

# 基于 fMRI 的脑功能整合数据分析方法综述

马园园<sup>1,2</sup>, 郑 罡<sup>1,2</sup>, 周洁敏<sup>1</sup>, 张志强<sup>2</sup>,  
钟 元<sup>1,2</sup>, 卢光明<sup>1,2</sup>

1. 南京航空航天大学民航学院, 南京 210016;
2. 南京军区南京总医院医学影像科, 南京 210002

收稿日期: 2010-05-27; 接受日期: 2010-08-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(30800264)

通讯作者: 卢光明, 电话: (025)80860185, E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

**摘要:** 脑功能成像在人脑信息处理和认知活动的神经关联中发挥了不可忽视的作用。从大脑功能整合出发, 可以将脑功能成像数据分析方法分为探测大脑功能整合的功能连接和有效连接两方面, 功能连接探究空间远离的两个脑区之间的连接, 有效连接研究一个脑区对另一个脑区作用的大小。根据这两个概念, 相应地可以将功能磁共振数据分析方法分为两大类。本文着重对它们各自的分析原理、优缺点、方法的改进及在大脑功能整合上的应用做简要介绍。

**关键词:** 大脑功能整合; 功能连接; 有效连接; fMRI; 方法

**中图分类号:** R445.2, R318

## 引 言

近 20 多年来, 人们在人脑信息处理和认知活动的神经关联研究方面取得了突破性的进展, 其中, 脑功能成像发挥了不可忽视的作用。但是, 过去的大部分研究主要是关于脑功能的分离, 将重点放在某一个特定的脑区或功能上。但是, 大脑是由数亿个神经细胞组成的复杂结构, 一个完整的任务往往会由几个脑区甚至整个大脑共同参与完成。因此, 仅仅从脑功能分离的角度来探究脑活动是不合理的, 还需要从多个脑区和整个脑出发探究人的脑活动, 将大脑分离与大脑整合二者结合起来进行研究。

90 年代初, Friston 等和 Horwitz 等<sup>[1]</sup>首次基于 PET (positron emission tomography) 和 fMRI (functional magnetic resonance imaging) 数据提出了研究大脑功能整合问题的想法, 2002 年, Friston 提出了功能整合概念。Friston 将大脑功能整合研究分两大类: 第一类用于分析探测空间联系, 即功能连接; 第二类用于分析探测时间上的联系, 即有效连接。它们都分析表达了神经元的交互作用。本文根据大脑功能整合的这两个方面, 将大脑功能磁共振分析方法分为两大类, 对各自的方法原理、优缺点、改进及在大脑功能整合方面的应用进行简要介绍。

## 功能连接

功能连接是指空间分离的脑区之间在神经生理学上的联系，即检验两个脑功能区之间是否存在联系或有无交互信息，它强调神经活性的描述形式。此类研究方法有两种：一种是假设驱动 (hypothesis driven) 方法，主要有相关分析、相干分析、一般线性模型 (generalized linear model, GLM)；另一种是数据驱动 (data driven) 方法，主要有独立成分分析 (independent component analysis, ICA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、聚类分析方法等。下面就其中几种方法做简要介绍。

### 相关分析

相关分析法是分析脑功能连接最简单的方法，它用相关系数来衡量感兴趣区与其他区域的功能连接，相关系数达到某一阈值时，就认为这两个脑区之间存在功能连接<sup>[2]</sup>。其计算公式如下：

$$c_i = \frac{\sum_{n=1}^m (x(n) - \bar{x})(y_i(n) - \bar{y}_i)}{\sqrt{\sum_{n=1}^m (x(n) - \bar{x})^2 \sum_{n=1}^m (y_i(n) - \bar{y}_i)^2}} \quad (1)$$

它原理简单，计算方便，因此得到广泛应用<sup>[3,4]</sup>。

最近，Antonia 等人<sup>[5]</sup>应用相关分析方法研究发现，多发性硬化症病人与正常人相比，在感觉区要有更多的激活和一些不正常的功能连接。Sarah 等人<sup>[6]</sup>检验到，在酒精的刺激下，焦虑与抑郁症状与一些大脑区域的活动有显著的相关性。Haupt 等人<sup>[7]</sup>发现，听觉任务相关的神经活动区域包括前扣带回和腹侧运动区，且在前扣带回的尾部区域也有激活。

但是，相关分析方法也存在一些缺点：相关系数的计算依赖于血液动力响应函数的形状，由于受到噪声和心跳的影响，往往会在两个没有血流量的脑区之间得到较高的相关系数。为了解决这个问题，需要引入相干的概念。

### 相干分析

相干分析和相关分析在原理上相同，它是在频域上描述系统输入或输出两个信号的相关程度的实值函数，同样，这种方法用相干系数来衡量两个脑区之间的功能连接。在时间延迟  $\tau$  上，两个时间序列  $x$  和  $y$  之间的典型相关系数定义<sup>[8]</sup>为：

$$Coh_{x,y}(\mu) = \frac{|S_{xy}(\mu)|^2}{S_{xx}(\mu)S_{yy}(\mu)} \quad (2)$$

其中， $S_{xy}(\mu)$  表示时间序列  $x$  和  $y$  之间的交叉谱， $S_{xx}(\mu)$  和  $S_{yy}(\mu)$  分别表示两序列的功率谱。

由上可见，相干分析其实就是指两个时间序列之间的交叉谱函数。目前，Chang 等人<sup>[9]</sup>用基于小波分析的相干分析研究了静息状态下默认网络各节点之间的连接，并认为静息状态下的功能连接并不是静态的。Gopikrishna 等人<sup>[10]</sup>介绍了一种计算局部相干性的新测量方法，并且发现这种方法更具敏感性。有研究发现，相干分析检测的是信号中不同频率成分对相关系数的贡献，相干分析对两个信号的振幅和相位都比较敏感。在处理 fMRI 数据时，

还面临着时间分辨率低的问题。

由此可以看出，将相关的概念转换成频域就变成了相干，相干分析也就相当于将相关分析做 Fourier 变换<sup>[11]</sup>。相关分析检测的是在时域上两个信号之间的相关性，而相干分析是检测两个信号在频域上的相关性。

### 一般线性模型

Friston 提出的统计参数映射 (statistical parametric mapping, SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) 方法是目前国际上比较公认的一种数据分析方法，并于 1994 年推出第一个版本的软件，它结合了广义线性模型和高斯场理论。一般线性模型 (GLM) 研究的是变量之间的相关性，它检测到两个信号之间的线性关系后，模型建立见下方。假设我们所观测的数据矩阵为  $Y_{n \times 1}^k$ ：

$$Y_{n \times 1}^k = X_{n \times p} \beta_{p \times 1} + \varepsilon \quad (3)$$

其中， $\varepsilon \sim N(0, \delta^2 I_n)$ ， $p=m+1$ 。建立好模型后，对其中的参数进行估计，然后用  $t$  检验或  $f$  检验方法对模型进行检验，根据所设置阈值，得到与阈值相对应的大脑激活图像，从而判定两个脑区之间是否存在功能连接。

这种方法相对于相关分析有较高的准确性，因此应用较广。Keisker 等人<sup>[12]</sup>在 5 种不同等级握力的任务研究中发现，在初级运动区、躯体感觉皮层腹侧运动区及小脑等区域有激活。张志强等人<sup>[13]</sup>通过对比双侧颞叶患者癫痫与正常人的静息态 fMRI 数据，发现双侧颞叶癫痫患者大部分脑大脑区域功能连接度下降，以前额叶为著，而扣带回后部的部分区域连接度增强；外在脑网络系统脑区中，上额叶等与脑 DMN 负向连接度增加，而下额叶等连接度降低。Vierow 等人<sup>[14]</sup>发现与挠痒任务相关的激活区域包括运动区和运动前区皮质、外侧额区、左内侧额区，且在对侧壳核和对侧小脑激活稍强。Wang<sup>[15]</sup>提出了一种杂交的 SVM 和 GLM 方法，并用 fMRI 数据证实了这种方法比传统的 GLM 方法具有更高的敏感性。

以上介绍的功能连接方法都是基于假设的方法，基本围绕的都是相关的概念，除了以上方法，通过计算相关系数来检测大脑功能连接的方法还有偏相关分析<sup>[9]</sup>、互相关分析<sup>[16]</sup>、典型相关分析<sup>[17]</sup>等。其中偏相关分析是相关分析的扩展，该方法引入了第三脑区，可以去掉第三脑区对功能连接的影响。此类方法通常与 ICA 等方法结合来分析 fMRI 数据。

但是，由于这类方法在计算两个脑区连接性时要选择种子点，一般选择不同的种子点会得到不同的连接结果，使得这种方法对种子点比较敏感。而且，这种方法往往用来探讨人们感兴趣的区域，对于其他区域之间的功能连接却没有涉及。下面介绍的几种数据驱动的探索脑功能连接的方法 (盲分析和聚类分析) 可以用来解决这些问题。

### 独立成分分析

独立成分分析 (ICA) 方法是由盲源分离技术发展而来的一种数据分析方法，用高阶统计量刻画信号统计特性并抑制高斯噪声，从多变量统计数据中寻找未知变量或成分。问题首先在 1982 年的一个神经生理学背景下提出；1986 年，Herault 和 Jutten 在国际神经网络计算会议上提出了一种基于神经网络模型和 Hebb 学习准则的方法；1995 年，Bell 和 Sejnowski 发表了基于信息极大原理的方法，从此 ICA 得到广泛的关注。McKeown 等<sup>[18]</sup>首

次将 ICA 方法应用于 fMRI 数据分析。

ICA 模型写为：

$$X=AS \quad (4)$$

将独立成分分析得出的成分进行分析，除了有呼吸、心跳等噪声，可以发现大脑默认网络、注意网络、听觉和视觉等功能网络，可以对这些成分进行进一步的研究。ICA 方法与其他方法的区别在于，它可以在不需要任何有关时间的先验假设下，有效地分离出各种统计独立且非高斯的功能信号及各类噪声。

根据不同的分离标准，ICA 方法可以分为不动点 (fixed-point) 算法和 informax 算法，两种方法都是最小化各成分间的互信息，informax 算法的出发点是极大化信息熵，而不动点方法是基于负熵的概念。快速定点既能估计次高斯独立成分，又能估计超高斯独立成分，其优化空间相对较小，因为每一步迭代都要对输出去相关和单位方差标准化，但是相对于 infomax 有较高的时间和空间准确性<sup>[19]</sup>。

根据分离出来的变量是空间独立还是时间独立，ICA 方法还可以分为空间 ICA (sICA) 和时间 ICA (tICA)。Petersen 等对 sICA 和 tICA 进行了比较，分别运用 sICA 和 tICA 来分离独立成分，结果发现 sICA 和 tICA 都能很好地找到跟任务时间序列相关的独立成分。一般来说，sICA 与 tICA 分别是在一定程度上用时间和空间的独立性换取的空间和时间的独立性，相比之下，同步地获取时间和空间的独立性方法可能会提供一个更加真实的模型。

由于 ICA 可以分离出多种大脑功能网络，因此有很好的应用前景<sup>[20-22]</sup>。近期，翁晓光等人<sup>[23]</sup>对屈光参差性弱视患者静息态视觉网络进行研究，分析此类患者大脑视觉皮层功能受到的影响。Prasanna 等人<sup>[24]</sup>研究不同生长阶段的儿童对动词词义的理解，用 ICA 方法发现 7 个与任务相关的成分，分别分布在颞回、海马回、额下回、角回等区域。Escarti 等人<sup>[25]</sup>发现精神分裂患者中，幻听病人要比正常人和无幻听病人在边缘网络有更明显的激活区域；在情感任务下，幻听病人在海马回和杏仁核的激活增加。

但是，独立成分分析无法确定成分个数且分离出的各种成分排序不稳定，很难从包含各种噪声成分的独立成分中分离出与试验设计相关的功能信号，并且成分缺乏生理意义，在解释这种方法的意义时，造成很大的不便。为了解决成分的排序问题，Youssef 等以功能实验设计方案为先验信息，利用典型相关分析实现了对独立成分分析的排序<sup>[26]</sup>。

### 模糊聚类分析

传统的聚类把每个样本严格地划分到某一类。在模糊聚类中，每个样本不再仅属于某一类，而是以一定的隶属度属于每一类，通过模糊聚类分析 (fuzzy clustering analysis, FCA) 得到样本属于各个类别的不确定程度，这样就能更准确地反映现实世界。

FCA 算法于 1974 年由 Dunn 提出，由 Bezdek 于 1981 年改造。模糊聚类方法应用最为广泛的是模糊 c 均值算法<sup>[27,28]</sup>，它是基于目标函数的一种模糊聚类分析方法，即把问题转化为求解一个带约束的非线性规划问题，通过优化求解获得数据集的模糊划分和聚类。与独立成分分析方法相类似，属于同一类的脑区则认为它们之间存在功能连接。

从以上的分析方法可以看出，从大脑功能连接角度去研究大脑功能整合还存在很多问题：相关分析原理简单，意义明显，但是，由于这些方法依赖于种子点的选择，并且是基

于相关概念, 信息量提取少, 对涉及到多个脑区的复杂脑功能连接的研究, 以及探索整个大脑的功能连接来看, 还有很多不足。而对独立成分分析方法和聚类分析方法来说, 虽然对整个大脑进行了研究, 但是又缺乏生理意义, 结果很难解释。为了解决这些问题, 研究人员从大脑功能整合的另外一个方面——有效连接入手, 开展了相关研究。

## 有效连接

有效连接定义为一个神经系统对另外一个神经系统的影响, 定量地刻画两个脑区之间交互作用的大小<sup>[2]</sup>, 也就是检测一个脑功能区是否由于其他脑区或外界因素的改变而调整, 它侧重于对可能起因的解释。此类方法根据是否包含时间信息分为两类: 不包含时间信息的有结构方程模型 (structural equation modeling, SEM)、多变量回归模型 (multivariate autoregressive modeling, MAR)、动态因果模型 (dynamic causal analysis, DCM); 包含有时间信息的有 Granger 因果分析等, 下面对这几种方法做简要介绍。

### 结构方程模型

人脑区之间的相关关系提出以后, 人们对它们之间是否存在因果关系越来越感兴趣, 后来人们发现有很多因果关系并不是直接的。为了研究这个问题, Asher 首先提出了结构方程 (SEM) 模型。在 SEM 模型中, 定义了连接的方向, 并用线性相关分析定义了连接的强度。McIntosh 等<sup>[29]</sup>首先介绍并使用 SEM 研究了神经影像学中的连接问题。SEM 模型是神经成像, 尤其是 PET 的数据分析中, 最为广泛使用的连通性分析模型。

SEM 模型是在先验假设的基础上, 建立推论和假设, 构建的一个关于变量间相互关系的模型。然后, 通过调整连接强度来获得模型与数据的最佳拟合, 估计出模型中的参数, 并检验模型参数的拟合程度。模型中的连接有因果意义, 即一个区域 A 指向另一个区域 B 的连接, 表示区域 A 的激活导致区域 B 的激活。

SEM 模型在脑功能连接中的应用较为广泛, 包括视觉<sup>[30]</sup>、工作记忆<sup>[31]</sup>、阅读<sup>[32]</sup>、手动<sup>[33]</sup>等。也有人对此方法进行了改进, Buchel 和 Friston<sup>[34]</sup>在模型中加入交互项和非线性项, 检验了由前额叶活动水平引起的视觉皮层和顶后皮层的连接, Coull 和 Bruchel<sup>[30]</sup>把这个思想扩展到受外部因素影响的连接。James 等<sup>[35]</sup>研究了抑郁患者静息状态的功能连接, 用 SEM 方法建立最佳组连接模型, 将此模型应用到个体人, 发现这种模型效果较好。Ma 等<sup>[36]</sup>应用动手运动研究了运动区域 (包括初级运动区域、辅助运动区、背侧运动前区、基底神经节、小脑及外前侧额叶皮层) 之间的效应连接。

但是, SEM 模型存在以下两个缺点: 1) 它只使用了相关矩阵信息, 无法建立区域间相互连接的模型, 这与实际生物学约束不一致; 2) 它没有用到时间序列中包含的关于时间的信息, 它研究的是瞬时信息, 即改变序列的时间顺序, 得到的结果却是一样的。

### 多变量自回归模型

针对 SEM 模型的缺点, Harrison<sup>[37]</sup>提出用多变量自回归模型来计算 fMRI 数据, 正如前面所说, 多变量自回归模型 (MAR) 是基于因果分析的。在神经科学中, MAR 模型主要用于 EEG (electroencephalogram) 和 MEG (magnetoencephalogram) 数据处理, 在 fMRI 数据处

理中的应用才刚刚开始起步。

MAR 模型与因果分析原理基本相同，只不过将其思想推广到多元的时间序列，用  $N$  维的变量表示  $N$  个分离的功能区，它用数据表示脑区之间的独立性，并通过预测来评定模型的优劣。

MAR 模型描述如下<sup>[38]</sup>：

$$Y=XW+E \quad (5)$$

可以用最大似然估计来估计模型中的参数，Penny 等给出了用 Bayes 方法估计模型参数及确定模型最佳阶数的方法，可以在 Bayes 方法中用最大似然估计值初始化参数。

需要用线性体系估计 MAR 模型中的参数，这与 SEM 模型不同，主要是因为 MAR 模型中没有涉及到脑区之间的瞬时连接。MAR 模型可以用来进行频谱估计，它可以对相干分析、偏相干分析做简要的估计。

### 动态因果模型

为了更好地在神经元水平上测量脑活动和结构，Friston<sup>[38]</sup>提出了一种双模型分析方法——动态因果 (DCM) 模型。该研究方法与 SEM 模型和 MAR 模型不同的是，该模型不直接测量两个时间序列之间的直接关系，而是将神经动力学模型与血液动力学模型结合建立模型。目前这种方法主要用于研究 MEG/EEG 数据和 fMRI 数据等。

在研究问题时，需要建立不同的假设模型，再对这些模型进行比较，从而得出最优模型。其中，血液动力学模型由 Buxton 提出，并由 Friston 发展，最新的模型由 Stephan<sup>[39]</sup>于 2007 年提出。

建模后，对模型中的参数进行参数估计，最后可得到一个基于假设的模型，如果得到多种不同的模型，我们就要对这些模型进行比较，从而得到一个最合适的模型。除了 AIC (Akaike information criterion) 和 BIC (Bayesian information criterion)，Penny<sup>[40]</sup>提出用贝叶斯因子进行评价。贝叶斯因子表达式为：

$$B_{ij} = \frac{p(y|m=i)}{p(y|m=j)} \quad (6)$$

DCM 模型要比以往的一些方法更符合实际。首先，DCM 模型用双线性的微分方程组来近似描述神经系统的非线性模型，即双线性近似；第二，它是一种因果模型，与时间有密切的关系，可以反映因改变时间序列顺序所产生的差异。

Thomas 等<sup>[41]</sup>用此方法研究了听觉刺激下人的情感变化；Brázdil 等<sup>[42]</sup>发现在视觉刺激下，额叶存在一个双向连接，前扣带回和右额叶与右后侧前额叶皮质存在功能连接；Marreiros 等<sup>[43]</sup>提出增加状态变量，得到改良的方法并证明了其优越性，并且发现 V5 区激活程度的增加，非常充分地反映了视觉运动处理中的注意调整；Schuyler 等人<sup>[44]</sup>证实了 DCM 方法应用于 fMRI 的可靠性。张艳等人<sup>[45]</sup>利用动态因果模型研究内、外侧额叶在额叶癫痫中的作用，得出内侧额叶与同侧和外侧额叶皮层之间的效应连接，发现内侧额叶是癫痫活动的前级传导区域。

DCM 方法本身也存在局限性，首先，DCM 只能建模不超过 8 个独立的功能区，选择的脑区越多，在模型中反映出来的模型先验参数的方差越小，也就是说，脑区之间没有连

接,这显然是不符合实际的;其次,对于每个脑区模型只用一个状态参数来刻画,限制了有用信息的输入,对我们的深入研究有所影响。

然而,以上这些方法都依赖于相互作用区域的预先选定,并假设其中的任意两个区域之间存在影响,其中任一方面估计不准确就可能致错误的结论。下面介绍一种不需要先验知识的方法——Granger 因果 (Granger causality) 检验方法。

### Granger 因果分析

在用 SEM 模型探究脑区之间因果联系的同时,人们又提出了新的问题:两个脑区的激活时间有没有顺序?首先注意到序列时间顺序重要性的是 Wiener,后由 Granger 实现并用于经济领域。在神经科学领域, Baccala 等和 Bernasconi 等人首先用因果分析处理动物的 EEG 数据;2001 年,由 Kaminski 等用于处理人类 EEG 数据处理;2003 年,Goebel<sup>[40]</sup>首次将因果分析应用于 fMRI 数据,在 2003 年 Harrison 等提出的多变量自回归模型中也涉及到了因果分析。

Granger 因果分析定义了脑区域之间的连接性和连接的方向,它可定义为<sup>[40]</sup>:如果用第一个序列的当前值和过去值通过一个线性模型预测第二个序列的结果得到改善,那么第一个序列与第二个序列构成因果关系,也就是第一个序列产生了第二个序列。基于 Granger 提出的因果分析, Geweke 提出了一种度量时间序列  $x[n]$  和  $y[n]$  之间线性影响的方法,进行因果分析时计算了两个时间序列之间的独立和反馈信息。相应地又出现了条件因果分析和时变、时不变因果分析等。因果分析的优点在于它不需要任何先验知识,而且,它考虑到时间对实验结果的影响,这一点是非常符合实际的。

Granger 因果分析现在已广泛应用于 fMRI 数据处理中。Gao 等<sup>[47]</sup>对动手过程中的运动皮层与额叶和顶叶间的神经传播因果关系进行了研究;Zhou 等<sup>[48]</sup>在情感任务下证明了此方法的有效性;Upadhyay<sup>[49]</sup>研究了大脑默认网络中各结点之间的因果联系;Xiao 等<sup>[50]</sup>用 RLS (recursive least squares) 准则估计了时变因果分析的参数,并尝试用时变序号描述手动实验中的间接连接网络;Roebroek 等<sup>[51]</sup>提出用因果分析映射方法研究大脑的有效连接,通过设计动态的视觉刺激,发现了刺激作用下颞下、顶骨、运动前区之间的交互作用;Chen 等<sup>[52]</sup>发现与辅助运动区存在向前和向后效应连接的 3 个区域包括:两侧的背侧运动前区、初级和次级对侧躯体感觉皮层和初级运动皮层;Liao 等<sup>[53]</sup>用条件 Granger 因果分析检测到静息网络,证实了自我参照和默认网络在人类大脑功能构架中发挥着关键作用;Zhou 等<sup>[54]</sup>将 PCA 与 Granger 结合,并证明这种方法要比 Granger 方法有更高的精度,而且大大降低了计算成本。

但是,在使用因果关系研究 fMRI 信号时有两个缺陷:1) 两个神经群体时间的相关动态相互作用会永久丢失,或者受神经血液动力学的影响造成位移失真;2) 由于传统数据采集技术带来的时间分辨率偏低会影响因果分析的作用。

由以上有效连接的两种分析方法可以看出,包含时间信息的数据分析方法,其计算结果大多依赖于感兴趣区域的选取,同时还存在信息量少、计算复杂等方面的问题。对于目前很流行的 Granger 分析方法,其算法和原理有很多优点,但是,由于 Granger 受神经血液动力学的影响,可能还会带来一些问题。

### 3 总 结

本文旨在介绍基于功能磁共振 fMRI 来探究人脑功能整合问题的数据处理方法, 从功能整合的两个方面 (功能连接和有效连接) 来分析各种处理 fMRI 数据的方法。

通过分析可以看出, 不管从功能连接方面还是从有效连接方面来分析大脑的功能整合, 各种分析方法都存在一些问题。因此, 根据研究的重点, 在分析处理脑功能数据时, 对分析方法进行适当的选择是目前最好的解决办法。

#### 参考文献:

- Horwitz B, Grady CL, Haxby JV, Rapoport SI. Functional associations among human posterior extrastriate brain regions during object and spatial vision. *Eur J Neurosci*, 1992, 4(4): 311~322
- Liu Y, Gao J, Liotti M, Pu Y, Fox PT. Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs. *Nature*, 1990, 400(6742): 364~367
- He AG, Tan LH, Tang Y, James GA, Wright P, Eckert M, Fox PT, Liu Y. Modulation of neural connectivity during tongue movement and reading. *Hum Brain Mapp*, 2003, 18(3): 222~232
- Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *NeuroImage*, 2000, 12 (5): 582~587
- Ceccarelli A, Maria AR, Valsasina P, Rodegher M, Falini A, Comi G, Filippi M. Structural and functional magnetic resonance imaging correlates of motor network dysfunction in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(7): 1273~1280
- Ewing SWF, Filbey FM, Chandler LD, Hutchison KE. Exploring the relationship between depressive and anxiety symptoms and neuronal response to alcohol cues. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 3(34): 396~430
- Haupt S, Axmacher N, Cohen MX, Elger CE, Fell J. Activation of the caudal anterior cingulate cortex due to task-related interference in an auditory stroop paradigm. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9): 3043~3056
- Sun FT, Miller LM, Esposito M. Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. *NeuroImage*, 2004, 21(2): 647~658
- Chang C, Glover GH. Glover time - frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 2010, 50: 81~98
- Deshpande G, LaConte S, Peltier S, Hu X. Integrated local correlation: A new measure of local coherence in fMRI data. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 13~23
- Curtis CE, Sun TFT, Miller LM, D'Esposito M. Coherence between fMRI time-series distinguishes two spatial working memory networks. *NeuroImage*, 2005, 26(1): 177~183
- Keisker B, Reymond MC, Blickenstorfer A, Meyer M, Kollias SS. Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor network. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(8): 2453~2465
- 张志强, 卢光明, 钟元, 谭启富, 田蕾, 孙康健, 史继新. 内侧颞叶癫痫患者脑缺血模式网络改变的功能 MRI 研究. *医学研究生学报*, 2009, 22(1): 36~39
- Zhang ZQ, Lu GM, Zhong Y, Tan QF, Tian L, Sun KJ, Shi JX. Changes in default-mode network connectivity in temporal lobe epilepsy: A functional MRI study. *J Med Postgrad*, 2009, 22(1): 36~39
- Vierow V, Fukuoka M, Ikoma A, Dörfler A, Handwerker HO, Forster C. Cerebral representation of the relief of itch by scratching. *J Neurophysiol*, 2009, 102: 3216~3224
- Wang Z. A hybrid SVM-GLM approach for fMRI data analysis. *NeuroImage*, 2009, 46(3): 608~615
- Cao J, Worsley KJ. The geometry of correlation fields, with an application to functional connectivity of the brain. *Ann Appl Probab*, 1999, 9(4): 1021~1057
- Friman O, Cedefamn J, Lundberg P, Borga M, Knutsson H. Detection of neural activity in functional MRI using canonical correlation analysis. *Magn Reson Med*, 2001, 45: 323~330
- McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of FMRI data: Examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*, 1998, 6: 368~372
- Esposito F, Formisano E, Seifritz E, Goebel R, Morrone R, Tedeschi G, Salle FD. Spatial independent component analysis of functional MRI time-series: To what extent depend on the algorithm used? *Hum brain Mapp*, 2002, 16(3): 146~147
- Kiviniemi V, Kantola JH, Jauhiainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, 2003, 19(2): 253~260
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 13(101): 4637~4642
- Goldman R, Cohen M. Tomographic distribution of resting alpha rhythm sources revealed by independent component

- analysis. In: Ninth international conference on functional mapping of the human brain. *NeuroImage*, 2003, 19: 18~22
23. 翁晓光, 王惠南, 张志强, 钟元, 贾传海, 卢光明. 基于 fMRI 的屈光参差性弱视静息视觉网络的研究. *生物物理学报*, 2009, 25(6): 447~452  
Weng XG, Wang HN, Zhang ZQ, Zhong Y, Jia CH, Lu GM. Study on the resting-state visual network in patients with anisometric amblyopia based on fMRI. *Acta Biophys Sin*, 2009, 25(6): 447~452
  24. Karunanayaka P, Schmithorst VJ, Vannest J, Szaflarski JP, Plante E, Holland SK. A group independent component analysis of covert verb generation in children: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 2010, 51(1): 472~487
  25. Escartí MJ, Vayú MI, Bonmatí LM, Jose Carbonell MR, Lull JJ, Martí GG, Manjón JV, Aguilar EJ, Aleman A, Sanjuán J. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis. *Schizophr Res*, 2010, 117(1): 31~41
  26. Youssef T, Youssef AM, LaConte SM, Hu XP, Kadah YM. Robust ordering of independent components in functional magnetic resonance time series data using canonical correlation analysis. *SPIE USE*, 2003, 5031: 332~340
  27. Megalooikonomou V, Yesha Y. Space efficient quantization for distributed estimation by a multi-sensor fusion system. *Inform Fusion*, 2004, 5(4): 299~308
  28. Golay X, Kollias S, Stoll G, Meier D, Valavanis A, Boesiger P. A new correlation-based fuzzy logic clustering algorithm for fMRI. *Magn Reson Imag*, 1998, 40 (2): 249~260
  29. McIntosh A, Lima FG. Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*, 1994, 2(1): 2~22
  30. Buchel C, Coull JT, Friston KJ. The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 1999, 283(5407): 1538~1541
  31. Honey GD, Fu CH, Kim J, Brammer MJ, Croudace TJ, Suckling J. Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 573~582
  32. Mechelli A, Penny WD, Price CJ, Gitelman DR, Friston KJ. Effective connectivity and intersubject variability: Using a multisubject network to test differences and commonalities. *Neuroimage*, 2002, 17(3): 1459~1469
  33. Rowe J, Friston K, Frackowiak R, Passingham R. Attention to action: Specific modulation of corticocortical interactions in humans. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 988~998
  34. Buchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. 1997, 7: 768~778
  35. James GA, Kelley ME, Craddock RC, Holtzheimer PE, Dunlop BW, Nemeroff CB, Mayberg HS, Hu XP. Exploratory structural equation modeling of resting-state fMRI: Applicability of group models to individual subjects. *NeuroImage*, 2009, 45(3): 778~787
  36. Ma L, Wangc B, Narayanac S, Hazeltined E, Chen X, Robinc DA, Foxc PT, Xiong J. Changes in regional activity are accompanied with changes in inter-regional connectivity during 4 weeks motor learning. *Brain Res*, 2010, 1318: 64~76
  37. Harrison L, Penny WD, Friston K. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *Neuroimage*, 2003, 19(4): 1477~1491
  38. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modeling. *NeuroImage*, 2003, 19: 1273~1302
  39. Stephan KE, Weiskopf N, Drysdale PM, Robinson PA, Friston KJ. Comparing hemodynamic models with DCM. *NeuroImage*, 2007, 38(3): 387~401
  40. Penny WM, Stephan KE, Mechelli A, Friston KJ. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 2004, 22(3): 1157~1172
  41. Thomas E, Silk A, Michael E, Cornelia H, Sarah W, Johanna K, Wolfgang G, Dirk W. Cerebral pathways in processing of affective prosody: A dynamic causal modeling study. *NeuroImage*, 2006, 30(2): 580~587
  42. Brázdil M, Mikl M, Mareček R, Krupa P, Rektor I. Effective connectivity in target stimulus processing: A dynamic causal modeling study of visual oddball task. *NeuroImage*, 2007, 35(2): 827~835
  43. Marreiros AC, Kiebel SJ, Friston KJ. Dynamic causal modelling for fMRI: A two-state model. *NeuroImage*, 2008, 39(1): 269~278
  44. Schuyler B, Ollinger JM, Oakes TR, Johnstone T, Davidson RJ. Dynamic causal modeling applied to fMRI data shows high reliability. *NeuroImage*, 2010, 49(1): 603~611
  45. 张艳, 陈春晓, 卢光明, 张志强, 朱建国, 陈志立, 钟元. 基于动态因果模型对颞叶癫痫活动传播的初步研究. *生物物理学报*, 2009, 25(2): 148~154  
Zhang Y, Chen CX, Lu GM, Zhang ZQ, Zhu JG, Chen ZL, Zhong Y. Studing on spread of temporal lobe epilepsy in interical epileptiform discharges using dynamic causal modeling. *Acta Biophys Sin*, 2009, 25(2): 148~154
  46. Goebel R. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Res Imag*, 2003, 21(10): 1251~1261
  47. Gao Q, Chen H, Gong Q. Evaluation of effective connectivity of dominant primary motor cortex during bimanual movement using Granger causality. *Neurosci Lett*, 2008, 443(1): 1~6
  48. Zhou Z, Jiao Y, Tang T, Lu Z, Liu Y. Detecting effective connectivity in human brain using granger causality. In: Proceedings of the 2008 international conference on biomedical engineering and informatics. Washington: IEEE Computer Society, 2008, 2: 394~398
  49. Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Salinari S, Babiloni C, Basilisco A, Rossini PM, Ding L, Ni Y, He B, Marciani MG,

- Babiloni F. Effective and structural connectivity in the human auditory cortex. *J Neurosci*, 2008, 28 (13): 3341~3349
50. Wen X, Zhao X, Yao L, Wu X. Applications of granger causality model to connectivity network based on fMRI time series. *ICNC*, 2006, 4221: 205~213
51. Roebroeck A, Formisano E, Geobel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *Neuroimage*, 2005, 25(1): 230~242
52. Chen H, Yang Q, Liao W, Gong Q, Shen S. Evaluation of the effective connectivity of supplementary motor areas during motor imagery using Granger causality mapping. *NeuroImage*, 2009, 47(4): 1844~1853
53. Liao W, Mantini D, Zhang Z, Pan Z, Ding J, Gong Q, Yang Y, Chen H. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality. *Biol Cybern*, 2010, 102: 57~69
54. Zhou Z, Chen Y, Ding M, Wright P, Lu Z, Liu Y. Analyzing brain networks with PCA and conditional Granger causality. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(7): 2197~2206

## Review of Methods for Functional Brain Integration Detection Using fMRI

MA Yuanyuan<sup>1,2</sup>, ZHENG Gang<sup>1,2</sup>, ZHOU Jiemin<sup>1</sup>, ZHANG Zhiqiang<sup>2</sup>, ZHONG Yuan<sup>1,2</sup>,  
LU Guangming<sup>1,2</sup>

1. Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing 210016, China;

2. Department of medical Imaging, Jinling Hospital, Nanjing 210002, China

This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30800264)

**Received:** May 27, 2010    **Accepted:** Aug 20, 2010

**Corresponding author:** LU Guangming, Tel: +86(25)80860185, E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

**Abstract:** Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has played an important role in the information processing of human brain and neural-related activities. Computational methodologies developed on functional connectivity and effective connectivity, based on the conception of brain integration. Functional connectivity describes the temporal correlations between spatially remote neurophysiological events, and the effective connectivity which characterizes the influence one neural system exerts over another. So the methods can be classified into two general categories. For each type of methods, principles, main contributors, their advantages and drawbacks, and applications are discussed in this paper.

**Key Words:** Functional brain integration; Functional connectivity; Effective connectivity; fMRI; Method