

◆ 综述

Progresses of complex brain networks analysis in neuropsychiatric disorders

WANG Yao, ZHOU Yan*

(Department of Radiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University
School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] The complex brain networks analysis has become a hot spot in the studies of neuropsychiatric disorders in recent years as it provides insight into the whole-brain. Analysis of the altered complex brain networks could promote understanding of the underlying mechanisms of these disorders and may help find the possible imaging markers. And with the progresses of the multi-discipline, the complex brain networks analysis may play a more and more important role in the studies of the neuropsychiatric disorders. Some basic concepts involved in the complex brain network firstly introduced, and then some related diseases discussed in this article.

[Key words] Neurology; Psychiatry; Complex brain networks

复杂脑网络分析在神经精神疾病中的研究进展

汪 耀, 周 滢*

(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 上海 200127)

[摘 要] 近年来复杂脑网络分析从全脑角度出发, 在神经精神疾病的研究中成为热点。复杂脑网络分析有助于促进对神经精神疾病机制的认识并具有提供相关影像学标记的潜在价值, 可能为临床对神经精神疾病的诊断和疗效评价提供新的方法。随着多学科的共同进步, 复杂脑网络分析将在神经精神疾病的研究中发挥越来越大的作用。本文介绍复杂脑网络所涉及的基本概念, 并对与其相关的疾病进行综述。

[关键词] 神经病学; 精神病学; 复杂脑网络

[中图分类号] R74; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2014)10-1587-04

自 Watts 等^[1]提出“小世界网络”以来, 复杂网络理论在诸多领域得到了应用和发展。人脑作为自然界中最复杂的系统之一, 具有与其他复杂网络相似的属性。近年来神经影像学技术获得快速发展, 由于其具有非侵入性在体成像的特点, 因而成为研究人类复杂脑网络的强有力工具。通过结构和功能神经影像学技术构建人脑宏观网络图, 并与基于图论的复杂网络理论相结合, 成为一个认识神经系统的新平台^[2]。本文

介绍复杂脑网络所涉及的基本概念, 并对于其相关的疾病进行综述。

1 复杂脑网络的构建和常用属性

构建脑网络首先需定义网络的节点(如神经元或宏观皮质区)和边(如轴突、宏观白质路径、区域间功能耦合水平)^[2], 并将众多的节点和边构成特定的拓扑图, 利用图论描述和分析其所包含的属性, 即用以推测大脑工作的潜在机制。以下简单介绍脑网络中的常用属性^[3-5]。

1.1 节点属性 节点度表示每个节点拥有的边数; 节点中心度反映该节点在网络中的地位, 其中核心节点指中心度最大的节点。这些脑核心节点连接很“富有”, 同时彼此间也存在密切的联系, 共同形成一“富人俱乐部”, 被认为在大脑全局通信中有关键作用; 介数

[作者简介] 汪耀(1990—), 男, 江苏淮安人, 在读硕士。研究方向: 多模态脑成像在神经精神疾病中的应用。

E-mail: wangyao852204526@163.com

[通讯作者] 周滢, 上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 200127。

E-mail: clare1475@hotmail.com

[收稿日期] 2014-05-28 **[修回日期]** 2014-07-17

中心度是网络中所有最短路径中经过该节点的路径数所占的比例。

1.2 网络局部和整体特征 聚类系数是节点的邻居间互为邻居的比例,局部效率是对聚类系数指标的优化,模块性是对网络中再分割出的边界清楚、无重叠的节点集群的量化,都反映网络的局部特征。特征路径长度是网络中任意两个节点间路径长度的平均值,全局效率是对路径长度指标的优化。度分布反映网络的弹性,如度分布符合幂律的脑网络对随机攻击具有弹性,但针对节点度高的核心节点的攻击则表现出高度易受攻击性,反映脑网络的整体特征。

1.3 小世界属性 小世界网络比随机网络聚类属性显著增高,同时又具有与随机网络相似的最短路径长度的网络。由此可见,具有小世界属性的网络应同时具有高度分离和高度整合的特点。对一个网络小世界属性的判断还应分别考量其分离和整合程度。有关复杂网络相关理论可参考 Boccaletti 等^[4]和 Rubinov 等^[5]的相关报道。

利用多种影像学方法构建大脑结构和功能网络图,即可根据上述诸多网络属性描绘和评价其结构特征,并可根据网络属性的改变解释相关疾病的潜在神经机制和发掘可能的影像学标记。

2 复杂脑网络分析在神经精神疾病中的应用现状

2.1 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) 近年关于 AD 的脑网络研究^[6-9]发现 AD 患者的脑网络属性发生改变。如对结构网络的研究^[6-7]发现,AD 患者脑网络的聚类系数和最短路径长度提高,并推测与 AD 患者的记忆和认知功能下降有关,同时还发现一些脑区的节点属性改变,如颞顶叶多模联合皮质(heteromodal association cortex)的节点中心性下降、额叶节点效率下降等。而在关于功能网络的研究^[8-9]发现,AD 患者脑网络的聚类系数下降,或最短路径长度也有所下降,其中在局部如双侧海马聚类系数下降较显著。模块性研究^[10]发现,模块间的连接也减弱,可能为 AD 患者认知能力下降的脑功能变化。另外一项关注核心节点分布情况的脑网络 fMRI^[11]发现,这些核心节点主要分布于默认网络,而通过比较核心节点与早期 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉淀的分布发现,它们之间具有较强的一致性,推测在核心节点作为信息处理核心的同时,其高活动性可能增强 AD 的病理性级联效应。最近的一项静息态 fMRI 研究^[12]也发现了类似的改变,同时还提示 ApoE 基因可能参与 AD 患者脑网络属性的调节。另外,基于结构

和功能网络的研究^[13-14]结果认为,AD 相关影像学标记也是近年来的研究方向之一。如 Chen 等^[13]通过对功能脑网络的研究发现模块分析具有提供 AD 相关影像学标记的价值。Reijmer 等^[14]通过研究结构脑网络发现,测量网络效率对于 AD 患者认知功能差异的解释度比传统 MRI 标记高。

2.2 精神分裂症 精神分裂症是一种脑区间连通性下降的疾病^[15],脑网络分析从全脑角度为该理论提供了新的视角。如 Alexander-Bloch 等^[16]使用静息态 fMRI 发现,儿童期发病的精神分裂症患者脑网络模块性及聚类系数下降,而其全局效率提高。在其后续研究^[17]中发现短距功能连接的强度明显下降,并认为与将精神分裂症作为一种神经发育过程中突触过度修剪结果的理论一致。Wang 等^[18]使用任务态 fMRI 研究精神分裂症的脑功能网络并同时考察其结构异常,同样也发现局部效率下降,在回忆相关“核心”脑区(如双侧背侧前扣带回)灰质体积下降,推测可能是灰质的丢失导致局部效率的下降,并构成精神分裂症情景记忆损伤的基础。Wang 等^[19]通过脑结构网络研究发现,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)得分与精神分裂症患者脑网络效率呈负相关。近来一些研究^[3,20]开始关注精神分裂症患者“富人俱乐部”属性的改变,如 van den Heuvel 等^[3]发现精神分裂症患者“富人俱乐部”连接密度下降,主要涉及连接额叶、顶叶和岛叶核心区域的白质路径,从而导致大脑通信能力下降以及功能动力学改变。Collin 等^[20]尝试通过“富人俱乐部”连接水平揭示精神分裂症家族易感性的机制,发现该特性在健康对照最高,在兄弟姐妹居中,而在精神分裂症患者中最低。

2.3 抑郁症 研究^[21]表明,抑郁症与大脑内部结构和功能连接改变有关。复杂脑网络分析为抑郁症患者脑连接改变提供了新的支持。Sun 等^[22]使用脑电图(electroencephalograph, EEG)数据构建抑郁症患者脑网络,发现其聚类系数和特征路径长度显著下降,提示潜在的情感障碍可导致脑网络随机化倾向。Cisler 等^[23]通过静息态 fMRI 研究早期不同程度生活压力对象的脑网络特性,发现弹性个体与抑郁症易患个体间存在差异,主要表现为双侧腹外侧前额叶皮层、前扣带回背侧、左侧背外侧前额叶皮质以及左侧杏仁核的情绪加工和管理脑区的信息整合差异,表明弹性个体的脑网络更加稳定。另一项关于抑郁症结构网络的研究^[24]中,灰质容积参数被用以构造网络,结果显示抑郁症组和对照组的结构网络属性仅在局部(主要为额-颞-

纹状体区)不同,而这些区域的异常对抑郁症患者的情绪和认知产生负面影响。最近一项利用 DTI 技术的研究^[25]也提示抑郁症组局部脑区间连接异常,并强调默认网络与额叶、丘脑、尾状核节点间的结构连接改变可能是与难治性抑郁症相关的主要神经生物学特征。

2.4 癫痫 脑网络研究^[26]表明,在癫痫发作期,其脑网络拓扑学结构更加趋向规则,并伴随局部子网络形成,直到发作终止脑网络再度变为更加随机的结构。Yaffe 等^[27]进一步尝试使用脑网络分析的方法寻找致痫灶,为手术治疗提供可能的靶点,并初步发现癫痫发作早期致痫灶具有较低的中心度,在发作中晚期致痫灶具有较高的中心度。Liao 等^[28]从功能和结构网络角度同时研究特发性全身性癫痫,发现功能和结构网络表现出某些全局属性的异常,及皮质下、内侧颞叶区和静息态区域的节点属性改变,且癫痫患者功能和结构网络的一致性比对照组明显增强。最近一项关于儿童新发癫痫的结构网络研究^[29]发现其网络结构分离程度增加而全局整合下降,在局部水平表现为节点重分布(从后脑区到更多分布在前脑区);另外还发现癫痫患儿脑网络更易受针对性、非随机攻击的影响。

2.5 强迫症 Peng 等^[30]通过皮质厚度构建强迫症患者的脑网络,发现其具有不典型的小世界属性和模块性,包括局部效率下降、默认网络内连通性下降以及执行功能区和认知控制/空间认知区之间连通性增强,同时还发现强迫症患者的正常兄弟姐妹具有相似的小世界属性和模块性。Anticevic 等^[31]通过全脑静息态 fMRI 构建脑功能网络,发现强迫症患者的皮质-纹状体-小脑环路受到破坏。Zhong 等^[32]通过 DTI 技术研究强迫症患者的结构网络,发现其全局效率下降,最短路径长度和聚类系数指标提高,另外局部节点效率(主要包括额区、顶区和尾状核)下降,同时发现最短路径长度指标与耶鲁-布朗强迫症严重程度量表的强迫思维分量表间呈显著负相关。Shin 等^[33]则研究了药物干预对强迫症患者功能脑网络的影响,发现用药后脑网络的小世界属性、模块化组织和脑区间连接度显著提高。

2.6 其他神经精神疾病 基于图论的脑网络分析以其独特优势在众多其他神经精神疾病的研究中得到应用,如注意缺陷障碍(伴多动)、帕金森病、缺血性卒中、孤独症、创伤性应激障碍等。

3 小结

复杂脑网络分析从全脑角度为神经精神疾病的研究提供了新的视角。但在这些研究中也存在许多需解

决的问题,如如何更好地定义网络的节点和边,以及更进一步研究和证明这些节点和边所反映的神经基础;如何解释结构和功能网络结果的不一致性;如何细化对这些神经精神疾病具体症状或分型的潜在神经机制的研究;如何融合多模态研究结果等。另外,目前多数研究所构建的是无向、无加权的静态网络图,而构建有向、加权的动态脑网络图^[34-35]将会揭示更多信息。

总之,脑网络分析作为一种有效的新方法,已在各类神经精神疾病的研究中获得许多研究成果,而随着多学科的共同进步,其在神经精神疾病的研究中将发挥越来越大的作用。

[参考文献]

- [1] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 1998, 393(6684):440-442.
- [2] van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 2014, 24(1):32-48.
- [3] van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(8):783-92.
- [4] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, et al. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys Rep*, 2006, 424(4):175-308.
- [5] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 2010, 52(3):1059-1069.
- [6] 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(18):4756-4766.
- [7] Lo CY, Wang PN, Chou KH, et al. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2010, 30(50):16876-16885.
- [8] Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4(6):e1000100.
- [9] de Haan W, Pijnenburg YA, Strijers RL, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci*, 2009, 10(1):101.
- [10] de Haan W, van der Flier WM, Koene T, et al. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2012, 59(4):3085-3093.
- [11] Buckner RL, 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(6):1860-1873.
- [12] Zhao X, Liu Y, Wang X, et al. Disrupted small-world brain

- networks in moderate Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33540.
- [13] Chen G, Zhang HY, Xie C, et al. Modular reorganization of brain resting state networks and its independent validation in Alzheimer's disease patients. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 456.
- [14] Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, et al. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology*, 2013, 80(15):1370-1377.
- [15] Schmitt A, Hasan A, Gruber O, et al. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(2):150-154.
- [16] Alexander-Bloch AF, Gogtay N, Meunier D, et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 147.
- [17] Alexander-Bloch AF, Vertes PE, Stidd R, et al. The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2013, 23(1):127-138.
- [18] Wang L, Metzak PD, Honer W G, et al. Impaired efficiency of functional networks underlying episodic memory-for-context in schizophrenia. *J Neurosci*, 2010, 30(39):13171-13179.
- [19] Wang Q, Su TP, Zhou Y, et al. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1085-1093.
- [20] Collin G, Kahn RS, de Reus MA, et al. Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 2014, 40(2):438-448.
- [21] Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29(6):683-695.
- [22] Sun Y, Hu S, Chambers J, et al. Graphical patterns of cortical functional connectivity of depressed patients on the basis of EEG measurements. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011: 1419-1422.
- [23] Cisler JM, James GA, Tripathi S, et al. Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychol Med*, 2013, 43(3):507-518.
- [24] Lim HK, Jung WS, Aizenstein HJ. Aberrant topographical organization in gray matter structural network in late life depression: A graph theoretical analysis. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(12):1929-1940.
- [25] Korgaonkar MS, Fornito A, Williams LM, et al. Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: A connectome analysis. *Biol Psychiatry*, 2014, S0006-3223(14): 134-136.
- [26] Van-Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, et al. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned. *Epilepsia*, 2013, 54(11):1855-1865.
- [27] Yaffe R, Burns S, Gale J, et al. Brain state evolution during seizure and under anesthesia: A network-based analysis of stereotaxic eeg activity in drug-resistant epilepsy patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2012:5158-5161.
- [28] Liao W, Zhang Z, Mantini D, et al. Relationship between large-scale functional and structural covariance networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain connect*, 2013, 3(3):240-254.
- [29] Bonilha L, Tabesh A, Dabbs K, et al. Neurodevelopmental alterations of large-scale structural networks in children with new-onset epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(8):3661-3672.
- [30] Peng Z, Shi F, Shi C, et al. Disrupted cortical network as a vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder. *Brain Struct Funct*, 2013. [Epub ahead of print].
- [31] Anticevic A, Hu S, Zhang S, et al. Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(8):595-605.
- [32] Zhong Z, Zhao T, Luo J, et al. Abnormal topological organization in white matter structural networks revealed by diffusion tensor tractography in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51:39-50.
- [33] Shin DJ, Jung WH, He Y, et al. The Effects of pharmacological treatment on functional brain connectome in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(8):606-614.
- [34] Gao ZK, Jin ND. A directed weighted complex network for characterizing chaotic dynamics from time series. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 2012, 13(2):947-952.
- [35] Ma S, Calhoun VD, Phlypo R, et al. Dynamic changes of spatial functional network connectivity in healthy individuals and schizophrenia patients using independent vector analysis. *Neuroimage*, 2014, 90:196-206.