

文章编号: 1001- 2486(2010) 01- 0147- 05

基于 fMRI 的静息状态脑功能复杂网络分析*

柯 铭^{1,2}, 沈 辉¹, 胡德文¹

(1. 国防科技大学 机电工程与自动化学院, 湖南 长沙 410073;

2. 兰州理工大学 电气工程与信息工程学院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 分析静息状态下人脑中不同区域之间的功能连接模式对研究静息状态下人脑正常功能活动具有重要意义。基于复杂网络理论对脑功能网络进行建模, 考察静息状态脑功能网络的结构和拓扑特性。结果显示, 网络具有小世界性质和无标度特性。进一步引入一种概率混合模型分析网络社团结构, 得到的 10 个子网络中包含视觉系统、听觉系统、运动系统、默认网络以及与执行和工作记忆相关的脑区。推测出静息状态脑功能网络是由这些相对独立又彼此关联的子网络组成, 其中楔前叶和扣带回作为网络的关键节点, 在信息调度和传递中占据重要地位。

关键词: 功能连接; 复杂网络; 静息状态; 中心化; 社团; 功能磁共振成像

中图分类号: O334 文献标识码: A

A Functional Complex Network Analysis in the Resting Brain Based on fMRI

KE Ming^{1,2}, SHEN Hui¹, HU De-wen¹

(1. College of Mechatronics Engineering and Automation, National Univ. of Defense Technology, Changsha 410073, China;

2. College of Electrical and Information Engineering, Lanzhou Univ. of Technology, Lanzhou 730050, China)

Abstract: It is important to understand the functional activity of the human brain during the resting state by analyzing the functional connectivity between the regions. The resting-state brain functional network was constructed based on the complex network theory. The result of analyzing the structure and topology of network showed that the resting-state brain functional network was a sparse and scale-free small-world network. Furthermore, a probabilistic mixture models was introduced to detect the community structure, which revealed 10 sub-networks underlying the network, including the visual system, auditory system, motor system, and default-mode network, as well as the brain regions associated with the executive and working memory function. Our findings suggested that the resting-state functional network of human brain was composed of these relatively independent and overlapping sub-networks, and the precuneus and cingulate gyrus played important roles in dispatching and transferring information of network.

Key words: functional connectivity; complex network; resting state; centralization; community; functional magnetic resonance imaging

在任务相关的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究中, 静息状态常常作为任务状态的对照, 而每个被试的脑功能活动则通过任务状态减去静息状态得到。1995 年, Biswal^[1] 等研究发现, 无外界刺激状态即静息状态下运动皮层以及与运动功能相关的脑区内血氧水平依赖信号存在低频同步相关性, 表明这些区域存在功能连接性。随后人们通过检测这种低频同步波动, 发现视觉^[2]、听觉^[3] 和语言^[4] 等系统在静息状态也存在功能连接性, 并且随着刺激加强, 相关性也逐渐增强^[4]。还有研究者报道, 人脑存在一个默认网络^[5-6]。属于这个网络的脑区在静息状态呈现很强的功能连接; 而在任务阶段表现为一致性衰减。此外, 静息 fMRI 对于研究那些完成各种认知实验困难的病人(例如, 精神分裂症、帕金森病) 的大脑提供了一种解决方案。因此分析静息状态下脑内不同区域之间的功能网络连接对于研究静息状态人脑正常功能活动以及疾病引起的变化都具有重要意义, 已得到国内外学者的广泛关注^[7]。

* 收稿日期: 2009- 07- 09

基金项目: 国家部委资助项目(2007CB311001); 国家自然科学基金资助项目(60835005, 60771062, 90820304)

作者简介: 柯铭(1978-), 女, 博士生。

复杂网络是随网络理论和计算机技术发展而出现的新理论,并被广泛应用在物理科学、生命科学、社会科学和信息科学等领域^[8]。最近,复杂网络理论开始被引入到神经科学领域中,用来描述复杂的脑解剖网络和功能网络,以及网络组织和演化^[9]。复杂网络具有的两个主要属性分别是小世界性质和无标度特性。具有较高的局部聚类 and 较短的路径长度的网络称为小世界网络^[10]。网络具有无标度性质则指网络的度分布服从幂率分布,即网络中大部分节点度值很低,只有少量节点与许多节点相互连接^[11]。本文研究的主要目的是基于复杂网络理论来建模静息状态人脑功能网络,从全局角度探讨功能网络的结构和拓扑特性。

1 网络构建

本研究共征集 26 名健康志愿者, fMRI 数据采集是在 GE Signa 1.5T 扫描仪上进行。为了阻止头动,被试者头部采用海绵垫固定。在扫描过程中,被试者只需闭上眼睛,全身放松,保持清醒。扫描参数如下:TR(扫描重复时间) = 2000ms, TE(回波时间) = 40ms, FOV(视野范围) = 24cm, FA(旋转角度) = 90°, matrix = 64 × 64, slice thickness(层厚) = 5mm, gap(层间距) = 1mm, 共 20 层轴状位图像覆盖全脑。每个被试者共采集 180 帧功能像。数据预处理使用 SPM2(Statistical Parametric Mapping 2) 软件包来完成。构造出一个灰质掩码图像,对标准化后的功能像使用此灰质图像进行掩码处理,得到脑内体素共 5130 个。

被试者脑内每个体素看作网络中的一个节点,节点之间的连边由体素之间的功能连接来判定。步骤如下:由两个体素的时间序列计算它们的 Pearson 相关系数

$$a_{ij} = \frac{\sum (r_i - \bar{r}_i)(r_j - \bar{r}_j)}{\sqrt{\sum (r_i - \bar{r}_i)^2} \sqrt{\sum (r_j - \bar{r}_j)^2}} \quad (1)$$

其中, r_i 和 r_j 分别表示体素 i 和体素 j 的时间序列, \bar{r}_i 和 \bar{r}_j 表示时间序列的均值。由此得到一个对称的相关系数矩阵 A (大小为 5130 × 5130)。随后,采用单样本 t 检验来判断网络中节点 i 和节点 j 是否有边相连,从而构建出不同显著性水平下不同阈值对应的静息状态脑功能网络。

2 网络特性分析和结果

分别采用显著性水平 α 为 0.05、0.01 和 0.001 对体素之间的功能连接显著性进行判定。阈值设定从 0 开始,每次增加 0.1,得到不同条件下的脑功能网络邻接矩阵。随后计算了网络平均度 $\langle k \rangle$, 网络的聚类系数 C 和网络特征路径长度 L , 以及相同规模随机网络聚类系数 C_{rand} 和特征路径长度 L_{rand} 。当相同规模脑功能网络与随机网络的聚类系数比值 $\gamma = C/C_{rand} \gg 1$, 同时特征路径长度比值 $\lambda = L/L_{rand} \sim 1$ 成立时^[10], 可以认为该网络具有小世界网络属性。表 1 给出了显著性水平 $\alpha = 0.001$ 时不同阈值的网络统计特性结果。随着阈值升高,网络平均度迅速减小,聚类系数变化不大,对应的随机网络聚类系数却显著变小,比值 γ 相应显著升高,当相关系数 T 达到 0.3 时, C 比 C_{rand} 大一个数量级;而 L 与 L_{rand} 同步变化,比值 λ 一直接近 1。由此可以看出,静息状态脑功能网络具有小世界特性,并随着阈值升高,更加显著。

表 1 显著性水平 $\alpha = 0.001$ 时不同阈值下的静息状态脑功能网络统计特性*

Tab. 1 Statistical properties of the resting brain functional networks in a series values of the correlation threshold on $\alpha = 0.001$

T	N	$\langle k \rangle$	C	L	C_{rand}	L_{rand}	γ	λ
0	4470	1494.5676	0.5996	1.7087	0.2913	1.6447	2.0579	1.0389
0.1	4310	340.3789	0.3938	2.2755	0.06633	1.9336	5.9371	1.1768
0.2	4193	66.1466	0.3765	3.4932	0.01289	2.4077	29.1947	1.4508
0.3	4034	18.8803	0.3007	6.8435	0.003792	4.0529	79.2999	1.6885

* T 表示相关系数的阈值; N 表示网络中度至少为 1 的节点总个数。

表 2 阈值 $T=0.3$ 时不同显著性水平下的静息脑功能网络统计特性*Tab. 2 Statistical properties of the resting brain functional networks in three values of significance level on $T=0.3$

α	N	$\langle k \rangle$	C	L	C_{rand}	L_{rand}	γ	λ
0.05	4274	76.1446	0.4038	3.6915	0.01474	2.3032	27.3852	1.6028
0.01	4184	40.4269	0.3708	4.8614	0.007783	3.1246	47.6518	1.5678
0.001	4034	18.8803	0.3007	6.8435	0.003792	4.0529	79.2999	1.6885

* α 表示显著性水平, 其他符合的含义与表 1 相同。

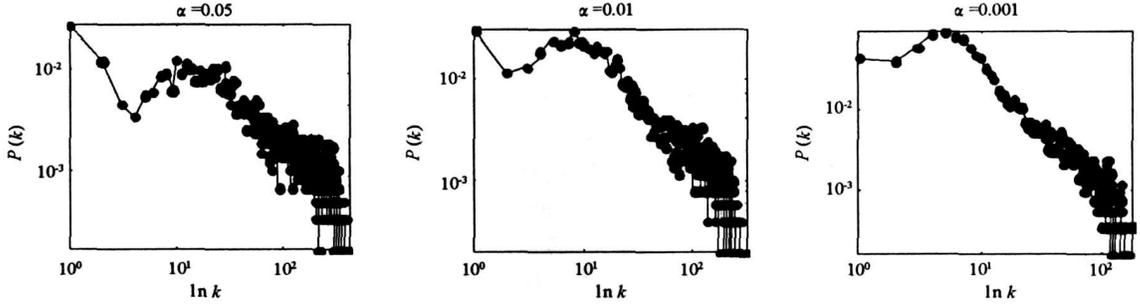


图 1 三种显著性水平下阈值为 0.3 对应的静息状态的脑功能网络的度分布

Fig. 1 The degree distribution of the resting brain functional network in three values of significance level at a threshold of 0.3

在构建网络时, 网络的平均度 $\langle k \rangle$ 必须大于网络节点数 N 的自然对数 ($\ln(5130) = 8.5429$)^[11]。从图 1 中可以看出, 选择阈值 $T=0.3$ 为宜, 此时网络的平均度 $\langle k \rangle$ 为 18.8803, 略大于 8.5429。为了使结果具有一般性, 把三种显著性水平下 $T=0.3$ 的网络统计特性列在表 2 中。从表 2 中可以看出, 不同显著性水平下, 网络总体统计特性基本一致: 在三种显著性水平下网络聚类系数 C 变化不大, 比相同规模随机网络的 C_{rand} 大一个数量级; 网络的特征路径长度 L 与随机网络的 L_{rand} 同步变化, λ 一直接近 1。三种显著性水平 0.05、0.01 和 0.001 下得到的网络的度分布显示在图 1 中, 可以看出, 在对数坐标系下表现为向右倾斜的曲线并带有一个较大尾部, 都近似服从幂率分布 $p(k) \sim k^{-\beta}$ ($\beta = 1.53, 1.60, 1.65$)。

复杂网络中的节点中心化指标可描述节点在网络中的重要程度, 如节点的度 (Degree) 和介数 (Betweenness) 等^[12]。通过对脑内的体素以及脑区按度值和介数值排序, 并提取度值和介数值最大的前 100 个体素和前 10 个脑区, 发现楔前叶和扣带回都占有比较大的比例, 在网络中扮演重要角色。由此可以推测, 这两个脑区可能是静息状态脑功能网络中的关键脑区。它们不仅和网络中其他区域或节点存在广泛联系, 而且是信息传递的枢纽点。

引入一种概率混合模型^[14]来探讨脑功能网络的社团结构。在概率混合模型中, 由 n 个节点组成的网络用邻接矩阵 A 来表示, A 中元素 $a_{ij} = 1$ 表示节点 i 和节点 j 有边相连, $a_{ij} = 0$ 则表示无边相连。假设网络由 c 个社团或组构成, 一个组是由具有相似连接模式的一组节点组成, 记为 m 。 θ_{mi} 定义为组 m 中一个指定节点与节点 i 的连接概率, π_m 定义为节点在组 m 中的百分比或者说随机选择的节点落入组

m 的概率。参数 θ_{mi} 和 π_m 满足归一化条件, $\sum_{i=1}^n \theta_{mi} = 1$, $\sum_{m=1}^c \pi_m = 1$ 。 q_{im} 表示节点 i 属于组 m 的概率, 有

$$q_{im} = \frac{\pi_m \prod_j \theta_{mj}^{A_{ij}}}{\sum_s \pi_s \prod_j \theta_{sj}^{A_{ij}}} \quad (2)$$

反过来, 有

$$\pi_m = \frac{1}{n} \sum_i q_{im}, \quad \theta_{mj} = \frac{\sum_i A_{ij} q_{im}}{\sum_i k_i q_{im}} \quad (3)$$

其中, $k_i = \sum_j A_{ij}$ 。设置初始值 $\pi_m = 1/c + \varepsilon$ 和 $\theta_{mi} = 1/n + \varepsilon$, ε 为一个很小的随机值。采用不断迭代的方

式,最终确定 q_m 的输出,则相应的社团个数和结构也确定了。

以 $\alpha = 0.001$ 条件下 $T = 0.3$ 对应的网络为例,分析网络社团结构。所得结果显示,静息状态脑功能网络可分为 10 个较大的功能社团或子网络(表 3)。这些子网络中,包含视觉网络、听觉网络、运动网络、默认网络和与执行、工作记忆相关的脑区。此外还有 74 个节点不属于任何一个子网络,称为网络关键点,其中 28 个节点位于扣带回,30 个节点位于楔前叶内,12 个节点位于楔叶,4 个节点位于中央后回。

表 3 划分的社团情况

Tab. 3 The dividing community

社团	节点总数	包含脑区	涉及的功能网络
1	222	枕中回(BA37)、舌回(BA17/18/19)、楔叶(BA18)、楔前叶(5)、后扣带(BA30)、颞中回(BA37/39)、小脑	视觉网络
2	259	额内侧回(BA9/10)、额下回(BA9/44)、前扣带(BA32/24)、扣带回(BA33/24)、楔前叶(BA7)、中央回(BA6)	默认网络
3	1056	颞叶(BA22/21/41/42/20/38)、额叶(BA11/45/47)、小脑、豆状核、尾状核	听觉网络
4	363	顶下小叶(BA40)、中央前回和中央后回(BA1/2/3/4/6)、额叶(BA9/10/47)	运动网络、执行网络
5	395	小脑、前扣带、枕下回(BA18/19)、额上回和额内侧回(BA10/11)	工作记忆网络
6	210	楔叶(BA18/19)、楔前叶(BA7)、枕叶(BA18/19)、顶下小叶(BA40)、颞上回(BA22)	视觉网络
7	131	扣带回、楔前叶、顶下小叶和颞上回	默认网络
8	266	丘脑、尾状核、豆状核	皮质下的核团内部通路
9	570	豆状核、尾状核、颞叶(BA20/21/22/38)、海马旁回、枕中回(BA19)、顶下小叶(BA40)、楔前叶(BA7)、中央前回和中央后回(BA1/2/3/4/6)、额叶(BA10/11/45/46)	额到颞的通路
10	486	海马旁回、小脑、脑岛、枕叶(BA17/18/19)、颞叶(BA41/37/38)、额叶(BA11/25/47)	颞到枕的通路

3 讨论

针对一组正常被试者在静息状态下的 fMRI 数据进行复杂网络模型建模,探讨人脑功能网络的结构和特点。

采用计算单个被试者的功能连接系数,然后对得到的相关系数进行组内的统计分析,判断体素之间功能连接的显著性。这样有效拓宽了功能连接系数的范围,降低了相关系数阈值的设定门限,减小离散点的干扰,同时对于没有达到显著性水平的功能连接系数予以舍弃。

早期的解剖研究已经报道了猫和猕猴大脑的结构网络表现出相对高的聚类系数和短的路径长度^[15]。随后有研究者使用 EEG 和 fMRI 报道了人脑功能网络拓扑特性呈现小世界属性^[16]。本文的研究进一步验证了人脑功能网络在静息状态下也具有小世界网络拓扑特性。此外,我们的研究结果和 Eguiluz^[11]等的报道一致,充分说明人脑功能网络在基于体素水平上具有无标度特性,网络度分布在任务状态和静息状态都服从幂率分布。

楔前叶和扣带回内的节点拥有较高的度值,说明这两个脑区与网络中许多节点有边相连,具有较大的影响力。同时,楔前叶和扣带回内的节点也拥有较高的介数,表明这两个脑区在信息传递的最短路径中占有重要位置,具有枢纽作用。早期研究显示,楔前叶和后扣带皮层作为大脑的高度警备活动状态的脑区,负责不断地收集周围世界和我们自身的信息(例如痛、饥饿或渴),并自动地对这些资源进行分配^[5]。当有持续性的任务需要集中注意力时,这种广泛收集信息的功能将被削弱。在静息状态或休息状态,楔前叶和扣带皮层都是脑内新陈代谢活动最大的脑区之一^[5]。植物人的大脑内,它们与额叶区域的连接已经被损伤^[17]。Greicius 等通过 fMRI 数据研究,认为后扣带/楔前叶在默认网络中担任中心角

色^[6]。结合这些研究充分表明,楔前叶和扣带回在静息状态脑功能网络中占用重要地位,是网络中的关键脑区。

采用概率混合模型分析了静息状态脑功能网络的社团结构,通过概率的方式把网络节点归类到几个子网络(即社团)内,这些子网络内部的节点具有相似的功能和连接模式。结果显示网络的 10 个子网中包括了运动网络、视觉网络、听觉网络、默认网络以及执行和工作记忆相关的脑区。已有研究者针对特定的神经解剖系统分析静息状态信号的同步波动,报道了这种同步性存在于运动系统^[1]、视觉系统^[2]、听觉系统^[3]中,而且也存在于皮层下的核团内,例如丘脑和海马^[18]。一些研究者还发现静息状态下存在一个固有功能组织模式即默认网络^[5-6]。我们的结果进一步扩展了人脑功能网络的组织情况,表明这些系统和网络可能以功能社团的形式存在于静息状态下的脑功能网络中,它们之间不是孤立的无连接的,而是彼此之间通过度值很高的关键节点或直接联络和通信。

4 结论

通过统计分析检验脑内体素之间功能连接显著性来构建网络,运用复杂网络模型分析了静息状态脑功能网络的特点。结果显示,该网络同时具有无标度特性和小世界性质,并且视觉系统、听觉系统、运动系统、默认网络以及与执行和工作记忆相关的脑区以相对独立又彼此关联的子网络形式共存于静息状态脑功能网络中,同时楔前叶和扣带回与这些子网络存在广泛联系,是人脑静息功能网络的关键脑区。

参考文献:

- [1] Biswal B, Yetkin 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] Love M J, Mock B J, Sorenson J A. Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-state Fluctuations[J]. *NeuroImage*, 1998, 7(2): 119- 132.
- [3] Cordes D, Haughton V M, Afanakis K, et al. Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in “Resting-state” Data[J]. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(7):1326- 1333.
- [4] Hampson M, Peterson B S, Skudlarski P, et al. Detection of Functional Connectivity Using Temporal Correlations in MR Images[J]. *Hum Brain Mapp*, 2002, 15(4):247- 262.
- [5] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A Default Mode of Brain Function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 676- 682.
- [6] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 253- 258.
- [7] Malaspina D, Harkavy-friedman J, Corcoran C, et al. Resting Neural Activity Distinguishes Subgroups of Schizophrenia Patients[J]. *Biol. Psychiatry*, 2004, 56(12): 931- 937.
- [8] Albert R, Barabási A L. Statistical Mechanics of Complex Networks[J]. *Rev Mod Phys*, 2002, 74(1): 47- 97.
- [9] Sporns O, Chialvo D R, Kaiser M, et al. Organization, Development and Function of Complex Brain Networks[J]. *Trends Cogn Sci*, 2004, 8(9): 418- 425.
- [10] Watts D J, Strogatz S H. Collective Dynamics of “Small-world” Networks[J]. *Nature*, 1998, 393(6684): 440- 442.
- [11] Eguíluz V M, Chialvo D R, Cecchi G A, et al. Scale-free Brain Functional Networks[J]. *Phys Rev Lett*, 2005, 94(1):018102.
- [12] 王林,张婧婧. 复杂网络的中心化[J]. *复杂系统与复杂性科学*. 2006, 3(1):13- 20.
- [13] Newman M E J. A Measure of Betweenness Centrality Based on Random Walks[J]. *Social Networks*, 2005, 27(1): 39- 54.
- [14] Newman M E J, Leicht E A. Mixture Models and Exploratory Analysis in Networks[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(23): 9564- 9569.
- [15] Felleman D J, Van Essen D C. Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex[J]. *Cereb Cortex*, 1991, 1(1): 1- 47.
- [16] Salvador R, Suckling J, Coleman M R, et al. Neurophysiological Architecture of Functional Magnetic Resonance Images of Human Brain[J]. *Cereb Cortex*. 2005, 15(9): 1332- 1342.
- [17] Laureys S. The Neural Correlates of (un) Awareness: Lessons from the Vegetative State[J]. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9(12): 556- 559.
- [18] Steim T, Moritz C, Quigley M, et al. Functional Connectivity in the Thalamus and Hippocampus Studies with Functional MR Imaging[J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(8): 1397- 1401.