

• 中枢神经影像学 •

健康老年人的背侧注意网络:联合独立成分分析与功能连接分析

齐志刚, 郭霞, 孙黎, 陈楠, 李坤成

【摘要】 目的:采用 fMRI 技术初步探讨健康老年人背侧注意网络的构成。**方法:**使用 3.0T MR 和 8 通道头线圈获得 25 例健康老年人的静息态脑 fMRI 数据,利用 SPM 软件对静息态 fMRI 数据进行预处理,通过独立成分分析获得背侧注意网络的空间构成,并以左侧顶内沟作为种子点进行基于体素的全脑时间序列相关分析,得到与左侧顶内沟呈显著性功能连接脑区的空间分布。**结果:**背侧注意网络呈现双侧大脑半球的空间分布,主要位于额顶叶区域;通过基于体素的时间序列相关分析,顶内沟与背侧注意网络的大多数组成脑区之间存在功能连接。**结论:**基于脑 fMRI 的独立成分分析与基于体素的时间序列相关分析,可提取健康老年人的背侧注意网络,为进一步探索认知损伤患者的注意功能提供指导。

【关键词】 健康老年人;磁共振成像;独立成分分析;功能连接

【中图分类号】 R445.2; R741.02 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)12-1250-04

Dorsal attention network in healthy elderly: a pilot research on independent component analysis combined with correlation analysis QI Zhi-gang, WU Xia, SUN Li, et al. Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the composition of dorsal attention network with independent component analysis (ICA) and correlation analysis in healthy elderly. **Methods:** Resting-state fMRI examination was performed with 3.0T MR scanner and 8-channel head coil. After pre-process of fMRI data, ICA was performed to extract dorsal attention network. Functional connectivity to left intraparietal sulcus was performed in a voxel-wise manner. **Results:** Dorsal attention network was distributed in bilateral hemispheres, mainly in frontal and parietal lobe. And voxel-wise correlation analysis indicated that left intraparietal sulcus showed functional connectivity to most functional areas of dorsal attention network. **Conclusion:** Dorsal attention network was extracted through ICA and correlation analysis in healthy elderly, and changes of attention of cognitive impairment patients will be explored in the next step.

【Key words】 Healthy elderly; Magnetic resonance imaging; Independent component analysis; Functional connectivity

虽然阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的近记忆功能减退是大多数患者就诊的主要原因,但 AD 患者的情节记忆缺陷可能部分源于患者不能注意相关信息,并忽视无关信息,这种注意缺陷导致 AD 患者日常生活困难,并且可能是疾病的早期特征^[1]。本次研究初步分析了健康老年人的背侧注意网络(dorsal attention network, DAN),旨在为进一步用于 AD 研究奠定基础。

材料与方法

1. 一般资料

选择本院社区流行病学调查中的 25 例健康老年人作为研究对象,其中男 15 例,女 10 例,年龄 63~80 岁,平均(72.0±1.0)岁。12 例受试者有轻度高血压,所有病例均无脑卒中、精神病、药物滥用、中重度高血压、糖尿病等病史。所有受试者均进行血液生化、常规

MRI、神经心理及神经系统专科检查。神经心理检查包括简易智能量表(mini-mental state examination, MMSE)、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)、Hachinski 缺血指数量表及汉密尔顿抑郁量表。健康老年人 MMSE 评分>28, CDR 评分为 0。受试者均签署知情同意书。

2. MRI 扫描

采用 Siemens Trio 3.0T 磁共振仪,8 通道头线圈。常规行 T₁WI、T₂WI,排除有脑梗死、脑肿瘤等器质性病变的患者。静息态 fMRI 扫描采用梯度回波-平面回波序列(TE 40 ms, TR 2000 ms, 翻转角 90°, 视野 25.6 cm×25.6 cm, 矩阵 64×64, 扫描 28 层, 层厚 4 mm, 层间距 0)。采用三维磁化准备快速梯度回波序列获得 T₁WI 结构像(TE 2.2 ms, TR 1900 ms, TI 900 ms, 翻转角 9°, 视野 25.6 cm×25.6 cm, 矩阵 224×256, 共扫描 176 层, 像素大小 1 mm×1 mm×1 mm)。扫描前告知受试者保持闭眼、安静、清醒状态,在下颌两侧安置海绵垫以固定头部。头动剔除标准:平移>1 mm, 旋转>1.5°。

3. 数据后处理

静息态 fMRI 数据传入离线工作站进行后处理。

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科,磁共振成像信息学北京市重点实验室(齐志刚、孙黎、陈楠、李坤成);100875 北京,北京师范大学信息科学与技术学院(郭霞)

作者简介:齐志刚(1972-),男,安徽桐城人,博士,副主任医师,主要从事阿尔茨海默病的多模态神经影像学研究工作。

通讯作者:李坤成, E-mail:likuncheng1955@yahoo.com.cn

基金项目:国家自然科学基金(G81141018, G81271556),北京市科委重点项目(Z101107052210002)

预处理使用 SPM2 软件,首先剔除前 5 个时间点的 fMRI 数据,然后对数据进行重排,将 fMRI 数据标准化到 MNI 模板(Montreal Neurological Institute),重采样体素大小为 $8\text{ mm} \times 8\text{ mm} \times 8\text{ mm}$,采用 5 mm 半高全宽的高斯核对 fMRI 图像进行空间平滑;对每个体素的时间序列进行带通滤波,带限范围为 $0.01 \sim 0.08\text{ Hz}$ 。

独立成分分析(independent component analysis, ICA)使用 group ICA for fMRI,处理步骤包括两次的主成分分析简化、ICA 分离和重建,重建后的平均空间图被转化到 Z 轴用于显示。参照文献^[2]方法建立 DAN 模板,模板中每个功能区均为半径 5 mm 的球形,最适合成分即为 DAN,单因素 t 检验[阈值:FDR (false discovery rate)校正, $P=0.05$;最小聚簇: $k=10$ 个像素, $P<0.01$]获得组分析结果。

基于体素时间序列的相关分析使用 SPM2,以文献^[3]中的左侧顶内沟(left intraparietal sulcus, L-IPs)活性峰值体素(Tal: $X=-42, Y=-41, Z=43$)作为种

子点,获得半径为 8 mm 的球体作为模板,提取该模板内的平均时间序列,与其它脑区进行基于体素的时间序列相关分析,获得成对区域的相关系数;利用 Fisher Z 转换改善这些相关系数的正态分布,对单个 Z 值进行基于体素的随机效应 t 检验来获得与 L-IPs 有显著连接的脑区($P<0.05$,多重比较错误,强度=10 个体素)。

结 果

1. 常规 MRI 检查

13 例受试者双侧侧脑室旁少许片状异常信号提示轻度脑白质变性,19 例受试者部分脑区的脑沟裂增宽,但无明显特异性。

2. 静息态 fMRI 检查

健康老年人 DAN 包括以下区域(图 1):①前额叶,包括双侧背外侧前额叶[BA(Brodmann area)9、46]、双侧额叶眼区(BA8)、双侧运动前回(BA6)、左侧额叶内侧回(BA8)及眶额皮层(BA11);②双侧顶内沟(BA7、40);③双侧颞叶外侧皮层(右侧 BA20,左侧

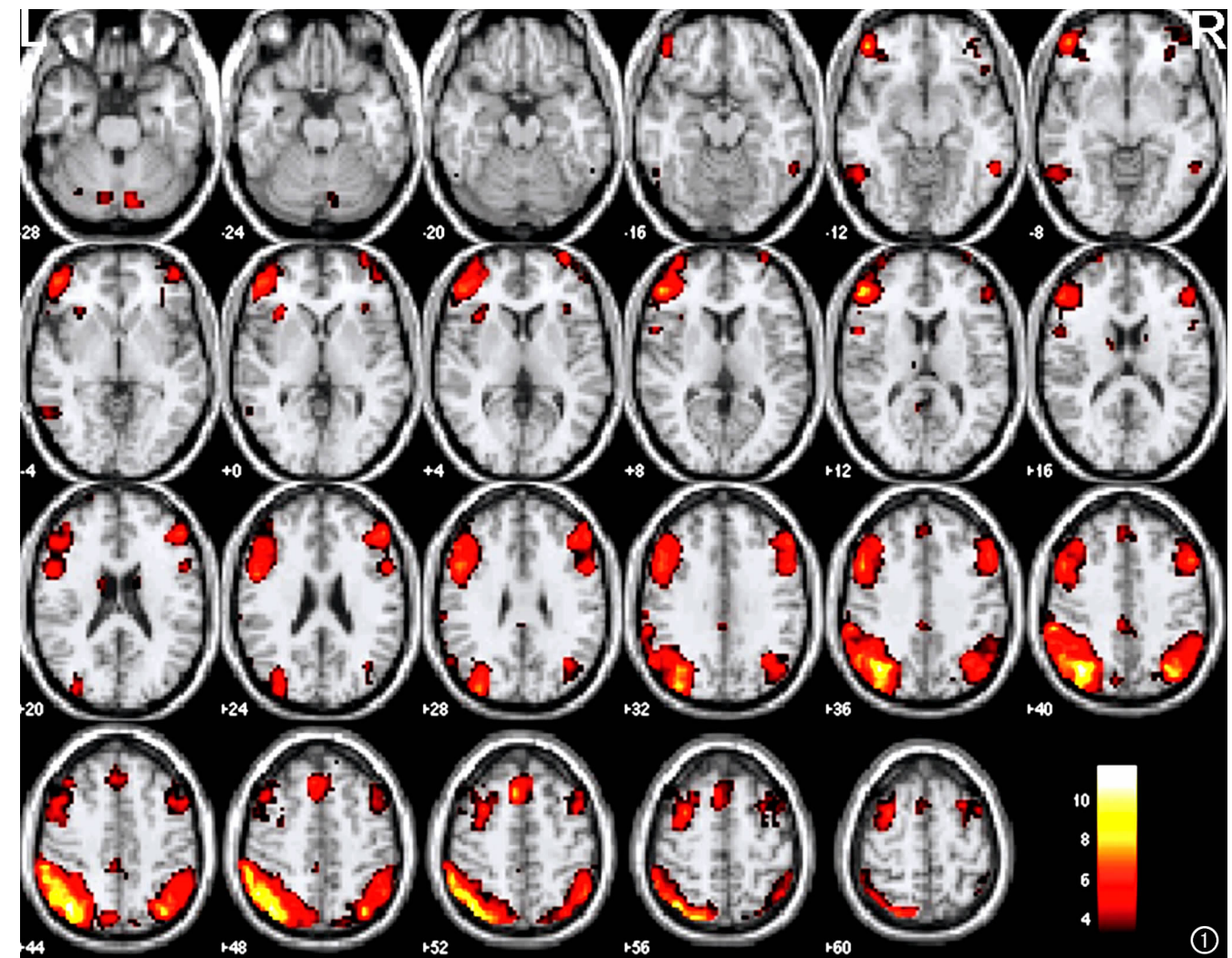


图 1 fMRI 独立成分分析提取的健康老年人 DAN,红黄色区域表示网络的活性区域,主要位于双侧额顶叶、左侧尾状核和双侧小脑半球等。

BA37);④右侧后扣带回(BA31);⑤左侧尾状核;⑥左侧岛叶/腹外侧前额叶;⑦双侧小脑半球后叶下半月小叶。健康老年人 DAN 脑区分布在双侧半球,其活性簇中活性最高体素的 Talairach 坐标见表 1。

表 1 独立成分分析显示健康老年人 DAN 组成脑区坐标

部位	BA	Talairach 坐标(mm)			t 值	簇(体素)
		X	Y	Z		
右侧背外侧前额叶	9,46	48	36	20	7.24	720
左侧背外侧前额叶	9,46	-48	38	9	8.65	1284
左侧额叶内侧回	8	-6	20	47	7.95	180
右侧顶内沟	7,40	50	-53	49	6.52	608
左侧顶内沟	7,40	-39	-68	44	10.44	1251
右侧额叶外侧皮层	20	53	-50	-8	5.52	31
左侧额叶外侧皮层	37	-53	-54	-3	4.47	80
右侧后扣带回	31	-3	-33	39	4.76	49
左侧岛叶/腹外侧前额叶	13	-32	20	0	4.95	34
左侧尾状核		-12	-2	19	4.14	11
右侧小脑后叶下半月小叶	-	36	-72	-47	5.75	129
右侧小脑后叶下半月小叶	-	12	-79	-43	5.37	57
左侧小脑后叶下半月小叶	-	-12	-79	-43	5.23	79

基于体素时间序列的相关分析以 L-IPs 为兴趣区,获得与 L-IPs 有显著连接的脑区(图 2):①双侧顶下小叶(BA40);②双侧额中回(BA10、46);③左侧中

央前回(BA6);④双侧扣带回(左侧 BA24,右侧 BA24、31);⑤右侧丘脑;⑥左侧小脑半球后叶山坡。健康老年人与 L-IPs 有显著性连接活性簇中活性最高体素的 Talairach 坐标见表 2。

表 2 健康老年人与 L-IPs 有显著性功能连接的脑区坐标

部位	BA	Talairach 坐标(mm)			t 值	簇(体素)
		X	Y	Z		
右侧额中回	10,46	33	39	17	6.04	166
右侧额中回	10	50	4	16	5.88	21
左侧额中回	10,46	-39	30	12	5.88	120
左侧中央前回	47	-50	7	27	5.79	47
左侧顶下小叶	40	-39	-36	43	7.64	1473
右侧顶下小叶	40	39	-33	38	6.88	1107
左侧扣带回	24	-12	-18	45	6.37	41
右侧扣带回	31	12	-27	37	6.02	30
右侧扣带回	24	9	5	33	5.89	16
左侧小脑山坡	-	-18	-65	-22	5.85	19
右侧丘脑	-	9	-20	15	5.95	12

讨 论

已经有多篇任务驱动 fMRI 研究报道了人脑的注意功能^[4],但是利用静息态 fMRI 进行研究的报道较少^[5]。静息态 fMRI 对于脑活性的研究是基于空间不

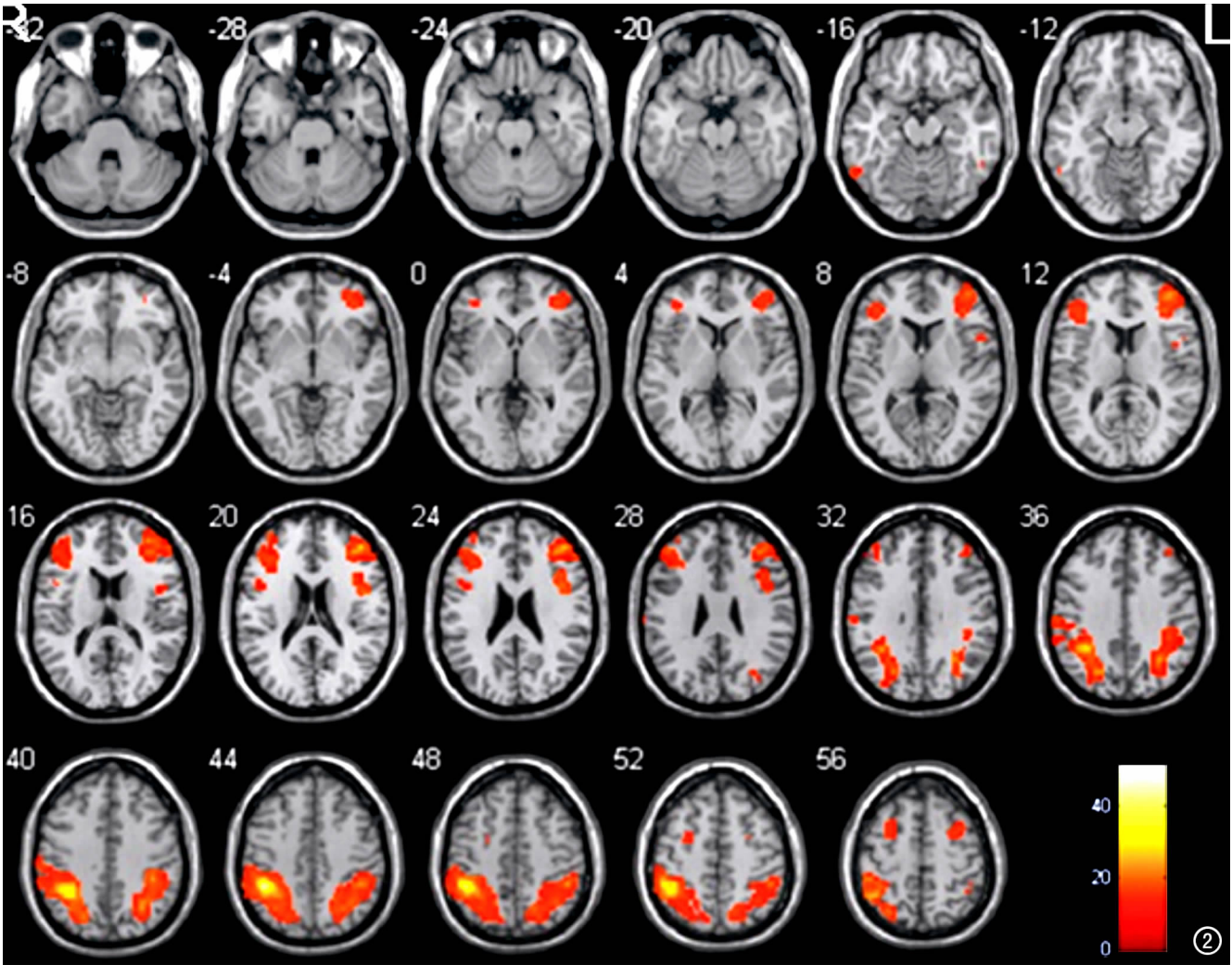


图 2 fMRI 基于体素的相关分析显示,健康老年人与 L-IPs 有显著性功能连接的脑区,图上红黄色区域表示连接活性区域,主要位于双侧额顶叶、右侧丘脑和左侧小脑半球。

同脑区神经元的血氧水平依赖信号的低频振荡($<0.08\text{Hz}$)在时间上的同步性,在此基础上获得的大范围脑活性网络可以从整体上反映脑功能改变,从而可以从全脑的角度研究多个脑区的活性及其在高级认知功能中的协同作用。

1. 注意网络的研究意义

注意是意识的选择活动,代表认知加工的最初环节。研究显示 AD 早期阶段已出现注意缺陷,早于语言及视空间功能障碍^[1],但是相对于记忆障碍,注意过程缺陷常不易被觉察,可以认为研究注意功能障碍在发现 AD 早期征象方面更有意义,这也是本次研究的出发点。

2. 背侧注意网络的空间构成

通过相同的注意网络测试任务,Fan 等^[6]利用事件相关 fMRI 呈现了人脑的警醒、定向和执行控制网络,其中定向网络分为下行反馈和上行反馈,下行反馈由额叶眼区和顶内沟组成的 DAN 负责。随着静息态 fMRI 的应用,Fox 等^[3]以顶内沟和额叶眼区作为兴趣区进行功能连接分析,Mantini 等^[2]利用 ICA,结果都得到类似任务状态下的 DAN。本研究利用 ICA 提取的 DAN 主要由额顶叶、后扣带回、顶内沟、颞叶外侧皮层、岛叶/腹外侧前额叶构成,可以看出 DAN 包括的脑区不仅限于顶内沟和额叶眼区,还包括运动前回和颞叶新皮层,这与近来的报道相一致^[7]。值得一提的是健康老年人 DAN 包括小脑半球区域。最近有文献报道,小脑半球除了具有运动协调功能外,还广泛参与认知情感调节,特别在执行、学习和记忆、情感、注意等方面起重要作用^[8]。一项视空间记忆引导眼球扫视的研究亦证实了小脑半球的激活^[9]。小脑半球参与 DAN 构成,说明小脑半球损伤会导致定向网络的活性受损。

3. 顶内沟在注意功能中的意义

顶内沟属于后顶叶的组成,其主要功能是编码视觉注意的空间位点和转移空间注意^[10],顶叶与视空间任务密切相关,当注意的物体位置发生变化时,可引起双侧顶上皮层的强激活^[11]。单侧后顶叶损伤可导致不能引导视觉注意到损伤对侧空间。最近的一项关于视觉注意任务的研究中,对类人猿的顶叶及额叶同时侵入性记录研究,显示额叶在任务中更多是自上而下的内源性方面起作用,而顶叶可能反映了自下而上的外在性的注意控制^[12]。以经典的 L-IPs 坐标为种子点的功能连接分析显示,DAN 组成脑区与 L-IPs 均存在显著性功能连接,这也从某种程度上说明了顶内沟在 DAN 中的关键作用。

本文利用两种静息态 fMRI 数据分析手段来研究 DAN。ICA 是一种纯粹基于数据的后处理方法,不需

要先验的解剖学知识来设定兴趣区,而是通过复杂运算将数据分解成多个在统计学意义上相互独立的成分。这些被称为独立成分的功能网络在生理状态下是紧密联系的,分析单个网络会忽略多个网络之间的相关性,这对于病理状态的分析是不够的。功能连接是分析兴趣区所有体素平均时间序列与全脑远隔部位体素时间序列之间的相关性,需要先验的解剖学基础来设定感兴趣区,可能会带来人为选择的偏倚。通过 ICA 获得种子点,进而分析该种子点的全脑功能连接,可以将这两种分析手段有效结合起来。

本研究用两种后处理手段来解析健康老年人 DAN,得到了较为稳定的结果,为进一步研究认知损伤患者的注意功能奠定了基础。

参考文献:

- [1] Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment[J]. *Neuropsychologia*, 2000, 38(3): 252-271.
- [2] Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 13170-13175.
- [3] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(26): 10046-10051.
- [4] Stoppel CM, Boehler CN, Strumpf H, et al. Feature-based attention modulates direction-selective hemodynamic activity within human MT[J]. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(12): 2183-2192.
- [5] Gao W, Lin W. Frontal parietal control network regulates the anti-correlated default and dorsal attention networks[J]. *Human Brain Mapping*, 2012, 33(1): 192-202.
- [6] Fan J, McCandliss BD, Fossella J, et al. The activation of attentional networks[J]. *Neuroimage*, 2005, 26(2): 471-479.
- [7] Sorg C, Riedl V, Mühlau 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.
- [8] Timmann D, Drepper J, Frings M, et al. The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review[J]. *Cortex*, 2010, 46(7): 845-857.
- [9] Nitschke MF, Binkofski F, Buccino G, et al. Activation of cerebellar hemispheres in spatial memorization of saccadic eye movements: an fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22(2): 155-164.
- [10] Synder LH, Batista AP, Andersen RA. Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review[J]. *Vision research*, 2000, 40(10-12): 1433-1441.
- [11] Vandenberghe R, Gitelman DR, Parrish TB, et al. Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(3): 661-673.
- [12] Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices[J]. *Science*, 2007, 315(5820): 1860-1862.