

静息态功能连接张量在睁眼和闭眼状态下的对比

尤攀, 建鹏

【摘要】 目的:利用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)功能连接张量(FCT)比较睁眼和闭眼状态下的脑功能活动的差异。**方法:**对 48 例健康被试在睁眼和闭眼状态下行全脑 rs-fMRI 扫描。将所有数据进行预处理,获得每例被试基于体素水平的脑组织功能连接张量图,并计算全组平均各项异性指数(FA)和迹(trace)。采用配对 *t* 检验比较功能连接张量的特征指标(FA 和 trace)在不同静息状态(睁眼和闭眼)下的差异。**结果:**FA 值和 trace 值在睁眼和闭眼状态下差异有统计学意义的脑区均位于大脑枕叶区域,其中 FA 值在睁眼状态下较闭眼状态下略低(单体素 $P=0.01$, $Z=2.33$,校正后团簇的 $P<0.05$),而 trace 值在睁眼状态下较闭眼状态下略高(单体素: $P=0.01$, $Z=2.33$;团簇:校正后 $P<0.05$)。除了视觉区之外,其它部位的功能连接张量在两种状态之间具有很好的一致性。**结论:**静息态功能磁共振成像可反映睁眼和闭眼状态下脑视觉区的功能变化。

【关键词】 磁共振成像; 功能成像, 静息态; 功能连接张量; 眼部运动

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)08-0833-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.08.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The effect of resting state on functional correlation tensor of brain: a comparison between eyes-open and eyes-closed conditions YOU Pan, JIAN Peng. Department of Radiology, the People's Hospital of Yanchi, Ningxia 751500, China

【Abstract】 Objective: To compare the difference of brain functional activity between eyes open (EO) and eyes closed (EC) conditions using functional correlation tensor (FCT) in resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods:** Forty-eight healthy volunteers were included in this study, each one underwent eyes-open and eyes-closed rs-fMRI scanning. Voxel-wise FCT maps for each subject were constructed after pre-processing steps. Based on the group level, the average values of FCT indexes including FA and trace in eyes-open and eyes-closed conditions were obtained and compared using paired *t*-test. **Results:** On both FA and trace maps, only occipital cortex showed significant difference between the two resting-state, lower FA values (voxel level: $P=0.01$, $Z=2.33$; mass level: corrected $P<0.05$) and higher trace values (voxel level: $P=0.01$, $Z=2.33$; mass level: corrected $P<0.05$) were found under eyes-open condition. Besides, there was good consistency for FCT of other brain regions between the two conditions. **Conclusion:** Resting-state functional MRI may reflect the functional changes of occipital cortex under eyes-open and eyes-closed conditions.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Functional imaging, resting-state; Functional correlation tensor; Motion of eyes

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)通过分析大脑各个区域之间的功能连接(functional connectivity)来反映大脑的功能网络^[1-2]。扩散张量成像能够通过水分子在大脑中扩散行为的各项异性现象追踪大脑白质纤维束的走行,显示大脑不同脑区之间的纤维束连接,

从而勾画出大脑的结构网络^[3-4]。通常认为,大脑的结构网络是相关功能的载体,而相关的功能网络往往也预示脑区之间的直接或者间接的结构连接关系^[5]。rs-fMRI 与 DTI 的结合,提供了进一步研究不同大脑网络的功能和结构之间关系的新方法^[6]。这种方法被广泛应用于神经系统的各种疾病,如阿尔茨海默症、帕金森症、精神分裂症以及抑郁症等^[6]。最近,有学者提出采用功能连接张量的方法来分析 rs-fMRI 数据,该技术利用扩散张量的计算方法来处理静息态功能连接

作者单位: 751500 宁夏,盐池县人民医院外科(尤攀),放射科(张建鹏,马强)

作者简介: 尤攀(1972—),男,宁夏人,副主任医师,主要从事影响诊断工作。

的各向异性,从而构建出所谓的脑组织功能连接张量图^[7]。在单个被试的水平上,功能连接张量与 DTI 一样可以用来追踪白质纤维束^[8]。换言之,只利用静息态功能磁共振成像的数据,就可以同时得到大脑的功能连接和结构连接的两种信息。这对于大脑网络的相关研究而言意义重大。目前,功能连接张量已经被应用于轻度认知障碍的早期诊断。研究结果表明,这种全新的分析方法能对轻度认知障碍的早期诊断提供一定的帮助^[9]。

大脑 rs-fMRI 的相关特性具有跨被试、跨研究中心、跨时间点的一致性或者可重复性^[10]。正是基于这些可重复性,rs-fMRI 得以广泛应用于对各种神经以及精神疾病患者的研究。不过,对于不同的静息状态(rest condition),比如睁眼(eyes-open, EO)和闭眼(eyes-closed, EC),大脑的功能特征表现出一些不同^[11]。目前的静息态扫描对于被试的眼球并没有统一的标准,有些研究中采用闭眼,而有些研究中采用睁眼,还有些研究中采用睁眼但是视线固定在屏幕上的十字交叉处(fixation)^[12]。早在 2003 年,就有学者采用研究睁眼和闭眼状态下脑组织在任务激活功能磁共振成像(task fMRI)上的差异^[13]。最近,学者们发现睁眼和闭眼状态下,静息态功能磁共振成像上局部脑功能区的某些参数,局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和低频振幅分数(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF),以及长程的功能连接网络,甚至是整个功能网络,都显示有显著差异^[11-12, 14-16]。

目前,功能连接张量的相关研究表明这种分析方法在不同被试之间具有一定的一致性^[7-8]。但是,功能连接张量在时间维度上是否具有可重复性,以及在不同的静息状态下(比如睁眼和闭眼)的特性是否相同,尚无相关研究。而这些研究对于功能连接张量这种新技术应用于疾病的临床诊断和研究至关重要。本文主要分析脑组织的功能连接张量在不同的静息状态下(睁眼和闭眼)相关特征的差异。

材料与方法

1. 数据采集

本研究所用的 rs-fMRI 数据下载自开源的千人脑功能项目相关网站(http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/IndiPro.html; Beijing: Eyes open Eyes Closed Study),由北京师范大学提供。本数据集一共包含 48 例被试(年龄 19~31 岁,男女各半)。所有被试无神经精神疾病的相关病史,并签署了对本实验的知情同意书。本研究通过了北京师范大学伦理委员会

的审批。

所有被试进行了三次静息态 fMRI 扫描,每次持续 8 分钟。第一次扫描均为闭眼扫描(为其它实验设计,本文并未分析这部分数据),后面两次扫描时一次睁眼、一次闭眼,扫描顺序随机选取。在所有的静息态扫描过程中,要求被试安静地躺在机器中,保持清醒,不做任何特定的思维活动。整个扫描过程中(不管睁眼还是闭眼),显示屏上都显示纯黑色屏幕。所有被试均表示在扫描过程中没有睡着。

静息态扫描采用梯度回波平面回波成像(gradient echo-echo planar imaging, GRE-EPI)序列,扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms,层厚 3.5 mm,层间距 0.7 mm,采集层数 33,扫描视野 20 mm×20 mm,平面内矩阵 64×64,激励次数 1,翻转角 90°,采集 240 个时间点,总扫描时间 8 min。此外,为了用于 EPI 图像的配准,还采集了高分辨 3D T₁W 图像,扫描参数:矢状位采集,共 128 层,层厚 1.33 mm,层间距 0;扫描视野 256 mm×256 mm,平面内矩阵 256×192,TR 2530 ms,TE 3.39 ms, TI 1100 ms,翻转角 7°。

2. 数据处理和分析

将原始扫描数据传输至专用工作站,数据处理在基于 Matlab 的运算环境中进行。其中,数据的预处理(pre-processing)过程是基于 SPM8 以及 DPARSF 软件。数据预处理过程:①为了排除受试者磁化矢量不稳定带来的干扰,去除前 10 个时间点的数据;②时间层矫正(slice timing);③头动矫正(realign),没有本组中所有被试的头部运动均在平移<3 mm、旋转<3°的范围内,故所有样本的数据都可以进行后续的分析 and 处理;④利用分割高清 T1WI 结构像得到的变换矩阵,将静息态图像标准化到 MNI 空间;⑤将所有全脑图像的信号数据进行标准化,以去除全脑平均信号的影响;⑥带通滤波(band-pass filtering),保留 0.01~0.10 Hz 频段的信号;⑦利用 Power 等^[17]提出的头动处理办法(scrubbing),来最大限度的去除头动对数据的影响。

3. 功能连接张量计算

预处理之后,分别对睁眼和闭眼的静息态数据依照前文的处理方法^[7],计算所有被试脑组织所有体素的功能连接张量。对于任意一个体素,计算与它相邻的 26 个体素(立方体面相邻,棱相邻以及顶点相邻的体素)的功能连接值,并且利用扩散张量的拟合方式进行功能连接张量的拟合。具体计算方式如下,假设一个体素的功能连接张量为 T ,与它相邻的第 i 个体素的方向单位矢量为 $n_i = (y_i, x_i, z_i)$, n_i 为 n_i 的转置矢量,那么这个体素与第 i 个体素之间的功能连接值 C_i 为:

$$C_i = n_i \cdot T \cdot n_i' \quad (1)$$

设 $C = (C_1, C_2, \dots, C_{26})$, T_c 为张量 T 的六个独立分量组成一个列向量, 则有,

$$C = M \cdot T_c \quad (2)$$

其中 M 是一个 26×6 的矩阵, 它的第 i 行的数据为 $(x_i^2, 2x_i y_i, 2x_i z_i, 2y_i z_i, z_i^2)$, 用最小二乘拟合可以计算 T_c :

$$T_c = (M^T \cdot M)^{-1} \cdot M^T \cdot C \quad (3)$$

由此, 可以构建出全脑组织中给定体素的功能连接张量 T 。而且, 可以计算功能连接张量的各向异性指数 (FA) 以及迹 (trace) 的大小, 并可重建出全脑 FA 以及 trace 图。将所有被试的数据进行基于全组的均值分析, 得到睁眼以及闭眼状态下的全组平均 FA 以及 trace 值。

4. 统计分析

所有数据的统计分析均在 Matlab 平台上进行。采用配对 t 检验来比较据全脑基于体素分析的 FA 和 trace 值在睁眼和闭眼两种状态之间的差异, 并绘制散点图。

结 果

睁眼和闭眼状态下所有被试的平均功能连接张量 FA 图 (图 1a) 显示, 大脑白质区域相比于灰质区域的 FA 值更高, 与 DTI 的 FA 图具有相似的对比如; 睁眼状态下, 大脑枕叶的 FA 值较闭眼状态明显降低。睁眼和闭眼状态下, 所有被试的平均功能连接张量 Trace 图 (图 1b) 显示, 相对于白质区域, 大脑灰质区域有较高的 Trace 值, 尤其是默认网络所在的区域, 如后扣带回、背外侧前额叶以及内侧前额叶等脑区, Trace 值明显升高。两种状态下 Trace 值有显著差异的部位也主要集中在与视觉控制所在的大脑枕叶区域, 其 Trace 值在睁眼状态下明显高于闭眼状态, 提示睁眼状态下枕叶区域各体素与相邻体素的平均功能连接强

度更高。

功能连接张量 FA 和 trace 值在睁眼和闭眼状态下的比较采用多重比较校正, 步骤如下: 先将统计 t 值转化为更服从正态分布的 Z 值, 再利用高斯随机场理论 (Gaussian Random Filed Theory) 进行校正。校正前, 单体素的 $P = 0.01$, $Z = 2.33$, 校正后团簇的 $P < 0.05$ 。不管是 FA 还 trace 在睁眼和闭眼两种状态下差异有统计学意义的脑区均集中在大脑枕叶的视觉皮层区域 (图 2)。将 FA 和 Trace 值有显著差异的脑区分别提取出来, 并且同时提取全脑剩余所有区域的体素, 绘制的散点图见图 3, 可见所有散点具显示有比较好的线性相关。但是, 差异有统计学意义的脑区的斜率略有不同。结果表明除了大脑枕叶区域之外, 其它的体素在两种不同状态之间具有很好的一致性。

讨 论

为了验证不同静息状态对于脑组织功能连接张量测量值是否有影响, 以促进这种方法在临床神经以及精神疾病等方面的研究和应用, 本文探究了睁眼和闭眼两种不同的静息状态对于脑组织功能连接张量相关特征的影响。本研究结果表明, 在睁眼和闭眼状态下组上平均的功能连接张量 FA 和 Trace 值有显著差异的脑区主要集中在大脑枕叶的视觉区域。其中, 枕叶区域的功能连接张量 FA 值在睁眼状态下比闭眼状态下略低, 而睁眼状态下的 trace 值要高于闭眼状态下。

目前对于在静息态功能 MRI 研究中究竟采用睁眼还是闭眼状态下进行扫描尚无定论。既往的研究中不同被试指导语、睁眼、闭眼和固定视线等方法都有使用。目前, 越来越多的研究者开始探索睁眼和闭眼状态对于静息态功能磁共振成像特征的影响。有研究结果显示, 睁眼状态下静息态功能磁共振成像结果的可重复性 (test-retest reliability) 相对更好^[16]。本研究结果显示, 不论是功能连接张量的 FA 值还是 trace 值,

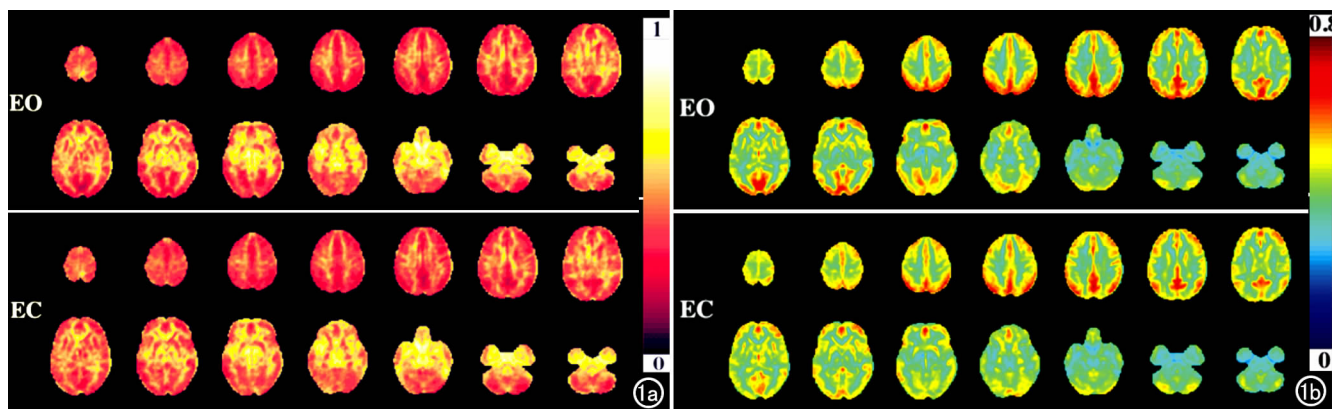


图 1 a) 睁眼 (EO) 和闭眼 (EC) 状态下全组平均功能连接张量 FA 图; b) 睁眼 (EO) 和闭眼 (EC) 状态下全组平均功能连接张量 trace 图。

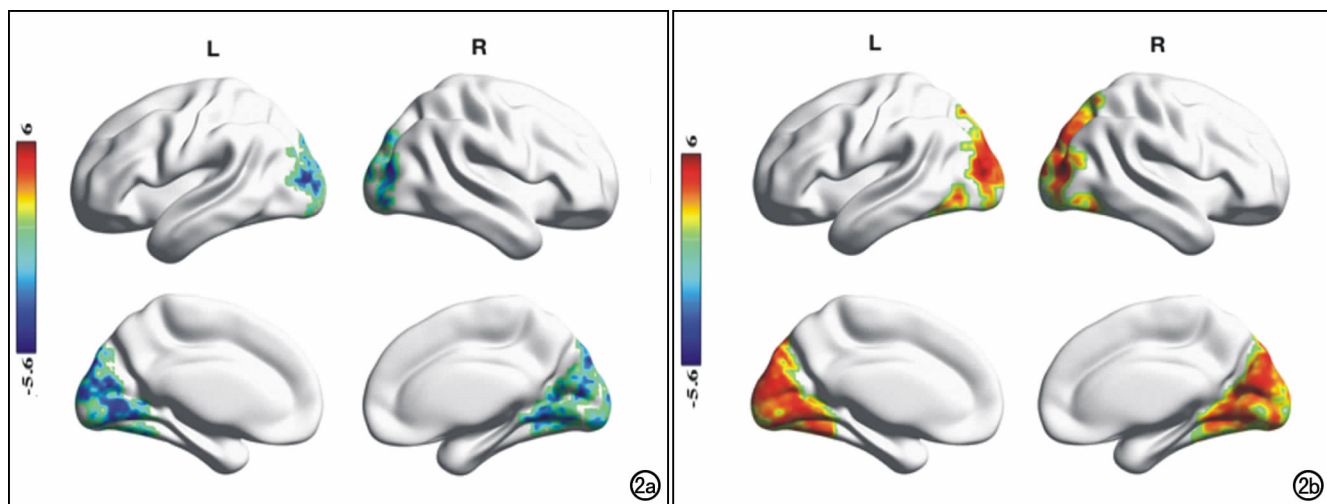


图 2 功能连接张量 VR 图,显示睁眼和闭眼状态下有显著差异的脑区主要集中在大脑枕叶的视觉区(蓝绿色表示降低,红黄色表示升高)。a) FA 图; b) trace 图。

在睁眼和闭眼状态下差异有统计学意义的脑区均位于大脑枕叶。这一结果与枕叶的功能是一致的,因枕叶主要负责人体的视觉功能,而睁眼和闭眼状态最直接的改变就是视觉功能的变化。进一步分析,功能连接张量的 FA 值在睁眼状态下相对偏低。功能连接张量的 FA 值反映的是体素与其周围所有体素的功能连接各向异性。之前的研究表明,功能连接张量的 FA 值在白质处相比较于灰质,有明显的升高^[7]。这里说明,白质的功能连接有类似于纤维束传到的方向性。并且,同 DTI 一样,功能连接张量也可以用来做白质纤维束的追踪。那么睁眼状态下视觉区 FA 值的降低,可能是由于睁眼导致视觉区的神经元活动的一致性增强,这些神经元同步运作,这样功能连接各向异性减弱,从而导致 FA 值降低。

其次,大脑枕叶区域功能连接张量的 trace 值在睁眼状态下略高。这也是可以理解的。之前的研究发现,功能连接张量的 trace 值有和 ReHo 类似的特性。它表示的是一个体素和周围所有体素平均的功能连接强度。在睁眼状态下,视觉区的神经元同步活动,他们之间的功能连接增强,从而导致了 trace 值的升高。此外,ReHo 在睁眼和闭眼状态下也具有相似的特性。先前的学者研究发现视觉区在睁眼状态下具有更高的 ReHo 值。不同于之前的研究,本研究中除了视觉区以外,并没有发现其他的区域有显著的统计学差异。而睁眼和闭眼两种状态下 ReHo 值有统计学差异的脑区分布更为广泛。

对于静息态功能 MRI,研究发现其相关特性具有跨被试、跨研究中心一致性以及时间维度上的可重复性。正是基于这些一致性和

可靠性的研究,静息态才能广泛的应用于各种临床疾病的研究。在静息态功能 MRI 研究的早期阶段,不同的研究中选择的静息状态并不一致,采用闭眼、睁眼看纯黑色屏幕或者睁眼看着纯黑屏幕上的白色十字架等多种方式。而有研究者发现,不同的静息状态下功能 MRI 相关指标的测量结果存在一定差异。这些差异并不局限于视觉区,可能出现在各个维度,包括局部指标、也包括长距离的功能连接特征,甚至是整个脑功能网络的工作特征。因此,在分析相关研究结果时需注意试验中具体采用的是什么样的静息状态。

功能连接张量分析是一种新的功能 MRI 技术,这种新方法也是基于静息态的 MRI 信号,所以它是否具有测量结果的一致性和可靠性,也是值得研究的。本文侧重于研究不同的静息状态(睁眼和闭眼)对于功能连接张量相关参数的影响,结果显示,睁眼闭眼状态下组上平均的功能连接张量 FA 和 trace 图具有相似的对比值(图 1~2);两种状态下功能连接张量 FA 和 trace 值的差异有统计学意义的脑区仅仅局限在视觉

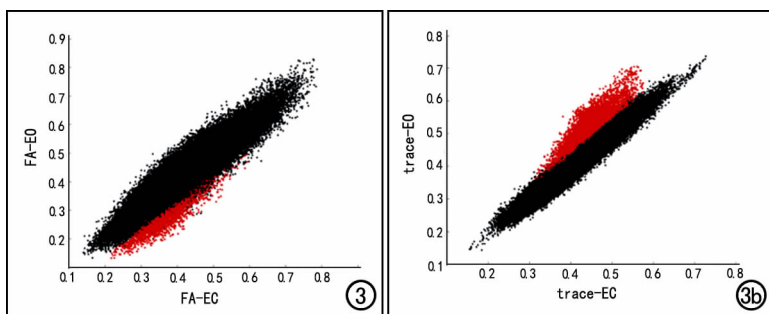


图 3 睁眼和闭眼状态下全脑所有体素的功能连接张量散点图红色的散点为两种状态间差异有统计学意义的脑区,黑色的散点为两种状态间差异无统计学意义的脑区。a) FA 值; b) Trace 值。

皮层(图 3)。除了视觉区之外,脑组织内其它体素的 FA 和 trace 值在两种状态之间具有很好的一致性(图 4)。基于本文的结果,我们认为,脑组织功能连接张量相关参数基本不受睁眼和闭眼状态的影响,两种状态都能够进行静息态磁共振功能张量成像。

参考文献:

- [1] Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, 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] van Den Heuvel MP, Pol HEH. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity[J]. Eur Neuropsychopharm, 2010, 20(8): 519-534.
- [3] Bassler PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging[J]. Biophysical J, 1994, 66(1): 259-267.
- [4] Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(6): 469-480.
- [5] Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity[J]. Proc Nat Acad Sci, 2009, 106(6): 2035-2040.
- [6] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3): 186-198.
- [7] Ding ZH, Newton A, Xu R, et al. Spatio-temporal correlation tensors reveal functional structure in human brain [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(12): e82107. DOI: 10.1371/journal.pone.0082107.
- [8] Ding ZH, Xu R, Bailey SK, et al. Visualizing functional pathways in the human brain using correlation tensors and magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 34(1): 8-17.
- [9] Zhang LCH, Zhang, Chen XB, et al. Learning-based structurally-guided construction of resting-state functional correlation tensors [J]. Magn Reson Imaging, 2017, 43(1): 110-121.
- [10] Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, et al. Toward discovery science of human brain function[J]. Proc Nat Acad Sci, 2010, 107(10): 4734-4739.
- [11] Liu DQ, Dong ZY, Zuo XN, et al. Eyes-open/eyes-closed dataset sharing for reproducibility evaluation of resting state fMRI data analysis methods[J]. Neuroinformatics, 2013, 11(4): 469-476.
- [12] Patriat R, Molloy EK, Meier TB, et al. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: a comparison between resting with eyes open, closed, and fixated[J]. Neuroimage, 2013, 78(1): 463-473.
- [13] Marx E, Deuschlinder A, Stephan T, et al. Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1818-1824.
- [14] Xu P, Huang R, Wang J, et al. Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed[J]. Neuroimage, 2014, 90(1): 246-255.
- [15] Yuan BK, Wang J, Zang YF, et al. Amplitude differences in high-frequency fMRI signals between eyes open and eyes closed resting states[J/OL]. Front Hum Neurosci, 2014, 8(1): e503. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00503.
- [16] Zou QH, Miao XY, Liu DP, et al. Reliability comparison of spontaneous brain activities between BOLD and CBF contrasts in eyes-open and eyes-closed resting states[J]. Neuroimage, 2015, 121(1): 91-105.
- [17] Power J, Mitra A, Laumann T, et al. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI[J]. Neuroimage, 2014, 84(1): 320-341.

(收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-04-07)