



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103886591 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201410079441. 5

(22) 申请日 2014. 03. 06

(71) 申请人 西安电子科技大学

地址 710071 陕西省西安市太白南路 2 号西安电子科技大学

(72) 发明人 张毅 刘菊 姚建亮 王婧
张管胜 田捷 刘一军

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务所(普通合伙) 11350

代理人 汤东凤

(51) Int. Cl.

G06T 7/00 (2006. 01)

A61B 5/055 (2006. 01)

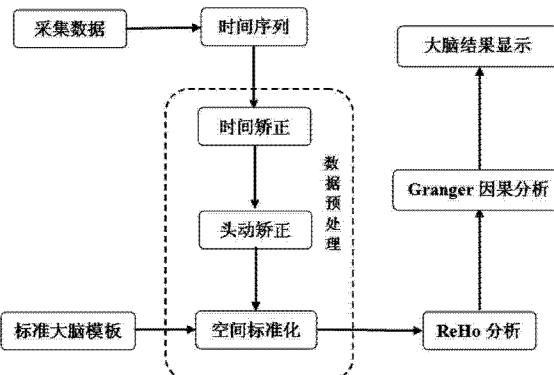
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法，包括以下步骤：以静息态扫描模式，得到功能磁共振数据，对数据进行预处理，预处理步骤包括时间矫正、头动矫正、空间标准化；对预处理后的数据进行局部一致性分析，根据肥胖患者手术前与术后一个月大脑的差异区定义感兴趣区域；再进行 Granger 因果分析，从选择的兴趣区域中任意选出两个区域，提取它们的时间序列并利用一阶自回归模型计算两者间的 Granger 因果值，进行归一化。本发明发现手术减肥改变了大脑奖赏回路和认知、驱动回路的功能和回路之间的相互因果作用关系，从而减轻了肥胖患者暴饮暴食的程度，为中枢药物的研发提供了影像学证据。



1. 一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,该大脑核团 Granger 因果分析的方法包括以下步骤:

以静息态扫描模式,得到功能磁共振数据,按照时间矫正、头动矫正、空间标准化对数据进行预处理,对预处理后的数据进行局部一致性分析;

根据肥胖患者 RYGB 手术前与术后一个月大脑的差异区定义感兴趣区域;再进行 Granger 因果分析,从选择的兴趣区域中任意选出两个区域,提取时间序列并利用一阶自回归模型计算两者间的 Granger 因果值,进行归一化处理;

具体包括以下步骤:

步骤一,按照对磁共振仪器采集到的大脑数据进行时间矫正、对时间矫正后的数据进行头动矫正、对头动矫正后的数据,使用 EPI 模板,空间标准化进行数据预处理分析;

步骤二,按照基于 MATLAB 平台的 REST 软件,对预处理空间标准化后的数据进行局部一致性分析;采用局部一致性的分析方法,找到肥胖患者术前与术后一个月在静息态下大脑功能的差异区,并挑选出与饮食肥胖相关的大脑核团定义为感兴趣区域进行 ReHo 方法分析;

步骤三,按照从兴趣区域中选出两个区域、提取这两个兴趣区的时间序列、基于时域分析,计算两个兴趣区间的 Granger 因果值、将计算出的 Granger 因果值进行归一化处理、再选取下一对兴趣区,重复操作直到遍历所有的配对兴趣区域,完成 Granger 因果分析。

2. 如权利要求 1 所述的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,所述的步骤一中空间标准化包括以下步骤:

将头动矫正后的数据利用 12 个参数的仿射变换平均图像配准到 MNI 标准模板;

重切为 3mm × 3mm × 3mm 的体素,并将 MNI 坐标变换到 Talairach 坐标系。

3. 如权利要求 1 所述的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,所述步骤二中兴趣区域分析包括以下步骤:

对预处理后的数据进行去线性漂移处理;

进行频率范围为 0.01Hz ~ 0.08Hz 的带通滤波,去除低频漂移和高频噪声的影响。

4. 如权利要求 1 所述的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,所述步骤二中兴趣区域的选取,按如下步骤进行:

局部一致性分析得到肯德尔系数值(KCC);

进行基于体素的双样本 t 检验,得到肥胖患者术前与术后一个月 KCC 值的差异区;

选择与饮食肥胖相关的区域,定义为兴趣区。

5. 如权利要求 1 所述的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,所述步骤三中两个兴趣区间 Granger 因果值的计算,按如下步骤进行:

利用一阶自回归模型,从时域计算两个兴趣区域间的 Granger 因果值;

计算兴趣区 X(t) 到兴趣区 Y(t) 的 Granger 值 $F_{x \rightarrow y}$;

计算兴趣区 Y(t) 到兴趣区 X(t) 的 Granger 值 $F_{y \rightarrow x}$ 。

6. 如权利要求 1 所述的大脑核团 Granger 因果分析的方法,其特征在于,所述步骤三中两个兴趣区间 Granger 因果值的计算,按如下步骤进行:

计算 $F_{x \rightarrow y}$ 和 $F_{y \rightarrow x}$ 的差值,通过差值来考察两个兴趣区域的因果关系;

将得到的差值结果遍历到每一个体素,得到差值 Granger 因果图。

一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法

技术领域

[0001] 本发明属于医学图像处理与分析技术领域,尤其涉及一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法。可用于核团间相互因果作用关系的描述,从而为中枢药物研发提供影像学证据。

背景技术

[0002] 目前,世界各国都面临肥胖这一全球性难题,它被世界卫生组织(WHO)定义为疾病,是继心血管病和癌症之后对人类健康最具威胁的第三大因素,全球肥胖人数已超过 4 亿(约占总人口的 6%) 和约 16 亿超重者(约占总人口的 24%),WHO 预测,到 2015 年将有 23 亿成人超重和 7 亿的肥胖者,而 2008 年底,我国肥胖人群已突破 9000 万,超重人数超过 2 亿;预计未来十年我国肥胖人口将远远超过 2 亿,超重人口将超过 6.5 亿肥胖带来的疾病危害主要有:II 型糖尿病、冠心病、高血压、脂肪肝、中风、消化道疾病、骨关节炎和癌症(结肠癌、直肠癌、乳腺癌、子宫癌等),此外,肥胖严重影响人们的生活质量,使社会接受性降低,收入减少,心理负担加重,并增加公共健康系统的负担;因肥胖造成的花费约占医疗总费用的 2%-10%,针对肥胖的临床治疗显示:药物减肥疗效不理想,并伴有副作用;而外科减肥手术(胃束带减肥手术(AGB)、袖套式胃减肥手术(LSG)和 Roux-en-Y 胃旁路术(RYGB))对肥胖的治疗具有长期而有效的作用,RYGB 胃旁路减肥手术是近年来用于减肥的重要手术方式。

[0003] 文献“Christopher N. Ochner, Yolande Kwok, MHS, Allan Geliebter, et al. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. J NIH Public Access”通过 RYGB 手术减肥前后对照,观看高、低卡路里图片刺激的对比,发现手术后与奖赏相关的大脑核团包括腹侧被盖区(VTA),腹侧纹状体(ventral striatum),壳核(Putamen)的活动水平升高,与认知相关的大脑核团包括背内侧前额叶皮层(DMPFC) 和背外侧前额叶皮层(DLPFC) 的活动发生异常;

[0004] 文献“Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang and Ruben D. Baler. Reward, dopamine and the control of food intake_ implications for obesity. Cell, 2011.”发现肥胖患者在食物图片刺激下,大脑边缘区域与奖赏有关的大脑核团纹状体(striatum)的活性发生异常,与情绪记忆调节相关的大脑核团杏仁核(amygdala) 与脑岛(insula) 的活动水平增强。

[0005] 现有的研究都是任务状态(图片刺激)下来研究肥胖患者与正常人大脑功能以及 RYGB 手术减肥前后的大脑功能差异,在核磁共振扫描过程中,被试观看食物图片与非食物图片、高卡路里食物图片与低卡路里食物图片,但事实上,肥胖患者在静息状态下(没有图片刺激)也是不停的暴饮暴食,由此说明,肥胖患者身体内在的生理活动水平已经改变(即出现异常),上述文献只是从任务(图片)刺激的角度来研究,并没有从肥胖患者自身内在的生理基线水平进行研究,此外,现有的研究只是通过图片刺激发现大脑核团功能存在差异,没有从大脑功能网络(即回路)角度整体研究,更没有从回路中核团间的相互因果作用关系

角度进行深入细致的研究,然而核团间的作用关系对解释致病的机理和临床的治疗起着至关重要的作用。

发明内容

[0006] 本发明实施例的目的在于提供一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法,旨在解决现有缺少从回路中核团间的相互因果作用关系角度发现静息状态下大脑核团功能存在差异的问题。

[0007] 本发明实施例是这样实现的,一种基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法,该大脑核团 Granger 因果分析的方法包括以下步骤:

[0008] 以静息态扫描模式,得到功能磁共振数据,按照时间矫正、头动矫正、空间标准化对数据进行预处理,对预处理后的数据进行局部一致性分析;

[0009] 根据肥胖患者 RYGB 手术前和术后一个月的大脑差异区定义感兴趣区域;再进行 Granger 因果分析,从选择的兴趣区域中任意选出两个区域,提取时间序列并利用一阶自回归模型计算两者间的 Granger 因果值,进行归一化处理;

[0010] 具体包括以下步骤:

[0011] 步骤一,按照对磁共振仪器采集到的大脑数据进行时间矫正、对时间矫正后的数据进行头动矫正、对头动矫正后的数据,使用 EPI 模板,空间标准化进行数据预处理分析;

[0012] 步骤二,按照基于 MATLAB 平台的 REST 软件,对预处理空间标准化后的数据进行局部一致性分析;采用局部一致性的分析方法,找到肥胖患者术前与术后一个月在静息态下大脑功能的差异区,并挑选出与饮食肥胖相关的大脑核团定义为感兴趣区域进行 ReHo 方法分析;

[0013] 步骤三,按照从感兴趣区域中选出两个区域、提取这两个感兴趣区的时间序列、基于时域分析,计算两个感兴趣区间的 Granger 因果值、将计算出的 Granger 因果值进行归一化处理、再选取下一对感兴趣区,重复操作直到遍历所有的配对感兴趣区域,完成 Granger 因果分析。

[0014] 进一步,所述的空间标准化包括以下步骤:

[0015] 步骤一,将头动矫正后的数据利用 12 个参数的仿射变换平均图像配准到 MNI 标准模板;

[0016] 步骤二,重切为 3mm × 3mm × 3mm 的体素,并将 MNI 坐标变换到 Talairach 坐标系。

[0017] 进一步,所述感兴趣区域分析包括以下步骤:

[0018] 步骤一,对预处理后的数据进行去线性漂移处理;

[0019] 步骤二,进行频率范围为 0.01Hz ~ 0.08Hz 的带通滤波,去除低频漂移和高频噪声的影响。

[0020] 进一步,所述感兴趣区域的选取,按如下步骤进行:

[0021] 步骤一,局部一致性分析得到肯德尔系数值;

[0022] 步骤二,进行基于体素的双样本 t 检验,得到肥胖患者术前与术后一个月 KCC 值的差异区;

[0023] 步骤三,选择与饮食肥胖相关的区域,定义为感兴趣区。

[0024] 进一步,所述步骤两个感兴趣区间 Granger 因果值的计算,按如下步骤进行:

- [0025] 步骤一,利用一阶自回归模型,从时域计算两个感兴趣区域间的 Granger 因果值 ;
[0026] 步骤二,计算感兴趣区 X(t) 到感兴趣区 Y(t) 的 Granger 值 $F_{x \rightarrow y}$;
[0027] 步骤三,计算感兴趣区 Y(t) 到感兴趣区 X(t) 的 Granger 值 $F_{y \rightarrow x}$ 。
[0028] 进一步,所述两个感兴趣区间 Granger 因果值的归一化计算,按如下步骤进行 :
[0029] 步骤一,计算 $F_{x \rightarrow y}$ 和 $F_{y \rightarrow x}$ 的差值,通过差值来考察两个感兴趣区域的因果关系 ;
[0030] 步骤二,将得到的差值结果遍历到每一个体素,得到差值 Granger 因果图。
[0031] 本发明提供的基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法,经过数据预处理和组对比分析,找到肥胖患者术前和术后一个月,在静息状态(即生理基线)下,大脑功能的差异区;再基于这些区域,利用 Granger 因果这种有效连接度的方法,刻画差异核团间的因果作用关系,从而寻找到靶点 ;
[0032] 与现有的技术相比较,本发明具有如下的优点 :
[0033] 1、以静息态的成像方式,从肥胖患者生理基线水平入手,能够反映患者身体内在大脑生理活动的改变 ;
[0034] 2、利用 Granger 因果有效连接度的方法,刻画差异核团间的因果作用关系,从而为寻找致病靶点提供了方法学和影像学证据,对解释致病机理和临床的治疗起着至关重要的作用 ;
[0035] 3、通过 Granger 因果有效连接度的分析方法为肥胖临床治疗找到了靶点,提供了影像学证据,取得了很好的结果。

附图说明

- [0036] 图 1 为本发明基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析示意图 ;
[0037] 图 2 为本发明中 ReHo 方法分析和 Granger 因果分析子流程图。

具体实施方式

[0038] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0039] 下面结合附图及具体实施例对本发明的应用原理作进一步描述。

[0040] 如图 1 所示,本发明实施例的基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析的方法包括以下步骤 :

[0041] 以静息态扫描模式,得到功能磁共振数据,按照时间矫正、头动矫正、空间标准化对数据进行预处理,对预处理后的数据进行局部一致性分析 ;

[0042] 根据肥胖患者 RYGB 手术前和术后一个月的大脑差异区定义感兴趣区域;然后进行 Granger 因果分析,从选择的兴趣区域中任意选出两个区域,提取时间序列并利用一阶自回归模型计算两者间的 Granger 因果值,进行归一化处理。

[0043] 本发明发现手术减肥改变了大脑奖赏回路和认知、驱动回路的功能和回路之间的相互因果作用关系,从而减轻了肥胖患者暴饮暴食的程度,为中枢药物的研发提供了影像学证据。

[0044] 本发明将采用功能磁共振成像(fMRI)方法,借助胃旁路减肥手术(RYGB)这种先

进的干预手段和肥胖相关模型展开研究,采用静息态成像方式,通过比较肥胖患者术前和术后一个月静息状态,研究手术减肥前后肥胖患者奖赏回路对于食物奖赏的脑功能变化以及大脑奖赏回路和认知、驱动回路内的相关核团调节功能的作用关系改变,建立胃旁路减肥手术对于大脑奖赏回路和认知、驱动回路的因果作用模型,

[0045] 本发明利用功能磁共振的静息态成像模式,通过 Granger 因果有效连接度的分析方法了解 RYGB 手术减肥前后大脑核团功能的变化,主要发现以下几点:

[0046] (1) 发现接受 RYGB 手术后,肥胖患者大脑核团背内侧前额叶皮质 (DMPFC) 对奖赏回路的功能连接度降低, DMPFC 是大脑认知回路的重要组成部分,主要负责认知控制,对饮食控制具有重要作用。DMPFC 可以促进摄食以后的胃肠饱腹感,从而降低食物的摄取。手术前,由于肥胖患者的奖赏回路的功能降低,为了抑制饮食, DMPFC 对奖赏回路干预调节作用增加。手术后 DMPFC 对奖赏回路的功能连接度降低,说明 RYGB 手术使得肥胖患者的奖赏回路功能增强,满足感增加,饮食降低,从而 DMPFC 对奖赏回路的干预调节降低。

[0047] (2) 发现接受 RYGB 手术后,肥胖患者大脑核团眶额叶皮质 (OFC) 与尾状核 (Caudate) 的功能连接度增强。OFC 是大脑额叶区域的一部分,在大脑中负责驱动作用,属于驱动回路的一部分。肥胖患者的奖赏回路发生异常,在相同的饮食控制条件下,肥胖病患者由于奖赏回路活动的水平比较低,不容易达到满足状态,因此摄食量增加,最终导致肥胖。OFC 对 Caudate 的驱动力在手术后升高,从而说明肥胖患者的生理机制在手术后得到调控,随着体重的降低,驱动回路对于奖赏回路的促进作用增强,使得奖赏回路在静息状态下的活性增强,这可以使肥胖患者在摄食以后相对容易达到满足状态,进而对食物的摄取量会降低,这都有利于体重的控制和降低,最后达到了手术的预期效果。

[0048] 结合本发明的具体步骤对本发明做进一步的说明:

[0049] 一、数据预处理分析阶段:

[0050] 第一步,对磁共振仪器采集到的数据进行时间差异矫正,时间差异矫正就是矫正 1 个 volume 中层与层之间的采集时间的差异,进而保证各层之间都是从相同的时间得到的;

[0051] 第二步,由于磁共振成像实验持续时间比较长,被试的呼吸、血流脉动等生理因素造成的头部运动在所难免,所以对时间矫正过的数据进行头动矫正,也就是将一个序列的每一帧图像都和这个序列的第一帧图像进行配准,配准到同一坐标系下,以矫正头动,然后再对头动矫正后的数据进行人工检查,如果平移和旋转分别超过 1mm 和 1° 就排除、不予分析;

[0052] 第三步,头动矫正后的数据进行空间标准化,实验中存在多个被试,被试与被试间的大脑形状存在一定的差异,为了后续的统计分析,须进行大脑形状的归一化,将被试的大脑配准归一化到标准的大脑模板上;具体包括:

[0053] 步骤一,将头动对齐后的数据利用 12 个参数的仿射变换平均图像配准到 MNI 标准模板;

[0054] 步骤二,重切为 3mm x3mm x3mm 的体素,并将 MNI (Montreal Neurological Institute) 坐标变换到 Talairach 坐标系;

[0055] 二、如图 2 所示,本发明的 ReHo 方法与 Granger 因果分析的步骤如下:

[0056] ReHo 方法分析阶段:

[0057] 第一步,基于 MATLAB 平台的 REST 软件,进行局部一致性 (ReHo) 分析处理,具体包

括：

- [0058] 步骤一，对空间标准化处理过后的数据进行去线性漂移处理；
- [0059] 步骤二，再进行频率范围为 0.01Hz ~ 0.08Hz 的带通滤波，去除低频漂移和高频噪声的影响；
- [0060] 第二步，采用局部一致性分析，找到肥胖病人术前和术后一个月在静息态下大脑功能的差异区，并挑选负责饮食肥胖的区域作为感兴趣区域，具体包括：
- [0061] 步骤一，首先用低频振荡信号的局部一致性分析计算得到 KCC 值，具体原理参见文献“Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF. 2007. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. Brain Dev 29(2):83-91”；
- [0062] 步骤二，在 SPM5 软件平台上，进行基于体素的双样本 t- 检验，比较肥胖患者术前和术后一个月 KCC 值的差异；
- [0063] 步骤三，从具有显著差异的区域中，选取负责饮食肥胖的区域作为感兴趣区域；
- [0064] 三、Granger 因果分析阶段：
- [0065] 第一步，从局部一致性分析阶段中挑选出的感兴趣区域中，提出两个(X 和 Y)感兴趣区组成一对；
- [0066] 第二步，提取这两个感兴趣区的时间序列，如 X(t)、Y(t)；
- [0067] 第三步，利用一阶自回归模型，从时域计算这两个感兴趣区时间序列之间的 Granger 因果值；具体包括：
- [0068] 步骤一，Granger 因果值反映了两个感兴趣区域间具有方向性的连接强度；
- [0069] 步骤二，计算感兴趣区 X(t) 到感兴趣区 Y(t) 的 Granger 值 $F_{x \rightarrow y}$ ；
- [0070] 步骤三，计算感兴趣区 Y(t) 到感兴趣区 X(t) 的 Granger 值 $F_{y \rightarrow x}$ ；
- [0071] 第四步，两个感兴趣区间 Granger 因果值进行归一化，如下公式所示：
 $R_{x \rightarrow y} = (F_{x \rightarrow y} - F_{y \rightarrow x}) / (F_{x \rightarrow y} + F_{y \rightarrow x})$ ；R 代表归一化后的数值， $F_{x \rightarrow y}$ 代表 x 对 y 的 Granger 因果值； $F_{y \rightarrow x}$ 代表 y 对 x 的 Granger 因果值；
- [0072] 第五步，再提取下一对感兴趣区重复上面的第一步 - 第四步，直到遍历所有配对的感兴趣区域，最后得出肥胖患者术前和术后一个月大脑核团之间相互作用的 Granger 因果关系；
- [0073] 本发明实现了基于 RYGB 手术减肥的大脑核团 Granger 因果分析方法，发现接受 RYGB 手术后，眶额叶皮质对奖赏回路的功能连接度增强，DLPFC（背内侧前额叶皮质）对奖赏回路的功能连接度降低，为肥胖临床治疗找到了靶点，提供了影像学证据，取得了很好的成果，以证明该方法是可行的。
- [0074] 本发明将采用功能磁共振成像(fMRI)方法，借助胃旁路减肥手术(RYGB)这种先进的干预手段和肥胖相关模型展开研究。采用静息态成像方式，通过比较肥胖患者术前和术后一个月静息状态，研究手术减肥前后肥胖患者奖赏回路对于食物奖赏的脑功能变化以及大脑奖赏回路和认知、驱动回路内的相关核团调节功能的作用关系改变，建立胃旁路减肥手术对于大脑奖赏回路和认知、驱动回路的因果作用模型。本项研究将有效的建立 RYGB 减肥手术对于肥胖患者大脑奖赏回路和认知、驱动回路的因果作用关系模型，从而进一步揭示手术减肥的神经作用机制，为相应的治疗措施改善与新型药物(针对中枢控制回路)的

研发提供临床实践与理论支持。

[0075] 缩写列表：

[0076] RYGB:Roux En Y Gastric Bypass 胃旁路手术

[0077] ReHo:Regional Homogeneity 局部一致性

[0078] KCC :Kendall's coefficient concordance 肯德尔和谐系数

[0079] MATLAB:Matrix Lab 矩阵实验室

[0080] SPM5:Statistic Parameter Mapping5 统计参数映射

[0081] REST:Resting-State Statistic Toolkit 静息态分析软件包

[0082] VAR:Vector Auto-regress model 矢量自回归模型

[0083] MNI:Montreal Neurological Institute 蒙特利尔神经学研究所

[0084] DMPFC:Dorsal Medial Prefrontal Cortex 背内侧前额叶皮质

[0085] OFC :orbital frontal cortex 额眶叶皮质。

[0086] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

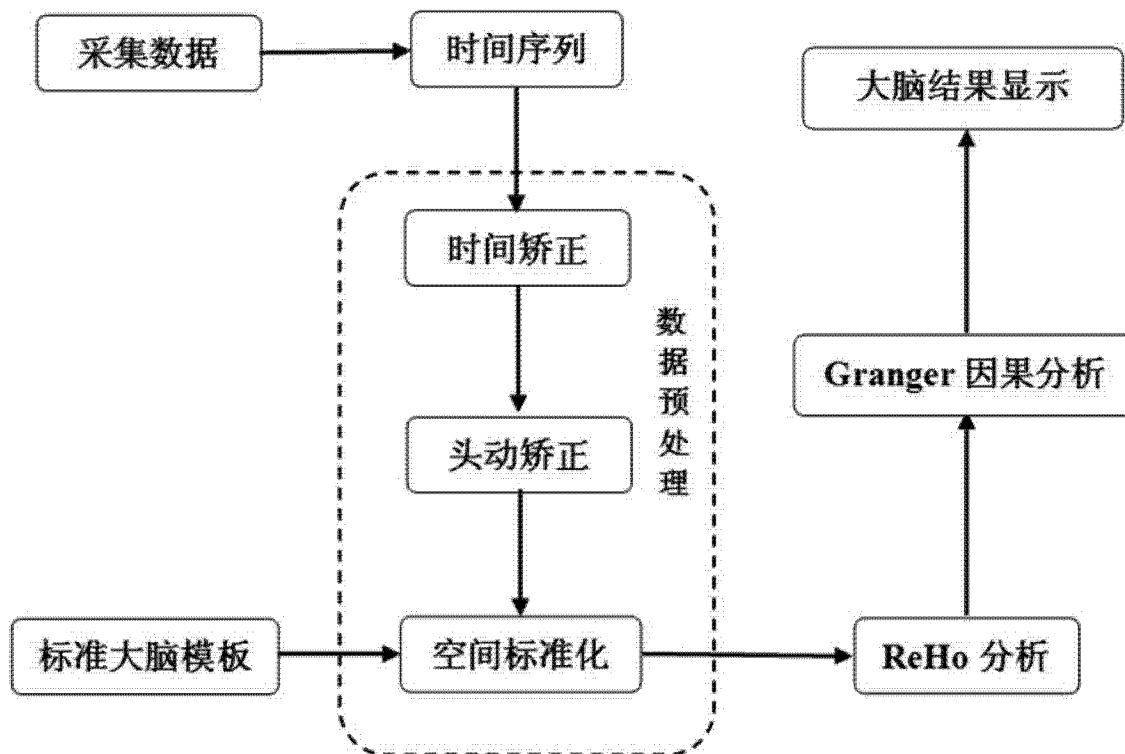


图 1

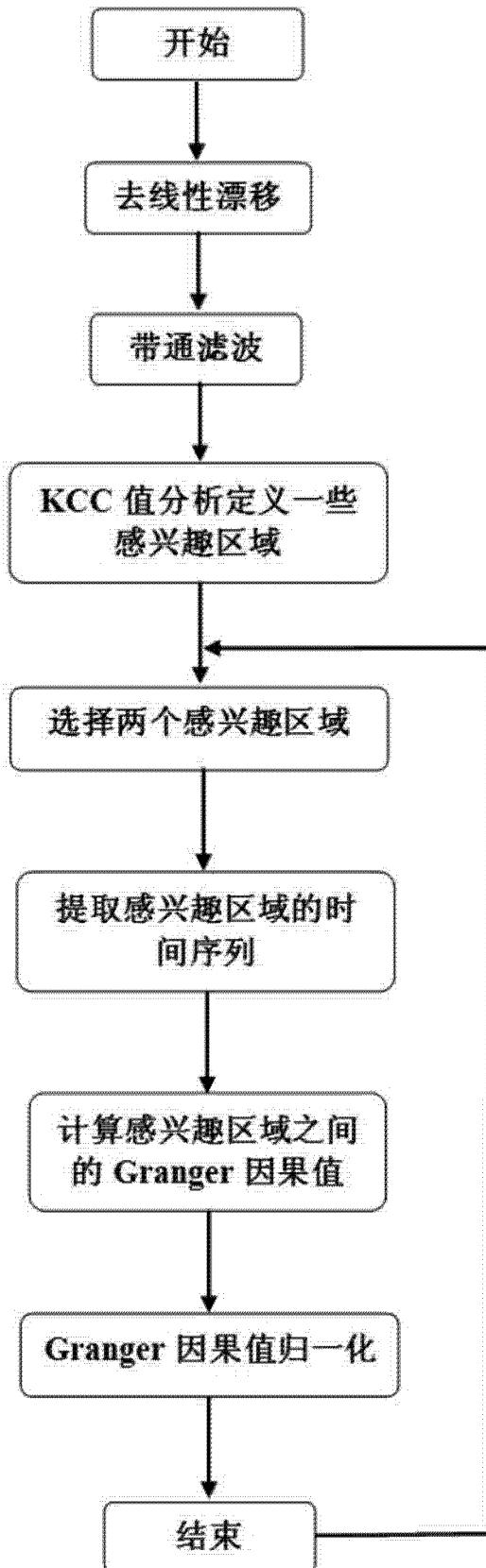


图 2