

静息态功能磁共振成像数据中几个常用指标的相关性

刘迎军^{1,2}, 杨志景³, 李淑龙²

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. 广东工业大学信息工程学院, 广东 广州 510006

【摘要】目的:基于功能磁共振成像(fMRI)技术,采用不同的指标来研究静息态功能数据,将局部一致性(ReHo)、分数低频振幅(fALFF)和Hurst指数进行对比研究,探求三者在大脑中的分布规律以及它们之间的内在联系。**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软件进行数据处理以及计算ReHo、fALFF,并利用改进的周期图方法估计体素时间序列的Hurst指数,然后采用统计分析和回归分析方法进一步处理。**结果:**3个指标在全脑中分布基本一致,且在常见的静息态子网络中的取值一般都较大,有较好的稳定性。Hurst指数与ReHo成二次函数正相关,而Hurst指数与fALFF值成显著线性正相关。**结论:**ReHo、fALFF和Hurst指数具有区分不同的静息态子网络的潜力。3个指标两两之间都有很强的正相关性,分析数据时同时考虑三者有助于提高结果的准确性。

【关键词】功能磁共振成像;Hurst指数;分数低频振幅;局部一致性;独立成分分析

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)01-0026-06

Correlation of several indexes in resting-state functional magnetic resonance imaging data

LIU Yingjun^{1,2}, YANG Zhijing³, LI Shulong²

1. School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Guangdong Key Laboratory of Medical Image Processing, Guangzhou 510515, China; 3. School of Information Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective Based on functional magnetic resonance imaging (fMRI) technology and resting-state fMRI data, to study on the distribution law of regional homogeneity (ReHo), fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) and Hurst exponent in brain and the intrinsic link between them by comparatively analyzing ReHo, fALFF and Hurst exponent. **Methods** After 25 healthy adult receiving resting-state fMRI scan three times repeatedly, MATLAB, DPARSF and REST softwares were adopted for data processing, and computing ReHo and fALFF. The improved periodogram method was used to estimate Hurst exponent of time series in each voxel, and the statistical analysis and regression analysis were used for further processing. **Results** The distributions of ReHo, fALFF and Hurst exponent were almost consistent throughout the brain and their values in the common resting-state sub-network were usually larger and have better reliability. Hurst exponent was positively correlated with ReHo in quadratic function, and had a significant linear correlation with fALFF value. **Conclusion** ReHo, fALFF and Hurst exponent have the capacity to distinguish different resting-state sub-networks. The 3 indexes have a strong positive correlation between each other. Taking all of the 3 mdexes into account would improve the accuracy of analyzed results.

Keywords: functional magnetic resonance imaging; Hurst exponent; fractional amplitude of low frequency fluctuation; regional homogeneity; independent component analysis

【收稿日期】2016-07-16

【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,博士,讲师,研究方向:医学信号处理, E-mail: yjliu12@163.com

前言

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 (Regional Homogeneity, ReHo)^[2]、低频振幅 (Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)^[3]、分数低频振幅 (Fractional ALFF, fALFF)^[4]、Hurst 指数^[5]等。其中 ReHo 为邻近体素时域上的同步性,它是通过计算体素与邻近体素时间序列的 Kendall 系数而得到;ALFF 是低频段频谱振幅含量,而 fALFF 是对 ALFF 进一步计算低频成分所占的比率,为 ALFF 的改进版本,能克服 ALFF 对生理噪声敏感的缺陷^[4];Hurst 指数用来刻画序列的复杂度,与其它自相似度量存在函数关系,比如幂指数和分形维数^[6]。

ReHo、fALFF 和 Hurst 指数被广泛应用于一些大脑疾病中,如帕金森病^[7]、少儿多动症^[8]、阿尔兹海默病^[9-10]、抑郁症^[11-12]等。此外,它们还被用于探究大脑复杂机制,比如:Li 等^[13]研究表明在大脑皮层,ReHo 与大脑血流有可靠的关系;Van Dam 等^[14]采用 fALFF 来研究工作记忆;Hahn 等^[15]采用 Hurst 指数来研究正常人的性格特质。已有研究找出与疾病或特定功能相关的脑区,但是对全脑体素或不同的静息态子网络的分布整体规律研究很少。

关于 ReHo、fALFF 和 Hurst 指数三者之间的关系,已经有一些初步研究。Anderson 等^[16]研究得出 ReHo 与复杂度成线性相关的结果,关于 ReHo 与功率谱指数的关系,研究表明两者有较强的正相关性。Gentili 等^[17]将 Hurst 指数与 fALFF 值结合起来考虑。然而,目前尚缺少对 3 个指标之间的关系较全面的研究。若能找出三者之间的内在联系,可以增加对大脑机制的了解。

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 mm×3 mm×3 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 (DPAR-SF 2.3) 软件包,在 Matlab 2012b 平台上对 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 mm×3 mm×3 mm;⑤空间平滑,高斯核半宽全高为 6 mm×6 mm×6 mm;⑥带通滤波,0.01~0.08 Hz;⑦去线性漂移;⑧去除 6 个头动参数、白质信号和脑脊液信号等协变量。步骤⑧没有去除全脑的均值信号。

1.4 数据分析处理

fALFF 值和 ReHo 值都是通过软件 DPARSF 计算得到。fALFF 计算的是 0.01~0.08 Hz 频段的频谱幅度所占的比率。ReHo 采用的是 27 个体素的邻接方式。在进行 Hurst 指数估计时,数据没有进行上述步骤⑥带通滤波,采用改进的周期图方法^[18]。为了得到 3 个指标在不同的静息态子网络中的取值情况,我们采用了 MICA 软件将上述预处理步骤⑤中得到的数据进行独立成分分析 (ICA) 分解,限制生成组水平上的 20 个独立成分^[19]。

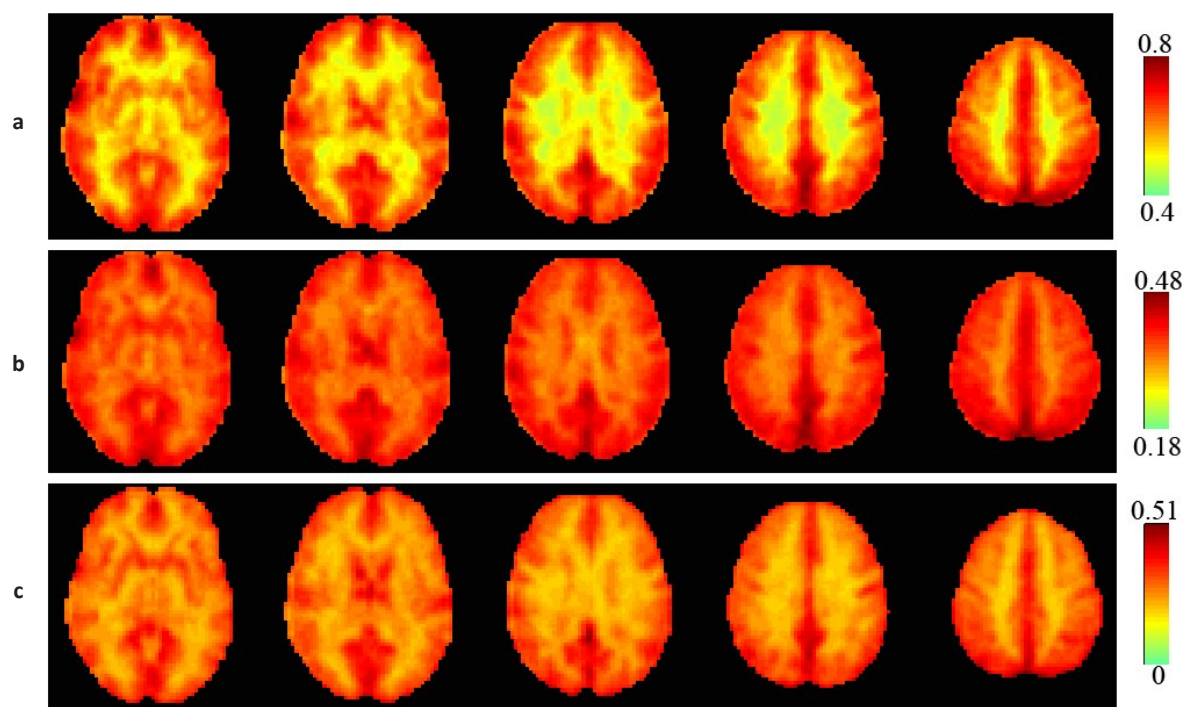
1.5 统计学分析

我们选取第 1 次扫描的结果进行被试平均,并进行单样本双边 t 检验,进行 FDR 多重比较校正。为了得到 3 个指标之间的关系,采用了回归分析。

2 结果

2.1 3 个指标在全脑的分布

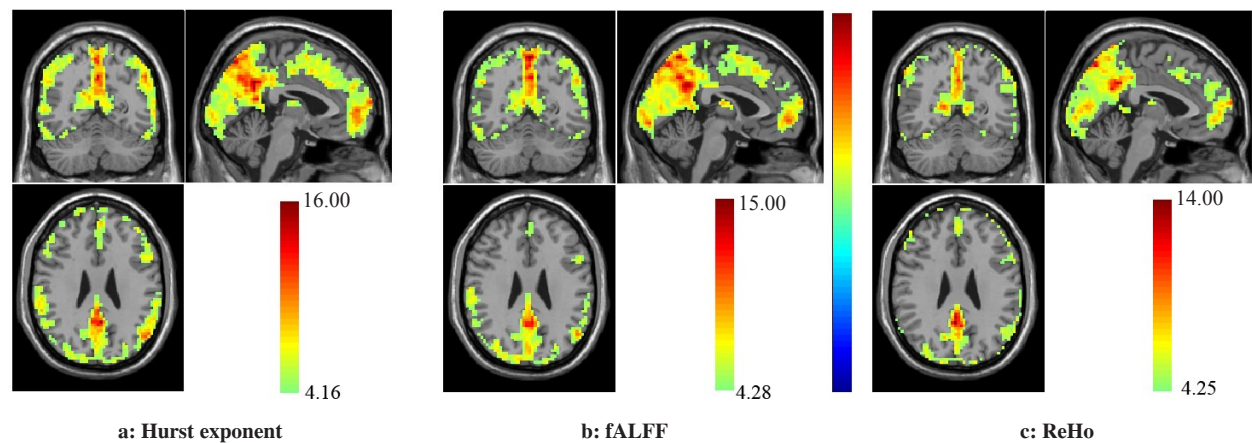
图 1 显示了 25 个被试第 1 次扫描时 3 个指标在脑组织中的平均值。从图中不难看出,三者有相当程度的一致性,即在白质中体素的值普遍要比灰质中低。进一步考虑单个体素的值是否等于全脑均值,其单样本双边 t 检验显示在图 2 中,不同颜色代表 t 值的高低(为了简洁起见,负值未显示)。显然,三者的 t 统计图虽然在额叶存在一些差别,但总体很相似,最大的核团都包含了后扣带皮层、角回和楔前叶等多个默认网络脑区,这进一步证实了它们的一致性。



ReHo: Regional homogeneity; fALFF: Fractional amplitude of low frequency fluctuation; a: Hurst exponent; b: fALFF; c: ReHo; MNI coordinates: $z=0, 12, 24, 36, 48$.

图1 Hurst指数与fALFF以及ReHo在大脑组织中的平均值(第1次扫描)

Fig.1 Average value of Hurst exponent, fALFF, ReHo in brain tissues (the first scan)



Negative value does not appear; FDR corrected ($P<0.001$)

图2 Hurst指数与fALFF以及ReHo大于全脑平均值的单样本t检验统计结果图

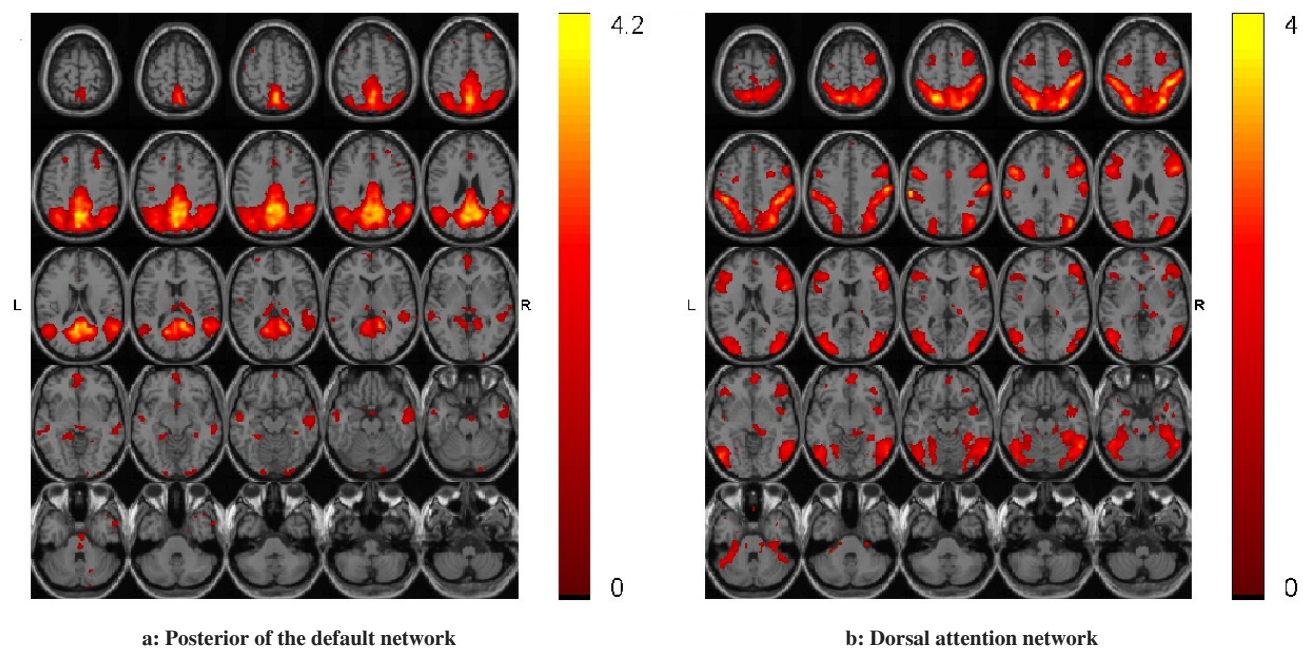
Fig.2 One-sample t -test statistical chart of Hurst exponent, fALFF and ReHo greater than the average value of the whole brain

2.2 3个指标在静息态子网络中分布

利用MICA得到组水平上的20个独立成分。图3展示了2个典型的ICA成分——默认网络后部分和背侧注意网络。其中,阈值为1,即在独立成分中取值大于1的体素才被显示。对3次扫描每个子网络内求Hurst指数平均值,结果显示在图4中,从中不难看出,3次扫描结果一致性很强。其中,第5个成分的值最大,对应的子网络为默认网络后部(图3a),第15

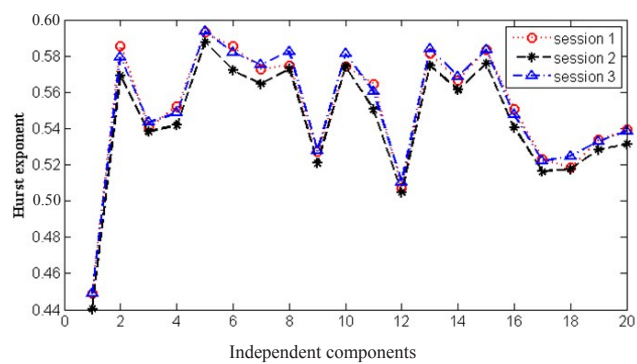
个成分为背外侧注意网络(图3b),其值也非常大;而第1个和第12个成分为噪声成分,其值较小。fALFF和ReHo也有类似的结果,为简洁起见,没有在图中显示。

组间(第1、2次扫描,间隔时间长)的Kendall相关系数:Hurst指数为0.884 2,fALFF为0.957 9,ReHo为0.800 0。组内(第2、3次扫描,间隔时间短)的Kendall相关系数:Hurst指数为0.968 4,fALFF为



The threshold is 1, which means only the voxel with the value greater than 1 is displayed.

图3 MICA得到的2个典型独立分量
Fig.3 Two typical independent components obtained by MICA



The abscissa represents 20 independent components; the ordinate indicates the average of each sub-network; o indicates the first scan; * indicates the second scan; △ indicates the third scan.

图4 静息态子网络内的Hurst指数平均值

Fig.4 Average value of Hurst exponent in resting-state sub-network

0.947 4, ReHo 为 0.915 8。值越接近 1, 说明一致性越高, 指标就越稳定。从结果可以看出: 组内 (第 2、3 次扫描, 间隔时间短) 的相关系数一致大于组间 (第 1、2 次扫描, 间隔时间长) 的相关系数, 而且 fALFF 和 Hurst 指数的稳定性要优于 ReHo。

2.3 3 个指标之间的关系

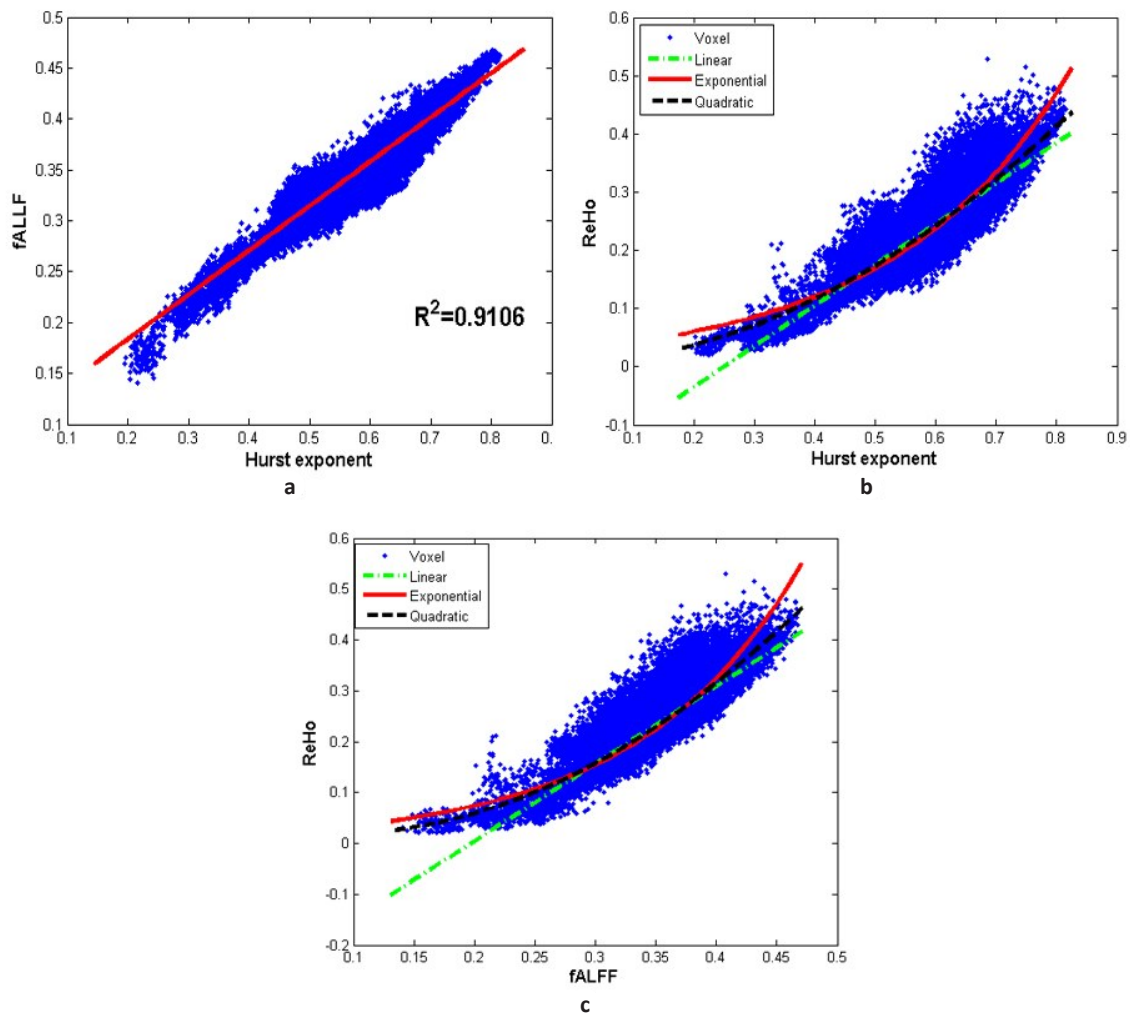
ReHo、fALFF 和 Hurst 指数的散点图和拟合曲线显示见图 5, 每个圆点代表一个体素, 对应的 Hurst 指数 (ReHo 或 fALFF) 都为 25 个被试的平均值。图 5a 给出了 Hurst 指数与 fALFF 关系图, 红色线段为散点的拟合直线, 拟合优度为 $R^2=0.910\ 6$, 说明 Hurst 指数

与 fALFF 呈现线性关系。在图 5b 中, 给出了 Hurst 指数与 ReHo 值的散点图, 绿色的点划线为拟合的线性函数, 黑色的虚线为拟合的二次多项式, 红色曲线为拟合的指数函数, 三者的拟合优度 R^2 分别为 0.785 6、0.883 3 和 0.880 4。图 5c 则描述了 fALFF 与 ReHo 值的关系, 3 种函数拟合类型与表示同图 5c 一样, 三者的拟合优度 R^2 分别为 0.775 2、0.881 5 和 0.877 7。关于图 5b 和图 5c, 对比拟合优度, 我们发现二次多项式的拟合优度最高, 即 Hurst 指数或 fALFF 与 ReHo 均为二次函数关系。

3 讨论

ReHo、fALFF 和 Hurst 指数在正常人大脑中的分布规律基本一致。大脑处于静息态时, 默认网络脑区非常活跃^[20]。本文的结果表明, 3 个指标都能体现这一点。

为了更细致地分析 3 个指标在特定脑区中的分布情况, 我们采用了组 ICA 方法, 自适应地将静息态数据分解成不同的独立成分, 从而得到具有不同特定功能的子网络, 比如默认网络后部、背侧注意网络、执行控制网络等。3 个指标在不同的子网络中取值一般不同, 在噪声成分中取值都较低, 而在常见的子网络中取值显著要高, 特别是对默认网络后部和背侧注意网络, 两者的取值一致高于其他子网络。这些充分说明了这 3 个指标具有区分不同的静息态



Each dot represents a figure voxel corresponding to Hurst exponent (ReHo or fALFF), and the value is the average of 25 subjects. a: The red line is plotted points fitting a straight line, and the goodness of fit of R^2 is 0.910 6; b: Green dots represent linear function fitting, and black dotted line represents quadratic polynomial curve fitting, and red curve stands for the fitted exponential function, and the goodness of fit of three R^2 are 0.785 6, 0.883 3 and 0.880 4, respectively; c: Three kinds of fitted functions are the same as the situation b, and three goodness of fit of R^2 are 0.775 2, 0.881 5 and 0.877 7, respectively.

图 5 全脑体素 ReHo、fALFF 和 Hurst 指数关系图(第 2、3 次扫描的平均)
Fig.5 ReHo, fALFF and Hurst exponent of each voxel in the whole brain (the average of the second and the third scans)

子网络的潜力。对时间的稳定性而言,Hurst 指数与 fALFF 比 ReHo 要稍好一些。

在得到 3 个指标的分布规律之后,我们进一步来探究三者之间的关系。结果表明,3 个指标变化趋势也大致相同,但也存在一些差别。Hurst 指数与 fALFF 值之间是呈现一种简单的正线性关系;而 ReHo 与 fALFF 或 Hurst 之间则不是一种简单的线性正相关,而是呈现一种二次函数关系,这与已有的研究不一致^[16]。究其原因,一方面,可能是本文数据有 3 次扫描,通过对多次扫描计算结果取平均,可以减小误差;另一方面,也可能是 Hurst 指数估计方法的不同所导致的差异。本文采用的“改进的周期图方法”,它是对传统周期图方法的一种改进,一方面,将功率

谱对应的幂指数由简单的线性函数改进为高阶多项式函数,从而能充分利用功率谱信息,而不只是局限于原点附近的功率谱;另一方面,多项式函数能有效地减小数据有限长度带来的误差^[18]。

ReHo 是度量时域上的局部一致性,而 fALFF 则是频域上的指标,从理论上讲,两者不应该是简单的线性关系。至于 Hurst 指数也可由频域上的方法计算(如本文采用的方法),因而与 fALFF 保持基本一致,这是合理的。与 ReHo 或 fALFF 不同,Hurst 指数是一类统计分形模型——分数高斯噪声的主要参数^[10],是对信号序列更本质的刻画,可用来描述大脑自组织临界状态。而 ReHo(或 fALFF)与 Hurst 指数的一致性,可能会使结果解释更加合理,同时也

能促进对大脑机制的认识。

三者之间的内在联系有助于我们对fMRI数据的分析,可减少误差,提高结果的精度。由于数据样本量有限,本文只能粗略得出三者之间的关系类型,至于三者之间具体的定量函数关系,有待于进一步研究。

【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 F, JIANG T Z, LU Y L, 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] FADILI M J, BULLMORE E T. Wavelet-generalized least squares: a new BLU estimator of linear regression models with 1/f errors [J]. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 217-232.
- [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] CHOE I H, YEO S, CHUNG K C, et al. Decreased and increased cerebral regional homogeneity in early Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2013, 1527: 230-237.
- [8] YU X Y, YUAN B K, CAO Q J, et al. Frequency-specific abnormalities in regional homogeneity among children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study [J]. *Sci Bull*, 2016, 61(9): 682-692.
- [9] CHA J, HWANG J M, JO H J, et al. Assessment of functional characteristics of amnesic mild cognitive Impairment and Alzheimer's disease using various methods of resting-state fMRI analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015: 907464. DOI: 10.1155/2015/907464.
- [10] MAXIM V, SENDUR L, FADIL I J, et al. Fractional gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2005, 25(1): 141-158.
- [11] YAMAMURA T, OKAMOTO Y, OKADA G, et al. Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: a resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations [J]. *Trans Psychiat*, 2016, 6(3): e754.
- [12] WEI M B, QIN J L, YAN R, et al. Identifying major depressive disorder using Hurst exponent of resting-state brain networks [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214(3): 306-312.
- [13] LI Z J, ZHU Y S, CHILDRESS A R, et al. Relations between BOLD fMRI-derived resting brain activity and cerebral blood flow [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44556.
- [14] VAN DAM W O, DECKER S L, DURBIN J S, et al. Resting state signatures of domain and demand-specific working memory performance [J]. *Neuroimage*, 2015, 118(5): 174-182.
- [15] 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.
- [16] ANDERSON J S, ZIELINSKI B A, NIELSEN J A, et al. Complexity of low-frequency blood oxygen level-dependent fluctuations covaries with local connectivity [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(4): 1273-1283.
- [17] 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.
- [18] LIU Y J, LIU Y, WANG K, et al. Modified periodogram method for estimating the Hurst exponent of fractional Gaussian noise [J]. *Phys Rev E*, 2009, 80(6): 066207.
- [19] ZHANG H, ZUO X N, MA S Y, et al. Subject order-independent group ICA (SOI-GICA) for functional MRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2010, 51(4): 1414-1424.
- [20] SMITH S M, FOX P T, MILLER K L, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest [J]. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci*, 2009, 106(31): 13040-13045.

(编辑:陈丽霞)