

fMRI observation on resting state functional pattern during passive hyperthermia

QIAN Shao-wen, LIU Kai, LI Bo, LI Min, LI Li, YANG Xiao,
YANG Zhen, JIANG Qing-jun, SUN Gang*

(Department of Medical Imaging, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China)

[Abstract] **Objective** To explore the impact of passive hyperthermia on neural activity using resting state functional connectivity (FC) and amplitude low frequency fluctuation (ALFF) combined with behavioral attention network test. **Methods** Eighteen participants experienced a hyperthermic condition (50°C) and a normal condition (25°C) for 1 h in a random cross over design. After hyperthermia exposure, resting state fMRI were performed, and then a behavioral attention network test was performed on each participant. FC and ALFF were used to explore significant alterations using paired t-test. **Results** FC analysis revealed significant decreased connectivity in orbital frontal cortex with temporal lobe, parietal lobe and occipital lobe, and temporal lobe with orbital frontal cortex, contralateral temporal lobe, parietal lobe and occipital lobe. Meanwhile, connectivity in insula, basal ganglia, thalamus and fronto-parietal somatosensory cortex increased significantly. ALFF analysis implied that neural activity in dorsolateral prefrontal cortex, orbital frontal cortex and temporal lobe decreased, while activity in right somatosensory cortex, thalamus and surrounding nucleus increased. Behavioral attention network test showed that executive control effect was correlated with the alterations of ALFF and FC. **Conclusion** The alterations of resting state functional pattern may imply the neural basis of cognition performance alteration, and autonomic and behavioral thermoregulation mechanism of central nervous system.

[Key words] Hyperthermia, induced; Functional connectivity; Amplitude of low frequency fluctuation; Attention network

fMRI 观察高温环境下人脑静息态神经活动变化及意义

钱绍文, 刘 锴, 李 勃, 李 敏, 李 理,
杨 晓, 杨 震, 姜庆军, 孙 钢*

(济南军区总医院医学影像科, 山东 济南 250031)

[摘要] **目的** 采用静息态功能连接(FC)与低频振幅(ALFF)技术, 结合注意网络测试(ANT), 探讨高温下人脑静息态神经活动变化及意义。 **方法** 令 18 名被试按随机交叉顺序在高温(50°C)与常温(25°C)下暴露 1 h 后, 采集 fMRI 数据, 扫描结束后进行 ANT 测试。采用 FC 与 ALFF 分析 fMRI 数据, 得到全脑 FC 网络与 ALFF 图, 分别对其进行配对 *t* 检验, 并对额-顶区 ALFF 与 FC 变化与注意网络效应值进行相关分析。 **结果** 额眶区与颞叶、顶叶和枕叶等脑区连接显著降低, 颞叶与额眶区、对侧颞叶、顶叶和枕叶连接显著降低, 而脑岛、基底核区和丘脑以及额顶躯体感觉运动区等连接显著升高。前额叶背外侧、额眶区、颞叶等区域神经活动降低, 而右侧躯体感觉运动区、丘脑及周围神经核团神经活动大幅度增强。执行控制效应降低与 ALFF 及 FC 改变显著相关。 **结论** 高温下人脑静息态成像模式的变化可能反映了高温下

[作者简介] 钱绍文(1987—), 男, 安徽庐江人, 硕士, 技师。研究方向: 静息态功能磁共振研究。E-mail: qianshaowen1110@163.com

[通讯作者] 孙钢, 济南军区总医院医学影像科, 250031。E-mail: cjr_sungang@vip.163.com

[收稿日期] 2013-07-05 **[修回日期]** 2013-08-30

认知功能改变的神经学基础与中枢神经系统自主调节与行为调节机制。

[关键词] 高温,诱发;功能连接;低频振幅;注意网络

[中图分类号] R134.3; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2013)12-1931-06

高热是重要的作业环境危害因素之一。高温下运动能力受限不完全源于外周疲劳,更多源于中枢系统运动驱动能力降低^[1-3]。高温可引起认知下降,如警觉能力、工作记忆等下降^[4],脑电高频成分降低^[5],额区 α/β 比值升高^[6]。行为与脑电异常可说明高温下脑功能的变化,但不足以揭示其潜在机制。近年来静息态功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 被广泛用于脑疾病患者的认知功能研究,其中功能连接(functional connectivity, FC)是从功能整合角度研究脑区间神经活动的时间相关性,反映脑区间协同完成信息处理的能力;低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)是从功能分割角度研究局部脑区的神经活动强度,反映局部神经活动能量。本研究从整体和局部角度观察高温下静息态功能模式的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 4 月—2012 年 9 月 18 名健康右利手男性,年龄 19~25 岁,平均(22.6±3.6)岁,均无精神类病史,未参加过 fMRI 试验。本研究得到本院伦理委员会批准,被试均签署知情同意书。

1.2 实验设计 采用自身配对设计,被试按随机交叉顺序参加高温(50℃,高温组)和常温(25℃,常温组)2 次试验,间隔 3~7 天。试验前穿戴高温服,进入高温舱静坐 40 min,舱内温度按试验组别调节到 50℃或 25℃。40 min 热暴露后,被试进入 MR 扫描间,将热循环水(50℃或 25℃)连接至高温服,确保水循环正常,然后接受 fMRI 扫描。扫描中被试闭眼,保持静止,扫描时间约 20 min,故被试总热暴露时间约 1 h。如扫描中被试特别不适,则终止扫描。扫描结束后被试重新回到高温舱,并接受简短的注意网络测试 (attention network test, ANT)^[7],包括 3 种线索状态和 2 种靶状态(图 1)。被试始终注视中心“十”提示线索,线索呈现 200 ms。线索与靶间隔 300~11 800 ms,被试需尽快判断中间箭头方向,并进行按键,如箭头向左

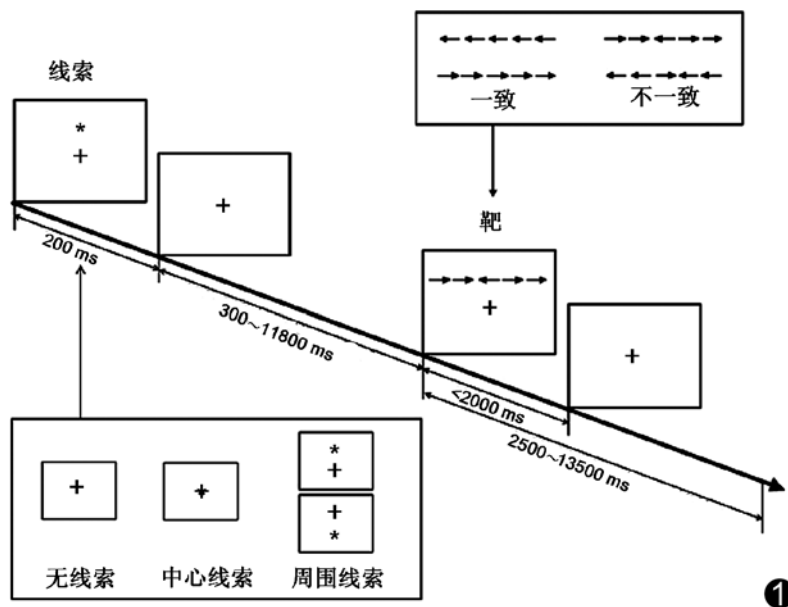


图 1 ANT 范式示意图

按左键。靶刺激在按键或呈现时间达到 2000 ms 时消失。通过不同线索及不同靶方向的反应时间 (reaction time, RT) 之差,统计注意网络 3 个子网络的行为学效应(图 1):警觉效应 = $RT_{\text{无线索}} - RT_{\text{中心线索}}$;定向效应 = $RT_{\text{中线线索}} - RT_{\text{周围线索}}$;冲突效应 = $RT_{\text{不一致}} - RT_{\text{一致}}$ 。

1.3 数据采集 采用 GE Signa 1.5T MR 仪。扫描由 200 个 EPI 像构成,参数:TR 2000 ms, TE 40 ms, 翻转角 90°, 层数 29, 矩阵 64 × 64, FOV 24 cm × 24 cm, 层厚 4 mm。高分辨率 T1W: 层数 115, TR 11.1 ms, TE 4.9 ms, 层厚 1.4 mm, FOV 24 cm × 24 cm, 翻转角 20°。

1.4 数据预处理 采用 SPM 8 软件包对 fMRI 数据进行预处理。去除前 10 个时间点后,依次进行时间层校正、头动校正、标准化,并将体素重采样为 2 mm × 2 mm × 2 mm,之后加以平滑(平滑核为 4 mm × 4 mm × 4 mm)。用静息态数据处理包 REST V1.8 对平滑后数据去除线性漂移与低通滤波(0.01~0.08 Hz)后计算 ALFF;对全脑白质信号、均值信号、脑脊液以及头动等去除协变量后计算全脑 FC。

1.5 数据分析 FC 分析:采用解剖自动标记模板 (anatomical automatic labeling, AAL)^[8]将功能像分割成 90 个脑区(表 1),对其内每个体素的时间序列求

表 1 AAL 分区^[8]

| 标号 | 脑区 | 缩写 | 标号 | 脑区 | 缩写 | 标号 | 脑区 | 缩写 |
|-------|-----------|-----------------|-------|--------|-------------|-------|--------|---------------|
| 1,2 | 中央前回 | PreCG. L/R | 3,4 | 背外侧额上回 | SFGdor. L/R | 5,6 | 额上回眶部 | ORBsup. L/R |
| 7,8 | 额中回 | MFG. L/R | 9,10 | 额中回眶部 | ORBmid. L/R | 11,12 | 额下回岛盖部 | IFGoperc. L/R |
| 13,14 | 额下回三角部 | IFGtriang. L/R | 15,16 | 额下回眶部 | ORBinf. L/R | 17,18 | 岛盖 | ROL. L/R |
| 19,20 | 辅助运动区 | SMA. L/R | 21,22 | 嗅觉皮层 | OLF. L/R | 23,24 | 额上回内侧 | SFGmed. L/R |
| 25,26 | 额上回内侧眶部 | ORBsup. L/R med | 27,28 | 直回 | REC. L/R | 29,30 | 脑岛 | INS. L/R |
| 31,32 | 扣带回前部 | ACG. L/R | 33,34 | 扣带回中部 | DCG. L/R | 35,36 | 扣带回后部 | PCG. L/R |
| 37,38 | 海马 | HIP. L/R | 39,40 | 海马旁回 | PHG. L/R | 41,42 | 杏仁核 | AMYG. L/R |
| 43,44 | 距状沟及周围皮质 | CAL. L/R | 45,46 | 楔叶 | CUN. L/R | 47,48 | 舌回 | LING. L/R |
| 49,50 | 枕上回 | SOG. L/R | 51,52 | 枕中回 | MOG. L/R | 53,54 | 枕下回 | IOG. L/R |
| 55,56 | 梭状回 | FFG. L/R | 57,58 | 中央后回 | PoCG. L/R | 59,60 | 顶上回 | SPG. L/R |
| 61,62 | 顶下回缘上及角回部 | IPL. L/R | 63,64 | 缘上回 | SMG. L/R | 65,66 | 角回 | ANG. L/R |
| 67,68 | 楔前叶 | PCUN. L/R | 69,70 | 中央旁小叶 | PCL. L/R | 71,72 | 尾状核 | CAU. L/R |
| 73,74 | 壳核 | PUT. L/R | 75,76 | 苍白球 | PAL. L/R | 77,78 | 丘脑 | THA. L/R |
| 79,80 | 颞横回 | HES. L/R | 81,82 | 颞上回 | STG. L/R | 83,84 | 颞上回颞极部 | TPOsup. L/R |
| 85,86 | 颞中回 | MTG. L/R | 87,88 | 颞中回极部 | TPOmid. L/R | 89,90 | 颞下回 | ITG. L/R |

注:上述各区均为双侧脑区

平均值,得到该脑区的平均时间序列,并计算两两脑区间的相关系数,得到 90×90 矩阵。为改善正态性,对 FC 矩阵进行 Fisher $r-z$ 变换。组间 FC 分析采用配对 t 检验。ALFF 分析:提取两组 ALFF 数据,并进行配对 t 检验($P < 0.05$, FDR 校正),得到活动强度显著改变的脑区。

2 结果

2 名被试扫描中报告不适,扫描终止;经预处理,高温组与常温组各一名被试因头动参数大于 1 mm 被去除;最终 14 名被试纳入数据分析。

2.1 ANT 行为学结果 高温组和常温组的注意网络中警觉 [$t(13) = 2.036, P = 0.051$] 和定向 [$t(13) = 1.92, P = 0.065$] 效应无显著改变,执行控制效应高温组 [$(78.31 \pm 15.84)ms$] 较正常组 [$(54.57 \pm 10.23)ms$] 显著增大 [$t(13) = 2.17, P = 0.038$]。

2.2 组间 FC 分析 全脑共 4005 条 FC, 67 条显著改变 ($P < 0.05$, FDR 校正), 其中 54 条显著降低, 13 条显著升高。双侧直回 26 条连接降低, 如部分额叶、颞叶、顶叶和枕叶; 双侧颞叶有 23 条连接显著降低, 主要集中在双侧直回、舌回、距状回, 楔叶、枕中回等; 13 条连接显著升高, 集中在边缘系统, 特别是脑岛、基底核区和丘脑, 以及额顶躯体感觉运动区(图 2)。

2.3 组间 ALFF 分析 ALFF 显著降低区主要位于左侧颞极区、左侧颞下回/颞中回、双侧额眶区、左

侧额叶背外侧、左侧角回等区域。ALFF 显著升高脑区主要位于丘脑及周围基底核区、右侧躯体感觉运动区及顶上叶等区域(表 2、图 3)。

2.4 ANT 行为学结果与 ALFF/FC 相关性分析 根据 AAL 分区对 ANT 三个子网络效应和额-顶区 ALFF 变化进行相关分析。于 SFGdor. L/R、MFG. L/R、ACG. L/R、SPG. L/R、IPL. L/R 共 10 个脑区选取 ROI, 结果显示 SFGdor. L 区 ($r = -0.553, P = 0.04$)、MFG. L/R 区 (MFG. L: $r = -0.611, P = 0.02$; MFG. R: $r = -0.547, P = 0.043$) ALFF 改变与执行控制效应显著相关, 而 ACG. L 区 ALFF 改变与警觉效应显著相关 ($r = -0.604, P = 0.022$, 图 4)。选择执行控制相关脑区与其行为效应进行相关分析, 主要包括双侧额叶背外侧与前扣带回, ROI 选择于 SFGdor. L/R 和 ACG. L/R, 结果显示右侧前扣带回和双侧额叶背外侧连接变化与 ANT 执行效应显著相关 ($r = -0.662, P = 0.01$; $r = -0.539, P = 0.047$), 而左

表 2 ALFF 发生显著改变的脑区

| 脑区 | BA | MNI 坐标 | | | t 值 | 体素 |
|-------------|-------|--------|-----|-----|-------|------|
| | | x | y | z | | |
| 左侧颞极区 | 20/36 | -48 | 12 | -28 | -2.48 | 427 |
| 左侧颞下回/颞中回内侧 | 20 | -48 | -28 | -28 | -4.26 | 926 |
| 双侧额眶区 | 11 | -8 | 24 | -22 | -2.5 | 667 |
| 左侧额叶背外侧 | 44/46 | -54 | 30 | 24 | -2.80 | 587 |
| 左侧角回 | 39 | -54 | -66 | 36 | -2.82 | 329 |
| 丘脑及周围基底节区 | — | -14 | -18 | 18 | 3.27 | 1684 |
| 右侧躯体感觉运动区 | 3/4 | 58 | 6 | 44 | 2.76 | 853 |
| 右侧顶上叶 | 40 | 38 | -52 | 63 | 3.34 | 228 |

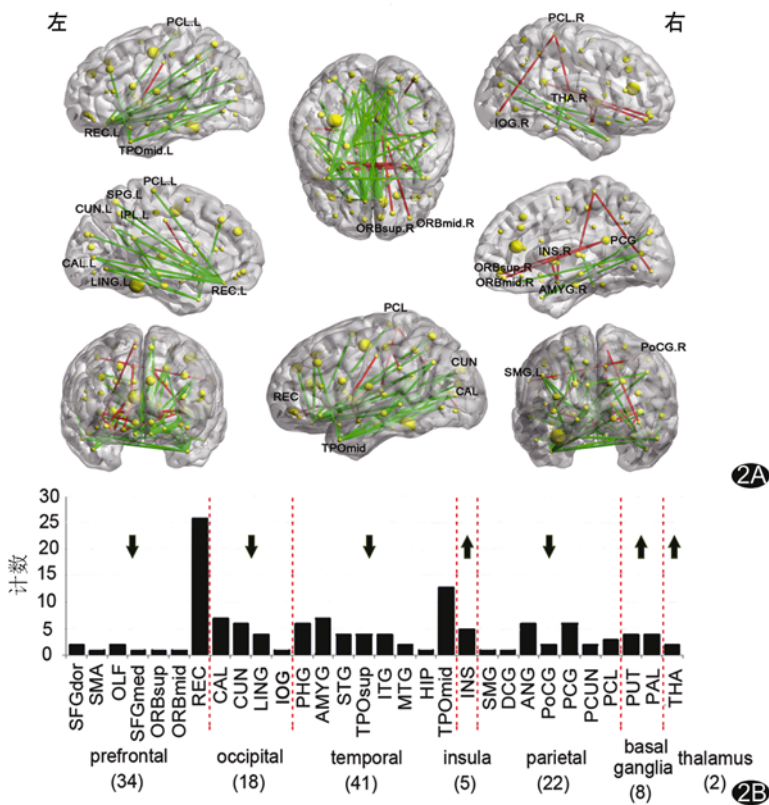


图 2 显著变化的脑区连接 A. 绿线:连接降低;红线:连接升高;黄色小球:AAL 分区; B. 各叶连接变化数目;箭头向下:连接降低;箭头向上:连接升高 (prefrontal:前额叶;occipital:枕部;temporal:颞叶;insula:绝缘体;parietal:顶叶;basal ganglia:基底节;thalamus:丘脑)

侧 ACC 与 ANT 执行效应无关。

3 讨论

静息态网络反映无任务、自发、有组织的、连续的神经活动,可维持人脑在静息状态下的认知功能,包括

内省、情境记忆处理、情感控制等。本研究中前额叶、颞叶和枕叶之间 FC 下降,而边缘系统 FC 升高;前额叶和颞叶 ALFF 皮质活动下降,而丘脑等基底核区活动升高;两种方法表现出较高的一致性。

试验中全脑 67 条 FC 发生显著改变,其中 54 条(54/67, 80.60%)显著降低,表明高温下脑区间自发神经活动时间相关性显著降低,脑区间以及脑区内神经活动同步性下降,尤其是额眶区内侧和全脑其他区域 FC 均发生显著降低。Racinais 等^[4]利用电生理研究发现高温下额叶脑电活动异常,且与工作记忆下降相关。Nielsen 等^[6]认为额叶电活动的改变与高温下运动能力降低存在关系。不同于电生理研究,本研究发现,除额叶连接出现异常外,颞叶和额叶、枕叶以及对侧颞叶也发现大量连接降低,提示高温环境可致大脑后部-前部-颞叶大面积皮层 FC 紊乱,尤其是额叶和颞叶,而不仅仅是 Kanosue 等^[9-10]发现的温度感受与调节皮层的激活。本组 ALFF 研究也表明前额叶背外侧、额眶区、颞叶等区域神经活动降低。额-顶区网络 FC 及 ALFF 数据与 ANT 行为效应相关分析也显示,额叶 ALFF 值与 ANT 执行控制效应有明显相关性,部分脑区还与警觉效应显著相关,且额叶背外侧与前扣带回 FC 变化与执行控制效应显著相关。

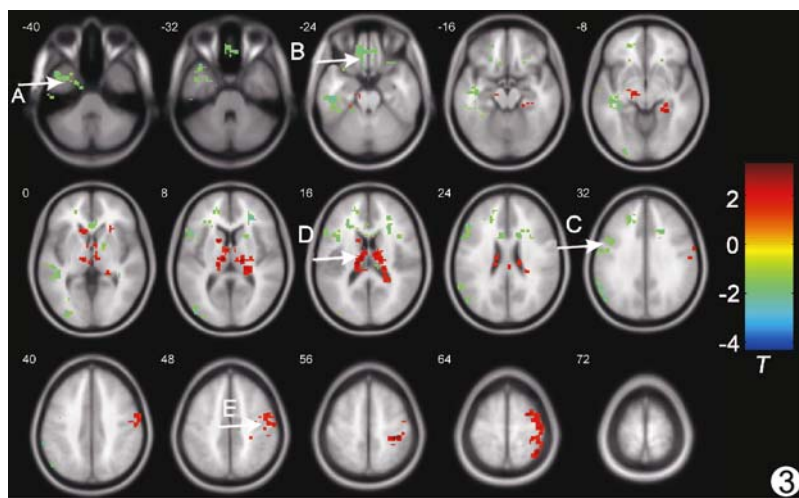


图 3 ALFF 显著改变的脑区 A 箭为左侧颞极区, B 箭为双侧额眶区, C 箭为左侧额叶背外侧, D 箭为丘脑及周围基底节区, E 箭为右侧躯体感觉运动区

研究^[7,11]发现,额-顶区网络,包括前扣带回、额叶背外侧、顶下小叶以及丘脑等脑区与注意能力有关,其中前扣带回和额叶背外侧行使自上而下的认知功能,而顶下小叶、颞顶联合区和丘脑负责自下而上的信息输入。本研究发现高温下额叶脑区活动强度下降,并与注意效应有显著相关,提示高温下自上而下的认知功能受损,特别是冲突加工能力,而自下而上的信息传递与输入并未严重受损。这也在一定程度上解释了高温下认知能力损伤程度因任务复杂程度而异,对认知能力要求较高的复杂任务在高温下明显受损,而简单任务并未表现出明

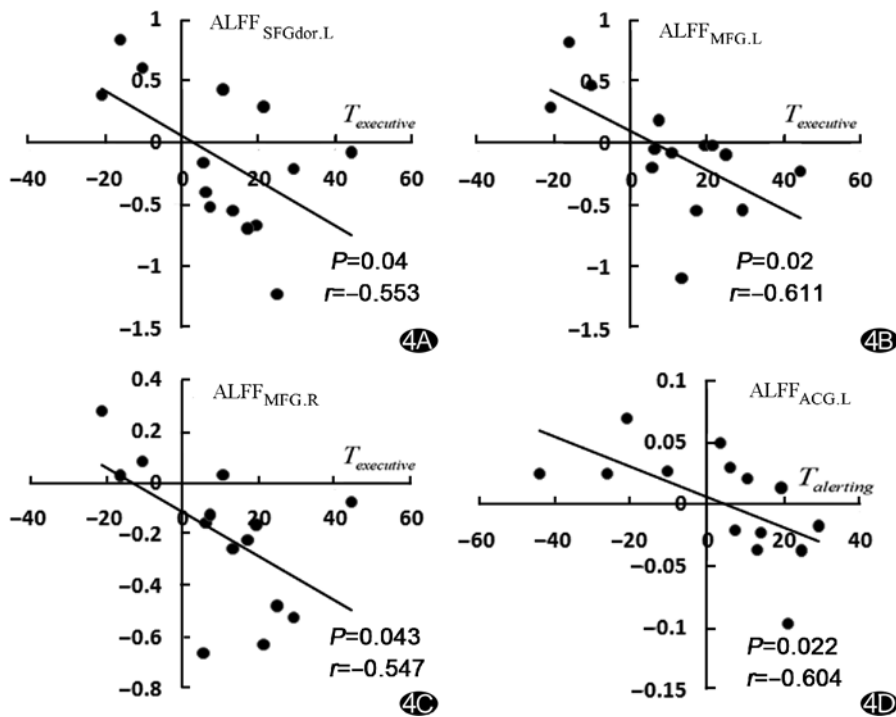


图 4 额-顶区 ALFF 变化与注意网络效应相关性 A. ALFF_{SFGdor.L} 与注意网络效应关系; B. ALFF_{MFG.L} 与注意网络效应关系; C. ALFF_{MFG.R} 与注意网络效应关系; D. ALFF_{ACG.L} 与注意网络效应关系

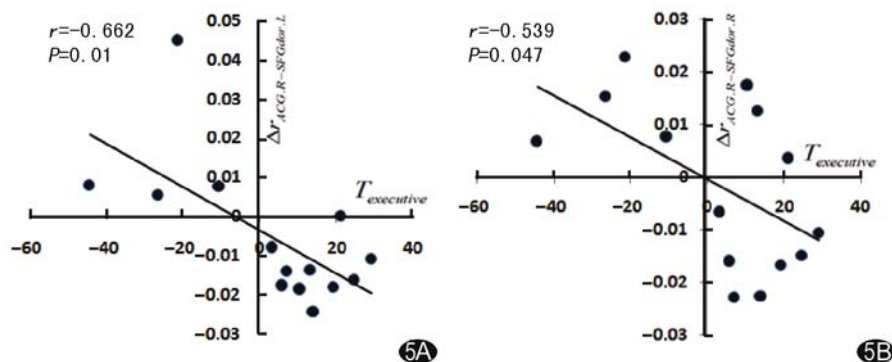


图 5 FC_{ACG.R-SFGDOR.L}(A)及 FC_{ACG.R-SFGDOR.R}(B)变化与执行控制效应相关性

显下降^[12]。关于高温下认知能力损伤的机制尚存在争论。本研究发现前额叶、颞叶等区域神经活动下降可能与高温下认知能力受损有一定关系,为高温脑认知研究提供了新的思路。

本研究还发现在脑岛、基底核区和丘脑等边缘系统脑区 FC 升高及 ALFF 神经活动大幅度增强。这些区域 FC 和 ALFF 值增大可能一定程度上源于核心体温升高诱发体温调节机制。丘脑核团、尤其是下丘脑/视前区是体温调节控制中枢。近年研究^[10]发现,除下丘脑/视前区外,还包有其他脑区,如扣带回前部、脑

岛、杏仁核、初级与次级躯体感觉区参与体温控制。Rolls 等^[13]发现前扣带回、纹状体腹侧等部位激活与热舒适性有显著关系,额眶区前部在热刺激下显著激活。躯体感觉区、脑岛等脑区则与热强度感受有显著关系^[9-10,13-15]。体温感受与调节并不单纯依赖于内环境自主调节,还包括行为调节^[15],后者通过自主触发行为调节来最大可能地保持人体热平衡,反映了人对热环境趋利避害的自我保护机制。脑岛、扣带回、初级与次级躯体感觉区、额眶皮层、杏仁核、下丘脑背内侧等多脑区、多系统均参与行为调节^[9-10,16]。本研究发现行为调节相关脑区 FC 与 ALFF 均增加,表明高温下,除由下丘脑主导的自主调节系统行使功能外,部分行为调节功能开始启动。

总之,高温下人脑静息态成像模式的变化可能反映了高温下认知功能改变的神经学基础与中枢神经系统自主调节与行为调节机制。

[参考文献]

[1] Cheung SS. Interconnections between thermal perception and exercise capacity in the heat. Scand J Med Sci Sports, 2010,20(Suppl 3):53-59.
 [2] Wetsel CW. Hyperthermic effects on behavior. Int J Hyperthermia, 2011, 27(4):353-373.
 [3] Ross EZ, Cotter JD, Wilson L, et al. Cerebrovascular and corticomotor function during progressive passive hyperthermia in humans. J Appl Physiol, 2012,112(5):748-758.
 [4] Racinais S, Gaoua N, Grantham J. Hyperthermia impairs short-term memory and peripheral motor drive transmission. J Physiol, 2008,586(Pt 19):4751-4762.
 [5] Dubois M, Sato S, Lees DE, et al. Electroencephalographic changes during whole body hyperthermia in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1980,50(5-6):486-495.

[6] Nielsen B, Hyldig T, Bidstrup F, et al. Brain activity and fatigue during prolonged exercise in the heat. *Pflugers Arch*, 2001, 442(1):41-48.

[7] Fan J, Mccandliss BD, Fossella J, et al. The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 2005, 26(2):471-479.

[8] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 2002, 15(1):273-289.

[9] Kanosue K, Sadato N, Okada T, et al. Brain activation during whole body cooling in humans studied with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*, 2002, 329(2):157-160.

[10] Flouris AD. Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(1):1-8.

[11] Foucher JR, Otzenberger H, Gounot D. Where arousal meets attention: A simultaneous fMRI and EEG recording study. *Neuroimage*, 2004, 22(2):688-697.

[12] Hancock PA, Vasmatazidis I. Effects of heat stress on cognitive performance: The current state of knowledge. *Int J Hyperthermia*, 2003, 19(3):355-372.

[13] Rolls ET, Grabenhorst F, Parris BA. Warm pleasant feelings in the brain. *Neuroimage*, 2008, 41(4):1504-1513.

[14] Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, et al. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 1994, 372(6508):770-773.

[15] Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*, 1998, 80(3):1533-1546.

[16] Dimicco JA, Zaretsky DV. The dorsomedial hypothalamus: A new player in thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1):R47-R63.

《中国医学影像技术》杂志 2014 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为李坤成教授、姜玉新教授。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。是百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、波兰《哥白尼索引》收录源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究最新成果,信息量大、发刊周期短,注重医、理、工相结合,是影像医学发展和学术交流的良好平台,本刊论文是医学影像专业人员晋升中、高级职称和完成硕士、博士学业的重要依据,也是图书馆必备的学术刊物。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

登录新浪、腾讯微博关注“中国医学影像技术”或者搜索微信号“cjmit1985”关注。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjmit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:孟辰凤

