·临床研究·

基于独立成分分析的脑卒中感觉运动网络功能连接异常的研究*

吴 杰[1] 赵智勇[1] 唐朝正[2] 宫家玉[1] 王鹤玮[2] 孙莉敏[2,3] 贾 杰[2,4] 范明霞[1,4]

摘要

目的:运用独立成分分析(independent component analysis, ICA)探讨脑卒中偏瘫患者感觉运动网络功能连接变化。

方法:收集33例慢性期左侧皮质下脑卒中患者和34例年龄、性别相匹配的健康志愿者的静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)数据,采用组ICA方法提取出健康对照组与脑卒中患者组的感觉运动网络,并运用双样本*t*检验($P<0.05$,AlphaSim校正)比较其组间差异。

结果:与健康对照组相比,ICA提取出的感觉运动网络(包括背侧、腹侧、左侧和右侧感觉运动网络)在患者组均显示其内功能连接明显下降,具体涉及脑区有:背侧感觉运动网络内的左侧中央前回和右侧中央后回,腹侧感觉运动网络内的左侧中央后回,左侧感觉运动网络内的左侧辅助运动皮质和右侧中央后回,右侧感觉运动网络内的左侧中央前后回。

结论:脑卒中偏瘫患者涉及全身感觉运动功能连接网络损伤,ICA为更加全面了解感觉运动功能损伤机制提供了一种新的有效途径。

关键词 静息态;磁共振成像;卒中;独立成分分析;感觉运动网络

中图分类号:R493,R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-06-0607-06

A resting-state fMRI study of sensorimotor network in stroke based on independent component analysis/ WU Jie, ZHAO Zhiyong, TANG Chaozheng, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(6): 607—612

Abstract

Objective: To investigate the abnormal functional connectivity of sensorimotor network in stroke hemiplegia by using independent component analysis (ICA).

Method: Thirty-three chronic stroke patients with left subcortical lesions and thirty-four age- and sex- matched healthy subjects were performed resting-state fMRI examination. Sensorimotor network were identified by conducting a group ICA and compared between the two groups by using two sample *t*-test($P<0.05$, AlphaSim corrected).

Result: Four sensorimotor networks demonstrated significantly reduced functional connectivity in stroke patients compared with healthy controls. Specifically, stroke patients showed decreased functional connectivity in the left precentral gyrus and right postcentral gyrus within dorsal sensorimotor network, in the left postcentral gyrus within ventral sensorimotor network, in the left supplementary motor network and right postcentral gyrus within left sensorimotor network, in the left precentral and postcentral gyrus within right sensorimotor network.

Conclusion: The stroke hemiplegia displayed multiple sensorimotor networks impairments, and ICA approach

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.001

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471651);国家自然科学基金青年项目(81401859);国家科技部"十二五"支撑计划项目(2013BAI10B03);上海市卫生和计划生育委员会项目(201440634);上海市闸北区卫生局项目(面上2014MS06)资助

1 华东师范大学物理与材料科学学院 上海市磁共振重点实验室,上海,200062; 2 复旦大学附属华山医院康复科; 3 上海第三康复医院; 4 通讯作者

作者简介:吴杰,女,硕士研究生;收稿日期:2017-02-28

can provide new insights in comprehensively understanding the mechanism of stroke motor deficits.

Author's address Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance, East China Normal University, Shanghai, 200062

Key word resting-state; magnetic resonance imaging; stroke; independent component analysis; sensorimotor network

脑卒中后超过半数以上的患者都会遗留一定程度的运动功能障碍，对患者的日常生活十分不利[1]。大量神经影像学研究表明，皮质下脑卒中会造成远离病灶以外感觉运动皮质功能受损，因此，了解卒中后偏瘫患者的感觉运动功能网络受损状况对病情严重程度的评估和康复干预治疗均具有积极的参考指导作用。静息态功能磁共振成像（resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI）因其简单易行的操作模式和对人脑自发神经活动的有效解读，现已成为研究脑卒中运动功能恢复神经机制的一种有效手段。由于偏瘫患者不仅局限于手运动功能障碍，故仅以对应于手运动功能的初级运动皮质（primary motor cortex, M1）区域为种子点的功能连接分析难以全面客观地反映偏瘫患者所涉及的感觉运动网络受损状况。而基于数据驱动的独立成分分析（independent component analysis, ICA）不需要先验假设，可将磁共振信号直接分离成一系列的独立成分，不同成分对应于相应的静息态网络[2—3]。故本研究拟对一组偏瘫患者的rs-fMRI数据，采用ICA功能连接分析提取出感觉运动网络，并与正常对照组比较其差异，可为进一步阐明脑卒中偏瘫患者的感觉运动功能受损机制提供更多有价值的信息。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究选取来自复旦大学附属华山医院康复科的脑卒中偏瘫患者和就近招募的性别及年龄匹配的健康被试。患者在本次病变以前和正常健康被试均为右利手。所有患者在进行MRI扫描之前均进行了认知功能量表（mini-mental state examination, MMSE）评测和上肢（包括手和腕部）运动功能评定（Fugl-meyer assessment of hand and wrist section, FMA-HW，最大值为24分）。患者入组标准如下：首次发病且病灶位于皮质下；发病后至少3个月；只具有运动障碍；MMSE≥27。所有临床评定均由华山医院康复科的一位专家完成。所有被试的排除标准为：有磁共振禁忌症；严重的四肢偏瘫；有神经或精神疾病史；有手运动功能障碍史。

最终入组的正常健康人共34例，其中男性26例，女性8例，平均年龄为60±10.1岁。患者组共33例，其中男性29例，女性4例，平均年龄为60±8.6岁，两组被试年龄和性别差异无显著性意义（$P>0.05$）。患者组中缺血性卒中18例，出血性卒中15例，病灶均位于左侧皮质下，以累及基底核区为主。患者组的MMSE平均值为28.85±1.20，FMA-HW平均值为9.5±8.1；平均病程16.1±17.6个月。

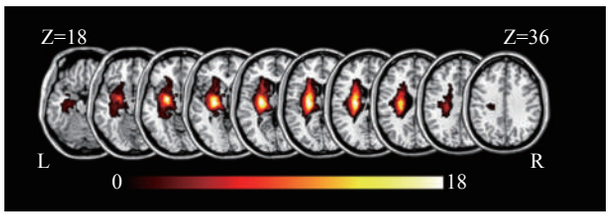
本实验研究设计经过华东师范大学伦理委员会批准，所有被试均在签署知情同意书后进行磁共振成像扫描。

1.2 磁共振成像数据采集

磁共振扫描仪为德国西门子3.0 Tesla超导磁共振成像系统，扫描用线圈为标准12通道相控阵头部线圈。扫描时告知被试放松、闭上眼睛，保持头不要动。本研究所需的实验数据扫描顺序依次为：初定位像、用于分割配准的高分辨T1加权结构像、确认病灶位置的常规T2加权像、静息态功能磁共振数据。其扫描参数分别如下：①高分辨T1加权结构像：快速梯度回波序列(magnetization prepared rapid gradient echo imaging, MPRAGE)，矢状位192层，层厚1mm，层间距0.5mm，TR=1900ms，TE=3.42ms，FOV=240mm×240mm，采集矩阵为256×256；扫描时间共363s。②T2加权像：快速自旋回波序列，轴向横断位30层，层厚5mm，无层间距，TR=6000ms，TE=93ms，FOV=220mm×220mm，采集矩阵为320×320；扫描时间共86s。③静息态功能磁共振成像：平面回波序列(echo planar imaging, EPI)，横断位30层，层厚4mm，层间距0.8mm，TR=2000ms，TE=30ms，倾斜角=90°，FOV=220mm×220mm，采集矩阵为64×64。采集时间共8min6s，前6s为空扫，后8 min时间内采集获取到240个时间点。

每个患者的病灶体积由一名经验丰富的放射科医生确定。运用MRIcron软件逐层手动描绘出T2加权像信号异常部位轮廓,得到患者的病灶mask,并将 T2加权图像标准化到MNI空间上。将患者的病灶mask求和最终得出病灶叠加图,展示并叠加在MRIcron提供的标准模板上(图1)。

图1 患者组的病灶分布图



L:左侧;R:右侧,彩色条表示病灶重叠程度;坐标为MNI空间坐标z值从-18到36,层间距为6mm

1.3 rs-fMRI数据分析

1.3.1 空间预处理:采用SPM8(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)软件包对静息态功能磁共振成像数据进行预处理。首先去除前10个时间点数据,然后对数据进行时间层校正和头动校正,标准化之后将图像重采样,体素大小为3mm×3mm×3mm,采用半高宽为6mm的各向同性的高斯核对标准化之后的数据进行空间平滑。经过头动分析后,排除掉平动超过2mm,转动超过2°的被试者,用于进一步的统计分析,所有受试者均符合标准。

1.3.2 独立成分分析:使用MICA软件包对平滑后的所有受试者(患者和正常人)数据进行组ICA分析[4]。ICA方法对预处理后的fMRI数据分析具体分为以下三步:①数据降维;②ICA运算;③个体成分重建(back-reconstruction)。采用MICA软件包自带的成分数估计算法和Subject Order-Independent Group ICA (SOI-GICA)算法,进行100次上述分析得到每个成分的空间图谱和时间序列。个体水平成分空间图谱经过z转化,每个体素的z值代表该体素在本成分中的贡献程度,即网络功能连接值。参照以往文献[5]肉眼挑选感觉运动网络。

1.3.3 统计学分析:①将患者组和正常对照组的感觉运动网络合并为一组,采用SPM工具包对整组被试的感觉运动网络进行单样本t检验(FDR,$P<0.005$,cluster size>100)制作感觉运动网络mask。②在上一步得到的mask内对感觉运动网络进行双样本t检验得到脑卒中患者组与健康对照组之间的差异。③REST软件中对双样本结果进行阈值为$P<0.05$的AlphaSim矫正(单个体素的阈值为$P<0.01$,最小团块大小为55个体素)。

1.3.4 ICA构建的感觉运动网络脑区分布与代表手运动功能的M1区种子点的位置关系:采用1.3.3①方法在34例健康被试内对挑选的感觉运动网络进行单样本t检验(FDR,$P<0.005$,cluster size>100),得到健康人的感觉运动网络空间图谱,并将感觉运动网络和功能连接分析种子点M1(MNI坐标为±38,-22,56,半径大小为6mm)[6]同时叠加并呈现在BrainNet Viewer工具包的标准模板上,肉眼观察网络空间图谱与M1的位置分布关系。

2 结果

2.1 ICA分析结果

ICA自动估计出48个成分,提取到感觉运动网络包括背侧感觉运动网络(dorsal sensorimotor network,dSMN)、腹侧感觉运动网络(ventral sensorimotor network,vSMN)、左侧感觉运动网络(left sensorimotor network,lSMN)和右侧感觉运动网络(right sensorimotor network,rSMN)(图2)。dSMN脑区主要分布在双侧中央前回、中央后回、辅助运动皮质、楔前叶以及扣带回中部。vSMN脑区主要分布在双侧腹侧中央前回、中央后回,双侧辅助运动皮质、脑岛及双侧小脑。lSMN脑区主要分布在左侧初级感觉运动皮质(包括旁中央小叶)、前运动皮质、辅助运动皮质、扣带回中部、顶下小叶、顶上小叶、枕上回,以及右侧小脑前叶、中央后回、额上回。rSMN脑区主要分布在右侧初级感觉运动皮质(包括旁中央小叶)、前运动皮质、辅助运动皮质、扣带回中部、顶下小叶、顶上小叶,以及左侧小脑前叶、中央后回、颞中回。

2.2 感觉运动网络组间差异统计分析结果

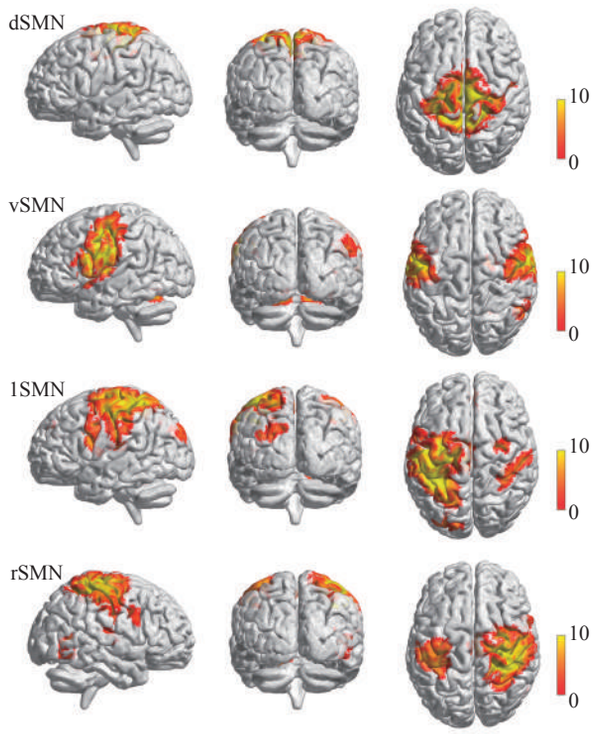
与健康对照组相比,患者组的这四个感觉运动网络都出现功能连接(functional connectivity, FC)显著降低的脑区,未出现功能连接显著增加的脑区。主要涉及脑区为:dSMN的左侧中央前回和右侧中央后回,vSMN的左侧中央后回,lSMN的左侧

辅助运动皮质和右侧中央后回，rSMN的左侧中央前、后回(图3，表1)。

2.3 ICA构建的感觉运动网络脑区分布与代表手运动功能的M1区种子点的位置关系

dSMN与vSMN几乎均未包含双侧M1区种子点，lSMN充分包含左侧大脑半球内M1区种子点，而rSMN充分包含右侧大脑半球M1区种子点(图4)。

图2 ICA解析出的4个感觉运动网络



FDR校正，$P<0.005$，连续体素>100。dSMN:背侧感觉运动网络；vSMN:腹侧感觉运动网络；lSMN:左侧感觉运动网络；rSMN:右侧感觉运动网络

表1 脑卒中患者相对正常被试感觉运动网络中功能连接降低脑区

网络	脑区	布罗德曼分区	体素值	t值	峰值坐标		
					x	y	z
dSMN	左侧中央后回	3	66	5.32	-24	-33	57
	右侧中央前回	4	68	4.77	18	-33	57
vSMN	左侧中央后回	3	45	4.02	-42	-15	45
lSMN	右侧中央后回	2/3	146	4.96	51	-21	42
	左侧辅助运动区	6	56	4.94	-3	0	57
rSMN	左侧中央后回/中央前回	3/2/4	249	5.82	-39	-36	

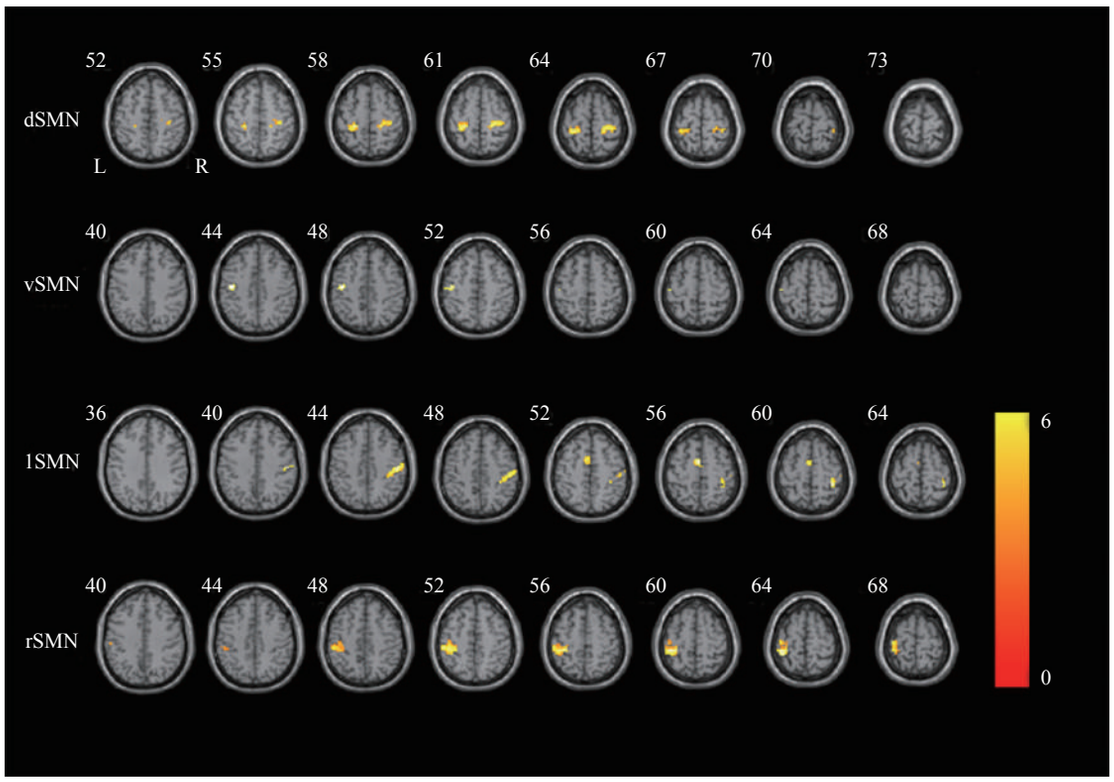
3 讨论

本研究采用ICA方法对一组较大样本量单侧皮质下脑卒中的静息态fMRI数据进行功能连接分析，结果发现，ICA提取出的感觉运动网络(背侧、腹侧、左侧和右侧感觉运动网络)均显示其内脑区功能连接明显下降，这说明卒中病变对偏瘫患者的感觉运动系统造成了多范围全面损伤。

正常健康人的dSMN脑区空间分布显示左右对称，主要涉及背侧初级感觉运动皮质和辅助运动皮质。该网络稳定性很高，是ICA研究中最稳定的网络之一，故在采用ICA考察运动功能受损的脑卒中网络异常及恢复机制的研究中，dSMN是主要研究网络[4]。与正常对照组比较，患者组dSMN中的双侧感觉运动皮质的功能连接都显示明显降低。依据人脑中央前回的精细定位关系，dSMN应该负责人体双侧颈部、躯干和下肢的感觉运动功能[7]，此结果暗示支配相应身体部位的脑感觉运动功能受到了损伤。值得注意的是，本研究ICA提取的dSMN和vSMN基本未包含与手运动功能对应的运动皮质(图4)，由此可见，仅仅考察dSMN和vSMN并不能为探讨脑卒中上肢运动功能障碍相关的感觉运动受损神经机制提供充足信息。另外，本研究还发现vSMN内的左侧中央后回功能连接显著下降，这可能提示卒中病变对该网络主要负责的人体面部，包括颌、舌部感觉功能造成了负面影响[4,6]。

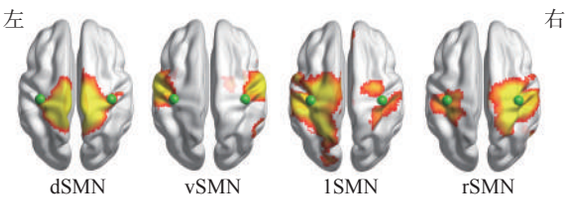
本研究采用ICA自动估计成分数方法，解析出一对偏侧性感觉运动网络，即lSMN和rSMN。以往的ICA研究几乎未对这两个基本对称性分布的感觉运动网络有所报道，这可能与研究者通常采用预设成分数的影响有关[5]。为了检验这两个网络是否具有可重复性和稳定性，在移除33个脑卒中患者被试数据之后，仅对入组的34个正常健康人数据进行组ICA分析，采用自动估计成分数方法，依然挑选出lSMN和rSMN，说明这两个网络具有一定稳定性，并非特异于本研究中的脑卒中患者数据。我们发现，这两个网络的脑区分布和经典的任务态单侧手运动激活脑区具有高度一致性[9]，即包括了初级运动皮质、初级感觉皮质、次级运动皮质、小脑，以及与躯体感觉、视空间处理有关的后顶叶皮质[10]和扣带运动区[11]。从网络构建的角度来看，本研究采用

图3 脑卒中组功能连接降低脑区分布图



双样本t检验,AlphaSim校正,$P<0.05$。L:左侧;R:右侧;彩色条代表T值。dSMN中功能连接显著降低的脑区;vSMN中功能连接显著降低的脑区;lSMN中功能连接显著降低的脑区;rSMN中功能连接显著降低的脑区。

图4 感觉运动网络与M1的位置图



绿色球体为功能连接分析采用的M1种子点(MNI坐标为±38,-22,56,半径大小为6mm)。dSMN: 背侧感觉运动网络; vSMN: 腹侧感觉运动网络;lSMN: 左侧感觉运动网络; rSMN: 右侧感觉运动网络。

ICA提取出的lSMN和rSMN相比于M1为种子点的方法获得的感觉运动网络具有明显偏侧性,且更符合单侧手运动的激活脑区模式,而后者构建出的感觉运动网络几乎呈对称性分布[12]。从方法学角度来说,基于种子点的功能连接以M1时间序列为参考,侧重全脑其他体素与M1的功能连接[13];而基于数据驱动的ICA可以自动分离生理信号和噪声,提取的成分则表征其中所有脑区之间的功能连接。因此,我们推测,ICA解析出的这对偏侧性感觉运动网络可能更适合观测以手为主的上肢运动功能障碍的相关神经作用机制,这有待进一步研究证实。

现阶段较多研究采用以M1为种子点考察脑卒中运动功能受损患者网络连接异常模式[11,13],结果表明单侧皮质下卒中会导致两脑半球间功能连接变化,并普遍发现病变侧M1与健侧感觉运动网络功能连接降低。例如,Park 等采用纵向研究证实运动障碍的脑卒中患者在发病后病灶同侧M1与对侧初级感觉运动皮质功能连接降低,此功能连接异常情况会随运动功能好转得到恢复[12];本课题组郑晓慧等研究发现左侧脑卒中病灶的偏瘫患者左侧M1与对侧感觉运动皮质功能连接降低,此异常状况会在康复干预后有所恢复[14]。本研究ICA功能连接分析发现,这组右侧偏瘫患者的病灶对侧脑中央后回在lSMN网络中功能连接明显减弱,同时还发现该网络中病灶同侧的SMA功能连接明显减弱。ICA还检测出rSMN中的左侧初级感觉运动皮质功能连接

明显降低，可能进一步提示卒中病变使两脑半球间功能连接减弱。考虑到rSMN应该主导左侧肢体运动功能，我们推测此结果很可能进一步说明患者的健侧肢体会出现一定程度的功能异常，这也与以往研究报道卒中患者在做双手运动时健侧手的运动执行能力会减弱的发现相吻合[15]。值得一提的是，基于种子点功能连接分析需要分别以两侧M1为种子点才能够比较完整反映出单侧皮质下卒中病灶对半球间功能连接的损伤作用[13]。而ICA确定的一个成分数就可以同时解析出这4个感觉运动网络，并显示卒中组的这4个网络的功能连接都出现明显异常，这从一定程度上表明ICA比种子点功能连接方法探究偏瘫患者的感觉运动功能损伤机制更加全面和有效。

越来越多的功能连接研究表明，感觉运动网络是易遭到卒中病变攻击损伤的核心网络。与感觉运动功能相关的运动高级认知调控网络，例如额顶网络、执行控制网络及运动注意网络等也会发生功能损伤或代偿，即所谓功能重组[4]。而ICA恰巧具有这种构建多网络的功能，即选择网络适宜的成分数，可以同时考察脑卒中病变导致的这些多网络变化，甚至能够进一步弄清这些网络之间的相互作用影响，这也是我们下一步研究关注的重点。虽然初学者对ICA分离出的成分进行识别和解读具有一定难度，而设定不同的成分数会导致ICA的结果发生改变从而参入人为因素，但ICA目前已被运用到多种疾病的静息态功能磁共振数据的分析研究中[16—17]，证实了其具有的科学性和客观性。目前，更有不少优秀的ICA算法已被提出，包括Fast ICA、Informax等。概而言之，rs-fMRI的数据处理分析方法各有其侧重点和敏感性，但有效的利用不同数据处理方法可以促进我们更好地探索和理解脑卒中皮质功能重组机制。本研究初步结果表明，在脑卒中运动功能障碍神经机制研究中，除了常规采用以M1为种子点的功能连接分析外，ICA功能连接分析可能为更全面了解偏瘫患者涉及全身多个感觉运动功能连接网络损伤提供了一种新的有效途径。

参考文献

[1] Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery[J]. Ann Neurol, 2008,63(3):272—287.

[2] Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, et al. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012,33(1):180—187.

[3] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005,360(1457):1001—1013.

[4] Wang C, Qin W, Zhang J, et al. Altered functional organization within and between resting-state networks in chronic subcortical infarction [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4):597—605.

[5] Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al. Correspondence of brain's functional architecture during activation and rest [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(31):13040—13045.

[6] Yin D, Song F, Xu D, et al. Patterns in cortical connectivity for determining outcomes in hand function after subcortical stroke [J]. PLoS One, 2012,7(12):e52727.

[7] Sun JR. Introduction of Brain Sciences [M]. Beijing: Peking University Press, 2001: 180—196.

[7] 孙久荣.脑科学导论[M].北京：北京大学出版社,2001：180—196.

[8] Power JD, Cohen AL, Nelson SM, et al. Functional network organization of the human brain [J]. Neuron, 2011,72(4):665—678.

[9] Wexler BE, Fulbright RK, Lacadie CM, et al. An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands [J]. Magnetic Resonance Imaging, 1997,15(4):385—396.

[10] Fogassi L, Luppino G. Motor functions of the parietal lobe [J]. Curr Opin Neurobiol, 2005,15(6):626—631.

[11] Amiez C, Petrides M. Neuroimaging evidence of the anatomo-functional organization of the human cingulate motor areas [J]. Cereb Cortex, 2014,24(3):563—578.

[12] Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke [J]. Stroke, 2011,42(5):1357—1362.

[13] Jiang T, He Y, Zang Y, et al. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task [J]. Hum Brain Mapp, 2004,22(1):63—71.

[14] Zheng X, Sun L, Yin D, et al. The plasticity of intrinsic functional connectivity patterns associated with rehabilitation intervention in chronic stroke patients [J]. Neuroradiology, 2016,58(4):417—427.

[15] Grefkes C，Nowak DA，Eickhoff SB，et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging[J]. Ann Neurol，2008，63(2)：236—246.

[16] Song J, Qin W, Liu Y, et al. Aberrant functional organization within and between resting-state networks in AD[J]. PLoS One, 2013，8(5)：e63727.

[17] Tessitore A, Amboni M, Esposito F, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait[J]. Parkinsonism Relat Disord，2012，18(6)：781—787.