

基于模糊近似熵的抑郁症患者静息态功能磁共振成像信号复杂度分析

杨孝敬 杨阳 李淮周 钟宁

Analysis of resting state functional magnetic resonance imaging signal complexity of adult major depressive disorder based on fuzzy approximate entropy

Yang Xiao-Jing Yang Yang Li Huai-Zhou Zhong Ning

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 218701 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.218701

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.218701>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I21>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于虚拟开车环境的自闭症儿童脑电样本熵

[Sample entropy of electroencephalogram for children with autism based on virtual driving game](#)

物理学报.2016, 65(10): 108701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.108701>

基于频率切片小波变换和支持向量机的癫痫脑电信号自动检测

[Automatic seizure detection of electroencephalogram signals based on frequency slice wavelet transform and SVM](#)

物理学报.2016, 65(3): 038703 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.038703>

基于 AdaBoost 算法的癫痫脑电信号识别

[Recognition of epilepsy electroencephalography based on AdaBoost algorithm](#)

物理学报.2015, 64(12): 128701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.128701>

基于自适应模板法的脑电信号转移熵分析

[Transfer entropy analysis of electroencephalogram based on adaptive template method](#)

物理学报.2015, 64(8): 088701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.088701>

改进的相对转移熵的癫痫脑电分析

[Analysis on relative transfer of entropy based on improved epileptic EEG](#)

物理学报.2014, 63(21): 218701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.218701>

基于模糊近似熵的抑郁症患者静息态功能磁共振成像信号复杂度分析*

杨孝敬^{1)†} 杨阳¹⁾²⁾³⁾ 李淮周¹⁾ 钟宁¹⁾²⁾³⁾

1)(北京工业大学国际 WIC 研究院, 北京 100124)

2)(前桥工业大学生命科学与信息工程系, 前桥 371-0816)

3)(首都医科大学安定医院, 北京 100124)

(2016年6月26日收到; 2016年7月23日收到修改稿)

提出采用模糊近似熵的方法对功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 复杂度量化分析, 并与样本熵进行比较. 采用的 22 个成年抑郁症患者中, 11 位男性, 年龄在 18—65 岁之间. 我们期望测量的静息态 fMRI 信号复杂度与 Goldberger/Lipsitz 模型一致, 越健康、越稳健其生理表现的复杂度越大, 且复杂度随年龄的增大而降低. 全脑平均模糊近似熵与年龄之间差异性显著 ($r = -0.512$, $p < 0.001$). 相比之下, 样本熵与年龄之间差异性不显著 ($r = -0.102$, $p = 0.482$). 模糊近似熵同样与年龄相关脑区 (额叶、顶叶、边缘系统、颞叶、小脑顶叶) 之间差异性显著 ($p < 0.05$), 样本熵与年龄相关脑区之间差异性不显著性. 这些结果与 Goldberger/Lipsitz 模型一致, 说明采用模糊近似熵分析 fMRI 数据复杂度是一个有效的新方法.

关键词: 血氧水平依赖功能磁共振成像信号, 模糊近似熵, 样本熵, 抑郁症

PACS: 87.85.-d, 05.45.-a

DOI: 10.7498/aps.65.218701

1 引言

在发达国家, 随着老龄化趋势日趋严重, 研究年龄趋变性 with 年龄变化的特征越来越重要. 生物系统理论认为健康系统的动态复杂度缺失与生理年龄有关, 我们假设复杂度缺失引起适应生理压力的能力受损从而导致功能损伤^[1]. 我们先前已经发现采用血氧水平依赖功能磁共振成像 (BOLD fMRI) 信号研究人脑^[2], 由于有限的时间分辨率及数据长度, 要测量 fMRI 的复杂度比较困难. 真实生理数据伴随短且噪音时间序列会导致信号的细微变化. 处理非线性信号方法 (如关联维^[3] 与李雅普诺夫指数^[4]) 无法检测到复杂的生物系统, 这些非线性方法通常需要较大的数据集^[5] 和假设处理信号是时不变 (输出信号明显不依赖时间) 的生物系统^[6]. 生

物系统如人脑具有非线性与无序特性, 因而生物系统产生的信号是动态的^[7]. 从概念上讲, 所有李雅普诺夫指数的正性特征总和的积分给出了一个估计 Kolmogorov-Sinai (KS) 熵^[8]. 同样, 李雅普诺夫谱指数可以评估熵增率、分数维、信息维之间的比率^[9]. KS 熵可以对没有噪音并具有无限数据长度的标准数学假设产生信息速率^[10] 的确定性动态系统进行分类, 但这是对现实中数据缺陷的一种理想假设^[11]. 其他信号处理方法如谱分析和自相关分析可以在随机系统和伴随噪音确定性数据集之间找到最小的差异^[12]. 这些信号变化的量化和分析反映了潜在的生物机理, 可以为临床医学与生物医学的应用研究提供基础.

为了解决从生物系统中获得的短且伴随噪音的数据集的信号变化问题, Pincus^[13] 提出了量化信号复杂度的近似熵 ($ApEn$). 在这里, 复杂度被

* 国家重点基础研究发展计划 (批准号: 2014CB744600) 和国家自然科学基金 (批准号: 61272345, 61105118) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: yangxj84@163.com

描述为表现相同模式的一类信号. 将近似熵近似看成 Kolmogorov 复杂度^[14], 与 KS 熵概念相同, 但观点不同, 近似熵提供一个广泛适用的统计公式以区分确定性系统与随机系统的数据集^[11]. 给定数据长度为 N , 公差为 t , $ApEn(m, t, N)$ 近似等于两个序列条件概率的负平均自然对数^[13,15]. 近似熵被广泛应用于生物信号例如激素调节^[16]、基因序列^[17]、呼吸模式^[18]、心率变化^[19]、心电图^[20]、脑电图 (EEG)^[21]、脑磁图 (MEG)^[22] 以及 fMRI 数据^[2]. 关联维和 KS 熵采用维度 m 的近似熵, 但近似熵应用在生物医学领域, 关联维和 KS 熵要么未定义, 要么具有无限可复制性^[11]. 但是, 近似熵算法计算每一个序列作为自我匹配以避免计算中出现 $\ln(0)$, 这可能导致近似熵偏置^[11]. 这种偏置使得近似熵严重依赖数据长度, 短数据长度的均匀度比我们预期的低且缺乏相对一致性.

样本熵是近似熵的一种改进, 不包括自匹配, 例如无法自比较的向量无法降低近似熵的偏置^[23]. 样本熵是与下一点保持相似的两个序列条件概率的负自然对数, 在计算概率时不包括自匹配^[23]. 因此, 样本熵值较低也表明时间序列中包含更多自相似和较小的复杂度. 样本熵是数据长度的最大独立性, 能够保持可用参数 (m, r, N) 较大范围的相对一致性, 而近似熵没有这样的性能^[23]. 同样, 样本熵可用于单尺度和多尺度的生物信号如 EEG^[24], MEG^[25] 与 fMRI 信号等的数据分析中^[14,26-29]. 由于样本熵具有较好识别能力, 因此大多数生物信号的复杂度分析采用样本熵的方法, 特别是伴随长度短且包含噪音的 fMRI 信号. 与近似熵相比, 样本熵仍然有一定的局限性, 如没有模板和相匹配的内容无法定义信号的样本熵 (m, g, N) (g 和 N 的值较小的信号容易发生这种情况)^[23].

最近提出了一种量化信号复杂度的改进近似熵, 即模糊近似熵^[15,30]. Zadeh 的近似熵概念中将“模糊集”应用在标准近似熵中, 根据它们的形状获得 χ_i, χ_j 任意一对不同距离 $d[\chi_i, \chi_j]$ 之间相似的模糊测量值. 与独立、等分布高斯、均匀噪声的标准近似熵和样本熵相比: 在描述不同复杂度信号时, 相比标准近似熵, 模糊近似熵表现出较好的单调性、相对一致性及稳健性^[15]; 相比样本熵, 模糊近似熵不受公差 r 的限制, 而样本熵计算中公差 r 的影响较大^[15,30]. Xie 等^[15] 进一步研究了肌电信号的近

似熵和模糊近似熵, 发现随着肌肉疲劳加重其模糊近似熵值显著降低, 这与肌电信号的平均频率变化趋势相似, 而标准近似熵无法探测到这种变化. 同样, 模糊近似熵已经被应用于 MEG^[31] 和 EEG 等^[32] 研究领域. 据我们所知, 目前尚未发现采用模糊近似熵的方法分析抑郁症患者的 BOLD fMRI 信号.

本文研究了模糊近似熵分析 fMRI 信号复杂度的性能和特点, 评估了模糊近似熵分析 fMRI 信号复杂度的潜在能力. 通过与样本熵分析 18—65 岁之间抑郁症患者的静息态 fMRI 信号的对比, 评估模糊近似熵是否适合并能够有效分析 fMRI 数据. 我们研究了模糊近似熵与年龄之间的关系以及样本熵与年龄之间的关系, 结果显示模糊近似熵与样本熵非常适合分析 BOLD fMRI 信号, 而其他方法分析较差时间分辨率 (相对少的时间点) 及固有噪音的信号有一定局限性.

BOLD 信号是间接量化人脑神经激活程度的一种方法. 血液动力学响应效率是神经激活和血管响应的一个指标^[33], 白质的血液动力响应程度高于灰质^[33], 因此 BOLD fMRI 研究主要关注白质. 有关白质的 BOLD fMRI 激活报道近年来越来越多^[34].

系统输出复杂度的分析和特点可为一个人的健康程度提供一个量化指标^[35-37]. 复杂输出模式系统能够较好地适合扰动、损伤、最小化功能损伤. 适应性是体现不可预测的扰动、压力等健康程度的指标. 复杂生理系统适应能力的缺失是负责适应日常生活压力而降低多重生理过程所表现的一种特征. 年龄和疾病特征体现在复杂生理系统的动态复杂度缺失^[1].

随着抑郁症患者的年龄增大, 其认知能力降低, 例如处理速度、记忆、执行功能、推理能力^[38]. 尽管可以合理地假设病源是某种疾病和年龄变化的累积, 然而要找出这种认知能力下降的本质原因非常困难. 人脑如何克服病理的影响以维持正常功能目前尚不清楚. 采用熵值的方法表征 fMRI 信号复杂度显示熵值随年龄的变化而变化, 并随着年龄的增长而减小^[26], 或者随与年龄相关的病理特征的累积而逐渐增大^[2,39]. 本文中, 我们希望采用模糊近似熵和样本熵量化抑郁症患者静息态 fMRI 信号复杂度与 Goldberger/Lipsitz 模型的稳健性相一致^[1,35-37], 越年轻、越稳健的系统其生理表现的复

杂度越大, 并随年龄的增大而降低.

模糊近似熵在性能和识别能力方面相似, 是一个非常适合分析 fMRI 信号复杂度的方法 [14,26-29].

2 材料和方法

2.1 被试的基本情况

本实验共收集到来自首都医科大学附属安定医院门诊 22 名抑郁症患 (男 11 位, 18—65 岁, 平均年龄 (42.37±18.48) 岁) 参与并完成本实验, 经过首都医科大学附属安定医院道德委员会认定, 所有被试均签订同意告知书, 实验后给被试一定费用. 被试入选标准: 右利手, 无药物滥用史, 无其他伴随精神或神经类疾病, 头部无创伤, 体内无金属. 被试人口统计学及临床特征列于表 1.

表 1 被试人的统计学及临床特征

Table 1. Clinical features and demographic of health controls.

Characteristics	MDD patients (22)	p-value
Gender (female : male)	11 : 11	1
Mean age (years)	42.37±18.48	0.91
Education level (years)	14.1 ± 3.2	0.93
T-AI total score	51.2 ± 11.6	0.00
QIDS	11.4±5.6	0.00
PHQ-9	11.3±6.2	0.00
HDRS-17 total score	15.8±8.0	—

2.2 数据获取

实验在首都医科大学附属宣武医院完成, 设备采用德国西门子 3.0 T 扫描仪, 12 通道相控头部线圈进行数据采集. 数据采集开始前让被试戴耳机以减少扫描伴随噪音对数据质量的影响, 在被试头部套上泡沫衬垫以防止被试头动过大导致采集到的数据无法使用. 加权梯度回波 T2* 采用回波平面成像序列 (echo-planar imaging sequence, EPI) 和标准头部线圈. 采用 TR = 2 s 和 64 × 64 矩阵获得 133 数据, 一共产生 23 个轴向片, 为了均匀磁场剔除前 5 个数据.

2.3 数据预处理

用 SPM8 (静息态功能磁共振数据处理工具包 V1.8) 对 fMRI 原始数据进行预处理: 1) 格式转换

(DICOM), 将原始数据转换为 NIfTI 格式, 转换结束后删除前 5 个 volumes 文件以均匀磁场; 2) 时间校正 (slice timing), 用来校正 1 个 volume 中间层与层之间的获取 (采集) 时间差异, 本实验图像获取是隔层进行, 因此中间层设为 23 层; 3) 头动校正 (realignment), 目的是在允许的头动范围内, 可以使用一定的算法校正信号, 使其靠近真实值, 如果超过了这个规定范围必须剔除这个被试的所有数据, 剔除范围为平动 ≥ 2 mm, 旋转 ≥ 3°; 4) 标准化 (normalize), 目的是将不同容积和形状的被试的大脑放到一个标准空间里, 用一个公用的坐标系去描述具体的一个位置, 方法是把这些图像标准化到 SPM8 的 EPI 模板上; 5) 高斯平滑 (smooth), 目的是将功能像文件平滑, 将半宽高设置为 8 8 8. 采用一个截止频率为 1/128 Hz 的高通滤波器滤除信号的低频噪声. 并且, 为提高数据分析效率, 这里仅对脑内信号进行处理, 当体素的时间序列的二范数值小于某个阈值时, 认为此即为背景, 根据以往经验, 将阈值取所有体素中最大值的 1/10 [40]. 最后, 采用模糊近似熵与样本熵算法对这些数据分析处理.

2.4 近似熵算法

定义一个 N 维信号 $(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N)$ 的近似熵为 $ApEn(m, t, N) = \Phi^m(t) - \Phi^{m+1}(t)$, 其中,

$$\Phi^m(t) = [N - (m - 1)\tau]^{-1} \sum_{i=1}^{N-(m-1)\tau} \ln(C_i^m(t)), \quad (1)$$

$$C_i^m(t) = \frac{1}{N - (m - 1)\tau} \sum_{j=1}^{N-(m-1)\tau} \Theta(d_{ij}^m - 1). \quad (2)$$

(1) 式中, N 是时间点个数, m 是模式长度, τ 是延迟时间; (2) 式中, Θ 为 Heaviside 函数, 即

$$\Theta(z) = \begin{cases} 1, & z \leq 0, \\ 0, & z > 0. \end{cases}$$

定义 χ_i^m 和 χ_j^m (m 维模式向量) 的距离 d_{ij}^m 为

$$d_{ij}^m = d[\chi_i^m, \chi_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - u(j+k)|,$$

其中 $\chi_i^m = (\chi_i, \chi_{i+\tau}, \dots, \chi_{i+(m-1)\tau})$, $i = 1, 2, \dots, N - (m - 1)\tau$.

t 为预定义公差值, 定义为

$$t = k \cdot std(T),$$

其中, k 为常量, $k > 0$; $std(\cdot)$ 表示信号的标准偏差. m 测量信号的两种模式 i 和 j 相似, 任意一对模式 χ_i^m 和 χ_j^m 之间的距离 $d_{ij}^m \leq t$.

2.5 样本熵

定义一个 N 维信号 $(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N)$ 的样本熵

$$SampEn(m, g, N) = -\ln \left(\frac{U^{m+1}(g)}{U^m(g)} \right),$$

其中,

$$U^m(g) = (N - m\tau)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m\tau} C_i^m(g), \quad (3)$$

$$C_i^m(g) = [N - (m+1)\tau]^{-1} \sum_{j=1}^{N-m\tau} \Theta(d_{ij}^m - g). \quad (4)$$

(3)式中, N 是时间点个数, m 是模式长度, τ 是延迟时间; (4)式中, Θ 为Heaviside函数, 即

$$\Theta(z) = \begin{cases} 1, & z \leq 0, \\ 0, & z > 0. \end{cases}$$

定义 χ_i^m 和 χ_j^m (m 维向量)的距离 d_{ij}^m 为

$$d_{ij}^m = d[\chi_i^m, \chi_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - u(j+k)|,$$

其中 $\chi_i^m = (\chi_i, \chi_{i+\tau}, \dots, \chi_{i+(m-1)\tau})$, $1 \leq j \leq N - m\tau$, $j \neq i$.

g 为预定义公差值, 定义为

$$g = k \cdot std(T),$$

其中, k 为常量, $k > 0$; $std(\cdot)$ 表示信号的标准偏差. m 测量信号的两种模式 i 和 j 相似, 任意一对模式 χ_i^m 和 χ_j^m 之间的距离 $d_{ij}^m \leq g$.

2.6 模糊近似熵

Zadeh^[41]引入了“模糊集”概念并提出了模糊集相互关系思想以对一个不准确且无法确定的环境做出合适的决定. 在物理世界, 无法对类别之间的边界区域做出明确的定义, 造成很难区分一个输入信号. Zadeh^[41]理论提供了一个区分输入信号的方法, 这里提出了模糊函数 $u_z(\chi)$ 的隶属度, 用 $[0, 1]$ 之间的一个实数表示每一个点 χ 之间的联系

程度^[15]. 集合 Z 中 χ 的隶属度越高, $u_z(\chi)$ 的值越来越接近个体. 在模糊近似熵中采用模糊隶属度函数 $u_z(d_{ij}^m, r)$ 来获得一个基于 χ_i^m 和 χ_j^m 形状之间相似性的模糊测量值. 由于模糊隶属度函数特点, Heaviside函数的硬边界逐渐软化, 各个点之间逐渐接近并越来越相似^[15].

定义一个 N 维信号 $(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N)$ 的模糊近似熵为

$$fApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r).$$

这里,

$$\Phi^m(r) = [N - (m-1)\tau]^{-1} \sum_{i=1}^{N-(m-1)\tau} \ln(C_i^m(r)), \quad (5)$$

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - (m-1)\tau} \sum_{j=1}^{N-(m-1)\tau} D_{ij}^m. \quad (6)$$

(5)式中, N 是时间点个数, m 是模式长度, τ 是延迟时间; (6)式中, 采用模糊隶属度函数确定 D_{ij}^m , 这里用一个“自动”镜像二次函数(根据 r 自动设置模糊宽度), D_{ij}^m 为

$$D_{ij}^m = u(d_{ij}^m, r).$$

定义 χ_i^m 和 χ_j^m (m 维模式向量)之间距离

$$d_{ij}^m = d[\chi_i^m, \chi_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - u0(i) - (u(j+k) - u0(j))|,$$

其中 $\chi_i^m = \{u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)\} - u0(i)$, $i = 1, 2, \dots, N - (m-1)\tau$. 这里 $u0(i)$ 是基线值,

$$u0(i) = \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} u(i+j);$$

r 为预定义公差值, 定义为

$$r = k \cdot std(T),$$

其中, k 为常量, $k > 0$; $std(\cdot)$ 表示信号的标准偏差. 采用模糊隶属度函数 $u(d_{ij}^m, r)$ 确定信号 m 测量值 i 和 j 两种模式之间的相似程度, 任意一对 χ_i^m 和 χ_j^m 对应的测量值之间的距离是关于公差参数 r 的函数.

本研究中模糊隶属度函数是基于一对“镜像”二次曲线生成一个S型. $X = \text{distance}/r$ 函数如下:

$$\mu_{\text{quadratic}}(x) = \begin{cases} 0 \leq x \leq 1 : \frac{1}{2}(2 - x^2), \\ 0 < x \leq 2 : \frac{1}{2}(2 - x^2). \end{cases}$$

Xiong 等^[42] 提出增加一个额外特征“自动”调节的模糊宽度作为 r 的一个函数.

2.7 模糊近似熵和样本熵计算

计算 $m = 2$, 最佳 r 值 (模糊近似熵, $r = 0.25$; 样本熵, $g = 0.3$, 见附录 A) 时每一个抑郁症患者的静息态数据的全脑模糊近似熵和样本熵, 乘 fMRI 数据的 SD , $\tau = 1$, 128 个 fMRI volumes. 比较相邻点, 采用一个默认值 $\tau = 1$ 的目的是降低 fMRI 时间序列自动校正的影响. 采用如在 MATLAB 和 C 开发平台上的 Sokunbi 等^[2] 的方法对每一个体素形成全脑模糊近似熵和样本熵图. 剔除阈值大于最大脑区激活信号 0.1 倍的数据. 这样可以计算每个被试的平均全脑模糊近似熵和样本熵值. 同时研究大脑模糊近似熵与时间长度 N 的关系 (见附录 B).

2.8 统计分析

所有统计分析是利于 IBM 的 SPSS 软件 (SPSS 20.0; New York, USA). 将每个被试的模糊近似熵和样本熵图标准化到 EPI (echo planar imaging) 模板上, 对模糊近似熵与年龄、样本熵与年龄做空间

相关性分析, 以 SPM8 的多元回归方法对全脑样本年龄做分析, FEW (family-wise error) 校正显著性 $p < 0.05$, 阈值 $p = 0.005$. 同样采用 SPM8 对两组样本做 t 检验来研究男、女样本的性别与年龄的相互关系, 对 FEW 校正显著性 $p < 0.05$, $p = 0.005$ 的模糊近似熵和样本熵进行研究.

3 结果

男性样本和女性样本的平均全脑模糊近似熵之间差异不显著 ($p > 0.05$). 采用 SPSS 的一般线性模型分析时显示年龄主效应 ($p < 0.001$), 没有性别主效应 ($p = 0.604$), 性别和年龄之间交互作用不显著 ($p = 0.206$). 当采用 SPSS 中的一般线性模型校正年龄主效应时, 男性和女性样本之间平均全脑模糊近似熵差异非常接近统计显著性标准 ($p = 0.051$), 男性样本的平均全脑模糊样本熵值与女性样本差异性不显著 ($p > 0.05$). 当采用 SPSS 中的一般线性模型时, 年龄主效应 ($p = 0.432$) 和性别主效应 ($p = 0.8$) 都没有显著性差异, 年龄和性别之间也没有显著性差异 ($p = 0.813$). 当对年龄主效应进行校正时, 男性和女性样本的平均全脑样本熵差异性不显著 ($p > 0.05$). 不同性别的模糊近似熵与样本熵见表 2, 模糊近似熵与样本熵的主效应和交互作用分析见表 3.

表 2 不同性别的模糊近似熵与样本熵之间的差异
Table 2. The differences between $fApEn$ and $SampEn$ of different genders.

	Males (11)	Females (11)	Significance (p -values)
Age (years)	42.36±16.261	42.83±19.762	$p = 0.793$
$fApEn$	0.838±0.0038	0.836±0.0062	$p = 0.098$
$fApEn$ after adjusting for age	0.833±0.0084	0.831±0.0081	$p = 0.051$
$SampEn$	1.689±0.0602	1.677±0.0598	$p = 0.402$
$SampEn$ after adjusting for age	1.689±0.0896	1.678±0.0792	$p = 0.294$

表 3 模糊近似熵与样本熵的主效应和交互作用分析
Table 3. Main effect and interaction analyses for $fApEn$ and $SampEn$ measures.

	Significance (p -values)
Main effect of age for $fApEn$ GLM analysis	$p < 0.001$
Main effect of gender for $fApEn$ GLM analysis	$p = 0.604$
Interaction between age and gender (age*gender) for $fApEn$ GLM analysis	$p = 0.206$
Main effect of age for $SampEn$ GLM analysis	$p = 0.051$
Main effect of gender for $SampEn$ GLM analysis	$p = 0.946$
Interaction between age and gender (age*gender) for $SampEn$ GLM analysis	$p = 0.813$

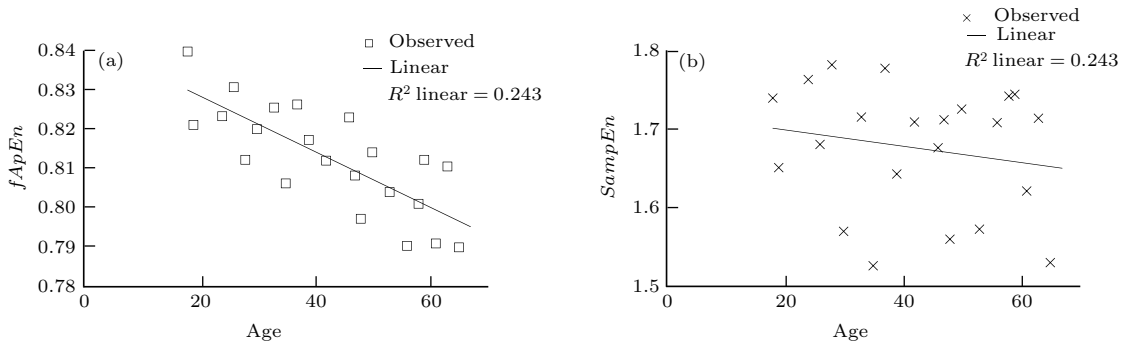


图1 全部样本的年龄与熵之间的回归曲线 (a) 样本的年龄与平均全脑模糊近似熵 ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) 之间的回归曲线; (b) 样本的年龄与平均全脑样本熵 ($m = 2, g = 0.3, N = 128$) 之间的回归曲线

Fig. 1. Regression curves between entropy and age for the whole sample: (a) Regression curve estimation between the mean whole brain $fApEn$ ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) and age; (b) curve estimation between the mean whole brain $SampEn$ ($m = 2, g = 0.30, N = 128$) and age.

全部样本的年龄与平均全脑模糊近似熵之间差异性显著 ($p < 0.01$) 且负相关 ($r = -0.512$)。随着年龄增大其模糊近似熵逐渐减小, 如图 1(a) 所示。样本熵分析中, 全部样本的年龄与平均全脑样本熵之间差异性不显著 ($p = 0.412$) 且表现负相关 ($r = -0.102$), 如图 1(b) 所示。随着年龄增大其样本熵同样下降, 但结果并不显著。表 4 显示模糊近似熵和样本熵量化全部被试静息态数据集与年龄之间的关系。为了研究年龄与全脑模糊近似熵之间的相关性以及年龄与全脑样本熵之间的相关性, 我们采用 SPM8 进行多元回归分析, FWE 校正, 其差异性显著 ($p < 0.05$)。模糊近似熵与年龄显著 ($p < 0.05$) 负相关, 由此可以区分与年龄相关的额

叶、顶叶、边缘系统、颞叶、小脑前部。年龄与性别的全脑模糊近似熵之间的交互作用不显著 ($p > 0.05$)。

表 4 模糊近似熵/样本熵与年龄之间的关系
Table 4. Correlation of $fApEn$ and $SampEn$ with age.

	Subjects	Significance (p -values)
Gender (M/F)	11/11	
Age (years)	42.37±18.48	
$fApEn$	0.8342±0.0059	
$SampEn$	1.6802±0.0596	
Correlation of $fApEn$ with age	$r = -0.512$	$p < 0.001$
Correlation of $SampEn$ with age	$g = -0.102$	$p = 0.412$

表 5 每一个最显著性脑区的全样本位置坐标的年龄与模糊近似熵多元回归分析 (阈值 $p = 0.005$, FWE 校正 $p < 0.05$)
Table 5. Multiple regression analysis of $fApEn$ with age for the whole sample. Location coordinates in the peak significance in each region (threshold $p = 0.005$, FWE corrected cluster $p < 0.05$).

Cluster number and extent	Brain region	Talairach coordinate (XYZ)
Cluster 1 extent = 36.493	Parietal Lobe	-58 -18 34
	Parietal lobe	-26 -54 56
	Frontal lobe	-32 -2 62
Cluster 2 extent = 702	Cerebellum anterior lobe	10 -46 0
	Limbic lobe	8 -48 8
	Temporal lobe	24 -62 14

Brain label	Tissue type	Cluster p value (FEW corrected)	Voxel t value
Left postcentral gyrus	Gray matter	$p < 0.001$	5.96
Left sub-gyral	White matter	$p < 0.001$	6.02
Left middle frontal gyrus	White matter	$p < 0.001$	4.82
Right culmen		$p = 0.041$	5.03
Right posterior cingulate	White matter	$p = 0.041$	3.97
Right sub-gyral	White matter	$p = 0.041$	4.07

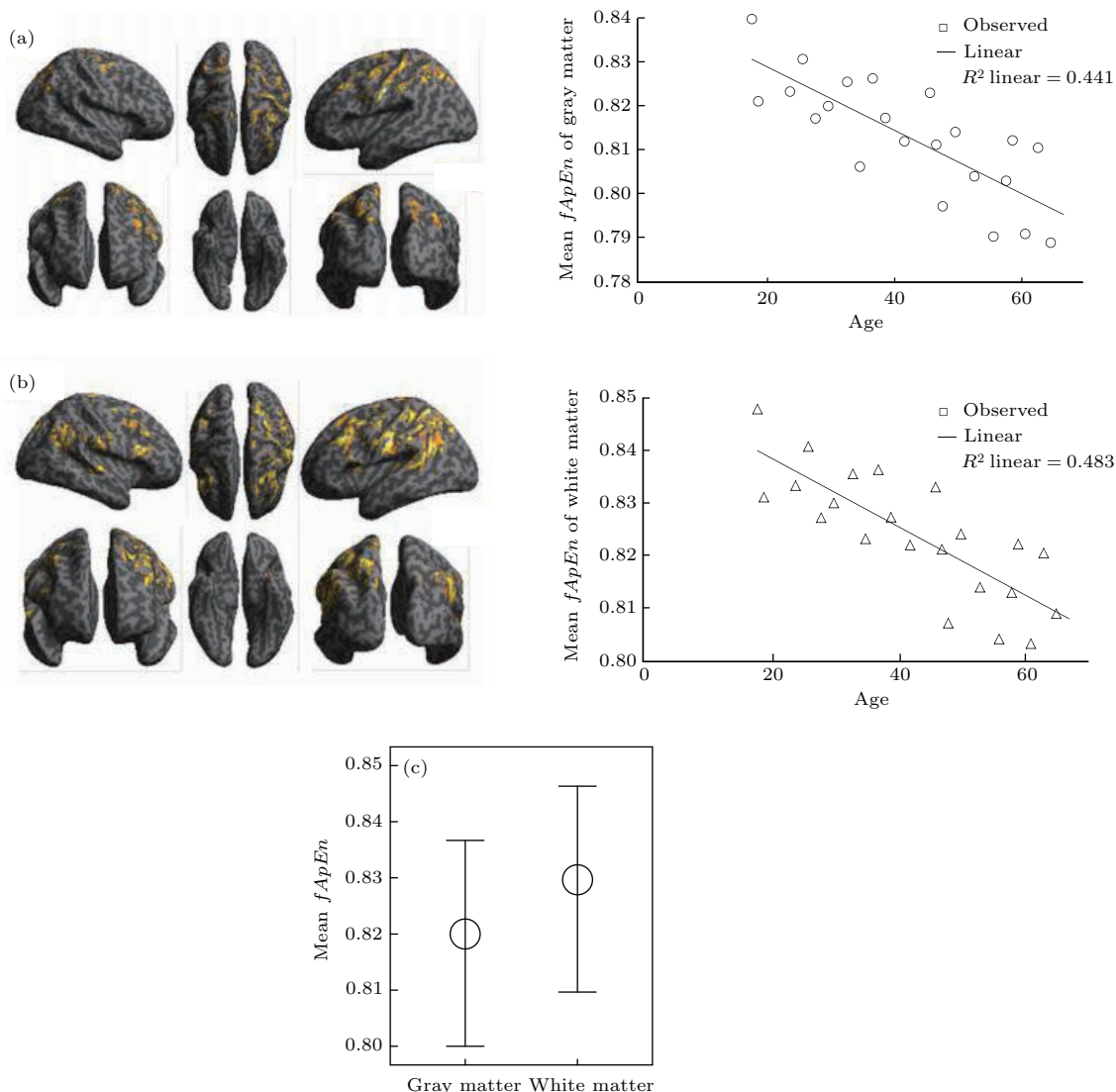


图2 (网刊彩色) 灰质和白质的模糊近似熵与年龄之间的关系 (a) 灰质的平均模糊近似熵 ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) 与年龄负相关 ($r = -0.712$); (b) 白质的平均模糊近似熵 ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) 与年龄负相关 ($r = -0.746$); (c) 白质的平均模糊近似熵 (0.8273 ± 0.0068) 显著 ($p < 0.001$) 高于灰质的平均模糊近似熵 (0.8192 ± 0.0073)

Fig. 2. (color online) $fApEn$ -age correlation and magnitude in gray matter and white matter: (a) Mean $fApEn$ ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) of gray matter correlation ($r = -0.712$) with age; (b) mean $fApEn$ ($m = 2, r = 0.25, N = 128$) of white matter correlation ($r = -0.746$) with age; (c) mean $fApEn$ of white matter (0.8273 ± 0.0068) was significantly ($p < 0.001$) higher than the gray matter (0.8192 ± 0.0073).

对全部样本的年龄和全脑样本熵分析, 没有发现任何显著性差异, 如表5. 且年龄和性别的全脑样本熵交互作用不显著 ($p > 0.05$).

如图2(a)和图2(b)所示: 灰质和白质的模糊近似熵与年龄呈现显著 ($p < 0.05$) 负相关. 如我们期望的, 脑脊液的模糊近似熵差异性不显著 ($p = 0.115, \text{extent} = 20$). 年龄与白质 ($r = -0.708$) 和灰质 ($r = -0.716$) 的模糊近似熵之间均表现为负相关, 且差异性显著 ($p = 0.02$), 白质的平均模糊近似熵 (0.8273 ± 0.0082) 的显著性 ($p < 0.001$) 明显高于灰质的模糊近似熵 (0.8194 ± 0.0079) 的显著性如

图2(c)所示.

模糊近似熵与年龄在默认网络脑区同样表现显著 ($p < 0.05$) 负相关, 楔前叶 (cluster extent = 1342), 后扣带回 (cluster extent 为 103), 内侧前额叶皮层 (cluster extent 为 402) 和顶叶 (cluster extent 为 207).

4 讨论与结论

本文提出了利用模糊近似熵对fMRI数据进行分析的一种方法, 同时研究了模糊近似熵分析

fMRI 信号复杂度的效果和特点, 并与样本熵进行比较. 初步分析了较年轻和年龄较大的两组抑郁症患者各 10 名, 在年龄上差异性显著 ($p < 0.001$), 模糊近似熵能够区分较大年龄被试组和年轻被试组, 样本熵也同样可以很好地区分两组被试 (见附录 A). 并进一步比较了正常对照组与抑郁症患者的模糊近似熵值 (见附录 C).

对整个被试组做平均全脑分析, 结果显示整个样本被试的年龄仅与模糊近似熵差异性显著 ($p < 0.05$), 平均全脑样本熵分析结果显示随着年龄的增大样本熵同样减小, 但差异性不显著 ($p > 0.05$). 调整年龄主效应后, 仅男性和女性的平均全脑模糊近似熵的差异性非常接近统计的标准 ($p = 0.051$), 且男性稍微高于女性. 调整年龄主效应后, 男性和女性的平均全脑模糊样本熵的差异性不显著 ($p > 0.055$), 因此相对于样本熵, 模糊近似熵具有更好的识别能力. 全部被试的脑区分析同样显示仅模糊近似熵分析结果显著. 所有被试的模糊近似熵与年龄之间显著 ($p < 0.05$) 负相关. Anokhin 等^[40]对额叶周围区域研究推测在 7—65 岁年龄段, 随着年龄增大, EEG 大小稳定性逐渐增加, 在 7—25 岁期间复杂度最大. MEG 研究^[43]提出可以根据样本熵的特点解释上述现象. Anokhin 等^[40]研究中观察到在 7—60 岁年龄段复杂度呈连续增加现象. Fernandez 等^[43]研究发现被试 60—80 岁之间随着年龄增大复杂度是减小的.

另一个对 7—84 岁 MEG 研究发现, 从出生到青少年其复杂度是逐渐增加然后逐渐减小^[44]. 鉴于以上研究, 我们对 18—65 岁抑郁症患者的 fMRI 数据分析结果是合理的, 从成年到老年的模糊近似熵逐渐降低. Goldberger/Lipsitz 模型提出越稳健^[1,35-37]、越健康, 系统越稳定, 其生理复杂度越大, 年龄越大系统复杂度越低. 我们的研究结果与这个模型一致, 本研究中年轻被试组的复杂度大于老年被试组, 随着年龄增大 fMRI 信号复杂度显著减小.

本研究中从模糊近似熵与年龄之间的关系可以看出, 灰质和白质与年龄之间差异性都显著, 白质的平均模糊近似熵显著大于灰质. 最近, Liu 等^[45]发现了相似的结果, 即在 20, 35, 50 ms 三个不同回波时间 (echo times, TE) 上白质的平均模糊近似熵显著 ($p < 0.05$) 大于灰质的平均模糊近似

熵. 他们认为单噪音不能完全解释这种结果, 因为最小模糊近似熵是发生在 TE = 35 ms 而不是预测的 50 ms^[45]. 随着年龄增加, 白质的脑血管活动强度变大变快, 而灰质中的变化相反^[46]. Lu 等^[47]发现与年龄相关的额叶和顶叶双边白质区域脑血流量增加, 但这个结果无法解释生理机理. 因而需要更多的调查来研究和理解与 BOLD fMRI 熵之间潜在的关联生物物理机理. 在默认网络的一些脑区可以观察到老龄化, 尤其在楔前叶更加明显.

伴随老龄化, 可能逐渐出现血管、血流动力学和一些例如噪音等身体变化. 这种现象在一组被试的一生的年龄变化最为明显^[48]. 2015 年, Tsvetanov 等^[49]采用静息态 fMRI 研究了不同年龄的血管活动. 本研究采用静息态 BOLD fMRI 数据, 发现血管伴随老龄化而变化. 由于实验设计不同、统计检验和删除异常值方法不同, 可能会出现与文献^[48]不同的结果. 由于本研究已经利用模糊近似熵方法进行了滤波和识别, 因此不同的心率、呼吸速率和不同白噪音的影响可能减小. 之前已有对模糊近似熵与噪音之间的关系进行的讨论^[26].

本研究中, 我们仅对样本的年龄和性别做了分析, 对结果没有做进一步的调查, 其他因素如基线选取、个体特性都可能影响个体分析结果, 因而需要对 fMRI 信号复杂度的其他因素做进一步的调查和研究. 同时, 我们的研究仅限于成年人, 而研究个体整个生命阶段的 BOLD fMRI 信号复杂度会更具有说服力. 被试量相对不足等可能也是本研究的不足. 复杂度逐渐缺失的真正原因同样需要做进一步分析. 也可以采用近似熵和样本熵外的其他方法如单变量 (单尺度熵)、双变量 (交叉模糊熵: C-模糊熵, 交叉样本熵: C-样本熵)^[50]、多变量 (多尺度熵) 对 BOLD fMRI 数据分析. 未来采用这些相关研究方法可能效果会更好.

本研究提供了模糊近似熵分析 fMRI 信号复杂度的初步结果, 研究结果与 Goldberger/Lipsitz 模型一致. 我们的研究结果显示随年龄的变化其模糊近似熵值也在不断变化, 因此模糊近似熵可以量化大脑激活模式变化. 与样本熵相比, 模糊近似熵的区分效果更好, 且模糊近似熵可以探测到样本熵无法探测到的细微模式和信号变化. 本研究结果显示模糊近似熵是一个更有效、更准确、更适合分析 fMRI 数据的新方法.

附录 A 模糊近似熵和样本熵的最优公差值的选取

为了找出模糊近似熵和样本熵的最优公差值, 我们采用文献 [26] 的方法. 利用被试工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 脑区 [51] 值评估模糊近似熵和样本熵, 进而具有从较年长者 (男 5; 平均年龄 58.43 ± 7.51) 中区别出较年轻者 (男 5; 平均年龄 28.34 ± 6.83) 的能力. 采用一系列 r 值来计算 ROC 脑区方法来确定最优 r 值. 取当 $m = 2$ [52]、数据长度 = 128, $r = [0.05, 0.1, \dots, 0.5]$ 时每个被试的平均全脑模糊近似熵和样本熵值来计算 ROC 脑区. 采用以上方法我们得到模糊近似熵最优 r 值是 0.25; 样本熵

最优 r 值为 0.3. 图 A1 (a) 和图 A1 (b) 分别是模糊近似熵和样本熵的 ROC 曲线. 图 A1 (c) 是最优 r 值选取图.

附录 B 研究大脑模糊近似熵与时间长度 N 的关系

根据模糊近似熵定义, 对健康对照组、抑郁症患者的 fMRI 信号的时间长度分别取 $N = 16, 32, \dots, 128$, 计算每个被试的 $fApEn$ 值, 并分别对两组样本的模糊近似熵值求平均, 即可得出两组被试的平均模糊近似熵值与时间长度的关系如图 B1 所示. 分析图 B1 可知:

1) 总体上看, 正常对照组的平均模糊近似熵大于抑郁症患者, 不受时间长度影响;

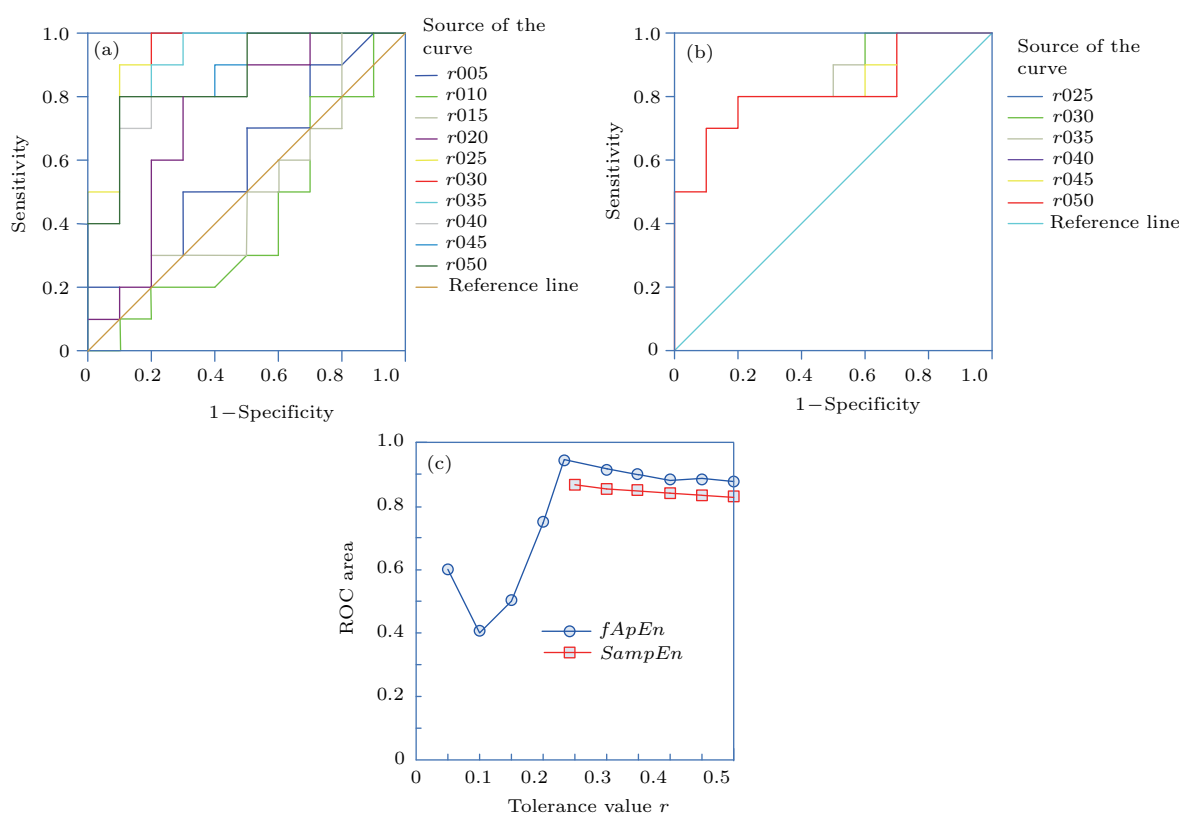
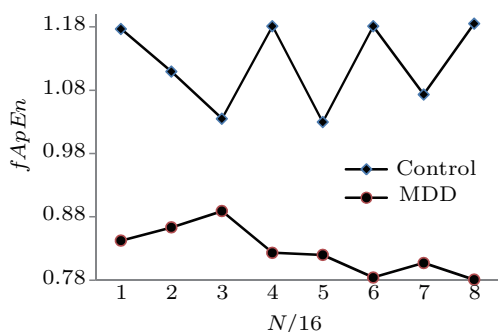


图 A1 (网刊彩色) 模糊近似熵和样本熵识别特征的 ROC 分析 (a) 模糊近似熵的 ROC 曲线; (b) 样本熵的 ROC 曲线; (c) 模糊近似熵 ($m = 2; r = 0.05, 0.1, \dots, 0.5; N = 128$) 和样本熵 ($m = 2; r = 0.05, 0.1, \dots, 0.5; N = 128$) 最优 r 值的 ROC 曲线; 模糊近似熵最优 $r = 0.25$; 样本熵 $r = 0.3$

Fig. A1. (color online) ROC analyses of $fApEn$ and $SampEn$ discriminatory characteristics: (a) ROC curves of $fApEn$; (b) ROC curves of $SampEn$; (c) ROC area for determining the optimal r value for $fApEn$ ($m = 2, 0.05 \leq r \leq 0.5$ at intervals of 0.05, $N = 128$) and $SampEn$ ($m = 2, 0.05 \leq r \leq 0.5$ at intervals of 0.05, $N = 128$). The optimal r values for $fApEn$ and $SampEn$ are obtained at $r = 0.25$ and $r = 0.30$ respectively.

2) 从图可知正常对照组的平均模糊近似熵值随时间长度变化没有固定趋势; 而抑郁症患者的平均模糊近似熵值总体上随时间长度减小, 正常对照组与抑郁症患者的模糊近似熵值之间的差值在时间长度为 128 时最大,

因此可知随时间长度增加, 两组样本的平均模糊近似熵值之间的差异越大, 其结果和实际情况越接近, 判断的准确率越高, 因此我们选择时间长度为 128 以保证实验精确度.

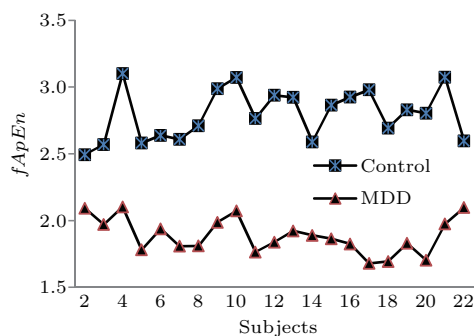


图B1 $fApEn$ 与 N 之间的关系

Fig. B1. Relationship between $fApEn$ and N .

附录C 比较正常对照组与抑郁症患者的模糊近似熵值

为使得本实验更加有意义,因此在本部分增加与上述实验中抑郁症患者在性别、年龄、教育程度相匹配的正常对照组(22人,男11人),正常对照组来自北京工业大学在校生和周围社区人员,实验流程及数据预处理、模糊近似熵值求解过程同抑郁症患者,正常对照组与抑郁症患者的模糊近似熵值如图C1,采用SPSS20.0对两组样本的模糊近似熵值做假设,检验结果显示 $p < 0.05$,两组模糊近似熵值之间差异性显著.结果表明抑郁症患者熵值显著低于正常对照组,即抑郁症患者脑区激活程度低于正常对照组,说明抑郁症患者脑区部分功能受损,与以往相关研究结果一致,由此说明模糊近似熵可以作为衡量脑区活动程度的一个生物物理学标识.



图C1 两组被试的模糊值近似熵比较

Fig. C1. $fApEn$ values of the two groups.

参考文献

[1] Lipsitz L A 2004 *Sci. Aging Knowl. Environ.* **16** 7
 [2] Sokunbi M O, Staff R T, Waiter G D, Ahearn T S, Fox H C, Deary I J 2011 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **58** 3206
 [3] Pritchard W S, Duke D W, Coburn K L, Moore N C, Tucker K A, Jann M W 1994 *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **91** 118

[4] Wolf A, Swift J B, Swinney H L, Vastano J A 1985 *Physica D* **16** 285
 [5] Eckmann J P, Ruelle D 1992 *Physica D* **56** 185
 [6] Grassberger P, Procaccia I 1983 *Phys. Rev. Lett.* **50** 346
 [7] Bertolaccini M, Bussolati C, Padovini G 1978 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **25** 159
 [8] Pesin Y B 1977 *Russ. Math. Surv.* **32** 55
 [9] Kaplan J, Yorke J 1979 *Chaotic Behavior of Multi-dimensional Difference Equations* (Berlin Heidelberg: Springer) **17** 204
 [10] Kolmogorov A N 1958 *Dokl. Akad. Nauk.* **119** 861
 [11] Pincus S 1995 *Chaos* **5** 110
 [12] Pincus S M 2001 *Ann. NY. Acad. Sci.* **954** 245
 [13] Pincus S M 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** 2297
 [14] Wang Z, Li Y, Childress A R, Detre J A 2014 *PLoS ONE* **9** e89948
 [15] Xie H B, Guo J Y, Zheng Y P 2010 *Ann. Biomed. Eng.* **38** 1483
 [16] Li Q, Wang T Y, Leng Y G, He G Y, He H L 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 6803 (in Chinese) [李强, 王太勇, 冷永刚, 何改云, 何慧龙 2007 物理学报 **56** 6803]
 [17] Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, Nelson C 2011 *BMC Med.* **9** 18
 [18] Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, Andrade A, Ring H 2011 *Clin. Neurophysiol.* **122** 2375
 [19] Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A 2010 *J. Clin. Neurophysiol.* **27** 328
 [20] Liu D Z, Wang J, Li J, Li Y, Xu W M, Zhao X 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 198703 (in Chinese) [刘大钊, 王俊, 李锦, 李瑜, 许文敏, 赵筱 2014 物理学报 **63** 198703]
 [21] Wang K M, Zhong N, Zhou H Y 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 178701 (in Chinese) [王凯明, 钟宁, 周海燕 2014 物理学报 **63** 178701]
 [22] Gomez C, Abasolo D, Poza J, Fernandez A, Hornero R 2010 *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **75** 2379
 [23] Richman J S, Moorman J R 2000 *Am. J. Physiol.-Heart Circul Physiol.* **278** H2039
 [24] Abasolo D, Hornero R, Espino P, Álvarez D, Poza J 2006 *Physiol. Meas.* **27** 241
 [25] Gomez C, Poza J, Garcia M, Fernandez, Hornero R 2011 *Regularity Analysis of Spontaneous MEG Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* (IEEE: Proceedings of the 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS) p1765
 [26] Sokunbi M O 2014 *Front. Neuroinform.* **8** 69
 [27] Sokunbi M O, Gradin V B, Waiter G D, Cameron G G, Ahearn T S, Murray A D, Steele D J, Staff R T 2014 *PLoS ONE* **9** e95146
 [28] Yang A C, Huang C C, Yeh H L, Liu M E, Hong C J, Tu P C 2013 *Neurobiol. Aging* **34** 428
 [29] Sokunbi M O, Fung W, Sawlani V, Choppin S, Linden D E J, Thome J 2013 *Neuroimaging* **214** 341
 [30] Chen W, Wang Z, Xie H, Yu W 2007 *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **15** 266
 [31] Sun R, Song R, Tong K Y 2014 *IEEE Trans. Neural Syst. Rehab. Eng.* **22** 1013

- [32] Kumar Y, Dewal M L, Anand R S 2014 *Neurocomputing* **133** 271
- [33] Logothetis N K, Wandell B A 2004 *Annu. Rev. Physiol.* **66** 735
- [34] Gawryluk J R, Mazerolle E L, D'Arcy R C N 2014 *Front. Neurosci.* **8** 239
- [35] Goldberger A L 1996 *Lancet* **347** 1312
- [36] Goldberger A L 1997 *Perspect. Biol. Med.* **40** 543
- [37] Goldberger A L, Peng C, Lipsitz L A 2002 *Neurobiol. Aging* **23** 23
- [38] Deary I J, Corley J, Gow A J, Harris SE, Houlihan L M, Marioni R E 2009 *Br. Med. Bull.* **92** 135
- [39] Yao Y, Lu W L, Xu B, Li C B, Lin C P, Waxman D 2013 *Sci. Rep.* **3** 2853
- [40] Anokhin A P, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F 1996 *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **99** 63
- [41] Zadeh L A 1965 *Inform. Control* **8** 338
- [42] Xiong G, Zhang L, Liu H, Zou H, Guo W 2010 *J. Zhejiang University-Sci. A (Appl. Phys. Eng.)* **11** 270
- [43] Fernández A, Hornero R, Gómez C, Turrero A, Gil-Gregorio P, Matias-Santos J, Ortiz T 2010 *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **24** 182
- [44] Fernandez A, Zuluaga P, Abasolo D, Gomez C, Serra A, Mendez M A 2012 *Clin. Neurophysiol.* **123** 2154
- [45] Liu C Y, Krishnan A P, Yan L, Smith R X, Kilroy E, Alger J R, Ringman J M, Wang D J 2013 *J. Magn. Reson. Imaging* **38** 36
- [46] Thomas B P, Liu P, Park D C, van Osch M J, Lu H 2014 *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34** 242
- [47] Lu H, Xu F, Rodrigue K M, Kennedy K M, Cheng Y, Flicker B 2011 *Cereb. Cortex* **21** 1426
- [48] Samanez-Larkin G R, D'Esposito M 2008 *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **3** 290
- [49] Tsvetanov K A, Henson R N A, Tyler L K, Davis S W, Shafto M A, Taylor J R 2015 *Hum. Brain Mapp.* **36** 2248
- [50] Liu C, Zheng D, Li P, Zhao L, Liu C, Murray A 2013 *Proceedings of the IEEE Computing in Cardiology Conference (CinC)* Zaragoza, Spain, September 22–25, 2013p39
- [51] Zweig M H, Campbell G 1993 *Clin. Chem.* **39** 561
- [52] Pincus S M, Goldberger A L 1994 *Am. J. Physiol.-Heart Circul Physiol.* **266** H1643

Analysis of resting state functional magnetic resonance imaging signal complexity of adult major depressive disorder based on fuzzy approximate entropy*

Yang Xiao-Jing^{1)†} Yang Yang¹⁾²⁾³⁾ Li Huai-Zhou¹⁾ Zhong Ning¹⁾²⁾³⁾

1) (Institute of International WIC, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

2) (Dept. of Life Science and Informatics, Maebashi Institute of Technology, Maebashi 371-0816, Japan)

3) (Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100124, China)

(Received 26 June 2016; revised manuscript received 23 July 2016)

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is a kind of mental disease which has characteristics of the low mood, sense of worthless, less interest in the surrounding things, sadness or hopeless, slow thinking, intelligence, language, action, etc. The aim of this research is to find the differences between entropy values and ages, genders of MDD patients, MDD patients and healthy controls. Twenty-two MDD patients (male 11; age 18–65) and their matched healthy controls in gender, age, and education are examined by analyzing (blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) signals from nonlinear complexity perspective. As the BOLD-fMRI signals have limited time resolution, so they are very difficult to quantify the complexities of fMRI signals. We extract the corresponding signals from the fMRI signals. The complexities of the age, gender, MDD patients and healthy controls can be predicted by the proposed approach. However, information redundancy and other issues may exist in non-linear dynamic signals. These issues will cause an increase in computational complexity or a decrease in computational accuracy. To solve the above problems, we propose a method of fuzzy approximate entropy (fApEn), and compare it with sample entropy (SampEn). The addition and subtraction under different emotional stimuli as a multi-task are used to coordinate brain sense with motion control. The 12-channel fMRI signals are obtained involving the BOLD signals on resting signals (about 24 s). The methods of the fApEn and SampEn are proposed to deal with the BOLD-fMRI signals in the different ages and genders, and those between MDD patients and healthy controls from the differences between fApEn and SampEn of different genders, main effect and interaction effect analysis of fApEn and SampEn measures, regression curve between entropy and age of the whole sample, correlations of fApEn and SampEn with age, fApEn-age correlation and magnitude in gray matter and white matter, multiple regression analysis of fApEn with age for the whole sample, also the receiver operating characteristic analyses of fApEn and SampEn, the relationship between fApEn and N aspects. The results show that 1) the complexities of the resting state fMRI signals measured are consistent with those from the Goldberger/Lipsitz model: the more the health, the greater the complexity is; 2) the mean whole brain fApEn demonstrates significant negative correlation ($r = -0.512$, $p < 0.001$) with age, SampEn produces a non-significant negative correlation ($r = -0.102$, $p = 0.412$), and fApEn also demonstrates a significant ($p < 0.05$) negative correlation with age-region (frontal, parietal, limbic, temporal and cerebellum parietal lobes), there is non-significant region between the SampEn maps and age; 3) the fuzzy approximate entropy values of major depressive disorder patients are lower than those of healthy controls during resting. These results support the Goldberger/Lipsitz model, and the results also show that the fApEn is a new effective method to analyze the complexity of BOLD-fMRI signals.

Keywords: blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging signals, fuzzy approximate entropy, sample entropy, major depressive disorder

PACS: 87.85.-d, 05.45.-a

DOI: 10.7498/aps.65.218701

* Project supported by the National Basic Research Program of China (Grant No. 2014CB744600) and the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61272345, 61105118).

† Corresponding author. E-mail: yangxj84@163.com