

Homotopic functional connectivity in patients with amnesic mild cognitive impairment

ZHAO Zhilian^{1,2}, HAN Ying³, AN Yanhong^{1,2}, LI Huijie⁴, LU Jie^{1,2}, LI Kuncheng^{1,2*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China; 4. Key Laboratory of Behavioral Science, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] **Objective** To observe interhemispheric and interregional resting-state functional connectivity using voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI). **Methods** Totally 47 aMCI patients (aMCI group) and 43 gender, age and education matched normal controls (control group) were enrolled. The cranial structural MRI and resting-state fMRI data were collected. VMHC between both groups were compared to obtain the brain areas with altered VMHC. Using the altered VMHC areas as ROIs, the functional connectivity to the whole brain areas was calculated to observe the brain areas with different functional connection. Correlation analysis was performed between altered functional connection and neurocognitive scores. **Results** aMCI patients showed decreased inter-hemispheric VMHC primarily at bilateral inferior frontal gyrus, anterior insula and putamen. No area showed increased VMHC was found in aMCI patients. In aMCI patients, the functional connection of anterior insula to default mode network (DMN) regions including the posterior cingulate cortex (PCC) and the medial prefrontal cortex (MPFC) increased, and to attention control network and cerebellum decreased, and the functional connection of the left anterior insula to PCC and MPFC was positively correlated with recognition scores of auditory verbal learning test ($r=0.38, 0.33$, both $P<0.05$). **Conclusion** aMCI patients show deficits in inter-hemispheric VMHC and altered functional connection between different brain networks, suggesting an important new avenue for better understanding of the nature of cognitive changes in patients with aMCI.

[Keywords] amnesia; cognitive dysfunction; homotopic; functional connectivity; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201807086

遗忘型轻度认知损伤患者半球间镜像同伦功能连接变化

赵志莲^{1,2}, 韩 璵³, 安彦虹^{1,2}, 李会杰⁴, 卢 洁^{1,2}, 李坤成^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 3. 神经内科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053; 4. 中国科学院行为科学重点实验室, 北京 100101)

[摘要] **目的** 采用基于体素的功能同伦(VMHC)方法探讨遗忘型轻度认知损伤(aMCI)患者半球间功能连接变化。**方法** 收集 47 例 aMCI 患者(aMCI 组)和 43 名性别、年龄、受教育年限相匹配的正常志愿者(对照组), 采集脑结构 MRI

[基金项目] 国家自然科学基金(81471649、81801677)、北京市科技重大专项(Z171100000117001)、北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201609)。

[第一作者] 赵志莲(1978—), 女, 山东日照人, 博士, 副主任医师。研究方向: 神经影像学。E-mail: zhaozhilian1978@163.com

[通信作者] 李坤成, 首都医科大学宣武医院放射科, 100053; 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 100053。E-mail: cj.likuncheng@vip.163.com

[收稿日期] 2018-07-11 **[修回日期]** 2018-12-09

和静息态 fMRI 数据;比较 aMCI 组与对照组间半球间 VMHC 变化,获得 VMHC 改变脑区,并以此为种子点,观察与其他脑区间功能连接的异常,并与临床量表评分进行相关性分析。结果 aMCI 组患者双侧额下回、前岛叶皮层、壳核 VMHC 降低,无 VMHC 增高脑区。aMCI 患者前岛叶皮层与默认网络脑区中的后扣带回、内侧前额叶皮层功能连接增加,与注意控制网络脑区、小脑间功能连接减低。左侧前岛叶与内侧前额叶及后扣带回功能连接增加,与患者听觉词语学习测试中再认评分呈正相关($r=0.38, 0.33, P$ 均 <0.05)。结论 aMCI 患者不仅存在半球间 VMHC 降低,不同脑网络间功能连接亦存在明显差异,对于理解 aMCI 患者认知改变及其潜在机制具有重要意义。

[关键词] 遗忘;认知障碍;同伦;功能连接;磁共振成像

[中图分类号] R749.16; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)03-0326-06

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是临床最常见的进行性神经变性疾病,可分为临床前期、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆 3 个阶段^[1]。MCI 患者存在与年龄不符的记忆缺陷,但仍能维持完好的日常生活能力,且达不到痴呆诊断标准。遗忘型 MCI(amnesic MCI, aMCI)是 AD 的前驱阶段,为目前主要研究对象。基于静息态 fMRI 的大量研究^[2-4]显示 AD 和 MCI 患者脑功能出现明显变化,存在不同脑区间及脑区内功能连接异常,但鲜见对 aMCI 患者半球间功能连接变化的研究。机体活动的和谐统一有赖于大脑半球间脑区的协同作用,而左右大脑半球内相同起源的神经元自发活动具有高度同步性,又称同伦性,且广泛存在,以维持左、右侧大脑半球功能的基本一致^[5-6]。镜像同伦功能连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)是近期快速发展的一种脑功能测量方法,能够较可靠地评价大脑半球间功能同步性,可重复性较高,已被用于研究精神分裂症、癫痫、抑郁症、药物成瘾、早期盲等疾病^[7-9]。本研究采用 VMHC 观察 aMCI 患者半球间的功能同伦性变化,并以同伦差异脑区为种子点进行全脑功能连接分析,探讨 aMCI 患者半球间及半球内的功能改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 9 月—2014 年 2 月于我院记忆障碍门诊就诊的 47 例 aMCI 患者(aMCI 组),男 20 例,女 27 例,年龄 53~79 岁,平均(64.2±8.7)岁;受教育年限 3~20 年,平均(10.15±4.13)年。纳入标准:有记忆减退主诉,并经知情者证实;有客观的单领域或多领域认知功能减退,低于同年龄和同教育程度者均值的 1.5 倍标准差;日常生活能力正常;不符合《美国精神障碍诊断与统计手册》(第四版)制定的痴呆诊断标准;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating scale, CDR)评分为 0.5 分;简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分界值为 19 分(文盲)、22 分(小学)或 24 分(初中及以上

教育程度);右利手。排除标准:血管性 MCI;汉密尔顿抑郁量表评分 >24 分;可引起认知功能损伤的其他神经系统相关疾病;脑外伤所致 MCI;其他可引起认知功能损伤的系统性疾病;精神病病史;不能配合完成 MR 检查。

收集同期正常老年人 43 名(对照组),男 21 名,女 22 名,年龄 55~79 岁,平均(67.6±8.8)岁;受教育年限 1~22 年,平均(12.04±4.77)年,均为右利手;均无记忆障碍主诉,既往无认知功能障碍病史。排除目前服用可引起认知功能变化的药物者。

所有受试者均经系统性临床检查及神经认知评估,包括 MMSE、CDR 和听觉词语学习测试(auditory verbal learning test, AVLT),于评估后 2 周内接受 MR 扫描。本研究获首都医科大学宣武医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Trio Tim 3.0T MR 扫描仪。首先行常规颅脑扫描,采用三维磁化准备快速梯度回波序列行矢状位结构像扫描,范围覆盖全脑;扫描参数:TR 1 900 ms,TE 2.2 ms,翻转角 15°,层厚 1 mm,无层间隔,FOV 250 mm×250 mm,矩阵 448×512,共扫描 176 层。静息态 fMRI 采集过程中嘱受试者保持静止、闭眼、清醒状态,采用 EPI 序列,TR 3 000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,FOV 256 mm×256mm,矩阵 64×64,层厚 4 mm,无层间隔,共扫描 28 层,扫描时间 6 min 20 s。

1.3 数据处理 采用 AFNI 和 FSL 软件处理 fMRI 数据。首先将原始 DICOM 文件转换为 NIFTI 格式文件,进行数据预处理,包括层面时间差校正、头动校正、去线性漂移等,然后通过生理信号进行建模,剔除生理噪声。使用 DARTEL 法生成模板后,配准到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间;回归协变量包括头动参数、脑白质信号及脑脊液。使用 T1W 解剖结构像生成对称的大脑半球模板,计算半球间功能连接;然后抽取时间序列,计算两侧半球配对的特定体素与其镜像体素

间 BOLD 信号的 *Pearson* 相关系数,进行 *Fisher Z* 转换后获得 VMHC 值。采用 FSL 的最小二乘回归模型,以双样本 *t* 检验对 aMCI 组与对照组间 VMHC 值进行比较,获得组间 VMHC 有差异脑区,并进行高斯随机场校正,以体素水平阈值 $P < 0.001$ 为差异有统计学意义,自动估算有效平滑核获得对应的簇水平 $P < 0.05$ (FWE 校正)为差异有统计学意义。

采用 AFNI 软件进行全脑功能连接分析,以上述 VMHC 法处理所得组间差异明显的脑区为种子点,与全脑其他体素进行时间序列相关分析,获得成对体素的相关系数;利用 *Fisher Z* 转换使所得的相关系数呈正态分布,对 *Z* 值进行基于体素的 *t* 检验,以此获得与选定种子点有显著连接的脑区。以单样本 *t* 检验获得组内功能连接 [$t \geq 2.16, P < 0.05$ (*AlphaSim* 校正),簇体素数 > 10 个],以双样本 *t* 检验获得 aMCI 组与对照组间功能连接差异脑区 [$t \geq 2.056, P < 0.05$ (*AlphaSim* 校正),簇体素数 > 10 个]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以独立样本 *t* 检验比较 aMCI 组与对照组间年龄和受教育年限,2 组间性别比较采用 χ^2 检验。对 aMCI 组 VMHC 值差异脑区的功

能连接值与临床认知量表评分行 *Pearson* 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

aMCI 组与对照组间性别 ($\chi^2 = 0.70, P = 0.41$)、年龄 ($t = 1.83, P = 0.99$)、受教育年限 ($t = 2.02, P = 0.36$) 差异均无统计学意义。aMCI 组患者 MMSE 评分为 (25.17 ± 2.92) 分,CDR 评分均为 0.5 分,AVLT 评分中即刻记忆、短延迟记忆、长延迟记忆、线索记忆和再认评分分别为 (7.22 ± 1.73) 分、 (9.39 ± 2.73) 分、 (10.94 ± 2.15) 分、 (11.33 ± 2.52) 分和 (13.06 ± 1.80) 分。

2.1 VMHC 分析 aMCI 组和对照组全脑 VMHC 均出现明显的脑连接现象(图 1)。与对照组比较,aMCI 组双侧额下回、壳核、前岛叶皮层两侧半球间 VMHC 连接减低 (P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 2),无 VMHC 增高脑区。

2.2 基于种子点的功能连接分析 以双侧额下回、壳核、前岛叶为种子点行全脑功能连接分析,结果显示 aMCI 患者前岛叶皮层与默认网络(default mode network, DMN)脑区中的后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC)、内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, MPFC)

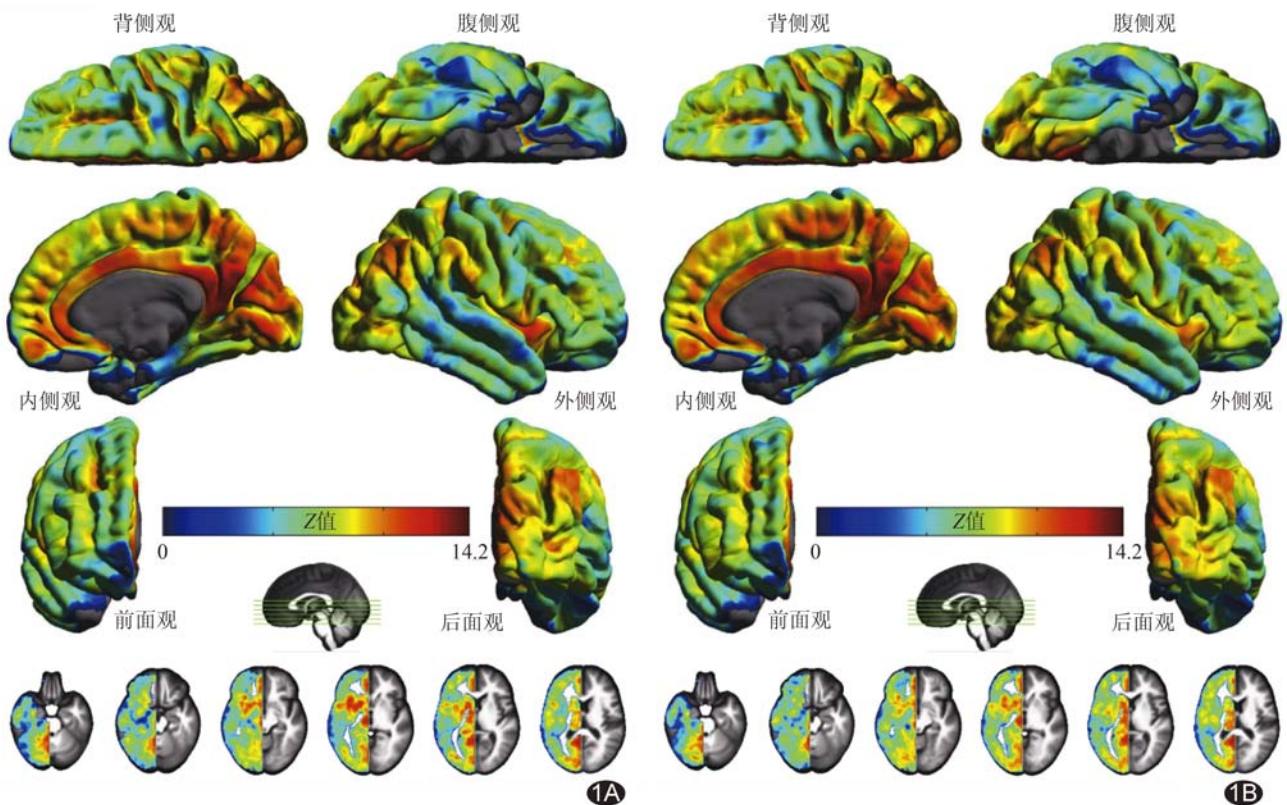


图 1 全脑 VMHC 图谱 A. 对照组; B. aMCI 组

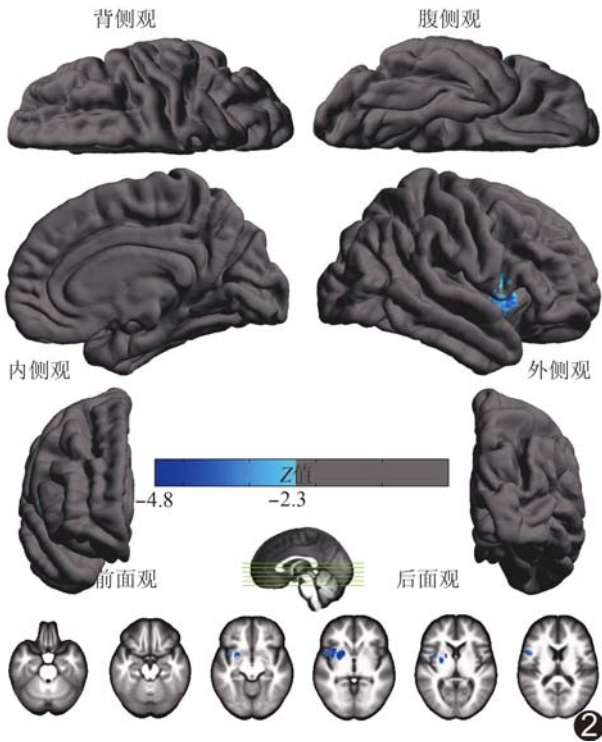


图 2 与对照组比较, aMCI 组 VMHC 降低脑区

间功能连接增加(图 3A);前岛叶皮层与注意控制网络(attention control network, ACN)脑区、小脑间功能连接减低(图 3B)。未见与双侧额下回及壳核功能连接增加和减低脑区。

2.3 相关性分析 左侧前岛叶皮层与 MPFC 及 PCC 功能连接增加与患者 AVLT 评分中的再认评分呈正相关($r = 0.38, 0.33, P$ 均 < 0.05)。aMCI 组全脑 VMHC 与临床评分均无明显相关(P 均 > 0.05)。

3 讨论

同伦功能连接是大脑内在功能结构中最显著的特征之一,可能反映大脑半球间的交流对于整合认知和行为相关的脑功能的重要性^[10]。本研究采用 VMHC 方法分析 aMCI 患者的静息态脑功能,结果发现,与对照组比较, aMCI 组双侧额下回、前岛叶皮层和壳核间存在同伦功能变化;进一步功能连接分析发现, aMCI 患者前岛叶皮层与 DMN 中 MPFC 及 PCC 脑区间功能连接增强,且左侧前岛叶皮层与 MPFC 及 PCC 功能连接增加与患者 AVLT(再认)评分呈正相关($r = 0.38, 0.33$),同时前岛叶皮层与 ACN 间功能连接减低。aMCI 患者脑功能同伦变化以及与脑 DMN、ACN 网络间改变提示其已出现特定脑区的功能连接变化,可能与疾病引起认知下降及与为补偿认知下降而发生的脑不同网络间的认知补偿相关。

老龄化和认知的支架理论认为机体依赖额区的补偿,以对抗老化或神经退行性疾病引起的认知下降^[11]。额下回和岛叶是额区的重要组成部分。额下回是背外侧前额叶的重要组成部分,参与编码阶段对准备记忆事物的细化、组织以及回忆阶段对信息取回的

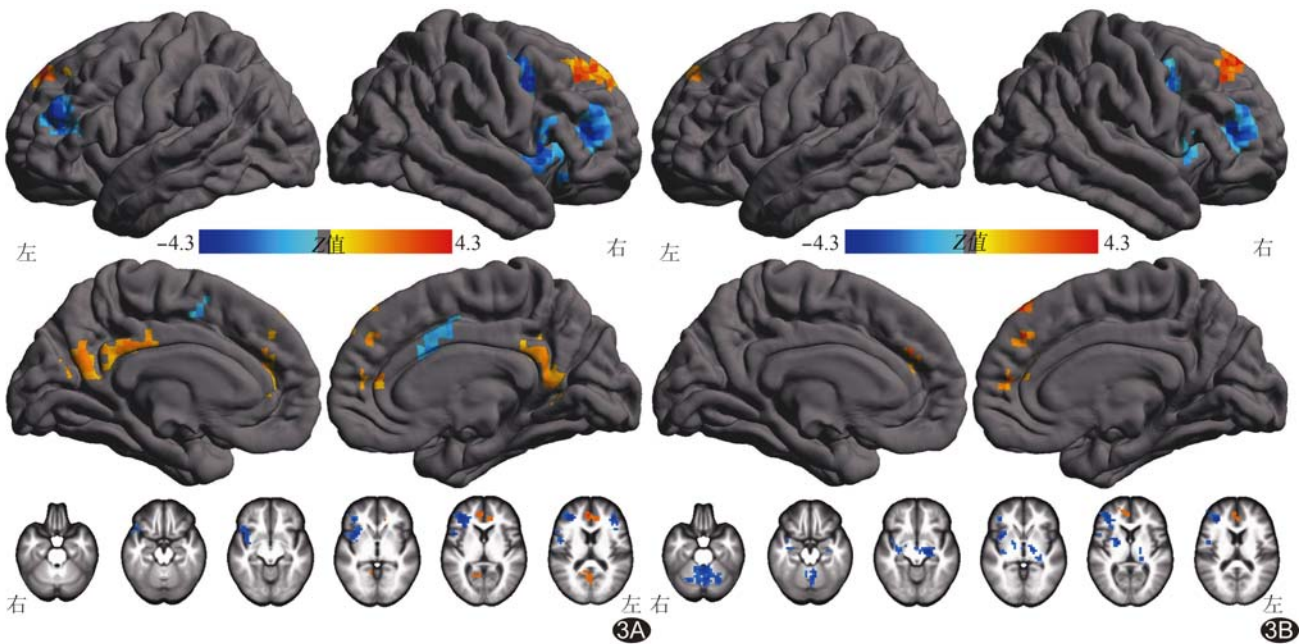


图 3 aMCI 患者与前岛叶皮层功能连接有差异的脑区 A. 前岛叶皮层与 DMN 脑区 PCC 和 MPFC 功能连接增强; B. 前岛叶皮层与 ACN 脑区、小脑间功能连接减低

维持和监视,在认知控制中起重要作用^[12]。研究^[13]显示,额下回活性更高的老年人更易完成记忆任务。另一项研究^[14]显示,在携带 APOE ϵ 4 基因的 AD 高危人群中,认知能力完整者额下回激活度高于认知能力下降者。岛叶对于语义认知非常重要,前岛叶皮层是脑突显网络(salience network, SN)的重要组成部分^[15]。正常人岛叶皮层的兴奋与复杂动词记忆存储任务以及记忆编码任务有关^[16]。Balthazar 等^[17]的研究表明,SN 前部功能连接改变可预测 AD 患者行为症状。He 等^[18]发现,与正常对照组相比,AD 患者 SN 网络内及网络外功能连接均发生复杂变化,且这种功能连接变化与认知行为水平相关。

壳核不仅参与运动,在概率学习任务和工作记忆任务中也很活跃,是引起 AD 和 MCI 患者认知改变的非常重要的结构,且其体积下降与老年人认知功能损伤呈线性相关,并可能成为 MCI 向 AD 转归的重要预测因子^[18]。

本研究以额下回、前岛叶和壳核为种子点做全脑功能连接,发现 aMCI 患者前岛叶皮层与脑 DMN 的关键脑区 PCC、MPFC 出现功能连接增加,与 ACN 间功能连接减低。作为互相拮抗的 2 个网络,DMN 和 ACN 均与记忆相关^[19]。岛叶与 DMN 间联系增强是对 aMCI 患者认知能力下降的补偿,与既往研究^[19]一致。研究^[20]表明额顶控制网络在 aMCI 时期出现明显功能减退,可能与执行功能早期受损有关;与 DMN 相似,DMN 和控制网络均受包含岛叶在内的 SN 的调制,病程进入 AD 期后,大脑大范围严重受损不足以支持这种补偿机制,故功能连接增强现象随之消失,为以影像学手段区分 aMCI 与 AD 提供了可能性。

总之,本研究通过 VMHC 发现 aMCI 患者额下回、前岛叶和壳核脑区出现功能同伦性减低;基于异常脑区的功能连接发现前岛叶皮层与 DMN、ACN 功能连接存在异常,结果相互拮抗。本研究进一步表明 aMCI 是一种失连接综合征,不仅存在半球间功能异常,不同脑区间、网络间也存在连接异常,为进一步理解 aMCI 发病机制提供了证据。

[参考文献]

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011,7(3):280-292.
- [2] Zhao ZL, Fan FM, Lu J, et al. Changes of gray matter volume and amplitude of low-frequency oscillations in amnesic MCI: An integrative multi-modal MRI study. *Acta Radiol*, 2015,56(5):614-621.
- [3] Wang L, Zang YF, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006,31(2):496-504.
- [4] 齐志刚,王晓怡,邬霞,等. 遗忘型轻度认知障碍患者默认网络改变:基于后扣带回的脑连接研究. *中国医学影像技术*, 2011,27(9):1770-1774.
- [5] Kelly C, Zuo XN, Gotimer K, et al. Reduced interhemispheric resting state functional connectivity in cocaine addiction. *Biol Psychiatry*, 2011,69(7):684-692.
- [6] Salvador R, Suckling J, Coleman MR, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, 2005,15(9):1332-1342.
- [7] Hoptman MJ, Zuo XN, D'Angelo D, et al. Decreased interhemispheric coordination in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res*, 2012,141(1):1-7.
- [8] 刘慧华,郑金瓯. 单侧颞叶癫痫患者半球间镜像同伦功能连接的研究. *中国医学影像学杂志*, 2016,24(12):884-889.
- [9] 刘艳丽,魏新华,王海林,等. 首发未服药重性抑郁症患者静息态脑镜像同伦功能连接的差异. *中国医学影像技术*, 2016,32(2):191-194.
- [10] Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*, 1996,29(3):162-173.
- [11] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 2004,23(suppl 1):S208-S219.
- [12] Lin F, Ren P, Lo RY, et al. Insula and inferior frontal gyrus' activities protect memory performance against Alzheimer's disease pathology in old age. *J Alzheimers Dis*, 2017,55(2):669-678.
- [13] Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 2001,124(Pt5):849-881.
- [14] Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, 2003,4(8):637-648.
- [15] Luo X, Qiu T, Xu X, et al. Decreased inter-hemispheric functional connectivity in cognitively intact elderly APOE ϵ 4 carriers: A preliminary study. *J Alzheimers Dis*, 2016,50(4):1137-1148.
- [16] Iidaka T, Anderson ND, Kapur S, et al. The effect of divided attention on encoding and retrieval in episodic memory revealed by positron emission tomography. *J Cogn Neurosci*, 2000,12(2):267-280.
- [17] Balthazar ML, Pereira FR, Lopes TM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain*

Mapp, 2014, 35(4):1237-1246.

- [18] He X, Qin W, Liu Y, et al. Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(7):3446-3464.
- [19] Kim H. Encoding and retrieval along the long axis of the hippocampus and their relationships with dorsal attention and

default mode networks: The HERNET model. *Hippocampus*, 2015, 25(4):500-510.

- [20] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34):12569-12574.

Synovial sarcoma of brain in infant: Case report

婴儿脑滑膜肉瘤 1 例

陈文颖, 李恒国

(暨南大学附属第一医院影像中心, 广东 广州 510630)

[**Keywords**] sarcoma, synovial; brain; tomography, X-ray computed; magnetic resonance imaging

[**关键词**] 肉瘤, 滑膜; 脑; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201805136

[**中图分类号**] R739.41; R445 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1003-3289(2019)03-0331-01

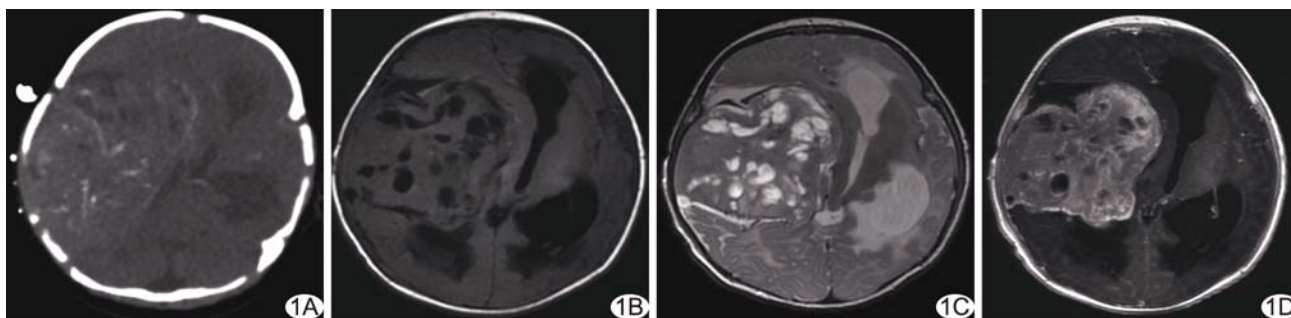


图 1 脑滑膜肉瘤影像学表现 A. CT 平扫示右侧颞叶肿块, 边界尚清, 内有条片状钙化; B. MR T1WI 示肿块内多发囊变区, 周围脑组织受压移位; C. MR T2WI 示肿块内多发结节状高信号, 呈“卵石状”, 并有低信号间隔; D. MR 增强扫描肿块实性成分明显强化, 坏死区无强化

患儿男, 3 个月, 因“左眼内斜 6 天, 右眼睁眼反应稍差”入院。查体: 精神欠佳, 左眼内斜, 右侧鼻唇沟较浅, 四肢肌力 IV 级, 肌张力正常。CT 检查: 右侧颞部不规则软组织肿块影, 密度不均, 可见条状钙化(图 1A); 增强扫描肿块呈明显不均匀强化, 其内见较多血管影。MR 检查: 右侧颞叶见约 7.2 cm × 6.3 cm × 6.0 cm 软组织肿块, 其内信号不均, 可见多发囊变区, T2WI 示肿块内多发结节状高信号, 呈“卵石状”, 并有低信号间隔; 增强扫描肿块呈明显不均匀强化(图 1B~1D), 邻近右侧颞骨及乳突骨质破坏, 考虑胚胎性肿瘤可能性大。行右侧颞部占位切除术。大体病理示灰红色碎组织, 镜下见肿瘤细胞呈小圆形, 大小较一致, 染色深, 胞浆少, 呈弥漫排列, 小血管增生, 局部纤维组织增生, 破坏骨组织。免疫组化: CD99、Bcl-2、P-CK 均弥漫(+), Vimentin 少量(+), Ki-67 约 70%(+), CD56、GFAP、Syn、Nestin、P53、NF、MyoD1、Myogenin、LCA、Kappa、

Lambda、EMA 均为阴性, 病理诊断: 脑滑膜肉瘤, 分化差。

讨论 滑膜肉瘤是一类来源于间充质干细胞的恶性肿瘤, 常见于儿童及青壮年, 多发生于四肢及大关节周围, 发生于颅内者罕见。滑膜肉瘤一般体积较大, 可呈分叶状, 大部分边界清楚, 内可见不同程度囊变、出血及坏死, 可出现邻近骨皮质受压或溶骨性破坏。CT 上部分肿瘤内可见钙化灶, 主要表现为肿块边缘的弧形或斑点状钙化。本病较具特征性的 MRI 表现为 T2WI 结节状稍高信号, 呈“卵石状”, 有低信号间隔。原发性颅内滑膜肉瘤应与以下疾病鉴别: ①节细胞胶质瘤, 囊变和钙化是其重要征象, 以囊性变伴强化壁结节为典型影像学表现; ②原始神经外胚层肿瘤, 大部分位于中线附近及侧脑室旁, 可为实性或囊实性, 实性多见, 其内部常伴囊变和坏死区, 或不伴钙化, 瘤周水肿程度多较轻或无水肿, 遇鉴别困难时需结合病理及免疫组织化学确诊。

[**第一作者**] 陈文颖(1993—), 女, 广东云浮人, 在读硕士。E-mail: 407104049@qq.com

[**收稿日期**] 2018-05-24 [**修回日期**] 2018-11-22