

自适应阈值化功能磁共振统计参数映射图

王世杰 王立功 罗立民

(东南大学生物科学与医学工程系, 南京 210096)

摘要 为了准确检测及定位功能激发信息,需选择一个客观、有效的阈值来阈值化功能磁共振统计参数映射图。为此提出了一种组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性阈值化功能磁共振统计参数映射图的方法。该方法首先采用基于控制错误发现率的方法确定阈值,进行激发体素判别,然后分析已判别的体素与其三维空间26-邻域体素的血流动力学响应的相关性,并进行空间相关检验。该方法不仅能够自适应地选取阈值,而且能够识别由于随机因素而导致的伪激发体素,具有更好脑功能激发信息检测及空间定位能力。

关键词 医学影像学(320·1140) 功能磁共振 统计参数映射图 错误发现率 相关分析 多假设检验

中图分类号: TP391 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-8961(2003)10-1196-05

Adaptive Thresholding of Statistical Parametric Map in fMRI

WANG Shi-jie, WANG Li-gong, LUO Li-min

(Dept. of Biology and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096)

Abstract In order to accurately identify and locate the functional active information, an objective and effective threshold must be found to threshold the statistical parametric map of fMRI. This paper reports a method to threshold the statistical parametric map of fMRI, which combines controlling the false discovery rate with analyzing the spatial correlation of the cortical hemodynamic responses. Firstly, for identifying the active voxels, the proposed method determines threshold based on controlling false discovery rate. Secondly, it analyzes and tests the correlation of hemodynamic responses between the identified active voxels and their 26-neighboring voxels. Not only can it select the threshold adaptively, but can identify the false active voxels caused by stochastic factors, with the strong capability of identifying and locating the functional active information. The proposed method is validated by using both simulation study and real fMRI data analysis.

Keywords Medical image, Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Statistical parametric map, False discovery rate, Correlation analysis, Multiple hypothesis testing

0 引言

功能磁共振成像(fMRI)是近10年来快速发展起来的一种非侵入的脑功能成像技术。该技术基于脑血流的血液氧合水平依赖(BOLD)效应,通过不同类型的感觉、视觉、听觉、运动或认知激发,可以检测到大脑皮层不同功能区域的激发信息。fMRI以其快速、高空间分辨率、高时间分辨率的特性为研究脑的认知活动、生理功能及病理状态提供了有利的保证,已成为脑科学和生命科学研究的重要工具。

为了从低信噪比的fMRI时间序列图象中检测出脑功能激发信息,目前已有许多基于参数假设检验的方法应用于fMRI数据分析。如双样本t-检验法、相关分析法、F-检验法等。基于参数假设检验方法的共同之处是首先由各种统计量构造统计参数映射图,然后根据检验的显著性水平(如 $\alpha=0.05$)确定一个阈值,阈值化统计参数映射图,以判别体素激发与未激发。这种基于统计理论确定的阈值,对于单体素的检验,能够保证检测结果的错误率在统计意义上不大于预先定义的显著性水平,但对于fMRI统计参数映射图,通常要同时进行上万个假设检验,

采用基于统计理论的阈值确定方法将导致检验结果的错误率显著增加。为了解决多假设检验问题,最常用的方法是 Bonferroni 校正法^[1]。如果同时进行 m 个检验, Bonferroni 校正法用 α/m 代替常用的显著性水平 α 。Bonferroni 校正法有很强的控制假设检验错误率的能力,但这种方法太保守,在减小将未激发体素误判为激发体素概率的同时,增大了将激发体素误判为未激发体素的概率,导致统计势明显减小。目前,关于如何选择阈值还没有一致的观点。在进行 fMRI 数据分析时,研究人员只能根据经验或实验选取阈值,有时为了达到期望的结果,还主观地调整阈值,这将会导致检验结果偏离真实情况,而且使不同的检验结果不具有可比性。

实际中,即使采用同一成像设备、同样的刺激实验方案,不同受检者的血流动力学响应也将不同,因此对不同受检者,应采用不同的阈值。许多研究人员倾向于使用同一阈值,如选取 α 小于 0.001 可得到较好的检验结果。这样可避免任意调整阈值问题,但这种千篇一律的方法明显降低了统计检测的敏感性。为了准确检测及定位脑功能激发信息,需要寻找一种客观、有效的阈值化统计参数映射图的方法。

Worsley 提出了一种基于随机场的方法^[1],但该方法仅适合于光滑的数据。Holmes 提出的基于排列的方法^[2]虽然几乎不需要任何前提假设,但该方法计算量很大。Genovese 将 Benjamini 提出的基于控制错误发现率自动调整阈值的方法^[3]应用于 fMRI 数据分析^[4]。在平均意义下,该方法在保证错误地拒绝零假设的概率不大于 q 的前提下(q 为功能实验能够接受的最大错误率),能够检测出尽可能多的激发信息。

考虑到大脑皮层内局部小区域内的体素具有相似的血流动力学响应,提出了一种组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性阈值化功能磁共振统计参数映射图的方法。

1 方法

1.1 基于控制错误发现率阈值化统计参数映射图的方法

Benjamini 提出了一种基于控制错误发现率来选取阈值的方法。该算法的阈值选取依赖于实验可接受的错误发现率上限 q , 阈值不仅具有明确的意义,而且将根据实验数据自动调整。由于该算法基于

p -值(概率值)排序确定阈值,所以适合于任何能够转化为关于 p -值的统计参数映射图。通过计算不完全贝塔函数及误差函数,可以将关于 t -统计量、 F -统计量、相关系数等的统计参数映射图转化为关于 p -值的统计参数映射图^[5]。在平均意义下,该方法在保证错误地拒绝零假设的概率不大于 q 的前提下,能够检测出尽可能多的激发信息。但该方法在提高检测激发信息的同时,不可避免地导致少量的伪激发信息。为了识别伪激发信息,对此算法进行改进,提出了一种组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性阈值化功能磁共振统计参数映射图的方法。

1.2 组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性方法

相对于感兴趣的功能激发任务,每个体素可分为激发与未激发两类。在激发的体素内,响应激发任务的神经元含量明显高,而在未激发体素内,响应激发任务的神经元含量则很少。由于大脑皮层局部小区域内的神经元具有相似的血流动力学响应,因此激发的体素常以空间聚类的形式出现,一个激发体素的时间过程与其邻域体素的时间过程具有很高的相关性^[6]。考虑对于某一激发体素,在其三维空间 26-邻域体素中至少应有一个体素的血流动力学响应与之显著相关。如果全不相关,在统计意义下,可以认为该体素是由于随机因素导致的伪激发体素。因此,可以采用检验三维空间中相邻体素间血流动力学响应是否显著相关的方法进行伪激发信息的识别。

设 V_k 为某激发体素的血流动力学响应时间过程, \bar{V} 为其平均的血流动力学响应, v_k 为该激发体素的一个三维空间 26-邻域体素的血流动力学响应时间过程, \bar{v}_k 为其平均的血流动力学响应。则 V_k 与 v_k 血流动力学响应的相关系数 r 为

$$r = \frac{\sum_{k=1}^K (V_k - \bar{V})(v_k - \bar{v})}{\sqrt{\sum_{k=1}^K (V_k - \bar{V})^2} \sqrt{\sum_{k=1}^K (v_k - \bar{v})^2}} \quad (1)$$

其中, K 为血流动力学响应时间过程中的采样点数。当 V_k 与 v_k 完全相关时, $r=1$; 当 V_k 与 v_k 完全不相关时, $r=0$ 。

改进的算法如下:

(1) 在 $0 \sim 1$ 之间选取期望的错误发现率最大上限(如取 $q=0.01$);

(2) 对 p -值从小到大进行排序

$$P_1 \leq P_2 \leq \dots \leq P_l \dots \leq P_m$$

(3) 确定满足下式的最大 l

$$l = \max \left\{ i; P_i \leq \frac{i}{m} \frac{q}{c(m)} \right\}$$

其中, $c(m) = \sum_{i=1}^m \frac{1}{i} = \ln(m) + \gamma, \gamma \approx 0.5772$ 为欧拉常数, 若 l 不存在, 则接受全部原假设; 否则转下一步;

(4) 分别计算相应于 $P_i (i=1, 2, \dots, l)$ 体素 V_k 的与其三维空间 26-邻域体素的相关系数 $r_{i,j} (i=1, \dots, l, j=1, 2, \dots, 26)$

(5) 对相关系数 $r_{i,j}$ 应用 Fisher Z 变换

$$z_{i,j} = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r_{i,j}}{1-r_{i,j}}, z_{i,j} \text{ 服从标准正态分布 } N(0, 1)$$

(6) 通过计算不完全贝塔函数及误差函数计算 $z_{i,j}$ 相应的 p -值, 以检测 $r_{i,j}$ 的显著性, 若 $r_{i,j}$ 不显著, 说明相应于 P_i 的体素与其三维空间 26-邻域体素不相关, 接受相应于 P_i 的原假设; 若 $r_{i,j}$ 显著, 说明相应于 P_i 的体素与其三维空间 26-邻域体素至少有一个相关, 则拒绝相应于 P_i 的原假设。

2 实验

2.1 仿真数据分析

为了模拟功能激发实验, 随机产生了 96 幅仿真的 fMRI 图象. 仿真的数据模拟 8 个功能实验周期, 每个周期包含 6 幅静息期图象、6 幅激发期图象. 静息期图象为灰度值为 100 的均匀图象, 激发期图象为在静息期图象中间方块上施加 2% 的激发信号, 然后再对静息期及激发期图象分别施加 5% 的高斯随机噪声。

2.1.1 定性分析

基于 F-统计量构造仿真的功能磁共振统计参数映射图, 并分别用 Bonferroni 校正法(方法 1)、基于控制错误发现率的阈值选取方法(方法 2)及组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性方法(方法 3)阈值化统计参数映射图, 仿真实验结果如图 1 所示. 图中中间方块内的像素为真正的激发像素, 白色像素表示检测到的真正的激发像素. 图 1 仿真实验结果

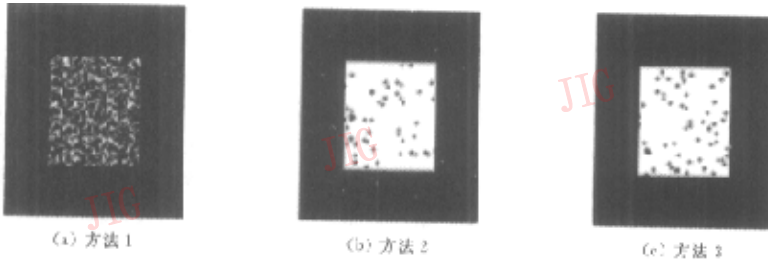


图 1 仿真实验结果

测到的真正的激发像素; 中间方块之外的白色像素为检测到的伪激发像素。

从仿真实验结果可见: 方法 1 能够很好地控制错误地拒绝零假设的概率, 但只能检测到较少的激发信号; 方法 2 虽然能够检测大部分激发信号, 但是也将部分随机信号判别为激发信号; 方法 3 不仅可以检测出较多的激发信号, 而且可以识别伪激发信号, 较好地解决了前两种方法存在的问题, 具有更好的脑功能激发信息检测及空间定位能力。

2.1.2 定量分析

为了定量说明方法 3 的合理性及准确性, 在实验中, 对激发期图象分别施加不同强度(1%、1.5%、2%、3%)、不同像素范围(5×5、10×10、20×20、

40×40)的激发信号, 模拟不同的血流动力学响应差别, 以评价提出方法的阈值选取自适应性及检测结果准确性. 仿真实验结果如图 2 所示。

在图 2(a)所示的实验中, 固定像素激发区域为 40×40, 分别施加不同强度的激发信号; 在图 2(b)所示的实验中, 固定激发信号的强度为 2%, 像素激发区域分别为 5×5、10×10、20×20、40×40. 从实验结果可以看出, 方法 3 能够随着不同强度、不同范围的激发信号自动调整阈值(p -值)(见图 2(a)中实线), 而方法 1 的阈值则保持不变(图 2(a)中虚线)。

在图 2(c)所示的实验中, 固定像素激发区域为 10×10, 分别施加不同强度的激发信号. 从图中可以看出, 方法 1(图 2(c)中虚线)可检测到的激发像素

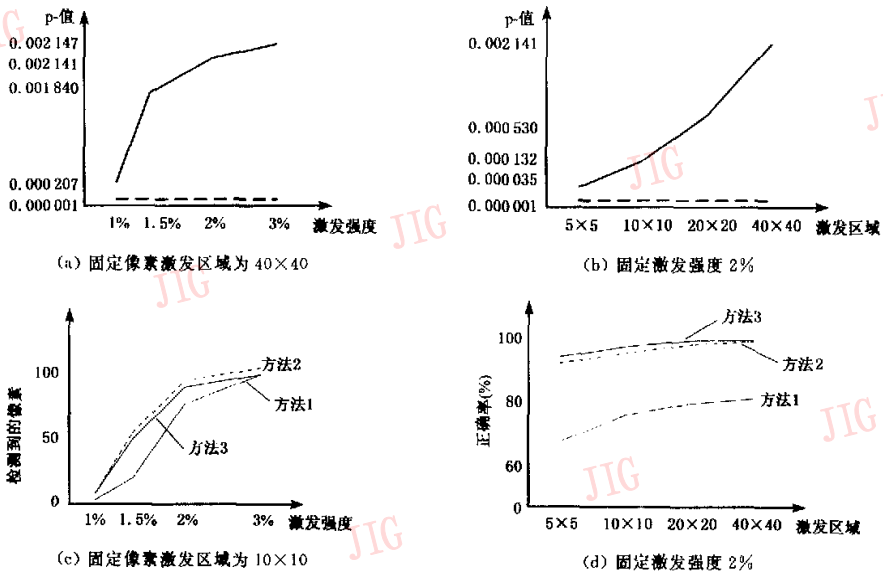


图 2 定量分析结果

数最少,方法 2(图 2(c)中点划线)可检测到的激发像素数最多,但其中包含一些伪激发像素,方法 3 检测到的激发像素数介于方法 1 和方法 2 之间(见图 2(c)中实线),这是由于充分考虑了像素间的空间相关性,去掉了伪激发像素的缘故。

为了比较 3 种方法检测结果的正确率,定义

$$\text{正确率} = \left(1 - \frac{FT + TF}{TN} \right) \times 100\%$$

其中, FT 表示将未激发像素判别为激发像素的数量, TF 表示将激发像素判别为未激发像素的数量, TN 表示检测到的激发像素的数量。

从图 2(d)可以看出,提出的组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性方法检测正确率最高(见图 2(d)中实线),基于控制错误发现率的阈值选取方法(图 2(d)中点划线)次之,而 Bonferroni 校正法(图 2(d)中虚线)最低。

2.2 听觉 fMRI 数据分析

为了检测及定位人脑的听觉功能激发信息,听觉实验包含静息期和激发期两种状态的实验。静息期不施加任何刺激,激发期以每分钟 60 个双音节英文单词的速度交替地施加听觉刺激。这样的实验共重复 8 次,每次实验中,对静息期和激发期分别进行 6 次采样,每次采样包括 64 幅连续的横轴位断层图象,扫描矩阵为 $64 \times 64 \times 64$,体素大小为 $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$,单次扫描采样重复时间为 7s,整个实

验持续 360s。全脑 BOLD/EPI 图象利用 Siemens MAGNETOM Vision 2T 系统得到。(fMRI 数据来自 <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data>)

为了抑制磁场饱和和效应,只对后 7 个周期的数据进行分析。对实验数据进行适当的预处理后(包括配准、空间标准化等),构造关于 F-统计量的功能统计参数映射图,分别采用方法 1、法 2 及方法 3 进行听觉功能激发信息检测,检测结果如图 3 所示,图中对应于大脑左右两侧颞叶区的白色图斑为检测到的听觉功能激发信息。

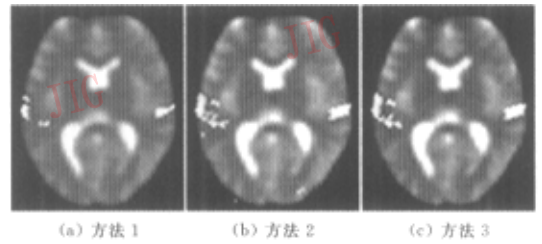


图 3 听觉功能激发信息检测结果

从听觉 fMRI 数据分析结果可见,组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性的方法不仅可以检测出较多的激发信号,而且可以识别一些在解剖结构上无意义或不感兴趣的伪激发信号(见图 3(b)中几个离散的白色亮点),较好地解决了前两种方法存在的问题。听觉 fMRI 数据分析

结果与仿真数据分析结果完全一致,这进一步说明提出的方法具有更好的功能激发信息检测及空间定位能力。

3 结 论

组合控制错误发现率及分析皮层血流动力学响应的空间相关性阈值化功能磁共振统计参数映射图的方法具有3个优点:一是统计推测阈值不是凭主观,而是依赖于可接受的错误发现率上限 q 进行选择,具有明确的意义,适于不同的功能实验之间相互比较;二是具有自适应性,当给定了可接受的错误发现率上限 q ,阈值将根据实验数据自动调整,克服了对于不同的受检者采用千篇一律的阈值,增强了统计检验的势,为进行不同的受检者之间脑功能比较提供了一个客观的依据;三是结合大脑皮层血流动力学响应的空间相关性,能够识别一些由于随机因素而导致的在解剖结构上无意义的伪激发信息或不感兴趣的信息,使检验结果更符合实际大脑皮层空间解剖结构,具有更好的脑功能激发信息检测及空间定位能力。该方法适合于自适应阈值化任何能够转化为关于 p -值的功能磁共振统计参数映射图。今后进一步的研究方向为充分利用脑血流动力学响应的自相关性及空间相关性检测脑功能激发信息。

参 考 文 献

- 1 Worsley K J, Marrett S, Neelin P *et al.* A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation[J]. *Human Brain Mapping*. 1996,4:58~73.
- 2 Holmes A P, Blair R C, Watson J D *et al.* Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996,16:7~22.

- 3 Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing [J]. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1995,B57:289~300.
- 4 Genovese C R, Lazar N A, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging: Using the false discovery rate [J]. *NeuroImages*, 2002,15,870~878.
- 5 Clare S. Functional magnetic resonance imaging: Methods and applications [D]. Nottingham, England, University of Nottingham, 1997.
- 6 Genovese C R. Statistical inference in functional magnetic resonance [R]. Technical Report 674, Department of Statistics, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, 1997.

王世杰 1969年出生,1991年毕业于太原工业大学信息工程系,1999年5月在太原理工大学获硕士学位,现为东南大学在读博士生。主要从事医学图象成像方法、功能磁共振图象数据处理与分析方面的研究。



王立功 1970年出生,1999年在东南大学机械工程系获硕士学位,现为东南大学在读博士生。主要从事图象处理、虚拟现实等方面的研究。



罗立民 1956年出生,1986年获法国雷恩大学信息处理专业博士学位,现为东南大学博士生导师,中国电子学会生物医学电子学会副主任委员,IEEE EMB编委。长期从事医学图象处理和生物医学工程领域的研究工作。

