

原发性失眠患者大脑额顶网络的异常功能连接

许光¹, 吴宏¹, 江桂华², 马晓芬²

1. 广东省第二人民医院神经内科, 广东 广州 510317; 2. 广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317

【摘要】目的:利用功能磁共振成像技术研究原发性失眠患者大脑异常功能连接,及其与病程和临床指标的相关性。**方法:**采集40例原发性失眠患者及35例在年龄、性别和受教育程度均匹配的健康被试在静息状态下的功能磁共振图像,从静息态功能磁共振数据中利用独立成分分析确定出10个静息态网络。利用FSL非参数置换检验进行双回归分析,从而检测10个静息态网络中基于体素的组间差异。利用皮尔逊相关分析检测异常的功能连接与各项临床指标的关系。**结果:**原发性失眠患者与正常对照组相比,在静息状态下大脑右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接出现降低。进一步的相关分析发现,原发性失眠患者中异常的功能连接与临床指标无相关性。**结论:**证明在静息状态下原发性失眠患者大脑右侧额顶网络功能连接出现异常。本结果有利于理解原发性失眠患者大脑神经活动的改变。

【关键词】原发性失眠;静息态功能磁共振;静息态网络;额顶网络;独立成分分析

【中图分类号】R445.2;R740

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)08-0988-05

Abnormal functional connectivity in frontoparietal network in primary insomnia patients

XU Guang¹, WU Hong¹, JIANG Guihua², MA Xiaofen²

1. Department of Neurology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China; 2. Department of Radiology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Abstract: Objective To investigate the abnormal functional connectivity in patients with primary insomnia *via* functional magnetic resonance imaging (fMRI) technology and discuss its relationships with the disease duration and clinical features of primary insomnia. **Methods** Forty patients with primary insomnia and 35 age-, gender- and education-matched healthy controls were selected to undergo a resting-state fMRI scan. Independent component analysis was used to identify 10 resting-state networks from resting-state fMRI data. FSL randomise non-parametric permutation test was used to carry out dual regression analysis for testing the voxel-based differences in 10 resting-state networks between two groups. Relationships between the abnormal functional connectivity and the clinical variables were investigated with Pearson correlation analysis. **Results** In the resting state, compared with normal controls, patients with primary insomnia showed that the superior parietal lobule and superior frontal gyrus in the right frontoparietal network had decreased functional connectivity with other brain regions in the network. Moreover, no significant correlations between abnormal functional connectivity and clinical indicators were found in patients with primary insomnia. **Conclusion** In the resting state, patients with primary insomnia are characterized by abnormal right frontoparietal network connectivity, and the finding in this study is conducive to the understanding of neural activity in patients with primary insomnia.

Keywords: primary insomnia; resting-state functional magnetic resonance imaging; resting-state network; frontoparietal network; independent components analysis

前言

原发性失眠是一种中枢神经系统疾病,主要表现为持续1个月以上的入睡困难、易醒等症状。之前

的研究已经证明原发性失眠会引起多种认知功能降低,如工作记忆、情景记忆、问题解决能力和注意力^[1]。然而原发性失眠患者中认知功能降低的具体原因,以及其背后具体的神经学基础目前还不清楚。前期的研究表明原发性失眠患者不仅出现了局部脑功能改变,而且也表现出不同脑区之间结构和功能连接的改变^[2-5]。静息态下的功能连接是一种被广泛应用的先进和强大的分析方法,可以有效分析

【收稿日期】2018-05-12

【基金项目】广东省科技计划项目(2017A020215077)

【作者简介】许光,硕士,副主任医师,主要研究方向:神经病学及神经影像学,E-mail: xg13751878315@163.com

人类大脑大尺度的功能网络。利用独立成分分析(ICA),静息态下大脑功能磁共振数据可以被分为几个静息态功能网络(Resting-State Networks, RSNs)^[6-8]。RSNs已经被广泛证实反映了大脑功能组织属性,已经被广泛应用在正常人和病人的研究中。关于原发性失眠的静息态功能网络的研究还相对较少。本研究利用ICA研究原发性失眠患者的静息态功能网络,探究原发性失眠患者大脑异常功能连接,以及其与病程和临床指标的相关性。

1 材料与方法

1.1 被试

本研究通过广东省第二人民医院医学研究伦理委员会审核批准。所有受试在进行扫描前均被详细告知实验内容,并签署知情同意书。所有原发性失眠患者的数据均来源于广东省第二人民医院影像科,时间为2010年4月到2016年4月。入组标准如下:(I)所有原发性失眠患者均符合精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)的诊断标准;(II)原发性失眠患者均患有入睡困难、易醒、早醒后难以再次入睡,并持续1个月以上;(III)原发性失眠患者均没有其他睡眠障碍,如嗜睡症、异睡症或者其他精神疾病;(IV)被试均为右利手,并且无吸烟、药物或酒精滥用史;(V)原发性失眠患者年龄低于60岁;(VI)患者在研究期间和2周之内没有服用任何精神类药物。排除标准:(I)患者的失眠是由于器质性疾病引起的,或者因为严重的抑郁与焦虑引起的;(II)患者有中风、脑外伤等脑损伤;(III)患者曾经做过支架植入手术或者有假牙等影响图像质量的头部金属异物。根据此标准,6位患者由于T₂-FLAIR图像出现异常被排除,5位患者由于严重的心理障碍被排除。最终,40位原发性失眠患者参与到本研究的最终分析当中,男性23例,女性17例,年龄18~57岁,平均(40.56±9.63)岁。

另外,本研究招募35例在性别、年龄、利手、受教育程度上均与病人组匹配的正常对照组被试,男性20例,女性15例,年龄20~59岁,平均(39.77±8.52)岁。正常对照组的入组标准为:(I)睡眠质量和失眠严重程度量表(ISI)得分小于7;(II)无脑外伤等脑损伤;(III)无精神疾病和神经疾病既往史;(IV)所有被试年龄均低于60岁;(V)被试均为右利手,并且无吸烟、药物或者酒精滥用史。

1.2 睡眠质量和心理状态评估

在进行磁共振扫描之前,所有被试完成Pittsburgh睡眠质量指标(PSQI)、失眠严重指数(ISI)、焦虑等级自评量表(SAS)和抑郁等级自评量表(SDS)的测量,评估睡眠和心理状态评估。

1.3 MR数据采集

所有被试MR数据的采集均在广东省第二人民医院1.5T飞利浦磁共振扫描仪(AchievaNova-Dual, Philips, Netherlands)上完成。扫描时被试仰卧并用泡沫垫固定头部位置以减少被试的头部运动;在进行功能像数据采集时,要求每位被试安静平卧于检查床,尽量避免各种刻意的心理活动,保持闭眼状态并禁止进入睡眠状态。相关扫描序列及参数如下:全脑3D高分辨率T₁WI结构像:轴位160层,脉冲重复时间(TR)/回波时间(TE)=25 ms/4.1 ms,层厚=1 mm,视野(FOV)=230 mm×230 mm,翻转角(Flip Angle)=30°。静息态BOLD-fMRI脑功能像:轴位扫描层数=22,层厚/层距=4 mm/0.8 mm,TR/TE=2 500 ms/50 ms,矩阵(Matrix)=64×64,FOV=224 mm×224 mm,翻转角=90°,240次采集总共花费约10 min,扫描线平行于前后联合线。

1.4 数据预处理

静息态数据的预处理是用FSL中的FEAT(6.0版)进行的。首先,将每个被试EPI序列中的前5个时间点去除,以排除开始时候磁场不均匀或被试不适应对图像质量和结果造成的影响;利用MCFLIRT^[9]中的多分辨率的刚体配准对头动进行矫正;利用傅里叶空间时间序列相位移动对所有被试的功能像进行时间差异校正;利用BET将非脑部分去除^[10];根据高斯随机场理论对标准化后的功能图像以半高宽为5 mm的平滑核进行空间平滑;0.01 Hz的高通滤波;利用FLIRT将静息态功能数据配准到T₁结构或标准空间图像上^[11]。为进一步去除头动噪音,利用MELODIC对初步预处理过的功能数据进行单次ICA分析。然后,利用FIX自动将ICA成分分类成“好”和“坏”成分,因此可以去除与头动有关的“坏”成分^[12-13]。

1.5 组独立成分分析

利用MELODIC中的概率独立成分分析对预处理之后的静息态功能数据进行组独立成分分析。在本研究中,我们采用25个独立成分图谱的空间ICA来确定对照组的静息态功能网络。为确定从数据中得到的25个网络与之前文献确定的10个静息态网络的匹配度,计算了25个网络与模板的互相关。最终,从25个网络中确定了10个与之前文献确定的网络具有最高相似度的网络(图1)。

1.6 统计学分析

利用双尾双样本 t 检验检测年龄、受教育程度、PSQI、ISI、SAS和SDS量表得分在两组之间的差异。利用双尾卡方检验检测两组之间性别的匹配程度。

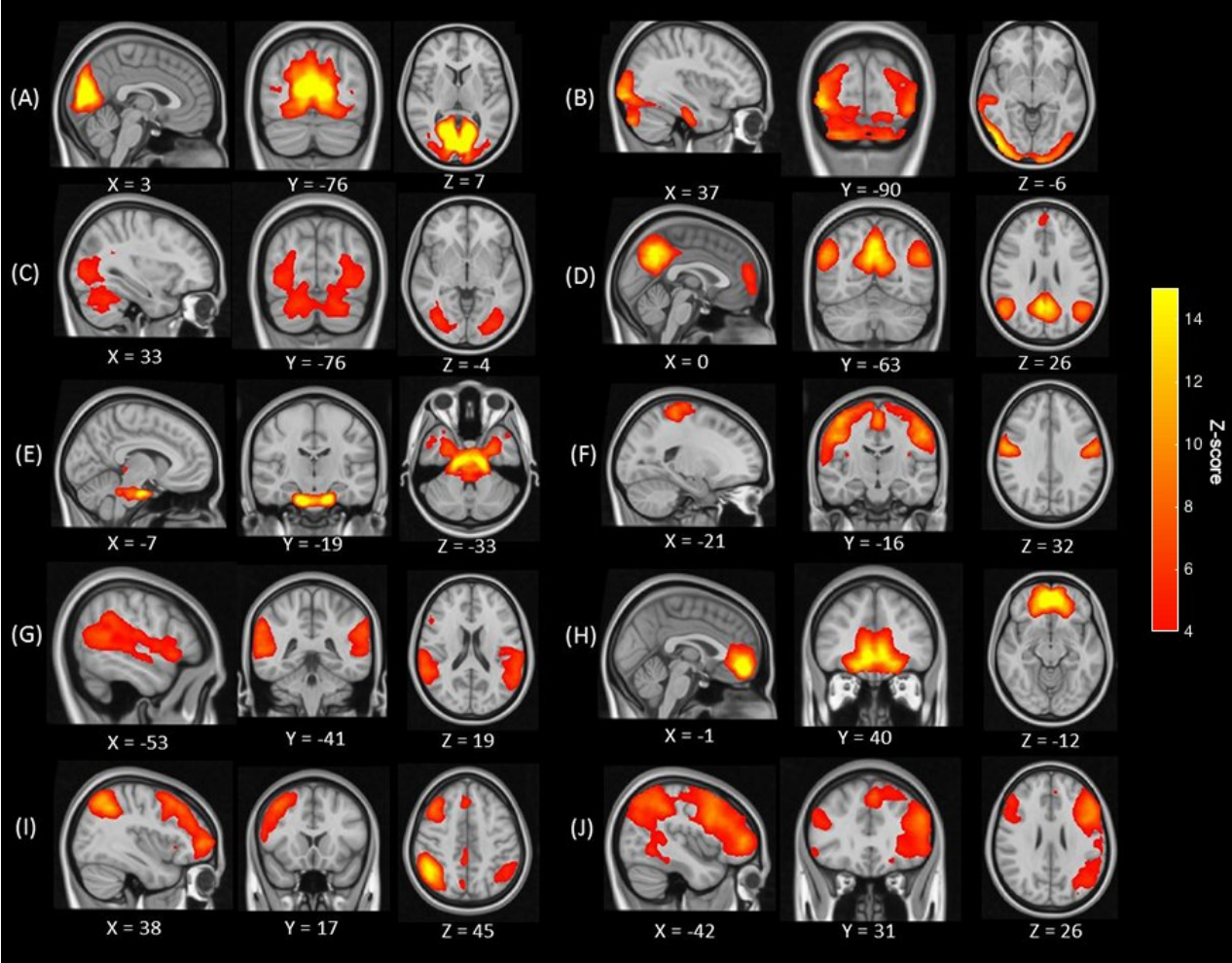


图 1 10 个与文献(PNAS-10 template)具有最高相似度的静息态网络

Fig.1 Ten well-matched resting-state networks identified from the control group with PNAS-10 template

A: Medial visual network; B: Occipital pole network; C: Lateral visual network; D: Default mode network; E: Cerebellum; F: Sensorimotor network; G: Auditory network; H: Executive control network; I: Right frontoparietal network; J: Left frontoparietal network

利用FSL非参数置换检验进行双回归分析,检测10个静息态网络中基于体素的组间差异。

2 结果

健康对照组与原发性失眠病人组的临床及行为学资料见表1。两组在年龄、性别、受教育程度方面均无显著差异($P>0.05$),完全匹配。原发性失眠病人组与正常对照组相比,有较高的PSQI、ISI、SAS和SDS得分, $P<0.05$ 。

本研究确定出10个静息态功能网络,包括中部视觉网络、枕极网络、外侧视觉网络、默认网络、小脑、感觉运动网络、听觉网络、执行控制网络、右侧额顶网络和左侧额顶网络(图1)。在这10个网络中,只发现原发性失眠患者与正常对照组相比在静息状态下大脑右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接出现降低(表2,图2)。原发性失眠患者在其他网络内没有发现降低的功能连接。

表 1 原发性失眠患者与正常对照组被试的人口学及临床资料
Tab.1 Demographics and clinical characteristics of PI patients and HC

Parameter	PI group (n=40)	HC group (n=35)	P value
Gender (Male/Female)	23/17	20/15	0.67 ^a
Age (years)	40.56±9.63	39.77±8.52	0.87 ^b
Duration (months)	20.82±18.73	-	-
Education (years)	8.70±3.25	9.08±3.45	0.74 ^b
PSQI	12.60±3.30	5.75±1.33	<0.01
ISI	19.55±3.21	4.90±1.05	<0.01
SAS	51.80±10.60	40.65±3.30	<0.01
SDS	55.10±8.10	42.53±2.15	<0.01

PI: Primary insomnia; HC: Health control; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; ISI: Insomnia severity index; SAS: Self-rating anxiety scale; SDS: Self-rating depression scale; ^a: P value was obtained using a chi-square test; ^b: P value was obtained using a two-sided two-sample t test.

相关分析发现,原发性失眠患者中降低的右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接与临床指标没有相关性。

表2 原发性失眠患者显著降低的功能连接脑区

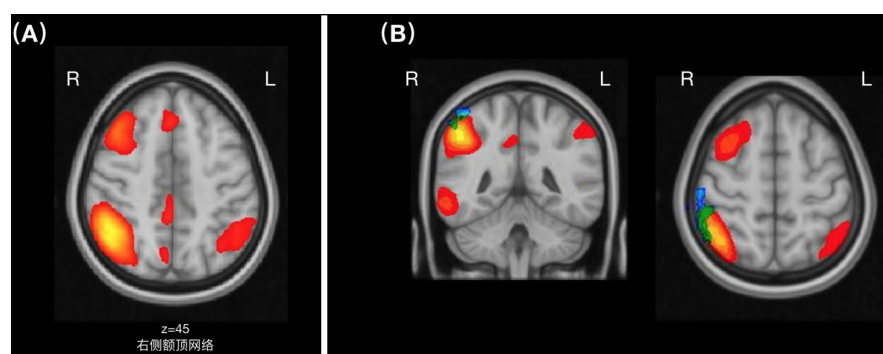
Tab.2 Brain regions with decreased functional connectivity in patients with primary insomnia

Cluster	MNI coordinate			Voxel	Peak <i>P</i> value
	X	Y	Z		
Superior frontal gyrus	38	-24	72	409	0.006
Superior parietal lobule	48	-44	62	480	0.005

3 讨论

本研究利用静息态功能磁共振,结合ICA和双回归分析研究原发性失眠患者大脑功能连接的改变,发现原发性失眠患者在静息状态下大脑右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接出现降低。

之前的脑成像研究已经发现原发性失眠患者中存在大脑功能以及结构的改变。基于体素的形态学分析发现原发性失眠患者在额叶、顶叶的灰质体积降低^[5]。此外,Li等^[2]发现原发性失眠患者在双侧顶上回和右侧额上回的功能连接降低。Huang等^[3]也



A: Right FPN

B: Significantly decreased functional connectivity of regions within the FPN

图2 右侧额顶网络及网络内原发性失眠患者功能连接显著降低的额上回和顶上回脑区

Fig.2 Superior parietal lobule and superior frontal gyrus in the right frontoparietal network (FPN) showing decreased functional connectivity with other brain regions in patients with primary insomnia

发现在原发性失眠患者中杏仁核和脑岛、纹状体、丘脑之间的功能连接降低。因此,前期的研究都表明原发性失眠患者不仅出现了局部的脑功能的改变,而且也表现出不同脑区之间结构和功能连接的改变。

之前的研究表明,右侧额顶网络的异常与各种行为的改变有紧密关系,比如感觉-体觉痛疼,行为抑制,注意力的维持与转移和工作记忆等^[14-15]。Joo等^[4]发现,跟正常对照组比较,原发性失眠患者的左右背外侧额叶皮层和颞上回皮层的灰质体积出现了显著的降低。我们之前的研究也发现原发性失眠患者在双侧的中央前回的局部一致性出现异常^[16]。而且,基于静息态功能磁共振和种子点的功能连接,Li等^[2]也发现原发性失眠患者在双侧顶上回和右侧额上回之间的功能连接出现降低。本研究中我们发现与正常对照组比较,原发性失眠患者大脑右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接出现降低。这一结果跟之前的在结构和功能方面研究一致。

原发性失眠患者的主要表现为对周围环境敏感、易受周围环境打扰,从而导致的入睡困难,睡眠状态不稳定、易醒等表现。之前的研究也报道失眠患者更倾向于用内化的情绪来处理压力、矛盾,从而导致入睡之前心跳加速、直肠温度升高、身体活动增加。失眠患者的这些症状或许跟对自身的感知觉处理和内脏器官的本体感受有关。另外,Covassin等^[17]也发现失眠患者在运动的抑制方面也有降低,而这与心血管兴奋有关。因为,我们推断由于额顶网络和抑制功能的失调,原发性失眠患者不能够有效地抑制这些外界的感知觉。许多研究也发现原发性失眠患者在工作记忆和注意过程中有相应的功能缺失^[1,18]。额顶网络也被广泛验证与工作记忆和注意的保持有密切关系^[14-15]。因此,原发性失眠患者的额顶网络功能的损伤跟记忆和注意等功能的降低有紧密联系。

本研究有几个局限。首先本研究是一个横向研究,因此失眠的症状与额顶网络功能失调的因果关系并不是很清楚,是由于失眠引起了额顶网络功能

的失调,还是额顶网络功能失调引起的失眠? 我们的研究并不能很好的为这一问题提供证据。对各种额外变量进行精细控制的纵向研究会有利于为这一问题提供解答。另外,本研究着重关注原发性失眠患者中各个静息态网络之内的功能连接的改变,以后的研究也可以关注各个网络之间的功能连接的改变,这些进一步的研究会为理解失眠引起的大脑功能的改变提供更多的证据。

4 结 论

本研究表明原发性失眠患者跟正常人比较在静息状态下大脑右侧额顶网络中的顶上回和额上回与网络内其他脑区的功能连接出现显著降低,推断右侧额顶网络的功能失调与失眠患者在心理和身体方面的症状有关。本研究有利于理解原发性失眠患者大脑神经活动的改变,促进我们进一步理解失眠引起的大脑功能的改变。

【参考文献】

- [1] FORTIER-BROCHU E, BEAULIEU-BONNEAU S, IVERS H, et al. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(1): 83-94.
- [2] LI Y, WANG E, ZHANG H, et al. Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI[J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19(1): 32.
- [3] HUANG Z, LIANG P, JIA X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(6): 1288-1295.
- [4] JOO E Y, NOH H J, KIM J S, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 999-1007.
- [5] ALTENA E, VRENKEN H, VAN DER WERF Y D, et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): 182-185.
- [6] BECKMANN C F, DELUCA M, DEVLIN J T, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis[J]. *Philos Trans R Soc Biol Sci*, 2005, 360(1457): 1001-1013.
- [7] FOX M D, SNYDER A Z, VINCENT J L, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [8] SMITH S M, FOX P T, MILLER K L, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 13040-13045.
- [9] JENKINSON M, BANNISTER P, BRADY M, et al. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images[J]. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 825-841.
- [10] SMITH S M. Fast robust automated brain extraction[J]. *Hum Brain Mapp*, 2002, 17(3): 143-155.
- [11] JENKINSON M, SMITH S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images[J]. *Med Image Anal*, 2001, 5(2): 143-156.
- [12] GRIFFANTI L, SALIMI-KHORSHIDI G, BECKMANN C F, et al. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging[J]. *Neuroimage*, 2014, 95(4): 232-247.
- [13] SALIMI-KHORSHIDI G, DOUAUD G, BECKMANN C F, et al. Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers[J]. *Neuroimage*, 2014, 90: 449-468.
- [14] CORBETTA M, SHULMAN G L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3): 201-215.
- [15] SEELEY W W, MENON V, SCHATZBERG A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(9): 2349-2356.
- [16] WANG T, LI S, JIANG G, et al. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1292-1300.
- [17] COVASSIN N, DE ZAMBOTTI M, SARLO M, et al. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia[J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 80(1): 79-86.
- [18] DRUMMOND S P, WALKER M, ALMKLOV E, et al. Neural correlates of working memory performance in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36(9): 1307-1316.

(编辑:黄开颜)