

电 子 科 技 大 学

UNIVERSITY OF ELECTRONIC SCIENCE AND TECHNOLOGY OF CHINA

博士学位论文

DOCTORAL DISSERTATION

(电子科技大学图标)

论文题目 磁共振响应信号的模型与脑功能定位的磁
共振方法研究

学 科 专 业 生物医学工程

指 导 教 师 尧 德 中 教授

作 者 姓 名 陈 华 富

班 学 号 99B2-032

分类号_____ 密级_____

UDC[注]_____

学 位 论 文

磁共振响应信号的模型与脑功能定位的磁共振方法研究

(题名和副题名)

陈 华 富

(作者姓名)

指导教师姓名 尧 德 中教授

电子科技大学 成都

(职务、职称、学位、单位名称及地址)

申请学位级别 博士 专业名称 生物医学工程

论文提交日期 2004. 8 论文答辩日期_____

学位授予单位 电子科技大学

答辩委员会主席_____

评阅人_____

2004 年 8 月 28 日

**Study of Signal Model of Magnetic
Resonance Response and Localization
Method of Brain functional MRI**

Major: Biomedical Engineering

Advisor: Prof. Yao DeZhong

Doctor: Chen Huafu

独 创 性 声 明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

签名：_____ 日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日

关于论文使用授权的说明

本学位论文作者完全了解电子科技大学有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权电子科技大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后应遵守此规定）

签名：_____ 导师签名：_____

日期：_____ 年 _____ 月

中文摘要

脑功能磁共振(Functional magnetic resonance imaging fMRI)主要依据血氧水平依赖性(blood oxygenation level dependent ,BOLD)对比增强原理进行成像,是目前人们掌握的唯一无侵入、无创伤、可精确定位的研究手段,具有很高的空间分辨率和存在进一步提高时间分辨率的潜力,非常适合神经活动的时空分析和脑的高级功能研究,已受到神经、认知和临床等领域的极大关注。

本文围绕功能磁共振成像(fMRI)在脑科学研究中的应用,对脑功能的神经解剖定位方法、fMRI响应的模型以及fMRI图像的配准等几个fMRI数据分析的主要方面,进行了比较系统性的创新发展;并利用视/听觉fMRI数据验证了所发展的定位方法与动力学响应模型的正确性和有效性。在此基础上,结合临床和认知科学研究中的前沿论题,成功开展了临床癫痫病人的病灶定位分析和脑功能上下左右不对称性的研究。下面分列如下:

- 1) 在系统分析独立成分分析技术(Independent Component Analysis ,ICA)的基本理论和算法的基础上,提出了基于信息极小理论的梯度算法,基于极大似然估计理论的牛顿快速算法和BFGS快速算法,以及结合国际上通用的梯度算法和固定点法优点的组合ICA算法,该组合算法很好地兼顾了ICA算法的稳定性和计算效率。
- 2) 在ICA算法研究的基础上,深入分析了基于ICA的fMRI数据处理的模型,提出了微空域中的信号与噪声的时域过程相互独立的信号模型,从而建立了一种新的fMRI数据处理方法:邻域独立成分相关法,并从理论、仿真和fMRI数据分析实验几个方面阐明了新方法的合理性和有效性。
- 3) 针对fMRI的动力学响应中存在不同步和不同响应模式的现象,提出了一种组合空间ICA分离成分进行脑功能定位的新观点,然后结合癫痫活动的特点,建立了一种创新的癫痫活动时空定位方法,并利用实际数据证明了方法的正确性和有效性。
- 4) 针对fMRI数据的主成分分析,提出了一种新的延时子空间分析方法,能有效地提取fMRI中的弱信号和实现脑功能活动的定位,主成分分析是它的一种特殊情况,从而有效地扩展了fMRI数据的主成分分析方法。

- 5) 针对fMRI数据的聚类分析, 我们提出了邻域相关和系统聚类整合的一种新方法, 首先利用邻域相关进行初成像, 把大量的不活动点排除在外, 再利用系统聚类得到最终的脑活动成像图, 解决了系统聚类的大量数据问题和有效地分离不同的脑活动模式。
- 6) 以上2-5)是基于数据驱动 (data-driven) 的fMRI 信号处理方法, 在基于模型驱动 (model driven) 的方法中, 提出了一种基于新的动力学函数与设计矩阵卷积的广义线性模型方法, 并利用视觉fMRI证实了方法的有效性。
- 7) fMRI信号不仅有脑功能活动的空间位置信息, 还隐含有更为深层次的脑功能活动过程的信息。在分析Friston的BOLD微观血流动力学模型的基础上, 结合Agnes Aubert所建立的电生理-代谢耦合模型, 提出了一种扩展的BOLD动力学模型, 把脑的电活动和新陈代谢与血动力学模型的血流、血体积联系了起来, 从而将Friston的BOLD模型向电生理方向扩展了一步。
- 8) 针对BOLD-fMRI信号的特性, 提出了一个用高斯函数去表示神经细胞群活动引起大脑血流动力学变化, 并用它与由刺激引起神经细胞响应的灌注函数相卷积得出fMRI信号的新模型, 和一个沿用伽玛函数与灌注函数相卷积但考虑了基线漂移的改进模型。对一个视觉刺激实验的BOLD信号进行的模型参数估计表明, 新的高斯卷积模型能更好地表达BOLD信号的趋势。
- 9) 作为新的BOLD-fMRI信号卷积模型的应用, 首次开展了利用模型参数的变化对脑功能的空间不对称性的研究。针对8个被试的研究结果显示, 下视野明显优于上视野, 即当刺激在下视野时, 反应时间明显缩短, 响应强度明显增大。这些结果为空间视野的不对称性提供了fMRI BOLD响应方面的证据。
- 10) 在fMRI 的预处理方面, 提出一种新的投影图像配准技术。它利用投影技术, 把二维特征图像转化为一维向量, 然后用投影向量生成配准表进行配准。由于它把二维fMRI图像的配准变成了一个一维配准问题, 使计算量大为降低。

综上, 本工作围绕fMRI应用中涉及的主要技术方面, 从fMRI数据的预处理 (图像配准) 到基于fMRI的脑功能定位方法及应用, 和fMRI信号的动

态动力学过程的建模及应用几个方面，进行了有一定系统性的创新研究，增强了利用fMRI数据进行成像定位的能力和利用动力学特性挖掘深层次脑功能信息的能力。仿真与实际数据处理的结果证明了这些方法和技术创新的有效性和应用价值。

关键词：功能磁共振成像；独立成分分析；模型；定位

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is mainly based on blood oxygenation level dependent (BOLD). It is the most efficient method that can be used to precisely locating brain activities without invasion. With very high spatial resolution and potential high temporal resolution, fMRI is well fit for the spatial and temporal analysis of neural action and the research of advanced brain function. So it is being concerned by many science branches such as neuroscience, cognition and clinic et al and is a hot point in current brain research.

Focused on the application of fMRI in brain science, systematic improvements are conducted from neural anatomic localization, fMRI signal model and image registration preprocessing of fMRI. These methods are evaluated with practical visual and auditory fMRI data. Meanwhile, innovative applications are also conducted in a clinical epileptic localization and a study of the brain asymmetry of the left-right and upper-lower visual field. The details are shown as follow:

1) Newly proposed is an efficient gradient algorithm of Independent Component Analysis (ICA) based on minimum mutual information, a Newton iterate fast algorithm and BFGS algorithm of ICA based on information maximum likelihood estimation. And a composite ICA algorithm is proposed by combining the merits of the gradient-based algorithm and the fix-point based algorithm, it is of good stability and efficiency.

2) Based on the study of ICA algorithm, signal processing models of fMRI data were analyzed. And a signal model based on the independence of temporal courses between signal and noises within a tiny spatial domain were developed, thus a new fMRI data processing: independence component correlation algorithm in a Tiny spatial domain. The new method was evaluated and confirmed by simulation, and real fMRI data.

3) Based on the fact that there are asynchronous activations or different response patterns in fMRI process, Proposed is a brain functional localization

method, which is an ICA component selection and combination strategy. Applying the method to epileptic activities, a new method of epileptic activities spatial-temporal localization was developed, and its correctness and validity were confirmed by experimental data.

4) Based on fMRI data PCA method, proposed is a new delay subspace analysis method, which can pick put weak useful signal and locating brain function activation, PCA is its special instance. So PCA precess method of fMRI data is effectively expanded.

5) Based on fMRI data cluster analysis method, proposed is integrated between neighborhood correlation and hierarchical clustering method. Firstly, the neighborhood correlation is implemented to principium imaging, which remove a lot of no activation points, then the hierarchical clustering method is implemented to get the finally imaging image. This method can solve the huge data problem of hierarchical clustering and separate effectively the different patterns of brain activation.

6) Besides the above data-driven methods of fMRI signal processing listed in the 2) and 3) above, proposed is a model-driven method, that is a general linear model consisted of the convolution between a new dynamic function and the design matrix. Its validity was confirmed by real visual fMRI data.

7) In fMRI signal, there have not only the spatial information of the brain functional activation, but also some more implicit dynamic information of the brain function. Combining Friston's BOLD microscopic dynamic blood model and Agnes Aubert's coupling model of brain electrical activity and metabolism, an extended dynamic BOLD model was proposed, which connected brain metabolism with the blood flow blood volume, thus extended the Friston's model one step ahead in electrophysiological aspect.

8) According to the dynamic characteristic of BOLD –fMRI signal, a new model of the fMRI signal was proposed as a convolutions between a Gaussian function and the perfusion function which characterizes the neural response to a stimulus of a neural mass. And an improved Gamma convolution signal model where the convolution is between a Gamma function and the perfusion function

as in literature, but a baseline drift was newly introduced. In these two models, the Gaussian or gamma function is utilized to represent the changes of the brain blood flow caused by the neural response to a stimulus. The parameters of the two models were estimated for real visual BOLD-fMRI signal, and the results show that the Gaussian model is better than the Gamma model in fitting the data.

9) As an innovative application of the new model, the spatial asymmetry of brain function was investigated according to the parameters change of the signal model. The results over eight subjects show that the lower VF is more dominant than the upper VF in processing visual stimulus. The reaction time is significant shorter and the response is significant stronger in lower field than that in upper field. These results provide evidence for the asymmetry of spatial visual fields.

10) For the preprocessing of fMRI data, a projection-based image registration technique was proposed. By rearranging the projections of characteristic images, a two-dimensional characteristic image was reduced to an one-dimensional projection vector, and then the registration was completed. As the general two-dimensional optimization procedure was replaced by a linear projection optimization, the calculation times was considerably reduced.

In summary, focused on the application of fMRI in brain functional prospecting, systematic innovational methods or improved techniques are developed from the preprocessing (image registration) to brain functional localization and the dynamic model of fMRI signal, these works are meaningful in improving the imaging qualities of a fMRI with low signal-noise ratio, and in mining the implicit information of the fMRI data for creative brain function research. All the methods and techniques were evaluated and confirmed by simulation and experimental data.

Keywords Functional magnetic resonance imaging (fMRI); Independent Component Analysis; model; localization method

目 录

摘要	I
ABSTRACT	III
第一章绪论	1
1.1 研究的意义	1
1.2 国际上的研究现状	2
1.3 国内的研究现状	7
1.4 本文的主要工作简介	8
第二章 独立成分分析理论和算法研究	10
2.1 ICA 的研究进展	10
2.2 组合 ICA 算法	20
2.3 应用	27
2.4 小结	29
第三章 fMRI 数据的邻域 ICA 模型及应用	30
3.1 引言	30
3.2 fMRI 数据的信号模型	31
3.3 空域 ICA 模型及仿真分析	31
3.4 邻域 ICA 模型仿真分析	35
3.5 实际 fMRI 数据处理效果	36
3.6 讨论	43
第四章 fMRI 动力学响应的多样性与 ICA 成分的选择	45
4.1 引言	45
4.2 理论背景和方法	46
4.3 实验、结果和讨论	51
4.4 癫痫活动的时空定位分析	53

4.5 小结	61
第五章 fMRI 数据的延时子空间分解法	62
5.1 主成分分析	62
5.2 延时子空间算法	63
5.3 DSD 仿真研究	64
5.4 实际数据分析	69
5.5 小结	69
第六章 fMRI 数据的邻域相关和系统聚类整合方法	70
6.1 邻域相关和系统聚类的整合方法	70
6.2 仿真实验	72
6.3 fMRI 数据分析	75
6.4 讨论	77
6.5 结论	79
第七章 基于动力学特性的 fMRI 的广义线性模型	80
7.1 引言	80
7.2 基本原理	80
7.3 fMRI 的数据分析	82
7.4 小结	86
第八章 BOLD 信号的微观血流动力模型	87
8.1 引言	87
8.2 BOLD 信号的微观血流动力模型	89
8.3 扩展的 BOLD 血流动力模型	93
8.4 仿真实验	94
8.5 小结	97
第九章 BOLD 信号的高斯卷积模型	98

9.1 引言	98
9.2 动态 BOLD 信号模型	99
9.3 非线性最小二乘法估计	102
9.4 实际数据处理一	103
9.5 实际数据处理二	108
9.6 小结	111
 第十章 基于 BOLD 信号模型的脑功能不对称性研究	 102
10.1 引言	102
10.2 素材和方法	103
10.3 结果	105
10.4 小结	110
 第十一章 脑功能磁共振的投影配准新方法	 121
11.1 介绍	121
11.2 方法	122
11.3 仿真实验	131
11.4 应用	133
11.5 小结	135
 第十二章 全文总结和进一步的工作	 137
12.1 本论文工作总结	137
12.2 展望	138
 参考文献	 140
 致谢	 153
作者攻读博士期间研究成果、已刊出、及录用的论文	154

第一章 序言

本章阐述了本论文研究的目的和意义，概括了功能磁共振成像的脑功能定位方法和 BOLD 信号的模型研究的进展，以及本论文的主要工作。

1.1 研究的意义

人的大脑包含约1000亿个神经元。象一个幅员辽阔的国家一样，大脑存在若干分区。90年前，神经解剖学家基于分层和细胞大小的差异曾认为，大脑皮层所有神经元组织成约104个布劳德曼(Brodmann)区。而另一方面，神经心理学家从大脑损伤病人的例证中发现大脑特定区域与功能的对应关系，进而引出了类似于组合音响的大脑“模块化”结构。脑功能的成像方法成为了解人类智力奥秘的核心环节。

脑功能的成像方法可以分为互补性的两个大类：一是基于脑电 (EEG, electrophysiological) 或脑磁 (MEG, magnetic-physiological) 信号的方法，它们具有很高的时间分辨率，但空间分辨率较低；另一类是借助医学影像设备的成像如正电子断层成像 (PET, positron emission computerized topography)) 和功能磁共振成像 (fMRI ,functional magnetic resonance imaging)，它们具有很高的空间分辨率（毫米级），但时间分辨率低^[1, 2]。脑功能磁共振成像是目前人们掌握的唯一无侵入、无创伤、可精确定位的研究手段，它不仅具有较PET好的时间分辨率，且存在进一步提高时间分辨率的潜力，已受到神经、认知和临床等领域的极大关注，目前已成为这些领域中的一大研究热点，其国际性专业杂志，Magnetic Resonance Imaging, Human Brain Mapping, Neuroimage的影响因子不断上升，并有大量研究成果在Nature, Science和PNAS上发表。

fMRI 主要依据的是 MRI 信号的血氧水平依赖性 (BOLD, blood oxygenation level dependent)。BOLD 是含氧和脱氧血红蛋白的磁化率差异、神经细胞活动引起的血流变化、血氧浓度及代谢率变化的综合反映，其中最重要的是神经活动和 fMRI 信号的关系也即 BOLD 信号在神经刺激下的响应^[3]。目前 BOLD 信号的成像原理已比较清楚，其生理和 BOLD 成像的动力

学机制还不很清楚,但人们希望能通过动力学模型去分析脑的电活动与新陈代谢的关系,以及脑活动与活动部位的血流、血体积和氧的消耗的关系等,这些都是目前学术界非常关注的研究领域。具有高空间分辨率的 BOLD 效应的一个主要应用是神经生理学家和心理学家用来探测大脑活动的空间位置,因此,高速稳健的定位方法近年来受到高度的重视,也是本文的工作重点。作为新方法的应用,本文不仅研究了多组 fMRI 数据的功能定位问题,还特别研究了认知科学与临床上的两个热点问题:一.大脑功能的不对称性。这是一个长期争论和研究的重要问题,目前已有的工作主要是在神经生理学、医学、心理学和 fMRI 定位方面的研究,缺乏定量的分析,因此,如能以 BOLD 信号模型为基础,对此进行创新发展是很有意义;二.癫痫活动的无损定位。它可以指导外科医生进行手术治疗,但这个问题一直没有得到很好的解决。发展基于 fMRI 的癫痫定位也是国际上的一个热点。

1.2 国际上的研究现状

国际上在80年代开始注意到了大脑皮层微血管中血氧水平的变化会引起局部磁场均匀性的变化,从而引起磁共振(MR)信号强度的变化(血氧水平依赖性(BOLD)),从而奠定了fMRI的生物物理基础。Belliveau等于1991年首次得到了人脑活动的fMRI^[4],此后,脑功能的fMRI研究便在世界范围内广泛而深入地开展了起来。由于fMRI的无创性以及技术本身的迅速发展,这一领域的研究已经从90年代初单纯研究单刺激或任务的大脑皮层功能定位,发展到目前的多刺激或任务在脑内的功能区或不同功能区之间的相互影响;从对感觉和运动等低级脑功能的研究,发展到对高级思维和心理活动等高级脑功能的研究。

本文涉及的几个方面的研究进展如下:

1.2.1 定位方法

fMRI 数据的根本目的在于提取有关的功能信号进行脑功能活动的定位分析,目前有两类方法:模型驱动方法(model-driven),典型代表为Friston 的广义线性模型(SPM, Statistical Parametric Mapping 软件);

数据驱动方法 (data-driven) 具体包括: 主成分分析 (PCA, principle component analysis), 模糊聚类分析 (FCA), 独立成分分析 (ICA, independent component analysis)。以 ICA 为基础的 Data-driven 的方法是近年的研究热点, 因此本文主要讨论基于 ICA 的 fMRI 的定位分析, 同时还讨论了扩展的 PCA—延时子空间 fMRI 定位分析方法和邻域相关与系统聚类整合的 fMRI 定位分析。

(1) 独立成分分析理论和算法

独立成分分析是信号处理的一项新技术, 它的目的是从混合信号中提取具有统计独立性的成分^[5]。P. Comon 建立了 ICA 的互信息理论^[6]。J. Karhunen 提出了实现 ICA 的多层反馈神经网络结构^[3]。A. Hyvarinen and E. Oja 根据 ICA 的互信息原理, 建立了一种被称为快速固定点的算法 (fast fixed-point algorithm)^[8-11]。最近, 他们通过引入一个可以调节的非线性函数, 进一步使该算法具备了对多种信号的分离能力^[5,7]。然而, 在我们的应用研究中, 有关实验表明: 固定点类算法对初值比较敏感。ICA 的另一类通用算法是基于信息极大估计的自然梯度算法, 但是它的运算速度较慢。两种算法针对不同实际数据的效果差异较大, 到目前, 还没有一种能解决所有实际问题的通用 ICA 算法, 往往都是针对实际的问题进行对算法的修订, 以便寻求一种较实用的算法^[12-14]。

(2) 基于数据驱动的 fMRI 数据处理方法

如何充分挖掘 fMRI 数据体中时/空两方面的信息, 已成为目前受到高度重视的一个技术问题。当前基于高阶统计量的 ICA 是 fMRI 数据处理中 (data driven 类) 的一个重要方法, 它较基于二阶统计量的主成分分析 (PCA) 更能把握 fMRI 数据的时/空两方面的信息, 因而成为新近发展的一个重要方向, McKeown MJ 等首先开展了基于 ICA 的 fMRI 数据处理方法研究 (PNAS 1998, HBM 1998), 他们的基本假设就是脑功能信号和噪声的空域分布是相互独立的^[15, 16]。Calhoun 和 Stone 提出了时空 ICA-fMRI 模型^[17, 18]。在充分分析脑活动的局部性后, 我们提出了基于微域脑功能信号与噪声之间时域相互独立假设的 ICA-fMRI 模型, 后面第三章的报告表明, 我们的方法显示了更强的抗噪能力和弱信号提取能力^[19-21]。针对

Kckeown 等所建立的基于 ICA-fMRI 数据处理中采用的空间独立的模型,我们发现 fMRI 数据在进行空间分离时,一般要分离出多个成分,而这些成分可能由于不同的刺激模式和不同步的脑活动产生,为此,我们提出了一种组合 ICA 成分的观点,并在 fMRI 的数据处理中得到了比较好的效果^[22],国外学者则在 fMRI 分离成分的确定和如何利用 ICA 消除 fMRI 中的噪声方面取得了一些重要的进展^[23]。

如何挖掘 fMRI 中的时间信息,高家红课题组提出了一种通过多次测量,然后进行抽样的方法来提高 fMRI 的时间分辨率,在国际上引起了好的反响,因为他的方法很简单又巧妙,但是测量数据的难度加大^[24]。我们提出利用 ICA 分离 fMRI 数据得到的多个成分,把隐藏在 fMRI 数据中的时间信息通过信号处理的方法分离出来,从而也可达到提高 fMRI 的时间分辨率的效果,为直接用 fMRI 来研究大脑的不同步兴奋和脑的功能性差异提供了可能,本工作在这方面作了有力的尝试。

另一方面,基于数据驱动的 fMRI 数据处理方法中,常用的还有主成分分析和聚类分析。但是在如何更有效地利用和发展这两种方法来分析 fMRI 数据也是当前的研究课题,本工作主要在扩展主成分分析,提出延时子空间 fMRI 数据分析,以及在整合邻域相关和系统聚类方法发展了 fMRI 数据的聚类分析,作了有力的尝试。

(3) 基于模型驱动的 fMRI 数据处理方法

Friston 建立了 fMRI 的广义线性模型,开发了目前国际上流行的 fMRI 参数统计分析软件 SPM,但是它的原理和技术还不够完善。Friston 领导的课题组每年在国际权威刊物发表大量的研究成果,他们所开发的软件也在不断地更新^[25-31]。在他们的这个广义线性模型中,动力学函数和设计矩阵是两个关键点,许多学者根据自己的实验设计提出了不同的改进方法并取得了一定的成果。如何根据实验设计建立好的动力学函数和设计矩阵仍然是当前的一个研究热点。

1.2.2 功能磁共振响应的模型

功能磁共振响应信号的模型可以分为三个不同的层次(宏观、介观和

微观), 这些模型有助于根据功能磁共振的BOLD原理结合数学理论开展对fMRI信号的定量分析。由于实际BOLD信息为脑活动区域信号与刺激模式之间的非常复杂的联系, 如何建立一个更好的BOLD信号动力学模型, 通过分析模型的参数变化去揭示脑神经动力学机制和研究不同脑区的动力学响应模式, 是国际上脑功能探测和认知神经科学研究的前沿课题之一。fMRI在脑活动的研究中已经是一个非常重要的手段, 但它在神经元活动中的生理和生化机制仍然很难定量地解释。比如在fMRI中获得的血氧水平依赖 (BOLD) 信号主要由脑血流量 (CBF, cerebral blood flow)、脑的氧代谢率 (CMR02, cerebral metabolic rate of oxygen (CMR02):) 和脑血流量体积 (CBV, cerebral blood flow volume) 决定, 这些参数的生理机制没有得到很好的解释[29-32]。早期的fMRI实验认为刺激增加和动力学响应之间是一种线性关系, 最近的研究则更倾向于认为它们之间是一种非线性关系, 这方面的工作主要是根据刺激引起神经元活动的灌注响应, 和神经元活动引起脑的供血变化 (包括血流, 血体积, 氧的代谢) 响应 (认为可用伽玛函数表示), 从而引起大脑相应部位BOLD信号发生变化的思想来建立脑fMRI信号模型^[33]; 以及利用先验信息建立的BOLD信号贝叶斯模型和由Friston建立的广义线性模型 (SPM 软件具体见网站 <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>)。Rasmus 利用实验的方法分析了原始的运动皮层和辅助运动皮层, 发现刺激与响应之间有不同的非线性关系^[34]。我们在北京认知实验室卓彦教授和刘祖祥副教授的实验中是发现: fMRI实验中, BOLD信号明显存在基线和基线漂移现象。为了很好地解决BOLD信号的基线和漂移现象, 我们提出了扩展的伽玛模型, 取得了好的效果^[35]。在此基础上, 我们根据大数定理提出了利用高斯函数代替伽玛函数, 从而建立一个新的fMRI信号模型, 取得对fMRI数据的更好描述。然而, 实际的BOLD信号表现为刺激模式与脑功能活动响应之间的关系是非常复杂的, 如何建立一个更好的BOLD信号动力学模型, 通过分析模型的参数变化去揭示脑神经动力学机制和研究不同脑区动力学响应模式, 是国际上脑功能探测和认知神经科学研究的前沿课题。因此, 有必要发展一种新的更适应BOLD信号的非线性模型, 彻底解决BOLD信号的基线和漂移现象, 进一步提高fMRI成像能力。

1.2.3 功能磁共振的应用

(1) 基于 fMRI 数据的癫痫定位

fMRI 的一个临床应用是利用它高空间分辨率来进行癫痫活动的定位分析，为临床外科医生提供指导。癫痫表现为瞬时行为和电生理性紊乱，它依赖或不依赖可被发现的结构损伤^[26]。当前癫痫区域位置的探测主要依赖结构和功能的方法。因为癫痫是功能性紊乱，功能性测试主要是由脑电（electroencephalography (EEG)）在起重要的中心作用。虽然近年用脑电的偶极子源定位技术在许多情况下已成功探测到癫痫活动的源^[37, 38]，但它的局限性十分明显的，这是因为它先天性低空间分辨率和解的非唯一性所决定的，已有的研究表明，正电子断层成像（positron emission topography (PET)）对异常性的特征检测也有局限性。因此，发展功能性的 fMRI 方法去估计癫痫活动的源来深化这些问题的研究是很有意义的。

研究癫痫的主要目的是定位未被控制的、自发的脑的放电活动。有一种称为脑电触发的 fMRI (EEG-triggered fMRI) 的技术，在观看脑电信号时去探测癫痫活动的源^[29]。另一种是 MRI 兼容 EEG 系统，它被用作在 MRI 扫描中监视癫痫病人发的尖波（interictal spikes）。当探测到一个尖波时，就获得了一系列脑的 fMRI 图像，这些图像与没有尖波的图像进行比较，两组图像的强度差显示在 EEG 信号出现变化的尖波时的脑区域的血氧将发生改变。用 EEG 过滤算法可以同时测量 EEG 和 MRI 信号的脑电监视-fMRI (EEG-monitored fMRI) 也被发展起来^[40]。但这两个系统都要 EEG 和 MRI 系统相互修正以确保病人的安全。脑电触发的 fMRI 和脑电监视-fMRI 有重大的缺点，除了笨重的原因外，它们仅仅对从头皮记录发生癫痫的间歇放电有用。这种技术对深部位的癫痫间歇活动不敏感或对癫痫间歇发放的头皮记录的偶极子定位不利。众所周知的许多颅内脑电记录反映的癫痫活动，在头皮上却没有反应。fMRI 没有偶极子定位的局限性，它具有高的空间分辨率，因此它的优点就是能克服独立使用 EEG 的局限性。该领域所面临的一个巨大的挑战就是确定一种比脑电更准确的新的方法来探测癫痫的放电，fMRI 是目前人们在努力的方向之一。

(2) fMRI 信号模型在脑功能不对称性研究中的应用

fMRI 的另一个应用研究主要是利用它高分辨率来进行脑功能的不对

称性科学问题的研究。大脑左右半球在视觉信息处理中哪一个占主导作用是一个长期争论的焦点问题。一部分人支持左半球占主导作用；一部分人认为没有大脑半球的单侧优势现象；但更多的人支持右半球占主导作用。目前已有的工作主要是在神经生理学、医学、心理学实验方面的^[42]。He 在人脑研究的行为实验和 Okita 的事件相关电位研究中找到的证据显示：在枕叶对刺激模式响应的幅度上，下视野优于上视野^[43, 44]。Di Russo 利用脑电和 fMRI 实验在初始视觉皮层空间视野（上下左右）进行了分析^[45-46]。所有这些工作都仅限于进行行为实验，或基于脑电与 fMRI 数据的简单定位分析，缺乏利用模型进行定量的研究。

1.2.4 fMRI 数据的预处理-图像配准研究

fMRI 时间序列可以显示出在受到视觉或听觉等刺激时，大脑相应功能区神经活动的变化过程。为了得到准确的脑功能定位，首先要对 fMRI 时间序列图像进行配准。fMRI 技术是在很短的时间内在一个或多个脑断层面上形成一系列反映功能变化的图像，图像数据的一个突出特点是数据量大，所以在进行图像处理时，需要找到速度较快的算法，减小处理时间。fMRI 应在同一层面上不同时刻所成的图像上，应用统计学方法检测出功能变化区域，但由于受试者的运动及其它成像因素的影响，这些图像上相应的点和其解剖位置并不能完全吻合，往往造成虚假的功能信号，因此就需要一种算法将 fMRI 序列图像配准^[47]。但是，对于象医学图像这样精细、复杂的对象，要纯粹基于图像内容完全自动地分割出所有组织结构然后配准，是非常困难的，所以就要找到一种既能完成配准过程，又尽可能简单地实现的算法来完成这一复杂的配准过程。通常使用的配准技术包括：傅立叶变换，互信息和互相关，但其速度和稳定性还不是很好，目前还没有一种通用的图像配准方法^[48-50]。由于 fMRI 实验的数据量巨大，发展一种快速的图像是非常必要的。

1.3 国内的研究现状

fMRI 近年在中国取得了长足的进步。中国科学院认知科学开放实验室、北京师大、中科院心理所、自动化所、生物物理所、高能物理所、北

京大学、首都师大、北京医院、中国中医研究院等都在积极开展 fMRI 的应用研究工作。在上海、合肥、杭州、南京、西安、成都，长沙、武汉等地也有许多学者在开展 fMRI 的应用研究。就本人所及的信息来看，大多数利用 SPM 软件进行认知心理学和临床应用研究，目前只有少数单位有人涉及 fMRI 的数据处理包括 fMRI 的空间 ICA 数据处理和 fMRI 的广义线性模型（SPM）的研究。在实验条件方面，中国科学院北京认知实验室建立了 3T-fMRI 实验中心，本工作就是与他们合作进行的，实验方面主要在中国科学院北京认知实验室和中国人民解放军南京军区南京总医院进行的，而本文主要反映 fMRI 数据的后处理和分析的成果。

1.4 本文的主要工作简介

本文以 fMRI 的脑功能定位和信号模型与特性的研究为核心，从 fMRI 的定位方法—独立成分分析、fMRI 数据处理、BOLD 信号的动力学特性和应用等四个方面展开。

主要解决的问题有：

- 1) 分析和研究独立成分分析 (ICA) 的基本理论和算法的不足之处，发展和建立效果和性能更好的 ICA 算法。
- 2) 针对 ICA-功能磁共振 (fMRI) 数据处理模型（信号与噪声的空域分布相互独立的）的不足，建立和发展一个新的，认为在微域中的信号与噪声的时域过程相互独立的 ICA-fMRI 数据处理模型，提高 ICA-fMRI 模型的抗噪能力，更好地提取脑功能活动的弱信号。
- 3) 针对 fMRI 信号中含有多种响应模式的问题和 ICA-fMRI 数据处理模型的特点，提出了一种组合分离成分的方法，增强空域 ICA-fMRI 的数据处理的能力。并应用于癫痫活动的时空定位分析，为临床治疗提供参考。
- 4) 针对 fMRI 的数据的主成分分析，提出了一种新的子空间分析方法，能有效地提取 fMRI 中的弱信号和实现脑功能活动的定位，从而扩展了主成分分析方法。
- 5) 针对 fMRI 的数据的聚类分析，发展一种能解决聚类分析中海量运算和有效实施 fMRI 数据聚类的新方法。
- 6) 发展和完善广义线性模型，建立一套有效的广义线性模型 fMRI 数据分析方法。

- 7) 发展和完善 Friston 的 BOLD 神经动力学模型, 结合 Agnes Aubert 建立的脑的电生理-代谢耦合模型, 提出了一种扩展的神经动力学模型, 把脑的新陈代谢与血动力学模型的血流、血体积联系了起来。
- 8) 发展 BOLD 信号的伽马卷积模型, 初步解决 BOLD 信号的基线漂移。提出新的 BOLD 信号的高斯卷积模型, 提高模型对实际的 BOLD 信号的近似表达能力。
- 9) 利用所提出的高斯卷积模型, 分析模型的参数变化对脑功能的空间不对称性进行了定量地研究。
- 10) 提出一种新的投影图像配准方法, 更有效地实现 fMRI 图像序列的配准, 为 fMRI 数据的统计定位分析提供可靠的数据。

本论文的主要工作是以磁共振响应信号的模型与脑功能定位的磁共振方法研究为核心, 围绕 ICA 算法、ICA-fMRI 数据处理模型、fMRI 数据的扩展 PCA 和聚类分析处理方法、fMRI 的动力学模型等问题进行了深入、细致和创新性研究, 结合脑功能不对称性认知问题和癫痫活动的定位问题开展应用研究, 为临床诊断应用提供理论基础。本文的结构安排如下:

第一章 绪论

第二章 独立成分分析理论和算法

第三章 fMRI 数据的邻域 ICA 模型及应用

第四章 fMRI 动力学响应的多样性与 ICA 成分的选择

第五章 fMRI 数据的延时子空间分解法

第六章 fMRI 数据的邻域相关和系统聚类整合方法

第五章 基于动力学特性的 fMRI 的广义线性模型

第六章 BOLD 信号的微观血流动力模型

第七章 BOLD 信号的高斯卷积模型

第八章 基于功能磁共振 BOLD 信号模型的脑功能不对称性研究

第九章 脑功能磁共振图象的投影配准新方法

第十章 全文总结和进一步的工作

第二章 独立成分分析理论和算法研究

本章主要讨论独立成分分析技术(ICA)的基本理论和算法,首先讨论了 ICA 的研究进展,然后,讨论基于 ICA 的互信息极小理论提出的梯度算法、基于极大似然估计理论提出的牛顿快速算法,最后综合了国际上通用的梯度算法和固定点法的优点并提出相应的组合 ICA 算法。

2.1 ICA 的研究进展

2.1.1 引言

在现行的信号分解方法中,主成分分析(Principal Component Analysis-PCA)是一种常用的方法,它的基本思想是:假设是信号不相关,把信号分解成若干相互正交(不相关)的成分。为了更好地应用 PCA 解决具体的实际问题,近年人们对它进行了多方面的改进,建立了 PCA 的一些特殊形式。这些工作一方面表明 PCA 在图像、生物医学、地球物理甚至经济学等领域有着广泛的应用价值,另一方面也表明人们在期待性能更好的信号分解方法^[5]。

从原理上看,PCA 应用的是二阶统计量,而高阶统计量能更全面地刻画信号的概率统计特性,并抑制高斯噪声,现已开始用于生物医学信号和雷达的信号检测与分析处理之中^[51-52]。

正是在基于高阶统计量的信号处理的研究实践中,一项新的信号分解技术—独立成分分析技术(ICA)应运而生。ICA 的目的是把混合信号分解为相互独立的成分,强调分解出来的各分量相互独立,而不仅仅是 PCA 所要求的不相关。ICA 作为基于高阶统计量的信号处理方法,能够抑制高斯白色和有色噪声,并能分解出相互独立的非高斯信号,因而具有较 PCA 更为广泛的应用价值,受到了学术界的广泛关注^[53]。本文中,我们系统地介绍了国际上近年关于 ICA 的研究进展,旨在进一步推动有关的理论与应用研究工作。

2.1.2 ICA 的基本原理与算法

2.1.2.1 ICA 的基本思想

设待处理的信号可概括为：

$$x(t) = As(t) + n(t) \quad (2-1)$$

其中 A 为未知的传递矩阵或称为信号的混合矩阵, $x(t)$ 为 N 维观测信号矢量, $s(t)$ 为独立的 M ($M \leq N$) 维未知源信号矢量, $n(t)$ 为观测噪声矢量。

ICA 的目的就是寻求一线性变换 w , 通过它能由观测信号 $x(t)$ 恢复相互独立的源信号 $s(t)$:

$$y(t) = wx(t) = wAs(t) \quad (2-2)$$

其中 $y(t)$ 为 $s(t)$ 的估计矢量。当分离矩阵 w 是 A 的逆时, 源信号 $s(t)$ 能被精确地提取出来, 否则两者之间存在一个排序 (permutation) 和幅度 (scale) 的变换, 即:

$$P = R\lambda = wA \quad (2-3)$$

其中 R 是排序矩阵, λ 是幅度矩阵, 由这两个矩阵可确定 P 。当 P 为单位阵时, 提取的信号 y 与源信号 s 一致。

在 ICA 的理论和算法中, 一般都作了如下假设^[54]:

- 1) 观测信号 $x(t)$ 的数目大于或等于源信号 $s(t)$ 的数目;
- 2) 源信号 $s(t)$ 的各成分是瞬时统计相互独立的;
- 3) $s(t)$ 中至多有一个高斯信号;
- 4) 无噪声或只有低的添加性噪声。即 (2-1) 的模型可简化为

$$x(t) = As(t) \quad (2-4)$$

下面我们先介绍寻找矩阵 w 的有关判据, 然后介绍基于这些判据的计算方法。

2.1.2.2 ICA 的主要判据

(1) 互信息极小判据

定义: 令 y 为 M 维随机变量, $p(y)$ 为它的概率密度, $p(y_i)$ 为 y 中分量 i 的边缘密度, 则 y 的互信息熵定义为:

$$I(p_y) = \int p(y) \log \frac{p(y)}{\prod p(y_i)} dy \quad (2-5)$$

显然,当假设 2) 成立,即各个成分相互独立时, $p(y) = \prod_{i=1}^M p(y_i)$, $I(p_y) = 0$ 。

因此互信息极小可作为各成分相互独立的判据。

在实际应用中,概率密度的估计是十分困难的,为此,可利用有关的理论将式 (2-5) 展开为^[6] :

$$I(p_y) \approx C - \frac{1}{48} \sum_{i=1}^M \{4k_{iii}^2 + k_{iiii}^2 + 7k_{iii}^4 - 6k_{iii}^2 k_{iiii}\} \quad (2-6)$$

其中 K_{iii} , K_{iiii} 为信号分量的三阶和四阶累积量, C 为常数。式 (2-6) 表明, 当

$Q = \frac{1}{48} \sum_{i=1}^M \{4k_{iii}^2 + k_{iiii}^2 + 7k_{iii}^4 - 6k_{iii}^2 k_{iiii}\}$ 为最大时, $I(p_y)$ 为最小。 在实践上, 通常

进一步假设信号是对称的 ($k_{iii} = 0$), 从而使问题进一步转化为当 K_{iiii}^2 最大时, $I(p_y)$ 取最小。 至此, 互信息极小简化成了四阶累积量最大, 从而可以通过对四阶累积量的计算, 实现独立成分的分离。

(2) 信息极大判据

理论分析表明^[55], 如果把完成 ICA 的过程用一个运算网络表示, 并在此网络的输出端, 引入相应的信源的累积分布函数 $g_i(\cdot)$ 为变换函数的一个非线性环节, 把 y_i 转化为 r_i , 则 $\bar{r} = [r_1, r_2, \dots, r_M]^T$ 的熵 $H(\bar{r})$ 最大就等效于式 (2-5) 互信息 $I(p_y)$ 极小。 据此, 人们提出了信息极大判据: 选定一个非线性变换函数 $g_i(\cdot)$, 寻求 w 使 $H(\bar{r})$ 极大。 实践表明: $g_i(\cdot)$ 可以是 $\tanh(y_i)$, y_i^3 , sigmoid 等单调函数, 而不要求是真正的信源累积分布函数, 从而使问题得到了极大的简化。 信息极大判据方法的特点是, 避免了由式 (2-5) 到式 (2-6) 的级数展开, 并可以方便地建立起相应的自适应迭代算法。

(3) 极大似然估计判据

极大似然估计的目的是通过对观测模型式 (2-4) 进行估计, 得到潜在的信号 S 。 在模型式 (2-4) 中, 利用待估计的参数密度 $\bar{p}(x; w)$ 和观测向量密度 $p(x)$ 的差, 通过极小化 KL 散度 $D(p(x), \bar{p}(x; w))$ 发现参数向量 w 。 在这里, KL 散度就是估计参数密度 $\bar{p}(x; w)$ 和观测向量密度 $p(x)$ 的差^[54]

$$D(p(x), \bar{p}(x; w)) = \int p(x) \log \frac{p(x)}{\bar{p}(x; w)} dx = H(x) - \int p(x) \log \bar{p}(x; w) dx \quad (2-7)$$

当估计 $\bar{p}(x; w)$ 和观测向量 $p(x)$ 相等时, $D(p(x), \bar{p}(x; w))$ 为零。估计参数密度 $\bar{p}(x; w)$ 的标准对数似然为

$$L(w) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \log p(x(t); w) \quad (2-8)$$

当 N 足够大时, 其对数似然概率收敛于它的期望

$$L(w) = \int p(x) \log \bar{p}(x; w) dx \quad (2-9)$$

式 (2-9) 可改写为:

$$L(w) = \int p(x) \log p(x) dx - \int p(x) \log \frac{p(x)}{\bar{p}(x; w)} dx = H(x) - D(p(x) \| \bar{p}(x; w)) \quad (2-10)$$

由于 $H(x)$ 不依赖于 w , 极大对数似然估计等价于极小化观测 $p(x)$ 和估计信号 $\bar{p}(x; w)$ 密度的 KL 散度。

$$\frac{\partial L(w)}{\partial W} = -\frac{\partial}{\partial W} D(p(x) \| \bar{p}(x; w)) \quad (2-11)$$

由假设 3 可得 w 是可逆矩阵, 而 KL 散度在可逆变换中是不变的。因此极小化 (2-11) 的 KL 散度等价于极小化估计信号 $p(y)$ 和源信号 $p(s)$ 密度的 KL 散度。

$$\frac{\partial L(w)}{\partial W} = -\frac{\partial}{\partial W} D(p(s) \| \bar{p}(y)) \quad (2-12)$$

根据式 (2-12), 可用不同的优化算法提取独立成分。

随着有关理论的发展, 人们还会提出新的判据, 我们认为: 一个好的判据是那种既反映问题的实质, 又便于计算和实现的准则, 根据这一标准, 在目前的这些判据中以互信息极小判据和信息极大判据最为实用。

2.1.2.3 ICA 的主要算法

由式 (2-2) 可知, 信号 s_i 放大 α 倍与 A 的相应列缩小 α 倍的结果相同, 从而决定了 ICA 得到的信号存在强度的不确定性, 为此, 在求解时往往把信号 x 先转化为具有单位协方差的 v , 即在 ICA 之前先有一个白化过程^[7, 50]。

由于 ICA 的算法研究还在进行之中, 对它的分类也不统一。本文中, 鉴于不同的算法的一个根本目的在于适应不同的研究对象, 为此, 以下采用了“面向信号对象”的分类方法。

2.1.2.4 高斯和非高斯混合信号的分离

纵观上述准则可见, ICA 过程与四阶累积量的直接或间接计算有密切的关系。由于非高斯信号的 $K_{iiii} \neq 0$, 高斯信号的 $K_{iiii} = 0$, 因此, 可以采用一定的算法把非高斯信号从混合信号中分离出来。

(1) 成对旋转法

该方法两个主要步骤为: (a) 把 $x(t)$ 白化为 $v(t)$, 即 $v(t)v(t)^T = I$; (b) 利用 Givens 旋转, 将 $y(t)$ 中的独立成分两两成对旋转直到独立性判据目标函数收敛为止^[6]。该方法使用较普遍, 但计算量较大。

(2) 固定点算法

采用互信息极小判据, 可用迭代算法求独立成分的四阶累积量极值, 实现对非高斯信号的提取。在这方面, 最早使用的一个迭代公式为

$$w^{k+1} = E\{v((w^k)^T v)^3\} - 3w^k \quad (2-13)$$

其中 w^k 代表分离矩阵 w 的第 k 次迭代。该方法因为隐含了不动点原理, 而被称为固定点 (fixed point) 算法^[9]。

该方法的新发展是基于互信息极小与负熵极大的等效性, 并引入非线性单调函数估计负熵, 利用牛顿公式发展了一类快速稳健 (Fast Robust) 的固定点算法^[11], 其迭代公式为

$$\begin{aligned} \bar{w}^{k+1} &= E\{vg((w^k)^T v)\} - E\{g'((w^k)^T v)\}w^k \\ w^{k+1} &= \bar{w}^{k+1} / \left\| \bar{w}^{k+1} \right\| \end{aligned} \quad (2-14)$$

其中 g 为非线性函数。可取 $G(u) = u^4$, $g'(u) = 4u^3$ 。

固定点类算法的另一个新进展是在图象处理中, 基于信息极大判据所建立的算法^[8]。

(3) 自适应算法

该类方法通常采用信息极大判据。其中的一种典型方法是被称为调节算法的方法^[58]，它采用的迭代公式为

$$w^{k+1} = w^k + \mu_k [I - \phi(y_k) \phi^T(y_k)] w^k \quad (2-15)$$

其中 μ_k 为步长, $\phi(\cdot)$, $\phi(\cdot)$ 是经验性的单调上升的非线性函数。

(4) 自然梯度法

该方法是在调节算法的基础上提出的, 基于极大似然判据的自然梯度学习算法^[59], 它的迭代公式为

$$w^{k+1} = w^k + [I - \phi(y) y^T] w^k \quad (2-16)$$

该算法比调节算法的计算量小且收敛较快, 但其非线性单调函数 $\phi(y)$ 仍然是从经验得到的。

(5) 联合逼近对角化特征矩阵 (JADE) 算法

由于 $K(P_y | P_s) = K(P_y | \bar{P}_y) + K(\bar{P}_y | P_s)$, \bar{P}_y 为 P_y 的最优化值, 因此, 极

小化 $K(P_y | P_s)$ 意味着 $K(\bar{P}_y | P_s) = 0$, 据此, 可将极小化简化为^[60]

$$K(P_y | P_s) = K(\bar{P}_y | P_y) = \sum_{i=1}^M H(P_{y_i}) - H(P_y) \quad (2-17)$$

其中, $H(P_y)$ 是一个常数。又鉴于独立成分之间是不相关和相互正交的,

因此式 (2-17) 可进一步简化为极小化边际熵 $\phi^{ME}(y) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=1}^M H(P_{y_i})$, 其中 y

满足 $E(yy^+) = 1$ 。也即极小化

$$\phi^{ME}(y) = \frac{1}{48} \sum_{ijkl \neq iiii} (K_{ijkl}^y)^2 \quad (2-18)$$

式 (2-18) 表明, 极小边际熵等价于交叉四阶累积量的平方和最小。通过迭代使四阶累积矩阵对角化^[60], 实现交叉四阶累积量的平方和的极小化。

上面的算法中, 旋转法是最早的方法, 但计算量较大; 固定点法计算量较小, 使用比较普遍, 其收敛速度也较快, 但算法对初始点的选取要求较

高；自适应法效果较好且是目前研究的热点,但其收敛速度较固定点法慢,所用的单调上升的非线性函数是经验性的;JADE 算法是在旋转算法的基础上提出来的,主要是降低了信息的存储量和减少计算量。

2.1.2.5 超高斯和亚高斯混合信号的分离

超高斯信号的 $K_{iii} > 0$, 高斯信号的 $K_{iii} = 0$, 亚高斯信号的 $K_{iii} < 0$ ^[6], 若混合信号中同时含有这三种信号, 采用前面的方法就很难把 $K_{iii} > 0$ 和 $K_{iii} < 0$ 两类信号分开, 因此需要新的方法来处理。

(1) Contextual ICA 算法

在前述自然梯度法的基础上, 对其非线性单调函数 $\varphi(y)$ 进一步加以改进, 如引入带参数 k, r 的 Sigmoid 函数 $g(y_i) = \int g(y_i)^k (1 - g(y_i))^r dy_i$, 使它对超高斯和亚高斯信号具有不同的敏感性, 从而就可被用来分离超高斯和亚高斯的信号^[61]。该方法的缺点是计算量较大, 且在分离 EEG 和 ERP 信号时的效果不佳, 有待于进一步的研究。

(2) Extended 信息极大算法

该方法试图通过对信息极大类算法的扩展实现对超高斯和亚高斯信号的分离。具体就是针对信息极大算法中用到的经验性非线性单调函数, Girolami 提出了带参数的双曲 Cauchy 密度模型, 由不同的参数可得到不同的概率密度函数, 实现对不同信号的分离提取。如可设带参数的混合概率密度函数为^[62]

$$p(y) = \text{sech}^2(y + b) + \text{sech}^2(y - b) \quad (2-19)$$

其中 b 为参数, 则当 $b=0$ 时, $p(u)$ 是双曲 Cauchy 分布适合分离超高斯信源, 当 $b=2$ 时 $p(u)$ 是双模(bimodal)分布, 有负的四阶累积量, 适合分离亚高斯信源。

与概率密度函数式 (2-19) 相应的非线性单调函数为

$$\varphi(y) = -\frac{\partial}{\partial y} \log p(y) = -2 \tanh(y) + 2 \tanh(y + b) + 2(\tanh(y - b)) \quad (2-20)$$

则超高斯和亚高斯信源的学习算法可定义为

$$w^{k+1} = [I + 2 \tanh(y)y^T - 2 \tanh(y+b)y^T - 2 \tanh(y-b)y^T]w^k \quad (2-21)$$

当 $b=0$ 时, 学习规则简化为^[54]式 (2-16)。

在超高斯和亚高斯混合信号的分离中, Contextual ICA 算法的计算量较大, 其效果比 Extended 信息极大算法的效果要差一些。总体上看, 现行方法对超高斯和亚高斯混合信号的分离仍不很理想, 有待发展新的更好的方法加以解决。

综上, 由于实际问题的复杂性, 要发展一种通用 ICA 算法是十分困难的。紧密结合研究的具体问题, 发展相应的特殊算法是一个值得努力的方向, 在这方面已有的成果有: 针对分离信号是尖的分布, 把 ICA 作为一个几何问题并利用自组织理论进行处理。为了降低计算量, 可采用减小冗余度的方法; 针对源信号不完全独立的问题, 提出了基于高阶不相关的拓扑 ICA。针对图像处理问题, 提出了特征子空间分解法等^[63]。

2.1.3 ICA 的应用

2.1.3.1 ICA 在脑功能探测中的实际应用

功能磁共振成像技术 (fMRI) 是无损伤地研究人脑认知功能的新手段, 其主要原理是大脑在执行特定认知任务时, 相关区域兴奋所引起的血氧水平的变化能够造成该区域磁共振信号的改变。利用这种对应关系, 通过探测区域磁共振信号的改变就可以研究人脑的认知活动及功能定位^[12]。用 ICA 来提取由刺激引起脑区体元兴奋的弱信号具有明显的效果。图 2-1 为由统计法直接得到的脑功能成像图 (fMRI); 图 2-2 是通过 ICA 信号提取后再进行统计处理得到的 fMRI^[64], 其中, 灰色区域为 fMRI 背景图, 亮点为刺激引起脑兴奋的活动元。比较这两种处理方法所得的 fMRI 成像图, 可见两者反映的主要兴奋区是一致的, 相比之下, 用 ICA 统计法所得结果的背景噪声 (左, 右图中的非枕区亮点) 明显少于简单的统计法, 说明了用 ICA 进行分离处理的价值。

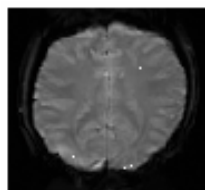


图 2-1 统计法 fMRI

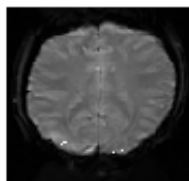


图 2-2 ICA +统计法 fMRI

目前在用 ICA 研究 fMRI 方面已形成了两种思路,一是假设功能磁共振数据中信号和噪声的时域过程是相互独立的,用 ICA 对功能磁共振数据进行时域分离^[12, 64];另一种思路则是假设功能磁共振图像和噪声的空间分布是相互独立的,用 ICA 对功能磁共振数据进行空间分布的分离^[15, 16]。

2.1.3.2 ICA 的其它应用

有关研究表明,ICA 可用于提取眼动信号。在假设大脑神经活动和眼动产生的信号相互独立的基础上,能清晰地吧脑电中的眼动干扰信号分离出;此外,也可应用 ICA 进行脑电的事件相关电位分析、诱发脑电的少次提取和癫痫脑电的特征提取等^[65]。在语音与图象处理领域,ICA 可以被用于混合声音、混合图像和复数信号的分离。与 PCA 的对比研究表明,用 ICA 能清晰地吧原始图像分离出来,而用 PCA 分离的效果较差。还有研究表明,ICA 可用于对人脸的模式识别和歌剧团的肖像处理等。

2.1.3.3 ICA 研究中尚待解决的几个问题

ICA 作为一种新的信号分解方法,还存在许多不甚完备的地方,我们认为,以下问题是该领域近期值得去努力的方向。

- (1) overcomplete ICA。对独立信号的数目大于观测信号的数目的情况,文献^[65]提出了用广义逆来处理,并建立了相应的理论;文献^[67]则利用框架学习理论,实现了从两个混合信号中提取三个独立成分,但在提取四个独立成分时遭到了失败。还有

研究表明,可以利用源信号的先验分布信息来提取主要的成分。显然,这方面的工作还有待于进一步的发展。

- (2) 非线性 ICA。ICA 最初假设的是线性混合模型,最近已开始非线性混合模型的研究,Hyvärinen 等^[68]提出和发展了 ICA 的非线性混合模型。然而这些方法的应用效果还不理想,且需要特定的限制才能求解。
- (3) 噪声 ICA。虽然已有一些文献研究了在噪声情况下的 ICA^[69],但仅能抑制高斯噪声。若分离信号中既有高斯信号又有高斯噪声时,ICA 处理将会无所适从。一种方法是把噪声也作为信号来处理,但效果不是太好。文献^[70]提出了利用高斯矩处理含高斯噪声的混合信号的方法和在贝叶斯框架(framework)中用 overcomplete 基函数处理噪声的方法,但该方法尚处于理论研究阶段。
- (4) ICA 的分离成分个数和顺序排序。ICA 本身无法确定未知的独立成分的个数和分离顺序。最近有人提出了一种称为逻辑代码(LOCOCODE)的技术在这方面作了一定的尝试^[71]。也有人提出了对分离成分按非高斯程度排序的思想、以及按与模板信号的相关程度进行排序的思想。
- (5) ICA 的应用研究。目前 ICA 在 EEG 和 fMRI 等领域中的应用已取得了令人兴奋的成就,但仍然是很初步的,还有必要进一步进行研究^[73]。

2.2 组合 ICA 算法

前面在 2.1 介绍了基于互信息极小的 ICA 固定点算法和极大似然估计的 ICA 自然梯度法, 但是 ICA 的算法还不成熟, 针对实际的不同的数据处理需要发展一种相应的 ICA 算法。本节我们将讨论基于互信息极小提出 ICA 的梯度算法和基于极大似然估计提出的 ICA 的牛顿算法。并分析 ICA 几种算法优缺点, 提出了结合国际上通用的梯度算法和固定点法优点的组合 ICA 算法, 提高了 ICA 算法的鲁棒性和效率。

2.2.1 ICA 的梯度算法

A. Hyvarinen and E. Oja 根据 ICA 的互信息原理, 建立了一种被称为快速固定点的算法 (fast fixed-point algorithm)。最近, 他们通过引入一个可以调节的非线性函数, 进一步使算法具备了对多种信号的分离能力^[8-11, 73]。然而, 在我们的应用研究工作中, 有关实验表明: 固定点类算法对初值比较敏感, 为此在本文中, 我们探讨了一种新的对初值敏感性较小的 ICA 算法—梯度法, 通过信号分离测试和与固定点算法的对比, 以及癫痫脑电特征波提取实验证实了算法的有效性。

设无噪声信号模型为

$$x = As \quad (2-22)$$

其中 $A \in R^{N \times M}$ 为信号混合矩阵, x 是 N 维观测信号向量, S 是 M ($N \geq M$) 维原始信号向量。由 (2-22) 可见, 信号 S 放大 α 倍与 A 的相应列缩小 α 倍的结果相同, 从而决定了 ICA 得到的信号存在强度的不确定性。为此, 在求解时往往把观测信号先转化为具有单位协方差的信号, 即在 ICA 之前先采用一个白化过程^[6]。

首先定义密度函数为 $p(\cdot)$ 的随机向量 $y = (y_1, \dots, y_n)^T$ 的微分熵 $H(y)$ 为

$$H(y) = -\int p(y) \log p(y) dy \quad (2-23)$$

进一步定义负熵 $J(y)$ 为

$$J(y) = H(y_{gauss}) - H(y) \quad (2-24)$$

其中 y_{gauss} 是与 y 有相同的协方差矩阵的高斯随机变量。负熵是微分熵正则化的结果,它具有在线性变换下,保持现有微分熵性质不变的特性。

互信息 $I(y) = \int p(y) \log \left[\frac{p(y)}{\prod_{i=1}^N p(y_i)} \right] dy$ 是 n 个随机变量之间相互依赖性的

自然度量,当信号 y_i 相互独立时, $I(y) = 0$ 。因此,我们可以利用互信息极小原理来分离独立成分。互信息可由负熵表示为:

$$I(y_1, y_2, \dots, y_n) = J(y) - \sum_i J(y_i) \quad (2-25)$$

此式表明,使互信息极小等同于使分离成分的负熵之和最大(式(2-25)的第2项),据此,独立成分分析的任务转化为寻找一个投影算子 w ,使得混合信号的投影结果 $y = w^T x$ 能使下列函数 $J_G(y_i)$ 极大化^[73]:

$$J_G(y_i) = C[E(G(y_i)) - E(G(\gamma))]^2 \quad (2-26)$$

其中 w 是 $M \times N$ 维矩阵, C 是常数, E 表示取向量的期望, γ 是具有零均值和单位协方差的高斯变量。式(2-26)中 $G(\cdot)$ 是一个与微分熵对应的非线性函数。在实践上,微分熵或概率密度的估计是很困难的,为此,在现有的 ICA 实践中,人们相继采用了一些解析的近似函数,如基于使信号 y 的峰度系数(Kurtosis)取极值和便于计算^[9],可选择 $G(y) = \frac{1}{4} y^4$,其中

y 应满足 $E(y^T y) = 1$ 。由于式(2-26)中的第2项是一个常量,因此可将式(2-26)转化为下面的优化问题

$$\begin{aligned} \max J_G(w) &= E(G(w^T x)) \\ \text{s.t.} \quad &\|w\|^2 = 1 \end{aligned} \quad (2-27)$$

针对优化问题(2-27),我们定义罚函数 $F(w) = E(G(w^T x)) + c(\|w\|^2 - 1)^2$,

它的梯度为

$$\nabla F(w) = E(xG'(w^T x)) - \beta w \quad (2-28)$$

其中 β 是经验常数, $G'(\cdot)$ 为 $G(\cdot)$ 的微分。

根据式(2-27)–(2-28)，可建立如下的梯度迭代公式

$$\begin{aligned} w^{k+1} &= w^k - \nabla F(w^k) \\ w^{k+1} &= w^{k+1} / \|w^{k+1}\| \end{aligned} \quad (2-29)$$

将函数 $G(y) = \frac{1}{4}y^4$ 代入(2-28)，最后得出如下的梯度算法：

- 1) 给出初始值 $w = w_0$ ，观测向量 x ，参数 $\alpha = 1.8$ ，(经验表明 $\beta \in (1, 2.5)$)；
- 2) 计算 $w^{k+1} = w^k - (E(x(w^T x)^3) - \beta w)$ ；
- 3) 计算 $w^{k+1} = w^{k+1} / \|w^{k+1}\|$ 。

重复 2), 3) 步直到收敛，计算出 w ，然后通过 $y = w^T x$ 便得到独立成分 s 的估计值 y 。

与固定点算法类似，基于对所研究的问题的微分熵函数的推测，引入相应的非线性函数 $G(\cdot)$ ，我们就可以得到多种不同的梯度算法，在我们进行的一维信号仿真和分离癫痫 EEG 信号的实验中验证了该算法的有效性，具体请参文献^[56]。

2.2.2 ICA 的牛顿快速算法

Hyvarinen 提出了基于互信息极小建立了估计独立成分的一种快速而稳健的固定点算法^[73]，但该方法不能进行信号的自适应实时处理。ICA 的另一类算法是基于信息极大似然估计的自然梯度法^[74–76]，它是一种线性收敛的算法。本节基于信息极大似然估计，采用牛顿迭代，建立了 ICA 的一种信息极大快速算法。通过将几个图像信号（二维）按一定的规则转化为一维信号，并加以混合，再用 ICA 进行分离，并按转化规则逆向恢复为图像信号，结果很好地重建出了原始图像，证明了算法的有效性。

假设无噪声信号模型为

$$x = As \quad (2-30)$$

其中 $A \in R^{N \times M}$ ， x 是 N 维观测信号向量， s 是由相互独立的 M ($N \geq M$) 个信号组成的信号向量。在实践上，观测信号向量 x 可能不是白化或球化（零均值，单位协方差）的数据，但由于 ICA 算法对待提取的信

号的强度的重构是非唯一的，为此，在 ICA 的研究中，只考虑 x 是已白化的数据^[5]。

设信号向量 y 的联合概率密度为 $p(y)$ ，而每一个信号成分的概率密度为 $p(y_i)$ ，则信号向量 y 的互信息可以表示为：

$$I(y) = \int p(y) \log \frac{p(y)}{\prod_{i=1}^M p_i(y_i)} dy \quad (2-31)$$

显然，当各个信号成分相互独立时， $p(y) = \prod_{i=1}^M p(y_i)$ ， $I(y) = 0$ 。

ICA 的目的是：在我们不知道混合矩阵 A 的情况下，寻找线性映射 w ，从观测信号 x 中提取不能被直接观测的原信号 s ，这里把它记为 y ：

$$y = wx = wAs \quad (2-32)$$

为此，我们把观测信号向量 x 的概率密度表示为^[75]：

$$p(x) = |\det(w)| p(y) \quad (2-33)$$

其中 $p(y) = \prod_{i=1}^M p_i(y_i)$ ，式 (2-33) 的对数似然为

$$L(y, w) = \log |\det(w)| + \sum_{i=1}^M \log p_i(y_i) \quad (2-34)$$

由于互信息 $I(y)$ 极小等价于极大化对数似然 $L(y, w)$ ^[77]，即：当信号相互独立时， $p(y) = \prod_{i=1}^M p_i(y_i)$ ， $I(y) = 0$ ，相应地 $L(y, w)$ 就取得极大值。因此对 w 极大化对数似然 $L(y, w)$ ，有 $\frac{\partial L(y, w)}{\partial w} = 0$ 。在满足 $w^T w = I$ 的条件下，

由式 (2-34) 有：

$$\begin{aligned} \frac{\partial L(y, w)}{\partial w} &= (w^T)^{-1} + \sum_{i=1}^M \frac{\frac{\partial p(y_i)}{\partial y_i} \frac{\partial y_i}{\partial w_i}}{p(y_i)} = (w^T)^{-1} + \sum_{i=1}^M \frac{\frac{\partial p(y_i)}{\partial y_i} x_i}{p(y_i)} = (w^T)^{-1} - \phi(y) x^T \\ &= ((w^T)^{-1} - \phi(y) x^T) w^T w = w - \phi(y) x^T w^T w \\ &= w - \phi(y) (wx)^T w = w - \phi(y) y^T w \end{aligned}$$

因此 $[I - \phi(y) y^T] w = 0 \quad (2-35)$

其中 $\phi(y) = -\frac{\partial p(y)}{\partial y} = \left[-\frac{\frac{\partial p(y_1)}{\partial y_1}}{p(y_1)}, \dots, -\frac{\frac{\partial p(y_M)}{\partial y_M}}{p(y_M)} \right]$ 是非线性函数，

$x = [x_1, \dots, x_M]$ 。

定义函数 $f(w) = -w + \phi(y)y^T w$ 。由式 (2-32)，可得它的雅可比矩阵为 $Jf(w) = -I + \frac{\partial \phi(y)}{\partial y} xy^T w + 2\phi(y)x^T w$ ，为求式 (2-35) 的 w ，我们给出牛顿学习算法

$$w^+ = w - \frac{f(w)}{Jf(w)} = w - \frac{-w + \phi(y)y^T w}{-I + \frac{\partial \phi(y)}{\partial y} xy^T w + 2\phi(y)y^T} \quad (2-36)$$

在式 (2-36) 中，记 $D(y) = -(I - \frac{\partial \phi}{\partial y} xy^T w - 2\phi(y)y^T)^{-1}$ 可以进一步简化式 (2-36)

得出信息极大快速算法

$$w^+ = w - (-w + \phi(y)y^T w)D(y) \quad (2-37)$$

由于我们用的牛顿法求解式 (2-35)，因此，该算法具有二次收敛。

在该算法中有关 $\phi(y)$ 的计算还涉及概率密度 $p(y)$ ，而概率密度的估计在实践上是很困难的事情。为了避免有关概率密度的计算，这里我们采用了文献中 [54] 的一种近似概率密度函数： $p(y) = p_G(y) \text{sech}^2(y)$ ， $p_G(y)$ 是零均值单位方差的高斯分布，则非线性函数 $\phi(y)$ 为： $\phi(y) = y + \tanh(y)$ ，

又因为 $\tanh(y) = \frac{e^y - e^{-y}}{e^y + e^{-y}}$ ，则

$$\frac{\partial \tanh(y)}{\partial y} = \frac{4}{(e^y + e^{-y})^2} = \frac{1}{\cosh^2(y)}, \quad \frac{\partial \phi(y)}{\partial y} = 1 + \frac{1}{\cosh^2(y)}。于是我们得出具体$$

的信息极大快速算法：

- 1) 给出初始值 $w = w_0$ ，观测向量 x ；
- 2) 计算 $y = wx$ ， $\phi(y)$ ， $D(y)$ ；
- 3) 计算 $w^+ = w - (-w + \phi(y)y^T w)D(y)$ 。

重复 2)，3) 步直到收敛。在得到 w 后，通过 $y = wx$ 便得到独立成分

$s \approx y$ 。在我们的二维图像仿真分离实验中，验证了该方法的有效性，具体参考文献^[56]。

2.2.3 组合 ICA 算法

前面在 2.1 介绍的 ICA 的固定点算法^[9, 73, 78]和自然梯度法^[54, 66]，在 2.2.2 和 2.2.3 讨论了基于互信息极小的 ICA 的梯度算法和极大似然估计的 ICA 牛顿算法。我们发现几种算法各有优缺点，为了使独立成分分析更好地应用于功能磁共振数据分析中，还需要提高这两种算法的鲁棒性和效率^[15, 16, 73]。本节首先介绍一个新的固定点算法和自然梯度算法的组合算法，它可以是我们提出的两种算法的组合，也可以是国际上通用的两种算法的组合，在本节我们讨论后一种情况。

假设 ICA 模型可以表示为

$$x = As \quad (2-38)$$

这里 x 是 N 维观察信号， M 维的 s 是必须检测的原始信号向量， A 是一个未知的混合矩阵。我们假设观察信号 x 的维数 N 比原始信号 s 的维数大，也就是说 $M \leq N$ ，作为一个盲分离算法，ICA 试图在没有关于活动的时空先验知识的情况下，把观察到的混合信号分离为统计独立的成分。

一般来说，一个 ICA 算法通过迭代获得一个分解矩阵来求解，所以分离信号向量 y 为

$$y = wx = wAs \quad (2-39)$$

w 是分解矩阵，它是混合矩阵 A 的逆矩阵的线性转置， A 代表每个信号成分每一个时间点观察到的混合信号中的贡献。我们假设向量 $p(y)$ 是向量 y 的联合概率密度函数 (p. d. f)， $p_i(y_i)$ 是 y_i 的边缘概率密度。如果分解成分 y_i ($i=1, 2, \dots$) 是相互独立的，那么 y 的联合概率密度 $p(y)$ 等于独立成分

y_i 的边缘概率密度 $p_i(y_i)$ 的乘积，即 $p(y) = \prod_{i=1}^M p_i(y_i)$ 。基于这个事实，

信号向量 y 的互信息函数 $I(y)$

$$I(y) = \int p(y) \log \frac{p(y)}{\prod_{i=1}^M p_i(y_i)} dy \quad (2-40)$$

当成分 y_i 是独立的时候，互信息函数 $I(y)$ 等于 0，所以独立成分分析可以用来实现互信息 $I(y)$ 最小化。

观察向量 x 的概率密度函数表示为^[54]

$$p(x) = |\det(w)| p(y) \quad (2-41)$$

等式 (2-41) 的对数似然函数等于

$$L(y, w) = \log |\det(w)| + \sum_{i=1}^M \log p_i(y_i) \quad (2-42)$$

似然函数 $L(y, w)$ 对 w 的对数取最大值时互信息 $I(y)$ 最小^[54]，基于梯度的方法直接最大化似然函数的对数^[55,56]

$$w^+ = w + (w^{-1} - \phi(y)x^T) \quad (2-43)$$

x^T 是 x 的转置， w^{-1} 是 w 的逆。 $\phi(y)$ 是向量 y 的概率密度函数的非线性函数， $\phi(y) = -\frac{p'(y)}{p(y)}$ ， $p'(y)$ 是 $p(y)$ 的微分^[12]。在 $w^T w = I$ 的条件约束下，我们可以导出自然梯度算法^[54]

$$w^+ = w + (I - \phi(y)x^T w)w^T \quad (2-44)$$

因为自然梯度算法的一阶线性收敛比较慢，引入固定点算法来加快收敛速度，这是基于通过最大化似然函数的对数来迭代牛顿固定点。可以表达为

$$w^+ = w + \alpha D [\text{diag}(-\beta_i) + E\{\phi(y)y^T\}]w \quad (2-45)$$

当 $\beta_i = E\{y_i \phi(y_i)\}$ ， $D = \text{diag}(1/(\beta_i - E\{\phi'(y_i)\}))$ ，并且 α 是一个线性因子。 $E\{.\}$ 标记 $\{.\}$ 的数学期望值。

固定点算法对初始点的选取有比较大的依赖性，在实际 fMRI 数据处理时可能不稳定。

为了回避固定点算法和自然梯度算法的不足，下面引入组合算法：

$$w^+ = w + \lambda [I - \phi(y(t))y(t)^T]w + (1 - \lambda) \alpha D [\text{diag}(-\beta_i) + E\{\phi(y)y^T\}]w \quad (2-46)$$

这里参数 λ 是介于 0 和 1 之间的权重，当 $\lambda = 0$ 时 等式 (2-46) 退回到固定点算法^[9]；而当权值 $\lambda = 1$ ，就变成了自然梯度算法^[54,55,66]。在计算过程中， D 是随着迭代过程而持续改变的，参数 λ 可以看成是一个开-关量。如果 D 接近无穷大，固定点算法就会失去稳定性。这种情况下，我们选择参数 $\lambda = 1$ ，即用自然梯度算法来回避算法的不稳定性。当参数 λ 被指定为不同的值时，我们得到一个算法序列。

在上面的算法中，要计算 $\phi(y)$ 就要计算概率密度函数 $p(y)$ ，但是概率密度函数很难明确的得到。我们采取了一个近似算法来巧妙地计算概率密度函数 $p(y) = p_G(y) \text{sech}^2(y)$ ^[54]，这里 $p_G(y)$ 是一个方差为 1，均值为 0 的高斯密度函数。 $\text{sech}(y)$ 是一个双曲函数。这样将非线性函数变成了 $\phi(y) = y + \tanh(y)$ 。

2.3 应用

2.3.1 提取微弱 fMRI 信号的组合 ICA 算法

我们假设观察到的相邻体元的信号是相似的，它们组成了对刺激的神经响应和噪声，如图 2-3 (a) 所示。这里，活动脑区的真实 fMRI 数据作为检验数据。在用上面介绍的组合算法进行独立成分分解以后，我们分别得到了三个信号，如图 2-3 (b) 的前三道所示。分别计算了参考信号（实验刺激模式，如图 2-3 (b) 的第四道所示）和其它成分（包括 图 2-3 (a) 和 (b) ）的相关系数 (CCs)。按从上到下的顺序，图 2-3 (a) 的三个测量信号的相关系数分别是 0.4652, 0.4778, 0.5500，图 2-3 (b) 的分别是 0.2311, 0.4775, 0.7326。比较 CCs, 我们看到图 2-3 (b) 的第三道的分离信号的 CCs (0.7326) 比其它的都大。

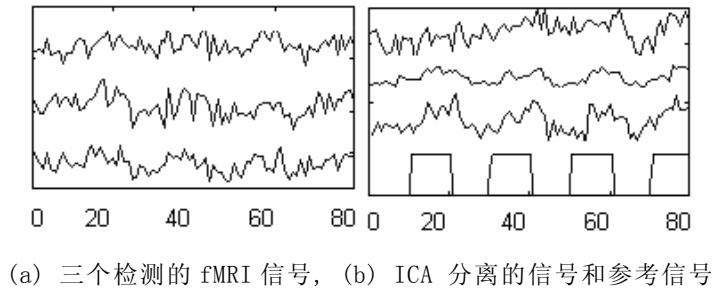


图 2-3 仿真结果

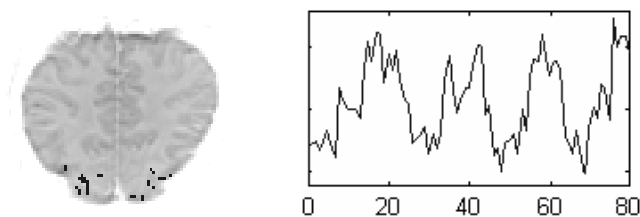
为了便于比较，固定点算法 $\lambda=0$ 和自然梯度算法 $\lambda=1$ 都被应用于实际 fMRI 数据处理。在检验中，我们发现固定点算法在很多情况下较依赖于初始值的选取，而自然梯度算法对初始值有较强的鲁棒性，但需要更多的

迭代计算，这个现象在参考资料[7, 13]中也有记录。在应用组合 ICA 算法时，首选一阶时能稳定收敛的自然梯度法($\lambda=1$)，而当模 w 的修正小于一个指定的值时，算法过程变成了二阶收敛的固定点算法($\lambda=0$)。这些事实反映了新的组合 ICA 比自然梯度法更有效，比固定点算法更鲁棒。

2.3.2. 组合 ICA 在 fMRI 中的应用

fMRI 数据是在北京医院采集的。刺激是红色点光源以 8HZ 的频率出现在视野中心，亮度为 $200\text{cd}/\text{cm}^2$ ，视角 2 度。每层 128×128 个体元。每一层的图像在 160 秒内完全采集，在如图 2-4(b)的所示的刺激和非刺激条件下，获得 80 个采样图像，采样时间间隔为 2 秒，

用时间独立成分^[12]，我们得到所有每一层图像有 16384 (128×128) 个体元的分离的信号，然后我们计算了分离信号和参考信号的延迟的相关系数，因为刺激和响应之间存在着小的延迟。指定三个采样点的延迟时间，获得了一个 CCs 的分布映射，CCs 的密度分布大致是一个方差为 1 的高斯分布，在空假设为没有体元明显的与一个指定的方波模式相关的情况下，用高斯随机场理论对密度的阈值进行统计推理。这里 CC 的截取值为大于 0.6，给定 $p < 0.005$ ，超过阈值的体元作为活动体元^[12]。活动体元用黑点显示在图 2-4(a)，图 2-4(b)是图(a)中的活动体元中 fMRI 信号和参考信号（图 2-3(b)中第四道信号）的相关系数 CC 最大（0.8067）的体元的信号，fMRI 成像结果显示脑活动主要是在主视觉皮层区域：枕回的 17 和 18 区。



(a) fMRI 成像结果。黑点是脑的活动体元；(b) CC (0.8067) 最大的活动体元。

图 2-4 组合 ICA 的分析结果

2.4 小结

在本章中我们介绍了独立成分分析的理论、算法和应用的发展。分析了基于互信息极小和极大似然估计的 ICA 算法的特点，分别提出了互信息极小的牛顿算法和极大似然估计的 ICA 梯度算法，在仿真和对比实验及应用中取得了好的效果。

为了更好的提高 ICA 算法的运算速度和稳定性，结合固定点算法和自然梯度算法的优势提出了一种组合的 ICA 算法，并在 fMRI 的数据处理中得到了好的效果，另一方面为了提高固定点算法的稳定性我们还提出了一种稳健好的 ICA 的 BFGS 算法，能有效地分离盲信号和 fMRI 数据中的脑活动的弱信号。下一章我们将重点介绍时空 ICA-fMRI 的数据处理模型。

第三章 fMRI 数据邻域 ICA 模型及应用

本章主要讨论基于独立成分分析 (ICA) 的 fMRI 的数据处理模型, 首先分析了现行 ICA-fMRI 方法所采用的信号与噪声的空域分布相互独立的信号模型存在的明显不足, 然后提出了微域中的信号与噪声的时域过程相互独立的 fMRI 信号模型, 从而建立了一种新的 fMRI 数据处理方法: 邻域独立成分相关法。它与现有方法相比的显著特点是, 对弱信号的提取能力增强, 并从理论和仿真实验两个方面阐明了新方法的合理性, 并在实际 fMRI 数据分析中取得了好的效果。

3.1 引言

人脑处于不同功能状态时脑区的激活部位是不同的。对于这一点, 传统的研究主要集中在神经心理学领域, 即研究各种原因所致脑局灶性损伤病人的生理、心理及行为变化, 虽然积累了大量数据, 但由于受到脑损伤特点等因素的限制, 难以对所希望研究的特定脑功能进行随意设计和控制, 不能满足脑研究者的需要。无损伤技术的出现为研究不同功能状态的脑区激活模式带来了希望。这些研究方法包括脑电 (EEG/ERPs)、正电子发射断层扫描 (PET)、功能磁共振成像 (fMRI) 等。

功能磁共振成像通过测量神经活动期间磁共振信号饱和度的变化探测脑的区域的活动。最常用的技术是功能磁共振的血氧水平依赖性 (blood oxygenation level dependent BOLD), 它在局部微血管中对去氧血红蛋白浓度的变化特别敏感^[79]。有多种方法被用于分析与实验和控制交替出现的过程有关的功能磁共振信号的变化, 包括相减法、相关法和时频分析法、统计性的 t-tests、方差/协方差分析、非参数 Komolgorov-Smirnov 检验^[29, 80, 81]。尽管如此, 在功能磁共振的数据处理中, 探测功能磁共振微弱信号的新的分析方法仍然需要发展^[15, 16]。

每一个体元内的功能磁共振信号的强度都受到被测者的觉醒程度、所执行的实验任务、传感器输出漂移和噪声等影响。因此, 在每个体元处的信号强度由若干潜在源混合构成。一种将混合信号分离成一系列统计独立信号的方法是独立成分分析^[6, 10, 55, 76]。独立成分分析是基于高阶统计量的方法, 最初被用于统计信号的盲分离处理和神经网络, 最近已许多工程领域得到了广泛的应用, 因而具有较好的发展前景。

用 ICA 处理 fMRI 数据, 需要建立一个进行 ICA 的信号模型, 著名神经

网络专家 Sejnowski 所领导的实验室首先开展了这方面的工作。他们所用的信号模型来自 ICA 在图像处理中的应用^[15, 16]，即认为脑功能活动信号断面图像与噪声断面分布图像之间是相互独立的，可简称之为空域分布独立的信号模型 (SIM)。Silke 等结合 fMRI 的应用，对基于 ICA 和 PCA 的方法的效果进行了对比分析，其结论为 ICA 优于 PCA^[83]。

本文首先从原理和仿真角度分析了 SIM 在处理弱信号和不同步功能活动信号时的不足，然后提出了一种新的信号模型：在 fMRI 数据体中，相邻体元的 fMRI 数据由共同的脑功能活动信号和其它噪声组成，即微域中的信号与噪声的时域过程相互独立的信号模型 (TIM)。基于此模型，我们首先对 fMRI 数据进行基于邻域的 ICA 分离，然后对分离后的成分进行相关性检验，从而建立了一种 fMRI 数据处理的新方法：邻域独立成分相关法。文中用仿真研究证实了 TIM 的合理性和新方法的有效性。根据这个模型，我们分析了视觉和听觉刺激实验的三组功能磁共振数据，该结果与视觉和听觉刺激引起脑功能活动的生理学事实一致。

批注 [C1]:

3.2 fMRI 数据的信号模型

ICA 应用于 fMRI 的数据集时，通常假设 fMRI 数据是线性空间独立混合 ICA 模型如图 3-1 所示，可表示为

$$x = As \quad (3-1)$$

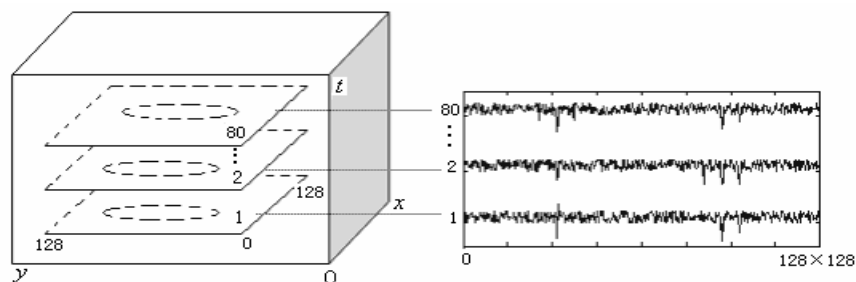
其中 $s = \{s_1, s_2, \dots, s_N\}$ 是 N 个相互独立的 fMRI 源信号， $x = \{x_1, x_2, \dots, x_M\}$ 是 M 个观测的 fMRI 数据。 A 是 $M \times N$ 维的未知的不变混合矩阵。

ICA 应用到 fMRI 的数据处理中有两种模式，一种是空间模式，即认为脑功能活动信号断面图像与噪声断面分布图像之间是相互独立的，可简称之为空域分布独立的信号模型（或称空域 ICA 模型：SIM），McKeown 最早把它应用与 fMRI 的数据处理^[15, 16]。另一种模式是时间模式，我们认为相邻体元的 fMRI 数据由共同的脑功能活动信号和其它噪声组成，即微域中的信号与噪声的时域过程相互独立的信号模型（简称邻域 ICA 模型：TIM）。下面我们分别讨论这两种模型。

3.3 空域 ICA 模型及仿真分析

3.3.1 fMRI 数据体描述

以我们实际用的一个 fMRI 数据为例，它的每幅断面图由 128×128 个体元构成，每个断面共收集了 80 幅有关的图像数据，如图 3-1(a)所示，整个 fMRI 数据为一个 $128 \times 128 \times 80$ 的长方体，其中， xoy 坐标平面表示一个断面的成像结果， t 坐标为时间样点。长方形中的圆圈表示脑的区域。图 3-1(b)是将每一断面二维图像按一行一行展开转化为一维信号后的结果，其中 $128 \times 128 = 16384$ 为一个断面中的体元个数。



(a) 一个断面的 80 个 fMRI 成像时间序列，(b) 图(a)对应的一维信号表示

图 3-1 fMRI 数据模型示意图

3.3.2 空域 ICA 模型

用 ICA 处理 fMRI 的一个直观的作法就是把上述图 3-1(a)和图 3-2(a)中的 80 个图像进行独立成分分析，分离出 80 个成分图像（图 3-2(b)），然后选出其中一个成分图像，作为与刺激相关的成像结果。该思想也可叙述为：把上述图 1(b)中的 80 个信号进行独立成分分析，分离出 80 个成分信号（图 3-3(a)），然后选出其中一个成分信号所对应的二维空间分布，作为与刺激相关的成像结果，比如图 3-3(a)中的第 2 个信号，其对应的空域分布结果如图 3-3(b)所示。显然，这一思想是源自基于 ICA 的独立图像分离，它隐含的假设是脑功能活动的空域分布，在整体上作为一个图像，在统计上独立于其它各种噪声分布构成的图像，因此，可简称之为空域分布独立的信号模型（Spatial distribution Independent signal Model—SIM）。下面我们将结合仿真实验来阐明这一 fMRI 信号模型的局限性。

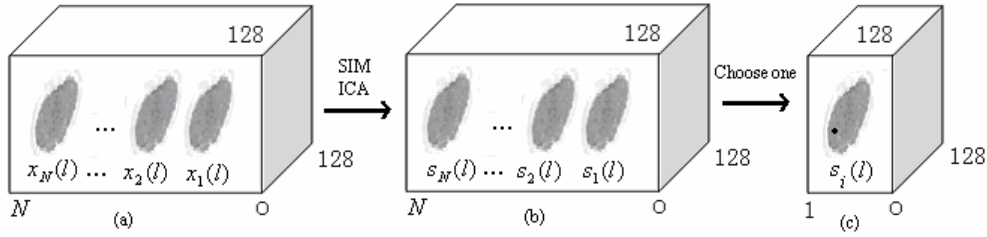


图 3-2 空间 ICA 的算法示意图（一）。

(a) 表示 fMRI 的时间序列图像, (b) 是利用 ICA 算法从 (a) 中得到的分离成分图像
(c) 是最终选择一个分离成分得到的成像结果。

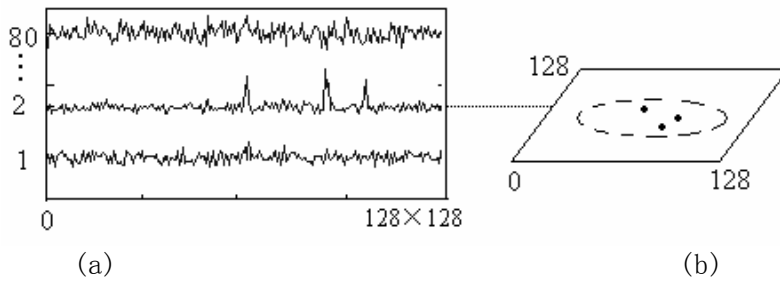


图 3-3 空间 ICA 的算法示意图（二）

(a) 图 3-1 (b) 经 ICA 分离后的 80 个成分信号, (b) 图 3-2 (a) 中成分信号 2 对应的二维断面示意图

3.3.3 仿真实验

为便于说明问题, 我们针对不同的脑区存在同步兴奋和不同步兴奋的两种情况, 分别进行了仿真试验研究。

3.3.3.1 背景数据生成

设待研究的断面区域由 20×20 个体元构成, 随机生成 $(0, 1)$ 之间的数据 400 个作为该断面一个采样时刻的自发背景信号, 重复生成 80 次, 最后得到一个 $20 \times 20 \times 80$ 的仿真数据体。

3.3.3.2 同步兴奋

在上面生成的背景数据体的基础上, 在位于体元 $(5, 10)$ 和 $(10, 5)$ 处的 80 点序列信号中, 叠加上相同的阶跃信号 (后面图 3-6 (d)), 即得到在 20×20 体元中有两点同步兴奋的一个仿真数据体。在 fMRI 中, 阶跃信号常被当作与实验中的刺激期/非刺激间歇期对应的, 一种理想的脑功能性生理变化

的参考信号^[19-21]。在这里，我们定义信噪比（ SNR ）为所加入信号的标准差与背景信号的标准差之比。这里的 SNR 可以分为两种情况：一是在整体上的 SNR （有限的几个兴奋信号面对所有的背景噪声）；另一个是单道上的 SNR （单道的信号和单道中的噪声）。显然，即使单道的 SNR 高，也可能出现整体 SNR 很低的情况。我们对不同 SNR 进行的实验表明，当单道 $SNR > 1$ （整体 $SNR > 0.34$ ）时，基于 SIM 的独立成分分析法能发现两个源（图 3-4(a)）；但当单道 $SNR < 0.5$ （整体 $SNR < 0.2$ ）时，如图 3-4(b)所示，方法将完全失去对信号的检测能力，得到的只是一些不正确的噪声点。

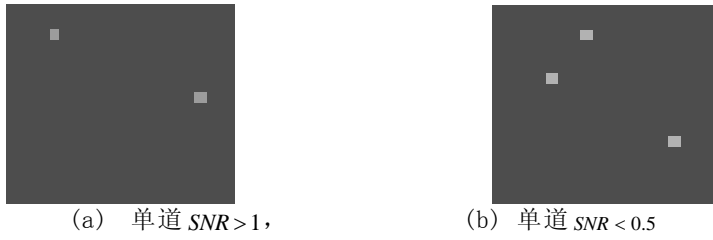
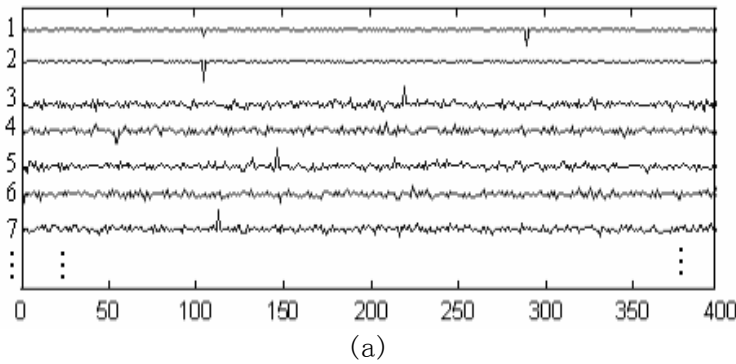


图 3-4 基于 SIM 的 ICA 方法对同步兴奋的成像效果

3.3.3.3 不同步兴奋

在上述仿真背景数据的基础上，在体元 (5, 10) 和 (10, 5) 两处添加形状相似（图 3-6(d)），但相互间存在时间延时的同一形式的阶跃信号，即得到在 20×20 体元中，有两点兴奋，但兴奋不同步的一个仿真数据体。在本研究中采用的延时为 2 个时间采样点。对此数据体，我们用基于 SIM 的 ICA 方法处理的结果为：在信噪比很高如单道 $SNR = 4$ 时，可以在两个独立的成分（图 3-5(a) 中 1 和 2 中）分别发现一个兴奋点（图 3-5(b, c)），而在信噪比较低（单道 $SNR < 1$ ）时，则不能在任何一个成分中发现任何一个源。



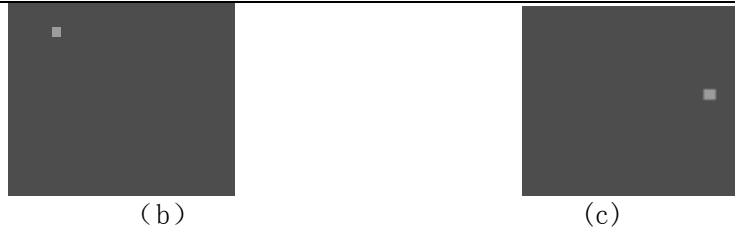


图3-5 基于SIM的ICA方法对异步兴奋的成像效果
(a) 异步兴奋数据的ICA分离结果, (b-c) 图(a)中成分1-2的成像结果

3.3.3.4 讨论

上述仿真试验表明, 基于SIM的ICA法在处理异步信号和 SNR 较低的同步信号数据时均会得出错误的结论。原因在于: 1) 对于异步兴奋信号, 由于SIM认为兴奋的空间分布作为一个整体, 独立于背景噪声活动, 因此, 当存在异步兴奋时, 它们将被视为不同的独立成分, 如图3-5所示, 从而给ICA结果的解释增加了难度; 2) 对于同步兴奋的情况, 试验结果表明, 这种模型只在单道 $SNR > 1$ (整体 $SNR > 0.34$) 时才有效。原因在于SIM模型是把整个fMRI数据体一起考虑的, 从而使相应的算法面对了一个很低的整体 SNR , 在这种情况下, 出现图3-4(b)的结果是完全可能的。

3.4 邻域 ICA 模型仿真分析

为了充分利用局部 SNR 高以便于信号处理, 同时避免异步兴奋之间的相互干扰, 我们在此提出基于微域的时域过程独立的信号模型(Temporal process Independent signal Model—TIM)。

3.4.1 邻域 ICA 模型

TIM 认为每一个体元的时域过程由与刺激相关的成分和不相干的其它干扰构成, 紧密相邻的体元之中含有相同的刺激相关成分, 因此可以对相邻的几个体元进行时域过程的独立成分分解, 得到与刺激相关的成分。显然, 在这种信号模型中, 在含有信号的局部区域的 SNR 将明显高于整个数据体的 SNR 。同时, 由于异步兴奋区一般都不是紧密相邻的, 因此, TIM 也回避了异步兴奋带来的复杂局面。

3.4.2 邻域独立成分相关法

上述图 3-1(b)表示的 fMRI 数据模型, 也可以被理解为如图 3-6(a)所示的 16384 (128×128) 个体元中的每一个体元有 80 个采样点的多道时域过程。在本工作中, 为了尽可能地回避不同兴奋区之间的相互干扰, 我们

采用了一个 5 邻域 TIM 模型, 即对断面中的一个体元 (i, j) , 也即图 3-5(a) 的第 $k=(i-1)*128+j$ 点信号, 取出其周围相邻的四个体元 $(i, j-1)$, $(i, j+1)$, $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, 也即图 3-6(a) 中的 $(i-1)*128+j-1$, $(i-1)*128+j+1$, $(i-2)*128+j$ 和 $(i+1)*128+j$ 的信号。它们构成一个 5 维的待分离信号组 (图 3-6(b)), 然后用 ICA 进行分离, 并计算分离成分与参考信号的相关性 (图 3-6(d)), 按相关系数从大到小排列 ICA 分离成分, 选取第一个成分作为由刺激引起的 fMRI 信号 (图 3-6(c)), 并把此相关系数作为此体元的成像结果, 在完成了所有体元的 TIM 分离与相关计算后, 选出一个阈值, 把相关系数大于该阈值的体元, 作为活动的体元并用一个黑点表示。

3.4.3 仿真成像

对 3.3.2 中的同步兴奋和 3.3.3 中的不同步兴奋仿真数据, 用本节的邻域独立成分相关法进行了试验研究, 结果表明, 在单道的 $SNR > 0.3$ 时, 就能成功地实现对两个源的成像 (图 3-4(a))。而图 3-3-4 表明, 对不同步信号或同步信号但单道的 $SNR < 0.5$ 时, 基于 SIM 的独立成分分析法就失去了成像能力。由此证明了新方法对同步或不同步弱信号的更强提取能力。

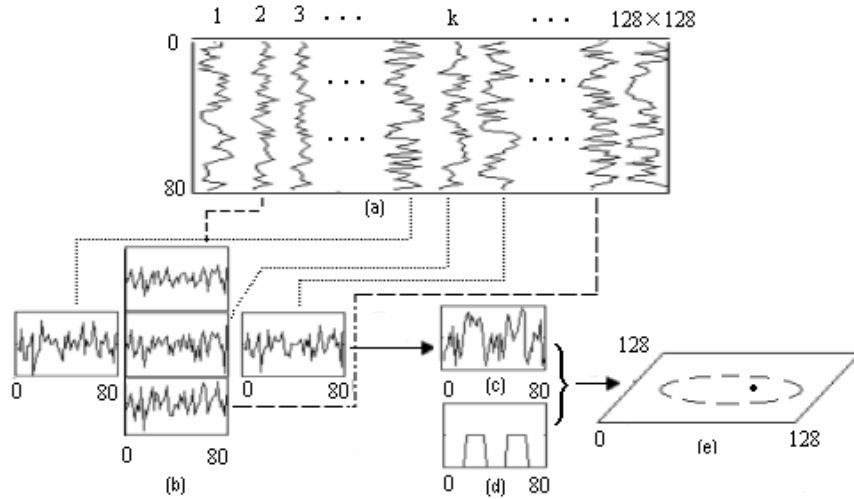


图 3-6 邻域独立成分相关算法示意图

(a) 为 16384×80 时间序列信号, (b) 5 邻域 TIM, (c) 由 (b) 分离出的与参考信号相关性最好的成分, (d) 参考信号, (e) 成像结果

3.5 实际 fMRI 数据处理效果

3.5.1 实验一: 视觉刺激 fMRI

3.5.1.1 fMRI 数据描述

实际 fMRI 数据由北京认知科学开放实验室在北京医院采集。采用呈现在视野正中, 频率为 8Hz、光强为 $200\text{cd}/\text{cm}^2$ 、视角为 2 度的红色点光源刺激人眼的同时收集 fMRI 数据。每幅断面图由 128×128 个体元构成。在 160 秒钟内, 每个断面共收集了与非刺激/刺激刺激模式图 3-7 对应的共 80 幅图像数据。采样时间间隔为 2 秒。

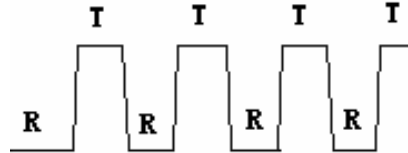


图 3-7 实验模式。字母 R and T 分别对应休息和任务状态

3.5.1.2 标准的相关分析的结果

用标准的相关分析, 体元信号图 3-8 (a) 和刺激模式信号图 3-7 (a) 的相关系数被计算出来。图 3-8 (a) 和 (b) 是 fMRI 的时间过程和相应的脑活动的成像图 (强度分布图)。根据它们的分布特性和高斯随机场理论确定阈值, 只有超过阈值的体元才被选择出来的, 作为活动的体元。当然, 一般只有少于 1% 的体元超过了这个截断值。在我们的情况, 截断阈值 $CC > 0.45$, 相应的 $P < 0.1$ 。当体元满足该条件被认为是真实的活动点^[84-85], 活动体元将在脑背景图上置为黑点, 就得到了最终的成像图 3-8 (b)。



图 3-8 标准相关分析 fMRI 结果图 $CC > 0.45$, $P < 0.1$ 。(a) 一个活动体元的时间过程信号, (b) fMRI 的成像结果图 $CC > 0.45$; 黑点为活动体元。

3.5.1.3 空间 ICA 的结果

用空间 ICA 算法,从第 fMRI 数据的第三层切片的 80 个图像序列中分离 80 个成分图像。在分离图像中,只有高于一定阈值 z 分数 6 的体元被置为黑点,才认为是脑活动的点,同时只有活动点的成分图像才被选择出来。在分离图像中,其强度分布可大致看为单位方差的高斯分布,根据高斯随机场理论和空假设 (null hypothesis) 确定阈值,这里截断阈值 z 分数 >6 ,相应的 $P < 0.05$,当体元满足该条件被认为是真实的活动点^[13,16],活动体元将在脑背景图上置为黑点,就得到了最终的成像图 3-9,其中 (a)-(d) 是从原始的 fMRI 数据中分离的四个成分图像,图 3-9(e) 是图 3-9(a)-(d) 的组合结果。

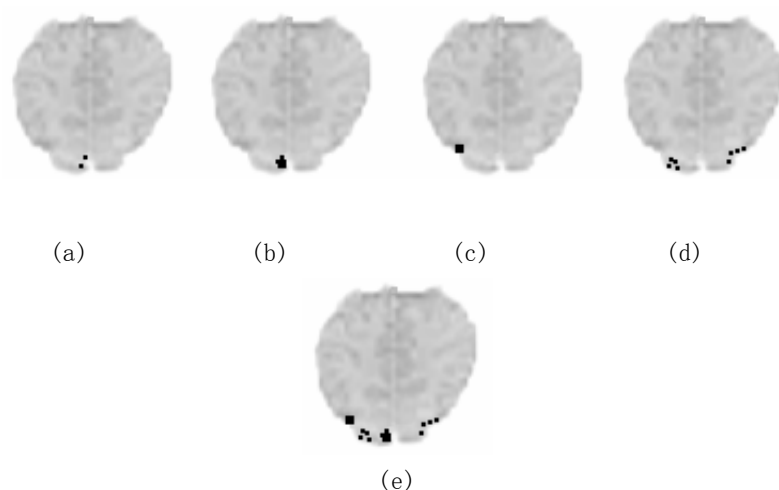


图 3-9 空间 ICA 的 fMRI 成像结果 Z 分数 >6.0 , $p < 0.005$ 。

(a)-(d) 是四个分离的成分图像; (e) 是 (a)-(d) 的组合结果。

3.5.1.4 时间 ICA 的结果

利用上述基于 5 邻域 TIM 的独立成分相关法,同时,考虑到由刺激引起的兴奋信号在时间上相对于刺激有一小段滞后^[10],因此,在相关计算时,将上述简单相关改为了延时相关。在这里,我们采用的延时为 3 个采样点。关于阈值的选取,由于参考信号本身只是一个理想的响应信号而不是真实的响应信号,而我们求出的 " 响应信号 " 是含有不确定噪声的响应信号,

两者的相关系数一般都在 0.8 以下，具体数值则与实验任务有关^[19-21]，因此，有关成像阈值的选取基本上是根据研究问题的特点进行的。在我们的工作中发现，对于一个特定的实验，往往存在一个相关系数的特殊值，当选取的阈值小于它时，可见明显的呈随机分布的许多噪声点，而当选取的阈值大于此数值时，则只留下相对稳定的兴奋信号区。据此，在本组 fMRI 数据的处理中，我们选取 0.55 作为阈值， $p < 0.003$ ，把相关系数大于该阈值的体元作为兴奋的体元，在脑背景图的相应体元处设置黑点，得到脑功能磁共振的第三层切片的成像结果（图 3-10(b)）^[20,85]。用同样的方法我们可以得到另外两层切片的成像结果如图 3-10(a)和 10(c)。我们可以发现，TIM 的结果图 3-10(b)与 SIM 的组合结果很相似，说明了空间 ICA 对分离的成分图像存在一个成分选择性的问题^[22]，进一步的讨论将在下一章进行。图 3-11 是当我们选取的阈值为 0.45 (< 0.55) 时的结果，可见出现了呈随机分布的许多噪声点。图 3-8-10 所示实验结果印证了视觉刺激引起的脑区兴奋，主要在枕叶外侧视觉功能区的生理学事实。

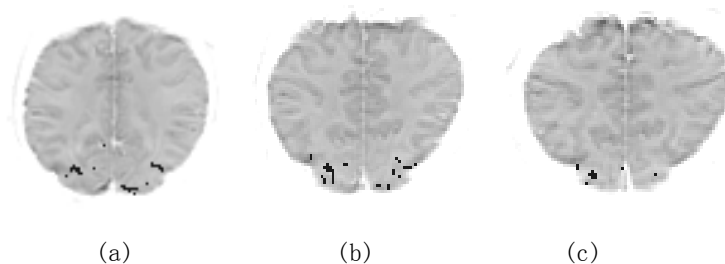


图 3-10. TIM-邻域相关法处理实际 fMRI 数据的结果(阈值 0.55), $p < 0.003$, 黑点为活动体元, (a) 第二层切片, (b) 第三层切片, (c) 第四层切片

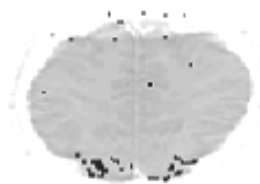


图 3-11 TIM-邻域相关法 fMRI 结果(阈值 0.45)。

3.5.1.5 八邻域时间 ICA 的结果

为了比较时邻域 ICA-fMRI 模型的特性，我们就第二层切片的 fMRI 数据分别用四邻域模型（若包括中心点为五四邻域）和八邻域模型进行进一步的分析。图 3-12(a)是 四邻域模型得到的成像结果，活动元分离信号与刺激模型的最大延时相关系数 $CC = 0.8279$ 如图 3-12(b)。 同样，图 3-13(a)是 八邻域模型得到的成像结果，活动元分离信号与刺激模型的最大延时相关系数 $CC=0.76842$ ，如图 3-13(b)。 两个的结果类似，但是四邻域模型得到活动元分离信号与刺激模型的最大延时相关系数 CC 高于八邻域模型得到的结果。该结论说明并不是相邻的信号越多分离的信号越好，可能由于噪声所带来的负面影响。因此在后面的实验中我们只讨论四邻域模型的结果。

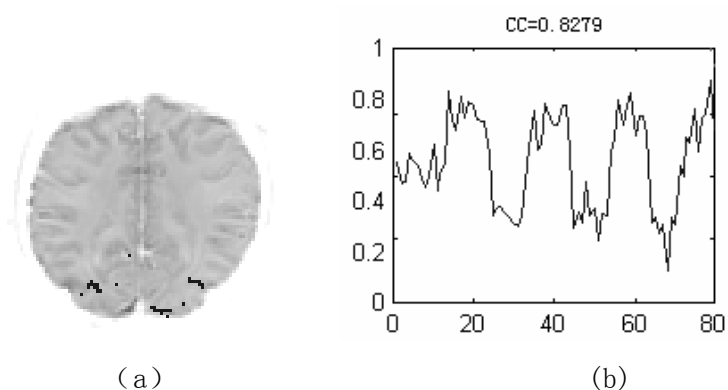


图 3-12. 四邻域模型 fMRI 数据的结果。(a) 成像结果(阈值 0.55), $p < 0.003$, 黑点为活动体元, (b) 活动元分离信号与刺激模型的最大延时相关系数 CC

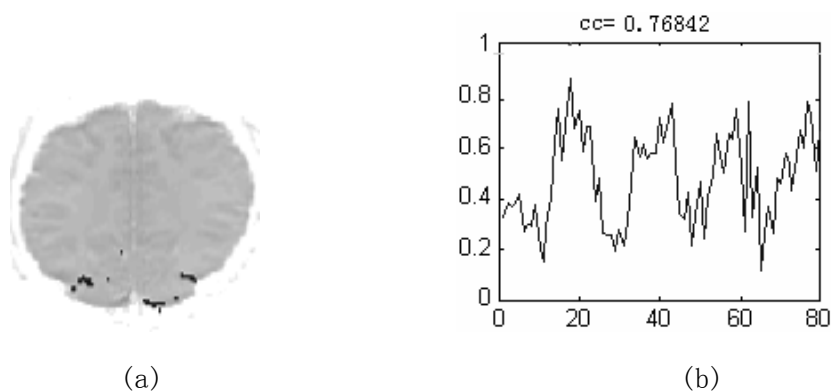


图 3-13. 八邻域模型 fMRI 数据的结果。(a) 成像结果(阈值 0.55), $p < 0.003$, 黑点为活动体元, (b) 活动元分离信号与刺激模型的最大延时相关系数 CC

3.5.2 实验二：视觉刺激 fMRI

3.5.2.1 fMRI 数据描述

本实验与实验一类似，断面图也是由 128×128 个体元构成的，但刺激图形为棋盘格，且采样是在 168 秒钟内，采集了与刺激/非刺激对应的共 56 幅图像数据。采样时间间隔为 3 秒。

3.5.2.2 处理方法和结果

方法与 3.1.2 相同，但延时参数为 1 个采样点（3 秒），阈值为 0.43，得到的二个断面的 fMRI 结果如图 3-14 所示。比较图 3-9, 3-10 和 3-14 可见，两者反映的有关视觉的基本事实是一致的，即视觉刺激引起的脑区兴奋主要在枕叶外侧视觉功能区，同时也表明，刺激方式的差异，导致的具体兴奋区域是不同的。

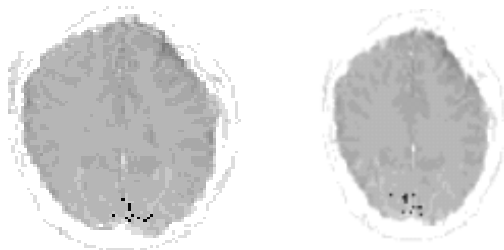


图 3-14. TIM-邻域相关法实验二的 fMRI 结果

3.5.2.3 讨论与结果

我们采用了标准相关分析，空域 ICA 和时域 ICA 来分析功能磁共振数据。p 值是根据高斯随机场理论采用分布近似的办法得到^[28, 29]。由于这些 p 值主要是由区域内的最高值和区域的体元数目确定的，因此，针对这三种方法的不同情况，我们采用了不同的 p 值。由三种方法得到的结果是相似的。同时，我们发现对于分析功能磁共振数据空域 ICA 和时域 ICA 要优于标准相关分析法。空域 ICA 四种成分的综合结果与空域 ICA 得到的结果十分相似。这表明空域 ICA 可以检测到小的时间变化，尽管如此，在实际中它却很难选择分离的成分。另一方面，时域 ICA 更适合检测微弱的功

能磁共振信号且结果确定。四邻域的时域 ICA 功能磁共振结果与八邻域的时域 ICA 功能磁共振结果的比较表明，功能磁共振信号在小的区域中更容易被检测。

3.5.3 实验三：听觉刺激的 fMRI

数据由伦敦大学 Wellcome 神经成像实验室提供，脑的 BOLD/EPI 图像在西门子 MAGNETOM 2 特斯拉视觉系统采集的。通过 SPM 图像配准和平滑预处理，每组数据由 68 个连续的切片体元图像组成 ($79 \times 95 \times 68$, $2\text{mm} \times 2\text{mm} \times 2\text{mm}$)。扫描 (scan) 重复时间表 $\text{TR}=7\text{s}$ (一组有 6 个扫描 ($42\text{s}/\text{epoch}$))。实验模式为连续的交替休息和听觉的两种状态，开始是休息状态。八个周期 (16 个 epochs) 听觉刺激是以每分钟 60 次的频率在两耳呈现 bi 音节词。在 168 秒内收集 96 个刺激和非刺激交替状态的图形序列。为了避免最初响应的不稳定，第一个周期的图像序列 (12scans) 被抛弃，保留 84 幅 fMRI 图像序列如图 3-15 所示的实验模式

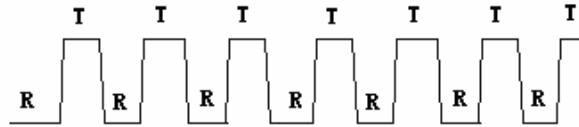


图 3-15 实验模式，字母 R and T 分别对应休息和任务状态。

与实验一方法一样，我们采用四邻域时域 ICA-fMRI 模型，在这里我们选择相关系数阈值为 0.42。三个不同切片的横轴面的成像结果在图 3-16 被表示出来，它们分别是 $\lambda=25$, 30 and 32 (从上向下)。黑点表示活动的体元。在我们的研究中，发现从 $\lambda=23$ 到 $\lambda=33$ 的切片上均有活动元。这一结果与听觉活动的区域主要颞叶的生理学事实是一致的。

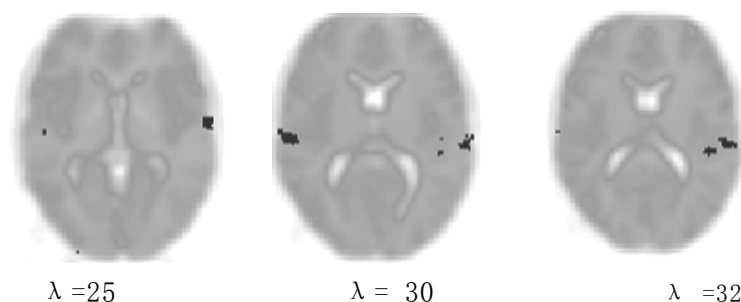


图 3-16. 听觉刺激的 fMRI 成像结果。黑点表示活动的体元，表示切片数

3.6 小结

本章针对 ICA 在 fMRI 数据处理中的应用，讨论了两种互补的模型：空间 ICA 模型（空间 ica）和时间 ICA 模型（时间 ICA）。在时间 ICA 中，相邻体元信号由共同的兴奋信号和其他独立的非组织和组织干扰成分构成，从而可以利用 ICA 方法提取比较微弱的兴奋信号成分，并结合相关检测法实现 fMRI 的成像。

基于 fMRI 的脑功能信号的提取在本质上是一个弱信号提取问题，其结果依据功能信号与背景噪声在统计特性方面的差异。在现有的方法中，主要利用的是信号的二阶统计特性，如基于主成分分析（PCA）的方法。独立成分分析作为一种基于高阶统计量的方法，是对信号与噪声差异的更敏感，因此，它有可能在 fMRI 的处理中取得好的效果。ICA 作为一种新的现代信号分解方法，它在各个领域的应用尚处于探索阶段。就 ICA 在 fMRI 数据处理中的应用来看，代表性文献是 McKeown 等的工作，他们采用 ICA 在图像处理中应用的思路，即脑功能信号的空域分布与噪声的空域分布独立的信号模型（SIM），取得了一定的效果。然而，这种信号模型没有充分考虑 fMRI 数据的特点，即整个 SNR 很低，并且各兴奋可能不同步。我们的研究表明：在这两种情况下，SIM 模型会导致复杂的局面。本工作在充分考虑了 fMRI 数据的上述特点的基础之上，发展了上述用于 fMRI 数据处理的邻域独立成分相关法，其核心是 4 邻域 TIM。TIM 强调信号与噪声在时域过程方面的独立性，而 4 邻域数据的采用，一方面使方法可利用兴奋区域局部的高 SNR ，改善 ICA 的效果，另一方面局部模型也回避了不同步兴奋的困难。仿真实验结果充分说明了这一模型的合理性和正确性。

同时，在单个部分中，可能存在一些不同步的兴奋区域，而对一个小的四或八邻域来说，活动应该是同步的。四或八邻域数据不仅通过使用局部兴奋区域的高信噪比提高了 ICA 的有效性，而且克服了处理非同步信号

的困难。通过对背景信号叠加非组织高斯噪声和组织噪声的仿真，证实了模型的合理性和有效性。比较由空间 ICA 和时间 ICA 分析功能磁共振成像数据得到的标准相关功能磁共振成像结果，发现它们很相似。同时我们发现空间 ICA 和时间 ICA 方法要优于标准相关分析。空间 ICA 可以检测到小的时间变化，而时间 ICA 更容易检测到微弱的功能磁共振信号。另一方面，四邻域的时域 ICA 功能磁共振结果与八邻域的时域 ICA 功能磁共振结果的比较表明四邻域的方法更好。

fMRI 是脑功能成像的新手段，而 ICA 是近年才发展起来的一种新的信号处理方法。它在功能磁共振成像技术中的应用研究才刚刚起步，如何进一步结合各种具体实验条件下的 fMRI 数据的特点，发展和完善 ICA-fMRI 方法是一个很有潜力的研究领域。此外，探索研究 ICA 在 fMRI 与 EEG 的结合中的应用也是一个很有意义的工作^[87, 88]。

基于 fMRI 的脑功能信号的提取在本质上是一个弱信号提取问题，其依据在于功能信号与背景噪声在统计特性方面的差异。在现有的方法中，主要利用的是信号的二阶统计特性，如基于主成分分析（PCA）的方法。独立成分分析作为一种基于高阶统计量的方法，是对信号与噪声差异的更深层次的把握^[6]，因此，它有可能在 fMRI 的处理中取得好的效果。ICA 作为一种新的现代信号分解方法，它在各个领域的应用尚处于探索阶段。

第四章 fMRI 动力学响应的多样性与 ICA 成分的选择

上一章分析了ICA-fMRI的时空模型，本章将继续讨论国际上通用的空域ICA-fMRI的数据处理模型，针对fMRI的数据处理中存在不同步和不同响应模式，我们分析了空域ICA-fMRI的数据处理模型的能力，提出了一种组合分离成分的观点，并进一步组合空间ICA和时间ICA方法在癫痫活动的定位分析中取得了好的效果，为解决癫痫活动的时空定位提供了一种新的方法。

4.1 引言

fMRI是研究脑认知功能的新技术，目前广泛采用血氧水平对比度依赖性原理。它的基本原理是当脑功能完成一定的认知任务时，血氧水平将发生变化，相应区域脑的神经活动被激活，通过fMRI仪器便能测量得他们的变化，就得到脑功能成像，而这些活动可能由于不同的延时和不同脑区的兴奋不一样，从而产生的动力学特性也不一样^[79-81]。fMRI的信号与实验的设计、被试的个体差异、输出传感器稳定性和噪声水平有明显的关系。因为每个体元的信号由源信号和噪声组成，它能用当前国际上普遍采用的盲信号分离的ICA方法进行分析。McKeonwn 最先把空域ICA成功应用于fMRI的数据处理，来探测脑的功能信号^[15,16]。前面我们已讨论了它的原理和不足之处，但是它在信噪比较高时，仍然是一种好的分离方法。另一方面，ICA在分离混合信号时所得到多个分离成分的顺序具有不确定性。当然也有学者采用比如分离信号的峰度系数等排序的方式和根据经验来选择分离成分。但如何结合实际的问题选择所要的成分是一个重要的问题。

fMRI数据是脑在不同认知任务下脑活动的产物，用空间ICA分离fMRI数据得到的分离成分图，如何选择很少被讨论。实际fMRI的BOLD响应信号可能是脑的不同区域的结构和功能不同而产生的不同步信号和不同响应模式信号组成。换句话说，对同一种刺激任务来自不同的位置可能是不一样的。因此在实际用ICA处理fMRI数据时，对分离成分进行选择是有必要的^[22]。

另一方面，癫痫是临床中一种常见病，癫痫活动表现为是瞬时行为和电生理性紊乱，它可能依赖于结构损伤^[36]。当前癫痫区域位置的探测主要依赖结构和功能的方法，还没有一种有效的方法进行癫痫活动准确定位。由于癫痫活动是自发的，在不同的时间和位置可能产生不同步癫痫信号（不同步的信号）和不同的癫痫信号（不同的响应模式）。上一章我们知道了空间ICA-fMRI能分离不同步的信号，所以利用空间ICA来分离癫痫活动的fMRI信号可能在癫痫活动的定位方面取得突破性的进展，和时间ICA方法能分离隐藏的弱信号来发现癫痫活动的时间点。

本章我们着重讨论在没有先验信息条件下ICA-fMRI对分离不同步的信号和不同响应模式的能力，讨论了分离成分的选择性问题，并提出了一种组合分离成分的观点，对视觉刺激的fMRI数据进行了分析，并组合空间ICA和时间ICA方法对海马病人的癫痫活动的时空定位分析进行研究。

4.2. 理论背景和方法

4.2.1. 空间独立分布模型

在空域ICA，fMRI的数据集被假设为线性空间独立混合ICA模型如图4-1所示，可表示为

$$x(l,t) = As(l,t), \quad l=1,\dots,L, \quad t=1,\dots,N \quad (4-1)$$

其中 l 是体元的个数， $s(l,t) = \{s_1(l), s_2(l), \dots, s_N(l)\}$ 是被假设为空间相互独立的图像。 $x(l,t) = \{x_1(l), x_2(l), \dots, x_N(l)\}$ 是观测的fMRI时间序列图像。 A 是 $N \times N$ 维的未知混合矩阵。

上一章我们已讨论了空间ICA-fMRI的基本方法，它已广泛应用到fMRI的数据处理中^[15, 16, 86]并取得了好的效果。但是它没有对fMRI数据的分离成分作进一步的讨论。下面我们主要讨论空间ICA分离成分的选择性问题。

因为不同的局部血管结构可能产生不同的BOLD信号，在不同的神经元群对同一刺激可能产生不同的响应，实际的fMRI信号可能由不同步的响应和不同的响应模式构成。为了考查空间ICA在这两种条件下的能力，下面的仿真研究主要包括两种同样响应模式不同响应延时的活动和三种

具有不同响应模式和不同延时的活动。在仿真实验中，脑的背景噪声假设为同样的高斯噪声。

4.2.2. 高斯背景噪声

功能磁共振数据一般由脑活动功能信息和背景噪声组成，后者一般由非结构噪声（高斯白噪声）和结构噪声（为信号对图像的一个确定区域非随机特性的影响）。这里我们的仿真实验仅仅讨论高斯噪声。

设待研究的断面区域由 20×20 个体元构成（即400个体元），与前一章类似。数据由400个随机高斯噪声样本组成作为该断面一个采样时刻的自发背景信号，重复生成80次，最后得到一个 $20 \times 20 \times 80$ 的仿真数据体（或在二维情况下： $L \times N = 400 \times 80$ ）。

4.2.3. 不同步兴奋响应的空间ICA的结果

在上述仿真背景数据的基础上，在体元 (2, 3) 和 (17, 12) 两处添加形状相似(图5(d))，但相互间存在时间延时的同一形式的阶跃信号，即得到在 20×20 体元中，有两点兴奋，但兴奋不同步的一个仿真数据体，信噪比较高时，如 $SNR = 1$ 。有两点兴奋，但有一个采样延时间点的不同步信号如图4-1(a)，图4-1(b)的第一至五道信号表示五个由背景噪声组成的fMRI图像，第6道信号表示两个活动点有一个开始活动。从第7道信号开始表示两个活动点都开始活动。第2个信号活动晚一个采样点，从而表示它们存在一个采样点的不同步。

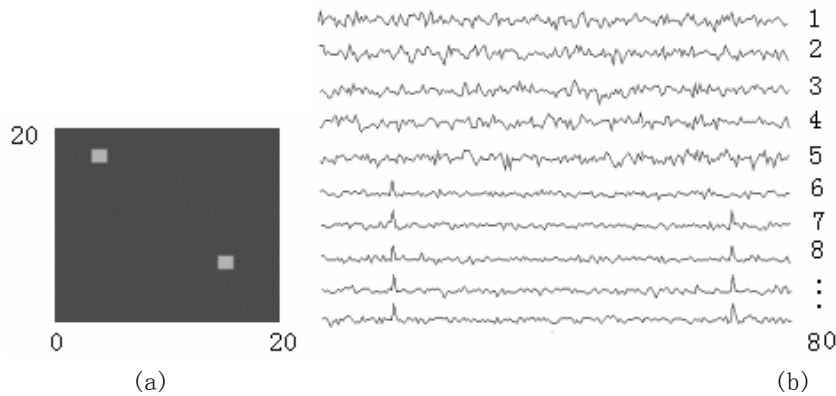
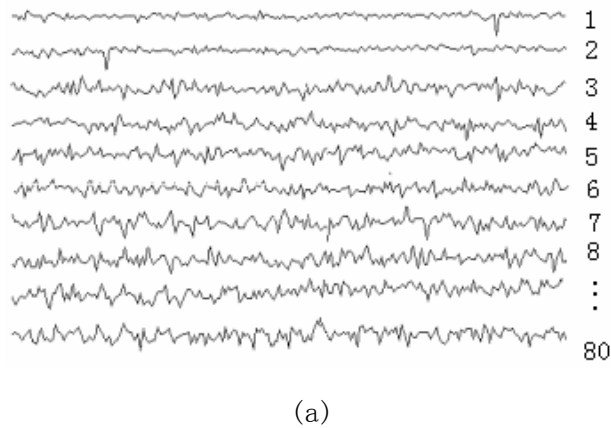


图4- 1. 仿真数据

(a) 图像断面有两个活动点；(b) 仿真fMRI数据在高斯背景噪声下有两个不同步活动。

现在我们考查空间ICA探测不同步活动的能力.

数据用前面介绍的ICA算法被分解成80个分离的信号（80个分离图像），结果如图4-2(a), 兴奋的活动点在第1道和第2道信号中能被发现，它们被假定为两个不同步的活动点。图4-2(a) 其它的分列信号由重排后的噪声组成，图4-2(b) and 图4-2(c) 是最后的对应第1道和第2道信号的成像结果



(a)



图 4-2 有两个不同步兴奋的成像结果。

(a) 有两个不同步兴奋信号和高斯噪声组成的仿真 fMRI 数据的空间 ICA 分离结果；
(b-c) 分别是图 (a) 中第 1 道和第 2 道信号的成像结果。

在我们前面第三章的仿真研究中，我们可以看到对特殊情况两个活动点是同步的，那么它们的两个活动点会在同一个分离成分上，即两个活动点在一个成像图上。

4.2.4. 不同响应模式的空间 ICA 的结果

在 fMRI 的实际中，对应特定的刺激任务，不同的脑神经细胞可能存在不同的响应模式。下面将讨论空间 ICA 在不同响应模式的分解能力

图 4-3 是三种不同的响应模式，被分别添加在高斯背景噪声 (2, 3)，(12, 5) 和 (17, 12) 上。在该实验中，我们假设模式图 4-3(a) 和模式图 4-3(b) 是同步，然而模式图 4-3(c) 与图 4-3(a) 和图 4-3(b) 是不同步的

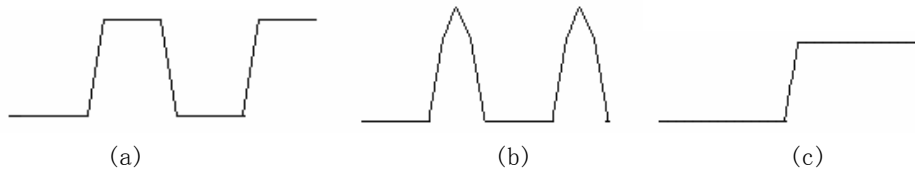


图 4-3 是三种不同的响应模式

利用前面的 ICA 算法，我们得到图 4-4 中的 80 个分离信号（80 个分离的图像），图中有三个兴奋点被分别在第一道，第二道，第三道信号中得到，它们的三个成像图像与图 4-2 类似，一个图上只有一个兴奋点。

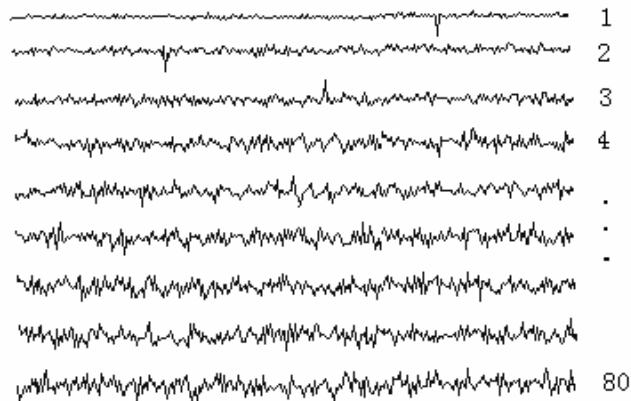


图4- 4 对三种不同相应模式的fMRI仿真数据的空间ICA的分离结果

总之，上面的仿真显示了空间ICA能分离不同步兴奋和不同模式，是因为它们在ICA的处理中被认为是不同的独立成分。因此，用空间ICA方法和适当的分离成分的选取，在fMRI的实验中可以探测脑功能的活动位置。例如在上面的第二个仿真中，有三个活动点，最终的结果应是前三个分离成分图的和。

4.2.5. 用空间 ICA 和 SPM 对不同响应模式和不同步兴奋数据的成像结果

不同响应模式和不同步兴奋数据的仿真 fMRI 数据用上面的方法被同样产生，成像结果将用空间 ICA 和 SPM 得到。

4.2.5.1 SPM

根据 F 统计检验 ($P < 0.05$) 和先验信息，用 SPM 原理 [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm; ^[28, 29]] 分析该数据，我们得到在不同步兴奋中有两个活动源 (图 4-2)，在不同相应模式中有三个活动源 (图略)。

4.2.5.2 空间 ICA 方法的多个成分选择

通过空间 ICA 算法，一系列的分离图像被得到。对每一个图像其体元的 Z 分数大于一个确定的阈值被认为是活动的体元^[15]。由于我们得到的成像图主要包括空间信息，可能由于噪声的影响而产生一些伪活动体元。在

实际中需进一步的确定，活动点的时间序列信号与刺激模式信号的相关系数（CC）大于特定的阈值被认为是真正活动的体元。通过这两个处理过程，我们在一些分离的成分图中得到对应于不同同步兴奋和不同响应模式的活动体元。这里我们采取的策略是把它们的多个分离图像的活动体元的组合作为我们的最终的成像结果，我们可以看到组合的结果（两个活动点）比分离成分的结果（一个活动点）更好的符合我们的仿真结果如图 4-2 所示。

4.3 实验、结果和讨论

4.3.1 fMRI 数据描述

实际 fMRI 数据由北京认知科学开放实验室在北京医院采集。采用磁场的强度为 1.5 特斯拉，TR/TE 为 2000/40ms。采用呈现在视野正中，频率为 8Hz、光强为 $200\text{cd}/\text{cm}^2$ 、视角为 2 度的红色点光源刺激人眼，同时收集 fMRI 数据。每幅断面图由 128×128 个体元构成。在 160 秒钟内，每个断面共收集了与非刺激/刺激如图 4-5 对应的共 80 幅图像数据。采样时间间隔为 2 秒。

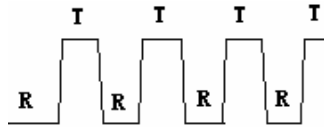


图 4-5 实验模式。字母 R 和 T 分别对应休息和任务状态

4.3.2 空间 ICA 方法、结果和讨论

用空间 ICA 方法，我们从一个断面（slice）上得到 80 个分离的成分图像，对每一个分离的图像，该体元的 Z 分数值大于 6.0 ($p < 0.05$) 被认为是活动点，并在脑的背景图上置为黑点，得到脑 fMRI 的成像结果如图 4-6 所示，其中 (a)–(c) 是从原始 fMRI 数据中得到的三个分离成分的三个图像，(d) 是 (a)–(c) 的结果与用 SPM99 在 F 统计检验 ($P < 0.05$) 得到的结果类似。图 4-7 显示对应图 4-6 的 (a)–(c) 的分离 fMRI 的信号。图 4-7 的 (a)–(c) 的数值标记为分离信号与图 4-5 刺激模式之间的最大相关系数。这些最大相关系数分别的延时是，2, 3, 4 个采样点。图 4-8 表示在图 4-7 的 (a)–(c)

和图 4-5 刺激模式之间具有不同延时的相关系数（从 0 到 5）。

考查图 4-6, 4-7, 4-8, 我们发现在脑的不同区域存在不同的 BOLD 信号。图 4-6(a) 的活动源从刺激后的第 2 点开始, 图 4-6(b) 的活动源从刺激后的第 3 点开始, 图 4-6(c) 的活动源从刺激后的第 4 点开始。它们的响应模式是不同的, 如图 4-7 所示。基于这些原因, 我们选择它们的组合 (图 4-6(d) 作为最后的结果。

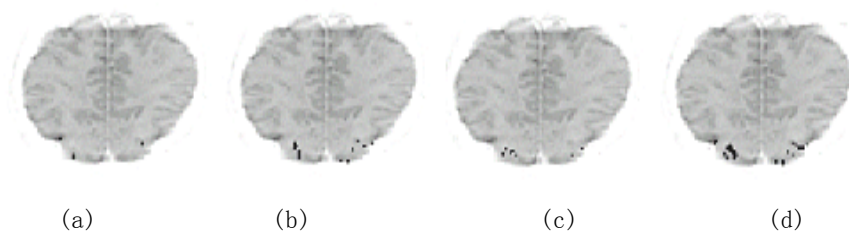


图 4-6 基于 ICA 的成像结果

(a) - (c) 是分离的三个成分的成像结果, (d) 是 (a-c) 的组合结果

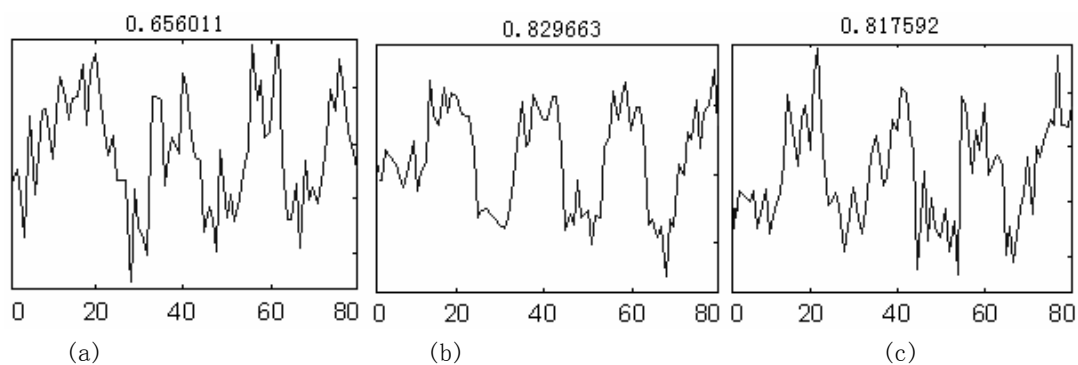


图 4-7 三个分离的 fMRI 信号

每一个图的标记是对应图 4-6(a)-(c) 与刺激模式之间的最大相关系数。

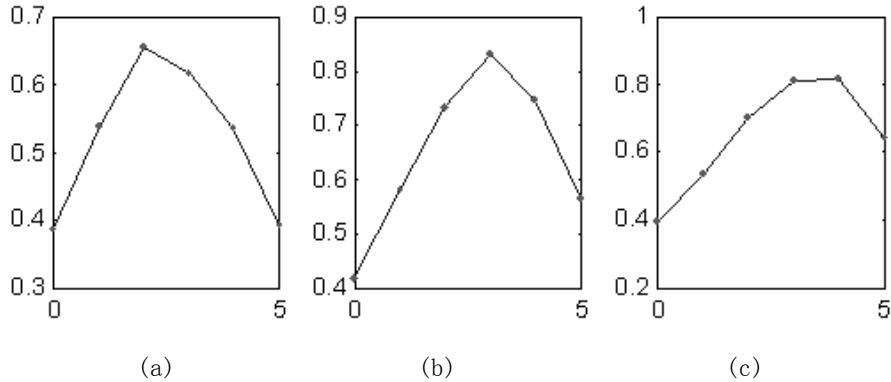


图 4- 8 相关系数与延时

x 轴是延时点，(a-c) 对应于图 4-6 和 7 的(a-c)

4. 4. 癫痫活动的定位分析

研究癫痫的主要目的是定位未被控制的、自发的脑的放电活动。一种称为脑电触发的fMRI (EEG-triggered fMRI) 的技术，在观看脑电信号时去探测癫痫活动的源^[39]。另一种是MRI兼容EEG系统被用作在MRI扫描中监视癫痫病人间发的尖波 (interictal spikes)。当一个尖波被检测到时，一系列脑的fMRI图像就被获得。这些图像与没有尖波的图像进行比较。在两组图像的强度差暗示在看到EEG信号出现变化的尖波时脑区域的血氧将被改变。用EEG过滤算法允许同时测量EEG和MRI信号的脑电监视fMRI (EEG-monitored fMRI) 被发展起来^[40]。但这两个系统都要EEG和MRI系统相互修正以确保病人的安全。脑电触发的fMRI和脑电监视fMRI有重大的缺点，除了笨重的原因外，它们仅仅对从头皮记录发生频率的癫痫间歇放电有用。这种技术对深部位的间歇癫痫活动不敏感或对间歇癫痫发放的头皮记录的偶极子定位不利。fMRI 具有高的空间分辨率, 因而没有偶极子定位的局限性^[41]。由于癫痫活动是自发的，在不同的时间和位置可能产生不同步癫痫信号（不同步的信号）和不同的癫痫信号（不同的响应模式），所以用空间ICA-fMRI能对癫痫信号进行定位分析，另一方面我们可以利用前面介绍的时间ICA-fMRI对定位的癫痫活动点的时间信号进行分离，发现它

们的活动时间点，同时确定真正的癫痫活动源。下面是组合空间ICA和时间ICA对海马病人的癫痫活动进行研究的定位分析。

4.4.1 被试

三个自愿海马硬化病人参加了 fMRI 的实验研究。

4.4.2 数据获取

癫痫 fMRI 数据由中国人民解放军南京军区总医院采集，采用西门子 fMRI 仪器。磁场强度为 1.5 特斯拉，TR/TE 为 2000/40 毫秒。图像序列覆盖海马区域，TR/TE = 2000/40 ms, $64 \times 64 \times 21$, FOV = 24 cm, BW = 15.63 kHz。被试要求闭眼休息。在 400 秒中采集了 200 个时间点的图像。图 4-9 显示在 400 秒中收集到的 200 道信号，每道信号由 4096 个点组成，它们对应于 200 个 fMRI 数据集在第 14 层切片上的 64×64 数据。

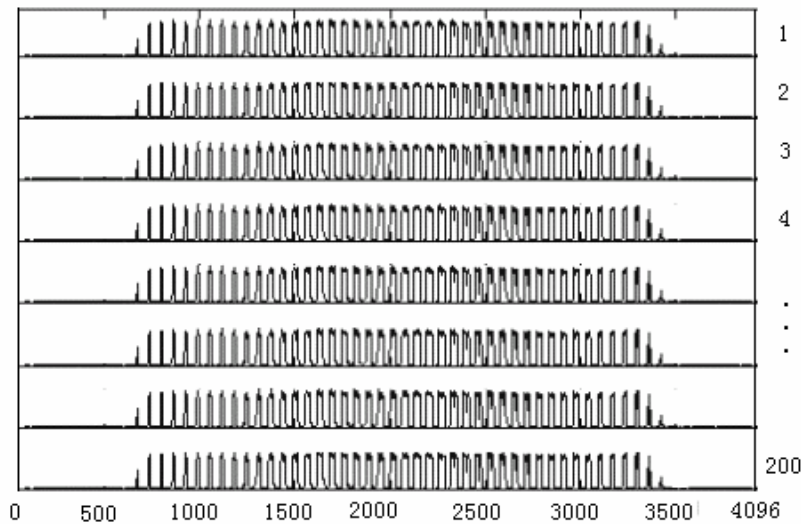


图 4-9 处理癫痫 fMRI 数据。

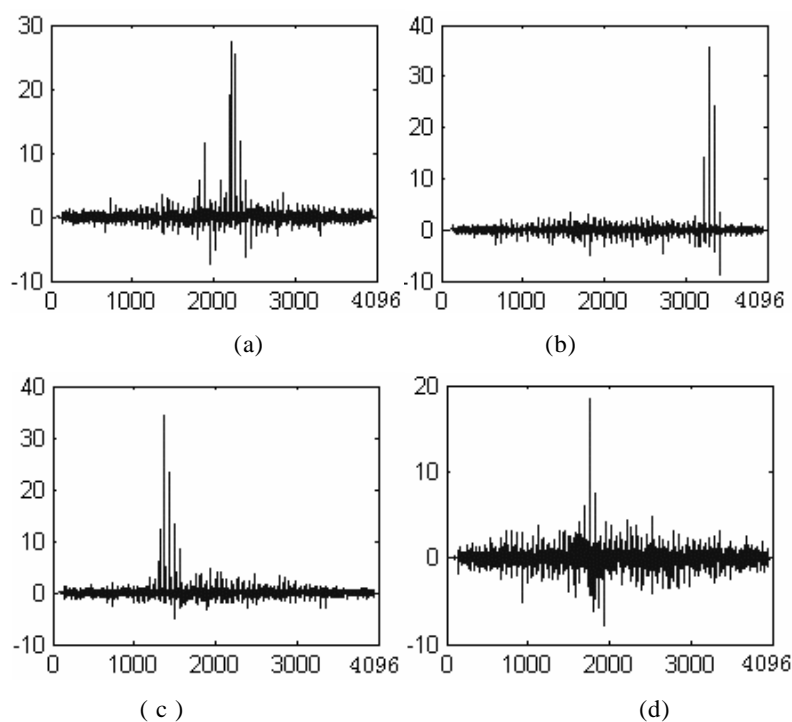
4.4.3 数据分析

首先对数据用 SPM99 进行了预处理，包括头动的配准和空间平滑等。原始的图 4-9 中的 200 个 fMRI 64×64 图像被假设为由脑背景噪声和相互

独立癫痫活动信号的混合组成，满足空间 ICA 的假设条件。因此通过实施空间 ICA 分离便可从原始的 fMRI 数据中得到分离的成分图像，进一步可根据前面的原理来探测癫痫活动的位置。

4.4.4 结果

用空间 ICA 算法，我们从 200 个 fMRI 数据的一个切片中得到 100 个分离的成分图像。在分离的成分图像上体元的 Z 分数值大于阈值 10.0 ($P < 0.01$) 被认为是癫痫的点，并在脑背景图上置为白点，得到 fMRI 的成像结果图。图 4-10 是从原始的 fMRI 数据图 4-9 中得到的 4 个分离成分（一维）。图 4-11 是对应图 4-10 的二维成像图。在图 4-10 和图 4-11 中有许多的活动点。关键的问题是是否所有的活动点是真实的癫痫活动的点，实际上不是这样。原理上 ICA 分离原始数据为癫痫活动成分和是噪声成分，但实际上由于高噪声的影响可能出现伪活动点，还有可能由于其它认知任务所产生的活动成分。从前面的分析结果我们发现在实际的 fMRI 数据处理中也同样存在成分的选择性问题。



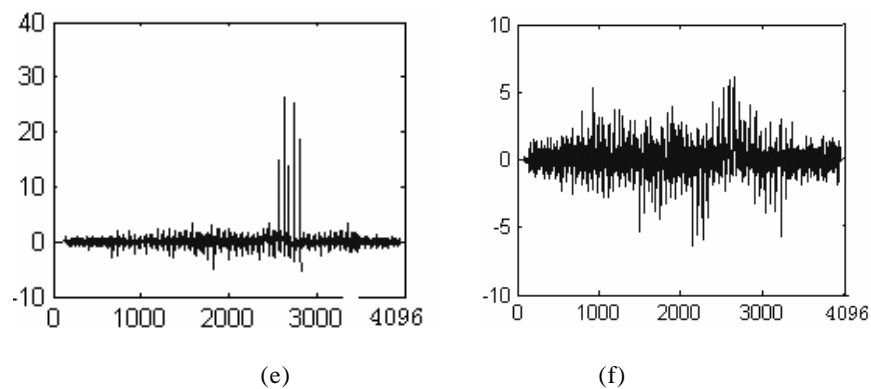


图 4-10. fMRI 分离成分。X-轴是图像 64×64 的体元个数，y-轴是分离成分的 Z 分数值。

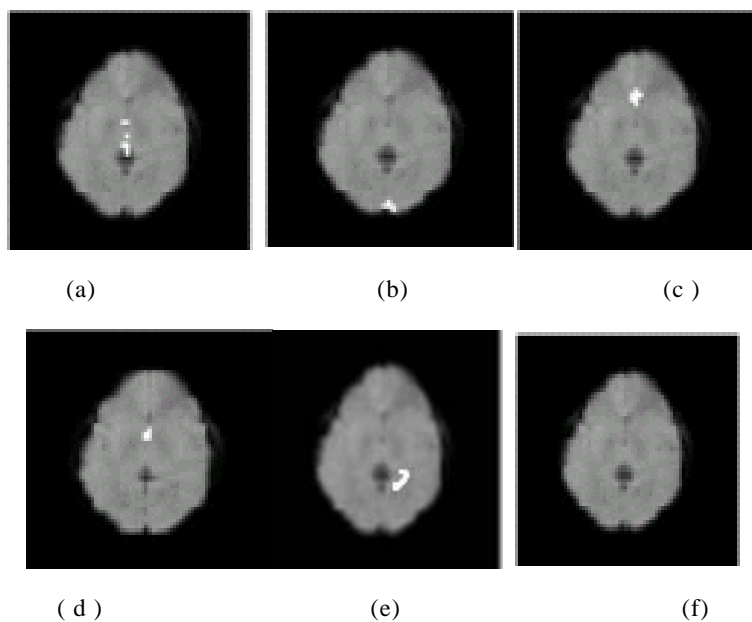
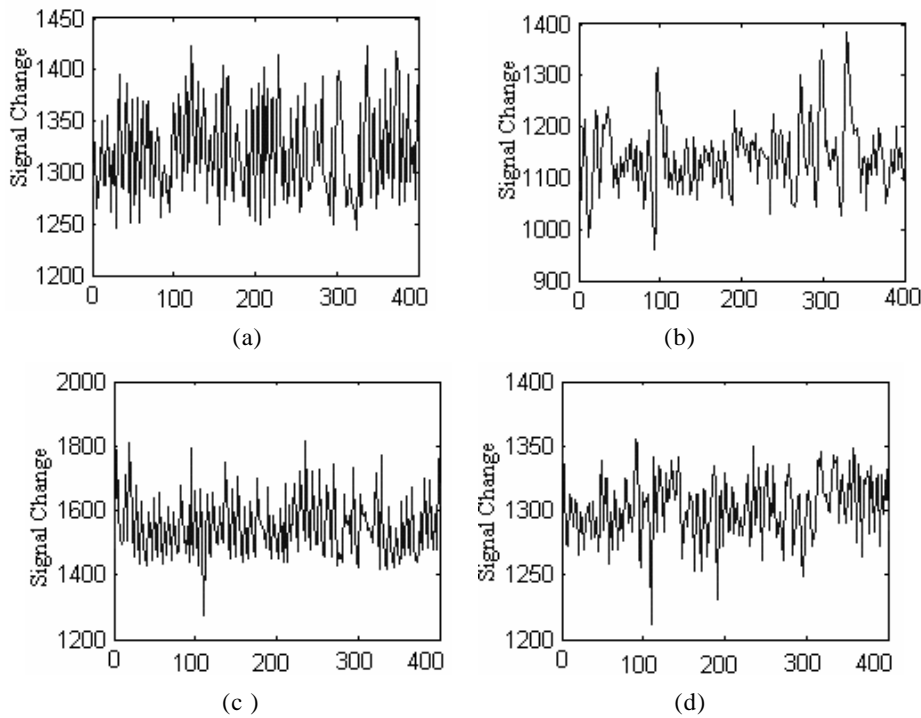


图 11 fMRI 分离成分的成像结果, 白点是癫痫活动体元

图 4-12 (a-e)是图 11 (a-e)中活动体元对应的 200 时间序列信号，图

4-12 (f) 是图 4-11 (f) 中非活动体元的 200 时间序列信号。从图 4-12 (a-e) 很难发现癫痫活动的时间点。为了能发现隐藏的癫痫活动信号的时间点我们对已发现的活动点进行时间 ICA 的分离, 同时判断已发现的活动点是否是真实的癫痫活动。

图 11 (a-e) 中活动体元信号被实施时间 ICA 分离, 选取分离成分的最大峰度系数的信号作为分离结果信号。图 4-13 (a-e) 是对应图 11 (a-e) 中活动体元分离的 200 时间序列信号。图 4-13 (f) 是对应图 11 (f) 中非活动体元分离的 200 时间序列信号。从图 4-13 (a-e) 是对应图很容易发现癫痫活动的时间点, 而从图 4-13 (f) 是没有明显的癫痫活动。根据分离信号的时间 Z-分数大于 5 的点作为癫痫活动的时间点 ($p < 0.001$)。可以发现在图 13(a, c, d, e) 的癫痫活动的时间点大约在 55 个时间点 (110 秒), 而且它们的位置比较靠近, 我们认为它们是真实的癫痫活动。图 13(b) 的活动的的时间点大约在 49 和 141 个时间点 (98 和 242 秒), 该活动区域位于视觉皮层, 结合 HCE 癫痫活动的病理特征, 它的活动可能是视觉刺激引起的而不是癫痫活动源, 这一结论与南京军区医院的临床结果一致。



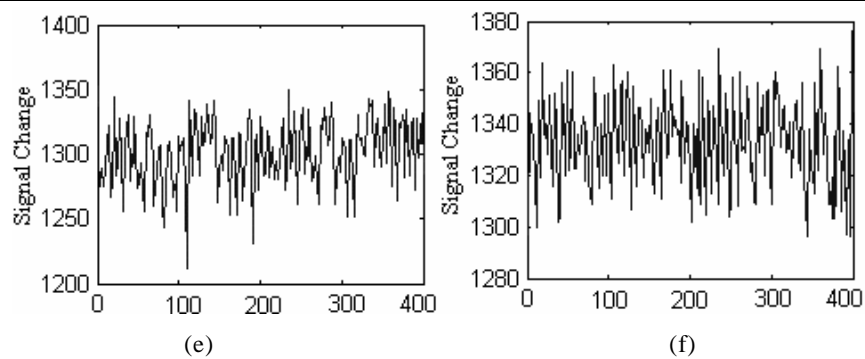
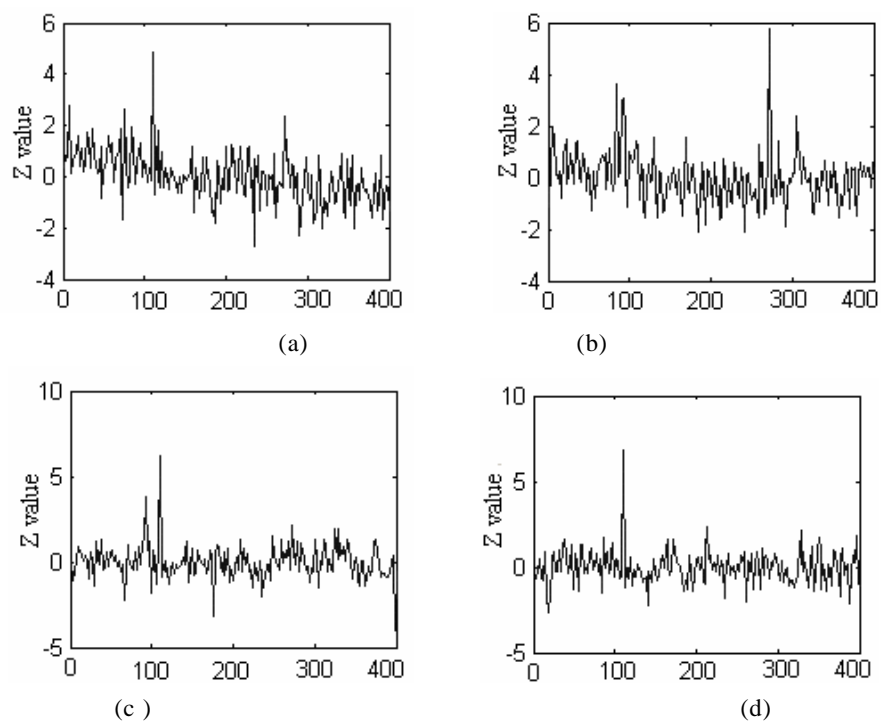


图 4-12 活动体元的时间序列信号。(a-e) 是图 4-11 (a-e)中活动体元的 200 时间序列信号, (f) 是图 4-11 (f)中非活动体元的 200 时间序列信号。



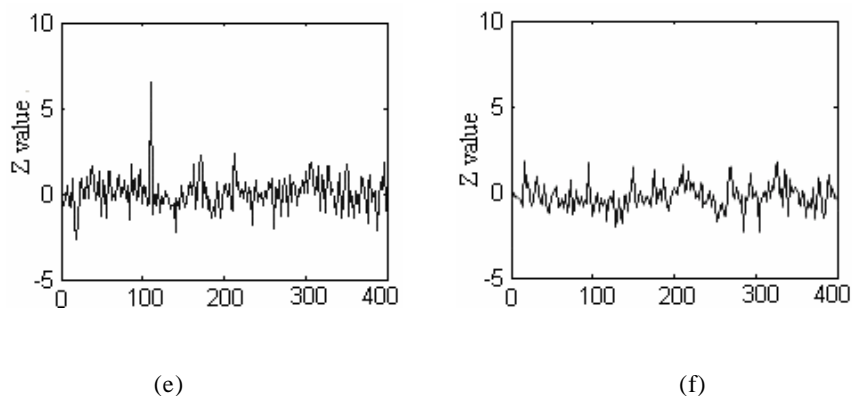


图 4-13 活动体元的分离时间序列信号。(a-e) 是图 4-11 (a-e)中活动体元的 200 分离时间序列信号, (f) 是图 4-11 (f)中非活动体元的 200 分离时间序列信号。

根据上面的分析结果, 图 4-14 是分离成分 4-11(a), (c), (d) 和 (e) 的一个组合的结果, 它是癫痫在测量 400 秒期间的活动总图。图 4-15 和图 4-16 是同一个海马硬化病人的另外两个切片的癫痫成像图。

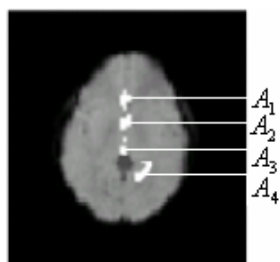


图 4-14 fMRI 的最后成像结果。(a) 一个癫痫活动点在 400 秒时间的活动信号, (b) fMRI 成像结果, 白点是癫痫活动体元。

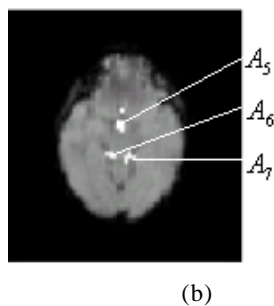
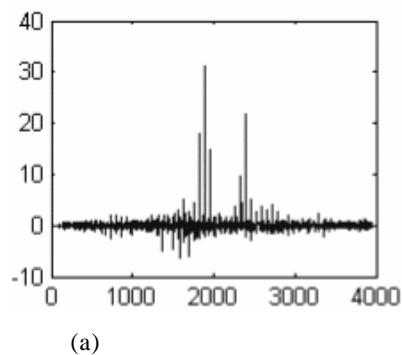


图 4-15 海马病人 fMRI 的第 17 切片的成像结果, (a) X-轴是图像 64×64 的体元个数, y-轴是分离成分的 Z 分数值。(b) 是与 (a) 对应的成像结果。白点是癫痫活动体元。

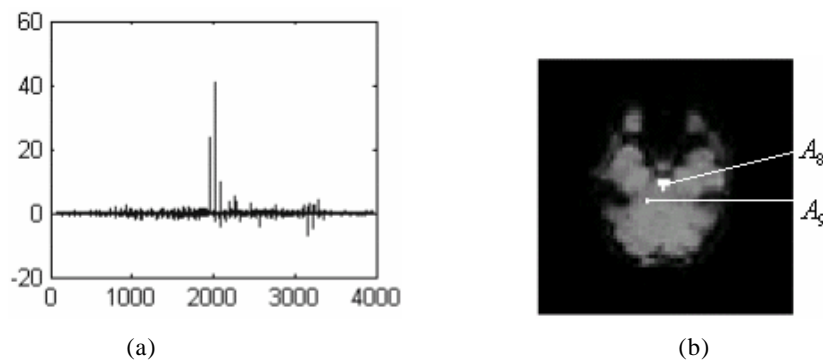


图 4-16 海马病人 fMRI 的第 20 切片的成像结果。 (a) X-轴是图像 64×64 的体元个数, y-轴是分离成分的 Z 分数值, (b) 是与 (a) 对应的成像结果, 白点是癫痫活动体元。

根据临床海马硬化的典型特点, 随机选择另两个海马硬化病人进行数据分析。图 4-17 是第二个海马硬化病人的三个切片的癫痫成像图, 白点是癫痫活动体元。图 4-18 是第三个海马硬化病人的三个切片的癫痫成像图。从图 4-14 至图 4-18 可以发现三个海马硬化病人癫痫活动位置主要位于海马区域附近, 这一结论与临床的结果一致。

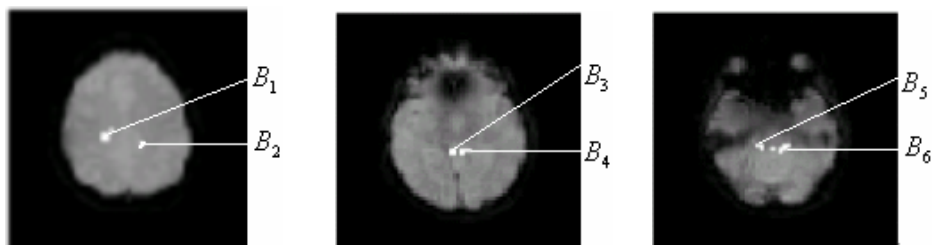


图 4-17 是第二个海马病人的 3 个切片的成像结果, 白点是癫痫活动体元。

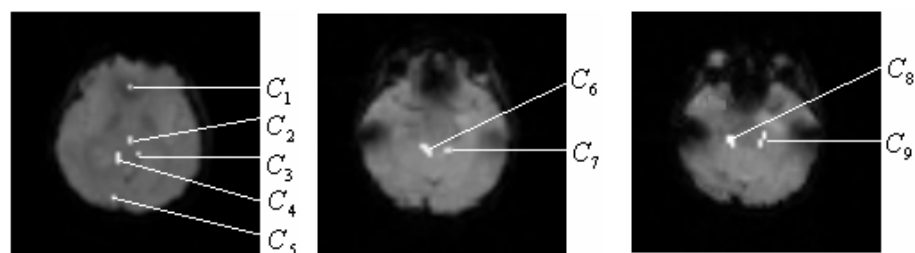


图 4-18 是第三个海马病人的 3 个切片的成像结果，白点是癫痫活动体元。

4.5 小结

本章的结果证实了通过空间ICA能够探测脑活动的不同步和不同响应模式的信号，通过对分离成分的讨论和选择，最后对分离成分进行组合而得到的fMRI成像方法，其有效性在对视觉刺激的fMRI实验数据处理中得到了验证。并利用组合空间ICA和时间ICA对临床的癫痫数据进行处理，探测癫痫活动源。三个海马硬化病人在发作间歇的临床实验数据处理表明，其癫痫活动源主要位于海马附近区域，这一结果与临床的结果一致，它同时表明了空间-时间ICA可能在癫痫活动的时空定位方面发挥巨大作用，它将为癫痫病人的手术治疗起指导性作用。

第五章 功能磁共振成像（fMRI）数据的子空间分解法

前面我们主要讨论了基于数据驱动的 fMRI 信号处理 ICA 方法，接下来两章将讨论另外两种常用的方法：主成分分析（PCA, principle component analysis）和聚类分析（CA, clustering analysis）。本章主要讨论 fMRI 的主成分分析和它的扩展方法—延时子空间分解方法。

5.1 主成分分析（PCA, principle component analysis）

假设 fMRI 的数据为 $data$, 那么它的协方差:

$$R = data^T \times data \quad (5-1)$$

对协方差矩阵 R 进行奇异值分解:

$$[u, d, v] = SVD(R) \quad (5-2)$$

其中, u 和 v 分别是特征向量, d 是对角线为 A 阵奇异值的对角阵, 且奇异值是按从大到小的顺序排列的。

把原数据向特征空间投影, 得到原数据 $data$ 的主成分

$$PCA = data \times u(:, 1) \quad (5-3)$$

若需要取原数据 A 的前 k 个主成分, 则

$$PCAk = data \times u(:, 1:k) \quad (5-4)$$

如果需要计算这 k 个主成分在原数据中的所占比例 η_k , 即 k 个主成分的累计方差贡献率, 则

$$\eta_k = \sum_{i=1}^k d_{ii} / \sum_{i=1}^p d_{ii} \quad (5-5)$$

通常当 $\eta_k > 90\%$ 时, 可以确定保留这 k 个主成分比较合适, 而其余的主成分则可以略去。

5.2 延时子空间算法 (DSD delay subspace decomposition)

功能磁共振数据由脑活动信号和背景噪声组成, 假设在体元 p 测量的功能磁共振信号 $y_p(t)$ 由一些脑活动的信号 $s_p(t)$ 和噪声 $e_p(t)$ 组成

$$y_p(t) = s_p(t) + e_p(t), t = 1, \dots, N, p = 1, \dots, P \quad (5-6)$$

其中 N 是时间采样点, P 是体元的数目, 用矩阵可表示为

$$y = s + e \quad (5-7)$$

其中 $y \in R^{P \times N}$, $s \in R^{P \times N}$ 和 $e \in R^{P \times N}$.

测量功能磁共振数据 y 的延时相关矩阵定义为

$$R(\beta) = \langle y(t) y^T(t + \beta) \rangle \quad (5-8)$$

其中 T 表示矩阵转置, β 是延时因子。在古典的子空间分解算法中 $\beta = 0$ [13]. 假设信号和噪声的互相关是零, 则

$$R(\beta) = \langle y(t) y^T(t + \beta) \rangle = \langle s(t) s^T(t + \beta) \rangle + \langle e(t) e^T(t + \beta) \rangle \quad (5-9)$$

进一步, 假设选择一个适当的延时因子 β 使得噪声的延时自相关 $e(t) e^T(t + \beta)$ 趋于零, 则

$$R(\beta) = s(t) s^T(t + \beta) \quad (5-10)$$

对 R 作奇异值分解

$$R = U \Sigma V^T \quad (5-11)$$

其中 $\Sigma = \text{diag}[\lambda_1, \dots, \lambda_M]$ 是矩阵 R 的特征值或奇异值, $\lambda_i > 0, i = 1, \dots, L; \lambda_i \approx 0, i = L + 1, \dots, M$. 这里我们假设噪声的特征值趋于零。矩阵 U 和 V 是对应的特征向量。按照奇异值分布, 矩阵 U 或 V 能被分解成信号子空间和噪声子空间, 如 $U = [S | G] = [u_1, \dots, u_L | u_{L+1}, \dots, u_M]$, 其中 $S = [u_1, \dots, u_L]$ 和 $G = [u_{L+1}, \dots, u_M]$ 分别表示信号子空间和噪声子空间。信号子空间在原始数据的投影定义为

$$\bar{S} = S^T Y \quad (5-12)$$

当信号子空间 S 是有一个最大的特征值组成, \bar{S} 便是原始数据的主成分。

对于每一个体元信号 y_p , 我们定义一个度量

$$f(p) = \frac{\|\bar{S}y_p\|}{\|y_p\|} \quad (5-13)$$

方程 (5-13) 表示信号 y_p 类似主成分的最大相关或在信号子空间的定义, 度量 $f(p)$ 的空间分布可以给出源定位信息, 主成分实际是该算法的特殊情况 $L=1$ 和 $\beta=0$.

基于上面的方程, DSD 算法可归纳为:

- 1) 根据信号和噪声的特点确定一个适当的延时因子 β ;
- 2) 产生信号子空间;
- 3) 利用方程 (5-12) 计算信号子空间的投影;
- 4) 计算度量 $f(p)$ 和从 $f(p)$ 分布中定位 k 个最大的体元

DSD 算法关键是选择 β 和 L . 当 $\beta=0$, 表示古典的子空间算法, 我们有 $\lambda_i = \delta_N, i = L+1, \dots, M$ 和 $\lambda_i (i < L)$, 因此确定 L 是很困难的。通过延时相关非零的 β 将最大降低随机噪声 ee^T , 同时有意义的信号如 fMRI 的 $s(t)$ 仅被平滑地改变, 当 β 不太大时, $s(t)s^T(t+\beta)$ 仍然较好地保留它的信息。在我们的工作中选择一个最小的 β 使得抑制噪声最多。

5.3 DSD 仿真研究

5.3.1 仿真数据

与第四章类似, 我们假设 fMRI 数据有脑功能活动和背景噪声够成, 在我们的仿真中假设为高斯噪声。设待研究的断面区域由 20×20 个体元构成 (即 400 个体元。数据由 400 个随机高斯噪声样本组成作为该断面一个采样时刻的自发背景信号, 重复生成 80 次, 最后得到一个 $20 \times 20 \times 80$ 的仿真数据体 (或在二维情况下: $L \times N = 400 \times 80$)。

一个如图 5-1(a) 块信号加在体元 100 上, 另两个具有延时 1 和 2 点块信号分别添加在体元 200 和 300 处。

我们得到 400 个体元的具有三个不同步活动的 fMRI 数据。信噪比定义为 $SNR = 10 * \log(std(signal) / std(noise))$ dB. 图 5-1(b) 表示三个活动点的位

置, 其中 $\text{SNR}=1.5\text{dB}$ 。图 5-1(c) 表示图 5-1(a) 中 400 个体元的 80 个时间点序列信号。图 5-1(b) 的第一至五道信号表示五个由背景噪声组成的 fMRI 图像, 第 6 道信号表示两个活动点有一个开始活动。从第 7 道信号开始表示两个活动点都开始活动。从第 8 道信号开始表示三个活动点都开始活动。三个活动点是不同步的, 因为其中第一个开始与第 6 个时间点, 第二个开始与第 7 个时间点, 第三个开始与第 8 个时间点。

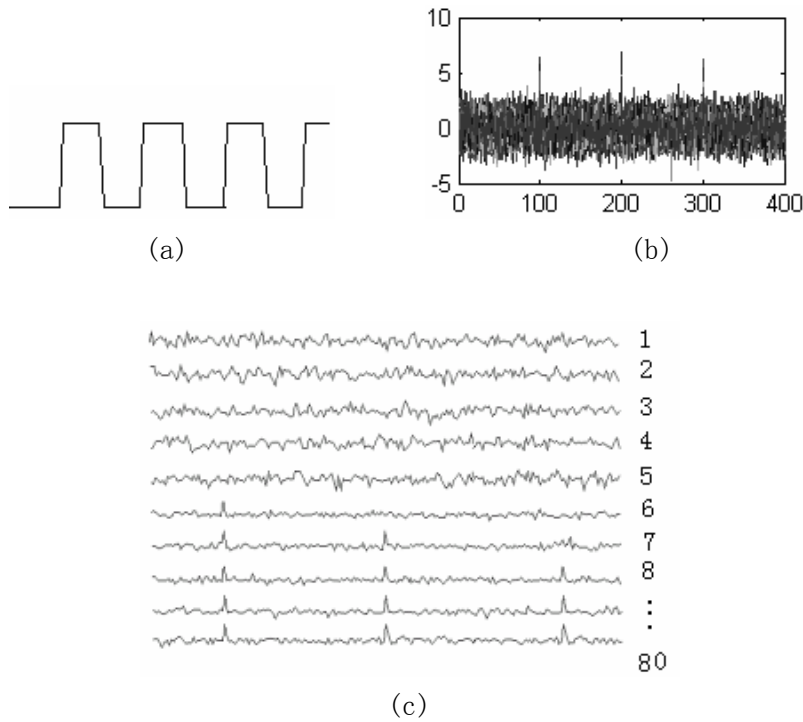


图 5-1. 仿真数据. (a) 实验块模式信号; (b) 三个活动点 fMRI 数据; 横轴是体元的数目, 纵轴是信号的强度变化; (c) 三个不同步活动点在高斯背景下, 具有不同延时的 fMRI 数据.

5.3.2 结果

DSD 有三个主要的步骤, (1) 确定延时 β ; (2) 选择 L 确定信号和噪声子空间; (3) 定位活动点.

图 5-2(a) 中第一到第三和信号是图 5-1(b) 中三个活动点信号，第四个信号是噪声，图 5-2(b) 是它们的延时自相关。第四道噪声的在延时因子 $\beta=0, 1, 2, 3$ 的延时相关分别是 1.00, 0.197, 0.101, 0.029。同样。第一道信号的在延时因子 $\beta=0, 1, 2, 3$ 的延时相关分别是 1.00, 0.892, 0.794, 0.696。选择 β 主要目的是抑制噪声保留信号，因此我们选择 $\beta=3$ 。图 5-3 表示奇异值曲线，它暗示 $L=3$ 。图 5-4(a) 是按方程 (7) $\beta=3$ 和 $L=3$ 的 DSD 结果 图 5-4(b) 在 $\beta=0$ 和 $L=1$ (PCA) 时的 DSD 结果。三个尖峰的强度 Z 分数大于 20 被认为是活动的点。图 5-5 是在信噪比 $\text{SNR}=1.0\text{dB}$ 的 DSD 结果。图 5-6 是在信噪比 $\text{SNR}=0.7\text{dB}$ 的 DSD。图 5-6 表示 DSD 方法优于 DSD 的特殊情况 $\beta=0$ 和 $L=1$, 即 PCA。

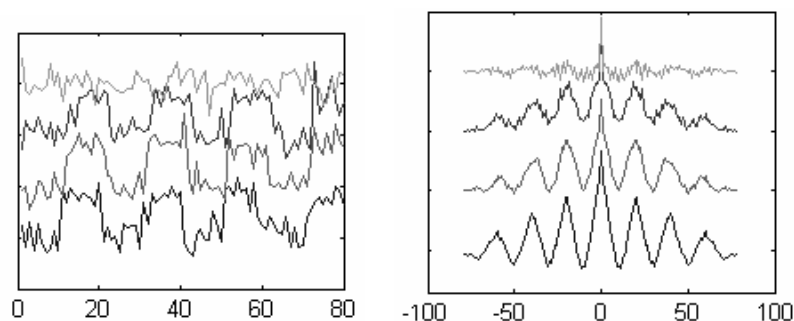


图 5-2 噪声信号和延时自相关. (a) 噪声信号，横轴是采样点数目. (b) 延时自相关，横轴是采延时点数目

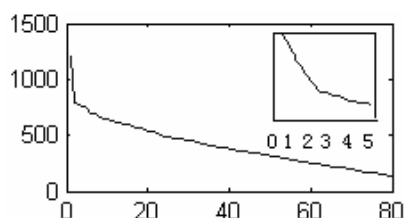


图 5-3. 奇异值曲线. 横轴是奇异值数目，纵轴是奇异值

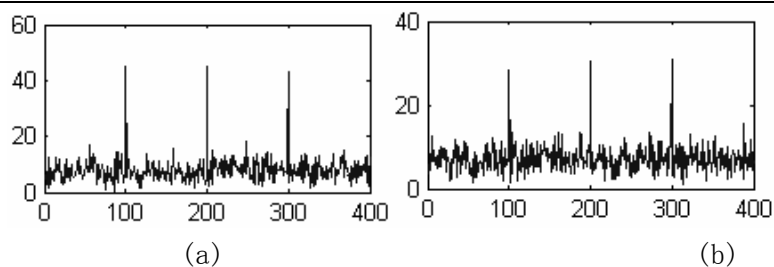


图 5-4 信噪比 $\text{SNR}=1.5\text{dB}$ 的 DSD 结果. (a)在 $\beta=3$ 和 $L=3$ 下, DSD 成像结果. (b) 在 $\beta=0$ 和 $L=1$ 下, DSD 成像结果. 横轴是体元数目, 纵轴是信号的强度变化。

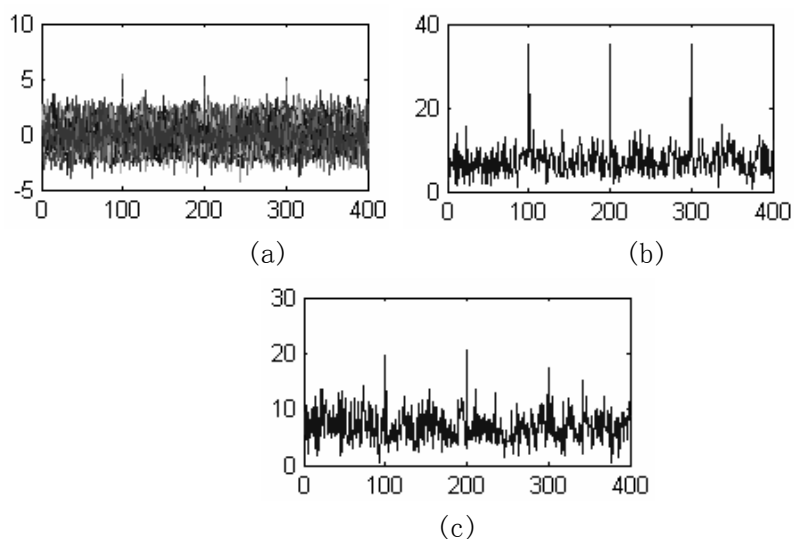


图 5-5 DSD 结果. (a) 仿真数据信噪比 $\text{SNR}=1.0\text{dB}$ 。(b) 在 $\beta=3$ 和 $L=3$ 下, DSD 成像结果. (c) 在 $\beta=0$ 和 $L=0$ 下 (PCA), DSD 成像结果. 横轴是体元数目, 纵轴是信号的强度变化。

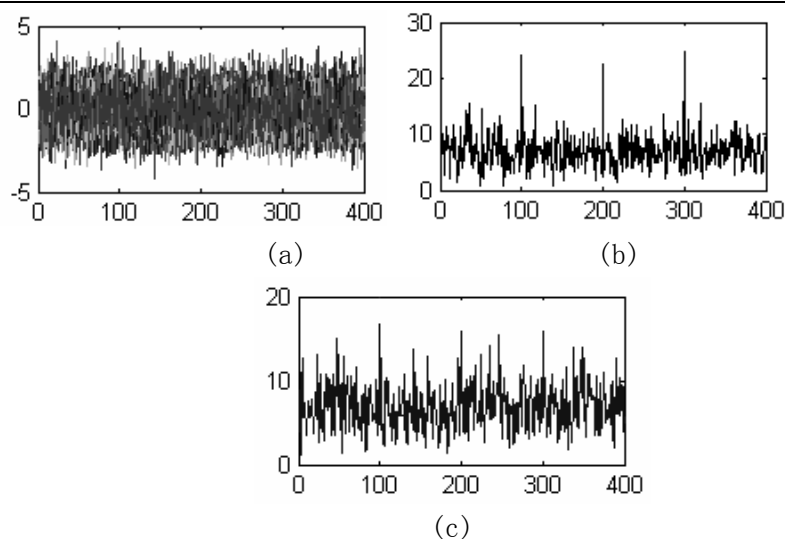


图 5-6 DSD 结果. (a) 仿真数据信噪比 $\text{SNR}=0.7\text{dB}$ 。(b) 在 $\beta=3$ 和 $L=3$ 下, DSD 成像结果. (c) 在 $\beta=0$ 和 $L=0$ 下 (PCA), DSD 成像结果。横轴是体元数目, 纵轴是信号的强度变化。

结合前面空域 ICA 的结果, 我们给出了 DSD 和空间 ICA 的实验结果如表 5-1, 在同步兴奋是两者的结果几乎一样, 然而在不同步兴奋是 DSD 明显好于空间 ICA 的结果。DSD 在同步兴奋是, 信噪比高于 0.3dB 和在不同步兴奋是, 信噪比高于 0.6dB 是有效的。同时, 空间 ICA 在不同步兴奋时还存在一个分离成分的选择性问题, 需要一个高的信噪比的 fMRI 数据。

表 5-1 空间 ICA 个 DSD 的比较

方法 \ 活动	空间 ICA	DSD
同步	$\text{SNR}>0.5\text{ dB}$	$\text{SNR}>0.3\text{ dB}$
不同步	$\text{SNR}>1\text{ dB}$	$\text{SNR}>0.6\text{ dB}$

同步表示三个活动没有延时

5.4 实际数据分析

fMRI 的数据与第四章相同。根据前面的仿真研究我们选择 $\beta=3$ 和 $L=3$ 。利用方程 (5-13), 我们得到 $f(p)$ 分布, 选择体元的强度阈值 Z 分数 >0.7 ($p<0.001$) 的点作为活动点, 如图 5-7(a)所示。图 5-7(b)表示其中一个活动点的时间序列信号, 它与实验模式延时 3 个时间点的相关系数是 0.8402, 该结果表示 DSD 能有效地检测 fMRI 的活动点。

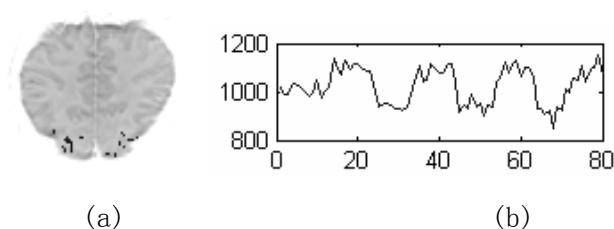


图 5-7 DSD 的 fMRI 结果. (a) DSDF 的 fMRI 结果. (b) 活动点的信号

5.5 小结

本章我们发展了一种新的延时子空间 fMRI 数据处理新方法, 能有效地检测脑功能活动的弱信号和定位出脑活动的源。当延时 $\beta=0$ 和选一个主成分 $L=1$ 时就退化到 fMRI 的主成分分析。从而扩展了 fMRI 数据的主成分分析方法。

第六章 fMRI 数据的邻域相关和系统聚类整合方法

本章我们将讨论基于数据驱动的 fMRI 信号的聚类方法：邻域相关和系统聚类分析（CA, clustering analysis）方法，以及它们处理 fMRI 的整合方法。

6.1 邻域相关和系统聚类整合方法

6.1.1 邻域相关方法

体元 k 和它周围相邻体元的最大相关系数 CC 可表示为

$$CC_k = \max_{j \in K} \{corr(v_k, v_j)\} \quad (6-1)$$

其中 K 是体元 k 相邻体元的集^[19]。 $corr(v_k, v_j)$ 表示体元 k (v_k) 和 j (v_j) 的时间序列的相关系数。

在实际计算中， CC_s 表示一个体元和它周围相邻的四个体元的相关系数， CC 是最大的相关系数。按此方法，得到每一个点的最大相关系数的成像图，给定一个阈值，由于大部分的点具有小的相关系数而被排除，仅有小部分的点具有高的相关系数为潜在的活动点被保留下来。因为由于噪声的影响，该结果作活动图的初成像。例如当噪声的强度覆盖超四个体元时，一个相对大的相关系数可能被产生，从而该点被选作为潜在的活动为了避免这些噪声点，系统聚类将进行最终成像。

6.1.2 系统聚类

系统聚类算法突破了非系统聚类法的很多限制。比如说生物学家用系统分类法来划分数据，动物和植物首先被分成种，进一步的聚合成属，科，目，纲，门。每一个分类水平都聚合了前一个水平的几个成员（如图 6-1 所示），系统聚类法就是从这个思想上发展而来的。

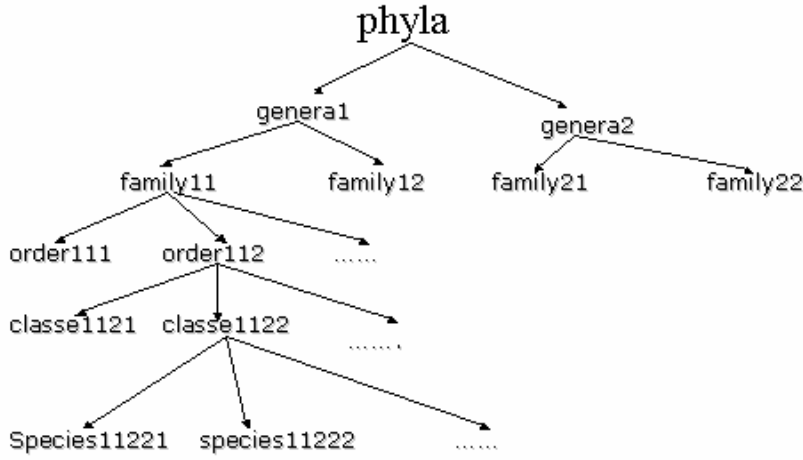


图 6-1 系统聚类

影响系统聚类的关键是距离度量,在空间两点的传统欧式距离 d_{Es} 可表示:

$$d_{Es} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2} \quad (6-2)$$

在这里 (x_i, y_i) 和 (x_j, y_j) 是体元 V_i 和 V_j 的空间位置坐标差,另外两个体元的时间序列之间的差别可以用 d_{Et} 来表示。

$$d_{Et} = \sqrt{\sum_{k=1}^N (t_{ik} - t_{jk})^2} \quad (6-3)$$

这里 t_{ik} 是体元 V_i 在确定时间点 k 的值, N 是时间维数。

由于 fMRI 数据不仅仅包含空间信息还包含时间信息,考虑这两方面的特性,两个体元的时空距离量度被定义为

$$d_{ST} = (1 - \text{corr}(v_i, v_j)) * e^{(|x_i - x_j| + |y_i - y_j|)} \quad (6-4)$$

这里, $|x_i - x_j| + |y_i - y_j|$ 是体元 v_i 和体元 v_j 的空间距离, $\text{corr}(v_i, v_j)$ 是体元 v_i 和体元 v_j 的时间序列间的相关系数,代表了体元 v_i 和体元 v_j 的

时间信息。该度量体现了生理学的事实空间相邻和时间相关的活动最有可能是实际的活动。

6.1.3 整合邻域相关和系统聚类方法

对于 fMRI 数据我们采用先用邻域相关进行初成像,再用系统聚类方法进行聚类得到最后的成像结果。

6.2 仿真实验

6.2.1. 仿真数据

我们构造了一个 128×128 个体元的轴状面仿真 fMRI 图像。这个图像的四周是 8790 个不随时间变化的体元,中间有 4594 个随机变化的体元(灰质和白质,模拟脑区)和 5 个活动区域(471 个体元),如图 6-2 所示。这 5 个活动区域的时间序列的构成,面积,区域形状和信噪比都是不同的。这 5 个区域的所有体元的时间序列都是由特定的信号(如图 6-3(b)所示)加不同水平的均值为零的高斯噪声组成的。区域 A 和 E 是用同样时间延迟的块刺激模式仿真的(图 6-3(b)中的第 4 个信号,5 秒的延迟),A 区的噪声是信号能量的 20%,E 区的噪声为信号能量的 10%。区域 B 和 C 是不同于刺激模式的另外一种信号(图 6-3(b)的第 2 个信号),B 区域的噪声为信号能量的 20%,而 C 区为信号能量的 1%。D 区的信号是 2 秒延迟的信号加 10%的噪声(图 6-3(b)的第 3 个信号)。

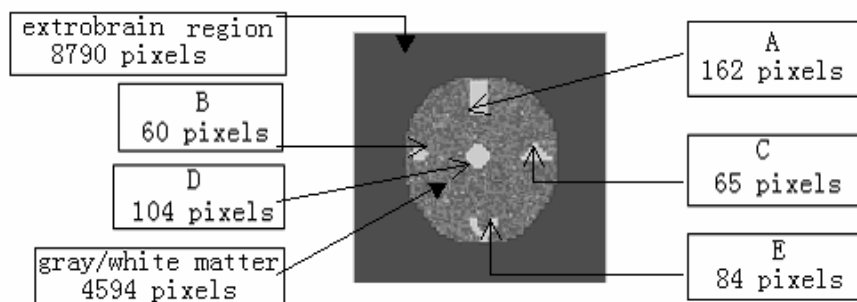


图 6-2 仿真 fMRI 图像.

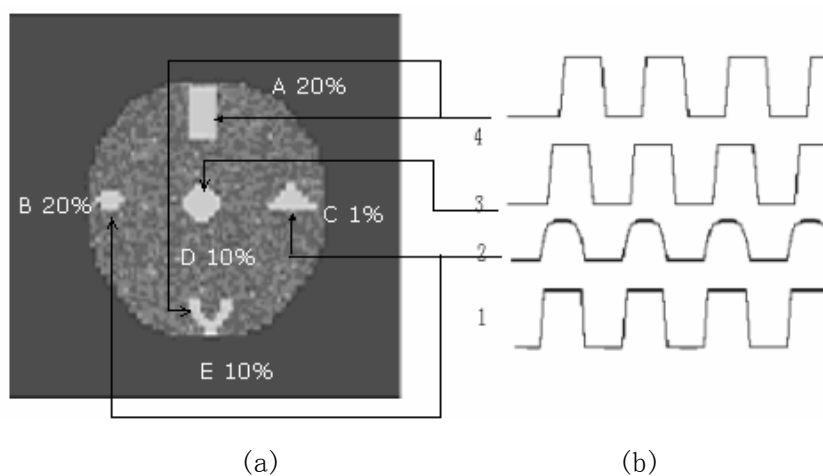


图 6-3 有噪声的仿真数据 (a) 有噪声的仿真 fMRI 图像 , (b) 四种模式: 1: 标准刺激模式 10 秒的静息状态 10 秒的任务状态; 2: 假设的模式; 3 和 4: 第 1 种模式的 2 秒和 5 秒的时间延迟。

6.2.2 结果

(1) 邻域相关:

在这一节, 邻域相关的有效性将被测试。图 6-2 的仿真数据是 $128 \times 128 \times 80$, 仿真 fMRI 图像有 4594 个体元是由高斯噪声来仿真脑区的时间序列如图 6-4(a) 所示。由于距离矩阵要求巨大的存储空间和复杂的计算, 所以用系统聚类法是不可能一次处理如此多的数据量。用邻域相关法对五个活动区域进行预处理得到图 6-4. (b)。进一步取 CC 阈值为 0.3 得到初始成像结果如图 6-4. (c) 所示。其中白色区域是 471×80 个时间序列集, 另外有 131×80 个噪声序列。剩余的 $471+131$ 个体元 远远小于 128×128 , 那些白色区域是确定的活动模式的仿真, 零星分布的点是噪声。所以用邻域相关预处理数据成功的保留了感兴趣的体元, 而舍弃了那些无关的体元, 并极大的降低了计算复杂度。

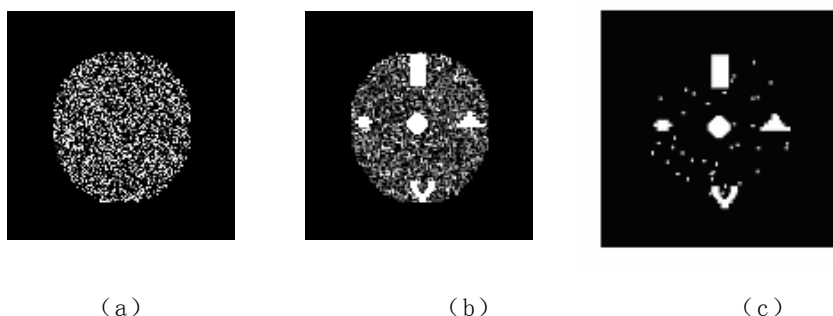


图 6-4. 邻域相关的结果。(a) 仿真脑区映射模式；(b) 邻域相关预处理结果；
(c) 阈值取 0.3 的邻域相关结果显示

(2) 系统聚类结果：

图 6-4(c) 的数据利用基于时空度量 d_{ST} 进行系统聚类得到结果图 6-5。其中图 6-5 (a) 和图 6-5 (b) 是噪声模式，图 6-5 (c) 是活动模式。

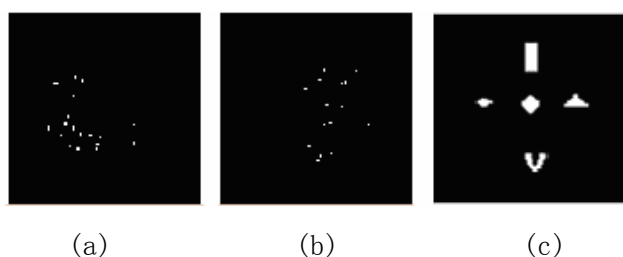


图 6-5 仿真数据的系统聚类结果。(a) 和(b)是噪声模式；(c) 活动模式。

为了检测不同的活动模式，上面图 6-5 (c) 所示的数据利用时空距离度量 d_{ST} 进行进一步的系统聚类法，其结果如图 6-6 所示。图 6-6(a) 所示是有 104 个具有图 6-3(b) 所示的第二个信号的体元的 D 区。图 6-6(b) 是 A 区和 E 区，共有 $162+84=246$ 个图 6-3(b) 所示的中第 4 个信号的体元，图 6-6(c) 是 B 区和 C 区共有 $60+65=125$ 个图 6-3(b) 中所示的第 3 个信号的体元。

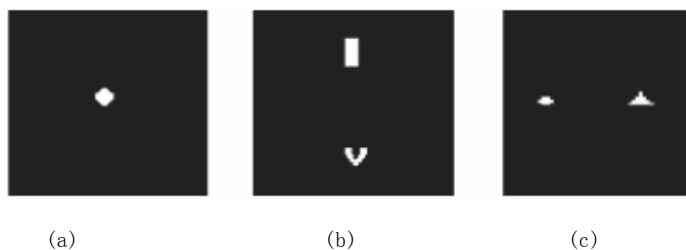


图 6-6. 仿真数据聚类结果。(a) 活动模式为图 6-3 (b) 中的第 2 种信号的活动区域; (b) 活动模式为图 6-3 (b) 中的第 3 种信号的活动区域; (c) 活动模式为图 6-3 (b) 中的第 4 种信号的活动区域。

6.3 fMRI 数据分析

6.3.1 实验数据

刺激是黑白棋盘格，每次刺激是 2° 的视觉和每度 3.2 周期的空间频率。刺激模式是图 6-3(b) 所示的第 1 个信号，每次刺激持续 50 msec。这些刺激随机的呈现在左右视野，刺激之间的间隔 (stimulus onset asynchronies, SOAs) 在 250 到 500 msec 之间变化，在每 20-sec 的块中，刺激呈现一次。在刺激呈现在左右视野以后，紧接着出现一个空白块，在这个空白块中，只在中央显示了一个十字叉。要求被试集中在中央的十字叉上，当十字叉的亮度偶尔发生变化时按键。

有 8 个被试参加了块刺激的视觉 fMRI 实验。实验是在北京医院 MRI 中心的 SIEMENS 1.5 T 磁共振。平面回波 (EPI)：TR=2.0s, 扫描矩阵为 128×128 , TE=50ms, flip angle 90° 。由于磁饱和效应，每个阶段的前 4 层舍弃。这样获得了 80 个时间点的图像数据。

6.3.2 视觉 fMRI 实验数据系统聚类结果

(1) 邻域相关：利用邻域相关对 fMRI 数据进行初成像，取阈值 CC=0.3 得到图 6-7 的结果，它包括了 180 个体元

(2) 系统聚类：然后用系统聚类法对这剩余的 180 个体元进一步进行聚类，图 6-8 显示的两个聚类结果，第一类包含遍布在整个脑区的 101 个体元，如图 6-8(a) 所示，其所有体元的平均时间序列显示在图 6-8(b)

中,我们可以看到图 6-8(b)中的信号模式与实验刺激模式的相关性比较低(0.1241),说明图 6-8(a)中的黑点不是激活体元。另外一类包含主要分布在视觉皮层的 79 个体元,如图 6-8(c)所示,这些体元的平均时间序列显示在图 6-8(d)中,其模式明显的和实验刺激模式有很高的相关性($CC=0.6237$)。图 6-9 显示了其它两层的聚类结果,图 6-8 和图 6-9 所示的结果显示出由视觉刺激唤起的活动区域,主要分布在主视觉皮层。

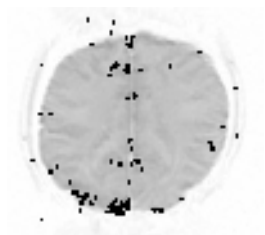


图 6-7. 邻域相关处理结果. 阈值 0.3

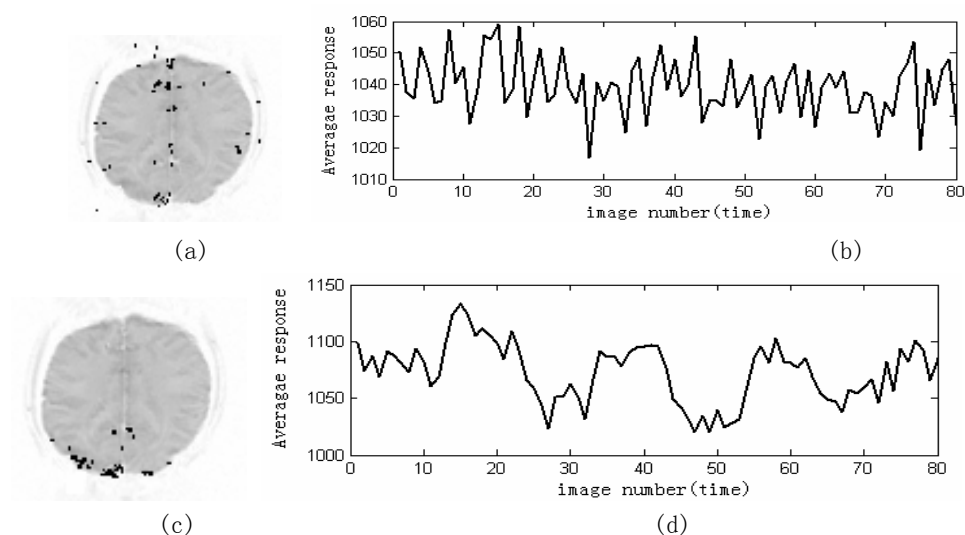


图 6-8 聚类结果。黑点是激活点。(a) 第一类; (b) 是(a)中点的平均时间序列; (c) 第二类; (d)是 (c)中点的平均时间序列。

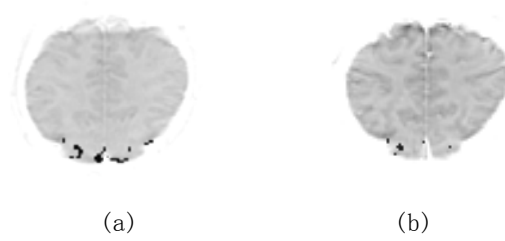


图 6-9. 另外两个切片的聚类结果。黑点是激活点。

6.4. 讨论

6.4.1 各种度量的对比

图 6-6 所示的结果显示 A 区和 D 区分到了同一类，虽然它们的噪声水平不同，而同样的 B 区和 C 区的噪声水平差异很大（从 20% 到 1%），但也被分到了同一类，D 区自成一类。所以聚类是根据信号模式和时间延时的差异，而不是噪声的不同，所以我们可以得出结论：该算法对于信号模式和时间延时的差异更敏感，对噪声不敏感。

为了和我们方法进行对比，我们探讨了欧式距离 d_{Est} ，其定义如下：

$$d_{Est} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + \sum_{k=1}^N (t_{ik} - t_{jk})^2} \quad (6-5)$$

其中 x_i 和 y_i 是体元 v_i 的空间坐标， t_{ik} 是体元 v_i 在确定时间点 k 的时间序列， N 是时间维数。

用欧式距离 d_{EST} 代替前面的时空距 d_{ST} 保持其它的条件不变，该算法就不能成功的把图 6-2 中的 5 个区域分成三种模式。因此在衡量 fMRI 中两个体元的相似性方面，考虑时间和空间信息的 d_{ST} 优于简单的欧式距离

d_{EST}

如果我们只考虑时间信息，用欧式距离 d_{Et} 取代时空距离量度 d_{ST} ，该

算法也能把这五个区域成功的分成三种模式，但是如果数据有噪声，它就不能把噪声从激活点中分离出去。该结果表明欧式距离 d_{Es} 和 d_{Est} 在刻画两个 fMRI 体元的相似性不是一个好的度量。相反地，用时空距离量度就能把所有的点分为激活点和噪声点如图 6-5 所示。同时，基于时空距离量度的系统距离能不同的响应模式分离出来如图 6-6 所示。

6.4.2 视觉 fMRI 实验结果

图 6-8 和图 6-9 显示了视觉刺激唤起的脑激活体元，为了一个刺激任务的各种响应，把图 6-8. (a) 进一步用系统聚类法进行分析，图 6-10 显示了图 6-8. (a) 中的激活体元的三类成分的映射。图 6-11(a-c) 分别显示了图 6-10(a-c) 的激活体元的 fMRI 信号。图 6-11(a-c) 体元信号与图 6-3(b) 中的第一个信号的实验刺激模式之间的延迟相关分别为 2, 3, 4 点的最大相关系数是 0.8402, 0.8279, 0.7451。该结果表明大脑不同脑区的 BOLD 动力学响应响应时间和响应模式是有差异，该结果有助与研究大脑的信息处理。

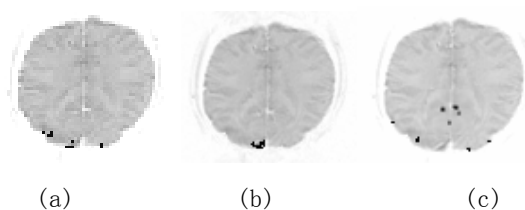
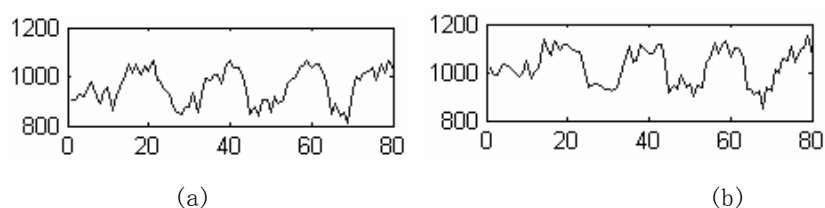


图 6-10 系统聚类的图像结果 (a) - (c) 三个不同类的图像映射



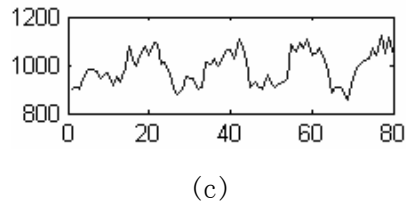


图6-11 激活体元的 fMRI 信号. (a) 延迟 2 个时间点; b) 延迟 3 个时间点; (c) 延迟 4 个时间点。

6.4.3. 动力学响应差异

用系统聚类法分析 8 个被试, 在 BOLD 信号和实验刺激模式之间的延时相关, 有显著性差异 ($p < 0.05$)。这些差异显示, 由响应视觉刺激时所唤起的、位于枕叶不同区域的主视觉皮层的 BOLD 信号的非线性动力特性是不同的, 这一点与生理学的结论一致。

6.5 结论

在本文, 我们提出一种用于分析 fMRI 时间序列的邻域相关和系统聚类分析整合的新方法。仿真数据和 fMRI 实验数据都验证了这个算法的有效性。实验结果表明脑功能活动点能被有效地探测出来, 并且不同功能区对刺激的响应模式的差异也能被分离出来。

第七章 基于动力学特性的 fMRI 的广义线性模型

前几章我们讨论了基于数据驱动 (data-driven) 的 fMRI 信号处理方法。本章主要介绍基于模型驱动 (model-driven) 的 fMRI 信号处理方法, 提出了一种基于新的动力学函数与设计矩阵卷积的广义线性模型, 并利用视觉 fMRI 证实了方法的有效性。

7.1 引言

功能磁共振成像 (function magnetic resonance imaging, fMRI) 是无损伤测量脑功能活动的新技术, 已在脑认知研究、神经活动定位、医学和心理学领域等方面的应用得到了发展, 成为研究脑功能不可或缺的重要手段之一。Friston 提出的广义线性模型是目前国际上一种通用的 SPM 数据处理方法, 但它的理论还没有完善, 还在不断的发展^[28-31]。其中, 设计矩阵是模型分析的关键, 它的好坏直接关系到数据处理结果的正确与否, 目前还没有一个好的准则。

本章主要根据广义线性模型原理, 引入了新的动力学函数与设计矩阵卷积, 再结合 t 检验实现脑活动的定位分析, 并用视觉刺激 fMRI 数据进行验证。

7.2. 基本原理

7.2.1 广义线性模型理论

fMRI 数据中, 每一个体元 v_i ($i=1, 2\cdots k$, k 是体元的总数) 在 N 个时间点获得的观察值是 y_i , (y_i 是 N 维列向量, N 为时间点数), k 个 y_i 组成观察矩阵 Y , 则广义线性模型 (General Linear Model) 可以表示为

$$Y=X\beta + e \quad (7-1)$$

Y 是一个体元除去无刺激条件下的均值后的时间序列向量; X 是设计矩阵, 一般第一列模拟刺激模式, 第二列模拟无刺激条件下脑的活动, 其余列模拟包括呼吸和心跳等引起的生理噪声; Friston 等人认为生理噪声是

低频成分，所以主张用离散余弦函数构成这些列，这在本质上相当于高通滤波^[28-31]。 β 是与 X 的每个成分相应的参数向量； e 是服从 $N(0, \sigma^2 \Sigma)$ 的误差项；在这个等式中， Y 和 X 是已知的，在 $\delta^2 I$ 最小的前提下，估计参数 β 。参数向量 β 的最小二乘估计为 $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ 。若 X 独立于噪声 e ，则估计是无偏的。这是因为 $E(\hat{\beta} - \beta) = E(e) = 0$ 。一般 $X^T X$ 不满秩，所以 $(X^T X)^{-1}$ 不存在，上面的等式无解。因此，用广义逆来估计 β 。此时 $\hat{\beta} = X^+ Y$ 。

这些参数中有一些是我们感兴趣的，比如相关于生理的、认知的以及反映时间血液动力学响应的回归系数等的参数。其余的参数就是我们不感兴趣的混淆项。对参数估计的推理是用参数的估计方差进行的。噪声方差的无偏估计为

$$\hat{\delta}^2 = \frac{1}{N-n} (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) \quad (7-2)$$

这就允许我们用 F 检验和 T 检验进行推理。以 T 检验为例。 H_0 ：假设在大脑活动中，感兴趣的生物效应（包括固有的信号和外在刺激）的活动是空的。即在设计矩阵中所选的第 i 列对观察向量 X 没有贡献。同样地参数向量中相应于感兴趣生物效应的第 i 个元素 β_i 等于0。形如 $(0 \cdots 0 \ 1 \ 0 \cdots 0)$ 第 i 个元素为1的向量我们称为pick向量记为 C 。

$$t = \frac{c^T \hat{\beta}}{\hat{Std}(c^T \hat{\beta})} \quad (7-3)$$

其中分母是 $\hat{\delta}^2$ 的标准差，

$$\hat{Std}(c^T \hat{\beta}) = \sqrt{\hat{\delta}^2 c^T X^{-} \sum X^{-T} c} \quad (7-4)$$

t 是服从自由度为 $N-n$ 的 T 分布。

而当 N 足够大， n 足够小，特别是当 $N-n > 45$ ，这个分布相当于标准分布。给定 $\alpha = 0.05$ ，则 $t_\alpha = 1.96$ 。如果 $|t| > t_\alpha$ ，则假设 H_0 不成立，就是说该体元明显地由第 i 个生物效应所激活。把 t 的绝对值映射到该体元所在的位置，并对图象空间所有体元重复上述操作，我们就获得第 i 个

效应的统计参数映射图。

7.2.2 动力学卷积模型

实际检测到的 BOLD 信号并不是完全一致于实验所加的刺激。刺激模式的波形如图 5-1 中设计矩阵中的第一列所示，它是在持续 10 秒内由一串 0, 1 序列形成的方波。而 BOLD 响应是滞后于刺激时间 1~2 秒，且波形有所不同。Friston 等人（1995 年）引入时间基函数来模拟 fMRI 唤起响应，Josephs 等人（1997 年）还把它应用于事件相关 fMRI 研究中^[31, 78]。随着对 BOLD 响应的理解不断加深和讨论的不断深入，逐渐形成了血液动力学响应函数 hrf (hemodynamic impulse function) 的概念。首先 hrf 是非线性函数^[91-93]，而且在响应出现后第 5 秒附近达到顶峰，在逐渐衰减的过程中有短暂下穿基线的现象，形态上非常类似脑电的突触后电位。Friston 是用 Poisson 或 Gamma 函数作为血流动力学函数。

广义线性模型的设计矩阵的第一列，用 box-car 刺激序列来模拟脑的响应。但实际情况并不是这样。检测到的 fMRI 信号出现的时间总是延迟于刺激时间，而且在波形上也有差异。为了更好地结合脑活动的生物效应，我们用刺激周期信号与刺激响应的衰减信号的相互作用（卷积）作为新的动力学函数来模拟设计矩阵中刺激模式的列，得到更符合生理特征的设计矩阵，其中，动力学函数为

$$h(t) = \exp\left(-\frac{t+t_0}{T}\right) * \cos\left(-\frac{t+t_0}{T}\right) \quad (7-5)$$

其中， t_0 为延时参数， T 采样频率。

图 7-1 是动力学函数 (7-5) 的仿真曲线，其中， $t_0=-1$ ， $T=60$ 。该结果明显与刺激引起的活动的神经响应一致，更加符合实际的生理意义。

7.3 fMRI 的数据分析

7.3.1 数据描述

实际 fMRI 数据由北京认知科学开放实验室在北京医院采集。采用呈现在视野正中，频率为 8Hz、光强为 200cd/cm²、视角为 2 度的红色点光源刺激人眼的同时收集 fMRI 数据。每幅断面图由 128×128 个体元构成。在

160 秒钟内, 每个断面共收集了与非刺激/刺激对应的共 80 幅图像数据。采样时间间隔为 2 秒。

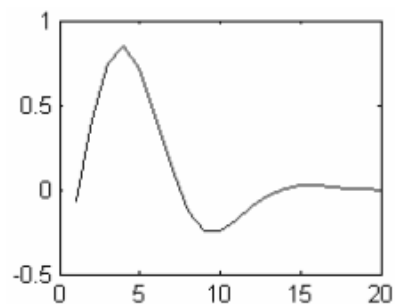


图7-1 动力学响应

7.3. 2 处理过程

将动力学函数与刺激模式卷积得到在视觉块刺激下脑活动的BOLD信号的响应模式如图5-2所示。该结果将作为设计矩阵如图7-4所示的第一列。

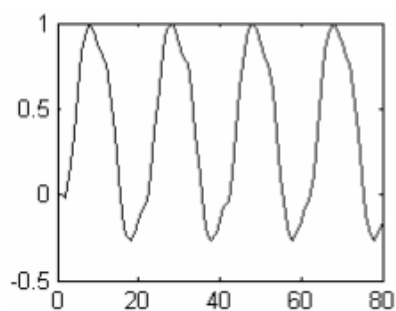


图7-2 块刺激响应模式

生理噪声模拟函数。

$$f_r(t) = \cos(r\pi \frac{t-t_1}{t_N-t_1})$$

其中 t_1 是时间延时, $t_N = 180$, $r=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$. $\pi = 3.1415926\cdots$. 分别表示呼吸和心跳等引起的生理噪声如图5-3所示。该结果将作为设计矩阵如图5-4

所示的第3到9列。

设计矩阵图7-4的第2列模拟无刺激条件下脑的活动fMRI的背景信号由全1构成的向量。

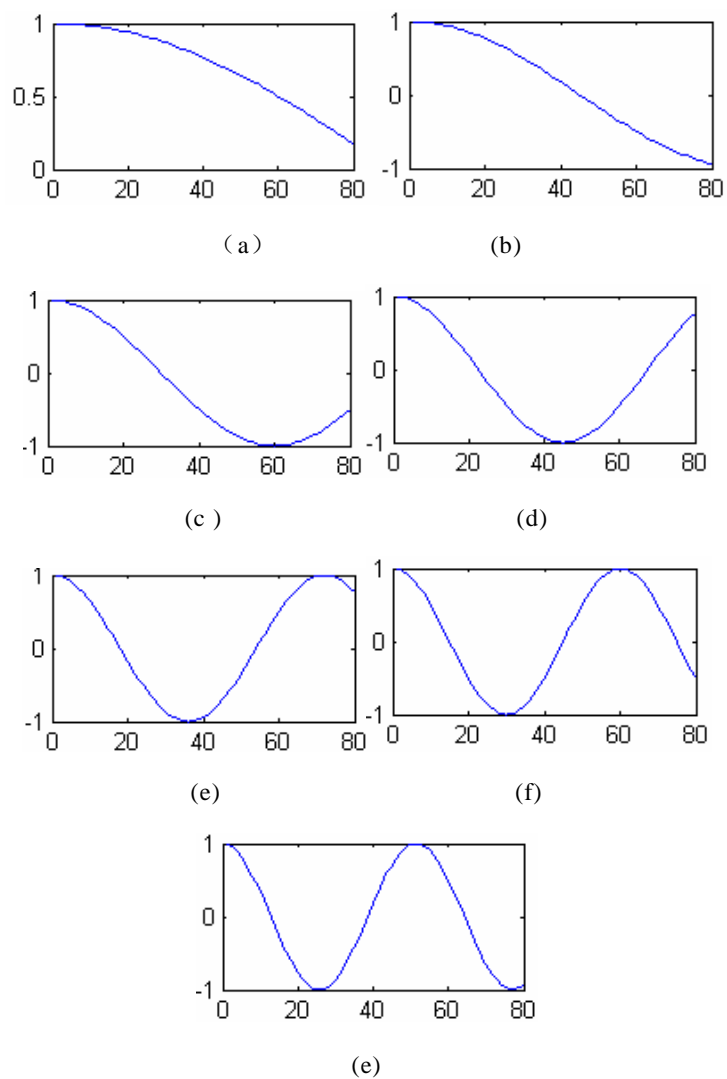


图7-3 生理噪声信号模拟

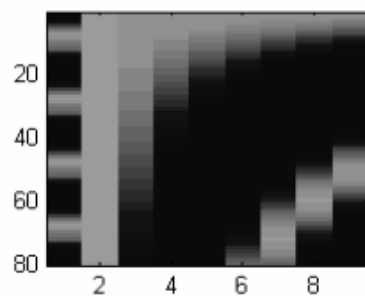


图7-4 设计矩阵

7.3. 2 处理结果

1) spm 结果

利用一般的广义线性模型的SPM原理, 选用伽玛函数作为动力学响应和F检验方法 ($p < 0.05$) (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), 得到fMRI的成像结果图7-5。



图7-5. SPM fMRI成像结果, 黑点表示活动体元。

2) 动力学卷积模型结果

利用先前介绍的修订的模型所构成的视觉块刺激的动力学响应模式, 得到的设计矩阵, 通过统计检验分析, 取 t -统计量的阈值为 4, P 值小于 0.01, 选出落到拒绝域的点, 认为是大脑的活动源, 得到 fMRI 的成像结果图 7-3, 黑点表示由刺激引起脑神经细胞兴奋的体元。实验结果应证了视觉刺激引起脑神经细胞兴奋的体元主要在枕叶外侧部的视觉功能区的生理学事实, 这与 SPM 和独立成分分析 (ICA) 处理结果也一致^[19], 从而初

步证明了方法的有效性。

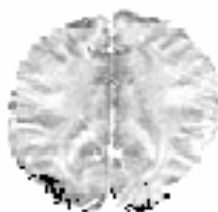


图 7-6. fMRI成像结果

7.4 小结

本章我们提出了一种基于新的动力学函数与设计矩阵卷积，再结合 t 检验实现脑活动的定位分析，探测了视觉刺激的 fMRI 脑活动位置。广义线性模型是功能磁共振成像（fMRI）数据分析的有效技术，但还有许多未解决的问题。比如，在考虑设计矩阵时是否需要考虑信号的自相关？针对不同功能的脑区，是否有不同的 hrf，或是同样的 hrf 有不同的参数？这些问题都有待于进一步研究。

第八章 BOLD 信号的微观血流动力模型

本章主要讨论 Friston 的 BOLD 的神经动力学模型, 结合 Agnes Aubert 建立的脑电-代谢耦合模型, 提出了一种扩展的神经动力学模型, 在该模型中, 把脑电活动、新陈代谢和血动力学模型的血流、血体积联系起来, 并对 BOLD 模型中的输入信号进行了研究, 把 Friston 的 BOLD 模型向微观电生理方向推进了一步。

8.1 引言

功能磁共振成像 (fMRI) 模型研究的目标是完全了解脑激活 (activation) 和所观察的 MR 信号变化之间的对应关系。建立在目前对脑血动力学、脑血磁化率、质子动力学和 MR 物理了解基础上的生理物理模型, 并给出定量的方程式。已经发表了若干个理论模型, 这些模型描写了脑血流水平依赖性 (BOLD) MRI 信号的变化。奥格沃 (S. Ogawa) 等在考虑磁场微扰源和质子动力学两个方面提出了 BOLD 这一名词并初步建立了 BOLD 模型, 它的基本原理是红细胞和血管被考虑成微磁场和微扰源。它们的磁化率对血红蛋白的氧饱和度很敏感。脑激活期间, 血红蛋白的氧饱和度被认为局部增加, 引起微扰源的磁化率减少^[94, 95]。BOLD 对比度有较高的灵敏度, 它是含氧和脱氧血红蛋白的磁化率有差异、神经活动引起的血流有变化、血氧浓度及代谢率有变化的综合机制。氧合血红蛋白是抗磁性物质, 对质子弛豫没有影响。去氧血红蛋白属顺磁性物质, 可产生横向磁化弛豫时间 (T2) 缩短效应。因此, 当去氧血红蛋白含量增加时, T2 加权像信号减低。当神经元兴奋时, 电活动引起脑血流量显著增加, 同时氧的消耗量也增加, 但增加幅度较低, 其综合效应是局部血液氧含量增加, 去氧血红蛋白的含量减低, T2 加权像信号增强^[94, 95], 这就是 BOLD 效应。

Buxton 等人对血流的这种增加提出了一种可能的解释, 认为脑血流的猛烈增加是在氧限制传递的条件下血流和氧的新陈代谢的紧密耦合的结果^[32, 96]。这种氧限制的模型是基于假设: 所有在毛细血管的氧气参与新陈

代谢消耗，并且脑血流的增加是因为毛细血管血流速度的增加而不是毛细血管的再循环。在这种情况下，脑血流的增加导致了氧提取的减少因为毛细血管的穿透时间减少。氧传输的速率正比于血流和氧提取分数的乘积，因此它的增长比血流本身的增长小得多。在这个模型中，需要用大的血流的增长来支持小的氧新陈代谢的增长。氧限制的模型提供了对血流和氧新陈代谢在脑激活时不匹配变化的解释，作为紧密耦合的证据。

总之，目前的文献中有许多数学模型将功能成像数据和生理过程联系起来。粗略地可以确定为三个当前研究的热点：1. 在血管和脑组织之间的氧的交换；2. 能量的新陈代谢；3. 血液动力学过程。如：Buxton 等人建立通过脑血流屏障氧的交换模型，他们的主要目标是研究 CBF 和 CMRO₂ 变化的关系。在 Balloon 模型中，Buxton 等人将氧的交换和因为 CBF 变化引起的静脉扩张过程联系起来，因此能最终计算 BOLD 信号^[26, 96]。

尽管功能磁共振（fMRI）成像在脑活动的研究中已经是一个非常重要的手段，并且这一技术不断发展，但它在神经元活动中的生理和生化机制仍然很难定量地解释。比如在 fMRI 中获得的血氧水平依赖（BOLD）信号主要由脑血流量（CBF）、脑的氧代谢率（CMRO₂）和脑血流量（CBV）决定，这些参数分别的生理机制没有得到很好的解释。再如信号相关的典型生理参数：神经元中各种酶、能量代谢的摩尔数及离子的膜穿透等，都没有很准确的研究结果。因此建立脑电活动与血液动力学参数模型对功能磁共振的机理研究将提供一个很好的手段。

Agnès Aubert^[97, 98] 等人将脑功能成像原理生理上的各个方面统一到一个有联系的框架中，并且建立了脑的电活动与新陈代谢的耦合模型。Friston 建立了 BOLD 信号的血动力学的模型把 BOLD 信号与刺激输入、血流、血体积和氧代谢率联系起来。但是脑的电活动、新陈代谢和血动力学的血流、血体积仍然没有建立起来。

本章主要讨论 Friston 的 BOLD 动力学模型^[26, 31]，结合 Agnes Aubert 建立的脑的电生理和代谢耦合模型^[97, 98]，提出了一种扩展的 BOLD 动力学模型，进一步考虑血液动力学模型血流的非线性特性，把脑的新陈代谢与血动力学的模型的血流、血体积联系起来，并对 BOLD 模型中的输入信号进行了研究，改进了 Friston 的 BOLD 模型。

8.2 BOLD 信号的微观血流动力模型

8.2.1 BOLD信号

下面我们讨论在脑激活时其生理量变化的数学模型。为了将模型和实际的fMRI联系，BOLD信号可以看成是血管内和血管外信号的体积加权之和，如下表示^[32]：

$$S = (1-V)S_e + VS_i \quad (8-1)$$

其中 V 是血流体积的分数。那么，对于小的信号的变化 ΔS ，分步积分得到^[3]：

$$\Delta S = (1-V_0)\Delta S_e - \Delta V S_e + V_0 \Delta S_i + \Delta V S_i \quad (8-2)$$

其中 V_0 是在静息状态下血流体积的分数。信号是依赖于当去氧血红蛋白和体积变化时内部信号的变化。通过理论的发展，将函数中的参数标准化，用激活时的参数除以静息状态下的值，则我们将总的去氧血红蛋白的量标准化为 $q = Q/Q_0$ ，体积的标准化值为 $v = V/V_0$ 。方程中表示变化时血管外的项用奥格沃（S.Ogawa）等人的量化结果，则标准的BOLD信号的形式如下^[32]：

$$\frac{\Delta S}{S} = V_0 \left[k_1(1-q) + k_2 \left(1 - \frac{q}{v} \right) + k_3(1-v) \right] \quad (8-3)$$

方程中的第一个项描述了血管外部的信号，第二个项描述了血管内部的信号，最后一个项表示在方程（2.1）中的调节和的平衡的效果。参数 k_1 ， k_2 ， k_3 被定义为 $k_1 \cong 7E_0$ ，根据奥格沃（S.Ogawa）等人的量化结果，其中 E_0 是静息状态下氧提取分数。基于博克斯曼（Boxerman）等人的结果，通过Buxton^[32]的估计 $k_2 \cong 2$ 和 $k_3 \cong 2E_0 - 0.2$ 。

8.2.2 BALLOON 模型

为了用模型表示 BOLD 信号的瞬态特性，再次假设不存在毛细血管的再循环，保持上一节的氧限制的模型，因此血流体积的变化主要在静脉隔室内（引起血流体积增大的动脉血管的渗透可被忽略）。在一个小的组织体元中的血管床被建模成为扩张的静脉隔室（一个气球），如图 8-1 所

示^[99]。

流入组织的血流量率 (ml/s) $F_{in}(t)$ 是驱动整个系统的一时间尺度上的函数。流出系统的血流量率, $F_{out}(t)$, 被认为是主要依赖于静脉隔室的血流压力, 为了不增加方程的复杂性, 我们将 $F_{out}(t)$ 简单假设为一个跟血容量相关的函数。气球的体积变化就是 $F_{in}(t)$ 和 $F_{out}(t)$ 的差值。考虑 $Q(t)$ 为去氧血红蛋白的总含量, 为了简化起见, 忽略了毛细血管的分布并假设所有去氧血红蛋白都在静脉隔室里面, 它进入静脉隔室的速率为 $F_{in}EC_a$, 其中 E 是血液穿过毛细血管床氧的净提取量, C_a 是动脉中氧的含量。如果我们把气球看成混合的很好的隔室, 去氧血红蛋白从组织的清除率是 F_{out} 乘以静脉血管中氧的平均含量 $Q(t)/V(t)$ 。

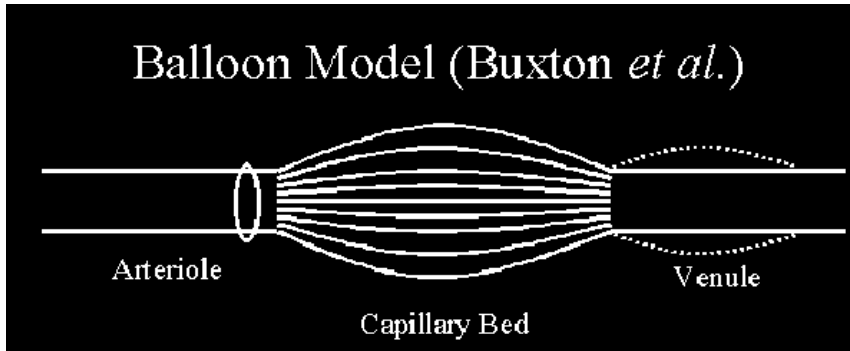


图 8-1 Balloon 模型的生理结构^[99]

那么, 得到 $Q(t)$ 和 $V(t)$ 的方程为:

$$\frac{dQ}{dt} = F_{in}(t)EC_a - F_{out}(V) \frac{Q(t)}{V(t)} \quad (8-4)$$

$$\frac{dV}{dt} = F_{in}(t) - F_{out}(V) \quad (8-5)$$

用静息状态的值来标准化方程中变量的值, 这些方程用 $q(t) = Q(t)/Q_0$ 、 $v(t) = V(t)/V_0$ 、 $f_{in}(t) = F_{in}(t)/F_0$ 和 $f_{out}(v) = F_{out}(V)/F_0$ 改写为^[3]:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{\tau_0} \left[f_{in}(t) \frac{E(t)}{E_0} - f_{out}(v) \frac{q(t)}{v(t)} \right] \quad (8-6)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_0} [f_{in}(t) - f_{out}(v)] \quad (8-7)$$

其中 Q_0 是静态时去氧血红蛋白的含量, V_0 是静态时的血容量, F_0 是静态时的血流量。 $\tau_0 = V_0 / F_0$ 是静态是穿过静脉隔室的平均穿过时间, E_0 是静态时在毛细血管床的氧的净提取率, 同时 $q(0) = v(0) = f_{in}(0) = f_{out}(v(0)) = 1$ 。在方程 (8-6) 和 (8-7) 中的未知量 $E(t)$ 和 $f_{out}(v)$ 在Buxton等人的模型中确定为^[32]:

$$E(f) = 1 - (1 - E_0)^{1/f} \quad (8-8)$$

$$f_{out}(v) = v^{-\alpha} \quad (8-9)$$

其中 α 一般的取值是在 0.4, 在数学模型中 $f_{out}(v)$ 一般被视为是线性的成分。

根据Buxton等提出的模型, 将输入量 $F_{in}(t)$ 表示为梯形函数, 如下方程组所示:

$$\begin{cases} F_{in}(t) = F_0 & t = 0 \text{ or } t \geq t_{end} + t_1 \\ F_{in}(t) = \frac{\alpha_F F_0 t}{t_1} + F_0 & 0 < t < t_1 \\ F_{in} = (1 + \alpha_F) F_0 & t_1 \leq t \leq t_{end} \\ F_{in}(t) = -\frac{\alpha_F F_0 t}{t_1} + F_0(1 + \alpha_F + \frac{\alpha_F t_{end}}{t_1}) & t_{end} < t < t_{end} + t_1 \end{cases} \quad (8-10)$$

血流量 V_v 可以表示为:

$$\frac{dV_v}{dt} = F_{in}(t) - F_{out} \quad (8-11)$$

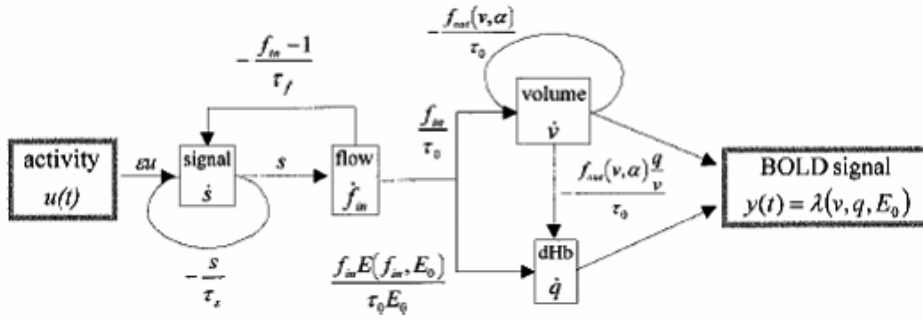
去氧血红蛋白 dHb 的浓度可表示为:

$$\frac{ddHb}{dt} = F_{in}(t) \cdot (O_{2a} - O_{2c}) - F_{out} \frac{dHb}{V_v} \quad (8-12)$$

根据Buxton等在1998年提出的Balloon模型, BOLD信号可以最终表示为^[32]:

$$y(t) = V_{v,0} (k_1 (1 - dHb / dHb_0) + k_2 (1 - (dHb / dHb_0) / (V_v / V_{v,0})) + k_3 (1 - V_v / V_{v,0})) \quad (8-13)$$

8.2.3 Friston 模型

图 8-2 Friston 的从刺激到 BOLD 响应模型^[26, 31]

以前的模型是将脑激活时的血流当成线性处理的，为了更接近于生理事实，Friston等引进了人对功能磁共振成像中非线性响应建立了如图8-2的动力学模型，其BOLD信号可以表示为

$$y(t) = V_0(k_1(1-q) + k_2(1-q/v) + k_3(1-v)) \quad (8-14)$$

于是 Friston 的血液动力学模型图 8-2，包括输入 $u(t)$ ，一个输出 $y(t)$ ，和 4 个状态可变的 s, f_m, v, q 。记 $X = \{x_1, x_2, x_3, x_4\}^T = \{s, f_m, v, q\}^T$ 则 Friston 模型可表示为[Friston,2002]:

$$\dot{x}_1 = f_1(X, u(t)) = \epsilon u(t) - \frac{x_1}{\tau_s} - \frac{x_2 - 1}{\tau_f} \quad (8-15)$$

$$\dot{x}_2 = f_2(X, u(t)) = x_1 \quad (8-16)$$

$$\dot{x}_3 = f_3(X, u(t)) = \frac{1}{\tau_0} (x_2 - f_{out}(x_3, \alpha)) \quad (8-17)$$

$$\dot{x}_4 = f_4(X, u(t)) = \frac{1}{\tau_0} (x_2 \frac{E(x_2, E_0)}{E_0} - f_{out}(x_3, \alpha) \frac{x_4}{x_3}) \quad (8-18)$$

$$y(t) = \lambda(X(t)) = V_0 (k_1(1-x_4) + k_2(1-\frac{x_4}{x_3}) + k_3(1-x_3)) \quad (8-19)$$

8.3 扩展的 BOLD 血流动力学模型

Friston 模型虽然在 BOLD 动力模型中取得的很大的进展，但并没有把脑的电活动、新陈代谢和血动力学的模型更进一步与血流、血体积联系起来。我们将结合 Agnes Aubert. 2001 所建立的脑电血流动力学模型^[97, 98]，扩展 Friston 模型。

假设毛细血管的氧的平均浓度^[97, 98] $O_{2c} = 2O_{2c} - O_{2a}$ (8-20)

其中 O_{2a} 是动脉氧的浓度， O_{2c} 是毛细血管末尾氧的浓度。氧的代谢率

$$E = 1 - O_{2c} / O_{2a} \quad (8-21)$$

氧的变化率

$$\frac{dO_{2c}}{dt} = V_{O2C} - \frac{1}{r_c} V_{O2m} \quad (8-22)$$

其中氧的含量为

$$V_{O2C} = \frac{2F_0 f_{in}(t)}{V_{cap}} (O_{2a} - O_{2c}) \quad (8-23)$$

血管内外氧穿透的速度 V_{O2m} 见文献^[97, 98]。

我们引进 x_5 表示脑血氧的新陈代谢 O_{2c} ，则由 (8-23), (8-24) 和文献^[97, 98]

$$\dot{x}_5 = \eta(x_2 - f_{out}(x_3, \alpha))(O_{2a} - x_5) / vcap \quad (8-24)$$

其中 η 和 $Vcap$ 为参数^[97, 98]。

脑血氧的新陈代谢率 E 为

$$E = (2x_5 - O_{2a}) / O_{2a} \quad (8-25)$$

此改进的模型最终能将原来的脑电活动、新陈代谢和血动力学的模型更进一步与血流、血体积联系起来。

针对 Friston 模型中的刺激信号 $u(t)$ ，一般都假设为伽玛函数，但是，

在实际中由于不同的刺激模式在脑功能区域的动力学的响应是不一样的,一般表现为非线性特性。我们认为刺激相应信号应是刺激的周期信号与一个刺激响应的衰减信号的相互作用如图 8-3 所示。

$$u(t) = \cos(t) \exp(-t) \quad (8-26)$$

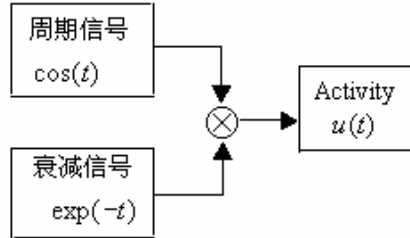


图8-3 刺激信号模型

8.4 仿真实验

本文将用伽马函数, $u(t) = \beta(1 - t^n)$, $u = \cos(t./10)\exp(-2(t+10))$ 这三个函数对神经元活动信号进行模拟,得出最接近实际结果的仿真结果。仿真是在考虑流入血管的血流量为非线性下进行的,其主要参数为 $V_0 = 1$, $\tau_0 = 0.3$, $\tau_f = 20$, $\tau_s = 1$, $\varepsilon = 0.4$, $\alpha = 0.38$, $O_{2a} = 7.5$ 。

8.4.1 基于刺激信号为伽马函数的仿真

刺激信号用伽马函数表示为:

$$u(t) = \frac{c}{\tau_h m!} \left(\frac{t - t_d}{\tau_h} \right)^m e^{-(t - t_d)/\tau_h} \quad (8-27)$$

式中 t_d 为延时, τ_h 为模糊效应, m 为响应比例, c 为幅度参数。我们把该函数作为刺激的输入代入我们所建立的扩展的BOLD血流动力模型,得到血流动力学的仿真结果,如图8-4所示。其中 $t_d = 1.5$, $\tau_h = 1.5$, $c = 54$, $m = 3$ 。

图8-4, 中从上到下, 它们分别表示去氧血红蛋白的含量(q), 血的体积(v), 血流(CBF), BOLD信号(BOLD), 氧的消耗量(O_2c)和氧的代谢率(E)的仿真曲线。我们可以看到在基于伽马函数的仿真结果中, 图像中各参数的变化反映的动力学过程是不一样的。结合生理意义的进一步讨论, 在将来发表的论文中将被分析。用同样的方法, 在8.4.2和8.4.3进行另两个函数的仿真实验。

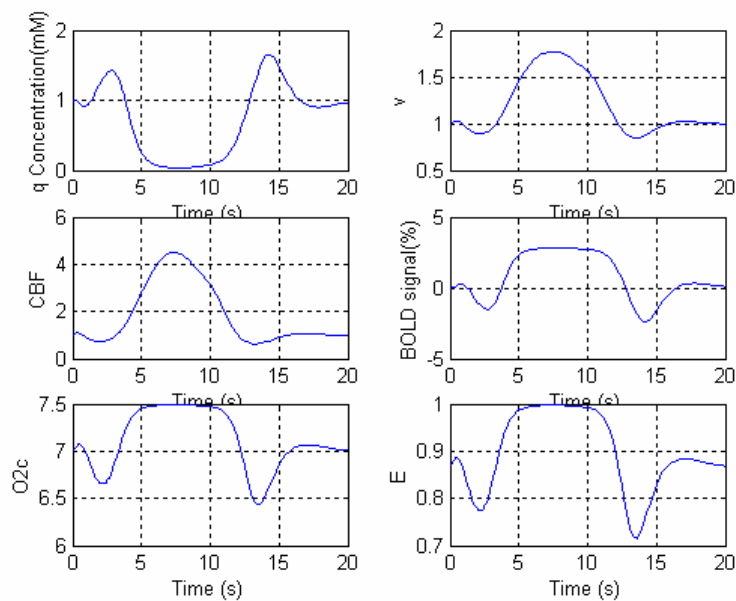


图8-4 在10秒的基于伽马函数持续刺激下时模型中主要参数的仿真结果

8.4.2 基于刺激信号为 $u(t) = \beta(1-t^n)$ ($n < 0$) 的仿真

刺激信号表示为: $u(t) = \beta(1-t^n)$, ($n < 0$) 的仿真结果, 如图8-5所示。

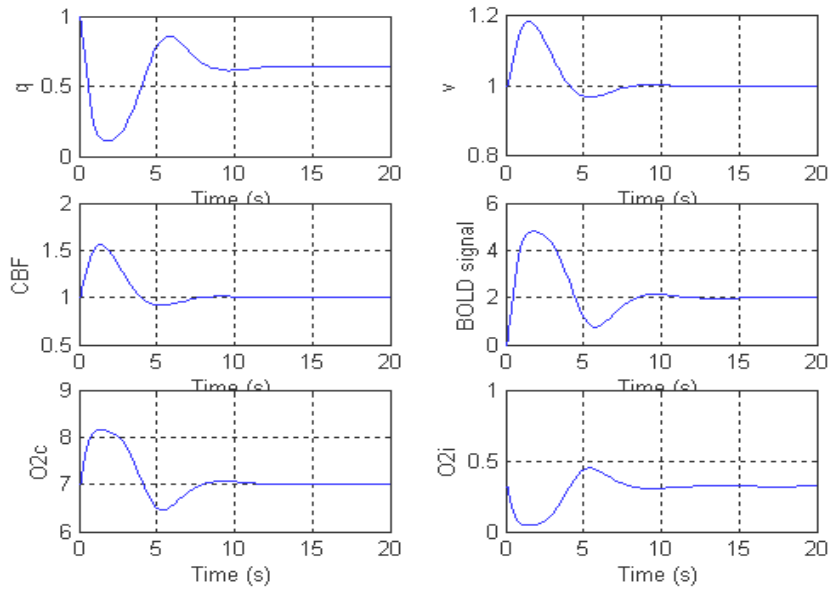


图 8-5 在 10 秒的持续刺激下 $u(t) = \beta(1 - t^n)$ 时模型中主要参数的仿真结果

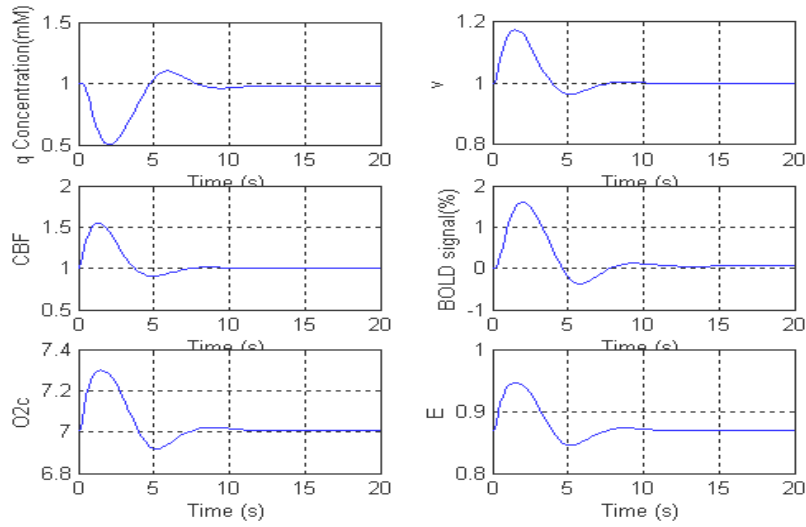


图8-6在10秒的持续刺激下 $u = \cos(t./10)\exp(-2(t+10))$ 时模型中主要参数的仿真结果

8.4.3 基于刺激信号为 $u = \cos(t./10)\exp(-2(t+10))$ 的仿真

刺激信号表示为: $u = \cos(t./10)\exp(-2(t+10))$ 的仿真结果, 如图6-6所示。

从以上的仿真实验可以看出, 基于伽马函数的仿真结果与后两个函数的仿真相差较大, 其伽马函数的仿真结果要明显差一些, 但伽马函数的仿真在刺激初血氧含量(q)出现跳跃现象, 然后在下降, 这一点与实际的结果比较吻合^[100]。而基于 $u(t) = \beta(1-t^n)$, $n < 0$ 得到的仿真结果中BOLD信号不能在刺激结束后回到基线的位置, 效果也不是很理想。只有基于 $u = \cos(t./10)\exp(-2(t+10))$ 得到的仿真结果非常接近与原始的Balloon模型的结果, 血管中氧的含量和Agnes Aubert 等(2001)等发表的结果很接近, 与实际的生理意义比较符合。由于BOLD模型的刺激输入是非常复杂的, 如何结合实际生理意义和实验模式选择一个好的函数仍是一个研究的重要课题, 我们也在将来进一步的分析和讨论。

8.5 小结

本章主要讨论 Friston 的 BOLD 的神经动力学模型, 结合 Agnes Aubert 建立的脑电血流动力学模型, 提出了一种扩展的神经动力学模型, 把脑的新陈代谢与血动力学模型的血流、血体积联系起来。并对 BOLD 模型中的输入信号进行了研究, 从而将 Friston 的 BOLD 模型向电生理方向扩展。进一步可以在扩展 BOLD 模型基础上, 对脑的电的活动、新陈代谢与血动力学模型的血流、血体积的关系进行分析研究。

第九章 BOLD 信号的高斯卷积模型

本章根据 BOLD 信号的特性, 针对用刺激引起神经细胞响应的灌注函数和神经细胞群响应引起大脑血流动力学变化的伽玛函数的卷积去模拟 BOLD 信号的模型, 提出了一个用高斯函数替换伽玛函数的新模型, 和一个沿用伽玛函数但考虑基线漂移的改进模型。并利用视觉刺激实验的 BOLD 信号进行的模型参数估计, 其结果表明新的高斯卷积模型能更好地表达 BOLD 信号的趋势。通过对左右初级视觉皮层区域 BOLD 信号的模型参数变化的结果分析, 表明右视觉皮层在视知觉方面较之左视觉皮层可能有一定的优势。

9.1 引言

功能磁共振成像 (fMRI) 的主要依据是血氧水平依赖性 (BOLD) 对比增强原理。BOLD 是含氧和脱氧血红蛋白的磁化率差异、神经细胞活动引起的血流变化、血氧浓度及代谢率变化的综合反映^[32], 其中最重要的是神经活动和 fMRI 信号的关系也即 BOLD 信号在神经刺激下的响应。BOLD 信号具有高空间分辨率, 神经生理学家和心理学家常常将其用来探测大脑活动的空间位置, 由此 fMRI 与其它成像技术, 如具有高时间分辨率的脑电 (EEG) 和脑磁 (MEG) 具有一定的互补性^[2]。

早期的 fMRI 实验认为刺激增加和动力学响应之间是一种线性关系^[101, 102], 最近的研究则更倾向于认为它们之间是一种非线性关系^[33, 103, 104], 如 Miller 等用刺激引起神经细胞响应的灌注响应 (perfusion response) 和神经细胞响应引起大脑血流 (CBF) 动力学变化的伽玛函数的卷积, 作为刺激任务与 BOLD 信号之间的模型^[33]。Rasmus 利用实验的方法分析了原始的运动皮层和辅助运动皮层之间有不同的非线性关系^[34]。因此, 如何建立一个更好的 BOLD 信号模型, 通过分析模型的参数变化去揭示脑的神经动力学机制, 以及研究不同脑区的动力学响应模式, 是国际上脑功能探测和认知神经科学研究的前沿课题^[85, 105, 106]。

在 Miller 的卷积模型中，伽玛函数的引入是基于神经细胞响应引起大脑血流（CBF）动力学脉冲响应表现为伽玛函数的特性^[33]。本文中我们认为，从概率论的大数定理出发，反映神经细胞群响应的高斯函数可能是一个更好的 BOLD 信号模型，为此，我们提出了利用刺激引起神经响应的灌注函数和神经细胞群响应引起大脑血流动力学变化的高斯函数的卷积作为刺激任务与 BOLD 信号之间的模型。另外，考虑到基线的影响，我们在原始的伽玛模型中增加了基线和基线漂移因子，从而得到了一种改进的伽玛卷积模型。

BOLD 模型的一个初步应用是通过对视觉刺激的 fMRI 数据进行分析，来探测大脑半球的单侧优势现象。大脑左右半球在视觉信息处理中哪一个占主导作用是一个长期争论的重要问题，一部分支持左半球占主导作用；一部分人认为没有大脑半球的单侧优势现象；但更多的人支持右半球占主导作用。目前已有的工作主要是在神经生理学、医学、心理学实验方面的，缺乏定量的研究^[42, 107, 108]。本章我们将用非线性最小二乘法对视觉刺激的两个 BOLD 信号模型进行参数估计，一方面证实了高斯模型的合理性，另一方面，有关的量化的模型参数用于探讨左右半球在视觉信息处理中哪一个占主导作用。

9.2 动态BOLD信号模型

9.2.1 灌注响应

有关实验表明，刺激引起的神经响应是非线性的，总体趋势是在刺激期间，神经响应表现出适应性，即从初始的高值衰减到低的稳定状态^[33, 101, 109]。在参数刺激开始（时间 $t=0$ ）和结束（ $t=T$ ）之间，神经适应过程的灌注响应可表示为：

$$n(t) = \begin{cases} 1 + ae^{-t/t_n} & 0 \leq t \leq T \\ 0 & otherwise \end{cases} \quad (9-1)$$

其中参数 t_n 是时间衰减因子， a 表示初始（ $t=0.0$ ）响应超过 1 的值。

图 9- 1 表示在时间 $t=1$ 到 10 秒的神经响应过程。

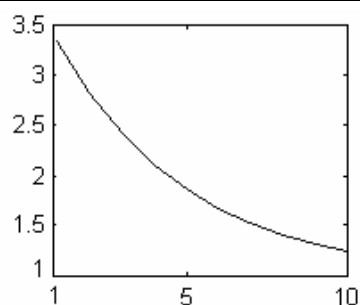


图9- 1 灌注响应函数。计算参数为 $a=3.0$, $t_n=0.5$, $T=10$, 横坐标为时间, 单位秒.

9.2.2 神经细胞群的高斯响应

有研究表明, 刺激活动引起神经细胞群集体活动所表现出来的区域响应一般表现为一种正态关系^[89], 这显然符合概率论的大数定理, 因此, 神经细胞群集体的响应可用高斯函数表示为

$$gas(t) = \frac{\theta_0}{\theta_1} \exp\left(-\frac{(t-\theta_2)^2}{2\theta_1^2}\right) \quad (9-2)$$

其中, θ_0 和 θ_1 是两个常数; θ_2 是表示从刺激开始到产生最大响应的时间, 或称为响应延时参数。图 9-2 表示高斯方程(9-2) 的神经响应 $gas(t)$ 曲线, 其中横轴为时间点, 纵轴为信号强度。

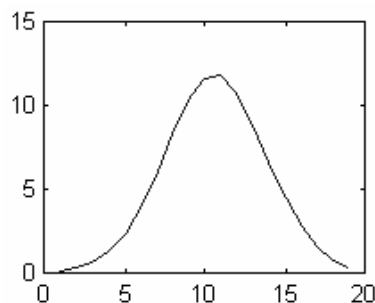


图9-2 高斯响应。计算参数为 $\theta_0 = 20.10$, $\theta_1 = 1.5$, $\theta_2 = 8.83$.

9.2.3 基于高斯响应的BOLD信号模型

脑活动产生的BOLD信号可以看成刺激任务激活神经系统在脑的相应区域的一种宏观响应, 可理解为刺激引起神经细胞响应变化的灌注函数与细

胞群引起大脑血流动力学变化的相互作用过程，因此，脑活动产生的BOLD响应 $x(t)$ 可用刺激引起神经细胞响应的灌注函数和神经细胞群响应引起大脑血流（CBF）变化的高斯函数的卷积表示，结合BOLD信号存在的基线和基线漂移，其具体可表示如下

模型 I:

$$x(t) = n(t) \otimes gas + (1 + \alpha t) \times baseline + noise \quad (9-3)$$

其中 $baseline$ 表示 BOLD 的基线，即未加刺激时的 fMRI 信号； α 是基线漂移因子； $noise$ 表示噪声。

图 9-3 是高斯模型 I 没有考虑噪声 $noise$ 项的仿真结果，其中横轴为时间点，纵轴为 BOLD 信号强度。

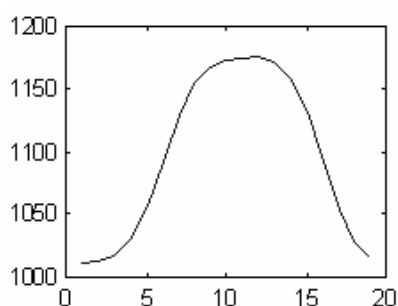


图 9-3 高斯 BOLD 模型。计算参数 $baseline=1010$, $a=3.0$, $t_n=0.5$, $T=10$, $\theta_0 = 20.10$, $\theta_1 = 1.5$, $\theta_2 = 8.83$.

9.2.4 基于伽玛函数的 BOLD 信号模型

Miller 等提出，神经活动的 BOLD 响应 $x(t)$ 可表示为刺激引起神经细胞响应的灌注函数和神经细胞响应引起大脑血流（CBF）动力学变化的伽玛函数的卷积^[33]

模型 II:

$$x(t) = n(t) \otimes h(t) \quad (9-4)$$

其中的伽玛函数表示神经细胞响应引起的大脑血流（CBF）动力学的变化。

$$h(t) = \frac{c}{\tau_h m!} \left(\frac{t - t_d}{\tau_h} \right)^m e^{-(t - t_d)/\tau_h} \quad (9-5)$$

式中 t_d 为延时, τ_h 为模糊效应, m 为响应比例, c 为幅度参数。

图 9-4 是伽玛 BOLD 模型 II 的仿真结果, 其中横轴为时间点, 纵轴为 BOLD 信号强度。

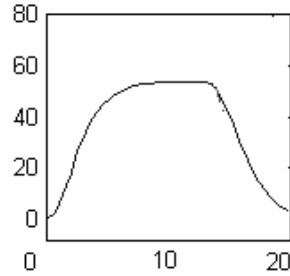


图 9-4 伽玛 BOLD 模型. 计算参数为 $t_n=0.5$, $t_d=1.5$, $a=3.0$, $\tau_h=1.5$, $c=54$, $m=3$ 。

由于实际的 fMRI 信号总存在一定的基线和基线漂移, 因此, 不包括 Baseline 和基线漂移 α 的模型 II 与实际情况存在明显的差异, 同时, 为便于与模型 I 比较, 在此将模型 II 修改为^[35]

模型 III:

$$x(t) = n(t) \otimes h(t) + (1 + \alpha) \times baseline + noise \quad (9-6)$$

改进的伽玛模型 III 的仿真结果图与伽玛模型 II 的结果图类似 (仅基线差异), 故在此略去模型 III 的仿真结果图。实际上模型 II 是模型 III 的特殊情况, 在后面的讨论中, 我们将用模型 III 进行分析。

9.3 非线性最小二乘法估计

高斯 BOLD 模型 I 是由含有参数为 $a, t_n, \theta_0, \theta_1, \theta_2$ 的非线性函数和参数 $\alpha, baseline, noise$ 构成的, 伽玛 BOLD 模型 III 是由含有参数为 $a, t_n, t_d, \tau_h, m, c$ 的非线性函数和参数 $\alpha, baseline, noise$ 构成, 它们都需要用非线性估计器来估计。设方程 (9-3) 和 (9-6) 用标准形式统一表示如下:

$$Y(t) = f(t, \vec{\beta}) + noise \quad (9-7)$$

其中 $Y(t)$ 是在时刻 t 的观测值, $\vec{\beta}$ 为未知的参数向量。noise 是高斯噪声。

f 是关于 t 和 $\vec{\beta}$ 的非线性函数。用最小二乘法估计器，参数可表示为

$$\vec{\beta}^* = \arg \max \left[-\frac{1}{n} \left[Y(t) - f(t, \vec{\beta}) \right]^T \left[Y(t) - f(t, \vec{\beta}) \right] \right] \quad (9-8)$$

在我们的模型中需要优化下面的代价函数

$$\sum_{t=1}^n \left[y(t) - (1 + ae^{-t/t_n}) \otimes f \text{ model}(t) - (1 + \alpha t) \times \text{baseline} \right]^2 \quad (9-9)$$

其中 $y(t)$ 是在 t 时刻的BOLD测量信号 $t = 1, 2, \dots, n$ 。 $f \text{ model}(t)$ 可以是模型I或模型III。

9.4 实际数据处理一

9.4.1 fMRI 成像结果

9.4.1.1 数据描述

实际 fMRI 数据由中国科学院生物物理所认知科学重点实验在北京医院采集。采用呈现在视野正中，频率为 8Hz、光强为 200cd/cm^2 、视角为 2 度的红色点光源刺激人眼的同时收集 fMRI 数据。每幅断面图由 128×128 个体元构成。在 160 秒内，每个断面共收集了与非刺激/刺激对应的共 80 幅图像数据。采样时间间隔为 2 秒。

9.4.1.2 fMRI成像结果

利用统计方法，计算fMRI的图像每个体元信号与刺激模式信号的相关系数，把相关系数大于阈值0.55（统计显著性水平 $p < 0.003$ ）的体元作为大脑在刺激时的兴奋点，从而得到fMRI数据成像结果图9-5。其中黑点表示大脑在刺激时的兴奋区域，其中A表示在左初级视觉皮层区域的兴奋体元，B表示在右初级视觉皮层区域的兴奋体元^[19, 20]。

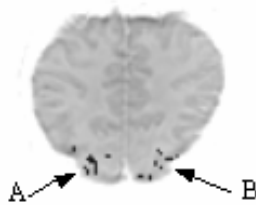
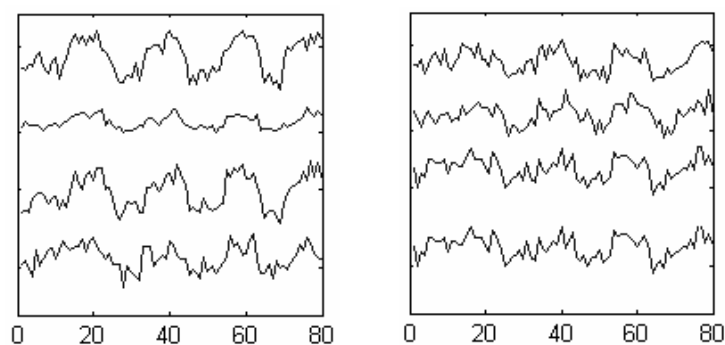


图 9-5. fMRI 成像结果

9.4.2 fMRI 信号的模拟

9.4.2.1 过程和结果

图9-6是8个左右初级视觉皮层中的兴奋体元的实测BOLD信号。



(a) 左初级视觉皮层信号 (b) 右初级视觉皮层信号

图 9-6. fMRI 测量信号, 横坐标为 fMRI 信号采样点

首先, 从 fMRI 左右初级视觉皮层区域兴奋体元中选择两个 fMRI 信号作为 A 和 B 点的 BOLD 信号。利用这些数据, 针对高斯模型 I 和伽玛模型 III, 用 MATLAB 提供的优化算法对测量的 BOLD 信号求解代价函数 (9-9), 得到与图 9-5 左视觉皮层区域 A 处 BOLD 信号对应的模型参数估计 (表 9-1), 和与右视觉皮层区域 B 处 BOLD 信号对应的模型参数估计 (表 9-2)。图 9-9 和图 9-8 给出了实际的 BOLD 信号和根据估计参数及其对应的模型 I 和 III 绘制的 BOLD 信号的比较。图 9-7 是图 9-5 左视觉皮层 A 处信号的信号比较, 其中图 9-7(a) 的实线表示 BOLD 测量信号, 点线是高斯模型 I 得到的 BOLD 估计信号; 图 9-7(b) 中的实线与 9-7(a) 中的含义相同, 点线是利用伽玛修订模型 III 得到的估计信号。同样, 图 9-8 表示右视觉皮层 B 处的 BOLD 信号模型。

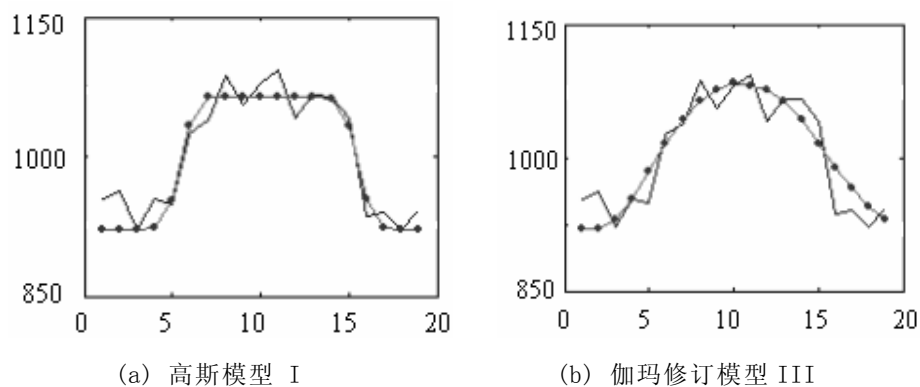


图 9-7. 左视觉皮层 A 处的 BOLD 信号模型

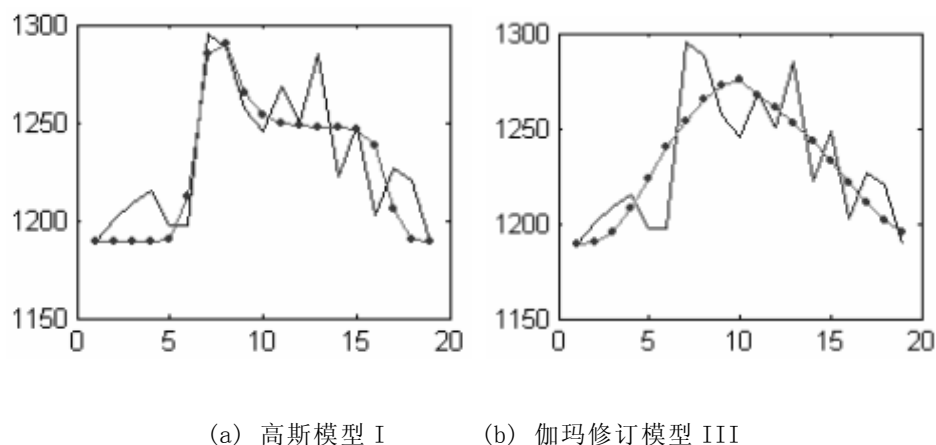


图 9-8. 右视觉皮层 B 处的 BOLD 信号

9.4.2.2 基线和基线漂移因子的重要性

表 1 和表 2 在 A、B 两处的 BOLD 模型中都有较大的基线 Baseline 值，它们对应于在刺激产生神经响应之前 BOLD 信号有一个主要由 fMRI 的结构和非结构噪声确定的基数^[85]，在不同的时间 fMRI 的基线可能不同从而产生基线漂移现象。而伽玛模型 II 没有考虑这一点，因此高斯模型 I（图 9-3）和改进的伽玛模型 III 较伽玛模型 II（图 9-4）更适合 BOLD 信号。

A、B 两点基线的差异则表明不同脑区背景活动的不同。

表9-1 A 点BOLD模型参数对比表

参数	Baseline	t_n	A	θ_0/c	θ_1/τ_h	θ_2/t_d	m	RE
高斯模型I	894	36.164 6	0.0279	$\theta_0=74.58$ 11	$\theta_1=0.71$ 85	$\theta_2=10.31$ 2		0.0264
伽玛模型III	894	20.966 8	3.6371	$c=64.167$ 3	$\tau_h=1.42$ 45	$t_d=4.530$ 4	3	0.0331

RE的定义为：测量信号与模型仿真信号差的范数与测量信号的范数之比。

表9-2 B 点BOLD模型参数对比表

参数	Baseline	t_n	A	θ_0/c	θ_1/τ_h	θ_2/t_d	m	RE
高斯模型I	1189	1.050 5	3.931 5	$\theta_0=22.99$ 37	$\theta_1=0.6977$	$\theta_2=10.13$ 59		0.02 53
伽玛模型III	1189	4.440 9	2.071 0	$c=57.992$ 7	$\tau_h=1.6802$	$t_d=4.2890$	3	0.02 80

9.4.2.2 高斯模型I和改进的伽玛模型III的比较

图9-9是高斯模型和伽玛模型在大脑左右初级视觉皮层部分感兴趣脑活动区域的12个BOLD信号的模型估计信号和测量信号的相对误差比较图，其中高斯模型的最大相对误差为0.0333，平均误差为0.0243，最小误差为0.0135；而伽玛模型的最大相对误差为0.0453，平均误差为0.0283，最小误差为0.0144。可见高斯模型I较伽玛模型III能更好地刻画实际测量的BOLD信号，比较而言，高斯模型不仅具有较小的误差，而且曲线趋势显得更加贴近实际（图9-7(a)、9-8(a)），其机理可能是基于概率论的大数定理的高

斯模型I正确地表达了细胞群的集体效应，从fMRI的分辨率（mm）可知，每一个兴奋点都对应了一个细胞群，有关的BOLD响应是一个宏观的响应（高斯响应），而不是单个神经细胞的响应（伽玛响应）。

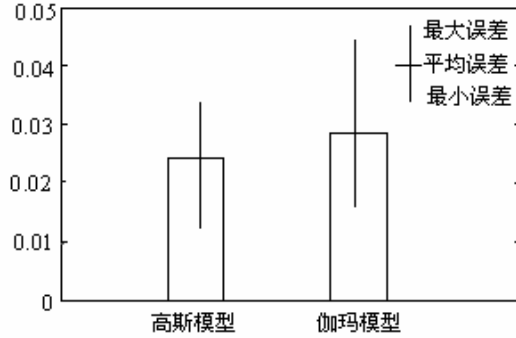


图9-9. 高斯模型和伽玛模型的误差比较（12个点的BOLD信号的结果）。

9.4.2.4 两个大脑半球fMRI动力学差异的初步分析

对比表1和表2给出的实验结果，两个模型在A和B点的参数有明显的不同。图9-9进一步给出了大脑左右初级视觉皮层感兴趣脑活动区域12个主要的BOLD信号的高斯和伽玛模型的两个重要参数的平均结果。其中确定BOLD信号延时程度的高斯模型参数 θ_2 从A点的12.5131下降到B点的9.45340，伽玛模型的延时参数 t_d 从A点的3.8937下降到B点的1.8846，它们相同的变化趋势说明在左右视觉皮层的视觉功能存在一个动力学延时的差异；另一方面，神经响应的衰减参数在高斯模型中 t_n 从A点的12.3040下降到B点的6.2435，而伽玛模型中的 t_n 从A点的9.9944下降到B点的7.3026，它们同样表现出了相同的变化趋势，说明在左右视觉皮层的视觉功能的神经响应适应过程有着不同的指数变化趋势，即在左右视觉皮层的视觉功能区存在一个不同的非线性关系。由此可见，右视觉皮层的视觉功能区比左视觉皮层有较小的衰减参数，说明了右视觉皮层的视觉功能区的神经活动更强；另一方面，右视觉皮层的视觉功能区比左视觉皮层有较小的延时参数，说明了右视觉皮层的视觉功能的神经活动比左视觉皮层更快。两个参数的一致

性变化表明了视觉信息处理中，右视觉皮层占主导作用。这一结论与先前的神经生理学和医学上的研究结果一致^[42, 107, 108]。

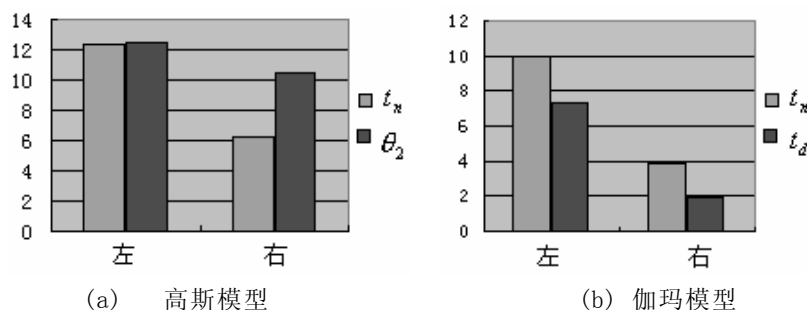


图9- 10. 左右视觉皮层BOLD模型的平均参数比较图（12个BOLD信号的结果）

9.5 实际数据处理二.

9.5.1 fMRI 数据描述

8个付费的志愿被试者参加了fMRI研究。所有被试都是右利手并具备正常的或矫正到正常的视觉敏锐度(visual acuity)，刺激由圆圈黑白棋盘格组成，每一个刺激角度为 2° 直径视角空间频率为每度3.2圈，刺激被呈现50毫秒，刺激被快速（两次刺激SOA在250-500毫秒之间）呈现在左右视野，每个断面共收集了与非刺激/刺激对应的共120幅图像数据。采样时间间隔为1秒。

9.5.2 fMRI 成像结果

根据按照先前的成像方法，计算fMRI的图像每个体元信号与刺激模式信号的相关系数，把相关系数大于阈值0.45（统计显著性水平 $p < 0.003$ ）的体元作为大脑在刺激时的兴奋点，从而得到fMRI数据成像结果图9-11。其中黑点表示大脑在刺激时的兴奋区域，其中A表示在左初级视觉皮层区域的兴奋体元，B表示在右初级视觉皮层区域的兴奋体元。

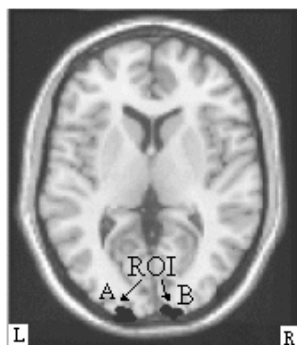


图 9-11. 成像结果.

9.5.3 fMRI 信号的模拟

从活动体元 A 和 B 中选取两个信号, 针对高斯模型 I 和伽玛模型 III, 用 MATLAB 提供的优化算法对测量的 BOLD 信号求解代价函数(9-9), 得到与图 9-11 左视觉皮层区域 A 处 BOLD 信号对应的模型参数估计(表 9-3), 和与右视觉皮层区域 B 处 BOLD 信号对应的模型参数估计(表 9-4)。图 9-12 和图 9-13 给出了实际的 BOLD 信号和根据估计参数及其对应的模型 I 和 III 绘制的 BOLD 信号的比较。图 9-12 是图 9-11 左视觉皮层 A 处信号的信号比较, 其中图 10-12(a)的实线表示 BOLD 测量信号, 点线是高斯模型 I 得到的 BOLD 估计信号; 图 10-12(b)中的实线与图 12(a)中的含义相同, 点线是利用伽玛修订模型 III 得到的估计信号。同样, 图 10-13 表示右视觉皮层 B 处的 BOLD 信号模型。

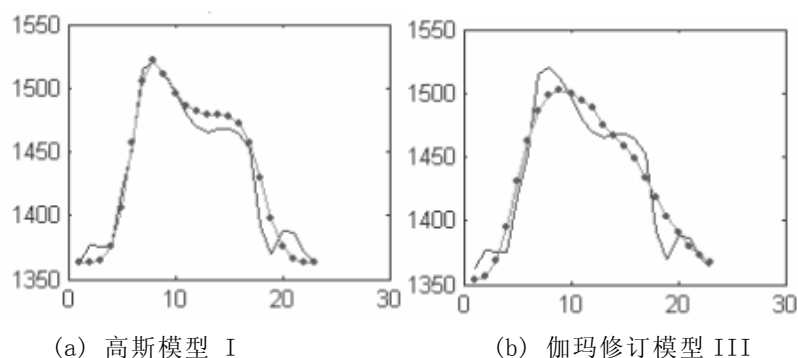


图 9-12. 左视觉皮层 A 处的 BOLD 信号模型

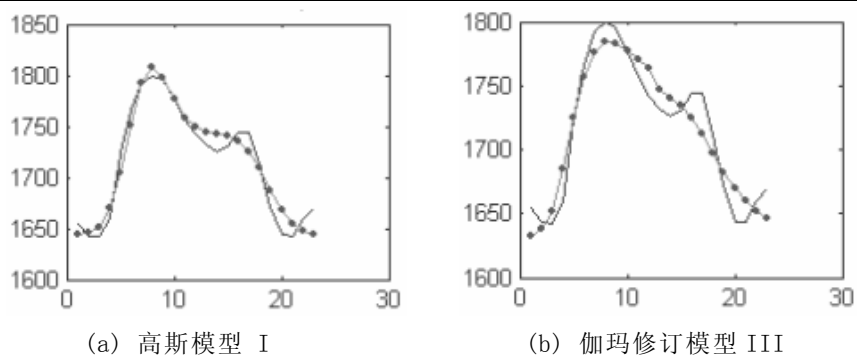


图 10-13. 左视觉皮层 A 处的 BOLD 信号模型

表9-3 A 点BOLD模型参数对比表

参数	η	t_n	a	α	θ_0/c	θ_1/τ_h	θ_2/t_d	m	STD*
高斯模型 I	1362	1.1	3.0	-0.01 2	$\theta_0=45$	$\theta_1=1.4$	$\theta_2=7.7$		13.4
伽玛模型 III	1362	1.6	4.7	-0.01 2	$c=100$	$\tau_h=1.5$	$t_d=2.7$	3	16.3

* $STD = std(x(t) - \bar{x}(t))$ i.e STD 定义为 $x(t)$ 和 $\bar{x}(t)$ 的标准偏差. $x(t)$ 是测量信号, $\bar{x}(t)$ 是估计信号.

表9-3 B 点BOLD模型参数对比表

参数	η	t_n	a	α	θ_0/c	θ_1/τ_h	θ_2/t_d	m	STD
高斯模型 I	1642	0.46	35.	0.005 1	$\theta_0=40$	$\theta_1=1.8$	$\theta_2=1.8$		13.2
伽玛模型 III	1642	1.0	9.4	0.005 1	$c=100$	$\tau_h=2.7$	$t_d=1.5$	3	17.1

9.5.4 讨论

与实验数据一的分析方法一样,我们对8个被试验进行对比分析。从表9-4上看它们存在明显的基线和基线漂移,8个被试的高斯模型的 $x(t)$ 和 $\bar{x}(t)$ 的标准偏差明显小于伽玛模型 ($F=5.312, p<0.05$),说明高斯模型可能更好地模拟fMRI信号。

从表9-4,可以看到两个模型在左右视野的动力学参数明显不一样进行。8个被试验的对比统计分析 ($F=4.2, p<0.05$) 表明在左右视野的动力学参数有明显的差异。

9.6 小结

本章针对刺激引起神经响应的适应过程与BOLD信号的关系,提出了大脑在刺激任务时脑神经活动产生BOLD信号的高斯卷积模型和改进的伽玛卷积模型,利用实际视觉刺激的fMRI数据进行模型参数估计和对比分析,证实了基于概率大数定理提出的,反映细胞群响应统计特性的高斯模型比基于神经细胞响应的伽玛模型能更好地刻画实际测量的BOLD信号。对比分析模型的参数变化,发现在不同的脑活动区域的模型参数不一样,初步给出了在视觉信息处理中,右视觉皮层占主导作用的fMRI证据。

fMRI 是脑功能成像的新手段, BOLD 模型是进一步深入研究神经活动和fMRI 信号关系的关键,如何进一步结合各种具体实验条件的 fMRI 数据的特点,发展和完善 BOLD 模型是一个很具挑战性的研究领域^[110, 111]。

第十章 基于 BOLD 信号模型的脑功能不对称性研究

上一章我们讨论了两种功能磁共振(fMRI)血流水平依赖(BOLD)响应信号的模型。本章中我们利用上一章所发展的高斯函数卷积模型,从模型参数变化的角度,结合脑功能的空间不对称性进行讨论,分析左右上下视野模型参数变化的意义。对 8 个被试的研究结果显示,下视野明显优于上视野,当刺激在下视野时,反应时间明显缩短,响应强度明显最大。这些结果为空间视野的不对称性提供了 fMRI BOLD 响应方面的证据。

10.1 引言

许多研究显示人类视觉信息处理主要依靠视野的局部信息^[112-114]。左右视野对神经信息处理的不对称性主要是由大脑左右半球之间的功能差异引起的^[115]。从刺激或任务特性的角度来看,左脑主要负责口头信息处理,而右脑主要负责非口头(书面)信息处理;从处理的类型来看,左脑专门负责局部(高空间频率)信息处理,而右脑专门负责全局(低空间频率)信息处理^[116]。

上下视野的不对称性,一些研究表明人脑执行呈现的各种刺激视觉任务时,下视野较上视野占优势^[117-118]。这种下视野有利的不对称性在简单的响应时、全局处理和立体视觉中被发现^[119]。Christman and Niebauer 得出上下视野的不对称性至少强于左右视野的不对称性^[120, 121]。He 在人脑行为实验研究^[42]和 Okita 的事件相关电位研究^[123]找到的证据,其结果为:在枕叶对刺激模式响应的幅度上,下视野优于上视野,进一步推论在下左视野处理和上右视野处理之间可能存在一个连接系统,但与人脑感觉和行为相关响应的不对称性的强度还不清楚。下视野占优势已在许多注意和知觉的研究中被报道^[42, 122]。然而仅仅有少数报道,比如 Osaka 在特定条件下,上视野占优势,如十字 ϕ (crossed-phi) 的视动伴随低频率正弦波斑点出现^[123]。在这些研究中,阐明这一发现的重要性的进一步心理物理学研究是有必要的^[122, 124, 125]。

Rogier 研究了上下视野和左右视野之间不对称性的关系,在面容的匹配(face matching),字母的命名(letter naming),词汇的判断(lexical decision)的视野的四分实验中(the VF quadrants experiment)得到验证^[126]。面容的匹配的结果是在下左和上右占优势。字母的命名结果明

显是上右占优势。词汇的判断结果是没有上下优势。词 (Words) 加工右视野比左视野快, 然而非词 (nonwords) 加工在两个视野是等同的快。总之, 左右差异显示出在脑的视觉或运动系统存在着功能的不对称性。然而, Di Russo 在上下视野发现的 VEPs 和 MEGs 的差异^[45, 46], 也许是由皮层电极到顶端和下枕极的距离引起的。怎样从不对称的结果中除去大量的传导影响仍然是一个挑战性的工作。fMRI 也许能提供一种新的方法, fMRI 的成像结果表示活动点的解剖位置, 没有任何的传导影响, 用一个数学模型来进一步定量研究 BOLD 在空间视野的动力学响应, 它可能提供更多的关于各个视觉区域的神经处理机制的信息。例如, 在用简单的高斯函数作为 BOLD 模型来研究辨识词和非词的参数变化, 其实验结果表明在辨识词时响应的持续时间通常比辨识非词时的响应持续时间长或宽, 而且, Henson 用广义线性模型分析“词和非词”实验后得出: 说词的辨识词相对于非词的辨识在几个脑区有不同的响应幅度和延时^[106]。

本章在前一章的 BOLD 信号卷积模型的基础上, 用模型参数研究了左右上下视野的 BOLD 信号的动力学响应差异。

10.2 材料和方法

10.2.1 实验

10.2.1.1 被试

8个付费的志愿被试者参加了fMRI研究。所有被试都是右利手并具备正常的或矫正到正常的视觉敏锐度(visual acuity)。

10.2.1.2 刺激(Stimuli)

刺激由圆圈黑白棋盘格组成, 每一个刺激角度为 2° 直径视角空间频率为每度3.2圈, 刺激被呈现50毫秒, 刺激被快速(两次刺激SOA 在250-500毫秒之间)呈现在左右四分之视野, 同一个四分之视野被呈现16秒块。总共480刺激被产生。刺激块被呈现在左右四分之视野后(四个空间位置: 左上(A), 右上(B), 左下(C), 右下(D))呈现一组空刺激。在空刺激块, 仅仅中心的十字交叉(0.8°)被显示。刺激从中心十字等距(4°)被居中, 并且沿从中心跨过南北水平线大于 25° 小于 45° (图10-1)。实验目的是激活对应四分区视野的早期初始视觉皮层, 研究它们之间的关系, 其相关的参数配置主要参考文献^[45, 46]。

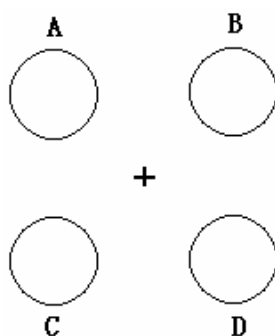


图 10-1. 实验模式

10.2.1.3 任务:

要求被试集中注意力于固定的十字叉上,在察觉到十字叉偶然的亮度变化时按键。固定的十字叉的亮度变化这个靶要持续50msec。该实验是块模式的,在刺激阶段一个圆圈快速呈现在左右视野的四分之一象限(SOAs在250到500msec之间变化)。靶以5%小概率随机出现在刺激块和空白块之间。

10.2.1.4 数据获取

实验是在北京中科院 MRI 中心进行的,SIEMENS 3 TESLA MAGNETOM TRIO。EPI: 回波时间 $TR=1.0s$, 矩阵大小为(matrix size) 64×64 , 体元大小为(voxel size) $3.00 \times 3.00 \times 2mm$, $TE=30ms$, 仰角(flip angle) 90° 。由于磁饱和效应,每次事件的前四个扫描层舍弃。包含时间序列的 320 个体积图像用于进行后面的分析。fMRI 时间序列图像数据用 AFNI 软件(Cox, 1996)进行了预处理,即经过了 3D 运动伪影修正,每个被试每组的原始时间序列数据被分别平均。组数据是通过平均所有被试的原始时间序列得到的。一系列的梯形相位变化用作参考波形,这些变化体现了块设计实验中条件的周期性变化(例如:刺激出现在四个位置)。每一个梯形函数与平均(个体或组)信号强度时间序列是逐体元对应相关的,并通过最小二乘匹配来产生一个功能映射^[45, 46]。

10.2.2 方法

这里的工作是基于这样的假设:半球优势现象也许对 BOLD 的动力学过程产生一些影响,因此 BOLD 信号的模型参数可能提供一些半球不对称性的内在信息。在动力学模拟的方面,近年来发展了一些 BOLD 模型^[26-30, 33, 95, 111]。这里,我们选择上一章介绍的卷积模型^[33],模型的细节已在上一章中给

出。

我们的模型是：

$$x(t) = n(t) \otimes gas(t) + (1 + \alpha \times t) \times baseline + noise \quad (10-1)$$

这里 \otimes 代表卷积操作，

$$n(t) = \begin{cases} 1 + ae^{-t/t_n} & 0 \leq t \leq T \\ 0 & otherwise \end{cases} \quad (10-2)$$

参数 t_n 代表衰减时间常数， a 代表初始响应超过稳态响应的数量。设 $n(t)$ 是神经响应的灌注函数^[33]。等式 (10-1) 的 $noise$ 代表了各种附加的噪声。这里采用的是我们在上一章中发展的高斯函数卷积模型。我们所用的高斯函数如下：

$$gas(t) = \frac{\theta_0}{\theta_1} \exp\left(-\frac{(t - \theta_2)^2}{2\theta_1^2}\right) \quad (10-3)$$

这里， θ_0 和 θ_1 是两个常数， θ_2 是刺激出现的时间和刺激引起的最大神经响应之间的延时，即响应延时参数。

模型中的基线项 $(1 + \alpha \times t) \times baseline$ 用来体现背景 fMRI 信号^[35]。 $baseline$ 是一个常数，假设与时间是以基线漂移因子 α 为系数的线性函数关系 $\alpha \times t \times baseline$ ，具体讨论见我们的论文^[56]。

上面的高斯卷积 BOLD 模型是参数 $a, t_n, \theta_0, \theta_1, \theta_2, baseline$ 和 $noise$ 的非线性函数组成的。首先通过实际测量的 8 个被试的 fMRI 信号估计参数 $baseline$ 和基线漂移因子 α ，其它的参数是通过 Matlab 提供的非线性最小二乘优化算法估计得到。

得到这些参数后，我们尝试利用参数的变化，探讨半球的不对称性，分析左右、上下视野刺激的响应的差异。整个数据分析包括以下步骤：图像预处理，动力学分析。图像处理是用 AFNI 软件进行的，这样就得到活动的体元，相应地，这些选出的体元的动力学模型参数就可以算出了。STD 是测量的信号 $x(t)$ 和估计的信号 $\bar{x}(t)$ 之差的标准差。

10.3 结果

图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 中的 (a) 显示的是 8 个被试在 Talairach 标准脑坐标中对应于左上 (A), 右上 (B), 左下 (C), 右下 (D) 视野的 fMRI 活动结果。选出的体元的解剖位置汇集显示在表 1, 这些体元是初级视觉皮最为活跃的部分 (对应于人脑 V1, 17 区), 如图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 所示。根据上面所示的模型方式, 得到了四个最活跃点的高斯卷积模型。图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 中的 (b) 是在图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 中的 (a)

的一个活动点的结果曲线。实线是测得的 BOLD 信号, 虚线 (点实线) 表示估计的 BOLD 模型的信号。这个估计 BOLD 信号对应体元的模型参数在图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 中的 (b) 后的说明中给出。

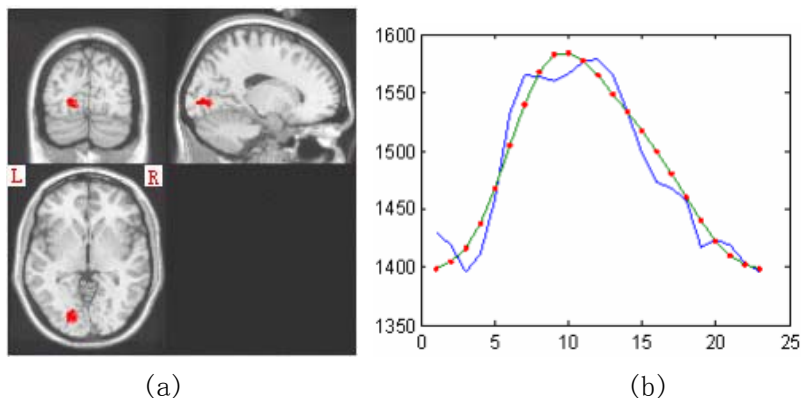


图 10-2. 左上视野活动点的结果和它的动力学信号曲线(图 10-1 的 A)。(a) Talairach 8 个被试的活动点的解剖位置; (b) 一个被试在 (a) 中的一个体元的 BOLD 信号曲线, 实线是实际的 BOLD 信号曲线, 虚线 (点实线) 表示用一个被试在 (a) 中的一个体元的模型参数估计的 BOLD 模型的信号曲线。参数是: $a = 3.6$, $t_n = 5.2$, $\theta_0 = 25.6$, $\theta_1 = 4.0$, $\theta_2 = 8.4$, $baseline = 1396$, $\alpha = 0.03$, 标准差 STD 是 16.2, 它是测量的 $x(t)$ 和估计的 $\bar{x}(t)$ 之差的标准偏差。

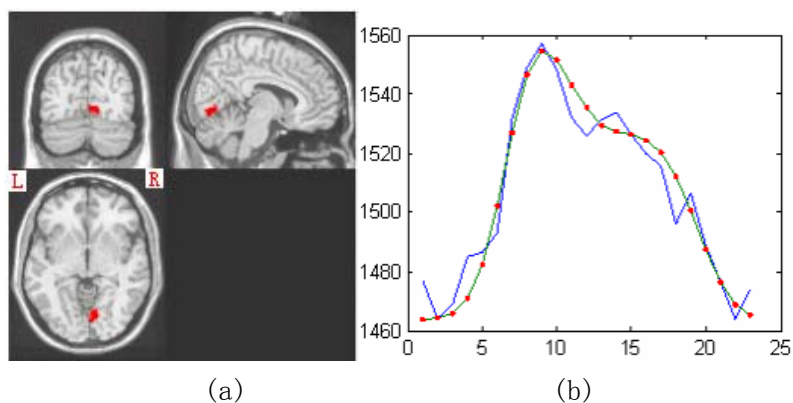


图 10-3. 右上视野活动点的结果和它的动力学信号曲线(图 10-1 的 B)。(a) Talairach 8 个被试的活动点的解剖位置; (b) 一个被试在 (a) 中的一个体元的 BOLD 信号曲线, 实线是实际的 BOLD 信号曲线, 虚线 (点实线) 表示用一个被试在 (a) 中的一个体元的模型参数估计的 BOLD 模型的信号曲线。这些参数

是: $a = 8.9$, $t_n = 0.8$, $\theta_0 = 25.3$, $\theta_1 = 1.9$, $\theta_2 = 8.9$, $baseline = 1463$, $\alpha = 0.03$, $STD = 9.9$ 。

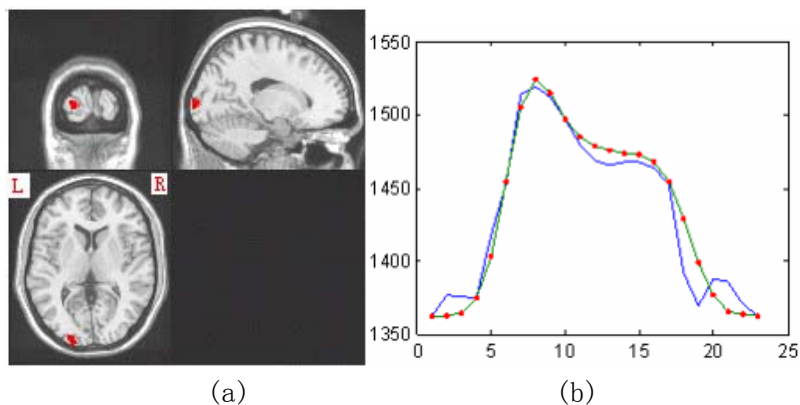


图 10-4. 左下视野活动点的结果和它的动力学信号曲线(图 10-1 的 C)。(a) Talairach 8 个被试的活动点的解剖位置; (b) 一个被试在(a)中的一个体元的 BOLD 信号曲线, 实线是实际的 BOLD 信号曲线, 虚线 (点实线) 表示用一个被试在(a)中的一个体元的模型参数估计的 BOLD 模型的信号曲线。这些参数是: $a = 3.2$, $t_n = 1.3$, $\theta_0 = 43.9$, $\theta_1 = 1.4$, $\theta_2 = 7.8$, $baseline = 1474$, $\alpha = -0.05$, $STD = 13.4$ 。

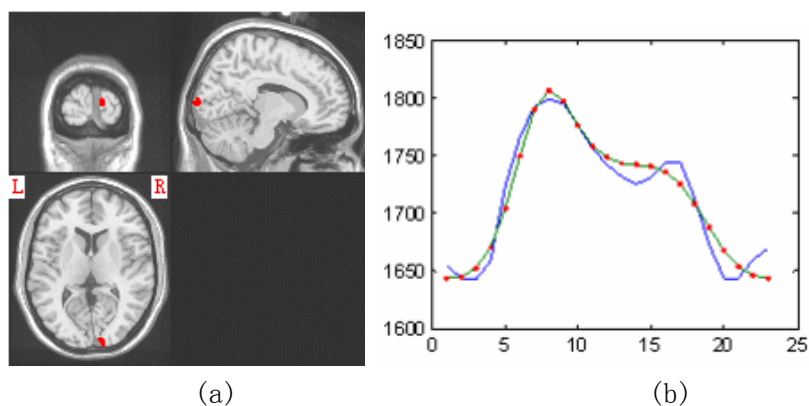


图 10-5. 右下视野活动点的结果和它的动力学信号曲线(图 10-1 的 A)。(a) Talairach 8 个被试的活动点的解剖位置; (b) 一个被试在(a)中的一个体元的 BOLD 信号曲线, 实线是实际的 BOLD 信号曲线, 虚线 (点实线) 表示用一个被试在(a)中的一个体元的模型参数估计的 BOLD 模型的信号曲线。这些参数是: $a = 29.9$, $t_n = 0.5$, $\theta_0 = 40.1$, $\theta_1 = 1.9$, $\theta_2 = 8.2$, $baseline = 1642$, $\alpha = 0.03$, $STD = 13.2$ 。

表10-1 平均Talairach 坐标

坐标 刺激位置	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
A(左上)	-16 ± 1	-81 ± 1	-1 ± 1
B(右上)	8 ± 1	-74 ± 1	-3 ± 1
C(左下)	-16 ± 1	-100 ± 1	6 ± 1
D(右下)	10 ± 1	-99 ± 1	7 ± 1

表 10-1 是 8 个被试在初始视觉皮层的最兴奋点(对应于人脑 V1, 17 区)。值等于“均值+标准差”, 以 mm 为单位。在这些位置的所有活动点都是以显著性水平 $p < 0.005$ 正相关于参考信号^[19]。

为了直接对比这四个空间区域, 图 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 中的(a)的活动点近似地移动到图 10-6 的一个横断面上, 它们的坐标在表 10-1 中给出。这四个空间区域很容易和枕部区分开来。

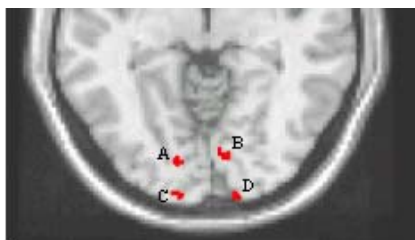


图 10-6. 在横断面空间区域的活动点

图 10-7 是 8 个被试的高斯卷积 BOLD 模型的平均参数。比较图 10-7 的结果, 我们看到上、下、左、右视野模型参数都有差别, 这为我们提供了讨论左右和上下视野不对称性的契机。

10.3.1 下视野和上视野的不对称性

用 SPSS (Statistics package for social science) 软件的 ANOVA 方法分析 8 个被试, 发现下视野的延时参数 θ_2 明显小于上视野 ($F=4.3, p<0.05$), 此外上下视野的衰减参数 t_n 也显示出了明显的差异 ($F=5.5, p<0.05$)。

基于模型的等式 (10-2), 衰减参数 t_n 的减小反映了一个快速 BOLD 响应, 并且根据等式 (10-3), 延时参数的减小显示出一个更大的 BOLD 活动的持续。对比图 10-7 的结果, 衰减参数 t_n 从左上 VF (A) 的 13 ± 4 (均值 \pm 标准差) 到左下 VF (C) 的 1.2 ± 0.5 , 或从右上 VF (B) 的 13 ± 5 到右下 VF (D) 的 6 ± 2 。下视野的衰减参数较上视野小, 这显示了下视野的神经活动较上视野强。同时, 延时参数 θ_2 从 A 处的 18 ± 5 衰减到 C 处的 8 ± 1 , 从 B 处的 16 ± 4 衰减到 D 处的 10 ± 2 。下视野的延时参数比上视野的短意味着下视野的神经活动比上视野的更快。总之, 衰减参数和延时参数这两个主要参数有同样的变化趋势, 这就告诉我们由视觉刺激引起的上、下视野的 BOLD 信号的非线性动力学特征是不同的, 并且这两个证据都告诉我们下视野在视觉刺激的处理过程中是占优的。这个结果和一些早期的工作是一致的, 比如: 幻觉轮廓的感知^[114], 非彩色运动处理 (achromatic motion processing)^[127] 和彩色运动处理 (chromatic motion processing)^[128] 等在下视野比上视野更强^[42, 112]。

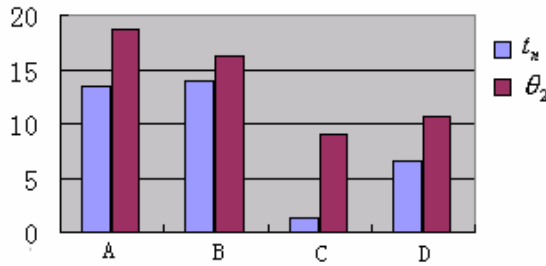


图10-7. 8个被试的高斯卷积BOLD模型的平均参数。左上(A), 右上(B), 左下(C), 右下(D), 纵轴的单位是秒。

10.3.2 左右视野的不对称性

根据图 10-7, 左视野的延时参数和右视野的有明显的差异, 当用 SPSS 软件的 ANOVA 方法分析 8 个被试时, 方差也不同 ($F=4.2, p<0.05$)。同时, 衰减参数 t_n 也显示了左右视野有明显的差异, 并且方差也不同 ($F=4.4, p<0.05$)。

看图10-7的结果, 衰减参数 t_n 从左上 VF (A) 的 13 ± 4 上升到右上 VF

(B)的 13 ± 5 , 或从左下VF (C)的 1.2 ± 0.5 上升到右下VF (D)的 6 ± 2 。延时参数 θ_2 从A 的 18 ± 5 衰减到B的 16 ± 4 , 从C的 8 ± 1 上升到D的 10 ± 2 。这些结果显示左右视野的动力学响应是不同的。这个两个证据都指出左右视野视觉信息处理是不对称的, 尽管左右视野的占优的情况是不同的。这个结果也和早期研究左右视野的神经处理不对称的工作^[115, 116, 119]是一致的。

10.4 小结

本章基于一个由高斯函数和由视觉刺激引起的神经响应的灌注函数卷积的新模型, 对fMRI数据建模以揭示不同视觉空间区域的位置信息所承担的不同角色。我们发现不同视野空间区域的模型参数是不同的, 分析了左右和上下视野的不对称性。分析结果支持在处理视觉刺激时下视野比上视野占优的推论, 因为下视野具有更强的神经活动和更短的响应延时。分析结果也显示了左右视野间在处理视觉信息时明显的差异。

8个被试的BOLD模型结果显示上下视野的动力学响应是不同的, 在处理视觉刺激时, 下视野相比于上视野是占优区域, 这支持下视野在各种视觉任务中占优的观点^[112, 117, 118, 128]。我们的结果也显示一个基于动力学分析的模型能提供附加的动力学信息, 这些信息可以在一般的成像结果中获得, 而且也能用于半球不对称性的分析。

第十一章 脑功能磁共振图像的投影配准新方法

在 fMRI 数据处理包括预处理和统计定位分析，在预处理中我们尝试了用小波分析提高 fMRI 功能信号的信噪比，取得了好的效果^[129]。在本章主要讨论 fMRI 预处理中重要的图像配准问题，我们通过使用投影和重排技术，提出一种新的投影图像配准新方法，该方法首先通过对特征图像进行投影，并重排投影向量实现旋转和平移配准的分离，把二维图像的配准问题转化为一维的优化问题，使得计算工作量大为降低。

11.1 引言

fMRI 时间序列可以显示出在受到视觉或听觉等刺激时，大脑相应功能区神经活动的变化过程。为了得到准确的脑功能定位，首先要对 fMRI 时间序列图像进行配准。fMRI 技术是在很短的时间内在一个或多个脑断层面上形成一系列反映功能变化的图像，图像数据的一个突出特点是数据量大，所以在进行图像处理时，需要找到速度较快的算法，减小处理时间。同一层面上不同时刻所成的图像反映脑功能的变化，应用统计学方法检测出功能变化区域，但由于受试者的运动及其它成像因素的影响，这些图像上相应的点对应解剖位置并不能完全吻合，往往造成虚假的功能信号，因此就需要一种算法将 fMRI 序列图像配准，但是，对于象医学图像这样精细、复杂的对象，要纯粹基于图像内容完全自动地分割出所有组织结构再配准，是非常困难的，所以就要找到一种既能完成配准过程，又尽可能简单地实现的算法来完成这一复杂的配准过程^[47, 130-132]。通常使用的配准技术包括：傅立叶变换，互信息和互相关^[48-50]。Cain 提出一种基于投影的配准新技术，在雷达图像中进行平移配准^[133]，事实依据是线性相位结合简单平移在傅立叶轴上的编码。

在本文中，我们提出了一种基于投影的技术，它不同于 Cain 的基于投影的算法，不借助傅立叶变换就能实现旋转与平移分离操作的一种新的投影图像配准方法。该方法首先对图像进行分割提取特征图像，然后，通过

投影技术，把二维特征图像转化为一维向量，并利用投影向量生成配准表进行配准，寻找配准参数，再对 fMRI 图像进行配准，并利用双线性插值进行求补运算，得到最后的配准图像。

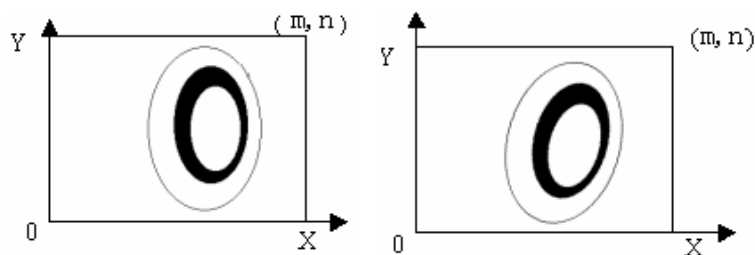
11.2 方法

我们的方法包括以下五个方面：图像分割、投影和重排、旋转配准、像素水平平移配准和亚像素水平平移配准。现分别如下所述：

11.2.1 图像分割

一般的图像配准是用原始的图像。然而，原始图像的在配准算法中由于噪声和生物学上的变化，特别是人为的磁化系数导致信号的剧烈变化和人为的运动在 fMRI 数据中很难被消除，这些可能会误导运动参数的估计出现的误差^[131, 134]。为了减少计算量和避免上述问题，用比较少的重要特性的背景灰度信息，来代替原始的图像进行图像配准是非常必要的。因此，实现图像分割是非常必要的。图像配准的参数可以对特征图像进行计算得到，因此，对于图像配准主要包括三步：首先，提取原始的图像和参考图像的特征图像，即图像分割^[136]；其次，通过比较两个特征图像得到配准参数；最后，根据参数对原图像实施配准^[48, 50]。总之，在原始图像和特征图像上寻找旋转和平移配准参数是一样的，它是三个参数的最优化问题（这里主要讨论二维图像）。在本项工作中，我们基于特征图像，引进投影技术和采用投影向量重排技术，实现旋转和平移配准分离，把多维优化问题转化为一维优化问题，实施 fMRI 图像配准。

假设参考图像 $F(x, y)$ 和非配准图像 $G(x, y)$ 如图所示。图 11-1(a) 和图 11-1(b) 为带有自变量 x, y 的 $m \times n$ 阶矩阵， x, y 各别地在 $[1, m]$ 和 $[1, n]$ 中， $G(x, y)$ 和 $F(x, y)$ 在 (x, y) 处表示灰度数值范围值。由于 MRI 的图像存在头部运动问题，假设图 11-1(a) 和图 11-1(b) 是在不同时间点的相同大脑切片，图 11-1(a) 用作参考图像，图 11-1(b) 是由于被试头部移动的非配准图像。

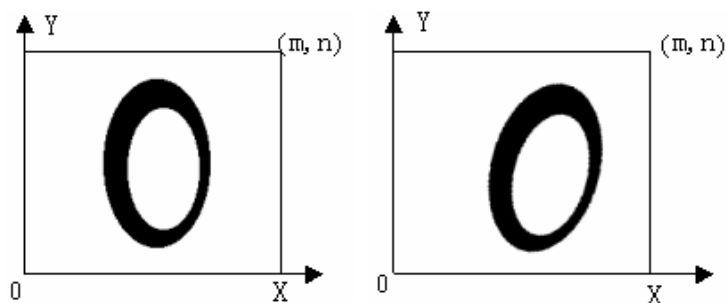


(a) 参考图像

(b) 非配准图像

图 11-1 参考图像和非配准图像

我们假定最初的分割图像可以描述特征图像。图 11-2 表示图 11-1 的分割图像，图 11-1 中的灰度值大于特定的阈值设置为 1 和其他被设置的初始值 0 (0-1 分割)。通过使用特征图像，我们不仅能减少计算量而且能消除瞬间噪声变化带来的影响。最初的分割阈值通常通过经验来选择，这样才能确保原始图像 $F(x, y)$ 由特征图像 $f(x, y)$ 来替代。



(a) 参考图像的特征图像

(b) 非配准图像的特征图像

图 11-2 特征图像

11.2.2 投影与重排

如果特征图像能很好的接近原始图像，那么特征图像的配准接近于原始图像的配准。由于头部的移动通常局限在一个有限的范围，因此我们假定图像的亮度在时间点上很稳定而且近似值比较好。

旋转角度和平移的配准参数通常是一个三维非线性最优化问题。为了避免三维最优化的重复过程，我们给出一个新的有效的投影技术，它能得到我们所需的配准参数。

11.2.2.1 投影：

在投影操作后，我们能得到一对二进制图像如下所示：

$$fx(x) = \sum_{y=1}^n f(x, y), \quad gx(x) = \sum_{y=1}^n g(x, y) \quad (11-1)$$

其中： x 为 $[1, m]$ 阶矩阵， $fx(x)$ 是 $f(x, y)$ 在第 x 列时的非零个数， $gx(x)$ 是 $g(x, y)$ 在第 x 列的非零个数。因 $fx = [fx(1), \dots, fx(m)]$ ，所以 $fx(x)$ 由 $f(x, y)$ 在 x 轴上的投影向量所组成。

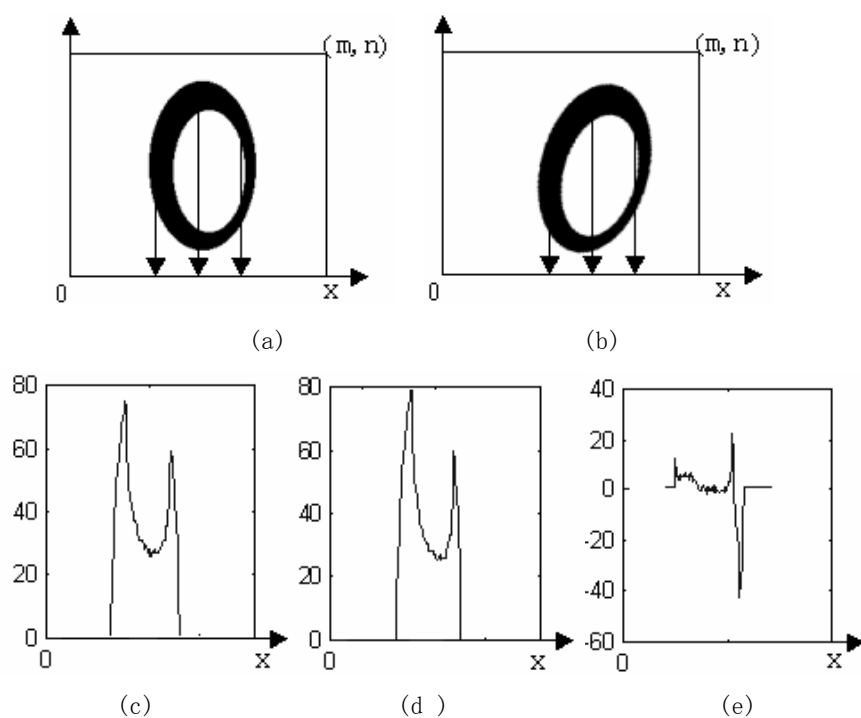


图 11-3 投影图像，(a)参考图像 $f(x, y)$ ，(b)非配准图像 $g(x, y)$ ，(c)投影向量 fx ，(d)投影向量 gx ，(e) fx 和 gx 误差绝对值和 112.02

图 11-3(a) 和 (b) 表示特征图像 $f(x, y)$ 和其旋转图像 $g(x, y)$ 在 x 轴的投影。图 11-3(c) 和 (d) 表示相应于图 11-3(a) 和 (b) 的 $f(x, y)$ 和 $g(x, y)$ 在 x 轴的投影向量 fx, gx 。图 11-3(e) 为 (c) 与 (d) 的误差曲线，表明两个原始的图像有一个旋转的角度差。

图 11-4(a) 和 (b) 分别表示原始图像的特征图像 $f(x, y)$ 和有平移变换的待配准图像 $g(x, y)$ 在 x 轴的投影。图 11-4(c) 和 (d) 表示 $f(x, y)$ 和 $g(x, y)$ 在 x 轴的投影向量 fx, gx ，由于 fx 的非零元的下标小于 gx 的非零元的下标，故 $fx \neq gx$ ，该不等式表明没有旋转变换的两个图像一定存在平移变换。

通过投影变换把二维的特征图像转化为一维的投影向量如图 11-3 和图 11-4 所示。图像配准通常有两个方面：旋转和平移。图像配准是一个三维优化的过程，我们通过对投影向量的重排技术把旋转和平移分开，转化为一维的优化算法。

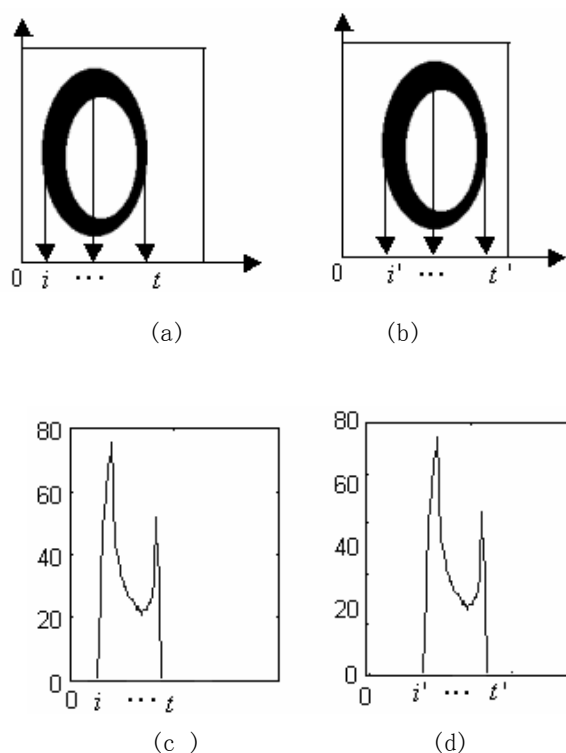


图 11-4 不同平移的投影图像 ($i \neq i'$), (a) 图像 $f(x, y)$, (b) 图像 $g(x, y)$, (c) 投影向量 fx , (d) 投影向量 gx

11.2.2.2 重排:

特征图像投影后的投影向量 fx 和 gx 通常如下所示:

$$fx = [0, 0, \dots, fx(i), fx(i+1), \dots, fx(t), 0, \dots, 0] \quad (11-2)$$

$$gx = [0, 0, \dots, gx(i'), gx(i'+1), \dots, gx(t'), 0, \dots, 0] \quad (11-3)$$

通过重排投影向量 fx 和 gx , 即把非零元素移到开头, 零元素排在后面, 可以得到:

$$fx' = [fx(1), fx(2), \dots, fx(t-i+1), 0, \dots, 0], \quad (11-4)$$

$$gx' = [gx(1), gx(2), \dots, gx(t'-i'+1), 0, \dots, 0] \quad (11-5)$$

正是因为重排投影向量才能实现满足旋转配准和平移配准操作的分离的假设。一般地, 图像的任何平移和旋转变化均可促成它的投影分布变化。重排投影向量可以对存在图像平移变换的实施旋转变换时回避平移变换, 换句话说, 通过重排投影向量图像的平移信息被临时剔除, 因此, 我们可以首先通过比较带有不同旋转角度的重排投影中找出旋转参数, 实现旋转配准, 再去考虑平移配准。因此, 通过投影和重排投影技术可以实现把图像配准问题分成两个独立的步骤分别实施: 旋转角最优化和平移最优化。

11.2.3 旋转角优化

在实验中, 尽可能保持被试头部在不同时刻稳定, 以便获取相同的大脑切片(此处我们只考虑二维情况)的 fMRI 图像。旋转角度 θ 通常很小, 一般小于 5 度。因此, 我们首先可以实现旋转、插值、投影和参考图像的重

排,参考图像从 0 通过 k 步转到 θ 角,步长值为 $\Delta\theta$ (例如 0.1 度): $k = \theta / \Delta\theta$, 重排 k 个投影向量可产生图 11-5 所示的投影配准表 $Tfx = [Tfx(1), \dots, Tfx(k)]$ 。最终,最优化旋转角可以通过计算待配准图像投影向量和投影配准表之间的一维互相关函数的最大值得到。

$$i^* = \arg \max_{1 \leq i \leq k} \sum_{y=1}^n Tfx(y, i) gx(y) \quad (11-6)$$

其中 $i \in (1, k)$, 旋转角可以通过以下方程得到:

$$\theta^* = i^* \Delta\theta \quad (11-7)$$

为了改进旋转角的精度, 在 x 轴和 y 轴上分别按上述方法进行类似的配准。能得到两个旋转角度值 θ_x^*, θ_y^* , 令 $\theta^* = \frac{\theta_x^* + \theta_y^*}{2}$ 作为最终的旋转角度。

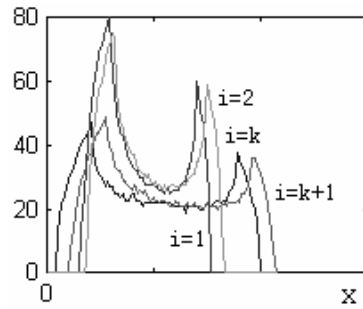


图 11-5 投影向量图解 $Tfx(i)$ 。 $i=1, i=2, \dots, i=k, i=k+1$ 分别表示不同投影向量

11.2.4 平移参数优化

在得到旋转角后, 对配准特征图像实施旋转配准。然后我们再来估计平移参数。

平移参数估计的基本思想和我们前面所述的投影类似。图 11-6(a)和(b)表示 $f(x, y)$, $g(x, y)$ 在 x 轴和 y 轴上的投影, 图 11-6(c)和(d)表示 fx, fy

对应于图 11-6 (a) 的投影向量。 $g(x, y)$ 在 x 轴和 y 轴上的投影类似如图 11-6。

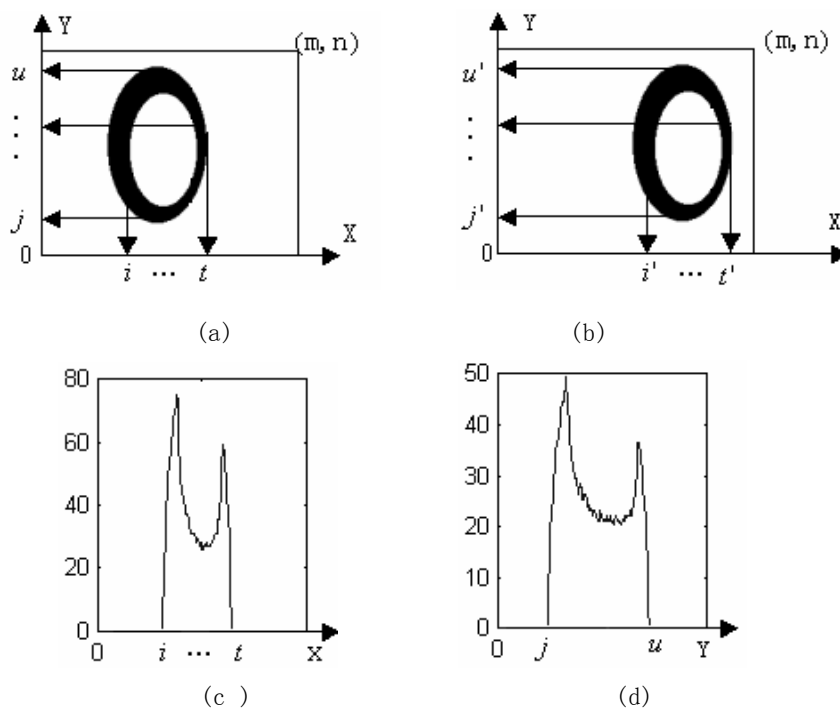


图 11-6 在 x 轴和 y 轴上的投影图像。(a) $f(x, y)$ 在 x 轴和 y 轴上的投影 (b) $g(x, y)$ 在 x 轴和 y 轴上的投影, (c) 投影向量 fx (d) 投影向量 fy

用公式表示 4 个投影向量 fx, fy, gx, gy 如下:

$$fx = [0, \dots, 0, fx(i), \dots, fx(t), 0, \dots, 0], \quad (11-8)$$

$$fy = [0, \dots, 0, fy(j), \dots, fy(u), 0, \dots, 0], \quad (11-9)$$

$$gx = [0, \dots, 0, gx(i'), \dots, gx(t'), 0, \dots, 0], \quad (11-10)$$

$$gy = [0, \dots, 0, gy(j'), \dots, gy(u'), 0, \dots, 0] \quad (11-11)$$

最后, 为了提高精度, 用优化方法来替代简单的相减方法: $x_0^* = |i - i'|$ 和 $y_0^* = |j - j'|$ 。通过优化待配准图像投影向量和参考图像投影的最大相关函

数，便可得到平移参数，如方程（11-12）和（11-13）所示。

$$x^*_0 = \arg \max \sum_{x=1}^n f(x)g(x+x_0) \quad (11-12)$$

$$y^*_0 = \arg \max \sum_{y=1}^n f(y)g(y+y_0) \quad (11-13)$$

11.2.5 亚像素配准优化

亚像素水平的主要是针对平移地情况。亚像素水平的平移配准有很多方法，如傅立叶算法、金字塔方法^[48-50]。这里我们还是结合我们的投影技术来讨论，方法与前面的投影方法类似。上述的图像配准步骤中，旋转包括像素和亚像素水平的变化，而平移只实施了像素级的配准。为了避免在图像的像素水平的亚像素的误差，需要找出平移参数，实现亚像素水平的配准。

首先，需要对图 11-7(a)中的 $m \times n$ 阶图像矩阵 $F(x, y)$ 实现双线性插值，得到图 11-7(b)带有 0.1 精度的 $10m \times 10n$ 阶图像矩阵亚像素水平 $\bar{F}(x, y)$ 图像。通过对 $\bar{F}(x, y)$ 进行投影和处理得到图 11-7(c)的投影向量。根据列号 $10 \times n + i$ 取样把投影向量进行分组 ($i = 0, 1, \dots, 9$) 得到图 11-7(d)的平移配准表 $Tx = [Tx(1), \dots, Tx(10)]$ ，其中 $Tx(i)$ 为与原始图像 $F(x, y)$ 相同大小，但平移了 $0.i$ 个亚像素的新的图像的投影向量。为了测试亚像素水平的精度选择亚像素水平范围为 $(-0.5, 0.5)$ ，这样就实现了亚像素水平平移配准。在我们的程序中，采用下面的平移配准表 $Tx = [Tx(-0.5), Tx(-0.4), \dots, Tx(0.5)]$ ，由 11 个亚像素水平步长值为 0.1 从 -0.5 到 0.5 变化的平移参数参考图像的特征图像的投影向量组成。如果用的步长便可获得更高精度，但必须承担高的计算代价。

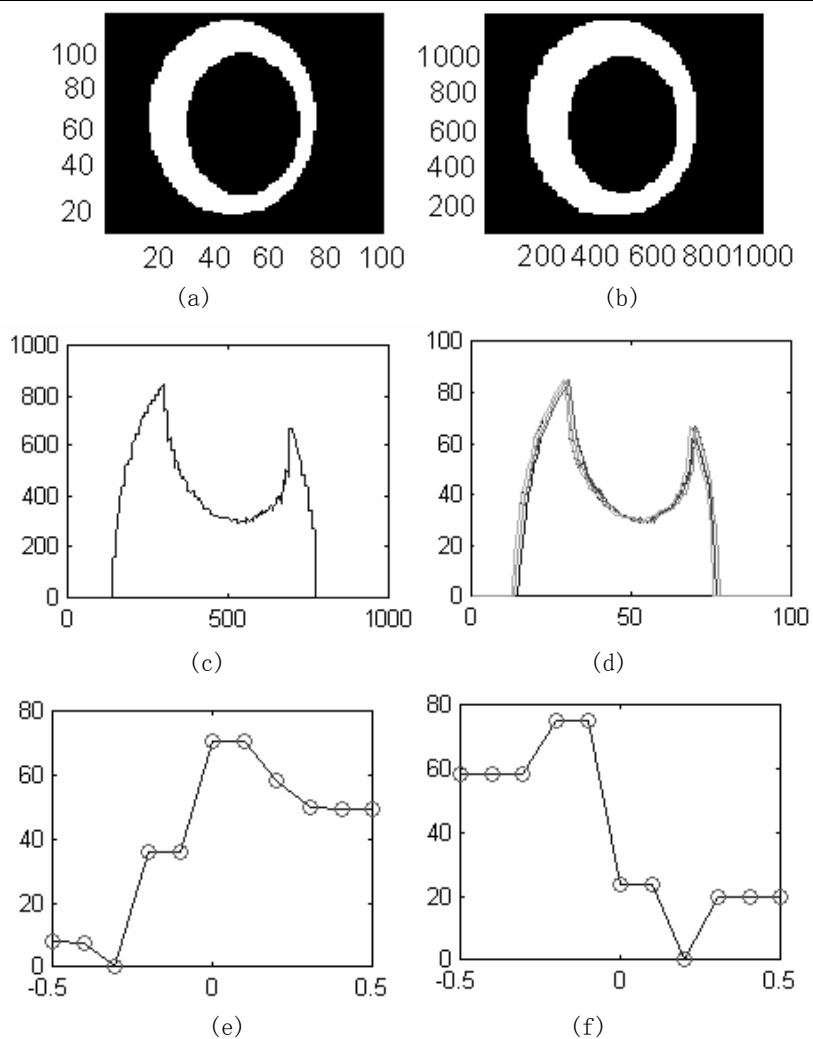


图 11-7. 亚像素水平的仿真实验。(a) 参考图像 $F(x, y)$, (b) $10m \times 10n$ 的 $\bar{F}(x, y)$ 亚像素水平图像, (c) 是 (b) 的特征向量投影, (d) 平移配准表 Tx , (e) -0.3 亚像素水平平移, (f) 0.2 亚像素水平平移

最后, 亚像素水平参数可以通过优化参考图像的投影配准表与待匹配图像的一维投影 gx 的投影的最大互相关函数方程 (11-14) 得到。

$$i^* = \arg \max \sum_{x=1}^n Tx(x, i)gx(x) \quad (11-14)$$

其中, $i \in \{-0.5, -0.4, \dots, 0.4, 0.5\}$ 。

图 11-7(e) 和 (f) 是在亚像素水平的平移配准的误差曲线, 该结果显示实际值的最小误差在图 11-7(e) 为 -0.3 个亚像素, 图 11-7(f) 为 0.2 个亚像素。

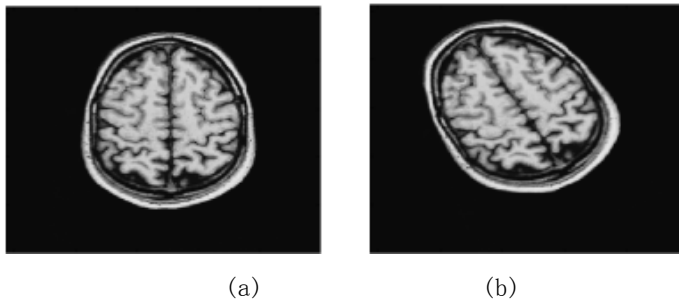
总之, 所有平移参数是像素水平级和亚像素水平平移参数之和。

11.3. 仿真实验

11.3.1 基于非噪声数据的仿真实验

其中功能磁共振数据由 Wellcome Department of Imaging Neuroscience 所提供, 所有的大脑 BOLD 图像通过改进的 2T Siemens MAGNETOM 可视系统得到的。每次可以得到邻近的 54 个 ($256 \times 256 \times 54, 1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 3\text{mm}$) 的切片图像。我们取其中第 40 个切片进行仿真, 图 11-8(a) 作为参考图像 $F(x, y)$, (b) 为相应的非配准图像 $G(x, y)$ 是通过用 MRicro 软件对 $F(x, y)$ 进行连续的旋转和平移操作所得到的^[137]。

把图 11-8(c-d) 所得特征图像为处理的基础, 通过上述的旋转最优化算法, 可以得到 $\theta^* = 28^\circ$ 。通过上述的平移最优化算法, 可以得到平移参数 $x_0 = 2.2, y_0 = 15.7$ 。根据这些配准参数, 便能实施图像配准, 得到我们所需的配准图像, 如图 11-8 所示。



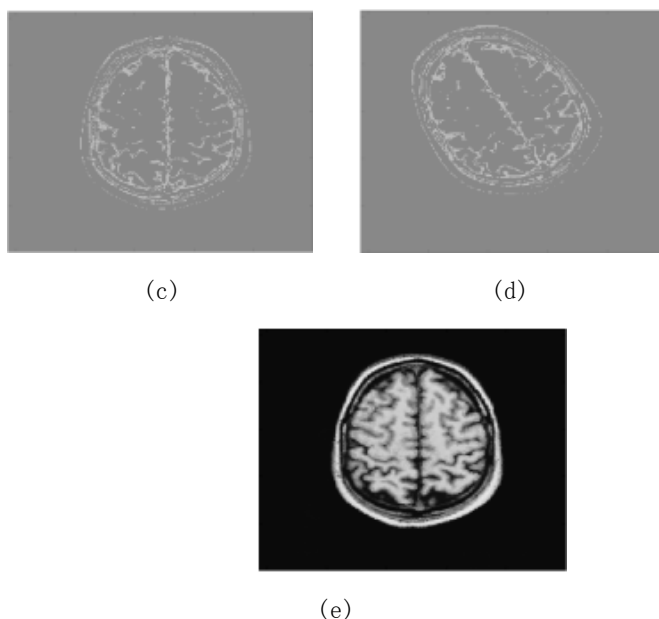


图 11-8 无噪声的仿真测试。(a)参考图像，(b)非配准图像，(c)是图(a)的特征图像, 初始亮度 30 (d)是图(b)的特征图像，初始亮度 30，(e)配准结果

在图像配准中，实施旋转角操作图像插值也必须进行，否则要产生空洞点。在本文中使用双线性(或者三线性)插值。图 11-8(e)表示最终的带配准参数 x_0^*, y_0^*, θ^* 的配准图像。图 11-8(e)的配准图像和图 11-8(a)的参考图像之间的相关系数为 0.9927，表明配准图像几乎接近参考图像，并且配准所花的计算时间小于互信息方法和互相关方法。

11.3.2 基于噪声数据的仿真实验

通过方程(11-15)可以得到含噪声的图像：

$$F(x, y)' = F(x, y) + \lambda * N(0, 1) \quad (11-15)$$

其中 λ 为放大系数， $N(0, 1)$ 为标准高斯噪声。

SNR 是图像 $F(x,y)$ 和带有高斯噪声 $\lambda * N(0,1)$ 的图像的信噪比

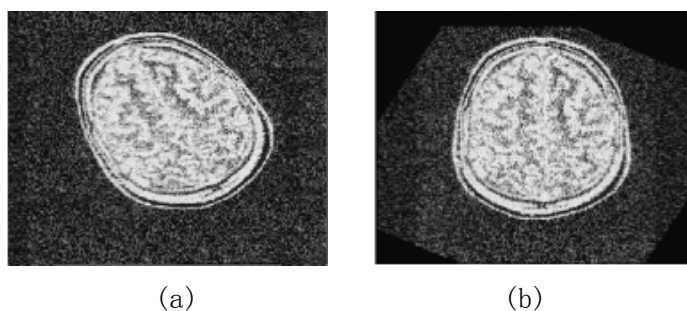


图 11-9 噪声数据的仿真实验。(a)用 MRicro 软件以 SNR=2 对对图 11-8(a)进行连续旋转和平移操作得到的非配准图像, (b)最终的配准图像

图 11-9 为仿真带有噪声的 MRI 数据的配准图像。用 MRicro 软件对图 11-8(a) $F(x,y)$ 进行连续的旋转和平移操作得到图 11-9(a)的非配准的噪声图像, 以 SNR=2 的信噪比加入噪声得到图 11-9(b)的配准噪声图像。表 11-1 表示对带有不同噪声等级的图像用我们的方法得到的配准参数。其中, 假定 $\theta = 28$, $X = 2.2$, $y = 15.7$ 。在 10 次实验中, 假设的参数通过我们带小误差(小于 0.2)的算法在可以找到, 当 $\text{SNR} > 2$ 和 $\text{SNR} < 1.4$ 时不能得到正确的参数。

表 11-1 不同信噪比的配准结果

信噪比 参数	标准结果	无噪声	10:1	2: 1	1.4:1
旋转角度	28	28	28	28	失败
平移参数 X	2.2	2.2	2.2	2.1	
平移参数 Y	15.7	15.7	15.7	15.5	

11.4 应用

11.4.1 fMRI 数据

本实验 fMRI 数据由 Wellcome Department of Imaging Neuroscience 提供。实验样品如图 11-10 所示。整脑的 BOLD/EPI 图像从 2T Siemens MAGNETOM 的可视系统得到的。每个由 68 个邻近的图像切片组成 ($79 \times 95 \times 68$, $2\text{mm} \times 2\text{mm} \times 2\text{mm}$)。每节(42 秒)的重复扫描时间间隔为 7 秒, 在图 11-10 中用相应的 R 和 T 表示, 一共分 6 次扫描。(环境为) 在连续的静息和听觉刺激交替下的块刺激, 由静息开始, 8 个循环(16 节)。听见刺激采用双耳每分钟 60 次的 Bi-音节实现。每节图像都是在 168 秒中交替刺激和非刺激时间片中的 96 个样本图。为了避免最初的可能不稳定响应, 我们剔除了最初的一个完全周期(12 次), 即剩余 84 次扫描。图 11-11 由大脑的 84 个图像(扫描图)组成。

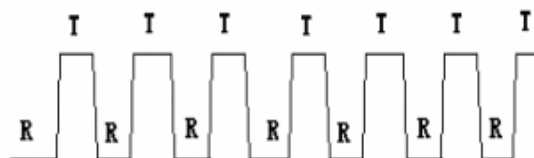


图 11-10 经验模式, 字母 R 和 T 分别对应静息和刺激

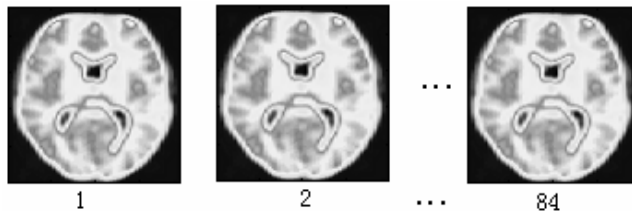


图 11-11 84 个 fMRI 图像

11.4.2 图像配准

首先采用我们的配准方法, 对所有的图像进行配准如图 11-11 所示。图 11-12(a) 和 (b) 分别是在配准前后的 84 张图的平均值。图 11-12(a) 和图 11-11(1) 的相关系数为 0.85, 图 11-12(b) 和图 11-11(1) 的相关系数为 0.98。结果清楚的表示在 84 幅图中旋转和平移运动是相关的, 并且通过

我们的方法这些运动能够有效地被修正。



(a) 非配准之前的 84 副图的平均图像 (b) 配准后的 84 副图的平均图像

图 11-12 配准结果

11.4.3 配准前后的成像结果比较

使用统计方法^[17-18]，从图 11-13(a) 和 (b) 所示的配准前后的 84 幅图像得到的脑活动的成像结果图，黑点为兴奋点 ($P < 0.05$)。比较图 11-13, 听觉刺激的兴奋区大部分存在于主要的颞叶皮层区域。图 11-13(b) 的结果比图 11-13(a) 更符合实际，说明了我们的配准效果是明显的。



(a) 配准之前的成像结果 (b) 配准之后的成像结果

图11-13功能成像结果，黑点表示脑的活动体元

11.5 小结

通过对特征图像的重排，我们提出了基于投影的图像配准这项技术。该配准技术是通过两个独立的旋转和平移步骤实现的，因此大大减少了计算量。图像的配准参数通过线性投影和优化待配准投影向量和配准表的最大相关函数得到的。该方法对于亚像素配准也是非常有效的。配准过程分

四步：分割，旋转，像素水平和亚像素水平的平移。方法的有效性通过仿真模拟和实际的 fMRI 实验得到验证^[138, 139]。

本方法的关键通过投影变换把多维优化转化为一维优化问题，再通过投影向量重排技术，实现旋转配准和平移配准的分开。在配准中，采用二值化的特征图像代替原始图像。这样的优点是能避免在 fMRI 图像配准中噪声的影响。在本文中分割阈值主要根据噪声水平和依据经验性来确定的，如 $\tau = a(1 + SNR)/5$ ，其中 a 为 MRI 图像亮度的最大值。实验中，在无噪声时 $\tau = 30$ ，在 $SNR=2$ 时 $\tau = 37.8$ 。根据图像亮度值和噪声的情况适当地考虑精度和计算量选择一个更好的阈值仍是一个未解决的问题。

另外，前述的 0-1 分割法可以用另一种方法代替。即是说：小于阈值的像素设置为 0，其他的不变。其方法与接近 0-1 分割法近似，目的是消除配准图像背景影响实现投影向量的重排，从而实现旋转和平移的分离。这种方法能得到更精确的图像配准结果，但是比 0-1 分割法负担更多的计算量。

fMRI 的图像配准实际上是三维体数据在时间序列上的配准。本方法的进一步的工作则是把目前的二维图像配准扩展到三维上，最终达到处理实际的 fMRI 数据的能力。其中一种方法是首先把三维 fMRI 体数据投影到平面上，把三维体数据在时间序列上的配准转化为二维平面投影数据在时间序列上的配准。再根据本方法实施即可，相应的计算代价将增大。

第十二章 全文总结和进一步的工作

12.1 本论文工作总结

本论文以磁共振响应信号的模型与脑功能定位的磁共振方法研究为核心,围绕 fMRI 数据处理的 data-driven 方法:扩展主成分分析、聚类分析和 ICA-fMRI 数据处理模型和 fMRI 数据处理的 model-driven 方法:广义线性模型, fMRI 的动力学模型和应用等问题进行了深入、细致和创新性研究。所作的主要工作如下:

- 1) 在独立成分分析(ICA)算法研究中,提出了基于互信息极小理论的梯度算法,基于极大似然估计理论的牛顿快速算法和 BFGS 算法,实现了盲信号的快速稳定的分离,成果发表在《信号处理》、《生物医学工程学杂志》和《Neurocomputing》上。
- 2) 首次提出了梯度算法和固定点法的优点相结合的组合 ICA 算法,有效地解决了梯度算法和固定点法的不足之处,在 fMRI 数据处理中取得了好的效果,成果发表在《电子学报(英文版)》和《Neurocomputing》上。
- 3) 提出了微域中的信号与噪声的时域过程相互独立功能磁共振(fMRI)信号模型,从而推进了 fMRI 中弱信号提取研究,并在视/听觉 fMRI 数据分析中取得了好的效果。成果发表在《Brain Topography》和《中国科学》上。
- 4) 针对 fMRI 信号中含有多种响应模式的问题和 ICA-fMRI 的数据处理模型的特点,提出了一种组合分离成分的方法,得出了脑功能活动是多种模式的。部分成果已发表在《Magnetic Resonance Imaging》上。
- 5) 针对临床癫痫活动的定位问题,首次提出了基于时空间 ICA-fMRI 的癫痫活动的定位分析方法,为解决了解癫痫活动的定位提供了一种新途径,其研究成果待发。
- 6) 针对 fMRI 的数据的主成分分析,提出了一种新的延时子空间分析方法,能有效地提取 fMRI 中的弱信号和实现脑功能活动的定位,主成分分析方法是该算法的一种特殊情况,从而扩展了 fMRI 数据的主成分分析方

法, 这些部分成果已发表在《Neurocomputing》和其进一步的研究成果待发。

- 7) 针对 fMRI 的数据的聚类分析, 提出了一种邻域相关和系统聚类整合的一种新方法, 首先利用邻域相关进行初成像, 把大量的不活动点排除在外, 再利用系统聚类得到最终的脑活动成像图, 解决了系统聚类的海量数据问题和有效地实现脑活动的定位和分离出不同的脑活动模式, 这些部分成果已发表在《电子学报(英文版)》和其进一步的研究成果待发。
- 8) 根据 fMRI 成像的广义线性模型, 提出了一种基于新的动力学函数与设计矩阵卷积, 再结合 t 检验实现脑活动的定位分析。成果已在 JESTC 发表。
- 9) 在分析 Friston 的 BOLD 的神经动力学模型基础上, 结合 Agnes Aubert 建立的脑电血流动力学模型, 提出了一种扩展的神经动力学模型中, 把脑的新陈代谢与血动力学模型的血流、血体积联系起来, 从而将 Friston 的 BOLD 模型向微观电生理方向扩展, 其研究成果待发。
- 10) 针对 fMRI 数据中存在基线和漂移现象, 提出了伽玛卷积动力学模型的改进模型, 较好地解决基线和漂移现象, 这些部分成果已发表在《Neurocomputing》。
- 11) 根据 BOLD 信号的卷积动力学模型, 提出了一个基于高斯的新模型, 这些模型能更好地表达 BOLD 信号的趋势和内在特性。这些部分成果已发表在《Magnetic Resonance Imaging》和《NeuroImage》supplement (2004 HBM 会议) 上。
- 12) 利用所建立的高斯动力学模型, 首次分析模型的参数变化, 对脑功能的空间不对称性并进行了定量地研究。结果为空间视野的不对称性提供了 fMRI BOLD 响应方面的证据。成果发表在《Brain Topography》上。
- 13) 提出一种新的投影图像配准方法。首先对图像进行分割提取特征图像, 然后, 通过投影技术, 把二维特征图像转化为一维向量, 并利用投影向量生成配准表进行配准, 寻找配准参数, 从而把二维 fMRI 图像配准变成了一个一维配准问题, 计算工作量大为降低, 该成果已发表在《电

12.2 展望

独立成分分析和功能磁共振是目前国际上两大研究热点领域，它们的理论和方法及应用还在不断地发展。主要表现为：

- 1) 独立成分分析方面。开展线性 ICA 的研究；观测信号的个数少于源信号的个数的研究；噪声 ICA 的研究。
- 2) 功能磁共振数据处理方面。结合认知问题继续深层次地探讨 ICA 在 fMRI 的时空处理中的应用，挖掘隐含的脑功能活动的信息。结合其它的信号处理方法，如多分辨分析、主成分分析、模糊聚类分析来有效地处理 fMRI 数据, 为心理学、神经认知科学等提供技术手段。
- 3) 功能磁共振动力学模型方面。结合 BOLD 信号的生理意义和成像原理，探测新的脑功能成像的新技术，提高它的时间分辨率，揭示神经活动的机理。
- 4) 功能磁共振应用方面。利用 fMRI 的高的空间分辨率，进一步设计好的心理学实验，开展脑功能不对称性的定量研究，揭示脑活动的本质。在临床应用方面，癫痫活动的定位研究是非常重要的，利用 ICA 数据处理结合其它的定位方法实现准确的癫痫定位分析，为临床应用作指导。

参考文献

- (1) 唐孝威. 脑功能成像. 北京: 中国科学技术大学出版社, 1999: 60-86.
- (2) 尧德中. 脑功能探测的电学理论与方法. 科学出版社, 2003 年 4 月.
- (3) 赵喜平. 磁共振成像系统的原理及其应用. 科学出版社, 2000:102-412.
- (4) Belliveau J W, Kennedy D N, Mckinstry R C et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. Science. 1991, 254: 716-719.
- (5) Jutten C , Herault J. Blind Separation of source, Part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. Signal Processing. 1991, 33: 1-10.
- (6) Common P. Independent component analysis, a new concept ?. Signal Processing. 1994, 36: 287-314.
- (7) Karhunen j, Oja E, Wang L et al. A Class of neural networks for Independent component analysis. IEEE Trans. Neural Networks. 1997, 8(3): 486-503.
- (8) Hyvärinen A, The fixed-point algorithm and maximum likelihood estimation for independent component analysis, Neural Processing Letters. 1999, 10 (1):1-5.
- (9) Hyvarinen A, Oja E. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. Neural Computation. 1997, 9:1483-1491.
- (10) Hyvarinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. Neural Network. 2000, 13(4-5):411-430.
- (11) Hyvarinen A. Fast and Robust Fixed-Point Algorithms for Independent Component Analysis. IEEE Trans. Neural Networks. 1999, 10(3): 626-634.
- (12) 陈华富 , 尧德中, 周可, 周天罡 , 卓彦 , 陈霖. 一种基于独立成份分析的功能磁共振数据处理方法. 生物医学工程学杂志. 2002. 19(1): 25-28.
- (13) Chen H, Yao D. A composite ICA algorithm and the application in localization of brain activities. Neurocomputing. 2004, 56(1): 429-434.
- (14) Chen H, Zhou Q, Yao D, Zeng M. An fMRI Data Processing Method Using A New Composite ICA algorithm. Chinese Journal of Electronics. 2004, 13(3):

540-543.

- (15) McKeown JM, Makeig S, Brown GG et al. Analysis of fMRI Data by Blind Separation Into Independent Spatial Components. Human Brain Mapping. 1998, 6:160.
- (16) McKeown M J, Jung T P, Makeig S, et al. Spatially independent activity patterns in functional magnetic resonance imaging data during the stroop color-naming task. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95: 803-810.
- (17) Calhoun V D, Adali T, Pearlson G D, et al. Spatial and Temporal Independent Component Analysis of Functional MRI Data Containing a Pair of Task-Related Waveforms. Human Brain Mapping. 2001, 13(1): 43-53.
- (18) Stone HS, Orchard MT, Chang EC, et al. A fast direct Fourier-based algorithm for subpixel registration of image. IEEE Trans. Geoscience and Remote Sensing. 2001, 39: 2235-2243.
- (19) Chen H, Yao D, Yan Zhuo, Lin Chen. Analysis of fMRI Data by Blind Separation into Independent temporal Component. Brain topography. 2003, 15(4):223-232.
- (20) Chen H, Yao D, Becker S et al. A New Method for fMRI Data Processing: Neighborhood Independent Component Correlation Algorithm and Its Preliminary Application. Science in China Series F. 2002, 45(5):373-382.
- (21) 陈华富, 尧德中, S. Becker, 卓彦, 曾敏, 陈霖. 一种新的 fMRI 数据处理方法: 邻域独立成分相关法及其初步应用. 中国科学, E 辑, 32(5): 685-692.
- (22) Chen H, Yao D, Discussion on the choice of separation component in fMRI data analysis by Spatial Independent Component analysis. Magnetic Resonance Imaging. 2004, 22(6): 827-833.
- (23) Kiviniemi V, Kantola, J-H, Jauhiainen J. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. NeuroImage. 2003, 19(2):253-260.
- (24) Jinhu Xiong, Peter T. Fox, Jia-Hong Gao. Directly mapping magnetic field effects of neuronal activity by magnetic resonance imaging. Human Brain Mapping. 2003, 20(1): 41-49.
- (25) Friston K J., Holmes A.P., Poline J-B., et al. Analysis of fMRI

参考文献

- Time-Series Revisited. *NEUROIMAGE*. 1995, 2:45-53.
- (26) Friston K. J., Mechelli A., Turner R., Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics, *NeuroImage*. 2000, 12: 466 - 477.
- (27) Friston K.J., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., et al. Characterizing Dynamic Brain Responses with fMRI: A Multivariate Approach. *NEUROIMAGE*. 1995, 2:166-172.
- (28) Friston KJ, Williams S, Howard R, et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*. 1996, 35:346 - 355.
- (29) Friston KJ. Statistical Parametric Mapping and Other Analyses of Functional Imaging Data. In: Toga AW, Mazziotta JC (eds): *Brain Mapping: The Methods*. San Diego: Academic Press, 1996, 363 - 396.
- (30) Friston K L, Glaser D. E, Henson R N. Classical and Bayesian Inference in neuroimage : Application. *NeuroImage*. 2002, 16:484-512.
- (31) Friston, K. J. Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fmri. *Neuroimage*. 2002, 16: 513-530.
- (32) Buxton R.B., Wong E.C. and Frank L.R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998, 39, 855-864.
- (33) Miller KL, Luh WM, Liu TT, et al.. Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Human Brain Mapping*. 2001, 13:1-12.
- (34) Rasmus M B, Ziad S S and Peter A B, Spatial heterogeneity of the nonlinear dynamics in the fMRI BOLD response. *NeuroImage*. 2001, 14, 817-826.
- (35) Chen H, Yao D, Yang L. An extend Gamma dynamic model of functional MRI BOLD response. *Neurocomputing*. 2004, 61:395-400.
- (36) Engel Jr., J., Pedley, T.A. (Eds.). *Epilepsy: A Comprehensive Text-book*. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1998, Engel, J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., Ojemann, L.M., 1993. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven, New York.

- (37) Huppertz, H.J., Hof, E., Klisch, J., Wagner, M., Lucking, C.H., Kristeva-Feige, R.,. Localization of interictal delta and epileptiform EEG activity associated with focal epileptogenic brain lesions. *NeuroImage*.2001, 13, 15 - 28.
- (38) Kobayashi, K., James, C.J., Yoshinaga, H., Ohtsuka, Y., Gotman, J. The electroencephalogram through a software microscope: non-invasive localization and visualization of epileptic seizure activity from inside the brain. *Clin. Neurophysiol*.2000, 111: 134 - 149.
- (39) Jager, L., Werhahn, K.J., Hoffmann, A., Berthold, S., Scholz, V., Weber, J., Noachter, S., Reiser, M. Focal epileptiform activity in the brain: detection with spike-related functional MR imaging—Preliminary re-sults. *Radiology*.2002, 223: 860 - 869.
- (40) Benar, C.G., Gross, D.W., Wang, Y., Petre, V., Pike, B., Dubeau, F., Got-man, J., The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *NeuroImage*. 2002, 17: 1182 - 1192.
- (41) Morgan, Victoria L.; Price, Ronald R.; Arain, Amir; et al. Resting functional MRI with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity without EEG. *NeuroImage*.2004, 473-481.
- (42) Jennifer, J., Clint, A. B. & David, S. V. Cerebral lateralization of spatial abilities: A meta-analysis. *Brain and Cognition*. 2003, 52: 197-204
- (43) He, S., Cavanagh, P. and Intriligator, J. Attentional resolution and the locus of visual awareness. *Nature*. 1996, 383:334-337.
- (44) Okita T, Konishi K, Morotomi T, et al. Effects of selective attention to upper and lower visual-field pattern stimuli on event-related brain potentials, *Jpn. J. Physiol. Psychol. Psychophysiol*. 1990,8: 81-93.
- (45) Di Russo, F., Martínez, A., Sereno, M., et al. Cortical Sources of the Early Components of the Visual Evoked Potential. *Human Brain Mapping*.2001, 15:95-111.
- (46) Di Russo, F., Martínez, A. and Hillyard, S.A. Source Analysis of Event-related Cortical Activity during Visuo-spatial Attention.

-
- Cerebral Cortex. 2003, 13: 486 - 499.
- (47) Speck O, Hennig J. Motion correction of parametric fMRI data from multi-slice single-shot multi-echo acquisitions. *Magnet Reson Med*. 2001 46: 1023-1027.
- (48) Stone HS, Orchard MT, Chang EC, Martucci SA. A fast direct Fourier-based algorithm for subpixel registration of image. *IEEE Trans. Geoscience and Remote Sensing*. 2001, 39: 2235-2243.
- (49) Kim B, Boes JL, Bland PH et al. Motion correction in fMRI via registration of individual slices into an anatomical volume. *Magnet Reson Med*. 1996, 41: 964-972.
- (50) Thevenaz P, Ruttimann UE, Unser M. A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. *IEEE Trans Image Process*. 1998, 7: 27-41.
- (51) 尧德中. 基于四阶累积量矩阵子空间分解的脑电逆问题算法. *生物医学工程杂志*. 2000, 17(2): 174-178.
- (52) Xu Y, Yao D. A new method for extracting characteristic signal in epileptic EEG. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*. 1999, 8(3): 41-42.
- (53) Kobayashi K, James CJ, Nakahori T, et al. Isolation of epileptiform discharges from unaveraged EEG by independent component analysis. *Clinical Neurophysiology*. 1999, 110: 1755.
- (54) Lee T, Girolami M, Bell A. J., A unifying information theoretic framework for Independent component analysis, *Computer and Mathematic with application*. 2001, 31(11):1-21.
- (55) Bell A J, Sejnowski T J. An information maximization approach to blind separation and deconvolution. *Neural Comp*. 1995, 7(6):1129 - 1159.
- (56) 陈华富, 尧德中. 独立成份分析的梯度算法及应用. *信号处理*. 2001, 17(6), 506-509.
- (57) 陈华富, 尧德中. 独立成份分析的信息极大快速算法. *信号处理*. 2001, 17(4), 363-366.
- (58) Cichocki A, Unbehauen R, Rummert E. Robust learning algorithm for blind

- separation of sources. Electronic letter. 1994; 30: 1386.
- (59) Amari S, Natural gradient works efficiently in learning, Neural Computation. 1998, 10(2): 251-276.
- (60) Cardoso JF. High-order contrast for independent component analysis. Neural Comp., 1999, 11: 157 - 192.
- (61) Pearlmutter B, Parra L. A context-sensitive generalization of ICA. In International Conference on Neural Information Processing, 1996, 151.
- (62) Lee T, Girolami M, Sejnowski. T. J. Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian supergaussian sources. Neural Comp., 1999, 11: 417 - 441.
- (63) Hyvärinen A, Hoyer PO, Inki M. Topographic Independent Component Analysis. Neural Computation. 2001, 13(7):1525.
- (64) Yao D Z, Chen H F, Becker S, et al. An fMRI data analysis method using a fast Infomax-based ICA algorithm. Proceedings of IEEE Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering, 2001, 1105-1110.
- (65) 洪波, 唐庆玉, 杨福生等. ICA 在视觉诱发电位的少次提取与波形分析中的应用. 中国生物医学工程学报 2000;19(3):334.
- (66) Amari S. Natural gradient learning for over- and under-complete bases in ICA. Neural Comp., 1999;11: 1875.
- (67) Lee TW, Michael S. blind source separation of more sources than mixtures using overcomplete representations. IEEE Trans. on SP, 1999, 4:87.
- (68) Hyvärinen A, Petteri. Nonlinear independent component analysis: Existence and uniqueness results. Neural Networks. 1999, 12: 429.
- (69) Ikeda S, Toyama K. Independent component analysis for noisy data - MEG data analysis. Neural Networks. 2000, 13: 1063.
- (70) Hyvärinen A. Gaussian moments for noisy independent component analysis. IEEE SP letter. 1999, 6:145.
- (71) Hochreiter S, Schmidhuber J. Feature extraction through LOCOCODE. Neural Comp., 1999, 11: 679.
- (72) Cheung Y M, Xu L. Independent component ordering in ICA time series analysis. Neurocomputing, 2001, 41: 145-152.

参考文献

- (73) Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. IEEE Trans. NN. 1999, 11: 626–634.
- (74) Jung TP, Makeig S, Mckeown M J et al . Imaging brain dynamics using independent component analysis. Proceeding of IEEE , 2001, 89(7), 1107–1122.
- (75) Amari S, Cardoso J.F. Blind source separation - Semiparametric statistical approach, IEEE Trans. on Signal Processing. 1997, 45 (11): 2692–2700. November.
- (76) Lee T, Girolami M and Sejnowski T J. Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian supergaussian sources. Neural Comp.. 1999, 11: 417–441.
- (77) Obradovic D, Deco D. Information maximization and independent component analysis: Is there a difference. Neural Computation. 1998, 10: 2085–2101.
- (78) Hyvärinen A. The Fixed-Point Algorithm and Maximum Likelihood Estimation for Independent Component Analysis. Neural Processing Letters. 2000, 10(1):1.
- (79) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1992, 89:5675–5679.
- (80) Stuart A, Ord J: Kendall' s Advanced Theory of Statistics, New York: Oxford University Press 1991.
- (81) Kwong KK. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. Magn Reson Q. 1995, 11:1–20.
- (82) Nakada T, Suzuki K , Fujii Y, et al. Independent component-cross correlation- sequential epoch (ICS) analysis of high field fMRI time series: direct visualization of dual representation of the primary motor cortex in human. Neuroscience Research. 2000, 37: 237–244.
- (83) Silke Dodel, J. Michael Herrmann, Theo Geisel. Localization of brain activity__ blind separation for fMRI data, Neurocomputing. 2000, 32–33: 701–708.

- (84) Dodel S, Herrmann JM, Geisel T. Localization of brain activity__ blind separation for fMRI data. *Neurocomputing*. 2000, 32-33, 701-708.
- (85) Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001, 412: 150-157.
- (86) Suzuki K, Kiryu T, Nakada T. Fast and precise independent component analysis for high field fMRI time series tailored using prior information on spatiotemporal structure. *Human Brain Mapping* 2001. 15:54-66.
- (87) Yao D Z. High-resolution EEG mappings: a spherical harmonic spectra theory and simulation results. *Clinical Neurophysiology*. 2000, 111:81-92
- (88) Krakow K, Allen P J, Symms M R et al. EEG Recording During fMRI Experiments: Image Quality. *Human Brain Mapping*. 2000, 10:10 -15.
- (89) Kruggel F and von Cramon DY. Temporal Properties of the Hemodynamic Response in Functional MRI *Hum. Brain Map*. 1999, 8: 259-271.
- (90) Bellon E.M. haacke E.M, Colema P E et al. MR artifacts: A review. *The Amercia Journal of Roentgenology*. 1986, 147:1271-1281.
- (91) Alberto L. Vazquez , Douglas C. Noll, Nonlinear Aspects of the BOLD Response in Functional MRI. *NEUROIMAGE*. 1988. 7:108 - 118.
- (92) Peter A. Bandettini, Rasmus M. et al, Dynamic nonlinearities in BOLD contrast: neuronal or hemodynamic?, *International Congress Series*, 2002, 1235:73 - 85.
- (93) Jorge J. Riera, a, * Jobu Watanabe, et al, a Advanced Science and Technology of Materials, NICHe, Tohoku University, Sendai 980-8579, Japan; b Neurophysics Department, Cuban Neuroscience Center, CNIC, Cuba; c The Institute of Statistical Mathematics of Tokyo, Japan. A state-space model of the hemodynamic approach: nonlinear filtering of BOLD signals, *NeuroImage*. 2004, 21:547 - 567.
- (94) Ogawa S et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristic with biophysical model. *J Biophys*. 1993, 64:

- 803-812.
- (95) Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad Sci. USA.* 1992, 89: 5951-5955.
- (96) Buxton, R.B., Liu, T.T. and Wong, E.C. Nonlinearity of the Hemodynamic Response: Modeling the Neural and BOLD Contributions. *Proc. 9th ISMRM*, 2001, 1164.
- (97) Agnès Aubert, Robert Costalat. A Model of the Coupling between Brain Electrical Activity, Metabolism and Hemodynamic: Application to the Interpretation of Functional Neuroimaging. *NeuroImage.* 2002, 17: 1162-1181.
- (98) Agnès Aubert, Robert Costalat, Romain Valabrégue. Modeling of The Coupling between Brain Electrical Activity and Metabolism. *Acta Biotheoretica.* 2001, 49:301-326.
- (99) Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Mag. Reson. Med.* 1998, 39: 855-864.
- (100) 扬兰, 基于模型的 BOLD fMRI 神经动力学分析, 电子科技大学硕士论文, 2003
- (101) Boynton GM, Engel SA, Glover GH, et al. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. of Neuroscience.* 1996, 16: 4207-4221.
- (102) Rao SM, Bandettini PA, Binder JR, et al. Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex. *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism.*, 1996, 16: 1250-1254.
- (103) Liu HL and Gao JH. An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI. *Mag. Res. Med.* 2000, 18: 931-938.
- (104) Vazquez AL and Noll DC. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage* 1998, 7: 108-118.

- (105) Rajapakse J.C., Kruggel F, Maisog J M, et al. Modelling hemodynamic response for analysis of functional MRI time-series. Human Brain Mapping.,1998, 6: 283-300.
- (106) Henson R.N.A., Price C.J., Rugg M.D., et al.. Detecting latency differences in event related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. NeuroImage. 2001, 15: 83-97.
- (107) Vitouch, O., Bauer, H., Gittler, G., et al. Cortical activity of good and poor spatial test performers during spatial and verbal processing studied with slow potential topography. International Journal Psychophysiology, 1997, 27:183 -199.
- (108) Wendt, P.E., & Risberg, J. Cortical activation during visual spatial processing: Relation between hemispheric asymmetry of blood flow and performance. Brain and Cognition. 1994, 24:87 -103.
- (109) Robson M, Dorosz J, Gore J. : Measurements of the temporal fMRI response of the human auditory cortex to trains of tones. Neuroimage. 1998, 7: 185 - 198.
- (110) Aguirre G.K., Zarahn E, and Esposito M D. The variability of human BOLD hemodynamic responses. NeuroImage. 1998, 8:360-369.
- (111) Guillaume M, Habib B, Philippe C, et al. Robust bayesian estimation of the hemodynamic response function in event- related BOLD fMRI using basic physiological information. Human Brain Mapping. 2003, 19:1-17.
- (112) Naito, T., Kaneoke, Y., Osaka, N., et al. Asymmetry of the human visual field in magnetic response to apparet motion. Brain Research, 2000, 865:221-226.
- (113) Casco, C.D. Spinelli. Left-right visual field asymmetry in bistable motion perception, Perception. 1988, 17: 721-727.
- (114) Rubin, N., Nakayama, K., and Shapley, R. Enhanced perception of illusory contours in the lower versus upper visual hemifields. Science, 1996, 271: 651-653.
- (115) Heilman, K.M., Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for

参考文献

- attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*. 1980, 30: 327-330.
- (116) Sergent, J.. The cerebral balance of power: Confrontation or cooperation? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*. 1982, 8: 253-272.
- (117) Previc, F.H., Breitmeyer, B.G. and Weinstein, L.F., Discriminability of random-dot stereograms in three-dimensional space. *Int. J. Neurosci.* 1995, 80:247-253.
- (118) Whishaw, I.Q. How do primates reach? *Behav. Brain Sci.* 1994,17: 173-174.
- (119) Hagenbeek, Rogier. E., Van Strien, Jan W. Left-right and upper-lower visual field asymmetries for face matching, letter naming, and lexical decision. *Brain and Cognition*, 2002,49(1): 34-44.
- (120) Christman, S. D., and Niebauer, C. L. The relation between left-right and upper-lower visual field differences. In S. Christman (Ed.), *Cerebral asymmetries in sensory and perceptual processing*. Amsterdam: Elsevier, 1997.
- (121) Niebauer, C. L., and Christman, S. D. Upper and lower visual field differences in categorical and coordinate judgments. *Psychonomic Bulletin & Review*. 1998, 5:147-151.
- (122) Previc, F. H. Functional specialization in the lower and upper visual fields in humans: its ecological origins and neurophysiological implications, *Behav. Brain Sci.* 1990,13: 519-575.
- (123) Osaka N. Apparent motion in the upper and lower peripheral visual field, *Perception*. 1993, 33: S80-S81.
- (124) Vogel, J.J, Bowers, C. A and Vogel, D.C . Cerebral lateralization of spatial abilities: A meta-analysis. *Brain and Cognition*. 2003,52: 197-204.
- (125) Toga, W. and Thompson, P.M. Mapping brain asymmetry, *Nature Reviews Neuroscience*. 2003, 4: 37 -48
- (126) Rogier E. Hagenbeek and Jan W. Van Strien Left-Right and Upper-Lower

- Visual Field Asymmetries for Face Matching, Letter Naming, and Lexical Decision. *Brain and Cognition*. 2002, 49: 34-44.
- (127) Edwards, M., and Badcock, D. R. Asymmetries in the sensitivity to motion in depth: a centripetal bias. *Perception*. 1993, 22: 1013-1023.
- (128) Fukusima, S. S., Faubert, J. Perceived length in the central visual field: evidence for visual field asymmetries. *Vision Research*. 2001, 41: 2119-2126.
- (129) 陈华富, 尧德中. 一种基于小波变换的功能磁共振数据处理方法. *信号处理* 2001, 17 增刊: 572 - 575.
- (130) Ardekani BA, Bachman AH, Helpner JA. A quantitative comparison of motion detection algorithms in fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2001, 19: 959-963 .
- (131) Hsu CC, Wu MT, Lee C. Robust image registration for functional magnetic resonance imaging of the brain. *Med Biol Eng Comput*. 2001, 39: 517-524.
- (132) Biswal BB, Hyde JS. Contour-based registration technique to differentiate between task-activated and head motion-induced signal variations in fMRI. *Magnet Reson Med*. 1997, 38: 470-476.
- (133) Cain SC, Hayad MM, Armstrong EE. Projection-based image registration in the presence of fixed-pattern noise. *IEEE Trans on Image processing*. 2001, 10:1860-1872.
- (134) Davatzikos CA, Prince JL, and Bryan RN. Image registration based on boundary mapping. *IEEE Trans., Med. Imag*. 2001, 15:112-115.
- (135) Elsen PA, Pol EJD, Sumanaweera TS, et al. Grey value correlation techniques used for automatic matching of CT and MR brain and spine images. *Proc SPIE*. 1994, 2359:227 - 37.
- (136) Maas LC, Frederick BD, Renshaw PF. Decoupled automated rotational and translation registration for functional MRI time series data: the DART registration algorithm. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1994, 37: 131-139.
- (137) Rorden C. MRicro software. <http://www.psychology.nottingham.ac.uk>
- (138) Chen H, Yao D. An Extended Projection-Based Image Registration Algorithm, *Chinese Journal of Electronics*. In press.

参考文献

- (139) 陈华富, 周群, 尧德中 李如海, 一种新的 fMRI 投影图像配准技术, 电子与信息学报 2003, 25 增刊, 92-95.

致 谢

首先我要真诚地感谢我的恩师尧德中教授。他渊博的知识、深厚的素养以及严谨的学术态度、勤勉的工作作风都给我求知的动力，鞭策我不断向前。论文的立题，各项工作的进展到最后完成，都得到了尧德中教授的悉心指导。

感谢生命科学与技术学院和应用数学学院的各位领导和老师在我学习期间给予的无私的帮助和指导。

感谢本实验室曾敏博士对英文论文的多次修订工作。感谢李永杰、付霆、周群、刘铁军、曾翎、徐鹏等博士在生活和学习中的帮助。感谢杨兰硕士在 fMRI 的模型的仿真和袁红硕士在 fMRI 的聚类分析所作的工作。感谢实验室的全体老师和同学在五年的博士生活的关心和照顾。

最后感谢我的父母和家人，他们对我在生活上的关怀、精神上的支持，是我一生都难以报答的。

感谢中国科学院研究生院、生物物理所北京认知实验室的陈霖院士、卓彦研究员、刘祖祥副研究员、王波、周天罡等老师和同学的对 fMRI 实验数据的采集和心理学方面的指导；感谢美国德克萨斯大学健康医学中心高家红教授 fMRI 的理论指导；感谢中国人民解放军南京军区南京总医院，卢光明教授和张志强对癫痫 fMRI 数据的采集和讨论；感谢南方医科大学的陈武凡教授 973 首席科学家对医学图像处理等方面的讨论和 973 项目的支持；感谢国际磁共振中心（fMR center）和英国伦敦 Wellcome 实验室提供的大量的 fMRI 数据。

感谢：国家自然科学基金青年基金（30200059）和国家自然科学基金国际合作项目、霍英东青年基金(91041)、国家自然科学基金重点项目（90208003）和 973 项目（2003CB716106）等项目的资助。

作者攻读博士期间的研究成果、已发表和录用的论文

一. 第一作者论文

国际刊物论文:

1. Huafu Chen, Dezhong Yao, Gaussian Convolution Model of the BOLD response of functional MRI, NeuroImage, Volum: 22, Supplement 1, WE 145. (HBM meeting), 2004.
2. Huafu Chen, Dezhong Yao, Ling Zeng. A BFGS-ICA Algorithm and Application in Localization of Brain Activities. Neurocomputing 录用 (SCI, EI 刊物).
3. Huafu Chen, Dezhong Yao, Zuxiang Liu. A comparison of Gamma and Gaussian dynamic convolution models of the fMRI BOLD response. Magnetic Resonance Imaging, In press (SCI 刊物) 录用.
4. Huafu Chen, Dezhong Yao, zhuxiang Liu. Analysis of the fMRI BOLD Response of Spatial Visual. Brain Topography. 2004, 17(1):39-46. (SCI)
5. Huafu Chen, Dezhong Yao, Lan Yang. An extend Gamma dynamic model of functional MRI BOLD response. Neurocomputing, 2004, 61:395 - 400 (SCI, EI).
6. Huafu Chen, Dezhong Yao. Discussion on the choice of separation component in fMRI data analysis by Spatial Independent Component analysis. Magnetic Resonance Imaging, 2004 22 (6): 827-833 (SCI, Medline).
7. Huafu Chen, Dezhong Yao. A composite ICA algorithm and the application in localization of brain activities. Neurocomputing, 2004, 56(1): 429-434 (SCI, EI) .
8. Huafu Chen, Dezhong Yao, Yan Zhuo, Lin Chen. Analysis of fMRI Data by Blind Separation into Independent temporal Component, Brain topography. 2003, 15(4): 223-232 (SCI) .
9. Huafu Chen, Dezhong Yao, Lin Chen. A New Method for Detecting Brain Activities from fMRI Dataset, Neurocomputing 2002, 48: 1047-1052 (SCI, EI).

国内刊物论文:

10. Huafu Chen, Dezhong Yao, Sue Becker, Yan Zhuo, Min Zeng, Lin Chen. A New Method for fMRI Data Processing: Neighborhood Independent Component Correlation Algorithm and Its Preliminary Application. Science in China Series F(《中国科学》英文版), 2002, 45(5):373-382 (SCI).
11. Huafu Chen, Dezhong Yao. An Extended Projection-Based Image Registration Algorithm, Chinese Journal of Electronics. 2005, 14 (1): 93-95 (SCI,EI).
12. Huafu Chen, Qun Zhou, Dezhong Yao, Min zeng. An fMRI Data Processing Method Using A New Composite ICA algorithm, Chinese Journal of Electronics, 2004, 13 (3): 540-543 (SCI, EI).
13. Chen Huafu, Niu Hai. Detection the character wave in epileptic EEG by Wavelet. Journal of Electronic Science and Technology of China, 2004, 2(1): 1-3.
14. Chen Huafu, Yao Dezhong. Two Dimensional Spatial Independent Component Analysis and Its Application in fMRI data process. Journal of Electronic Science and Technology of China, 录用.
15. 陈华富, 尧德中, S. Becker, 卓彦, 曾敏, 陈霖. 一种新的 fMRI 数据处理方法: 邻域独立成分相关法及其初步应用. 中国科学, E 辑, 32(5): 685-692
16. 陈华富, 尧德中, 周可, 周天罡, 卓彦, 陈霖. 一种基于独立成份分析的功能磁共振数据处理方法. 生物医学工程学杂志, 2002, 19(1): 25-28 (Medline)
17. 陈华富, 尧德中. 独立成份分析的信息极大快速算法. 信号处理. 2001, 17(4), 363-366.
18. 陈华富, 尧德中. 独立成份分析的梯度算法及应用. 信号处理. 2001, 17(6): 506-509.
19. 陈华富, 尧德中. 一种基于小波变换的功能磁共振数据处理方法. 信号处理

2001, 17 增刊: 572 - 575.

20. 陈华富, 周群, 尧德中, 李如海, 一种新的 fMRI 投影图像配准技术. 电子与信息学报 2003, 25 增刊, 92-95.
21. 陈华富, 尧德中. 独立成份分析及其应用的研究进展. 生物医学工程学杂志. 2003. 20 (2): 336-370 (Medline)

国际国内会议论文:

22. Huafu Chen, Dezhong Yao. A fMRI data processing method using projection technique, Proceedings of the 2003 IEEE International Conference on Robotics, Intelligent Systems and Signal Processing, 1235-1239.
23. Huafu Chen, Dezhong Yao, Ting Fu. A New Composite - ICA algorithm and its Application in fMRI Data Processing. IEEE the first International Conference on Communications, Circuits and Systems (ICCCAS), 2002. 7, 1098-1102.
24. Chen Huafu, Zeng Min, Yao Dezhong. Independent Component Analysis in Extracting Characteristic signals in EEG. Proceedings of IEEE-EMBS APBME' 2000 Conference 189-190.
25. Huafu Chen, Dezhong Yao, Min Zeng, Zuxiang Liu Yan Zhuo Silu Fan Lin Chen. Detecting Cortical Activities from fMRI Data Using Delay MUSIC Algorithm, The third International conference on cognitive science (ICCS2001), 70.
26. Huafu Chen, Dezhong Yao, zhuxiang Liu. Nonlinear dynamic models of functional MRI BOLD response. International conference on biophotons and biophotonics. 2003, October, pp. 41.
27. Huafu Chen, Yao dezhong, Yang Lan, Yin Gang, Xu Peng. The two dimension independent component analysis and application. 第十二届神经计算学术会议, 2002, 12, 607-610.

二. 合作发表的论文

28. 罗棻, 陈华富, 尧德中. 基于投影的 fMRI 时间序列图像配准方法研究. 电子科技大学学报, 2004, 33(4):410-413.
29. Ting Fu, HuaFu Chen, Dezhong Yao. Noise Reduction by a New Iterative Weighted Sparse Decomposition Algorithm. IEEE the first International Conference on Communications, Circuits and Systems (ICCCAS), 2002.7, 909-914.
30. Yuan Hong, chen huaFu , Yao dezhong. A New General linear Convolution Model For fMRI Data Process. Journal of Electronic Science and Technology of China, 录用.
31. Dezhong Yao , HuaFu Chen, Sue Becker ect. An fMRI data analysis method using a fast Infomax-based ICA algorithm. IEEE Canadian Coference on Electrical and computer Engineering , 2001: 1105-1110 (EI) .
32. 徐鹏, 陈华富, 刘祖祥, 尧德中. 一种基于稀疏分解去除 EEG 信号中 MR 伪迹的新方法. 生物医学工程学杂志, 录用.
33. 陈立伟, 刘铁军, 陈华富, 尧德中. 基于 ICA 的眼电伪迹自动消除方法. 电子科技大学学报, 2004, 33 增刊: 35-38

三、投稿正在审理中的国际刊物论文

1. HuaFu Chen , Dezhong Yao , Wufan Chen , Lin Chen. Delay Correlation Subspace Decomposition Algorithm and Its Application in fMRI. **Submit**
2. HuaFu Chen, Hong Yuan, Dezhong Yao, Lin Chen , Wufan Chen. An Integrated Neighborhood Correlation and Hierarchical Clustering approach of Functional MRI. **Submit**
3. HuaFu Chen, Dezhong Yao, Zhiqiang Zhang, Yang Xia, Guangming Lu. Localization of epileptic activities using spatial- temporal independent component analysis. **Submit**
4. HuaFu Chen, Dezhong Yao, Ruhai Li, Wufan Chen. A Projection-Based Image Registration Algorithm and Application. **Submit**

成果和参加的科研项目

一. 成果

1. 论文 Huaifu Chen, Dezhong Yao. A composite ICA algorithm and the application in localization of brain activities. Neurocomputing, 2004, 56(1): 429-434 被列为 Neurocomputing, Most Downloaded articles January- March 2004

[Http://www1.elsevier.com/pub/14/12/show/top25.htm?issn=09252312](http://www1.elsevier.com/pub/14/12/show/top25.htm?issn=09252312)

2. 尧德中, 陈华富, 曾敏, 李永杰, 周映春, “脑电问题的等效分布源理论及脑功能分析相关技术研究”, 四川省科技进步三等奖(2002)

二. 科研项目

1. 负责的在研科研项目:

- 1) 国家自然科学基金青年基金项目: 基于动力学模型的 fMRI 数据处理新方法研究(30200059) (2003.1-2005.12)
- 2) 教育部霍英东青年教师基金: 独立成分和稀疏成分理论在脑功能信息分析中的应用(91041) (2004.1-2006.12)
- 3) 国家自然科学基金国际合作项目: 人脑第十次国际会议(2004.5-2004.8)

2. 参加的在研科研项目:

- 1) 国家自然科学基金重大研究计划重点项目: 脑功能信息提取新技术及其自主软件平台(90208003) (第二) (2003.1-2006.12)
- 2) 973 项目二级子项目: 电生理信号的三维逆问题求解与信息融合(2003CB716106) (2004.1-2007.12)