



计算机科学

COMPUTER SCIENCE

基于fMRI时变特征的大脑状态研究综述

林祺业, 夏佳楠, 周雪忠

引用本文

林祺业, 夏佳楠, 周雪忠. [基于fMRI时变特征的大脑状态研究综述](#)[J]. 计算机科学, 2024, 51(4): 182-192.

LIN Qiye, XIA Jianan, ZHOU Xuezhong. [Study on Time-varying Brain State Based on fMRI Data—A Review](#) [J]. Computer Science, 2024, 51(4): 182-192.

相似文章推荐 (请使用火狐或 IE 浏览器查看文章)

Similar articles recommended (Please use Firefox or IE to view the article)

[文本知识发现：基于信息抽取的文本挖掘](#)

计算机科学, 2003, 30(1): 63-66.

[一种基于状态图的网格用户全生命周期管理模型的研究](#)

Study of a Grid User Whole Life Cycle Management Model Based on State Chart

计算机科学, 2011, 38(1): 113-115.

基于 fMRI 时变特征的大脑状态研究综述

林祺业 夏佳楠 周雪忠

北京交通大学计算机科学与技术学院 北京 100044

(linqiye@bjtu.edu.cn)

摘要 功能磁共振成像技术已被广泛应用于人脑功能活动的研究,使用大脑状态(Brain State)研究大脑动力学得到了研究人员的广泛关注。以往关于大脑状态的综述,通常从状态定义方法的角度进行比较和总结,忽略了底层数据形式的不一致,可能导致对大脑状态的解读多样化。此外,现有综述也缺少对大脑状态分析应用方法的探讨。基于不同的数据形式,回顾了大脑状态的不同定义方法,总结了基于大脑状态进行大脑动力学分析的不同方法,并从大脑状态应用于认知、精神疾病、生理状态等方面的研究,总结出典型的研究方法。最后,发现了大脑元状态的定义与深度学习在特征提取方面具有相似性,从而提出将深度学习应用于大脑状态的识别以及大脑动力学的研究,这是一个有希望的未来方向。

关键词: 大脑状态;元状态;动态功能连接;大脑动力学;大脑网络

中图分类号 TP181

Study on Time-varying Brain State Based on fMRI Data—A Review

LIN Qiye, XIA Jianan and ZHOU Xuezhong

School of Computer Science and Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China

Abstract Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been widely applied in the study of human brain activity. Recently, the use of brain states to investigate brain dynamics has attracted extensive attention from researchers. Previous reviews on brain states typically compare and summarize from the perspective of state definition methods, neglecting the inconsistency in underlying data formats, which may result in diverse interpretations of brain states. Furthermore, these reviews also lack discussions on the analytical approaches for brain states. Here, we review various methods for defining brain states based on different data formats, provide an overview of different approaches for analyzing brain dynamics based on brain states, and summarize typical research methods in the application of brain states to cognition, psychiatric disorders, physiological states, and other aspects. Finally, we find similarities between the definition of brain meta-states and feature extraction in deep learning. Therefore, we believe that deep learning is a promising approach for studying brain states.

Keywords Brain state, Meta-states, Dynamic functional connectivity, Brain dynamic, Brain networks

1 引言

功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)作为一种非侵入式全脑成像技术,已被广泛用于研究人脑的各类生理活动^[1],通过检测的血氧水平依赖信号(Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD)能揭示不同脑区随时间变化的功能整合和分离的复杂过程^[2]。传统上,研究人员在整个扫描过程或实验条件下计算各脑区间的功能连通性,即静态功能连接(Functional Connectivity, FC)。静态功能连接能一定程度上揭示大脑的功能活动^[3]。然而,多项研究表明大脑功能连接是随时间变化的^[4-6],有微观证据表明大脑在任务^[7]和静息状态^[8]下都以时间协调的方式部署神经

元群。发表在 *Nature* 的两项研究^[9-10]表明,大脑神经元从几百毫秒到数十秒,以多个时间尺度进行相互作用。大脑神经元是随时间协调活动的。而发表在 *Cell* 的一篇综述认为大脑状态可以描述这种协调活动——大脑广泛网络持续演化的动力学^[11]。Cornblath 等^[12]认为大脑是在一个状态空间中随时间前进的,空间中的每一点都对应于观察到的大脑活动模式,该空间的连续轨迹则代表了大脑活动模式随时间的变化。同样发表在 *Nature* 的另一项研究^[13]指出,大脑状态是由大脑自组织活动的复杂动态变化产生的,不同的大脑状态以时空动力学为基础,具有跨尺度混合的动力学特征。综上所述,大脑状态是描述、研究大脑动力学的有力工具。最近,大脑状态成为了研究大脑动力学的热点方法^[14-18],且这些方法已被

到稿日期:2023-07-11 返修日期:2023-12-13

基金项目:中央高校基本科研业务费(2019RC049);国家重点研发计划(2022YFC2403902)

This work was supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities(2019RC049) and the National Key Research and Development Program of China(2022YFC2403902).

通信作者:夏佳楠(xiajn@bjtu.edu.cn)

广泛应用于精神疾病、认知行为、生理状态等领域。

通过大脑状态来研究大脑动力学,首先需要定义大脑状态。而大脑状态一般被认为是在时间上反复出现的功能模式,如 Damaraju 等^[16]把这种“模式”认为是大脑功能网络之间的连接;Lord 等^[19]认为这种“模式”是大脑区域的相位相关性;而 Stevner 等^[20]通过数据驱动的方法得出这种重复出现的“模式”,没有对“模式”进行预先的定义,认为它是一些潜在状态。定义大脑状态的另一个关键因素是时间分辨率,如隐马尔可夫分析方法的时间分辨率是 1 秒左右,而滑动窗口方法的时间分辨率约为几十秒。一些对认知和生理状态的研究^[11,20-22]从更长的时间——几分钟到几小时,定义出的大脑状态,实际上是在短时间大脑状态上进一步分析,得出的长时间大脑状态。

识别出大脑状态后,可进一步分析这些状态,来理解大脑动力学。分析大脑状态要先定义状态的度量,如状态的功能连接矩阵、平均驻留时间、状态序列的过渡熵^[23]。进一步,基于状态的度量进行分析比较,包括比较状态之间的差异和组间的差异。如 Mennigen 等^[24]将 1 型神经纤维瘤病(Neurofibromatosis Type 1, NF1)组与健康对照组进行组间比较,发现 NF1 组处于全脑低连接状态的时间更长。

3 最后,我们总结综合运用大脑状态进行深入研究的方法,分别从认知、精神疾病、生理状态 3 个应用方向总结了

典型的研究方法。

图 1 给出了大脑状态的定义及其分析应用方法。图 1(a)表示 3 种不同类型的功能连接数据,通过聚类或线性分解方法,识别出大脑状态。此类方法由于是基于功能连接数据,因此得到的大脑状态表示某种连接模式。图 1(b)直接使用 BOLD 时间序列,通过 HMM 数据驱动方式识别大脑状态,得到的大脑状态既表示各脑区的激活模式,也表示连接模式。图 1(a)和图 1(b)首行分别为定义大脑状态的 4 种不同数据,4 种数据的时间分辨率不同,因此得出的状态时间粒度不同,相应的状态数量也不同,从状态时间粒度大小比较,呈现出时域功能连接 > 时域频域相结合 > 相位相关性连接 ≥ BOLD 时间序列。不同的应用方向对状态时间粒度大小的需求不同,呈现出认知 < 精神疾病 < 生理状态。状态时间粒度越大,能识别出的状态数量越少。如 Allen 等^[15]基于时域功能连接定义了 7 个大脑状态,而 Vidaurre 等^[22]基于 BOLD 时间序列识别出 12 个大脑状态。图 1(c)描述了大脑状态的度量方法,分为单状态度量与多状态度量。基于时域功能连接和时域频域相结合的方法由于识别的大脑状态数量较少,更多地使用单状态度量的方法。而基于相位相关性连接和 BOLD 时间序列方法识别状态数量较多,可以结合单状态度量与多状态度量进行分析。度量分析方法分为状态间差异分析与组间差异分析。

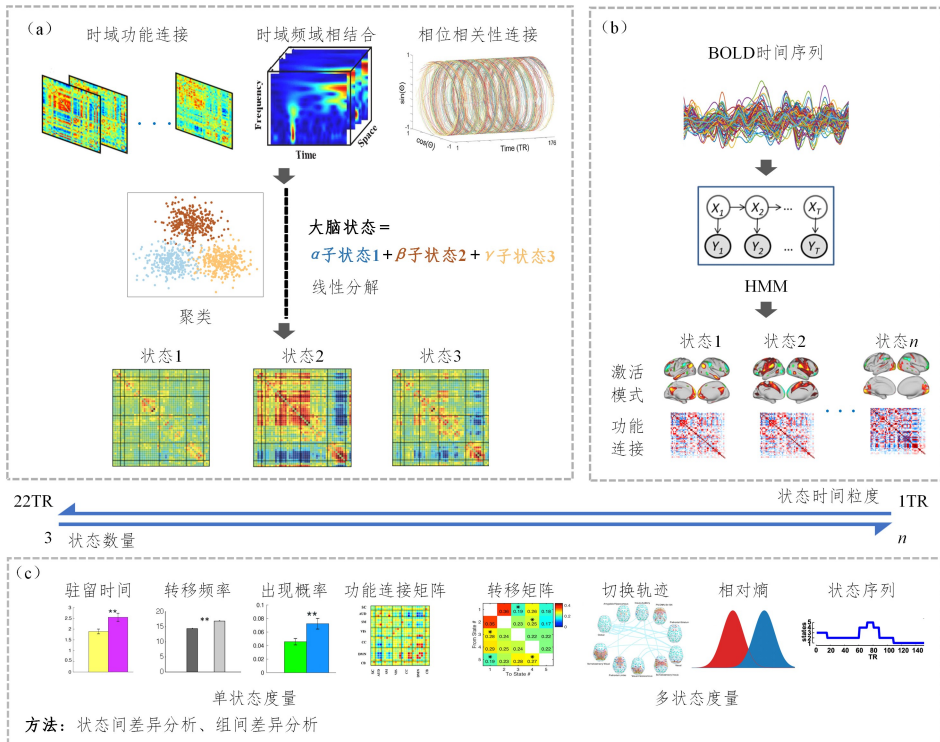


图 1 大脑状态的定义与分析应用图示

Fig. 1 Definition and analysis methods of brain states

另外,脑电图(Electroencephalogram, EEG)也可以用于研究大脑状态——微状态(Microstates),其定义为整体脑电活动保持半稳定的短暂时期。这些短暂的稳定期持续 80~120 ms^[25-26]。与基于 fMRI 大脑状态的识别方法类似,EEG 微状态也有基于聚类的方法,如凝聚型层次聚类^[27];线性分解的方法,如主成分分析^[28];数据驱动的方法,如 HMM^[29]。

而状态度量也有驻留时间、出现概率、转移频率等^[30]。EEG 与 fMRI 最大的区别在于时空分辨率:EEG 具有适度的时间分辨率和整个大脑皮层的覆盖范围,但空间分辨率不足,可能会模糊或合并大脑状态模式;fMRI 具有比 EEG 更好的空间分辨率,但时间分辨率不足,可能“模糊”快速的神经动态^[31]。EEG 在空间分辨率上的不足,导致大部分 EEG 微状态分析

方法只能定义 4 个微状态类别^[30],虽然最近的研究提出了 4 个以上微态类别的聚类解决方案^[32]。相比之下,基于 fMRI 定义的大脑状态类别可以达到 10 个以上。例如对睡眠的研究,Stevner 等^[20]通过 fMRI 定义了 19 个大脑状态,发现清醒状态可以分为入睡前清醒与睡后清醒,但 EEG 技术无法区分这两种状态。另外,Schumacher 等^[33]发现 EEG 技术可以揭示路易体轻度认知障碍患者与健康人群的差异;但 fMRI 时间分辨率的不足,导致基于 fMRI 大脑状态的方法无法发现这种细微的异常。虽然 EEG 有时间分辨率高的优势,但本文重点探讨基于 fMRI 的大脑状态研究。

2 大脑状态的定义

现有的研究通过不同的数据类型识别大脑状态。Allen 等^[15]把大脑状态描述为时间上重复出现的模式,时间分辨率通常是几十秒,如一些基于时域功能连接的方法^[15,19,34],时间分辨率均为 44 秒。而 Deco 等^[21]采用了主导特征向量动力学分析方法(Leading Eigenvector Dynamics Analysis, LEiDA),得到的状态被称为亚稳子状态,不直接称之为大脑状态是因为 LEiDA 方法时间分辨率更高,捕捉到的模式时间更短暂。但其他使用 LEiDA 方法的研究^[19,23,35-37],则把聚类后的结果称为大脑状态。而 Kottaram 等^[38]则认为功能连接的核心定义存在争议,滑动窗口的方法中,窗口长度也存在争议,他们直接基于 BOLD 时间序列,使用隐马尔可夫模型(Hidden Markov Model, HMM)研究大脑潜在的状态,把隐马尔可夫的潜在状态称为大脑状态^[20,38-40]。另一方面,Yaesoubi 等^[41]认为需要同时考虑 fMRI 信号的频域与时域信息,认为大脑状态是时间-频率上重复出现的连接状态。本文为了方便叙述,把上述关于“重复出现的模式”统一称为大脑状态。本章接下来将根据数据形式的不同,分别介绍大脑状态定义的方法。

2.1 基于 BOLD 时间序列信号的方法

通过功能连接识别大脑状态的方法都基于一个相同的假设——大脑状态即大脑功能连接模式。但 Kottaram 等^[38]认为功能连接的核心定义存在争议,而数据驱动的方式无需借助生物学上的假设,可直接从 BOLD 时间序列数据获取有用的信息,如将隐马尔可夫模型应用于 BOLD 时间序列信号。这类大脑状态代表了大脑网络的独特活动和功能连接^[18,22]。基于 BOLD 时间序列识别大脑状态,大部分都使用 HMM 方法^[20,22,38-40,42],同时,HMM 状态即为大脑状态。

另外,由于此类方法识别的状态数量较多,且 HMM 方法可以明确地计算出状态之间的转移概率,即状态转移矩阵,因此,可以针对状态转移矩阵进行较多的分析,如状态转移矩阵的社区分析、元状态识别等。

最近有一些对此类方法的改进,如 Vidaurre^[42]提出的 HMM-PCA 算法,解决了把降维后的数据直接输入 HMM 导致的系统偏差和敏感性损失问题。Taghia 等^[40]在 HMM 框架内,为 fMRI 时间序列开发了一个贝叶斯生成模型——贝叶斯转换因子分析方法,其可自动确定潜在状态的数量。

2.2 基于时域功能连接的方法

功能连接被定义为大脑区域之间 fMRI 时间序列的统计

依赖性^[43],被大量应用于大脑研究。随时间变化的功能连接即动态功能连接,能提供大脑活动的时空信息^[15-16]。进一步,通过聚类算法可以识别出动态功能连接中一些反复出现的模式,即大脑状态。这类大脑状态,代表大脑处于某种连接模式。滑动窗口加聚类的方法^[15-16,34,44]由于其简单性,是这类大脑状态识别中应用最广泛的方法。

针对基础的滑动窗口加聚类的方法,近期有很多改进的工作。如针对滑动窗口,Mokhtari 等^[45]提出一种名为调制矩形的窗口,其在检索动态相关性方面的表现优于普通窗口函数。针对窗口尺寸大,导致无法捕获快速变化的问题,Faghiri 等^[46]计算每个时间序列对之间的梯度,使用这些梯度的大小来计算共享轨迹的加权平均值,并将其作为动态功能网络连接的估计,从而实现对动态功能网络连接变化的快速捕获。Favaretto 等^[47]则以动态功能连接矩阵的主特征向量作为聚类的对象,实现更好的状态识别。Rahaman 等^[48]基于功能连接序列的重复子序列(Motif),提出状态片段框架,在细粒度时间尺度上模拟动态功能连接。针对聚类识别状态的方法,Calhoun 等^[5]认为通过聚类得到的大脑状态,实际上是一种平均模式;Yaesoubi 等^[49]认为高度动态的功能连接特征会被这种平均所掩盖,为了能更好地获取动态功能连接信息,研究者放弃了聚类的方法,把连接模式分解为时间上独立的几种基础连接模式,而大脑状态被定义为这几种连接模式的线性组合。

2.3 基于相位相关性连接的方法

由于活动窗口方法时间分辨率低,Glearean 等^[50]提出用瞬时相位同步作为动态功能连接的估算来提高时间分辨率,但缺点是容易受到高频噪声波动的影响。Cabral 等^[14]为了解决噪声的问题,提出主导特征向量动力学分析(LEiDA)方法,即以功能连接矩阵的主导向量作为功能连接矩阵的估算。由于主导向量作为功能连接的估算,因此基于主导向量的大脑状态也代表大脑处于某一种功能连接模式。LEiDA 方法加聚类由于能识别时间粒度小的大脑状态,成为此类大脑状态识别应用最广泛的方法^[14,19,21,23,35,37,51]。

对 LEiDA 加聚类定义大脑状态的改进,主要集中在改进 LEiDA 方法,如 Capouskova 等^[17]用自编码器对相位相关矩阵进行降维,实现了比 LEiDA 更好的聚类效果。

2.4 基于时域频域相结合的连接的方法

基于时频域相结合的大脑动力学研究相对较少。Yaesoubi 等^[41]为了捕获 BOLD 信号的瞬时频率,开创性地使用小波变换计算每个时频点的振幅与相位,继而通过交叉小波变换计算每个时频点下的功能连接矩阵,再通过聚类得到大脑状态^[41,52-53]。Hu 等^[54]则分别使用短时傅里叶变换、多窗函数法、小波变换进行时频分析,同时使用稀疏非负张量分解代替聚类得到大脑状态。一些对精神疾病的研究发现不同频段的 BOLD 信号在健康人群与疾病人群中有显著差异^[55-56],因此 Zhang 等^[57]把预处理后的 BOLD 时序分为多个频段的时序数据,对每个频段的时序数据按照基于时域功能连接的方法分别处理。之前的研究都是针对 BOLD 时间序列信号进行时间-频域分析,Faghiri 等^[58]认为,直接对功能连接而非 BOLD 信号进行时间-频率分析,更利于直接讨论功能连接的

频域特性。此类方法识别到的大脑状态代表了大脑在时域-频域下的功能连接。

基于时域功能连接、基于相位相关性、基于时域频域相结合的连接 3 种方法识别到的大脑状态都表示大脑的连接状态,所以其识别出的大脑状态被称为连接状态。但必须注意,计算连接的方法是不同的,时序功能连接大多基于平均激活值的皮尔逊相关性;基于相位相关性的方法使用 BOLD 信号在相位空间的余弦相似度来衡量脑区间的连接关系;时域频域相结合的方法计算脑区间的连接要同时考虑时域与频域。对比大脑状态基于功能连接的假设,基于 BOLD 时间序列的方法可以不加任何假设,通过数据驱动的方式就能很好地解释数据,如 HMM 方法。但对潜在神经动力学的解释,则需要额外的分析研究^[18]。而 Vidaurre 等^[22]发现,HMM 识别出的大脑状态除了与功能连接相关,也与平均激活值相关。同时我们注意到其他一些研究^[59-60]通过计算脑区间共同激活模式,来研究大脑动力学特性。所以大脑状态的定义不仅仅局限于大脑的功能连接或激活模式,未来可能会基于其他的数据形式进行大脑状态的定义。

从方法上看,滑动窗口方法的窗口长度大小没有定论,但通常达到 20~30 的扫描时间间隔(Repetition Time, TR),相比 LEiDA 与 HMM 方法,其时间分辨率低,难以捕捉快速的大脑变化,但优点是不易受噪声影响。而 LEiDA 与 HMM 都有很高的时间分辨率,达到了 1TR,但其易受噪声影响。另一方面,高时间分辨率的识别方法,识别的状态数量更多,应用上也有不同。如认知任务的研究需要高时间分辨率的方法,而生理状态的研究可以用时间分辨率低点的方法。值得注意的是,基于 LEiDA 的概率亚稳态子态(PMS)方法与基于 HMM 状态转移矩阵的社群划分方法,都是在已经得出大脑状态的基础上,再定义高一层的“大脑状态”——元状态,这个元状态是一个更长时间的状态,如睡眠状态、昏迷状态。这表示,可以通过短暂大脑状态的变化,研究更长时间的大脑状态,本文在第 3 章将会进一步叙述。

基于功能连接的方法,一般使用 k -means 作为聚类算法,识别大脑状态。而 k -means 算法通常使用轮廓系数或肘部准则确定簇数。另外,Figuerola 等^[35]以组间差异最大作为确定大脑状态数的标准。最后必须强调,状态数量的选取不应成为研究分析结果的重要影响因素,即研究结果应该在多种不同的状态数设置下可复现。

我们注意到一些新方法,未来或可应用于识别大脑状态。在功能连接方面,Faskowitz 等^[61]提出以边功能连接代替顶点功能连接作为研究大脑功能连接的新方法。Capouskova 等^[62]则以大脑功能连接的模块度与网络联通效率区分不同的大脑状态。深度学习的研究^[63]提出时域表示与频域表示相一致的对比学习方法,可应用于时域频域相结合的大脑状态识别。而 Greene 等^[31]认为,不同的行为状态、生理状态导致的大脑状态是同时表达的,研究大脑状态需要分离不同的行为导致的大脑状态,同一时间点应该分解为多种大脑状态的组合,而非聚类得到单一状态。

3 大脑状态的分析方法

识别出大脑状态后,可以基于大脑状态的度量进行相关

研究的分析。根据度量涉及单个状态还是多个状态,把状态的度量分为单状态度量和多状态度量。进一步,我们总结比较了使用这些度量进行大脑动力学分析的方法。

3.1 状态的度量

3.1.1 单状态度量

平均驻留时间(Mean Dwell Time/ Lifetime):状态出现时,平均持续的时间。

转移频率(Switching Frequency):状态切换次数除以时间,通常用于衡量整体状态切换的频繁程度。

出现概率(Probability of Occurrence/ Fractional Occupancy, FO):大脑处于某状态的概率。一般把平均驻留时间、转移频率和出现概率称为标准度量^[14]。

功能连接矩阵(Functional Connectivity Matrix):大脑状态对应的功能连接矩阵。状态功能连接矩阵的计算方法多样,譬如对该状态的所有功能连接矩阵进行平均^[16-17],或将状态聚类中心对应的功能连接矩阵作为状态的功能连接矩阵^[14]。功能连接矩阵表征各脑区或脑网络间的连接,显示了大脑的空间信息。

3.1.2 多状态度量

以往的一些研究^[64-65]表示大脑状态的转移不是随机发生的,所以需要进一步研究状态间转移和状态序列,即多状态度量。多状态度量涉及多个状态,衡量状态间的关系,如转移矩阵,或以状态序列作为度量对象,如过渡熵(Transition Entropy)。

转移矩阵(Transition Matrix):状态间转移概率矩阵,如隐马尔可夫状态转移矩阵。状态转移矩阵中的元素,表示下一时刻从当前状态进入某状态的概率。

切换轨迹(Switching Path/ Trajectory):转移矩阵只能显示下一时刻切换到某状态的概率,而切换轨迹能清晰显示多个状态之间的切换关系,形成一条状态转移路径。如 Kottaram 等^[38]清晰地得出了精神分裂症病人与健康人群状态切换轨迹的差异。

信息量度量:一般是用于比较状态分布的相似性以及状态分布或状态序列的可预测性,包括多种信息量度量。

状态概率分布(Distribution of State Occurrences):通常为条件概率分布,表示某条件下,状态概率分布的情况。如在不同认知任务下,比较脑状态出现概率的分布,从而比较不同认知任务的相似程度。

LZ 复杂度(Lempel-Ziv Complexity, LZC)、复杂度块分解(Block Decomposition Method of Complexity, BDMC)、过渡熵:3 个度量源于信息论,评估信息如何被处理、存储和传播。Kurtin 等^[23]认为标准度量只能衡量单个状态在不同任务中的普遍差异,而不能评估随时间变化的状态序列是否有差异。而这 3 个信息量度量可以衡量状态序列的可预测性或算法的复杂性,及多步骤状态转换的可预测性。如过渡熵,可以看作对切换轨迹可预测性的衡量,可预测性高,即状态序列比较统一。

单状态度量中,平均驻留时间、转移频率、出现概率 3 个度量由于其计算简单且效果显著,而被广泛应用于大脑状态的时变分析中,因此这 3 个度量被合称为标准度量^[14]。状态

功能连接矩阵用于研究大脑空间特性,与标准度量相结合,可以实现对大脑动态的时空分析,因此也应用得较多。多状态度量涉及到多个状态,计算比单状态度量复杂。而信息量度量,近年才被应用于大脑状态的时变研究,所以使用得比较少。但多状态度量能分析得出单状态度量无法得出的现象,因而多状态度量有较好的应用前景。从表示形式看,标准度量和信息量度量的结果都是数值形式,可直接比较,如显著性检验。而切换轨迹为向量形式,一般需要结合其他方法或临床经验进行分析。转移矩阵和状态功能连接是矩阵形式,一般把矩阵看成图,进行社区分析或使用模块度、聚类系数进行分析。同时,多数研究不会只使用一种度量,而是多种度量结合使用,表 1 中将进行说明。

3.2 大脑状态动力学分析

本节介绍使用大脑状态度量进行分析的方法。一般来说,先比较状态间的差异,再比较组间差异,如精神病患者与健康人群差异以及不同认知任务间的差异。

3.2.1 大脑状态间差异分析

1) 功能连接矩阵差异

不同状态的功能连接矩阵差异,揭示了不同的状态代表不同的连接模式。对功能连接矩阵的分析,一般会结合已有的研究,把功能连接矩阵划分为不同的大脑网络或区域进行分析。如对认知模式的研究,Capouskova 等^[17]发现,不同的状态主导的大脑区域不一样,但主要集中在右侧和左侧丘脑、右侧和左侧额上皮质,以及右侧和左侧枕叶。一些研究使用模块度、聚类系数来进一步分析功能连接矩阵。通过计算功能连接矩阵的模块度,可比较功能连接矩阵的模块化情况:高模块度表示同一模块内大脑区域之间具有高连接性,模块间连接低,表现为局部连接模式;而低模块度则表示大脑各个区域模块程度不明显,即大脑处在一个全局连接的状态。而聚类系数可以揭示脑网络的聚集程度^[66]。

2) 识别特殊状态

不同的研究中,各大脑状态的重要程度并不相同。Cabral 等^[14]针对老年人认知的研究发现了称为“全局状态”的大脑状态,此状态的出现概率最高,且在认知表现良好的老年人中出现概率更高。Figueroa 等^[35]在其抑郁症的研究中,也发现了全局状态,同时通过切换轨迹,发现近一半状态需要先转移到全局状态,再转移到其他状态。此研究进一步识别出特殊的差异状态,在健康人群和抑郁症人群中,这个差异状态的驻留时间和出现频率都存在显著差异,且在经过差异状态的切换轨迹上也有差异。

除了全局的特殊状态,也有属于组的特殊状态,一般称为主导状态。如 Stevner 等^[20]对睡眠阶段的研究,通过多导睡眠图(Polysomnography, PSG)把睡眠分为 4 个 PSG 阶段,通过计算不同阶段状态出现概率的特异性与敏感性,发现阶段相关的主导状态,表明不同睡眠阶段,主导大脑的状态不一样。而 Xu 等^[44]对睡眠剥夺的研究,也识别出 3 种特殊状态:睡眠剥夺主导状态、转移状态、清醒主导状态。

3) 元状态

第 2 章总结的大脑状态,是一种时间相对短暂的大脑状态。此部分将讨论一种长时间,相对稳定的大脑状态,如

清醒、睡眠、昏迷状态。Deco 等^[21]基于相位相关连接识别大脑的亚稳子状态,通过亚稳子状态出现概率来定义大脑处于清醒还是睡眠状态。另一项对睡眠的研究中,Stevner 等^[20]基于 BOLD 时间序列识别大脑状态,进一步,对状态转移矩阵进行社区划分,而不同的社区与睡眠阶段一一对应,即社区内的大脑状态集合对应于一种长期稳定的大脑状态或阶段。在对认知行为的研究中,Vidaurre 等^[22]同样基于 BOLD 时间序列识别大脑状态,分别使用了与上述研究相同的两种方法,得出状态不同的分组。研究人员发现这两种方法得出的分组情况是一样的,并把分组称为元状态。针对睡眠剥夺的另一项研究是, Xu 等^[44]把大脑状态划分为 3 组特殊状态,实际上就是 3 种元状态。对元状态的研究中,揭示了大脑状态在时间组织上存在层次关系。元状态是对大脑状态的进一步抽象。

元状态对比状态,有稳定的特点,表现为:(1)大脑长时间处于相同的元状态;(2)大脑倾向于在同一元状态内进行状态间转换,元状态间切换则较少发生;(3)使用不同的方法识别出的元状态是等同的;(4)在进行组间差异分析时,元状态比大脑状态的差异更加显著^[22]。

元状态由于其特点,一般用于研究长期的大脑状态,如睡眠、昏迷、大脑动力学的家族遗传性^[22]。

3.2.2 组间差异分析

1) 标准度量差异

驻留时间、转移频率、出现概率是使用最多的度量,一般应用在组间差异比较,如老年人认知的研究中。Cabral 等^[14]发现表现良好与表现差的两组,驻留时间、转移频率和某些状态的出现概率存在显著差异。另外,标准度量也用于识别特殊状态与元状态,如 Deco 等^[21]直接根据脑状态出现概率的不同,定义大脑处于睡眠或者清醒。而 Vidaurre 等^[22]通过计算不同状态出现概率的相关性,得到状态相关性矩阵,从而识别出大脑的元状态。标准度量也适用于元状态,且相比大脑状态,元状态在驻留时间等标准度量的组间差异更加明显^[22,44]。

2) 状态功能连接矩阵差异

功能连接矩阵表征脑区或脑网络之间的连接关系,功能连接差异体现大脑空间上的差异。比较组间的状态功能连接差异,一般需要针对不同组分别求状态的功能连接矩阵,再进行组间比较。如 Damaraju 等^[16]发现健康人群与精神分裂人群在某状态的功能连接矩阵存在差异,这种差异主要存在于感觉网络。

3) 状态切换差异

状态切换差异包括转移矩阵差异和切换轨迹差异,多应用于认知分析和精神疾病分析。如不同的认知任务倾向于切换到不同的大脑状态。针对抑郁症的研究中,中性情绪下, Figueroa 等^[35]发现抑郁症有一条状态切换轨迹被破坏了,同时抑郁症相较于健康人群,存在更多的前额叶-边缘状态向全局状态的转移。

社区划分是研究状态转移的重要方法。在对认知的研究中,Vidaurre 等^[22]发现,状态倾向于向相同社区的状态转移,即在同一个社区内部的状态形成一定的稳定性,同时发现同一社区状态下的功能连接相关性更高,而状态间转移概率的

高低很大程度取决于两状态之间的相似程度。Stevner 等^[20]对睡眠分析的研究中,也有类似的发现。

4) 信息量度量差异

对于状态概率分布度量,可以通过计算两个分布的相对熵,来衡量不同状态分布的差异。Capoukova 等^[17]对比不同认知任务的状态分布差异,得出休息任务与语言任务和赌博任务差异最小。同时通过比较不同任务状态分布的信息熵,发现休息比其他认知任务熵都大,从而认为休息这种状态分布情况,是为了进入其他认知任务的一种准备。

在对认知能力的研究中,Kurtin 等^[23]把大脑动力学看成是随时间变化的状态序列,并比较标准度量和信息量度量用于分析的差异,发现标准度量更适合分析工作任务,而信息量度量能更好地分析关系任务,即关系任务中,与认知相关的是状态随时间的变化,而不是每个状态各自的统计特性。对于语言任务,Kurtin 等^[23]发现其 LZC 在各认知任务中最高,即状态序列难以预测。另外,对于状态序列,过渡熵只能衡量其可预测性,但是无法识别出相似的状态序列。Rahaman 等^[48]通过推土机距离,从功能连接强度序列中识别出高频重复出现的子序列集合,并把这种子序列称为状态片段。

表 1 统计了不同度量的分析方法,由于所有的分析都会进行不同度量的组间对比,因此在分析方法一栏中省略了组间对比。而对大脑动力学进行分析时,通常不会只使用一种度量方法,而是多种度量相结合进行分析,如大部分研究会结合标准度量与功能连接进行时空分析。表 1 的结合使用一栏总结出了哪些度量通常会一起使用,下一章将总结 3 种经典的结合多种度量分析的研究方法。

表 1 大脑状态度量与分析方法

Table 1 Metrics and analysis methods for brain states

序号	度量	分析方法	使用频率	数据形式	时空维度	结合使用
1	驻留时间	特殊状态识别	多	数值	时间	2,3,4
2	转移频率	特殊状态识别	多	数值	时间	1,3,4
3	出现概率	元状态识别、元状态出现概率、特殊状态识别	多	数值	时间	1,2,4
4	功能连接	状态间功能、连接差异、模块度比较、聚类系数比较、状态主导区域识别	多	矩阵	空间	1,2,3
5	转移矩阵	社区划分、模块度比较	较多	矩阵	时间	1-4,7
6	切换轨迹	组间对比	少	向量	时间	1-4,5
7	信息量度量	组间对比	少	数值	时间	1-3

4 大脑状态应用

本章总结如何结合多种度量分析方法进行大脑动力学的研究。我们总结了 3 种典型的研究方法。1) 时空结合分析: 得出大脑状态后,分别在空间维度与时间维度对大脑状态进行分析,再结合两者分析结果,得出研究结论。空间分析通常比较不同状态的功能连接矩阵,而时间分析通常会比较不同度量的组间差异。2) 特殊状态分析: 通过标准度量,或对比组间差异,识别出特殊状态,再针对特殊状态进一步分析。

3) 元状态分析: 在大脑状态基础上,进一步识别元状态,然后对元状态进行度量分析。下文从认知、精神疾病、生理状态 3 方面选取了一些典型的研究,并且在表 2 中进行概述总结。

表 2 大脑状态应用

Table 2 Applications of brain states

	应用	状态定义方法	使用度量	数据集	引用
认 知	认知模式	相位相关连接	1,3-5,7	HCP	[17]
	老年人认知差异	相位相关连接	1-6	MIND	[14]
	认知能力	相位相关连接	1,3,7	HCP	[23]
	认知行为	BOLD 时间序列	3-5	HCP	[22]
	认知障碍	时域功能连接 相位相关连接	1-4	自主招募	[33]
精 神 疾 病	精神分裂症	时域功能连接	1,4	自主招募	[16]
	精神分裂症	时域频域结合	1,3,4	自主招募	[53]
	抑郁症	相位相关连接	1-4	自主招募 ^[67]	[35]
	自闭症	时域功能连接	1-4	自主招募	[34]
生 理 状 态	睡眠状态	相位相关连接	1,3	FCP ^[68]	[21]
	睡眠阶段	BOLD 时间序列	1-4	FCP	[20]
	睡眠剥夺	时域功能连接	1-4	自主招募	[44]
	失眠加剧焦虑	时域功能连接	1-4	自主招募	[66]

注:使用度量一栏中,标号对应度量关系为:1-平均驻留时间;2-转移频率;3-出现概率;4-功能连接矩阵;5-状态转移矩阵;6-切换轨迹;7-信息量度量。

4.1 认知

Capoukova 等^[17]在对认知模式的研究中,提出对相位相关连接进行降维与聚类得到大脑状态。对于每个状态功能连接矩阵,研究者使用模块度和聚类系数分析其社区结构强度与连通性。在不同认知任务下,对状态驻留时间、出现概率、转移矩阵进行比较,确定不同任务下的主导状态。最后通过计算认知任务间的状态分布概率的散度,比较各认知任务的相似性。结合上述时空分析与散度分析,作者得出,大脑在休息与进行其他认知任务时,处于两种不同的模式,休息为离线模式,认知任务为在线模式。与休息相比,其他认知任务中的大脑更频繁地访问具有较低模块化和较高聚类系数的高度连接状态。进一步,通过计算休息与其他认知任务的状态分布概率的熵,发现休息的状态分布熵最高。作者认为休息是一种准备性的离线状态,可为更高效进入特定的在线任务提供基础。

针对路易体轻度认知障碍的研究,Schumacher 等^[33]使用基于时域功能连接的方法与基于相位相关性连接的方法,分别识别出大脑状态。通过对状态功能连接的分析,发现两种方法识别出的大脑状态是相当的。在状态功能连接方面,路易体轻度认知障碍组(Mild Cognitive Impairment with Lewy Bodies, MCI-LB)、阿尔茨海默病源性轻度认知障碍组(Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease, MCI-AD)和健康对照组,3 组中不存在明显差异。而平均驻留时间、状态转移次数和状态出现概率,在 3 组间也不存在差异。研究人员认为 MCI-LB 可能与阿尔茨海默症存在共同的病理。但其他研究显示,MCI-LB 与健康对照组和 MCI-AD 相比,在认知特征和静息态脑电图测量上存在差异,研究者认为 fMRI 大脑状态分析方法的敏感度不足,无法检测出各组之间大脑功能的早期差异。但必须注意到,该研究只使用了单状态度量。

针对老年人认知差异的研究中,Cabral 等^[14]使用基于

相位相关连接的方法识别出大脑状态,发现整体中状态 1 出现概率最高,而且对应的功能连接矩阵显示各个脑区都高度相关,结合其他研究得出状态 1 为全局状态。通过对比认知表现好与认知表现差的差异,研究发现认知好的分组在各种认知状态上有以下特点:各状态平均驻留时间较长,切换频率较低,全局状态出现概率较高且持续时间较长,存在更多其他状态到全局状态的切换,或者与全局状态形成切换回路。相反,认知差的分组在状态 4 和状态 5 的出现概率较大,驻留时间较长,且出现更多向状态 4 的切换。作者认为认知表现与全局状态高度相关,认知功能较差表现为功能连接的整体下降,且状态间的切换更为频繁。

大脑状态可以作为神经科学与认知研究的桥梁。如认知理论提出对于高负荷认知任务,大脑表现出更高的信息整合能力,Capouskova 等^[17]则通过神经影像数据,使用大脑状态的研究方法,为此理论提供了经验证据。另外,对老年人的认知能力研究^[14]指出大脑状态切换频率、驻留时间或可以成为认知能力的新指标,同时可以从神经影像数据中更早地发现和更好地描述与年龄有关的认知变化。

4.2 精神疾病

对精神疾病的研究,通常使用基于时域功能连接或基于相位相关连接的方法。在分析方法方面,通常要对精神病患者与健康人群进行组间对比。同时,对精神疾病的研究比较注重空间分析。接下来将介绍抑郁症缓解、精神分裂症和自闭症 3 个研究案例。

在针对抑郁症缓解后回访的研究方面,Figueroa 等^[35]对相位相关连接聚类得到大脑状态,在不同的实验设置中(不同的聚类簇数),均识别出一个特殊的大脑状态(FN-DMN-Str-SN 状态),而通过功能连接分析,发现这个状态主要涉及额叶网络与默认网络、纹状体网络、注意力网络之间的大量连接。其中,额叶网络被认为与认知相关,而默认网络、纹状体网络、注意力网络与情绪有关。中性情绪下,抑郁症患者在这个特殊状态的驻留时间更少,出现概率也更低,而抑郁症缓解后,这个状态的驻留时间有所增加。除了发现特殊的 FN-DMN-Str-SN 状态,还发现了全局状态,通过转移矩阵,发现半数的状态倾向于转移到全局状态,作者认为大脑存在一种重新回到最普遍状态的行为。通过切换轨迹分析发现,抑郁症患者的 FN-DMN-Str-SN 状态切换到前额叶-纹状体网络状态的概率减少,从而导致了 FN-DMN-Str-SN 到前额叶-纹状体网络再到全局状态的切换路径被破坏。但从前额叶-边缘状态回到全局状态的概率有所增加。

针对精神分裂症的研究中,Damaraju 等^[16]通过滑动窗口方法,对时域上的功能连接矩阵聚类,得到 5 个大脑状态,通过对比健康人群和精神分裂症患者的 5 个状态功能连接,发现状态 2 和状态 3 存在差异,而这些差异无法通过分析静态功能连接得出。更进一步,发现状态 2 在两组的驻留时间也存在显著差异。同时精神病患者更少切换到状态 1 和状态 2。综合观察分析,得出精神病人相比健康人群的差异表现为:1) 丘脑和感觉网络之间的高连接性;2) 听觉、感觉运动和视觉网络之间的连接性较低;3) 在连接状态下的异常最为明显,表现为皮层-皮层下的对抗和感觉网络内连接性的增加。

在针对自闭症的研究中,Mash 等^[34]使用滑动窗口的方法,对时域功能连接矩阵进行聚类,得到大脑状态。对状态功能连接矩阵进行组间比较发现,状态 1 和状态 2 对应的功能连接矩阵中,某些大脑区域存在显著的组间差异。对状态的功能连接矩阵进行分析发现,状态 1 主要表现为感觉运动区域内和视觉与感觉运动区域之间的显著连接不足,而在视觉网络以及感觉运动-默认网络和视觉-默认网络区域内发现了显著的过度连接。在状态 2 中,发现了听觉网络区域内和额顶叶网络和视觉网络区域之间的显著连接不足,而在默认网络-执行网络和默认网络-额顶叶网络区域之间发现了显著的过度连接。进一步,对状态 1 和状态 2 的出现概率进行组间的比较发现,自闭症患者出现状态 1 的概率要比健康人群高,而状态 2 则相反。在状态的平均驻留时间方面,没有发现两组人员存在显著差异。

大脑状态应用于精神疾病的研究,可以加深对精神疾病的认识,提供新的见解,为临床上精确诊断和治疗提供可能的方法。如文献^[35]发现缓解型抑郁症患者在访问参与情绪和注意力处理以及自我关注的临床相关的控制网络方面存在能力和灵活性低的现象,这为缓解型抑郁症患者的动态脑网络连接异常提供了新的见解。而 Mash 等^[34]揭示了自闭症患者中非典型功能连接的更细微的瞬时模式,这些发现可以为未来研究神经和行为亚型提供参考,为精确的诊断和治疗方案铺平道路。

4.3 生理状态——睡眠

最近对睡眠阶段的研究中,Stevner 等^[20]基于 BOLD 时间序列,使用 HMM 方法识别出 19 个状态,通过多变量方法分析,发现大脑状态存在分层结构,其对应了 PSG 的 4 个睡眠阶段。进一步,通过对每个睡眠阶段的大脑状态进行敏感性和特异性分析,发现清醒、N2 和 N3 阶段分别由不同的状态主导。而 N1 阶段不存在主导状态,与其他研究一致,认为 N1 阶段可能是一种轻度睡眠状态。最后,通过对状态转移矩阵进行社区分析,将转移矩阵划分成 4 个社区,结合切换频率与平均驻留时间得出:1) 清醒阶段可进一步划分为两种不同阶段,即入睡前清醒与睡后清醒;2) N2 和 N3 阶段对应同一社区,它们之间存在很强的连接,且状态切换频率低,驻留时间长;3) 发现了关键的人睡状态轨迹与唤醒状态轨迹。而结合对其他研究的总结得出:4 个社区可作为 4 个元状态;社区内的状态特点,如平均驻留时间、出现概率,可作为元状态的特点;元状态之间的切换比元状态内部切换更关键,是关键的状态切换轨迹。

针对睡眠剥夺的研究方面,Xu 等^[44]基于时域功能连接,使用滑动窗口加谱聚类识别出 7 个大脑状态,分析 7 个大脑状态的标准度量与转移矩阵差异,发现 7 个大脑状态可进一步划分为 3 组状态:睡眠剥夺状态,转移状态,清醒状态。进一步对这 3 组元状态进行时空结合的分析。从时间角度,研究人员定义了驻留时间分数与转移概率分数两个度量,通过这两个度量分析,发现了睡眠剥夺状态与清醒状态在驻留时间与转移概率上存在显著差异。从空间角度,对功能连接矩阵进行分析,发现了清醒状态表现为默认网络与其他皮层间的反相关性,睡眠剥夺状态表现为丘脑皮层连接明显减少。

针对失眠 (Insomnia, IS) 加重广泛焦虑 (Generalized Anxiety Disorder, GAD) 的研究方面, Li 等^[66] 基于时域功能连接, 使用滑动窗口加聚类的方式识别出大脑状态。通过对比不同状态的平均驻留时间和出现概率, 发现在各组之间存在显著差异, 并且状态 2 的占比最高。同时发现 GAD 组的状态转换频率比其他组低, 即 GAD 患者倾向保持稳定的大脑状态, 广泛焦虑伴随失眠患者 (GAD with Insomnia, GAD/IS) 在状态 2 的驻留时间与出现概率显著低于 GAD 患者, 表明失眠对广泛焦虑有反向调节作用。为了研究这一现象的原因, 结合对功能连接矩阵特点的分析以及现有研究, 研究者认为状态 3 代表了轻度睡眠或嗜睡状态, 而状态 3 在驻留时间和出现概率方面, GAD/IS 组相较于 GAD 组表现出更高的数值。基于这一观察, 研究者推测嗜睡或轻微睡眠可能加重了焦虑症的严重程度。

系统神经科学的一个基本问题是, 在清醒、睡眠、昏迷或神经精神疾病等情况下, 如何通过外部驱动刺激迫使大脑从一种状态过渡到另一种状态。这就需要先识别各种生理状态对应的大脑状态^[21]。大脑状态应用于睡眠的研究, 不仅可以增进对睡眠阶段划分的了解, 更重要的是将睡眠和清醒视为生理状态, 识别相对应的大脑状态并研究它们之间的状态转换机制。更进一步, 大脑状态结合计算神经科学可以模拟刺激大脑, 从而帮助大脑从各种疾病状态恢复到健康状态^[12]。

5 总结与展望

本文总结了大脑状态定义与分析方法, 并通过典型的研究, 总结了 3 种经典应用方法。

大脑状态是提高我们对大脑理解的有力工具。未来对大脑状态的研究仍需要很多有创造力的工作, 我们已经看到很多新的方法, 如定义大脑状态方面, 使用边功能连代替顶点功能连接; 状态度量方面, 使用一些信息量的度量方法进行状态序列的分析。值得注意的是, 最近一些研究使用深度学习进行大脑疾病的分类与分析^[69-73], 效果超越了传统的方法。同时, 已经有一些研究将深度学习应用到大脑状态的研究, 如使用深度自编码器对相位功能连接进行降维后聚类, 达到了目前已知最好的聚类效果, 而好的聚类效果有助于更好地识别大脑状态。Kim 等^[74] 通过注意力机制, 过滤注意力分数低的时间点, 从而得出噪声更少的大脑状态。Orme-Rogers and Srivastava^[75] 通过相似的方法, 发现了自闭症患者的背侧神经网络比体感运动网络活跃, 而健康人群则相反。Mahmood 等^[76] 通过长短期记忆网络 (LSTM) 估算每个时间点的动态功能连接, 进而识别瞬时大脑状态。对比基于时间窗口方法, 研究人员发现提出的模型可以识别出更多、更细致的大脑状态, 如进行精神分裂疾病研究时, 发现了额外状态, 健康人群与精神分裂症病人在这个状态的驻留时间有显著差异。深度神经网络用于大脑状态研究的能力还没有被完全探索, 特别地, 我们注意到神经网络中, 特征表示的学习过程与元状态的定义过程有“天然”的相似性。如图 2 所示, 对人脸特征的学习, 是由简单到复杂, 由局部到全局的过程, 即由边特征到五官特征, 最后得出全脸特征。而元状态的识别, 也呈现出特征分层的特点, 即由功能连接到大脑状态, 最后得出元状态。

这种由原始特征逐层处理得出高级特征的过程是一致的。而且我们注意到两点: 首先, 大脑的功能连接矩阵, 可能只是其中一种浅层特征, 直接基于功能连接矩阵得出大脑状态, 后面的分析会比较困难, 如一些度量的组间差异不是很明显, 而基于元状态 (深层特征) 进行的度量分析, 组间差异更为明显^[22]; 其次, 大脑状态是在空间维度计算, 元状态是在时间维度计算, 即元状态是基于原始信号的时空关系计算得出, 而神经网络在处理时空关系的数据方面有丰富的研究。我们认为, 使用深度学习研究大脑动力学, 是一个有希望的方向。

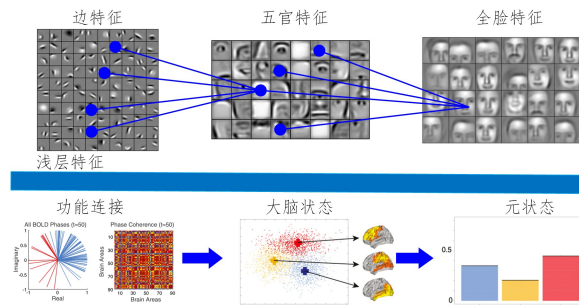


图 2 深度层次特征提取与元状态识别分层对应说明图

Fig. 2 Hierarchical representations in deep learning and meta-states in brain network

另一方面, 大脑状态是大脑活动的内部固有特征, 我们却发现不同研究得出的大脑状态并不通用。同时我们也注意到, 来自不同研究识别出的大脑状态, 如全局状态^[14], 在功能连接上具有相似性。定义“通用”或“典型”的大脑状态会是未来的一个研究方向, 而自监督学习擅长在无标签的数据集中挖掘数据自身的内部特征^[77], 是实现这一目标的有效方法。

结束语 本文主要介绍基于 fMRI 的大脑状态, 同时我们也关注到其他测量大脑活动的技术, 如 EEG, 且不同的技术各有优缺点, EEG 有时间分辨率优势, fMRI 则有空间分辨率优势。Greene 等^[31] 认为研究大脑状态不应孤立地使用一种技术, 需要结合多种不同的技术, 进行优势互补, 总结出统一的大脑状态研究框架。传统的机器学习难以融合不同模式的数据, 深度学习中多模态学习擅长融合不同类型的数据进行特征学习。因此, 多模态学习将 EEG 和 fMRI 等多种技术结合成为研究大脑状态并构建统一框架的重要方法。

参考文献

- [1] LOGOTHETIS N K, PAULS J, AUGATH M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal [J]. *Nature*, 2001, 412(6843): 150-157.
- [2] BOLTON T A, MORGENROTH E, PRETI M G, et al. Tapping into multi-faceted human behavior and psychopathology using fMRI brain dynamics [J]. *Trends in Neurosciences*, 2020, 43(9): 667-680.
- [3] MIŠIĆ, SPORNS O. From regions to connections and networks: new bridges between brain and behavior [J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2016, 40: 1-7.
- [4] PRETI M G, BOLTON T A, VAN DE VILLE D. The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives [J]. *Neuroimage*, 2017, 160: 41-54.

- [5] CALHOUN V D, MILLER R, PEARLSON G, et al. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery [J]. *Neuron*, 2014, 84(2): 262-274.
- [6] CALHOUN V D, ADALI T. Time-varying brain connectivity in fMRI data; whole-brain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states [J]. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2016, 33(3): 52-66.
- [7] MORCOS A S, HARVEY C D. History-dependent variability in population dynamics during evidence accumulation in cortex [J]. *Nature Neuroscience*, 2016, 19(12): 1672-1681.
- [8] BERKES P, ORBÁN G, LENGYEL M, et al. Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment [J]. *Science*, 2011, 331(6013): 83-87.
- [9] LIÉGEOIS R, LI J, KONG R, et al. Resting brain dynamics at different timescales capture distinct aspects of human behavior [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 2317.
- [10] BUZSÁKI G. Large-scale recording of neuronal ensembles [J]. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(5): 446-451.
- [11] KRINGELBACH M L, DECO G. Brain states and transitions: insights from computational neuroscience [J]. *Cell Reports*, 2020, 32(10): 108128.
- [12] CORNBLATH E J, ASHOURVAN A, KIM J Z, et al. Temporal sequences of brain activity at rest are constrained by white matter structure and modulated by cognitive demands [J]. *Communications Biology*, 2020, 3(1): 261.
- [13] ESCRICHS A, PERL Y S, URIBE C, et al. Unifying turbulent dynamics framework distinguishes different brain states [J]. *Communications Biology*, 2022, 5(1): 638.
- [14] CABRAL J, VIDAURRE D, MARQUES P, et al. Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-13.
- [15] ALLEN E A, DAMARAJU E, PLIS S M, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state [J]. *Cerebral Cortex*, 2014, 24(3): 663-676.
- [16] DAMARAJU E, ALLEN E A, BELGER A, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2014, 5: 298-308.
- [17] CAPOUSKOVA K, KRINGELBACH M L, DECO G. Modes of cognition: Evidence from metastable brain dynamics [J]. *Neuroimage*, 2022, 260: 119489.
- [18] LURIE D J, KESSLER D, BASSETT D S, et al. Questions and controversies in the study of time-varying functional connectivity in resting fMRI [J]. *Network Neuroscience*, 2020, 4(1): 30-69.
- [19] LORD LD, EXPERT P, ATASOY S, et al. Dynamical exploration of the repertoire of brain networks at rest is modulated by psilocybin [J]. *NeuroImage*, 2019, 199: 127-142.
- [20] STEVNER A, VIDAURRE D, CABRAL J, et al. Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non-REM sleep [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1035.
- [21] DECO G, CRUZAT J, CABRAL J, et al. Awakening: Predicting external stimulation to force transitions between different brain states [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(36): 18088-18097.
- [22] VIDAURRE D, SMITH S M, WOOLRICH M W. Brain network dynamics are hierarchically organized in time [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(48): 12827-12832.
- [23] KURTIN D L, SCOTT G, HEBRON H, et al. Task-based differences in brain state dynamics and their relation to cognitive ability [J]. *NeuroImage*, 2023: 119945.
- [24] MENNIGEN E, SCHUETTE P, VAJDI A, et al. Reduced higher dimensional temporal dynamism in neurofibromatosis type 1 [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2019, 22: 101692.
- [25] LEHMANN D, SKRANDIES W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields [J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1980, 48(6): 609-621.
- [26] LEHMANN D, STRIK W K, HENGGELER B, et al. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts [J]. *International Journal of Psychophysiology*, 1998, 29(1): 1-11.
- [27] MURRAY M M, BRUNET D, MICHEL C M. Topographic ERP analyses; a step-by-step tutorial review [J]. *Brain Topography*, 2008, 20(4): 249-264.
- [28] POURTOIS G, DELPLANQUE S, MICHEL C, et al. Beyond conventional event-related brain potential (ERP): exploring the time-course of visual emotion processing using topographic and principal component analyses [J]. *Brain Topography*, 2008, 20: 265-277.
- [29] HADRICHE A, PEZARD L, NANDRINO J L, et al. Mapping the dynamic repertoire of the resting brain [J]. *NeuroImage*, 2013, 78: 448-462.
- [30] MICHEL C M, KOENIG T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review [J]. *Neuroimage*, 2018, 180: 577-593.
- [31] GREENE A S, HORIEN C, BARSON D, et al. Why is everyone talking about brain state? [J]. *Trends in Neurosciences*, 2023, 46(7): 508-524.
- [32] TARAILIS P, KOENIG T, MICHEL C M, et al. The functional aspects of resting EEG microstates: A Systematic Review [J/OL]. <http://doi.org/10.1007/S10548-023-00958-9>.
- [33] SCHUMACHER J, TAYLOR J P, HAMILTON C A, et al. Functional connectivity in mild cognitive impairment with Lewy bodies [J]. *Journal of Neurology*, 2021, 268(12): 4707-4720.
- [34] MASH L E, LINKE A C, OLSON L A, et al. Transient states of network connectivity are atypical in autism: A dynamic functional connectivity study [J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(8): 2377-2389.
- [35] FIGUEROA C A, CABRAL J, MOCKING R J, et al. Altered ability to access a clinically relevant control network in patients remitted from major depressive disorder [J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(9): 2771-2786.
- [36] ESCRICHS A, BIARNES C, GARRE-OLMO J, et al. Whole-

- brain dynamics in aging; disruptions in functional connectivity and the role of the rich club [J]. *Cerebral Cortex*, 2021, 31(5): 2466-2481.
- [37] VOHRYZEK J, CABRAL J, LORD L-D, et al. Brain dynamics predictive of response to psilocybin for treatment-resistant depression [J/OL]. <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2022/07/04/2022.06.30.497950>. full. pdf.
- [38] KOTTARAM A, JOHNSTON L A, COCCHI L, et al. Brain network dynamics in schizophrenia; Reduced dynamism of the default mode network [J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(7): 2212-2228.
- [39] BUSTAMANTE C, CASTRILLÓN G, ARIAS-LONDOÑO J. Automatic detection of brain states using time varying functional connectivity from rs-fMRI in noninvasive brain stimulation [C]// proceedings of the 2022 IEEE Colombian Conference on Applications of Computational Intelligence (ColCACI). Cali, Colombia; IEEE, 2022; 1-6.
- [40] TAGHIA J, RYALI S, CHEN T, et al. Bayesian switching factor analysis for estimating time-varying functional connectivity in fMRI [J]. *Neuroimage*, 2017, 155: 271-290.
- [41] YAESOUBI M, ALLEN E A, MILLER R L, et al. Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information [J]. *Neuroimage*, 2015, 120: 133-142.
- [42] VIDAURRE D. A new model for simultaneous dimensionality reduction and time-varying functional connectivity estimation [J]. *PLoS Computational Biology*, 2021, 17(4): e1008580.
- [43] FRISTON K J. Functional and effective connectivity; a review [J]. *Brain Connectivity*, 2011, 1(1): 13-36.
- [44] XU H, SHEN H, WANG L, et al. Impact of 36 h of total sleep deprivation on resting-state dynamic functional connectivity [J]. *Brain Research*, 2018, 1688: 22-32.
- [45] MOKHTARI F, AKHLAGHI M I, SIMPSON S L, et al. Sliding window correlation analysis; Modulating window shape for dynamic brain connectivity in resting state [J]. *Neuroimage*, 2019, 189: 655-666.
- [46] FAGHIRI A, IRAJI A, DAMARAJU E, et al. Weighted average of shared trajectory: A new estimator for dynamic functional connectivity efficiently estimates both rapid and slow changes over time [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2020, 334: 108600.
- [47] FAVARETTO C, ALLEGRA M, DECO G, et al. Subcortical-dynamical states of the human brain and their breakdown in stroke [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 5069.
- [48] RAHAMAN M A, DAMARAJU E, SAHA D K, et al. Statelets: Capturing recurrent transient variations in dynamic functional network connectivity [J]. *Human Brain Mapping*, 2022, 43(8): 2503-2518.
- [49] YAESOUBI M, MILLER R L, CALHOUN V D. Mutually temporally independent connectivity patterns: A new framework to study the dynamics of brain connectivity at rest with application to explain group difference based on gender [J]. *NeuroImage*, 2015, 107: 85-94.
- [50] GLEREAN E, SALMI J, LAHNAKOSKI J M, et al. Functional magnetic resonance imaging phase synchronization as a measure of dynamic functional connectivity [J]. *Brain Connectivity*, 2012, 2(2): 91-101.
- [51] VOHRYZEK J, DECO G, CESSAC B, et al. Ghost attractors in spontaneous brain activity; Recurrent excursions into functionally-relevant BOLD phase-locking states [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2020, 14: 20.
- [52] YAESOUBI M, MILLER R L, CALHOUN V D. Time-varying spectral power of resting-state fMRI networks reveal cross-frequency dependence in dynamic connectivity [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171647.
- [53] YAESOUBI M, MILLER R L, BUSTILLO J, et al. A joint time-frequency analysis of resting-state functional connectivity reveals novel patterns of connectivity shared between or unique to schizophrenia patients and healthy controls [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2017, 15: 761-768.
- [54] HU G, WANG D, LUO S, et al. Frequency specific co-activation pattern analysis via sparse nonnegative tensor decomposition [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2021, 362: 109299.
- [55] SETHURAMAN S K, MALAIYAPPAN N, RAMALINGAM R, et al. Predicting Alzheimer's Disease Using Deep Neuro-Functional Networks with Resting-State fMRI [J]. *Electronics*, 2023, 12(4): 1031.
- [56] YU R, CHIEN Y L, WANG H L S, et al. Frequency-specific alternations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia [J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(2): 627-637.
- [57] ZHANG W, LI S, WANG X, et al. Abnormal dynamic functional connectivity between speech and auditory areas in schizophrenia patients with auditory hallucinations [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 19: 918-924.
- [58] FAGHIRI A, IRAJI A, DAMARAJU E, et al. A unified approach for characterizing static/dynamic connectivity frequency profiles using filter banks [J]. *Network Neuroscience*, 2021, 5(1): 56-82.
- [59] KARAHANÖĞLU F I, VAN DE VILLE D. Transient brain activity disentangles fMRI resting-state dynamics in terms of spatially and temporally overlapping networks [J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 7751.
- [60] LIU X, DUYN J H. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(11): 4392-4397.
- [61] FASKOWITZ J, ESFAHLANI F Z, JO Y, et al. Edge-centric functional network representations of human cerebral cortex reveal overlapping system-level architecture [J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(12): 1644-1654.
- [62] CAPOUSKOVA K, ZAMORA-LOPEZ G, KRINGELBACH M L, et al. Integration and segregation in the brain as a cognitive flexibility during tasks and rest [J/OL]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.27.514042v1>. full. pdf.
- [63] ZHANG X, ZHAO Z, TSILIGKARIDIS T, et al. Self-supervised contrastive pre-training for time series via time-frequency con-

- sistency [J]. arXiv:2206.08496,2022.
- [64] ITO J, NIKOLAEV A R, LEEUWEN C V. Dynamics of spontaneous transitions between global brain states [J]. *Human Brain Mapping*, 2007, 28(9): 904-913.
- [65] WATANABE T, HIROSE S, WADA H, et al. Energy landscapes of resting-state brain networks [J]. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2014, 8: 12.
- [66] LI C, XIA L, MA J, et al. Dynamic functional abnormalities in generalized anxiety disorders and their increased network segregation of a hyperarousal brain state modulated by insomnia [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 246: 338-345.
- [67] MOCKING R J, FIGUEROA C A, RIVE M M, et al. Vulnerability for new episodes in recurrent major depressive disorder: protocol for the longitudinal DELTA-neuroimaging cohort study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(3): e009510.
- [68] TAGLIAZUCCHI E, LAUFS H. Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep [J]. *Neuron*, 2014, 82(3): 695-708.
- [69] HJELM R D, DAMARAJU E, CHO K, et al. Spatio-temporal dynamics of intrinsic networks in functional magnetic imaging data using recurrent neural networks [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 600.
- [70] SONG X, ZHOU F, FRANGI A F, et al. Multi-center and multi-channel pooling GCN for early AD diagnosis based on dual-modality fused brain network [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2022, 42(2): 354-367.
- [71] HEINSFELD A S, FRANCO A R, CRADDOCK R C, et al. Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the ABIDE dataset [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 17: 16-23.
- [72] LI X, ZHOU Y, DVORNEK N, et al. Braingnn: Interpretable brain graph neural network for fmri analysis [J]. *Medical Image Analysis*, 2021, 74: 102233.
- [73] ZHAO M, YAN W, LUO N, et al. An attention-based hybrid deep learning framework integrating brain connectivity and activity of resting-state functional MRI data [J]. *Medical Image Analysis*, 2022, 78: 102413.
- [74] KIM B-H, YE J C, KIM J-J. Learning dynamic graph representation of brain connectome with spatio-temporal attention [J]. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2021, 34: 4314-4327.
- [75] ORME-ROGERS J, SRIVASTAVA A. Spatio-Temporal Attention in Multi-Granular Brain Chronnectomes For Detection of Autism Spectrum Disorder [C] // *Proceedings of the ICASSP 2023-2023 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. Rhodes Island, Greece: IEEE, 2023: 1-5.
- [76] MAHMOOD U, FU Z, GHOSH S, et al. Through the looking glass: Deep interpretable dynamic directed connectivity in resting fMRI [J]. *NeuroImage*, 2022, 264: 119737.
- [77] BALESTRIERO R, IBRAHIM M, SOBAL V, et al. A Cookbook of Self-Supervised Learning [J]. arXiv:2304.12210, 2023.



LIN Qiye, born in 1988, master, is a student member of CCF(No. P4876G). His main research interests include time series analysis and medical image analysis.



XIA Jianan, born in 1990, Ph.D, lecturer, master's supervisor, is a member of CCF(No. P2378M). Her main research interests include time series analysis and medical image analysis.

(责任编辑:柯颖)