

◆ 中枢神经影像学

Resting-state fMRI observation on amplitude of low-frequency fluctuation changes at specific frequencies in patients with left basal ganglia region infarction

LI Qiongge^{1,2}, SHAN Yi^{1,2}, ZHAO Cheng^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2}, MA Qingfeng⁴,
RONG Dongdong^{1,2}, CAO Yanxiang^{1,2}, LU Jie^{1,2,3*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Nuclear Medicine, 4. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) in specific frequency bands (slow-4: 0.027—0.073 Hz, slow-5: 0.010—0.027 Hz), and to investigate the longitudinal spontaneous neuron activity changes in patients with left basal ganglia region infarction. **Methods** Resting-state fMRI data of 25 patients with left basal ganglia region infarction (infarction group) and 26 normal participants (control group) were obtained. Based on two group contrasts of chronic phase and acute phase, chronic phase and normal control, the method of mixed effect analysis was used to compute the frequency differences and group differences. Then post-hoc test was used to examine the group differences at slow-4 and slow-5 frequency band separately. **Results** ALFF analysis results showed significant frequency difference between the 2 frequency bands, with activated brain region of slow-4 located in subcortical region, and slow-5 located in default mode network. At slow-4 frequency band, in the contrast of chronic phase and acute phase, patients in chronic phase showed increased ALFF value at bilateral superior parietal lobule, precuneus, occipital cortex and contralateral temporal cortex, while decreased ALFF value at bilateral cingulum gyrus and supplementary motor area. In the contrast of chronic phase and normal control, ALFF values of chronic phase patients decreased at contralateral posterior cingulate (PCC) and ipsilateral precentral gyrus, whereas increased at contralateral lateral frontal lobule and frontal pole. There was no significant difference of two group contrasts at slow-5 frequency band. **Conclusion** Slow-4 frequency band is sensitive to show spontaneous brain activity in patients with left basal ganglia region infarction, and the cortical function is reconstructed during motor recovery.

[Keywords] basal ganglia; brain infarction; amplitude of low-frequency fluctuation; longitudinal studies; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201901075

静息态 fMRI 观察左侧基底核区脑梗死特定频段 低频振幅改变

李琼阁^{1,2}, 单 艺^{1,2}, 赵 澄^{1,2}, 张 苗^{1,2}, 马青峰⁴, 戎冬冬^{1,2}, 曹燕翔^{1,2}, 卢 洁^{1,2,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 3. 核医学科, 4. 神经内科, 北京 100053;
2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81522021)、北京市医院管理局“登峰”项目(DFL20180802)。

[第一作者] 李琼阁(1993—), 女, 河南许昌人, 硕士, 技师。研究方向: 神经影像学。E-mail: liqiongge@xwhosp.org

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

[收稿日期] 2019-01-11 **[修回日期]** 2019-05-06

[摘要] **目的** 探讨左侧基底核区梗死患者在特定频段(slow-4:0.027~0.073 Hz,slow-5:0.010~0.027 Hz)下低频振幅(ALFF)改变,追踪其大脑自发活动纵向变化。**方法** 对 25 例左侧基底核区脑梗死患者(梗死组)和 26 名正常志愿者(对照组)采集静息态 fMRI 数据;采用混合效应分析,针对梗死组慢性期与梗死组急性期、梗死组慢性期与对照组,分别计算其 ALFF 值频率间、组间主效应脑区差异;于 2 个频段下进行事后检验,获得组间有差异脑区。**结果** ALFF 结果显示,两个频段间存在差异性脑区,slow-4 频段激活脑区位于皮层下脑区,slow-5 频段激活脑区多位于默认网络。在 slow-4 频段上,梗死组慢性期与急性期对比,慢性期患者双侧顶上小叶、楔前叶、枕叶及健侧颞叶 ALFF 值升高,扣带回和辅助运动区 ALFF 值降低;梗死组慢性期与对照组对比,慢性期患者健侧后扣带回和患侧中央前回 ALFF 值降低,健侧侧部额叶脑回和额极 ALFF 值升高。在 slow-5 频段未见差异脑区。**结论** slow-4 频段显示左侧基底核区脑梗死患者脑自发活动更为敏感;患者恢复过程中存在脑皮质功能重构。

[关键词] 基底神经节;脑梗死;低频振幅;纵向研究;磁共振成像

[中图分类号] R743.33; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)07-0966-05

基底核区脑梗死通常是由穿支动脉粥样硬化引起的深部缺血性脑血管疾病^[1],最常见临床表现为运动功能障碍。低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是静息态 fMRI 的重要研究指标,可反映大脑自发信号的低频振荡^[2]。目前将 ALFF 用于基底核区脑梗死的研究已较为成熟^[3],但特定频段下基底核区脑梗死低频振荡的机制仍有待研究。各脑区在不同频率段下表现出的 ALFF 不同。本研究基于经典的 slow-4 频段(0.027~0.073 Hz)和 slow-5 频段(0.010~0.027 Hz),采用计算和分析 ALFF 方法探究左侧基底核区梗死患者神经元活动在特定频段的敏感性,追踪左侧基底核区脑梗死患者急性期与慢性期、慢性期与正常人脑功能对比的纵向变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 12 月—2012 年 2 月 25 例左侧基底核区梗死患者(梗死组),男 18 例,女 7 例,年龄 39~73 岁,平均(51.8±10.5)岁。纳入标准:①新发梗死,出现首发症状 7 天内入院;②DWI 显示左侧基底核区梗死,包括基底核核团及其周围白质、内囊;③无其他神经或精神类疾病;④常规 MRI 未显示其他病灶。排除标准:①左利手或双利手;②随访期间复发梗死或继发性出血。

对梗死组于急性期(发病后 7 天内)和慢性期(发病后 90 天左右)行静息态 fMRI 和临床评分测试,后者包括 Fugl-Meyer 运动评分、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分及 Barthel 指数(Barthel Index, BI)评分。

同期招募年龄、性别相匹配的 26 名志愿者为对照组,男 15 名,女 11 名,年龄 33~70 岁,平均(52.7±8.1)岁;均为右利手,无颅脑外伤史,无颅内病变及精神疾病病史,神经功能、神经心理评估、语言、认知功能

等均正常。本研究通过我院医学伦理委员会批准,所有受试者均自愿参加,并签署书面知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Trio Tim 3.0T MR 扫描仪,12 通道头线圈,梯度场强 23 mT/m。扫描时固定受试者头部,使其安静平躺于扫描床上,尽量不做任何思考活动,处于自然放松状态。采用梯度回波序列采集 fMRI 数据,TR 3 000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,层厚 4 mm,层数 47 层,矩阵 64×64,体素大小 3 mm×3 mm×3 mm,共扫描 124 个时间点,扫描时间 6 min 12 s。

1.3 数据预处理 应用基于 SPM12(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)平台的 DPABI 工具包(<http://rfmri.org/dpabi>)对 fMRI 数据进行预处理^[4]。①转换数据格式;②去除前 4 个时间点的数据;③时间层校正;④头动校正;⑤应用 EPI 模板标准化,将个体脑影像配准到蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准人脑模板的空间坐标上,并进行 3 mm×3 mm×3 mm 体素大小的重采样;⑥采用 4 mm 高斯半高宽的核函数进行平滑;⑦去线性漂移。

1.4 ALFF 计算 基于预处理后的数据进行 ALFF 计算。通过傅里叶变换将给定体素的时间序列转换到频域,得到功率谱后,在预先设定频率域区间内求平均值,计算得到的均方根即为给定体素下的 ALFF,其度量的是在给定频段内自发低频振荡的绝对强度。分别计算梗死组(急性期和慢性期)和对照组在 slow-4 和 slow-5 两个频段内的 ALFF 值,并将 ALFF 值进行标准 z 变换,用于统计学分析。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。计量资料不符合正态分布,以中位数(上下四分位数)表示,采用 Wilcoxon 检验比较梗死组患者急性期与慢性期的临床评分。采用两独立样本 t 检验比较 2 组间

年龄差异,性别比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

采用 DPABI 统计分析软件对 ALFF 值进行混合效应分析,分别比较梗死组慢性期与急性期、梗死组慢性期与对照组

ALFF 值的频率间主效应差异、组间主效应差异和交互作用。随后分别在 slow-4 和 slow-5 频段内进行组对比的事后检验,对梗死组慢性期与急性期采用配对 t 检验,梗死组慢性期与对照组采用两独立样本 t 检验。最后,基于非参数随机重排检验(5 000 次),采用无阈值簇群增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)的统计方法^[5]进行多重比较校正(family-wise error, FWE)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

梗死组与对照组年龄($t = 0.34$, $P = 0.74$)、性别($\chi^2 = 1.06$, $P = 0.29$)差异均无统计学意义。梗死组患者慢性期 Fugl-Meyer 运动评分、NIHSS 评分及 BI 评分与急性期比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01 , 表 1)。

2.1 梗死组慢性期与急性期 频段间主效应分析结果显示,相较于 slow-4 频段,梗死组慢性期和急性期 slow-5 频段下双侧内侧前额叶皮层、楔前叶、颞叶、枕叶的 ALFF 值较高;相较于 slow-5 频段,slow-4 频段下大脑双侧额叶、脑岛、扣带回、海马、丘脑及基底核区 ALFF 值均较高(P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 1A)。梗死组慢性期与急性期之间主效应及交互作用分析结果均无统计学差异(P 均 > 0.05)。事后检验结果显示,在 slow-4 频段,与急性期比较,慢性期双侧顶上小叶、楔前叶、枕叶和健侧颞叶 ALFF 值升高;双侧扣带回

表 1 梗死组患者急性期与慢性期临床评分比较
[中位数(上下四分位数), $n = 25$]

梗死时期	Fugl-Meyer 运动评分	NIHSS 评分	BI 评分
急性期	91.66(69.70, 99.62)	2(0, 3)	95(85, 100)
慢性期	100(96.23, 100)	0(0, 0.50)	100(100, 100)
Z 值	3.49	3.22	2.85
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

和辅助运动区(supplementary motor area, SMA) ALFF 值下降(P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 1B)。slow-5 频段梗死组急性期与慢性期无 ALFF 值差异脑区(P 均 > 0.05)。

2.2 梗死组慢性期与对照组 频率间主效应分析结果显示,相较于 slow-4 频段,梗死组慢性期和对照组 slow-5 频段下双侧内侧前额叶皮层、楔前叶、颞叶、枕叶 ALFF 值较高;相较于 slow-5 频段,slow-4 频段下双侧额叶、脑岛、扣带回、海马、丘脑、基底核区 ALFF 值较高(P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 2A)。梗死组慢性期与对照组主效应分析结果显示,相较于对照组,梗死组慢性期健侧后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)和患侧中央前回 ALFF 值降低,健侧侧部额叶脑回和额极 ALFF 值代偿性升高(P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 2B)。事后检验结果显示,在 slow-4 频段,与对照组比较,梗死组慢性期健侧额上回、扣带回中部、PCC 后部、距状沟 ALFF 值下降,健侧侧部额叶脑回的 ALFF 值升高(P 均 < 0.05 , FWE 校正,图 2C); slow-5 频段无 ALFF 值差异脑区(P 均 > 0.05 , FWE 校正)。交互作用分析结果均无统计学差异(P 均 > 0.05)。

3 讨论

脑梗死是临床常见的缺血性脑血管疾病,发病部位较为复杂。slow-4 和 slow-5 这 2 个特定频段反映灰

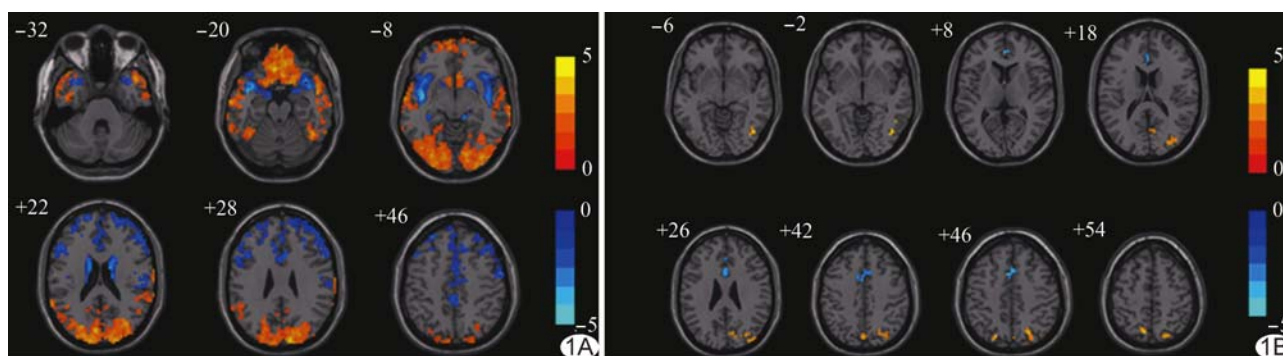


图 1 梗死组慢性期与急性期 ALFF 值(红色代表 ALFF 值升高,蓝色代表 ALFF 值降低) A. 频率间主效应差异脑区; B. Slow-4 频段下慢性期与急性期 ALFF 值差异脑区

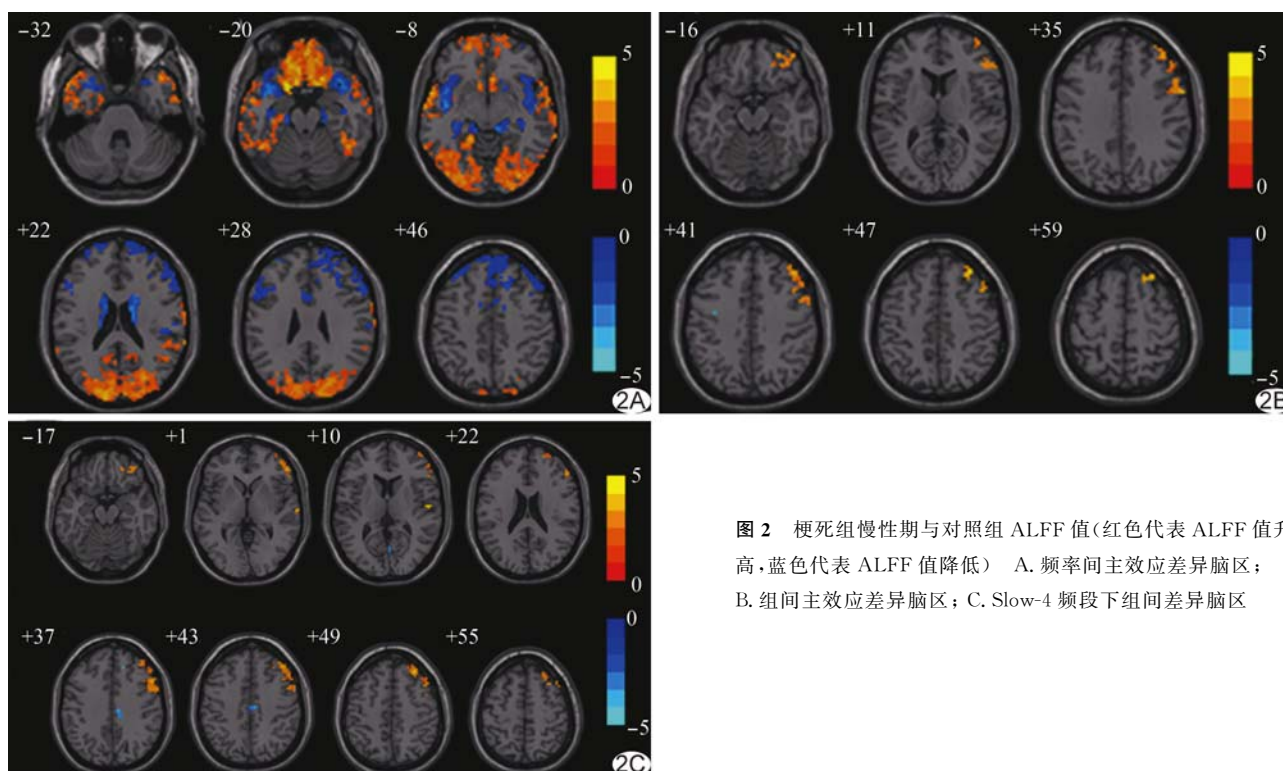


图 2 脑梗死组慢性期与对照组 ALFF 值(红色代表 ALFF 值升高,蓝色代表 ALFF 值降低) A. 频率间主效应差异脑区; B. 组间主效应差异脑区; C. Slow-4 频段下组间差异脑区

质信号变化。本研究观察脑梗死组同侧(左侧)基底核区脑梗死患者 slow-4 和 slow-5 这 2 个频段的静息态神经元信号活动的变化,计算获得 ALFF 值,发现基底核区脑梗死患者自发神经元活动对 slow-4 频段的依赖性,且脑梗死患者在恢复过程中发生多个脑区 ALFF 值纵向改变及脑功能重构。

3.1 ALFF 值频率间对比差异 本研究发现,左侧基底核区脑梗死患者多个脑区 ALFF 值在 2 个频段下存在显著差异,且频率间差异脑区相似;slow-5 频段下 ALFF 值较高脑区(内侧前额叶皮层、楔前叶、颞叶)主要集中在默认网络(default mode network, DMN)。既往研究^[6-7]显示,较低频率振荡能整合生成神经网络。笔者推测,在 slow-5 频段下,DMN 神经元活动更为活跃。本研究中脑梗死组慢性期与急性期 slow-4 频段下 ALFF 值较高脑区(脑岛、基底核区、海马、丘脑等)主要位于皮层下。slow-4 和 slow-5 频段下神经元低频振荡的内在生理学机制虽未完全阐明,但相邻频率域之间存在相互竞争作用^[6,8-9],且 slow-4 频段下皮层下区域的 ALFF 值高于 slow-5 频段,slow-5 频段下 DMN 的 ALFF 值高于 slow-4 频段^[10]。由此推测 slow-4 频段对检测大脑皮层下脑区的脑活动异常更为敏感,而 slow-5 对检测 DMN 脑区更为敏感。

3.2 ALFF 值纵向对比差异 左侧基底核区脑梗死患

者慢性期与急性期 ALFF 值的纵向对比中,slow-4 频段上慢性期患者较急性期双侧扣带回和 SMA 的 ALFF 值降低,双侧顶上小叶、楔前叶、枕叶和颞叶 ALFF 值升高,且升高脑区主要集中在健侧。扣带回与丘脑、基底核区在结构和功能上存在相互关联,参与躯体运动功能;SMA 是基底神经节行程环路的部分,与运动功能相关。慢性期患者扣带回和 SMA ALFF 值降低,提示在运动恢复过程中与基底核区相关、涉及运动功能的脑区仍有缺陷,但同时多个脑区发生了神经元信号的代偿性激活。楔前叶是 DMN 的主要脑区,参与调控感觉运动功能;顶上小叶涉及感觉、视觉和空间感知功能;颞叶涉及听觉感知等功能^[11]。这些脑区 ALFF 值升高提示,随着运动功能恢复,其他脑功能也发生了代偿性变化。

左侧基底核区慢性期脑梗死患者与对照组 ALFF 值的对比中,慢性期患者在健侧 PCC 和患侧中央前回表现为 ALFF 值下降;健侧侧部额叶脑回和额极表现为 ALFF 值升高。PCC 是 DMN 的主要脑区之一,具有定向和自体识别功能;中央前回为运动区,主司全身骨骼肌运动^[12-13];这 2 个脑区 ALFF 降低反映脑梗死患者在运动功能上的缺陷;而健侧侧部额叶脑回和额极 ALFF 值升高为左侧基底核区脑梗死患者的运动功能障碍提供了代偿。事后检验中,于 slow-4 频段下发现

的梗死区慢性期与对照组间 ALFF 差异脑区与主效应差异脑区相似,进一步提示基底核区梗死患者神经元自发活动对 slow-4 频段的敏感性。

基底核脑梗死患者在恢复过程中发生一系列生理学机制改变,包括运动功能变化、脑皮质功能重组等。本研究结果显示慢性期患者运动评分较急性期有显著改善,提示其运动功能明显恢复;组间差异对比发现,随着运动功能恢复,神经元信号激活的脑区逐渐由第二运动区(SMA、楔前叶等)转移至主运动区(中央前回、额极等),提示此过程中神经元自发活动发生改变的脑区首先集中在第二运动区;随着运动功能提升,主运动脑区神经元自发活动开始发生重塑性变化,且随着患者运动康复,双侧脑区的代偿性激活逐渐转变为健侧脑区激活。上述结果与 Li 等^[11]关于基底核区梗死的纵向研究所见一致,提示随着梗死患者运动恢复,主运动区功能逐渐占据主导,且健侧大脑半球逐渐呈现出代偿效应;这种代偿效应可能是维持患者慢性期运动功能恢复的一种生理学机制,表明基底核区脑梗死患者脑功能存在可塑性。

3.3 slow-4 频段研究脑疾病的意义 slow-4 频段在重复测量神经元信号上更可靠。李海军等^[14]发现阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者在 slow-4 频段具有广泛 ALFF 值的异常。Hoptman 等^[15]指出,slow-4 频段能对精神分裂症等疾病提供更多病理生理学信息。本研究的事后检验结果同样发现,在 slow-4 频段,基底核区脑梗死患者 ALFF 值表现出广泛的脑区差异,结合 slow-4 频段下皮层下脑区激活更为显著的结果,推测 slow-4 频段可以作为检测皮层下脑损伤神经元自发活动异常的敏感指标。

总之,本研究发现左侧基底核区脑梗死患者在运动恢复过程中存在多个脑区神经元自发活动异常,且这些脑区的自发活性仅在 slow-4 频段下表现出显著差异,提示 slow-4 频段对检测基底核区脑梗死神经元活动敏感,可为阐述包括基底核区脑梗死在内的神经损伤类疾病的病理生理学机制提供支持。

[参考文献]

- [1] Gao P, Wang D, Zhao Z, et al. Multicenterprospective trial of stent placement in patients with symptomatic high-grade intracranial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37 (7): 1275-1280.
- [2] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, 2008, 172(1):137-141.
- [3] 王辉,卢洁,李坤成,等.应用静息态功能磁共振成像分数低频振幅技术观察脑梗死患者大脑基线功能的变化. *中国医学影像技术*, 2010, 26(11):2041-2044.
- [4] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3):339-351.
- [5] Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 2009, 44(1):83-98.
- [6] La C, Nair VA, Mossahebi P, et al. Implication of the slow-5 oscillations in the disruption of the default-mode network in healthy aging and stroke. *Brain Connect*, 2016, 6(6):482-495.
- [7] Gohel S, Gallego JA, Robinson DG, et al. Frequency specific resting state functional abnormalities in psychosis. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11):4509-4518.
- [8] Zhu J, Jin Y, Wang K, et al. Frequency-dependent changes in the regional amplitude and synchronization of resting-state functional MRI in stroke. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123850.
- [9] Han Y, Wang J, Zhao Z, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *Neuroimage*, 2011, 55(1):287-295.
- [10] 聂晓,彭德昌,李海军,等.原发性失眠的不同频段低频振幅静息态功能磁共振研究. *中国医学影像技术*, 2016, 32(2):204-208.
- [11] Li Y, Chen Z, Su X, et al. Functional lateralization in cingulate cortex predicts motor recovery after basal ganglia stroke. *Neurosci Lett*, 2016, 613:6-12.
- [12] Jimenez AM, Lee J, Wynn JK, et al. The neural correlates of self-referential memory encoding and retrieval in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 2018, 109:19-27.
- [13] Itabashi R, Nishio Y, Kataoka Y, et al. Damage to the left precentral gyrus es associated with apraxia of speech in acute stroke. *Stroke*, 2016, 47(1):31-36.
- [14] 李海军,彭德昌,龚洪翰,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者频率依赖的低频振幅的静息态功能磁共振研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35(3):323-327.
- [15] Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res*, 2010, 117(1):13-20.

[1] Gao P, Wang D, Zhao Z, et al. Multicenterprospective trial of