

静息状态脑功能网络的研究及应用**

黄成众¹, 赵京英², 江桦¹, 王大合¹, 闫 铨¹

¹Information Engineering University, Zhengzhou 450002, Henan Province, China; ²Computer Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100091, China

Huang Cheng-zhong*, Studying for master's degree, Information Engineering University, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

Correspondence to: Yan Bin, Information Engineering University, Zhengzhou 450002, Henan Province, China ybinspace2000@sina.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Henan Province, No. 061102400*

Received: 2007-03-16
Accepted: 2007-05-08

¹信息工程大学, 河南省郑州市 450002; ²中国科学院西苑医院计算机中心, 北京市 100091

黄成众*, 男, 1982年生, 浙江省衢州市人, 汉族, 信息工程大学在读硕士, 主要从事医学图像处理研究。

通讯作者: 闫 铨, 信息工程大学, 河南省郑州市 450002 ybinspace2000@sina.com

河南省自然科学基金资助项目 (061102400)*

中图分类号: R742
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2007)22-04388-04

收稿日期: 2007-03-16
修回日期: 2007-05-08
(07-50-3-1570/N-A)

Research and application of resting state brain network

Abstract

OBJECTIVE: To introduce the study methods and initial research achievements in resting mode network, and study the application of resting state network in predicting Alzheimer Disease in early stage.

DATA SOURCES: A computer-based online search of PubMed was undertaken for articles on resting brain network published in English from January 1980 to December 2006 with the keywords of "resting state, functional connectivity". Meanwhile, Chinese literatures were searched in Wanfang database dated from January 1995 to December 2006 with the keywords of "resting state, functional connectivity, Alzheimer disease".

STUDY SELECTION: The data were selected primarily, and only those ①relevant to the resting brain network and functional connectivity, and ②about Alzheimer disease were included. Repetitive articles were excluded.

DATA EXTRACTION: Totally 53 articles about resting brain network were collected, 30 were in accordance with the inclusive criteria, and 23 repeated ones were excluded.

DATA SYNTHESIS: Recently, the researchers have found that when the subjects are in the resting state, some functional activities still exist. These facts suggest that there may be an organized network in resting brain. The understanding to network is conducive to the researches about human brain consciousness and illness, so more researchers pay attention to this problem.

CONCLUSION: The researches about the essence and rule of brain resting network are still limited, and the function which the network sustains needs further study.

Huang CZ, Zhao JY, Jiang H, Wang DH, Yan B. Research and application of resting state brain network. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu 2007;11(22):4388-4391 (China) [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/07-22/22k-4388(ps).pdf]

摘要

目的: 对静息状态网络的研究方法、初步的研究成果等作以介绍, 并结合静息状态网络在阿尔茨海默病早期预警中的应用, 介绍静息状态脑网络的应用。

资料来源: 应用计算机检索 PubMed 1980-01/2006-12 与静息状态网络相关的文献, 检索词 "resting state, functional connectivity", 并限定文献语言种类为 "English"; 同时计算机检索万方数据库 1995-01/2006-12 有关方面的文献, 检索词为 "静息, 功能连接, 阿尔茨海默病", 并限定语言种类为中文。

资料选择: 对资料进行初审, 选取包括静息状态的相关文献, 开始查找原文。纳入标准: ①有关静息状态脑网络和功能连接的研究。②有关阿尔茨海默病的研究。排除标准: 重复研究。

资料提炼: 共收集到 53 篇有关静息状态网络方面的研究, 排除 23 篇重复性研究, 30 篇符合要求。

资料综合: 近年来, 研究者发现大脑处于无任务的静息状态时, 仍然存在着某种功能活动。这些现象表明大脑在静息状态时可能存在有组织的网络。这有助于对人脑高级意识和某些认知疾病的研究, 因此, 有关这方面的工作越来越受到人们的重视。

结论: 对静息状态网络的本质和规律的研究还很有限, 对这个网络所支持的精确的功能还有待于进一步研究。

关键词: 静息态; 负激活; 功能连接; 阿尔茨海默病

黄成众, 赵京英, 江桦, 王大合, 闫铨. 静息状态脑功能网络的研究及应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(22):4388-4391 [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/07-22/22k-4388(ps).pdf]

0 引言

功能磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 是以磁共振快速成像的方法检测大脑功能区活动时内部的血氧水平变化, 间接地研究脑功能的方法^[1-3]。fMRI 由于其简单易行, 无创性, 而且与其他成像技术 (如 PET, SPECT 和 CT 等) 相比, 具有良好的时间和空间分辨率, 以及应用范围广泛等优点受到神经科学研究者和临床神经科医生的青睐。利用 fMRI 和 PET 技术, 研究者已经揭示出大脑在执行任务时, 相应的脑功能区出现的一系列的激活现象^[4-6]。

例如 Angela 等^[7]利用事件相关 fMRI 技术发现, 在研究语言的听觉输入所涉及的特异性功能区 and 语句、词汇处理相关区域的时候, 语言的听觉输入能明显激活听觉皮质及其双侧相邻的区域, 这与已知的传统上的结果是一致的。

近年来研究者发现: 大脑在没有执行任务时, 即处于清醒、休息的状态时, 也存在脑功能活动。由于与任务相关的 fMRI 成像研究大多以大脑处于静息状态作为对照状态, 如果作为对照状态的静息态仍然存在未知的大脑活动, 将会影响功能成像的结果, 同时对结果的解释也造成了很大的困难。只有了解静息状态时大脑活动的本质和规律, 才能更好

地进行实验设计和实验结果的解释。本文检索 PubMed 和万方数据库 1980-01/2006-12 与静息状态网络相关的文献,就静息状态的背景知识、活动特点、静息状态脑功能网络的研究方法及应用作一介绍。

1 静息状态问题的发现

目前,研究者利用 PET 和 fMRI 技术已经揭示了大脑在执行特定任务时,大脑特定区域出现血氧水平信号增强的现象^[8]。它代表了大脑局部神经细胞活动的增强^[9],这些增强的现象被认为主要与局部场电位的变化有关^[10]。然而,在功能成像实验中,研究者同样经常遇到与任务有关的脑区中血氧水平信号降低,即大脑活动减弱的现象。有时候,这些减弱的现象被认为是负激活。通常认为,负激活是局部脑活动的衰减,它提示局部脑血流和血氧水平在对照状态高于任务状态,也就是说,在特定任务时,相应功能脑区的血流、血氧水平较对照状态减弱,但其确切的生理机制目前还不清楚。负激活可以分为两种状态,如图 1 所示。另一方面,在功能成像实验中观察到的减弱可能有其他的解释。比如,一些减弱的现象可能是在图像分析阶段对对照状态和任务状态的操作不同引起的^[10]。

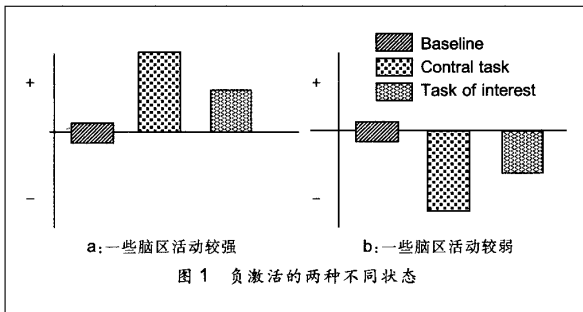


图 1a 说明在对照状态时,相对于基态,一些脑区的活动较强,相应功能脑区的血流、血氧水平高于任务状态;图 1b 说明在对照状态时,相对于基态,一些脑区的活动较弱,当处于任务状态时,这些脑区的活动进一步减弱,相应功能脑区的血流、血氧水平也进一步降低。

针对这些减弱的现象,研究人员提出了多种解释。一种解释是基于生理学的,认为它与脑的血液动力学变化相关^[11]。当大脑局部血流增加时,邻近的区域由于转移血流去满足激活组织的需求,会出现减弱的现象。在微血管水平,这个现象被证明是存在的^[10]。但是在功能成像的水平上看,它与减弱似乎没什么关系。原因是:首先,相对于整个大脑的血流,与特定认

知相关的局部脑血流的变化很小,在认知活动中,它在整个大脑血流中的变化几乎不能够被测量到^[11]。其次,大脑血液的储备非常多,它能够供应两倍于因某种需要增加的血流供应。最后,这种血流减弱的现象能够出现在远离大脑活动增强的区域^[12],或者出现完全没有脑活动增强现象的区域。

另外一种解释是基于大脑的生理和功能意义。它认为在远离活动区域观察到的某些减弱的现象可能反映了大脑对这些区域没有参与任务的信息的抑制或选通作用^[12]。这种选通过滤掉了无用的信息,更有利于有用信息的处理。但无论兴奋或抑制,都会增大对本地葡萄糖的消耗,伴随的是大脑活动的增强而不是减弱。

随着研究的进一步深入,研究者找到了这些任务相关的减弱的重要特征。前面已经表明大脑皮质活动的增强或减弱与具体的任务有关,所以它的变化出现的位置依赖于不同的任务,但许多减弱的现象很大程度上是与任务独立的。在一系列的任务中,它们出现的位置很少出现变化(比如,视觉和听觉注意,语言处理,记忆和运动功能),这些现象被认为是非依赖性减弱^[12]。大脑某些区域一致参与这些衰减的现象表明可能存在一个有组织的脑功能网络^[13-16],它在某些特定任务下的活动会减弱。

2 静息状态脑网络的研究方法

对于任务相关的脑功能成像的数据处理,最常用的研究方法是模型驱动的方法^[17,18],此类方法多采取两种不同的状态(任务与静息)间脑区活动信号的差值确定激活区,一般意义上的激活信号即为任务减去静息状态所得的信号,它反映了与任务相关的局部脑神经细胞活动。另外一种处理方法是将静息状态减去任务状态的数据,这也可以得到激活信号,它反映了大脑在无任务时仍然存在相关的活动。但对于静息状态脑网络的研究,多采用功能连接的方法来测量功能脑区之间的关系^[19]。

3 功能连接方法在静息状态网络研究中的应用

功能连接定义为两个空间上远离的脑区之间的时域相关性。与 fMRI 分析不同,功能连接不需要对实验条件和基态进行比较,它检测的脑区之间血氧水平信号波动的时域相关性。如果区域之间的血氧水平信号波动表现出高度的时域相关,那么可以认为这些区域组成了一个紧密相关的神经网络。

目前,研究者越来越重视检测静息状态脑区的联

系,也就是这些脑区组成的静息状态网络内在的联系。在这些研究中,最常用的方法还是功能连接:首先,选择脑区中的一个或若干个体素作为“种子”体素,然后把大脑中的所有其他体素的时间序列与“种子”体素的时间序列作互相关,最后返回空间点得到功能连接图。利用这个方法,如有脑区与“种子”脑区显示出高度时域一致性,那么可以认为这些脑区与“种子”脑区共同构成了一个与大脑某种功能有关的网络^[20,21]。

脑功能成像研究已经揭示出一些大脑区域,例如扣带回后部和扣带回前腹部,相对于执行认知任务时,静息状态经常表现出更强的活跃性。这些区域可能组成一个静息状态网络。Greicius等^[20]用功能连接的方法发现:扣带回前腹部与扣带回后部和前额中内皮质显示出显著的功能连接,而这两个区域包含在静息状态网络中。如果把扣带回后部作为种子区域,它产生的网络除了右扁桃体和左外内皮质外,包含了Shulman给出的8个产生负激活的区域。此外,在扣带回后部产生的功能连接网络中,只有左海马旁回没有包含在Shulman提出的区域中。

当被试处于休息状态时,静息状态网络的活动最活跃,并且这种状态在大脑执行被动感觉任务时可能会保持不变。为了探究这种可能性,Greicius等^[20]将扣带回后部与扣带回前腹部在视觉处理任务时的功能连接图与静息状态时的功能连接图进行了比较。结果发现,两者的连接图是类似的,即大脑在被动执行感觉处理任务时,静息状态网络仍然保持不变。这个发现对于脑功能成像的实验设计和解释具有非常重要的意义。大脑中在执行认知任务时活动减弱的区域,在静息状态时,显示出显著的功能连接。因此,Greicius认为,这些有力地证明了大脑中存在这么一个持续性活动的网络。

虽然基于“种子”体素分析的功能连接方法能够识别出与初始选择的“种子”体素功能上相关的脑区,但是它不能够刻画多个脑区之间内在的相互联系。

臧等^[22]在研究大脑从静息状态转移到运动任务状态时,与运动功能相关的网络的连接强度如何变化时,发展了一种改进的功能连接方法。在研究中,他们利用基于图论的网络模型刻画功能连接,把各个脑区视为节点,分别计算各个节点与其他节点间的连接强度,然后得到每个节点的其他节点作用于它的总的连接强度。如果节点总的连接强度越大,那么说明这个节点在网络中与其他节点的联系越紧密,功能上更加相关。通过这个方法发现,静息状态时的功能连接网络的强度要小于执行运动功能相关任务的强度。这个发现证明了大脑中确实存在着一个与运动功能相关的功能连接网络,这个网络的活动是持续的并且维持着动态的平衡。最重要的是,当大脑执行运动任务时,通过干扰区

域间相互抑制的关系,可改变参与活动的神经元的数目,这些结论有助于理解基态时的神经生理学机制。

4 静息状态网络在阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)患者早期预警中的应用

记忆功能损伤是AD患者最初的临床表现^[23,24];而颞叶内侧,特别是海马,是人脑记忆功能的中枢,也是AD早期静息状态代谢活动减弱的区域之一^[25,26]。研究结果表明,与健康的老年相比,AD患者的静息状态网络的活动是不足的,而海马作为这个网络的重要组成部分,对于了解AD病情的发展具有重要的作用。

痴呆患者的临床症状或表现首先是高级认知功能的逐渐下降,如记忆力、注意力、语言功能、视觉空间加工功能等^[27,28]。这在一定程度上反映了痴呆发展的病理过程:首先是边缘系统如海马受到影响,进而发展到新皮质的整合区域,而像初级视觉皮质和躯体感觉区等低级中枢则最后受到影响。

静息状态网络包含一些脑区中,比如扣带回后部,顶下小叶区域,在早期AD患者身上表现活动减弱的现象。Greicius等^[29]认为AD患者的静息状态网络可能发生了变化。为了验证这个假设,他们利用13个患有轻微AD的患者和13个年龄匹配的正常老年作比较,任务是执行简单的感知运动任务。结果发现,两组被试的海马均有显著的激活现象,这意味着静息状态网络可能与事件记忆过程紧密相关。AD组的扣带回后部和海马处于静息状态时的活动强度与健康组相比是不足的(图2),这表明AD患者这两个区域的连接被破坏以后,造成了扣带回和海马代谢活动的减弱。

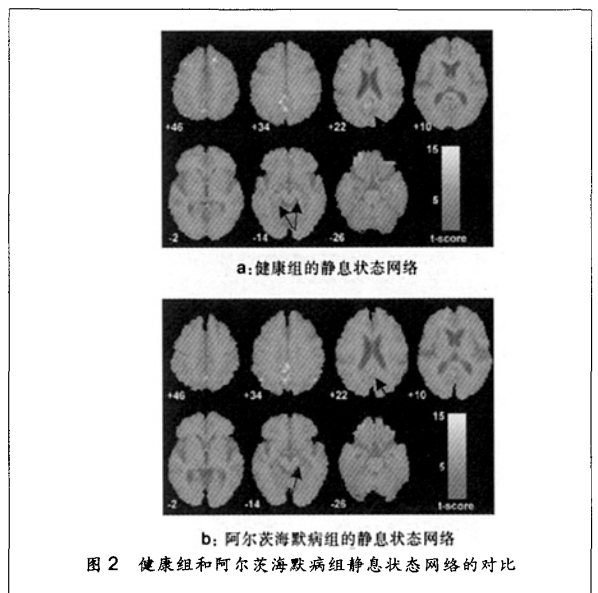


图2 健康组和阿尔茨海默病组静息状态网络的对比

从图 2a 和 b 的相互比较中可以看出,健康组的扣带回后部($z=+22$)的活动强度明显高于 AD 组,同时健康组的海马和内嗅皮质($z=-14$)的双侧均激活,而 AD 组仅右侧激活。利用上述的研究成果,Greicius 等提出了一种新型的早期 AD 患者的临床预警的标志。通过一个标准模版去选择每个被试的最佳匹配成分,他们发明了自动的 ICA(independent component analysis)技术来检测静息状态网络。与大多数结构成像的方法不同,基于 ICA 的方法检测过程是自动的,而且结果比较稳定。大量的实验表明,对于早期的 AD 患者的诊断的特定性达到了 77%,敏感性达到了 85%。这个方法对于及早诊断患者是否为 AD 患者在临床上意义重大。

结论:对于静息状态脑活动的研究对于理解功能成像的研究结果具有非常实际的作用。它所表现出的功能是自发和持续的,当只有执行目标定向的任务时,这些功能才会被减弱。休息时产生负激活的脑功能区可能构成一个静息状态网络,该网络在被试执行视觉处理任务时几乎不发生变化,这对于功能成像实验的设计和结果的解释非常有意义。

目前,对于这个网络所支持的精确的神经过程还有待于进一步研究^[30]。但已经有实验证明,早期中风和 AD 患者的静息状态网络与正常人相比是有差异的。由于 fMRI 技术探测的是患者早期血流的变化,此时结构性病变还没有发生,这在临床上对于及早诊断病情具有非常重要的意义。

5 参考文献

- 1 Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(3): 765-772
- 2 赵小虎,王培军,李春波,等. Wernicke-Geschwind 语言模型的 fMRI 初步检验[J]. *中国医学影像技术*,2004,20(12): 1836-1838
- 3 陈飞燕,胡正辉,赵小虎,等.电刺激的 fMRI 初步研究[J].*中国医学影像技术*,2004;20(6): 954-956
- 4 Andersen RA, Buneo CA. Sensorimotor integration in posterior parietal cortex. *Adv Neurol* 2003;93:159-177
- 5 Lau HC, Rogers RD, Ramnani N, et al. Willed action and attention to the selection of responses. *Neuroimage* 2004;21(4):1407-1415
- 6 Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, et al. The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage* 2003;20(1):404-412
- 7 Friederici AD, Meyer M, von Cramon DY. Auditory language

comprehension: an event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain Lang* 2000;74(2): 289-300

- 8 Hasson U, Nir Y, Levy I, et al. Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science*. 2004;303(5664):1634-1640
- 9 Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the signal. *Nature* 2001; 412(6843):150-157
- 10 Gusard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(10):685-694
- 11 Shmuel A, Yacoub E, Pfeuffer J, et al. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*. 2002;36(6):1195-1210
- 12 Shulman G, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 648-663
- 13 De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006;29(4):1359-1367
- 14 Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(27):9673-9678
- 15 Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*. 2001;54(3): 287-298
- 16 Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, et al. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(51):19518-19523
- 17 吴义根,李可. SPM 软件包数据处理原理简介 I: 基本数学原理[J]. *中国医学影像技术*,2004, 20(11): 1772-1775
- 18 吴义根,李可. SPM 软件包数据处理原理简介 II: 应用于 PET 及 fMRI[J]. *中国医学影像技术*,2004,20(11):1772-1775
- 19 Kiviniemi V, Kantola JH, Jahiainen J, et al. Comparison of methods for detecting nondeterministic BOLD fluctuation in fMRI. *Magn Reson Imaging* 2004; 22(2):197-203
- 20 Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(1): 253-258
- 21 Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical network for working memory and executive function sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 2001; 54(3): 287-298
- 22 Jiang T, He Y, Zang Y, et al. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum Brain Mapp* 2004;22(1):63-71
- 23 Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, et al. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26(4):231-239
- 24 Rosano C, Aizenstein HJ, Cochran JL, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2005;57(7): 761-767
- 25 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51 (4): 993-999
- 26 de Leon M, Bobinski M, Convit A, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2001;56 (6): 820-821
- 27 Pedraza O, Bowers D, Gilmore R. Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(5): 664-678
- 28 Nestor PJ, Scheitens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004;10 Suppl:S34-41
- 29 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(13):4637-4642
- 30 Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1431):459-473