

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.004

论著·临床研究

注意缺陷多动障碍儿童的静息态脑功能磁共振研究

杨润许 丁凯景 刘瑞湘 李雪蓉 万帅 康传媛

(昆明医科大学第一附属医院精神科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 比较注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童与正常儿童的静息态脑功能磁共振成像结果的差异,探讨ADHD儿童脑功能失调可能的机制。**方法** 对符合DSM-IV诊断标准的18名ADHD儿童(ADHD组)及18名正常儿童(对照组)进行静息态功能磁共振扫描,采用局部一致性(ReHo)及低频振幅(ALFF)作为评价指标,比较两组ALFF值及ReHo值的大小。**结果** ADHD组的ALFF值在双侧小脑后叶及左侧脑桥较对照组降低,而在右侧中央前回较对照组增高。ADHD组ReHo值在左额内侧回、右额上回及左楔前叶较对照组降低,而在左侧小脑前叶、左侧尾状核、右侧海马旁回、左侧中央前回及右侧额中回较对照组增高。**结论** 静息状态下,ADHD儿童脑局部(额叶、小脑等)功能活动较正常儿童减弱,支持额叶-小脑环路功能失调假说。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 723-727]

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 功能磁共振成像; 低频振幅; 局部一致性; 儿童

Study on attention-deficit hyperactivity disorder in children based on resting-state functional magnetic resonance imaging

YANG Run-Xu, DING Kai-Jing, LIU Rui-Xiang, LI Xue-Rong, WAN Shuai, KANG Chuan-Yuan. Department of Mental Health, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 530100, China (Kang C-Y, Email: kangbao98@163.com)

Abstract: Objective To compare resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) findings of children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and normal children, and to investigate the possible mechanism of brain dysfunction in children with ADHD. **Methods** Resting-state fMRI was performed on 18 children who met the DSM-IV diagnostic criteria for ADHD (ADHD group) and 18 normal children (control group) matched for age, sex, IQ, degree of education and handedness. The two groups were compared in terms of amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) and regional homogeneity (ReHo). **Results** Compared with the control group, the ADHD group had decreased ALFF in the bilateral posterior lobes of the cerebellum and the left side of the pons, increased ALFF in the right precentral gyrus, decreased ReHo in the left medial frontal gyrus, right superior frontal gyrus, and left precuneus, and increased ReHo in the left anterior lobe of the cerebellum, left caudate nucleus, right parahippocampal gyrus, left precentral gyrus, and right middle frontal gyrus. **Conclusions** In resting state, children with ADHD have decreased brain activity in some regions, including the cerebellum and frontal cortex, compared with normal children, which supports the hypothesis of dysfunctional fronto-cerebellar circuits in ADHD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9): 723-727]

Key words: Attention-deficit hyperactivity disorder; Functional magnetic resonance imaging; Amplitude of low frequency fluctuation; Regional homogeneity; Child

注意缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种好发于学龄儿童的行为障碍综合征,在学龄期的发病率为11.5%,男女之比约

为4:1~9:1^[1],其核心症状为注意力不集中、多动与冲动,其症状有延续至成年的可能,并影响患者的生活和学习^[2-3]。

[收稿日期] 2013-01-20; [修回日期] 2013-03-15

[基金项目] 国家自然科学基金(编号:30900488); 国家科技支撑计划课题(编号:2009BAI77B05); 云南省高层次卫生技术人才培养专项经费(编号:D-201238)。

[作者简介] 杨润许,男,硕士研究生。

[通信作者] 康传媛,副教授。

脑功能磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 作为一种新兴的无创性功能成像技术, 结合了功能、解剖和影像三方面的因素, 能很好地反映脑的功能活动状态。有不少关于 ADHD 的研究已用到该项技术, 但大多从事件相关及功能连接的角度进行研究, 前者易受到刺激-任务本身的影响, 后者主要反映多个局部脑区之间的功能连接, 即静息态默认脑功能网络, 存在异常, 而不能指出存在异常的确切脑区^[4-5]。静息态 fMRI 由于研究过程中受试者不需要任何任务刺激, 可以排除任务对结果的干扰, 结果可靠稳定, 本研究采用低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 从能量的角度检测静息态脑神经元的自发活动状态、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 反映某特定脑区神经元功能活动的一致性程度, 从不同的角度探讨静息状态下 ADHD 儿童与正常儿童脑功能活动的差异及可能的病理机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

ADHD 组为 2011 年 3 月至 2012 年 4 月我院精神科门诊就诊的 ADHD 儿童, 共 18 例 (男 16 例, 女 2 例), 年龄 6~11 岁, 平均年龄 8.8 ± 0.7 岁; 符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV) 中注意缺陷多动障碍的诊断标准。其中 9 例曾服用过哌甲酯短效制剂, 行头颅 MRI 扫描前 3 d 已全部停用。正常对照组为来自云南省昆明市 1 所普通小学的正常儿童, 共 18 名 (男 13 名, 女 5 名), 年龄 6~13 岁, 平均年龄 9.9 ± 0.9 岁。两组的年龄、性别和年级构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组儿童均为右利手, 韦氏智力测验智商 ≥ 80 分, 无学习困难及语言障碍, 无特殊家族遗传性疾病史, 排除儿童精神分裂症、情感障碍、精神发育迟滞和发育障碍疾病及其他精神及神经系统疾病。同时入组儿童平素身体健康, 无先天性心脏病, 肺结核等其他躯体性疾病。本研究通过昆明医科大学第一附属医院伦理委员会的批准, 所有受试者均同意参加本研究, 并获得家长签署的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MRI 扫描 先使用自旋回波 (SE) 脉冲序列获取 17 层横轴面 T1WI 及 T2WI 解剖图像, T1WI 扫描参数: TR 2100 ms, TE=Minimum, NEX=2, FOV=24, 层厚 6 mm, Spacing=2.0, Matrix-Freq \times Phase=384 \times 224, Freq DIR=A/R, 扫描时间

44 s; T2WI 扫描参数: TR 3000 ms, TE=90, NEX=1, FOV=24, 层厚 6 mm, Spacing=2.0, Matrix-Freq \times Phase=384 \times 224, Freq DIR=A/R, 扫描时间 38 s。

1.2.2 静息态 BOLD 数据采集 静息状态是受试者清醒、安静平卧于检查床, 闭眼、平静呼吸, 最大限度地减少头部与身体的主动与被动运动, 同时尽量不做任何思维活动的状态^[4,6]。应用梯度回波-平面回波成像 (gradient echo echo planar imaging, GRE-EPI) 序列, 扫描参数: TR 3000 ms, TE=60 ms, Multiphase screen: phase per cation=42, Delay After Acq: Minimum, NEX=1, FOV=22, Phase FOV=1.0, 层厚 4 mm, Spacing=1.0, Matrix Freq \times Phase=64 \times 64, Freq DIR=R/L, Flip angle=90, Slices=24, 包括从头顶到颅底的全脑范围。

1.3 数据处理

1.3.1 预处理 使用静息态功能磁共振数据处理助手 (DPARSF) 软件^[7]对数据进行预处理。DPARSF 软件是建立在统计参数图 (Statistical Parametric Mapping, SPM) 和静息态脑功能磁共振数据分析工具包 (resting-state fMRI data analysis toolkit, REST) 一些功能基础上的, 可以对静息态数据进行批量处理。首先将 DICOM 图像数据转换为 Analyze 格式, 将影像学数据的前 10 个时间点数据剔除, 以排除开始扫描时由于磁场不均匀及受试者不适应对结果造成的影响。然后将数据在时间及空间上对齐, 进行头动校正, 排除头部平动大于 2 mm、转动大于 2° 的被试对象。ADHD 组及对照组均有 2 例超出此范围, 被去除。而后将校正后的图像进行标准化、平滑 (但进行 ReHo 计算时, 一般先求得体素的 ReHo 值, 再对其进行平滑^[7]), 全宽半高值 (FWHM) 为 4 mm, 然后进行去除线性漂移, 经过带通滤波, 得到 ALFF 及 ReHo 脑图。

1.3.2 ALFF 及 ReHo 分析 为消除个体间全脑 ALFF 和 ReHo 值总体水平的差异, 每个体素的 ALFF 和 ReHo 值除以全脑信号幅值的均值 (ReHo 结果尚需进行平滑), 得到 mALFF 及 smReHo 脑图, 最后进入统计分析。

1.4 统计学分析

利用 REST 软件 (<http://www.restfmri.net/>) 对 ADHD 组和对照组预处理完成后的 mALFF 及 smReHo 脑图进行独立双样本 *t* 检验分析 (two sample *t*-test), 设置的阈限水平为 $P < 0.05$ (经 *alphasim* 校正), 同时只有不小于 54 个连续体素

的区域才被当作有效激活。将所得的 MNI 坐标转换为 Talairach 坐标，查看脑区激活部位。

2 结果

ADHD 组的 ALFF 值在双侧小脑后叶及左侧脑桥较对照组降低 ($P < 0.05$)，而在右侧中央前回较对照组增高 ($P < 0.05$)，见表 1、图 1。

ADHD 组 ReHo 值在左侧额内侧回、右侧额上回及左楔前叶较对照组降低 ($P < 0.05$)，而在左侧小脑前叶、左侧尾状核、右侧海马旁回、左侧中央前回及右侧额中回较对照组增高 ($P < 0.05$)，见表 2、图 2。

表 1 对照组与 ADHD 组 ALFF 存在差异的脑区

脑区	Talairach 坐标 (x, y, z)	脑区体积 (mm ³)	t 值	P 值
对照组 > 病例组				
右侧小脑后叶	(36, -54, -39)	202	-3.88	<0.05
左侧小脑后叶	(36, -57, -42)	165	-4.36	<0.05
左侧脑桥	(-6, -36, -33)	86	-3.31	<0.05
病例组 > 对照组				
右侧中央前回	(57, 0, 33)	89	3.96	<0.05

表 2 对照组与 ADHD 组 ReHo 存在差异的脑区

脑区	Talairach 坐标 (x, y, z)	脑区体积 (mm ³)	t 值	P 值
对照组 > 病例组				
左侧额内侧回	(-3, 48, 30)	178	-4.90	<0.05
右侧额上回	(18, 42, 39)	105	-4.45	<0.05
左楔前叶	(-30, -78, 42)	91	-3.41	<0.05
病例组 > 对照组				
左侧小脑前叶	(-18, -57, -12)	222	3.95	<0.05
左侧中央前回	(-60, -3, 27)	121	3.40	<0.05
左侧尾状核	(-6, 9, 9)	139	3.91	<0.05
右侧海马旁回	(21, -21, -18)	147	3.94	<0.05
右侧额中回	(33, -6, 57)	300	3.68	<0.05

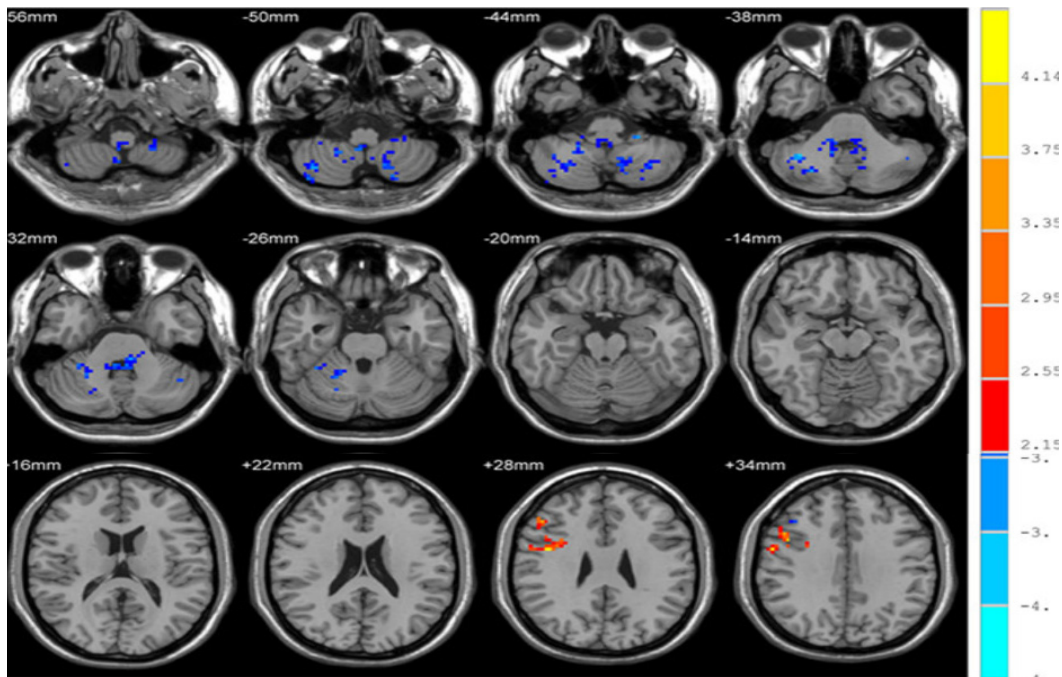


图 1 ADHD 组与对照组 ALFF 值存在差异的脑区 存在差异的脑区为 ADHD 组的 ALFF 脑图“减去”对照组的脑图得到的综合图像。红色为增高区，蓝色为减低区。从图可看出，ADHD 组的 ALFF 值在右侧中央前回较对照组高，而在双侧小脑半球和脑干部位较对照组低。

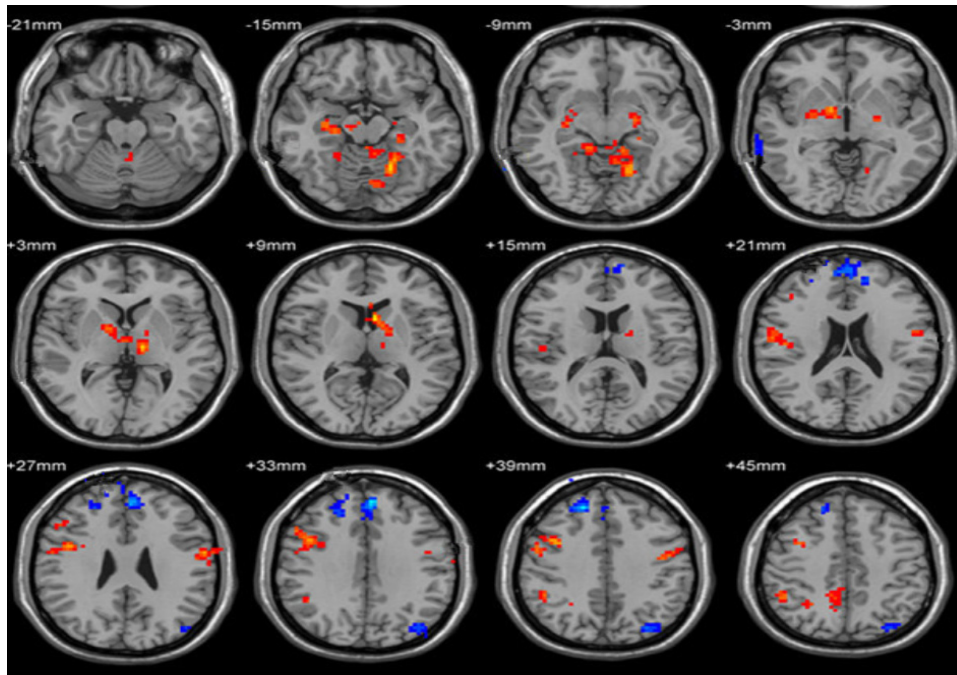


图2 ADHD组与对照组ReHo值存在差异的脑区 存在差异的脑区为ADHD组的ReHo脑图“减去”对照组的ReHo脑图得到的综合图像。红色为增高区，蓝色为减低区。由上图可见，ADHD组ReHo值在左额内侧回、右额上回及左楔前叶较对照组降低，而在左侧小脑前叶、左侧尾状核、右侧海马旁回、左侧中央前回及右侧额中回较对照组增高。

3 讨论

ALFF从能量的角度探测大脑的自发活动，其基本原理是假设静息态脑BOLD信号在低频范围（0.01~0.08 Hz）内是有生理意义的，可探测局部脑神经元自发活动水平的高低^[4,7]；局部一致性的基本原理是假设在一定条件下，某一功能脑区的体素的BOLD信号的时间一致性程度，即局部脑神经元活动的时间一致性。ALFF值增大，提示脑区兴奋性增高，活动增强，反之则提示活动减弱；ReHo值增大，提示局部脑区神经元活动在时间上趋向于同步，ReHo降低则提示局部神经元活动在时间上一致性程度较低^[5,7]。

以往的研究已经发现，ADHD患儿存在脑结构及功能方面的异常，结构上主要表现为额叶皮层、小脑、尾状核及前扣带回的体积较正常儿童减少^[8]，同时ADHD患者的额叶、纹状体、前扣带回及小脑等部位存在功能活动的异常^[9-12]。前额叶在维持注意、冲动控制、反应抑制、信息加工过滤，存储及检索记忆、语言表达等方面发挥着重要作用^[13-14]。前扣带回在调整注意或者执行功能方面起作用，通过分配注意网络，介导反应选择，影响复杂运动控制及工作记忆，对维持整个脑网络的正常活动有重要的作用^[15-17]。既往的研究认为，小脑除了人们熟知的协调运动功能外，在认知和

行为的许多方面均发挥着重要作用^[8,18]。若这些部位脑功能存在异常则可能表现出注意力、信息加工、冲动控制、工作记忆等方面的异常症状。

Bush等^[15]的研究发现前扣带回在ADHD患者组完全没有激活，却激活了另外一个网络（前额-纹状体-岛叶环路），而Zang等^[4]却在分析时发现ADHD组的前扣带回存在较强的激活，两者结果的矛盾或许是因为研究方法的不同造成的，前者在任务态下进行，而后者是在静息态时进行的研究。Zang等^[4]根据研究结果推测，或许因为ADHD患者在静息态时前扣带回的明显激活导致了任务态时的低度激活甚至不激活，这也正好解释了ADHD患者注意力不集中、多动冲动的认知及行为症状以及完成任务比较困难的原因。因为前扣带回在执行功能中发挥了重要的作用。

在本研究中，ALFF的分析结果提示，ADHD儿童双侧小脑后叶在静息态下的功能活动较正常儿童减弱，这与王璐等^[19]的研究结果一致。而Zang等^[4]应用同样的方法研究发现，ADHD儿童的ALFF值在右侧额下回及双侧小脑较正常组降低，而在右侧前扣带回及双侧脑干较正常儿童增高，作者将功能活动增高的脑区解释为ADHD患儿对功能失调脑区的代偿作用。而本研究发现，ADHD儿童的ALFF值在右侧中央前回较正常儿童增强，该现象是否是患者对功能活动减弱脑区的

代偿机制所致, 尚需进一步研究。

ADHD 组 ReHo 值在右侧额中回较对照组增高, 这与 Yang 等^[20]的研究结果相符。此外, 他们的研究还提示, ADHD 患者的双侧前、中扣带回存在较高的脑区激活, 作者将其解释为补偿机制^[15]。扣带回属于边缘系统的一个部分, 海马回也是边缘系统的组成部分, 本研究发现 ADHD 组右侧海马旁回 ReHo 值较对照组高, 提示 ADHD 儿童海马旁回功能活动的一致性程度较高, 这似乎提示, 海马旁回本身的功能可能没有明显异常, 因为该脑区的 ALFF 值并无增大或减小, 即该部位脑功能无增强或减弱, 其较正常儿童激活或许是因为补偿机制。

本研究结果中, ADHD 组 ReHo 值在左额内侧回、右额上回较正常组降低, 这与曹庆久等^[21]的研究结果相符, 表明 ADHD 患者在这些脑区局部神经元功能活动的同步性程度较低, 即这些脑区可能存在功能异常, 这与前额叶功能不足而出现执行功能降低相一致。同时, 他们研究结果还提示, ADHD 组双侧枕叶及右侧顶下叶的 ReHo 值增高, 说明这些脑区局部神经元功能活动在时间上一致性程度较高, 即这些脑区没有明显功能异常。本研究在左侧小脑前叶、左侧尾状核、右侧海马旁回、左侧中央前回及右侧额中回观察到激活。这可能是因为不同的 ADHD 患者额叶功能减退所致的补偿激活可能出现于不同的脑区。

总之, 本研究发现, ADHD 患儿在静息态时存在额叶及小脑功能的异常, 支持额叶-小脑环路失调假说。

[参 考 文 献]

[1] 许茜芳, 王军焕. 儿童注意缺陷多动障碍病因及治疗新进展 [J]. 中国医学理论与实践, 2005, 15(5): 718.

[2] 杨志龙, 王苏弘, 曹健, 任艳玲, 蔡婧, 张毅力, 等. 注意缺陷多动障碍儿童静息态功能磁共振比率低频振幅的研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 22(10): 894-896.

[3] 苏渊. 注意缺陷多动障碍儿童多动症状的行为特征 [J]. 中国儿童保健杂志, 2005, 13(2): 143-144.

[4] Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.

[5] 席芊, 赵小虎, 王培军, 郭起浩, 江虹, 曹歆软, 等. 轻度认知功能损害患者静息状态脑默认活动网络的功能磁共振研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(7): 529-532.

[6] Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity[J]. Front Syst Neurosci, 2010, 4:19.

[7] Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for

"Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI[J]. Front Syst Neurosci, 2010, 4:13.

[8] Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder--combined type[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 50(6): 593-601.

[9] Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(10): 629-639.

[10] Lemiere J, Danckaerts M, Van Hecke W, Mehta MA, Peeters R, Sunaert S, et al. Brain activation to cues predicting inescapable delay in adolescent attention deficit/hyperactivity disorder: an fMRI pilot study[J]. Brain Res, 2012, 1450:57-66.

[11] Cao Q, Zang Y, Zhu C, Cao X, Sun L, Zhou X, et al. Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence[J]. Brain Res, 2008, 1219:159-168.

[12] Posner J, Maia TV, Fair D, Peterson BS, Sonuga-Barke EJ, Nagel BJ. The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication: an fMRI study of adolescents with ADHD[J]. Psychiatry Res, 2011, 193(3): 151-160.

[13] Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex[J]. Indian J Psychiatry, 2008, 50(3): 202-208.

[14] Shimamura AP. Memory and the prefrontal cortex[J]. Ann N Y Acad Sci, 1995, 769:151-159.

[15] Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop[J]. Biol Psychiatry, 1999, 45(12): 1542-1552.

[16] Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Neurosci Lett, 2006, 400(1-2): 39-43.

[17] Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2008, 49(9): 977-985.

[18] Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study[J]. Neurology, 1998, 50(4): 1087-1093.

[19] 王璐, 范国光, 于兵, 麻宏伟, 潘学霞, 郭启勇. 注意缺陷多动障碍儿童小脑功能缺陷的功能磁共振成像 [J]. 中国医学影像技术, 2009, (9): 1560-1563.

[20] Yang H, Wu QZ, Guo LT, Li QQ, Long XY, Huang XQ, et al. Abnormal spontaneous brain activity in medication-naive ADHD children: a resting state fMRI study[J]. Neurosci Lett, 2011, 502(2): 89-93.

[21] 曹庆久, 臧玉峰, 王玉凤. 不同亚型注意缺陷多动障碍儿童静息态的脑功能磁共振研究 [J]. 北京大学学报·医学版, 2007, 39(3): 261-265.

(本文编辑: 钟乐)