

以部分相關係數之方法探討精神分裂症患者大腦功能連結網路結構

Investigate the structure of brain functional network in schizophrenia by partial correlation

專題組員：林子雅、黃亭綺

專題編號：10001

指導老師：黃俊燕老師

摘要

精神分裂症是腦部整體功能失調且無法歸究於腦部局部區域功能缺損的一項疾病，本專題是從 COBRE 資料庫中取得大腦時間序列功能磁振造影之數據，利用部分相關係數之方法計算出大腦功能網路與結構特徵量，探討精神分裂症病人大腦功能網路結構之變異。

我們比較精神分裂症患者與健康對照組的大腦功能網路結構特徵量之差異，並與相關係數法相互比較其結果。我們發現，不同於之前相關係數法所獲得精神分裂症患者較健康對照組的大腦功能網路連結數減少之結果，部分相關係數法的結果為精神分裂症與健康者之大腦功能網路結構特徵量並無顯著之差異。我們進一步研究精神分裂症與大腦網路結構之關係，我們發現大腦網路結構量(除了 Betweenness 之外)與陽性症狀嚴重度呈現負相關，陰性症狀嚴重度呈現正相關之關係，結構量 Betweenness 則相反，依照陽性與陰性症狀可將病人大腦網路結構改變區分為三大類，所以才使得整個精神分裂症病人族群與健康對照組於大腦網路結構量無顯著差異，這也是相關研究中首次發現精神分裂症因不同症狀對於網路結構有不同影響之趨勢。

1. 簡介

我們使用功能磁振造影 (fMRI) 時間序列數據，不同於過去被廣泛採用的相關係數法 [1,2]，我們計算腦部不同區域間的部分相關係數 (Partial correlation)，部分相關係數法優於相關係數法在於可區分腦部區域間之因強關聯造成之間接偽交互作用。選定門檻值，當部分相關係數大於門檻值，代表腦部局部區域間有

連線；小於門檻值時，則否，依據此方法建立的網路，我們稱之為大腦功能網路。

利用複雜網路理論中的五種網路結構量：Degree、Clustering Coefficient、Local efficiency、Betweenness、Average shortest path length 來分析大腦功能網路之結構 [3]。我們比較健康對照組與精神分裂症患者之大腦功能網路五種結構量之差異並與相關係數 (Correlation) 法建立之大腦功能網路結果比較，與部分相關係數 (Partial correlation) 方法建立的大腦功能連結網路差異。

不同於相關係數精神分裂症患者連線減少之結果 [1,2]，部分相關係數法得到精神分裂症族群與健康對照組大腦功能網路結構無顯著差異之結果，我們進一步探究精神分裂症之各種不同症狀對網路結構之影響，我們發現精神分裂症陽性症狀嚴重度 (Positive symptom scale) 使得網路連線減少，陰性症狀嚴重度 (Positive symptom scale) 使得網路連線增加，一般性症狀 (General psychopathology scale) 嚴重度對網路結構無顯著影響，所以整體而言大腦網路結構無顯著差異，這也是首次發現負症狀嚴重度導因於精神分裂症病人大腦網路連線的增加。

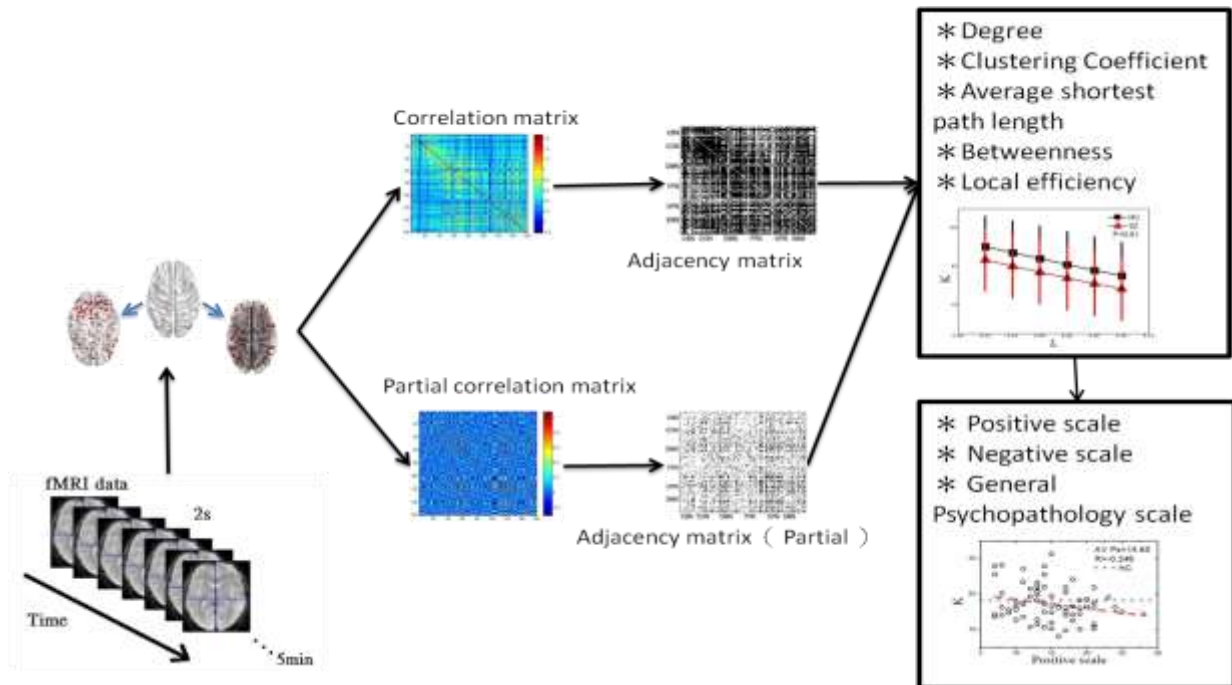
2. 研究方法

2-1 資料來源與 ROI：

1000 Functional Connectomes Project 是由 The International Neuroimaging Data-sharing Initiative (INDI) 發起的一個功能性連結體計畫，裡面收集了超過 1000 個大腦休息狀態下之功能磁振造影影像，供各個研究單位自由免費取用，而我們使用的 fMRI 的影

像資料是從 INDI 中的 COBRE 資料集 (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/retro/cobre.html) 取得共 147 位受測者資料，因為有 2 位受測者遺漏註冊資料，1 位精神分裂症患者影像資料不全，所以總計有 73 位健康的人

與 71 位精神分裂症患者的 fMRI 影像資料來進行研究；fMRI 的掃描，每 2 秒掃描一次，共 33 切面，總共掃描 150 個時間點 (TR=2s, TE=29ms, matrix size 64x64, 33slices, voxel size $3 \times 3 \times 3mm^3$)。



圖二：研究流程圖，拿到 fMRI data 後，使用 SPM 進行數據前處理以去除雜訊，再使用 REST 計算出 ROIs 時間序列數據，利用時間序列算出部分相關係數與相關係數，再決定門檻值建立出大腦功能網路，之後計算 Degree、Clustering Coefficient、Average shortest path length、Betweenness 和 Local efficiency 這五個網路結構量去比較大腦功能網路於精神分裂症與健康者間之差異，最後探究精神分裂症之各種不同症狀對功能網路之影響。

2-2 研究步驟：

2-2-1 資料的前處理：

因為功能磁振造影(fMRI)數據有雜訊干擾，所以先用 SPM8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 做前處理去除雜訊後再開始分析資料。前處理第一個步驟進行頭動校正(Head motion correction)；第二個步驟，因每個成像的獲取時間不同而進行時間校正(Slice Timing)；第三個步驟，將功能磁振造影的影像與結構影像進行影像重疊(Coregistration)；第四個步驟為正規化(Normalization)，因為每個人的頭腦大小形狀均不一樣，為了比較不同受測者腦部資料，因此須將受測者的腦部映射至 MNI152 標準腦模型方能進行比較；最後一個步驟，為

了降低雜訊干擾而進行影像平滑(Smoothing)。

2-2-2 建立大腦功能連結網路：

一、前處理後，使用 REST 軟體從影像檔提取出 ROIs 時間序列數據

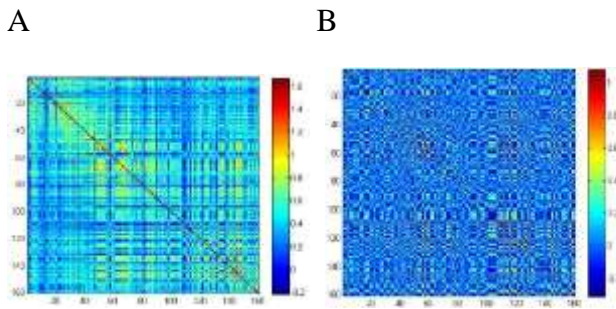
(<http://restfmri.net/forum/index.php>) [4]，取出 ROIs 的時間序列資料後，再使用時間序列計算出相關係數矩陣 (Correlation matrix) 與部份相關係數矩陣 (Partial correlation matrix) (如圖三)，以往也曾有將部分相關係數應用至 fMRI 資料分析的研究[5]。為了計算部分相關係數矩陣，首先我們需先計算出 ROIs 間的共變異數矩陣 Σ ，然後計算出其反矩陣 Σ^{-1}

，部分相關係數矩陣 P 可定義如下，

$$\sum_{ij} = \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})$$

$$, P_{ij} = \frac{\sum_{ij}^2}{\sqrt{\sum_{ii}^2 \sum_{jj}^2}}$$

部分相關係數是給定其它 ROIs fMRI 數值條件下，ROI i 與 ROI j 之時間序列數據之相關係數，所以部分相關係數可以區分網路中非直接連結，通常我們在計算相關係數時都會認為算出來所有連線都因為相關係數夠大而有直接連結，但其實有些是要透過其他的點才有連結的間接連結。當兩個腦部感興趣的區域 ROIs 之部分相關係數或相關係數大於選定的門檻值，此兩 ROIs 被認定在大腦功能網路是相連的，反之則為不相連。



圖三：A 為相關係數矩陣，B 為部分相關係數矩陣。

二、Fisher's Z 轉換處理:

部分相關係數經 Fisher Z 轉換後， $Z(r_{ij})$ 值才為常態分配，適合做後續的統計分析。

$$Z(r_{ij}) = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r_{ij}}{1-r_{ij}}$$

給定門檻值 λ 算出相鄰矩陣 (Adjacency matrix)；由於必須考慮門檻值 λ 要用多少帶入計算，門檻值上限的選擇條件為必須保持大腦功能網路是連通的。

三、相鄰矩陣 (Adjacency matrix)：如果 ROI i 與 ROI j 有連結 $A_{ij} = 1$ ，沒有連結 $A_{ij} = 0$ 。

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{if } |Z(r_{ij})| \geq \lambda \\ 0 & \text{其他} \end{cases}$$

帶進門檻值 λ 算出相鄰矩陣後，使用軟體繪製出相鄰矩陣的圖。

2-2-3 網路結構量計算分析：

我們計算了大腦功能網路的以下各個網路結構量，將精神病患者與健康對照組，兩族群數據做平均互相比較後，再比較相關係數與部分相關係數結果的差異：

I. Degree(K)：分支度 (k_i) 一個 ROI 與其它 ROI 的連結個數；可以看出大腦間連線情形與多寡

$$k_i = \sum_j A_{ij} \quad , \quad k = \frac{1}{n} \sum_i k_i$$

A_{ij} 為相鄰矩陣元素 i 與 j 。

k 為整個網路的平均 Degree。

II. Clustering Coefficient(CC)：群聚度 (CC_i) 為大腦裡的 ROI 所連接的 ROI 與其他 ROI 有連接的機率

$$CC_i = \frac{2E_i}{k_i \times (k_i - 1)} \quad , \quad CC = \frac{1}{n} \sum_i CC_i$$

E_i 是與節點 i 直接相連的鄰居節點之間的連線數目。

CC 為整個網路的平均 Clustering Coefficient。

III. Betweenness(B)：指固定的 ROI 於任意兩個 ROI 之間的最短路徑的連線數量之機率。機率愈高，代表在大腦功能連結網路裡是重要途徑。

$$B_i = \sum_{j,k \neq i} \frac{n_{jk}(i)}{n_{jk}} \quad , \quad B = \frac{1}{n} \sum_i B_i$$

B 為整個網路的平均 Betweenness。

IV. Average shortest path length(D)：平均最短路徑長 (D_i) 為 ROI i 到其它 ROI 的平均最短路徑長，平均最短路徑越小，代表傳遞訊息越迅速

$$D_i = \frac{1}{n-1} \sum_j l_{ij}, D = \frac{1}{n} \sum_i D_i$$

l_{ij} 為節點 i 與節點 j 的最短路徑長。

V. Local efficiency(E): 為 ROI 的任兩個 ROI 間最短距離倒數的平均值

$$E_i = \frac{1}{n_{G_i}(n_{G_i} - 1)} \sum_{j \neq k \in G_i} \frac{1}{l_{jk}}$$

$$E = \frac{1}{n} \sum_i E_i$$

G_i 代表點 i 的鄰居節點。

E 為整個網路的平均 Local efficiency。

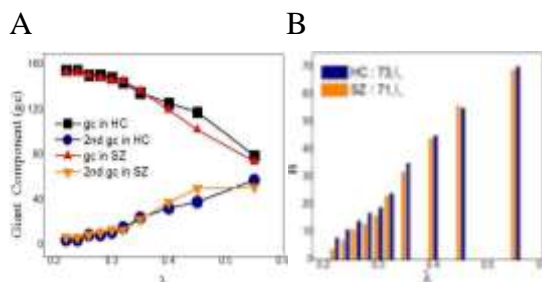
2-2-4 精神分裂症臨床症狀評估:

醫師根據病人的臨床症狀給予分數 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [6], 症狀可分為陽性症狀(Positive symptom scale)、陰性症狀(Negative symptom scale)與一般性症狀(General Psychopathology scale)。陽性症狀包括幻聽、幻覺、妄想、自言自語...等七項; 陰性症狀包含憂鬱, 社交功能變差, 沒有活力等七項行為表現; 而一般性症狀包括十六項症狀, 每一子症狀項目皆給予最低分數 1 分, 最高分數 7 分。

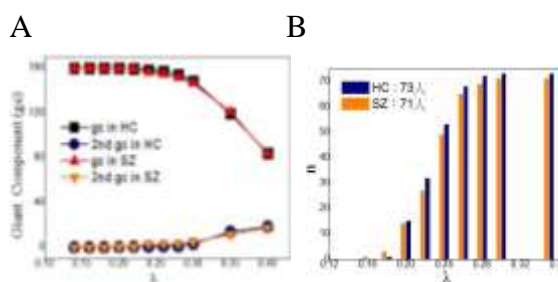
3. 結果與討論

當門檻值大時, 網路連線數會較少, 所以能選用的門檻值上限決定在能讓大腦功能網路保持聯通的上限值, 而門檻值小時, 網路連線數會變多, 大腦網路結構會從小世界網路變為隨機網路, 所以門檻值的下限就取在不會變成隨機網路結構的最低值, 而在門檻值的上限值附近, 少部分受測者之大腦網路為不連通狀態, 我們推測, 有可能是受 fMRI 資料雜訊干擾產生的誤差, 所以只要網路不連通之受測者數目不多, 我們仍接受取用該門檻值(圖四、五)。決定了門檻值 λ 值的可取用範圍後, 我們取用最大允許的 λ 值用來決定相鄰矩陣, 經

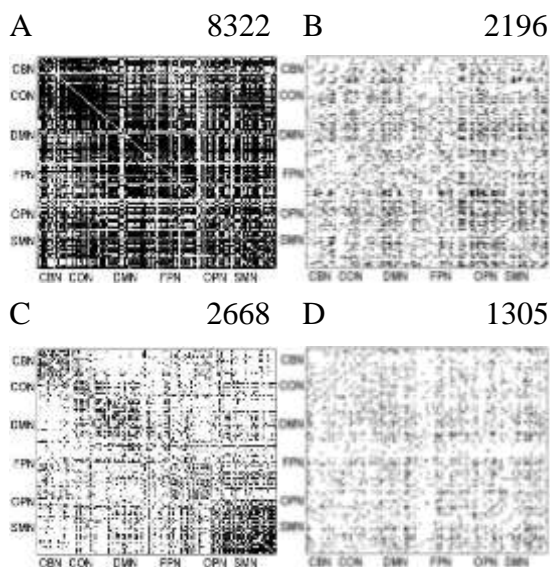
互相比較健康者與精神分裂症病人的相鄰矩陣結構後, 可以發現精神分裂症患者的連線數在相關係數法的結果是相對減少, 然而部分相關係數法得到的是無顯著差異的結果 (圖六), 代表精神分裂症患者的大腦功能整合性是比健康對照組差, 在其他門檻值也可獲得類似的結果。



圖四: A 為相關係數法, 可取用的 λ 值範圍為 0.22 ~ 0.32, B 為於不同門檻值時大腦網路為不連通之受測者人數。



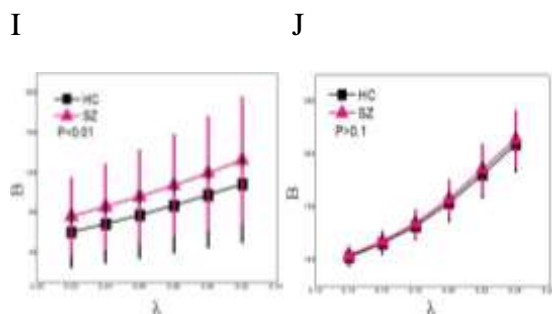
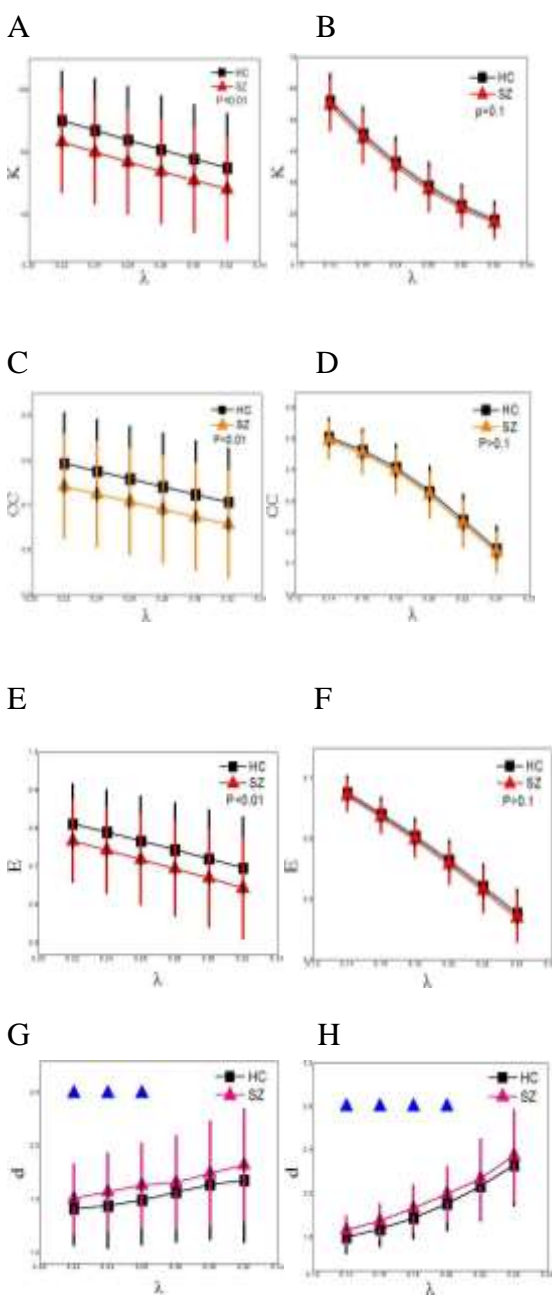
圖五: A 為部分相關係數法取用的 λ 值範圍為 0.14 ~ 0.24, B 為於不同門檻值時大腦網路為不連通之受測者人數。



圖六: A 和 B 為 HC 相關係數和部分相關係數

的相鄰矩陣，而 C 和 D 為 SZ 相關係數和部分相關係數，相關係數法使用的 λ 值為 0.3，部分相關係數法使用的 λ 值為 0.21。相鄰矩陣有連線用黑色表示，反之則用白色（圖右上為連線數）。

之後使用網路結構量的計算分析，比較更多方面，看是否也會得到精神分裂症患者的整體大腦網路功能是較差的結果。計算 Degree、Clustering Coefficient、Average shortest path length、Betweenness 和 Local efficiency（圖七）。



圖七：A、B 為 Degree；C、D 為 Clustering Coefficient；E、F 為 Local efficiency；G、H 為 Average shortest path length，標示藍色三角形代表差異統計顯著；I、J 為 Betweenness；A、C、E、G、I 為相關係數，其結果 P value < 0.01，網路結構有顯著改變，B、D、F、H、J 為部分相關係數，P > 0.1，網路結構變化統計不顯著。

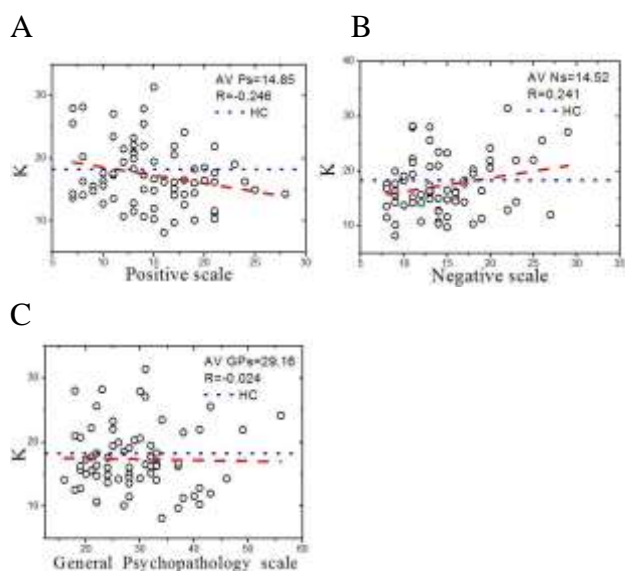
相關係數從以上五個結果發現 Degree 是 HC > SZ，SZ 連線數減少，整個大腦整合性較差，會有傳達訊息不完全的問題；Clustering Coefficient 是 HC > SZ，代表區域間穩定度較差，同一塊區域內的協調性變差；Local efficiency 是 HC > SZ，代表的意義是與 Clustering Coefficient 相似；Betweenness 是 SZ > HC，局部區域受損，影響腦部運作效率較差，也就是過於依賴特定的 ROI，如果依賴過度而 ROI 失去功能，會使得訊息無法傳達，而效率變差；Average shortest path length 是 SZ > HC，代表 ROIs 間的路徑較長，傳遞速率較差。

部分相關係數從以上五個結果發現，除了 Average shortest path length 也是 SZ > HC，而造成傳遞效率較差外，其他四個結果皆因為統計不顯著，我們無法證明健康對照組與精神分裂症患者有結構上的不同（表一）。

表一：健康對照組與精神分裂病人之大腦功能網路結構量的分析比較。

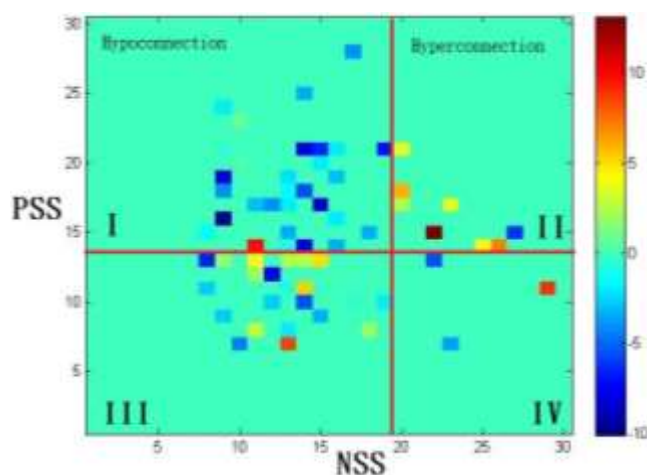
精神分裂症患者比較健康對照組	Correlation	Partial correlation	備註
Degree (K)	HC>SZ	HC=SZ	大腦整合性較差
Clustering Coefficient (CC)	HC>SZ	HC=SZ	局部區域穩定度較差
Local efficiency (E)	HC>SZ	HC=SZ	與Clustering Coefficient相似
Betweenness (B)	HC<SZ	HC=SZ	某個ROI受損，導致腦部運作效率較差（太依賴某ROI導致）
Average shortest path length (d)	HC<SZ	HC<SZ	代表ROIs間的路徑較長，傳遞效率較差

最後我們探討精神分裂症之各種不同症狀對網路結構之影響，分別探討五個網路結構量與 Positive symptom scale、Negative symptom scale、General Psychopathology scale 的相關性（圖八、圖九）。



圖八：藍色虛線為健康對照組的 Degree 平均值，紅色虛線為迴歸曲線。A. Positive symptom scale 與 Degree 的相關係數=-0.246，B. Negative symptom scale 與 Degree 相關係數=0.241，C. General Psychopathology scale 與

Degree 相關係數=-0.024（其餘網路結構量的比較和相關係數，請見附錄表 A、B）。



圖九：根據陽性症狀(PSS)與陰性症狀分數(NSS)可將精神分裂症患者區分為三個族群。I. PSS 大 NSS 小，病人大腦網路連線數減少，II. PSS 與 NSS 皆大，病人大腦網路連線數增加，III. PSS 與 NSS 皆小，病人大腦網路連線數改變不顯著，由於 PSS 小 NSS 大落在區域 IV 的病人樣本數過少，所以不予討論。色碼代表病人大腦網路連線數目與健康對照組大腦網路平均連線數之差值。

如圖八 A, B 所示，陽性症狀嚴重度 (Positive symptom scale) 高的病人腦部活動過於活躍，但相關係數變少，大腦功能整合性變差，所以大腦連線數減少；而陰性症狀嚴重度 (Negative symptom scale) 高的病人則因為大腦活動力下降，相關係數變高，大腦整合性變好，所以大腦連線數增加；而一般性症狀 (General Psychopathology scale) 與大腦網路結構沒有顯著的關係。由於精神分裂症患者的腦網路結構主要由陽性症狀與陰性症狀決定，而陽性症狀與陰性症狀對網路結構呈現相反變化之趨勢，所以導致整體而言，相較健康對照組，精神分裂症病人之大腦功能網路連線數無顯著的改變。我們可以進一步依據陽性症狀與陰性症狀分數將精神分裂症病人區分為三類組別，如圖九所示，區域 I (陽性症狀嚴重者) 的病人大腦功能網路連結相較於健康者減少，區域二 (陽性與陰性症狀皆嚴重者)，病人大腦功能網路連線數相較於健康者增加，區域 III (陽性與陰性症狀皆較輕微) 網路連線呈現增加與減少兼具，區域四由於只有三位病人落在此區，樣本數過少所以不予討論分類。

雖然我們使用部分相關係數法並無發現健康者與精神分裂症病人之大腦功能網路有結構上的變異，然而仔細研究精神分裂症病人臨床症狀與其大腦功能網路結構的關係，我們發現，當陽性症狀嚴重時，病人之大腦網路連線數視為陰性症狀嚴重度相較於健康者呈現連線數減少到連線數增加之變化趨勢。

4. 評估與展望

針對不同臨床症狀表現的病人，日後可進一步研究大腦功能網路結構改變特徵，作為日後依據功能磁振造影進行臨床診斷精神分裂症之準則，以便於取代目前靠病人臨床症狀之間診診斷方式，希望能開發出精神分裂症 fMRI 臨床診斷之方法，以提早能診斷出病人是否罹患精神分裂症。

5. 結論

從相關係數發現精神分裂症患者的功能網路連結數量是顯著減少，而部分相關係數鑑定出非直接連結的 ROIs，結果為健康對照組與精神分裂症患者的功能網路連結數沒有顯著的改變。透過計算網路結構量分析比對健康對照組與精神分裂症患者，結果是相關係數的精神分裂症患者的腦功能整合效率較差，而部分相關係數除了 Average shortest path length 是精神分裂症患者的傳遞訊息效率較差，另外四個網路結構量無顯著的改變。再進一步探究精神分裂症與大腦網路結構之關係，發現部分相關係數的陽性症狀嚴重度呈現負相關，陰性症狀嚴重度呈現正相關之關係，所以才使得整個精神分裂病人族群與健康對照組於大腦網路結構量無顯著差異。

6. 銘謝

謝謝老師這一年多來細心又有耐心的教導，雖然我們常常有不懂不理解的東西去找老師，但老師總是不厭其煩的解說到我們理解為止。感謝組員們總是能分配好各自該做的事，互相包容和體諒，讓專題能順利完成。

參考文獻

1. I. Rish et al., Schizophrenia as a Network Disease: Disruption of Emergent Brain Function in Patients with Auditory Hallucinations, PLoS ONE, 8:e50625, (2013).
2. P.C Tu, Y. C. Lee, Y.S. Chen, C.T. Li, and T.P. Su, Schizophrenia and the brain's control network Aberrant within- and between-network connectivity of the frontoparietal network in schizophrenia, Schizophrenia Res. 147, 339-347, (2013).
3. E.M.J. Newman, Network: an introduction, Oxford University Press 2010.
4. X.W. Song et al., REST: A Toolkit for Resting-State Functional Magnetic Resonance

Imaging Data Processing, PLoS ONE 6(9):
e25031, (2011).

5. G. Marrelec et al., Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI, *NeuroImage* 32, 228-237, (2006).
6. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA, The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr Bull* 13 (2): 261-76, (1987).

附錄：

表 A：精神分裂症症狀與五個網路結構量的關係

PANSS 比網路結構量	Positive scale	Negative scale	General Psychopathology scale
K			
CC			
D			
E			
B			

表 B：精神分裂症症狀與五個網路結構的相關係數（Correlation，R）

$\lambda=0.24$ R	Ps	Ns	GPs
K	-0.24559	0.240522	-0.02363
CC	-0.23803	0.202222	-0.01486
D	0.01125	-0.09628	0.019904
E	-0.20198	0.226993	-0.06907
B	0.205862	-0.16914	0.027154

$\lambda=0.14$ R	Ps	Ns	GPs
K	-0.23148	0.239527	-0.02445
CC	-0.24894	0.25113	-0.01761
D	0.080629	-0.25085	-0.16082
E	-0.23051	0.237419	-0.02742
B	0.228495	-0.23317	0.033223

$\lambda=0.18$ R	Ps	Ns	GPs
K	-0.24114	0.246696	-0.02701
CC	-0.24389	0.236165	-0.03829
D	0.138697	-0.21581	-0.11855
E	-0.24182	0.227187	-0.07286
B	0.210483	-0.20809	0.07399