

Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of cerebellum in schizophrenia

LIU Hu¹, FAN Guo-guang^{1*}, XU Ke¹, KONG Ling-tao², TANG Yan-qing², LIU Ying²

(1. Department of Radiology, 2. Department of Psychiatry, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the differences of functional connectivity and anatomical connectivity of cerebellum between schizophrenic patients and normal controls with combining resting-state functional MRI (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** Both fMRI during rest and DTI were performed on 10 patients and 14 healthy subjects using GE 3.0 T Signa MR scanner. Resting-state functional connectivities of the bilateral cerebellum were separately analyzed with selecting seed regions in cerebellum. The integrity of white matter fiber in bilateral middle cerebellar peduncles was evaluated using fractional anisotropy (FA). Two sample *t*-test was used to detect differences between patients and normal controls, and correlation test was taken to analyze the correlation between the strength of functional connectivity and anatomical connectivity. **Results** ① Compared with controls, the left cerebellum showed reduced functional connectivities to some regions in patients, such as bilateral lingual gyrus, right middle frontal gyrus, bilateral supramarginal gyrus and left cerebellum ($P < 0.001$, uncorrected). The right cerebellum also showed reduced functional connectivity to some regions in patients, such as bilateral lingual gyrus, left precentral gyrus and left supramarginal gyrus ($P < 0.001$, uncorrected). ② The FA of the left middle cerebellar peduncle significantly reduced in patients ($P < 0.05$). ③ There was significantly positive correlation between the connective strength of right cerebellum-right lingual gyrus and the FA of the right middle cerebellar peduncle in patients with schizophrenia ($r = 0.84$, $P < 0.05$). **Conclusion** The multimodal imaging approaches presently used provide a new avenue to understand the role of cerebellum in the pathophysiology of schizophrenia. Meanwhile, the concurrence of the functional disconnectivity and damaged anatomical connectivity between the cerebellum and other regions in schizophrenia suggest that the functional-anatomical relationship need to be further investigated.

[Key words] Schizophrenia; Cerebellum; Resting-state; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Functional connectivity; Anatomical connectivity

MRI 观察精神分裂症静息态下小脑功能连接和解剖连接

刘 虎¹, 范国光^{1*}, 徐 克¹, 孔令韬², 汤艳清², 刘 盈²

(1. 中国医科大学附属第一医院放射科, 2. 精神医学科, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] **目的** 应用静息态功能磁共振成像(fMRI)和扩散张量成像(DTI)观察精神分裂症患者与正常人小脑功能连接与解剖连接的差异。**方法** 分别对 10 例精神分裂症患者(精神分裂组)及 14 名健康对照者(正常对照组)行静息态脑 fMRI 和 DTI。对数据进行后处理后得到功能连接的相关系数 *r* 值及小脑中脚的平均 FA 值,应用双样本 *t* 检验比较组间差异,并对两种数据进行相关性检验。**结果** ①精神分裂组与左侧小脑功能连接改变显著的区域为双侧舌回、右侧额中回、双侧缘上回和左侧小脑($P < 0.001$,未校正);与右侧小脑功能连接改变显著的区域为双侧舌回、左侧中央前回和左侧

[作者简介] 刘虎(1986—),男,河南平顶山人,在读硕士。研究方向:脑功能磁共振成像。E-mail: liuhu1234567@126.com

[通讯作者] 范国光,中国医科大学附属一院放射科,110001。E-mail: fanguog@vip.sina.com

[收稿日期] 2010-08-20 **[修回日期]** 2010-10-14

缘上回($P < 0.001$, 未校正); ②精神分裂组左侧小脑中脚的 FA 值显著降低($P < 0.05$); ③精神分裂组右侧小脑-右侧舌回的连接强度与右侧小脑中脚的 FA 值呈显著正相关($r = 0.84, P < 0.05$)。结论 联合运用多种成像方式可能为理解小脑在精神分裂症病理生理学中的作用提供新的方向; 精神分裂症患者静息态下小脑与大脑皮层某些区域的连接降低和小脑中脚局部白质纤维完整性受损的同时出现以及二者之间的相关性提示功能连接与解剖解剖之间存在密切关系。

[关键词] 精神分裂症; 小脑; 静息态; 磁共振成像; 扩散张量成像; 功能连接; 解剖连接

[中图分类号] R445.2; R749.3 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2011)01-0020-07

研究^[1]发现小脑在精神分裂症高级认知活动以及情感方面起重要作用, 小脑与广泛的大脑皮层和皮层下区域相互连接构成网络, 通过丘脑形成前馈环路, 通过脑桥形成反馈环路, 这种广泛的皮层和皮层下解剖连接支持小脑在认知和情感加工方面的作用。利用磁共振静息态功能连接(functional connectivity, FC)方法可对静息态下不同脑区之间神经活动的相互作用进行描述, 利用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可对特定区域内白质纤维的情况进行定量测量。本文联合应用这两种方法分析 SP 静息态下小脑与大脑相应皮层的功能连接和解剖连接情况^[2]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 5—11 月本院精神科的 10 例精神分裂症患者。入组标准: ①符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准; ②无神经系统疾病或重大躯体疾病史; ③无酒精或药物滥用或依赖史; ④从未接受抗精神病治疗(包括药物及电休克等物理治疗), 或院外自行停用药物等治疗 3 周以上且 6 个月内未用长效类药物。排除 MR 检查不能配合者。其中男 5 例, 女 5 例, 均为汉族, 右利手, 年龄 19~45 岁, 平均 24.2 岁, 受教育年限平均(10.2 ± 2.2)年, 阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)平均得分(79.4 ± 15.8)分, 平均病程(27.2 ± 14.7)个月。选择 14 名健康成人(男 7 名, 女 7 名)作为正常对照组, 年龄 20~33 岁, 平均 25.6 岁, 平均受教育年限(11.9 ± 1.5)年。均为右利手, 无精神疾病史及家族史。SP 患者与正常对照组的年龄和受教育程度经两样本 t 检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

所有受试者本人和(或)家属签署知情同意书。MR 检查由一名不知研究对象情况的放射科医师完成。

1.2 数据采集 使用 GE Signa 3.0T 超导磁共振扫描仪, 8 通道相控阵头正交线圈, 用配套的泡沫垫固定头部。扫描过程被试保持静息状态: 安静仰卧, 闭双眼(尽量保持眼球固定不动), 尽量不思考。解剖图像用

三维快速扰相梯度翻转恢复(3D-FSPGR)序列采集: TR/TE 7.1 ms/3.2 ms, 翻转角 15° , 172 层, 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 矩阵 256×256 , 层厚 1.8 mm, 层距 0; fMRI 扫描序列采用 T2-平面回波成像-梯度回波(EPI-GRE)序列: TR/TE 2000 ms/30 ms, 翻转角 90° , 40 层, 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 矩阵 64×64 , 层厚 3 mm, 层距 1 mm; DTI 采用单次 SE EPI 序列进行轴位扫描, 扫描参数为 TR/TE 17000 ms/85.7 ms, 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 矩阵 120×120 , 在 25 个方向上施加扩散梯度, $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, NEX 2, 层厚 2 mm, 间隔 0, DTI 图像定位平行于 AC-PC 连线。

1.3 fMRI 后处理和统计分析

1.3.1 数据预处理 使用统计参数图(Statistical Parametric Mapping, SPM5)软件进行图像预处理。剔除前 10 个时点, 保留静息态时间序列 190 个时间点的数据。之后行头动校正, 将头动平移 $> 1.5 \text{ mm}$ 和(或)转动 $> 1.5^\circ$ 的数据剔除, 然后将图像配准到标准蒙特利尔(Montreal Neurological Institute, MNI)空间, 并重新采样为 3 mm 各向同性的体素, 最后对图像数据以 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 半高全宽(full width at half maximum, FWHM)进行高斯平滑, 以提高图像的信噪比。将预处理后的数据采用线性回归方法去除其线性趋势, 采用 Hamming 带通滤波对提取的时间曲线进行卷积处理, 按 $0.01 \sim 0.08 \text{ Hz}$ 频率范围提取其低频振荡信号部分, 以减少低频漂移和高频生理性噪声; 将所有受试者标准化后的高分辨率 3D T1WI 平均后产生全脑的平均结构图。

1.3.2 定义种子区(seed regions) 为观察小脑与全脑的 FC 情况, 本研究选择双侧小脑半球作为种子区。将小脑蚓部排除, 又因 FC 分析主要是研究皮层神经元之间的相互作用, 故将小脑脚区域也除去, 将剩下的区域分为左右两部分当作小脑的左右半球, 定义为两个种子区(seed1-左侧小脑半球; seed2-右侧小脑半球), 以分析双侧小脑半球静息态下的 FC 模式。种子区的选取利用 WFU_PickAtlas 软件(<http://www.ansir.wfubmc.edu>), 选取 AAL(automated anatomical

labeling)分区中除去小脑蚓部(Vermis_1_2, Vermis_3, Vermis_4_5, Vermis_6, Vermis_7, Vermis_8, Vermis_9, Vermis_10)和小脑脚(Cerebellum_Crus1_L, Cerebellum_Crus1_R, Cerebellum_Crus2_L, Cerebellum_Crus2_R)后的区域作为种子区,seed1 包括 AAL 分区中的 Cerebellum_3_L, Cerebellum_4_5_L, Cerebellum_6_L, Cerebellum_7b_L, Cerebellum_8_L, Cerebellum_9_L, Cerebellum_10_L; seed2 包括 AAL 分区中 Cerebellum_3_R, Cerebellum_4_5_R, Cerebellum_6_R, Cerebellum_7b_R, Cerebellum_8_R, Cerebellum_9_R, Cerebellum_10_R; 然后将其按 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 的空间体素重新采样制作成最终的种子区 MASK; 最后分别提取双侧种子区 MASK 的 BOLD 信号的时程(time course)用于 FC 分析。

1.3.3 种子区的静息态 FC 分析 将预处理后数据去除头动参数并回归掉全脑平均信号, 白质信号和脑脊液信号等协变量。然后对于个体受试者和每个种子区, 利用体素-体素的方式(voxel-wise)通过分别对每个个体种子区的参考时程与全脑其余体素的时程进行相关分析, 得到相关系数 r ; 再将 r 值通过 Fisher's r -

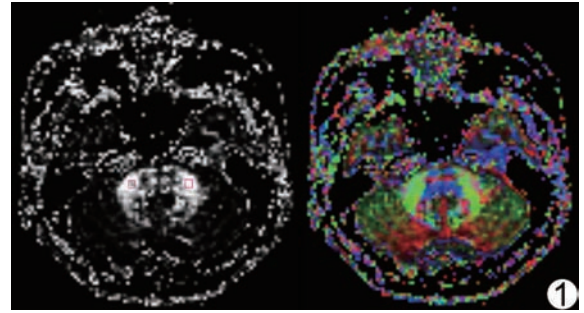


图 1 左图示 ROI 在双侧小脑中脚放置的位置; 右图为彩色 DTI 矢量图, 相对应位置的绿色区域代表双侧小脑中脚(前后走行)

to- Z 转换转换成 Z 值以改善数据的正态性。将精神分裂组和正常对照组组内每个个体的 Z 值进行体素-体素方式的随机效应单样本 t 检验, 得到与双侧种子区显著 FC 的区域, 以 $P < 0.05$ (false discovery rate, FDR 校正) 及簇大小 $> 540\text{ mm}^3$ (20 个体素) 为组内差异有统计学意义。组间差异采用体素-体素方式的随机效应双样本 t 检验来确定与正常对照组相比, 精神分裂组与双侧种子区显著 FC 的区域, $P < 0.001$ (未校正) 及簇大小 $> 405\text{ mm}^3$ (15 个体素) 时, 组间差异

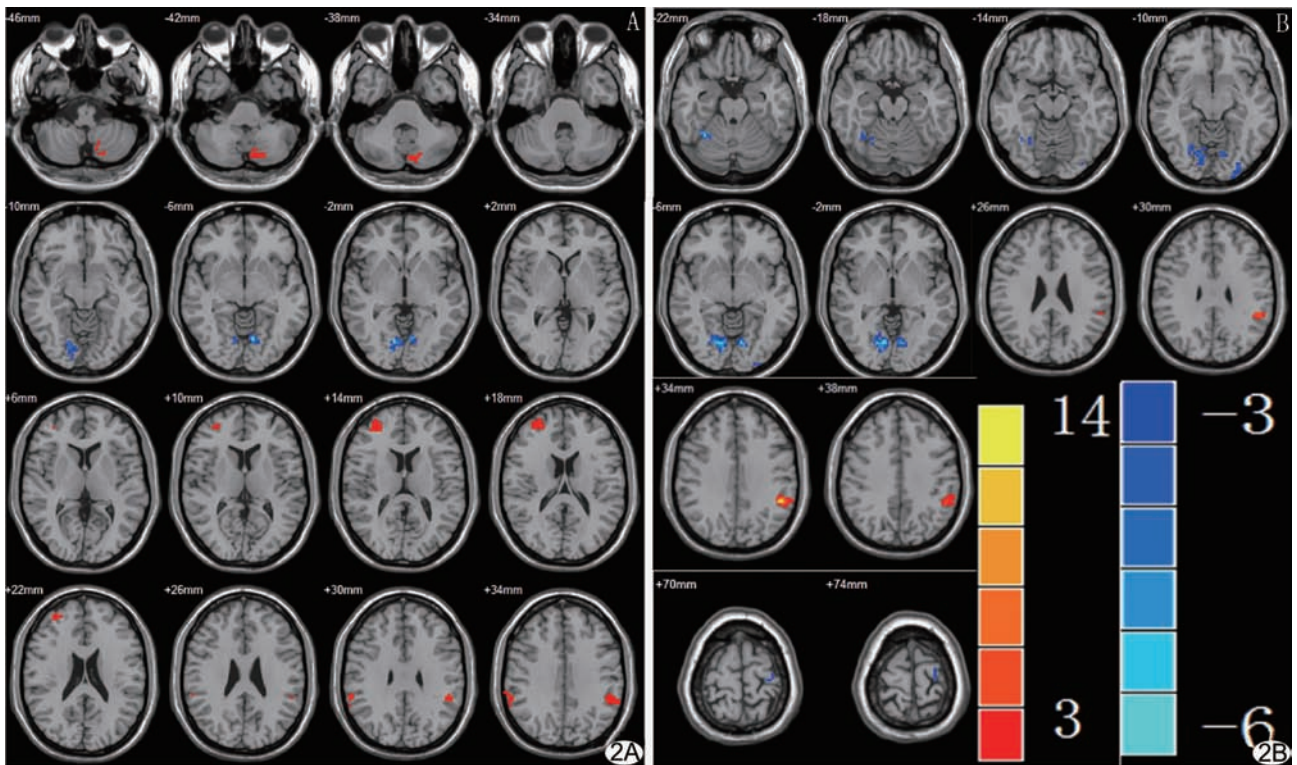


图 2 双样本 t 检验结果图 A. seed1 结果图, $t = 3.61, P < 0.001$ (未校正), 簇大小 $> 405\text{ mm}^3$ (15 个体素); B. seed2 结果图, $t = 3.61, P < 0.001$ (未校正), 簇大小 $> 405\text{ mm}^3$ (15 个体素)。暖色区域显示与正常对照组相比, 精神分裂组负相关减少的区域, 冷色区域显示与正常对照组相比 SP 组正相关减少的区域 (图像上方数字为层面位置, 图像右下角为 t 值的色度条)

有统计学意义。

1.4 DTI 后处理和统计分析 将所有原始数据传输至 GE AW4.1 工作站, 采用 Functool2 软件对 DTI 图像进行后处理, 重建出轴位部分各向异性 (FA) 图像, 并根据矢量元素和 FA 值生成彩色 DTI 矢量图, 的颜色标识: 红色 (X 元素, 左-右), 绿色 (Y 元素, 前-后), 蓝色 (Z 元素, 上-下)。由于小脑中脚是小脑三个脚中最粗大的一个, 而且小脑通过脑桥与大脑联络的主要纤维都经此处通过, 所以选择小脑中脚作为感兴趣区 (region of interest, ROI) 来探查小脑与大脑之间联络纤维可能存在的解剖损伤。根据解剖结构将方框型 ROI 48 mm² 放置于双侧小脑中脚纤维密集的区域 (图 1), 注意避免灰质结构和脑脊液成分, 对 ROI 的 FA 值进行测量并记录。所有测量数据均由同 1 名神经影像科医生在不同时间反复测量完成。最后应用 SPSS 13.0 软件独立样本 *t* 检验对小脑中脚 FA 值进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

域 (图 1), 注意避免灰质结构和脑脊液成分, 对 ROI 的 FA 值进行测量并记录。所有测量数据均由同 1 名神经影像科医生在不同时间反复测量完成。最后应用 SPSS 13.0 软件独立样本 *t* 检验对小脑中脚 FA 值进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 相关分析 利用相关性检验对小脑 FC 的强度与小脑中脚 FA 值进行统计学分析, 得出 Pearson 相关系数 *r*, 并对其进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

MR 平扫未发现明显脑结构异常。

2.1 精神分裂组与正常对照组双侧小脑 FC 组内比较

表 1 正常对照组小脑 FC 的单样本 *t* 检验结果

体素数目	最大差异点* 脑区	BA	最大差异点 <i>t</i> 值	最大差异点 MNI 坐标		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
与 seed1 正相关的区域						
8841	右侧舌回	18	14.43	12	-60	-6
94	右侧海马	36	5.47	27	-3	-27
1801	右侧楔前叶	5	8.91	9	-45	69
140	左侧中央后回	48	4.65	-57	-15	24
88	左侧顶上小叶	7	5.42	-18	-66	48
40	左侧中央旁小叶	4	4.27	-3	-18	63
100	左侧颞上回	41	5.44	-45	-33	15
与 seed1 负相关的区域						
812	右侧角回	40	-11.53	63	-48	33
759	左侧缘上回	40	-12.77	-60	-51	36
201	右侧扣带回中部	23	-4.74	3	-39	39
28	左侧楔前叶	7	-4.67	-9	-75	42
302/439	左/右侧颞下回	20/20	-6.16/-8.02	-60/54	-21/-24	-27/-24
6102	右侧额中回	44	-11.42	39	24	33
与 seed2 正相关的区域						
8241	右侧小脑	—	12.42	15	-51	-24
20	左侧海马	28	4.32	-24	-24	-6
25	左侧颞上回	41	6.24	-48	-30	15
50	右侧楔前叶	5	4.58	9	-45	69
226/26	右侧中央后回	40/3	6.70/5.13	33/45	-33/-27	39/51
1019	左侧中央前回	6	8.25	-27	-24	72
149	右侧顶上小叶	7	5.73	27	-60	51
46	左侧中央旁小叶	4	4.68	-6	-18	63
与 seed2 负相关的区域						
131	左侧颞下回	20	-6.16	-66	-48	-15
257	右侧颞下回	20	-8.68	57	-27	-21
5568	右侧扣带回中部	23	-8.95	9	39	33
38	左侧额中回眶部	11	-3.92	-24	48	-18
864	左侧缘上回	40	-10.80	-48	-45	33
286	右侧楔前叶	5	-6.39	0	-45	42
839	右侧顶下小叶	40	-9.24	57	-48	45
22	左侧楔前叶	7	-4.33	-9	-72	42

注: * :最大差异点是指进行统计检验时得到差异有统计学意义的脑区中 *t* 值最大的部位; MNI 坐标: 由 Montreal Neurological Institute (MNI) 制定的人脑三维定位系统, 坐标零点位于大脑中部

表 2 精神分裂组小脑 FC 的单样本 *t* 检验结果

体素数目	最大差异点* 脑区	BA	最大差异点 <i>t</i> 值	最大差异点 MNI 坐标		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
与 seed1 正相关的区域						
216/343	左侧小脑	—	15.12/15.05	-30/-21	-54/-72	-57/-21
23/77/25	右侧小脑	—	12.48/14.60/11.71	24/33/12	-45/-54/-39	-54/-30/-9
41	右侧小脑脚	—	10.04	9	-75	-36
25	小脑蚓部	—	8.83	3	-66	-30
78	右侧梭状回	37	14.40	24	-51	-12
35	左侧距状皮层	17	12.87	-21	-60	12
与 seed1 负相关的区域						
35	左侧额下回眶部	47	-8.60	-36	30	-18
58	右侧颞中回	21	-12.60	63	-33	-9
24	右侧额下回眶部	47	-14.43	45	39	-18
38	左侧额下回三角部	48	-12.27	-45	18	27
27	左侧角回	7	-9.61	-39	-66	51
35	左侧额上回	9	-12.82	0	36	42
25	右侧额中回	9	-13.69	45	18	51
与 seed2 正相关的区域						
213/83	右侧小脑	—	18.28/13.27	18/39	-63/-42	-48/-45
26/23/25	左侧小脑	—	10.02/10.72/9.88	-21/-18/-15	-57/-63/-63	-57/-48/-21
72	小脑蚓部	—	15.31	6	-75	-15
与 seed2 负相关的区域						
34	右侧额下回眶部	38	-16.94	51	24	-3
27	右侧颞中回	21	-10.77	63	-30	-6
21	右侧扣带回前部	32	-11.10	3	42	12
57	右侧缘上回	40	-15.46	57	-48	30
42	左侧额上回中部	8	-13.42	0	33	42
35	右侧额中回	9	-11.07	45	18	51

注：*：最大差异点是指进行统计检验时得到差异有统计学意义的脑区中 *t* 值最大的部位；MNI 坐标：由 Montreal Neurological Institute(MNI) 制定的人脑三维定位系统，坐标零点位于大脑中部

表 3 精神分裂组和正常对照组 FC 组间差异 *t* 检验结果

体素数目	最大差异点* 脑区	BA	最大差异点 <i>t</i> 值	最大差异点 MNI 坐标		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
与 seed1 正相关的区域						
32/22	右侧舌回	17/18	-5.17/-4.97	6/12	-84/-75	-12/-3
20	左侧舌回	18	-5.64	-9	-69	-6
与 seed1 负相关降低的区域						
59	右侧额中回	46	6.12	27	51	18
41/17	左/右侧缘上回	48/40	5.50/4.81	-51/63	-45/-42	30/33
33	左侧小脑	—	5.04	-6	-75	-42
与 seed2 正相关降低的区域						
132	右侧舌回	18	-5.76	15	-75	-6
23/30	左侧舌回	18/18	-5.18/-5.58	-30/-9	-87/-75	-12/-6
21	左侧中央前回	6	-5.98	-27	-24	72
与 seed2 负相关降低的区域						
65	左侧缘上回	48	13.31	-51	-45	33

注：*：最大差异点是指进行统计检验时得到差异有统计学意义的脑区中 *t* 值最大的部位；MNI 坐标：由 Montreal Neurological Institute(MNI) 制定的人脑三维定位系统，坐标零点位于大脑中部

正常对照组单样本 *t* 检验结果显示多处显著 FC 区域(seed1: $t = 2.79, P < 0.05, FDR$ 校正; seed2: $t = 2.85, P < 0.05, FDR$ 校正, 表 1); 精神分裂组单样本 *t*

检验结果也显示有多处显著 FC 区域(seed1: $t = 5.36, P < 0.05, FDR$ 校正; seed2: $t = 5.96, P < 0.05, FDR$ 校正, 表 2)。

2.2 精神分裂症组与正常对照组双侧小脑 FC 的组间比较 组间差异双样本 *t* 检验结果见图 2 与表 3。相比正常对照组,与 seed1 正相关降低的区域为双侧舌回,负相关降低的区域为右侧额中回、双侧缘上回和左侧小脑($t=3.61, P<0.001$,未校正);与 seed2 正相关降低的区域为双侧舌回和左侧中央前回,负相关降低的区域为左侧缘上回($t=3.61, P<0.001$,未校正);seed1 和 seed2 均未发现正负相关增高的区域。

2.3 双侧小脑中脚的 DTI 分析 精神分裂症患者左侧小脑中脚的 FA 值较正常对照者降低($P<0.05$,表 4)。

2.4 小脑 FC 的强度与小脑中脚 FA 值的相关性检验结果 共发现 10 个与双侧小脑种子区 FC 异常的脑区体素簇。将这些脑区的 FC 强度和小脑中脚的 FA 值分别做相关性检验(表 5),发现 SP 组右侧小脑-右侧舌回的连接强度与右侧小脑中脚的 FA 值显著正相关($r=0.84, P<0.05$)。

3 讨论

3.1 正常人静息状态下的双侧种子区的 FC 模式 有研究^[3]观察静息状态下大脑“默认网络”(核心区域包括后扣带回/楔前叶,前额叶中部皮层和双侧颞顶叶区域,也包括一些后来研究发现的负激活脑区,如脑桥、小脑半球^[4])的各个区域之间的 FC,发现这些区域不仅相互之间存在正相关,而且与另一个脑网络呈负相关。后一个脑网络是由大量的认知任务试验所揭示的,被称为任务正激活网络("task-positive" network),包括前额叶背外侧皮层(DLPFC),运动前区和顶内沟等区域,相对于此,默认网络也被称为任务负激活网络("task-negative" network)。本试验中正常对照组的 FC 显示,与左侧种子区正相关的区域与任务正激活网络的区域基本一致,与左侧种子区负相关的区域也与任务负激活网络的区域基本一致;右侧种子区也显示与左侧相似的 FC 模式。这进一步证实了正常人脑中可能存在两个脑网络,一个在静息状态下有明显自发性神经活动,一个在执行任务状态下脑相应区域显著激活;两者之间相互拮抗,保持动态平衡。

3.2 精神分裂症患者双侧种子区 FC 改变的意义 功能连接分析可以对静息状态下不同脑区之间神经活动的相互作用进行描述,对空间上相隔区域间连接的情况

表 4 精神分裂组与正常对照组双侧小脑中脚 FA 值的比较($\bar{x}\pm s$)

位置	精神分裂组 FA 值	正常对照组 FA 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
左侧小脑中脚	0.75±0.04	0.80±0.02	3.54	<0.001
右侧小脑中脚	0.78±0.02	0.79±0.03	0.46	0.65

表 5 FC 改变脑区的连接强度与小脑中脚 FA 值的相关性检验结果

脑区	精神分裂组 FA 值	正常对照组 FA 值
与 seed1 正相关降低的区域		
右侧舌回	0.40	-0.04
左侧舌回	-0.55	-0.06
与 seed1 负相关降低的区域		
右侧额叶中部	0.22	0.12
左/右侧缘上回	0.08/0.32	0.40/0.02
左侧小脑	-0.43	0.21
与 seed2 正相关降低的区域		
右侧舌回	0.84*	-0.10
左侧舌回	-0.59	0.06
左侧中央前回	0.54	0.16
与 seed2 负相关降低的区域		
左侧缘上回	0.75	-0.13

注:表中的数字为 Pearson 相关系数;* :与正常对照组 FA 值比较, $P<0.05$

进行分析。本研究发现左侧种子区和右侧种子区正相关降低的峰值区域主要位于左、右侧舌回(BA17、18)。众所周知,17 区的功能是识别物象的立体结构;18 区位于 17 区的周围,此区是形成视觉形象的部位,如果优势半球或两侧半球视觉认识区损伤,可产生失认症^[5]。精神分裂症患者小脑 BA17/18 区的连接降低表明小脑与此区域反馈或者连接可能受损,这种连接的受损可能致使精神分裂症患者表现出对周围环境不能完全认识的临床症状,而这有可能是精神分裂症患者认知功能障碍的基础病因。此外,笔者还发现右侧种子区-左侧中央前回(BA6)的连接降低,BA6 位于运动区的前方是任务正激活网络的重要组成部分,在精神分裂症患者执行认知任务中起重要作用。既往研究^[6]曾发现精神分裂症患者对运动功能的控制存在缺陷,本研究发现大脑中央前回-小脑的连接异常与之相符。

额叶中部区域的调节异常与自我意识管理和对内外部刺激的分辨有关,在精神分裂症患者幻觉的产生中起重要作用^[7]。本研究发现正常对照组在静息状态下小脑-额叶呈负相关,精神分裂症患者与正常对照相比负相关性显著降低,表明精神分裂症患者静息状态下额叶中部区域-小脑的联系可能存在异常,从而使得小脑通过额叶-丘脑-小脑环路调控人高级认知的活动存在障碍,影响患者高级认知功能的实现;除此之外,与双侧种子区负相关降低的峰值区域主要位于左侧缘

上回(BA48)及右侧缘上回(BA40)。优势半球顶下小叶前部的缘上回是人体的运用中枢,具有作复杂而精巧的运动功能,损伤后可引起运用不能^[5]。在精神分裂症患者中发现小脑-缘上回的连接降低,表明精神分裂症患者运用功能失调,这也与精神分裂症患者丧失工作能力、对熟知的任务无法完成的临床症状相符;此外,还发现精神分裂组与正常对照相比左侧种子区-左侧小脑内部的连接降低,说明在患者小脑内部也可能存在连接降低的现象。此前已经有大量形态学的研究^[8-9]发现首发精神分裂症患者整个小脑容量显著降低,这些研究与本试验结果均支持在精神分裂症中小脑自身受累。

3.3 精神分裂症患者小脑中脚 FA 值改变的意义

一般而言,病理学上轴索密度下降、轴索髓鞘化程度减低或白质纤维束走行一致性下降均会造成局部白质弥散 FA 值降低。本试验发现左侧小脑中脚的 FA 值显著降低,表明精神分裂症患者左侧小脑中脚内纤维的走行和排列紊乱,可能导致左侧小脑与相应大脑皮层的连接异常。本试验中患者右侧小脑中脚 FA 值也出现了下降,但未达到显著水平,可能与个体差异以及样本量小等因素有关。Okugawa 等^[10]研究发现精神分裂症患者双侧小脑中脚的 FA 值较对照组相比显著降低,本实验结果与其基本一致,暗示精神分裂症患者小脑中脚白质纤维微结构存在潜在异常。

3.4 精神分裂症患者小脑 FC 的强度与小脑中脚 FA 值的相关性分析

本试验中分别对 10 个与双侧小脑种子区 FC 异常的脑区和小脑中脚的平均 FA 值进行相关性检验,发现精神分裂组右侧小脑-右侧舌回的连接强度与右侧小脑中脚的平均 FA 值呈显著正相关,表明小脑中脚白质纤维的受损可能影响到小脑与此区域的 FC 强度,进而导致患者的认知异常;且二者显著正相关,即 FA 值越低,FC 的强度也越低,进一步暗示功能连接和解剖连接密切相关。本试验并未发现精神分裂组和正常对照组其他脑区的 FC 强度与 FA 值相关,可能是 FA 值是特定的认知功能有关的缘故。曾有研究^[11]发现精神分裂症患者小脑上脚 FA 值的降低与抽象思维困难、定向障碍和概念混乱等认知功能有关,以后的研究应将这些具有特定神经心理学特征的患者包括在内。

本试验存在一些不足。在 FC 种子区的选择上,由于目前缺乏全球统一的小脑模板,因此无法对小脑半球皮层进行精确定位。种子区的选择主要依据

AAL 分区进行粗略的划分,并不能完全把小脑的白质排除在外。另外,在 DTI 的分析中,本研究应用放置 ROI 法,受操作者个人因素的影响较大,并且 ROI 的面积也对最终的测量结果有影响。在以后的研究中,笔者考虑应用以体素为基础的 DTI 分析方法,以更加客观地反映白质纤维的情况。

(致谢:感谢中国医科大学附属第一医院放射科孙文阁老师和王永峰老师在受检对象招募与 MR 检查中付出的辛勤劳动。)

[参考文献]

- [1] Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*, 2001, 21(2):700-712.
- [2] 吴明祥,徐坚民,张景忠,等.功能磁共振成像与扩散张量成像融合技术初探. *中国医学影像技术*, 2007, 23(5):777-780.
- [3] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27):9673-9678.
- [4] 赵小虎,刘君,王培军,等.静息状态默认脑活动网络的初步检验—视觉呈现语言任务. *中国医学影像技术*, 2007, 23(6):845-848.
- [5] 芮德源,陈立杰. *临床神经解剖学*. 北京:人民卫生出版社, 2007: 351-360.
- [6] Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(6):1018-1028.
- [7] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(4):1279-1284.
- [8] Bottmer C, Bachmann S, Pantel J, et al. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2005, 140(3):239-250.
- [9] Thomann PA, Roebel M, Santos VD, et al. Cerebellar substructures and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2009, 173(2):83-87.
- [10] Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, et al. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(2):119-123.
- [11] Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, et al. Neural disorganization in the superior cerebellar peduncle and cognitive abnormality in patients with schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(8):1408-1412.