

## 基于功能磁共振成像分析不同眼睛状态下低频振幅比

陈东太郎, 曾卫明

上海海事大学信息工程学院, 上海 201306

**【摘要】**利用功能磁共振成像(fMRI)研究静息态睁眼、闭眼与眼睛生理性开合下人类功能连通性的改变。采用3.0 T西门子磁共振仪对16例志愿者进行扫描,获取不同眼睛状态下fMRI数据,利用低频振幅比提取数据特征,使用方差分析与双样本 $t$ 检验分析静息态脑功能的差异。结果发现右侧中央后回、右侧颞上回、右侧舌回、左侧中央后回、左侧矩状裂及其周围皮层等脑区存在显著差异,3种状态之间的相互比较也检测出差异显著的脑区。研究表明睁眼、闭眼、自由状态对大脑fMRI的低频振幅比即特定脑区有一定的影响,会造成颞叶、枕叶等区域的差异,而这些差异均与视觉与认知活动相关。

**【关键词】**眼睛状态;低频振幅比;静息态;功能磁共振成像

**【中图分类号】**R445.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)06-0588-05

## Analysis of fractional amplitude of low-frequency fluctuation in different eyes statuses based on functional MRI

CHEN Dong-tai-lang, ZENG Wei-ming

College of Information Engineering, Shanghai Maritime University, Shanghai 201306, China

**Abstract:** Functional MRI (fMRI) was used in the study to investigate the human functional connectivity in the conditions of resting-state eyes open, eyes close and eyes free. Sixteen cases were scanned by 3.0 T Siemens MRI machine to obtain the fMRI data of different eyes statuses. The data features were extracted by fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF). The results of variance analysis and two sample  $t$  test for resting-state brain function showed significant differences were found in the right postcentral gyrus, right superior temporal gyrus, right lingual gyrus, left postcentral gyrus, left fissura calcarina and surrounding cortex. And the brain regions with significant differences were also detected by the comparison among the three eyes statuses. The different eyes statuses, eyes open, eyes close and eyes free have affects on fALFF of brain fMRI, some specific brain regions, causing the differences of temporal lobe and occipital lobe which are relevant to visual and cognitive activities.

**Key words:** eyes status; fractional amplitude of low frequency fluctuation; resting state; functional MRI

### 前言

人类是通过感受器来认识世界,视觉感受器使生物体具有感知外部光线的的能力,是人类获取信息的重要组成部分<sup>[1]</sup>。自从人类开始研究自身以来,有关视觉的研究就一直是该研究领域的一项重要课

题。眼睛作为空间信息收集的主要感受器之一,长期受到研究人员的关注。近年来,功能磁共振成像(fMRI)技术由于其无创伤性,已经被广泛应用于人类行为实验和病理研究<sup>[2]</sup>。现有研究对视觉刺激和听觉刺激等人类行为进行初步探索,大量研究也将精神分裂症<sup>[3-4]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[5]</sup>、偏头痛<sup>[6]</sup>等患者与正常被试者相比,患者与正常被试者在fMRI影像中表现出显著的差异。fMRI技术为人类基础行为的研究提供了新视角。随着神经影像技术在疾病诊断上的应用,现已有研究表明眼睛状态会对大脑fMRI产生显著的影响<sup>[7-8]</sup>。

Biswal等<sup>[9]</sup>发现核磁共振影像的低频振幅现象。Zou等<sup>[10]</sup>提出一种低频振幅比(fALFF)算法,现已成为一种重要的局部特征提取方法。fALFF反映

**【收稿日期】**2016-01-10

**【基金项目】**国家自然科学基金(31170952,31470954);上海海事大学研究生创新基金(2014ycx026)

**【作者简介】**陈东太郎(1991-),男,硕士研究生,研究方向:图像处理、机器学习、并行计算等,E-mail: dtlchen@163.com

**【通信作者】**曾卫明(1971-),男,教授,博士生导师,研究方向:图像处理与模式识别、大数据与数据挖掘、脑科学与人工智能、智能交通信息处理等,E-mail: wmzeng86@163.com

静息状态下脑局部的自发活动,能够提供定性与定量信息。相比于其他方法,fALFF主要优势是可以不依赖于其他先验信息,直接从信号频谱中提取信号的特征,从而反应血氧水平依赖(BOLD)信号变化的特点<sup>[11]</sup>。因此,本文采用fALFF研究人类眼睛的状态。

许多研究都关注到眼睛状态在医学影像中所表现出来的差异,而且多数研究主要关注睁、闭眼之间fMRI信号的差异。Marx等<sup>[12]</sup>发现存在一些固有的模式,可以从中观测到状态间的差异。随后,Alejandro等提出特定感兴趣区域之间的相关性,并将其运用到研究中。以上研究都表明眼睛状态对fMRI所构建的功能连通网络有一定的影响。而fALFF特征指标已经被广泛运用于各类研究中,其中Hoptman等<sup>[13]</sup>将fALFF这一指标用于阿尔兹海默症病理学研究。在应用研究中,雍那等<sup>[14]</sup>研究首发抑郁症患者静息态fMRI低频振幅成像及其差异脑区与攻击行为的关系。杨海晨等<sup>[15]</sup>探究伴轻躁狂症状的抑郁症患者脑fMRI低频振幅。fALFF这一项指标可以帮助研究人员了解大脑中低频信号所占的比例,构建状态之间的差异图谱,从而为理解大脑功能区域的功能提供一种良好的手段。

目前多数的研究仅仅关注睁、闭眼状态。在日常的诊断中,扫描人员通常也不会指定被试的眼睛状态,病人常常是处于自由的眼睛开合状态,并不能够长时间保持双眼睁开或闭合,而且带有某些精神疾病的病人在进行fMRI扫描时,也无法控制自己的眼睛状态。现在还没有针对自由状态的研究报道,研究人员也常常忽视这种常见的自由状态。

本文在传统的睁、闭眼两种状态下,fMRI影像的fALFF比较实验中加入了一种新的状态,即自由状态,并探讨这3种眼睛状态下的显著差异,从而为日常fMRI实验设计提供有效的依据。研究结果表明,眼睛状态之间的差异能够引起大脑fALFF的显著差异。

## 1 方法

### 1.1 志愿者选取

从高校中选取16名健康志愿者做为被试者,其中3名女性,平均年龄24.5岁,方差为 $\pm 3.19$ 。被试者均为右手性,母语为汉语,无精神病史和头部创伤。被试者知悉fMRI数据采集过程和实验目的后签署知情书。

本实验包括以下3种行为:(1)睁眼行为,被试者要求睁开双眼,盯住机器上方的十字,并保持尽量低

的眨眼频率;(2)闭眼行为,被试者要求闭上双眼,保持较少的视觉输入;(3)眼睛生理性开合行为,即自由状态,被试者可以自由地改变眼睛状态。数据获取过程中要求被试者保持大脑清醒,不能进入睡眠状态,并平躺于磁共振仪器内,不做任何定性思考。

所有fMRI数据源于华东师范大学的3.0 T西门子磁共振仪,采用单次激发敏感梯度回波平面成像,覆盖整个脑区,切片数为36,TR为2.0 s,扫描分辨率为 $64 \times 64$ ,片内分辨率为 $3.75 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm}$ ,片厚度为 $3.5 \text{ mm}$ <sup>[16]</sup>。

### 1.2 方法

使用SPM8软件包进行数据处理,包括时间层校正、头动校正、配准、标准化等<sup>[17]</sup>。配准参数时,在任何方向上位移大于2 mm或头部转动大于 $2^\circ$ 的数据都会被丢弃;然后选取大小为6的平滑核对所有图像进行平滑;最后计算fMRI影像的fALFF,使用方差分析检验这3种状态间的差异,并采用双样本 $t$ 检验两个样本之间的差异显著程度。

采用Rest软件包计算fMRI影像的fALFF<sup>[10]</sup>。具体计算方法为:(1)逐体素对全脑信号强度的时间序列行傅立叶变换,转为频域功率谱,功率谱的峰下面积可视为信号的能量;(2)对该能量数值再进行开方运算,用来代表该信号振荡的幅度,亦即BOLD信号变化的强度<sup>[10,18-19]</sup>。

## 2 结果

图1展示3种眼睛状态下被试组之间fALFF的差异性。图中ANOVA表示3组被试者之间的方差分析,显示当置信度在0.05时差异较为显著的体素。闭眼-自由(EC-EF)图展示了双样本 $t$ 检验( $P < 0.05$ ,未校正)中差异显著的体素。闭眼-睁眼(EC-EO)与自由-睁眼(EF-EO)分别是其他两组对比的结果。

从图1可以看出差异脑区大多集中在枕叶、顶叶区域。右侧中央后回(PoCG.R, 58)、右侧颞上回(STG.R, 82)、右侧舌回(LING.R, 48)、左侧中央后回(PoCG.L, 57)、左侧矩状裂及其周围皮层(CAL.L, 43)、左侧舌回(LING.L, 47)、左侧楔叶(CUN.L, 45)、左侧旁中央小叶(PCL.L, 69)、右侧楔叶(CUN.R, 46)、左侧颞上回(STG.L, 81)均存在显著差异,具有统计学意义。从图中还可以看出闭、睁眼状态之间差异显著的脑区主要有:左侧楔叶(CUN.L, 45)、右侧楔叶(CUN.R, 46)、右侧额中回(DCG.R, 8)、左侧楔前叶(PCUN.L, 67)、右侧楔前叶(PCUN.R, 68)、右侧颞上回(STG.R, 82)等。

表1为闭眼和自由状态下脑功能连通网络的

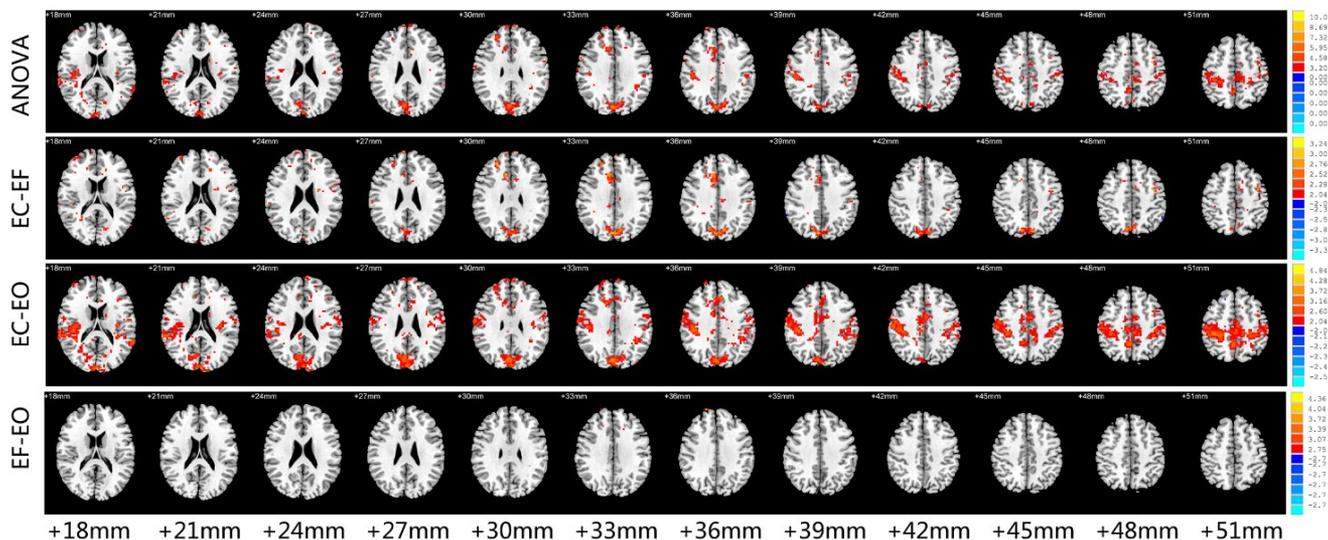


图1 3种状态下被试者脑功能连通网络的低频振幅对比

Fig.1 Fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) of human brain functional networks in statuses of EC, EF and EO  
EO: Eyes open; EC: Eyes close; EF: Eyes free

fALFF分析结果,从表1可以看出闭眼和自由状态中差异显著的脑区主要有:右侧中央后回(PoCG.R, 58)、右侧颞上回(STG.R, 82)、右侧舌回(LING.R, 48)、左侧中央后回(PoCG.L, 57)、左侧舌回(LING.L, 47)等。表2为自由和睁眼状态下脑功能连通网络

的fALFF分析结果,从表2可以看出睁眼和自由状态下差异显著的脑区主要有右侧颞上回(STG.R, 82)、右侧中央后回(PoCG.R, 58)、左侧颞中回(MTG.L, 85)、左侧梭状回(FFG.L, 55)、左侧眶部额上回(ORBsup.L, 5)等,具有统计学意义。

表1 闭眼和自由状态下脑功能连通网络的低频振幅比分析

Tab.1 Analysis of fALFF of brain functional connectivity network in statuses of EC and EF

No.	x-coordinate	y-coordinate	z-coordinate	Brain region	Number of voxels
58	41.43	-25.49	52.55	PoCG.R	656
82	58.15	-21.78	6.80	STG.R	523
48	16.29	-66.93	-3.87	LING.R	471
57	-42.46	-22.63	48.92	PoCG.L	421
47	-14.62	-67.56	-4.63	LING.L	326
43	-7.14	-78.67	6.44	CAL.L	323
67	-7.24	-56.07	48.01	PCUN.L	240
69	-7.63	-25.36	70.07	PCL.L	229
81	-53.16	-20.68	7.13	STG.L	204
46	13.51	-79.36	28.23	CUN.R	189

### 3 讨论

方差分析的结果表明这3种眼睛状态的差异主要集中在枕叶部分。枕叶是大脑皮层的一部分结构,属于哺乳动物四个脑叶之一,已知的主要功能为视觉信息处理,初级视皮层V1就位于枕叶,而楔叶是枕叶的一部分,对整个视觉生成有着重要的作

用<sup>[20]</sup>。在整个视觉系统流程中,视网膜感光细胞通过视束传递刺激给外侧膝状体,光辐射继续传递到视觉皮质,视觉皮质接收未经处理的感官信息<sup>[21-23]</sup>。本实验中的信息来自头部同侧的在外一半视网膜和头部另一侧的内一半视网膜。楔叶从对侧优越的视网膜接收视觉信号表示下视区域;舌叶接收视觉信

表2 自由和睁眼状态下脑功能连通网络的fALFF分析

Tab.2 Analysis of fALFF of brain functional connectivity network in statuses of EF and EO

No.	x-coordinate	y-coordinate	z-coordinate	Brain region	Number of voxels
82	58.15	-21.78	6.80	STG.R	57
58	41.43	-25.49	52.55	PoCG.R	55
85	-55.52	-33.80	-2.20	MTG.L	52
55	-31.16	-40.30	-20.23	FFG.L	47
5	-16.56	47.32	-13.31	ORBsup.L	43
86	57.47	-37.23	-1.47	MTG.R	38
6	18.49	48.10	-14.02	ORBsup.R	27
69	-7.63	-25.36	70.07	PCL.L	27
4	21.90	31.12	43.82	SFGdor.R	25
90	53.69	-31.07	-22.32	ITG.R	23

号表示上视区域。视网膜的信号经由丘脑的外侧膝状体递交给大脑皮质处理,枕叶灰质后方的细胞则作为视网膜区域构建的空间地图。视觉输入信号给予视网膜强刺激,脑功能成像显示脑叶皮质组织拥有类似的反应模式<sup>[24]</sup>。本实验检测到楔叶部分存在显著差异,这可以证实在能够睁、闭眼的视觉实验中,楔叶部分存在显著差异。

中央后回是大脑体感皮层的所在处,脊髓与脑干感觉传导通路躯体与内脏的各种感受器冲动,均经脊髓上传至中央后回<sup>[25]</sup>。3种状态之间的差异研究检测到中央后回有显著差异,表明睁、闭眼行为对内脏感受器有一定的影响。颞叶的颞上回是初级和次级听觉皮层的所在地,是听觉讯息处理的中枢。颞叶位于顶叶边缘的韦尼克区,和语言尤其是语言的理解有重要的关系<sup>[26-27]</sup>。实验表明眼睛的状态会影响颞叶部分脑区的兴奋。

本研究首次对眼睛生理性开合进行研究,具有以下优势:(1)采用3.0 T核磁共振仪器,精确性较好,降低数据在预处理中可能出现的偏差;(2)fALFF是大脑局部功能的有效指标,采用fALFF方法可以有效反应大脑活动;(3)添加眼睛生理性开合行为,日常fMRI实验很容易忽略这种状态。局限性表现为:(1)各脑区所包括的体素个数存在一定差异,不能很好地反应影响程度的大小;(2)没有对被试者的裸眼视力有一定的要求,实验是在同一矫正的一定视力的情况下完成,有可能对实验造成一定的影响。本研究对常见受试状态的研究表明,睁眼、闭眼、自由状态都对大脑影像fALFF产生一定的影响。由于fALFF广泛应用于fMRI信号处理,所以在其他病理学实验上也应谨慎控制眼睛状态。

## 【参考文献】

- [1] THORPE S, FIZE D, MARLOT C. Speed of processing in the human visual system[J]. Nature, 1996, 381(6582): 520-522.
- [2] TAYLOR M, DONNER E, PANG E. fMRI and MEG in the study of typical and atypical cognitive development [J]. Neurophysiol Clin, 2012, 42(1): 19-25.
- [3] SHAD M U, KESHAVAN M S. Neurobiology of insight deficits in schizophrenia: an fMRI study [J]. Schizophr Res, 2015, 165(2-3): 220-226.
- [4] 黄欢, 王惠玲, 周媛, 等. 精神分裂症患者脑静息态默认网络和中心执行网络及突显网络关系的初步探讨[J]. 中华精神科杂志, 2015, 48(3): 175-181.  
HUANG H, WANG H L, ZHOU Y, et al. Schizophrenia brain resting explore networks and perform network centers and to highlight the relationship between network [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2015, 48(3): 175-181.
- [5] LI H J, HOU X H, LIU H H, et al. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(3): 1217-1232.
- [6] 陈敦耀, 杨嘉君, 曾卫明, 等. 基于复杂网络的偏头痛患者脑功能连通性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(6): 418-422.  
CHEN D Y, YANG J J, ZENG W M, et al. Complex network-based connectivity study in patients with brain function [J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2015, 23(6): 418-422.
- [7] ZOU Q, YUAN B K, GU H, et al. Detecting static and dynamic differences between eyes-closed and eyes-open resting states using ASL and BOLD fMRI [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121757.
- [8] WONG C W, DEYOUNG P N, LIU T T. Differences in the resting-state fMRI global signal amplitude between the eyes open and eyes closed states are related to changes in EEG vigilance [J]. Neuroimage, 2016, 124(Pt A): 24-31.
- [9] BISWAL B B, MENNES M, ZUO X N, et al. Toward discovery science of human brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(10): 4734-4739.
- [10] ZOU Q H, ZHU C Z, YANG Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF [J]. J Neurosci Meth, 2008, 172(1): 137-141.

- [11] FRITH C D. The cognitive neuropsychology of schizophrenia (classic edition)[M]. London: Psychology Press, 2015.
- [12] MARX E, DEUTSCHLÄNDER A, STEPHAN T, et al. Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1818-1824.
- [13] HOPTMAN M J, ZUO X N, BUTLER P D, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study[J]. Schizophr Res, 2010, 117(1): 13-20.
- [14] 雍那, 吴飞, 胡华, 等. 首发抑郁症患者静息态功能磁共振低频振幅成像及其差异脑区与攻击行为的关系[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(3): 261-267.
- YONG N, WU F, HU H, et al. Relations resting state functional magnetic resonance imaging and the low-frequency amplitude difference between brain areas and attacks starting depression[J]. Journal of Second Military Medical University, 2015, 36(3): 261-267.
- [15] 杨海晨, 李琳玲, 彭红军, 等. 伴轻躁狂症状的抑郁症患者脑功能磁共振低频振幅研究[J]. 中华精神科杂志, 2015(5): 284-291.
- YANG H C, LI L L, PENG H J, et al. Research and other low-frequency amplitude functional magnetic resonance brain with mild manic symptoms in patients with depression [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2015(5): 284-291.
- [16] VAN DER KOUWE A J, BENNER T, SALAT D H, et al. Brain morphometry with multiecho MPRAGE[J]. Neuroimage, 2008, 40(2): 559-569.
- [17] PENNY W D, FRISTON K J, ASHBURNER J T, et al. Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images [M]. America: Academic Press, 2006.
- [18] TZOURIO-MAZOYER N, LANDEAU B, PAPATHANASSIOU D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. Neuroimage, 2002, 15(1): 273-289.
- [19] HUANG X, ZHONG Y L, ZENG X J, et al. Disturbed spontaneous brain activity pattern in patients with primary angle-closure glaucoma using amplitude of low-frequency fluctuation: a fMRI study [J]. Neuropsych Dis Treat, 2015, 11: 1877-1883.
- [20] PAULESEN D J, HALLQUIST M N, GEIER C F, et al. Effects of incentives, age, and behavior on brain activation during inhibitory control: a longitudinal fMRI study [J]. Dev Cogn Neurosci, 2015, 11: 105-115.
- [21] 成建明, 赵小虎, 门卫伟, 等. 轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病过程中脑灰质体积特征改变的MRI研究[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(1): 19-23.
- CHENG J M, ZHAO X H, MEN W W, et al. Mild cognitive impairment progress to Alzheimer's disease process characterized by changes in the volume of gray matter in the brain MRI study [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2015, 31(1): 19-23.
- [22] 张杰颖. 痉挛性斜颈发病机制的结构与功能神经影像学研究 [D]. 北京: 协和医学院, 2015.
- ZHANG J Y. Structure and functional neuroimaging studies spasmodic torticollis pathogenesis [D]. Beijing: Union Medical College, 2015.
- [23] 张兵, 董云云, 邓红霞, 等. 基于体素的fMRI数据分类研究及其应用[J]. 计算机应用与软件, 2015, 32(2): 138-142.
- ZHANG B, DONG Y Y, DENG H X, et al. Voxels fMRI data classification and its application [J]. Computer Applications and Software, 2015, 32(2): 138-142.
- [24] 鲍得俊, 牛朝诗, 程伟, 等. 多模态MRI技术结合神经导航术中超声在枕叶视觉功能区胶质瘤手术中的应用[J]. 中华解剖与临床杂志, 2015, 20(4): 310-315.
- BAO D J, NIU C S, CHENG W, et al. Multimodality MRI navigation technology combined with intraoperative ultrasound in nerve occipital visual function glioma surgery [J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy and Clinics, 2015, 20(4): 310-315.
- [25] 刘文钊, 程忱, 郭浩, 等. 基于局部一致性的特征选取及在抑郁症上的研究[J]. 计算机应用与软件, 2015, 32(1): 71-73.
- LIU W Z, CHEN C, GUO H, et al. Consistency and other selected based on local characteristics and research on depression [J]. Computer Applications and Software, 2015, 32(1): 71-73.
- [26] 邓艳青, 黄华品, 车春晖, 等. 颞叶癫痫患者rs-fMRI功能连接及其与记忆功能关系的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(6): 508-511.
- DENG Y Q, HUANG H P, CHE C H, et al. Temporal lobe epilepsy rs-fMRI functional connectivity and its relationship with memory function [J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2015, 10(6): 508-511.
- [27] 李忠明, 陈自谦, 王志敏, 等. 左侧颞叶癫痫患者脑皮质计算功能重组的fMRI研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(2): 138-141.
- LI Z M, CHEN Z Q, WANG Z M, et al. Left temporal lobe epilepsy cortical reorganization fMRI computing [J]. Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2015, 37(2): 138-141.

(编辑:陈丽霞)