

卒中后焦虑的脑网络定位研究

吕可*, 田仰华#

安徽医科大学第二附属医院神经内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

卒中后焦虑(Post-stroke anxiety, PSA)是卒中后常见的神经精神并发症, 显著影响患者的功能恢复和生活质量。传统病灶-症状定位方法受限于病灶空间异质性, 难以稳定揭示卒中后焦虑的神经基础。本研究基于病灶网络映射(Lesion Network Mapping, LNM)方法, 将急性缺血性脑卒中患者病灶映射至大样本健康人群静息态功能连接组数据, 构建PSA病灶衍生功能网络。研究纳入33例, 病灶主要分布于额叶、顶叶及基底节区域。网络映射结果显示, PSA相关功能网络以双侧岛叶-前扣带回为核心的突显网络(Salience Network, SN)和基底节环路为核心, 核心网络收敛显著, 高级视觉网络呈现负功能连接显著特征, 是PSA过程中未受功能扰动的核心保留脑网络。PSA网络与焦虑障碍灰质萎缩坐标网络的空间相似性(Dice系数0.36), 提示部分共享结构基础。研究结果表明, 卒中后焦虑的发生与SN-基底节功能网络异常密切相关, 而非单一区域病灶所致, 为卒中后焦虑的神经机制解析及基于网络的精准干预提供理论依据。

关键词

卒中后焦虑, 病灶网络映射, 缺血性卒中, 突显网络, 基底神经节

Brain Network Localization of Post-Stroke Anxiety

Ke Lyu*, Yanghua Tian#

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

Post-stroke anxiety (PSA) is a common neuropsychiatric complication following stroke that significantly impacts patients' functional recovery and quality of life. Traditional lesion-symptom mapping

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 吕可, 田仰华. 卒中后焦虑的脑网络定位研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1644-1660.

DOI: 10.12677/acm.2026.1651967

methods are limited by the spatial heterogeneity of lesions, making it difficult to reliably identify the neural basis of post-stroke anxiety. This study employed the Lesion Network Mapping (LNM) method to map lesions from patients with acute ischemic stroke onto resting-state functional connectivity data from a large healthy control cohort, thereby constructing a lesion-derived functional network for PSA. The study included 33 participants, with lesions primarily distributed in the frontal, parietal, and basal ganglia regions. Network mapping results revealed that the PSA-associated functional network consists of a salience network (SN) centered on the bilateral insula-anterior cingulate cortex and a basal ganglia loop. The core network showed significant convergence, while the higher-order visual network exhibited significant negative functional connectivity, representing a core preserved brain network that remains functionally intact during the PSA process. The spatial similarity between the PSA network and the gray matter atrophy coordinate network associated with anxiety disorders (Dice coefficient 0.36) suggests a partially shared structural basis. The findings indicate that the occurrence of post-stroke anxiety is closely associated with abnormalities in the SN-basal ganglia functional network, rather than being caused by lesions in a single region, providing a theoretical basis for elucidating the neural mechanisms of post-stroke anxiety and for network-based precision interventions.

Keywords

Post-Stroke Anxiety, Lesion Network Mapping, Ischemic Stroke, Salience Network, Basal Ganglia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 脑卒中概述

脑卒中(Stroke), 俗称“中风”, 是一种急性脑血管疾病, 主要是由脑部血管突然破裂(出血性卒中)或因血管阻塞导致血液无法流入大脑(缺血性卒中)而引起[1]。它是全球范围内导致死亡和成人长期残疾的首要原因之一, 造成了巨大的健康负担和社会经济压力[2]。根据世界卫生组织及全球疾病负担研究的数据, 脑卒中每年导致数百万人死亡[3], 其幸存者中更有数百万人会遗留不同程度的功能障碍[4]。随着全球人口老龄化的加速, 脑卒中的发病率和疾病负担预计将持续攀升, 尤其是在中低收入国家[2]。

脑卒中中对个体健康的影响深远且多维。卒中急性期过后, 患者除了可能面临直接的生命威胁外, 更常遗留一系列慢性的后遗症包括运动功能的障碍、感觉的异常、言语与吞咽障碍、认知功能的下降(从注意力、执行功能障碍到痴呆) [5] [6], 以及日常生活自理能力的丧失[2]。此外, 脑卒中常常伴随一系列的神经精神并发症, 其中情绪障碍尤为普遍[7], 但其临床重要性在过去常常被低估, 识别率和治疗率均不理想。这些并发症与躯体功能障碍相互交织, 共同影响着患者的康复轨迹、生活质量和长期预后[8]。

1.2. 卒中后焦虑概述

卒中后焦虑(Post-Stroke Anxiety, PSA)是卒中后常见的一组神经精神并发症, 构成了卒中后整体疾病负担的关键部分[9]。流行病学研究揭示了 PSA 的高发性: 荟萃分析显示, 约 20%~30%的卒中患者在发病后 3~6 个月内出现具有临床意义的焦虑症状[10]。

PSA 对卒中患者预后的负面影响明确且严重, 从长远来看, PSA 与增高的卒中复发风险、全因死亡

率以及更差的生活质量密切相关[10][11][12]。早期针对卒中后焦虑定位的研究主要采用传统的病灶-症状映射方法[13], 试图将症状与局灶性病变的位置相关联。然而, 多项研究结果存在不一致性, 涉及的脑区范围涵盖额叶、颞叶、皮层下及边缘系统区域[13]-[16]。这些差异表明, 仅凭局灶性病变的位置可能不足以解释卒中后焦虑的出现机制。据报道, 在分布式脑网络中定位疾病比在单一解剖区域定位更为有效[17]-[19], 这种方法已经在多种复杂神经精神症状的机制研究中取得突破性应用[20][21]。

1.3. 病灶网络映射概述

病灶网络映射(Lesion Network Mapping, LNM)是一种前沿的神经影像分析方法, 其核心创新在于将局灶性脑损伤与宏观尺度的全脑功能网络连接模式相结合[19][22]-[24]。该方法的基本原理是: 一个病灶引起的临床症状, 不仅取决于其所在的解剖位置(即结构), 而且更取决于该位置在健康大脑中所嵌入的、参与特定认知或情绪功能的分布式功能网络(即功能)。LNM 方法通过将个体患者的病灶位置映射到一组健康受试者的标准脑功能连接模板(通常使用静息态功能磁共振成像数据构建)上, 计算出该病灶与全脑其他区域的功能连接模式, 即“病灶功能网络”[19][22]-[26]。

与传统、经典的病灶-症状映射(Lesion-Symptom Mapping, LSM)方法相比, LNM 具有以下显著优势: 1) 整合空间异质性: LSM 方法主要寻找与特定症状直接相关的共同受损脑区[27]。然而, 不同患者引起相同症状的病灶可能在解剖上分散、异质, 导致 LSM 难以发现稳定关联, LNM 则能揭示这些空间分布各异的病灶, 实际上通过功能连接共同影响了一个相同的远端脑网络或脑区, 从而识别出症状背后更稳定的网络基础[19][23][24]。2) 解释远隔效应与连接中断: LNM 方法为理解脑损伤的“远隔效应”——即病灶通过神经连接影响远处未直接受损脑区的功能——提供了直接、量化的框架[28], 这提示症状的出现可能与病灶导致某个关键网络节点或网络连接通路的功能中断相关[18][20][28][29]。

LNM 方法已在多种复杂神经精神症状的机制研究中取得了突破性应用[21]。例如, 研究显示, 引发视幻觉的分散病灶均与位于枕颞叶皮层的特定视觉网络节点存在强功能连接[20]; 虽然损伤位置具有异质性, 但成瘾缓解组的损伤存在共同的功能连接模式[18]。这些成功的案例证实了 LNM 方法在揭示症状的“共同网络基础”方面的能力。

然而目前鲜有研究深入探讨 PSA 的分布式脑网络定位, 因此, LNM 为从脑网络功能障碍的全新视角进一步探究 PSA 的神经机制开辟了一条极具前景的途径。

2. 研究问题与研究假设

2.1. 关注的科学问题

本研究旨在探讨以下科学问题: 1) 在卒中病灶解剖位置各异的情况下, PSA 是否对应特定的脑功能网络异常模式? 2) PSA 相关的脑网络与哪些已知的大脑功能网络存在重叠或交互? 3) 是否能够通过病灶网络映射的方法识别出卒中后焦虑的核心网络特征, 从而在神经层面明确其功能网络基础?

2.2. 研究假设

基于现有的理论与方法学进展, 本研究提出以下假设: 1) 卒中后焦虑与特定功能网络异常有关, 该网络具有稳定的核心区域, 并可能在局部功能拓展上呈现个体差异。2) PSA 相关网络会与情绪调节相关的经典大脑网络具有较高的空间重叠比例。

2.3. 研究创新点

1) 本研究基于 LNM 方法, 将卒中急性期的病灶与规范静息态功能连接组数据整合, 避免传统病灶

- 症状映射方法受病灶异质性影响导致的不一致定位问题。2) 通过与经典功能网络和外部焦虑障碍灰质萎缩坐标网络进行空间重叠分析, 提高结果解释的可比性, 为卒中后焦虑的神经机制研究提供新视角。

3. 材料与方法

3.1. 研究对象

本研究为单中心、回顾性随访观察性研究, 基于卒中急性期的影像与 3~6 个月内的随访焦虑评估进行分析。研究对象为 2024 年 6 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日期间就诊于安徽医科大学第二附属医院神经内科卒中病房的急性缺血性卒中患者, 符合住院登记的连续病例共有 150 例。所有患者的临床病历资料及神经影像学数据均通过该医院的电子病历系统及影像归档和通信系统进行回顾性收集与整理, 确保数据的完整性与准确性。

纳入标准:

a) 既往无脑卒中病史, 本次住院为首次缺血性脑卒中, 且在入院后 24~48 小时内完成弥散加权成像 (diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI) 检查, DWI 作为急性缺血性卒中诊断金标准[30], 影像学结果明确证实卒中诊断者;

b) 临床资料、神经影像学数据完整, 且在卒中发病后 3~6 个月能够完成焦虑相关随访评估;

c) 患者或其法定代理人自愿签署焦虑随访评估的知情同意书, 同意参与本研究。

排除标准:

a) 既往有创伤性脑损伤病史者;

b) 既往存在神经系统疾病(如癫痫、神经退行性疾病等)者;

c) 卒中发生前已确诊精神疾病者;

d) 存在物质或酒精滥用情况者;

e) 合并严重全身性疾病(如心、肝、肾衰竭等)者;

f) 处于妊娠或哺乳期的女性患者;

g) 卒中后使用抗抑郁药、抗焦虑药者。

样本量确定:

LNM 方法最早由 Boes 等人提出, 并首次在 20~25 例异质病灶患者中显著识别出共同的功能网络, 为网络导向的病灶映射提供了实证基础[24]。此后, 在其他神经精神症状的研究中, 也使用了 17 例患者的样本进行网络定位[25]。更大规模的综述显示, 在近几十项 LNM 方法研究中, 整体样本(涵盖不同症状)累计超过 6800 名参与者[21], 说明该研究样本量在多种神经精神症状的临床网络定位中具有广泛应用。

最终, 经过入排标准后, 本研究共筛选纳入 55 例患者, 随访期间失访 22 例, 实际完成分析 33 例, 基本满足研究设计的样本量需求。

本研究方案所有研究流程均严格遵循《赫尔辛基宣言》原则[31]。本研究方案已获得安徽医科大学伦理委员会批准(批准编号: 2019H009)。所有用于后续情绪评估随访的患者或其法定代理人, 均签署了针对情绪随访评估部分的知情同意书。

3.2. 卒中后焦虑评估

卒中后焦虑的评估:

a) 评估工具: 采用 14 项汉密尔顿焦虑量表[32] (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) 量化了患者的焦虑症状严重程度。该量表在卒中后患者焦虑评估中具有广泛的临床应用价值和良好的心理测量学特性[33], 是 PSA 评估的常用评估工具。

b) 评估时间: 所有的患者焦虑情绪评估均在患者卒中发病后 3~6 个月之间的常规随访中完成, 这一选择基于多项研究在该时间窗内对 PSA 的评估经验和实证数据[34] [35]。

c) 评估人员: 由 1 名具有临床经验的精神科医生独立完成评估, 评估前已接受 HAMA 量表使用的标准化培训。

d) 评估方式: 优先在门诊进行面对面评估; 对于无法亲自到场的患者, 通过预先验证的微信联系方式进行结构化视频访谈评估。两种评估方式均严格遵循统一的操作定义和评分标准, 评估方式详细记录于随访档案中。

e) 诊断阈值: 参考卒中人群中广泛接受的临床阈值, 将 HAMA 评分 ≥ 17 分定义为具有临床意义的焦虑症状[36]。本研究中量表仅用于量化情绪症状负荷, 而非确立分类学精神疾病诊断。流程详细图见图 1。

3.3. 影像学数据处理与网络映射

3.3.1. 影像数据来源

所有患者的影像数据均由医院 3.0T 磁共振扫描仪采集, 用于后续病灶的识别与勾画。

3.3.2. 病灶勾画与标准化

所有患者的影像数据以医学数字成像与通信标准格式导入 3D Slicer [37] (<https://www.slicer.org/>) 进行病灶勾画。急性缺血性梗死灶在 DWI 序列上表现为高信号区域, 结合表观弥散系数图像辅助确认弥散受限区域。病灶分割采用阈值半自动分割与逐层人工修正相结合的方式完成, 并最终生成二值化病灶掩模(病灶体素值为 1, 其余为 0), 导出为神经影像信息技术标准格式用于后续分析。为确保病灶勾画的客观性, 勾画人员对患者情绪信息保持盲法。所有病灶掩模由具有卒中影像经验的资深神经影像医师进行独立复核, 并对存在争议的区域进行讨论确认, 以保证病灶分割质量。为进行病灶网络映射分析, 所有个体病灶掩模均标准化至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI) 152 标准空间($2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$)。

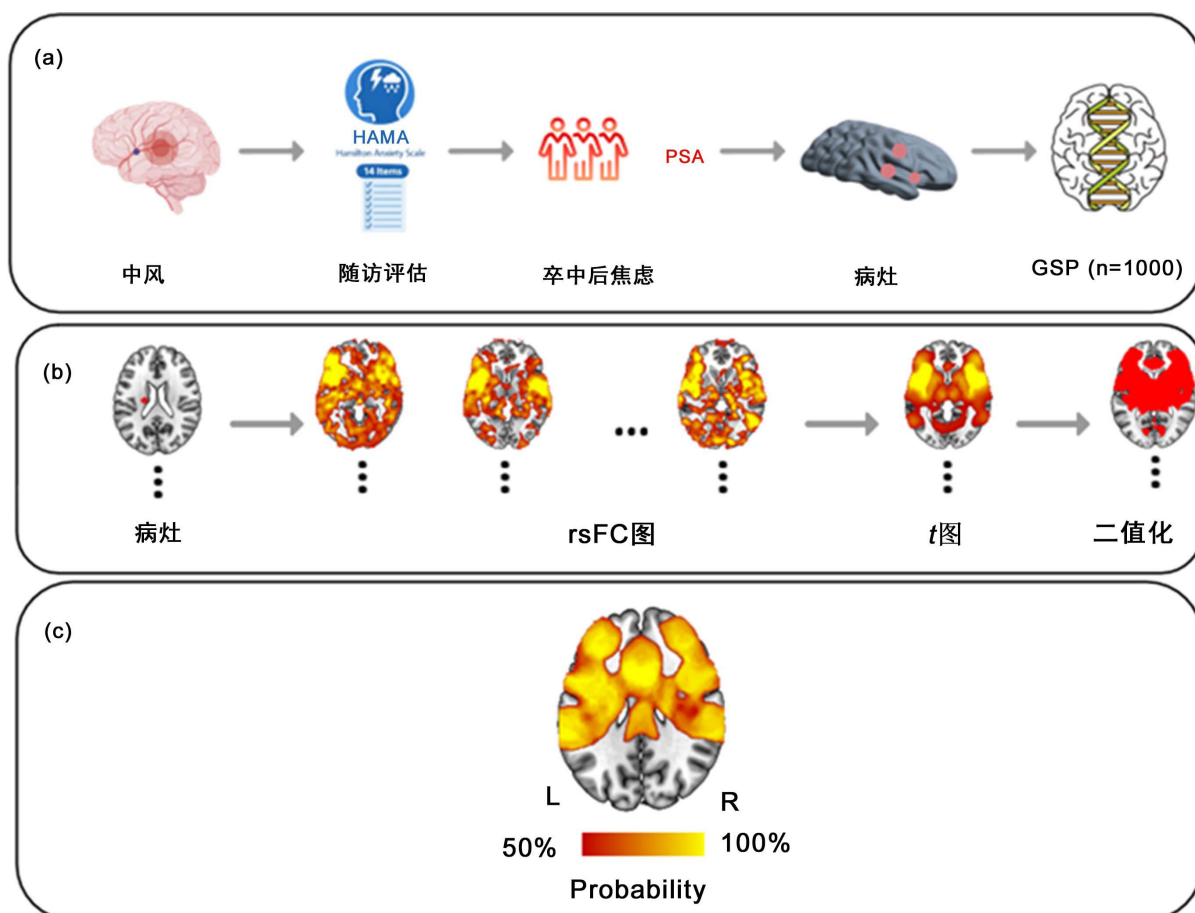
3.3.3. 病灶重叠图生成

将单个病灶掩模标准化至 MNI 空间, 随后通过叠加这些掩模生成病灶重叠图, 并在 MRICron 软件中进行可视化[38]。图中颜色强度表示每个体素处存在病灶受累的患者数量(图 2)。

3.3.4. 病灶网络映射分析

本研究使用了来自脑基因组超结构项目(Brain Genomics Superstruct Project, GSP) [39]的公开数据库, 该数据由发布方按照标准功能磁共振预处理流程进行处理, 包括头动校正、空间标准化、去噪及时间滤波等步骤, 具体预处理细节详见原始数据发布论文及预处理管线说明[40]。

具体步骤如下: 首先, 对于每位患者, 我们首先在 MNI 标准空间中获得其二值化病灶掩模(以下简称对比种子)。其次, 基于 GSP1000 健康受试者的规范静息态功能连接数据, 通过计算对比种子与全脑各体素时间序列之间的 Pearson 相关系数, 为每个受试者生成对比种子到全脑的功能连接(Functional Connectivity, FC)图, 并进行 Fisher's Z 变换以改善正态性。第三, 将患者水平的 FC 图进行体素水平单样本 t 检验, 以识别与每个对比种子具有正向和负向功能连接的区域。需要说明的是, 由于负向 FC 的生物学意义仍存在争议[41] [42]。第四, 采用体素水平错误发现率方法对多重比较进行校正($p < 0.05$), 对 PSA 组水平 t 图进行阈值化和二值化处理。最后, 将 PSA 组的二值化图叠加, 生成两个网络概率图, 并以 50%为阈值[43]得到 PSA 病灶衍生正向和负向的功能连接网络。最终, 为了评估阈值选择对结果的影响, 我们进一步进行了不同重叠阈值(如 60%)的稳健性分析, 结果显示核心拓扑结构仍然保持稳定。最终获得的 PSA 核心网络见图 3。



(a) 急性缺血性卒中患者在卒中后 3~6 个月采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)进行评估。急性卒中病灶在弥散加权像上进行人工分割, 并空间标准化至蒙特利尔神经学研究所(MNI)空间。(b) 个体病灶掩模作为种子点, 利用大型规范连接组计算种子到全脑静息态功能连接(rs-FC)图。针对每个表型组, 个体 rs-FC 图经体素级单样本 t 检验(阈值设为体素水平 $p < 0.05$, 经 FDR 校正)、二值化处理后进行叠加。采用 50%重叠阈值定义各表型组的最终群体网络。(c) 二值化图叠加生成网络概率图, 经 50%阈值处理后得到 PSA 网络。颜色强度表示病灶与特定体素存在功能连接的患者比例。注释: PSA: Post-stroke anxiety; GSP: Genomics Superstruct Project, 基因组学超级结构计划; L, 左; R, 右。

Figure 1. Schematic workflow for lesion mapping network in PSA

图 1. 卒中后焦虑病灶网络映射的流程图

3.4. 与经典脑网络的空间重叠

为便于功能机制解释, 本研究将识别出的 PSA 核心网络分别与 14 个已确立的经典皮质功能网络及主要皮质下结构进行空间重叠分析[22] [44]。经典网络模板均转换至 MNI152 标准空间($2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$), 并与本研究所得网络保持一致的空间分辨率与脑掩模范围。所有的网络图均进行二值化处理(网络内体素赋值为 1, 其余为 0), 仅在脑实质掩模内进行分析。

为量化空间重叠程度, 本研究计算: 重叠比例 = (PSA 网络与某经典网络的重叠体素数)/(该经典网络总体素数)。该指标反映某经典功能网络中有多少比例被 PSA 相关网络所覆盖, 从而评估 PSA 网络对不同经典网络的相对参与程度。重叠比例的结果主要用于功能属性解释, 并不用于统计推断。

3.5. 灰质萎缩坐标网络验证分析

为了从独立模态与外部数据来源对本研究识别的病灶衍生网络进行参证验证, 我们选取两项已发表

的大规模神经影像学网络映射研究作为外部验证网络模板。焦虑障碍灰质萎缩网络来源于基于坐标网络映射(Coordinate Network Mapping, CNM)构建的焦虑网络, 该网络基于 652 名健康个体的静息态功能连接数据, 经单样本 t 检验并进行家族错误率(Family-Wise Error, FWE)校正后得到阈值化统计图[45]。为保证空间可比性, 所有外部验证网络模板及本研究所得 PSA 核心网络均统一至 MNI152 标准空间, 并均重采样至 2 mm 各向同性分辨率, 在一致的全脑掩模范围内进行空间匹配。外部网络图在保持原研究统计阈值条件下进行二值化处理(网络内体素赋值为 1, 其他体素赋值为 0)。

随后, 将本研究二值化 PSA 核心网络与焦虑障碍灰质萎缩网络模板进行空间重叠分析, 采用 Dice 系数(Dice Coefficient)量化空间相似性, 并同时报告各网络体素数以辅助解释重叠比例。本分析旨在提供与既往情绪障碍结构-功能网络的外部一致性参照, 而非用于证明疾病的特异性。

3.6. 统计分析

本研究采用 MATLAB R2021b 平台运行 SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)与 DPABI (<http://rfmri.org/dpabi>) [46]进行功能连接计算与体素水平统计分析; 空间相似性分析及 Dice 系数计算在 MATLAB 环境中完成。具体统计方法的选择如下: 1) 在每一名健康规范连接组受试者中, 提取患者病灶掩模的平均时间序列, 与全脑体素计算 Pearson 相关并进行 Fisher r-to-z 转换, 生成个体规范功能连接图 [24] [47]。2) 在 PSA 组水平分析中, 组内患者的规范连接图进行体素水平单样本 t 检验, 仅检验阳性连接, 采用体素水平错误发现率(False Discovery Rate, FDR)校正($p < 0.05$)控制多重比较, 显著体素构成该组病灶衍生功能网络。3) 为评估网络稳定性, 在个体层面构建网络概率图, 并采用 50%重叠阈值定义核心网络区域。4) 所有网络均在统一的 MNI 空间与相同分辨率下进行匹配, 并在一致脑掩模范围内计算 Dice 系数:

$$\text{Dice} = 2|A \cap B| / (|A| + |B|)$$

分别计算 PSA 网络及与外部灰质萎缩网络之间的空间相似性。Dice 系数用于量化二值化网络图之间的空间重叠程度, 作为描述性指标呈现, 不涉及统计显著性检验。5) 将 PSA 核心网络与 14 个经典皮质网络[22]及皮质下结构[44]进行空间重叠分析。重叠比例定义为:

$$\text{重叠体素数} / \text{该经典网络总体素数}$$

4. 研究结果

4.1. 卒中后焦虑网络分析结果

4.1.1. 病灶解剖分布异质性

卒中后焦虑的相关病灶广泛分布于皮质及皮质下多个脑区, 无单一一致的病灶位点, 均表现出较明显的解剖异质性(图 2)。

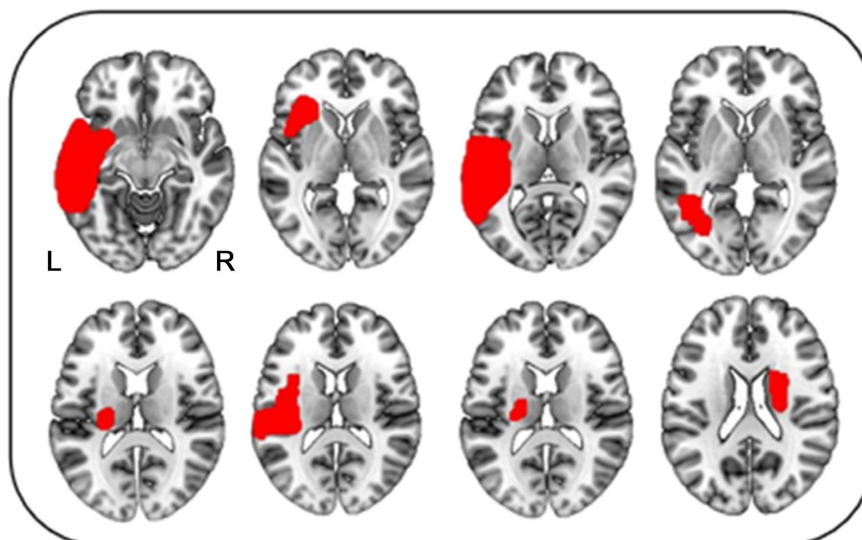
4.1.2. 病灶重叠分析

病灶重叠图(图 3)显示, 颜色强度表示每个体素中受累病灶的患者数量。病灶分布于多个皮质及皮质下区域, 且个体间无单一脑区持续受累, 均显示出较明显的解剖学异质性。该分析旨在展示与 PSA 相关的病灶空间异质性, 而非识别单一的病灶部位。病灶的分散分布促使我们采用基于网络映射的分析方法来捕捉收敛性功能连接模式。

4.1.3. 病灶网络映射结果

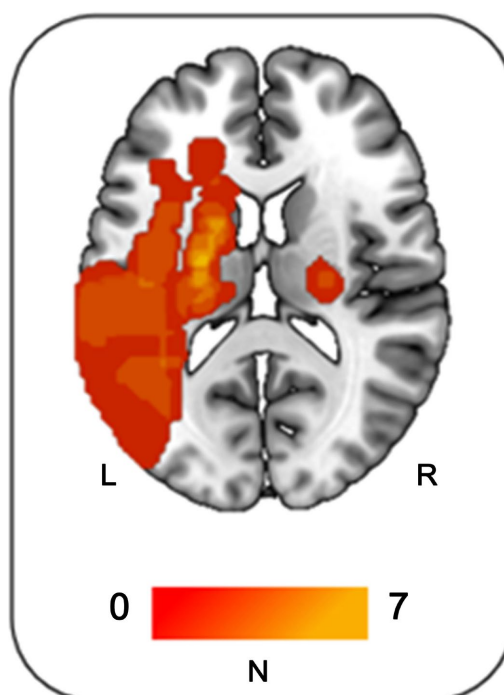
PSA 相关功能网络主要由基底节区和突显网络(Salience network, SN)构成。核心网络区域包括双侧岛叶、前扣带回/中扣带回皮质、壳核、尾状核以及丘脑腹侧核团。其中与 SN 的重叠比例高达 99.1%, 与

基底节网络的重叠比例为 100.0%；高级视觉网络负功能连接显著，未参与 PSA 功能扰动，为保留功能脑网络(表 1、图 4)，视觉空间网络(58.2%)和运动网络(43.4%)部分参与。



注释：PSA：Post-stroke anxiety；L，左；R，右。

Figure 2. Lesions associated with PSA occur in different brain regions
图 2. 与 PSA 相关的病变分布于不同脑区



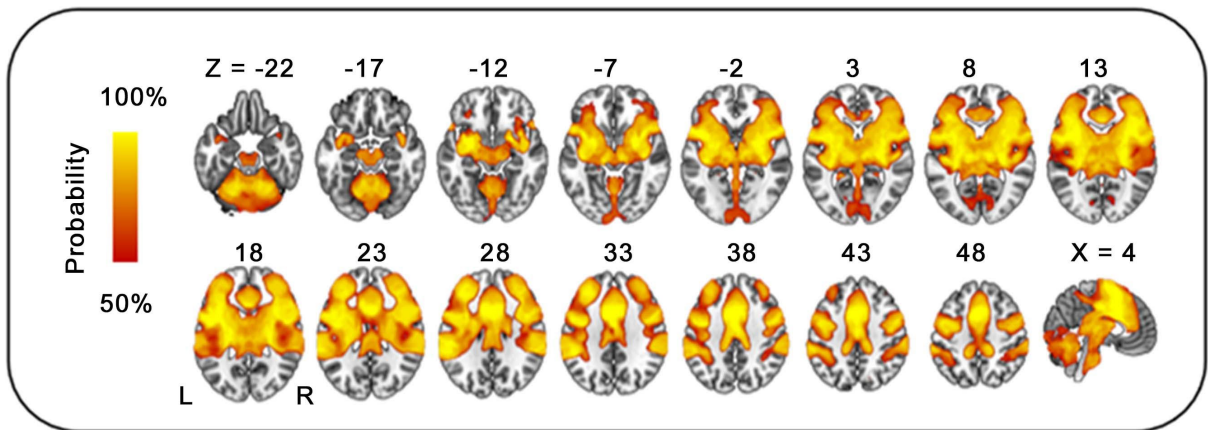
色条表示每个体素的重叠频率，颜色越深代表频率越高。变量“n”表示重叠次数。注释：PSA：Post-stroke anxiety；L，左；R，右。

Figure 3. Lesion overlap maps
图 3. 病灶重叠图

Table 1. Overlap percentage for each canonical network
表 1. 与典型脑网络的关系

经典网络	PSA 网络	负功能网络
听觉网络	0.543	0.056
基底节	1.000	0
左侧执行控制网络	0.160	0.533
语言网络	0.088	0.447
运动网络	0.434	0.083
楔前叶	0.124	0.445
右侧执行控制网络	0.316	0.243
突显网络	0.991	0
视觉空间网络	0.582	0.041
背侧默认模式网络	0.143	0.542
高级视觉网络	0.000	0.717
后突显网络	0.831	0.023
初级视觉网络	0.240	0.076
腹侧默认模式网络	0.116	0.358

注释: PSA: Post-stroke anxiety, 卒中后焦虑。

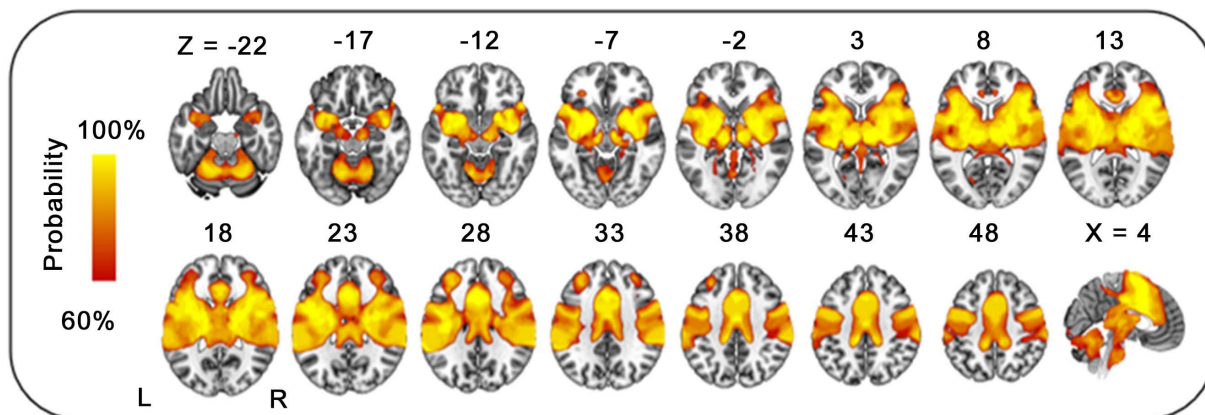


注释: PSA: Post-Stroke anxiety; L, 左; R, 右。

Figure 4. Brain network localization of PSA
图 4. PSA 的脑网络定位

4.1.4. 网络阈值稳健性验证

为了评估网络识别对阈值选择的敏感性, 我们在主分析采用 50% 阈值的基础上, 进一步采用了 60% 的阈值进行稳健性验证, 结果显示(图 5): 即使改变重叠阈值, PSA 网络的核心拓扑结构仍然保持稳定, 核心节点(如岛叶、前扣带回、基底节)始终存在, 仅网络空间范围发生轻微变化。这一结果支持所识别网络在不同阈值下保持相对稳定。



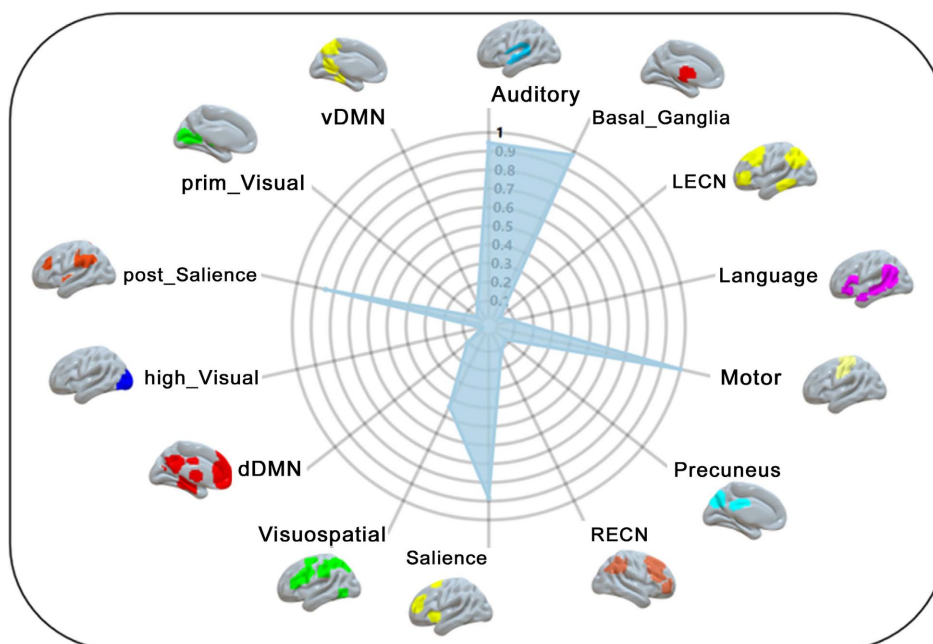
注释: PSA: Post-stroke anxiety; L, 左; R, 右。

Figure 5. Network diagrams with 60% overlap threshold

图 5. PSA 不同阈值稳健性验证(60%阈值)

4.2. 与经典脑网络的空间重叠分析结果

PSA 网络及负功能连接网络分别与 14 个经典皮质网络及皮质下结构的空重叠比例如表 1 所示, 重叠关系可视化结果如图 6 所示:



极坐标图显示各网络与典型网络之间重叠体素的比例, 相对于相应卒中后网络内所有体素的总和。注释: vDMN, 腹侧默认模式网络; dDMN, 背侧默认模式网络; LECN, 左侧执行控制网络; RECN, 右侧执行控制网络。

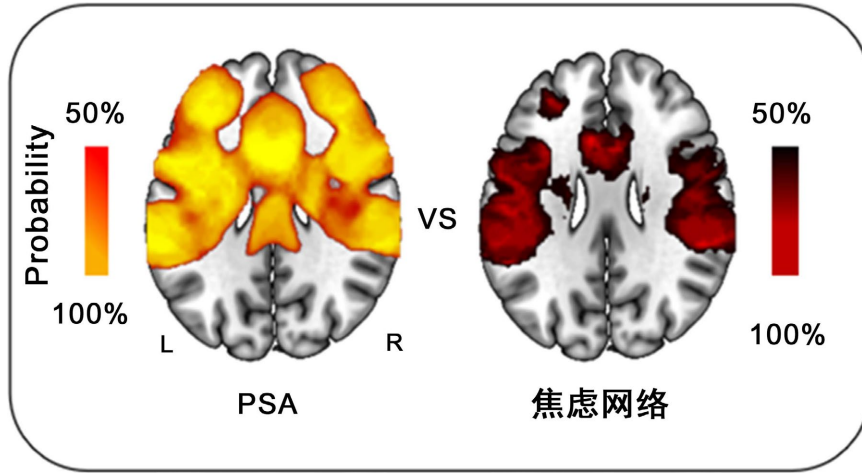
Figure 6. Relationship between PSA networks and canonical brain networks

图 6. PSA 网络与典型脑网络的关系

4.3. 与灰质萎缩坐标网络的空间相似性

将 PSA 网络与焦虑、抑郁障碍的灰质萎缩坐标网络进行空间相似性验证, 结果显示(表 2): PSA 网

络与焦虑障碍网络的 Dice 系数 = 0.36, 重叠区域主要集中在突显网络的核心节点(岛叶、前扣带回)以及基底节区域(图 7)。



注释: PSA: Post-stroke anxiety, 卒中后焦虑; L, 左; R, 右。

Figure 7. Spatial similarity between PSA network and gray matter atrophy coordinate network
图 7. PSA 网络与灰质萎缩坐标网络的空间相似性

Table 2. Spatial similarity between PSA network and gray matter atrophy coordinate network
表 2. PSA 网络与灰质萎缩坐标网络的空间相似性

	卒中病灶网络	灰质萎缩坐标网络	阈值二值化	Dice 系数
焦虑	PSA	焦虑网络	value > 0	0.36

注释: PSA: Post-stroke anxiety, 卒中后焦虑。

5. 讨论

通过将 LNM 方法与大规模人类连接组数据相结合[21], 我们研究了 PSA 的脑网络定位。研究结果显示, PSA 与一个以双侧岛叶 - 前扣带回皮质(Anterior Cingulate Cortex, ACC)的突显网络和基底节为核心的共同病灶衍生功能网络受损相关。验证分析表明, PSA 网络与焦虑障碍的灰质萎缩坐标网络[45]之间存在部分空间重叠。表明, PSA 相关的卒中病灶衍生功能网络与焦虑的灰质萎缩坐标网络在部分上存在交叠[48] [49], 同时也包含了由卒中后急性病灶损伤及损伤后重组所塑造的独特网络构型。

5.1. PSA 与突显网络及基底节环路的功能异常与视觉网络等网络的功能保留

本研究发现, PSA 网络表现出在一个共享的神经核心上的功能收敛。具体而言, 是双侧岛叶和 ACC (突显网络的核心枢纽[50])的异常功能连接。岛叶-ACC 轴线在情感突显性刺激的探测与整合、内感受感知、注意分配以及大规模脑网络间的动态切换中可能发挥着重要作用[51], 其功能异常在多种精神疾病的研究中被广泛报道[49] [51]-[54]。此外, 基底节区(包括双侧壳核、尾状核、苍白球、丘脑、底丘脑核和黑质)在 PSA 相关网络中也均被识别为出现功能改变的脑区。PSA 网络在基底节和丘脑核团的功能改变, 提示皮质 - 纹状体 - 丘脑 - 皮质环路功能障碍与 PSA 中焦虑相关症状的密切关联[55] [56], 特别是在动机、奖赏加工和行动启动的调控方面[56]-[63]。高级视觉网络负功能连接显著, 是 PSA 过程中未受功能扰动的核心保留脑网络, 提示大脑保留了视觉基础加工[64], 维持机体认知与感知稳态[65]。

5.2. PSA 网络与灰质萎缩坐标网络的比较

既往研究表明, 焦虑症状与灰质萎缩相关[45] [66] [67], 此类灰质萎缩模式反映了情绪障碍疾病进展过程中出现的慢性的结构性网络改变[68]。相比之下, 卒中或创伤性脑损伤等急性脑损伤通过局灶性的结构性病灶对情绪症状产生突发的影响, 此类病灶则直接破坏了正常的脑网络连接并诱发继发性网络重组[69]-[71]。我们的验证分析结果提示, 两种网络在部分脑区上存在交叠, 非重叠区域占比更高, 其差异也具有重要病理特异性意义: PSA 网络源于急性缺血性病灶引发的远隔功能连接异常与网络断裂而焦虑障碍灰质萎缩网络反映慢性应激相关的结构性退行性改变。正如病灶网络映射研究所揭示的那样[19] [23] [24], PSA 可能更多与卒中急性病灶相关的网络扰动有关而非与进行性的灰质萎缩相关[69] [72]-[74]。尽管灰质萎缩相关网络和病灶衍生网络分别源于慢性变性损伤与急性结构性损伤这两种根本不同的病理过程, 但二者可能在情绪调节网络上发生部分交叠, 从而引致部分相似的临床症状表型[48]。

早期识别与这些关键网络功能连接高度相关的病灶, 可能有助于预测高危个体, 并在临床随访中实施更有针对性的心理或神经调控治疗。共同的岛叶-ACC-基底节核心网络的识别提示, 靶向神经调控策略可能为 PSA 提供有前景的治疗途径。例如, 针对突显网络前部节点[75] (特别是 ACC 和相邻内侧额叶区域)的非侵入性深部脑刺激[76] (如时域干涉刺激)可能有助于使异常的突显性处理正常化。

6. 局限性

尽管本研究基于病灶网络映射的方法对卒中后焦虑的脑网络定位进行了系统分析, 并通过经典网络重叠及外部结构网络模板进行参照验证, 但仍存在若干需要谨慎解释的局限性, 且部分局限可能对研究结果的解读产生偏倚:

第一, 本研究未纳入卒中后无焦虑患者作为对照, 对结果解读存在关键限制。由于缺乏对照组, 无法明确本研究识别的 PSA 病灶衍生功能网络是仅与焦虑相关, 还是卒中后普遍存在的脑网络功能扰动(即所有卒中患者无论是否出现焦虑均可能存在的网络改变)。例如, 突显网络和基底节作为脑内核心功能环路, 其连接异常可能是卒中后脑功能恢复过程中的共性表现, 而焦虑症状的出现可能是这种共性网络异常与个体神经脆弱性(如遗传背景、既往情绪调节能力)共同作用的结果。此外, 缺乏对照组也导致无法通过组间比较验证网络特征的特异性, 当前研究仅能描述 PSA 患者的网络特征, 无法排除这些特征在卒中后非焦虑患者中的普遍性。

第二, 本研究未纳入卒中急性期神经功能缺损严重程度、功能独立性与残疾程度、病灶体积、血管供血区域等变量作为协变量进行控制, 可能对结果产生潜在混杂影响。卒中严重程度通常与病灶大小、累及脑区范围直接相关, 病灶体积越大、神经功能缺损越严重, 对全脑网络连接的破坏可能越广泛, 这种广泛破坏可能并非特异性指向情绪调控网络, 而是卒中后网络功能受损的共性表现, 从而可能高估了运动网络或突显网络在 PSA 中的作用。同时, 不同血管供血区域的病灶对脑网络的影响存在差异(如大脑中动脉与大脑后动脉供血区梗死对网络扰动模式不同), 这种差异可能被误判为焦虑相关的网络特征。未来研究可通过多变量回归模型进一步校正该类因素, 以更精准地揭示与 PSA 直接相关的脑网络异常。

第三, 考虑到本研究的核心目的是识别 PSA 的共享核心网络及功能延伸特征, 而非探究症状严重程度的连续预测因素, 故未将卒中严重程度等变量作为协变量纳入体素水平统计模型。这一选择可能使结果反映的是与焦虑表型相关的网络特征, 而非卒中整体严重程度的混杂效应, 但亦构成研究的局限性。

综上所述, 尽管存在上述限制, 本研究通过对网络层面的整合分析, 揭示了卒中后焦虑在分布式功能网络中的核心网络收敛模式, 为理解 PSA 的神经机制提供了初步证据。未来在更大样本量、纵向设计、多中心验证及多模态影像整合基础上, 结合对照组设置与混杂因素校正, 有望进一步验证并细化本研究发现。

7. 结论

本研究通过病灶网络映射明确: 卒中后焦虑并非单一脑区病灶所致, 而是突显网络-基底节核心功能网络异常引发的分布式网络障碍; 高级视觉网络、背侧默认模式网络、左侧执行控制网络呈现负功能连接显著特征, 是 PSA 过程中未受功能扰动的核心保留脑网络, 构成卒中后大脑功能保护的关键机制。PSA 网络与原发性焦虑障碍网络存在部分结构共享, 同时具备卒中特异性网络保留特征。该结果为 PSA 神经机制解析、高危人群预测、精准神经调控与康复方案制定提供全新理论支撑, 核心保留网络可作为 PSA 干预的重要生物标志物与治疗靶点。

致谢

我们十分感谢安徽医科大学第二附属医院为我们提供了病例资源和磁共振扫描设施。

声明

本研究获得安徽医科大学伦理委员会批准(审批号: 2019H009), 患者均签署知情同意书。

基金项目

本研究由国家自然科学基金委员会资助, 项目编号: U24A20702(Y.T.)。

参考文献

- [1] Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., *et al.* (2013) An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **44**, 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e318296aeca>
- [2] Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S.O., Pandian, J., Lindsay, P., *et al.* (2025) World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*, **20**, 132-144. <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>
- [3] Feigin, V.L., Stark, B.A., Johnson, C.O., Roth, G.A., Bisignano, C., Abady, G.G., *et al.* (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0)
- [4] Eriku, G.A., Mersha, C., Takele, M.D., Merawie, D.M., Yalew, E.S., Nigatu, S.G., *et al.* (2026) Level of Disability and Associated Factors among Stroke Survivors in Ethiopia: A Multicenter Cross-Sectional Study. *BMC Public Health*, **26**, Article No. 438. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-26147-w>
- [5] Chen, C.H., Chang, T.Y., Sung, P.S., *et al.* (2025) An Overview of Post-Stroke Disability. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2025.10.038>
- [6] Rost, N.S., Brodtmann, A., Pase, M.P., van Veluw, S.J., Biffi, A., Duering, M., *et al.* (2022) Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circulation Research*, **130**, 1252-1271. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.319951>
- [7] Hackett, M.L., Köhler, S., O'Brien, J.T. and Mead, G.E. (2014) Neuropsychiatric Outcomes of Stroke. *The Lancet Neurology*, **13**, 525-534. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70016-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70016-x)
- [8] Terrill, A.L. (2023) Mental Health Issues Poststroke: Underrecognized and Undertreated. *Stroke*, **54**, 1528-1530. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.042585>
- [9] Liu, Y., Lin, W., Bai, Z., Ge, Y., Xiao, Y., Zhu, F., *et al.* (2025) Lcn2 from Neutrophil Extracellular Traps Induces Astroglialosis and Post-Stroke Emotional Disorders. *Neuron*, **113**, 4199-4216.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.09.018>
- [10] Rafsten, L., Danielsson, A. and Sunnerhagen, K. (2018) Anxiety after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **50**, 769-778. <https://doi.org/10.2340/16501977-2384>
- [11] Chun, H.Y., Ford, A., Kutlubaev, M.A., Almeida, O.P. and Mead, G.E. (2022) Depression, Anxiety, and Suicide after Stroke: A Narrative Review of the Best Available Evidence. *Stroke*, **53**, 1402-1410. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.035499>
- [12] Oei, C.W., Ng, E.Y.K., Ng, M.H.S., Tan, R., Chan, Y.M., Chan, L.G., *et al.* (2023) Explainable Risk Prediction of Post-Stroke Adverse Mental Outcomes Using Machine Learning Techniques in a Population of 1780 Patients. *Sensors*, **23**,

- Article 7946. <https://doi.org/10.3390/s23187946>
- [13] Tang, W.K., Chen, Y., Lu, J., Liang, H., Chu, W.C.W., Tong Mok, V.C., *et al.* (2012) Frontal Infarcts and Anxiety in Stroke. *Stroke*, **43**, 1426-1428. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.640482>
- [14] Li, H., Gui, H., Yao, Y. and Lin, J. (2021) Anxiety Network of Brain Function in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Health*, **13**, 777-787. <https://doi.org/10.4236/health.2021.137060>
- [15] Ramirez-Garcia, G., Escutia-Macedo, X., Cook, D.J., Moreno-Andrade, T., Villarreal-Garza, E., Campos-Coy, M., *et al.* (2024) Consistent Spatial Lesion-Symptom Patterns: A Comprehensive Analysis Using Triangulation in Lesion-Symptom Mapping in a Cohort of Stroke Patients. *Magnetic Resonance Imaging*, **109**, 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.03.031>
- [16] Qian, X., Wang, Q., Wang, J., Yang, L., Geng, A., Xu, W., *et al.* (2026) Cortical Network Characteristics in Post-Stroke Anxiety: An fNIRS-Based Study. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article 1708752. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1708752>
- [17] Joutsa, J., Lipsman, N., Horn, A., Cosgrove, G.R. and Fox, M.D. (2023) The Return of the Lesion for Localization and Therapy. *Brain*, **146**, 3146-3155. <https://doi.org/10.1093/brain/awad123>
- [18] Joutsa, J., Moussawi, K., Siddiqi, S.H., Abdolahi, A., Drew, W., Cohen, A.L., *et al.* (2022) Brain Lesions Disrupting Addiction Map to a Common Human Brain Circuit. *Nature Medicine*, **28**, 1249-1255. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01834-y>
- [19] Fox, M.D. (2018) Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2237-2245. <https://doi.org/10.1056/nejmra1706158>
- [20] Kim, N.Y., Hsu, J., Talmasov, D., Joutsa, J., Soussand, L., Wu, O., *et al.* (2021) Lesions Causing Hallucinations Localize to One Common Brain Network. *Molecular Psychiatry*, **26**, 1299-1309. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0565-3>
- [21] Nabizadeh, F. and Aarabi, M.H. (2023) Functional and Structural Lesion Network Mapping in Neurological and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1100067. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1100067>
- [22] Shirer, W.R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V. and Greicius, M.D. (2012) Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cerebral Cortex*, **22**, 158-165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr099>
- [23] van den Heuvel, M.P., Libedinsky, I., Quiroz Monnens, S., Repple, J., Sommer, I. and Cocchi, L. (2026) Investigating the Methodological Foundation of Lesion Network Mapping. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02196-7>
- [24] Boes, A.D., Prasad, S., Liu, H., Liu, Q., Pascual-Leone, A., Caviness, V.S., *et al.* (2015) Network Localization of Neurological Symptoms from Focal Brain Lesions. *Brain*, **138**, 3061-3075. <https://doi.org/10.1093/brain/awv228>
- [25] Darby, R.R., Laganieri, S., Pascual-Leone, A., Prasad, S. and Fox, M.D. (2017) Finding the Imposter: Brain Connectivity of Lesions Causing Delusional Misidentifications. *Brain*, **140**, 497-507. <https://doi.org/10.1093/brain/aww288>
- [26] Boes, A.D. (2021) Lesion Network Mapping: Where Do We Go from Here? *Brain*, **144**, e5. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa350>
- [27] Pustina, D. (2025) Lesion to Symptom Mapping. In: *Encyclopedia of the Human Brain*, Elsevier, 198-210. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820480-1.00006-1>
- [28] Carrera, E. and Tononi, G. (2014) Diaschisis: Past, Present, Future. *Brain*, **137**, 2408-2422. <https://doi.org/10.1093/brain/awu101>
- [29] Schaper, F.L.W.V.J., Nordberg, J., Cohen, A.L., Lin, C., Hsu, J., Horn, A., *et al.* (2023) Mapping Lesion-Related Epilepsy to a Human Brain Network. *JAMA Neurology*, **80**, 891-902. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1988>
- [30] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., *et al.* (2019) Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **50**, e344-e418. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>
- [31] World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Journal of the American Medical Association*, **310**, 2191-2194.
- [32] Schneider, H., Esbitt, S. and Gonzalez, J.S. (2020) Hamilton Anxiety Rating Scale. In: Gellman, M.D., *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, Springer, 978-979. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0_197
- [33] Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Husseini, N., Hackett, M.L., Jorge, R.E., Kissela, B.M., *et al.* (2017) Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48**, e30-e43. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000113>
- [34] Liu, L., Xu, M., Marshall, I.J., Wolfe, C.D., Wang, Y. and O'Connell, M.D. (2023) Prevalence and Natural History of

- Depression after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS Medicine*, **20**, e1004200. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004200>
- [35] Ruthmann, F., Lo, J.W., Mendyk-Bordet, A., Allart, E., Köhler, S., Klimkowicz-Mrowiec, A., *et al.* (2025) Prevalence of Poststroke Anxiety and Its Associations with Global Cognitive Impairment: An Individual Participant Data Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **369**, 1136-1144. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.099>
- [36] Thompson, E. (2015) Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occupational Medicine*, **65**, 601. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>
- [37] Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J., Pujol, S., *et al.* (2012) 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, **30**, 1323-1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
- [38] Rorden, C. and Brett, M. (2000) Stereotaxic Display of Brain Lesions. *Behavioural Neurology*, **12**, 191-200. <https://doi.org/10.1155/2000/421719>
- [39] Holmes, A.J., Hollinshead, M.O., O'Keefe, T.M., Petrov, V.I., Fariello, G.R., Wald, L.L., *et al.* (2015) Brain Genomics Superstruct Project Initial Data Release with Structural, Functional, and Behavioral Measures. *Scientific Data*, **2**, Article No. 150031. <https://doi.org/10.1038/sdata.2015.31>
- [40] Kong, R., Li, J., Orban, C., Sabuncu, M.R., Liu, H., Schaefer, A., *et al.* (2019) Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cerebral Cortex*, **29**, 2533-2551. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
- [41] Murphy, K. and Fox, M.D. (2017) Towards a Consensus Regarding Global Signal Regression for Resting State Functional Connectivity MRI. *NeuroImage*, **154**, 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.052>
- [42] Murphy, K., Birn, R.M., Handwerker, D.A., Jones, T.B. and Bandettini, P.A. (2009) The Impact of Global Signal Regression on Resting State Correlations: Are Anti-Correlated Networks Introduced? *NeuroImage*, **44**, 893-905. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.036>
- [43] Cheng, Y., Cai, H., Liu, S., Yang, Y., Pan, S., Zhang, Y., *et al.* (2025) Brain Network Localization of Gray Matter Atrophy and Neurocognitive and Social Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **97**, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.07.021>
- [44] Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., *et al.* (2016) The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, **26**, 3508-3526. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- [45] Yang, Y., Xu, W., Wang, Y., Cao, H., Yao, X., Zhang, T., *et al.* (2024) Heterogeneous Brain Atrophy Sites in Anxiety Disorders Map to a Common Brain Network. *Depression and Anxiety*, **2024**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2024/3827870>
- [46] Yan, C.G., Wang, X.D., Zuo, X.N., *et al.* (2016) DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*, **14**, 339-351. <https://doi.org/10.1007/s12021-016-9299-4>
- [47] Joutsa, J., Darby, R.R. and Fox, M.D. (2022) Lesion Network Mapping Using Resting-State Functional Connectivity MRI. In: *Neuroinformatics*, Springer, 181-198. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2225-4_10
- [48] Taylor, J.J., Lin, C., Talmasov, D., Ferguson, M.A., Schaper, F.L.W.V.J., Jiang, J., *et al.* (2023) A Transdiagnostic Network for Psychiatric Illness Derived from Atrophy and Lesions. *Nature Human Behaviour*, **7**, 420-429. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01501-9>
- [49] Menon, V. (2011) Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model. *Trends in Cognitive Sciences*, **15**, 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- [50] Seeley, W.W. (2019) The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *The Journal of Neuroscience*, **39**, 9878-9882. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1138-17.2019>
- [51] Menon, V. and Uddin, L.Q. (2010) Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function. *Brain Structure and Function*, **214**, 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- [52] Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., *et al.* (2007) Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, **27**, 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5587-06.2007>
- [53] Molnar-Szakacs, I. and Uddin, L.Q. (2022) Anterior Insula as a Gatekeeper of Executive Control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **139**, Article 104736. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104736>
- [54] Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L.B., *et al.* (2015) Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry*, **72**, 305-315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- [55] Peters, S.K., Dunlop, K. and Downar, J. (2016) Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **10**, Article 104.

- <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00104>
- [56] Haber, S.N. and Calzavara, R. (2009) The Cortico-Basal Ganglia Integrative Network: The Role of the Thalamus. *Brain Research Bulletin*, **78**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.013>
- [57] Sabaroedin, K., Tiego, J. and Fornito, A. (2023) Circuit-based Approaches to Understanding Corticostriatothalamic Dysfunction across the Psychosis Continuum. *Biological Psychiatry*, **93**, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.07.017>
- [58] Ba, W., Nollet, M., Yin, C., Yu, X., Wong, S., Miao, A., et al. (2024) A Rem-Active Basal Ganglia Circuit That Regulates Anxiety. *Current Biology*, **34**, 3301-3314.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.06.010>
- [59] Rutledge, R.B., Moutoussis, M., Smittenaar, P., Zeidman, P., Taylor, T., Hrynkiewicz, L., et al. (2017) Association of Neural and Emotional Impacts of Reward Prediction Errors with Major Depression. *JAMA Psychiatry*, **74**, 790-797. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1713>
- [60] Pizzagalli, D.A., Holmes, A.J., Dillon, D.G., Goetz, E.L., Birk, J.L., Bogdan, R., et al. (2009) Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals with Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **166**, 702-710. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>
- [61] Rădulescu, A., Herron, J., Kennedy, C. and Scimemi, A. (2017) Global and Local Excitation and Inhibition Shape the Dynamics of the Cortico-Striatal-Thalamo-Cortical Pathway. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 7608. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07527-8>
- [62] Hamker, F.H., Baladron, J. and Janssen, L.K. (2025) Interacting Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loops Shape Behavioral Control through Cognitive Maps and Shortcuts. *Trends in Neurosciences*, **48**, 841-852. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2025.09.006>
- [63] Fischer, P. (2021) Mechanisms of Network Interactions for Flexible Cortico-Basal Ganglia-Mediated Action Control. *Eneuro*, **8**, ENEURO.0009-21.2021. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0009-21.2021>
- [64] Xu, S., Zhang, Z., Li, L., Zhou, Y., Lin, D., Zhang, M., et al. (2023) Functional Connectivity Profiles of the Default Mode and Visual Networks Reflect Temporal Accumulative Effects of Sustained Naturalistic Emotional Experience. *NeuroImage*, **269**, Article 119941. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.119941>
- [65] Sripada, C., Angstadt, M., Kessler, D., Phan, K.L., Liberzon, I., Evans, G.W., et al. (2014) Volitional Regulation of Emotions Produces Distributed Alterations in Connectivity between Visual, Attention Control, and Default Networks. *NeuroImage*, **89**, 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.006>
- [66] Zhukovsky, P., Anderson, J.A.E., Coughlan, G., Mulsant, B.H., Cipriani, A. and Voineskos, A.N. (2021) Coordinate-based Network Mapping of Brain Structure in Major Depressive Disorder in Younger and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, **178**, 1119-1128. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010088>
- [67] Liang, J., Yu, Q., Liu, Y., Qiu, Y., Tang, R., Yan, L., et al. (2023) Gray Matter Abnormalities in Patients with Major Depressive Disorder and Social Anxiety Disorder: A Voxel-Based Meta-Analysis. *Brain Imaging and Behavior*, **17**, 749-763. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00797-z>
- [68] Chen, J., Jin, X., Gao, J., Zhang, Y., Zhang, Y., Bai, C., et al. (2025) Causal Structural Covariance Network Identifies Progressive Gray Matter Atrophy in Adolescents with Major Depressive Disorder—Corrigendum. *Psychological Medicine*, **55**, e267. <https://doi.org/10.1017/s0033291725101682>
- [69] Griffis, J.C., Metcalf, N.V., Corbetta, M. and Shulman, G.L. (2019) Structural Disconnections Explain Brain Network Dysfunction after Stroke. *Cell Reports*, **28**, 2527-2540.e9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.100>
- [70] Thiel, A. and Vahdat, S. (2015) Structural and Resting-State Brain Connectivity of Motor Networks after Stroke. *Stroke*, **46**, 296-301. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006307>
- [71] Páscoa dos Santos, F. and Verschure, P.F.M.J. (2022) Excitatory-Inhibitory Homeostasis and Diaschisis: Tying the Local and Global Scales in the Post-Stroke Cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **15**, Article 806544. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.806544>
- [72] Klingbeil, J., Brandt, M., Stockert, A., Baum, P., Hoffmann, K., Saur, D., et al. (2023) Associations of Lesion Location, Structural Disconnection, and Functional Diaschisis with Depressive Symptoms Post Stroke. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1144228. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1144228>
- [73] Padmanabhan, J.L., Cooke, D., Joutsa, J., Siddiqi, S.H., Ferguson, M., Darby, R.R., et al. (2019) A Human Depression Circuit Derived from Focal Brain Lesions. *Biological Psychiatry*, **86**, 749-758. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.023>
- [74] Ríos, A.S., Temuulen, U., Khalil, A., et al. (2025) Lesion-Network Mapping of Post-Stroke Depressive Symptoms: Evidence from Two Prospective Ischemic Stroke Cohorts. *Stroke*, **56**, 2527-2539.
- [75] Sobstyl, M., Kupryjaniuk, A., Prokopienko, M. and Rylski, M. (2022) Subcallosal Cingulate Cortex Deep Brain

Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 780481.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.780481>

- [76] Grossman, N., Bono, D., Dedic, N., Kodandaramaiah, S.B., Rudenko, A., Suk, H., *et al.* (2017) Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields. *Cell*, **169**, 1029-1041.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.024>