

Identification of functional brain regions with resting-state fMRI data : an independent component analysis approach

DONG Guozhen^{1,5}, YANG Zhi^{1,5*}, WANG Pei-pei², LI Jing-wei¹,
XIAO Zhuang-wei³, HU Xiaoping⁴, WENG Xu-chu¹

(1. Laboratory for Higher Brain Function, Institute of Psychology, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. College of Medicine, Shantou University, Shantou 515031, China; 4. Biomedical Imaging Technology Center, Emory University, Atlanta 30322, USA; 5. Graduate University, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

[Abstract] Objective To examine the feasibility of functional localization in the human brain with resting-state (task-free) fMRI data using independent component analysis (ICA). **Methods** ICA was used to study the functional connectivity in resting-state in order to locate the functional regions. The resting-state fMRI data were collected using short TR, and the major impact of various physiological noises was eliminated after the data were low-pass filtered (cutoff frequency = 0.08 Hz). ICA components were verified through reproducibility analysis, and only highly reproducible components were retained in the analysis of data. The results of ICA and the "seed voxel" method were then quantitatively compared for consistency. **Results** ICA was able to separate the functional connectivity maps for motor and primary visual systems without selecting the "seed voxel". The results of ICA had high consistency with those of traditional "seed voxel" method. Furthermore, ICA simultaneously obtained the functional connectivity maps for the two systems within one dataset. **Conclusion** ICA overcame the subjectiveness in the "seed voxel" method, and was capable to obtain functional connectivity from resting-state fMRI data. This study supports the hypothesis that there is stronger functional connectivity within primary systems than between them. Moreover, the current study has demonstrated potential capability of ICA in clinical applications.

[Key words] Independent component analysis; Resting-state; Magnetic resonance imaging

利用独立成分分析技术和静息 fMRI 数据对脑功能区进行定位

董国珍^{1,5}, 杨志^{1,5*}, 王培培², 李静薇¹, 肖壮伟³, 胡小平⁴, 翁旭初¹

(1. 中国科学院心理研究所脑高级功能实验室, 北京 100101; 2. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069; 3. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515031; 4. Emory 大学生物医学影像技术中心, 美国 亚特兰大 30322; 5. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

[摘要] 目的 验证可否利用独立成分分析(ICA)技术和静息 fMRI 数据对脑功能区进行定位。**方法** 利用 ICA 方法, 通过研究静息状态的脑功能联结来获取功能区的定位。静息数据的采集采用短 TR, 在低通滤波(截止频率 0.08 Hz)后可以去除生理噪声的主要影响。在数据分析中, 对 ICA 结果进行了可复制性分析, 只保留可复制性较高的成分, 之后将 ICA 结果与传统的“种子像素”方法获得的结果进行定量的一致性分析。**结果** ICA 能够在不设定“种子像素”的情况下从静息 fMRI 数据中分解出运动系统和初级视觉系统的功能联结图, 并在所有被试上都与“种子像素”方法有较高一致性。ICA 在同一数据中可以同时分解出上述两个系统的功能联结图。**结论** ICA 克服了“种子像素”方法的主观性, 稳定、准确地从静息 fMRI 数据中分解出了脑功能联结图。本研究支持初级功能系统内的联系要明显强于系统间的联系的假设, 显示 ICA 方法具有良好的临床应用潜力。

[关键词] 独立成分分析; 静息; 磁共振成像

[基金项目] 国家自然科学基金委项目(30670674)。

[作者简介] 董国珍(1974 -), 女, 山东即墨人, 博士。研究方向: 学习和记忆的脑机制。E-mail: donggz@psych.ac.cn

[通讯作者] 杨志, 中国科学院心理研究所, 100101。E-mail: yangz@psych.ac.cn

[收稿日期] 2008-04-28 **[修回日期]** 2008-07-29

[中图分类号] R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2008)11-1829-04

利用 fMRI 对患者进行脑功能区的精确定位对制定合理的神经外科手术方案具有重要意义,并已被逐渐应用于临床实践^[1-2]。本研究尝试采用空间独立成分分析(spatial independent component analysis, sICA)分离静息状态下视觉和运动系统的功能成分,并以“种子法”验证该方法在功能区定位中的可行性和可靠性。

1 资料与方法

1.1 被试和任务设计 10 名健康被试(5 名女性,22~42 岁,均为右利手)参加了实验。每名被试接受 4 个功能磁共振序列扫描:静息 1、运动任务、静息 2、视觉任务。静息 1 和运动任务扫描运动皮层,静息 2 和视觉任务扫描视觉皮层。在运动任务中,被试执行运动手指“cue-go”任务^[3-4]。“cue-go”模式将运动准备和运动执行功能分开,首先给被试呈现一个手指运动序列,让被试观察但不做动作,即“cue”。之后等待一个随机长度的时间间隔,出现“go”信号,让被试开始执行刚刚观察到的手指运动序列。“cue”和“go”刺激各持续 2 s,而刺激间隔在 8~16 s 间伪随机取值,总共 14 组“cue-go”刺激。视觉任务是以 60 s 为周期的组块设计,在其中的 30 s 中,让被试注视以 8 Hz 为频率闪动的黑白“棋盘格”图案,而另外 30 s 则注视屏幕中心的十字。

1.2 MR 成像序列和参数 扫描在 1.5 T Philips Power Station 扫描仪上进行。功能磁共振扫描采用 T2* 加权 EPI 序列,包含 5 层,层厚=5 mm,无间隔,FOV 为 230 mm,matrix=64×64。对于两个静息扫描,TR/TE=700/50 ms,flip angle=70°,共扫描 600 个 TR。对于运动/视觉任务扫描,TR/TE=2000/50 ms,flip angle=90°,共扫描 162/135 个 TR。为了精确定位脑功能区,还分别扫描了与运动/视觉任务同位置的 T1 加权 SE 图像。

1.3 图像分析

1.3.1 图像预处理和激活区检测 所有数据都进行了三维的图像对齐,以减少在扫描中被试头动造成的伪影。AFNI^[7]中的多重线性回归模型被用于运动/视觉任务数据的分析,从而获得运动系统和初级视觉系统的激活图。两个静息数据在三维图像对齐步骤后,又进行了去线性漂移和低通滤波处理。低通滤波的截止频率为 0.08 Hz,由于采集静息数据的 TR 较短,低通滤波后的数据不包含心跳和呼吸噪声的一次谐波,因此排除了生理噪声的大部分影响。

1.3.2 “种子像素”方法 第一步也是最重要的一步就是选取“种子”。为避免选取“种子像素”的主观性,本研究选取任务激活图中左侧初级运动区或左侧初级视觉区中激活最强的像素为“种子像素”。在计算“种子像素”的时间序列与脑中其他像素的时间序列的互相关系数后,将相关系数大于 0.5 (P<0.001) 的像素保留,从而得到功能联结图。

1.3.3 sICA 方法 首先须将四维的 fMRI 数据重组为二维的数据矩阵,一维是时间,另一维是像素。在 sICA 的框架下,时间点数为数据的维数,而像素数为数据的样本数。在 ICA 分解前,PCA 被用于将数据降维。数据的维数从 600 被降到 60,降维后的数据包含了原数据中 99% 的变异。此后,基于固定点算法的 FastICA 方法^[8]被用于数据的分解。在 ICA 分解中,独立成分分数被设定为降维后数据的维数,即 60,分解的方式为批量处理,使用的非高斯性度量函数为 $G(y) = \log(\cosh(ay)) / a$ 。分解后,每个独立成分被分别做 Z 变换,如果以某个 Z 值如 Z>1.5 为阈值,保留高于阈值的像素,则得到该成分的更加明确的成分图。

1.3.4 可复制性分析 为避免固定点优化算法和数据噪声带来的随机性,ICA 分解被重复了 15 次。利用空间相关系数(spatial correlation coefficient, SCC)作为衡量成分相似性的指标,感兴趣成分在 15 次重复间的可复制性被用于筛选不确定的成分。首先对每次重复分解得到的成分图做 Z 变换(但不设阈值),得到标准化的成分图,其次计算第一次分解中的感兴趣成分与其他重复分解中各成分的空间相关系数,并在每次重复分解中取最高的一个,所有重复分解中得到的最高值均值被称为可复制性系

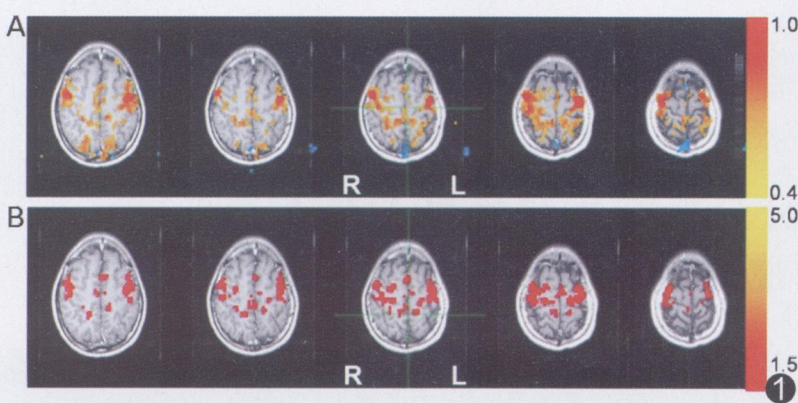


图 1 “种子像素”方法(A)和 sICA 方法(B)获取的运动系统的功能联结图 A. 中颜色条表示相关系数; B. 中颜色条表示 Z 值

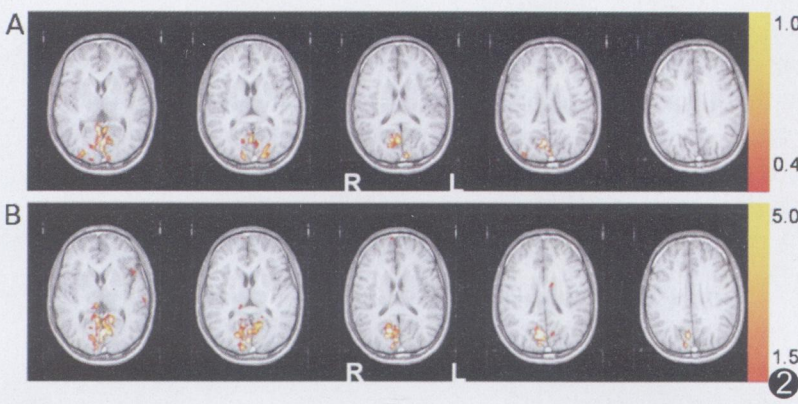


图 2 “种子像素”方法(A)和 sICA 方法(B)获取的初级视觉系统的功能联结图 A. 中颜色条表示相关系数; B. 中颜色条表示 Z 值

数(RC),用公式表示为: $RC = (\max(SCCi)) / (n - 1)$, ($n = 15$)。RC 代表某个成分在 ICA 重复分解中的可复制性。取 RC 大于 0.7 的成分进入后续分析。

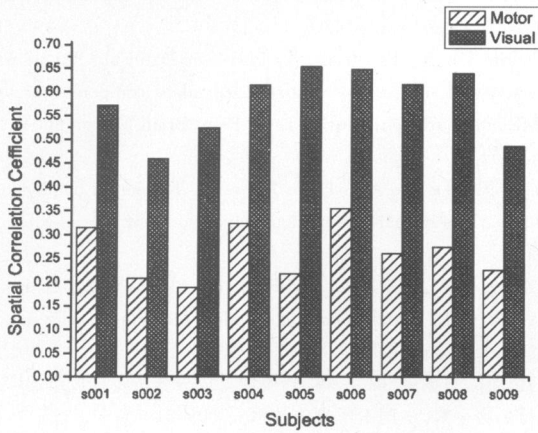


图3 “种子像素”方法和 sICA 方法的结果在所有被试中的一致性

1.3.5 两种方法的一致性分析 为验证 sICA 方法的准确性,利用 SCC 对“种子像素”方法和 sICA 方法的结果进行比较。计算时两种方法得到的功能联结图不设阈限,直接计算相关系数。

2 结果

1 名被试因没有正确执行任务而被剔除,对其他被试的数据进行了完整的分析。以任务激活的最高激活像素为“种子像素”,本研究在每个被试的数据中都获得了运动系统及初级视觉系统在静息条件下的功能联结图(图 1A、2A)。sICA 方法也获取了相应的功能联结图(图 1B、2B)。经过可复制性分析,有极少数感兴趣的成分被剔除,所保留的感兴趣成分都有着较高的可复制性,可复制性系数大于 0.85。

从图 1 和图 2 可以看出:首先,从解剖位置上功能联结图中的脑区是合理的,与任务激活区相一致;其次,两种方法得到的功能联结图是相近的。图 3 展示了在每个被试的数据中用“种子像素”方法和 sICA 方法获取的功能联结图的一致性,SCC 越高,则两组功能联结图的一致性就越高。从图 3 中可见,在所有被试中,两种方法的结果是相似的,初级视觉系统的功能联结图相似度要高于运动系统的功能联结图。此外,作为多元方法的 sICA 方法可在同一个数据中获得多个系统的功能联结图。图 4 展示了 sICA 方法在同一个数据中获得的运动系统(图 4A)和初级视觉系统(图 4B)的功能联结图。

3 讨论

常规 fMRI 技术要求患者完成手指运动、词汇判断等任务,而在临床实践中,患者常常不能完成或配合这些任务,从而限制了 fMRI 的应用。利用“种子法”业已在视觉、听觉、语言、记忆等功能系统内揭示主要的功能脑区^[5]。“种子法”研究运动系统在无任务条件下的功能联结是从初级运动皮层(MI)选择一个像素作

为种子,计算该像素与其他像素时间序列的互相关系数。研究发现,在静息状态下,同一功能网络内的脑区间和脑区内的神经活动具有很高的同步性;而不同功能网络之间的活动不同步。因此,采用静息 fMRI 数据实现不同功能区的定位和分离是完全可能的。但“种子像素”方法存在两个重要缺陷:第一,“种子像素”的选取通常需要激活任务或研究者的主观判断;第二,对于相关系数阈值的确定目前没有适合的准则,不同研究的随意性很大。这些缺陷限制了该方法的临床应用。

本研究采用 sICA 分析静息 fMRI 可以获得视觉和运动脑功能的定位,不但对该方法本身进行了可重复性分析,而且将其与“种子像素”方法进行了比较,从而保证了研究结果的稳定性和可靠性。可重复性测试已被证明是保障 ICA 结果稳定可靠的重要方法^[6]。更为重要的是,多元方法的 sICA 方法能够在同一数据中获得运动和初级视觉系统的功能联结图,不但支持初级功能系统内的联系强于系统间的联系的假设,而且显示该方法良好的临床应用潜力。该方法成熟以后,患者只需在磁体内平静地躺上 10 min 左右就可获得其重要脑功能区的精确定位,而无须执行任何认知任务。

有研究者提出,复杂的脑功能是由大规模的神经网络以功能联结的方式实现的^[7]。本研究的理论意义在于进一步验证了功能联结的存在(主要在 BOLD 信号的低频振荡),并显示了 ICA 方法应用于脑功能联结研究的优势。该方法不要求对功能数据的先验知识和解剖位置信息,完全从数据本身的性质出发分解出相互独立的成分。在缺乏先验知识条件下,ICA 方法可避免“种子像素”方法中的主观性,更适于探索性分析。

需要指出的是, Van de Ven 等^[8]也曾进行过类似的研究,但该研究没有对信号的频率进行适当筛选,而本研究从低频的 BOLD 信号振荡上提取信息。这种方法对增强数据的信噪比是有益的。而且数据经滤波后其有效维数明显降低,从而降低了计算量。另外,本研究使用了高采样率,从而避免了心跳、呼吸等生理噪声在欠采样条件下的一次谐波对低频功能联结分析的影响,而这一因素可严重影响静息 fMRI 的结果^[9-10]。

本研究需要改进之处为以下两点:一是 ICA 分解出的脑功能联结图的阈值设定没有客观的准则,这是由于 ICA 方法

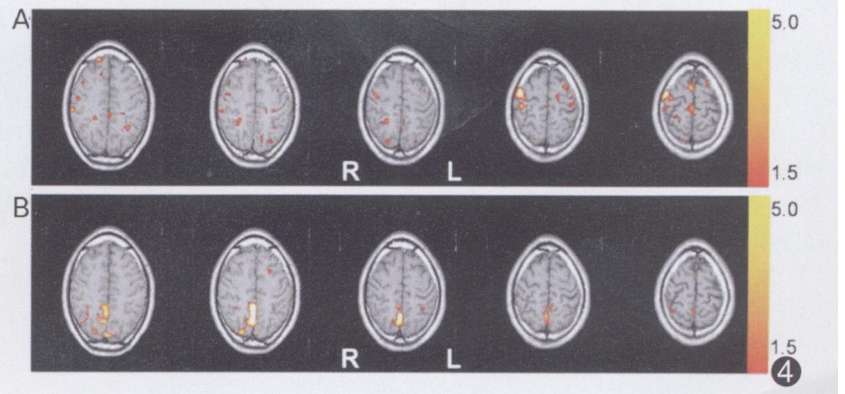


图4 sICA 方法在同一数据中获得的运动和初级视觉系统的功能联结图 A. 中颜色条表示相关系数; B. 中颜色条表示 Z 值

本身的性质导致的。由于 ICA 分解得到的成分在概率分布上是最大化非高斯性的,因此没有简单的概率分布来支持假设检验。有研究者使用多个正态分布和 Gamma 分布的组合来拟合每个成分的灰度分布,并对结果加以统计推断^[11]。但这并不是通常意义上的控制第一类错误率的统计推断。也有研究者利用蒙特卡罗随机方法对成分图进行非参数统计推断^[12],其缺点是计算量很大。二是 ICA 分解的独立成分数没有客观的确定准则,而是利用了主成份对数据变异的解释率。利用 PCA 对数据进行降维的风险是丢失信号。Mc Keown 等^[13]在研究中指出,有些有意义的成分仅占数据总变异的 1%~2%。有研究者提出用 AIC 和 BIC 准则来估计数据的有效维数^[14],但在本研究中,这两种估计准则并不稳定,不能够对所有的数据给出合理的估计。

[参考文献]

- [1] Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, et al. Functional MRI-guided surgery of intracranial tumors. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 68(1-4 Pt 1):98-105.
- [2] Ma L. Clinical application of functional magnetic resonance imaging in China. *Chinese Medical Journal*, 2006, 119(15):1235-1236.
- [3] Cui S, Li E, Zang Y, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport*, 2000, 11(17):3849-3853.
- [4] Lin CY, Xiao ZW, Shen L, et al. Similar brain activation patterns for writing logographic and phonetic symbols in Chinese. *Neuroreport*, 2007, 18(15):1615-1621.
- [5] Rykhlevskaia E, Gratton G, Fabiani M, et al. Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: a review. *Psychophysiology*, 2008, 45(2):173-187.
- [6] Yang Z, LaConte S, Weng X, et al. Ranking and averaging independent component analysis by reproducibility. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29(6):711-725.
- [7] Bressler S. Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Res Rev*, 1995, 20(3):288-304.
- [8] Van de Ven V, Formisano E, Prvulovic D, et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22(3):165-178.
- [9] Biswal B, De Yoe AE, Hyde JS, et al. Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magn Reson Med*, 1996, 35(1):107-113.
- [10] Zhang WW, Shi ZW, Yan F, et al. Blind source separation for group fMRI signals using independent component analysis. *Chin J Med Imaging Technol*, 2005, 21(3):333-335.
- [11] 张伟伟,史振威,阎芬,等.利用独立成分分析实现成组的 fMRI 信号的盲分离. *中国医学影像技术*, 2005, 21(3):333-335.
- [12] Beckmann CF, Smith SM. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 2004, 23(2):137-152.
- [13] Schmithorst VJ, Holland SK. A data-driven method for analysis of associated time courses found from group independent component analysis. *ISMRM Seattle*, 2006:6-12.
- [14] Mc Keown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*, 1998, 6(5-6):368-372.
- [15] Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, et al. Independent components analysis applied to fMRI data: a natural model and order selection. *NSIP Baltimore MD*, 2001, 48(1):180-192.

书讯

由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 PET/CT 中心主任于丽娟教授主编的“普通高等教育‘十一五’国家级规划教材”《PET/CT 诊断学》将于 2008 年 8 月下旬由人民卫生出版社出版。该教材由哈尔滨医科大学、广州中山大学医学院、天津医科大学、中国医科大学、南方医科大学共同参与编写。教材分 2 篇,共 14 章,第一篇为总论,包括第 1~4 章,主要介绍了 PET/CT 的成像原理、检查方法、正电子放射性药物的合成、代谢及分布特点;第二篇为各论,包括第 5~14 章,按照解剖部位分别介绍了 PET/CT 在具体疾病上的应用,重点放在 PET/CT 表现及临床意义上。该教材力求把 PET 的代谢特点和 CT 的形态特点作为一个整体来进行描述,给出 PET/CT 诊断的基本框架,重在应用,略去晦涩的数学公式,简化艰深的原理,给出 PET/CT 诊断的要点,以便学生掌握,并配置了适量的图片,图文并茂,便于理解。本书主要供影像与核医学专业学生使用,也可供影像和临床医师及相关专业人员阅读参考。

联系人 于丽娟 电话:13936183996;E-mail:yulijuan2002@yahoo.com.cn

田墨涵 电话:13945676188;E-mail:tianmohan2000@yahoo.com.cn

通信地址 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 PET/CT 中心,邮编:150081