

Functional MRI of connectivity of primary visual cortex in recurrent isolated optic neuritis patients

HUANG Jing^{1,2}, DUAN Yunyun^{1,2}, SUN Zheng^{1,2}, LIU Yaou^{1,2}, REN Zhuoqiong^{1,2},
MAO Bei³, WU Yunqing³, ZHANG Xiaojun³, LI Kuncheng^{1,2*}

(1. Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
2. Brain Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics,
Beijing 100053, China; 3. Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To explore the functional connectivity changes of primary visual cortex in recurrent isolated optic neuritis (RION) patients by resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** All of 45 RION patients and 45 healthy controls matched in age and gender, were enrolled as RION group and control group. All subjects performed neuro-ophthalmologic assessment, routine MRI and resting-state fMRI. The primary visual cortex (V1) was seeded to get the whole brain functional connectivity mapping. The differences of the functional connectivity of V1 were compared between the two groups. The correlation between abnormal functional connectivity of RION patients and their visual acuity, disease durations and cognitive function score (PASAT) were analyzed. **Results** Compared to control group, RION group showed a decreased functional connectivity between V1 and several brain areas, including left medial frontal gyrus, bilateral lingual gyrus, right middle temporal gyrus and right sub-gyral, while increased in several brain areas including bilateral precuneus, right superior frontal gyrus, left inferior parietal lobule and right insula (all $P < 0.01$). Significant positive correlations between the PASAT scores and the abnormal functional connectivity were identified in the right inferior parietal gyrus and the right frontal gyrus. And significant positive correlations between the visual acuity and the abnormal functional connectivity were identified in the left inferior frontal gyrus. **Conclusion** Resting-state fMRI can detect abnormal functional connectivity in RION patients, and shows the brain areas associated with visual acuity, disease duration and cognitive function scores, which can provide an objective basis for clinical exploration RION functional connectivity abnormalities.

[Key words] Optic neuritis; Functional magnetic resonance imaging; Visual cortex; Functional connectivity

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.09.006

复发性孤立性视神经炎患者初级视觉皮层功能连接的静息态 fMRI

黄 靖^{1,2}, 段云云^{1,2}, 孙 峥^{1,2}, 刘亚欧^{1,2}, 任卓琼^{1,2}, 毛 贝³,
吴云清³, 张晓君³, 李坤成^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,
北京 100053; 3. 首都医科大学附属同仁医院神经内科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 采用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术, 观察复发性孤立性视神经炎(RION)患者初级视觉皮层

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81401377)、国家“十二五”科技支撑计划课题项目(2012BAI10B04)。

[第一作者] 黄靖(1984—), 女, 北京人, 主治医师, 博士。研究方向: 神经影像学。E-mail: saintj@126.com

[通信作者] 李坤成, 首都医科大学宣武医院放射科, 100053; 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 100053。E-mail: kunchengli55@gmail.com

[收稿日期] 2016-03-04 **[修回日期]** 2016-06-28

(V1)与全脑功能连接的改变。**方法** 收集 45 例 RION 患者(RION 组)及 45 名年龄、性别相匹配的健康志愿者(正常对照组)的临床资料,并行常规头部 MRI 及 rs-fMRI,选取 V1 为种子点,采用统计参数图 5(SPM5)分析其与全脑的功能连接,比较两组数据的差异,并将 RION 组功能连接异常的脑区与其视力、病程及认知功能评分(PASAT)进行相关性分析。**结果** 与正常对照组相比,RION 组左侧额中回、双侧枕叶舌回、右侧颞中回及右侧顶下小叶与 V1 的功能连接明显减低;双侧楔前叶、右侧额前回、左侧顶下小叶及右侧岛叶与 V1 的功能连接明显增强,且差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。右侧顶下小叶及右侧额前回的功能连接异常与 PASAT 评分呈正相关;左侧额中回的功能连接异常与患者视力呈正相关。**结论** rs-fMRI 可检测出 RION 患者与 V1 区功能连接异常的脑区,并且显示与视力、病程及认知功能评分相关的脑区,可为临床探索 RION 功能连接异常提供客观依据。

[关键词] 视神经炎;功能磁共振成像;视觉皮层;功能连接

[中图分类号] R744.16; R445.2 **[文献标识码]** A **[文献标识码]** 1003-3289(2016)09-1336-05

视神经炎(optic neuritis, ON)是一种炎症性脱髓鞘病变,是青年人视力丧失最常见的原因^[1]。复发性孤立性 ON(recurrent isolated optic neuritis, RION)是指患者反复发作视神经炎症状,且病灶仅限于视神经,无其他中枢神经系统病灶。2014 年美国神经病学会年将 RION 列为视神经脊髓炎谱系病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSDs)^[2],因此了解 RION 早期的脑损害,对指导临床合理治疗、监测患者的预后有重要意义。静息态功能 MRI(resting-state functional MRI, rs-fMRI)的功能连接可反映不同脑区 BOLD 信号在时间序列上的相关性变化^[3]。本研究采用种子相关分析初步探讨 RION 患者初级视觉皮层(V1 区)与全脑的功能连接改变,筛选与临床相关的异常功能连接脑区,探索 RION 的病理生理机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 10 月—2013 年 9 月首都医科大学同仁医院神经内科门诊或住院治疗的 RION 患者 45 例(RION 组),男 13 例,女 32 例,年龄 24~58 岁,平均 (33.8 ± 13.9) 岁;病程 3.2~8.0 年,平均 (4.20 ± 2.08) 年。同步听觉连续加法测验(paced auditory serial addition test, PASAT)评分 15~58 分,平均 (34.52 ± 10.23) 分。其中仅累及单眼患者 11 例,同时累及双眼患者 34 例,19 例患者视力 ≤ 0.1 ,22 例患者视力 0.1~0.5,4 例患者视力 ≥ 0.5 。纳入标准:①临床确定患者视神经炎症状反复发作,且为单程、连续病史,病程大于 3 年^[4];②患者近 2 个月无急性视神经炎复发或激素使用史;③常规 MRI 无脑及脊髓病灶;④脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)正常,血清中的 NMO-IgG 抗体和脑脊液寡克隆区带(oligoclonal bands, OCB)抗体均为阴性。排除标准:①其他病因引起的视力下降,如血管源性病变、视神经占位性病变等。②常规 MR 检查发现存在脑及脊髓异常者。③不能配合 MR 扫描者。

选择同期 45 名与患者性别、年龄相匹配的志愿者作为正常对照组,男 12 名,女 33 名,年龄 23~52 岁,平均 (32.2 ± 7.5) 岁。志愿者双侧裸眼视力 ≥ 1.0 ,眼科检查无异常,否认眼疾病史及神经系统疾患;均无任何神经系统症状与体征;可配合 MR 扫描,且常规 MR 扫描脑及脊髓表现正常。本研究通过本院伦理委员会审核,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Trio Tim 超导型 3.0T 全身 MR 扫描仪,梯度场强为 45 mT/m,8 通道头颅线圈。扫描序列及参数:轴位 T2W 序列,TR 5 500 ms,TE 94 ms;轴位 T1W 序列,TR 650 ms,TE 6 ms;轴位 FLAIR 序列,TR 8 500 ms,TE 150 ms, TI 2 200 ms;矩阵 256 \times 224,层厚 4 mm,FOV 240 mm \times 210 mm。rs-fMRI 数据采集使用 GRE-EPI 序列,TR 2 000 ms,TE 60 ms,矩阵 128 \times 128,FOV 240 mm \times 240 mm,层厚 5 mm,层间隔 2 mm,分辨力 1.875 mm \times 1.875 mm。rs-fMRI 过程中,所有被试者均保持清醒、闭眼、放松、安静平卧状态。

1.3 数据处理 采用统计参数图 SPM5 软件(Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)对所有数据进行预处理,去除因磁场信号不平衡及被试进入扫描环境需要短暂适应过程的前 10 个时间点,采用其余 170 个时间点进行图像校正,包括时间、头动校正(图像在任意方向平移 <1.5 mm 或任何角度上旋转移动 $<1.5^\circ$ 的图像)、空间标准化(3 mm \times 3 mm \times 3 mm 的重复采样)^[5],采用 Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit 软件(<http://resting-fmri.sourceforge.net>)滤波($0.01 < \text{频率} < 0.08$)^[6],进行 4 mm 全宽半高的高斯核空间平滑、滤波、去线性漂移等处理。

1.4 功能连接分析 采用 SPM anatomy toolbox 中的概率图谱^[7],选取 V1 区为 ROI,将选定的 ROI 的体素与全脑体素以体素-体素的方式逐一进行时间序列的相关性分析,采用 Fisher 转换对所得互相关系数进

行 Z 转换(改善其分布正态性), 获得 V1 区与全脑其余脑区的功能连接图。

1.5 统计学分析 采用 Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit 软件 (http://resting-fmri.sourceforge.net) 分析 V1 区与全脑功能连接改变; 采用 SPSS 19.0 统计分析软件进行独立样本 *t* 检验, 将被试的年龄作为协变量, 体素间 $P < 0.01$ 且簇体积 $> 270 \text{ mm}^3$ (10 个体素) 为两组间差异有统计学意义。采用 Matlab 软件, 将 rs-fMRI 的两样本功能连接差异结果分别与 RION 组视力、病程及 PASAT 评分进行相关性分析。

2 结果

与正常对照组比较, RION 组左侧额中回、两侧枕叶舌回、右侧额中回及右侧顶下小叶与 V1 的功能连接明显减低, 双侧楔前叶、右侧额前回、左侧顶下小叶及右侧岛叶与 V1 的功能连接明显增强, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 见表 1、图 1。

右侧顶下小叶及右侧额前回的功能连接异常与 PASAT 评分呈正相关; 左侧额中回的功能连接异常与患者视力呈正相关, 见表 2。

3 讨论

V1 又称纹状皮层, 是大脑皮层中主要负责处理视觉信息的一部分, 位于枕叶的距状裂周围, 接受来自丘脑外侧膝状体的视觉信息输入, 其功能主要与视觉密切相关, 并同时与全脑的脑区存在不同程度的功能连接, RION 患者的视神经发生炎症反应, 脱髓鞘、轴索损伤的病理过程可影响患者的视功能^[8-10]。本研究采用 rs-fMRI, 采用基于种子点的功能连接分析方法, 发现 RION 组左侧额中回、左侧枕叶舌回、右侧额中回、右侧枕叶舌回及右侧顶下小叶与 V1 的功能连接明显减低, 双侧楔前叶、右侧额前回、左侧顶下小叶及右侧岛叶与 V1 的功能连接明显增强, 且部分功能连接异常的脑区与 PASAT 评分或患者视力显著相关。

rs-fMRI 通过对 MRI 信号低频涨落成分的同步性分析, 可获得大脑在静息状态下任意脑区的功能连

表 1 静息态下两组与 V1 的功能连接差异脑区

脑区	MNI 坐标			簇体积 (mm^3)	<i>t</i> 值
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
左侧额中回	-3	42	27	55	4.187 8
左侧额中回	-3	54	12	54	3.908 9
左侧枕叶舌回	-6	-93	-9	54	4.450 9
右侧额中回	54	-30	-3	38	3.989 8
右侧枕叶舌回	9	-90	0	27	3.799 4
右侧顶下小叶	36	21	27	21	3.963 4
右侧楔前叶	12	-72	36	63	-4.507 5
右侧额前回	6	6	57	39	-4.471 7
左侧楔前叶	-21	-69	33	28	-3.863 0
左侧顶下小叶	-66	-33	21	25	-3.876 0
右侧岛叶	39	18	0	25	-3.697 5
右侧岛叶	42	0	-6	23	-3.954 9

注: *t* 值 > 0 , RION 组较正常对照组功能活动减弱的脑区; *t* 值 < 0 , RION 组较正常对照组功能活动增强的脑区; *Alphasim* 校正后, $P < 0.01$

表 2 RION 患者 PASAT 评分、视力与功能连接异常脑区的相关性

临床参数	脑区	MNI 坐标			簇体积 (mm^3)	<i>t</i> 值
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
PASAT 评分	右侧顶下小叶	21	-6	57	58	0.429
	右侧额前回	6	-15	69	15	0.364
视力	左侧额中回	57	33	18	35	0.406

注: *t* 值 > 0 , 与 RION 脑功能连接异常呈正相关; *Alphasim* 校正后, $P < 0.05$

接, 目前在视觉相关的脑认知研究领域中取得一定进展。对 RION 患者行 rs-fMRI, 可客观观察视觉功能相关脑区的异常功能连接改变, 推测各种脑功能相关视觉疾病的发病机制, 进而理解视神经炎的病理损害, 可为临床提供客观依据。

视觉皮层位于枕叶的距状裂周围, 接受来自丘脑的外侧膝状体信息, 90% 的视束由外侧膝状体投射至 V1 区。V1 区有两个途径输出信息, 分别为背侧视觉通路和腹侧视觉通路, 其中背侧通路始于 V1 区, 通过 V2 区, 进入背内侧区和 V5 区, 最终到达枕顶叶皮层, 与视觉刺激的空间位置和运动信息加工相关, 被称为“where 通路”。腹侧通路起始于 V1 区, 依次通过 V2、V4 区, 最终到达颞枕叶皮层, 被称为“what 通路”, 参与物体识别, 且与长期记忆有关^[11]。本研究结果显示 RION 患者 V1 区与左侧额中回、双侧枕叶舌回、右侧额中回及右侧顶下小叶的功能连接明显减低, 其中双侧枕叶舌回、右侧额中回是视觉网络的组成部分, 提示视神经发生炎症脱髓鞘的改变导致视觉通路异常, 直接引起视觉脑区内的功能连接减低, 与任务状态下获得的视皮层功能减低一致。国内学者张悦等^[12]

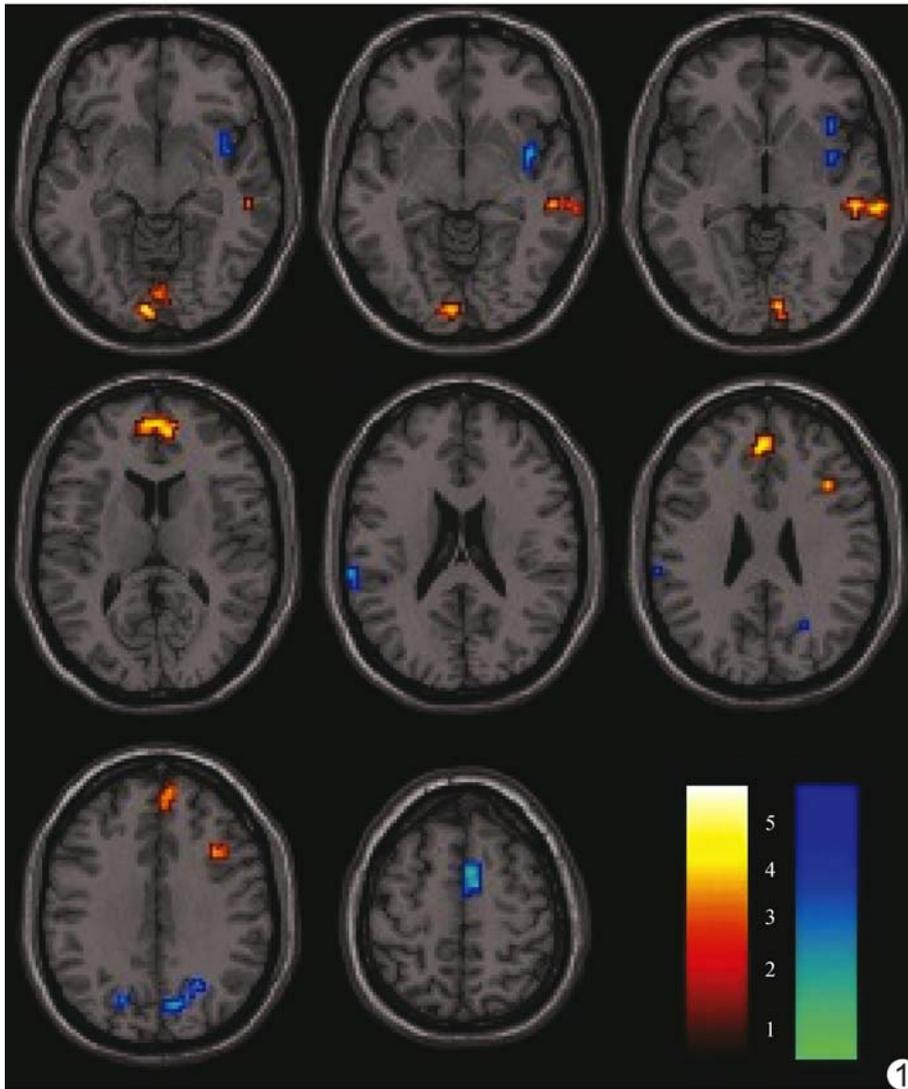


图1 RION患者初级视觉皮层的功能连接图(Alphasim校正后,独立样本 t 检验, $P < 0.01$) 红色区域代表与V1功能连接增强的脑区,蓝色区域代表与V1功能连接减低的脑区。与正常对照组相比,RION患者功能连接增强的脑区包括双侧楔前叶、右侧额前回、左侧顶下小叶及右侧岛叶;功能连接减低的脑区包括左侧额中回、左侧枕叶舌回、右侧额中回、右侧枕叶舌回及右侧顶下小叶

采用 rs-fMRI 观察多发性硬化患者初级视觉皮层的功能连接改变,发现 V1 区与右侧顶下小叶、额中回及右侧小脑的功能连接减低,与本研究结果相似。左侧额中回是左侧额顶网络的组成部分,右侧顶下小叶是右侧工作记忆网络的组成部分,二者在工作记忆加工过程中处于核心地位,但不能对视觉所得全部信息进行同时加工,因此注意机制就需选择性加工。既往研究^[13]证明额顶网络在注意选择任务中均被激活,同时有研究^[14]发现额顶网络异常时,患者通常出现视-空间忽略症状,因此额顶网络与空间视觉有很大的关系,RION 患者视觉异常,可能提示患者出现视-空间工作记忆异常。RION 患者 V1 与双侧楔前叶、右侧额前

回、左侧顶下小叶及右侧岛叶的功能连接增强,James 等^[15]认为视觉皮层具有调节功能,当刺激是视觉相关时,皮层的反应性增加,当刺激为非视觉相关时,皮层的反应减低。而默认网络则在执行具体刺激时则处于抑制状态,在自省认知过程中是激活状态^[16]。双侧楔前叶是默认网络的重要组成部分,在默认网络的调控中起核心作用,岛叶及顶下小叶也是默认网络的组成部分,因此,RION 患者 V1 与双侧楔前叶、左侧顶下小叶及右侧岛叶功能连接增强,提示其默认网络可能存在代偿性活动。

本研究发现,RION 患者右侧顶下小叶及右侧额前回的功能连接异常与 PASAT 评分呈正相关,PASAT 评分可客观评价被试的注意力、计算能力、信息处理及工作记忆。右顶下小叶及右侧额前回是右侧额顶网络的一部分,负责注意的加工,是认知过程的开始,在认知加工过程中处于核心地位^[17]。Gazzaley 等^[18]指出视觉皮层在执行视觉相关功能时,与额顶网络之间存在功能连接,RION 患者的视觉通路异常,造成认知、工作记忆障碍,所以其 PASAT 评分减低。因此,rs-fMRI

的异常功能连接可作为 RION 患者认知能力的评估手段之一,可为理解患者症状及病理机制提供重要的信息。

左侧额中回属左侧额顶网络,是记忆网络的组成部分,RION 患者视力与左侧额中回与 V1 功能连接的改变呈正相关,可能因尽管 RION 患者的视觉通路存在长期、反复的慢性损伤,但记忆网络代偿性地功能连接增强。

本研究的局限性:仅初步探索了 RION 患者初级视觉皮层相关脑区的功能连接异常,视神经炎在疾病不同时期的脑连接功能可能不同。还有待扩大样本量,对疾病不同阶段的患者进行纵向的临床及 MRI 随

访,更深入分析疾病各阶段的病生理机制。

综上所述,通过 rs-fMRI 可以定量检测 RION 患者初级视觉皮层与全脑功能连接的异常,且异常连接的脑区与患者认知功能、视力具有一定相关性,提示 rs-fMRI 可作为评价该类患者临床功能的影像学手段,为临床了解该病的病理改变机制提供客观依据。

[参考文献]

[1] Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ. The natural history of optic neuritis. *Rev Neurol Dis*, 2006, 3(2):45-56.

[2] Flanagan EP, Weinschenker BG. Neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(9):483-485.

[3] 王备成,李勃,王玮,等.前注意视觉皮层脑功能磁共振成像. *中国医学影像技术*, 2016, 32(5):705-708.

[4] Kidd D, Burton B, Plant GT, et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain*, 2003, 126(2):276-284.

[5] 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.

[6] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27):9673-9678.

[7] Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 2005, 25(4):1325-1335.

[8] Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, et al. Management of acute

optic neuritis. *Lancet*, 2002, 360(9349):1953-1962.

[9] Jenkins TM, Toosy AT, Ciccarelli O, et al. Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage. *Ann Neurol*, 2010, 67(1):99-113.

[10] Peng JT, Cong HR, Yan R, et al. Neurological outcome and predictive factors of idiopathic optic neuritis in China. *J Neurol Sci*, 2015, 349(1-2):94-98.

[11] Ungerleider LG, Haxby JV. "What" and "where" in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 1994, 4(2):157-165.

[12] 张悦,龚洪翰,周福庆,等.复发缓解型多发性硬化患者初级视觉皮层功能连接的静息态 fMRI 研究. *实用放射学杂志*, 2013, 29(11):1723-1726.

[13] Ibos G, Duhamel JR, Ben Hamed S, et al. A functional hierarchy within the parietofrontal network in stimulus selection and attention control. *J Neurosci*, 2013, 33(19):8359-8369.

[14] 徐光青,兰月,何小飞,等.右侧额顶网络在空间注意认知过程中的作用机制. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(8):714-718.

[15] Chadick JZ, Gazzaley A. Differential coupling of visual cortex with default network or frontal-parietal network based on goals. *Nat Neurosci*, 2011, 14(7):830-832.

[16] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124(1):1-38.

[17] Zanto TP, Gazzaley A. Fronto-parietal network: Flexible hub of cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(12):602-603.

[18] Gazzaley A, Cooney J, Rissman J, et al. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nat Neurosci*, 2005, 8(10):1298-1300.

2016 年国家级继续医学教育项目
第二期《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》通知

由第四军医大学唐都医院超声科主办的第二期国家级继续教育项目《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》将于 2016 年 10 月 13 日—15 日在西安举行。除理论授课外还将进行实践操作指导。学习班结束后将授予国家级继续教育项目 I 类学分 6 分。欢迎相关人员积极报名参加!

- 一、报名截止时间:2016 年 9 月 30 日
- 二、授课时间:2016 年 10 月 13 日—15 日
- 三、拟招生人数:50 人
- 四、注册费:500 元/人
- 五、联系人:杨琳昭(15829656571) 袁丽君(18710726881)