

虚拟大脑双胞胎中的个性化分摊

Nina Baldy¹[0009-0000-2444-1837]✉, Marmaduke M.
Woodman¹[0000-0002-8410-4581], and Viktor K. Jirsa¹[0000-0002-8251-8860]

Aix Marseille Univ, INSERM,
INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France.
marmaduke.woodman@univ-amu.fr

摘要 虚拟脑双胞胎是个人人类受试者或患者大脑的个性化数字模型，允许对神经影像数据特征进行机制解释。然而，使用这些模型进行训练和推理带来了一对挑战：(a) 大型共享基础设施不允许使用个人数据；(b) 在临床应用中进行推理不应需要显著资源。我们引入了“匿名化个性化”以解决这两个问题，通过扩展模型的先验知识来包括个性化，在摊销推理下允许训练以匿名方式进行，同时推理既个性化又轻量级。我们说明了基本方法，在一个示例中展示了可靠性，并讨论了这对实验和计算神经科学的影响。代码可在 <https://github.com/ins-amu/apvbt> 获得。

Keywords: 虚拟大脑双胞胎 · 摊销推理 · 个性化医疗。

1 介绍

虚拟大脑双胞胎 (VBTs) 代表了计算神经科学中的一个合成方法，提供了个性化的大脑数字模型，可以对神经影像数据特征 [6] [20] [13] [7] 及其潜在的因果组织 [10] [5] 进行机制解释。这些模型对于推进我们对大脑功能、神经系统疾病和个人化医疗的理解具有重要意义。然而，它们的广泛应用面临许多必须解决的重大挑战，以充分发挥其临床和研究价值。

一个主要挑战在于这些模型所需的训练和推理过程。传统方法通常依赖于大型共享基础设施 [17]，这由于脑成像数据的敏感性而构成关键障碍。使用这种基础设施需要严格的隐私保护，从而增加了将敏感患者信息整合到模型开发中的复杂性。此外，在临床应用中还需要高效且资源消耗低的推理方法以确保在实际环境中的实用性。

为克服这些挑战，我们建议在摊销推理框架中扩展模型先验以包含个性化。这种方法允许进行匿名训练，同时实现个性化和轻量级推理，解决了与敏感数据相关的隐私问题以及临床应用的计算需求。通过将有关大脑结构和

功能的先验知识整合到模型架构中，我们可以无需直接访问个别患者的数据即可训练模型，从而在保持生成准确且个性化的 VBT 能力的同时保护隐私。

本文组织如下：第 2 节概述了我们的方法，详细介绍了我们如何扩展模型先验以实现个性化，并实施了边际推断。第 3 节展示了我们的结果，包括对一个测试案例的评估。最后，第 4 节讨论了这项工作在计算神经科学和临床应用方面的更广泛影响。

2 方法

2.1 虚拟大脑双胞胎

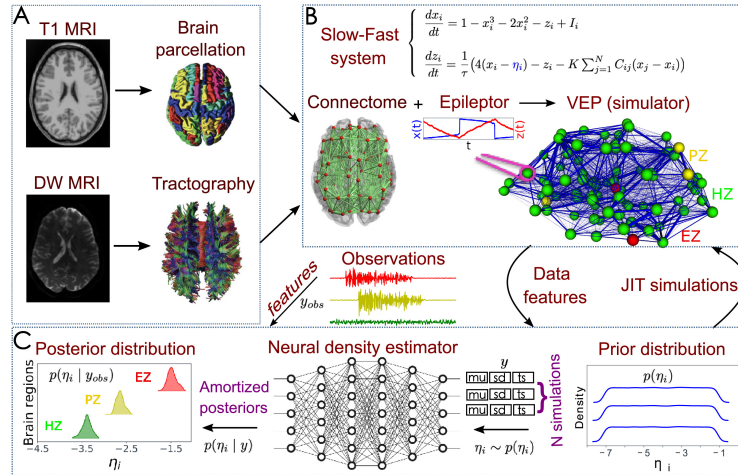


图 1. 虚拟脑双胞胎提供了神经影像数据的机制性解释。 Hashemi 等人开发的摊销推理工作流的一个示例。[7] 用于临床癫痫。使用 MRI 图像（T1 和弥散加权）来重建脑几何结构、分隔图及连接组。为每个节点分配非线性动力学，连接组提供节点之间的交互。模型在参数空间中对许多样本进行模拟，训练一个深度贝叶斯估计器将数据特征映射到模型参数的后验分布。一旦训练完成，该估计器可以快速应用于未见过的数据以提供新的推断。此图来自 Hashemi 等人。[7] 经许可重制。

VBT 模型描述了全脑神经活动，并通过前向模型，对诸如 EEG 或 fMRI 的神经影像数据进行建模。这些模型由一组代表大脑区域的节点组成，每个节点的动力学都用微分方程来描述，以及一个连接组，它描述了各区域之间的

加权连接，通常来源于扩散加权成像，如下文第 2.2 节所述。对于本文使用的模型，我们采用了一种低维的神经动力学描述 [14]，具体来说是关于 N 节点的平均放电率 $\mathbf{r}(t)$ 和平均膜电位 $\mathbf{v}(t)$ 。

$$\dot{\mathbf{r}} = \Delta/\pi + 2\mathbf{r}\mathbf{v} + k\mathbf{C}\mathbf{r} \quad (1)$$

$$\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{v}^2 + \eta + J\mathbf{r} + I - \pi^2\mathbf{r}^2 \quad (2)$$

其中， $\mathbf{C}$ 是连接组权重的矩阵，默认参数值 $\tau = 1.0, I = 0.0, \Delta = 1.0, J = 15.0, \eta = -5.0$ 生成双稳态动力学。VBT 模型的模拟涉及采样感兴趣的参数，积分微分方程（可能是随机和/或延迟的），计算相关数据特征。对于我们的测试，我们仅将耦合缩放因子 k 和噪声缩放因子 D 视为感兴趣的参数，并采用无信息的均匀先验分布，即 $k \sim U(0.1, 0.3)$ 和 $D \sim U(0.2, 0.4)$ 。用于推断的数据特征是稳态下 $\mathbf{r}_i(t)$ 的均值。

一个使用 VBT 进行推理的典型工作流如图 1 所示。模拟此类模型的标准计算实现由软件包 The Virtual Brain ([16]) 提供，可从 <https://thevirtualbrain.org> 免费获取。

2.2 个人数据：连通组

在典型的 VBT 使用中，感兴趣的个人数据是描述大脑区域之间如何通信的连接权重集，使模型能够提供个性化的大脑动态预测。在这份报告中，我们利用了来自 1000BRAINS 项目 (1KB) 中的一个德国队列的 461 名受试者的 MRI 扫描结果以及来自人类连通体计划 (HCP) 的一个美国队列的数据，这些数据分别由 [3] 和 [19] 收集，并通过 20 个分割方案由 [12] 重构了连接组。由于连接组表示区域之间轨道数量的原始计数且具有较大的方差，它们会经过以下预处理步骤：(a) 将值裁剪到第 1 至第 99 百分位，(b) 在 0 和 1 之间进行归一化，以及 (c) 对每个连接组取平方根，然后去除所有连接组的平均值，从而使后续步骤基于预处理后的平均连接组周围的残差偏差工作。

2.3 个人信息的先验分布

尽管使用 VBT 进行推理通常将连通体视为固定数据，模型和后验条件都依赖于此数据，但我们则会把连通体视作需要推断的参数之一，与其他感兴趣的参数一起考虑。

人类连通体由扩散加权成像得出，具有对称性，因此额外产生了 $(N^2 - N)/2$ 个参数（忽略自连接）。我们通过引入低秩表示来规范这组高维参数，在一种类似于自动编码器 [8] 的方法中，我们将其称为跨编码器，因为它在各个分区间收集信息：数据集中的每个受试者的连通体在 20 个分区中有其代表。我们训练了一个两层架构来对图 2 所示的受试者进行编码，将所有分区的信息编码到同一个潜在空间中，并从该潜在空间解码回所有分区，采用 l_2 损失。

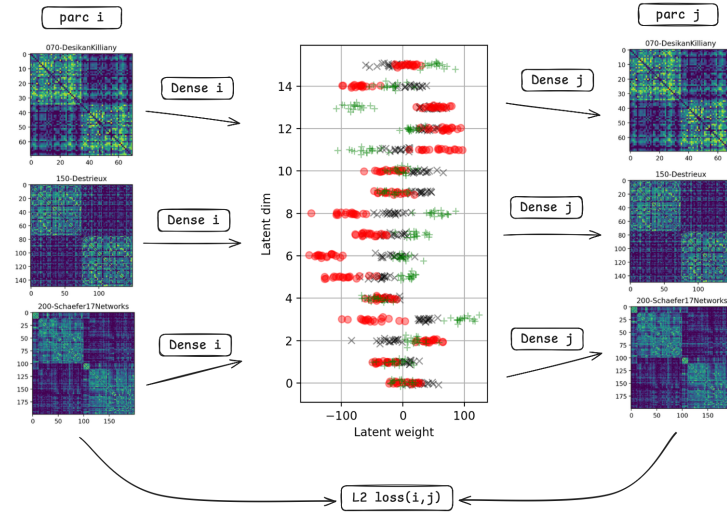


图 2. 跨编码器架构编码连接组。交叉编码器架构受自编码器启发，采用第 i 个分区的主要连接组数据，使用单个密集层编码到潜在空间，并解码到第 j 个分区，在重构误差上具有 l_2 损失。每个编码器不仅由其自身的分区告知，还由于解码到所有其他分区而产生的错误被通知，对于每个解码器也是如此。

$$L_2 = \sum_{i,j,k} \|c_{j,k} - ((c_{i,k} \mathbf{W}_i^e + \mathbf{b}_i^e)^T \mathbf{W}_j^d + \mathbf{b}_j^d)^T\| \quad (3)$$

其中 $c_{i,k}$ 是一个包含第 k 个受试者的连接组上三角的向量，在第 i 个分割中， $\mathbf{W}_i^e$ 和 $\mathbf{b}_i^e$ 是编码器的权重矩阵和偏置向量，来自第 i 个分割， $\mathbf{W}_i^d$ 和 $\mathbf{b}_i^d$ 同样用于解码器。随机梯度下降使用 Adam 优化器 [11] 在 JAX[9] 中执行，学习率为 $3e-4$ ，直至收敛，通常为 1000 次迭代，批次大小为 64，在 RTX 4090 上需要 2 分钟，在 Apple M3 上需要 20 分钟。选择简单的线性表示确

保 (a) 尽管样本量小, 但收敛速度快 (b) 强大的泛化能力和 (c) 无法学习训练数据。为每个队列训练了一组编码器和解码器, 并且对于每个队列, 有一半的连接组用于训练 (训练-测试分割为 0.5)。

虽然损失函数驱动了优化, 我们的应用是个性化, 因此我们根据混淆率评估最终结果, 即交叉编码器生成的来自受试者 k 的连接组更类似于另一个受试者 l 而不是 k 的概率, 相似性通过欧几里得距离进行评估。

最后, 为了获得贝叶斯先验, 我们计算所有 (训练) 对象的连接组从所有分区中的潜项目均值和协方差。所得的均值和协方差参数化一个可用于采样的多元正态分布。我们注意到虽然这个分布是从个人数据中推导出来的, 但由于它对许多对象进行了平均, 因此不再受隐私问题的影响。这种基于连接性的先验分布可以被称为队列基线先验。

2.4 基于模拟的推理

基于模拟的推理 (SBI) 是一系列将贝叶斯推理表述为贝叶斯回归问题的技术, 其中数据特征通过神经网络参数化参数上的分布 [4]。该过程始于训练步骤, 在此步骤中采样先验, 并且模拟器计算来自先验样本的数据特征, 然后允许训练神经网络。后验分布因此通过一系列可逆变换形成形状, 一旦经过训练, 可以通过提供数据特征快速从中采样。在这里我们使用由 [18] 在基于 PyTorch 的 Python 包 `sbi`, <https://sbi-dev.github.io/sbi/latest/> 中实现的摊销神经后验估计 [15]。我们使用模型基础校准指标 [1] 评估结果, 特别是后验收缩和后验 z 分数。

$$s_n = 1 - \frac{\sigma_n^2(y)}{\tau_n^2(y)} \quad (4)$$

$$z_n = \left| \frac{\mu_n(y) - \theta_n}{\sigma_n(y)} \right| \quad (5)$$

其中 τ_n 和 σ_n 分别是先验和后验的标准差, μ_n 是后验均值, 而 θ_n 是真实参数值; 以及 90% 的后验预测置信区间。一个可接受的推断过程应该表现出高度收缩、低 z 分数, 并且真实值应位于 90% 置信区域内。由于本文研究的主要问题是使用队列级别的 SBI (即吸收连接组作为先验中的参数) 替换每个受试者的 SBI (其中连接组被视为固定数据且不进行估计), 我们重点关注评估队列级别 SBI 在多大程度上能与受试者级别 SBI 的表现相匹配。

3 结果

3.1 跨编码足以用于个性化连接组

训练交叉编码器架构通过在包含 1KB 和 HCP 数据集的 230 个连接组的数据集上进行梯度下降，得到了一个低秩表示，隐含维度为 16。一旦验证损失收敛，验证集中连接组的混淆率为 2.3%，这证实了低秩表示成功保留了连接组的个性化。

由于交叉编码器使用相同的潜在空间进行所有分区，我们预期不同的分区将同一个主体投影到相似的潜在坐标上。图 2 的中间面板显示了三个示例主体被投影到训练好的交叉编码器的潜在空间中，显示出与不同主体之间的变异性相比，主体内的变异性要低得多。这验证了在低秩潜在空间中保持连接组个性化的一个关键方面。

3.2 队列 SBI 提供了可靠的个体水平推断

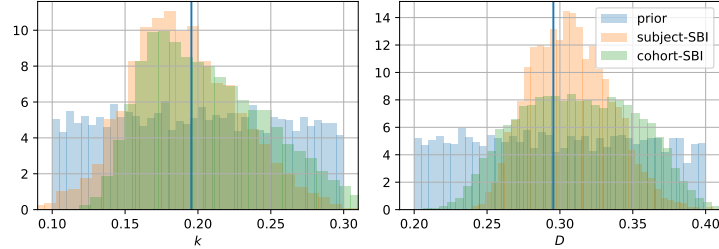


图 3. 主题与队列水平推理的示例。先验（蓝色，均匀分布）在个体层面（橙色）和队列层面 SBI（绿色）中都收缩到后验。真实值由蓝色垂直线表示。两种推断提供了相似的后验。

我们评估了队列级别的 SBI，即在参数包括潜在连接组参数的情况下评估的 SBI，与固定连接组的个体级别 SBI 进行了比较。结果显示的是仅针对 79 节点 Shen 2013 划分的结果。图 3 显示了两个感兴趣参数的先验分布和后验：耦合缩放 k 和噪声缩放 D 。虽然通过队列级别 SBI 获得的后验没有像个体级别 SBI 那样显著收缩，但确实向真实值有明显的收敛。

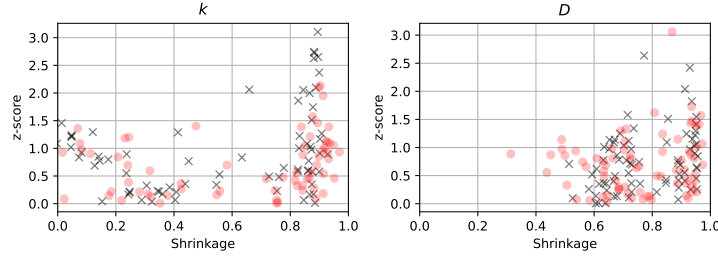


图 4. 队列水平的 SBI 近似于个体水平的 SBI。测试集 (N=230) 中所有对象的基于模型校准分数的分布。黑色叉形符号表示队列级别 SBI 的分数 (应用于每个对象)，而红色点则表示每个个体级别 SBI 的分数。

我们接下来试图通过为每个受试者执行受试者级别的 SBI，并将其与群体级别 SBI 获得的后验进行比较，评估测试集 (N=230) 中所有受试者的性能。在图 4 中，指标显示分布非常相似 (相关性 0.8)，真实值位于后验 90% 置信区间内的比率分别为群体级别 SBI 的 0.89 和受试者级别 SBI 的 0.95。这些结果表明，群体级别的 SBI 为受试者级别的 SBI 提供了一个有用的近似值，利用可以评估任何受试者的摊销后验——而只训练了一次，并且模拟次数与其受试者级别对应相同。对于 N 个受试者和 M 次模拟的仿真过程，每个受试者 SBI 的计算复杂度为 $O(NM)$ ，而群体 SBI 的计算复杂度为 $O(M)$ 。

3.3 队列推断识别连接组

最后，对于队列级别的 SBI，我们试图评估连接组作为参数被识别的程度。如图 5 所示，存在一种趋势来识别潜在的连接组参数，但不如对感兴趣参数那样明显。这可能表明针对每个受试者参数化的模型并不总是对个体连接组的贡献敏感。在这种情况下，从群体中导出的平均连接组可以为给定的个人提供合理的拟合。在更一般的情况下，使用基于队列的贝叶斯先验允许这种简化 (通过潜在项目的平均化) 发生，而不会排除不匹配这一平均值的异常值。然而，鉴于维持连接组的代谢成本 [2]，连接组上的后验收缩可能表明感兴趣参数的生理相关范围，有助于指导模型构建和评估。

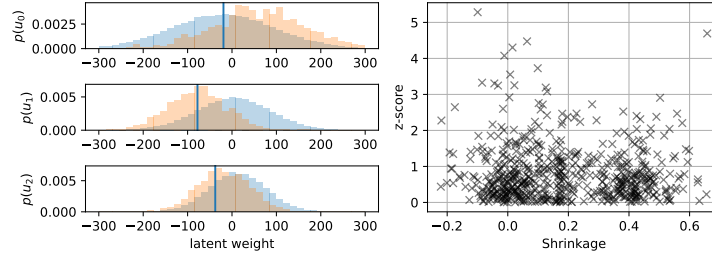


图 5. 队列水平的 SBI 部分识别潜在连接组参数。左侧：先验（蓝色）在大多数情况下收缩到后验队列级 SBI（橙色），这里显示了三个潜在的连通组参数。正确：通过队列级别的后验 SBI 识别出测试集中所有连通组的后验收缩及 z 分数，显示出一种识别的趋势，即使不如感兴趣的参数那么强烈。

4 讨论

VBTs 扩展模型先验的发展代表了计算神经科学的重要进展。我们已经证明，基于队列的个人数据先验能够实现与每主体个性化推理相当的分摊推理，从而允许在无法获得个人数据（因为没有记录或由于隐私保护）的新应用中使用。虽然这项技术并不能取代如 MCMC 等计算密集型的工作流程，但它是性能、灵活性和推理效率之间的一种有力妥协。

4.1 限制条件

所提出的队列级推理作为主题特定模型的有用近似，但并不能完全捕捉个人大脑连接性的所有个体细节。这体现在来自队列级 SBI 的后验分布没有像来自主题级 SBI 的那样显著收缩。此外，尽管感兴趣的模型参数如耦合和噪声被很好地识别，该框架在强烈识别个体潜在连接组参数本身方面不太成功。我们建议这不是方法上的缺陷，而是模型退化程度的表现，在某些参数范围内，模型的动力学可能对个人连接组的细粒度细节并不高度敏感。

4.2 对转化研究的启示

此框架显著降低了将 VBTs 转化为临床和大规模研究环境的障碍。“匿名个性化”方法允许在大型共享高性能计算基础设施上进行昂贵的模型训练，而无需访问敏感个人数据。训练得到的模型可以被临床医生用于对新患

者进行轻量级且个性化的推理，无需复杂的重新训练或特定患者的调整，从而实现实用的实时分析和决策支持。这种方法还使得跨数千名受试者扩展个性化推断成为可能，克服了通常与大型队列相关联的巨大计算负担（对于 N 个受试者和 M 次模拟，计算复杂度从每个受试者的 SBI 的 $O(NM)$ 减少到队列 SBI 的 $O(M)$ ）。

我们的方法还解决了不完整数据集这一常见的研究问题，使得之前不可能进行的新分析成为可能：创建结构连接组所需的基于每个受试者的扩散成像并不总是可用的。该方法使在这些情况下通过用来自类似人群的队列先验替换缺失数据来构建和推断 VBT 模型参数成为可能。

4.3 未来方向

验证基于队列的推理框架在全脑建模特定且已建立的领域中的关键下一步，即静息态动力学和临床癫痫。虽然本工作展示了方法的一般可靠性，但将其应用于静息态模型将允许通过经验功能连接性（该领域的标准基准）进行严格的验证。在癫痫中，个性化模型已经用于界定致病网络，这种方法可以通过使模型能够在大型匿名队列上训练，然后迅速应用于新患者，从而显著加速临床转化，测试框架捕捉正常和病理脑状态的能力。

第二个利用摊销的扩展在于高分辨率的大脑模型。本研究中使用的大脑模型基于包含数十到数百个区域的“低分辨率”连接组。最近的工作 [20] 明确表明需要空间详细模型来解析因果效应，然而这些模型运行所需的资源更多。为了确保推断对广泛的用户来说是可行的，应该评估我们的摊销方法。

最后，摊销推理过程的计算效率使得这种方法成为新型实时临床应用的理想选择，例如基于模型的神经反馈。标准推理方法对于实际临床使用来说太慢了，但一旦队列模型被训练完成，新的个体对应的摊销后验几乎可以瞬间评估。这种速度对于神经反馈是必不可少的，在神经反馈中，必须以最小的延迟推断出受试者的脑状态并将其反馈给他们。一个实时运行的 VBT 可以提供机制性见解，帮助引导患者调节他们自己的脑活动，代表了一种利用当前计算密集型技术无法实现的强大治疗途径。

4.4 结论

在 VBT 中摊销个性化代表了向使复杂、机制化的脑模型成为科学和医学实用工具迈出的重要一步。通过将模型的先验扩展以包含队列级别的信息，我们的方法成功实现了匿名训练，并且保持轻量级高效推理的同时仍然

保留个体个性化。这种方法在性能和效率之间提供了强有力的折衷方案，克服了与数据隐私和计算成本相关的阻碍 VBT 广泛应用的关键障碍。最终，这项工作有助于缩小复杂研究模型与现实世界临床环境中可操作见解之间的差距。

Acknowledgments. 该项目/研究已收到欧盟地平线欧洲计划下的特定赠款协议资助，编号为 101147319（EBRAINS 2.0 项目）和编号为 101137289（虚拟大脑双胞胎项目）。

Disclosure of Interests. 作者声明与本文内容相关的不存在任何利益冲突。

参考文献

1. Betancourt, M.: Calibrating model-based inferences and decisions. arXiv preprint arXiv:1803.08393 (2018)
2. Bullmore, E., Sporns, o.: The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience* **13**, 336 – 349 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
3. Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T.W., Gras, V., Eickhoff, S.B., Romanzetti, S., Stöcker, T., et al.: Studying variability in human brain aging in a population-based german cohort—rationale and design of 1000brains. *Frontiers in aging neuroscience* **6**, 149 (2014)
4. Cranmer, K., Brehmer, J., Louppe, G.: The frontier of simulation-based inference. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **117**(48), 30055–30062 (2020)
5. Fousek, J., Rabuffo, G., Gudibanda, K., Sheheitli, H., Petkoski, S., Jirsa, V.: Symmetry breaking organizes the brain’ s resting state manifold. *Scientific reports* **14**(1), 31970 (2024)
6. Hashemi, M., Depannemaecker, D., Saggio, M., Triebkorn, P., Rabuffo, G., Fousek, J., Ziaeemehr, A., Sip, V., Athanasiadis, A., Breyton, M., Woodman, M., Wang, H., Petkoski, S., Sorrentino, P., Jirsa, V.: Principles and operation of virtual brain twins. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* pp. 1–25 (2025). <https://doi.org/10.1109/RBME.2025.3562951>
7. Hashemi, M., Vattikonda, A.N., Jha, J., Sip, V., Woodman, M.M., Bartolomei, F., Jirsa, V.K.: Amortized bayesian inference on generative dynamical network models of epilepsy using deep neural density estimators. *Neural Networks* **163**, 178–194 (2023)
8. Hinton, G.E.: Connectionist learning procedures. *Artificial Intelligence* **40**(1), 185–234 (1989). [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0004-3702\(89\)90049-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0004-3702(89)90049-0)

9. JAX-authors: Jax: Composable transformations of python+numpy programs (2025), <https://github.com/google/jax>, accessed: 2025-02-06
10. Jirsa, V., Sheheitli, H.: Entropy, free energy, symmetry and dynamics in the brain. *Journal of Physics: Complexity* **3**(1), 015007 (2022)
11. Kingma, D.P., Ba, J.: Adam: A method for stochastic optimization. arXiv preprint arXiv:1412.6980 (2014)
12. Kyesam, J., Eickhoff, S.B., Popovych, O.V.: Parcellation-based structural and resting-state functional whole-brain connectomes of 1000brains cohort (v1.1) (2022)
13. Lavanga, M., Stumme, J., Yalcinkaya, B.H., Fousek, J., Jockwitz, C., Sheheitli, H., Bittner, N., Hashemi, M., Petkoski, S., Caspers, S., et al.: The virtual aging brain: Causal inference supports interhemispheric dedifferentiation in healthy aging. *NeuroImage* **283**, 120403 (2023)
14. Montbrió, E., Pazó, D., Roxin, A.: Macroscopic description for networks of spiking neurons. *Physical Review X* **5**(2), 021028 (2015)
15. Papamakarios, G., Murray, I.: Fast ε -free inference of simulation models with bayesian conditional density estimation. *Advances in neural information processing systems* **29** (2016)
16. Sanz Leon, P., Knock, S.A., Woodman, M.M., Domide, L., Mersmann, J., McIntosh, A.R., Jirsa, V.: The virtual brain: a simulator of primate brain network dynamics. *Frontiers in neuroinformatics* **7**, 10 (2013)
17. Schirner, M., Domide, L., Perdakis, D., Triebkorn, P., Stefanovski, L., Pai, R., Prodan, P., Valean, B., Palmer, J., Langford, C., et al.: Brain simulation as a cloud service: The virtual brain on ebrains. *NeuroImage* **251**, 118973 (2022)
18. Tejero-Cantero, A., Boelts, J., Deistler, M., Lueckmann, J.M., Durkan, C., Gonçalves, P.J., Greenberg, D.S., Macke, J.H.: sbi: A toolkit for simulation-based inference. *Journal of Open Source Software* **5**(52), 2505 (2020). <https://doi.org/10.21105/joss.02505>, <https://doi.org/10.21105/joss.02505>
19. Van Essen, D.C., Smith, S.M., Barch, D.M., Behrens, T.E., Yacoub, E., Ugurbil, K., Consortium, W.M.H., et al.: The wu-minn human connectome project: an overview. *Neuroimage* **80**, 62–79 (2013)
20. Wang, H.E., Woodman, M., Triebkorn, P., Lemarechal, J.D., Jha, J., Dollomaja, B., Vattikonda, A.N., Sip, V., Medina Villalon, S., Hashemi, M., et al.: Delineating epileptogenic networks using brain imaging data and personalized modeling in drug-resistant epilepsy. *Science Translational Medicine* **15**(680), eabp8982 (2023)