

文章编号 1006-8147(2018)06-0484-05

论 著

屈光参差性弱视儿童脑网络功能连接的 fMRI 研究

王浩然¹, 张 希¹, 王天月², 李 倩³, 李青吉⁴, 郭明霞¹

(1.天津医科大学医学影像学院, 天津 300203, 2.天津市泰达医院设备科, 天津 300457, 3.天津市肿瘤医院放射科, 天津 300060, 4.天津市爱尔眼科医院综合科, 天津 300384)

摘要 目的:探索屈光参差性弱视患者静息状态下脑网络内及网络间功能连接的变化,为进一步了解弱视对脑功能的影响提供实验依据。**方法**:采集14名屈光参差性弱视儿童(AAC)和9名正常视力儿童(NSC)的静息态功能磁共振图像,提取其静息态功能连接(rsFC)作为特征,采用多变量模式分析进行分类,并使用单变量分析进行组间比较。**结果**:多变量模式分析对弱视儿童和正常视力儿童分类的正确率显著较高;弱视儿童组的默认网络内,默认网络与额顶控制网络及背侧注意网络之间的rsFC减弱。**结论**:基于rsFC的多变量模式分析可以将弱视儿童识别出来;弱视儿童组减弱的rsFC提示弱视儿童在调节外部和内部目标导向认知之间的动态平衡及相互转换以适应任务需求的能力减弱。

关键词 屈光参差性弱视;fMRI;静息态功能连接;多变量模式分析;目标导向认知

中图分类号 R445.2

文献标志码 A

fMRI study of brain functional connectivity in children with anisometropic amblyopia

WANG Hao-ran¹, ZHANG Xi¹, WANG Tian-yue², LI Qian³, LI Qing-ji⁴, GUO Ming-xia¹

(1.School of Medical Imaging, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China; 2. Department of Equipment, TEDA Hospital, Tianjin 300457, China; 3.Department of Radiology, Tianjin Cancer Hospital, Tianjin 300060, China; 4. Department of General, Tianjin Aier Eye Hospital, Tianjin 300384, China)

Abstract Objective: To investigate the changes in functional connectivity of intra- and inter-networks in anisometropic amblyopia and to provide an experimental basis for further understanding the influence of amblyopia on brain function. **Methods:** The resting state functional magnetic resonance images of 14 anisometropic amblyopic children (AAC) and 9 normal-sight children (NSC) were selected to measure the resting state functional connectivity (rsFC). Multivariate pattern analysis was conducted for classification, and univariate analysis was performed for group comparisons. **Results:** The accuracy of multivariate pattern analysis in classifying AAC and NSC was significantly higher. AAC showed decreased rsFC within the default mode network (DMN), as well as between the DMN and the frontal control network (FPCN), and the dorsal attention network (DAN). **Conclusion:** AAC can be identified by multivariate pattern analysis based on the rsFC, and the decreased rsFC in the AAC group may indicate weakened ability to transform and mediate the dynamic balance between internally and externally goal-directed cognition to meet task demands in amblyopia.

Key words anisometropic amblyopia; fMRI; resting-state functional connectivity; multivariate pattern analysis; goal-directed cognition

弱视作为一种常见的视觉疾病,是儿童低视力的主要原因,主要是由于视觉发育的早期阶段双眼接受异常的视觉经验所致^[1]。近年来,越来越多的研究采用静息状态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)技术来探索弱视患者的大脑皮层结构和功能的异常。研究发现,弱视患者存在多脑区功能、白质结构及灰质形态的损伤^[2],而且损伤不仅存在于视觉皮层、背侧及腹侧视觉通路,还存在于视觉注意、视觉认知相关的高级脑区;损伤不仅表现为多个独立脑区的

变化,还表现为这些脑区间功能连接的变化^[3]。然而,这些关于弱视的研究都是弱视患者脑区之间功能变化的研究。大脑活动实际上是脑网络的活动。视觉认知功能的变化可能与网络功能连接的变化密切相关。多变量模式分析(Multivariate Pattern Analysis, MVPA)方法是对传统单变量分析的一种有效补充,它可以通过使用机器学习算法训练分类器来更全面地解码fMRI数据中的变量^[4]。本研究结合MVPA方法,单变量分析方法,以及静息态功能连接(resting state functional connectivity, rsFC)分析方法对屈光参差性弱视儿童(AAC)和正常视力儿童(NSC)进行分类和组间比较,探索屈光参差性弱视儿童长期异常视觉经验对其静息态下脑网络内和网络间功能连接的影响,为进一步了解弱视对脑

基金项目 基金项目国家自然科学基金青年基金(81401380);天津医科大学基本科研业务费资助项目(2013KYQ21)

作者简介 王浩然(1990-),女,硕士在读,研究方向:脑功能成像;通信作者:郭明霞, E-mail: guomx11@163.com。

功能的影响提供实验依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 对 14 例屈光参差性弱视儿童[11 例男性,3 例女性;年龄:(9.67 ± 2.9)岁,5~15 岁]和 9 例与之年龄、性别相匹配的正常视力儿童[男 6 例,女 3 例;年龄(11.37 ± 2.9)岁,5~15 岁]进行 fMRI 检查。所有被试均接受了一系列的眼科检查,包括视力测试、眼内压和屈光测试、眼动力和眼底检查等。弱视眼矫正视力 ≤ 0.6 ,对侧非弱视眼的裸眼或最佳矫正视力 ≥ 0.9 的患者被确诊为单眼屈光参差性弱视。所有对照组儿童的双眼裸眼视力或最佳矫正视力均 ≥ 1.0 。并且,所有被试均无中枢神经系统器质性病变、精神病史或者 MRI 禁忌症。

1.2 数据采集与预处理 所有被试的静息态 fMRI 数据均采用 GE 1.5T 磁共振扫描仪(SignaHDx1.5 Tesla MR Scanner)扫描获得。在扫描期间,所有被试都被要求要保持睁眼状态,身体放松,避免凝视和进行具体的思维活动。扫描参数如下:TR=2 000 ms,TE=60 ms,FA=90°,matrix=64×64,FOV=220×220 mm²,层厚 5 mm,层间隔 1 mm,共 22 层,共采集 184 个时间点的数据。本研究抛弃前 4 个时间点,选取后续的 180 个时间点数据用作分析。用 DPARSF 软件对 fMRI 数据进行预处理:层面时间校正、头动校正、空间标准化和重采样、去线性及带通滤波(0.01~0.08 Hz)。排除头动平动超过 3 mm、转动超过 3°的被试数据。计算每个被试的图像帧位移量(FD),排除平均 FD 大于 0.5 的被试数据。并通过多重线性回归去除噪声的干扰,包括:6 个头动参数、平均脑脊液信号以及平均白质信号。最后,使用半高全宽(full width at half maxima, FWHM)为 8 mm 的高斯内核对 fMRI 图像数据进行空间平滑。

1.3 基于体素的脑网络内和网络间 rsFC 分析 本研究参考前文献中背侧注意网络(DAN)、默认网络(DMN)、额顶控制网络(FPCN)、腹侧注意网络(VAN)和视觉网络(VN)的关键节点 MNI 坐标(表 1)^[6]。以表 1 网络关键节点坐标

坐标位置为球心,8 mm 为半径建立种子点,共定义了大脑双侧 60 个种子点。使用每个种子点的平均时间序列,计算其与全脑每个体素时间序列之间的 Pearson 相关系数,得到每个被试基于每个种子点的 rsFC 全脑空间分布图。经过 Fisher-z 变换之后,60 个种子点分别得到 60 组全脑功能连接 z 值图。而后分别进行 60 次独立的探照灯法 MVPA 分析。

探照灯法 MVPA 的步骤如下:

①以每个体素为中心及半径 4 mm 范围内的体素作为分类特征,AAC 组的分类标签为 1,NSC 组的分类标签为 0;

②留一交叉验证(LOOCV):依次将每个被试的数据轮流作为测试集,通过预测该被试的分类标签得到分类正确率,N 个被试得到 N 个正确率;

③为了避免支持向量机(SVM)分类器在不平衡数据集上进行训练和测试时产生偏差,取 AAC 组和 NSC 组正确率的算术平均值得到最终的平衡正确率,并将该正确率归为其对应的中心体素的值;

④对每个体素重复步骤①-③得到所有体素正确率组成的最终分辨图;

⑤使用最终分辨图来检测对 AAC 组脑网络关键节点的 rsFC 分类正确率(CA)较高的脑区;

⑥置换检验:i 个(i=1 000)排列顺序均不同的随机标签,对每一个随机标签重复步骤①-④,得到 i 个最高 CA 的集合,建立随机标签最高 CA 结果的零分布;

⑦Family-wise error(FWE)多重比较校正后的 P 值是由正确标签所得到的最终 CA 小于或等于由随机标签所得到的最高 CA 零分布的概率, $P \leq 0.05$ 时,CA 结果显著;

⑧得到 CA 较高且显著的结果脑区。

网络节点与对应结果脑区之间的 rsFC 便是能够显著区分 AAC 组和 NSC 组的 rsFC。采用 SPSS18.0 (Statistical Package for the Social Science

Tab 1 Coordinates of keynetwork seeds

种子点	MNI 坐标	种子点	MNI 坐标	种子点	MNI 坐标	种子点	MNI 坐标	种子点	MNI 坐标
DAN		DMN		FPCN		VAN		VN	
SFGdor.L/R	±22, -8, 54	MFG.L/R	±27, 23, 48	MFG.L/R	±40, 50, 7	MFG.L/R	±31, 39, 30	LING.L/R	±12, -67, -3
IPL.L/R	±34, -38, 44	ANG.L/R	±41, -60, 29	IPL.L/R	±43, -50, 46	SMG.L/R	±54, -36, 27	CUN.L/R	±3, -74, 23
SPG.L/R	±18, -69, 51	MTG.L/R	±64, -20, -9	ITG.L/R	±57, -54, -9	MTG.L/R	±60, -59, 11	CAL.L/R	±16, -74, 7
MTG.L/R	±51, -64, -2	SFGmed.L/R	±7, 49, 18	SFGmed.L/R	±5, 22, 47	ACG.L/R	±5, 15, 32	LING.L/R	±23, -91, 15
SPGmed.L/R	±8, -63, 57	PHG.L/R	±25, -32, -18	ACG.L/R	±6, 4, 29	DCG.L/R	±8, -24, 39	MOG.L/R	±32, -89, -1
PreCG.L/R	±49, 3, 34	PCG.L/R	±7, -52, 26	PCUN.L/R	±4, -76, 45	INS.L/R	±31, 11, 8	IOG.L/R	±13, -100, -8

DMN,默认网络;DAN,背侧注意网络;FPCN,额顶控制网络;VAN,腹侧注意网络;VN,视觉网络

version 18.0, Chicago, IL, USA)对网络节点与对应结果脑区之间的 rsFC 进行单样本 t 检验及双样本 t 检验得到组间差异。根据结果脑区的峰值点坐标参考前人的脑网络划分确定其所属的本征脑网络^[5], 包括 DMN、DAN、FPCN、VAN、VN、感觉运动网络 (SMN)、边缘系统 (Limbic system) 和皮质下脑区 (Subcortex)。根据网络关键节点和结果脑区的网络位置, 确定它们之间能够显著区分 AAC 组和 NSC 组的 rsFC 所属的网络连接。再根据各网络连接内所包含的功能连接的个数, 得到所有功能连接的网络分布情况。

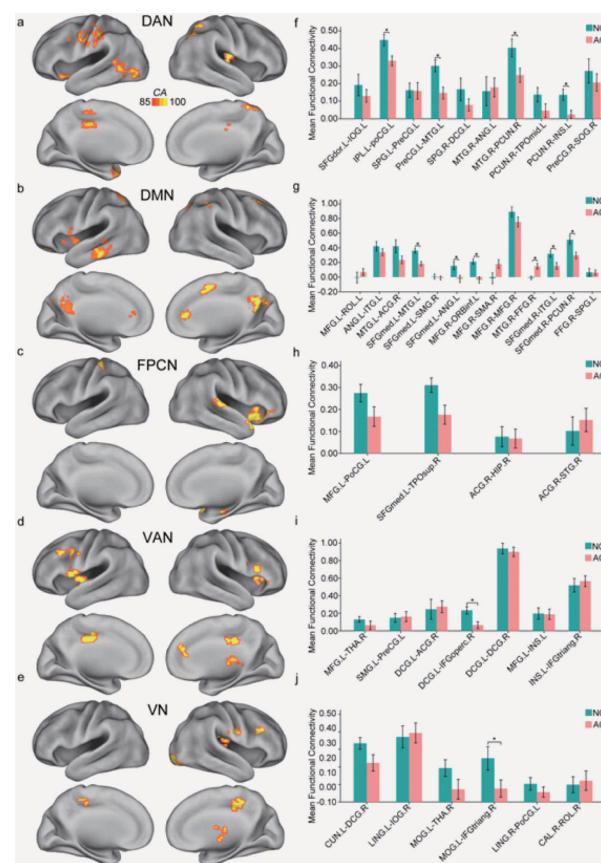
1.4 基于感兴趣区的脑网络内和网络间 rsFC 分析 将探照灯法 MVPA 得到的结果脑区作为感兴趣区 (ROI), 用 Pearson 相关系数求每个被试 n 个 ROI 两两之间的功能连接, 得到 $n \times n$ 的对称矩阵。经过 z 变换后, 取其下三角矩阵, 得到一个 $n(n-1)/2$ 维的特征向量作为分类特征。鉴于样本数量远小于特征向量的数量, 我们使用基于权重的特征选取 SVM 策略来检测 AAC 组和 NSC 组之间具有辨别力的特征向量。同样采用 LOOCV 来估计分类器性能, 在每一次的交叉验证期间, SVM 分类器根据每个特征向量的分类权重对其进行排序, 找到具有较高权重的特征向量, 并递归循环逐渐增加特征向量集的尺寸, 找到拥有最高 CA 的特征向量集, 并得到相应的 CA 以及该特征集所包含的各个特征向量的分类权重。随后, 使用 2 000 个随机标签对得到的最终 CA 进行置换检验, 得到随机标签 CA 结果的零分布。 $P \leq 0.05$ 时, CA 结果显著。

在每次 LOOCV 中, 选取的特征会有所不同, 其中每次都被选到的特征是弱视儿童发生异常的一致特征。使用 SPSS18.0 对一致特征进行单样本 t 检验及双样本 t 检验来检测其在 AAC 组和 NSC 组之间的组间差异。并根据各 ROI 的网络位置, 确定所有一致特征所属的网络连接, 通过对每个网络连接里所包含的一致特征的权重相加得到所有一致特征的网络分布情况。

2 结果

2.1 AAC 组基于体素的脑网络内和网络间 rsFC 变化 探照灯法 MVPA 能够成功对 AAC 组和 NSC 组的脑网络关键节点与全脑体素之间的 rsFC 进行分类, 并得到 CA 显著较高的结果脑区 ($CA > 85\%$, $P < 0.05$, 置换检验, 1 000 次, FWE 校正)。各网络的关键节点所得到的结果脑区如图 1 a-e 所示。各网络的关键节点与对应结果脑区之间的 rsFC 分别在 AAC 组和 NSC 组中的具体平均值及组间差异情况

如图 1 f-j 所示。网络关键节点与结果脑区之间能够显著区分 AAC 组和 NSC 组的 rsFC 主要分布在 DMN 网络和 DAN 网络内部, 以及 DMN 网络分别与 FPCN 网络、DAN 网络和 VAN 网络之间 (图 2)。单变量分析的结果显示, 其中, AAC 组的 DMN 网络和 DAN 网络内部, 以及 DMN 网络分别与 FPCN 网络和 DAN 网络之间的 rsFC 均减弱。



误差条表示每组平均值的标准差。* 双样本 T 检验 $P < 0.05$ 。CA, 分类正确率

图 1 探照灯法 MVPA 得到的 DAN 网络 (图 a)、DMN 网络 (图 b)、FPCN 网络 (图 c)、VAN 网络 (图 d) 和 VN 网络 (图 e) 关键节点的对结果脑区; 各网络的关键节点与其对应结果脑区之间功能连接在 AAC 组和 NSC 组中均值的条形图

Fig 1 The brain regions of seeds from DAN (a), DMN (b), FPCN(c), VAN (d) and VN (e) obtained by searchlight MVPA; Bar plot showing the average values of the functional connectivity between seeds of each network and the brain regions for the AAC and NSC groups

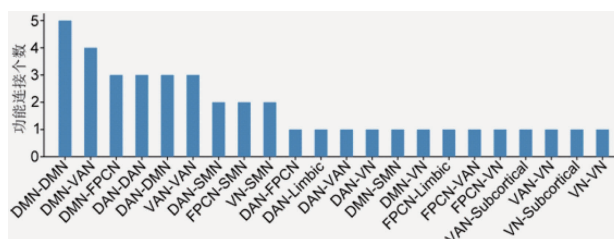
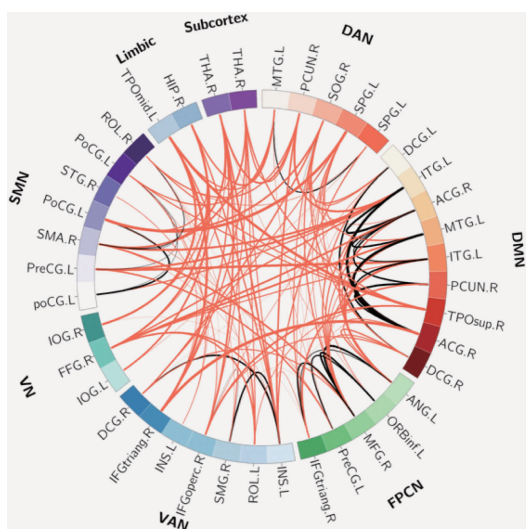


图 2 网络关键节点与结果脑区之间功能连接的网络分布

Fig 2 The network distribution of functional connectivity between network seeds and the brain regions

2.2 AAC组基于ROI的脑网络内和网络间rsFC变化 基于权重的特征选取MVPA能够显著区分AAC组和NSC组之间基于ROI的rsFC,分类正确率为86.95%($P<0.001$,置换检验,2 000次)。经过交叉验证之后,共有131个在AAC组发生异常的一致特征(图3)。并且,一致特征主要分布在DMN内部,DMN网络分别与FPCN网络、DAN网络和SMN网络之间,以及VAN网络与皮质下脑区之间(图4)。单变量分析的结果显示,其中,AAC组的DMN网络内部,DMN网络分别与FPCN网络、DAN网络以及SMN网络之间,以及VAN与皮质下区域之间的rsFC均减弱。其中,DMN网络内部以及DMN网络分别与FPCN网络和DAN网络之间的rsFC变化结果与探照灯MVPA方法得到的结果一致。



大圆周的一个矩形表示一个脑区,连接两个矩形的线表示相应的两个脑区之间的功能连接,线的粗细表示该一致特征的分类权重大小,线越粗,分类权重越大。红线表示网络间的功能连接,黑线表示网络内的功能连接(<http://circos.ca/>)

图3 131个一致特征的示意图

Fig 3 Illustration of 131 consensus features

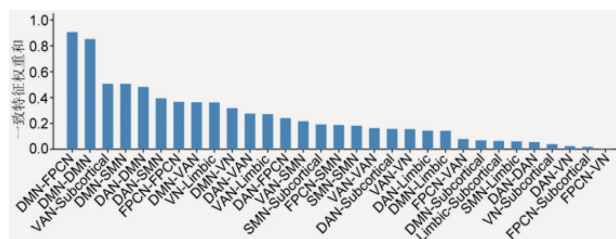


图4 131个一致特征的的网络分布情况

Fig 4 The network distribution of 131 consensus features

3 讨论

本研究的结果表明,多变量模式分析方法可以对弱视儿童和正常视力儿童的脑网络内和网络间的功能连接进行分类,并且弱视儿童的rsFC在

DMN网络内部以及DMN网络分别与FPCN网络和DAN网络之间均减弱。DMN网络是一个高级认知网络,在大脑执行各种注意力需求或目标导向任务时处于负激活状态,而在大脑处于静息状态时呈激活状态。研究表明,当被试处于无约束的被动状态时,整个DMN网络系统与内部导向认知即自发认知的功能相关联,特别是当被试回忆过去发生过的事情和规划未来目标时^[6-7]。前内侧前额叶皮质和后扣带回作为DMN网络的关键节点在整个DMN网络系统中功能连接分布水平较高,从而在集成DMN网络的功能上发挥着关键作用^[6-8]。并且,前人的研究发现,屈光参差性弱视患者的内侧前额叶皮质和后扣带回的局部一致性和功能连接密度均显著减弱^[9-10]。因此,我们的研究结果与前人的研究结果一致。相比于DMN网络与内部导向认知相关,DAN网络在支持外部导向认知上发挥着重要作用^[11]。由于不同的网络具有不同的特定功能,需要外部指导注意力的任务通常会通过激活DAN网络的活动同时抑制DMN网络的活动来确保有足够的注意力处理外部信息,反之亦然^[12]。而DMN网络和DAN网络之间的rsFC减弱则意味着两者之间的功能连接有效性减弱。FPCN网络包含了一系列被认定为支持认知控制的脑区,它可以作为一个灵活的网络中枢,根据具体的任务来改变与其它神经网络之间的功能连接^[13]。Spreng等发现,在自传计划任务期间FPCN网络的活动与DMN网络相耦合,而与DAN网络脱耦合;在视觉空间规划任务期间,FPCN网络的活动与DAN网络相耦合,而与DMN网络脱耦合^[14]。并且在随后的研究中提出FPCN网络在目标导向认知中扮演着一个重要的“守门人”角色,其通过灵活的与DMN网络或者DAN网络相耦合来分别支持内部指导性认知和外部指导性认知的过程^[15]。因此,DMN网络、DAN网络和FPCN网络三者之间的相互作用形成了一个负责调节外部和内部导向认知之间动态平衡和相关转换的重要系统。而在弱视儿童组中观察到的DMN网络内部,DMN网络与FPCN网络和DAN网络之间的rsFCs减弱可能表明弱视儿童在调节外部和内部导向认知之间的动态平衡和相互转换以满足任务需求的能力减弱。

综上,基于脑网络功能连接的多变量模式分析可以将弱视儿童识别出来。同时,本研究还发现了弱视儿童的脑网络内和网络间功能连接的变化。然而,该研究也存在一些局限性:第一,样本数目偏小;第二,fMRI数据图像的空间分辨率相对较低。

参考文献:

- [1] 苑影,柯碧莲. 弱视的诊断标准及临床治疗进展[J]. 世界临床药物, 2015, 36(5): 362
- [2] Li Q, Jiang Q, Guo M, et al. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(4):524
- [3] Liang M, Xie B, Yang H, et al. Altered interhemispheric functional connectivity in patients with anisometropic and strabismic amblyopia: a resting-state fMRI study[J]. Neuroradiology, 2017, 59(9519):1
- [4] Allefeld C, Haynes J D. Searchlight-based multi-voxel pattern analysis of fMRI by cross-validated MANOVA[J]. Neuroimage, 2014, 89(4):345
- [5] Yeo B T T, Krienen F M, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(3):1125
- [6] Andrewshanna 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
- [7] D'Argembeau A, Stawarczyk D, Majerus S, et al. The neural basis of personal goal processing when envisioning future events[J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22(8):1701
- [8] Andrewshanna J R, Reidler J S, Sepulcre J, et al. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network[J]. Neuron, 2010, 65(4):550
- [9] Lin X, Ding K, Yong L, et al. Altered Spontaneous Activity in Anisometropic Amblyopia Subjects: Revealed by Resting-State fMRI[J]. PLoS One, 2012, 7(8):e43373
- [10] Wang T, Li Q, Guo M, et al. Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state[J]. Brain Res, 2014, 1563(4):41
- [11] Vossel S, Geng J J, Fink G R. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles[J]. Neuroscientist, 2014, 20(2):150
- [12] 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
- [13] Cole M W, Reynolds J R, Power J D, et al. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(9):1348
- [14] Spreng R N, Stevens W D, Chamberlain J P, et al. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition[J]. Neuroimage, 2010, 53(1):303
- [15] Spreng R N, Sepulcre J, Turner G R, et al. Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain[J]. J Cogn Neurosci, 2013, 25(1):74

(2018-04-26 收稿)

(上接第 479 页)

- [6] Kakar M, Nystrom H, Aarup L R, et al. Respiratory motion prediction by using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS)[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(19):4721
- [7] 史少华,张辉,樊文刚,等. 基于分离有限状态模型的呼吸预测算法[J]. 清华大学学报(自然科学版), 2015(3):257
- [8] Balasubramanian A, Shamsuddin R, Prabhakaran B, et al. Predictive modeling of respiratory tumor motion for real-time prediction of baseline shifts[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(5):1791
- [9] Cavedon C, Francescon P, Cora S, et al. Performance of a motion tracking system during Cyberknife robotic radiosurgery [C]//McDaniel F D, Doyle B L. 20th International Conference on Application of Accelerators in Research and Industry: AIP Conference Proceedings. New York: AIP, 2009, 1099(1): 464
- [10] Mallat S G. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 1989, 11(7):674
- [11] 曾宪伟,赵卫明,盛菊琴. 小波包分解树结点与信号子空间频带的对应关系及其应用[J]. 地震学报, 2008, 30(1):90
- [12] 李楠,周波. 信号处理中各种频率以及小波尺度的关系[J]. 电气电子教学学报, 2008, 30(6):15
- [13] 孔超,方勇华,兰天鸽,等. 小波变换中基于正交多项式拟合的边界延拓[J]. 量子电子学报, 2008, 25(1):25
- [14] Jang J R. ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system[J]. IEEE Trans Syst Man Cybern, 1993, 23(3):665

(2018-03-05 收稿)