

分类号: B8451

单位代码: 10346

密 级: 无

学 号: 20161101004037



硕士学位论文

中文论文题目: 基于功能磁共振的脑熵研究

英文论文题目: Research on fMRI-based Brain Entropy

申请人姓名: 宋东辉

指导教师: 王 泽

合作导师: _____

专业名称: 临床认知神经科学

研究方向: 静息态功能磁共振

所在学院: 教育学院

论文提交日期 2019 年 03 月

基于功能磁共振的脑瘤研究

论文作者签名: 宋东辉

指导教师签名: 邱静

论文评阅人 1: _____

评阅人 2: _____

评阅人 3: _____

评阅人 4: _____

评阅人 5: _____

答辩委员会主席: 祝汉灿

委员 1: 翁旭初

委员 2: 王金辉

委员 3: 王 泽

委员 4: 张得龙

委员 5: 胡治国

委员 6: 赵 静

答辩日期: 2019 年 5 月 24 日

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。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 杭州师范大学 或其他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。

学位论文作者签名: 宋东辉 签字日期: 2019 年 5 月 24 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 杭州师范大学 有权保留并向国家有关部门或机构送交本论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权 杭州师范大学 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和传播，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适用本授权书)

学位论文作者签名: 宋东辉

导师签名: 宋东辉

签字日期: 2019 年 5 月 24 日

签字日期: 2019 年 5 月 24 日

致谢

人生天地间，忽如远行客。在这三年的停留如白驹过隙，一晃而过，回首过往，如在眼前，有着太多的回忆难以忘怀，也有着太多的人需要感谢。

人生所到知何似？从杭城的风花雪月，首尔的惠风和畅，山城的火锅串串，魔都的黄浦外滩到天荒坪的夜色星光，从徽州的粉墙黛瓦，浙南的仙都石村，新加坡的阳光海岸，大漠之南的沙漠草原，再到彩云之南的古城山水，夹杂着入学之初的茫然无知，初次出国的兴奋好奇，往返二院的疲惫匆忙，论文接收的欣喜若狂以及大家一起玩耍的欢声笑语把时间分成了一段又一段。虽然人生中许多过往如飞鸿踏雪泥，但这些年与大家一起去过的地方，看过的风景，吃过的美食混杂着种种心情将这段时光酿成最难忘的回忆，如陈年之酒历久而弥新！

感谢这些年陪伴我，留给我这段美好回忆的老师和同学们，没有他们给予我如此多的帮助与支持我将不可能完成这些工作并且度过一段愉快的研究生生活。首先感谢我的导师王泽博士。这些年来他的悉心指导与教诲使我受益颇多。以前觉得王老师好在他的慷慨无私，使我不必担心生活之困，可以心无旁骛专心于学习研究；好在他的认真负责，使我不惧研究之困，遇到大小问题他都可以不顾自身繁忙及时回复解决；好在他的支持鼓励，使我能够站在世界学术的舞台，接触到学术前沿；后来想想这几年的“目无尊长”，“肆无忌惮”，才发现对于我来说王老师最好的方面应该是他的开放与包容，认真严谨而不拘于形式，遇到王老师可谓三生有幸。另外感谢翁旭初老师，犹记当初复试时翁老师的点头鼓励，在百忙之中帮忙写推荐信；感谢臧玉峰老师开学之初允许我去“蹭”他们的组会并且

提供了本研究中的部分数据 ;这三年间还有许多师兄师姐同学们在学习和生活中
给了我许多帮助与支持 ,在此特别感谢领我入门的彭伟师兄 ;教我做实验以及帮
助我收了不少数据的常达师兄和张健师兄 ;帮助招募实验被试和报销的高昕师姐 ;
帮助进行数据扫描的葛秋和王罗羽 ;不顾风雨合作一起做实验的尚圆奇同学 ;以
及一起吃喝玩乐的沈卓雯师妹。感谢一起生活三年的舍友刘志 ,王宁凯 ,邓信平。
最后感谢我的家人 ,感谢这么多年来他们的辛苦付出和默默支持。

人生如逆旅 ,我亦是行人。最后愿那些帮助和支持过我的人们无论在天涯海
角都有着阳光灿烂的日子 !

宋东辉

2019年5月20日

恕园 19号楼 305

摘要

熵表示系统不规则性和信息处理能力。人脑是世界上最复杂的系统之一，使用脑熵 (BEN) 来评估大脑复杂性可能提供一些物理特征来增加我们对脑活动的理解。在过去使用脑电数据已经对 BEN 进行过评估，但是由于缺乏足够的空间分辨率，最近我们使用样本熵提出了基于功能磁共振的 BEN 测量方法。并且最近的 BEN 研究已经确定了正常 BEN 分布模式，另外也有一些研究发现了在衰老和脑疾病上的 BEN 变化，这些先期研究清楚地表明了 BEN 很可能会成为一个新兴的生物标记。正因为它相对比较新颖，在临床或基础的认知神经科学界，BEN 的接受度还相对较低。究其原因，一是 BEN 与现有广为人知的方法之间的关系不清晰，二是 BEN 是否可逆，是否能反映神经调控或治疗效果不得而知。围绕 BEN 这个前沿课题，本论文课题主要解决以上两个关键问题。在第一部分我们研究 BEN 与脑血流(CBF)，比率低频振幅 (fALFF) 之间的关系，为 BEN 作为测量静息态脑活动的一个新指标提供更多证据；在第二部分，我们研究左侧背外侧前额叶(DLPFC)高频重复经颅磁刺激(rTMS)对 BEN 的影响，来验证 BEN 对神经调控的敏感性和作为潜在地生物标记提供证据。

第一部分 静息态 BEN 与 CBF，fALFF 之间的关系

熵是人脑的基本特征。使用基于 fMRI 的 BEN 映射，在正常脑和神经精神疾病中越来越多地发现了有趣的发现。由于 BEN 仍然相对较新，一个经常被提出的问题是，与其他更成熟的大脑活动指标相比，这一衡量标准可以告诉有多少新信息。该研究旨在通过检查 BEN 和两种广泛使用的静息状态脑状态测量方法

CBF, fALFF 之间的关系来解决这个问题。从一个大样本被试中获得的 fMRI 数据用于计算三个指标;通过皮尔逊相关分析在每个体素上评估模态间关联。结果表明在眶额皮层 (OFC) 和后部颞下回 (ITC) 区域 BEN-CBF, BEN-fALFF 有中等到强的正相关关系; 在视觉皮层 (VC), 纹状体, 前部 ITC, 运动网络, 楔前叶和外侧顶叶皮层中发现 BEN-fALFF 有着强的负相关关系。在内侧眶额皮层 (MOFC), 内侧前额叶 (MPFC), 左侧角回和左前额叶中发现了 CBF-fALFF 有强的负相关关系。三种测量方式之间的相关关系也存在着显著的性别差异。我们的数据清楚地表明, BEN 提供了 CBF 和 fALFF 无法揭示的独特信息。

第二部分 rTMS 对 BEN 的影响

最近的研究已经确定在正常大脑中显示出有趣的 BEN 分布模式及其由于衰老和脑部疾病引起的变化。但是一个具有重要科学和临床重要性的问题, 使用非侵入性神经调节是否可以调节 BEN 仍然是未知的。本研究的目的是使用高频 rTMS 来解决这个开放性问题。应用 20Hz rTMS 或 SHAM (对照) 刺激之前和之后获得的静息状态 fMRI 计算 BEN。与 SHAM 相比, 20Hz rTMS 减少了内侧眶额皮层和膝下扣带回 (MOFC/sgACC) 中的 BEN, 表明其中信息处理减少, 这可能是由于左侧 DLPFC rTMS 增强的自上而下调节。左侧 DLPFC (靶点) 与大脑其他部位之间的功能连接性 (FC) 未观察到显著变化, 表明 rTMS 可能不会影响 FC 尽管它可能使用 FC 来转移其效果或及时性信息。我们的数据证明 rTMS 可以调节 BEN, BEN 可用于监测 rTMS 效应。

关键词：功能磁共振成像(fMRI),脑熵(BEN) , 脑血流(CBF) , 比率低频振幅(fALFF) , 重复经颅磁刺激(rTMS)

Abstract

Entropy indicates system irregularity and the capacity for information processing. The human brain is one of the most complex systems in the world, and using brain entropy (BEN) to assess brain complexity may provide more physical characters to increase our understanding of brain activity. In the past, BEN has been evaluated using EEG data, which lack sufficient spatial resolution, we recently proposed an fMRI-based method, then normal BEN distribution patterns were identified, and others studies have found alters of BEN in aging and brain diseases that indicate the possibility of BEN as a newly-developing biomarker. Acceptance of BEN is relatively low in the clinical or basic cognitive neuroscience due to its relatively novelty. The deep-seated reason is that the relationship between BEN and the well-known methods is not clear, whether BEN is reversible, whether it can reflect the effects of neuromodulation or treatment is also unknown. Following the frontier topic-BEN, this research mainly solves two pivotal problems. In the first part, we study the associations between BEN and cerebral blood flow (CBF), fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) at resting state brain, in order to provide more evidence for BEN as a new indicator of activity; in the second part, we investigated the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the left lateral dorsolateral prefrontal (DLPFC) on BEN to verify the sensitivity of BEN and provide evidence for BEN as a potential for biomarkers.

Part 1 Associations of Brain Entropy to Cerebral Blood Flow and fractional Amplitude of Low-Frequency Fluctuations in the Resting Brain

Entropy is a fundamental trait of human brain. Using fMRI-based BEN mapping, interesting findings have been increasingly revealed in normal brain and neuropsychiatric disorders. As BEN is still relatively new, an often-raised question is

how much new information can this measure tell about the brain compared to other more established brain activity measures. The study aimed to address that question by examining the relationship between BEN and CBF and the fALFF, two widely used resting state brain state measures. fMRI data acquired from a large cohort of normal subjects were used to calculate the three metrics; inter-modality associations were assessed at each voxel through the Pearson correlation analysis. A moderate to high positive BEN-CBF and BEN-fALFF correlations were found in orbito-frontal cortex (OFC) and posterior inferior temporal cortex (ITC); Strong negative BEN-fALFF correlations were found in visual cortex (VC), anterior ITC, striatum, motor network, precuneus, and lateral parietal cortex. Positive CBF-fALFF correlations were found in medial OFC (MOFC), medial prefrontal cortex (MPFC), left angular gyrus, and left precuneus. Significant gender effects were observed for all three metrics and their correlations. Our data clearly demonstrated that BEN provides unique information that cannot be revealed by CBF and fALFF.

Part 2 The impact of rTMS on BEN

Recent research has identified shown interesting entropy distribution patterns in normal brain and its changes due to aging and brain disorders. A question of great scientific and clinical importance is but it remains unknown for whether BEN can be modulated using non-invasive neuromodulations. The purpose of this study was to address this open question using high-frequency rTMS. BEN was calculated from resting state fMRI acquired before and after applying 20Hz rTMS or SHAM (control) stimulation. As compared to SHAM, 20Hz rTMS reduced BEN in medial orbito-frontal cortex and subgenial anterior cingulate cortex (MOFC/sgACC), suggesting meaning a reduced information processing therein, probably as a result of the enhanced top-down regulation by the left DLPFC rTMS. No significant changes were observed to the functional connectivity (FC) between the left DLPFC (the target site) target site to the

rest of the brain, suggesting that rTMS may not affect FC though it might use FC to transfer its effects or the ad hoc information. Our data proved that rTMS can modulate BEN and BEN can be used to monitor rTMS effects.

Keywords: Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Brain Entropy (BEN), Cerebral Blood Flow (CBF), Fractional Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (fALFF), Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

缩略词表

缩略词	英文全称	中文全称
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuations	低频震荡振幅
ASL	Arterial Spin Labeling	动脉自旋标记
BEN	Brain Entropy	脑熵
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent	血氧水平依赖
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling	连续动脉自旋标记
CBF	Cerebral Blood Flow	脑血流
CSF	Cerebro-Spinal Fluid,	脑脊液
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex	背外侧前额叶
DMN	Default Mode Network	默认网络
FA	Flip Angle	翻转角
FC	Functional Connectivity	功能连接
fALFF	Fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations	比率低频振幅
FWHM	Full width at half maximum	半高全宽
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging	功能磁共振成像
FOV	Field of View	视野
GM	Grey Matter	灰质
ITC	Inferior Temporal Cortex	颞下回
MPFC	Medial Prefrontal Cortex	内侧前额叶

MNI	Montreal Neurological Institute	蒙特利尔神经研究所
MOFC	Medial Orbito-frontal Cortex	内侧眶额皮层
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
OFC	Orbito-frontal Cortex	眶额皮层
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling	脉冲动脉自旋标记
pCASL	Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling	伪连续动脉自旋标记
PFC	Prefrontal Cortex	前额叶
PVEs	Partial Volume Effects	部分容积效应
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	重复经颅磁刺激
sgACC	Subgenial Anterior Cingulate Cortex	膝下扣带回
SMA	Supplementary Motor Area	辅助运动区
SPM	Statistical Parametric Mapping	统计参数图
STG	Superior Temporal Gyrtls	颞上回
TE	Echo Time	回波时间
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation	经颅磁刺激
TR	Repetition Time	重复时间
VC	Visual Cortex	视觉皮层
WM	White Matter	白质

目 录

致谢	I
摘要	III
ABSTRACT	VI
缩略词表	IX
目 录	XI
1 前言	1
1.1 磁共振成像	1
1.1.1 功能磁共振成像	1
1.1.2 动脉自旋标记成像	4
1.2 脑熵	6
1.2.1 脑熵研究进展	6
1.2.2 脑熵计算方法	8
2 第一部分 脑熵与脑血流, 比率低频振幅的关系	10
2.1 问题提出与研究假设	10
2.2 方法	11
2.2.1 实验参与者	11
2.2.2 磁共振数据获取	11
2.2.3 图像预处理	12
2.2.4 BEN 计算	13
2.2.5 CBF 计算	13
2.2.6 fALFF 计算	13
2.2.7 统计分析	14
2.3 结果	15
2.4 讨论	19
3 第二部分 左侧 DLPFC 高频 RTMS 对脑熵的影响	23

3.1 问题提出与研究假设.....	23
3.2 方法.....	24
3.2.1 实验参与者与实验设计.....	24
3.2.2 TMS 参数.....	26
3.2.3 磁共振数据获取.....	26
3.2.4 图像预处理.....	27
3.2.5 BEN 图像计算.....	28
3.2.6 静息态 FC 计算.....	28
3.2.7 统计分析.....	28
3.3 结果.....	29
3.4 讨论.....	30
4.总结	33
参考文献.....	35
作者简历.....	45

1 前言

1.1 磁共振成像

1.1.1 功能磁共振成像

由于功能磁共振 (Functional Magnetic Resonance Imaging , fMRI) 具有高空间分辨率、较高的时间分辨率、可以非侵入地研究脑高级功能等独特优势，它的出现极大地推动了神经科学的发展，现在 fMRI 已经广泛地应用在正常人类脑功能和各类心理精神疾病的研究当中^[1]。 fMRI 主要是通过血氧水平依赖 (Blood Oxygen Level Dependent , BOLD) 的成像方法。 BOLD 的基本原理是当大脑受到外界刺激或者执行功能任务时候神经元消耗能量以后，大脑会自动增加脑血流，以迅速补充消耗的能量。有趣的是脑血流增加的量远超所需的量，导致新增能量和养分远超消耗掉的缺口部分，而这部分多出的能量和氧气不能在神经元中存储只能进入静脉血管流走。直接结果是相应区域的静脉血管中的氧化血红蛋白含量大大超过脱氧血红蛋白含量。由于氧合血红蛋白是逆磁性，而脱氧血红蛋白是顺磁性，使局部磁化率发生改变，这就导致磁共振图像信号对比增强^[2]。但是 BOLD 信号也有不足之处，主要是 BOLD 是对氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白含量的对比变化的测量，并不能定量测量神经元活动信息，并且会受到周围大血管内的血液信号影响。

早期的 fMRI 主要是任务态 fMRI 研究，在任务态研究当中，根据刺激呈现方式主要有区块 (block) 实验设计，时间相关设计和混合设计^[3]。 fMRI 研究最

早是采用区块设计，其实验操作的基本单元是区块,就是把具有相同性质的实验任务组成一系列的刺激作为一个区块,通过刺激叠加的方式来获得 BOLD 信号，因此区块设计往往具有较高的信号检测力。但是区块设计依赖于纯插入原则和线性叠加原则,另外由于以区块的方式呈现相同刺激因此可能产生期望和习惯化效应。后来研究者引入了事件相关设计,也被称为单事件设计,其可以在比较短的时间内向被试随机呈现一个或者多个刺激,事件相关设计是由单个刺激引发的神经反应,其优势是实验呈现刺激的方式是通过事件而不是区块。但是由于事件相关设计只是提取研究者感兴趣事件引发的暂时皮层激活效应,缺少对于区块设计中一种持续状态相关的内容。因此后来发展出将区块设计和事件相关设计混合的混合实验设计,混合实验设计将实验分为任务区块和控制区块,在任务区块当中,刺激项在事件相关设计当中一样,可以随机呈现实验刺激,而区块之间的呈现模式则与区块设计一致,这样我们就可以对事件相关的刺激引发的短暂皮层激活和区块设计引发的持久的神经激活进行检测。后来的研究发现 BOLD 信号在静息状态下不同脑区低频震荡信号具有同步相关性,表明了低频信号具有生理意义^[4],随后由于默认网络(Default Mode Network, DMN)的发现,静息态的研究越来越受到研究者的重视。早期静息态主要关注于功能连接(Functional Connection, FC),随后提出连接组概念,再后来发展出动态功能连接^[5, 6]。除了 FC 的研究,后来 Zang 等人提出了一些局部检测方法,包括低频振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuations, ALFF)^[7, 8],比率低频振幅(fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations, fALFF)^[9],局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)^[10]。ALFF 是静息态 BOLD 信号通过带通滤波(一般为 0.01~0.08Hz)

后经快速傅里叶变换得到频谱，然后再开方。fALFF 是在 ALFF 的基础上提出来的，其定义为低频段与全频信号的比值，fALFF 更少受到生理噪声的影响而更能反映出自发脑活动，因此 fALFF 相对 ALFF 具有更稳定^[9]。ReHo 是计算一个体素与其周围相邻体素在时间序列上的相关性显示了大脑局部区域内神经元活动的一致性情况。

对于 fMRI 数据处理首先应该进行预处理，通常 MR 获取的原始数据为 DCM 格式，需要我们转化为 NIFTI 格式然后进行数据处理。由于刚启动机器等原因造成前面扫描数据不稳定，可以去除前面几个时间点。由于扫描过程当中，扫描整个大脑会扫描许多层，则层与层之间的扫描时间不一样，为了减小各层时间差异，需要进行时间层校正。头动会对数据带来很大的影响，虽然通常在扫描的过程当中都会让被试保持头不要动，但是也会与微小的头动状况，因此我们需要进行头动校正，通常通过刚体变换实现。由于结构像具有高分辨率而分析的功能像具有较低的分辨率，将清晰的结构像与功能图像进行配准，配准可以给我们提供更多细节和为接下来的空间标准化做准备。由于每个人的尺寸结构都不一样，需要将每个人的 fMRI 标准化到标准脑图谱模板上以便对不同个体和群体进行比较。但是容易丢失个体化的信息。通常使用高斯平滑核进行平滑，可以提高信噪比，消除伪影，提高分布正态性。但是会降低图像分辨率。进行静息态处理时候需要进行滤波，去除生理噪声的影响以反映自发脑活动。数据通常会受到生理噪声的影响要回归协变量，通常是头动参数，白质和脑脊液信号。进行预处理后根据实验设计进行相应地统计分析。现在关于 fMRI 数据分析和可视化已经有许多成熟的软件和工具包，包括国际上常用的伦敦大学学院的统计参数图（Statistical

Parametric Mapping, SPM)^[11] , 功能影像分析(Analysis of Functional NeuroImages, AFNI)^[12], FSL (FMRIB Software Library)^[13]等 , 国内的有臧玉峰团队基于 SPM 开发 REST 和 RESTplus^[14] , 该软件包能够对静息态数据进行预处理 , 静息态 fMRI 常用测量 FC , ALFF, ReHo 的计算以及其他一些功能。严超赣团队在 matlab 平台上基于 SPM 开发的 DPABI^[15] , 该软件包许多功能与 RESTplus 类似 , 里面包括动物数据的处理。贺永团队开发的脑网络工具 GRETNA^[16]和 BrainNet Viewer^[17]等。

1.1.2 动脉自旋标记成像

动脉自旋标记成像 (Arterial Spin Labeling , ASL) 是一种灌注磁共振 (Magnetic Resonance Imaging , MRI) 成像方式 , 灌注过程是指血流从动脉向毛细血管网灌注然后汇入到静脉的过程。一般灌注成像需注射外源性造影剂 , 如在 CT 当中用碘作为造影剂 , 而 ASL 利用动脉血中水质子作为内源性示踪剂。通过标记成像位置的血液 , 再通过控制图像来减去标记图像来获取灌注信号 , 控制图像通过无标记的控制脉冲来获取 , 以除去静态背景信号和控制磁化传递效应^[18]。由于其无创性 , 简单方便 , 现在广泛应用于脑血流(Cerebral Blood Flow, CBF)的测量^[19]。相对于 BOLD 信号 , ASL 灌注成像降低了低频信号漂移 , 这种减少使 ASL 灌注 fMRI 成为研究神经活动缓慢变化的有用工具 ; 激活幅度的被试内变异更低 , 增加了在具有高静态磁化率梯度的区域的信噪比 ; 有着更好的功能定位^[20]。根据血流标记的方法主要分为脉冲 ASL (Pulsed ASL , PASL) , 连续 ASL(Continuous ASL , CASL)和伪连续 ASL (Pseudo-continuous, pCASL) , PASL 是利用短脉冲对要流入采集区域的动脉中的水分子进行标记 , 操作简单 ,

容易实现，但是因为脉冲短，信噪比差。CASL 是利用连续快速的反转射频脉冲进行标记，其具有信噪比高，成像范围大等优点，但是需要长时间的脉冲来维持磁场方向和磁化方向夹角保持稳定，对设备要求高。而 pCASL 结合了两者的优点，利用连续的串的射频脉冲来模拟反转脉冲，是目前最先进的 ASL 技术。

ASL 数据处理不同于 fMRI，虽然前面我们已经提到 ASL 灌注成像有着许多优点，但是它的固有信噪比相对较低，需要特定的处理策略，预处理和数据分析最大化其敏感性至关重要，ASL 数据预处理中头动校正可以采用不同的方法，需要考虑空间平滑和标准化的顺序，因为两者都会引入微小的信号强度变化，这些变化在 CBF 校准过程中被放大。由于以上因素，^[20]结合以往 ASL 灌注成像数据分析工作，提出了一种 ASL 数据处理方法：1) 将原始 MRI 图像的整数格式转换为浮动格式; 2) 分别对控制和标记图像进行头动校正，并将标记图像配准到控制图像; 3) 对所有控制图像和标记图像的头动时间过程估计进行粗糙化；4) 进行空间平滑; 5) 对颅外体素进行掩蔽; 6) CBF 量化; 7) 选择没有尖峰图像的统计分析；8) 对个体被试的统计分析结果进行空间标准化; 9) 进行组水平分析。

有关 ASL 数据处 理 的 免 费 工 具 包 有 ASLtbx
(<https://cfn.upenn.edu/~zewang/ASLtbx.php>)。

除了 BOLD fMRI 和 ASL 还有许多 MRI 成像方式被用于认知神经科学的研究，如可以测量活体组织代谢物的化学成分和含量的磁共振波谱测量，可以进行白质纤维束跟踪的弥散张量成像等，越来越多的研究也开始关注多模态的成像方式，以及与其他研究工具结合一起用于认知神经科学的研究^[21-23]。

1.2 脑熵

1.2.1 脑熵研究进展

从 1850 年德国物理学家克劳修斯提出熵的概念^[24]，用于阐述热力学第二定律，到香农进一步提出信息熵^[25]，用来量化信息，把熵的概念进一步扩展，使得熵的概念和应用范围不断扩大，最终与正在发展的神经科学和脑科学不期而遇。

人脑是一个复杂的动态系统^[26, 27]，其通过随时间变化的时间活动来发挥作用。人脑难以捉摸的复杂性一直被认为是执行高度复杂的认知功能（如记忆和语言），适应内部神经元相互作用（如抑制）或适应不断变化的环境^[26, 27]。而熵与复杂性有关，尽管在复杂性达到峰值后两者会出现分歧^[26, 28-31]。但是由于难以定义复杂性度量，许多研究仍然使用熵近似地表示复杂性^[32, 33]。大脑活动的熵等同于根据香农信息理论^[25]的信息，表明大脑处理传入或传出信息的能力。高脑熵（Brain Entropy，BEN）通常代表人类大脑的有益特征，它可能为人类在不断变化的环境中更好地识别威胁和生存机会发挥了基本的进化作用^[34-37]。理论模型和实验数据表明，正常的大脑活动达到了时间活动的完全一致（coherent）（如昏迷或慢波睡眠）和更混乱（chaotic）之间的临界点^[38-43] 以最大化其复杂性来最大化其交互能力。然而，这种关键点和相应的复杂性可能会因老化^[44-46]或神经病理状况^[47-54]而改变。由于熵的理论和算法的发展，BEN 开始作为测量大脑复杂度的一种有效方法而越来越吸引着研究者们的注意。而通过表征大脑复杂性可以提供关于功能性脑功能和适应/相互作用及其在疾病状态期间的改变的系统观察，随后可以提供监测治疗或药物效应的敏感方法。

利用熵测量大脑复杂度有着多种测量方法，包括柯尔莫哥洛夫熵^[55, 56]，近似熵^[57, 58]，样本熵^[44, 59, 60]。从目前来看，在各种测量熵的方法上，样本熵要比其他的测量方式有着更多的优势。由于柯尔莫哥洛夫熵的计算需要数据无限长或足够长的数据，由于各种限制生理数据的收集常常并不能持续很长时间。而近似熵和样本熵则可以计算短数据，而由近似熵发展起来的样本熵则解决了近似熵计算自身匹配造成的有偏估计，其不依赖于数据长度，使得样本熵有着更好的相对一致性^[33, 59]。

随着熵计算方法的发展，可供其应用的数据范围也越来广。BEN 长期以来一直使用电生理学数据进行评估^[33, 61-64]，由于电生理数据缺少足够的空间分辨率，往往只能提供全脑熵值，最近越来越多的研究兴趣是使用 fMRI 数据来绘制 BEN 图谱^[65-72]。我们课题组近年提出了一种基于 fMRI 的方法^[59]，使用非参数熵-样本熵^[73, 74]来绘制整个大脑时间复杂度。该测量是基于血液动力学状态的熵测量，其考虑时间嵌入 (temporal embedding) 随时间的依赖性。使用 BEN 映射工具 (Mapping Toolbox)，我们发现正常的大脑在静息状态时呈现出结构和功能上有意义的 BEN 模式，并且这种模式在不同的时间内具有可重复性^[59]。随后我们观察到通过摄入咖啡因可以增强 BEN^[75]，BEN 显示了包括多发性硬化症^[70]，慢性吸烟^[76]和可卡因成瘾^[77]在内的疾病相关改变。其他研究组也报告了不同脑状态的 BEN 改变，包括正常衰老^[44]，精神分裂症^[78]和注意力缺陷多动障碍^[60]。这些研究证明了评估 BEN 作为各种脑疾病的生物标志物的潜力，也表明基于样本熵对 fMRI 数据时间序列的复杂度估计也是对是经典 fMRI 分析的有价值的补充方法，它可以提高对人类大脑功能的复杂性的理解^[79, 80]。因此 BEN 作

为对非线性系统复杂性的估计，为我们理解大脑功能提供新思路。

1.2.2 脑熵计算方法

这种基于 fMRI 的脑熵计算方法使用样本熵来计算，其计算方法如下：

在静息态 fMRI 数据中，每个体素的时间序列表示为 x ，则在具有 N 个时间点的数据中每个体素的时间序列表示为 $x = [x_1, x_2, x_3, \dots, x_{N-2}, x_{N-1}, x_N]$ 。然后在这些时间序列 x 中抽取一系列嵌入向量，称为 μ ，则在第 i 个时间点抽取预设维度为 m 的嵌入向量 $\mu_i = [x_i, x_{i+1}, x_{i+2}, \dots, x_{i+m-3}, x_{i+m-2}, x_{i+m-1}]$ ，($i = 1 \sim N-m+1$)。 $B^{m_i}(r)$ 为使用预先定义的长度阈值 r 来计算出来的 μ_j 到 μ_i 的距离小于 r 的数量 ($j = 1 \sim N-m$, 并且 $j \neq i$)。对于 维度 $m+1$ ，则有 $B^{m+1_i}(r)$ 。通过对所有可能向量的平均我们得到下面的计算公式。

$$B^m(r) = \frac{1}{(N-m)(N-m-1)} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (1)$$

$$A^m(r) = \frac{1}{(N-m)(N-m-1)} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^{m+1}(r) \quad (2)$$

计算得到样本熵如下：

$$SampEn(m, r, N, x) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (3)$$

根据该算法开发脑熵工具包可以在网上公开获取，获取地址为

<https://cfn.upenn.edu/~zewang>

2 第一部分 脑熵与脑血流，比率低频振幅的关系

2.1 问题提出与研究假设

BEN 是一个新的研究话题，关于 BEN 的研究正在不断增长，但是 BEN 与其他更广泛使用的大脑活动指标相比能够提供多少额外的信息一直不明确。本研究的目的是使用一个大样本来初步解决这个问题，更具体地说，我们将考虑 BEN 与 CBF 和 fALFF 可能的相关关系，这两种被广泛使用的静息态脑活动测量指标 [9, 81, 82]。由于 BEN 的性别差异一直尚未探讨，以及 CBF 存在着显著的性别差异，因此我们也将考虑性别所带来的差异。

CBF 是一种对局部脑功能至关重要的生理学测量，其与大脑新陈代谢耦合 [83-88]。因为 BEN 是由动态脑活动产生的，并不一定与 CBF 所表明的基线脑代谢有关，所以我们假设 BEN 在大部分脑中与 CBF 无关。相比之下，fALFF 用于量化经验频率范围 (0.01Hz-0.08Hz) 内的大脑活动 [9]。理论上，BEN 不是由包括 fALFF 中使用的经验性低频带在内的任何特定频段定义的，因此 BEN 和 fALFF 之间不存在确切的相关性。然而，ALFF 和 fALFF 的定义主要是因为在静息态下观察到的低频相干 (Coherent) 脑活动 [7, 8, 89]。换句话说，在静息态 fMRI 中，ALFF 和 fALFF 实际上反映了频谱中低频部分的信号一致性程度。那么较大的 ALFF 和 fALFF 将指示较高的一致性或规律性，并相应地降低不规则性也就是 BEN。因此我们假设 BEN 将与表现出强烈的低频相干活动的大脑区域内的 fALFF 呈负相关，但在大脑的其余部分不相关。

2.2 方法

2.2.1 实验参与者

招募到 107 名健康成人实验参与者（年龄： 31.49 ± 13.97 岁，49 名男性，58 名女性）。所有参与者均为右利手，并且没有报告神经或精神疾病史。要求他们在扫描时间前 12 小时不要喝任何含咖啡因的饮料。本研究严格遵守赫尔辛基宣言，并且研究程序经过杭州师范大学认知与脑疾病研究中心伦理委员会的批准，所有参与者在实验前均签署了书面知情同意书，实验后获取相应的报酬。

2.2.2 磁共振数据获取

所有磁共振影像都通过杭州师范大学认知与脑疾病中心的 3T 磁共振扫描仪 (General Electric, Waukesha, WI, USA) 来获取。在扫描期间，放置舒适且紧密的垫子以固定头部并减少头动。在扫描过程中让被试保持放松，头不要动，闭上眼睛，不要睡着。所有参与者都可以通过扫描仪室内的摄像机进行观察，在扫描过程中没有人发现任何人入睡，并且得到了参与者的确认。

高分辨率 T1 加权结构 MR 图像：采用 3D 扰相梯度回波序列 (3D-SPGR) 系列获取， $TR/TE = 8.1/3.39$ ms， $FA = 7^\circ$ ， $FOV = 256 \times 256$ mm 2 ，矩阵 = 256×256 ，层厚 1.0 mm，体素大小 1.0 mm 3 ，176 层，无间隔。

静息态 BOLD fMRI：使用 T2 *加权梯度 EPI 脉冲序列获取， $TR/TE = 2000/30$ ms， $FA = 90^\circ$ ， $FOA = 220 \times 220$ mm 2 ，矩阵 = 64×64 ，空间分辨率 3.4 mm 3 ，37 间隔层。总共在 8 分钟中获取 240 张图像。

脑血流图像：使用 3D pCASL 序列来获取。标记时间为 1450 ms, 延迟时间为 1520 ms。TR /TE = 4690 ms/10.86 ms。层厚 4 mm, 空间分辨率 3.7 mm³。另外, 获取参考质子密度加权图像以实现绝对血流量化。整个 ASL 采集需要大约 8 min 34 s。

2.2.3 图像预处理

使用基于 SPM12(WELLCOME TRUST CENTER FOR NEUROIMAGING , London , UK , <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) 的 DPARSF (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI)^[15](<http://rfmri.org/DPARSF>)对图像进行预处理。

将结构 MRI 配准到蒙特利尔神经病学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 标准脑空间中。灰质(Grey Matter, GM) , 白质(Whiter Matter, WM) 和脑脊液 (Cerebrospinal Fluid, CSF) 分割图在相同的空间标准化过程中生成。

对静息态 fMRI 进行如下预处理：从每个受试者的静息状态 fMRI 数据中删去前 6 个时间点以使图像强度达到稳态；使用中间层作为参考对其余图像进行时间层校正；静息态 fMRI 图像在空间上与高分辨率结构 MRI 配准。将 WM 和 CSF 分割图重新配准到静息态 fMRI 图像空间中，并重新采样以具有相同的图像分辨率作为用于提取平均 WM 和 CSF 信号的掩模(Mask)；使用如上所述从结构 MRI 估计的空间变换将静息态 fMR 图像卷曲到 MNI 空间中，并以 3×3×3 mm³ 的分辨率重新采样。回归头动和白质、脑脊液信号，未使用全脑信号回归；

空间平滑用半高全宽 (Full Width Half Maximum , FWHM) 为 6 mm 的各向同性高斯核进行；对静息态 fMRI 图像进行带通滤波 (0.01-0.08Hz) 以消除高频噪声和低频漂移 (计算 fALFF 时不执行此步骤)。

2.2.4 BEN 计算

在图像预处理之后，使用 BENtbx 计算 BEN。计算方式见 1.2.2，维度 $m = 3$ ，距离阈值 $r = 0.6$ 。所有体素的熵值的集合形成了 BEN 图谱，使用各向同性高斯平滑核 (FWHM = 6 mm) 平滑以抑制在每个脑的空间标准化期间可能无法精确对准的个体之间的结构性脑空间差异。

2.2.5 CBF 计算

使用在 GE AW 工作站上的软件计算 CBF 图。为了校正由 ASL MRI 中使用的大体素引入的部分容积效应 (Partial Volume Effects , PVEs)，使用 SPM12 将每个个体的结构图像分割成 GM , WM 和 CSF。然后对相应的 GM , WM 和 CSF 概率图进行配准和重采样与原始 ASL MRI 相同的分辨率。然后将 CBF 图标准化到标准化空间 (MNI 空间)。使用基于 PET (Positron Emission Computed Tomography , PET) 的方法对 PVEs 进行校正^[90]，最后使用将校正后的 CBF 图扭曲到 MNI 标准空间。

2.2.6 fALFF 计算

使用 DPARSF 对经过预处理后的静息态 fMRI 进行 fALFF 进行计算。将每个个体素的时间序列通过傅里叶变换到频域。将 0.01-0.08Hz 振幅除以整个频率

范围(即 0-0.25Hz)的振幅。低频振幅与整个频率范围的振幅的比值为 fALFF。

2.2.7 统计分析

使用皮尔逊相关分析对 BEN-CBF , BEN-fALFF 和 CBF-fALFF 进行逐体素 (voxel-wise) 相关分析。对女性和男性分别进行了 BEN-CBF , BEN-fALFF 和 CBF-fALFF 的相关分析 , 以检查任何潜在的性别影响。基于相关系数 r 而不是概率对相关图进行阈值处理 , 因为统计上显著的相关性可能不一定是强相关性。由于 $|r| < 0.3$ 通常被认为是弱相关性 , $|r|$ 的阈值使用 ≥ 0.3 , 其对于在该研究中进行的所有相关性分析实际上对于全组以及女性组男性组所有的 p 值均小于 0.05 , 分别为 $p \leq 0.0017$, $p \leq 0.0221$, $p \leq 0.0362$ 。簇大小 (cluster size) > 100 以去除超过阈值过小的簇 (cluster)。这里没有进行传统上逐体素影像与行为相关分析时所进行的多重比较校正 , 这主要是由于传统分析是将每个体素作为相同的回归因子 , 这里的计算是体素对体素之间相关计算。

为了统计评估 BEN-CBF , BEN-fALFF , CBF-fALFF 相关性的性别差异 , 根据方程 (3) 和方程 (4), 基于 Fisher's Z 变换将每个性别中获得的相关系数图分别转换成 Z 图。转换后的 Z 图使用 z 统计量来计算差异^[91]。

$$r' = \frac{1}{2} \log_e \left[\frac{1+r}{1-r} \right] \quad (3)$$

$$Z = \frac{r'_1 - r'_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}} \quad (4)$$

显著性水平定义为 $z > 1.96, p < 0.05$), 使用簇大小 > 100 用于去除超过阈值的小团块。通过双样本 t 检验比较 BEN , CBF , fALFF 之间的性别差异 , 显著性水平定义为在体素水平上 $p < 0.001$ 和簇大小 > 56 (使用基于 AFNI 提供的基于蒙特卡罗模拟的校正方法进行多重比较校正 , 模拟次数为 1000 , $\alpha < 0.05$)(<https://afni.nimh.nih.gov/>)。

2.3 结果

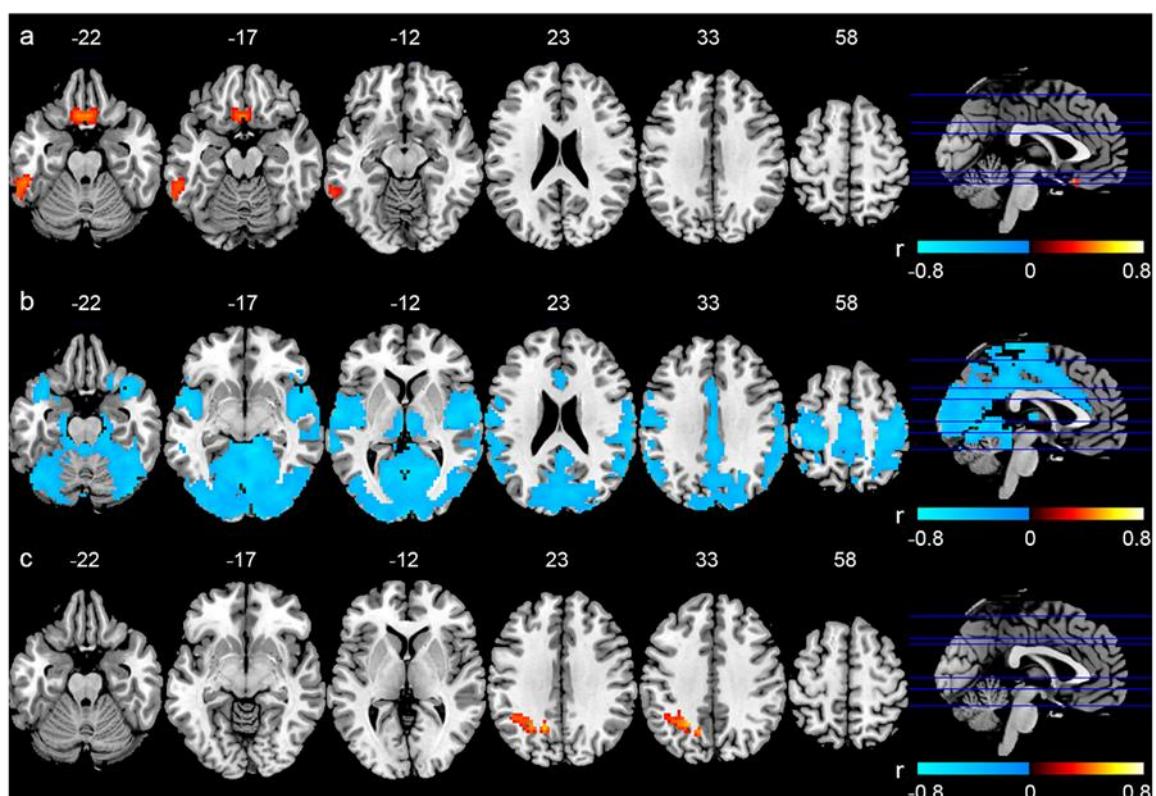


图 2.1 a) BEN-CBF 的皮尔逊相关系数图 ; b) BEN-fALFF 的相关系数图 ; c) CBF-fALFF 的相关系数图。暖色表示正相关; 冷色表示负相关。每层上方的数字表示沿 MNI 空间中的 z 轴的切片位置 , 也由右侧的矢状切片上覆盖的蓝线标记。

BEN-CBF, BEN-fALFF 和 CBF-fALFF 相关分析结果显示，在内侧眶额皮层 (Medial Orbito-frontal Cortex, MOFC), 左侧颞下回 (Inferior Temporal Cortex, ITC) BEN 和 CBF 具有显著的正相关 (图 2.1a);而在颞极, 岛叶, 丘脑, 颞上回 (Superior Temporal Gyrtls, STG), 中央前回, 中央后回, 辅助运动区 (Supplementary Motor Area, SMA), 楔前叶, 视皮层 (Visual Cortex, VC), 梭状回和舌回区域发现 BEN-fALFF 具有显著的负相关关系 (图 2.1b);而 CBF-fALFF 仅在左侧角回和左侧楔前叶区域发现正相关关系 (图 2.1c)。

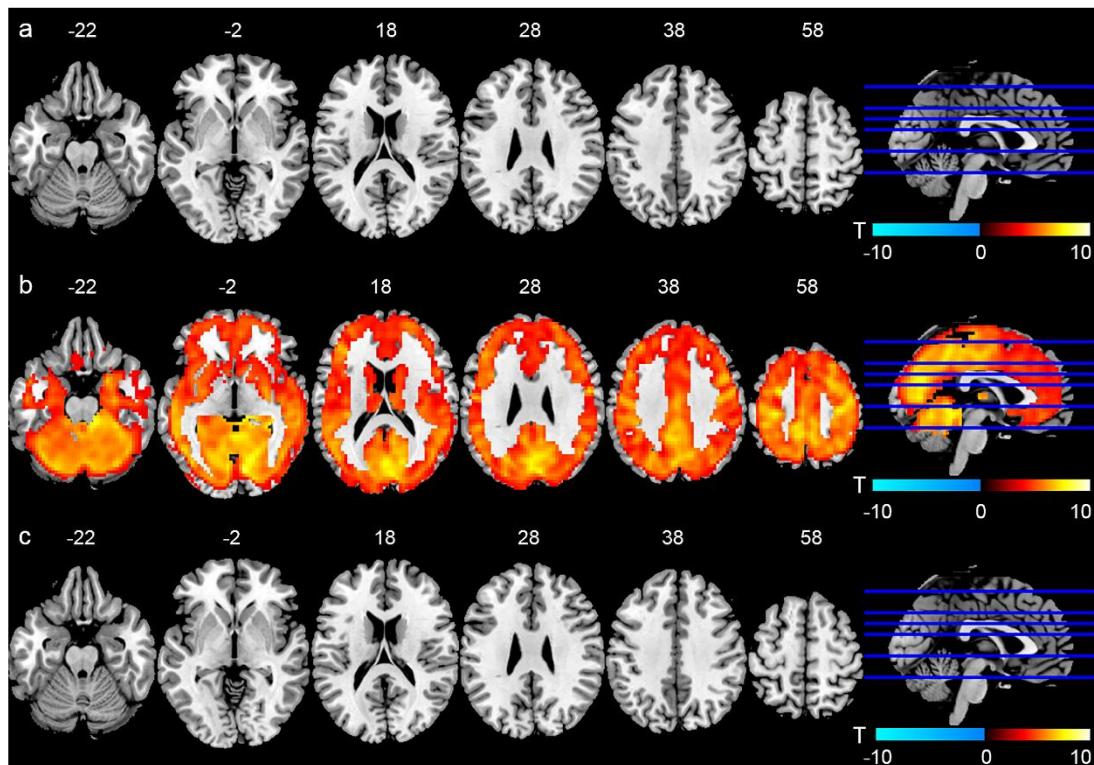


图 2.2 a) BEN 的性别差异；b) CBF 的性别差异；c) fALFF 的性别差异。暖色表示女性有着更高的值，冷色表示男性有着更高的值。每层上方的数字表示沿 MNI 空间中的 z 轴的切片位置，也由右侧的矢状切片上覆盖的蓝线标记。

图 2.2 表明了三种测量的性别差异。BEN 和 fALFF 均没有表现出显著的性别差异 (图 2.2a, 图 2.2c), CBF 具有明显的性别差异, 女性的 CBF 显著高于男性 (图 2.2b)。

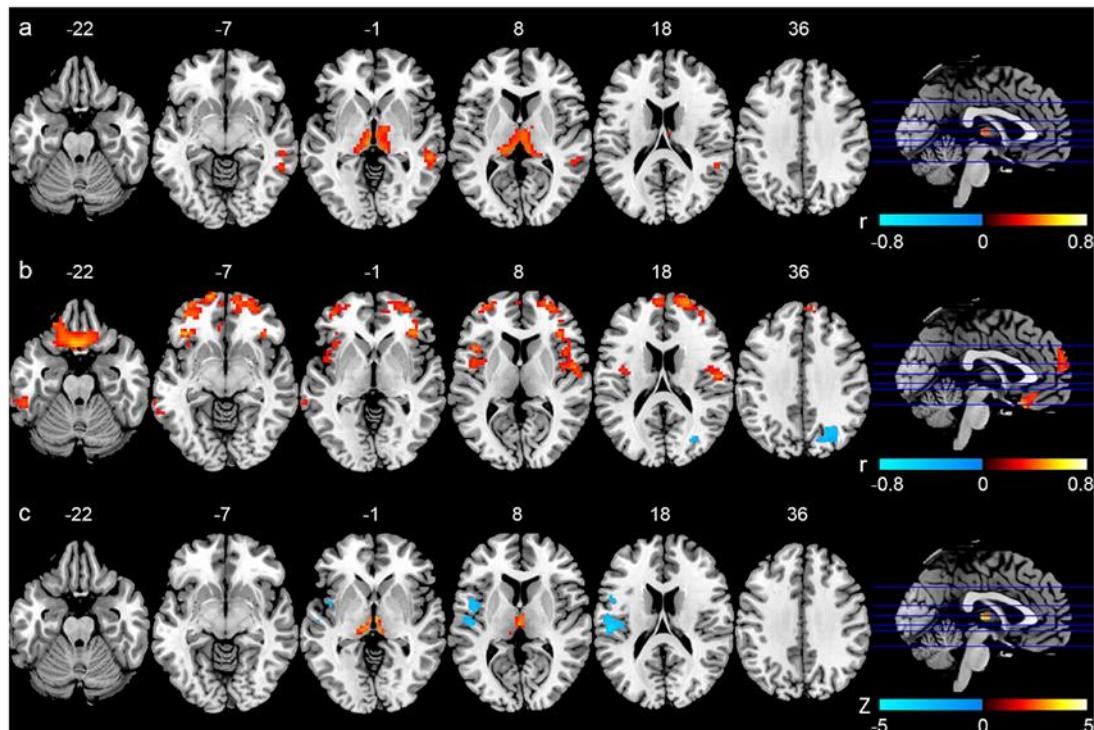


图 2.3 a)女性组 BEN-CBF 相关系数图 ; b) 男性组 BEN-CBF 相关系数图 ; c) BEN-CBF 相关性性别差异图。对于前两行, 暖色表示正相关; 冷色表示负相关; 最后一行, 暖色表示女性高于男性, 冷色表示男性高于女性。每层上方的数字表示沿 MNI 空间中的 z 轴的切片位置, 也由右侧的矢状切片上覆盖的蓝线标记。

BEN-CBF 相关性的性别差异分析结果显示, 女性在丘脑, 颞中回 BEN-CBF 具有显著的正相关 (图 2.3a), 而男性 BEN-CBF 正相关区域更广泛一些, 主要包括内侧前额叶(Medial Prefrontal Cortex ,MPFC),眶额皮层(Orbito-frontal

Cortex ,OFC),STG ,岛叶和右侧 VC(图 2.3b);女性在丘脑中显示出更强的 BEN-CBF 正相关性 ,而男性在脑岛 ,中央后回中具有更多的 BEN-CBF 正相关性 (图 2.3c)。

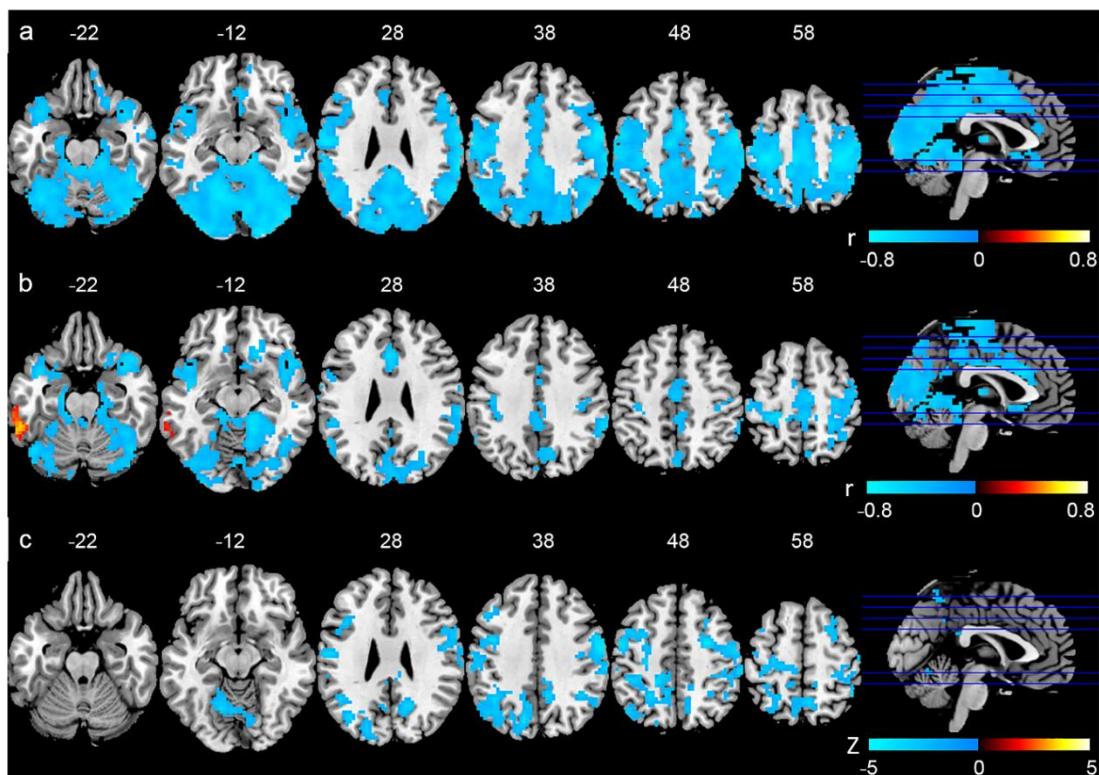


图 2.4 a) 女性组 BEN-fALFF 相关系数图 ; b) 男性组相关系数图 ; c) BEN-fALFF 相关性性别差异图。对于前两行, 暖色表示正相关; 冷色表示负相关。最后一行, 暖色表示女性高于男性, 冷色表示男性高于女性。每层上方的数字表示沿 MNI 空间中的 z 轴的切片位置, 也由右侧的矢状切片上覆盖的蓝线标记。

图 2.4 显示了 BEN-fALFF 相关性的性别差异。女性与男性在整体上有着类似的 BEN-CBF 相关关系 (图 2.4a, 图 2.4b), 女性在 DMN , VC , 运动皮层和颞前叶与男性相比有着更强的负相关 (图 2.4c)。

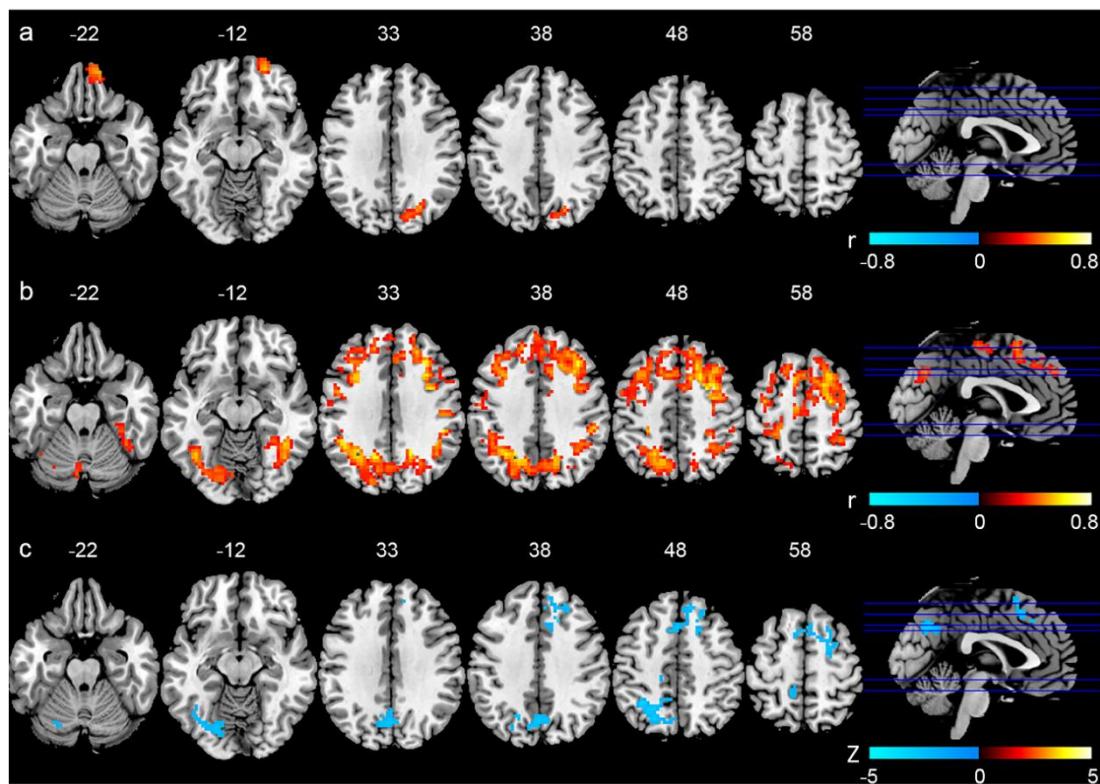


图 2.5 a)女性组 CBF-fALFF 相关系数图;b)男性组 CBF-fALFF 相关系数图;c) CBF-fALFF 相关性性别差异图。对于前两行,暖色表示正相关; 冷色表示负相关。最后一行,暖色表示女性高于男性,冷色表示男性高于女性。每层上方的数字表示沿 MNI 空间中的 z 轴的切片位置,也由右侧的矢状切片上覆盖的蓝线标记。

CBF-fALFF 相关分析的性别差异显示女性仅在 MOFC ,前额叶(Prefrontal Cortex , PFC), VC 部分区域有着显著的正相关 (图 2.5a),而男性在全脑有着更广泛的正相关关系 (图 2.5b),相对于女性,男性在 PFC , VC 有着更强的正相关 (图 2.5c)。

2.4 讨论

BEN 作为一种相对较为新颖的脑活动测量方式,近年来获得了越来越多研究

者的关注。尽管一些神经生物学的研究表明在细胞水平上熵与神经元的适应性有关^[92]，但是它的神经元基础仍然不清楚。如果没有神经元水平上的数据，一种替代方法便是检测 BEN 与那些神经元基础更为明确的测量方式的相关性。通过这种相关性分析，我们还能够揭示 BEN 与这些相对成熟的测量方式相比较究竟能够提供多少有关大脑静息状态下的活动信息。在这项研究当中我们将 BEN 与其它两种广泛使用的测量方式-CBF 和 fALFF 进行分析，以确定它们之间潜在地关联性。我们的数据结果显示 BEN 仅仅在一小部分脑区中与 CBF 具有正相关关系，这些区域包括 MOFC，左侧 ITC；而 BEN 与 fALFF 在大部分脑区之间存在着负相关关系，这些相关区域广泛地表现在小脑，VC, 颞叶，MC 和楔前叶等区域；在 fALFF 和 CBF 之间，我们发现在 MOFC，DLPFC 和顶叶皮质中发现了正相关，它们是 DMN 的一部分^[93]；同时也发现这些测量指标之间的相关性也存在不同程度的性别差异。

BEN 测量大脑活动的阶段性特征或者说动态性特征，而基线 CBF 则是测量大脑活动的平均状态，这种空间限定下的 BEN-CBF 相关性表现出阶段性（动态性）与强直性（基线或平均）脑活动之间在大部分脑区关系的分离，在这些关系分离的脑区表明 BEN 和 CBF 能够提供独立脑活动信息。BEN 与基线能量消耗（由 CBF 所反映出来）关系的分离可能反映出我们的大脑在总可用能量供应的约束之下实现最大化信息处理能力。在 PFC, OFC 和 ITC 中我们观察到了有限的 BEN-CBF 之间的正相关性。而 PFC 和 OFC 接收来自中脑和丘脑的信息映射^[94]，需要处理大量的信息。另外 OFC 和 PFC 是 DMN 的一部分，这些区域具有高度的静息脑活动和 CBF。BEN-CBF 正相关的发现表明部分能量消耗是为了提高信

息加工能力，其表现为 BEN 增加。

fALFF 是常用的静息态脑活动测量指标，其是根据经验定义的低频部分相对于整个频谱信号的比例。与 fALFF 相比较，熵源于统计学度量并且受信号分布的驱动，其不依赖于特定的频带。从理论上讲，BEN 和 fALFF 不一定存在相互关联。在这项研究中，我们发现 BEN 和 fALFF 在许多脑区存在显著的负相关关系，这些区域包括 VC, MC, 楔前叶和颞叶皮质。在静息状态下这些区域的低频震荡增加^[4, 95-97]，而在静息状态下增加的低频震荡因此减少了脑活动总体的不规则性，这些也正如我们在之前的论文中所观察到的^[59]并且因此导致了 BEN-fALFF 在这些脑区呈现出负相关关系。而在剩下大多数脑区没有发现 BEN-fALFF 具有相关性，这表明 BEN 和 fALFF 在大脑中可以提供相互独立的脑活动信息。由于 BEN 独立于特定频段，因此评估 BEN 可以提供更全面的大脑活动图像，尤其是在 BEN-fALFF 没有关系的区域。

我们仅在一小部分 DMN 中发现 CBF-fALFF 存在正相关关系，包括左侧角回和左楔前叶，这可能与静息态下 DMN 脑活动增加需要更多能量有关，这得到我们之前有关 CBF-ALFF 相关研究的支持^[98]。虽然这里存在相关关系的扩展范围差异（我们发现大多数大脑皮质中的 CBF-ALFF 相关性）可以通过 ALFF 和 fALFF 之间的差异来解释：ALFF 是低频 BOLD 信号的幅度，其可能受到 CBF 的影响比 fALFF 更大^[9, 99]，同时也受到样本量的影响。

我们没有发现 BEN 和 fALFF 两种指标性别之间存在显著差异，而在 CBF 中发现了显著的性别差异，而这种差异已经被广泛报道^[100-102]，这可能是由于女性有更强的默认网络活动有关^[103, 104]。关于测量指标相关性的性别影响，在女性当

中 BEN-CBF 相关性主要位于丘脑，壳核和颞叶中，但在男性中则集中到大脑的前部。正如女性比男性有着更高的基线 CBF，因此大脑有很大的空间来提供更多能量而不增加 CBF 以促进信息处理或者说 BEN 的增加。相比之下，男性的大脑需要增加 CBF 才能在 OFC，PFC，脑岛和颞叶中实现更好的信息处理，也就是 BEN 增加。女性和男性表现出类似的 BEN-fALFF 相关关系，并且在区域大小方面存在差异。男性在整个皮层中具有更广泛的 CBF-fALFF 关联。如上所述，可以通过 CBF 性别差异类似地解释这些性别差异。女性的 CBF 较高，为满足静息状态大脑活动时所需求的能量提供了更大的空间，而不会进一步增加 CBF。虽然需要更多信息来充分了解这些性别差异，但在研究大脑活动时，性别差异也是一个重要事实。

总之，我们使用了一个大样本证明了一种新兴的大脑活动测量方式 BEN 与其他广泛使用的 CBF 和 fALFF 之间只在部分脑区具有相关性，BEN，CBF 和 fALFF 测量信息具有少部分重叠，可以提供互补信息的相互独立的脑活动测量指标；其中性别在 BEN 和 CBF 之间扮演者重要角色

3 第二部分 左侧 DLPFC 高频 rTMS 对脑瘫的影响

3.1 问题提出与研究假设

使用 BEN 映射工具，我们发现正常的人类大脑在静息态时存在结构和功能上有意义的 BEN 模式，这种模式在不同的时间内具有可重复性^[59]。随后我们观察到通过咖啡因可以增强 BEN^[75]，它还显示了包括多发性硬化症^[70] 在内的几种脑部疾病的疾病相关改变，以及慢性吸烟^[76]和可卡因成瘾^[77]的影响。另外其他研究者也报告了不同脑状态的 BEN 改变，包括正常衰老^[44]，精神分裂症^[78]和注意力缺陷多动障碍^[60]。我们和其他研究者的研究表明 BEN 对于脑活动状态的敏感性，通过评估 BEN 可以提供对功能和适应/相互作用的功能性脑活动及其在疾病状况期间的改变提供系统地洞察，其随后可以提供用于监测治疗或药物的效果的敏感方式。因此，观察 BEN 是否可以通过任何药物，治疗或神经调节工具刺激来改变，具有重要的科学和临床研究意义。我们的目标是检测局部 BEN 是否可以通过非侵入性神经调节工具刺激而改变，我们选择目前最为广泛使用的非侵入刺激方式经颅磁刺激（Transcranial Magnetic Stimulation, TMS）^[105]来进行我们的初步探索。

TMS 是一种非侵入性神经调节技术，已被广泛用于神经科学研究^[106-108]以及各种神经心理学或神经精神疾病的治疗研究^[109-114]。TMS 效应依赖于由快速且频繁地对电容器充电和放电引起的变化的磁场^[115, 116]。磁场可以无损地穿透完整的头皮并在浅层皮层中诱导弱电流，其与正在进行的神经元活动相互作用，导致受影响的大脑区域的宏观失活或激活^[117]。通过重复应用 TMS (Repetitive

TMS, rTMS) , 这些神经元相互作用可以持续很长时间^[116, 118]。因此 , rTMS 现在广泛用于各种神经精神病学或心理障碍的治疗研究^[119, 120]。高频 (> 1 Hz) rTMS 通常被认为是对神经元活动具有兴奋作用^[121]。它甚至成为美国食品和药物管理局批准的第一个用于治疗医学抗性抑郁症的方案^[122, 123] (FDA 批准 K061053)。

我们选择左侧背外侧前额叶 (Dorsolateral Prefrontal Cortex , DLPFC) 作为应用 rTMS 或伪刺激 (SHAM) 的靶点 , 因为它在许多高阶脑功能中起关键作用 , 例如注意^[124, 125] , 工作记忆^[126-129] , 认知控制^[130] , 以及决策^[131-133] , 另外左侧 DLPFC 也是许多基础和临床 rTMS 研究中最广泛使用的部位。我们预计在接受 rTMS 后 , 目标靶点 (DLPFC) 及其相关区域的大脑活动将变得更加具有一致性 , 这种一致性增加表现为 BEN 的减少。

3.2 方法

3.2.1 实验参与者与实验设计

48 名健康年轻成年参与者 (年龄 : 22.92 ± 2.97 岁 , 21 名男性 , 27 名女性) 参加了实验。所有参与者都是右利手 , 并且没有报告神经或精神疾病史 , 之前未曾参与过其他 TMS 实验。本研究严格遵守赫尔辛基宣言 , 并且经过杭州师范大学认知与脑疾病研究中心伦理委员会的批准 , 所有参与者在实验前均签署了书面知情同意书 , 实验后获取相应的报酬。

为了避免安慰剂和其他干扰的影响 (噪声 , 头皮肌肉刺激 , 每日实验者接触)^[134] , 我们的实验使用 SHAM 控制设计 , 其中最常见的 SHAM 控制是将线圈与

头部成 90 度角以使磁场刺激头皮肌肉并产生声音，但可能不会在皮质中感应出电流。所有被试被随机分入两个组，SHAM 组(数量：18 人，年龄： 23.44 ± 3.40 岁)和 rTMS 组(数：30 人，年龄： 22.60 ± 2.69 岁)，SHAM 组在这里意味着被试与 rTMS 具有相同的实验环境但不真正地刺激大脑，而是采取伪刺激。对于每个组的被试都要进行两次相同参数的扫描，两次扫描之间进行平衡，一次(不一定是第一次)基线扫描，也就是不进行任何刺激，另一次是伪刺激(SHAM)或真正刺激(rTMS)后进行扫描，在 rTMS (post-rTMS)或 SHAM 刺激后马上进行扫描(刺激后 15 分钟内)，以确保测量到刺激效应^[135]，两次扫描间隔 48 小时(见图 3.1)。

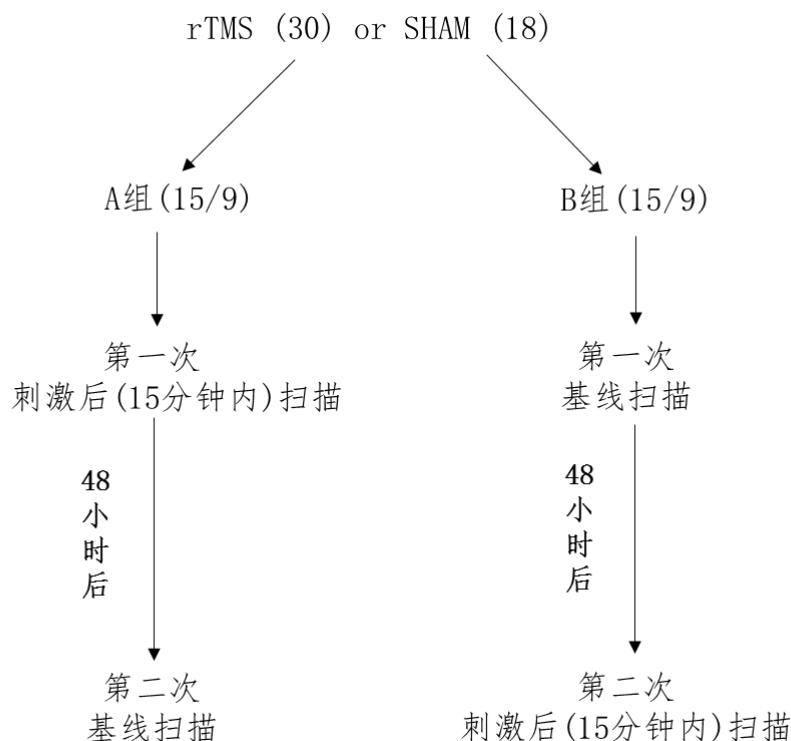


图 3.1 实验设计示意图

3.2.2 TMS 参数

使用具有八字形线圈的 Magstim Rapid 刺激器(Magstim Ltd , Whitland , UK)进行 rTMS。Brainsight 无框架立体定位系统用于神经导航(Magstim Ltd , Whitland , UK)。每个受试者的结构 MRI 都被颅骨剥离并配准到 MNI 的标准脑中。刺激目标部位 :左侧 DLPFC 在 MNI 空间中的位置被设定为(-40,26,37)^[136] , 并投射到被试个体化的 3D 结构 MRI 中。通过将 TMS 线圈的焦点与神经导航系统中重建的 3D 脑空间中的目标相匹配 , 将大脑上的目标位置映射到被试的头皮以进行靶点定位。 rTMS 遵循国际重复经颅磁刺激器安全研讨会提供的安全指导^[137]。 rTMS 总共 600 个脉冲 , 分为 12 组 , 每组由 50 个脉冲 , 间隔时间为 28 秒 , 每秒 20 个脉冲 (20Hz) , 持续 2.5 秒。脉冲强度设定为静息电位阈值的 90% 。相同的脉冲序列用于 SHAM 刺激 除了线圈被重新定向为与 rTMS 的正交方向 (与颅骨正交) , 其与从头皮切向的平面的角度通常为 90 度。

3.2.3 磁共振数据获取

所有 MR 影像都通过杭州师范大学认知与脑疾病中心的 3T 磁共振扫描仪 (GE Discovery MR 750 , General Electric, Waukesha, WI, USA) 来获取。在扫描过程中让被试保持放松 , 头不要动 , 睁开眼睛 , 不要睡着。所有参与者都通过扫描仪室内的摄像机进行监控 , 并且在扫描过程中没有人发现任何人入睡 , 这也是通过采访扫描面谈确认的。

高分辨率 T1 加权结构 MR 图像 : 采用 3D 抵相梯度回波序列 (3D-SPGR) 系列获取 , TR/TE= 8.1/3.39 ms , FA = 7° , FOV = 256 × 256 mm² , 矩阵 =

256 × 256 , 层厚 1.0mm, 体素大小为 1.0 mm³ , 176 层 , 无间隔。

静息态 BOLD fMRI : 使用 T2*加权梯度回波 EPI 脉冲序列获取 , TR/TE = 2000/30 ms , FA = 90° , FOV= 220 × 220 mm² , 矩阵 = 64 × 64 , 体素大小为 3.4 mm³ , 37 层 , 间隔层。在 6 分钟中获取 180 张图像。

3.2.4 图像预处理

使用基于 SPM12(WELLCOME TRUST CENTER FOR NEUROIMAGING , London , UK , <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) 的 DPARSF^[15]对图像进行预处理。

将结构 MRI 配准到 MNI 标准脑空间。GM , WM 和 CSF 分割图在相同的空间标准化过程中生成。

对静息态 fMRI 进行如下预处理 : 从每个受试者的静息状态 fMRI 数据中删去前 6 个时间点以使图像强度达到稳态 ; 使用中间层作为参考对其余图像进行时间层校正 ; 静息态 fMRI 图像在空间上与高分辨率结构 MRI 配准。将 WM 和 CSF 分割图重新配准到静息态 fMRI 图像空间中 , 并重新采样以具有相同的图像分辨率作为用于提取平均 WM 和 CSF 信号的掩模 ; 使用如上所述从结构 MRI 估计的空间变换将静息态 fMR 图像卷曲到 MNI 空间中 , 并以 3×3×3 mm³ 的分辨率重新采样。回归头动和白质、脑脊液信号没 , 未使用全脑信号回归 ; 空间平滑用 FWHM 为 6 mm 的各向同性高斯核进行 ; 对静息态 fMRI 图像进行带通滤波 (0.01-0.08Hz) 以消除高频噪声和低频漂移。

3.2.5 BEN 图像计算

计算方法与第一部分研究相同，详情请见 3.1.5

3.2.6 静息态 FC 计算

我们还研究了 rTMS 对 DLPFC 靶点与大脑其他部分的功能连接的影响。使用 DPARSF^[15]在 DLPFC (-40,26,37) 目标靶点中定义半径为 6 mm 的球体为种子点。从种子点中提取平均静息态 fMRI 时间序列，并与大脑其余部分的所有体素进行相关分析。测量的相关系数强度作为 FC 的指标。在进行组水平分析之前，使用 Fisher 变换将每个受试者的 FC 图转换为 z 图以提高正态性。

3.2.7 统计分析

使用逐体素配对样本 t 检验以分别评估由于 rTMS 或 SHAM 引起的 BEN 改变。然后使用双样本 t 检验将每个个体 post-pre (刺激后-刺激前) rTMS BEN 差异与每个个体 post-pre SHAM BEN 差异进行比较。显著性在体素水平定义为 $p < 0.001$ 。使用 AlphaSim 进行多重比较校正，进行 1000 次蒙特卡洛模拟，并且保留 $\alpha < 0.05$ ，簇大小 > 45 的簇。对左侧 DLPFC 功能连接进行类似分析。

3.3 结果

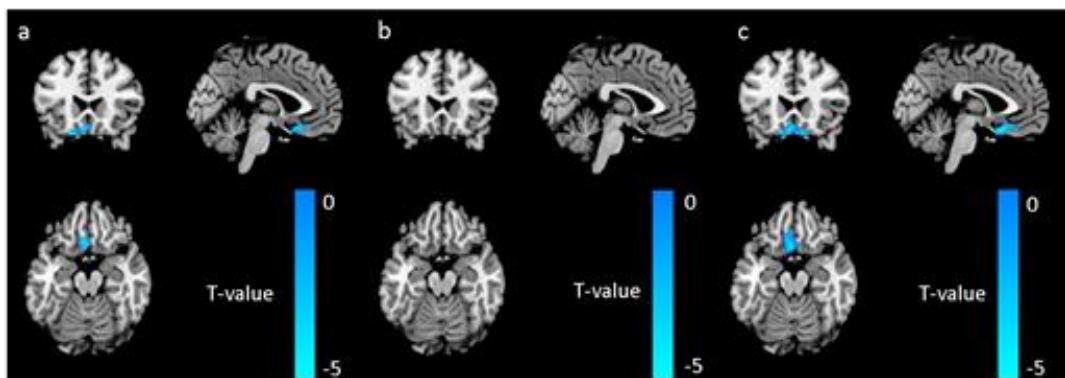


图 3.2 a) 20Hz rTMS 后 BEN 变化, b) SHAM 刺激后 BEN 变化. c) 20Hz rTMS 刺激变化与 SHAM 刺激变化差异。冷色指 BEN 降低。

图 3.2 显示了 rTMS 或 SHAM 刺激后 BEN 的变化。20 Hz rTMS 减少 MOFC/sgACC(Subgenual Anterior Cingulate, sgACC)的 BEN(图 3.2a)。相比之下 , SHAM 没有产生任何 BEN 改变 (图 3.2b)。 rTMS 导致的 BEN 变化 (图 3.2a)和 SHAM (图 3.2b)之间的直接比较 (相当于 2×2 方差分析模型中刺激与时间的相互作用效应 , 2 因素 : 刺激 (rTMS 或 SHAM) 和时间 (刺激前或刺激后))显示在 MOFC/sgACC 区域中有着更广泛的 BEN 减少模式 (图 3.2c)。

在接受 20Hz rTMS 或 SHAM 刺激后 , 未观察到左 DLPFC-FC 和 sgACC-FC 的显著性变化 , 左侧 DLPFC-FC 或 sgACC-FC 均未观察到 rTMS 与时间的相互作用。

3.4 讨论

该研究提供了静息脑中 rTMS 诱导的 BEN 变化的第一个证据。在年轻成人大脑的左侧 DLPFC 上应用 20 Hz rTMS 后，我们观察到 MOFC/sgACC 中的 BEN 减少但在刺激靶点中没有产生 BEN 变化（左侧 DLPFC），并且左侧 DLPFC 上的刺激目标与大脑中的其他地方的 FC 没有显著变化。由于我们的实验使用了单盲（被试并不知道有真假刺激）SHAM 控制设计，我们没有发现 BEN 与 SHAM 组中的 pre 相比有任何变化，当我们比较 rTMS 中的 pre-pre BEN 差异时我们仍发现 BEN 减少与 SHAM 组中的人分组。该结果表明，我们的实验结果不是由于安慰剂或其他外部刺激，而是由于 rTMS 的确切结果。

减少的 BEN 意味着减少大脑活动的不规则性和信息处理能力。虽然这种减少可能导致大脑处理各种传入和传出信息的灵活性较低，但是在将信息更多的集中于某一范围并且不易受随机或偶然干扰的影响，这种降低可能是有益于脑功能，尤其对于有问题的干扰或刺激，也就是说 BEN 降低意味着大脑信息处理抗干扰性增强。受高频 rTMS 影响区域也就是 BEN 降低的区域 MOFC/sgACC，这个区域涉及许多精神疾病，如精神分裂症，抑郁症和药物成瘾等。MOFC/sgACC 在许多基本的大脑功能中起关键作用，例如奖励处理^[138]，情绪调节^[139, 140]，冲动控制^[124, 141]和决策^[94, 142-146]等，这些功能受到精神疾病的严重影响。有趣的是，文献中反复报道了高频 rTMS 对左侧 DLPFC 的有益影响^[111, 122, 123, 147-154]，表明功能障碍的恢复包括 MOFC/sgACC 的区域。

与那些临床研究一致，我们对高频 rTMS 诱导的 MOFC/sgACC BEN 减少

的研究结果可能暗示了左 DLPFC 高频 rTMS 有益效果被广泛引用的可能机制，即通过减少 MOFC/sgACC 中的信息处理能力。对这种假设的部分支持来自抑郁症的 3 项熵研究^[155-157]，其中包括抑郁症患者的熵增加，一篇论文显示年轻抑郁症患者被有效治疗后 Lempel-Ziv 复杂性（这是类似于熵）值降低。

左侧 DLPFC 的高频 rTMS 的兴奋作用被广泛提及^[147-149]。那么为什么兴奋性 rTMS 在靶点的偏远地区引起抑制作用（BEN 减少）？这种结果可能有两个原因。首先，高频 DLPFC rTMS 增强了大脑的抑制控制，这是 DLPFC 执行的一项主要功能^[130]。增加的抑制控制可以通过自上而下的机制对皮层下脑活动采取更强的控制^[124, 125]，随后带来了不规则性的降低，也就是 BEN 降低。这些自上而下的机制表现为 DLPFC 到 MOFC/sgACC 映射的传入传出^[94, 158-160]。其次，DLPFC 和 sgACC 之间的负 FC 可以诱导抑制作用^[161]，其显示与 rTMS 治疗抑郁症的功效有关^[161]。我们研究中的 rTMS 目标位点在 MNI 空间中为（-40, 26, 37）^[162]，接近在^[161]中高频 rTMS 的四个不同 DLPFC 靶点，同时这些研究也评估其至 MOFC/sgACC 的 FC。MOFC/sgACC 和 DLPFC 之间的反向连接可以将对 DLPFC 的兴奋作用转化为对 MOFC/sgACC 的抑制作用。

我们没有观察到 DLPFC FC 的显著变化。用周期性 TMS 脉冲调节大脑活动可能会增加受影响区域之间的相干性，观察不到相干性增加的一个原因是 rTMS 通过将信息插入大脑来起作用^[163-166]，这不一定影响信息路径，也就是这里的 FC，特别是当我们的数据在 rTMS 后几分钟获得并且 rTMS 插入 DLPFC 上的信息可能已经扩展到包括 MOFC/sgACC 在内的偏远地区。尽管如此，如果受到成瘾等疾病状况影响下 FC 受损，高频 rTMS 仍然可能恢复 FC^[69, 167]。

在 DLPFC 中未观察到显著的 BEN 变化。这可能是由于被时间差异过大导致的，因为当使用更宽松的阈值时我们仍然可以看到 BEN 减少的趋势。出于类似的原因，在一项单独的研究中^[168]，我们没有观察到目标靶点在接受高频 rTMS 后导致低频脑活动的变化。

一些研究限制需要提及。首先，我们没有行为数据来直接支持关于 BEN 减少结果的假设。其次，对照组 (SHAM) 的样本量小于 rTMS 受试者的样本量。虽然有更多控制组数量可能更好地揭示 rTMS 诱导的 BEN 模式，但基于相同数量的 SHAM 和 rTMS 被试的额外分析发现了与本文中报道的相似的结果，这意味着所报告的结果不会受到每个样本大小的偏差影响。第三，我们没有评估 rTMS 的不同参数对静息态 BEN 的影响。

一些研究表明，具有不同参数（例如强度和靶位点）的 rTMS 可以具有不同的效果^[169-171]。另外 rTMS 具有较大的被试间变异性^[172-174]。为了简化实验操作，rTMS 目标靶点被设置为标准脑空间中的相同点，但已知人脑具有大的结构和功能可变性，这意味着个体化的目标靶点选择可以实现更好的 rTMS 效应^[161]。两者都可以解释为什么我们只观察到 MOFC/sgACC 中 BEN 具有显著性变化。

总之，我们提供的数据显示左侧 DLPFC 高频 rTMS 导致 BEN 变化。在 MOFC/sgACC 中减少的 BEN 可能是左 DLPFC 高频 rTMS 对各种精神疾病的有效的基础。

4.总结

我们人类大脑是一个非常复杂的系统，从分子细胞到皮层分区，从结构到功能都有着异常复杂的机制，其通过与外界的不断交互作用最终形成各种观念行为来维持我们的正常生活学习。神经科学从研究分子机制到研究社会认知与行为都在不同层次之间为我们理解人脑提供了信息，但是正是由于人脑的这种复杂性没有任何一种方法能够提供一个全面的信息。BEN 的研究为我们理解脑活动又提供了一种新的方法，在第一部分当中我们研究了 BEN 与 CBF, fALFF 的关系，确定了 BEN 与这两种静息态脑活动测量方法的相关关系，对 BEN 作为一种新的静息态脑活动测量指标提供了进一步的证据。同时研究提出了另外一个问题，通过单一测量方法和计算指标往往只能得到单一的信息，通过不同方法之间的关系的比较往往可以获取更多的信息。在最近一些年多模态磁共振的研究越来越多，但是常常受限于各种方法之间的比较问题，而我们这个研究当中我们将 BEN 与 CBF, fALFF 之间进行比较，初步发现了他们之间的相关关系，但是它们之间是否存在协同变化，这种变化是否能够为我们提供新的信息？需要我们在接下来的研究中进行解决。

一个新的方法的发展最终是能够应用到实践当中，解决实际问题。BEN 作为脑活动测量的新指标，能否作为一种新的生物神经标记物，将其应用到临床诊断和治疗检测当中，在以前的研究当中我们已经做出了部分努力包括在多发性硬化，成瘾，咖啡因的研究等，以期待能够为脑疾病和精神障碍的检测和治疗提供帮助。因此在第二部分我们进一步研究了非侵入刺激对于 BEN 的影响，具体研

究了在左侧 DLPFC 使用高频 rTMS 对于 BEN 的影响，为 BEN 作为敏感指标提供脑疾病治疗的监控提供了证据。虽然在这部分的研究存在一些限制并不完美，但是也足够说明 rTMS 对于 BEN 的影响。但是众所周知，TMS 也有很多参数，如刺激频率，靶点位置，刺激时间等，这些参数的差异将导致 TMS 作用效果千差万别，另外非侵入刺激也仅仅只有 TMS，还有经颅直流电刺激等，各种刺激参数对于脑功能和各种脑疾病之间的作用机制还有许多值得我们研究的地方，因此接下来应该研究这些不同类型的非侵入性刺激，以及不同刺激参数对 BEN 的影响。

已经有大量研究表明 TMS 等非侵入刺激能够对抑郁症，帕金森，精神分裂症，阿尔茨海默病，ADHD 等疾病具有治疗效果，而在我们以前 BEN 的研究以及其他研究者已经证明了一些疾病相关的改变，而在本研究中我们证明了 TMS 对于 BEN 的影响。由此推断通过 TMS 治疗相应疾病，BEN 也将发生相应的变化，因此接下来可以研究这些脑疾病治疗过程中 BEN 变化，一方面为理解非侵入刺激的治疗机制提供了更多的信息，另一方面也为 BEN 作为脑疾病诊断和治疗监测的工具提供更多证据。

总而言之，BEN 可以为我们理解脑活动提供新的信息和思路，并且有可能应用到相关脑疾病的诊断和治疗监测当中，对 BEN 进行研究有着重要的科学价值和实践意义。

参考文献

- [1] Rosen B R, Savoy R L. fMRI at 20: Has it changed the world? [J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 1316-24.
- [2] Ogawa S, ., Lee T M, Kay A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990,
- [3] Jr E A, Barker G J. Study design in fMRI: Basic principles [J]. *Brain & Cognition*, 2006, 60(3): 220-32.
- [4] Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri [J]. *Magnetic resonance in medicine*, 1995, 34(4): 537-41.
- [5] Heuvel M P V D, Pol H E H. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(8): 519-34.
- [6] Margulies D S, Böttger J, Long X, et al. Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity [J]. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology & Medicine*, 2010, 23(5-6): 289-307.
- [7] Yang H, Long X Y, Yang Y, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI [J]. *Neuroimage*, 2007, 36(1): 144-52.
- [8] Zang Y F, He Y, Zhu C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI [J]. *Brain & development*, 2007, 29(2): 83-91.
- [9] Zou Q H, Zhu C Z, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008, 172(1): 137-41.
- [10] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [11] Friston K J, Holmes A P, Worsley K J, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach [J]. *Human brain mapping*, 1994, 2(4): 189-210.
- [12] Cox R W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages [J]. *Computers & Biomedical Research An International Journal*, 1996, 29(3): 162.
- [13] Smith S M, Jenkinson M, Woolrich M W, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL [J]. *Neuroimage*, 2004, 23(Suppl 1): S208-S19.
- [14] Song X W, Dong Z Y, Long X Y, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing [J]. *Plos One*, 2011, 6(9): e25031.
- [15] Yan C G, Zang Y F. DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 4(13): 13.
- [16] Wang J, Wang X, Xia M, et al. GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015, 9(386): 386.
- [17] Xia M, Wang J, He Y. BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics [J]. *Plos One*, 2013, 8(7): e68910.

- [18] Detre J A, Jiongjiong W, Ze W, et al. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2009, 22(4): 348-55.
- [19] Detre J A, Hengyi R, Wang D J J, et al. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 35(5): 1026-37.
- [20] Wang Z, Aguirre G K, Rao H, et al. Empirical optimization of ASL data analysis using an ASL data processing toolbox: ASLtbx [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2008, 26(2): 261-9.
- [21] Babiloni F, Mattia D, Babiloni C, et al. Multimodal integration of EEG, MEG and fMRI data for the solution of the neuroimage puzzle [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2004, 22(10): 1471-6.
- [22] Cociu B A, Das S, Billeci L, et al. Multimodal Functional and Structural Brain Connectivity Analysis in Autism: A Preliminary Integrated Approach with EEG, fMRI and DTI [J]. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems*,
- [23] Cociu B A, Das S, Billeci L, et al. Multimodal Functional and Structural Brain Connectivity Analysis in Autism: A Preliminary Integrated Approach with EEG, fMRI and DTI [J]. *IEEE Transactions on Cognitive & Developmental Systems*, 2018, 10(2): 213-26.
- [24] Wolff S L. Rudolph Clausius—A pioneer of the modern theory of heat [J]. *Vacuum*, 2013, 90(102-8).
- [25] Shannon C E. A mathematical theory of communication [J]. *Bell system technical journal*, 1948, 27(3): 379-423.
- [26] Singer W. The Brain, a Complex Self-organizing System [J]. *European Review*, 2009, 17(2): 321-9.
- [27] Baar E. Brain-Body-Mind in the Nebulous Cartesian System: A Holistic Approach by Oscillations [M]. New York: Springer, 2010.
- [28] Tononi G, Edelman G M, Sporns O. Complexity and coherency: integrating information in the brain [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 1998, 2(12): 474-84.
- [29] Goldberger A L, Peng C K, Lipsitz L A. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? [J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(1): 23-6.
- [30] Lipsitz L A. Physiological complexity, aging, and the path to frailty [J]. *Science of Aging Knowledge Environment* Sage Ke, 2004, 2004(16): pe16.
- [31] Tononi G, Edelman G M, Sporns O. Complexity and coherency: integrating information in the brain [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 1998, 2(12): 474.
- [32] Lake D E, Richman J S, Griffin M P, et al. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability [J]. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, 2002, 283(3): R789.
- [33] Richman J S, Moorman J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2000, 278(6): H2039.
- [34] Macphail E M, Bolhuis J J. The evolution of intelligence: adaptive specializations versus general process [J]. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 2001, 76(3): 341-64.
- [35] Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence in primates [J]. *Progress in brain research*, 2012, 195(413-30).

- [36] Hofman M A. Evolution of the human brain: when bigger is better [J]. *Frontiers in neuroanatomy*, 2014, 8(15).
- [37] Rilling J K. Comparative primate neuroimaging: insights into human brain evolution [J]. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18(1): 46-55.
- [38] Friston K J, Frith C D, Passingham R E, et al. Entropy and cortical activity: information theory and PET findings [J]. *Cereb Cortex*, 1992, 2(3): 259-67.
- [39] Friston K J, Tononi G, Sporns O, et al. Characterising the complexity of neuronal interactions [J]. *Hum Brain Mapp*, 1995, 3(4): 302-14.
- [40] Kiebel S J, Daunizeau J, Friston K J. A Hierarchy of Time-Scales and the Brain [J]. *Plos Comput Biol*, 2008, 4(11):
- [41] Tononi G, Sporns O, Edelman G M. A Measure for Brain Complexity - Relating Functional Segregation and Integration in the Nervous-System [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(11): 5033-7.
- [42] Rubinov M, Sporns O, Thivierge J P, et al. Neurobiologically Realistic Determinants of Self-Organized Criticality in Networks of Spiking Neurons [J]. *Plos Comput Biol*, 2011, 7(6):
- [43] Deco G, Jirsa V K. Ongoing Cortical Activity at Rest: Criticality, Multistability, and Ghost Attractors [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(10): 3366-75.
- [44] Yang A C, Huang C C, Yeh H L, et al. Complexity of spontaneous BOLD activity in default mode network is correlated with cognitive function in normal male elderly: a multiscale entropy analysis [J]. *Neurobiology of aging*, 2013, 34(2): 428-38.
- [45] Lipsitz L. Loss of Complexity with Aging: Examples and Clinical Implications [J]. *Gerontologist*, 2011, 51(606-.
- [46] Sosnoff J J, Vallantine A D, Newell K M. Aging: loss of complexity or loss of adaptability [J]. *J Sport Exercise Psy*, 2007, 29(S131-S).
- [47] Bruna R, Poza J, Gomez C, et al. Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures [J]. *Journal of neural engineering*, 2012, 9(3): 036007.
- [48] Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series [J]. *Physical review letters*, 2002, 89(6):
- [49] Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Multiscale entropy analysis of biological signals [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2005, 71(2 Pt 1): 021906.
- [50] Fernandez A, Hornero R, Gomez C, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: an MEG study [J]. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2010, 24(2): 182-9.
- [51] Gomez C, Poza J, Garcia M, et al. Regularity analysis of spontaneous MEG activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [J]. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, 2011, 2011(1765-8).
- [52] Rosso OA M M, A. Plastino. Brain electrical activity analysis using wavelet based informational tools [J]. *Physica A*, 2002, 313(587-609).
- [53] Yang A C, Hong C J, Liou Y J, et al. Decreased resting-state brain activity complexity in schizophrenia characterized by both increased regularity and randomness [J]. *Human Brain*

- Mapping, 2015, 36(6): 2174-86.
- [54] Madalena C, Goldberger A L, C-K P. Multiscale entropy analysis of biological signals [J]. Physical Review E Statistical Nonlinear & Soft Matter Physics, 2005, 71(2 Pt 1): 021906.
- [55] Aftanas L I, Lotova N V, Koshkarov V I, et al. Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent [J]. Neuroscience Letters, 1997, 226(1): 13-6.
- [56] Gao L, Wang J, Chen L. Event-related desynchronization and synchronization quantification in motor-related EEG by Kolmogorov entropy [J]. Journal of Neural Engineering, 2013, 10(3): 036023.
- [57] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure [J]. Chaos, 1995, 5(1): 110-7.
- [58] Dhornero A. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy [J]. Clinical Neurophysiology, 2005, 116(8): 1826-34.
- [59] Wang Z, Li Y, Childress A R, et al. Brain Entropy Mapping Using fMRI [J]. Plos One, 2014, 9(3): e89948.
- [60] Sokunbi M, Fung W, Sawlani V, et al. Resting state fMRI entropy probes complexity of brain activity in adults with ADHD [J]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2014, 214(3): 341-8.
- [61] Mölle M, Marshall L, Lutzenberger W, et al. Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking [J]. Neuroscience Letters, 1996, 208(1): 61-4.
- [62] Bhattacharya J. Complexity analysis of spontaneous EEG [J]. Acta Neurobiologiae Experimentalis, 2000, 60(4): 495.
- [63] Sabeti M, Katebi S, Boostani R. Entropy and complexity measures for EEG signal classification of schizophrenic and control participants [J]. Artificial Intelligence in Medicine, 2009, 47(3): 263-74.
- [64] Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, et al. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk [J]. BMC Medicine, 9,1(2011-02-22), 2011, 9(1): 18-.
- [65] Wang B, Niu Y, Miao L, et al. Decreased Complexity in Alzheimer's Disease: Resting-State fMRI Evidence of Brain Entropy Mapping [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2017, 9(
- [66] Lebedev A V, Kaelen M, Lövdén M, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change [J]. Human Brain Mapping, 2016, 37(9): 3203.
- [67] Nelson M J, Dehaene S, Pallier C, et al. Entropy Reduction correlates with temporal lobe activity; proceedings of the The Workshop on Cognitive Modeling & Computational Linguistics, F, 2017 [C].
- [68] Jia Y, Gu H, Luo Q. Sample entropy reveals an age-related reduction in the complexity of dynamic brain [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 7990.
- [69] Li Z, Fang Z, Hager N, et al. Hyper-resting brain entropy within chronic smokers and its moderation by Sex [J]. Scientific Reports, 2016, 6(29435).
- [70] Zhou F, Zhuang Y, Gong H, et al. Resting State Brain Entropy Alterations in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146080.
- [71] Yao Y, Lu W L, Xu B, et al. The Increase of the Functional Entropy of the Human Brain with Age [J]. Sci Rep-Uk, 2013, 3(
- [72] Smith R X, Yan L, Wang D J J. Multiple time scale complexity analysis of resting state

- FMRI [J]. *Brain Imaging & Behavior*, 2014, 8(2): 284.
- [73] Richman J S, Moorman J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(6): H2039-49.
- [74] Lake D E, Richman J S, Griffin M P, et al. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(3): R789-97.
- [75] Da C, Song D, Jian Z, et al. Caffeine Caused a Widespread Increase of Resting Brain Entropy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2700.
- [76] Li Z, Fang Z, Hager N, et al. Hyper-resting brain entropy within chronic smokers and its moderation by Sex [J]. *Scientific reports*, 2016, 6(29435).
- [77] Ze Wang J S, Dingna Duan, Stefanie Darnley, Ying Jing, Jian Zhang, Charles O'Brien, Anna Rose Childress. A Hypo-Status in Drug Dependent Brain Revealed by Multi-modal MRI [J]. *Addiction Biology*, 2017, 22(6): 1622-31.
- [78] Sokunbi M O, Gradin V B, Waiter G D, et al. Nonlinear complexity analysis of brain FMRI signals in schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e95146.
- [79] Hu Z, Shi P. Complexity Analysis of fMRI Time Sequences; proceedings of the IEEE International Conference on Image Processing, F, 2006 [C].
- [80] Zhang Y, Liang J, Lin Q, et al. Exploiting Complexity Information for Brain Activation Detection [J]. *Plos One*, 2016, 11(4): e0152418.
- [81] Lee M H, Smyser C D, Shimony J S. Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications [J]. *Ajnr American Journal of Neuroradiology*, 2013, 34(10): 1866-72.
- [82] Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis [J]. *Human Brain Mapping*, 2005, 26(1): 15-29.
- [83] Raichle M E. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(3): 765-72.
- [84] Vestergaard M B, Lindberg U, Aachmann-Andersen N J, et al. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate - a magnetic resonance imaging study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6): 1046-58.
- [85] Baron J C, Lebrun-Grandie P, Collard P, et al. Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption, and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: concise communication [J]. *J Nucl Med*, 1982, 23(5): 391-9.
- [86] DeWitt D S, Yuan X Q, Becker D P, et al. Simultaneous, quantitative measurement of local blood flow and glucose utilization in tissue samples in normal and injured feline brain [J]. *Brain injury*, 1988, 2(4): 291-303.
- [87] Furlow T W, Jr., Martin R M, Harrison L E. Simultaneous measurement of local glucose utilization and blood flow in the rat brain: an autoradiographic method using two tracers labeled with carbon-14 [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983, 3(1): 62-6.
- [88] Liu Z M, Schmidt K F, Sicard K M, et al. Imaging oxygen consumption in forepaw somatosensory stimulation in rats under isoflurane anesthesia [J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(2): 277-85.
- [89] Fox M D, Raichle M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(9): 700-11.

- [90] Hu W T, Wang Z, Lee V M Y, et al. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD [J]. *Neurology*, 2010, 75(10): 881.
- [91] Potthoff R F. Statistical aspects of problem of biases in psychological tests [J]. 1966,
- [92] Adibi M, Clifford C W, Arabzadeh E. Informational basis of sensory adaptation: entropy and single-spike efficiency in rat barrel cortex [J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2013, 33(37): 14921-6.
- [93] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. *PNAS*, 2001, 98(676-82).
- [94] Fuster J. *The prefrontal cortex* [M]. Academic Press, 2015.
- [95] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-8.
- [96] MJ L, BJ M, JA S. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations [J]. *NeuroImage*, 1998, 7(2): 119.
- [97] Kiviniemi V, Jauhainen J, Tervonen O, et al. Slow vasomotor fluctuation in fMRI of anesthetized child brain [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2000, 44(3): 373.
- [98] Li Z, Zhu Y, Childress A R, et al. Relations between BOLD fMRI-derived Resting Brain Activity and Cerebral Blood Flow [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44556.
- [99] Zou Q, Miao X, Liu D, et al. Reliability comparison of spontaneous brain activities between BOLD and CBF contrasts in eyes-open and eyes-closed resting states [J]. *NeuroImage*, 2015, 121(91-105).
- [100] Gur R E, Gur R C. Gender differences in regional cerebral blood flow [J]. *Schizophrenia Bulletin*, 1990, 16(2): 247-54.
- [101] G R, S W, J R, et al. Sex differences in regional cerebral blood flow [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1988, 8(6): 783.
- [102] Rodriguez G, Warkentin S, Risberg J, et al. Sex Differences in Regional Cerebral Blood Flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1988, 8(6): 783-9.
- [103] Amen D G, Trujillo M, Keator D, et al. Gender-Based Cerebral Perfusion Differences in 46,034 Functional Neuroimaging Scans [J]. *Journal of Alzheimers Disease Jad*, 2017, 60(2): 1-10.
- [104] Raichle M E, Macleod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001,
- [105] Barker A T, Jalinous R, Freeston I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *The Lancet*, 1985, 325(8437): 1106-7.
- [106] Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2000, 1(1): 73-80.
- [107] Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity [J]. *Current opinion in neurobiology*, 2000, 10(2): 232-7.
- [108] Bolognini N, Ro T. Transcranial magnetic stimulation: disrupting neural activity to alter and assess brain function [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(29): 9647-50.
- [109] Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in

neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS [J]. *Nature clinical practice Neurology*, 2007, 3(7): 383-93.

[110]Rossini P M, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation Diagnostic, therapeutic, and research potential [J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 484-8.

[111]Machado S, Arias-Carrión O, Paes F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Clinical Application in Neurological and Psychiatric Disorders: An Overview/Nörolojik ve Psikiyatrik Bozukluklarda Klinik Uygulamalar için Transkranial Manyetik Uyarım: Genel Bir Bakış [J]. *Eurasian Journal of Medicine*, 2013, 45(3): 191.

[112]Trojak B, Meille V, Achab S, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial [J]. *Brain stimulation*, 2015, 8(6): 1168-74.

[113]Lan M J, Chhetry B T, Liston C, et al. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis [J]. *Brain stimulation*, 2016, 9(4): 577-83.

[114]Slotema C W, Dirk Blom J, Hoek H W, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 71(7): 873.

[115]Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain [J]. *Nature*, 2000, 406(6792): 147-50.

[116]Hoogendam J M, Ramakers G M, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain [J]. *Brain stimulation*, 2010, 3(2): 95-118.

[117]Allen E A, Pasley B N, Duong T, et al. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences [J]. *Science*, 2007, 317(5846): 1918-21.

[118]Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer [J]. *Neuron*, 2007, 55(2): 187-99.

[119]Lan M J, Chhetry B T, Liston C, et al. Transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex induces brain morphological changes in regions associated with a treatment resistant major depressive episode: an exploratory analysis [J]. *Brain stimulation*, 2016, 9(4): 577-83.

[120]Trojak B, Meille V, Achab S, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial [J]. *Brain stimulation*, 2015, 8(6): 1168-74.

[121]Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial [J]. *Biological psychiatry*, 2015, 77(11): 979-88.

[122]O'Reardon J P, Solvason H B, Janicak P G, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208-16.

[123]George M S, Lisanby S H, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial [J]. *Archives of general psychiatry*, 2010, 67(5): 507-16.

- [124]Knight R T, Grabowecky M F, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control [J]. *Advances in neurology*, 1995, 66(21-36).
- [125]Kondo H, Osaka N, Osaka M. Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting [J]. *Neuroimage*, 2004, 23(2): 670-9.
- [126]Mull B R, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2001, 112(9): 1672-5.
- [127]Curtis C E, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory [J]. *Trends in cognitive sciences*, 2003, 7(9): 415-23.
- [128]Mars R B, Grol M J. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory, and prospective coding for action [J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(8): 1801-2.
- [129]Balconi M. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques [J]. *Neuroscience bulletin*, 2013, 29(3): 381-9.
- [130]MacDonald A W, Cohen J D, Stenger V A, et al. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control [J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1835-8.
- [131]Glenn A L, Raine A, Schug R A, et al. Increased DLPFC activity during moral decision-making in psychopathy [J]. *Molecular Psychiatry*, 2009, 14(10): 909.
- [132]Heekeren H R, Marrett S, Bandettini P A, et al. A general mechanism for perceptual decision-making in the human brain [J]. *Nature*, 2004, 431(7010): 859-62.
- [133]Hutcherson C A, Plassmann H, Gross J J, et al. Cognitive regulation during decision making shifts behavioral control between ventromedial and dorsolateral prefrontal value systems [J]. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(39): 13543-54.
- [134]Lisanby S H, Gutman D, Luber B, et al. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials [J]. *Biological Psychiatry*, 2001, 49(5): 460-3.
- [135]Siebner H R, Bergmann T O, Bestmann S, et al. Consensus paper: Combining transcranial stimulation with neuroimaging [J]. *Brain Stimulation*, 2009, 2(2): 58-80.
- [136]Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review [J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(1): 105-22.
- [137]Wassermann E M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996 [J]. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1998, 108(1): 1-16.
- [138]Rolls E T. The orbitofrontal cortex and reward [J]. *Cerebral cortex*, 2000, 10(3): 284-94.
- [139]Rempel-Clower N. Role of orbitofrontal cortex connections in emotion [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1121(1): 72-86.
- [140]Rule R R, Shimamura A P, Knight R T. Orbitofrontal cortex and dynamic filtering of emotional stimuli [J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2002, 2(3): 264-70.
- [141]Elliott R, Deakin B. Role of the orbitofrontal cortex in reinforcement processing and inhibitory control: evidence from functional magnetic resonance imaging studies in healthy human subjects [J]. *International review of neurobiology*, 2005, 65(89-116).
- [142]Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial

- prefrontal cortex [J]. Trends in cognitive sciences, 2011, 15(2): 85-93.
- [143]Miller E K. The prefrontal cortex and cognitive control [J]. Nature reviews Neuroscience, 2000, 1(1): 59-65.
- [144]Rangel A, Camerer C, Montague P R. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making [J]. Nature reviews Neuroscience, 2008, 9(7): 545-56.
- [145]Spreng R N, Mar R A, Kim A S. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis [J]. Journal of cognitive neuroscience, 2009, 21(3): 489-510.
- [146]Posner M I, Rothbart M K, Sheese B E, et al. The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation [J]. Cognitive, affective & behavioral neuroscience, 2007, 7(4): 391-5.
- [147]Balconi M, Canavesio Y. High-frequency rTMS on DLPFC increases prosocial attitude in case of decision to support people [J]. Social neuroscience, 2014, 9(1): 82-93.
- [148]Hwang J H, Kim S H, Park C S, et al. Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men [J]. Brain research, 2010, 1329(152-8.
- [149]Balconi M, Ferrari C. Emotional memory retrieval. rTMS stimulation on left DLPFC increases the positive memories [J]. Brain imaging and behavior, 2012, 6(3): 454-61.
- [150]Lam R W, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis [J]. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie, 2008, 53(9): 621-31.
- [151]Machado S, Arias-Carrion O, Paes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for clinical applications in neurological and psychiatric disorders: an overview [J]. The Eurasian journal of medicine, 2013, 45(3): 191-206.
- [152]Varghese A, George G, Kaimal R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus sham therapy in major depression [J]. British Journal of Mental Health Nursing, 2018, 7(1): 14-23.
- [153]Osoegawa C, Gomes J S, Grigolon R B, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis [J]. Schizophrenia Research, 2018,
- [154]Bermudes R A, Lanocha K I, Janicak P G. Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice [M]. American Psychiatric Pub, 2017.
- [155]Akar S A, Kara S, Agambayev S, et al. Nonlinear analysis of EEGs of patients with major depression during different emotional states [J]. Computers in biology and medicine, 2015, 67(49-60.
- [156]Méndez M A, Zuluaga P, Hornero R, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity: effects of depression and antidepressant treatment [J]. Journal of Psychopharmacology, 2012, 26(5): 636-43.
- [157]P. S. Ho C L, G. Y. Chen, H. L. Liu, C. M. Huang, T. M. C. Lee, S. H. Lee, S. C. Wu. Complexity analysis of resting state fMRI signals in depressive patient [M]. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2017: 3190-3.
- [158]McRae K, Misra S, Prasad A K, et al. Bottom-up and top-down emotion generation:

- implications for emotion regulation [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2012, 7(3): 253-62.
- [159]Ochsner K N, Ray R R, Hughes B, et al. Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms [J]. *Psychol Sci*, 2009, 20(11): 1322-31.
- [160]Rolls E T. The functions of the orbitofrontal cortex [J]. *Brain and cognition*, 2004, 55(1): 11-29.
- [161]Fox M D, Buckner R L, White M P, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate [J]. *Biological psychiatry*, 2012, 72(7): 595-603.
- [162]Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review [J]. *Journal of neural transmission*, 2010, 117(1): 105-22.
- [163]Pasley B N, Allen E A, Freeman R D. State-dependent variability of neuronal responses to transcranial magnetic stimulation of the visual cortex [J]. *Neuron*, 2009, 62(2): 291-303.
- [164]Reithler J, Peters J C, Sack A T. Multimodal transcranial magnetic stimulation: using concurrent neuroimaging to reveal the neural network dynamics of noninvasive brain stimulation [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(2): 149-65.
- [165]Romei V, Thut G, Silvanto J. Information-Based Approaches of Noninvasive Transcranial Brain Stimulation [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(11): 782-95.
- [166]Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition [J]. *Trends Cogn Sci*, 2008, 12(12): 447-54.
- [167]Gu H, Salmeron B J, Ross T J, et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity [J]. *Neuroimage*, 2010, 53(2): 593-601.
- [168]Xue S W, Guo Y, Peng W, et al. Increased Low-Frequency Resting-State Brain Activity by High-Frequency Repetitive TMS on the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex [J]. *Frontiers in Psychology*, 2017, 8(2266): 2266.
- [169]Lage C, Wiles K, Shergill S S, et al. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition [J]. *Journal of Neural Transmission*, 2016, 123(12): 1-12.
- [170]Rossi S, Hallett M, Rossini P M, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. *Clinical Neurophysiology Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(12): 2008.
- [171]Wagner T, Rushmore J, Eden U, et al. Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective use of neurostimulation in the Cognitive Neurosciences [J]. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 2009, 45(9): 1025.
- [172]Maeda F, Keenan J P, Tormos J M, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability [J]. *Experimental Brain Research*, 2000, 133(4): 425-30.
- [173]Ziemann U, Siebner H R. Inter-Subject and Inter-Session Variability of Plasticity Induction by Non-Invasive Brain Stimulation: Boon or Bane? [J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(3): 662.
- [174]Nettekoven C, Volz L J, Leimbach M, et al. Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS [J]. *Neuroimage*, 2015, 118(209).

作者简历

宋东辉

研究领域：认知神经科学，功能磁共振（fMRI），经颅磁刺激（TMS）

指导老师：王泽 博士

教育经历

2016.09-2019.06 杭州师范大学 教育学院 临床认知神经科学

2011.09-2015.06 江西师范大学 心理学院 心理学

主要获奖与荣誉

2017年03月 国际磁共振会议(ICMRI2017)奖学金

2018年10月 研究生国家奖学金

2018年11月 杭师大研究生最高奖项经亨颐奖学金(硕博研究生总共5人)

2018年12月 杭师大优秀毕业生，浙江省优秀毕业生

论文列表

Liu, X[#]., **Song, D[#]., Yin, Y., Xie, C., Zhang, H., Zhang, H., Zhang, Z., Wang, Z***., & Yuan, Y*. (2019). Brain Entropy Predicts the Therapeutic Effects of Antidepressant in Major Depressive Disorder. (Submitted manuscript)

Shang, Y., Chang, D., Zhang, J., Peng, W., **Song, D., Gao, X., & Wang, Z***.. (2019).

Theta-burst transcranial magnetic stimulation induced functional connectivity changes between dorsolateral prefrontal cortex and default-mode-network. *Brain Imaging & Behavior.* (Accepted)

Xue, S., Yu, Q., Guo, Y., **Song, D.**, & Wang, Z*. (2019). Resting state brain entropy in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 89, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2018.11.015>.

Chang, D., Zhang, J., Peng, W., Shen, Z. W., Gao, X., Du, Y. H., Ge, Q., **Song, D.**, Shang, Y., & Wang, Z*. (2018). Smoking Cessation with 20Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Applied to Two Brain Regions: A pilot study. *Front. Hum. Neurosci.* 12:344. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00344>.

Song, D., Chang, D., Zhang, J., Ge, Q., Zang, Y. F., & Wang, Z*. (2018). Associations of brain entropy (ben) to cerebral blood flow and fractional amplitude of low-frequency fluctuations in the resting brain. *Brain Imaging & Behavior.* <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9963-4>. (In Press)

Song, D., Chang, D., Zhang, J., Peng, W., Shang, Y., & Gao, X., & Wang, Z*. (2018). Reduced brain entropy by repetitive transcranial magnetic stimulation on the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy young adults. *Brain Imaging & Behavior.* <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9866-4>. (In Press)

Chang, D., **Song, D.**, Zhang, J., Shang, Y., Ge, Q., & Wang, Z*. (2018). Caffeine caused a widespread increase of resting brain entropy. *Sci Rep.* 8(1), 2700. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21008-6>.

Peng, W., Zhang, J., Chang, D., Shen, Z. W., Shang, Y., **Song, D.**, & Wang, Z*. (2017). Attention and working memory task-load dependent activation increase with deactivation decrease after caffeine ingestion. *Investig Magn Reson Imaging.* 21(4), 199. <https://doi.org/10.13104/imri.2017.21.4.199>.

会议报告

Song, D., Chang, D., Zhang, J., Peng, W., Shang, Y., Gao, X., & Wang, Z*. Decreased brain entropy by 20 Hz rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex, the 5th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (ICMRI 2017), Seoul, March 2017.

会议海报

Song, D., Chang, D., Zhang, J., Ge, Q., Zang, Y. F., & Wang, Z*. Associations between Resting Brain Entropy (BEN) and Fractional Amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF), Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting (OHBM 2018), Singapore, June 2018.

Shang, Y., Chang, D., Zhang, J., **Song, D.**, Peng, W., & Wang, Z*. Repetitive TMS reduced functional connectivity between the stimulation site and default-mode-network, Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting (OHBM 2018), Singapore, June 2018.

注：# 共同一作；*通讯作者