

基于 fMRI 的早发精神分裂症患者静息态 脑活动的局部一致性初步研究

蒋少艾¹, 周炳², 廖艳辉¹, 刘卫青¹, 谭长连², 陈晓岗¹, 唐劲松¹

(中南大学湘雅二医院 1. 精神卫生研究所; 2. 放射科, 长沙 410011)

[摘要] 目的:探讨早发精神分裂患者在静息状态下脑活动局部一致性特点。方法:采用第4版美国精神障碍诊断与统计手册修订版(diagnostic and statistical manual, fourth edition, DSM-IV-TR)诊断标准入组精神分裂症(或分裂样精神病)患者(年龄12~19岁)。采用功能磁共振成像(fMRI)技术,对18例早发精神分裂症患者和18例性别、年龄相匹配的正常对照受试者进行静息状态下全脑的磁共振脑功能扫描。利用局部一致性方法分析数据,用SPM5软件进行双样本 t 检验。结果:与正常对照组相比,早发精神分裂症患者双侧前额叶内侧皮层(medial prefrontal cortex, MPFC)静息态脑活动的局部一致性降低($P < 0.001$, 体素 > 20);未发现局部一致性增高脑区。结论:早发性精神分裂症在静息状态下存在前额叶内侧皮层脑活动局域一致性异常,这一异常改变可能与精神分裂症的病理机制相关。

[关键词] 早发精神分裂症; 磁共振成像; 静息状态; 局部一致性; 默认网络

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2010.09.008

Primary study of resting state functional magnetic resonance imaging in early onset schizophrenia using ReHo

JIANG Shao' ai¹, ZHOU Bing², LIAO Yanhui¹, LIU Weiqing¹,
TAN Changlian², CHEN Xiaogang¹, TANG Jinsong¹

(1. Institute of Mental Health; 2. Department of Radiology, Second Xiangya Hospital,
Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To explore the regional homogeneity of resting state brain activity in early onset schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. **Methods** Schizophrenia or schizophreniform disorder was diagnosed according to DSM-IV-TR (diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision). A total of 18 adolescents with early-onset schizophrenia (EOS; onset of psychotic symptoms by age 18) and 18 age- and gender-matched healthy volunteers were tested in a resting-state fMRI scan. Regional homogeneity approach was used to analyze the functional imaging data, and statistical parametric mapping 5 (SPM5) was used to perform t -test in ReHo maps between the patients and controls. **Results** In comparison with the controls, the early-onset patients showed significantly decreased regional homogeneity in bilateral medial prefrontal cortex ($P < 0.001$, uncorrected; voxel > 20), but no brain regions showed significantly increased

收稿日期 (Date of reception) 2010-04-23

作者简介 (Biography) 蒋少艾, 副教授, 主要从事司法精神病研究。

通信作者 (Corresponding author) 陈晓岗, E-mail: chenxghn@yahoo.com.cn; 唐劲松, E-mail: tangjinsonghn@gmail.com

基金项目 (Foundation items) 国家自然科学基金(30870893, 30900486); "973"课题(2006CB500808, 2007CB512301)。 This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30870893, 30900486) and National Key Basic Research and Development Program (973) (2006CB500808, 2007CB512301).

regional homogeneity in the patients. **Conclusion** Regional homogeneity of resting state brain activities in EOS was decreased in bilateral medial prefrontal cortex. These abnormal changes may be involved in the psychopathology of schizophrenia.

Key words: early onset schizophrenia; magnetic resonance imaging; resting state; regional homogeneity; default mode network

精神分裂症神经病理机制的研究一直是一个挑战。虽然长期以来众多的证据提示精神分裂症是一种脑功能障碍疾病,但是关于精神分裂症的确切发病原因至今仍然不清。精神分裂症多发生在成年早期,但是大约有4%的病人在18岁前就发病^[1],由于其发病年龄的特殊性,这些病人被归为早发精神分裂症(early onset schizophrenia, EOS)。EOS是精神分裂症的一个特殊亚群,与成年精神分裂症相比,遗传危险因素和先天的发育因素在其发病过程中起着更为重要的作用。因此对EOS的研究可能更容易发现精神分裂症的病因、病理生理的真实情况^[2],为研究精神分裂症的病理生理过程提供了一个较为特殊、相对较“纯”的研究样本。局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法是一种以计算肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient concordance, KCC)为基础的数据分析方法^[3,4],可反映脑区局部时间序列的同步性。本研究将功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术应用于EOS静息态研究,且将ReHo方法用于数据分析,从ReHo的角度探讨静息态下EOS患者的脑功能特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有纳入的精神分裂症患者均符合以下标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV-TR)精神分裂症或分裂样精神病的诊断标准^[5];(2)年龄12~19岁;(3)18岁以前发病;(4)首次发病,病程小于1年;(5)排除DSM-IV轴I其他疾病;(6)排除精神发育迟滞;(7)排除其他神经系统疾病,重大躯体疾病病史;(8)所有病人在入组6月后再次进行临床评估,最终均诊断为精神分裂症。共纳入18例精神分裂症患者,均为汉族,右利手;其中14人在检查

前曾服用抗精神病药物治疗;在进行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查前进行阳性和阴性症状量表(PANSS)评分;检查前4h未服用任何药物。同时收集年龄、性别、民族及利手配对的正常人18例作为对照组。研究对象的基本情况见表1。本研究通过中南大学湘雅二医院医学伦理委员会同意,并于检查前得到了所有纳入对象和/或其法定监护人的同意并签署了知情同意书。

表1 一般资料和临床症状评估($\bar{x} \pm s, n=18$)

Tab. 1 Demographics and clinical characteristics of subjects($\bar{x} \pm s, n=18$)

指标	正常对照组	早发精神分裂症组	P
年龄/岁	16.4 ± 0.8	16.3 ± 0.9	0.58
性别(男/女)	9/9	9/9	1.00
起病年龄/岁	—	15.4 ± 0.9	—
病程/月	—	9.6 ± 5.9	—
教育年限/年	9.5 ± 0.7	9.6 ± 1.0	0.84
PANSS评分	—	91.8 ± 6.7	—

1.2 数据采集

MRI图像数据采集使用的是美国通用电器公司Twin-speed 1.5T磁共振成像系统。在一个正交头颅线圈内完成扫描;扫描时不添加任何认知任务,受试者仰卧、闭眼、保持全身静止不动,保持清醒,尽量不进行思考;采用生产商提供的泡沫垫减少运动造成的干扰。

常规MRI扫描:扫描范围包括全脑。采用快速自旋回波序列(spin echo, SE)对被检者颅脑进行横轴位液体衰减反转恢复序列的T1像(T1FLAIR)。横轴位扫描基线平行前后连合线,扫描参数分别采用:TR = 2 000 ms, TE = 24 ms, TI = 750 ms,层厚5 mm,间隔1 mm,共20层,扫描视野(FOV)为24 cm,矩阵为256 × 256,激发次数(NEX)为2。

血氧依赖水平 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 扫描:以 T1 FLAIR 为定位像,采用平面回波成像 (echo planar imaging, EPI) 序列在 T1 结构像相同平面扫描静息状态下功能成像。扫描参数为:TR = 2 000 ms, TE = 40 ms, 90° 翻转角。FOV 为 24 cm, 矩阵为 64 × 64, 层厚为 5 mm, 间隔为 1 mm, 时间点为 180。

1.3 磁共振图像数据预处理

首先采用 MRICroN (<http://www.cabiatl.com/micro/>) 将所获取的图像由 DICOM 格式转换为 3D img 格式,考虑到磁场达到稳态以及受试者对环境的适应需要的时间,剔除前 10 个时间点的图像。然后采用 Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 进行图像数据的预处理。具体包括:时间纠正(考虑到每个层面的获取时间不同);估计扫描期间的头动参数,进行头动纠正;将扫描所得结构图像标准化到 SPM5 的标准 EPI 模板,并将体素重采样为 3 mm × 3 mm × 3 mm 大小。经过头动检测后,所有在各个方向 (x, y, z) 的平动均小于 1.5 mm,转动的角度均小于 1.5° 的研究对象入选进行进一步分析。然后采用 REST 软件 (SONG, et al., <http://resting-fmri.sourceforge.net>) 进行去基线漂移和滤波处理 (0.01 Hz < f < 0.08 Hz), 减少低频漂移并且过滤高频的生理性噪声,如呼吸和心跳^[6]。

1.4 ReHo 计算

采用 REST 软件计算每个个体的 ReHo 图像,用 KCC 表示所选取的体素与其邻近的体素在此同一时间序列中的 ReHo, KCC 值 (也称 ReHo 值) 就赋于此体素,其值从 0 至 1, 计算公式为:

$$W = \frac{\sum (Ri)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12}K^2(n^3 - n)}$$

此处 W 是指所选取的体素的总 KCC 值,其范

围从 0 到 1; Ri 指第 i 个时点的秩和; $\bar{R} = [(n + 1)K]/2$, 指 Ri 的平均值; n 指总秩次数 (此处 n = 170); K 指所测量的计算单元 (多个相邻的体素构成的计算 ReHo 的最小单元) 中时间序列的数目, 此处 K = 27, 即 27 个体素构成的立方体中位于中心的一个体素及其周围相邻的 26 个体素之和。

为了对 ReHo 值进行标准化处理,将每个体素 ReHo 除以全脑 ReHo 均值。然后进行空间平滑,即各向同性高斯平滑以降低空间噪声并减少空间标准化过程所带来的误差,空间平滑时的全宽半高 (full-width at half-maximum, FWHM) 为 4 mm × 4 mm × 4 mm。

1.5 统计学处理

样本一般资料采用 SPSS 13.0 进行分析,组间年龄和教育年限比较采用 t 检验,男女性别比例采用卡方检验。ReHo 组间比较在 SPM5 软件中完成,采用以像素为基础两样本 t 检验,并且 20 个以上连续一体的像素集合高亮区才被视为 2 组间差异有统计学意义的区域 (P < 0.001, cluster > 20), 为了减少假阳性率,同时设定 cluster 水平基于错误发现率 (false discovery rate, FDR) 的多重检验纠正后的 P < 0.05。差异有统计学意义的脑区被配准到 SPM5 的空间标准脑上以便检查结果。

2 结 果

采用 xjView 软件 (Xu, <http://www.alivelearn.net/>) 查看结果,两样本 t 检验统计结果见表 2, 图 1。与正常对照组相比, EOS 患者的双侧前额叶内侧皮层 (medial prefrontal cortex, MPFC) 静息态脑活动的 ReHo 降低;未发现 ReHo 增高脑区。

表 2 早发精神分裂症患者 ReHo 下降的脑区

Tab. 2 Brain areas with significantly lower ReHo in patients with EOS

脑区	体素	Cluster 水平 P 值	Voxel 水平 P 值	t	MNI 坐标		
					x	y	z
左侧前额叶内侧皮层	49	<0.001	<0.001	5.67	-12	36	-15
右侧前额叶内侧皮层	29	0.011	<0.001	4.81	9	39	-15

Voxel 水平未纠正 P < 0.001, cluster > 20; cluster 水平 FDR 纠正后 P < 0.05。MNI: montreal neurological institute, 制定的人脑三维坐标定位系统。

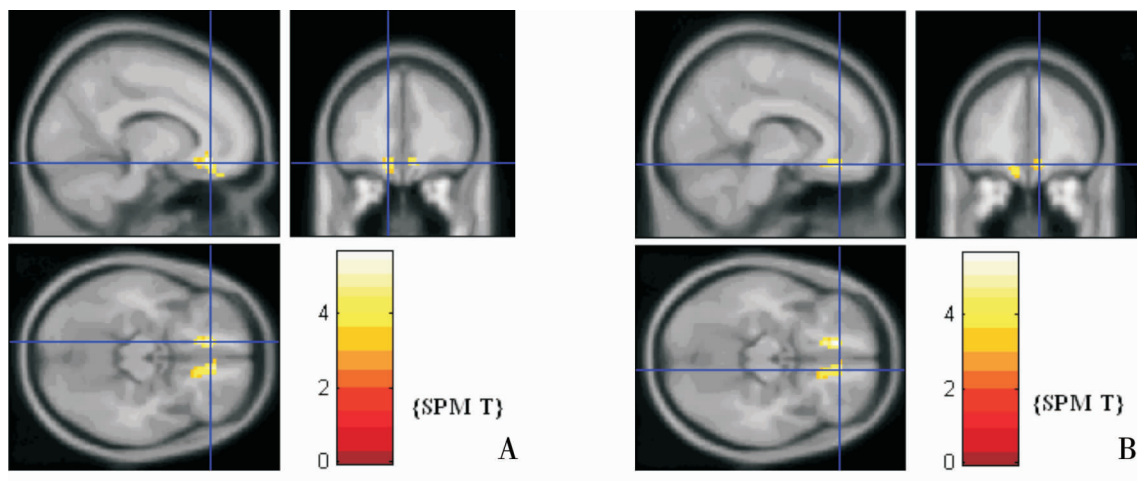


图1 早发精神分裂症患者 ReHo 下降的脑区。A:左侧前额叶内侧皮层; B:右侧前额叶内侧皮层。Voxel 水平为纠正 $P < 0.001$, cluster > 20 ; cluster 水平 FDR 纠正后 $P < 0.05$ 。

Fig. 1 Brain areas with significantly lower ReHo in patients with EOS. A: Left medial prefrontal cortex; B: Right medial prefrontal cortex. Voxel level uncorrected $P < 0.001$, cluster > 20 ; cluster level FDR corrected $P < 0.05$.

3 讨 论

ReHo 方法是由我国学者 Zang 等^[3]提出的一种新的处理静息状态功能磁共振 (Rest-fMRI) 数据的分析方法,该方法基于如下理论:当某一功能脑区处于特定条件下时,该脑区的体素具有较高的时间一致性。ReHo 评价 BOLD 信号在同一时间序列中波动的相似性程度,可以反映局部脑区神经元活动的时间一致性程度,ReHo 升高提示局部神经元活动时间上趋向于同步;ReHo 降低则提示局部神经元活动时间上趋向于无序。ReHo 异常可能提示局部神经元同步性活动的产生与调控机制异常。

本研究首次将 ReHo 方法用于 EOS 的研究,结果表明:在静息态下 EOS 患者在双侧前额叶内侧皮层静息态脑活动的 ReHo 降低。提示 EOS 患者双侧前额叶内侧皮层的局部神经元同步性活动存在异常改变。本研究结果与 Liu 等^[7]对成人精神分裂症的研究类似,但是在 Liu 等的研究中,ReHo 异常区域更为广泛,而本研究中 EOS 患者 ReHo 异常区域较为局限,这种差异可能与精神分裂症的不同发病年龄有关。

前额叶内侧皮层是默认网络的一个重要脑区。默认网络学说是 Raichle 等^[8]于 2001 年提出的一个假说,该假说认为大脑在无任务的清醒、静息状态下就存在有组织的脑区功能活动,并将

该功能性网络称为默认网络,其主要区域包括扣带回后部以及邻近的楔前叶,前额叶内侧皮层和角回等脑区。默认网络具体功能如何?目前尚未有明确答案。从有限的一些资料推测默认网络可能具有 3 个方面的功能^[9]: 监察外界环境、内在心智活动和自发性思维。目前已有研究发现精神分裂症^[10-11], 重度抑郁症^[12], 阿尔茨海默病^[13]存在默认网络功能链接异常。Zhou 等^[14]对 EOS 的功能连接分析中亦发现额叶皮层(临近前额叶内侧皮层)与扣带回功能连接异常。本研究中发现 EOS 患者在前额叶内侧皮层的 ReHo 降低,这也表明精神分裂症不仅默认网络功能存在异常,而且在默认网络节点内部也存在局部神经元同步性活动的改变。

从解剖上来看,前额叶内侧皮层与杏仁核、腹侧纹状体、下丘脑、中脑导水管周围灰质及脑干核团联系密切,这些解剖联系提示这些区域可能具有把情感的内在活动信息与内源性和外源性的环境信息整合的作用^[15]。最近 Mason 等^[16]在对自发性思维漫游进行研究时发现:思维漫游与默认网络非常相关,而且,其中主要部位就是前额叶内侧皮层。在正常个体中,任务状态下思维漫游发生概率较少,前额叶内侧皮层的活动度也较低;随着任务的减少,思维漫游的发生概率增加,前额叶内侧皮层的活动也增强。这些证据提示前额叶内侧皮层的功能异常可能是导致精神分裂症的思维漫游(或者说自发性思维活动)

异常的病理机制之一。

本研究采用 ReHo 方法对 EOS 患者 Rest-fMRI 数据进行分析,发现 EOS 患者与正常人相比存在脑活动 ReHo 降低,异常的部位主要涉及前额叶内侧皮层,这一异常改变可能与精神分裂症的病理机制相关。

参考文献:

- [1] Cannon M, Jones P, Huttunen M O, et al. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study [J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56 (5): 457-463.
- [2] Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2008, 34 (1): 15-17.
- [3] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22 (1): 394-400.
- [4] Kendall M, Gibbons J D. Rank correlation methods [M]. Oxford: Oxford Univ Press, 1990.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision [M]. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2000.
- [6] Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M, 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.
- [7] Liu H, Liu Z, Liang M, et al. Decreased regional homogeneity in schizophrenia: a resting state functional magnetic resonance imaging study [J]. Neuroreport, 2006, 17 (1): 19-22.
- [8] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (2): 676-682.
- [9] Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann NY Acad Sci, 2008, 1124: 1-38.
- [10] Garrity A G, Pearlson G D, McKiernan K, et al. Aberrant " default mode " functional connectivity in schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2007, 164 (3): 450-457.
- [11] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos H W, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (4): 1279-1284.
- [12] Sheline Y I, Barch D M, Price J L, et al. The default mode network and self-referential processes in depression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (6): 1942-1947.
- [13] 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.
- [14] Zhou B, Tan C, Tang J, et al. Brain functional connectivity of functional magnetic resonance imaging of patients with early-onset schizophrenia [J]. J Cent South Univ. Med Sci, 2010, 35 (1): 17-24.
- [15] Gusnard D A, Raichle M E, Raichle M E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2 (10): 685-694.
- [16] Mason M F, Norton M I, Van Horn J D, et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought [J]. Science, 2007, 315 (5810): 393-395.

(本文编辑 郭征)