

❖ 医学物理与工程学

Impact of temporal resolution of functional MRI on brain effective connectivity based on Granger causality

ZHANG Xinxin¹, YANG Qingqing¹, YU Chunshui^{1,2}, LIANG Meng^{1*}

(1. School of Medical Imaging, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China;

2. Department of Medical Imaging, Tianjin Medical University

General Hospital, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To observe the impact of the temporal resolution of functional MRI (fMRI) on brain effective connectivity (EC) based on Granger causality analysis (GCA). **Methods** Based on resting-state fMRI (rs-fMRI) in Human Connectome Project, down-sampling was performed to construct 3 sets of data with TR of 0.72, 1.44 and 2.16 s, respectively. The whole brain was divided into 246 regions according to brain atlas, and the EC of brain regions were analyzed and compared among different order GCA models. **Results** The amount of significant EC of the whole brain was 792, 128 and 1 504 for the model order of 1, 2 and 3 when TR was 2.16 s, respectively, which was 2 932, 1 920 and 12 500 when TR was 1.44 s, while 16 320, 43 177 and 60 204 when TR was 0.72 s, respectively. **Conclusion** The amount of EC based on GCA was sensitive to the temporal resolution of fMRI data. The higher the temporal resolution of fMRI data, the easier it was to detect EC of brain regions.

[Keywords] Granger causality; temporal resolution; magnetic resonance imaging**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.032

功能 MRI 时间分辨率对基于格兰杰因果模型的脑效应连接的影响

张欣欣¹, 杨青青¹, 于春水^{1,2}, 梁 猛^{1*}

(1. 天津医科大学医学影像学院, 天津 300203; 2. 天津医科大学总医院医学影像科, 天津 300052)

[摘要] **目的** 观察功能 MRI(fMRI)时间分辨率对基于格兰杰因果关系分析(GCA)模型的脑效应连接(EC)的影响。**方法** 基于人类大脑连接组计划静息态 fMRI(rs-fMRI)数据进行时间分辨率下采样, TR 分别为 0.72、1.44 及 2.16 s, 构建 3 组数据。利用脑图谱将大脑划分为 246 个脑区, 以不同阶数 GCA 模型分析及比较每组数据脑区间 EC。**结果** 模型阶数 1、2、3 所对应的全脑显著 EC 在 TR 为 2.16 s 时分别为 792、128 及 1 504 条, TR 为 1.44 s 时分别为 2 932、1 920 及 12 500 条, TR 为 0.72 s 时分别为 16 320、43 177 和 60 204 条。**结论** 时间分辨率是基于 GCA 模型分析 EC 的敏感因素; fMRI 数据时间分辨率越高, 越易检出脑区间 EC。

[关键词] 格兰杰因果关系; 时间分辨率; 磁共振成像**[中图分类号]** R338.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)09-1410-05

格兰杰因果关系分析(Granger causality analysis, GCA)是揭示脑区间效应连接(effective connectivity, EC)的强有力工具, 已广泛用于功能 MRI(functional MRI, fMRI)研究^[1-5]。利用 GCA 推

[基金项目] 国家自然科学基金(81971694)。**[第一作者]** 张欣欣(1996—), 女, 河北邯郸人, 在读硕士。研究方向: 功能磁共振成像在脑疾病中的应用。E-mail: 468649273@qq.com**[通信作者]** 梁猛, 天津医科大学医学影像学院, 300203。E-mail: liangmeng@tmu.edu.cn**[收稿日期]** 2020-10-14 **[修回日期]** 2021-06-28

断因果性的基本原理如下:若脑区 X 的时间序列在过去时刻的值对预测脑区 Y 的时间序列当前时刻的值有显著贡献,则认为脑区 X 的功能活动为因, Y 则为果。因此,fMRI 数据的时间分辨率可能是检测脑区间 EC 的潜在制约因素^[6-7]。既往研究^[6,8]基于仿真数据提出较高时间分辨率可提升 GCA 结果的稳定性和敏感性。目前 fMRI 数据最常用的重复时间(repetition time, TR)多为 2~3 s。多层同步采集序列^[9]的出现,将全脑 fMRI 采集时间缩短至亚秒级,而这是否会对 GCA 结果产生显著影响目前尚不得而知。本研究观察 fMRI 时间分辨率对基于 GCA 模型的脑 EC 的影响。

1 资料与方法

1.1 数据来源 基于人类大脑连接组计划(<https://neuroscienceblueprint.nih.gov/human-connectome/connectome-programs>),于公开数据库随机抽取 40 名健康受试者,男 20 名,女 20 名,年龄 30~37 岁,平均(34.3±1.1)岁。纳入标准:右利手,无神经或精神疾病史^[10]。

1.2 数据预处理 采用梯度回波-回波平面成像(gradient echo-echo planar imaging, GRE-EPI)序列采集颅脑静息态 fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)数据,TE 33.1 ms,TR 720 ms,FOV 208 mm×180 mm,矩阵 104×90,平面分辨率 2 mm×2 mm,FA 52°,层厚 2 mm,层数 72,带宽 2 290 Hz/Pixel,共采集 1 200 个时间点数据,采集时间 14.4 min。采用 Matlab R2013b 和 DPARSF 软件行图像预处理,包括梯度失真校正、头动校正、EPI 图像失真校正、空间配准、去除线性漂移、回归协变量和样条插值及带通滤波(0.01~0.08 Hz),见图 1。

1.3 fMRI 数据下采样 为保证数据一致性,于上述

预处理后,经时间下采样生成采集不同时间分辨率的 fMRI 数据。最高时间分辨率(TR 0.72 s)数据为上述预处理后共 1 200 个时间点的 fMRI 数据;中等时间分辨率(TR 1.44 s)数据为上述数据经 2 倍下采样获得,取奇数时间点,共 600 个时间点;最低时间分辨率(TR 2.16 s)数据为最高分辨率数据经 3 倍下采样获得,共 400 个时间点。

1.4 GCA 分析 基于人类脑网络组图谱(<http://atlas.brainnetome.org>)^[11]将大脑分为 246 个脑区,以每个脑区所有体素的 fMRI 时间序列的均值作为该脑区的平均时间序列。以 Matlab 和 REST 软件(<http://restfmri.net/forum>)对所有脑区平均时间序列行两两间 GCA。采用基于残差的 GCA 分析方法,假设 X 、 Y 分别为 2 个脑区的时间序列,以下列公式计算脑区间的 GCA 关系:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p M_i Y_{(t-i)} + CZ_t + \epsilon_t \quad \text{var}(\epsilon_t) = R_1 \quad (1)$$

$$Y_t = \sum_{i=1}^p A_i X_{(t-i)} + \sum_{i=1}^p B_i Y_{(t-i)} + cZ_t + \mu_t$$

$$\text{var}(\mu_t) = R_2 \quad (2)$$

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \frac{R_1}{R_2} \quad (3)$$

$$X_t = \sum_{i=1}^p M'_i X_{(t-i)} + C'Z_t + \epsilon'_t \quad \text{var}(\epsilon'_t) = T_1 \quad (4)$$

$$X_t = \sum_{i=1}^p A'_i Y_{(t-i)} + \sum_{i=1}^p B'_i X_{(t-i)} + c'Z_t + \mu'_t$$

$$\text{var}(\mu'_t) = T_2 \quad (5)$$

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \frac{T_1}{T_2} \quad (6)$$

公式(1)为自回归模型,代表利用 Y 脑区过去时刻的神经活动信息预测其现在时刻神经活动的模型,其中

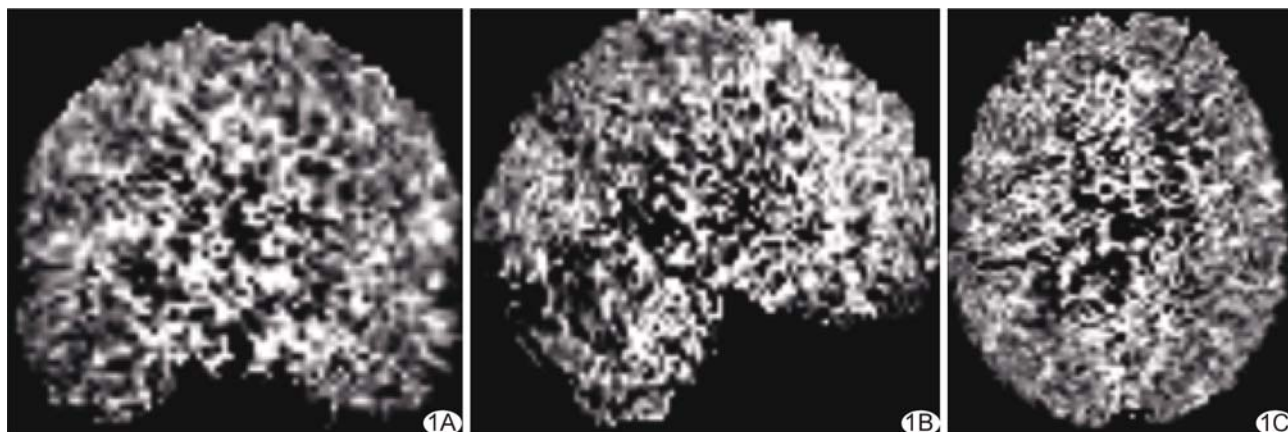


图 1 受试者女,36 岁 A~C,分别为预处理后脑部冠状位、矢状位及轴位 fMRI 数据图

p 为模型阶数(即使用过去 p 个时间点的信息), M_i 为回归系数, ε_i 为残差, 残差方差即为 R_1 。公式(2)表示在公式(1)基础上进一步增加 X 脑区过去时刻的神经活动信息, 以共同预测 Y 脑区现在时刻的神经活动, 模型残差 μ_i 的方差记为 R_2 。利用公式(3)可基于 R_1 和 R_2 计算 X 脑区对 Y 脑区的效应连接 $F_{x \rightarrow y}$ 。若 X 脑区过去时刻的神经活动信息对 Y 脑区现在时刻神经活动具有预测能力, 即 $R_2 < R_1$ 、 $F_{x \rightarrow y} > 0$, 表示 X 脑区是 Y 脑区的格兰杰原因; 反之, $R_2 \approx R_1$, $F_{x \rightarrow y} \approx 0$, 则 X 脑区不是 Y 脑区的格兰杰原因。同理, 根据公式(4)~(6)可计算 Y 脑区对 X 脑区的效应连接 $F_{y \rightarrow x}$ 。

1.5 统计学分析 采用 Matlab R2013b 软件, 以置换检验及整体错误率多重比较校正方法^[12], 分别于个体水平及组水平确定每条 EC 的统计显著性。确定个体水平统计显著性方法: 将所有受试者同一脑区的 fMRI 信号序列在时间顺序上以相同方式进行随机置换, 确保针对同一脑区的置换方式在受试者间一致; 针对置换后的 fMRI 数据重新计算每名受试者所有脑区间的 EC; 对每名受试者重复上述过程 1 000 次, 每次取全脑最大 EC 值; 1 000 个全脑最大 EC 值构成该受试者的零分布, 并将其真实数据所得到的每一条 EC 值分别与零分布进行比较(针对每条 EC 值, P 值计算为 1 000 次随机置换中所有大于等于该真实 EC 值的随机置换所获得 EC 值所占比例), 即得到每名受试者每条 EC 经校正后的统计显著性。

确定组水平统计显著性方法: 计算每次随机置换后每条连接所有受试者 EC 的平均值, 并获取全脑所有连接的最大平均 EC 值; 1 000 次随机置换所得全脑最大 EC 构成组水平零分布, 将其与真实数据所得的每条连接的组水平平均 EC 值进行比较, 即得到每条 EC 经校正后的组水平统计显著性。校正后 $P < 0.05$ 为有显著统计学意义。

2 结果

组水平不同时间分辨率 fMRI 数据的 GCA 结果见图 2。模型阶数为 1、2、3 对应的全脑显著 EC 条数在 TR 为 2.16 s 时分别为 792、128 及 1 504, TR 为 1.44 s 时分别为 2 932、1 920 及

12 500, TR 为 0.72 s 时分别为 16 320、43 177 及 60 204。个体水平上所获结果与上述组水平结果趋势基本一致, 见图 3。

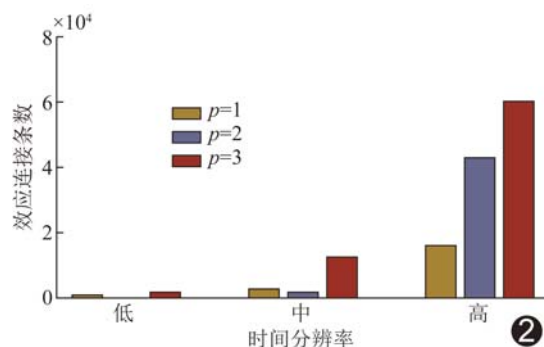


图 2 基于不同时间分辨率及模型阶数 fMRI 数据的组水平 GCA 结果图

3 讨论

基于 GCA 的 EC 取决于对过去时刻的定义, 而模型中过去时刻所包含的具体数据则由单位时间区间内所含数据及过去时刻区间长度共同决定; 单位时间区间内所含的数据取决于时间分辨率, 而过去时刻区间长度取决于 TR(即 TR 越短, 时间分辨率越高)与模型阶数的乘积。

相同时间分辨率条件下, 随模型阶数提高, 单位时间区间内所含数据不变, 但所含过去时刻区间长度增加; 虽然检测到的显著 EC 条数也呈现增多趋势, 但不

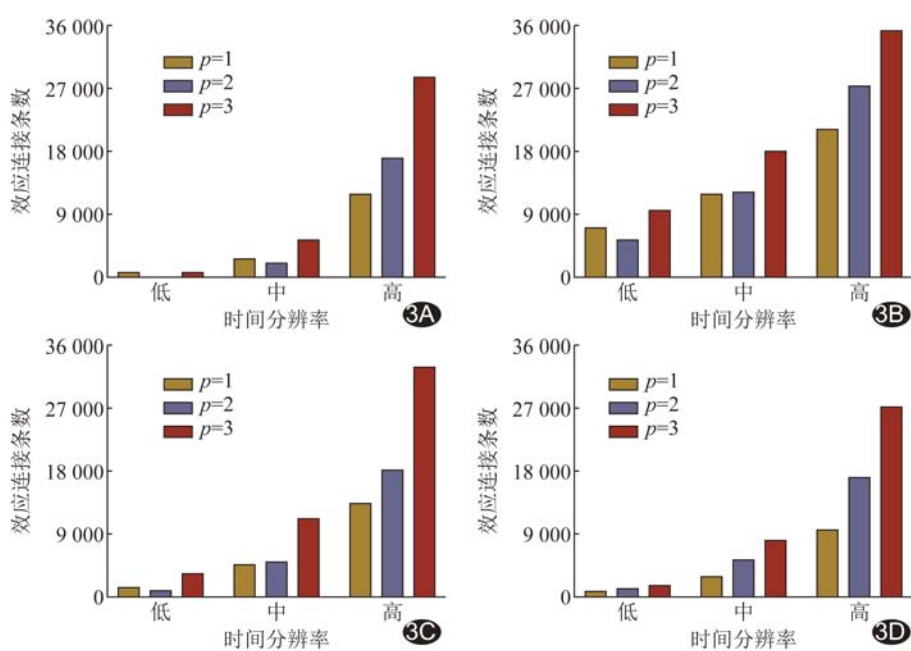


图 3 基于不同时间分辨率及模型阶数的 fMRI 数据的个体水平 GCA 结果图 A. 受试者男, 36 岁; B. 受试者女, 34 岁; C. 受试者女, 33 岁; D. 受试者女, 36 岁

同情况下结果并不完全一致,提示模型阶数增多、即过去时刻区间长度增加并不一定使 EC 条数显著增加。

当过去时刻区间长度相同时,即 TR 为 0.72 s 且 $p=2$ 、TR 为 1.44 s 且 $p=1$ 条件下,GCA 均取决于过去 1.44 s 的区间;TR 为 0.72 s 且 $p=3$ 、TR 为 2.16 s 且 $p=1$ 条件下,GCA 均取决于过去 2.16 s 的区间;TR 为 1.44 s 且 $p=3$ 、TR 为 2.16 s 且 $p=2$ 条件下,GCA 均取决于过去 4.32 s 的区间;亦即较高时间分辨率数据检测出的显著 EC 条数总是远高于较低分辨率数据,提示当所利用的过去时刻区间相同时,时间分辨率越高,单位时间区间内数据所含信息越丰富,检测到的 EC 条数越多。

此外,相同模型阶数条件下,时间分辨率越高,单位时间区间内所含数据越丰富,过去时刻区间长度越短。因此,虽然过去时刻区间长度缩短并不一定总是使检测到的 EC 条数显著减少,但总体呈减少趋势。在此趋势影响下,随时间分辨率增高,检测到的显著 EC 条数仍然明显增多。综合以上结果,不论模型阶数如何,随着时间分辨率提高,检测到的显著 EC 条数均明显增多,提示将 fMRI 数据的时间分辨率提高至亚秒级可提高检测 EC 的敏感度。

WITT 等^[13]采用仿真 fMRI 时间序列数据比较结构方程建模、GCA 和动态因果建模 3 种模型受 TR 的影响程度,发现结构方程建模对 TR 变化最不敏感而 GCA 最为敏感,提示从原始 fMRI 数据中能否正确推断出 GCA 因果关系在极大程度依赖于时间分辨率。LIN 等^[14-15]研究表明,虽然测量血氧水平依赖信号可反映神经元的血流动力学响应,但无法直接代表神经元发生的生理事件;这是由于病理条件可能导致某些大脑区域血流动力学响应发生变异,而提高采样率可显著提高脑区血流动力学响应与神经元活动的相关性,故高时间分辨率 fMRI 数据能更真实地反映神经活动^[16]。数据采样率较低会使 GCA 结果在较大程度上受到血流动力学响应变化的影响,并偏离真实的神经元活动,即低时间分辨率数据的 GCA 结果在不同血流动力学响应下并不稳定,而高时间分辨率数据的 GCA 结果在血流动力学响应发生变化时仍保持稳定^[7],表明基于较高时间分辨率 fMRI 数据的 GCA 结果能更真实地反映脑区间神经元活动的因果关系。行 GCA 分析之前可通过采集同步电生理数据估计血流动力学响应情况,再针对去卷积后数据进行分析,但同步电生理-MR 技术对受试者配合度要求较高,临床难以普遍开展;而通过提高时间分辨率以实现真实反映

脑区间的因果关系更具现实及指导意义。

综上,提高 fMRI 数据时间分辨率可对 GCA 结果产生显著影响,高时间分辨率可显著提高 GCA 的敏感度,更加真实地反映不同脑区神经活动之间的因果关系。为得到更为稳定可靠的结果,欲行 GCA 分析时,建议以高时间分辨率采集 fMRI 数据。

[参考文献]

- [1] HUA M, PENG Y, ZHOU Y, et al. Disrupted pathways from limbic areas to thalamus in schizophrenia highlighted by whole-brain resting-state effective connectivity analysis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020,99:109837.
- [2] DONG M, XIA L, LU M, et al. A failed top-down control from the prefrontal cortex to the amygdala in generalized anxiety disorder: Evidence from resting-state fMRI with Granger causality analysis[J]. Neurosci Lett, 2019,707:134314.
- [3] 杨冰,张俊然,杨豪,等. Granger 因果分析 1 型糖尿病患者静息态 fMRI 数据[J]. 中国医学影像技术, 2018,34(7):975-979.
- [4] ZHANG J, LI C, JIANG T. New insights into signed path coefficient granger causality analysis [J]. Front Neuroinform, 2016,10:47.
- [5] YUAN K, QIN W, YU D, et al. Core brain networks interactions and cognitive control in internet gaming disorder individuals in late adolescence/early adulthood[J]. Brain Struct Funct, 2016,221(3):1427-1442.
- [6] WEN X, RANGARAJAN G, DING M. Is Granger causality a viable technique for analyzing fMRI data[J]. PLoS One, 2013,8(7):e67428.
- [7] SETH A K, CHORLEY P, BARNETT L C. Granger causality analysis of fMRI BOLD signals is invariant to hemodynamic convolution but not downsampling [J]. Neuroimage, 2013,65(1):540-555.
- [8] DESHPANDE G, SATHIAN K, HU X. Effect of hemodynamic variability on Granger causality analysis of fMRI [J]. Neuroimage, 2010,52(3):884-896.
- [9] BARTH M, BREUER F, KOOPMANS P J, et al. Simultaneous multislice (SMS) imaging techniques [J]. Magn Reson Med, 2016,75(1):63-81.
- [10] van ESSEN D C, SMITH S M, BARCH D M, et al. The WU-Minn human connectome project: An overview [J]. Neuroimage, 2013,80:62-79.
- [11] FAN L, LI H, ZHUO J, et al. The human brainnetome atlas: A new brain atlas based on connectional architecture[J]. Cereb Cortex, 2016,26(8):3508-3526.
- [12] 宋颖超,胡理,梁猛. 不同多重比较校正方法在脑功能影像数据分析中的有效性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019,28(10):941-946.
- [13] WITT S T, MEYERAND M E. The effects of computational method, data modeling, and TR on effective connectivity results[J]. Brain Imaging Behav, 2009,3(2):220-231.
- [14] LIN F H, WITZEL T, RAIJ T, et al. fMRI hemodynamics accurately reflects neuronal timing in the human brain measured

by MEG[J]. Neuroimage, 2013,78:372-384.

- [15] BAJAJ S, ADHIKARI B M, FRISTON K J, et al. Bridging the gap: Dynamic causal modeling and Granger causality analysis of resting state fMRI[J]. Brain Connectivity, 2016,6(8):652-661.

- [16] BIELCZYK N Z, UITHOL S, van MOURIK T, et al. Disentangling causal webs in the brain using functional magnetic resonance imaging: A review of current approaches[J]. Netw Neurosci, 2018,3(2):237-273.

¹⁸F-FDG PET/CT imaging of primary former mediastinum yolk sac tumor: Case report 原发性前纵隔卵黄囊瘤¹⁸F-FDG PET/CT 显像 1 例

董 洋¹, 隋玉栋², 孙荣丽^{1*}

(1. 青岛大学附属青岛市中心医院呼吸与危重症医学科, 2. 分子影像科, 山东 青岛 266042)

[Keywords] mediastinal neoplasms; endodermal sinus tumor; tomography, X-ray computed; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose F18

[关键词] 纵隔肿瘤; 内胚窦瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 正电子发射断层显像; ¹⁸F 氟脱氧葡萄糖

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.033

[中图分类号] R734.5; R817.4 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2021)09-1414-01

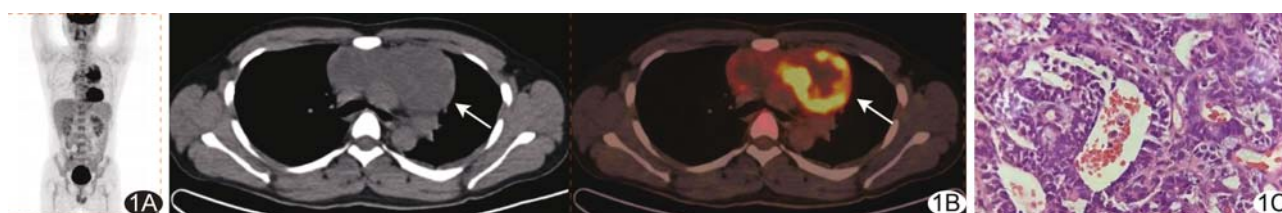


图 1 原发性前纵隔卵黄囊瘤 A. PET/CT 全身最大密度投影图; B. 轴位 CT 及 PET/CT 融合图像(箭头示肿瘤); C. 病理图(HE, ×400)

患者男, 29 岁, 2 月前受凉后出现阵发性干咳, 1 天前出现持续性胸骨后钝痛、伴发热、胸闷、呼吸困难, 活动后加重; 既往体健, 无家族及遗传病史。查体: 体温 38.3℃, 唇甲无发绀, 听诊双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。实验室检查: 甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP) > 1 000 ng/ml, 癌胚抗原 4.83 ng/ml, NSE 168.10 ng/ml, CK-19 片段 > 500 ng/ml。¹⁸F-FDG PET/CT 显像: 前纵隔 14.2 cm × 7.2 cm × 19.2 cm 不规则肿物, 密度不均, CT 值约 16~30 HU, 与纵隔结构分界不清晰, 呈环状 FDG 摄取增高, 最大标准摄取值 11.30(图 1A、1B); 考虑为胸腺瘤。行 CT 引导下纵隔肿物穿刺活检术。病理: 光镜下见肿瘤细胞呈网状腺样乳头状排列, 间质疏松, 细胞核大、深染, 核浆比高(图 1C); 免疫组织化学: AFP(+), CD117(+), CD20(-), CD30(-), CD5(-), CK19(+), CK-7(-), D2-40(部分+), HCG(-), Ki-67(密集区约 50%+), CT3/4(部分+), P63(+/-), PAX-8(-), PLAP(部分+), TdT(-)。诊断为(前纵隔)卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST)。

讨论 YST 是起源于原始生殖细胞的恶性肿瘤, 婴幼儿及青壮年常见, 恶性程度高, 转移早, 多见于生殖腺, 原发于前纵隔者罕见; 尿人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)及血清 AFP 水平对诊断本病具有参考价值; 免疫组织化学常显示 AFP、GPC3、SALL4 及 PLAP 阳性。其影像学表现无明显特异性, CT 多表现前纵隔内巨大囊实性不规则肿物, 实性部分可见点状钙化灶, 周围脂肪间隙消失, 增强后可呈持续性不均匀明显强化;¹⁸F-FDG PET/CT 显像可见 FDG 摄取增高, 其转移灶亦呈明显高摄取。鉴别诊断: ①前纵隔淋巴瘤, 易侵犯胸壁及肺, 沿血管间隙生长, 包绕或推压纵隔大血管, 病灶密度不均, 增强扫描可见囊变坏死区, 实性部分呈轻中度强化, PET/CT 实性部分 FDG 摄取增高; ②前纵隔畸胎瘤, 多为类圆形或不规则混杂密度肿物, 常见脂肪影, 部分可见钙化, PET/CT 摄取 FDG 较低; ③侵袭性胸腺瘤或胸腺癌, 前者 PET/CT 表现为 FDG 轻中度摄取, 后者摄取明显增高。最终诊断需依靠病理学检查。

[基金项目] 青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助(青卫科教字[2019]9 号)。

[第一作者] 董洋(1992—), 女, 山东青岛人, 硕士, 医师。E-mail: 952133454@qq.com

[通信作者] 孙荣丽, 青岛大学附属青岛市中心医院呼吸与危重症医学科, 266042。E-mail: zzt73229189@126.com

[收稿日期] 2020-10-07 [修回日期] 2021-08-09