

癫痫患者默认网络的静息态功能磁共振成像研究

张喆¹, 柯铭¹, 刘光耀³, 杨晓萍³, 陈旭辉²

(1.兰州理工大学计算机与通信学院,兰州 730050;2.厦门理工学院福建省高校物联网应用重点实验室,厦门 361024;3.兰州军区总医院影像诊断中心,兰州 730000)

【摘要】目的:分析癫痫患者静息态 fMRI 下默认网络及其潜在结构的变化。方法:对 15 名临床诊断为原发全身强直痉挛癫痫患者和 20 名正常志愿者静息态时的 fMRI 数据进行独立成分分析,依据空间最佳匹配原则挑选独立成分,研究正常被试和癫痫患者的默认网络差异,并选定默认网络中 11 个脑区构建功能连接网络,运用图论和聚类方法探讨其潜在结构的改变。结果:与正常对照组相比,患者组默认网络的脑区激活普遍下降,功能连接网络发生明显变化,且整个网络呈现出混乱的层次化结构。结论:静息态下癫痫患者的默认网络及潜在的层次化结构发生异常。

【关键词】癫痫;静息态;默认网络;功能连接;层次化结构

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)03-0363-05

A Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Default Mode Network in Epileptics

ZHANG Zhe, KE Ming, LIU Guang-yao, YANG Xiao-ping, CHEN Xu-hui

College of Electrical and Information Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China

【Abstract】Objective: To analyze the default mode network (DMN) and its latent structure of epileptics in resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). Methods: The resting-state fMRI data of 15 clinically primary epileptics and 20 normal volunteers were analyzed by independent component analysis. We selected independent component according to the best-fit criterion and analyzed the DMN network of grouping sufferers and normal samples. Finally, we constructed a functional connecting network from the chosen 11 encephalic regions in DMN with graph theory and clustering methods. Results: The encephalic region in DMN of sufferers dramatically fell and their functional connectivity network had obvious change along with the whole network presenting disordered hierarchical structure. Conclusion: The DMN and its latent hierarchical structure of epileptics in resting-state present disordered.

【Key words】Epilepsy; Resting-state; Default mode network; Functional connectivity; Hierarchical structure

癫痫是一种常见的神经系统疾病,其发作经常损害患者的意识状态。目前对癫痫发病的确切机理尚不明确,但已有的研究^[1-3]表明,通过对癫痫患者脑网络属性和不同脑区之间相互作用的研究,可以进一步深入了解其发病过程。在人脑的网络模式中,存在着一种特殊的网络模式—默认网络(default mode network, DMN),它是指一组在功能上表现为一致性的脑区,即静息状态下高活动,而在非特异注意任务执行时活动降低^[4]。主要包括内侧前额叶/腹侧扣带回前部、扣带回后部/楔前叶、角回、内侧颞叶、外侧颞叶下回等脑区。DMN 同自省、场景记忆、环境监测、意识程度等其它高级认知功能的精神活动有密切的关系。人脑 DMN 的异常已经在不同疾病的研究中被发现,比如阿尔海默症^[5],精神分裂症^[6],抑郁症^[7],肝性脑病^[8]等其它疾病^[9,10]。与此同时,部分基于静息 fMRI 的研究也发现癫痫症患者 DMN 存在异常。张

志强等^[11]研究发现默认网络在颞叶癫痫中的缺失,并发现左侧海马硬化颞叶癫痫和右侧海马硬化颞叶癫痫的部分脑区功能连接呈现出明显差异。Megan 等^[12]研究发现特发性全身性癫痫患者 DMN 中功能连接的强度与患者初次发作年龄和每次发作持续时间有着密切的联系。先前有研究^[13]从网络整体水平的角度分析了正常人的 DMN 并发现了其存在层次化结构,即包含着至少两个以上的子网络,但这种层次化结构的机制尚未完全清楚。在本研究中,以原发全身强直痉挛癫痫 (generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 病人为研究对象,采用静息功能磁共振成像技术,结合图论分析方法和聚类分析方法对癫痫患者 DMN 的结构改变情况进行研究。

1 对象与方法

1.1 对象

2012 年 2 月至 2012 年 9 月,共 18 例 (男 10 例,女 8 例)来自于兰州军区总医院临床诊断为原发全身强直痉挛癫痫患者参与了此研究。特发性全身

【基金项目】国家自然科学基金项目(61065007,61263047);甘肃省自然科学基金(0916RJZA020);兰州理工大学博士基金项目(BS14200901)
通讯作者:陈旭辉,杨晓萍

性癫痫纳入标准依据 1989 年国际癫痫分类标准,满足临床发作符合全身强直痉挛,在视频脑电图检查中可见痫样波,在常规头颅磁共振检查正常的青年患者,排除海马硬化、颞叶癫痫等局灶性癫痫患者。同期,21 例(男 12 例,女 9 例)正常健康志愿者作为对照组,均无颅内病灶及神经和精神病史。两组被试均为右利手,性别和年龄均无统计学差异。所有被试自愿参与并签署了研究内容知情同意书。本研究经兰州军区总医院医学伦理委员会批准通过。详细临床资料见表 1。

表 1 癫痫患者和正常人的临床资料

	男	女	年龄(年)	平均年龄(年)	持续时间(年)	平均持续时间(年)
癫痫患者	10	8	16~45	25.06±6.72	2~14	7.32±6.68
正常人	12	9	18~42	25.06±7.23	-	-

1.2 图像采集

所有被试均采用 SIEMENS MAGNETOM Verio 3T 磁共振扫描系统进行数据采集。实验时被试取仰卧位,头部固定,带耳机,闭眼并尽量避免特定的思维活动。首先做全脑解剖像数据采集,确定脑结构没有异常,解剖像采用三维预磁化快速梯度回波(Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo, MPRAGE or 3D MPR)序列矢状位薄层扫描模式采集,共 36 层包括小脑。解剖像扫描参数:重复时间 (TR)=1900ms,回波时间(TE)=2.52ms,观察野(FOV)=240,层厚=1mm,层间隔(gap)=0.182mm,Matrix=256×256,扫描时间是 335s。功能像采用基于梯度回波的平面回波(GRE-EPI)序列,扫描参数:TR=2000ms,TE=30ms,FOV=240,层厚=3.8mm,层间隔=0.4mm,Matrix=64×64,层数=35 层,扫描时间是 400s。

1.3 数据预处理

功能像数据的预处理采用DPARSF(<http://restfmri.net/forum/index.php>)软件来进行,包括:时间层间校正、头动校正、空间标准化、滤波(0.001HZ~0.008HZ)、去线性漂移。由于初始的磁饱和效应,每个被试的前 10 个时间点图像被删除。头动校正去除平动大于 1mm、转动大于 1°的 3 例患者被试和 1 例正常对照组被试。

1.4 提取 DMN

采用 GIFT(<http://icatb.sourceforge.net/>)软件分别检测每组被试的 DMN 网络。核心算法是独立成分分析(independent component analysis,ICA)方法。在进行 ICA 时,基于 informax 算法,首先确定每个被试的空间独立成分个数,在此,独立成分的个数是由一维估计决定的,这个一维估计是改进的用于解

释空间相关性的最小描述长度准则,本实验独立成分分数确定为 50。每个独立成分对应一个时间序列,该时间序列相当于大脑持续活动的一个特殊模式图,并且这种大脑活动模式的强度通过体素表达在相应的空间图中。每个体素的值可以理解为该处原始信号与此时间序列的相关值,根据该值的大小可以确定是否存在功能连接。在 ICA 分割之后,采用 DMN 模版^[14]对每个被试剩余的低频成分进行最佳空间匹配(best-fit)挑选。挑选出患者及对照组中每个被试的 DMN 成分后,首先采用 SPM5 (statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)软件进行单样本 *t* 检验 [$P<0.05$ (FDR 校正)],得到每组被试缺血模式脑区解剖位置空间分布图。然后再进行患者与正常对照组之间的双样本 *t* 检验 [$P<0.05$ (FDR 校正)]。在 ICA 检出的每个具有生理意义的空间成分上,每个体素的值(本研究采用的 *z*-值)可以理解为与该成分时间序列的相关值,组分析结果的 *z* 值改变则反映了功能连接度的升高或降低。

1.5 选定感兴趣区

参照 Jessica^[13]等的方法共选取 DMN 中的 11 个脑区作为感兴趣区(region of interest, ROI)。具体步骤包括:首先在正常对照组的 DMN 中选取两个半径为 2mm 的种子区。在此根据文献^[15]中的坐标位置选定为靠近左侧 PHC (-28, -40, -12) 和 dMPFC (-4, 48, 24) 之内两个区域。然后做 PHC 和 dMPFC 的全脑相关,得到相关图,取峰值最高的 11 个点并以 8mm 的半径确定 ROI,做所有选定 ROI 之间的功能连接。为了简化分析,防止网络结构向强种子区的偏重,在上述步骤中,ROI 的选取限定于沿大脑中线和左侧的脑区。选定 ROI 的详细信息见表 2。

表 2 感兴趣区(ROI)

脑区	简称	Broadman区	MNI坐标(X Y Z)		
前内侧前额叶	aMPFC	10, 32	-6	52	-2
扣带回	PCC	23, 31	-8	-56	26
背内侧前额叶	dMPFC	9, 32	0	52	26
颞顶部骨连接部位	TPJ	40, 39	-54	-54	28
颞叶侧部	LTC	21, 22	-60	-24	-18
颞极	TempP	21	-50	14	-40
腹侧前额叶	vMPFC	11, 24, 25, 32	0	26	-18
后顶下小叶	pIPL	39	-44	-74	32
压后皮层	Rsp	29, 30, 19	-14	-52	8
海马旁回	PHC	20, 36, 19	-28	-40	-12
海马体	HF+	20, 36	-22	-20	-26

1.6 网络分析

以选定的 11 个 ROI 为节点,两两之间的相关强度为边,分别构建正常对照被试组和癫痫患者组的大尺度功能连接网络(11×11)。采用图论分析方法计算已构建网络的平均特征路径长度 L_p 和平均聚类系数 C_p 。在脑功能连接网络中,平均特征路径

长度可以用来刻画大脑在进行认知等任务时能量及物质消耗是否“经济”,聚类系数可以反映大脑皮层的功能性分化机制,即局部脑功能区域内的神经元之间连接紧密程度。功能网络中还存在着中枢节点,对中枢节点的研究能够帮助解决多个脑功能区之间的功能整合障碍,而介数中枢性可以用来衡量一个节点是否在网络中充当中枢节点的角色。中枢性指标主要包括节点连接强度和节点连接差异。通过计算 DMN 中连接强度最高的节点和连接差异最大的节点,对应到大脑中的解剖位置,从而找到信息整合和传递的中枢脑区。正常人的 DMN 可能存在层次结构,但是关于癫痫患者 DMN 的层次化结构了解较少。在此,采用层次聚类分割算法对功能连接网络进行划分,研究 DMN 的层次结构。

2 结 果

提取患者组和正常对照组每个被试的 DMN,分别对其进行单样本 t 检验,结果显示,正常对照组在静息态下,其扣带后回、扣带前回、角回、内侧颞叶和外侧颞下回等脑区表现出显著的激活(图 1A),而患者组的扣带后回、扣带前回、角回、内侧颞叶和外侧颞下回等脑区的激活较弱(图 1B)。然后对两组被试进行双样本 t 检验,相对于正常对照组,癫痫患者的左侧扣带后回、右侧角回、右侧额中回以及左侧海马旁回脑区的激活呈现显著的降低(图 1C)。

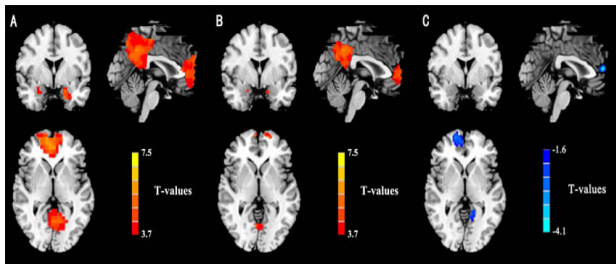


图 1 在单样本 t 检验的结果中(包括正常对照组 A 和癫痫患者组 B),DMN 激活脑区主要包括扣带后回、扣带前回、角回、内侧颞叶和外侧颞下回等脑区($P < 0.05$, FDR 校正)。在双样本 t 检验中(C),相对于 A, B 中明显不同的脑区包括左侧扣带回和双侧楔前叶、右侧角回、双侧额叶和左侧海马旁回($P < 0.05$, FDR 校正)

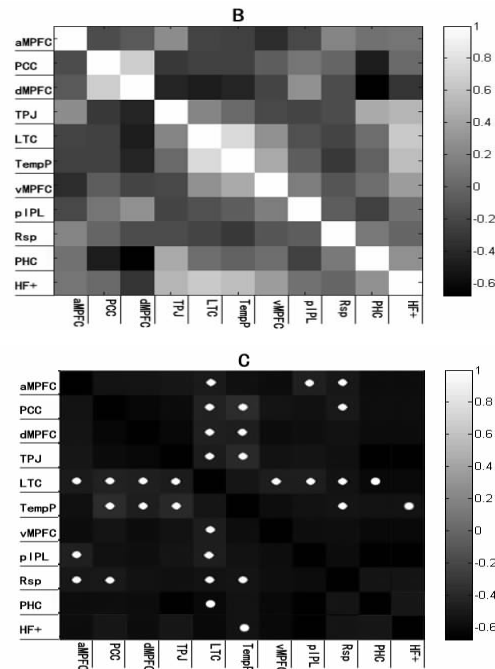
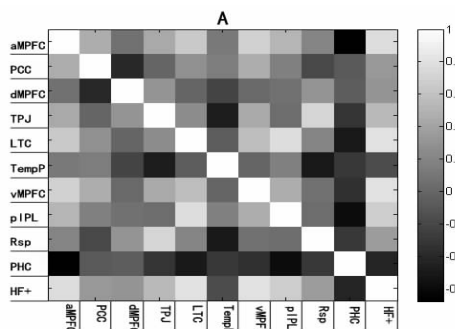


图 2 从相关矩阵图中可以看出,正常对照组(A)各脑区之间表现出较强的功能连接,而患者组(B)的功能连接相对较弱。并且从 A 和 B 的各脑区相关强度的统计分析结果(C)可以发现,功能连接强度区别最大的脑区是 LTC 和 TempP

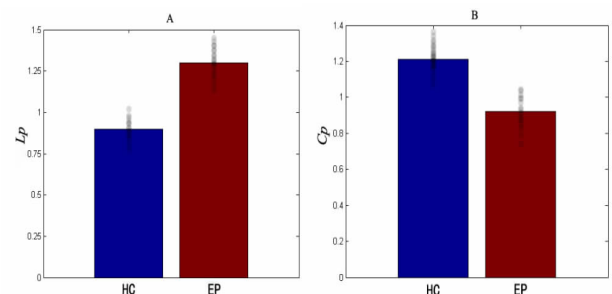


图 3 正常对照组(HC)和患者组(EP)的功能连接网络的平均特征路(A)径长度与平均聚类系数(B)。可以发现,EP 组具有较大的平均特征路径长度和较小的平均聚类系数

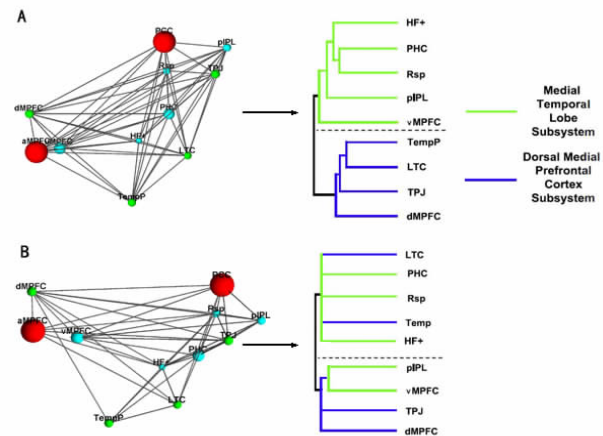


图 4 正常对照组(A)和癫痫患者组被试(B)的功能连接网络的层次分割。A 中表现出明显的层次化结构,整个网络可分为两个子网络,B 中表现为均衡的网络结构,层次化消失

提取 11 个选定 ROI 的时间序列, 计算两两之间的相关, 得到所有 ROI 之间的相关强度矩阵(图 2)。对比正常对照组(图 2A)和患者组(图 2B)的相关矩阵可以发现, 正常对照组的相关矩阵呈现出个各脑区之间较高的相关系数, 即较强的功能连接, 其中 PCC 和 aMPFC 之间的功能连接最强, HF+ 与各 ROI 之间的功能连接最弱。相对于正常对照组, 癫痫患者组的相关矩阵呈现出几乎所有脑区之间较低的相关系数, 即较弱的功能连接, 只有右颞下回和右侧海马有较强的功能连接。并且经统计分析发现, 正常被试对照组和患者组功能连接强度区别最大的脑区是 LTC 和 TempP(图 2C)。

基于上述的相关强度矩阵, 分别计算正常对照组和癫痫患者组所构建的大尺度功能连接网络(11×11)的平均路径长度和平均聚类系数。对比发现, 正常对照组具有比患者组更小的平均路径长度和更大的平均聚类系数(图 3)。这表明, 癫痫患者 DMN 的效能下降。对正常对照组的聚类分析发现, 网络中不仅存在一些核心节点(PCC 和 aMPFC), 而且呈现出明显不均匀的层次结构(图 4 A)。整个网络大体上可分解为两个子网络: 内侧颞叶网络和背内侧前额叶网络, 其中内侧颞叶网络主要包括了 dMPFC, aMPFC, vMPFC, pIPL, TPJ 脑区, 背内侧前额叶网络主要包括 LTC, TempP, PCC, Rsp, PHC, HF+ 脑区。采用同样的聚类分析方法研究患者被试组, 结果发现, 患者被试组呈现出混乱的层次化结构(图 4 B)。

3 讨 论

本研究显示, 静息态下癫痫患者的 DMN 出现异常, 主要表现为几乎所有的激活脑区显著的减弱。进一步分析发现, 癫痫患者的颞叶和楔前叶的功能连接强度降低最为明显, 并且整个网络的平均路径长度升高而平均聚类系数降低, 这说明患者默认网络的连接效能降低。更重要的是, 我们发现正常对照组的 DMN 存在明显不均匀的层次化结构, 而癫痫患者这种层次化结构出现严重的紊乱, 这对癫痫病的前期诊断具有一定的参考价值。

癫痫患者的 DMN 中激活降低最显著的区域包括左侧扣带后回、右侧角回、右侧额中回以及左侧海马旁回, 这与之前的研究基本一致^[11,16]。对比正常对照组被试和癫痫患者组被试分别构建的大尺度功能连接网络分析发现, 相对于正常对照组, 癫痫患者组的颞叶和楔前叶功能连接强度降低最为显著。颞叶和楔前叶是重要的缺省模式网络节点, 与许多高水

平的认知功能有关, 如情景记忆, 情绪反映, 自我相关的信息处理, 以及意识的各个方面^[17]。而癫痫患者往往表现出认知功能的障碍。这可能是由于癫痫患者经常性的癫痫活动, 引起包括默认网络在内的大脑活动受损, 最终导致了患者 DMN 的整体功能下降, 临床表现为患者认知功能的减弱。此外, 癫痫患者的 DMN 具有较大的平均特征路径长度和较小的平均聚类系数。这表明, 癫痫患者 DMN 中各脑区之间功能连接的效能及局部紧密性降低。在早前一些神经退行性疾病(如阿尔兹海默氏症)的研究中^[18], 研究人员发现, 患者被试 DMN 中功能连接网络的属性(平均特征路径长度和平均聚类系数)与脑损伤有着很大的关系, 并且这种属性的升高和降低与其认知障碍成一定的比例。因此, 平均特征路径长度的升高和平均聚类系数的降低可能是癫痫患者内在的 DMN 脑活动受损导致的结果。

正常对照组被试 DMN 的功能连接网络呈现出显著的层次化结构, 整个网络至少分解为内侧颞叶网络和背内侧前额叶网络, 每个网络内有着清晰的层次结构, 这种层次化的结构对认知活动起着指控作用^[19]。而癫痫患者 DMN 的层次化结构呈现出紊乱的现象, 和正常被试相比, 表现为内侧颞叶网络中包含了 LTC 和 Temp, 而背内侧前额叶网络中包含了 pIPL 和 vMPFC 脑区, 并且每个网络的层次性减弱, 尤其是在内侧颞叶网络最为明显, 整个网络内部的层次性基本消失。这种改变很可能是长期的癫痫活动导致 DMN 的受损, 打乱了其正常的层次结构。之前功能连接的结果表明患者 DMN 的颞叶功能连接减弱显著, 而 DMN 层次化分析的结果发现内侧颞叶网络的改变最为明显, 这也许是癫痫发病过程中对颞叶相关脑区的损害更为严重。由于癫痫患者表现出普遍的认知障碍, DMN 的这种变化可能是其认知功能减弱的重要标志。因此, 人脑的 DMN 层次化结构的打乱或许和大脑的功能整合有着密切的关系, 并且这种混乱的层次结构表现为患者功能整合能力的下降, 也就是认知功能的减弱。

本文采用原发全身强直痉挛癫痫患者为研究对象, 可以排除器质性和继发性带来的影响。但是也存在一些不足, 比如样本数量偏少, 未能对服药与未服药患者进行分组, 从而较难区分患者 DMN 的改变是长期服药的结果还是痫电的结果。在今后的研究中, 我们将对癫痫患者进行更细致的分类, 来进一步探讨不同因素下 DMN 及其结构的变化以及和认知功能之间的关系。

参 考 文 献

- 1 Schindler KA, Bialonski S, Horstmann MT. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos*, 2008, 18(3): 33119
 - 2 Zhiqiang Z, Wei L, Hua fu C, Dante M, et al. Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2011, 134: 2912-2928
 - 3 Sylvie JM van der Kruijs¹, Nynke MG Bodde¹, Maarten J Vaessen, et al. Functional connectivity of dissociation in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Journal of Neurol, Neurosurg and Psychiatry*, 2012, 83: 239-247
 - 4 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, 1124: 1-38
 - 5 Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100: 253-258
 - 6 Paakki JJ, Rahko J, Long X, et al. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 2010, 1321: 169-179
 - 7 朱雪玲,王湘,肖晶,等. 首发未服药抑郁症静息态默认网络研究. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(2): 146-148
 - 8 Zhang L, Qi R, Wu S, et al. Brain default-mode network abnormalities in hepatic encephalopathy: A resting-state functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 2012, 33: 1384-1392
 - 9 Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008, 169: 249-254
 - 10 Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophrenia Research*, 2010, 117: 13-20
 - 11 Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Research*, 2010, 1323: 152-16031
 - 12 Megan L McGilla, Orrin Devinsky, et al. Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 2012, 3: 353-359
 - 13 Jessica R Andrews-Hanna, Jay S Reidler, et al. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 2010, 65: 550-562
 - 14 Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104: 13170-13175
 - 15 Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29: 1860-1873
 - 16 Liao W, Zhang Z, Pan Z, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2010, 5(1): 8525-8529
 - 17 钟明天,殷婷,蚁金瑶,等. 威胁性情绪面孔对正常人脑的激活模式. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(3): 285-287
 - 18 Walter K, Stephan T, Sophia M, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33: 466-478
 - 19 Gaëlle D, Mikael N, Laurent P, et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *Journal of Neurophysiology*, 2011, 105: 2753-2763
- (收稿日期:2013-01-29)
-
- (上接第 388 页)
- 8 邹泓. 青少年的同伴关系-发展特点、功能及其影响因素的研究. 北京师范大学博士论文, 1998
 - 9 Sturge-Apple ML, Davies PT. Interparental conflict and children's school adjustment: The explanatory role of children's internal representations of interparental and parent-child relationships. *Developmental Psychology*, 2008, 44: 1678-1690
 - 10 Ladd GW, Dinella LM. Continuity and change in early school engagement: Predictive of children's achievement trajectories from first to eighth grade? *Journal of Educational Psychology*, 2009, 101: 190-206
 - 11 袁立新,张厚粲. 初中学生学校生活适应量表的编制. 增刊. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 1996, 32: 90
 - 12 刘志军. 高中生的自我概念与其学校适应. *心理科学*, 2004, 27(1): 31-33
 - 13 吴武典. 國中偏差行为学生学校适应之探讨. *教育心理学报*, 1997, 29: 25-50
 - 14 廉串德,郑日昌. 高一学生学校适应与教师领导行为关系之初探. *心理发展与教育*, 2002, 2: 61-64
 - 15 赵鹏. 高一新生学校适应现状调查研究. *现代中小学教育*, 2012, 5: 63-66
 - 16 汤万杰,王钢,张大均. 高中生适应状况及其相关因素. *中国健康心理学杂志*, 2008, 16(12): 1366-1368
 - 17 宋爱芬,张向葵,高丽. 青少年学校适应的调查研究. *宁波大学学报(教育科学版)*, 2007, 29(4): 17-21, 31
 - 18 张克文,李占江,邱炳武. 学校生活适应量表的修订报告. *健康心理学杂志*, 2002, 10(4): 284-285
- (收稿日期:2012-08-27)