

基于脑网络分析的轻度认知障碍患者脑电变异感兴趣脑区研究

陈丹彦¹, 段火强¹, 刘庭伟¹, 蒋皆恢^{1, 2, *}

(1. 上海大学通信与信息工程学院, 上海 200444; 2. 上海市生物医学工程研究所, 上海 200444)

摘要: 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常老年人和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者之间的一种临床状态, MCI 的早期诊断对 AD 预防和治疗具有非常重大意义。目前, 临床经常使用脑电 (Electroencephalogram, EEG) 技术对 MCI 患者进行筛查和诊断, 但是缺少感兴趣脑区是医生针对 MCI 的 EEG 信号诊断中遇到的一个临床问题。为了研究感兴趣脑区, 本实验选取了 18 名老年人参与京剧体验任务, 记录了他们在听京剧任务后闭眼状态下的脑电信号, 并通过脑网络分析方法对数据进行了分析。结果表明, MCI 组的网络参数与正常老年组的基本保持一致, 但 MCI 组节点介数相较于正常老年组却发生较为明显的改变, MCI 患者在任务状态下相较于正常老人在 CP3 和 P4 两个节点发生显著改变。

关键词: 轻度认知障碍; 脑电; 脑网络分析; 感兴趣脑区

Study of Altered Brain Regions of EEG networks in Mild Cognitive Impairment

Danyan Chen¹, Huoqiang Duan¹, Tingwei Liu¹, Jiehui Jiang^{1, 2, *}

(1. School of Communication and Information Technology, Shanghai University, Shanghai, 200444; 2. Shanghai Institute of Biomedical Engineering, Shanghai, 200444)

Abstract: As a middle state between normal and Alzheimer's disease (AD) elderly people, the early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) is greatly significant for AD prevention and treatment. Currently, Electroencephalogram (EEG) technology has been widely used to detect and diagnose MCI patients in clinic. However, lacking regions of interest in brains is a challenge in the analysis of EEG signals for physicians. In order to identify altered brain regions in MCI patients, this study investigated 18 subjects by carrying Peking Opera tasks. EEG signals of each subject were recorded under the state of eyes-closed, and brain network method was applied for EEG signal analysis. The experimental results showed that network parameters in MCI group were similar with normal group, while betweenness centrality was significantly changed in MCI group. As a result, betweenness centrality of CP3 and P4 nodes in MCI group were significantly changed compared with normal group.

Key words: Mild cognitive impairment; EEG; Brain network; Region of interest

0 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人最常见的神经变性疾病之一, 现已成为我国继心血管疾病、恶性肿瘤、脑卒中之后老年人的第四大疾病^[1]。截至 2015 年, 全球大约有 AD 患者 4800 万名, 我国 AD 患者超过 800 万, 位居世界之首^[2]。AD 患者多伴有失忆、认知障碍、平衡能力缺失等机能衰退, 导致走失、跌倒、甚至轻微家庭暴力等, 易引发一系列社会问题。由于 AD 是一种不可逆转的神经变性疾病, 因此 AD 的早期诊断、干预以及防治就显得尤为重要^[3]。

基金项目: 上海市科委生物医药专项 (16441906200)、教育部回国人员科研启动基金、上海市教委青年骨干教师计划、上海市大学生创新创业训练计划项目。

通讯作者: 蒋皆恢。

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常老年人和 AD 患者之间的一种临床状态^[4]。相较于 AD 患者, MCI 患者日常能力没有受到明显影响, 但患者存在轻度认知功能减退, 是痴呆的高危人群。随着病情的发展, 部分 MCI 患者将转化为 AD。因此, 研究轻度认知损害对 AD 的预防和治疗具有非常重大意义, 已成为当前老年痴呆症早期诊断关注的重点^[5]。

目前临床上对于 MCI 的研究主要包括量表筛查, 脑影像技术比如结构磁共振 (Magnetic Resonance Imaging, MRI), 功能磁共振 (functional MRI, fMRI), 正电子发射型计算机断层显像 (Positron Emission Computed Tomography, PET), 以及脑电 (Electroencephalogram, EEG) 等^[6-8]。其中 EEG 信号广泛被应用于 AD 及 MCI 患者的大脑研究中, 例如, 祝本菊等通过脑电非线性复杂度分析, 发现认知功能障碍患者其各脑区复杂度的降低并非一致, 与认知相关脑区退化较其他脑区更为明显^[9]。翟静波等将脑电指标用于阿尔兹海默病的发病机制和早期预警研究, 发现脑电指标与认知功能有较强的关联性, MCI 患者不同脑波活动可能存在代偿机制, 而且代偿时期可能不同^[10]。王佳等通过探讨 MCI 在工作记忆时脑电图功率值改变与神经心理学特点及其相互关系, 发现 MCI 患者颞叶与其他脑区之间存在联系障碍且这种障碍在正常衰老过程中可能已经出现^[11]。

尽管目前基于 EEG 信号对于 MCI 患者大脑信号变异研究正成为热点, EEG 方法也开始用来对 MCI 患者进行筛查和诊断, 但是医生在临床应用过程中却遇到信号分析相关的问题^[9], 其中最常见也最亟待解决的是感兴趣脑区 (Region of Interest, ROI) 的定位问题。由于每位患者的 EEG 信号具有特异性, 而学界暂时没有公认的针对 EEG 的感兴趣脑区研究, 无法针对 ROIs 进一步开展定量研究和客观追踪 MCI 患者病情发展, 因此, ROIs 的定位具有明显的临床意义。

脑网络分析方法是近年来神经科学领域提出的用于定位大脑 ROIs 的新方法, 目前被广泛地应用在基于 MRI、fMRI、EEG 等信号的分析中。因此, 本文基于 EEG 信号, 拟应用脑网络分析方法对 MCI 患者大脑的感兴趣区域进行定位研究, 尤其聚焦 MCI 患者大脑在任务状态下的感兴趣区域。与之前的文献研究相比, 本文拟实现两个创新点: 1. 通过对比正常组 (Normal, NOR) 与 MCI 组老人 EEG 信号, 研究任务状态下 MCI 患者 EEG 信号变异明显的 ROIs; (2) 应用脑网络分析方法定位任务状态下 MCI 患者 EEG 信号变异明显的 ROIs。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 被试选取

参与实验的 18 位被试均招募自上海某社区, 其年龄均超过 60 周岁, 实验前所有被试进行了 MMSE(the mini. mental state examination, MMSE) 测评, 满分为 30 分。其中 27 分以上及以上为正常人, 低于 27 分即被认定为患有认知障碍。结果正常老年人组和 MCI 患者组各 9 人, 且两组被试的 MMSE 值具有显著性统计差异 ($n=9, P=0.002, F=19.692$)。

表 1 数据来源基本信息

性别	NOR 组	MCI 组	P 值
性别 (M/F)	4F 5M	2F 7M	0.169
年龄 (岁)	62.3 ± 2.33	68.2 ± 7.38	0.034
受教育程度	10.33 ± 1.58	10.0 ± 3.0	0.760
MMSE 值	28.89 ± 0.78	24.33 ± 1.73	0.002

两组被试具体信息如表 1 所示。其中, 正常组 9 人, 4 男 5 女 (平均年龄 62.3 ± 2.33, 3 人半年前被诊断为 MCI 患者, 6 人为正常人); MCI 组 9 人, 2 男 7 女 (平均年龄 68.2 ± 7.38, 7 人半年前被诊断为 MCI 患者, 2 人为正常人), 所有被试均无精神病史, 视力正常或矫正正常。本实验通过了人类伦理委员会的审查批准。

1.1.2 数据记录与预处理

本实验采用京剧体验认知任务，对于京剧的选择，本小组选择《定军山》片段来对老年被试进行刺激。用选定的京剧片段对前面所述的两组被试进行刺激。在京剧刺激前后，对两组被试进行主观性应激量表评价，无显著性统计差异。

整个实验在光线较暗、安静的封闭室内进行，被试坐在舒适的靠背椅上，心情放松。被试根据声音提示按照如下步骤进行测试：

- (1) 静息状态下闭上眼睛保持 3 分钟；
- (2) 要求被试专心体验一段时间长度为 2 分钟的京剧，此过程中不记录脑电数据；
- (3) 静息状态下闭上眼睛保持 3 分钟，并同时记录脑电数据；
- (4) 实验结束；

实验使用武汉格林泰克科技生产的 32 导电极帽，用 NeuroScan 公司生产的放大器采集脑电信号。电极分布采用遵循国际标准的 10-20 导联系统，垂直和水平眼电也被同时记录。实验过程中，电极阻抗保持在 5k Ω 以下，采样率为 1000Hz。实验结束后，分别从每段数据中选取 2min 最佳信号，进行 DC 校正、去眼电、基线校正和 0~100Hz 低通滤波等离线预处理。然后，使用小波分解得到所有被试 theta 频段的 EEG 信号。

1.2 构建脑网络

在本实验中，30 个电极导联被作为网络中的 30 个节点，基于皮尔森相关的方法^[12]构建了 theta 频段正常老年组和 MCI 组的脑功能连接网络。两组网络的皮尔森相关系数矩阵如下图 1 所示，其中横纵轴坐标代表 30 个导联，颜色对应于相关系数，颜色越亮代表相关性越强，越暗则代表相关性越弱。

在得到连接系数矩阵后，通过设定稀疏度 (Sparsity) 阈值^[13]的方法来确定两个节点（即两个导联）之间是否存在连接。由于没有合适的方法确定一个单一的阈值，在本实验中，我们设定一系列阈值来将系数矩阵转化成二值矩阵，阈值范围为 0.1~0.5，步长为 0.01，总共 41 个阈值^[14]。在二值矩阵中，“1”代表两个节点之间有连接，“0”代表无连接，如下图 1 所示。

1.3 网络特征参数

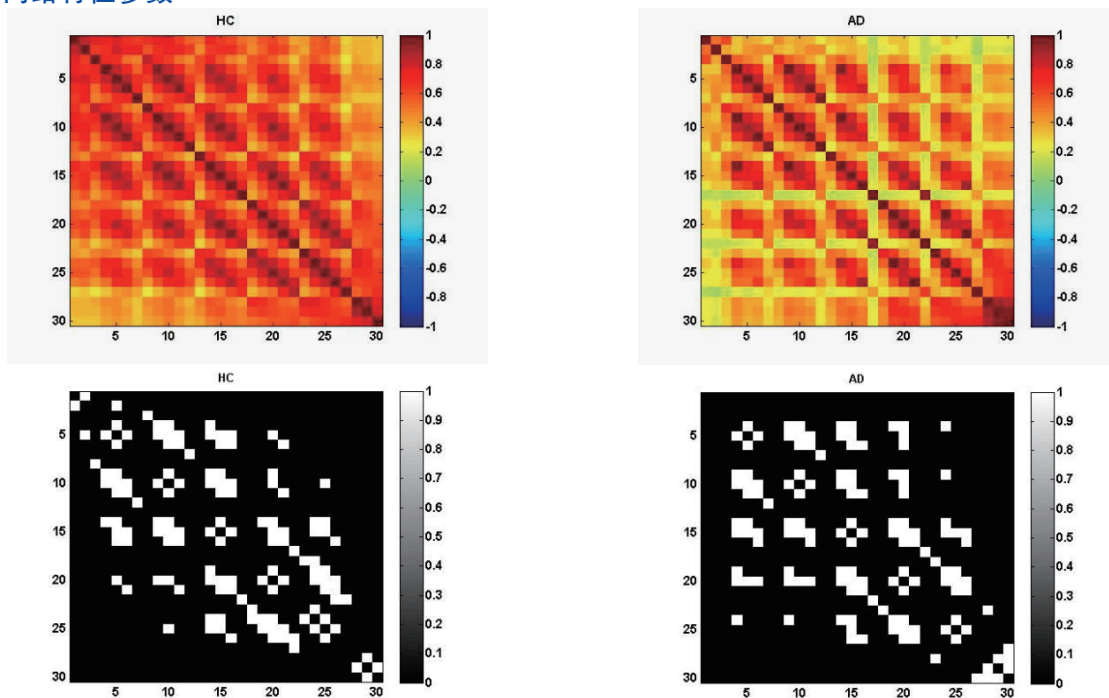


图 1 正常老年组（左）和 MCI 组（右）的网络连接系数矩阵

为了探究 MCI 组和正常老年组两组网络的差异,聚类系数、特征路径长度、小世界系数、局部效率、全局效率和节点介数被选择为网络特征参数。所有的参数都是通过网上开源的工具箱 GREYNA^[15] 和 The Brain Connectivity Toolbox (BCT, <http://www.nitrc.org/projects/bct/>)^[16] 计算获取。

1.3.1 聚类系数

在网络中,节点的聚类系数是指与该节点相邻的所有节点之间相互连接的比例,而网络的聚类系数则是指网络中所有节点聚类系数的平均值,它反映了网络中节点的连接聚集情况。其求解公式如下所示,其中 N 代表网络的节点数, k_i 代表节点 i 所连接的节点个数, $E(i)$ 代表 k_i 个节点之间实际连接的边数^[17], 如公式 1 所示:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{2E(i)}{k_i(k_i-1)} \quad (1)$$

1.3.2 特征路径长度

在网络中,两点之间的最短路径定义为连接两点所需要的最少边数,而网络的特征路径长度 L 指网络中所有节点对的最短路径的平均值,它表明网络中节点间的分离程度。其求解公式如下所示,其中 N 代表网络的节点数, i, j 代表网络 V 中的节点, d_{ij} 代表节点 i 和 j 之间的最短路径^[18], 如公式 2 所示:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in V, i \neq j} d_{ij} \quad (2)$$

1.3.3 Gamma, Lambda 和小世界系数

通过综合聚类系数 C 和特征路径长度 L 这两个特征参数,我们可以得到另外一个小世界网络参数:小世界系数。其具体定义如下:定义一个网络的聚类系数与其相应随机网络聚类系数的比 $\text{Gamma} = C/C_{\text{rand}}$, 特征路径长度与其相应随机网络特征路径长度的比 $\text{Lambda} = L/L_{\text{rand}}$, 小世界系数则定义为 $\text{Sigma} = \text{Gamma}/\text{Lambda}$ ^[19]。由于小世界网络本身拥有大的聚类系数和小的路径长度特性,因此若一个网络满足以下条件: $\text{Sigma} > 1$, 其中 $\text{Gamma} > 1$ 且 $\text{Lambda} \approx 1$, 我们认为该网络是具有小世界特性的。在本实验中,考虑到每次生成的随机网络是不一样的,我们总共生成了 100 次相应的随机网络来计算小世界系数。

1.3.4 全局效率和局部效率

在网络中,全局效率被定义为节点间最短路径的倒数的平均值,反映了信息在网络全局中传递的效率;局部效率为子图 V_i 内所有节点对最短路径的平均值,代表了网络中所有子图内部信息交换的效率。其计算公式分别如下所示^[20]:

$$\text{globalE} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in V, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}} \quad (3)$$

$$\text{localE} = \frac{1}{N} \sum_{k \in V} \left(\frac{1}{N_k(N_k-1)} \sum_{i,j \in V_k, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}} \right) \quad (4)$$

1.3.5 节点介数

在网络中,节点 i 的节点介数 B_i 定义为网络中所有最短路径中经过该节点的路径数目占最短路径总数的比例。即任意选两点,若发现 m 条最短路径,有 n 条通过你关注的点的话,则记为 n/m,将所有节点对计算得到的值依次相加则得到相应节点的介数。其求解公式如下所示^[21]:

$$BC_k = \sum_{i,j \in V, i \neq j} \frac{n_{ij}(k)}{n_{ij}} \quad (5)$$

其中 j, k 代表网络 V 中的节点, n_{ij} 代表节点 i 和 j 之间最短路径的数量, $n_{ij}(k)$ 代表节点 i 和 j 之间的最短路径通过节点 k 的数量。通常,我们把网络中所有节点的点介数平均值作为网络的介数 B , 并使用这一数值对点介数进行归一化计算, 归一化的点介数 $b_i = B_i/B$ 。因此节点介数反映了相应的节点在整个网络中的作用和影响力, b_i 值越大的区域其节点中心性越强。

为了确定在信息传递过程中的关键脑区, 需要确定一个阈值来分析网络的节点介数。根据文献, 阈值确定的规则为在保证网络处于全连通的状态下的最小阈值。在本实验中, 我们选取阈值为 0.19。

对正常组和 MCI 组两组数据, 我们分别计算在阈值为 0.19 时每个脑区的归一化节点介数 b_i , $b_i > 1.5$ 时被认为是 hub 节点, 表明该节点在整个网络的信息传递过程中起到了关键作用。

2 结果

2.1 网络参数

在本实验中, 网络参数包括聚类系数、特征路径长度、全局效率、局部效率、gamma、lambda 以及小世界系数均被计算用于分析网络特性的改变。图 2 显示了 theta 频段下正常老年组和 MCI 组两组网络的参数平均值计算结果。结果表明, 无论是正常老年组还是 MCI 组, 两组网络的 sigma 参数均大于 1, 意味着两组网络均表现出小世界特性。但相对于正常老年组, MCI 组的网络参数与正常老年组的基本保持一致, 没有发生明显改变。

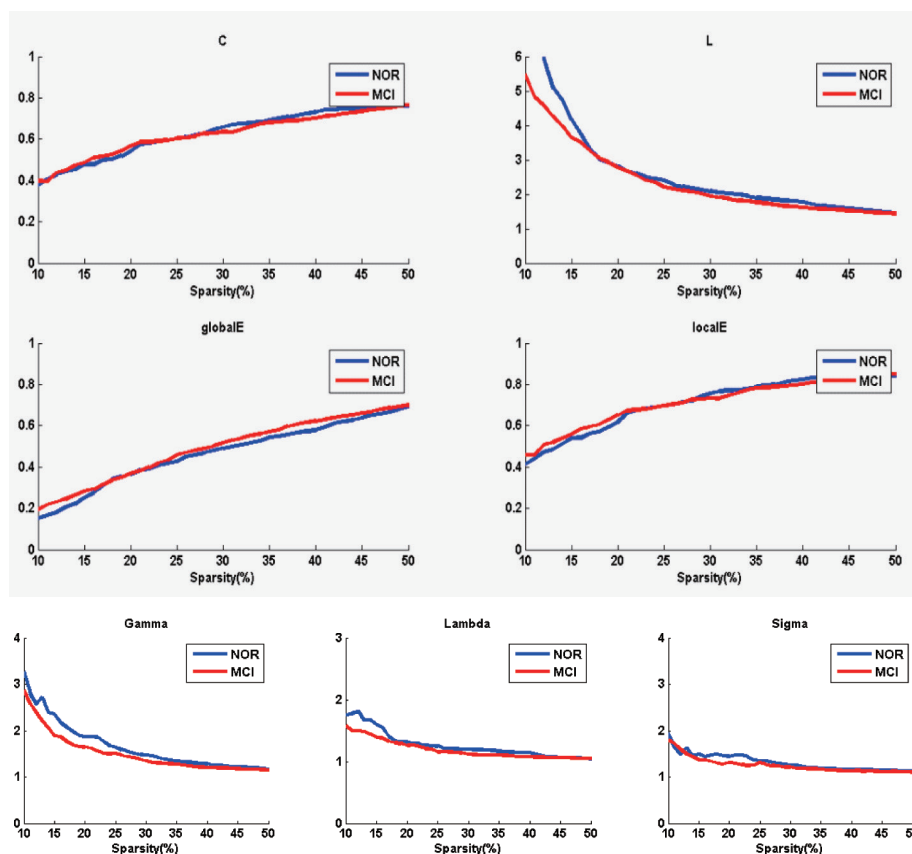


图 2 正常老年组和 MCI 组网络参数

2.2 网络 hub 节点

图 3 以地形图的方式显示了两组网络节点介数参数计算结果，具体数值及统计结果如表 2 所示。结果表明，在正常老年组中，hub 节点 ($bi>1.5$) 主要集中在左侧顶叶与枕叶，包括 C3,CP3,CP4,T5,P3,Pz 和 O1 电极；在 MCI 组中，hub 节点主要集中在顶叶后半部，包括 FC3, CP3, CP4,P3,Pz 和 P4 电极。经统计表明，CP3 和 P4 节点在 MCI 组发现显著改变。其中，对于 CP3 节点，在正常老年组其归一化后的 bi 值为 1.98，在 MCI 组中为 3.30，双样本 t 检验 P 值计算结果为 0.03($P<0.05$)；对于 P4 节点，在正常老年组其归一化后的 bi 值为 1.02，在 MCI 组中为 2.01，双样本 t 检验 p 值计算结果为 0.04 ($P<0.05$)。此外，在本实验中，结果表明大脑额叶区域在两组网络中没有发生显著改变。由此可见，CP3 和 P4 节点为任务状态下 MCI 患者但挠变化较明显的 ROIs。

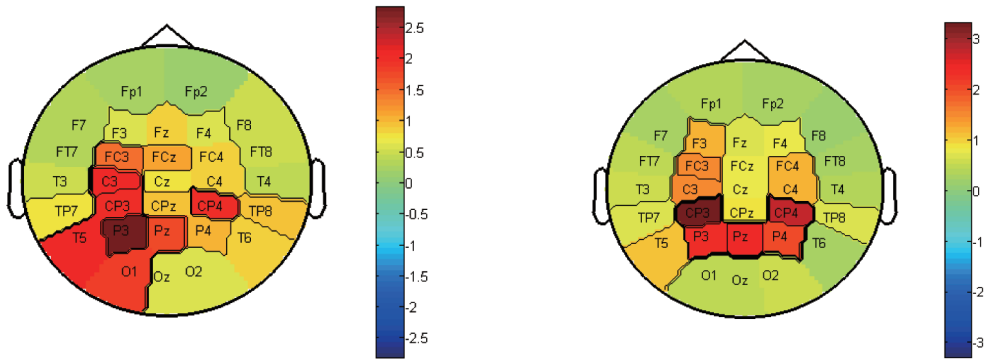


图 3 正常老年组（左）和 MCI 组（右）的节点介数地形图

表 2 节点介数计算结果

电极		bi		P
		NOR	MCI	
1	Fp1	0.24	0.32	0.60
2	Fp2	0.15	0.31	0.22
3	F7	0.34	0.25	0.45
4	F3	0.60	1.17	0.07
5	Fz	0.84	0.68	0.63
6	F4	0.55	0.74	0.40
7	F8	0.47	0.15	0.07
8	FT7	0.33	0.44	0.69
9	FC3	1.48	1.53	0.94
10	FCz	1.10	0.79	0.45
11	FC4	0.80	1.22	0.21
12	FT8	0.46	0.24	0.25
13	T3	0.49	0.55	0.87
14	C3	2.06	1.46	0.22
15	Cz	0.76	0.73	0.91
16	C4	0.86	1.24	0.19
17	T4	0.42	0.40	0.93
18	TP7	0.73	0.68	0.93
19	CP3	1.98	3.30	0.03
20	CPz	0.94	0.90	0.93
21	CP4	2.00	2.71	0.52

22	TP8	0.95	0.65	0.58
23	T5	2.04	1.09	0.46
24	P3	2.82	2.29	0.63
25	Pz	1.75	2.46	0.47
26	P4	1.02	2.01	0.04
27	T6	0.82	0.21	0.12
28	O1	1.83	0.44	0.07
29	Oz	0.59	0.47	0.73
30	O2	0.59	0.59	0.99

3 讨论

本文基于皮尔森相关方法分析了 theta 频段下正常老年组和 MCI 组的脑网络特性,定位了两组网络在 theta 频段的 hub 节点,最后找到 MCI 患者在任务状态下相较于正常老人在 CP3 和 P4 两个节点发生显著改变。

在本实验中,尽管 MCI 组的网络参数与正常老年组的基本保持一致,但 MCI 组节点介数相较于正常老年组却发生较为明显的改变。这个现象表明,基于网络分析的方法研究 MCI,从网络参数比如聚类系数、路径长度、网络效率以及小世界系数的角度,或许不是一个好的选择,很多时候从上述参数中并不能发现 MCI 患者问题所在。相较于计算上述参数,计算节点介数从而定位网络 hub 节点或许是一个更优的选择。从网络参数本身特性来讲,上述现象是可以被如下解释:无论是聚类系数还是路径长度等,这些参数都是所有节点的平均结果,它们从网络整体出发而弱化了具体每个节点的差异。与之相反,节点介数基于每个节点,反映了每个节点在网络信息传输的重要程度。事实上,MCI 患者也正是因为某些特定脑区的改变从而导致大脑功能受损。

在正常老年组中,7个节点被发现为 hub 节点,包括 C3,CP3,CP4,T5,P3,Pz 和 O1 节点;在 MCI 组中,FC3, CP3, CP4, P3, Pz 和 P4 被发现为 hub 节点。其中 CP3, CP4, P3 和 Pz 在两组网络中均被发现为 hub 节点,表明这四个节点在整个网络的信息传递过程中起到了关键作用,为大脑的正常的信息处理以及脑区之间的信息交流提供了中转站。然而,双样本 t 检验结果表明,MCI 组的 CP3 和 P4 节点与正常老年组相比发生显著改变并具有统计差异。因此,我们可以推测,这两个节点的变化或许是导致 MCI 患者存在认知功能减退的一个关键因素,在后续对 MCI 的研究中,需要对这两个节点加以关注。

尽管本文较为系统的对 MCI 患者 theta 频段 EEG 网络进行了分析,但仍然存在以下不足之处。第一,本文基于皮尔森相关的方法构建 EEG 脑网络,但事实上,构建 EEG 脑网络的方法并不仅此一种。偏相关、相位同步、频域相干等方法也广泛被应用于 EEG 网络的构建,本文并没有使用不同的构网方法对 MCI 患者进行网络研究。不同的方法所得到的结果或许不尽相同,这还有待进一步研究。第二,本文仅对 theta 频段网络进行分析,对 EEG 信号中其它频段的网络特性尚未完全清楚。第三,本文仅对 10 例正常老年人和 10 例 MCI 患者进行研究,数据样本过少,统计结果不一定有足够的说服力。在后续的研究中,增加样本进行更为深层的研究是十分有必要的。

4 结论

本文基于皮尔森相关方法构建了 theta 频段下正常老年组和 MCI 组的脑网络,较为系统的对比了两组网络的网络特征参数,分别定位了两组网络在 theta 频段下的 hub 节点,结果表明 MCI 患者相较于正常老人在 CP3 和 P4 两个节点发生显著改变。

5 致谢

感谢上海大学生物医学工程专业李颖洁教授学术团队提供的实验数据并在文章撰写过程中给予的支持。

参考文献

- [1] Chan K Y, Wang W, Wu J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990 - 2010: a systematic review and analysis [J]. The Lancet, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [2] Thompson C A, Spilbury K, Hall J, et al. Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia [J]. BMC geriatrics, 2007, 7(1): 18.
- [3] Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline [J]. European Journal of Neurology, 2007, 14(1): e1-e26.
- [4] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Archives of neurology, 1999, 56(3): 303-308.
- [5] Suk H I, Shen D. Deep learning-based feature representation for AD/MCI classification[C]//International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer Berlin Heidelberg, 2013: 583-590.
- [6] Baker M, Akrofi K, Schiffer R, et al. EEG patterns in mild cognitive impairment (MCI) patients [J]. The open neuroimaging journal, 2008, 2(1).
- [7] Risacher S L, Saykin A J, Wes J D, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort [J]. Current Alzheimer Research, 2009, 6(4): 347-361.
- [8] Mosconi L, Tsui W H, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2008, 49(3): 390-398.
- [9] 祝菊菊. 基于复杂度分析的阿尔茨海默病、轻度认知功能障碍与正常老年人的脑电研究 [D]. 天津医科大学, 2012.
- [10] 翟静波. 老年轻度认知功能障碍向阿尔兹海默病转归的脑电特征研究 [D]. 山西医科大学, 2011.
- [11] 王佳. 轻度认知功能障碍患者在工作记忆时的脑电图功率值及相干性研究 [D]. 浙江大学, 2005.
- [12] Li Y P, Qin Y, Chen X, et al. Exploring the functional brain network of Alzheimer's disease: based on the computational experiment [J]. PLoS one, 2013, 8(9): e73186.
- [13] Seo E H, Lee D Y, Lee J M, et al. Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. PLoS one, 2013, 8(1): e53922.
- [14] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease[J]. The Journal of neuroscience, 2008, 28(18): 4756-4766.
- [15] Wang J, Wang X, Xia M, et al. GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J]. Frontiers in human neuroscience, 2015, 9.
- [16] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations [J]. Neuroimage, 2010, 52(3): 1059-1069.
- [17] Inoue H, Liu Y Y. Revealing the intricate effect of collaboration on innovation[J]. PLoS one, 2015, 10(3): e0121973.
- [18] He Y, Chen Z J, Evans A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI[J]. Cerebral cortex, 2007, 17(10): 2407-2419.
- [19] Watts D J, Strogatz S H. Collective dynamics of 'small-world' networks [J]. nature, 1998, 393(6684): 440-442.
- [20] Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks [J]. PLoSComputBiol, 2007, 3(2): e17.
- [21] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2009, 10(3): 186-198.