

轻度认知障碍患者视空间功能的 fMRI 研究

白静, 王荫华, 翁旭初, 谢晟, 黄一宁

(北京大学第一医院神经内科, 北京 100034)

[摘要] 目的: 探索早期诊断 Alzheimer 病的方法。方法: 对轻度认知障碍(MCI)患者和正常对照各 9 名在 fMRI 下进行指针位置辨别的视空间功能测试。结果: MCI 患者比正常对照的反应时间延长, 正确率降低, 脑激活图显示 MCI 患者比正常对照在双侧顶叶, 颞枕交界处和视觉皮层的激活强度显著减弱($P < 0.05$), 范围减小, 而在右侧额中回的激活代偿性增强。结论: MCI 患者视空间功能受损, 这可通过 fMRI 来加以检测。

[关键词] Alzheimer 病; 轻度认知障碍; 视空间; 功能磁共振成像*

Visuospatial dysfunction in mild cognitive impairment: a functional magnetic resonance imaging study

BAI Jing, WANG Yin-hua, WENG Xu-chu, XIE Sheng, HUANG Yi-ning

(Department of Neurology, Beijing University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective:** To contribute to the early diagnosis of Alzheimer disease (AD). **Methods:** we detected the visuospatial function in the patients with mild cognitive impairment (MCI) using the functional magnetic resonance imaging (fMRI). Nine patients with MCI and nine controls matching in age, gender, level of education and handedness distinguished the analogue clocks with the same location of the hands presented visually while the MR machine was scanning. The raw data of the fMRI were processed with the software AFNI. The reaction time and correct ratio were analyzed by means of independent-samples T test or paired-samples T test with the software Excel. **Results:** The patients manifested longer reaction time and lower correct ratio than the controls, the brain activation showed less intensity and extension in the patients bilateral parietal lobes, temporal neocortex adjacent to the occipital lobes and the extrastriatal visual cortex except for the right dorsal lateral prefrontal lobe. The activation was prominently in the right hemisphere. **Conclusion:** The patients with MCI have the deficit in visuospatial function, which can be tested by fMRI.

[Key words] Alzheimer disease (AD); mild cognitive impairment (MCI); visuospatial dysfunction; functional magnetic resonance imaging (fMRI)

视觉空间认识机能的内容包括物与物、物与观察者、景物之间的空间方位关系。既往的研究中,用虚拟三维迷宫评估正常人的视空间功能时,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的激活图上显示内侧枕回、外侧和内侧顶区、扣带回后部、海马旁回以及双侧海马被激活。利用 fMRI 和 PET 对视

空间功能进行定位的实验中,无论是进行位置匹配,二维或三维物体在意念中的旋转,镜像阅读,平面向向,还是想象钟面类似物时,都有顶上小叶的激活。Sack 等(2002年)在 fMRI 下让正常被试者对钟面类似物的指针角度和钟面颜色做出判别的实验显示,顶上小叶在角度判别时明显激活,并且在向顶上小叶施加低频

* [文章编号] 1008-0872(2003)05-0277-05 [中图分类号] R749.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2003-04-07

[通讯作者] 王荫华 [联系电话] (010) 68688629 [Email] baijingnv@sina.com

[作者简介] 白静(1973),女,四川重庆人,在读医学博士生,主要从事阿尔茨海默病的临床和基础研究。

磁刺激抑制其兴奋时,只有与角度判别有关的认知操作减慢,也就是说,顶上小叶只与视空间任务的操作有关,而与刺激的颜色特征无关。因此提示顶叶与视空间功能密切相关。

由视觉原因造成物体在空间内的各种特性的认识障碍称为视觉性空间知觉障碍,简称视空间功能障碍。早期 Alzheimer 病(Alzheimer disease, AD) 可以出现迷路等视空间功能受损的临床表现,而认知量表检查发现轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI) 患者的空间结构和连线成绩也较差。Vannini P 等(2002年)在对 MCI 患者视空间功能的 fMRI 研究中发现,当被试者对角度进行辨别时, MCI 患者的顶上区激活较对照减弱。Johnson 等(2000年)的实验表明, AD 患者

在作类似的角度辨别时背侧通路的顶上小叶激活明显减弱,而腹侧通路上的梭状回代偿性增强。

作为介于正常老年和痴呆之间认知功能损害状态——轻度认知障碍是否存在视空间功能障碍尚需更多的实验检验,并且研究 MCI 的认知功能损害的意义在于它有可能为早期 AD 的诊断提供有价值的依据。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象 两组被试者均无脑外伤、脑血管意外及精神病史,无严重的系统疾病史和精神病药物服用史。除 3 名 MCI 患者有可疑痴呆家族史外,其余无痴呆家族史。

Tab 1 Information of the subjects

Subject	n	Age (y)	M: F	Education	WRT	MMSE	CDR	Hach	Zung
MCI	9	72.9±3.4	4:5	College	4±0.8	24.2±0.6	0.5	1.2±0.2	< 45
Control	9	72.1±6.8	4:5	College	11±1.5	29.6±0.5	0	1.8±0.3	< 45

“M: F” male female; WRT: word recall test; MMSE: mini-mental state exam; CDR: clinic dementia rating scale; Hach: Hachinski ischemic scale; Zung: Zung scale (evaluating depression and anxiety)

1.2 方法

1.2.1 认知任务 认知任务通过一台 LCD 投影仪投射到位于检查床足侧的白色幕布上。被试者通过头线圈上的折射镜可以清楚地看到幕布上呈现的任务,并根据计算机生成的视觉信号分别用左手或右手拇指按键做出相应的反应。

认知任务采用组块设计(block design)。刺激组块与基线组块交替出现,无提示语。基线组块播放位于画面中心的“+”,持续停留 21 s。刺激组块连续播放 10 个“钟面组”。每个“钟面组”(见 Fig 1)由 3 个指针长度和夹角均相同钟面类似物(黑白图)组成。Site 2 或 Site 3 之一的指针位置与 Site 1 相同。“钟面组(analogue clock group, ACG)”之间的指针夹角在 30~150° 之间每隔 15° 随机变化(一个刺激组中不能有重复)。同一个刺激组块中的每个“钟面组”相异两钟面指针相差角度的绝对值相同。6 个随机排布的刺激组块中,每两个刺激组块指针相差角度相同,分别为 30°, 45°, 180° (分别简称为 30° 组, 45° 组和 180° 组)(见 Fig 2)。要求被试者判断位于下面的钟面哪一个与位于上面的钟面相同,若选左侧就按左键,若选右侧就按右键。

1.2.2 功能磁共振扫描过程和序列参数 在通用电气公司生产的 1.5T GEMRT WIN 实时成像全身磁共振扫描仪上进行。轴位 T1 解剖像扫描为 SE 序列, TR:

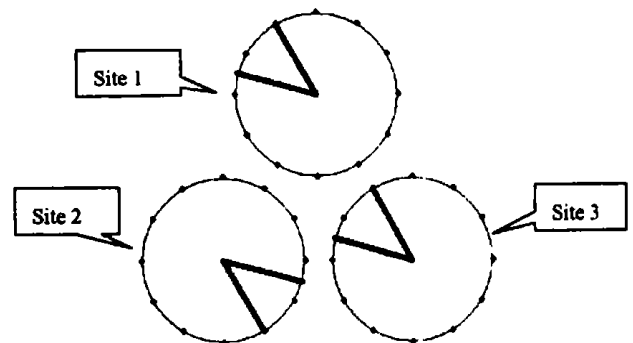


Fig 1 One group of analogue clocks (ACG)

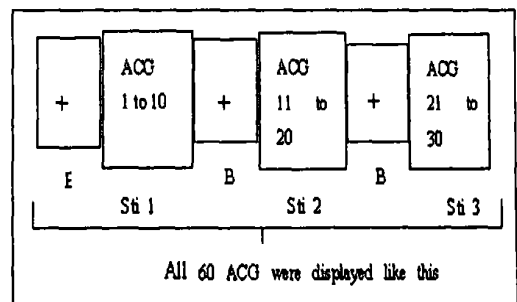


Fig 2 The protocol of the cognitive task. ACG, analogue clock group; B, baseline block; Sti, stimulation block

1923.5 ms, TE: 7.4 ms, 层厚: 5 mm, 间隔: 1.5 mm, 矩阵: 256 × 256, 从枕骨大孔到头顶共 16 层。3D 像扫描序列为 FLASH, TR: 11.3 ms, TE: 4.2 ms, flip angle: 35°, 层厚: 1.6 mm, 间隔: 0.8 mm, 矩阵: 256 × 192, 重建后为 256 × 256。功能像采用 EPI 序列扫描, TR: 3000 ms/层, TE: 40 ms, 层厚: 5 mm, 间隔: 1.5 mm, 矩阵: 64 × 64, 定位与解剖像一致, 从枕骨大孔到头顶共 16 层。

1.2.3 数据处理 行为数据: 应用 Excel 软件对反应时间和正确率在 MCI 患者与对照之间进行两独立样本间的 *t* 检验 (independent-samples T test), 在两组内各任务间进行配对样本 *t* 检验 (paired-samples T test)。

脑功能成像数据: 采用功能性神经图像分析 (analysis of functional neuroImages, AFNI) 软件包对数据进行预处理和统计分析。首先对功能像进行三维头动校正, 并与三维像配准; 然后进行线性去漂移、时间平滑和空间平滑处理 (各向同性高斯平滑, FWHM = 8 mm), 根据实验任务对每个研究对象的数据进行反卷积 (deconvolve) 和多重线性回归分析得到每个体素的统计值 *F*, 统计值用伪彩色显示, 并叠加于三维结构像上生成统计参数图 (statistical parametric map), 域值为: $P < 1.0 \times 10^{-7}$ 。然后进行空间标准化, 配对样本 *t* 检验, 找出激活强度有显著差异 ($P < 0.05$) 的区域。

2 结果

2.1 反应时间和正确率

在 45° 和 180° 任务中, 患者的反应时间较对照显著延长, 但在 30° 任务中此种差异无显著性。在 30°, 45° 和 180° 任务中, 患者的正确率均显著低于对照 (见 Tab2)。

无论是反应时间还是正确率, 对照组在 30° 任务和 45° 任务之间, 以及 30° 任务和 180° 任务之间的差异均有显著性, 患者组在 30° 任务和 45° 任务之间的差异有显著性 (见 Tab3)。

Tab 2 Comparison of the reaction time and correct ratio between the control group and the patient group

Task	Control	Patient	<i>P</i> value
30° RT	1884.9 ± 438.4	1911.5 ± 545.0	> 0.05
CR	0.8278 ± 0.158	0.6278 ± 0.2138	< 0.05
45° RT	1646.3 ± 432.7	1776.7 ± 570.2	< 0.05
CR	0.95 ± 0.0866	0.7667 ± 0.1696	< 0.011
180° RT	1610.0 ± 416.4	1845.2 ± 539.4	< 0.001
CR	0.95 ± 0.0559	0.6944 ± 0.2674	< 0.05

Note: In each sub-item of the task, the patients showed significantly longer reaction time (RT) than controls except that the difference in 30° sub-item was not significant. The patients showed significantly lower correct ratio (CR) than controls in each sub-item

2.2 脑激活图 ($F > 32.68, P < 1.0 \times 10^{-7}$) 患者和正常对照均在双侧前额叶、颞枕交界处、顶上区和顶下区 (顶上小叶和楔前叶比顶下小叶明显) 以及视觉皮层有激活, 并且都以右侧为主。3 种任务下, 患者在双侧顶上小叶、楔前叶、顶下小叶、颞枕交界处, 视觉皮层的激活比对照显著减弱 ($P < 0.05$), 范围减小, 在 30° 和 180° 任务下尚有左侧前额叶的激活比对照显著减弱。在 45° 和 180° 任务中, 患者在右侧前额叶的激活比对照显著增强 ($P < 0.05$)。30° 任务下对照在双侧顶上小叶、楔前叶、顶下小叶比 45° 任务下的激活显著增强 ($P < 0.05$)。

Tab 3 Comparison of the reaction time and correct ratio between each two subitems

Task	Control (<i>P</i> value)	Patient (<i>P</i> value)
30°-45° RT	< 0.000	< 0.05
CR	< 0.01	< 0.05
30°-180° RT	< 0.000	> 0.05
CR	< 0.05	> 0.05
45°-180° RT	> 0.05	> 0.05
CR	> 0.05	> 0.05

Note: The significant differences existed between 30° and 45° sub-items, 30° and 180° sub-items in the control group; The significant differences only existed between 30° and 45° sub-items in the patient group

3 讨论

由于视觉原因造成物体在空间内的各种特性的认识障碍称为视空间功能障碍^[2], 可分为定位障碍、深度知觉障碍、线方向判断障碍、形状知觉障碍和空间翻转能力障碍^[3]。本实验类似于 Benton 设计的线方向判断测验。文献报道, 在线方向判断测验^[3]和虚拟的三维迷宫测验中, 正常男性的成绩要显著好于女性, 说明视空间功能有性别差异。鉴于本实验样本数有限, 故未对性别差异进行研究, 但对两被试组的性别进行了严格的匹配。

首先比较组内的反应时间和正确率来判断认知任务的难度差别。对于正常组, 指针位置相差的角度越大 (0° ~ 180°), 辨别的难度就越低, 体现为反应时间缩短, 正确率升高。但同样的材料对于患者则有区别。患者辨别相差 180° 的两条线段要比辨别相差 45° 的两条线段困难, 虽然差异无显著性, 但可看到 180° 较 45° 任务有反应时间延长、正确率下降的趋势, 说明患者对两指针分别平行的钟面辨别能力下降, 有线方向判断障碍, 并且不能很好地控制干扰。在组间的比较中患

者的线方向判断障碍表现为:除了难度最大的 30°任务在两组间反应时间无显著差异外,患者完成 45°和 180°任务的反应时间显著延长,所有任务的正确率显著降低。

下面结合有关文献对本实验的脑激活图及其意义进行分析: fMRI 和 PET 的文献报道,无论是进行位置匹配,平面定向,判断角度变化,还是想象钟面类似物,都有顶上小叶的激活^[4]。迷宫实验中男女被试者在顶叶的激活是一致的。因此说明顶叶与视空间功能密切相关。本实验在难度有显著差异的 30°和 45°任务的比较中,正常对照双侧顶叶的脑激活随难度上升而增加,也支持以上对视空间功能的定位。患者和对照在右侧顶叶的脑激活均比左侧增强,支持空间功能在右半球的侧化。在 3 种任务下,患者在双侧顶叶的激活比对照显著减弱,和文献报道的 MCI 患者判断钟面指针夹角是否为 60°的 fMRI 结果一致^[5]。此外,本实验中患者尚有双侧视觉联合皮层、颞枕交界处、左侧前额叶(30°和 180°任务)和扣带回(30°任务)的激活减弱。既往研究认为,枕叶皮层的外侧和腹侧负责对物体形状的分析,它的激活可以通过腹侧视通路一直延伸到颞

叶后部^[6]。此后视觉信息分别在背侧通路的顶后皮层进行位置和物体之间空间关系信息的处理,在腹侧通路的颞下皮层进行辨别物体特征信息(如形状和颜色)的处理^[7]。右侧颞叶有助于快速的视觉辨认,与视空间整合能力有关^[8]。经过顶后皮层处理的空间信息和颞下皮层处理的物体信息在前额叶的背外侧和腹外侧分别接收,并互相沟通,从而明确物体的方位。此外,前额叶、前扣带回和顶叶还是重要的注意系统:前扣带回探测冲突的发生,前额叶控制干扰^[9]、易化选择、解决冲突。顶叶选择性地注意空间信息,顶上区可能与缩窄注意的范围使之聚焦有关,顶下区可能和扩大注意范围使之包括黄斑以外的周围视野有关^[10]。当注意的物体位置发生变化时,可引起双侧顶上皮层的激活^[11]。因此上述神经网络激活的减弱说明,患者对指针的空间位置变化的注意、感知、快速辨认、整合和分析均有异于正常,注意系统控制来自于不同钟面的干扰的能力下降,特别是在 180°任务时表现最为突出。患者右侧前额的激活增加(45°和 180°任务)可能是对功能缺陷的代偿。

Tab 4 The activation areas with significant difference ($P < 0.05$) in intensity between the controls and the patients during the performance of the "180° task"

	$x \pm s$	Max value	Coordinat (x, y, z)	Volum (mm)
Patients > controls rDLPFL	50.7136 ± 4.63049	56.7338	16, 28, 40	108
lDLPFL	36.4693 ± 2.95274	41.0655	37, 9, 20	324
SPL	48.918 ± 10.3129	63.9663	37, 45, 38	351
IPREC	41.4487 ± 8.53293	55.7071	35, 45, 38	216
lIPL	37.3841 ± 4.68153	46.8746	38, 41, 35	378
lILT L	40.4538 ± 6.75934	59.6462	42, 50, 21	1107
lBA 19	40.218 ± 6.89703	53.777	42, 50, 24	621
rSPL	61.4784 ± 13.1734	84.756	17, 50, 36	270
rPREC	62.3326 ± 18.7999	90.3868	17, 51, 33	324
rIPL	44.5433 ± 13.0891	53.7987	16, 43, 36	54
rILT L	45.4615 ± 10.8334	73.8509	16, 53, 17	1728
rBA 18	66.8533 ± 15.9414	104.969	14, 54, 20	864
rBA 19	50.671 ± 15.1625	90.3868	17, 51, 33	1215

Note l: left; r: right; DLPFL: dorsal lateral prefrontal lobe; SPL: superior parietal lobule; PREC: precuneus; IPL: inferior parietal lobule; ILT L: inferior lateral temporal lobe; BA 19: Brodmann area 19; BA 18: Brodmann area 18

我们推测 MCI 患者在 3 种任务下脑激活强度均减弱的原因: 1) 与病理变化有关的脑灌注减少。有文献报道, AD 患者尸检时均发现原因不明的脑毛细血管变性, 脑小动脉平滑肌细胞的淀粉样蛋白沉积^[12]。以

上的血管变化导致了脑部的低灌注, 能量代谢的异常, 推动了氧应激, 导致大量神经元死亡, 出现相应的代谢降低。脑部低灌注的出现先于低代谢, 并且局部低灌注造成的氧合血红蛋白降低可能大于低代谢导致的氧

耗降低, 使氧合血红蛋白与去氧血红蛋白比值下降, 磁共振信号减弱, 脑激活强度降低^[13]。血管变性导致的局部血管分布密度的降低, 影响了 fMRI 信号的空间分辨率, 限制了血液动力学反应神经活动精确模式的程度^[13]。以上的推断虽然是建立在 AD 患者的病理基础上, 但无论是在 Davis 等的回顾性研究中, 还是在 DeKosky 等的前瞻性研究中都有将近 60% 的 MCI 患者的尸检有 AD 的病理变化, 在 Petersen 和 Morris 的研究中这个比例更高。因此我们认为 MCI 作为极早期的 AD, 也可用上述原因解释。2) MCI 患者不能充分调动神经网络的活动, 神经元电活动减低反馈性地引起脑局部供血减少, 同样因供血的减少大于能量的低消耗, 使磁共振信号减弱。本实验不能证明以上的推测, 真正的原因有待进一步研究。本实验患者的神经网络资源的耗竭已相当严重, 代偿性地启动神经网络贮备非常有限。

综上所述, MCI 患者视空间功能受损, 这种功能受损可通过 fMRI 来加以检测。

致谢 感谢李寰中先生编写了认知任务程序。

[参考文献]

- [1] 陈晓红, 王荫华. 轻度认知损害——AD 的极早期阶段[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(6): 374-376.
- [2] 褚月发, 戴三冬, 高素荣. 痴呆诊疗学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1998. 29-30.
- [3] 陈海波. 空间定向障碍. 见汤慈美主编: 神经心理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001. 67-68.
- [4] Sack AT, Hubl D, Prvulovic D, *et al.* The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions [J]. *Cognitive Brain Res*, 2002, 13: 85-93.
- [5] Vannini P, Almkvist O, Hagman G, *et al.* Examination of visuospatial processing in patients with mild cognitive impairment and healthy elderly subjects[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23 (1S): 474-475.
- [6] Zoe K, Nancy K, *et al.* Cortical regions involved in perceiving object shape [J]. *J Neurosci*, 2000, 20 (9): 3310-3318.
- [7] Chenchal RS, Gregor R, Miller EK. Integration of what and where in the primate prefrontal cortex [J]. *Trends Cognitive Sci*, 1997, 1 (2): 62-65.
- [8] 张培林主编. 神经解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 474.
- [9] 杨炯炯, 翁旭初. 前额叶在记忆中的作用——脑功能成像研究进展[J]. *心理学动态*, 1999, 19: 190-192.
- [10] Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, *et al.* Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging [J]. *Psychology*, 2000, 97 (15): 8728-8733.
- [11] Vandenberghe R, Gitelman DR, Parrish TB, *et al.* Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting [J]. *Neuro Image*, 2001, 14: 661-673.
- [12] Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder—nosological evidence [J]. *Stroke*, 2002, 33: 1152-1158.
- [13] 刘昌, 翁旭初. 人脑功能磁共振成像及其在认知神经科学研究中的应用[J]. *生理科学进展*, 1999, 30(1): 84-90.