DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.06.010

・临床研究・

- 543 -

正常人脑静息态功能磁共振的脑功能连接

石庆丽1,燕浩2,陈红燕3a,王凯3a,姚婧璠3b,韩在柱4,张玉梅3b,张贵云1,高玉苹1

[摘要] 目的 探讨正常人脑静息状态下的不同专属脑网络间的连接强度及其意义。方法 选取36名健康受试者进行静息态 功能磁共振(rs-fMRI)扫描,采用独立成分分析(ICA)方法分离静息状态五大专属性功能脑网络,将五大脑网络分别作为感兴趣区,并采用多变量 Granger 因果分析方法(GCA)分析相关脑网络之间的功能因果连接的强度关系。采用 SPM 5.0 软件进行分析处理。结果 应用ICA方法得到5个经典的正常人静息态脑网络成分,分别为默认网络(DMN)、记忆网络(MeN)、运动网络(MoN)、听觉网络(AN)和执行控制网络(ECN)。GCA分析表明,DMN和其余4个网络之间、MeN和ECN之间、AN和MoN之间、ECN和AN之间 均存在显著的因果联系。结论 正常人在静息状态下存在特定的脑功能连接网络,且这些网络之间有着显著的因果联系。

[关键词] 静息态功能磁共振成像; 脑功能连接; 独立成分分析

Effective Connectivity of Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging in Normal Adults SHI Qing-li, YAN Hao, CHEN Hong-yan, et al. Department of Neurology, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

Abstract: Objective To detect the effective connectivity of resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) in normal adults. **Methods** 36 normal adults were performed resting-state fMRI scanning, and 5 brain netwokes were included as regions of interests. Independent component (ICA) was used to evaluate the effective connectivity, and multivariate Granger causality analysis (mGCA) was used to analyze the casuality between the networks. All preprocessing steps were carried out using Statistical Parametric Mapping 5.0 software. **Results** 5 classic resting brain networks including default mode network (DMN), memory network (MeN), motor network (MoN), auditory network (AN) and executive control network (ECN) were aquired. The mGCA presented significant casuality between DMN and other 4 networks, MeN and ECN, AN and MoN, ECN and AN. **Conclusion** There are specific brain effective connectivity of resting-state fMRI in normal adults, and there is significant causal link between these networks.

Key words: resting-state functional magnetic resonance imaging; brain network connection; independent component analysis [中图分类号] R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2014)06-0543-05

[本文著录格式] 石庆丽,燕浩,陈红燕,等.正常人脑静息态功能磁共振的脑功能连接[J].中国康复理论与实践,2014,20(6): 543-547.

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是通过测定磁共振信号变化来反映血氧饱 和度及血流量。基于血氧水平依赖(blood-oxygen-level dependent, BOLD)的 fMRI 是目前应用最广泛的方 法。静态 BOLD 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^[1]。多数基 于静息态 BOLD 的研究表明,人脑的某些区域在不接 受任何外来刺激的静息状态下,仍存在着有规律的活 动,这些区域构成脑静息状态下的默认网络(default mode network, DMN)^[2-3]。并且一项正电子发射体层成 像(positron-emission tomography, PET)研究表明,这种 默认网络仅在静息状态下激活,在有任务刺激时消失 或激活程度降低^[4]。后来又有多项研究表明,人脑在 静息状态下仍存在多个脑连接网络^[5-9],并且这些网络 之间可能存在一定的因果联系。因此,本文就正常人 脑在静息状态下的不同专属性脑网络之间的因果有效 连接强度及其意义进行研究和探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取北京天坛医院门诊及体检科健康受试者36

基金项目: 1.国家社科基金重大项目(No. 11&ZD186); 2.北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(No. 2011-3-024); 3.北京市科委项目(No. D101107049310005; No. Z121100005512016); 4.国家科技支撑计划项目(No. 2011BAI08B02)。

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,a.医学影像中心;b.神经内科,北京市100050;4.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,住院医师,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。

名, 其中男性20名, 女性16名; 年龄40~65岁, 平均 (51.88±8.44)岁: 均为右利手。所有受试者健康体检正 常,无高血压病、糖尿病、内科系统疾病等,无认知 障碍主诉,简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分28~30分。所有受试者在行fM-RI检查前签知情同意书。

1.2 方法

使用德国西门子3.0T磁共振成像仪,将患者头 位固定,尽量避免头部及身体其余部分的活动,嘱受 试者保持清醒、闭目,尽量避免任何形式的思维活 动,对其进行静息态功能磁共振(resting state functional MRI, rs-fMRI)数据采集。先行轴位、失状位T₁WI、 T₂WI及轴位液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)结构像扫描,之后采用快速 自旋回波序列采集fMRI数据。所用参数:重复时间 TR(repetition time) 2000.0 ms, 回波时间(echo time, TE) 30.0 ms, 矩阵 64×64; 视场 256×256 mm², 层厚 3 mm, 扫描时间486 s。

1.3 统计学分析

所有的预处理都使用 SPM 5.0 软件进行分析处 理。考虑到磁场的均衡性,前5帧图像均被去除,将 剩余的所有层面的数据进行重排,使用最小二乘化空 间最小化的方法纠正头部运动。在每一个层面,所有 参与者头部活动都不超过2mm,头部旋转角度不超 过1°。得到的影像学数据进一步标准化到蒙特利尔神 经病学研究所(MNI)标准头解剖模版上,再在2×2×2 mm的空间中进行重建。使用颞叶带通滤过方法降低 静息状态下低频漂移和高频噪声的影响。最后,对所 有图像进行空间平滑高斯滤过。

我们使用fMRI Gift工具包对正常对照组预处理 后的数据进行空间独立成分分析,提取并分离不同的

专属性脑网络,然后提取不同专属性脑网络独立空间 成分所对应的时间成分,作为Granger因果分析方法 (Granger causality analysis, GCA)模型的输入量,建立 多变量 GCA 的自回归模型。经过独立成分分析后, 将静息态脑网络分为默认网络、记忆网络(memory network, MeN)、运动网络(motor network, MoN)、听 觉网络(auditory network, AN)和执行控制网络(executive control network, ECN)5个专属性脑网络。在多维 向量自回归模型中计算这5个脑网络在独立成分分离 后产生的相应时间成分,并分析这些时间序列之间的 因果关系。

2 结果

所有的受试者常规MRI结构像均正常。

2.1 正常人静息态脑网络及其组成

应用独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法,得到5个经典的正常人静息态脑网络 (resting-state networks, RSNs)及其所包括的核团。

2.1.1 默认网络 这个网络结构涉及到内部的处理, 它 主要包括后扣带回/楔前叶区、双侧顶下回、角回、颞 中回及颞上回(图1A)。

2.1.2 记忆网络 主要负责记忆功能, 它主要包括额中 回、颞中回及顶上回(图1B)。

2.1.3 运动网络 包括中央前回、中央后回、额中回及 颞中回,涉及到运动功能(图1C)。

2.1.4 听觉网络 这一网络包括岛叶皮质、颞中回及颞 上回,主要负责听觉处理过程(图1D)。

2.1.5 执行控制网络 这一网络主要包括前额叶皮质上 部及中部、扣带回前部及前额叶皮层腹外侧, 涉及到 执行功能控制和工作记忆功能(图1E)。

这同先前的多数研究发现一致。



С



В

D

Е

图1 正常人脑静息态脑网络及其包括的核团

2.2 静息态脑网络之间的GCA分析

对正常对照组所得到的静息态脑网络,使用GCA 分析方法来研究 RSNs 之间的因果联系(公式1~公式 3),有效的大脑网络连接模式被描述为方向图(图2),

其中, 连接线的厚度和箭头的方向分别表明因果影响 的强度和方向,图中只显示出显著的有效连接(P< $(0.01)_{\circ}$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{x}_{1,t} \\ \mathbf{x}_{2,t} \\ \vdots \\ \mathbf{x}_{5,t} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\mu}_{1} \\ \boldsymbol{\mu}_{2} \\ \vdots \\ \boldsymbol{\mu}_{5} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} A_{11}^{1} & A_{12}^{1} & \cdots & A_{15}^{1} \\ A_{21}^{1} & A_{22}^{1} & \cdots & A_{25}^{1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{51}^{1} & A_{52}^{1} & \cdots & A_{55}^{1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{x}_{1,t-1} \\ \mathbf{x}_{2,t-1} \\ \vdots \\ \mathbf{x}_{5,t-1} \end{bmatrix} + \cdots + \begin{bmatrix} A_{11}^{k} & A_{12}^{k} & \cdots & A_{15}^{k} \\ A_{21}^{k} & A_{22}^{k} & \cdots & A_{25}^{k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{51}^{k} & A_{52}^{k} & \cdots & A_{55}^{k} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{x}_{1,t-k} \\ \mathbf{x}_{2,t-k} \\ \vdots \\ \mathbf{x}_{5,t-k} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \boldsymbol{\mu}_{1} \\ \boldsymbol{\mu}_{2} \\ \vdots \\ \boldsymbol{\mu}_{5} \end{bmatrix}$$
(1)

assuming that

$$\sum_{u} = \begin{bmatrix} \sum_{11} & \sum_{12} & \cdots & \sum_{15} \\ \sum_{21} & \sum_{22} & \cdots & \sum_{25} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sum_{51} & \sum_{52} & \cdots & \sum_{55} \end{bmatrix}.$$
 (2)

在第1个公式中, $x_{i,i}=1,2,...,5$, 分别代表下额叶皮 质(inferior frontal cortex, IFC)、前辅助运动区(presupplementary motor area, preSMA)、初级运动皮层(primary motor cortex, PMC)、尾状核头和丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)的时间序列, $x_{i,i}$ 和 $x_{i,i,p}$ 分别代表 在时间 t和时间 t-p的时间序列值, p=1,2,...,k, k是向 量自回归(vector autoregressive, VAR)模型的次序。最 长时间滞后利用Akaike信息准则来确定,它的意思是 5个时间序列和回波平面成像(echo planar imaging, EPI) J的平均。在公式2中, I, j=1,2,...,5, p=1,2,...,k, 它是 VAR 模型的线性相关系数, μ_i (i=1,2,...,5)是每个 时间序列的残差(预测误差),它被假定为符合高斯分 布N(O, Σ u) (Eq.2)。

如果包括时间序列 x_2 降低了时间序列 x_1 通过自回 归模型残差的方差,则称为时间序列 x_1 被时间序列 x_2 "Granger 所致的",我们使用F检验对 x_1 和 x_2 序列的 G-因果关系的意义。

$$S = \frac{\left(\sum_{i=1}^{T} \Sigma_{11}^{i} - \sum_{i=1}^{T} \Sigma_{12}^{i}\right) / p}{\sum_{i=1}^{T} \Sigma_{12}^{i} / (T - 2p - 1)} \sim F_{p, T - 2p - 1},$$
 (3)

公式3中,*T*代表所有时间点的总数,*p*是VAR模型的指令。如果公式3的检验分析比指定的显著性标准更大的话(如*P*<0.0025,每个人共20个校正比较),我们会把 x_1 和 x_2 不存在G-因果关系的零假设排除。注意, x_1 和 x_2 之间相互的G-因果关系不是必要的。 x_1 和 x_2 的直接G-因果关系是由 \sum_{12} 和 \sum_{21} 的方差残差决定的,这两个词可能不同,因为他们源于两个不同的回归假设。



图2 正常人静息态脑网络之间的连接方向图

如图2所示,默认网络与记忆网络、运动网络、 听觉网络和执行控制网络联系比较密切,并且记忆网 络与执行控制网络之间,听觉网络与运动网络之间, 执行控制网络与听觉网络之间也存在显著的因果联 系。

多变量GCA分析表明,默认网络与其余4个网络 之间,记忆网络与执行控制网络之间,听觉网络与运 动网络之间,执行控制网络与听觉网络之间均存在显 著的因果联系。

本结果表明在正常组中,默认网络是静息状态下的基础网络,因为它可以整合来自其他RSNs的信息。 3 讨论

3.1 功能磁共振及其应用

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。近年来越来越多的研究将其 应用于人脑认知功能的研究。fMRI包括扩散、灌注 成像及基于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。静态BOLD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¹⁹。一项基于 PET 的研究证实,人脑在静息状 态下存在一种"默认网络"[10],它负责人们在基础状 态下的内省、环境警觉等内向思维活动。较早期的研 究表明,这种默认网络区域包括内侧额叶/扣带回前 部,颞叶下方,扣带回后部/楔前叶及后顶叶[10-11];后 来的研究发现,内侧颞叶区域也和这一网络相 关[12-13]。同时也有研究表明,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^[9-14]。 而目前研究最多的是静息状态及任务状态下的脑默认 网络,包括关于阿尔茨海默病^[15-16]、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)^[17-19]、正常老年人^[20-21] 等的研究。

本项对于正常人的rs-fMRI研究证实,正常人脑 在静息状态下,存在多个脑功能激活网络,其中有默 认网络、运动网络、记忆网络、听觉网络和执行控制 网络,这一结果证实并进一步完善了既往的研究结 论^[9,14]。

3.2 静息状态下的脑功能连接

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"^[22]。脑功能连接的分析方 法有种子分析方法、ICA和网络图分析法(graph network stereogram)。早期对于脑功能连接的研究,主要 是通过认知实验或先验的解剖结构定位感兴趣区,将 感兴趣的静态fMRI数据作为"种子",与其余脑区的 数据做相关性分析^[23-25],得出静息状态下特定脑区活 动的协同一致性,即所谓的"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 检测静息态fMRI数据中的功能连接网络^[26]。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,其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, 本文采用的是ICA。

目前源于数据的多变量向量自回归模型,已经被 广泛用于fMRI中人脑的功能连接的研究。它可以被 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GCA方法对静息态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^[27]。

研究表明,扣带回后部皮质和楔前叶是重要的内部功能连接的结构^[28],并且这个区域是早期淀粉样沉积的部位^[29],是从外界获取信息及对其余不同区域的

信息进行整合的重要部位^[30]。有研究发现,随着年龄 的增长,扣带回后部/楔前叶存在明显的连接减少,这 种连接的下降和执行功能,视空间功能及语义记忆有 着密切的联系,而与工作记忆无明确的联系^[14],并且 老年人脑在静息状态下内侧颞叶区域信号波动较大, 而在扣带回后部/楔前叶区域较小,这可以用静息状态 时对内部信息处理过程的注意增加及对外部刺激的注 意减少来解释^[14]。

本项研究是应用ICA方法和GCA对静息状态下的脑网络及其功能连接关系进行分析,得出人脑静息状态下激活脑网络有默认网络、记忆网络、运动网络、听觉网络和执行控制网络,而默认网络是基础网络,其中包括扣带回后部/楔前叶,此处是和认知功能密切相关的区域^[14];同时本研究也表明,静息态下各个脑激活区之间仍存在着显著的功能连接,而这种功能连接可能涉及到人脑在静息状态时对内部信息的处理过程,因此可以推测,静息状态下此种功能连接的缺失可以作为预测认知功能下降的一个支持证据,这尚需进一步更大规模的随访和观察研究来进一步证实。

[参考文献]

- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical network for working memory and executive function sustain the conscious resting state in man brain [J]. Res Bull, 2001, 54(3): 287-298.
- [2] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(10): 685-694.
- [3] Hayashi T. Functional connectivity analysis of the brain network using resting-state fMRI [J]. Brain Nerve, 2011, 63(12): 1307-1318.
- [4] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging [J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21(9): 1636-1644.
- [5] Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, et al. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images [J]. Hum Brain Mapp, 2002, 15(4): 247-262.
- [6] Hampson M, Olson IR, Leung HC, et al. Changes in functional connectivity of human MT/V5 with visual motion input [J]. Neuroreport, 2004, 15(8): 1315-1319.
- [7] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005, 360(1457): 1001-1013.
- [8] De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interac-

tions in the human brain [J]. Neuroimage, 2006, 29(4): 1359-1367.

- [9] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [10] 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.
- [11] Shulman G, Fiez J, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks: ii. decreases in cerebral cortex [J]. J Cogn Neurosci. 1997, 9(5): 648-663.
- [12] Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, et al. Independent component model of the default- mode brain function: Assessing the impact of active thinking [J]. Brain Res Bull, 2006, 70 (4-6): 263-269.
- [13] Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation [J]. J Cogn Neurosci, 2004, 16(9): 1484-1492.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Bai F, Zhang Z, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnestic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study [J]. Neurosci Lett, 2008, 438(1): 111-115.
- [18] 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.
- [19] Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnestic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30

(1): 48-61.

- [20] 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.
- [21] Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging [J]. Neuron, 2007, 56(5): 924-935.
- [22] Lee L, Harrison LM, Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002 [J]. Neuroimage, 2003, 19(2): 457-465.
- [23] 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.
- [24] Lowe MJ. A historical perspective on the evolution of resting- state functional connectivity with MRI [J]. MAGMA, 2010, 23(5-6): 279-288.
- [25] Lowe 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.
- [26] De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long distance interectious in the human brain [J]. Neuroimage, 2006, 29(4): 1359-1367.
- [27] Zhou Z, Wang X, 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1124: 1-38.

(收稿日期:2013-06-26 修回日期:2014-04-29)