

Hurst指数在功能磁共振成像静息态数据中的应用

刘迎军^{1,2},董健卫³,杨志景⁴,李俊朝⁵

1.南方医科大学生物医学工程学院,广东广州510515;2.广东省医学图像处理重点实验室,广东广州510515;3.广东药科大学基础学院,广东广州510006;4.广东工业大学信息工程学院,广东广州510006;5.华南师范大学心理学院,广东广州510631

【摘要】目的:基于功能磁共振成像(fMRI)技术,采用分数高斯噪声(fGn)模型研究静息态功能数据,利用fGn的Hurst指数刻画血氧水平依赖信号,并分析Hurst指数的分布规律和重测信度。**方法:**对25例健康成人重复进行3次静息态fMRI扫描,利用MATLAB、DPARSF和REST软件进行数据处理,主要通过“改进的周期图方法”估计Hurst指数,结合组内相关系数ICC值进行统计分析。**结果:**不同大脑组织的Hurst指数存在显著差异,灰质的Hurst指数普遍大于0.5,白质的Hurst指数小于0.5,而脑脊液的Hurst指数一般约等于0.5。不论基于体素,还是基于脑区平均值,Hurst指数都呈现出较好的时间重测信度。**结论:**fGn适用于fMRI数据的研究,Hurst指数可以用来刻画血氧水平依赖信号多方面的特征,有利于进一步揭示大脑的活动机制。

【关键词】功能磁共振成像;静息态;分数高斯噪声;Hurst指数

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)08-0783-05

Application of Hurst exponent in resting-state functional magnetic resonance imaging data

LIU Ying-jun^{1,2}, DONG Jian-wei³, YANG Zhi-jing⁴, LI Jun-chao⁵

1. School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Image Processing, Guangzhou 510515, China; 3. School of Basic Courses, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 4. School of Information Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China; 5. School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou 510631, China

Abstract: Objective Based on functional magnetic resonance imaging (fMRI) technology, the fractional Gaussian noise (fGn) model is adopted to study on the resting-state functional data. The Hurst exponent of fGn is used to characterize the BOLD signal. The distribution and test-retest reliability of Hurst exponent are analyzed. **Methods** Totally, 25 healthy adult were treated by resting-state fMRI scan for 3 times. MATLAB, DPARSF and REST software were used for data processing. The improved periodogram method was adopted to estimate Hurst exponent. The intra-class correlation coefficient (ICC) was introduced to perform statistical analysis. **Results** Significant differences were found in the Hurst exponent of different brain tissue. The Hurst exponent of gray matter was larger than 0.5, and the Hurst exponent of white matter was smaller than 0.5, while the Hurst exponent of cerebrospinal fluid was approximately 0.5. Based on the voxel or the average value of brain regions, the Hurst exponent showed satisfactory test-retest reliability. **Conclusion** fGn is suitable for the study on fMRI data. Hurst exponent can characterize the BOLD signal characteristics in many aspects, and Hurst exponent is helpful to further reveal the mechanism of brain activities.

Key words: functional magnetic resonance imaging; resting-state; fractional Gaussian noise; Hurst exponent

前言

【收稿日期】2016-05-07

【基金项目】国家自然科学基金(61471132);广东省自然科学基金博士启动项目(S2013040013561)

【作者简介】刘迎军,男,讲师,研究方向:医学信号处理,E-mail: yj-liu12@163.com

自从Ogawa等^[1]提出血氧水平依赖(BOLD)的功能磁共振成像(fMRI)技术以来,关于大脑的自发活动的研究越来越多,相关数据分析方法也在不断增加,学者们先后提出一些计算指标,比如局部一致性(ReHo)^[2]、低频振幅(ALFF)^[3]、分数低频振幅(fALFF)^[4]等,从不同的角度来刻画BOLD信号在局部脑区的特征。

分数高斯噪声(Fractional Gaussian Noise, fGn)是一种应用广泛的统计分形模型,也是一类 $1/f$ 噪声,非常简约,其性质主要由Hurst指数(H)来决定,当 $H < 0.5$ 时,序列短程相关;当 $H > 0.5$ 时,序列长程相关;当 $H = 0.5$ 时,序列为高斯白噪声。fMRI的BOLD信号可用fGn来描述,当体素位于脑室或脑脊液中时,其时间序列的Hurst指数一般小于0.5;当体素位于灰质皮层时,Hurst指数则大于0.5^[5]。Hurst指数与其它自相似行为成函数关系,比如幂指数和分形维数^[6]。

Hurst指数的改变可能与某些疾病相关。比如Maxim等^[5]发现阿尔兹海默症患者的Hurst指数比正常对照组在某些脑区有明显升高。不论是在任务激活脑区还是非激活脑区,He等^[7]发现幂律指数在任务时比静息态有明显降低。Lai等^[8]对已有报告与自闭症相关的脑区进行研究,发现自闭症患者Hurst指数比正常人显著降低。Sokunbi等^[9]则通过Cyberball任务设计的fMRI实验,得出了精神分裂症患者全脑平均的Hurst指数比正常人要低。除了直接度量体素时间序列的性质,Hurst指数还能用来研究网络。Wei等^[10]利用Hurst指数来研究静息态fMRI网络,揭示了重度抑郁症患者与正常人在一些常见子网络的Hurst指数存在显著差异。

Hurst指数也能用来研究正常人的大脑自发活动规律以及内在机制。比如Hahn等^[11]采用Hurst指数研究正常人的性格特质。Gentili等^[12]得出某些脑区的Hurst指数与社交焦虑量表得分正相关,表明社交焦虑的程度会影响大脑的自发活动。而Pellé等^[13]通过空间正则化将基于小波变换的Hurst指数单变量估计推广到多变量的情形,能够更好地预测知觉学习任务类型。

上述研究表明,Hurst指数能够有效刻画fMRI信号的特征,但目前尚缺乏对于fMRI信号的Hurst指数基本性质的研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

实验数据来自NITRC(http://www.nitrc.org/projects/nyu_trt/)的公开数据库,即NYU_TRT_session1、NYU_TRT_session2、NYU_TRT_session3,包括25例右利手志愿者,其中男10例,女15例,年龄20.97~37.91岁,每位被试均进行测试-再测试3次扫描。经临床诊断,所有被试无精神病史或神经性疾病。所有被试均签署知情同意书。

1.2 数据采集

静息态功能磁共振成像(Resting-State fMRI, R-fMRI)要求被试睁眼,但尽量避免系统性的思维活动,以免影响数据的结果分析。采用Siemens Allegra 3 T MRI系统,对每位被试进行3次静息态扫描。每次扫描均采用平面回波成像(EPI)技术,扫描参数:重复时间2 000 ms,回波时间25 ms,翻转角 90° ,层数39层,矩阵 64×64 ,视野192 mm,体素大小 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$,采集197个时间点的数据。第1次扫描结束后5~11个月开始第2次和第3次扫描,后两次扫描间隔小于1 h。

1.3 数据预处理

采用Data Processing Assistant for R-fMRI (DPA-RSF 2.3)软件包,在Matlab 2012b平台上对磁共振成像(MRI)数据进行处理,该软件包基于Statistical Parametric Mapping (SPM 8)、RS-fMRI Data Analysis Toolkit (REST)两个软件。对每个被试静息态MRI数据的预处理步骤为:①去除前10个时间点的图像数据;②以第39层为参考层进行时间层校正;③头动校正;④基于EPI模板进行空间标准化,重采样体素大小为 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$;⑤空间平滑,高斯核半宽全高为 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$;⑥去线性漂移;⑦去除6个头动参数、白质信号和脑脊液信号等协变量,没有去除全脑均值信号。

1.4 基于改进的周期图方法的Hurst指数估计

关于fGn的Hurst指数的估计方法有很多^[6],本文采用一种“改进的周期图方法”^[14]。它是对原始的周期图方法的改进,即利用多项式形式替换原始线性的幂指数,从而能够利用更多的功率谱信息,提高了估计的精度,使之能适用于较短的序列,而且计算速度非常快,非常适用于庞大数量的大脑体素时间序列的Hurst指数估计。

1.5 Hurst指数的统计分析

为了得到Hurst指数的空间分布,分别基于体素进行单样本双边 t 检验,并进行多重比较校正;为了得到Hurst指数的脑区属性,我们对每个脑区的平均 H 值进行排序,并分析平均秩序的组间和组内的差异。

1.6 Hurst指数估计的可重复性

为了测量Hurst指数的可重复程度,采用组内相关系数ICC值。对于每个体素,25例被试的 H 值可重塑为2个 25×2 的矩阵,分别表示第1次和第2次扫描、第2次和第3次扫描的结果,用以分析长期和短期的可重复性。此外,我们还将全脑体素的 H 值按AAL模板划分的90个脑区进行平均,然后再计算ICC值,即度量脑区平均 H 值的可重复性。ICC的计算公式如下^[15-16]:

$$ICC = \frac{MS_b - MS_w}{MS_b + MS_w} \quad (1)$$

其中, MS_b 为被试间的均方误差, 而 MS_w 为被试内的均方误差。

2 结果

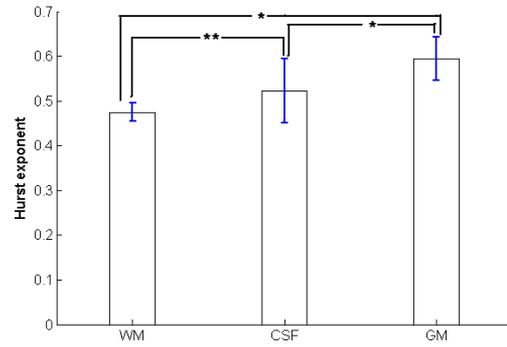
2.1 Hurst指数的分布规律

图1显示了25例被试第1次扫描时, 3种不同的脑组织中 H 值的平均值和标准差, H 值在脑灰质、脑白质和脑脊液中是不同的, 白质中一般小于0.5, 属于短程相关, 而灰质中普遍大于0.5, 而脑脊液中 H 值接近于0.5, 异方差双样本双边 t 检验揭示了3组数据中两两之间存在显著差异。

为了更直观显示Hurst指数在大脑中的分布, 我们对第2、3次扫描的 H 值的结果取平均, 并做单样本双边 t 检验, 结果如图2所示。图中红色代表 H 值显著高于全脑均值的体素, 主要分布在灰质皮层; 而蓝色则代表 H 值显著低于全脑均值, 主要集中于白质区域, 其中 Cluster size > 200个体素, $P < 0.001$, FDR 校正。

2.2 Hurst指数的重测信度

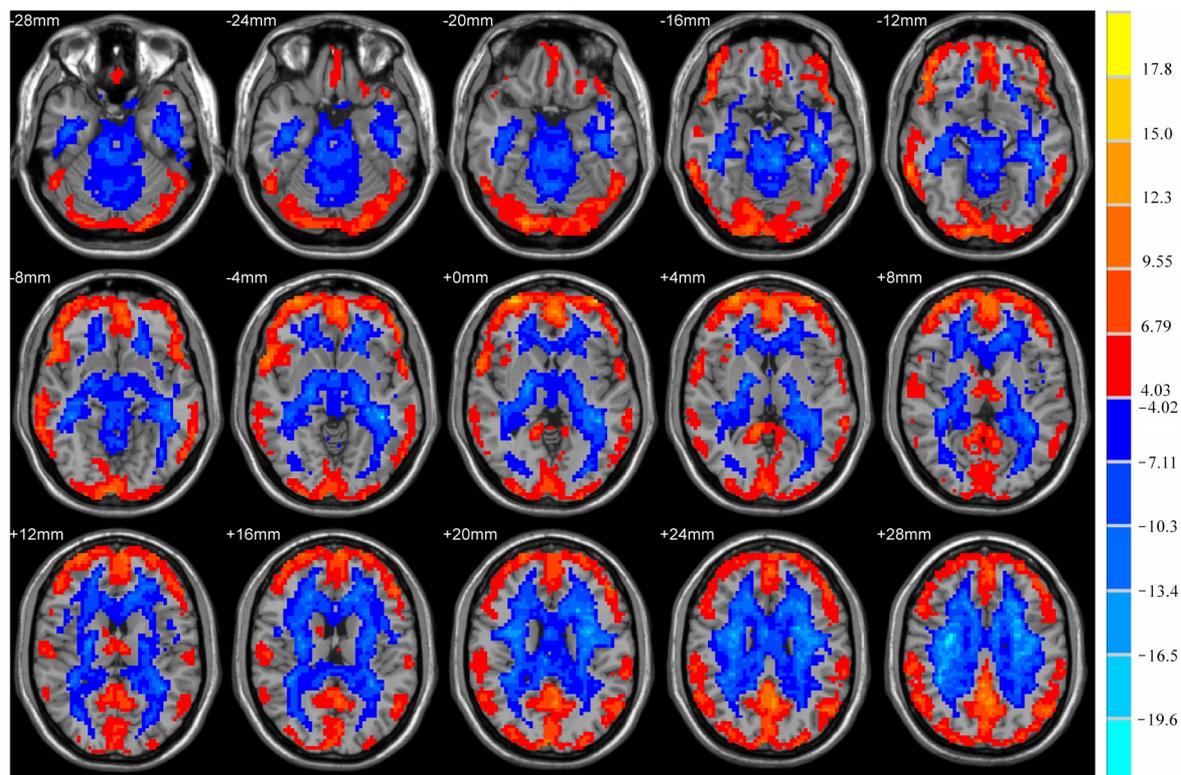
将第1次和第2次扫描组合计算 ICC 值作为组间



WM: White matter; CSF: Cerebrospinal fluid; GM: Gray matter. The two-sample t test of heteroscedasticity showed the significant differences between each other (*: $P < 0.00013$, **: $P < 0.0038$).

图1 H 值在大脑不同组织中的平均值的均值和标准差(第1次扫描)
Fig.1 Mean and standard deviation of the average H value in different brain tissue (the first scan)

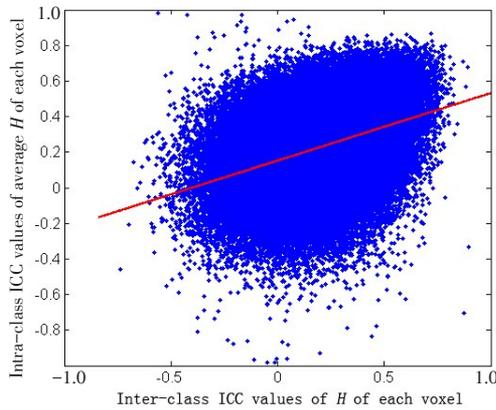
的 ICC 值, 而第2次和第3次扫描组合作为组内的 ICC 值, 对全脑每个体素时间序列的 H 值都进行计算。结果如图3所示, 散点图的每个圆点表示的是单个体素, 而直线是图中所有散点的回归直线。从中可以看出, 体素的组间和组内的Hurst指数的重测信度有较高的空间相似性。



Red color represented the voxel was significantly higher than the average value of the whole brain, while the blue color represented the voxel was significantly lower than the average value. Cluster size > 200 voxels, $P < 0.001$, FDR corrected.

图2 第2、3次扫描的 H 值平均值的单样本双边 t 检验统计图
Fig.2 One-sample t test chart of average value of H in the second and third scans

进一步探究Hurst指数的脑区重测信度,我们将单个体素的 H 值基于大脑AAL模板的90个脑区进行每个脑区内的算术平均,然后根据平均值求ICC值,结果见图4。图中横坐标表示是组间的ICC值,而纵坐标则表示是组内的ICC值;每个散点表示单个脑区,直线为所有散点的回归直线。从中可以看出,相比于图3中基于体素的结果,脑区组间和组内的Hurst指数平均值的重测信度的空间相似程度更高。

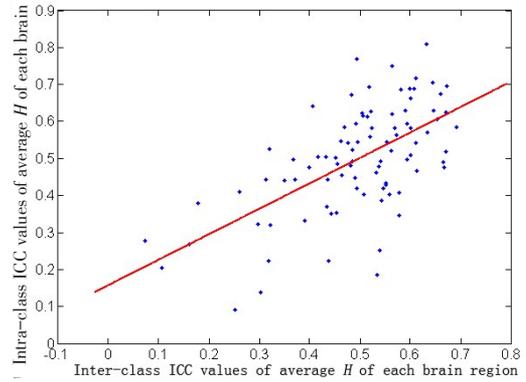


The abscissa indicated the inter-class ICC values (the first and third scans), while the ordinate indicated the intra-class ICC values (the second and third scans). Each dot represented a single voxel, while the line was the least squares regression line of scatter points.

图3 全脑体素时间序列的 H 值的组间和组内的ICC值

Fig.3 Inter- and intra-class correlation coefficient (ICC) value of H value of the time series of whole brain voxel

为了刻画不同脑区Hurst指数的大小情况,我们将单个被试的脑区平均的 H 值按大小进行排序,再对

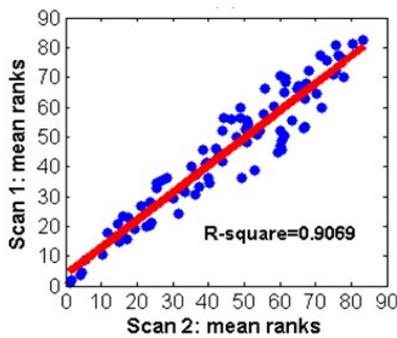


The abscissa indicated the inter-class ICC values, and the ordinate indicated the intra-class ICC value. Each dot represented a single brain region, and the line was the regression line of scatter points.

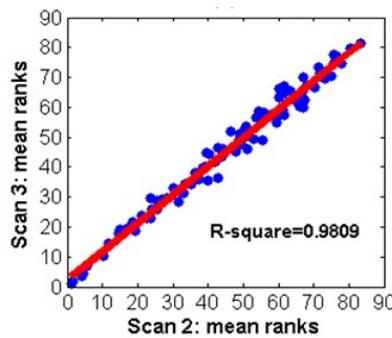
图4 AAL模板90个脑区平均的 H 值组间和组内的ICC值

Fig.4 Inter- and intra-class ICC value of the average H value of 90 regions in AAL template

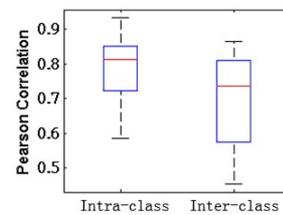
所有被试的秩序取平均,从而得到每个脑区的平均秩序。根据每次扫描的平均秩序,可以画出组间和组内的秩序散点图,并作出回归直线(图5)。其中,图5a显示组间的平均秩序,横坐标表示第2次扫描,纵坐标表示第1次扫描;图5b显示组内的平均秩序,横坐标表示第2次扫描,纵坐标表示第3次扫描;图5c则是被试的组间和组内的秩序Pearson相关系数的箱线图。箱子两端分别表示1/4和3/4分位数,箱子内线段位置为中值,箱子外虚线最长不超过1.5倍的标准差。从图中可以看出,组内的平均秩序比组间的有更强的一致性,散点图和Pearson相关系数都充分说明了这一点。



a: Average ranks of inter-class



b: Average ranks of intra-class



c: Box plots of intra- and inter-class Pearson correlation coefficients of the rank in all subjects

In Fig.5a, the abscissa indicated the second scan, while the ordinate indicated the first scan, and the goodness of fit of the regression line was $R^2=0.9069$; In Fig.5b, the abscissa indicated the second scan, while the ordinate indicated the third scan, and the goodness of fit of the regression line was $R^2=0.9809$; In Fig.5c, both ends of the box indicated 1/4 and 3/4 quantile respectively, and the line inside the box represented the median, and the dotted lines were no longer than 1.5 times of the corresponding standard deviation.

图5 不同扫描的脑区平均秩序

Fig.5 Average ranks of brain regions in different scans

进一步详细考察脑区平均Hurst指数的特性,我们选取3次扫描中各次平均秩序最高的10个脑区,并记录脑区对应的平均秩序。对于不同的扫描,平均秩序最高的10个脑区具有很强的一致性,都包含了AAL模板65、66、67和68脑区,65/66为角回属于顶下小叶,67/68则为楔前叶,它们都是典型的默认网络脑区。

3 讨论

在进行fMRI-BOLD数据预处理时,许多传统的分析方法往往将高频噪声进行滤除,只留下低频段(如0.01~0.10 Hz)的信号以待进一步分析处理。然而,高频噪声并非全是无用信息,很有可能包含了大脑系统的一些本质特征,对其进行分析研究很有必要。已有的研究表明,人类大脑工作是一个处于自组织临界状态。而功率谱具有幂律分布是自组织临界性的“指纹”。利用统计分形模型fGn,我们可以得到大脑系统的一些内在的特质,从而促进对大脑活动规律的认识。

Hurst指数具有组织敏感性,可能表征同步长程相关的神经元振荡,不同组织的Hurst指数不一样,脑灰质体素的Hurst指数一般大于0.5,呈现长程相关,这与Maxim等^[5]的研究是吻合的,但不一致的是我们的结果表明:脑白质体素的Hurst指数则一般小于0.5,呈现短程相关;而脑脊液的时间序列的Hurst指数近似为0.5。这可能是采用的Hurst指数估计的方法不同所致,文献^[5]采用的是“小波极大似然估计”,而本文采用的是“改进的周期图方法”,对短的时间序列估计精度更高^[14]。全脑体素时间序列的Hurst指数组间和组内的ICC值具有较强的空间一致性(图3),说明静息态体素的Hurst指数表现比较稳定,但又呈现多样性,揭示了不同的体素稳定性有所不同。当考虑脑区平均的Hurst指数时,重测信度的空间相似程度变大,这说明了脑区或感兴趣区域的Hurst指数平均值是一个比较稳定的特征。我们对各个脑区的平均Hurst指数排序,各个脑区的平均秩序具有很强的一致性,而且在平均秩序最高的10个脑区中发现了隶属于默认网络的一些脑区,比如顶下小叶和楔前叶,这说明Hurst指数大小反映了大脑自发活动的强弱,因为研究表明:当大脑处于无任务静息状态时,默认网络很活跃^[17]。

本文探究了Hurst指数在fMRI静息态数据中的应用,通过fGn和一种比较精确的Hurst指数估计方法——改进的周期图方法,进而研究Hurst指数的组织分布差异和重测信度。结果表明,Hurst指数可以

有效刻画静息态fMRI数据,不仅具有较好的时间重测信度,还有较强的脑区一致性。这些与ALFF值的表现很类似^[15]。由此可知,Hurst指数有望成为刻画fMRI信号的一种有效的计算指标。

一般而言,实验数据长度对Hurst指数估计精度影响较大,而本文的结果表明改进周期图方法非常适用于短的fMRI-BOLD信号的Hurst指数估计。关于ReHo与功率谱指数的关系,Anderson等^[18]通过研究并得出了两者有较强的正相关性。Gentili等^[12]将Hurst指数与fALFF结合起来分析数据。如何将Hurst指数与其它计算指标相结合是下一步研究的重点和方向。

【参考文献】

- [1] OGAWA S, LEE T M, KAY A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [2] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.
- [3] ZANG Y F, HE Y, ZHU C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
- [4] 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 Methods, 2008, 172(1): 137-141.
- [5] MAXIM V, SENDUR L, FADILIN J, et al. Fractional gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease[J]. Neuroimage, 2005, 25(1): 141-158.
- [6] RUBIN D, FEKETE T, MUJICA-PARODI L R. Optimizing complexity measures for fMRI data: algorithm, artifact, and sensitivity[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63448.
- [7] HE B J. Scale-free properties of the functional magnetic resonance imaging signal during rest and task[J]. J Neurosci, 2011, 31(39): 13786-13795.
- [8] LAI M C, LOMBARDO M V, CHAKRABARTI B, et al. A shift to randomness of brain oscillations in people with autism[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(12): 1092-1099.
- [9] SOKUNBI M O, GRADIN V B, WAITER G D, et al. Nonlinear complexity analysis of brain fMRI signals in schizophrenia[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e95146.
- [10] WEI M, QIN J, YAN R, et al. Identifying major depressive disorder using Hurst exponent of resting-state brain networks[J]. Psychiatry Res, 2013, 214(3): 306-312.
- [11] HAHN T, DRESLER T, EHLIS A C, et al. Randomness of resting-state brain oscillations encodes Gray's personality trait[J]. Neuroimage, 2012, 59(2): 1842-1845.
- [12] GENTILI C, VANELLO N, CRISTEA I, et al. Proneness to social anxiety modulates neural complexity in the absence of exposure: a resting state fMRI study using Hurst exponent[J]. Psychiatry Res, 2015, 232(2): 135-144.
- [13] PELLÉ H, CIUCIU P, RAHIM M, et al. Multivariate Hurst exponent estimation in fMRI. Application to brain decoding of perceptual learning[C]. Prague, Czech Republic: IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, 2016.

(下转798页)