

• 实验研究 •

利用多重线性回归结合一般线性检验研究 fMRI 的相对强度及其空间分布

任金舸¹ 袁艺¹ 向华东¹ 贾富仓¹ 马林³ 李恩忠⁴ 翁旭初^{1,2}

【摘要】 目的: 探讨多重线性回归分析和一般线性 (GLT) 检验在 fMRI 数据处理中的应用。材料和方法: 采用多重线性回归和 GLT 技术分析了一组复杂运动与简单运动的功能磁共振成像数据, 并与传统互相关分析结果进行比较。结果: 采用互相关分析, 选用不同的阈值得出了完全不同的结论; 而采用多重线性回归和 GLT 则不需要主观设定阈值, 并可对复杂与简单两种运动任务的激活强度进行定量比较, 表明各脑区不同程度地参与两种运动任务, 可被看作有一定等级的平行加工系统。结论: 与传统互相关分析相比, 本研究的方法更为客观, 并适合于定量分析两种不同任务所激活的脑活动的差异。

关键词 功能磁共振成像; 相关分析; 多重线性回归; 一般线性检验; 简单运动; 复杂运动; 空间分布
中国图书资料分类法分类号 R445.2

Investigation of Relative fMRI Signal Intensity and Its Spatial Distribution with Combination of Multiple Linear Regression and General Linear Test

Ren Jinge, Yuan Yi, Xiang Huadong, Jia Fucang, Ma Lin, Li Enzhong, Weng Xuchu (Laboratory for Higher Brain Function, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

【Abstract】 Purpose: To evaluate validity of multiple linear regression and general linear test (GLT) in analysis of fMRI data. **Materials and Methods:** fMRI data acquired during complex and simple movements were analyzed using multiple linear regression and GLT; the outcomes were compared with those based on conventional cross correlation analysis. **Results:** Using cross correlation analysis, substantially different conclusions were drawn with two different thresholds. On the contrary, the new method introduced in this report did not need to subjectively set threshold and could directly compare brain activation during performance of two tasks. With this new method, we provided strong evidence that most individual motor related brain regions were involved in simple and complex movements, suggesting that all these regions could be regarded as a series of hierarchical and parallel systems. **Conclusion:** Compared with the conventional cross correlation analysis, the method mentioned in this paper appears to be more objective and reliable, and can be used to quantitatively compare brain activation between two different tasks.

Key words functional magnetic resonance imaging; cross correlation; multiple linear regression; general linear test; simple movement; complex movement; spatial distribution

为了克服传统方法的缺陷, 本研究探讨了多重回归分析和一般线性检验 (General Linear Test, GLT) 在 fMRI 数据处理中的应用。传统的互相关分析方法^[1] 和 t 检验均不适合对多种刺激进行分析, 而且它们阈值的设定都是主观的, 采用不同阈值往往使实验结果产生原则上的差异。多重回归分析可以同时分析脑对多种刺激的响应, 不但需要假定不同刺激之间的独立性, 而且可同时获得对单个刺激的响应 (用偏回归系数和偏方差值表示) 和所有刺激的响应 (全模型方差值表示) 的统计值。因此多重回归分析可以部分克服上述传统统计方

法的缺点。但多重回归分析不能直接对不同刺激所引起的反应的差异进行定量分析。而一般线性检验则主要用于分析多种刺激所引起的反应的相对强度, 并可用线性组合 (Linear Combination, LC) 定量地表示两种反应的强度的差异。因此, 从理论上讲, 这两种方法有机结合可以克服传统统计方法的许多局限。

本研究采用随意运动的 fMRI 数据, 这是因为目前这方面的研究较多, 对结构的解释相对较为容易, 因此非常适合于检验新的研究方法。

作者单位: 1. 100101 北京 中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室 2. 心理健康重点实验室 3. 100853 北京 解放军总医院放射科 4. 100047 北京 首钢总医院磁共振成像室

注: 本研究受国家自然科学基金委项目 (30170325, 30128005) 和国家科学与技术部 (G1999054000) 项目资助

1 材料和方法

1.1 受试者 健康志愿受试者 6 名, 3 男 3 女, 20~ 30 岁, 均经过标准化测量确定为右利手, 也未经过弹钢琴等任何专门的手指运动训练。所有受试者都没有精神病、神经病及脑外伤史。

1.2 实验方法

1.2.1 实验任务 在扫描过程中, 每个被试者均用右手按 2Hz(由声音控制)的节律进行简单运动和复杂运动。在简单运动时, 要求被试者进行拇指与中指的对手运动; 而在复杂运动时, 要求被试的拇指与其它四指按随机序列进行对手运动。在静止阶段则要求被试全身放松, 并保持手指不动。

1.2.2 实验设计 采用组块设计。简单运动、复杂运动和静止按伪随机方式各重复 3 次。每一组块持续 24s, 整个序列共持续 226s(其中最初扫描的 10s 在处理数据时将被忽略)。

1.3 磁共振成像设备及扫描 采用美国 GE 公司生产的 Sigma 1.5T 磁共振成像系统进行扫描, 所选参数基本同于我们先前的研究^[1~4]。

1.3.1 定位像扫描 采用自旋回波(Spin Echo)序列(T1 加权), 矢状位, TR 440ms, TE 11ms, 层厚 6mm, 层间距 3mm, FOV 240mm × 240mm, 平面矩阵 256 × 192。以中间一层作为结构像和功能像的定位依据。

1.3.2 结构像扫描 根据定位像选取 4 层包含 M1、SMA、PMC 和 PPC 的水平位平面作为实验序列的扫描平面。采用自旋回波序列(T1 加权), TR440ms, TE 11ms, 层厚 5mm, 层间距 2.5mm, FOV 220mm × 220mm, 矩阵 256 × 256。

1.3.3 功能像扫描 采用梯度回波-回波平面成像(Gradient Echo Echo Planar Imaging)序列(T2* 加权), 在与结构像相同的位置进行扫描, TR 2000ms, TE 60ms, Flip Angle 90°, FOV 220mm × 220mm, 矩阵 64 × 64。

1.3.4 三维全脑结构像扫描: 采用 SPGR (Spoiled gradient recalled at steady state) 序列(T1 加权), 轴位, TR 11.1ms, TE 4.2ms, Flip Angle 45°, 层厚 1.5mm, 无间隔, FOV 220mm × 220mm², 矩阵 256 × 256。

1.4 数据分析

采用美国威斯康星医学院生物物理学研究所研制的 AFNI (Analysis of Functional Neuroimaging) 软件包分析数据和呈现图像^[5]。

1.4.1 预处理 首先对功能像进行头动校正和去基线漂移。然后把功能像与三维全脑结构像对齐和空间标准化, 并在该标准坐标体系内以 3mm × 3mm × 3mm 的体积单元进行重新采样。最后进行各向同性高斯平

滑(FWHM= 5mm)。

1.4.2 后处理^[6,7]

1.4.2.1 互相关分析 假设刺激函数 $x(i)$, $x(i) = 0$ 或 1, 各个体素的时间序列为 $y(i)$, i 从 0 到 N。则它们的标准化相关系数为:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x(i) - \bar{x})(y(i) - \bar{y})}{[\sum_{i=1}^N (x(i) - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N (y(i) - \bar{y})^2]^{\frac{1}{2}}} \dots\dots\dots (1)$$

其中 \bar{x} 和 \bar{y} 为样本均值:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i)$$

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y(i)$$

由于脑的响应与刺激呈现的时间之间有一定延迟, 因此可用多个有时间延迟的刺激函数与响应曲线进行相关分析, 取其中相关系数最大者。然后设定域值, 把相关系数 r 大于或等于该域值的像素定义为“激活”, 并叠加在结构像上(用伪彩色表示 r), 从而生成相应的脑激活参数图(statistical parametric map)。由于目前对域值的设置没有统一的标准, 因此, 为了提供更全面的信息, 我们选用了两种不同的阈值。

1.4.2.2 多重线性回归分析和 GLT 首先将全模型与每个像素点的原始数据进行多重线性回归分析。设简单运动输入刺激函数为 $s(t)$, 复杂运动输入刺激函数为 $c(t)$, 得到:

$$Z_n = \beta_0 + \beta_1 n + \gamma_s s_n + \gamma_c c_n + \epsilon_n \dots\dots\dots (2)$$

其中, β_0 为基线噪音, β_1 为线性漂移噪音, ϵ_n 为高斯噪音, 时间延迟设为 0。由最小二乘法得到回归的拟合曲线, 并进行 F 检验, 假设:

$$H_0: Z_n = \beta_0 + \beta_1 n + \epsilon_n$$

$$H_a: Z_n = \beta_0 + \beta_1 n + \gamma_s s_n + \gamma_c c_n + \epsilon_n$$

那么, 对全模型的误差平方和 SSE(F) 和对基线的误差平方和 SSE(B) 可分别表示为:

$$SSE(F) = \sum_n (Z_n - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 n + \hat{\gamma}_s s_n + \hat{\gamma}_c c_n) \dots\dots\dots (3)$$

$$SSE(B) = \sum_n (Z_n - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 n))^2 \dots\dots\dots (4)$$

则对多重线性回归进行 F 检验的公式为:

$$F^* = \frac{\frac{SSE(B) - SSE(F)}{df_B - df_F}}{\frac{SSE(F)}{df_F}} \dots\dots\dots (5)$$

df_B 是基线模型的自由度, df_F 是全模型的自由度。由公式中看出: 如果 SSE(F) 远小于 SSE(B) 就可以拒绝原假设, 备择假设成立, 信号存在; 反之, 如果两者之

差很小, 则备择假设不能成立, 没有信号。

作为部分 F 检验的一般化, 对包含 s 线性约束的参数模型的原假设进行检验。假设:

$$H_0: C\beta = 0$$

$$H_a: C\beta \neq 0$$

那么, 可以给出满足上述线性约束的 β 的最小平方估计值:

$$b_R = b_F - (X^T X)^{-1} C^T (C (X^T X)^{-1} C^T)^{-1} C b_F$$

其中, b_F 是 β 在全模型下的最小平方估计值, b_R 是 β 在简化模型下的最小平方估计值。又全模型和简化模型的误差平方和:

$$SSE(F) = SSE(\beta_0, \beta_1, \gamma_{s,0}, \gamma_{c,0}) = (Z - Xb_F)^T (Z - Xb_F)$$

$$SSE(R) = SSE(\beta_0, \beta_1, \gamma_{s,0}) = (Z - Xb_R)^T (Z - Xb_R)$$

这样对回归结果进行 F 检验就是:

$$F^* = \frac{\frac{SSE(R) - SSE(F)}{df_R - df_F}}{\frac{SSE(F)}{df_F}}$$

同样, 如果 $SSE(F)$ 远小于 $SSE(R)$ 就可以拒绝原假设, 备择假设成立, 两个信号差异显著存在; 反之, 如果两者之差很小, 则备择假设不能设立, 两种信号没有显著差异。如果检验结果是前者, 则将 b_F 代入下式:

$$\hat{C}\beta = C b_F = [0 \ 0 \ -1 \ 1] \times \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \gamma_{s,0} \\ \gamma_{c,0} \end{bmatrix} = [LC(0)] = \gamma_{c,0} - \gamma_{s,0}$$

其中, C 是一个 $s \times P$ 矩阵, 对于本实验, $s = 1, P = 4$, $LC[0]$ 就是复杂运动与简单运动反应的差异。

通过全模型检验定义感兴趣区, 设定统计域值(全模型的 F 值; 见图 3), 把 LC 值用伪彩色表示在标准化的三维全脑结构像上的感兴趣区内, 即将符合检验的结果显示出来, 形成对两种刺激反应的相对强度的脑激活图。

1.4.2.3 时间反应曲线分析
为了更全面地了解脑对两种运动任务的反应特点和进一步检验新方法的可靠性, 我们还对激活区的时间反应曲线进行了分析。

2 结果

2.1 互相关分析 当域值为 0.45 ($P < 5.7 \times 10^{-5}$) 时, 简单运动所激活脑区除对侧 M1 外, 还包括双侧 SMA 和 PMC (图 1 上); 而采用相同的域值, 复杂运动所激活的脑区包括对侧 M1、双侧 SMA、PMC 和 PPC (图 1 下)。

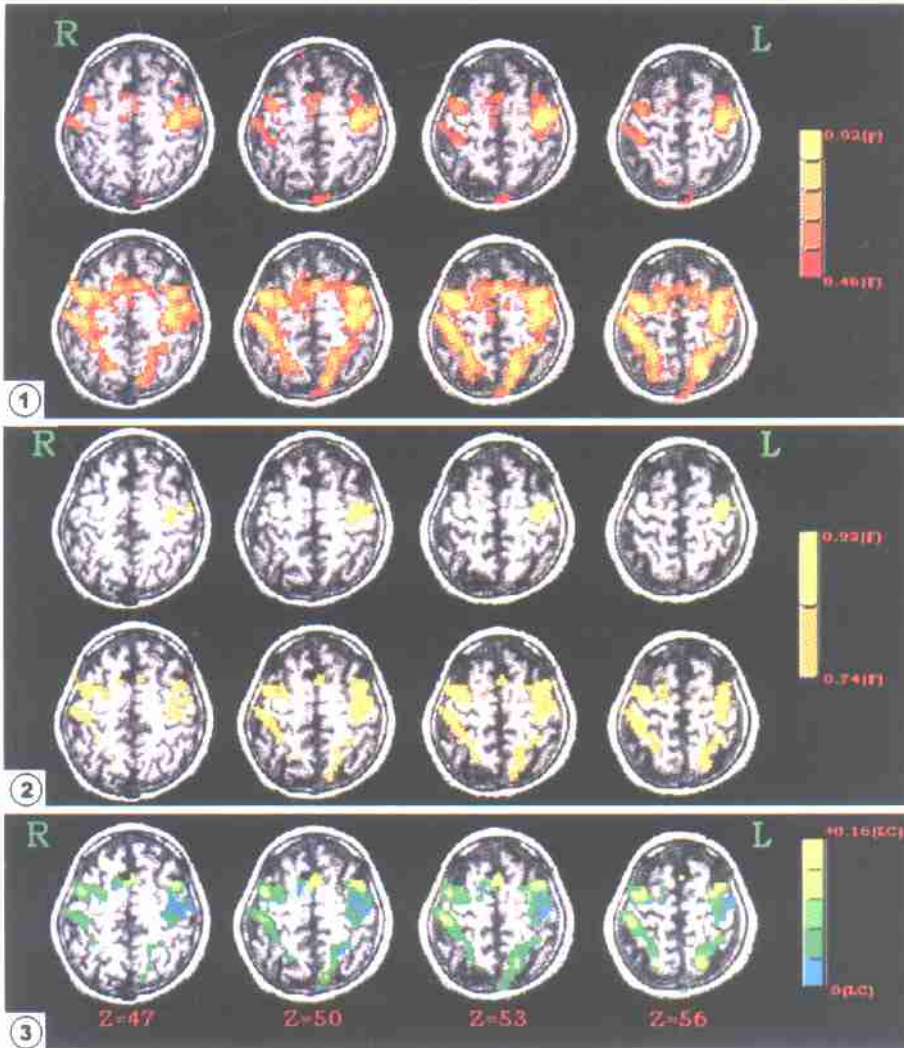


图 1 阈值取 $r = 0.45$ 时的相关激活图。上方为简单运动激活的脑区, 下方为复杂运动激活的脑区。
图 2 阈值取 $r = 0.75$ 时的相关激活图。上方为简单运动激活的脑区, 下方为复杂运动激活的脑区。
图 3 脑激活统计参数图。R 和 L 分别表示大脑左半球和右半球。Z 表示该层面在 Talairach 和 Tournoux 脑图谱标准坐标系中的位置。下方颜色柱中的不同颜色代表 LC 值的大小。

而当域值为 $0.75 (P < 3.0 \times 10^{-12})$ 时, 简单运动只激活对侧 M1 (图 2 上), 复杂运动激活了上述所有脑区, 尽管个别脑区的激活体积变小 (图 2 下)。

由以上结果可见, 采用不同的域值所得到的结果有很大的差异。

2.2 多重线性回归和 GLT 分析结果 采用多重回归分析可同时获得简单运动、复杂运动和全模型 (即两种运动任务的总体模型) 的统计参数图。由于本研究主要探讨新方法对两种任务脑激活的相对强度, 因此这里只给出了全模型统计参数图 (域值为: $F[1, 103] > 34.08$, 相当于 $P < 4.0 \times 10^{-12}$)。然后采用 GLT 对不同刺激反应的相对强度进行定量分析, 把 LC 值用伪彩色叠加于全模型统计参数图上, 便得到了多重线性回归和 GLT 分析综合的脑激活图 (图 3)。

根据全模型 F 检验, 简单和复杂运动过程中被激活的脑区包括对侧 M1 和双侧 SMA、PMC、PPC (图 3)。而根据图中伪彩色的变化可以看出, 各个激活脑都在一定程度上参与了简单和复杂运动, 所不同的只是两种任务的相对激活强度有一定差异。其中, 对侧 M1 在简单和复杂运动任务时的激活强度基本一致, 而在 SMA、PMC 和 PPC, 两种任务的相对激活强度呈现明显的梯度分布规律。其中, 双侧 SMA 和 PMC 从后到前, 参与简单运动的程度越来越低, 而参与复杂运动的程度却越来越高 (从绿色区域逐渐过渡到黄色区域); 对侧 PPC 正好呈现相反方向的梯度分布, 从前到后, 参与简单运动的程度越来越低, 而参与复杂运动的程度却越来越高。这说明: 第一, 尽管激活程度有所不同, 但各个脑区都参与两种运动任务, 即各个任务对激活的影响是相对的; 第二, 有明显的空间分布规律: 尤其对侧靠近 M1 的这一端简单运动和复杂运动差别不大, 而远离 M1 这一端, 两者差别逐渐增加, 在功能上呈现镜像对称的分布。

2.3 时间反应曲线分析结果 为了进一步验证上述结果, 我们对各个像素的时间反应曲线进行了分析 (图 4)。从梯度带上各典型区间的时间反应曲线能够清楚的看到各脑区参与程度的差异: A 区对复杂运动和简单运动的响应基本相同; B 和 C 区对复杂运动的响应逐渐强于简单运动; D 区只在复杂运动时被激活, 对简单运动几乎没有响应。不难发现, 多重回归分析和 GLT 得到的激活图与时间反应曲线非常吻合 (s, r, c 分别代表简单、静止、复杂运动任务)。

3 讨论

本研究探讨了多重回归和一般线性检验的综合分

析方法在 fMRI 数据处理中的应用, 并与常规的互相关分析方法进行了比较。

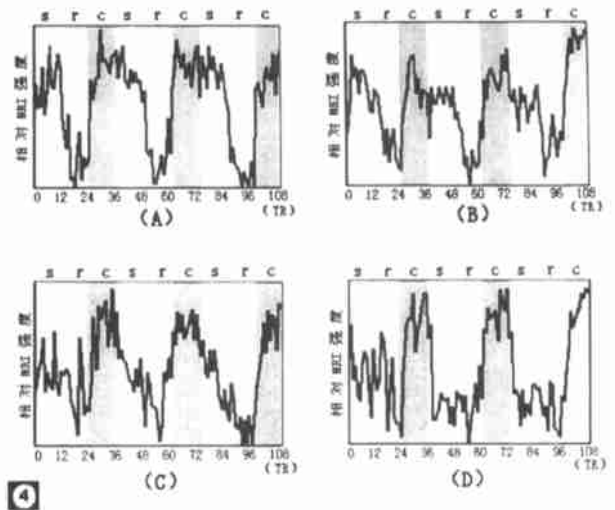


图 4 典型颜色代表区的时间反应曲线图。A: M1 中心区 (图 3 中的深绿色激活区) 的时间-反应曲线。B 和 C: PMC 后部和 PPC 前部 (图 3 中的浅绿色激活区) 的时间-反应曲线。D: PPC 后部 (图 3 中的黄色激活区) 的时间-反应曲线。

自从 Bandettini 等人 (1993) 用互相关分析 fMRI 数据以来, 这一方法便成为一种常规的数据分析手段。但由本文结果可见, 这种方法有许多局限性。首先, 该方法一次只能分析一种刺激所引起的反应, 而且在对其中一种刺激进行分析时需要忽略另一种刺激的反应。但由于两种刺激对 fMRI 信号的影响并不是完全独立的, 因此这样的处理方法是不合理的。其次, 目前对阈值的设定尚没有统一的标准, 而采用不同的域值可导致实验结果原则上的差异^[8]。以本研究为例, 当采用较高阈值时, 简单运动只激活 M1; 而当采用较低阈值时, 简单运动却进一步激活了 SMA 和 PMC 等次级运动区。对于简单运动的脑结构基础, 目前存在着两种对立的观点。一种观点认为, 简单运动只依赖于功能较低级的 M1, 而不依赖于 SMA 和 PMC 等功能较高级的次级运动区; 但另一种观点却认为, 简单运动与复杂运动都需要次级运动区的参与^[3]。本研究的相关分析结果显示, 采用不同的阈值可得出完全不同的结论。若采用较高的阈值则结果符合第一种观点, 而采用较低的阈值则可得出与第二种观点一致的结论。由此可见, 采用传统的统计手段是无法解决上述争论的, 而且这一争论可能正与不同研究者所采用的阈值不同有关。

本研究着重探讨了多重线性回归分析和 GLT 相结合的方法在 fMRI 数据处理中的应用。利用多重线性回归分析可以同时多种刺激的反应进行统计分

析,并可以获得全模型的统计参数图。这样,一方面可以克服互相关分析一次只能分析一种刺激并需要假设刺激间相互独立的缺点,另一方面又可以为进一步进行 GLT 分析奠定基础。GLT 主要用于分析多种刺激所引起的反应的相对强度间的差异,可以采用 LC 表示这些差异的连续变化,因此可不必设定阈值。这样可以避免因阈值不同而导致的的结果的差异。

我们采用这种新方法对相同的数据进行处理后发现,双侧 SMA、PMC、PPC 等次级运动区的确参与了简单运动,这一结果支持上述第二种观点。但本研究进一步发现,不同脑区在简单和复杂运动过程中的活动强度有很大差异。其中 M1 在两种运动任务时的激活程度基本一致,而 SMA、PMC 前部和 PPC 中后部在复杂运动时的激活强度明显大于简单运动(图 3)。这一结果不但很好地解决了上述关于简单运动是否需要次级运动区的争论(即次级运动区的确参与了简单运动,但参与的程度不如复杂运动),而且部分可以解释研究结果的分歧(选用高域值更容易的支持第一种观点的结论,而选用低域值者则常常得出支持第二种观点的结论^[3])。

更为重要的是,本研究所采用的新方法进一步揭示了两种运动任务下激活强度的空间分布。图 3 清楚地显示,在几乎所有的激活区都呈现一定的梯度分布规律。在 SMA 和 PMC,从后到前参与简单运动的程度越来越小,而对侧 PPC 则呈现相反的梯度分布趋势。我们^[9]和 Hanakawa 等(2003)^[10]最近发现,运动准备(想象)和运动执行的相对强度在这些脑区也呈现相似的梯度分布。SMA 和 PMC 的前部主要参与运动准备或想象,越往后则参与运动执行的程度越大,而 PPC 也呈现与上述两个脑区相反的梯度分布。综合这些研究和本实验的结果可以进一步作如下推论:大脑皮层运动系统由一些功能相对独立的脑区组成,这些脑区可以同时运动过程进行串行和并行加工。从其梯度分布特点看,这些脑区本身也可以看作有等级的加工系统。其低级成分参与运动执行和发起过程,因此即

便在简单运动时也被显著激活,而其高级成分则主要参与运动准备和编码过程,因此在运动准备任务和复杂运动任务时被进一步激活。这一结论与非人灵长类的电生理结果非常吻合。本结果表明,采用合理的分析手段,可以利用 fMRI 实验在活体人脑获得与动物实验一样精确的结果。

总之,运用多重回归和一般线性检验(GLT)对皮层功能区定位以及对两个以上的任务进行分析比较的方法较传统的相关分析有极大优越性,本实验以随意运动为例,但显然这些方法也可以推广应用到其它脑功能结构基础的研究。

参 考 文 献

- 1 Gui SZ, Li EZ, Zang YF *et al.* Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuro Report*, 2000, 11: 3849
- 2 Xiang H, Lin C, Ma X, *et al.* Involvement of the cerebellum in semantic discriminatin: an MRI study. *Hum Brain Mapp*, 2003, 18: 208
- 3 顾云,臧玉峰,翁旭初,等. 初级运动区参与外源性触发的利手和非利手单指运动. *科学通报*, 2003, 48: 1035
- 4 赵喜平著. 磁共振成像系统的原理及其应用. 北京: 科学出版社, 2000, 344
- 5 Cox RW AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 1996, 29: 162
- 6 Gudmund R. Iversen, Mary Gergen 著. 吴喜之等译. 统计学基本概念和方法. 北京: 高等教育出版社, 2000, 251
- 7 (美)Thomas Glover, (美)Kevin Mitchell 著. 生物统计学导论. 北京: 清华大学出版社, 2001, 253
- 8 Savoy RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychologica*, 2001, 107: 9
- 9 Zhu YH, Weng XC, Zhang MM, *et al.* Functional Anatomy of Motor Preparation and Execution Characterized by Event-related MRI NeuroImage, 2002, 14: s898
- 10 Hanakawa T, Immisch I, Toma K, *et al.* Functional Properties of Brain Areas Associated with Motor Execution and Imagry. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 989

(2003-09-08 收稿 2003-11-24 修回)

(上接第 92 页)血供丰富的肿瘤,进一步作血管造影分析血供来源,对术中及时采取措施阻断血供,减少出血,顺利切除肿瘤颇为重要。还要注意影像学资料与临床症状体征的结合分析,如术前病人有下肢感觉运动功能障碍,则宜安排 MRI 检查重点显示肿瘤对神经的侵犯情况。

参 考 文 献

- 1 Lewis SJ, Wunder JS, Couture J, *et al.* Soft tissue sarcomas involving the

- pelvis. *J Surg Oncol*, 2001, 77(1): 8
- 2 张善华,吕桃珍,王培军,等. 盆腔器官外软组织肿瘤的 CT 诊断. *临床放射学杂志*, 2001, 20(10): 781
- 3 Pui MH, Yang ZY, Li ZP, *et al.* Computed tomography of abdominal neurogenic tumours. *Australas Radiol*, 1998, 42(3): 183
- 4 曹觉,彭光春,王小宜,等. 原发性腹膜后肿瘤的 CT 诊断. *中国普通外科杂志*, 1999, 8(6): 424
- 5 杨立,叶慧义,郭晓东,等. 原发性腹膜后肿瘤累及邻近脏器的 CT、MRI 表现及其临床意义. *中国医学影像学杂志*, 2001, 9(6): 406

(2003-10-21 收稿 2003-12-03 修回)