

运用动态因果模型探究精神分裂症异常有效连接

徐静^{1,2}, 李德民¹, 聂彬彬², 王静娟², 宋银南^{1,2}, 刘哲宁³, 单保慈²

(1.郑州大学物理工程学院, 郑州 450001; 2.中国科学院高能物理研究所核辐射与核能技术重点实验室, 北京 100049; 3.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011)

【摘要】 目的:探讨精神分裂症患者异常的有效连接。**方法:**对25例精神分裂症患者和27例对照组进行N-back任务下的功能磁共振扫描,采用全脑连接和建立广义线性模型相结合,选取两组间有激活差异且存在连接差异的脑区为感兴趣区,加入到动态因果模型。**结果:**确定感兴趣区为左侧内侧前额叶、左侧后扣带回和左侧中扣带回,精神分裂症患者和对照组存在相反的有效连接。**结论:**两种方法结合更加客观的展示了精神分裂症患者前额叶有功能异常,可能与工作记忆下降有关;另存在方向相反的有效连接,提示患者的无意识“经验”存在缺陷,导致对中性事件产生错误的过多的归因。

【关键词】 精神分裂症; 动态因果模型; 感兴趣区; 任务态功能磁共振

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2014)06-0981-04

Abnormal Effective Connectivity in Schizophrenia: Dynamic Causal Modelling

XU Jing^{1,2}, LI De-min¹, NIE Bin-bin², WANG Jing-juan², SONG Yin-nan^{1,2}, LIU Zhe-ning³, SHAN Bao-ci²

¹Physical Science and Technology College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; ²Key Laboratory of Nuclear Radiation and Nuclear Energy Technology, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ³Institute of Mental Health, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To investigate abnormal effective connectivity of schizophrenia. **Methods:** 25 patients with schizophrenia and 27 healthy control subjects were recruited to complete the functional magnetic resonance imaging(fMRI) scanning in an n-back task, whole-brain connection combined generalized linear models to determine the region of interests that have activation difference and connection difference between the two groups, dynamic causal modelling was applied to explore the effective connectivity between two groups. **Results:** The region of interests were identified as Superior frontal gyrus medial, Posterior cingulate gyrus and Middle cingulate gyrus. Compared with healthy controls group, the schizophrenia patients had opposite effective connectivity. **Conclusion:** The findings suggest that the prefrontal functional abnormalities may be associated with deficits of working memory in schizophrenia, and that the abnormal effective connectivity may impair patient's unconscious "experience", finally leading to a neutral event occurs excessive error.

【Key words】 Schizophrenia; Dynamic causal modelling; Regions of interest; Task fMRI

精神分裂症是一种严重的精神疾病,并且存在广泛的认知功能障碍^[1,2],工作记忆障碍是精神分裂症认知障碍的重要表现之一,也是精神分裂症的核心症状,研究认为可能是其他精神症状存在的基础^[3-5]。工作记忆指在进行复杂任务时,对必要信息的短期存储和操纵,对学习、推理、问题解决等认知活动很重要^[6,7]。工作记忆的评估多用N-back实验范式^[8],是当前精神分裂症神经认知研究的热点和常用范式^[9]。精神分裂症的认知障碍,影响患者的预后。目前对其病理机制及工作记忆所涉及的脑区仍无明确的结论。现有研究有效连接时选取的感兴趣区没有一致性,均是基于先验知识,这可能会影响结果的客观性^[10]。

动态因果模型是将神经动力学模型与血液动力学模型相结合来描述神经元被激活到输出BOLD信号的过程,把大脑看成一个具有因果关系的动态的非线性系统,常用研究手段是选定感兴趣区,外界输入的刺激作为对脑区的扰动,并导致状态变量的变化,最后得到系统的输出,即血氧水平信号变化,根据观测到的fMRI数据对模型参数进行估计和调整,使得模型和观测到的数据达到最佳拟合,从而得到最优模型。动态因果模型具有真实模拟大脑动态变化的优势而得到广泛应用。但DCM依赖脑区预先选定的缺陷,本文采用数据驱动加模型驱动的方式确定感兴趣区,数据驱动不需要假设潜在的生物学知识,完全从数据出发,是一种探索性的分析;模型驱动属于验证性分析,相结合之后从基于全脑的整体而客观的角度处理数据,分析有效连接,可以增强fMRI数据的解释功能和统计功能。

【基金项目】 国家自然科学基金(81201147)

通讯作者:单保慈,E-mail: shanbc@ihep.ac.cn;刘哲宁,E-mail: zningl@163.com

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 精神分裂症患者组 收集中南大学湘雅二医院精神科住院和门诊治疗且诊断明确的精神分裂症患者25例。所有患者符合以下入组标准: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年龄在18~45岁;③汉族人,右利手;④九年及以上教育年限;⑤无神经系统疾病史或重大躯体疾病史;⑥无酒精或药物滥用或依赖史;⑦无电休克治疗史;⑧影像学检查前6小时之内未使用任何药物;⑨理解研究的内容,希望参加并能够完成整个实验,并签署知情同意书。

1.1.2 对照组 选择27例性别、年龄及受教育年限与精神分裂症患者组相匹配的健康志愿者作为对照组。所有对照被试入组标准除了不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,以及一级亲属没有精神疾病的诊断,其余均与患者组的入组标准一样。

1.1.3 一般资料 精神分裂症组最后有21例有效的功能磁共振数据,对照组是24例有效,两组在性别构成、年龄和教育程度等方面均无统计学显著性差异($P>0.05$),见表1。

表1 精神分裂症患者和正常对照组的一般资料($\bar{x}\pm s$)

	精神分裂症患者组(n=21)	正常对照组(n=24)	t值	P值
年龄(年)	23.86±6.069	22.08±3.775	-1.193	0.239
教育年限(年)	12.67±2.198	13.42±1.886	1.232	0.225
WAIS常识	16.84±4.045	20.42±4.045	2.878	0.647
WAIS编码	66.32±14.024	90.29±4.020	5.568	0.965
阳性症状总分	12.14±7.016	-	-	-
阴性症状得分	30.38±25.596	-	-	-
性别	男/女 11/10	男/女 11/13	χ^2 值 0.192	P值 0.768

1.2 方法

1.2.1 任务设计 采用N-back范式实验,包括两个任务状态,分别是2-back和0-back,采用组块设计,任务开始前4秒空白期,之后开始N-back任务,每个组块包括2秒任务指导语,40秒任务呈现;每个任务状态包括4个组块,共8个组块,组块之间20秒时间间隔,视为任务的基线状态,整个过程8分20秒。

1.2.2 数据采集 采用飞利浦Gyrosan公司生产的3.0T超导型磁共振成像扫描仪,在标准的头线圈内完成扫描,用泡沫垫子限制头部运动。在轴向位置利用平面回波序列进行采集,扫描参数:重复时间2000ms,回波时间30ms,翻转角90°,隔层顺序扫描,

共36层,图像矩阵64×64,视野192mm×192mm,扫描层厚4mm,层间距0mm,共采集250幅功能图像。

1.2.3 数据预处理 基于MATLAB2011b平台,利用SPM8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)进行数据预处理,包括时间校正、头动校正、空间标准化(体素大小3×3×3mm³)、空间平滑(半高宽为8mm的高斯平滑核),在预处理的头动校正过程中,舍弃头动在任意方向超过1.5mm或旋转角度大于1.5度的被试,其中舍弃精神分裂症4例,对照组3例。

1.2.4 统计分析 首先是一级分析,基于单个被试建立广义线性模型,并进行参数估计,然后是二级分析,采用t检验方法进行统计检验,组分析确定激活区,通过单样本t检验($P<0.001$,未校正,voxels>200,2-back任务状态vs基线状态)获得对照组内的激活区域,通过双样本t检验获得相对于对照组,精神分裂症组激活有显著性差异的脑区($P<0.001$,未校正,voxels>10)。结果如下:图1是对照组任务下激活脑区,图2是对照组与精神分裂症患者组对比激活下降的脑区。结果显示任务态下对照组有激活,并且建模分析后激活有差异的脑区见表2。

表2 选取脑区及坐标

脑区	坐标		
	X	Y	Z
Temporal_Sup_R(STG.R)	45	-25	7
Cingulum_Mid_L(DCG.L)	-9	-16	43
Cingulum_Post_L(PCC.L)	0	-52	22
Precuneus_L(PCUN.L)	-9	-40	61
Frontal_Sup_Medial_L(MPFC.L)	0	53	34

表3 脑解剖图谱脑区命名及缩写

Regions	Abbr.	Regions	Abbr.
Amygdala	AMYG	Orbitofrontal cortex(middle)	ORBmid
Angular gyrus	ANG	Orbitofrontal cortex(superior)	ORBsup
Anterior cingulate gyrus	ACG	Pallidum	PAL
Calcarine cortex	CAL	Paracentral lobule	PCL
Caudate	CAU	Parahippocampal gyrus	PHG
Cuneus	CUN	Postcentral gyrus	PoCG
Middle cingulate gyrus	DCG	Posterior cingulate gyrus	PCC
Fusiform gyrus	FFG	Precentral gyrus	PreCG
Heschl gyrus	HES	Precuneus	PCUN
Hippocampus	HIP	Putamen	PUT
Inferior occipital gyrus	IOG	Rectus gyrus	REC
Inferior frontal gyrus(opercula)	IFGoperc	Rolandic operculum	ROL
Inferior frontal gyrus(triangular)	IFGtriang	Superior occipital gyrus	SOG
Inferior parietal lobule	IPL	Superior frontal gyrus(dorsal)	DLPFC
Inferior temporal gyrus	ITG	Superior frontal gyrus(medial)	MPFC
Insula	INS	Superior parietal gyrus	SPG
Lingual gyrus	LING	Superior temporal gyrus	STG
Middle occipital gyrus	MOG	Supplementary motor area	SMA
Middle frontal gyrus	MFG	Supramarginal gyrus	SMG
Middle temporal gyrus	MTG	Temporal pole(middle)	TPOMid
Olfactory	OLF	Temporal pole(superior)	TPOSup
Orbitofrontal cortex(inferior)	ORBinf	Thalamus	THA
Orbitofrontal cortex(medial)	ORBmed		

表4 显著性差异的连接

组间双样本 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值	显著性差异连接	
	脑区 1	脑区 2
0.00	IOG.L	SFGdor.L
0.00	ITG.L	PCL.L
0.00	IPL.L	SMG.R
0.001	MOG.R	SMG.L
0.002	MOG.L	TPOmid.L
0.002	IFGtriang.R	OLF.L
0.003	CAU.R	SPG.L
0.003	ITG.L	SMA.L
0.004	DCG.L	PCUN.R
0.004	ORBsup.R	PUT.R
0.004	INS.L	REC.L
0.004	ORBsup.R	PAL.R
0.006	PUT.R	THA.R
0.007	ORBsupmed.L	PCC.L
0.008	IPL.R	SPG.L
0.008	IOG.L	MPFC.L
0.009	OLF.L	PAL.L
0.009	CAU.L	PHG.L
0.009	IFGoperc.R	IPL.L

1.2.5 全脑功能连接 利用 Wfu_Pickatlas^[12] 根据脑解剖图谱 AAL^[13] (Automated anatomical labeling) 将大脑分为 90 个脑区 (脑区命名及缩写见表 3), 提取每个被试的 90 个脑区的时间序列, 计算任意两个脑区之间的偏相关系数, 得到每个被试的 90*90 的偏相关矩阵。对两组研究对象的 4005 条功能连接的偏相关系数值进行单样本 *t* 检验, 确定精神分裂症患者组及对照组显著存在的连接, 然后采用双样本 *t* 检验对组间的 4005 条功能连接进行组间统计分析。挑选出两组存在显著性差异的连接, 其中此连接要符合两个条件: ① 功能连接的值经过单样本 *t* 检验 ($P \leq 0.001$, 未校正), 在精神分裂症组或对照组显著性存在, 即至少在一组存在; ② 该功能连接的值在组间存在显著性差异 (双样本 *t* 检验, $P < 0.001$, 未校正)。结果显示具有显著性差异的连接见表 4。

1.2.6 ROI 选取 选取任务时, 对照组有激活, 说明激活的脑区是和任务有关的, 另这些脑区在两组间有激活差异且存在连接差异的脑区作为感兴趣区, 结合组分析激活情况及每个被试的激活情况确定激活脑区的坐标, 即 DCG.L(-9, -16, 43)、PCC.L(0, -49, 28)、MPFC.L(-3, 56, 22), 感兴趣区域的球半径设为 6mm, 运用 SPM 提取每个被试的感兴趣区的时间序列。

2 结 果

首先, 确定任务作用区域, 脑区之间的连接为全

连接, 外界输入即 2-back 分别作用在三个感兴趣区, 通过贝叶斯模型选择确定最优模型, 精神分裂症患者的最优模型为外界刺激输入作用在 PCC.L, 而对照组是作用在 MPFC.L。然后依照脑区两两之间的连接不同建立模型, 对每一个被试建模 63 (4*4*4-1) 个, 运用贝叶斯模型选择中的随机效应确定组最优模型, 结果如图 3。精神分裂症患者是 PCC.L→MPFC.L、PCC.L→DCG.L 的单向有效连接, 外界刺激作用在 PCC.L, 而对照则显示为 MPFC.L→PCC.L、MPFC.L→DCG.L 的单向有效连接, 外界刺激作用在 MPFC.L。

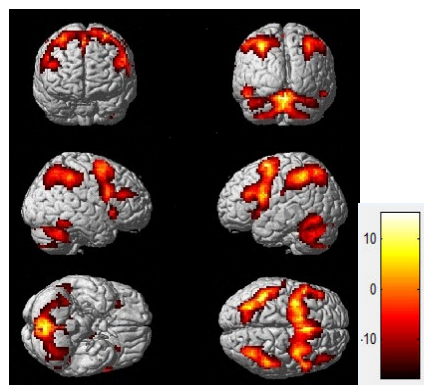


图1 对照组任务态下脑区激活情况

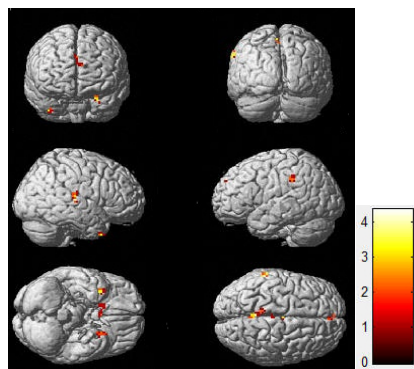


图2 对照组与精神分裂症患者相比激活下降的脑区

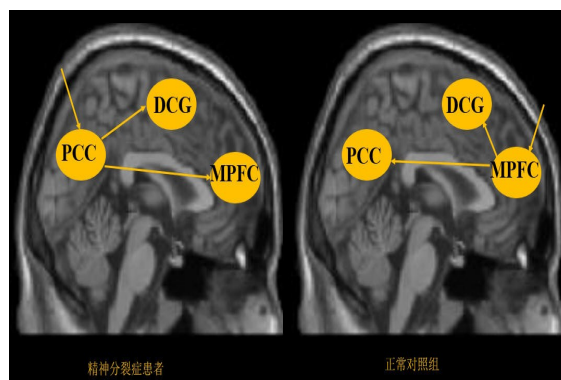


图3 精神分裂症患者与对照组的有效连接形式

3 讨 论

本文运用一种全新的有效连接方法客观的探讨精神分裂症患者的异常有效连接形式,有效连接着重考察脑区之间如何相互作用,更强调其相互作用的方向性。动态因果模型是常用的有效连接分析方法,然而以往的研究往往基于先验假设,比如感兴趣区的选取,这样的方法带有一定的主观性,本文运用模型驱动和数据驱动结合确定感兴趣区,是全新的基于全脑的客观的有效连接分析方法。

本研究结果显示,通过模型驱动结合数据驱动的方法确定的感兴趣区为DCG.L、PCC.L、MPFC.L,均为左侧,提示精神分裂症的认知障碍可能特定在左半球大脑,已有研究报告左半球对于精神分裂症听觉言语的产生幻觉有主要影响^[14,15]。有效连接分析结果发现精神分裂症患者组外界刺激作用在PCC.L,正常对照组的外界刺激作用在MPFC.L,外界刺激的作用区不同可能与脑区本身的结构和功能异常有关,前额叶异常影响工作记忆,从而导致判断、决策能力的减弱,可以推测精神分裂症患者MPFC功能有异常,精神分裂症患者前额叶有功能异常,可能与工作记忆下降有关。

本研究发现精神分裂症患者是PCC.L→MPFC.L、PCC.L→DCG.L的单向有效连接,外界刺激作用在PCC.L,而正常对照组有效连接为MPFC.L→PCC.L、MPFC.L→DCG.L的单向有效连接,外界刺激作用在MPFC.L。精神分裂症患者组MPFC.L→PCC.L、MPFC.L→DCG.L方向的有效连接缺失,导致PCC和DCG缺少来自MPFC的信息整合,而精神分裂症患者组PCC.L→MPFC.L、PCC.L→DCG.L方向连接的存在又使得MPFC、DCG接受来自PCC的一些错误传递信息,使得大脑信息整合出现问题,从而做出错误的判断,方向的不同,说明从上往下的功能可能有异常,提示患者的无意识的经验存在缺陷,导致精神分裂症患者对中性事件产生错误的过多的归因。

参 考 文 献

- 1 Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 1998, 12(3): 426
- 2 Daban C, Amado I, Bourdel M-C, et al. Cognitive dysfunc-

- tions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 2005, 39(4): 391-398
- 3 Jonides J. Working memory and thinking. *An Invitation to Cognitive Science*, 1995, 3: 215-265
- 4 Silver H, Feldman P, Bilker W, et al. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(10): 1809-1816
- 5 陈建国,蔡厚德,王岩. 精神分裂症患者的工作记忆障碍. *临床精神医学杂志*, 2003, 13(5): 308-309
- 6 Baddeley A. Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, 4(10): 829-839
- 7 Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992, 255(5044): 556-559
- 8 Owen AM, McMillan KM, Laird AR, et al. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 2005, 25(1): 46-59
- 9 Walter H, Vasic N, Höse A, et al. Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 2007, 35(4): 1551-1561
- 10 Seghier ML, Zeidman P, Neufeld NH, et al. Identifying abnormal connectivity in patients using Dynamic Causal Modelling of fMRI responses. *Frontiers in systems neuroscience*, 2010, 4: 142
- 11 Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 2003, 19(4): 1273-1302
- 12 Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 2003, 19(3): 1233-1239
- 13 Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 273-289
- 14 Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 1999, 92(2): 61-74
- 15 David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1999, 99(s395): 95-104

(收稿日期:2014-03-31)