

·临床研究·

局灶性脑损害患者视觉注意环路的小世界网络属性分析*

徐光青¹ 兰 月² 蔡华崧³ 陈正宏¹ 裴 中⁴ 黄东锋¹

摘要

目的:探讨局灶性脑损害患者视觉注意网络的连通性及其小世界特征。

方法:对2例局灶性后顶叶损害、2例背外侧前额叶损害、2例颞叶损害(其中1例为手术前后)和1例锥体束损害患者进行静息态fMRI检测,然后进行功能网络建立和小世界属性分析。

结果:所有局灶性脑损害患者的脑功能网络在给定阈值范围(0.05—0.5)内都具有小世界属性。局灶性后顶叶、背外侧前额叶、颞叶和锥体束损害患者之间, Gamma系数差异($P<0.05$)和 Sigma系数差异($P<0.01$)均具有显著性意义。

结论:小世界网络分析为视觉注意网络的连通性研究提供了一个非常有价值的方法。我们推测,小世界网络检测方法应该可以作为局灶性脑损害神经功能损害的影像学生物标记。

关键词 视觉注意;脑损害;功能性磁共振成像;小世界网络

中图分类号:R651 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2014)-04-0316-04

Small-world network analysis of visual attentional connectivity in patients with local brain lesions/XU Guangqing, LAN Yue, CAI Huasong, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(4):316—319
Abstract

Objective: To explore the disruption of functional organization of visual attention network in patients with local brain lesions and to analyse the characters of small world network.

Method: Functional MRI (fMRI) was employed at resting state to examine the changes of functional connectivity in patients with local brain lesions, including 2 parietals, 2 frontals, 2 temporals and 1 internal capsule damager. And then, the functional network establishment and small-world network metrics (characteristic clustering coefficient and path length) were computed using graph analytical methods.

Result: In the frequency interval 0.05 to 0.5 Hz, functional brain networks in all subjects showed small-world organization of brain activity. However, there were significant differences in small-world properties of clustering coefficients(C_p) among these patients ($P<0.05$). Clustering coefficients for the visual attention networks were significantly lower, indicating the disrupted local connectivity of patients.

Conclusion: These results suggest that small-world metrics can characterize the functional organization of visual attention network in local brain lesions. Moreover, this finding further suggest that these network measures may be useful as an imaging-based biomarker for the brain damage.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510080

Key word visual attention; brain lesion; functional magnetic resonance imaging; small-world network

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.04.004

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81071608, 81372109)

1 中山大学附属第一医院康复医学科, 510080, 广州; 2 中山大学附属第三医院康复医学科; 3 中山大学附属第一医院影像医学部;

4 中山大学附属第一医院神经科

作者简介:徐光青,男,副教授; 收稿日期:2013-08-12

视觉注意是基于特定脑区对相关视觉信息资源进行适当分配的过程,在脑皮质内形成了两条通路^[1-3]:枕颞通道位于大脑腹侧,与识别客观物体有关,被称为 What 通道;枕顶通道位于大脑顶部,主要是确定物体空间位置关系,被称为 Where 通道。对视觉注意网络的连通性进行深入的研究可以帮助我们了解其功能连接特征,发现可能存在的代偿通路,从而有助于更好地探索新的、更加有效的康复对策。

随着功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术的日益成熟,使我们得以对健康及病理情况下人类中枢神经系统的功能活动进行检测。目前,神经网络研究的焦点集中在应用图论的方法分析复杂网络中关键节点间的功能依赖关系,视觉注意所涉及的脑区是一个复杂的网络系统,各个脑区(节点)间存在复杂的信号传递和相互作用,而网络连通性就是指这些节点间联系的特征和强度。传统的事件相关 fMRI 多注重功能定位以及局部脑区激活特点的研究,而忽视了这些脑区间的复杂交互作用关系,有意无意地将各个脑区看作孤立的功能单位;而基于 fMRI 的功能连接有可能对这些相关脑区间的关系进行较为系统的描述。其中以图论为基础的小世界网络(small-world network)模型能够很好地以量化指标显示脑功能区域间的连通性,这为研究脑结构和功能活动本质之间的关系提供了一个强有力的工具^[4]。这些脑功能连接的小世界网络属性都是建立在健康人和全脑损害患者的基础之上的^[5-6],然而是否适用于局灶性脑损害患者神经功能连接属性的分析和研究呢?因此,我们计划应用 fMRI 检测局灶性脑损害患者,探索小世界网络模型能否量化视觉注意网络的功能连接属性,从而可以为揭示视觉注意网络功能连接的属性及其动力学机制提供更有力的工具。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究共入选 7 例在中山大学附属第一医院神经外科和神经内科住院的局灶性脑损害患者,全部为右利手,包括后顶叶损害 2 例、背外侧前额叶损害 2 例、颞叶损害 2 例(其中 1 例进行了手术前后检测)和锥体束损害 1 例(表 1),其中锥体束损害作为非视

觉注意环路损害对照。所有受试者均经 MRI 或/和 CT 检查明确证实为颅内原发性肿瘤或脑梗死,且病灶局限(直径<5cm),没有占位效应。采用 MRI/CT 结构图像在 Damasio 模板系统进行局灶性损害的定位和体积测量,要求入选受试者脑损害病灶严格局限于对应脑区(图 1)^[7]。为保证研究对象的筛选标准统一,严格按照研究对象筛选程序由专人完成,要求负责病例入选的研究者、本院的神经影像专家和临床神经病学专家对诊断和定位意见完全统一,病例方可入选。

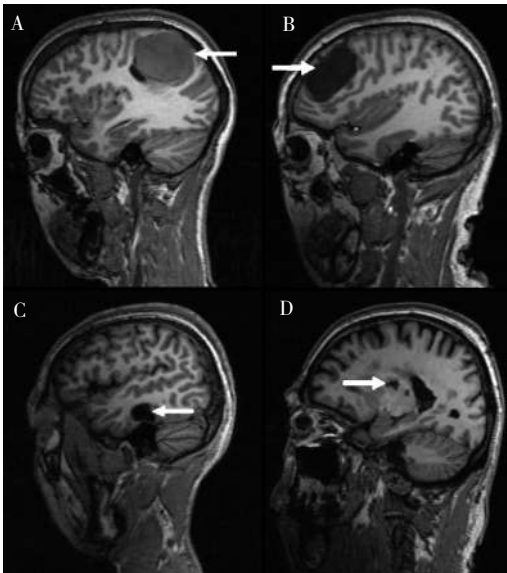
入选标准:①年龄范围:20—60 岁;②非外伤性单侧损害,经临床资料及 MRI 或/和 CT 检查明确诊断;③没有精神病及服用抗精神药物病史;④没有严

表 1 研究对象一般资料

患者	编号	年龄(y)	性别(f/m)	教育(y)	损害侧	损害部位	病变性质
sub01	DPS	58	m	11	左	内囊后肢	脑梗死
sub02	JQY	54	f	8	右	额叶	胶质瘤
sub03	YXP	52	f	8	右	顶叶	胶质瘤
sub04	YRH	20	m	11	左	颞叶	胶质瘤
sub04#	YRH	20	m	11	左	颞叶	胶质瘤(术后)
sub05	LX	53	f	5	右	额叶	胶质瘤
sub06	DOY	30	f	11	右	顶叶	胶质瘤
sub07	XLZ	38	f	15	右	颞叶	胶质瘤

f=女,m=男,y=年。

图 1 局灶性脑损害 MRI(矢状位,T1WI)定位



A 后顶叶占位(箭头所指);B 背外侧前额叶占位(箭头所指);C 颞叶占位(箭头所指);D 内囊后肢梗死(箭头所指)

重的认知障碍和失语;⑤视力正常或矫正视力正常。研究已通过中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者在研究前均签署知情同意书。

1.2 fMRI 数据采集扫描

全部受试者MR扫描均应用本单位3.0T磁共振扫描仪(Siemens)。所有扫描序列均以AC-PC连线进行定位,进行薄层扫描。

首先进行T1成像解剖扫描,128个矢状位,TR=2530ms,TE=3.39ms,TI=1100ms,矩阵 256×192 ,自旋角 7° ,视野 $256\text{mm} \times 256\text{mm}$ (FOV),层厚1.33mm,层间距0mm;然后进行静息态fMRI扫描,使用自旋回波序列(EPI),TR=2000ms,TE=30ms,扫描33层,矩阵 64×64 ,自旋角 90° ,FOV= $200\text{mm} \times 200\text{mm}$,层厚3mm,层间距0.6mm。静息状态是指保持清醒、安静和松弛的状态,要求受试者在测试过程中闭目、戴耳机,不进行任何思想活动和运动,全身自然放松。

1.3 数据处理

1.3.1 数据预处理:数据预处理过程使用SPM5(www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/)软件完成。在去除了前十个时间点的图像之后,对每个被试的功能像进行层面时间差校正和头动校正。在上述预处理的基础上,fMRI数据被进一步配准到SPM5提供的EPI标准模板上,并重采样至 $3 \times 3 \times 3$ 的等方体素,采用 $4 \times 4 \times 4$ 的高斯平滑核对fMRI图像进行平滑以提高图像的信噪比。之后,对fMRI数据进行带通滤波(0.01—0.1Hz)以减少呼吸、心跳等心理噪声的影响。

1.3.2 功能网络的建立:根据解剖脑图谱(anatomical automatic labeling, AAL)模板的定义,将每个被试的fMRI图像分割成90个感兴趣区(regions of interest, ROI),把每个感兴趣区内所有体素的时间序列进行加权平均后即可得到90个脑区的平均时间序列。为了减小受试者头动和其他脑组织信号对fMRI图像质量的影响,采用回归分析将头动参数、全脑平均信号以及白质和脑脊液信号从平均时间序列信号中剔除掉。然后,通过计算每个被试两两脑区平均时间序列之间的皮尔森相关系数,得到一个 90×90 的相关矩阵,即为该被试的脑功能连接矩阵。然后对每个被试的相关矩阵按照事先给定的阈

值二值化得到邻接矩阵,即大脑的二值化功能网络。因为不同阈值的选取会对网络的属性产生影响,因此,此处以网络密度0.05—0.5为阈值范围,步长为0.01。

1.3.3 小世界属性的计算:在得到每个被试的二值化网络之后,计算了“小世界”网络的两个主要统计性质,包括集群系数(clustering coefficient, C_p)和平均最短路径(path length, L_p)。其中,集群系数刻画的是网络的局部抱团能力而平均最短路径反应网络的全局效率。当 $\text{Gamma} = C_p / C_p\text{-rand} \gg 1$ 且 $\text{Lambda} = L_p / L_p\text{-rand} \sim 1$ 时, $\text{Sigma} = \text{Gamma} / \text{Lambda} \gg 1$,对应网络具有小世界属性。其中, $C_p\text{-rand}$ 和 $L_p\text{-rand}$ 分别表示生成100个随机网络的平均 C_p 和 L_p 。

采用SPSS 17.0进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义,双侧检验。各受试者之间Gamma系数、Lambda系数和Sigma系数采用单因素方差分析,使用Greenhouse-Geissor法校正 P 值。如果组间比较存在差异,则进一步进行Post Hoc配对 t 检验。

2 结果

对局灶性脑损害患者(包括后顶叶、背外侧前额叶、颞叶和内囊中后肢)进行小世界网络属性分析(如图2—4),所有受试者基于脑区的脑功能网络在给定阈值范围(0.05—0.5)内都具有小世界属性($\text{Gamma} = C_p / C_p\text{-rand} > 1$, $\text{Lambda} = L_p / L_p\text{-rand} \sim 1$, $\text{Sigma} = \text{Gamma} / \text{Lambda} > 1$)。进一步方差分析结果显示,局灶性后顶叶、背外侧前额叶、颞叶和锥体束损害患者之间,Gamma系数差异($P = 0.03$)和Sigma系数差异($P = 0.0014$)均具有显著性意义,而Lambda系数差异($P = 0.1211$)没有显著性意义。

小世界网络属性分析图显示,受试者sub04手术前后进行Post Hoc配对 t 检验提示,患者术后(sub04#)的脑功能网络小世界属性劣于术前,但差异($P = 0.05$)并无显著性意义。

3 讨论

人脑是一个具有多重空间和时间尺度的复杂网络,支持既分离又分散的信息处理模式,具有效率最大化和耗能最小化的特点。神经网络是感觉运动和认知过程等功能活动的基础,任何神经活动都具有

图2 局灶性脑损害患者 Gamma 系数

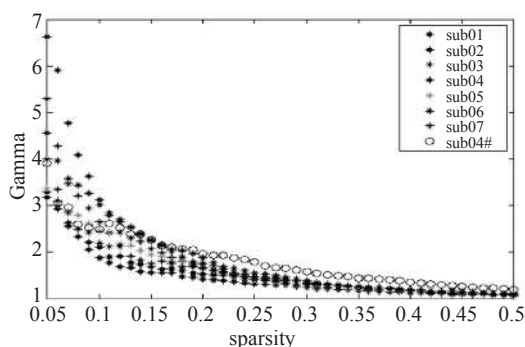


图3 局灶性脑损害患者 Lambda 系数

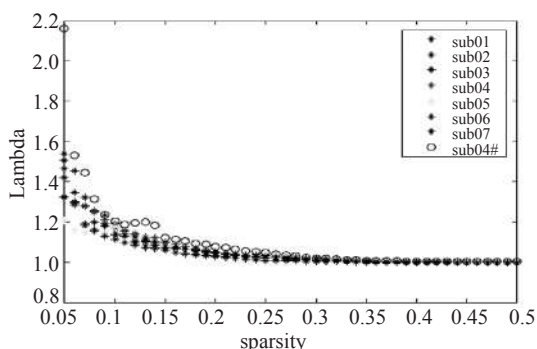
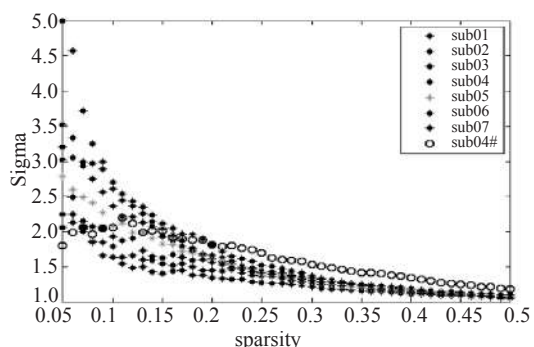


图4 局灶性脑损害患者 Sigma 系数



局限的关键脑功能区及其相关联的大范围的功能系统。大量脑成像研究证实,人脑神经网络具有广泛的小世界属性^[8-11],神经结构和功能连接均表现高度聚集性和短路径特性。这也正符合人脑信息处理具有效率最大化和耗能最小化的特点。

正常大脑功能的运转需要通过白质纤维使各皮质区域相互连接,弥散纤维束成像和功能/实际连接MRI已经广泛用来探索人脑连接结构和功能,而神经网络研究的焦点集中在应用图论的方法分析复杂

网络的结构和功能关系,这为研究脑结构和功能系统提供了一个强有力的新途径^[12]。He等^[13]采用124人的脑皮质结构像数据,利用大脑皮质54个脑区皮质厚度之间的相关性成功构建了第一个人脑结构网络,证实了由大脑皮质厚度相关性构建的人脑结构网络具有“小世界”属性。此外,正常人的视觉注意网络也具有小世界网络特征^[14]。现在小世界网络分析方法也已开始用于观察病理状况下神经活动^[6]。以往对脑神经机制研究的另一问题是没有考虑脑损害患者与正常人静息状态下神经活动的差异,这样只对事件相关任务下神经活动的差异进行比较可能会导致结论出现偏倚。静息状态下fMRI信号可表现出与刺激或活动无关的时间性低频波动,在常规分析时这种信号变化被作为噪音处理。但现在人们认识到这种信号变化可能反映了功能相关脑区的血流和血氧改变。如果确实是这样,不同脑区间信号变化的相关性可能反映了这些脑区间固有的神经功能连接。近年来采用这种方法,发现在功能相关的脑区,低频波动表现出同步性极高的时间相关性^[15]。这些发现提示静息状态下功能相关脑区的低频波动相关性反映了这些区域间的功能连接属性。也有研究显示,静息态神经网络与任务相关神经网络具有高度的一致性,说明静息态神经网络属性分析是一种非常有价值的脑功能研究手段^[16]。因此,我们在本研究中采用小世界网络模型,从网络功能连接水平检测和评价了局灶性脑损害患者视觉注意网络的连通性。

集群系数刻画的是网络的局部抱团能力,而平均最短路径反映网络的全局效率。本研究采用小世界网络分析,探讨局灶性脑损害患者的脑功能连通性发现,所有基于脑区的脑功能网络都具有小世界属性。但是,他们之间的Gamma系数和Sigma系数存在显著差异,而Lambda系数没有差异,提示局灶性脑损害患者脑神经网络的小世界属性主要表现为局部抱团能力的损害,而反映全脑效率的平均最短路径没有受损。因此,我们推测小世界网络检测方法应该可以作为局灶性脑损害神经功能损害的影像学生物标记。另外,受试者sub04术后(sub04#)的脑功能网络小世界属性劣于术前,与术前比较差异虽

(下转第359页)