

文章编号: 1673-5196(2010)05-0088-05

静息状态下脑网络建模及功能连接特性

陈旭辉¹, 焦静静¹, 柯 铭¹, 武 弋²

(1. 兰州理工大学 计算机与通信学院, 甘肃 兰州 730050; 2. 兰州军区总医院 神经外科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 实验采集静息状态下功能磁共振成像数据, 经预处理后结合种子相关分析方法、t-检验法以及复杂网络理论和方法构建正常人脑功能网络。针对脑网络构建中种子相关分析法存在阈值设定随意性大的问题, 引入两个原则, 即设定的阈值需保证网络的整体性和小世界特性, 使建立的脑网络模型充分具有实际系统的特征。在建模基础上进一步研究脑网络功能连接特性, 发现网络具有明显的小世界特性; 并通过计算网络中心化指标推测出后扣带回、楔前叶、楔叶以及顶上小叶等是静息状态下脑功能网络的关键脑区。

关键词: 静息状态; 功能磁共振成像; 复杂网络; 功能连接

中图分类号: TP391 **文献标识码:** A

Resting-state modelling of brain network and its functional connection characteristics

CHEN Xu-hui¹, JIAO Jing-jing¹, KE Ming¹, WU Yi²

(1. College of Computer and Communication, Lanzhou Univ. of Tech., Lanzhou 730050, China; 2. General Neurosurgery Department, Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Functional magnetic resonance imaging data was gathered experimentally in resting-state, and preprocessed, then. The methods of seed correlation analysis and t-test were used to construct the brain functional network of normal human being on the basis of complex network theory and method. However, in the seed correlation analysis there was a defect in determining the value of threshold, at will so two basic principles were introduced, namely, the integrity of networks and the small-world properties should be guaranteed to make the brain network represent fully the characteristics of the actual brain system. Furthermore, the connection characteristics of brain functional network was studied on the basis of its modelling, and it was found that the resting-state brain functional network exhibited remarkable character of small-world and it was predicted by means of evaluation of centrality indices that the posterior cingulum, precuneus and superior parietal lobule were the key areas of the resting-state brain functional network.

Key words: resting state; functional magnetic resonance imaging; complex network; functional connection

静息状态功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术无需被试完成特定的认知任务, 实验操作简单, 特别适用于临床研究。一直以来, 大多数功能磁共振研究均是基于某种特定任务展开的, 此时静息状态往往被作为基线状态忽略或减去。随着研究的深入, Biswal 等^[1]研究发现静

息状态下大脑的一些脑区之间存在一种具有同步低频波动(low frequency fluctuations, LFFs, $f < 0.1$ Hz)特性的BOLD(blood oxygenation level dependent)信号, 这种波动被认为与同步的神经活动有关。Raichle 等^[2]发现并证实, 在静息状态下人脑存在一个默认网络(default mode network, DMN)。在无外界条件刺激时 DMN 中脑区之间呈现很强的同步低频波动, 也可以说在基线状态下 DMN 的脑区十分活跃, 而在某种认知任务状态下这些脑区的活动明显减弱。以上研究表明, 在无任务的静息状态

收稿日期: 2010-05-07

基金项目: 国家自然科学基金(61065007), 甘肃省自然科学基金(0914ZTB098)

作者简介: 陈旭辉(1972-), 男, 陕西户县人, 博士, 副教授。

下大脑内某些脑区较为活跃,且它们的活动是有组织的,共同维持着大脑的活动机制。

大脑是目前所知的最为复杂、最为完善的信息处理系统。迄今为止,虽然证实了静息状态下大脑确实存在着某种功能活动,但对它的生理机制尚不是十分清楚。复杂网络^[3-5]是一种基于拓扑结构的研究复杂性系统的方法,它的发展为生物网络研究提供了新平台。

本文基于复杂网络理论和方法建立静息状态下脑网络模型,在种子相关分析方法中设定阈值遵循网络的整体性和小世界性原则,避免了阈值设定的随意性大问题,获得一个最能代表实际脑网络系统的模型。在此基础上对功能连接特性分析,并通过分析网络中心化指标推测出后扣带回等脑区是静息状态下最为活跃的脑区,在脑网络的神经活动中起到至关重要的作用。

1 数据采集和预处理

1.1 数据采集

参加实验的健康被试共20人,男女比例1:1,年龄为20~30岁,均为右利手。仪器采用GE(general electric, USA)1.5-Tesla磁共振成像扫描仪;在采集数据的过程中被试不执行任何特定的认知任务,只需安静平卧,闭上双眼,平静呼吸,且保持清醒,为防止被试头动,采用海绵垫固定头部。相关扫描序列及参数如下:

1) 结构像定位。重复时间(TR)=1 924 ms,回波时间(TE)=7.5 ms,视野范围(FOV)=24 cm,旋转角度(FA)=90°,matrix=256×256,层厚(slice thickness)=5 mm,层间距(gap)=1 mm。

2) 功能像定位。TR=2 000 ms,TE=40 ms,FOV=24 cm,FA=90°,matrix=64×64, slice thickness=5 mm, gap=1 mm,共20层轴状面图像覆盖大脑皮层和小脑。扫描时间为6 min,每个被试共采集180帧功能像。

1.2 数据预处理

fMRI数据处理采用统计参数映射软件包SPM(statistical parametric mapping)^[6]来完成。为了消除扫描初期磁饱和和影响,删除前5帧图像,余下175帧图像进一步进行预处理。

SPM预处理过程主要包括头动校正、空间标准化、高斯平滑。头动校正,也称配准,将序列中的每一帧图像都和该序列中的第一帧图像对齐,以矫正头动,放弃头动幅度较大的数据;空间标准化处理是为了避免不同被试的大脑解剖结构存在的差异,将不

同被试的大脑图像转化成与SPM提供的T1模板方向和大小都相同的标准化图像;采用半高宽(FWHM)为4 mm的高斯函数作为核函数,对经过标准化的图像进行平滑,消除图像重建时和被试脑结构差异所产生的误差,以提高图像信噪比。为去除高频生理噪音和低频漂移,对预处理数据进行低频滤波,滤波带宽为0.01~0.08 Hz。

2 脑网络建模

经过预处理后脑内体素为 $N=5\ 143$ 个。每个体素看作网络中的节点,进一步判定体素之间的功能连接关系继而确定网络中节点之间的连边。规定当两体素之间存在功能连接时,对应到网络中两节点之间存在一条边。

2.1 种子相关分析法

种子相关分析法^[7]是静息状态下脑功能连接最常用的一种分析方法。一般情况下先选取某一感兴趣区作为种子区,得到该区域的平均时间序列。由体素点 i 与体素点 j 的时间序列求得它们的相关系数 $C(i, j)$,计算公式如下:

$$C(i, j) = \frac{\sum (r_i - \bar{r}_i)(r_j - \bar{r}_j)}{\sqrt{\sum (r_i - \bar{r}_i)^2} \sqrt{\sum (r_j - \bar{r}_j)^2}} \quad (1)$$

式中: r_i 和 r_j 分别为体素 i 和 j 所对应的时间序列, \bar{r}_i 和 \bar{r}_j 分别为时间序列 r_i 和 r_j 的均值,即

$$\bar{r}_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_i$$

$$\bar{r}_j = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n r_j$$

当 $C(i, j)$ 大于指定的阈值 T 时则认为 i 和 j 之间存在功能连接关系,由此确定一个相关系数矩阵 A 。阈值的选取直接影响着脑网络的统计特性和拓扑结构。本文引入两条原则^[8]来设定阈值 T ,描述如下:

- 1) 阈值选取范围应保证网络的完整性;
- 2) 阈值选取范围应保证网络的小世界性。

第一个原则一方面要求阈值尽可能地高,以保证相连接的两个节点具有较高的时间行为相似性,另一方面要求阈值又不能过高,以保证网络的相对完整。第二个原则是为了使脑网络与等价的随机网络比较,具有较低的整体效率和较高的局部效率,故将阈值限定在小世界范围内。

2.2 t检验方法

用单样本 t 检验法对种子相关分析法所确定的相关系数矩阵 A 中元素 a_{ij} 进行统计分析,检测体素 i 与体素 j 之间功能连接的显著性。在矩阵 A 中, a_{ij}

表示体素 i 与体素 j 的相关系数, 则 20 个被试相关系数矩阵中, a_{ij} 共 20 个样本, 即 $(a_{ij,1}, a_{ij,2}, \dots, a_{ij,20})$. 此处, 只考虑连接正相关, 在显著性水平 α 下, 设

$$H_0: \mu \leq T$$

$$H_1: \mu > T$$

式中: μ 为样本均值, T 为指定相关系数阈值. 使用

$$t = \frac{\bar{X} - T}{S/\sqrt{n}}$$

为检验统计量, H_0 的拒绝域为

$$t = \frac{\bar{X} - T}{S/\sqrt{n}} \geq t_{\alpha}(n-1) \quad (2)$$

当 t 落在拒绝域, 说明体素 i 与体素 j 之间功能连接强度显著大于 T , 对应到网络中节点 i 和节点 j 有边相连. 否则接受原假设 H_0 , 说明体素 i 与体素 j 之间功能连接性小于等于 T , 相应地节点 i 和节点 j 之间无边相连. 由此, 构建出不同阈值下对应的静息状态脑功能网络.

3 实验结果与分析

静息状态的脑功能网络由 N 个节点和 E 条无向边构成. 在显著性水平 $\alpha=0.001$ 下对体素之间的功能连接强度显著性进行判断, 构建无向图. 使用一系列阈值 $(T_{\min} \leq T \leq T_{\max})$ 对每个被试的功能连接矩阵构建脑功能网络, 得到不同阈值下的邻接矩阵, 计算网络的聚类系数 C_{net} 、平均特征路径长度 L_{net} . 这里 T 的最小值 T_{\min} 等于 0, T 的最大值 T_{\max} 等于 N 的自然对数, 递增量为 0.05.

从图 1 和图 2 可以看出, 随阈值 T 增大, 网络中节点连边的数量减少, 网络平均度 $\langle k \rangle$ 逐渐降低. 当阈值过高时, $\langle k \rangle$ 值很小, 网络中的孤立节点数增多, 将影响到网络的小世界特性, 故而网络的平均度不能小于网络节点数 N 的自然对数 $(\ln(5143) \approx 8.5454)$.

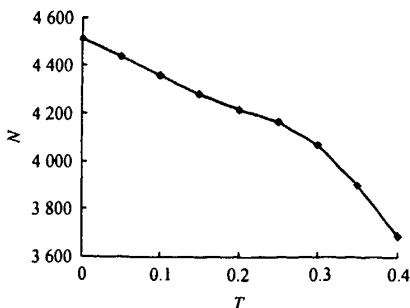


图 1 不同阈值下网络的总节点数

Fig. 1 Total of nodes of the networks with different thresholds

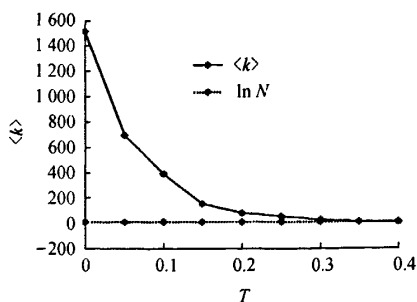


图 2 不同阈值下网络的平均度(虚线为总节点数 N 的自然对数值)

Fig. 2 Average degrees of networks with different thresholds (Broken line being natural logarithm of total of nodes, N)

复杂网络的主要统计特性包括: 网络平均度 $\langle k \rangle$ 、聚类系数 C_{net} 、平均特征路径长度 L_{net} . 为检测静息状态下的功能网络小世界特性, 还计算了相同规模随机网络(即相同节点数目和相同边数)的聚类系数 C_{rand} 和平均特征路径长度 L_{rand} . 当

$$\gamma = C_{\text{net}}/C_{\text{rand}} \gg 1 \quad (3)$$

$$\lambda = L_{\text{net}}/L_{\text{rand}} \sim 1 \quad (4)$$

成立时, 认为该网络具有 γ 小世界特性^[9-10].

图 3 描述了不同阈值下组平均的两个统计特性变化及相同规模随机网络 C_{rand} 和 L_{rand} 分布. 在一系列阈值 T 下, C_{net} 明显大于 C_{rand} , 说明静息状态脑网络呈现出高聚类的特点. 同时比率 γ 随 T 值增大而变大; L_{net} 随 T 值升高而增大且稍高于 L_{rand} , 而比率 λ 随 T 值变化不大, 其值在 1 附近波动. 该结果充分说明静息状态下的脑功能网络具有显著的小世界特性.

建立静息状态下脑功能网络时阈值的选取遵循上述两个基本原则, 不仅保证了脑网络信息的完整性, 而且与等价随机网络相比时可得到理想的效率, 使该网络最能体现实际脑系统特性, 为进一步准确分析该网络提供了可靠依据. 由图 3 可知, 当阈值 $T=0.35$ 时, 网络的平均度 $\langle k \rangle$ 是 15.2956, 略大于 8.5454. 此时, 网络聚类系数 $C_{\text{net}}=0.3005$, 与相同规模的随机网络聚类系数比值最高 $(\gamma=77.0513)$; 特征路径长度 $L_{\text{net}}=5.6358$, 与相同规模的随机网络的特征路径的比值接近 1. 由此可知, 阈值为 0.35 时对应的脑网络具有显著的小世界特性且功能连接性也十分显著, 满足了上述的两条基本原则. 本文后续重点研究阈值 $T=0.35$ 对应的静息状态脑功能网络特性. 图 4 描述了阈值 $T=0.35$ 时对应的静息状态脑功能网络的度分布情况.

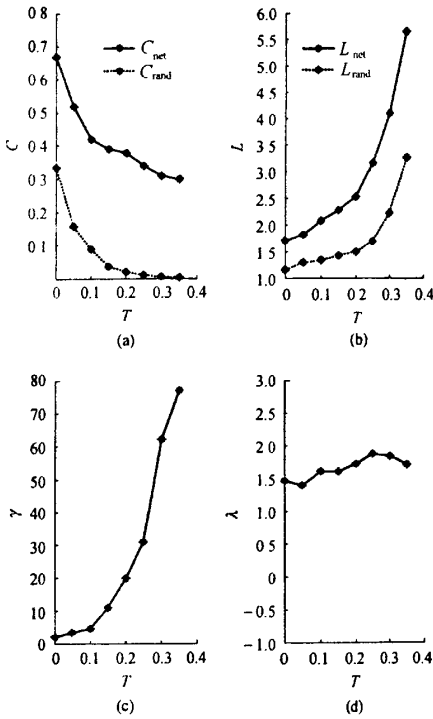


图 3 不同阈值下脑功能网络平均统计特性

Fig. 3 Average statistical characteristics of brain functional networks with different thresholds

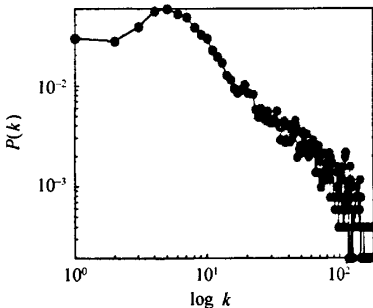


图 4 $T=0.35$ 时静息状态脑功能网络度分布

Fig. 4 Degree distribution of resting-state brain functional network with $T=0.35$

由图 4 可以看出,度分布在对数坐标系下表现为向右倾斜的曲线且带有一个较大的尾部,近似服从幂率分布 $P(k) \sim k^{-\beta} (\beta=1.67)$,这说明该网络中大多数节点的度较小,只有少部分节点有较高的度值,且这些度值高的节点与网络中的其他节点有较为紧密的连接关系,在整个网络中占据重要地位。

通过衡量网络中心化程度来寻找静息状态下的关键脑区^[11]。中心化指标包括节点的度(degree)和介数(betweenness),度值高的节点与网络中许多节

点都有边相连,在网络中具有网络集线器(hub)功能。节点的介数是指网络中任两节点之间最短路径经过该节点的次数,节点介数值越大,则说明该节点在网络信息传递中起关键作用。计算静息状态下脑功能网络中度值最高的节点与介数最大的节点,并将它们对应到大脑中具体解剖位置,结果显示在表 1 中。

然后,对网络中所有节点的度值由高到低排序,提取度值最高的前 100 个节点,并分析确定了这些节点在脑内的解剖位置(脑区),从而找到静息状态下脑网络中与信息调度及传递相关的关键脑区。从表 1 中数据可知,扣带回、楔前叶、楔叶以及顶下小叶等与网络中其他节点存在广泛的连接,在静息状态脑功能网络中起到重要的作用。

表 1 网络度值和介数最高的前 100 个节点对应的脑区及节点数

Tab. 1 Brain areas and number of nodes corresponding to first 100 nodes with highest value of degree and betweenness centrality

度值		介数	
脑区	节点数	脑区	节点数
扣带回(BA31/BA24)	39	楔前叶(BA7/BA31)	16
楔前叶(BA7/BA31)	35	小脑	15
楔叶(BA7/BA18/BA19)	13	楔叶(BA7/BA18/BA19)	12
顶下小叶(BA39/BA40)	6	额下回(BA9)	10
中央后回(BA2)	4	颞中回(BA21)	9
顶上小叶(BA7)	2	扣带回(BA31/BA24)	8
枕上回(BA19)	2	额内侧回(BA9)	8
枕中回(BA18)	1	顶下小叶(BA39/BA40)	3
中央前回(BA6)	1	脑岛	3
额中回(BA9)	1	额眶回(BA9)	1

4 结语

静息状态下,一些脑区存在较强的低频同步波动,它蕴含的生理意义对大脑维持正常的脑功能具有重要意义。针对静息状态下一组正常被试的功能磁共振数据,结合复杂网络理论和方法,建立脑功能网络模型。在建模过程中,采用以 0.05 为间隔设定阈值并计算脑网络的统计特性,同时阈值的选取遵循网络的整体性和小世界特性原则,从而保证建立起的脑功能网络最能代表实际脑系统的特性。进一步分析了脑网络功能连接特性,推测出扣带回、楔前叶、楔叶以及顶上小叶等脑区是静息状态下脑功能网络的关键脑区。

本文研究显示了复杂网络模型用于发现和估计脑功能网络是一个非常有用的工具,从整体角度分析脑功能提供了新的视野,有助于更好地研究和理

解大脑的生理机制. 对于静息状态下脑功能活动的研究, 仍存在许多值得深入探究的问题. 需要寻求更为有效的算法以获取更多的脑内信息, 建立最为接近实际脑系统的网络模型, 在此基础上研究网络的统计特性和拓扑特性, 帮助人类认识大脑结构, 促进临床医学的发展.

参考文献:

- [1] BISWAL B, YETAKIN F Z, HAUGHTON V M, *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541.
- [2] RAICHLE M E, MACLEOD A M, SNYDER A Z, *et al.* A default mode of brain function [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(2): 676-682.
- [3] 汪小帆, 李翔, 陈关荣. 复杂网络理论及其应用 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2006.
- [4] WATTS D J, STROGATZ S H. Collective dynamics of 'small-world' networks [J]. *Nature*, 1998, 393(6684): 440-442.
- [5] BARABÁSI A L, ALBERT R. Emergence of scaling in random networks [J]. *Science*, 1999, 286(5439): 509-512.
- [6] 吴义根, 李可. SPM 软件包数据处理原理简介 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(11): 1768-1775.
- [7] EGUILUZ V M, CHIALVO D R, CECCHI G A, *et al.* Scale-free Brain Functional networks [J]. *Physical Review Letters*, 2005, 94(1): 018102-1-018102-4.
- [8] YONG L, MENG L, YUAN Z, *et al.* Disrupted small-world networks in schizophrenia [J]. *Brain*, 2008, 131(4): 945-961.
- [9] STAM C J, JONES B F, NOLTE G, *et al.* Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease [J]. *Cerebral Cortex*, 2007, 17(1): 92-99.
- [10] VAN DEN HEUVEL M P, STAM C J, BOERSMA M, *et al.* Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain [J]. *Neuro Image*, 2008, 43(3): 528-539.
- [11] 靳静, 董峰, 唐一源, 等. 探测静息状态大脑活动的关键区域 [J]. *自然科学进展*, 2007, 17(5): 678-682.