脑功能研究中较为活跃的研究方向之一. 本文首先系统地阐述了fMRI数据的采集和人脑功能划分及其基本流程, 然后全面地分析和总结了面向fMRI数据的人脑功能划分方法, 最后对人脑功能划分中常用的度量指标做了梳理, 并深入地论述和分析了人脑功能划分的应用及存在的问题. 面向fMRI数据的人脑功能划分研究, 一方面将会促进人脑功能网络的构建工作, 另一方面也会加深对大脑功能组织性的认识, 有助于对大脑工作机制的理解. 此外, 人脑功能划分方法也可以应用于人脑功能疾病(如失语症、自闭症和阿尔茨海默病等)的研究、人脑状态的预测以及对人脑疾病的特点和发病机理的分析, 从中获得新的认识和启示, 进而推动人脑功能和人脑疾病研究的发展, 同时也为人工智能的应用与发展带来光明前景.

致谢 感谢给予本文指导和建议的同行专家.

参考文献

1 Shepherd G M. The Synaptic Organization of the Brain. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2003
2 Kim J H, Lee J M, Jo H J, et al. Defining functional SMA and pre-SMA subregions in human MFC using resting state fMRI: Functional connectivity-based parcellation method. NeuroImage, 2010, 49: 2375–2386
3 Zang Y F, Jiang T Z, Lu Y L, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. NeuroImage, 2004, 22: 394–400
4 Zang Y F, He Y, Zhu C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. Brain Dev, 2007, 29: 83–91
5 Zuo X N, Xu T, Jiang L L, et al. Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: Preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space. NeuroImage, 2013, 65: 374–386
6 Jiang L L, Zuo X N. Regional homogeneity: A multimodal, multiscale neuroimaging marker of the human connectome. Neuroscientist, 2015, doi: 10.1177/1073858415595004
7 Jiang L L, Xu T, He Y, et al. Toward neurobiological characterization of functional homogeneity in the human cortex: Regional variation, morphological association and functional covariance network organization. Brain Struct Funct, 2015, 220: 2485–2507
8 Zuo X N, Xing X X. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 45: 100–118
9 Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome. Cereb Cortex, 2012, 22: 1862–1875
10 Jiang T Z. Brainnetome: A new-ome to understand the brain and its disorders. NeuroImage, 2013, 80: 263–272
11 Jiang T Z. Brainnetome and related projects. Sci China Life Sci, 2014, 57: 462–466
12 Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol, 2005, 1: e42
13 Smith S M, Miller K L, Salimi-Khorshidi G, et al. Network modelling methods for FMRI. NeuroImage, 2011, 54: 875–891
14 Mejia A F, Nebel M B, Shou H C, et al. Improving reliability of subject-level resting-state fMRI parcellation with shrinkage estimators. NeuroImage, 2015, 112: 14–29
15 Blumensath T, Jbabdi S, Glasser M F, et al. Spatially constrained hierarchical parcellation of the brain with resting-state fMRI. NeuroImage, 2013, 76: 313–324
16 Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Functional connectivity of the insula in the resting brain. NeuroImage, 2011, 55: 8–23
17 Zhang S, Li C S. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. NeuroImage, 2012, 59: 3548–3562
18 Shen X, Tokoglu F, Papademetris X, et al. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification. NeuroImage, 2013, 82: 403–415

19 Ryali S, Chen T, Supekar K, et al. A parcellation scheme based on von Mises-Fisher distributions and Markov random fields for segmenting brain regions using resting-state fMRI. NeuroImage, 2013, 65: 83–96
20 Lu Y L, Jiang T Y, Zang Y F. Region growing method for the analysis of functional MRI data. NeuroImage, 2003, 20: 455–465
21 Cohen A L, Fair D A, Dosenbach N U, et al. Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. NeuroImage, 2008, 41: 45–57
22 Honnorat N, Eavani H, Satterthwaite T D, et al. GraSP: Geodesic Graph-based Segmentation with Shape Priors for the functional parcellation of the cortex. NeuroImage, 2015, 106: 207–221
23 Shen X, Papademetris X, Constable R T. Graph-theory based parcellation of functional subunits in the brain from resting-state fMRI data. NeuroImage, 2010, 50: 1027–1035
24 Craddock R C, James G A, Holtzheimer P E 3rd, et al. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. Hum Brain Mapp, 2012, 33: 1914–1928
25 Kiviniemi V, Starck T, Remes J, et al. Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. Hum Brain Mapp, 2009, 30: 3865–3886
26 Mishra A, Rogers B P, Chen L M, et al. Functional connectivity-based parcellation of amygdala using self-organized mapping: A data driven approach. Hum Brain Mapp, 2014, 35: 1247–1260
27 Thirion B, Flandin G, Pinel P, et al. Dealing with the shortcomings of spatial normalization: Multi-subject parcellation of fMRI datasets. Hum Brain Mapp, 2006, 27: 678–693
28 Jung W H, Jang J H, Park J W, et al. Unravelling the intrinsic functional organization of the human striatum: A parcellation and connectivity study based on resting-state fMRI. PLoS One, 2014, 9: e106768
29 van den Heuvel M, Mandl R, Hulshoff Pol H. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. PLoS One, 2008, 3: e2001
30 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
31 Deen B, Pitskel N B, Pelphrey K A. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. Cereb Cortex, 2011, 21: 1498–1506
32 Golland P, Golland Y, Malach R. Detection of spatial activation patterns as unsupervised segmentation of fMRI data. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2007, 10: 110–118
33 Tucholka A, Thirion B, Perrot M, et al. Probabilistic anatomo-functional parcellation of the cortex: How many regions? Med Image Comput Comput Assist Interv, 2008, 11: 399–406
34 Lashkari D, Sridharan R, Vul E, et al. Nonparametric hierarchical Bayesian model for functional brain parcellation. Conf Comput Vis Pattern Recognit Workshops, 2010, doi:10.1109/CVPRW.2010.5543434
35 Lashkari D, Golland P. Exploratory fMRI analysis without spatial normalization. Inf Process Med Imaging, 2009, 21: 398–410
36 Mezer A, Yovel Y, Pasternak O, et al. Cluster analysis of resting-state fMRI time series. NeuroImage, 2009, 45: 1117–1125
37 Ogawa S, Lee T M, Kay A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 9868–9872
38 Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 5675–5679
39 Alexander G E, Crutcher M D. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci, 1990, 13: 266–271
40 Wernig M, Zhao J P, Pruszak J, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 5856–5861
41 Sibson N R, Dhankhar A, Mason G F, et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 316–321
42 Kim D S, Duong T Q, Kim S G. High-resolution mapping of iso-orientation columns by fMRI. Nat Neurosci, 2000, 3: 164–169
43 Grinvald A, Slovin H, Vanzetta I. Non-invasive visulaization of cortical columns by fMRI. Nat Neurosci, 2000, 3: 105–107
44 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
45 Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34: 418–432
46 Verdon V, Schwartz S, Lovblad K O, et al. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: A study using voxel-based lesion-symptom mapping. Brain, 2010, 133: 880–894
47 Long X, Goltz D, Margulies D S, et al. Functional connectivity-based parcellation of the human sensorimotor cortex. Eur J Neurosci,

2014, 39: 1332–1342
48 Baumgartner R, Scarth G, Teichtmeister C, et al. Fuzzy clustering of gradient-echo functional MRI in the human visual cortex. Part I: Reproducibility. J Magn Reson Imaging, 1997, 7: 1094–1101
49 Kotanoda K, Matsuda Y, Sugishita M. A spatio-temporal regression model for the analysis of functional MRI data. NeuroImage, 2002, 17: 1415–1428
50 Tononi G, Mcintosh A R, Russell D P, et al. Functional clustering: Identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. NeuroImage, 1998, 7: 133–149
51 Michel V, Gramfort A, Varoquaux G, et al. A supervised clustering approach for *fMRI*-based inference of brain states. Pattern Recogn, 2012, 45: 2041–2049
52 Abraham A, Dohmatob E, Thirion B, et al. Extracting brain regions from rest fMRI with total-variation constrained dictionary learning. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2013, 16: 607–615
53 Nebel M B, Joel S E, Muschelli J, et al. Disruption of functional organization within the primary motor cortex in children with autism. Hum Brain Mapp, 2014, 35: 567–580
54 Varoquaux G, Schwartz Y, Pinel P, et al. Cohort-level brain mapping: Learning cognitive atoms to single out specialized regions. Inf Process Med Imaging, 2013, 23: 438–449
55 Bellec P, Perlbarg V, Jbabdi S, et al. Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. NeuroImage, 2006, 29: 1231–1243
56 Ng A Y, Jordan M, Weiss Y. On spectral clustering: Analysis and an algorithm. Adv Neural Inform Process Systems, 2001, 14: 849–856
57 Liang X, Wang J H, He Y. Human connectome: Structural and functional brain networks (in Chinese). Chin Sci Bull, 2010, 55: 1565–1583 [梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络. 科学通报, 2010, 55: 1565–1583]
58 Jiao Z Q, Zou L, Qian N, et al. Complex network analysis of brain functional connectivity based on functional magnetic resonance imaging. J Comput Inform Syst, 2012, 8: 10375–10382
59 Bassett D S, Bullmore E. Small-world brain networks. Neuroscientist, 2006, 12: 512–523
60 Wang L B. Machine learning methods in human brain resting-state fMRI data (in Chinese). Doctor Dissertation. Changsha: Graduate School of National University of Defense Technology, 2012 [王路斌. 脑静息功能磁共振数据中的机器学习方法研究. 博士学位论文. 长沙: 国防科技大学研究生院, 2012]
61 Meila M. Comparing clusterings—an information based distance. J Multivariate Anal, 2007, 98: 873–895
62 Cordes D, Haughton V, Carew J D, et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. Magn Reson Imaging, 2002, 20: 305–317
63 Song D D. Brain functional region parcellation with prior information (in Chinese). Master Dissertation. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2013 [宋丹丹. 融合先验信息的脑功能区划分. 硕士学位论文. 北京: 中国科学院大学, 2013]
64 Oishi K, Faria A, Jiang H Y, et al. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: Application to normal elderly and Alzheimer's disease participants. NeuroImage, 2009, 46: 486–499
65 Zelnik-Manor L. Self-tuning spectral clustering. Advances in Neural Information Processing Systems. Cambridge: MIT Press, 2004. 1601–1608
66 Kannan R, Vempala S, Vetta A. On clusterings: Good, bad and spectral. J ACM, 2004, 51: 497–515
67 Varoquaux G, Gramfort A, Pedregosa F, et al. Multi-subject Dictionary Learning to Segment an Atlas of Brain Spontaneous Activity. Inf Process Med Imaging, 2011, 22: 562–573
68 Gowda K C, Krishna G. Agglomerative clustering using the concept of mutual nearest neighbourhood. Pattern Recogn, 1978, 10: 105–112
69 Desikan R S, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdiving the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. NeuroImage, 2006, 31: 968–980
70 Zhang J, Tuo X, Yuan Z, et al. Analysis of fMRI data using an integrated principal component analysis and supervised affinity propagation clustering approach. IEEE Trans Biomed Eng, 2011, 58: 3184–3196
71 Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magnet Reson Med, 1995, 34: 537–541
72 Cheng H, Hong W, Yong F. Optimizing affinity measures for parcellating brain structures based on resting state fMRI data: A validation on medial superior frontal cortex. J Neurosci Meth, 2014, 237: 90–102
73 Dice L R. Measures of the amount of ecologic association between species. Ecology, 1945, 26: 297–302
74 Rousseeuw P J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. J Comput Appl Math, 1987, 20: 53–65
75 Cheng H W, Song D D, Wu H, et al. Intrinsic functional connectivity pattern-based brain parcellation using normalized cut. In: David R H, Sebastien O. Medical Imaging 2012: Image Processing, 2012 Feb 23, San Diego, Califonia. Bellingham, Washington: SPIE, 2012. 8314

76 Wang J, Ju L, Wang X. An edge-weighted centroidal Voronoi tessellation model for image segmentation. IEEE Trans Image Process, 2009, 18: 1844–1858
77 Dunn J C. A fuzzy relative of the ISODATA process and its use in detecting compact well-separated clusters. J Cyb, 1973, 3: 32–57
78 Chang L J, Yarkoni T, Khaw M W, et al. Decoding the role of the insula in human cognition: Functional parcellation and large-scale reverse inference. Cereb Cortex, 2013, 23: 739–749
79 Finn E S, Shen X, Holahan J M, et al. Disruption of functional networks in dyslexia: A whole-brain, data-driven analysis of connectivity. Biol Psychiatry, 2014, 76: 397–404
80 Zarei M, Beckmann C F, Binnewijzend M A, et al. Functional segmentation of the hippocampus in the healthy human brain and in Alzheimer's disease. NeuroImage, 2013, 66: 28–35
81 Ghosh S S, Keshavan A, Langs G. Predicting treatment response from resting state fMRI data: Comparison of parcellation approaches. In: Proceedings of International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging. Philadelphia: IEEE Press, 2013. 225–228
82 Krishnapuram B, Carin L, Figueiredo M A T, et al. Sparse multi-nomial logistic regression: Fast algorithms and generalization bounds. IEEE T Pattern Anal, 2005, 27: 957–968
83 Michel V, Eger E, Keribin C, et al. A supervised clustering approach for extracting predictive information from brain activation images. In: Proceedings of IEEE Computer Society Conference on CVPRW. San Francisco: IEEE Press, 2010. 7–14
84 Zuo X N, Zhang Z, He Y, et al. The human functional connectome: Its methodology, developmental trajectory and behavioral association (in Chinese). Chin Sci Bull, 2012, 57: 3399–3413 [左西年, 张喆, 贺永, 等. 人脑功能连接组: 方法学、发展轨线和行为关联. 科学通报, 2012, 57: 3399–3413]
85 Hao X, Xu D, Bansal R, et al. Multimodal magnetic resonance imaging: The coordinated use of multiple, mutually informative probes to understand brain structure and function. Hum Brain Mapp, 2013, 34: 253–271
86 Hagemann D, Naumann E, Thayer J F. The quest for the EEG reference revisited: A glance from brain asymmetry research. Psychophysiology, 2001, 38: 847–857
87 Cao J T, Murata N, Amari S I, et al. Independent component analysis for unaveraged single-trial MEG data decomposition and single-dipole source localization. Neurocomputing, 2002, 49: 255–277

The human brain functional parcellation based on fMRI data

ZHAO XueWu[1,2], JI JunZhong[1] & LIANG PeiPeng[3]

[1] *Beijing Municipal Key Laboratory of Multimedia and Intelligent Software Technology, College of Computer Science, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;*
[2] *College of Software, Nanyang Normal University, Nanyang 473061, China;*
[3] *Beijing Key Laboratory of MRI and Brain Informatics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China*

The human brain is one of the most sophisticated and intelligent functional organization systems found by the human at present, and its complexity lies in: (i) Tens of thousands of neurons are interconnected by synapses to form the complex human brain structure, which is the material and physiological basis of the brain normal work. (ii) These neurons connected to each other exhibit complex and diverse brain activities by their interactions, such as visual information processing, logical reasoning and language expression and so on. More importantly after a long period of evolution, the human brain is highly intelligent, which makes that the human not only can adapt to the environment, but also can transform the world. This diversity and intelligence of the human brain function arouse great interest from researchers and have also been the most important contents in the study of the brain science. Last more than 20 years, nuclear magnetic imaging technologies have got rapid development on nuclear magnetic imaging technologies, such as electroencephalography, magneto encephalography and functional magnetic resonance imaging (fMRI), which greatly promote the development of the human brain function research. Especially, fMRI has the advantages of no invasiveness, high resolution and the simplicity and repeatability of the operation, and has brought a new development opportunity for the research of the human brain function. Recently, based on fMRI data, some computational methods have been used to divide the human brain functionally where the functional parcellation methods of the human brain divide full brain regions or local brain regions into disjoint subregions according to the functional consistency measurements, thus depicts the segmentation of the human brain function and plays a fundamental role in the study of the brain function. Studies have shown that the functional consistency of the subregions obtained by the human functional parcellation is higher than that of brain regions acquired in the human structural atlases. Namely, the human brain functional parcellation is more suitable for the functional analysis of the human brain. Further, the more real brain functional networks and the more interpretability results could be obtained by applying divided functional subregions, which can provide a new approach for the research and exploration of the human brain disease mechanisms. In this review, the principle of fMRI, the acquisition process and characteristics of fMRI data are first introduced, which can help researchers understand in depth fMRI data and associated calculation methods. On this basis, the general flow of the human brain functional parcellation is elaborated, where the human brain functional parcellation is a key step. And then, the paper gives a classification system of the human brain functional parcellation methods and discusses the major human brain functional parcellation algorithms and their characteristics in detail, which enables researchers to have a more systematic and in-depth understanding on the research field. To make an objective comparison, the similarity measures and evaluations commonly used in the human brain functional parcellation algorithms are listed and their characteristics are also outlined to guide the further study of the human brain functions. Next, the paper summarizes the application of the human brain functional parcellation at the aspects of the human brain functional network construction, a neurological disease research and the state forecast of subjects. Finally, the challenging problems and future research directions are deeply analyzed from the perspective of both scientific and technical issues. This work is hopefully beneficial to the researchers engaged in the human brain function research.

functional magenetic resonance imaging (fMRI), the human brain functional parcellation, the human functional atlas, functional consistency measures, classification system

doi: 10.1360/N972015-01057