

基于独立成分分析的遗尿症儿童脑功能网络研究

刘越¹, 王梦星², 杜小霞³, 张安易⁴, 马骏⁴, 何培忠²

1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2. 上海健康医学院医学影像学院, 上海 200237; 3. 上海体育学院心理学院, 上海 200438; 4. 国家儿童医学中心/上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心发育行为儿科, 上海 200127

【摘要】目的:用独立成分分析(ICA)的方法对原发性单症状夜间遗尿症(PMNE)儿童的脑功能网络成分间连接进行研究。**方法:**采集35例PMNE儿童和25例健康儿童脑功能磁共振图像,通过ICA获得每个被试的脑功能网络成分,然后计算每个被试脑功能网络成分间的功能连接强度,比较PMNE儿童与健康对照组的强度差异。**结果:**与对照组对比,PMNE患者的右侧执行控制网络与默认模式网络、左侧执行控制网络均存在功能连接异常(FDR, $P<0.05$)。**结论:**PMNE儿童存在脑功能网络成分间的连接异常,这可能为理解PMNE儿童的病理机制提供一些新的影像学依据。

【关键词】遗尿症;独立成分分析;脑功能网络成分;功能连接

【中图分类号】R318;R748

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)03-0382-05

Brain functional network of pediatric patients with enuresis: a research based on independent component analysis

LIU Yue¹, WANG Mengxing², DU Xiaoxia³, ZHANG Anyi⁴, MA Jun⁴, HE Peizhong²

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. College of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200237, China; 3. School of Psychology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 4. Department of Developmental-Behavioral Pediatrics, Shanghai Children's Medical Center (Children's National Medical Center), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Objective To study the connectivity of the brain functional network components in pediatric patients with primary monosymptomatic nocturnal enuresis (PMNE) using independent component analysis (ICA). **Methods** The brain functional magnetic resonance images of 35 PMNE children and 25 healthy children were collected in the study. ICA was used to obtain the brain functional network components of each subject. The functional connectivity strength between the brain functional network components of each subject was calculated, and the differences in functional connectivity strength between PMNE children and healthy controls were compared. **Results** Compared with those of control group, the functional connectivity between the right executive control network and the left executive control network, and the connectivity between the right executive control network and the default mode network of PMNE patients both showed abnormalities (FDR, $P<0.05$). **Conclusion:** There is abnormal connectivity between the components of the brain functional network in PMNE children, which may provide some new imaging evidence for understanding the pathological mechanism of PMNE.

Keywords: enuresis; independent component analysis; brain functional network component; functional connectivity

前言

原发性单症状夜间遗尿症(Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis, PMNE)是一种

睡眠中间歇性失禁的症状,指的是5岁以上儿童,在没有除遗尿症以外的其他下尿路症状且没有6个月以上排尿控制期的情况下,每周出现两次及以上遗尿的现象^[1-2]。这种现象可能会伴随部分儿童一直到青春期,患病儿童同时可能出现自卑,情绪低落的情况,给患病儿童及其家庭带来了极大的困扰。

遗尿是一种多因素疾病,遗传、昼夜分泌节律失调、睡眠觉醒障碍、神经系统对膀胱的控制异常、中枢神经系统发育延迟等多种病因与儿童遗尿有关^[3-7]。近年来,功能磁共振成像(function Magnetic Resonance Imaging,

【收稿日期】2021-01-20

【基金项目】国家自然科学基金(81571658,81901720)

【作者简介】刘越,在读硕士,研究方向:医学成像及图像处理技术, E-mail: 2994215719@qq.com

【通信作者】何培忠,博士,教授,研究方向:磁共振成像设备关键技术, E-mail: hepz@sumhs.edu.cn

fMRI)技术的发展为研究 PMNE 脑功能提供了一种有效、可行且无创的方法。Yu 等^[8]通过任务态功能磁共振成像,发现 PMNE 儿童存在工作记忆不足,且在执行 N-Back 任务时左小脑后叶存在异常功能连接。Zhu 等^[9]用低频波动幅度(Ampitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF),区域同质性(Regional Homogeneity, ReHo)和基于种子的功能连接(seed-based Functional Connectivity, seed-based FC)的方法,对 PMNE 儿童的 fMRI 图像进行分析,发现 PMNE 儿童存在前额叶皮层和枕叶的异常功能连接。有研究计算了 PMNE 儿童注意网络关键脑区的度中心性,发现 PMNE 儿童存在注意网络关键脑区的损伤^[10]。这些研究表明 PMNE 儿童存在脑功能连接异常,但这些研究都是从脑区的角度出发,来探究 PMNE 儿童的脑功能连接异常,有其局限性。因此本实验采集了 35 例 PMNE 患者和 25 例健康对照组的 fMRI 图像数据,用独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)分离出脑网络功能成分,然后用功能网络连接分析(Functional Network Connection, FNC)来探究脑网络成分间连接强度与 PMNE 病理机制之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究由华东师范大学人类研究委员会批准。参与研究的每个儿童及其监护人在参与试验前,都签署了经委员会批准的知情同意书。参与本试验的受试者包括 35 例 7~12 岁 PMNE 儿童和 25 例年龄、性别与患者组基本匹配的健康对照儿童(表 1)。

根据精神疾病诊断和统计手册第五版(the Diagnostic and Statistical Manual Mental Disirders-V, DSM-V)标准和国际疾病分类第 10 版(International Classification of Diseases-10, ICD-10),PMNE 患者入组要求为:①在夜间存在间歇性尿床的现象,且白天没有不自主排尿情况的出现;②每周尿床至少两次且尿床现象出现超过 3 个月;③从未连续超 6 个月不尿床(排除继发性遗尿);④尿床症状并非由药物或者其他生理疾病造成。

健康对照组通过广告招募,入组要求为:①要求孩子从 5 岁起没有发生过尿床现象;②没有其他泌尿系统疾病。所有招募儿童均排除了神经系统疾病(如注意力不集中/多动障碍和自闭症)、体内植入金属和幽闭恐惧症。参与者均通过 IQ 测试,智商正常,并且为右利手。被试的人口统计学信息见表 1。

1.2 数据采集

本文所有磁共振数据均在华东师范大学磁共振上海重点实验室的西门子 3.0 T 磁共振扫描仪采集。为了减少头动,在每个被试的头部周围都放置了泡

表 1 被试人口统计学和临床特征($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Demographic and clinical characteristics of the subjects (Mean±SD)

指标	PMNE 组(n=35)	对照组(n=25)
年龄/岁	9.55±1.41	9.52±1.33
性别(男/女)	18/17	14/11
受教育年数/年	3.34±1.43	3.28±1.32
每周尿床次数	4.45±2.13	-

沫垫,并在扫描前告知被试尽量避免头部的移动,且在扫描过程中尽量不进行思维活动。全脑结构像由三维高分辨 T₁加权 MPRAGE 脉冲序列获得,扫描参数如下:TR=1 900 ms,TE=3.42 ms,TI=900 ms,FOV=(240×240) mm²,采集矩阵=256×256,层厚 1 mm,矢状位 192 层。功能 MRI 数据由梯度回波-平面回波 T₂*加权序列获取,每帧全脑包含横断位 32 层,采用隔层扫描以减弱来自选层梯度的干扰,共采集 210 帧,总时长 7 min,具体参数如下:TR=2 000 ms,TE=30 ms,翻转角 90°,FOV=(220×220) mm²,采集矩阵=64×64,层厚为 3 mm,层间距 33%。

1.3 图像预处理

采用 Matlab2013 软件基于 DPABI V4.0(<http://rfmri.org/dpabi>)对 fMRI 数据进行预处理。首先考虑到机器刚开机时的不稳定和被试刚开始扫描的不适应,要先去除前 10 个时间点的数据。然后做时间层校正,来校正时间差;头动校正,消除头部过分运动的现象(本试验所有被试 fMRI 数据的头动均小于 2 mm 或 2°),在做完校正之后,用 DARTEL 配准将图像空间归一化到标准蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板的标准空间,最后再将体素重采样为(3×3×3) mm³,并对图像进行平滑(平滑核为 6×6×6)。

1.4 基于 ICA 的脑功能网络选取

在完成 fMRI 图像预处理后,使用了 GIFT(group independent component analysis toolbox)(<http://ictab.sourceforge.net/>)软件包,通过 ICA 来对 fMRI 数据进行盲源分离,将数据分解为独立的空间成分和时间成分。主要流程包括(1)通过最小描述长度算法(Mimimum Description Length, MDL)对成分个数进行估计;(2)做两次主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)对 fMRI 图像进行降维;(3)对降维后组水平的 fMRI 进行 ICA 分解;(4)对每个被试的成分进行重建,然后对每个体素对应的强度值进行 Z 转换;(5)根据先验知识,选取感兴趣的脑网络成分;(6)对选出来的成分,进行去线性漂移,滤波(0.01~0.15 Hz),头动参数的回归处理。

1.5 计算脑网络功能连接和统计学分析

提取处理后的脑网络成分对应的时间序列,计算每个被试的脑网络成分之间的皮尔逊相关系数,来获得每个被试的功能连接矩阵,再用双样本 *t* 检验,比较病人和对照组的连接强度差异。

2 结果

Gift软件自动估计的独立成分为47个,参考前人的研究结果挑选出6个与遗尿症相关性较大的区域。分别是:左侧执行控制网络、右侧执行控制网络、小

脑网络、腹侧注意网络、背侧注意网络、默认模式网络,见图1。FNC发现PMNE患者左侧执行控制网络与右侧执行控制网络间功能连接强度具有通过错误发现率校正(False Discovery Rate, FDR)的显著增强($P<0.05$),默认模式网络与左执行控制网络间的连接强度具有通过FDR校正的显著增强($P<0.05$),见图2。且默认模式网络与右侧执行控制网络间的功能连接强度(图3),以及左侧执行控制网络和右侧执行控制网络间的功能连接强度(图4)均随病人的病情严重程度表现出上升的趋势。

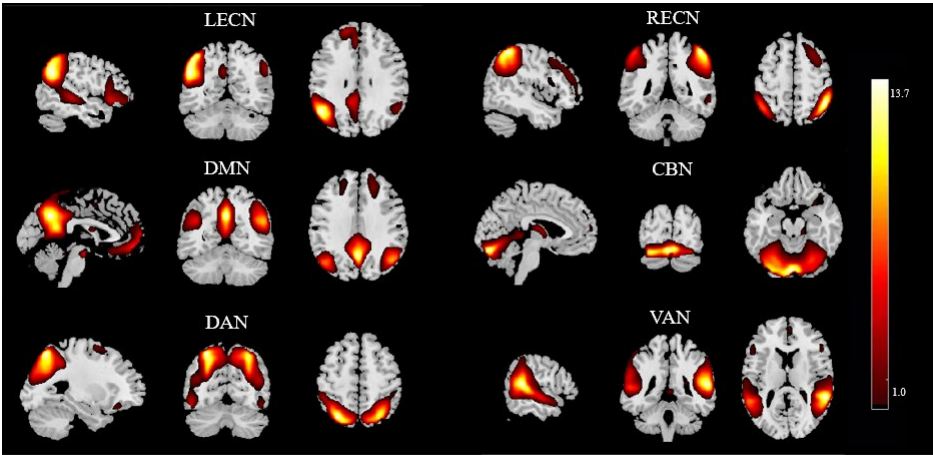


图1 挑选出来的脑功能网络成分

Fig.1 Selected brain functional network components

LECN:左执行控制网络;RECN:右执行控制网络;CBN:小脑网络;DMN:默认模式网络;DAN:背侧注意网络;VAN:腹侧注意网络

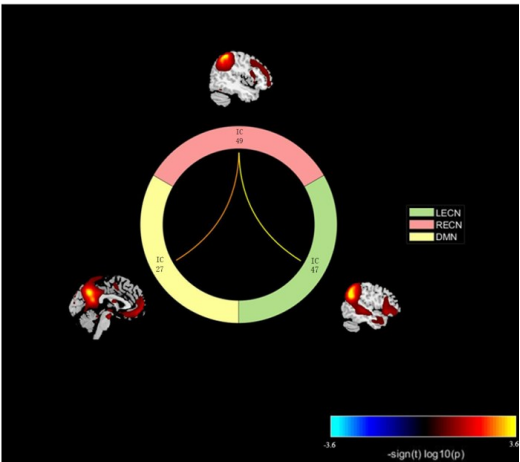


图2 PMNE 儿童静息态网络间功能连接组间有显著差异的结果

Fig.2 Significant differences between the functional connectivity groups in the resting state brain networks in PMNE children

3 讨论

目前认知神经科学领域普遍认为,人脑复杂的认知功能并不单纯由某个脑区控制,而是一些神经环路共同作用的结果,本次对PMNE儿童脑网络成分间功能连接的研究,更大尺度上发现了PMNE儿

童的神经机制异常,可能会为我们理解PMNE儿童的病理提供一些新的思路和角度。

执行控制网络,是大脑完成自上而下控制的核心网络,负责对自身思想和行为有意识的进行控制的高级认知功能,与社交行为和决策有关^[11-12]。泌尿被认为是一种自上而下受意识控制的行为,大脑可

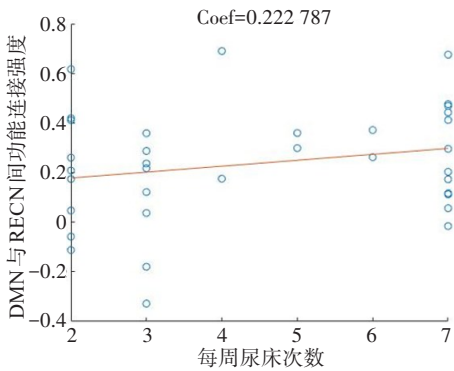


图3 DMN与RECN间功能连接和PMNE 儿童每周尿床次数的相关性(Coef: 相关系数)

Fig.3 Correlation between DMN-RECN functional connectivity and the weekly frequency of bedwetting in PMNE children (Coef: Correlation Coefficient)

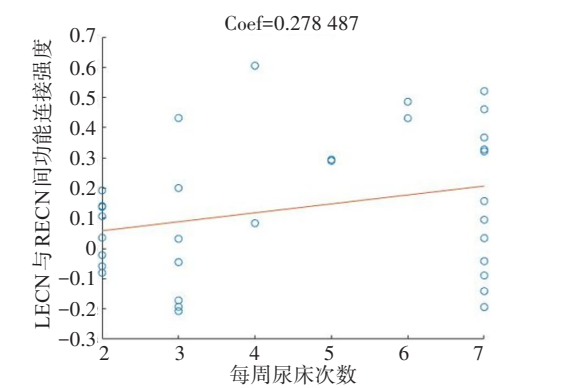


图4 LECN与RECN间功能连接和PMNE儿童每周尿床次数的相关性(Coef:相关系数)

Fig.4 Correlation between LECN-RECN functional connectivity and the weekly frequency of bedwetting in PMNE children (Coef: Correlation Coefficient)

以起到抑制或促进排尿反射的作用,大脑对膀胱和尿道的控制让人在贮尿阶段保持克制,在条件允许时完成排尿^[13]。Griffiths^[14]根据前人的研究,将神经系统对泌尿行为的控制概括为一个会做3次判断的模型,即人的大脑在排尿之前会先判断,是否是一个适合排尿的场合,是否真的需要排尿,现在排尿是否安全,只有当3次判断完成后,泌尿行为才会被执行。执行控制网络出现异常可能会导致PMNE儿童在睡眠时,无法进行正确的决策判断,无法像健康儿童那样正常的抑制排尿反射,从而导致出现遗尿现象。

执行控制网络的核心节点包括背外侧前额叶皮层(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)和后部顶叶皮层(Posterior Parietal Cortex, PPC),以及顶叶和额叶的部分脑区^[15-16]。之前有研究发现PMNE儿童DLPFC存在功能异常和灰质密度的降低,且在运动反应抑制过程中PMNE儿童表现出明显更长的反应时间,前额叶的激活也存在异常^[7,17-18]。因此本实验发现PMNE儿童左侧执行控制网络与右侧执行控制网络之间连接强度的增强,可能是PMNE儿童执行控制网络内部功能和结构异常所导致的代偿结果。执行控制网络与其他的注意网络模型不同,发育更加缓慢,从婴儿期开始萌芽,直至进入青春期才稳定(警觉网络和定向网络都是在童年晚期成熟)^[19]。前人有研究发现中枢神经系统成熟延迟可能是PMNE的主要病因之一^[20-23],而且大部分PMNE儿童在到达青春期时会自愈,因此执行控制网络发育迟缓可能是PMNE的病因之一。

默认模式网络是大尺度网络研究中非常重要的一个脑网络,受到许多研究者的关注,由Raichle等^[24]于2001年采用PET技术获得并率先提出,当清醒的受试者在休息且不参与认知任务时,默认模式网络

会处于一种最活跃的状态。而当受试者在认知任务期时,默认模式网络会变得不那么活跃,其他任务积极网络变得更加活跃。默认模式网络参与指向个体内部的心理活动,涉及到情绪、价值评估、自我反思等的加工过程,且注意力的流失也与注意力任务期间默认模式网络的活动有关^[24-27]。Chen等^[28]在其研究发现,当兴奋性的经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)作用于执行控制网络的核心脑区时,会使执行控制网络对默认模式网络形成负的功能连接。而抑制性的TMS刺激作用于相同网络节点却导致默认模式网络的活动增强^[26]。该研究说明默认模式网络的活动可能会受到执行控制网络的活动状态调节。

默认模式网络的核心脑区包括后扣带回皮质(Posterior Cingulate Cortex, PCC)、楔前叶(Precuneus, PCUN),腹内侧前额叶皮层(Ventral Medial Prefrontal Cortex, VMPFC)、双侧顶下小叶(Inferior Parietal Lobule, IPL)^[18-19]。前人的研究曾发现PMNE儿童存在默认模式网络部分核心脑区的功能连接异常和结构异常,且存在工作记忆功能障碍^[9,17,29],在执行同样的工作记忆任务时,PMNE儿童的默认模式网络需要比正常人受到更大强度的抑制。本次研究中笔者发现了PMNE存在执行控制网络和默认模式网络之间的功能连接异常,说明PMNE患者在进行排尿行为时,可能存在执行控制网络激活时,默认模式网络没有被很好地抑制从而出现注意力不能集中的现象。患有PMNE的儿童,有更大的可能性存在注意力缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)^[30]。因此在很多研究中,会把PMNE与ADHD放在一起研究。此前对ADHD的研究中,也有人发现ADHD儿童的默认模式网络与执行控制网络之间的负连接会有所降低^[31-32],ADHD儿童的注意力不集中问题是由于对默认模式网络的抑制不足导致的^[33]。这些发现与本文对PMNE儿童的研究结果存在一定程度上的一致性。

综上所述,本次试验发现的PMNE儿童右侧执行控制网络与默认模式网络、左执行控制网络之间的连接异常,揭示了PMNE儿童存在执行控制网络内部结构和功能异常以及排尿时默认模式网络不能被正常抑制,注意力无法集中的情况。相比较之前对PMNE研究,更大尺度上为理解PMNE儿童的病理提供了新的影像学依据。

研究的不足和展望:(1)本研究收集的样本量较小;(2)在后续的大样本研究中使用动态功能网络连接分析可能会为探究遗尿症的病因提供更为丰富的信息。

【参考文献】

- [1] GOESSAERT A S, SCHOENAERS B, OPDENAKKER O, et al. Long-term followup of children with nocturnal enuresis: increased frequency of nocturia in adulthood[J]. *J Urol*, 2014, 191(6): 1866-1871.
- [2] VAN HERZEELE C, DHONDT K, ROELS S P, et al. Neuropsychological functioning related to specific characteristics of nocturnal enuresis[J]. *J Pediatr Urol*, 2015, 11(4): 208.e1-6.
- [3] 戴晓梅, 麻宏伟, 卢瑶, 等. 多巴胺 D4 受体基因多态性与原发性夜间遗尿症的关联研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(5): 607-610.
- [4] DAI X M, MA H W, LU Y, et al. Relationship between dopamine D4 receptor gene polymorphisms and primary nocturnal enuresis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2008, 10(5): 607-610.
- [5] EGGERT P, MÜLLER-SCHLÜTER K, MÜLLER D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluid restriction[J]. *Pediatrics*, 1999, 103(2): 452-455.
- [6] YEUNG C K, DIAO M, SREDHAR B. Cortical arousal in children with severe enuresis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22): 2414-2415.
- [7] KOFF S A. Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective[J]. *Pediatr Nephrol*, 1996, 10(5): 667-670.
- [8] TOROS F, OZGE A, BOZLU M, et al. Hyperventilation response in the electroencephalogram and psychiatric problems in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2003, 37(6): 471-476.
- [9] YU B, GUO Q Y, FAN G G, et al. Evaluation of working memory impairment in children with primary nocturnal enuresis: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging[J]. *J Paediatr Child Health*, 2011, 47(7): 429-435.
- [10] ZHU W, CHE Y Y, WANG Y, et al. Study on neuropathological mechanisms of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children using cerebral resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19141.
- [11] JIANG K H, YI Y, DING L, et al. Degree centrality of key brain regions of attention networks in children with primary nocturnal enuresis: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 79(1): 32-36.
- [12] KOEHLIN E, SUMMERFIELD C. An information theoretical approach to prefrontal executive function[J]. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11(6): 229-235.
- [13] MENON V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [14] SUGAYA K, NISHIJIMA S, MIYAZATO M, et al. Central nervous control of micturition and urine storage[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2005, 41(3): 117-132.
- [15] GRIFFITHS D. Neural control of micturition in humans: a working model[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(12): 695-705.
- [16] 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.
- [17] SHERMAN L E, RUDIE J D, PFEIFER J H, et al. Development of the default mode and central executive networks across early adolescence: a longitudinal study[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2014, 10: 148-159.
- [18] WANG M X, ZHANG A, ZHANG J L, et al. Morphometric magnetic resonance imaging study in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 103-108.
- [19] AYALON L, ANCOLI-ISRAEL S, DRUMMOND S P. Altered brain activation during response inhibition in obstructive sleep apnea[J]. *J Sleep Res*, 2009, 18(2): 204-208.
- [20] RUEDA M R, FAN J, MCCANDLISS B D, et al. Development of attentional networks in childhood[J]. *Neuropsychologia*, 2004, 42(8): 1029-1040.
- [21] TOROS F, ÖZGE A, BOZLU M, et al. Hyperventilation response in the electroencephalogram and psychiatric problems in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2003, 37(6): 471-476.
- [22] ISCAN A, OZKUL Y, UNAL D, et al. Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis[J]. *Brain Dev*, 2002, 24(7): 681-687.
- [23] KARLIDAG R, OZISIK H I, SOYLU A, et al. Topographic abnormalities in event-related potentials in children with monosymptomatic nocturnal enuresis[J]. *Neurol Urodyn*, 2004, 23(3): 237-240.
- [24] ORNITZ E M, HANNA G L, DE TRAVERSAY J. Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis[J]. *Psychophysiology*, 1992, 29(4): 437-451.
- [25] RAICHLE M E, MACLEOD A M, SNYDER A Z, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682.
- [26] BUCKNER R L, ANDREWS-HANNA J R, SCHACTER D L, et al. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.
- [27] ANDREWS-HANNA J R, REIDLER J S, HUANG C, et al. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition[J]. *J Neurophysiol*, 2010, 104(1): 322-335.
- [28] WEISSMAN D H, ROBERTS K C, VISSCHER K M, et al. The neural bases of momentary lapses in attention[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 971-978.
- [29] CHEN A C, OATHES D J, CHANG C, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(49): 19944-19949.
- [30] ZHANG K H, MA J, LEI D, et al. Task positive and default mode networks during a working memory in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis and healthy controls[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(4): 422-429.
- [31] YOUSEFICHAJAN P, SHARAFKHAH M, SALEHI B, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a case-control study[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(1): 73-80.
- [32] CHRISTAKOU A, MURPHY C M, CHANTILUKE K, et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(2): 236-244.
- [33] SUN L, CAO Q J, LONG X Y, et al. Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 201(2): 120-124.
- [34] SONUGA-BARKE E J, CASTELLANOS F X. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007, 31(7): 977-986.

(编辑:薛泽玲)