

基于医学影像数据的大脑功能连接方法研究 *

黄 京 郭水霞*

(湖南师范大学数学与计算机科学学院, 长沙, 410081)

摘 要

本文采用不同的方法对比研究了精神病患者与正常人大脑功能连接网络中的显著差异. 首先选用皮尔逊相关系数, 偏相关系数, 小波相关系数构造三种不同的大脑功能连接网络, 其次运用风险差检验出具有显著差异的功能连接, 最后进行比较和分析. 结果表明: 用不同方法得到的大脑功能连接网络中存在公共的异常连接. 在三种相关网络中本文均检验出病人的楔前叶与后扣带回这条连接较正常人而言功能减弱. 更值得注意的是, 一些公共异常连接的风险差值符号相反, 即病人大脑功能连接网络中该功能连接较正常人而言既增强又减弱, 表明在构造统计量寻找大脑功能异常连接时需作统计检验才能使结果更具说服力.

关键词: 医学影像数据, 大脑网络, 功能连接, 风险差.

学科分类号: O211.9.

§1. 引 言

现代生活节奏越来越快, 家庭、社会环境等各方面内外压力以及其他的一些意外事件时刻存在. 一旦超过人的心理承受能力, 人的大脑神经系统会产生紊乱, 严重者易导致精神疾病. 精神疾病已成为21世纪主要的疾病之一. 精神病患者的大脑神经系统紊乱, 大脑网络连接异常, 这不仅仅表现在某一脑区的功能改变, 更体现在不同脑区之间的连接异常^[1]. 探究精神疾病发病机制, 揭示疾病造成的脑功能异常已成为医学等领域研究的热点之一.

近几十年来, 医学影像学得到了快速的发展, 逐渐形成了用于脑功能定位的多种成像技术. 在众多的模式中, 用于脑功能定位的磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)技术, 又称之为功能磁共振成像(fMRI)是一种非常有效的研究脑功能的非介入技术, 已经成为最广泛使用的脑功能研究手段. 功能磁共振成像(fMRI)能提供层次清晰的脑部解剖图像, 是非介入的, 无创伤的, 和其他非手术脑功能定位技术相比, 具有非常好的空间分辨率和时间分辨率. 早期的神经科学研究着重强调各脑区功能的定位, 现在越来越多的人对大脑内部的网络连接更感兴趣. 他们认为大脑内部网络连接的研究对于人们认识和理解人脑的功能具有更为重要的意义, 而神经系统疾病(抑郁症、精神分裂症、注意力缺陷多

*国家自然科学基金(11271121)和教育部新世纪优秀人才(NCET-13-0786)资助.

*通讯作者, E-mail: guoshuixia@gmail.com.

本文2013年8月21日收到, 2013年12月17日收到修改稿.

doi: 10.3969/j.issn.1001-4268.2014.02.004

动症等)的发生也主要是由于大脑内部的功能连接发生异常,从而越来越多的人倾向于运用复杂网络的方法分析不同层次大脑网络的结构和动力学行为^[2-6]. 复杂网络起源于图论知识,它可以抽象成一个由点和边构成的网络. 网络中的点代表复杂系统中的各个组成部分,网络中的边代表各个组成部分之间的关系. 复杂网络方法的提出对大脑研究带来了启发^[3, 7-9]. 目前基于功能磁共振数据反向推导大脑网络的方法主要有两种:无向网络研究和有向网络研究. 无向网络中脑区之间的边不考虑方向性,它通过计算脑区之间的相关系数来度量. 常见的构造无向网络的方法有普通皮尔逊相关系数^[1], 偏最小二乘法^[1], 小波相关^[5, 10], 互信息^[11], 偏相关系数^[4, 12]等等. 有向网络中的边则具有方向性,常用的方法如格兰杰因果网络^[2, 13].

本研究从全脑角度出发,利用脑科学研究中常见的AAL(Automated Anatomical Labeling)模板^[14]将预处理后的fMRI图像分割为90个脑区(大脑左右对称,每个半脑包括45个脑区),然后分别计算这90个脑区之间的皮尔逊相关系数,偏相关系数,小波相关系数,构造不同的大脑功能连接网络,最后比较同一组数据在三种不同网络中的差异连接.

§2. 材料及处理

2.1 数据信息

本文的实验数据来自中南大学湘雅第二医院精神卫生研究所,20名精神病患者和17名正常人. 这20名精神病患者均是首发病人,诊断标准采用Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV). 两组被试者在年龄($F = 1.48$, $P = 0.2324$),性别($\chi^2 = 0.12$, $P = 0.7316$),受教育时间(年) ($F = 0.02$, $P = 0.8792$)等方面均无显著差异. 所有被试者均为右利手,年龄在19岁至41岁之间,受教育时间均超过9年,发病前无神经及系统性疾病,无脑外伤史,无重大躯体疾病,无药物及酒精依赖,并且所有被试者在参与研究之前均签署了知情同意书.

被试者的fMRI数据通过3.0-Tesla Philips Achieva whole body MRI Scanner获得,扫描参数:重复时间 $TR = 2000\text{ms}$,回波时间 $TE = 30\text{ms}$,翻转角 $\text{flip angle} = 8^\circ$,视野为 $24 \times 24\text{mm}^2$,分辨率为 64×64 ,隔层间隔上升扫,总共是36层,层厚为4mm,时间点 $TP = 250$.

2.2 数据预处理

数据的预处理包括如下步骤: (1)去除前10个时间点:考虑到扫描开始时被试者对仪器的不适应,故每个被试者的前10幅图像都被剔除了. (2)时间层矫正(Slice timing):由于对大脑进行扫描时,每层数据不是在同一个时间点获得,因此需要将大脑的所有层数据都矫正到同一个时间点. (3)头动矫正(Realignment):消除被试者在扫描过程中由于头动产生的影响. (4)空间标准化(Normalize):将大脑所有图像配准到同一个空间,重采样后将大脑划

分成 $3 \times 3 \times 3\text{mm}^2$ 大小的体素. (5)平滑(Smooth): 减小空间噪声和被试解剖结构的差异. (6)线性漂移(Detrend): 随着时间的增加数据信号呈现上升趋势或是下降趋势, 它对结果有一定的影响, 一般要去除. (7)低通滤波(Filter (0.01–0.08hz)): 减少呼吸和心跳等生理噪声的影响.

本文利用北京师范大学编写的数据处理软件DPARSF (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI)对数据进行预处理, 得到每一个体素的原始时间序列. 然后按照AAL模板将模板中每个脑区所有体素的原始时间序列求平均, 最后去除头动参数, 白质信号, 全脑平均信号和脑脊液信号等协变量的影响得到90个脑区的时间序列^[10].

§3. 网络构造

分别用皮尔逊相关系数, 偏相关系数, 小波相关系数构建被试者的大脑功能连接网络.

3.1 皮尔逊相关

Pearson相关系数通常用来衡量两个变量之间的线性关系, 是最简单最常用的相关关系, 取值范围在 $[-1, +1]$ 之间. 本文首先计算了两两脑区时间序列之间的相关系数, 用它来度量两个脑区的功能连接.

$$r_{i,j} = \frac{\sum_{i,j=1}^n (x_i - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^n (y_j - \bar{y})^2}}, \quad (3.1)$$

其中 x_i, y_j ($i, j = 1, 2, \dots, n$)分别指第 i, j 个脑区的时间序列, \bar{x}, \bar{y} 分别指第 i, j 个脑区的时间序列均值, n 是时间序列的长度.

3.2 偏相关

大脑是一个复杂的体系, 脑区之间的联系错综复杂, 通常两个脑区的连接是通过其它脑区间接产生的. 本文计算了在其它脑区的影响下两两脑区间的偏相关系数, 用它来衡量两个脑区的功能连接.

$$r_{i,j|k} = \frac{r_{i,j} - r_{i,k}r_{j,k}}{\sqrt{1 - r_{i,k}^2} \sqrt{1 - r_{j,k}^2}}, \quad (3.2)$$

式中 $r_{i,j|k}$ 指在第 k 个脑区的影响下, 第 i 个脑区与第 j 个脑区间的Pearson相关系数值; $r_{i,j}$ 指第 i 个脑区与第 j 个脑区间的Pearson相关系数; $r_{i,k}$ 指第 i 个脑区与第 k 个脑区间的Pearson相关系数; $r_{j,k}$ 指第 j 个脑区与第 k 个脑区间的Pearson相关系数.

3.3 小波相关

小波指小区域的波, 是一种长度有限, 平均值为零的特殊波形. 小波的应用主要是信号的处理, 如信号去噪, 小波图象压缩以及特征提取等. 本文运用极大重叠离散小波变换^[15, 16]分析每个脑区的平均时间序列, 得到每个被试者的90个脑区之间的小波相关系数矩阵, 尝试构建大脑功能网络.

3.3.1 极大重叠离散小波变换

设 X 是长度为 N 的时间序列, 分别定义 j 水平下的小波滤波器 $\{h_{j,l}; l = 0, 1, \dots, L_j - 1\}$ 与尺度滤波器 $\{g_{j,l}; l = 0, 1, \dots, L_j - 1\}$, 其中 $L_j = (2^j - 1)(L - 1) + 1$, L 为初始滤波器的宽度. 相应的, 极大重叠离散小波变换(MODWT)的小波滤波器和尺度滤波器分别为 $\tilde{h}_{j,l} = h_{j,l}/2^{j/2}$, $\tilde{g}_{j,l} = g_{j,l}/2^{j/2}$. 将时间序列通过选择的滤波器得到小波系数和尺度系数, 即 $\|X\|^2 = \sum_{j=1}^J \|W_j\|^2 + \|V_j\|^2$, 其中 W_j, V_j 是 j 水平下的MODWT小波系数和尺度系数.

3.3.2 小波相关

在对每个脑区时间序列进行分解之后, 两个脑区间的小波相关系数定义为

$$\rho_{XY}(\lambda_j) = \frac{\gamma_{XY}(\lambda_j)}{v_X(\lambda_j)v_Y(\lambda_j)}, \quad (3.3)$$

其中 $\gamma_{XY}(\lambda_j)$ 为两个脑区 X, Y 时间序列的协方差

$$\gamma_{XY}(\lambda_j) = \frac{1}{N_j} \sum_{l=L_j-1}^{N-1} W_{j,l}^{(X)} W_{j,l}^{(Y)},$$

$W_{j,l}^{(X)}, W_{j,l}^{(Y)}$ 是第 $\lambda_j = 2^j - 1$ 层的时间序列MODWT系数, $N_j = N - L_j + 1$. $v_X(\lambda_j), v_Y(\lambda_j)$ 是时间序列 X, Y 的小波标准差^[17]

$$v_X(\lambda_j) = \sqrt{\text{Var}(W_j)/2\lambda_j}, \quad v_Y(\lambda_j) = \sqrt{\text{Var}(V_j)/2\lambda_j}.$$

§4. 网络异常功能连接

4.1 引入统计量

人类大脑通常被描述成一个稀疏的, 由高效的小世界性质刻画的复杂网络^[18], 实际存在的大多数大型网络都具有稀疏性, 都需要将网络的稀疏度控制在一定范围^[19-21]. 大脑网络中实际出现的总连接数目除以网络中最大可能的连接数目即该网络的稀疏度. 因此本文在构造大脑功能连接网络之后设定阈值将网络稀疏化并得到二值化网络然后再进行下一

步分析. 由于每个被试者的二值化网络不完全相同, 于是本文分别对病人与正常人的网络进行了叠加.

风险差(risk difference, RD)是流行病学中用来衡量暴露与疾病之间关系时最常用的统计量之一^[22]. 本文分别将病人组和正常人组叠加后的总体网络进行比较, 计算每一条功能连接的RD值^[4], 由此量化每一条功能连接在病人组与正常人组中的比率的差值, 计算公式定义为

$$RD = \frac{L_P}{N_P} - \frac{L_H}{N_H}, \quad (4.1)$$

其中 L_P, L_H 分别为每条功能连接在病人组与正常人组中实际出现的总数; N_P, N_H 分别为病人组与正常人组的总人数.

显然差值越大, 说明该连接在病人组与正常人组的差异越大, 认为是异常连接. 当RD取负值时, 说明病人的这条连接较正常人而言功能减弱了. 当RD取正值时, 说明病人的这条连接较正常人而言功能增强了.

4.2 检测异常功能连接

用统计量RD值检测功能连接是否异常还需要构造统计量的分布并进行显著性分析.

4.2.1 构造统计量分布

对于某条给定的功能连接, 假设它出现在病人与正常人中的概率为 p, q , 且 $0 < p, q < 1$. 它在病人组与正常人组中实际出现的总数为 L_P, L_H , 病人与正常人的总人数为 N_P, N_H , 则该连接在病人与正常人中的比例分别为

$$\xi_P = \frac{L_P}{N_P}, \quad \xi_H = \frac{L_H}{N_H}.$$

又因为 L_P, L_H 相互独立, 则病人组与正常人组中该连接实际出现的总数 L_P, L_H 均服从二项分布 $L_P \sim B(N_P, p)$, $L_H \sim B(N_H, q)$. 由大数定律及中心极限定理可知, ξ_P, ξ_H 近似服从正态分布.

$$\xi_P = \frac{L_P}{N_P} \sim N(p, p(1-p)/N_P), \quad \xi_H = \frac{L_H}{N_H} \sim N(q, q(1-q)/N_H).$$

故统计量RD的分布为

$$RD \sim N(p - q, p(1-p)/N_P + q(1-q)/N_H).$$

通常统计量RD被理解是该连接的Score得分, 记为 S .

4.2.2 假设检验

假设该连接在病人组和正常人组无差异, 即 $p = q$, 则

$$S = RD \sim N(0, p(1-p)/N_P + q(1-q)/N_H).$$

记 $\sigma^2 = p(1-p)/N_P + q(1-q)/N_H$, 则 $S \sim N(0, \sigma^2)$, $S/\sigma \sim N(0, 1)$. 对于给定的置信水平 α , $P\{|S/\sigma| < S_{th}\} = 1 - \alpha$. 则 $S_{th} = \sigma \times \Phi^{-1}(1 - \alpha/2) = -\sigma \times \Phi^{-1}(\alpha/2)$.

因此, $|\hat{S}|$ 的置信度 $1 - \alpha$ 的置信区间为 $(-S_{th}, S_{th})$. 可知当 $|\hat{S}| > S_{th}$ 时认为该连接在两组被试中有显著差异, 这样对每条连接均可检验出其是否为显著差异的功能连接.

4.3 置换检验

置换检验是一种稳健的非参数统计检验方法. 其基本思想是: 对样本进行顺序上的置换后重新计算统计检验量, 并构造经验分布检验结果是否可靠, 这在小样本检验中效果尤为显著^[23, 24]. 当检测出某一条功能连接在两组被试中有显著性差异后进行置换检验, 将病人与正常人的顺序随机打乱, 按照上述计算RD值的步骤重新计算在新序列情况下该连接的RD值. 这样置换 N 次后, 统计出与原统计量RD值符号相同且绝对值大于该值的置换次数 n , 将次数 n 除以置换次数 N 求得 p 值. 若该连接在置换检验后 p 值很小(通常取阈值0.05), 说明小概率事件发生了, 应拒绝原假设, 认为该连接在两组被试中有显著性差异, 由此判断该连接存在显著差异并不是随机出现的结果.

§5. 结果分析

本文首先分别在皮尔逊相关网络, 偏相关网络和小波相关网络中进行比较. 病人与正常人皮尔逊相关网络的对比中有48条异常连接, 偏相关网络中有36条异常连接, 小波相关网络中有30条异常连接.

图1中, 从左至右分别是皮尔逊相关系数网络, 偏相关系数网络, 小波系数网络中检测到的功能异常连接. 灰色线表示病人组的这条连接较正常人而言减弱, 黑色线则表示病人组的这条连接较正常人而言增强, 并且这些异常连接均通过了置换检验($p < 0.05$). 大脑的90个脑区被划分为6大网络模块: 默认网络, 注意力网络, 视觉识别网络, 听觉网络, 感官运动网络, 下皮层网络^[4]. 本文在三种网络中均检验出楔前叶(PCUN)-后扣带回(PCG)为显著差异连接. 楔前叶与后扣带回是默认脑功能网络中的重要节点. 在静息态功能磁共振数据分析中, 默认脑功能网络是研究的重点区域. 因为在这种情况下默认脑功能网络是处于激活状态^[25, 26], 即这个网络能在我们休息的时候保持着大脑的活动水平. 图1A中病人楔前叶与扣带后回这条异常连接出现在左右半脑, 图1B中楔前叶与扣带后回出现在左半脑, 图1C中则只出现在右半脑. 但不管是出现在左右哪个半脑, 这条连接在病人组中较正

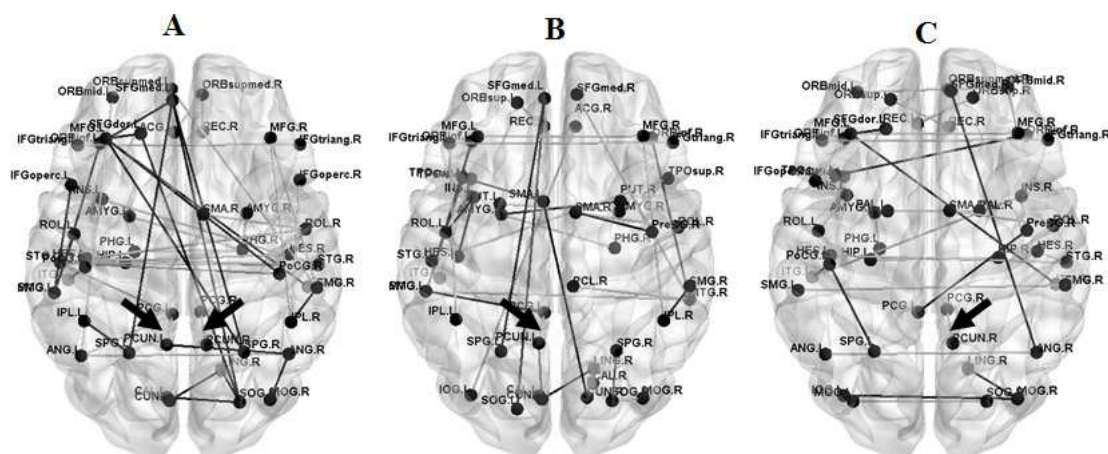


图1 皮尔逊相关网络(左), 偏相关网络(中), 小波相关网络(右)公共异常连接

常人相比均是显著减弱的, 这意味着病人的楔前叶与扣带回这两块脑区出现了异常变化。在静息状态下, 楔前叶与后扣带回区域是脑区代谢活动最活跃脑区之一。楔前叶位于头顶叶内侧部分, 近年来的脑功能成像研究发现, 楔前叶与很多高水平的认知功能有关, 与后扣带回在默认网络中起重要作用^[25, 27]。本文所得结果与某些神经疾病的研究结果一致: 多动症患者静息态下楔前叶及后扣带回在功能连接与正常人相比时出现减弱^[28-30], 有轻度遗忘倾向的患者静息态默认功能网络的功能连接和楔前叶及后扣带回区域出现衰减^[31]。

接下来本文将皮尔逊相关系数网络, 偏相关系数网络, 小波系数网络检测到的异常连接进行了两两对比, 结果在表1, 2, 3中。皮尔逊相关网络与偏相关网络中, 病人与正常人的共同异常连接有10条, 皮尔逊相关网络与小波相关网络中是9条, 偏相关网络与小波相关网络中是6条。

表1, 2, 3中的连接分别是在皮尔逊相关网络-偏相关网络, 皮尔逊相关网络-小波网络, 偏相关网络-小波网络对比后找出的公共异常连接, 这些连接均通过置换检验($p < 0.05$)。本文发现表1和表3中PCG.L-ANG.L和ROL.L-INS.L这两条异常连接的统计量值符号相反。在皮尔逊相关网络中PCG.L-ANG.L这条异常功能连接的RD值为-0.3794, 偏相关网络中则为+0.2824, 也就是说这条功能连接在皮尔逊相关系数网络中病人组较正常人组而言减弱了, 而在偏相关网络中病人组的这条功能连接反而增强了。同样, 在偏相关网络中病人组ROL.L-INS.L这条功能连接较正常人组而言增强了, 而在小波相关网络中病人组这条功能连接反而减弱了。导致这种情况的原因很多, 在构造网络时通过会人为的预先给定一个阈值, 通过这个阈值控制网络的稀疏度再进一步计算每条连接的统计量, 而这个阈值通常是已有研究成果中已证明了的具有统计意义的量, 不同的阈值对结果也有一定影响。本文认为在这种情况下需要检验所得结果的可靠性, 即置换检验。当得到的两条异常连接在不同网络下的统计量值符号相反, 可参考置换检验后得到的 p 值。

表1 皮尔逊相关网络与偏相关网络之间的共同异常连接

Region	Region	RD (皮尔逊相关/偏相关网络)	P (皮尔逊相关/偏相关网络)
PCG.L	PCUN.L	-0.4382/-0.4059	0.000/0.004
PCG.L	ANG.L	-0.3794/0.2824	0.005/0.020
IFGtriang.L	IFGtriang.R	-0.3794/-0.3059	0.000/0.000
ROL.L	HES.L	-0.3647/-0.3412	0.015/0.006
MFG.R	IPL.R	-0.3647/-0.3824	0.015/0.000
ROL.R	SMA.R	-0.3618/-0.3794	0.002/0.012
SFGmed.L	SPG.L	0.5000/0.2912	0.000/0.026
ORBin.L	MTG.L	0.3000/0.4912	0.000/0.003
CUN.L	LING.R	0.2647/0.2912	0.018/0.003
IPL.R	SMG.R	0.2618/0.3618	0.018/0.000

表2 皮尔逊相关网络与小波相关网络之间的共同异常连接

Region	Region	RD (皮尔逊相关/小波相关网络)	P (皮尔逊相关/小波相关网络)
HES.L	STG.R	-0.4382/-0.4382	0.005/0.001
IFGtriang.L	IFGtriang.R	-0.3794/-0.3059	0.000/0.005
ROL.R	SMA.R	-0.3618/-0.4118	0.002/0.000
ANG.L	ANG.R	-0.3559/-0.4735	0.013/0.000
HES.R	STG.R	-0.3471/-0.2971	0.016/0.020
PCG.R	PCUN.R	-0.3029/-0.2618	0.000/0.007
SFGdor.L	MFG.L	0.3382/0.5059	0.000/0.000
MFG.L	ITG.R	0.3000/0.2500	0.005/0.000
PoCG.L	ITG.L	0.2412/0.2500	0.035/0.019

表3 偏相关网络与小波相关网络之间的共同异常连接

Region	Region	RD (偏相关/小波相关网络)	P (偏相关/小波相关网络)
MFG.L	MFG.R	-0.4647/-0.2794	0.002/0.027
ROL.R	SMA.R	-0.3794/-0.4118	0.012/0.000
IFGtriang.L	IFGtriang.R	-0.3059/-0.3059	0.000/0.005
TPOsup.L	TPOmid.L	0.4147/0.2824	0.006/0.028
SFGmed.L	SPG.L	0.2912/0.2412	0.026/0.114
ROL.L	INS.L	0.2529/-0.2647	0.039/0.006

从表1, 2, 3中, 我们可以看到在不同的网络中的异常功能连接仍然存在着公共的部分, 它们是ROL.R-SMA.R, IFGtriang.L-IFGtriang.R, 4个脑区分别位于与注意力, 听觉有关的大脑网络.

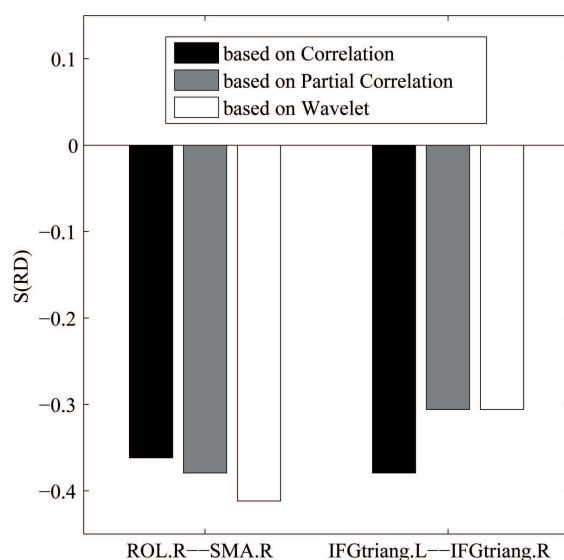


图2 皮尔逊相关系数网络, 偏相关系数网络, 小波相关网络下公共异常连接

图2是三种网络中公共的异常连接及其对应的统计量RD值. 虽然不同网络得到的RD值略有不同, 但符号是完全一致的, 即ROL.R-SMA.R, IFGtriang.L-IFGtriang.R这两条功能连接在病人组是显著减弱的, 说明不管从时域的角度构造脑区之间相关网络还是从频域的角度构造网络都存在公共的异常连接.

在研究大脑网络功能连接的方法时, 要想提出评价方法优劣的标准是很困难的, 也很少有研究将不同的方法进行比较. 本文从时域和频域两个角度出发, 构造不同的大脑功能连接网络, 试图对病人组和正常人组的异常连接进行对比分析. 在构造皮尔逊相关网络, 偏相关网络, 小波相关网络后, 本文将病人组正常人网络的稀疏度均控制在百分之五左右, 同时在使用小波相关分析大脑网络时本文选用Daubechies 4小波函数分解, 提取其在第二层次下的小波系数.

§6. 讨 论

不管是分析任务态数据还是分析静息态数据, 不管是从全脑的角度还是从某些指定脑区的角度, 在分析大脑功能连接时首先要构造大脑网络. 但是选择怎么样的方法来构造, 是从相关系数还是偏相关系数还是其他的相关系数, 目前并没有评价方法优劣的标准, 也很少有研究将不同的连接方法进行比较. 本文用不同的方法构造了大脑网络并试图比较分析了病人组与正常人组有显著差异的那些功能连接. 结果表明: 用不同的方法构造大脑网络

得到的结果是不同的. 本文通过皮尔逊相关网络, 偏相关网络, 小波相关网络检验到各个网络有不同数量的异常功能连接, 并且网络与网络之间存在部分相似的结果, 不同网络得到的异常连接的统计量值差异不大. 本文构造大脑网络的方法仅仅运用了三种, 而在研究大脑功能网络的过程中还有很多值得借鉴并有效的方法, 比如基于动态因果模型的模拟网络, 熵, 格兰杰因果方法, 利用相干函数计算频率空间上的相关, 贝叶斯网络, 线性非高斯非循环因果模型等等^[32], 都可用于挖掘大脑的内部信息. 不管用哪种或哪些方法构造网络, 在采集数据或是在分析数据时会受到一些主客观因素的影响, 比如头动对数据的影响及阈值的选择等, 我们应尽可能的将人为控制因素减到最小, 使数据分析结果更可靠. 其次, 在探索病人与正常人大脑网络异常连接时, 本文引用了一统计量用于度量病人组和正常人组两两脑区的功能连接的差异, 量化功能连接的强弱. 本文还构造了统计量的分布, 对其赋予统计意义. 类比该统计量的构造, 我们也可以在今后的研究之中找到更多的有效的度量功能连接强弱的统计方法, 并结合研究的实际情况选择合适的方法来分析大脑数据.

参 考 文 献

- [1] 李亚鹏, 沈蓉, 戴慧, 李炜, 探索大脑网络连接的几种方式—基于静息态功能磁共振数据, *中国医学物理学杂志*, **30(1)**(2013), 3898–3902.
- [2] Jiao, Q., Lu, G., Zhang, Z., Zhong, Y., Wang, Z., Guo, Y., Li, K., Ding, M. and Liu, Y., Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network, *Human Brain Mapping*, **32(1)**(2011), 154–161.
- [3] Rubinov, M. and Sporns, O., Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations, *NeuroImage*, **52(3)**(2010), 1059–1069.
- [4] Tao, H., Guo, S., Ge, T., Kendrick, K.M., Xue, Z., Liu, Z. and Feng, J., Depression uncouples brain hate circuit, *Molecular Psychiatry*, **18(1)**(2013), 101–111.
- [5] Alexander-Bloch, A.F., Vértes, P.E., Stidd, R., Lalonde, F., Clasen, L., Rapoport, J., Giedd, J., Bullmore, E.T. and Gogtay, N., The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia, *Cerebral Cortex*, **23(1)**(2013), 127–138.
- [6] 方锦清, 大脑网络的探索进程(一)—研究特点、方法与三大类型, *自然杂志*, **34(6)**(2012), 344–354.
- [7] 李强, 郑罡, 徐敏, 张丽萍, 王利, 赵铁柱, 潘之颖, 张龙江, 卢光明, 基于复杂网络的脑疾病功能网络研究进展, *生物物理学报*, **28(10)**(2012), 794–804.
- [8] Bullmore, E. and Sporns, O., Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems, *Nature Reviews Neuroscience*, **10(3)**(2009), 186–198.
- [9] 汪小帆, 李翔, 陈关荣, 复杂网络理论以及应用, 清华大学出版社, 2006.
- [10] Achard, S. and Bullmore, E., Efficiency and cost of economical brain functional networks, *PLoS Computational Biology*, **3(2)**(2007), e17.
- [11] Salvador, R., Suckling, J., Schwarzbauer, C. and Bullmore, E., Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **360(1457)**(2005), 937–946.

- [12] Liu, J., Liang, J., Qin, W., Tian, J., Yuan, K., Bai, L., Zhang, Y., Wang, W., Wang, Y., Li, Q., Zhao, L., Lu, L., von Deneen, K.M., Liu, Y. and Gold, M.S., Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: an fMRI study, *Neuroscience Letters*, **460**(1)(2009), 72–77.
- [13] Sridharan, D., Levitin, D.J. and Menon, V., A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks, *PNAS*, **105**(34) (2008), 12569–12574.
- [14] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. and Joliot, M., Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain, *NeuroImage*, **15**(1)(2002), 273–289.
- [15] Percival, D.B. and Walden, A.T., *Wavelet Methods for Time Series Analysis*, China Machine Press, Beijing, 2004.
- [16] Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J. and Bullmore, E., A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs, *The Journal of Neuroscience*, **26**(1)(2006), 63–72.
- [17] Whitcher, B., Guttorp, P. and Percival, D.B., Wavelet analysis of covariance with application to atmospheric time series, *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, **105**(D11)(2000), 941–962.
- [18] Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z. and Jiang, T., Disrupted small-world networks in schizophrenia, *Brain*, **131**(4)(2008), 945–961.
- [19] Andrecut, M., Huang, S. and Kauffman, S.A., Heuristic approach to sparse approximation of gene regulatory networks, *Journal of Computational Biology*, **15**(9)(2008), 1173–1186.
- [20] Arenas, A., Díaz-Guilera, A. and Pérez-Vicente, C.J., Synchronization reveals topological scales in complex networks, *Physical Review Letters*, **96**(11)(2006), 114102.
- [21] 朱陈平, 张永梅, 刘小廷, 王荣芳, 王新光, 复杂网络稀疏性的统计物理研究综述, 上海理工大学学报, **33**(5)(2011), 425–432.
- [22] 倪鹏生, 崔静, 沈福民, 双向有序 $R * C$ 表中比值比、相对危险度和率差的计算, 数理医药学杂志, **14**(4)(2001), 303–304.
- [23] 冯变英, 关于均值向量的置换检验的研究, 华东师范大学硕士论文, 上海, 2009.
- [24] 荀鹏程, 赵杨, 易洪刚, 柏建岭, 于浩, 陈峰, Permutation Test 在假设检验中的应用, 数理统计与管理, **25**(5)(2006), 616–621.
- [25] 杨丽琴, 林富春, 雷皓, 静息状态下脑功能连接的磁共振成像研究, 波谱学杂志, **27**(3)(2010), 326–340.
- [26] Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J. and Gusnard, D.A., A default mode of brain function, *PNAS*, **98**(2)(2001), 676–682.
- [27] Gusnard, D.A., Raichle, M.E. and Raichle, M.E., Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain, *Nature Reviews Neuroscience*, **2**(10)(2001), 685–694.
- [28] Castellanos, F.X., Margulies, D.S., Kelly, C., Uddin, L.Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E.J., Rotrosen, J., Adler, L.A. and Milham, M.P., Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder, *Biological Psychiatry*, **63**(3)(2008), 332–337.
- [29] 王绪轶, 李宝娟, 周旭辉, 刘铁桥, 胡德文, 郝伟, 海洛因成瘾者静息状态下脑功能连接研究, 中国临床心理学杂志, **19**(1)(2011), 7–9.
- [30] Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., Luo, C., Wang, Z., Tan, Q., Lu, G. and Chen, H., Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI, *Human Brain Mapping*, **32**(6)(2011), 883–895.

- [31] Bai, F., Zhang, Z., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Zhu, W., Zhang, X. and Qian, Y., Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study, *Neuroscience Letters*, **438(1)**(2008), 111–115.
- [32] Smith, S.M., Miller, K.L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C.F., Nichols, T.E., Ramsey, J.D. and Woolrich, M.W., Network modelling methods for FMRI, *NeuroImage*, **54(2)**(2011), 875–891.

The Study of Brain Functional Connectivity Based on Medical Image Data

HUANG JING GUO SHUOXIA

(College of Mathematics and Computer Science, Hunan Normal University, Changsha, 410081)

This paper studies significant differences in functional connectivity between schizophrenia patients and healthy controls by different methods. Firstly, three different brain functional networks are constructed by Pearson correlation coefficient, partial correlation coefficient and wavelet correlation coefficient, and then the paper uses risk difference to find out those significant differences. Finally, a comparative analysis is made. The result shows that common and abnormal connectivity exists in different networks where functional connectivity between the precuneus and posterior cingulate cortex weakens significantly among schizophrenia patients compared with controls. And more notably, the sign of some statistic appears in some significant functional connectivity is completely contrary. That is to say, as opposed to controls this functional connectivity in patients is both strengthened and weakened simultaneously. It shows that statistical test makes the results more persuasive as searching for abnormal functional connectivity in brain networks in terms of statistics.

Keywords: Medical image data, brain networks, functional connectivity, risk difference.

AMS Subject Classification: 62P10.