

* 研究简讯 *

探测静息状态大脑活动的关键区域*

靳 静¹ 董 峰¹ 唐一源^{1,2**} 冯洪波¹ 张 晔¹
赵庆柏¹ 闫 芬¹ 李姗姗¹ 冯士刚¹

1. 大连理工大学 神经信息学研究所, 大连 116024;
2. 中国科学院 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101

摘要 负激活作为一种定量分析静息状态脑活动的方法对脑功能成像研究具有重要意义。文中关注不同认知任务下的负激活信息, 结合复杂网络理论, 提取三个试验任务(符号方向判别、数字加和与汉字字形认知)的负激活点分别构建网络, 发现三个网络均具有小世界特性。同时计算了网络的度值和介数值, 推测出扣带回\楔前叶, 额叶是静息状态下大脑活动的关键区域。提出了一种研究静息状态下大脑活动的新方法, 通过这种方法获得的信息不同于体素逐点分析获得的局部激活信息。它反映了大脑任意两个体素点间的关联性以及在静息状态下大脑活动的整体协作关系。

关键词 复杂网络 静息状态 负激活 度值 介数值

目前, 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)作为一种成熟的功能成像技术已经被广泛地应用于认知研究中。之前的脑功能研究主要集中在与任务相关的激活区域上, 直到近来对负激活区域的研究才逐渐成为热点^[1-3]。fMRI研究中的脑激活现象反映了特定任务下相关脑区的神经元活动增强, 以及与之密切相关的局部脑血流增加和血氧水平变化, 但与脑激活相对的负激活的生理机制目前还不很清楚^[4]。一些研究人员发现对于不同的任务, 某些特定区域的脑血流出现了一致性衰减。这些区域主要包括后扣带回\楔前叶, 额叶中间和额叶上部的背中区, 前扣带回和角回^[5-8]。由于出现在这些脑区的衰减并不是与特定任务相关的, 不具有任务特殊性, 因而被称为任务无关负激活^[7,8]。基于任务无关负激活现象, 研究人员提出了资源重分配的假说^[1,9]。这种假说认为,

在无任务的清醒、静息状态时大脑某些脑区存在主动性活动^[10], 并且这些脑区活动是有组织的, 它们共同维持大脑静息状态。

大脑是我们目前所知的最复杂、最完善的动态信息处理系统。在某种意义上, 大脑可以被看作一个多层次的动态分布式网络, 为实现一系列复杂功能, 它能够不断组织和重塑其功能连接^[11], 即使在无任务的清醒、静息状态时也存在主动性活动。最近的一些文献报道, 静息状态下活跃的体素点在任务状态下往往是负激活的^[12]。以往对于负激活的研究多采用脑功能成像技术来获取在一定阈值下执行任务时的脑激活区和脑区连接分析结果, 但没有基于脑内拓扑结构, 没有把大脑看成多个体素点之间相互作用的系统来研究。复杂网络^[13,14]是一种基于拓扑结构的研究复杂性系统的方法, 它的发展为在系统水平上研究生物网络提供了新的平台。本文结

2006-09-28 收稿, 2006-11-02 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目(批准号: 60472017, 30670699)

** 通信作者, E-mail: yy2100@163.net

结合复杂网络理论和方法,提取符号方向判别任务的 fMRI 负激活点构建网络,发现网络具有小世界特性^[15,16],同时计算了大脑负激活网络中度值较大的关键性节点,以及在信息流过程中起着重要作用的介数值较大的节点.并根据这些节点的空间位置推测静息状态脑内活动的关键性区域.最后又选取数字加和和汉字字形认知两个实验的数据对上述结论作了验证.

1 网络建立

本文基于功能磁共振数据构建网络连接,成像采用 GE 公司 Signa Horizon 1.5 T 超导型磁共振成像系统,采用轴位的 T2* 加权梯度回波 EPI 序列,层厚 7 mm,层间距 1 mm,共取 16 层覆盖全脑.扫描参数为脉冲重复间隔时间/回波时间(TR/TE) = 2000 ms/40 ms,反转角 90°,扫描矩阵为 64 × 64,扫描区域(FOV) = 24 cm × 24 cm.

数据来自认知心理学研究中的符号方向判别实验,目的是揭示符号方向判别时的大脑活动规律.任务开始时先在屏幕上呈现两个方向相同的符号,500 ms 后出现第三个符号,要求被试判断屏幕上出现的第三个符号是否跟前两个方向相同,相同按左键,不同按右键.被试为 10 名右利手大学生(6 女 4 男,年龄为 21—23,1 名被试数据因头动未计入分析).数据处理采用 SPM99 软件包(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>),经配准、标准化、平滑进行空间预处理,建模得到统计参数图.我们基于统计参数图提取出 $P < 0.001$ 的体素点(只考虑抑制情况,即该任务中被认为显著负激活的体素点).把每个负激活点体素看做一个节点,由两个体素点的时间序列求得它们的相关系数 $r(x_1, x_2)$,计算公式如下:

$$r(x_1, x_2) = \frac{\langle V(x_1, t)V(x_2, t) \rangle - \langle V(x_1, t) \rangle \langle V(x_2, t) \rangle}{\sigma(V(x_1))\sigma(V(x_2))}$$

其中 $V(x, t)$ 表示体素点 x 在时间 t 的强度值,

$$\sigma^2(V(x)) = \langle V(x, t)^2 \rangle - \langle V(x, t) \rangle^2$$

$\langle \cdot \rangle$ 表示时间序列的期望值.如果两节点之间的相关系数大于阈值 r_c 则认为它们之间有功能性连接,把这种功能性连接看作网络的边,这样就建立了大脑负激活区的功能网络^[11].

2 网络的统计特性及结果

图 1 为用上述方法建立的脑功能网络的度分布图.从图中可以看出负激活网络的度分布呈现出指数特性,连边阈值 r_c 从 0.6 到 0.8 变化,分布趋势具有一致性.

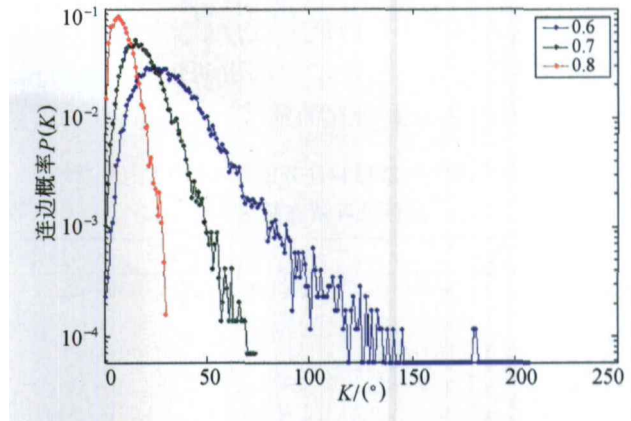


图 1 符号方向判别实验的角度分布

K 表示网络中节点的方向, $P(K)$ 表示节点有 K 条边连接(即有 K 个最近邻居)的概率

按照公式计算,表 1 给出了不同阈值下网络的平均统计参数以及相同规模随机网络的簇系数(C_{rand})和平均路径(L_{rand}).随着阈值的增大网络的节点数目(N)变小,平均度($\langle K \rangle$)也随之减少.对于所有阈值(r_c),簇系数(C)比随机网的簇系数(C_{rand})大 2 个数量级,平均路径(L)与随机网的平均路径(L_{rand})相差不大,显示了负激活网络的小世界特性^[15].

表 1 网络的平均统计参数^{a)}

| r_c | N | C | L | $\langle K \rangle / (^\circ)$ | C_{rand} | L_{rand} |
|-------|-------|--------|---------|--------------------------------|----------------------|------------|
| 0.6 | 17397 | 0.5190 | 6.2449 | 33 | 1.9×10^{-3} | 2.7925 |
| 0.7 | 14645 | 0.4738 | 14.0471 | 19 | 1.3×10^{-3} | 3.2576 |
| 0.8 | 6331 | 0.3848 | 14.8720 | 9 | 1.4×10^{-3} | 3.9838 |

a) C 表示所有相邻节点之间连边的数目占可能的最大连边数目的比例; L 表示网络中所有的节点对之间的最短路径的平均值;最短路径等于沿这条路径从一点走到另一点所经过的最少边数,节点的角度 K 也称为连边度,它指的是与该节点连接的边数. $\langle K \rangle$ 为网络所有节点的平均度

在网络中,一个节点的度是指与此顶点连接边的数量,它反映了该节点与其他节点相联系的情况,也就是该节点在网络中的影响度.度大的节点与其他激活点有着更为广泛的联系,在网络中起着更重要的作用.一个顶点的介数的含义为网络中所有最短路径中,经过该顶点的数量.它是一个重要的全局几何量,反映了顶点的影响能力,介数大的点是网络中信息传输的中枢节点.本文通过对度值和介数值的计算,不仅从局域的角度阐述了网络中某个体与其他个体之间的相互作用,而且还从整体的角度研究了个体在系统中的作用.

考虑到上面两点,本文分别找出了网络中度值和介数值最大的10个节点,并确定其在脑空间中的相应位置.我们重点关注 r_c 取0.6时的脑功能网络,因为这种情况下,网络节点数最多,包括的信息比较完整.表2中给出了网络中的角度和介数值最大的10个节点及其所在的脑区.

表2 负激活网络中度值和介数值最大的10个节点的坐标及其所在脑区

| 度值 | | 介数值 | |
|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| 坐标(MNI) ^{a)} | 脑区 | 坐标(MNI) ^{a)} | 脑区 |
| (6, -48, 18) | 后扣带回(右脑) | (28, -34, 16) | 外侧核(右脑) |
| (6, -48, 16) | 后扣带回(右脑) | (-54, -52, 18) | 额上回(左脑) |
| (6, -48, 20) | 后扣带回(右脑) | (-26, 30, 50) | 额中回(左脑) |
| (6, -46, 14) | 后扣带回(右脑) | (6, -46, 14) | 后扣带回(右脑) |
| (6, -48, 14) | 后扣带回(右脑) | (4, -54, 10) | 后扣带回(右脑) |
| (-24, 32, 54) | 额上回(左脑) | (-26, 32, 50) | 额中回(左脑) |
| (-26, 32, 50) | 额中回(左脑) | (20, 38, 32) | 额中回(右脑) |
| (6, -44, 18) | 后扣带回(右脑) | (6, -44, 18) | 后扣带回(右脑) |
| (-26, 32, 52) | 额中回(左脑) | (6, -32, 36) | 扣带回(右脑) |
| (-26, 32, 54) | 额上回(左脑) | (-2, 46, 44) | 额中回(左脑) |

a) MNI, Montreal Neurological Institute 规定的脑图像坐标模板

从表2中可以看出度值最大的10个节点中有6个位于扣带回\楔前叶,4个位于额叶;介数值最大的10个节点中4个位于扣带回\楔前叶,4个位于额叶.由此可见这两个区域在负激活网络中扮演了重要的角色.我们认为它们属于静息状态下大脑活动的关键性区域.为了直观显示网络中度值较大的点在标准脑图上的位置,我们选取度值大于网络平均度值的点,根据其强度值的大小回归到标准脑图上.如图2所示.可以看到这些度值较大的点大部分落在了A区(额叶)、B区(扣带回)和C区(楔前叶).

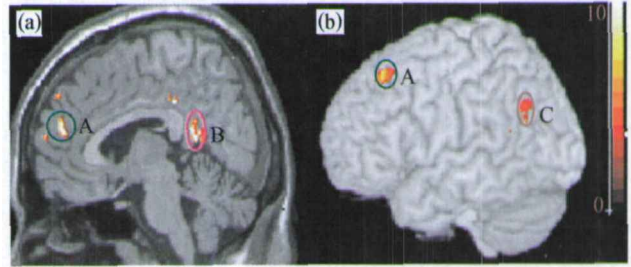


图2 角度大于网络平均角度的点回归到标准脑图上的示意图

(b)的C区域为大脑右侧的相应区域

图3为介数值大于网络平均介数值的点的回归.这些点同样大部分落在了A'区(额叶)、B'区(扣带回)和C'区(楔前叶).这一结果很好地说明了这些区域的关键性作用.

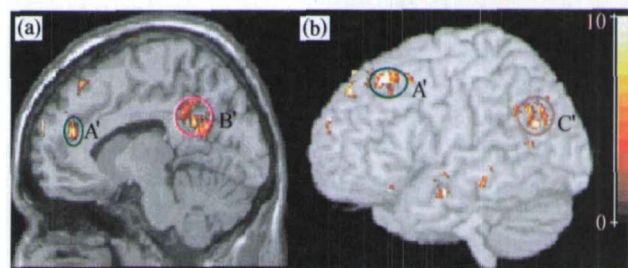


图3 介数值大于网络平均介数值的点回归到标准脑图上的示意图

(b)的C'区域为大脑右侧对应区域

为进一步验证静息状态下扣带回\楔前叶,额叶这两个区域是大脑活动的关键性区域.我们又选取两个实验任务进行分析,分别是数字加和与汉字字形判别.在数字加和任务中,先在屏幕上呈现两个随机数字,500ms后出现第三个数字.让被试判断第三个数与前两个数之和的关系,大于按左键,小于按右键(不含相等的情况).第二个任务要求被试注视屏幕上连续出现的汉字,判断字形大小.第一个任务10个被试,第二个任务11个被试计入统计,所有被试均为右利手.结果发现:用这两个实验数据建立的网络同样具有小世界特性,且度分布具有指数分布特性.对网络作统计分析时发现,在数字加和实验任务中,介数值最大的10个节点有6个节点位于扣带回\楔前叶,2个位于额叶,度值最大的10个节点有4个节点位于扣带回\楔前叶,6个位于额叶;在汉字字形认知任务中,介数值最

大的10个节点有4个位于扣带回\楔前叶,度值最大的10个节点有9个节点位于扣带回\楔前叶,1个位于额叶.由此可以得出,扣带回\楔前叶、额叶是负激活网络中的重要区域.这进一步验证了我们先前的推测,即它们是静息状态下大脑活动的关键区域,不具有任务特殊性.这与2002年Greicius等利用感兴趣区之间的相关性分析得到的结果具有一致性,即扣带回、额叶是属于大脑默认网络中的关键区域^[17,18].

3 讨论

我们尝试从系统的角度来考虑问题,基于复杂网络理论从负激活入手来研究静息状态下的大脑活动的关键区域,提出了一种研究静息状态下大脑活动的新方法.这种方法弥补了仅仅对体素逐点分析的一些不足,逐点分析给出的是单个体素点的激活信息,是一种局部信息.本文在提取单个体素激活信息的基础上,对任意两个体素点做相关性分析,根据相关系数建立负激活网络,网络中任意两节点间的连边都反映出这两个体素点间的关联性,反映了大脑在静息状态下活动的整体协作关系.

我们提取负激活点建立大脑功能网络,通过计算发现此网络具有大的簇系数、小的最短路径,因此它具有小世界特性.不同任务的几个负激活网络的平均距离都不大,这一特性表明在大脑这个复杂系统中任意两个节点之间的信息传递平均只需要经过为数不多的几个节点就可以从一处传到另外一处.这在一定程度上解释了大脑在信息传输过程中为何高速、有效.

同时,我们计算了三个不同认知任务的大脑网络的度值和介数值,结果发现:网络中度值和介数值最大的10个节点中大部分位于扣带回\楔前叶、额叶.网络节点的度值反映的是负激活体素点之间的相互关系,从某一负激活体素点与其他体素点之间的相关程度来考虑问题.几个度值相对较大的点空间位置在扣带回\楔前叶、额叶,说明这一区域与周围与之相连的节点的联系较为广泛,在局域范围内影响也较大.顶点介数值体现了一个节点在网络整体信息传输中的作用,其值越大,对静息状态下信息传输越重要.介数值比较大的几个节点也位于扣带回\楔前叶、额叶,则进一步说明扣带回\

楔前叶、额叶对网络整体信息传输能力有很大的影响.

我们采用不同的实验任务,在后扣带回\楔前叶,前扣带回,额叶等脑区都出现了一致性的衰减,因此我们推测这些区域的负激活应归为任务无关负激活.这些出现负激活的区域在静息状态下实际上是活跃的,维持着人脑在静息状态下的一些基本功能^[8].以前的研究表明,后扣带回皮层和邻近的楔前叶可能是大脑中负责不断地从我们自身和周围世界中收集信息的区域^[19].楔前叶后部区域还与有意识的短时记忆回想有关^[19].对动物的研究也指出后扣带回,楔叶还与对环境的定位有关^[20].前扣带回参与的主要功能有认知和情绪信息的处理^[21],还包括对外在世界的感知.在执行外在任务时,处理资源从这些区域转移到与任务相关的区域,这些区域内的处理资源减少,导致了它们呈现出负激活.

以上现象表明扣带回\楔前叶、额叶可能是大脑静息网络中的中枢区域.它们可能是大脑静息状态下负责不断地从我们自身和周围世界中收集信息的区域.本文提取大脑任务状态下的负激活点建立网络,通过探讨该网络的统计特性,推测出扣带回\楔前叶、额叶是属于静息状态下脑活动的重要区域.复杂网络作为一种从系统角度入手的方法,为研究静息状态下的脑活动开辟了新视野,有助于我们更全面理解大脑在静息状态下的默认网络.静息状态下脑活动的探究方兴未艾,还有非常多的问题我们可以利用复杂网络的方法做进一步的讨论.例如通过对网络动力学特性的研究从某种程度上可以探讨脑内任务状态下负激活形成的机制.而网络上的信息流可以对脑内的信息传输过程做进一步的诠释.复杂网络的方法将可能成为探索大脑默认网络的重要突破口.

参 考 文 献

- 1 Hutchinson M, Schiffer W, Joseph S, et al. Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 1999, 17(10): 1427-1436
- 2 Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, et al. Thalamic deactivation during early implicit sequence learning: A functional MRI study. *Brain Imaging*, 1998, 9(5): 865-870
- 3 Stark CE, Squire LR. When zero is not zero: The problem of

- ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(22): 1—6
- 4 Uludag K, Dubowitz DJ, Yoder EJ, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. *NeuroImage*, 2004, 23(1): 148—155
- 5 Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks; I. Increases in subcortical structures and cerebellum, but not in non-visual cortex. *J Cogn Neurosci*, 1997, (9): 624—647
- 6 Shulman G, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks; II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci*, 1997, (9): 648—663
- 7 Binder JR, Forst JA, Hammeke TA, et al. Conceptual processing during the conscious resting state; A functional MRI study. *J Cogn Neurosci*, 1999, 11(1): 80—93
- 8 Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 2001, 54(3): 287—298
- 9 Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(2): 676—682
- 10 赵小虎, 王培军, 唐孝威. 静息状态脑活动及其脑功能成像. *自然科学进展*, 2005, 15(10): 1160—1165
- 11 Eguiluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, et al. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett*, 2005, 94(1): 018102
- 12 Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME, et al. Searching for a baseline; Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neuroscience*, 2001, 2(10): 685—694
- 13 Barabási AL, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 1999, 286(509): 509—512
- 14 Albert R, Jeong H, Barabási AL. Diameter of the world-wide web. *Nature*, 1999, 401(6749): 130—131
- 15 Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of “small world” networks. *Nature*, 1998, 393(6684): 440—442
- 16 Newman ME, Watts DJ. Scaling and percolation in the small-world network model. *Phys Rev E*, 1999, 60(6): 7332—7342
- 17 Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain; A network analysis of the default mode hypothesis. *Neuroscience*, 2003, 100(1): 253—258
- 18 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging; Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(13): 4637—4642
- 19 Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12(1): 1—47
- 20 Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex; The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 1999, 2(6): 435—443
- 21 Bush G, Luu P, Posner MI, et al. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4(6): 215—222