

基于时域与空域信息去除 fMRI 信号生理噪声的无监督方法^①

吴超, 曾卫明, 王倪传, 陈艳阳

(上海海事大学 信息工程学院 数字影像与智能计算实验室, 上海 201306)

摘要: fMRI 脑功能成像过程中的心跳和呼吸等生理噪声具有较强的自相关结构特性, 因而会对后续数据分析造成干扰. 结合生理噪声在时间域和空间域的综合特征, 通过典型相关分析方法, 可稳健地从非神经组织区域的残差数据中识别并去除生理噪声. 并且所提方法不需要任何实验先验信息, 实现了对 fMRI 生理噪声的无监督抑制. 通过在真实 fMRI 数据上进行实验, 阐明了该方法的有效性及其可靠性.

关键词: fMRI; 生理噪声; 残差; CCA; 无监督

Unsupervised Method to Remove Physiological Noise in fMRI Signals Based on the Temporal and Spatial Information

WU Chao, ZENG Wei-Ming, WANG Ni-Zhuan, CHEN Yan-Yang

(Lab of Digital Image and Intelligent Computation, College of Information Engineering, Shanghai Maritime University, Shanghai 201306, China)

Abstract: The physiological noise such as heart-beating and respiration can cause great interference to the subsequent process of data analysis. Because these noise has considerable autocorrelation characteristics. Combined with the characteristics of physiological noise in time and space, through the method of canonical correlation analysis, the noise components can be steadily identified and removed from the nerve tissues in the residual data after regressing the useful signal components. In this paper, the proposed method does not require any priori information about experiments, realizing the unsupervised reduction of fMRI physiological noise. Through the analysis on the real fMRI data, we illustrate the effectiveness and the reliability of our method.

Key words: fMRI; physiological noise; residual; CCA; unsupervised

fMRI(functional Magnetic Resonance Imaging)生理噪声在其时间上和空间上的特征具有较强的自相关结构特性. 在时域上, 生理噪声是准周期信号, 呼吸的频率在 0.3Hz 左右, 心跳的频率在 1Hz 左右^[1]. 而在目前的技术条件下, 磁共振仪的全脑成像频率(0.5Hz 左右)相对较低, 无法对心跳和呼吸完整采样, 会导致其混叠到功能信号中. 在空域上, 生理噪声主要集中于脑干、脑脊液等非神经组织区域^[2]. 而不同被试的大脑解剖结构不同, 呼吸和心跳频率也不一致, 导致生理噪声具有很强的被试依赖、脑区依赖等特性^[3]. 生理噪声这些时域与空域的特征会对 fMRI 数据分析造成极

大地干扰. 如 Friston 等人^[4]提出的统计参数映射模型 SPM(Statistical Parametric Mapping)中假设噪声残差服从高斯分布, 而真实的 fMRI 数据中由于生理噪声的存在, 致使噪声残差具有一定的自相关结构特性. SPM 模型中的高斯性假设条件便无法满足, 会影响其统计检验功效. 而且随着 fMRI 成像技术的发展, 可通过提高扫描仪的磁场强度来增强图像的空间分辨率以及图像的信噪比 SNR(Signal-to-Noise Ratio)指标. 但由于生理噪声本身的信号强度也比较高, 对激活检测灵敏度贡献更大的对噪比 CNR(Contrast-to-Noise Ratio)指标却没有发生相应幅度的提升^[5]. 所以需要对生理噪

^① 收稿时间:2015-03-10;收到修改稿时间:2015-04-15

声进行抑制才能提高后续数据分析方法的准确性,以及提升高场 fMRI 带来的优势。

由于生理噪声和功能信号会在时域上产生混叠,所以常规的低通滤波^[6]和去低频漂移^[7]等频域上的方法无法有效地去除生理噪声。目前生理噪声去除方法研究有两种思路:一种是在采集协议上做限制^{[8][9]},如用较短的成像时间进行大脑切片采样^[10],可基本无混叠地采集得到呼吸和心跳的波形,然后利用频域的方法滤除高频噪声成分。但采用限制采集协议的方法会对硬件设备要求较高,成本也较大,因而推广具有一定难度。还有一种是基于后处理的方式,通过对生理噪声成分进行专门分析、估计和去除,使得在数据采集上不作限制,具有成本低和灵活度高的优势。而后处理的方式又可分为模型驱动和数据驱动。模型驱动^[11, 12]是指对呼吸或心跳的行为进行参数建模,然后利用外部测量得到的心跳或呼吸数据作为模型的输入。根据模型计算结果,可得到生理噪声的具体干扰程度。而数据驱动的去噪方法通常采用成分分析的思想,通过对 fMRI 数据做成分分解得到生理噪声成分,然后在随后的分析中排除这些成分的干扰^[13, 14]。相较于模型驱动方法需要对心跳或呼吸数据进行额外的外部测量,数据驱动方法则不需要,因而具有更高的灵活性。

由于生理噪声具有一定的自相关结构特性,而典型相关分析 CCA(Canonical Correlation Analysis)作为一种多变量相关分析方法,可以用来提取出自相关的信号子空间。因而被广泛地用来做激活信号的提取及噪声成分的估计^[15-17]。基于 CCA, Churchill 等人^[3]提出了对 fMRI 残差数据做成分分解,进而估计出具有自相关特性的生理噪声成分,并在真实数据集上取得了较为显著的噪声去除效果。但该方法在得到残差数据的过程中,需要已知实验的刺激范式作为先验知识,以保证尽可能地对功能信号与噪声信号进行分离,使得噪声成分子空间与功能信号子空间尽可能地正交化。为了能够实现对生理噪声盲分离的目的,利用 Churchill 等人在残差数据中提取生理噪声成分的思想,本文提出一种新的基于 CCA 的无监督生理去噪方法。由于功能 BOLD 信号主要产生于灰质区域的大脑皮层,故该方法首先利用 CCA 从大脑灰质中粗略地提取得到一个大致功能激活信号集,将其作为估计的实验刺激范式。然后,利用广义线性模型 GLM (General Linear Model)从全脑数据中对估计得到的实验刺激范

式进行回归并去除,尽可能使得残差数据中不包含功能信号。最后,由于生理噪声主要作用于大脑的非神经区域,故利用 CCA 从残差数据对应的非神经组织区域提取自相关的生理噪声集,这里得到的噪声成分能够与功能信号保持正交,并且具有较强的自相关特征。通过在真实 fMRI 数据上的分析,阐明了该方法的有效性及其可靠性。并且该方法无需心跳或呼吸等外部测量数据,也不需要已知任务刺激范式作为先验知识,因而具有灵活度高、成本低的优势。

1 理论和方法

1.1 利用主成分分析降维

fMRI 成像采集的大脑体素个数 N 约有几十万,而每个体素点的扫描次数 T 可能只有几百次,导致数据矩阵 $N \times T$ 样本观察点方向的维度非常庞大。所以在利用 CCA 进行成分分析前,一般需要通过 PCA 对原始 fMRI 数据作降维处理以提高计算的效率。通过 PCA 分解,可得到 fMRI 数据的空间坐标基和时间坐标基。选取这些坐标基中最显著的一些基组成一个子空间,然后将原始数据向此子空间投影,可以得到能量最大的信号源主成分。具体计算过程如下:

fMRI 数据可以表达为 $N \times T$ 的二维矩阵 X , 其中 N 代表数据 X 的体素个数, T 代表实验扫描时间点个数。二维矩阵 X 可以利用奇异值分解转换为对角矩阵。

$$X = U \Lambda V^T \quad (1)$$

式中 $U_{(N \times T)}$ 中的每一列代表正交的空域基, $V_{(T \times T)}$ 的每一列代表正交的时域基(V^T 是 V 的转置)。可以利用如下公式:

$$Q^{(K)} = U^{(K)T} X = \Lambda^{(K)} V^{(K)T} \quad (2)$$

将数据 X 投影到维数为 K 、时间序列长度为 T 的特征子空间 $U^{(K)T}$ 中,这里 $U^{(K)} = [u_1 \cdots u_K]$ ($K < T$)。结果矩阵 $Q^{(K)}$ 包含 K 个时间序列,代表 X 中能量最大的 K 个信号源主成分。

1.2 利用典型相关分析提取自相关结构成分

CCA 分析可分为时域 CCA 和空域 CCA 两种。由于 fMRI 数据是一种包含时间维的四维数据集,利用时域 CCA 可以很好地提取出时间自相关结构的信号成分^[17]。CCA 方法的原理是假设对两个分别为 m 维和 n 维的多维向量 X 和 Y , 可寻找一个线性组合如(3)和(4)所示:

$$C_X = l_{x1}x_1 + \cdots + l_{xm}x_m = l_x X \quad (3)$$

$$C_Y = l_{y1}y_1 + \dots + l_{ym}y_m = l_Y Y \quad (4)$$

使得 X 和 Y 之间的相关性最大, 也即 C_X 和 C_Y 的相关系数最大. 线性组合系数由 l_x 和 l_y 表示, C_X 和 C_Y 称之为典型变量.

CCA 的计算过程就是要寻求能够使得 C_X 和 C_Y 之间取得最大相关系数向量 l_x 和 l_y . 即满足下式的 l_x 和 l_y :

$$\max_{l_x, l_y} \rho = \frac{C[C_X, C_Y]}{\sqrt{V[C_X]} \sqrt{V[C_Y]}} \quad (5)$$

这里对向量 X 和 Y 去掉均值做中心化处理后, 上式可以转化为

$$\rho = \frac{E[C_X C_Y]}{\sqrt{E[C_X^2]} \sqrt{E[C_Y^2]}} = \frac{E[l_x^T X X^T l_y]}{\sqrt{E[l_x^T X X^T l_x]} \sqrt{E[l_y^T Y Y^T l_y]}} = \frac{l_x^T C_{XY} l_y}{\sqrt{l_x^T C_{XX} l_x} \sqrt{l_y^T C_{YY} l_y}} \quad (6)$$

式中 C_{XX} 、 C_{YY} 和 C_{XY} 代表不同的协方差矩阵. 对上式求得 l_x 和 l_y 的偏导数后, 得到如下公式:

$$C_{XY} \hat{l}_y = \rho \lambda_x C_{XX} \hat{l}_x \quad (7)$$

$$C_{YX} \hat{l}_x = \rho \lambda_y C_{YY} \hat{l}_y \quad (8)$$

式中

$$\lambda_x = \lambda_y^{-1} = \sqrt{\frac{\hat{l}_y^T C_{YY} \hat{l}_y}{\hat{l}_x^T C_{XX} \hat{l}_x}} \quad (9)$$

然后对方程(7)和(8)利用如下式子来解:

$$C_{XX}^{-1} C_{XY} C_{YY}^{-1} C_{YX} \hat{l}_x = \lambda \hat{l}_x = \rho^2 \hat{l}_x \quad (10)$$

$$C_{YY}^{-1} C_{YX} C_{XX}^{-1} C_{XY} \hat{l}_y = \lambda \hat{l}_y = \rho^2 \hat{l}_y \quad (11)$$

其中 l_x 和 l_y 分别是以上两式的特征向量, λ 为相应的特征值, 而 ρ^2 是 C_X 和 C_Y 典型相关系数的平方. 解(10)和(11)得到 l_x 和 ρ^2 后, 将其带入式(7)和(8)中获得 l_y , 此时得到一组符合要求的系数向量 l_x 和 l_y . 重复以上步骤, 还可以得到其他若干组彼此不相关的典型变量 C_X 和 C_Y . 事实上, 总共可以产生 $\min\{m, n\}$ 种满足要求的线性组合.

1.3 构造非神经组织模板

本文在构造非神经组织模板过程中, 综合考虑了生理噪声在空域和时域的综合特征. 在空域上, 由于脑脊液区域会同时受到心脏和呼吸等噪声影响, 且基本不含有与大脑皮质层神经活动相关的 BOLD 功能信号. 故可将脑脊液部分提取作为受生理噪声影响的非神经组织空域模板 NN_s . 在时域上, 若体素受心跳和呼吸等生理活动较大影响, 则对该体素时间过程进行频域分解后, 其高频部分的能量一般较高, 而正常的 BOLD 响应体素的高频部分包含的能量较低^[3]. 故可

通过统计每一个体素的高频带能量和, 若能量和值大于阈值设定, 则可将该体素所属组织类型判定为非神经组织, 具体阈值设定可参考文献^[3], 将最终得到模板作为非神经组织时域模板 NN_t . 对空域模板 NN_s 和时域模板 NN_t 取交集操作, 可得到一个较小的非神经组织模板.

$$NN = NN_s \cap NN_t \quad (12)$$

1.4 本文所提生理去噪方法模型

无监督生理去噪方法一般需要考虑三个方面因素: 一、受噪音干扰区域如何确定; 二、如何从噪音干扰区域中估计和构造生理噪声子空间; 三、采取何种机制对 fMRI 数据中的生理噪声进行去除. 首先针对第一个问题, 利用公式(12)构造非神经组织模板, 相较于传统的基于脑脊液模板的方法在精度上具有一定的提升. 根据心跳或呼吸具有一定的周期性, 因而具有较高的自相关性, 而时域 CCA 在自相关成分的提取上具有一定优势. 故针对第二个问题, 采取的解决办法是利用 CCA 从残差对应的非神经组织区域中提取若干显著性成分构造生理噪声集. 最后, 采用 GLM 对 fMRI 数据中去除掉生理噪声集相关成分, 这一步在相关文献中称之为多余变量正则 NVR (nuisance variable regression). 所提生理去噪方法流程图如图 1 所示.

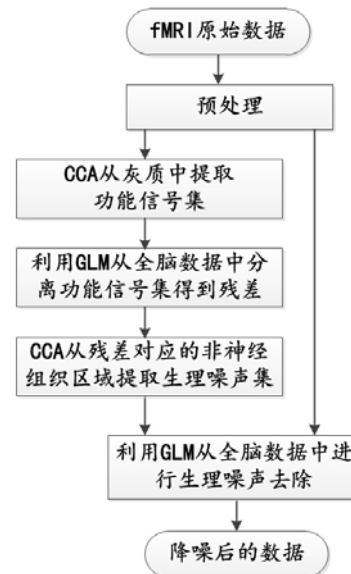


图 1 本文所提生理去噪方法流程图

首先利用 CCA 从大脑灰质中估计功能激活信号集 T_{signal} ,

$$T_{signal} = CCA(D_{gray}) \quad (13)$$

式(13)中, D_{gray} 表示大脑灰质数据, $CCA(\bullet)$ 代表典型相关分析算子. 然后利用 GLM 从全脑数据中分离掉提取出的功能信号集, 得到残差 R.

$$R = GLM(D_{full}, T_{signal}) \quad (14)$$

式(14)中, D_{full} 表示全脑数据, $CLM(\bullet)$ 代表 GLM 正则算子.

在留下的残差数据 R 中, 再利用 CCA 从非神经组织区域中提取自相关的生理噪声集 T_{phy} .

$$T_{phy} = CCA(R * M_{NN}) \quad (15)$$

其中, M_{NN} 表示非神经组织模板, $*$ 代表矩阵点乘运算. 最后采用公式(16)中的方式进行去噪,

$$D_{denoised} = GLM(D_{full}, T_{phy}) \quad (16)$$

式中, $D_{denoised}$ 代表降噪后的数据.

2 实验

视觉刺激实验数据利用 SENSE 2T EPI 扫描仪进行成像采集, 数据分辨率为 $64 \times 64 \times 37$, 体素大小为 $4 \times 4 \times 4$, TR 参数为 2s. 被试实验之前已被告知实验目的, 并签署同意书. 作为一个任务态的数据, 视觉刺激范式的模式为 OFF-ON-OFF-ON-OFF-ON-OFF 每一个 OFF-ON 的 block 持续时间为 20 个 TR, 最后一个 OFF 阶段为 10 个 TR, 共采集了 70 个时间点数据. 在 ON 状态, 被试会被要求盯住一副蓝黄相间的棋盘格画面, 整幅画面以 7Hz 的频率进行翻转.

2.1 实验数据预处理

采集数据的预处理主要基于 SPM8 工具箱, 包含如下步骤: 1)首先, 对被试的功能像数据进行刚体头动矫正, 在此过程中会得到一个头动矫正后的功能平均像; 2)对被试的结构像和功能平均像进行协配准; 3)对协配准后的结构像进行组织分割提取脑脊液模板与灰质模板; 4)将被试头动矫正后的功能像配准到 MNI 空间; 5)对配准后的功能像数据按照全宽半高参数为 8 的高斯核进行平滑.

2.2 实验结果

2.2.1 估计实验刺激范式

利用时域 CCA 对大脑灰质区域的体素进行自相关分析, 提取出具有自相关结构的信号成分. 实验中发现偏移 1 至 5 个时间点所提取出的信号源成分差别不具有显著性, 故本文选取偏移 1 个时间点进行信号提取. 提取的前三个自相关结构性最强的成分如图 2 所示, 其中第二个信号成分与实验的刺激范式相似度

较高, 可认为是激活成分.

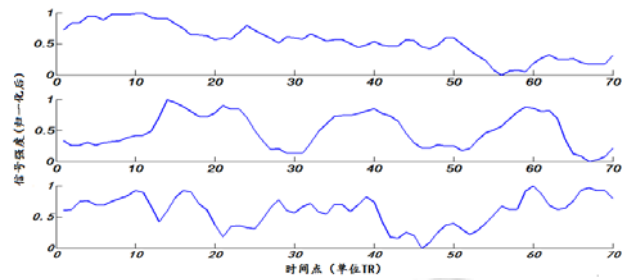
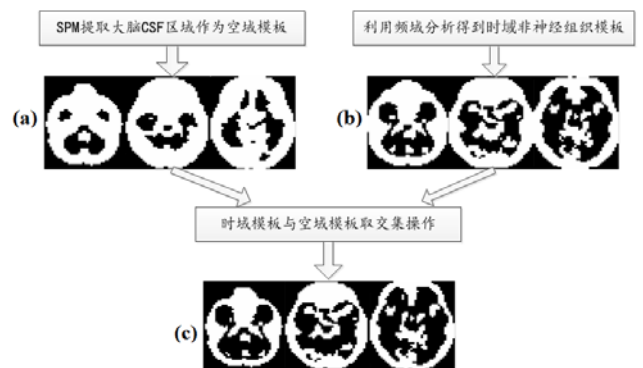


图 2 CCA 从灰质中提取的信号成分

2.2.2 非神经组织区噪声成分提取

为得到大脑非神经组织模板, 需要对经过 SPM8 提取出的脑脊液模板 NN_s 与经过时域分析得到的非神经组织模板 NN_t 进行取交集操作. 经过 SPM8 工具箱提取出的脑脊液模板所包含的区域一般过大. 对体素时间过程进行高频分析得到的时域模板如图 3-(b)所示. 然后对二者进行取交集操作, 所得结果如图 3-(c)所示, 基本不包含灰质区域.



(a) 非神经组织空域模板; (b) 非神经组织时域模板; (c) 空域模板与时域模板两者交集结果.

图 3 提取非神经组织模板示意图

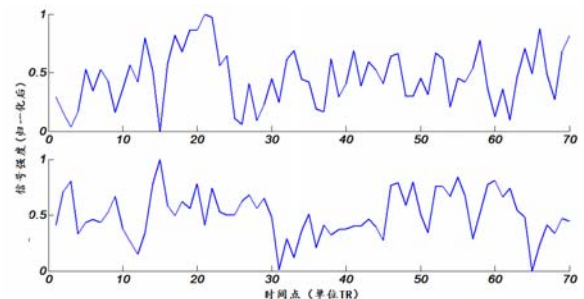


图 4 CCA 从残差数据对应的非神经组织区域中提取的噪声信号

为得到残差数据, 需要利用 GLM 从全脑数据中

正则去除掉估计的实验刺激范式. 然后从残差数据对应的非神经组织区域中, 再利用 CCA 提取出自相关性较强的生理噪声集, 如图 4 所示.

2.2.3 去噪结果分析

为验证本文提出方法对 fMRI 数据分析产生的差异影响, 故统一采用 SPM 来对视觉数据进行激活统计分析. SPM 统计分析时的总体误差率 p 值设定为 0.05, 最小激活簇大小阈值设定为 0. 在时域上评价视觉任务态实验的分析效果时, 可通过比较全部激活体素的平均时间过程与实验刺激范式之间的相似度, 如图 5 所示. 通过图 5 可表明经过去噪后, 所提取的激活体素的平均时间过程与时间刺激范式波形的相似度更高, 二者的相关系数由 0.4415 升至 0.5347.

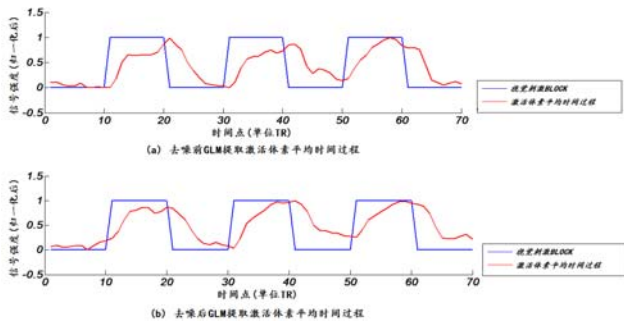
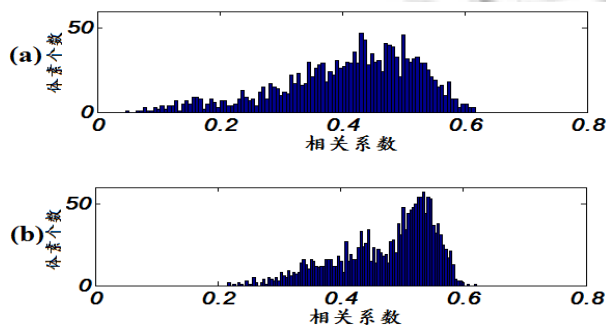


图 5 去噪前后激活体素平均时间过程对比

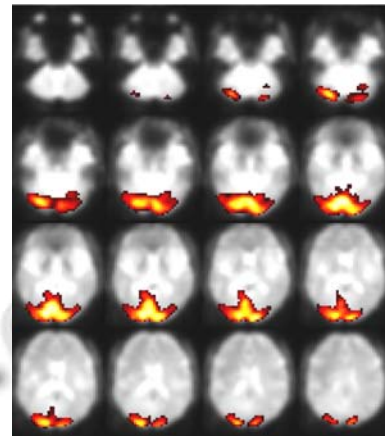
并且, 计算每个激活体素与实验刺激范式之间的相关系数可得到激活体素的相关系数分布直方图, 如图 6 所示. 且通过图 6 可表明经过去噪处理之后, 相关系数分布整体向右倾斜, 且分布更加集中, 局限在 0.2 至 0.6 之间.



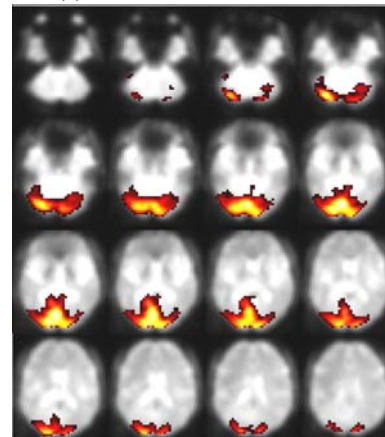
(a)去噪前激活体素相关系数分布; (b)去噪后激活体素相关系数分布

图 6 去噪前后激活体素时间过程与实验刺激范式相关系数分布.

在空域上, 经过去噪处理之后, 大部分激活体素的位置保持不变, 如图 7 所示, 可表明本文所提出去噪算法的稳定性.



(a) 去噪前 SPM 所得激活图



(b) 去噪后 SPM 所得激活图

图 7 去噪前后激活图对比

并且, 在图 7 中去除体素主要是在原有激活区的边缘部分, 而新增加的体素比较靠近原有激活区中心区域. 所以, 经过噪声去除后的数据所提取激活区域, 能更集中于大脑枕叶部分. 这在一定程度上突出了视觉刺激试验的激活效果.

3 结语

本文提出了一种基于 CCA 结合 fMRI 信号在时间域与空间域上的综合特征, 以去除脑功能成像过程中的心跳和呼吸等生理噪声的方法. 通过在真实 fMRI 数据上进行实验, 表明了该方法能有效提高激活体素与任务刺激范式之间的相关性, 进而提升后续数据激活检测方法的灵敏性. 并且所提方法不需要任何实验

先验信息, 实现了对 fMRI 生理噪声的无监督抑制, 因而具有成本低的优势.

参考文献

- 1 Glover GH, Li TQ, Ress D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2000, 44(1): 162–167.
- 2 Dagle MS, Ingeholm JE, Haxby JV. Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *Neuroimage*, 1999, 9(4): 407–415.
- 3 Churchill NW, Strother SC. PHYCAA+: an optimized, adaptive procedure for measuring and controlling physiological noise in BOLD fMRI. *NeuroImage*, 2013, 82: 306–325.
- 4 Friston K J, Jezzard P, Turner R. Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping*, 1994, 1(2): 153–171.
- 5 Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins CJ, et al. Physiological noise in fMRI: comparison at 1.5 T, 3T and 7T and dependence on image resolution. *Proc. of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, Japan*. 2004. 1071.
- 6 Kruggel F, Von Cramon DY, Descombes X. Comparison of filtering methods for fMRI datasets. *NeuroImage*, 1999, 10(5): 530–543.
- 7 Tanabe J, Miller D, Tregellas J, et al. Comparison of detrending methods for optimal fMRI preprocessing. *NeuroImage*, 2002, 15(4): 902–907.
- 8 Hu X, Kim SG. Reduction of physiological noise in functional MRI using navigator echo. *Magn. Reson. Med*, 1994, 31: 495–503.
- 9 Guimaraes AR, Melcher JR, Talavage TM, et al. Imaging subcortical auditory activity in humans. *Human Brain Mapping*, 1998, 6(1): 33.
- 10 Piaggi P, Menicucci D, Gentili C, et al. Adaptive filtering for removing nonstationary physiological noise from resting state fMRI BOLD signals. 2011 11th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA). IEEE. 2011. 237–241.
- 11 Chang C, Cunningham JP, Glover GH. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage*, 2009, 44(3): 857–869.
- 12 Birn RM, Smith MA, Jones TB, et al. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage*, 2008, 40(2): 644–654.
- 13 Perlberg V, Bellec P, Anton J L, et al. CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magnetic Resonance Imaging*, 2007, 25(1): 35–46.
- 14 Behzadi Y, Restom K, Liu J, et al. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 2007, 37(1): 90–101.
- 15 刘亚东, 胡德文, 周宗潭, 等. 功能磁共振数据结构性噪声分析. *电子学报*, 2007, 35(10): 1954–1960.
- 16 Zöllei L, Panych L, Grimson E, et al. Exploratory identification of cardiac noise in fMRI images. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2003*. Springer Berlin Heidelberg. 2003. 475–482.
- 17 Friman O, Borga M, Lundberg P, et al. Exploratory fMRI analysis by autocorrelation maximization. *NeuroImage*, 2002, 16(2): 454–464.