

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.11.008

· 综述 ·

静息态功能磁共振成像及其在认知障碍中的应用

石庆丽¹, 燕浩², 陈红燕³, 王凯³, 李越秀⁴, 韩在柱⁵, 张玉梅⁴, 张贵云¹

[摘要] 静息态功能磁共振成像是一项用于静息态网络研究的功能磁共振技术, 它比基于任务的 fMRI 更简单易行。本文就 rs-fMRI 的成像原理、分析方法及其在认知障碍中的应用进行综述。

[关键词] 静息态功能磁共振成像; 默认网络; 认知障碍; 综述

Application of Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging in Cognitive Impairment (review) SHI Qing-li, YAN Hao, CHEN Hong-yan, et al. Department of Neurology of Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

Abstract: Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) can be applied to study the resting-state network, and it is easier than task-related fMRI. Imaging principle, research methods of rs-fMRI, as well as its application in cognitive impairment were reviewed in this article.

Key words: resting-state functional magnetic resonance imaging; default mode network; cognitive impairment; review

[中图分类号] R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)11-1029-03

[本文著录格式] 石庆丽, 燕浩, 陈红燕, 等. 静息态功能磁共振成像及其在认知障碍中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(11): 1029-1031.

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是新近发展的一项功能影像学技术, 其空间分辨率和时间分辨率较高, 且不具放射性, 可对同一患者重复检查而无危险性, 适合神经活动的时空分析和脑的高级功能研究。fMRI 包括扩散、灌注成像及基于血氧水平依赖(blood-oxygen-level dependent, BOLD)技术的功能性成像, 其中 BOLD 是最常用的方法。BOLD 是含氧和脱氧血红蛋白的磁化率差异、神经细胞活动引起的血流变化、血氧浓度及代谢率变化的综合反映, 是目前使用最广的一项具有较高的空间分辨力及无创性的一种脑功能研究方法。其基本原理是, 神经元活动强弱对局部耗氧量及脑血流影响程度存在不匹配, 以及血液中氧合血红蛋白/脱氧血红蛋白比例不同, 从而引起局部磁场性质发生改变^[1]。

1 静息态功能磁共振成像(resting-state fMRI, rs-fMRI)

静息状态指的是受试者闭眼、放松、静止不动, 并避免任何有结构的思维活动的状态^[2]。它具有如下特点。

①空间分布一致性。研究表明, 静态 BOLD 具有空间分布的特点, 比如视觉、听觉、静息状态、海马或瞬时记忆、语言、背侧注意网络等内部具有功能相仿、可被相应的任务程序激活或抑制的特点。这反映了功能的分布, 因此可以用来预测脑皮层对任务反映的特性, 用于对脑功能皮层进行定位及对认

知行为的研究^[3-4]。

②时间分布一致性^[4-6]。静态 BOLD 的空间特性和随意干扰信号有差异, 这种特点也表现在时间分布上。一般随意干扰有压谱密度, 而静态分布在 1/f, 即在低频高压, 这种 1/f 分布也可见于脑电图、脑磁图和诱发电检测等研究中。

rs-fMRI 没有任何特定的任务, 不需要受试者做出任何反应, 而要避免任何思维活动, 这就可以排除任务因素对结果的影响。既往关于认知功能的 fMRI 研究多采用基于任务的方式; 在对所采集的图像进行分析和统计学推断时, 常用模型驱动^[7-9], 即利用两种不同的状态(任务与静息态)间脑区活动信号差值确定激活区, 即激活信号为任务状态减去静息态的信号, 它反映的是任务相关的局部脑神经细胞的活动。另一种处理方法是静息态减去任务状态数据, 也可以得到激活信号, 它反映的是大脑在无任务时仍然存在相关的活动。

与任务 fMRI 相比, rs-fMRI 简单易操作, 尤其适合于在临床研究中的应用, 特殊被试, 如障碍患者等容易配合, 实验者、医生等也更容易操作; 同时, 也便于进行多中心、大样本的研究。

大脑在静息状态下脑功能的研究不仅有助于任务态 fMRI 结果的解释, 更主要的是对大脑活动的本质和规律的探索有重

基金项目: 1.国家自然科学基金(No.81371201); 2.国家社科基金重大项目(No.11&ZD186); 3.国家科技支撑计划项目(No.2011BAI08B02); 4.北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No.2011-3-024); 5.北京市科技计划项目(No.D101107049310005; No.Z121100005512016); 6.北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室办公室开放课题(No.20120808)。

作者单位: 1.北京市平谷区医院神经内科, 北京市 101200; 2.西安电子科技大学外国语学院, 陕西西安市 710071; 3.首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, 北京市 100050; 4.首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, 北京市 100050; 5.北京师范大学认知与学习国家重点实验室, 北京市 100875。作者简介: 石庆丽(1987-), 女, 北京市人, 硕士, 主要研究方向: 脑血管病, 认知功能障碍。通讯作者: 张玉梅, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 脑血管病, 认知功能障碍。

<http://www.cjrtponline.com>

要意义。rs-fMRI 是目前研究人脑自发活动的最佳手段之一, 已受到神经、认知和临床等领域的极大关注。

2 rs-fMRI 的分析方法

rs-fMRI 的数据处理可分为预处理、单个数据分析、组别的统计分析 with 假设检验等^[9-11]。

一项基于正电子发射断层(PET)的研究证实, 人脑在静息状态下存在一种“默认网络”(default-mode network, DMN)^[12], 它负责基础状态下的内省、环境警觉等内向思维活动。也有研究表明, 人在静息状态下, 仍存在 BOLD 信号的波动; 在这些自发振荡的信号中, 存在某种特定的功能连接, 主要存在于运动系统、听觉系统、视觉系统, 反映了静息状态下人脑的活动^[13]。

目前, 研究静息态网络之间联系最常用的方法是功能连接。功能连接定义为两个空间上远离的脑区之间的时域相关性。脑连接包括解剖连接、功能连接及有效连接, 所有的脑连接构成“脑网络”^[14]。与动态 fMRI 分析不同, 功能连接不需要对实验条件和基态进行比较, 它只检测脑区之间血氧水平信号波动的时域相关性。如果区域之间的血氧水平信号波动表现出高度的时域相关, 那么可以认为这些区域组成了一个紧密相关的神经网络。

脑功能连接的分析方法有种子分析方法、独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)、网络图分析法(graph network stereogram)。早期对脑功能连接的研究, 主要是通过认知实验或先验的解剖结构定位感兴趣区, 将感兴趣区的静态 fMRI 数据作为“种子”, 与其余脑区的数据进行相关性分析^[11,15-16], 得出静息状态下特定脑区活动的协同一致性, 即所谓“种子分析方法”。这种方法虽然简便、敏感、易于判断, 并曾经得到广泛应用, 但是由于其分析结果依赖于种子区的选定, 对信号内的混杂伪迹敏感, 以及不能同时对多个系统进行处理, 因此目前应用减少。

ICA 是一种数据驱动的信号处理方法, 近来用于检测 rs-fMRI 数据中的功能连接网络^[17]。ICA 将信号分解成多个空间上互相独立的成分, 认为在同一个成分上信号投影较大的脑区间存在功能连接。该方法属于多变量分析法, 主要优势是直接对全脑信号进行分析, 并能分离头动、呼吸等噪声对信号的影响。

源于数据的多变量向量自回归模型已经被广泛用于 fMRI 人脑的功能连接研究, 它也可以用来研究静息态下脑网络之间的功能连接及单一网络内的异质性。有研究使用 Granger 因果关系分析(Granger Causality Analysis, GCA)方法对 rs-fMRI 和任务相关的数据集对脑区的功能连接进行分析, 结果发现, 静息默认网络之间存在一种特定的连接模式, 这种连接可以被定性为内侧前额叶皮质和扣带回后部皮质的传入和传出的影响^[18]。

3 rs-fMRI 对认知障碍的研究

随着年龄增长, 老年人的认知功能会不可避免地出现衰退, 此间发生不同的生理和病理过程, 形成不同的老年认知状

态; 在没有病理过程影响的情况下, 这种健康老龄化所致的认知改变是微小、缓慢的, 不会影响认知功能。

病理的认知状态包括轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆, 认知障碍可表现为记忆力减退, 语言功能、执行功能、注意力及视空间结构功能减退。MCI 有发展为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、额颞叶痴呆、Lewy 小体痴呆等疾病的可能。研究表明, 同正常同年龄段人群相比, 以记忆力减退为主诉的 MCI(又称遗忘型 MCI, amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者每年转化为 AD 或痴呆的比例为 6%~25%^[19]。因此, 应对此类患者进行早期识别、早期干预, 以期延缓病情进展, 而有效识别 MCI 及其影像学特征成为近年神经认知领域的研究热点。

目前, 对于 fMRI 在认知领域的应用中, 研究最多的是静息态及任务状态下的脑默认网络, 包括关于 AD^[20-21]、MCI^[22-24]、正常老年人^[25-26]等的研究。

对 MCI 的 fMRI 研究表明, MCI 患者的脑默认网络完整性破坏^[21,27-29]; 和正常人相比, MCI 患者内侧额叶、扣带回后部及顶叶区域的静息态活动减低^[30]; 近期的一项研究发现, 和正常人相比, aMCI 患者扣带回中部、内侧前额叶皮质、左侧下顶叶皮质默认网络活性增加^[24]。MCI 患者扣带回后部皮质和右侧及左侧额叶眶回、右侧额中回、左侧壳核、右侧尾状核、左侧颞上回及右侧扣带回区域之间的连接减低, 而右侧额下回、左侧梭回、左侧直回、左侧中央前回区域间的连接增强^[31]。

关于默认网络的功能目前仍存在争议。基于认知任务的 fMRI 研究发现, 在 AD 和 aMCI 患者, 默认网络在执行认知任务时出现活性降低, 而在静息状态下会更加活跃^[32]。因此有专家将其定义为一种和认知相关的基础活动^[33-34]。因此默认网络在静息状态下激活程度的改变可以作为区分 MCI 和正常人的一个有意义的功能性标志, fMRI 可以用来区分正常人和认知障碍^[35]。

Sorg 等将 ICA 和感兴趣区(ROI)结合, 使用 rs-fMRI 对健康老年人和 aMCI 组进行静息态网络的研究, 发现在静息状态下, aMCI 组海马和扣带回后部的连接缺失^[36]。近期有项研究显示, 同正常对照组相比, aMCI 患者默认网络区域功能活动减低, 包括楔前叶/后扣带皮层、右侧下顶叶及左侧梭状回, 右侧内侧额叶活性也有降低的趋势; 而左侧前额叶皮质、左侧下顶叶及左侧颞中回活性升高^[37]。

由于扣带回后部是默认网络的后部中心位置^[31], 又是 AD 最早出现代谢异常的部位^[38], 因此静息态活动的改变可以作为区分 aMCI 和正常人的一个有意义的功能性标志。

综上, rs-fMRI 除了 fMRI 本身的优势, 如无创、无辐射、空间分辨率高等外, 较任务态 fMRI 简单易行, 适合有精神障碍患者大样本量的研究。随着研究进一步地开展, 预期它在认知障碍疾病, 如 MCI 和 AD 的诊断、治疗和预后研究等方面具有一定的临床应用前景。但 rs-fMRI 应用于疾病研究不多, 仍需不断的研究和创新。

[参考文献]

- [1] 周扬,张久权,余琼武,等. 屈光参差性弱视面孔刺激大脑皮质激活特征的 fMRI 研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(20): 1874-1876.
- [2] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anti-correlated functional networks [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [3] Zhang D, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system [J]. Cereb Cortex, 2009, 20(5): 1187-1194.
- [4] 陈旭辉,焦静静,柯铭,等. 静息状态下脑网络建模及功能连接特性[J]. 兰州理工大学学报, 2010, 36: 8802.
- [5] Mezer A, Yovel Y, Pasternak O, et al. Cluster analysis of resting-state fMRI time series [J]. NeuroImage, 2009, 45(4): 1117-1125.
- [6] Xie X, Cao Z, Weng X. Spatiotemporal nonlinearity in resting-state fMRI of the human brain [J]. Neuroimage, 2008, 40(4): 1672-1685.
- [7] 吴义根,李可. SPM 软件包数据处理原理简介 I : 基本数学原理[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(11): 1768-1772.
- [8] 吴义根,李可. SPM 软件包数据处理原理简介 II : 应用于 PET 及 fMRI [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(11): 1772-1775.
- [9] 杨丽琴,林富春,雷皓. 静息状态下脑功能连接的磁共振成像研究[J]. 波谱学杂志, 2010, 27: 326-340.
- [10] 邵辉丽. 静息态默认功能网络磁共振成像研究[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(增): 201-203.
- [11] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541.
- [12] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2): 676-682.
- [13] Schlee W, Leirer V, Kolassa IT, et al. Age-related changes in neural functional connectivity and its behavioral relevance [J]. BMC Neurosci, 2012, 13: 16.
- [14] Lee L, Harrison LM, Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002 [J]. Neuroimage, 2003, 19(2): 457-465.
- [15] Lowe MJ. A historical perspective on the evolution of resting-state functional connectivity with MRI [J]. MAGMA, 2010, 23(5-6): 279-288.
- [16] Owe MJ, Phillips MD, Lurito JT, et al. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity-initial results [J]. Radiology, 2002, 224(1): 184-192.
- [17] De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long distance interconnections in the human brain [J]. NeuroImage, 2006, 29(4): 1359-1367.
- [18] Zhou ZY, Wang XH, Klahr NJ, et al. A conditional Granger causality model approach for group analysis in functional MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(3): 418-433.
- [19] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment [J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [20] Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(24): 14504-14509.
- [21] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [22] Bai F, Zhang Z, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study [J]. Neurosci Lett, 2008, 438(1): 111-115.
- [23] Threlkeld ZD, Jicha GA, Smith CD, et al. Task deactivation reductions and atrophy within parietal default mode regions are overlapping but only weakly correlated in mild cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2011, 27(2): 415-427.
- [24] Jin MW, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(1): 48-61.
- [25] Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia [J]. Neuron, 2009, 63(2): 178-188.
- [26] Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging [J]. Neuron, 2007, 56: 924-935.
- [27] Bai F, Watson DR, Yu H, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment [J]. Brain Res, 2009, 1302: 167-174.
- [28] Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden [J]. J Neurosci, 2009, 29(40): 12686-12694.
- [29] Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, et al. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study [J]. Hum Brain Mapp, 2005, 26(4): 231-239.
- [30] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [31] Han SD, Arfanakis K, Fleischman DA, et al. Functional connectivity variations in mild cognitive impairment: associations with cognitive function [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2012, 18(1): 39-48.
- [32] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter D. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann NY Acad Sci, 2008, 1124: 1-38.
- [33] Morcom AM, Fletcher PC. Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest [J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1073-1082.
- [34] Morcom AM, Fletcher PC. Cognitive neuroscience: the case for design rather than default [J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1097-1099.
- [35] Oghabian MA, Batouli SA, Norouzi M, et al. Using functional Magnetic Resonance Imaging to differentiate between healthy aging subjects, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's patients [J]. J Res Med Sci, 2010, 15(2): 84-93.
- [36] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [37] Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network [J]. Neuroimage, 2010, 50(51): 48-55.
- [38] Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease [J]. Ann Neurol, 1997, 42(1): 85-94.

(收稿日期:2013-06-25 修回日期:2013-07-29)