

阴性及阳性症状为主型精神分裂症患者脑功能网络分析

柯铭^{1,2}, 邹然^{*}, 沈辉², 刘哲宁^{*}, 薛志敏^{*}, 胡德文²

(1. 兰州理工大学计算机与通信学院, 甘肃 兰州 730050;

2. 国防科技大学机电工程与自动化学院, 湖南 长沙 410073)

【摘要】 目的: 研究以阴性症状为主和以阳性症状为主的精神分裂症患者脑功能网络拓扑结构的异同。方法: 对 14 名以阴性症状为主的精神分裂症患者(阴性组)和 14 名以阳性症状为主的精神分裂症患者(阳性组)在静息状态下功能磁共振图像进行分析, 结合复杂网络理论来构建脑功能网络, 分析网络拓扑结构, 并与 14 名正常人(对照组)进行比较。结果: 三组被试静息状态的脑功能网络都具有小世界网络特性, 而与对照组相比, 阴性组和阳性组静息状态脑功能网络的小世界特性均有所下降, 其中阴性组比阳性组略低。结论: 从全局组织结构角度证明了精神分裂症患者脑功能网络发生改变, 并且阴性精神分裂症患者与阳性精神分裂症患者存在不同的脑功能网络拓扑结构, 提示阴性和阳性精神分裂症可能存在不同的神经生物学基础。

【关键词】 复杂网络; 精神分裂症; 阳性症状; 阴性症状

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2009)05-0575-04

A Functional Network Analysis in Schizophrenics with Negative and Positive Symptoms

KE Ming, ZOU Ran, SHEN Hui, LIU Zhe-ning, XUE Zhi-min, HU De-wen

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

【Abstract】 Objective: To compare the differences of topological properties of brain functional networks between the schizophrenics with positive and negative symptoms. **Methods:** The resting-state fMRI data were obtained from 14 schizophrenics with negative symptoms (negative group), 14 schizophrenics with positive symptoms (positive group) and 14 normal healthy subjects (control group). The brain functional networks were constructed based on the complex network theory, and the topological properties of the networks were analyzed. **Results:** The brain functional networks had significant small-world properties in the three groups and these properties were reduced in the schizophrenics. The small-world properties were lower in the negative group than in the positive group. **Conclusion:** The brain functional networks are altered in schizophrenics, and the positive group and negative group have different network topological properties of the brain. These findings suggest that the negative and positive subtype of schizophrenics possibly display different basis of neurobiology.

【Key words】 Complex network; Schizophrenia; Positive symptoms; Negative symptoms

精神分裂症是精神科常见病之一。精神分裂症的两个亚型, 即以阳性症状为主的精神分裂症和以阴性症状为主的精神分裂症在病因学、病程和对治疗的反应方面认为是不同的^[1]。已有研究者采用行为量表的方式发现两类亚型的精神分裂症病人表现出不同的结果。例如, 周云飞等人采用韦氏记忆量表、数字划销测试、威斯康星卡片等测试发现阴性精神分裂症病人的记忆、注意以及执行功能都比阳性精神分裂症病人较差^[2]。樊旭辉等人联用 6 个常用神经心理测验对不同亚型的精神分裂症患者进行记忆、视觉空间能力以及执行功能的评定, 发现不同亚型的精神分裂症患者神经认知功能损害的特点不同^[3]。在人脑结构方面, 有研究者报道阴性和阳性症状的

严重程度与海马和杏仁核联合体的体积呈负相关^[4], 与脑岛的体积呈正相关^[5]。在功能上, PET 研究显示阴性症状病人比阳性病人的葡萄糖代谢降低更显著而且存在异常的局部脑血流模式^[6]。

人脑是一个复杂的动态系统, 它不断通过脑区之间的信息传递和整合, 组织和重塑其复杂功能^[7]。复杂网络理论为我们从全脑的整体网络组织结构角度考察脑功能提供了新的研究平台。在神经网络里, 复杂网络可由一组节点(脑区或体素)和一组连接节点的边(功能连接或纤维连接)构成的图(Graph)来描述。小世界网络特性作为复杂网络的重要属性之一, 具有较高局部聚类 and 较短路径长度的两个基本特点^[8]。小世界网络拓扑结构具有能够在局部进行特定模块化处理信息又能在网络内不同区域间进行快速的信息整合, 从而成为一个吸引人的脑功能网络模型^[9]。最近, 复杂网络开始运用到哺乳动物的脑结

【基金项目】 国家 973 项目(2007CB311001); 国家自然科学基金项目(60771062)

通讯作者: 薛志敏, 胡德文; * 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所

构网络和功能网络的研究中,有研究显示脑网络具有显著的小世界网络特性^[9]。尽管精神分裂症的病因学问题还一直处于争论之中,研究人员已经普遍认同精神分裂症的认知缺损可能是人脑功能网络紊乱导致的,即多个脑区之间的功能相互作用发生异常^[10]。本研究采用复杂网络模型从全局组织结构角度分析以阳性症状为主和以阴性症状为主的精神分裂症患者的脑功能网络的结构和拓扑特性,研究两类亚型的患者脑功能网络的异同。

1 对象与方法

1.1 对象

参与本次研究的被试分组如下:14名以阳性症状为主的精神分裂症患者,男12人,女2人,年龄 23 ± 5.66 岁,受教育 12.15 ± 2.5 年;14名以阴性症状为主的精神分裂症患者,男12人,女2人,年龄 23.56 ± 5.86 岁,受教育 12.8 ± 2.28 年。所有患者来源于中南大学湘雅二医院精神卫生研究所住院部和门诊部的患者。诊断符合DSM-IV和CCMD-3。在扫描前,每个患者都进行症状打分,并且通过阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)来评测阳性症状和阴性症状。14名健康正常被试是通过广告从周围社区和校园招募来的健康志愿者。他们在年龄、性别、教育程度上与患者组相匹配。所有的被试都是右利手,没有显著的脑外伤,没有酒精或药物滥用史,没有神经系统疾病史。

1.2 数据采集和预处理

磁共振图像采集是在美国通用电器公司1.5T扫描仪(GE Signa, Milwaukee, Wisconsin, USA)上完成的。为防止较大的头动,被试头部采用海绵垫固定,标准头部线圈采集数据。扫描过程中,被试只需简单的闭上眼睛放松,保持清醒,无需进行任何指定的认知任务。

首先进行定位图像的采集:重复时间(TR)=1924ms,回波时间(TE)=7.5ms,视野范围(FOV)=24cm,反转角度(FA)=90°,matrix=256×256,层厚=5mm,层间隔(gap)=1mm。层面平行于AC-PC连线,从头部到小脑下部,共20层。在相同的结构位置,使用平面回波成像序列进行功能像的采集,参数如下:TR=2s,TE=40ms,FOV=24cm,FA=90°,matrix=64×64,层厚=5mm,gap=1mm,共获得180帧功能像。最后从矢状面获得解剖图像:TR=12s,TE=4.2ms,FOV=24cm,FA=15°,matrix=256×256×172,层厚=1.8mm,无层间隔。

图像预处理采用统计参数映射软件包(SPM2, statistical parametric mapping)。由于初始的磁饱和效应,每个被试的前5帧图像被删除,余下175帧图像先头动校正并向标准EPI模板配准进行归一化。然后使用一个带通滤波器($0.01 < f < 0.08\text{Hz}$)对归一化后的图像序列进行时间滤波。

1.3 网络的构建

首先利用解剖标记模板(automated anatomical labeling, AAL)^[11]对预处理后的功能像进行脑区分割。根据标准MNI(Montreal Neurological Institute)坐标空间划分为116个区域,其中大脑的左半球和右半球各分为45个脑区(左右对称),小脑分为26个脑区(8个脑区位于小脑蚓,左右小脑各包含9个脑区)。每个被试预处理后的fMRI图像分割为116个脑区后,计算每个脑区内全部体素的平均时间序列。运用Pearson相关方法求取任意两个脑区平均时间序列的相关系数,得到一个相关系数矩阵(大小为 116×116)。矩阵中元素排序按照小脑、皮层下核团、脑岛、边缘叶、枕叶、顶叶、颞叶、中央回和额叶以及先左脑后右脑。我们把每个脑区看作网络中的一个节点,节点之间的连边由脑区之间的功能连接来得到。对相关系数矩阵采用一种套索模型(lasso model)^[12,13]来确定脑区之间的功能连接性,并相应获得脑功能网络的邻接矩阵,由此构建出每个被试的脑功能网络。

2 结 果

描述网络结构的统计特性中,网络平均度 $\langle k \rangle$ 反映了节点之间连边的密度,网络聚类系数C体现了局部子网络的联系紧密性,网络特征路径长度L则反映了信息传递的快速性。 C_{rand} 和 L_{rand} 分别是相同规模随机网络的聚类系数和特征路径长度。通过计算 $\gamma=C/C_{\text{rand}}$, $\lambda=L/L_{\text{rand}}$,和 $\sigma=\gamma/\lambda$,观测正常对照组、阳性精神分裂症患者组和阴性精神分裂症患者组的脑功能网络的小世界属性。附表显示三组被试组内平均统计特性结果。可以看出,三组被试的聚类系数比值 γ 都显著大于对等的随机网络,即 $\gamma \gg 1$,而最短路径比值 λ 与其对等随机网络很接近,即 $\lambda \sim 1$ 。这些结果充分表明无论是对照组还是两类亚型的患者组,他们的脑功能网络都表现出小世界网络特性。同时两类亚型患者组的小世界网络特性低于正常组。

我们对三组被试进一步分析他们的度连接情况。对照组的组内网络平均度为17.613,阳性患者组为17.343,阴性患者组为16.712。取17为度连接的分界点,被试的脑功能网络中节点(脑区)的度值大于等于17,则该节点有较高的连接度,如果节点

的度小于 17, 则节点有较低的连接度。对照组所有被试的脑网络具有高连接度的节点拥有的总边数为 864, 阳性患者组具有高连接度节点的总边数为 772, 阴性患者组具有高连接度的节点的总边数为 763。分析了三组被试的脑功能网络中大于网络平均度($k > 17$)的脑区, 结果显示对照组有 66 个脑区, 阳性患者组有 63 个脑区, 阴性患者组有 49 个脑区。由此可以看出, 与正常人相比, 精神分裂症患者的脑功能网络中, 不仅小世界网络特性发生变化, 而且脑区与脑区之间的连接也相应减少了; 而阴性患者与阳性患者相比, 脑区之间的连接程度有所降低。

我们进一步对 116 个脑区进行归类, 按照脑区解剖和功能上的相似性, 划分为小脑、皮层下、脑岛、边缘叶、枕叶、顶叶、颞叶、中央区和额叶共 9 个区域^[11]。在网络中, 属于相同区域内的一个节点和另一节点之间连接看作区域的内部连接, 而节点与另一区域内的节点之间有一条边相连接, 则看作两个区域之间存在一条连接。统计每组内 9 个区域的度连接, 结果显示, 对照组的额叶、中央区、颞叶、枕叶和小脑的度连接数目高于阳性患者组和阴性患者组。两组患

者的顶叶度连接都高于对照组。阳性患者组的皮层下的区域、脑岛和边缘叶的度连接都高于对照组, 而阴性患者组的这些区域度连接都低于对照组。

进一步统计每个被试的脑功能网络里 9 个大的分区进行两两区域之间的连接边数 (即区域的度值), 并对 9 个区域进行组间统计分析 (双样本 t 检验)。结果显示, 对照组和阳性患者组之间顶叶与皮层下的区域以及顶叶与边缘叶之间的连接存在显著差异 ($P < 0.05, t(26) > 2.0555$), 额叶与中央区、颞叶与顶叶、枕叶与中央区之间存在显著差异 ($P < 0.1, t(26) > 1.7058$); 对照组和阴性患者组之间枕叶与颞叶之间的连接存在显著差异 ($P < 0.05, t(26) > 2.0555$), 额叶与颞叶、额叶与中央区、枕叶与中央区、颞叶与小脑、脑岛与小脑之间存在显著差异 ($P < 0.1, t(26) > 1.7058$)。阳性患者组和阴性患者组之间颞叶和皮层下区域以及额叶与脑岛之间的连接存在显著差异 ($P < 0.05, t(26) > 2.0555$), 顶叶与脑岛、中央区与皮层下区域、边缘叶与中央区、颞叶与边缘叶之间存在显著差异 ($P < 0.1, t(26) > 1.7058$)。

附表 脑功能网络的平均统计特性结果

	N	$\langle k \rangle$	C	L	C_{rand}	L_{rand}	γ	λ	σ
正常组	116	17.613	0.430	1.996	0.152	1.658	2.946	1.186	2.484
阳性组	116	17.343	0.409	1.999	0.149	1.666	2.819	1.189	2.371
阴性组	116	16.712	0.380	2.011	0.144	1.687	2.651	1.193	2.222

3 讨 论

在本研究中, 针对一组以阳性症状为主的精神分裂症患者和一组以阴性症状为主的精神分裂症患者, 基于静息状态下 fMRI 数据, 研究了不同亚型患者的脑功能网络的异同。运用套索模型构建每一个被试的静息状态脑功能网络, 分析每个被试功能网络的拓扑特性。三组被试的脑功能网络都表现出显著的小世界网络特性, 而与对照组相比, 两组不同亚型患者的脑功能网络的小世界属性降低, 同时阴性组的小世界属性低于阳性组。

人脑是一个巨大的复杂网络, 同时具有邻接节点之间呈现高度的局部聚类性和任意两节点之间存在较短的路径长度^[9]。高的聚类系数和短的路径长度是小世界网络的拓扑特性。研究显示, 哺乳动物 (例如猫、猕猴和人) 的皮层连接矩阵构成的解剖网络具有显著的小世界网络属性^[14,15]。基于 EEG、MEG 和 fMRI 研究, 人脑功能网络同样展示了高度的局部聚类和较短的特征路径长度^[16,17]。在本研究中, 对照组的平均聚类系数显著高于对等的随机网络, 平均特征路径长度与对等的随机网络非常接近, 比值

接近于 1, 表明静息状态的脑功能网络具有显著的小世界网络特性。

对两组患者的 fMRI 数据构建网络, 分析网络结构的整体统计特性。结果显示不同亚型患者组的网络平均度和网络平均聚类系数都低于对照组。这意味着患者的大脑内区域之间的功能连接减少, 从而导致局部节点之间的连通性下降, 聚类特性变小。同时患者的平均特征路径长度高于正常被试组, 则脑区之间信息传递的最短路径变长, 信息交流变慢, 效率降低。这些特点表明精神分裂症患者的静息状态脑功能网络的小世界特性发生了改变, 从整体上显示了精神分裂症患者脑网络的功能紊乱^[10]。

本研究最显著的贡献是对比了阳性症状患者与阴性症状患者的脑功能网络的拓扑特性, 发现两类亚型患者表现出不同的小世界网络属性。刘哲宁等人采用事件相关电位 (ERP) 报道了未服药的阳性症状患者与阴性症状患者的波幅和潜伏期存在显著差异, 推测阴性患者在多个信息加工过程存在异常, 脑功能异常范围多于阳性患者, 认为阳性和阴性精神分裂症可能有不同的神经生理学基础^[18]。一项 PET

的研究显示,阴性症状患者与阳性症状患者相比表现出右额叶和颞叶的葡萄糖代谢降低程度更加显著^[6]。我们的结果从全局网络拓扑的角度显示了阳性和阴性精神分裂症可能存在不同的脑功能网络紊乱模式。

统计连接度的结果显示,患者组大于平均度的连接的边数与正常组相比相对降低,拥有高于平均度的脑区的个数也有所减少。我们的研究支持了精神分裂症患者脑网络功能缺陷^[10]的观点。连接度进一步按9大分区来比较,结果显示患者的额、颞、枕等脑区与其他脑区的连接边数减少,与以往的研究报道相类似^[6,10]。在这些连接边数下降的脑区中,患者表现出小脑和中央区域与其他脑区的度连接明显减少,表明患者的运动和感觉功能相关的区域与脑内的其他区域功能连接程度显著下降。此外,通过对分区之间连接度的统计对比,发现阳性症状患者组和阴性症状患者组的多个脑区之间存在显著差异,进一步支持了阳性、阴性精神分裂症的分型观点,以及它们之间可能存在不同的神经生理基础假说。

参 考 文 献

- 1 Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 1980, 280 (6207): 66-68
- 2 周云飞, 赵靖平. 以阴性与阳性症状为主的精神分裂症患者认知功能损害的比较分析. *四川精神卫生*, 2001, 14(1): 29-30
- 3 樊旭辉, 王湘, 姚树桥, 等. 阴、阳性症状为主的精神分裂症患者神经认知功能的比较研究. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(1): 31-32
- 4 Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, et al. Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2001, 108(2): 79-87
- 5 Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, et al. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2006, 83(2-3): 155-171
- 6 Potkin SG, Alva G, Fleming K, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(2): 227-237
- 7 Eguíluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, et al. Scale-free brain functional networks. *Physical Review Letters*, 2005, 94: 18-12
- 8 Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 1998, 393(6684): 440-442
- 9 Bassett DS, Bullmore ED. Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 2006, 12(6): 512-523
- 10 Friston KJ. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*, 2002, 1(2): 66-71
- 11 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
- 12 Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. *Biostatistics*, 2008, 9(3): 432-441
- 13 Meinshausen N, Bühlmann P. High dimensional graphs and variable selection with the lasso. *Annals of Statistics*, 2006, 34(3): 1436-1462
- 14 Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1991, 1(1): 1-47
- 15 Scannell JW, Burns GAPC, Hilgetag CC, et al. The connective organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cerebral Cortex*, 1999, 9(3): 277-299
- 16 Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, et al. Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neuroscience Letter*, 2006, 402(3): 273-277
- 17 Salvador R, Suckling J, Coleman MR, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral Cortex*, 2005, 15(9): 1332-1342
- 18 刘哲宁, 龚耀先, 赵凤琴, 吴大兴. 精神分裂症患者事件相关电位研究. *临床精神医学杂志*, 2001, 11(1): 16-18
- 8 Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2005, 58: 921-929
- 9 Freedman R. Schizophrenia. *New Engl J Med*, 2003, 349: 1738-1749
- 10 樊旭辉, 王湘, 姚树桥, 等. 阴、阳性症状为主的精神分裂症患者神经认知功能的比较研究. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(1): 31-32
- 11 张积家, 陆爱桃. 精神分裂症患者的脑结构及其认知功能损害. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(4): 495-498

(收稿日期: 2009-01-18)

(收稿日期: 2009-03-10)

(上接第580页)

- 4 Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: The methods. *NeuroImage*, 2000, 11: 805-821
- 5 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult Human brains. *NeuroImage*, 2001, 14: 21-36
- 6 Kay S, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987, 13: 261-276
- 7 Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*, 2005, 26: 839-851