

冠心病患者静息态脑网络改变

刘万晨, 张文彬, 马 恒*

青岛大学附属烟台毓璜顶医院放射科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

目的: 利用静息态功能磁共振成像结合图论分析方法探究冠心病患者脑网络拓扑属性变化。方法: 纳入我院50例冠心病患者与50例性别、年龄、受教育年限相匹配的健康对照者, 分别进行静息态功能磁共振扫描, 图像预处理后计算相关系数构建功能连接网络, 并用图论方法分析其拓扑属性(包括小世界属性、局部效率、全局效率)。某一脑区介数中心性超过平均节点中心性2个标准差, 则被认为是核心节点。采用双样本T检验比较两组之间的网络拓扑属性差异。结果: 冠心病组与对照组在局部效率、全局效率和小世界属性方面差异并不显著($P > 0.05$)。冠心病组核心节点主要有: 右侧补充运动区和双侧楔前叶。然而, 对照组核心节点包括: 右侧额上回, 右侧补充运动区, 左侧楔前叶和左侧颞中回。结论: 冠心病组脑网络拓扑属性已发生明显改变, 提示静息态功能磁共振为探究心脑血管提供新角度。

关键词

冠心病, 静息态功能磁共振, 脑网络

Changes of Resting-State Brain Network in Patients with Coronary Heart Disease

Wanchen Liu, Wenbin Zhang, Heng Ma*

Department of Radiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

Abstract

Objective: It is unclear that how the brain functional network of coronary heart disease (CHD) patients changes. To explore the alternation of brain network attributes in patients with CHD by resting-state functional magnetic resonance imaging. **Material:** 3T-resting-state functional mag-

*通讯作者。

netic resonance scanning was performed on 50 patients with CHD and 50 healthy controls (HCs) matched by gender, age and years of education from our hospital, the correlation coefficient was calculated after image preprocessing to construct a functional connection network, and the topological properties (small-worldness, local efficiency, global efficiency) were analyzed by graph theory. A node was set a hub if its betweenness centrality was more than two standard deviations comparing with the mean nodal centrality. Two-sample t-test was used to compare the differences in network topologies between the two groups. Results: No significant difference can be seen in terms of local efficiency, global efficiency, and small-world between the CHD and HCs ($P > 0.05$). The hub nodes of the patients with CHD were right supplementary motor area and bilateral precuneus, whereas those for the HCs were right superior frontal gyrus, right supplementary motor area, left precuneus and middle temporal gyrus. Conclusion: The topological properties of the brain network CHD patients have changed significantly, and resting functional magnetic resonance provides a new insight for exploring the cardio-brain axis.

Keywords

Coronary Heart Disease, Resting-State Functional MRI, Brain Network

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠心病(coronary heart disease, CHD)指冠状动脉内斑块形成影响心肌的血氧供应,是一种非常常见的心血管疾病。WHO 数据显示 CHD 是全世界范围内的首要致死因素[1]。美国疾病控制和预防中心数据表明,大约 1820 万人确诊为 CHD [2]。认知功能包括获取、处理、储存和使用信息等一系列精神活动,涉及多个方面如:注意力、感知力、记忆力、推理能力、制定决策及解决问题等。大脑是一个复杂的器官,主要负责控制行为及精神活动的所有方面。有研究发现 CHD 和认知功能损伤或痴呆之间相关[3] [4],CHD 患者认知下降的风险更高[5] [6],包括记忆力、注意力及执行功能的损伤[6] [7]。一种解释是 CHD 导致大脑血氧供应减低,这会损伤脑细胞进而影响认知功能[8] [9] [10]。另一种解释是冠心病和认知损伤之间存在一些共同的危险因素,例如高血压、糖尿病和高脂血症会增加认知损伤的风险[11]。此外,有证据表明有些生活方式对心脏健康是有益的,如有规律锻炼、健康饮食、不吸烟等,这些对脑认知也是有好处的[12]。同时,这些生活习惯也有助于提高大脑血氧供应,降低感染及促进新脑细胞的生长[12]。总之,CHD 和脑认知之间的关系是复杂的、多因素的,需要更多的研究充分理解这些机制。

静息态功能磁共振(resting-state functional MRI, rs-fMRI)是一种测量大脑活动的神经成像技术,不需要任何特定任务及刺激。在成像过程中,参与者只需要躺在扫描仪上,闭眼保持放松[13]。具体来说,rs-fMRI 主要测量血氧水平依赖的低频振荡信号(BOLD),这是一种特定脑区血液氧含量的测量方法。Rs-fMRI 主要用于探究不同脑区之间的功能活动,这些活动模式被称为静息态功能网络。由于 rs-fMRI 无创性及不需要参与者执行任务,在脑功能研究中被广泛应用[14] [15] [16]。大脑是由相互连接的脑区组成,具有复杂的功能结构网络。这些网络在很多认知功能领域发挥广泛作用。脑网络的一个典型特点是小世界属性,高聚类系数是其特征,代表邻近脑区之间互相紧密连接。同时有一些高连接性的核心节点(Hubs),在不同功能网络内作为整合节点发挥作用。

Jingchen Zhang 等人在一项病例 - 对照研究中利用 rs-fMRI 分析冠心病患者脑活动变化。该研究结果

显示,一些脑区的低频振荡(low-frequency fluctuation)值较低,且与较低的认知评分相关[17]。一项由 Ann-Marie G 等人基于全国人口的调查,其主要目的是预测多模态脑龄和评估心血管风险因素,结果显示 rs-fMRI 具有较高的预测准确性,并且说明功能测量与慢性疾病和结构变化有关[18]。因此,本研究主要利用 rs-fMRI 探究冠心病患者脑网络变化,为理解心脏和神经系统疾病之间的关系提供影像学依据。

2. 方法

2.1. 研究对象

本研究纳入 CHD 的患者 50 例及健康对照 50 例均来自青岛大学附属烟台毓璜顶医院。本研究获得烟台毓璜顶医院伦理委员会批准。批准号为: 2022-74。

CHD 组纳入标准: 1) 患者没有心梗或心绞痛及心脏手术的病史; 2) CTA 显示一支或多支冠脉狭窄程度 $\geq 50\%$ [19],且由心内科专家评估,符合 2018 年中华医学会发布的冠心病诊断指南; 3) 右利手; 4) 年龄 ≥ 50 岁且 CHD 诊断时间超过 1 年; 5) 射血分数 $\geq 60\%$; 6) 无酗酒、精神药物治疗史。

CHD 组排除标准: 1) 痴呆或轻度认知障碍者; 2) 患有精神及心理疾病者如: 抑郁症、焦虑症等; 3) 常规序列检查明显的脑结构异常(肿瘤、囊肿或大面积梗死); 4) 磁共振检查禁忌者、幽闭恐惧症者; 5) 严重的听力/视力/语言交流障碍者; 6) 影响脑功能的全身代谢性疾病: 甲状腺疾病、糖尿病、肝脏疾病、胃肠道疾病、肾功损伤等。

纳入与病例组年龄、性别、受教育程度相匹配的未被诊断 CHD 的对照组。所有参与者均签署知情同意书。

2.2. 基本临床信息

收集 CHD 组与 HCs 组体重指数(BMI)、年龄、吸烟(包括以前和现在吸烟者)、受教育水平、性别、糖尿病、高血压、高脂血症。

2.3. 数据采集

荷兰 Philips Ingenia 3.0T MR 用以采集所有参与者静息态功能磁共振图像。具体扫描参数如下: 重复时间/回波时间(repetition time/echo time, TR/TE) = 2000 ms/30 ms, 反转角(flip angle) = 90° , 层数(slice number) = 36, 视野(field of vision, FOV) = 224 mm \times 224 mm, 层厚(slice thickness) = 3 mm, 矩阵(matrix) = 64 \times 64, 一次扫描 240 期, 扫描时间为 480 秒。同时扫描常规序列: 3D-T1 和 Flair 以排除被试者明显的脑结构异常。

2.4. 数据处理和构建网络

基于 MATLAB 平台的数据分析软件(Data Processing Assistant for Resting-State fMRI, DPARSF), 对成像数据进行如下处理: 1) 去除前 10 个时间点; 2) 时间校正、头动校正; 3) 空间归一化; 4) 功能图像标准化; 5) 6 mm 全宽半高斯平滑; 6) 带通滤波(0.01~0.08 Hz)以及干扰信号回归, 回归包括脑白质信号、脑脊液信号和 24 项头部运动参数等, 排除生理及运动噪音信号影响; 9) 去线性漂移。

图论网络分析软件(Graph Theoretical Network Analysis, Gretna)用于构建脑功能网络和网络拓扑属性分析。依据自动解剖标记模板(AAL), 大脑被划分为 90 个皮层和皮层下脑区, 每个脑区代表网络中的一个节点。软件自动提取每个脑区的平均时间序列, 然后两两之间进行 Pearson 相关性分析, 得到一个 90 \times 90 的相关性矩阵。同时将连接矩阵的稀疏度作为设定阈值, 矩阵稀疏度的范围设为 0.1~0.34, 步长为 0.01, 构建出大脑的功能连接网络。计算网络和节点属性在该阈值范围内的曲线下面积, 包括小世界属性、局

部效率、全局效率和核心节点。

2.5. 统计分析

采用 SPSS23.0 软件对一般临床资料数据进行统计分析。计量资料用卡方检验进行比较；两组间受教育程度、年龄、体重指数和认知功能评分符合正态分布，采用两独立样本 T 检验，用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对于两组受试者间的拓扑属性，我们采用基于 Gretna 软件的两独立样本 T 检验。Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) 进行多重比较校正。最后，年龄、BMI、受教育程度及其他代谢指标作为协变量，对 CHD 患者中有统计学差异的拓扑属性参数与其认知功能评分，采用 Pearson 相关性进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本临床信息

共纳入 50 例 CHD 患者及年龄、性别及受教育相匹配的 50 例 HCs，糖尿病、高血压、高脂血症方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体内容见表 1。

Table 1. Clinical information of two groups

表 1. 两组间基本临床信息比较

指标	冠心病(N = 50)	对照组(N = 50)	P 值
年龄(岁)	58.90 \pm 9.09	58.34 \pm 6.65	0.40
性别(男/女)	24 (26)	28 (22)	0.42
受教育年限(年)	11.52 \pm 3.92	10.84 \pm 3.74	0.58
糖尿病	41 (9)	43 (7)	0.59
高血压	27 (23)	28 (22)	0.84
高脂血症	33 (17)	39 (11)	0.18
BMI	25.74 \pm 3.35	26.15 \pm 3.16	0.55

注：年龄、受教育年限、体重指数评分的数据以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

3.2. 图论分析

CHD 与 HCs 在所有阈值范围内均表现出小世界属性 ($\sigma > 1$)，并且两组小世界网络属性差异并不显著 (图 1)。

3.3. 核心节点差异

CHD 组 Hubs 包括：右侧补充运动区(right supplementary motor area, SMA.R)和双侧楔前叶(bilateral precuneus, PCUN.Bil)。然而，HC 组 Hubs 包括：右侧额上回(right superior frontal gyrus, SFG.R)，右侧补充运动区(right supplementary motor area, SMA.R)，左侧楔前叶(left precuneus, PCUN.L)和左侧颞中回(middle temporal gyrus, MTG.L) (图 2)。

4. 讨论

本研究基于静息态功能磁共振成像结合图论方法研究 CHD 相关的大脑功能连接变化。主要有以下几个结论：1) 全局水平：两组均表现出小世界属性；2) 节点水平：与健康对照组相比，CHD 组 Hubs 为右侧补充运动区和双侧楔前叶。这些发现为理解 CHD 相关的认知功能及脑拓扑属性改变提供了新的视角。

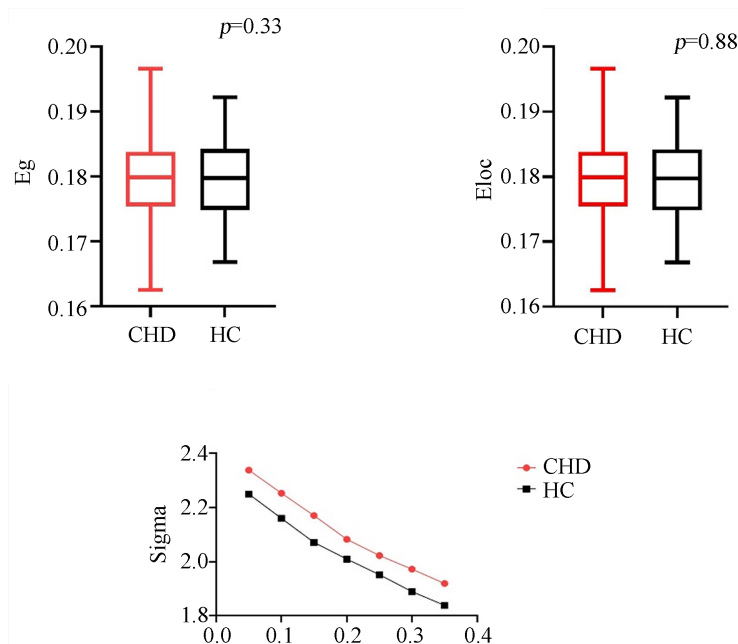


Figure 1. Differences in small-world network between CHD and HC. Eg: global efficiency; Eloc: local efficiency; Sigma ($\sigma = \gamma/\lambda$); CHD: coronary heart disease; HC: healthy controls

图 1. 冠心病与对照组小世界网络属性差异。Eg: 全局效率; Eloc: 局部效率; Sigma: $\sigma = \gamma/\lambda$; CHD: 冠心病; HC: 健康对照

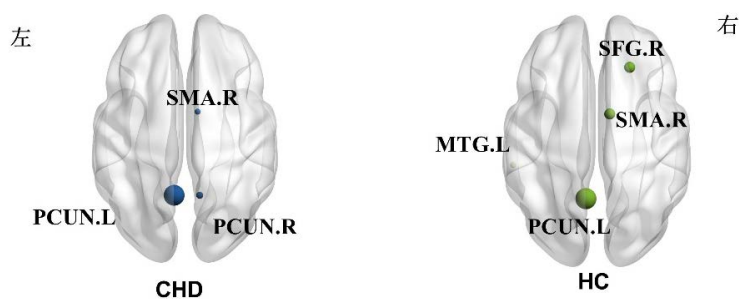


Figure 2. Hubsnodes based on nodal centrality in CHD and HC. CHD: coronary heart disease; HC: healthy controls, SMA.R: right supplementary motor area, PCUN.L: left precuneus, PCUN.R: right precuneus, SFG.R: right superior frontal gyrus, MTG.L: middle temporal gyrus

图 2. 冠心病与对照组核心节点示意图。CHD: 冠心病; HC: 健康对照; SMA.R: 右侧补充运动区; PCUN.L: 左侧楔前叶; PCUN.R: 右侧楔前叶; SFG.R: 右侧额上回; MTG.L: 左侧颞中回

小世界属性代表脑网络聚类系数较高,神经元彼此之间紧密连接[20]。相距较远脑区之间的最短路径能够让网络内部交流更加有效[21]。小世界属性在多种认知功能中发挥重要作用,让不同脑区之间信息传递和整合更加有效。Eg 反映相邻节点之间的信息传递效率及局部信息分割情况。Eloc 反映的是全网络的传递效率及整体信息整合水平。CHD 与 HCs 脑网络均表现出小世界属性,并且两组功能网络拓扑属性差异并不显著。这可能是由于纳入患者病情较轻,功能网络还没有明显变化。将来的研究应该结合多模态影像图像更好地揭示 CHD 患者的脑网络结构-功能关系。

Hubs 是具有高度连接的节点并在脑网络功能整合与分离过程中发挥重要作用,尤其作用于解剖上相

距较远的脑区之间从而降低信息传递中的能量消耗[22]。Hubs 是网络中多条较短路径的交叉点, 其节点介数较高, 可以控制信息交流。目前研究发现, 成熟成年人大脑 Hubs 主要在高级认知相关的脑区中发挥作用, 例如楔前回和前额叶[23]。Hubs 依赖于生物环境, 且容易受到疾病影响而发生改变或遭到破坏。本研究发现 HC 组中 Hubs 与之前的研究结果类似[24]。例如, 在声音和面部信息处理过程中, MTG 对情感信息非常敏感[25] [26]。此外, MTG 还参与思维过程, 尤其是猜测自己或他人的行为目的, 如面部表情或肢体动作。然而 CHD 与 HC 两组 Hubs 分布有显著差异。基于 7524 名参与者进行的一项长达 19 年的纵向调查发现, 参与者语音和语义准确性与 CHD 病史相关, 该研究也发现, CHD 病史越长, 语义测试评分越低[27]。在所有 CHD 患者中, 我们发现 MTG.R 不再是 Hub, 而 PCUN.R 是一个新的 Hub。PCUN 是皮层和皮层下脑区之间紧密连接的重要 Hub。值得注意的是, PCUN 是(Default-Mode Network, DMN)的关键脑区, 其主要在视觉空间想象力、情节记忆、自我感知和意识方面发挥作用[27]。在 CHD 患者中, 新 Hub 出现可能是一种补偿机制, 通过激活额外的神经元降低认知损伤的危害。SMA.R 和 PCUN.L 是两组共同 Hubs, 这些脑区与之前有关解剖、功能等其它皮层网络的研究是一致的[24]。之前研究发现, 这些脑区主要参与多模块信息交流, 并在不同脑区多种信息输入中发挥重要作用[28]。

我们的实验也有一些局限性。第一, 本研究样本量较少, 此后研究应继续扩大样本量; 第二, 脑功能网络不能反映 CHD 相关的皮层结构的变化, 因此未来结合多模态研究(例如 DTI、VBM)等将有助于解释功能 - 结构的关系。

5. 结论

静息态功能磁共振结合图论方法用于研究冠心病患者脑功能连接拓扑属性的变化。研究发现, CHD 患者脑网络在全局、节点及连接水平上均发生变化。这些拓扑属性改变有助于理解心脏和神经系统疾病之间的发病机制。

参考文献

- [1] Ang, C.S. and Chan, K.M. (2016) A Review of Coronary Artery Disease Research in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*, **71**, 42-57.
- [2] Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., *et al.* (2016) Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **133**, e38-e360.
- [3] Vidal, J.S., Sigurdsson, S., Jonsdottir, M.K., *et al.* (2010) Coronary Artery Calcium, Brain Function and Structure: The AGES-Reykjavik Study. *Stroke*, **41**, 891-897. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579581>
- [4] Vemuri, P., Lesnick, T.G., Przybelski, S.A., *et al.* (2018) Development of a Cerebrovascular Magnetic Resonance Imaging Biomarker for Cognitive Aging. *Annals of Neurology*, **84**, 705-716. <https://doi.org/10.1002/ana.25346>
- [5] Shi, Y., Zhang, S., Xue, Y., *et al.* (2020) IL-35 Polymorphisms and Cognitive Decline Did Not Show Any Association in Patients with Coronary Heart Disease over a 2-Year Period: A Retrospective Observational Study (Strobe Compliant). *Medicine (Baltimore)*, **99**, e21390. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021390>
- [6] Xie, W., Zheng, F., Yan, L., *et al.* (2019) Cognitive Decline before and after Incident Coronary Events. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 3041-3050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.019>
- [7] Schievink, S.H.J., Van Boxtel, M.P.J., Deckers, K., *et al.* (2017) Cognitive Changes in Prevalent and Incident Cardiovascular Disease: A 12-Year Follow-Up in the Maastricht Aging Study (MAAS). *European Heart Journal*, **43**, e2-e9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx365>
- [8] Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L., *et al.* (2019) Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- [9] Buja, L.M. (2005) Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Cardiovascular Pathology*, **14**, 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2005.03.006>
- [10] Carden, D.L. and Granger, D.N. (2000) Pathophysiology of Ischaemia-Reperfusion Injury. *The Journal of Pathology*, **190**, 255-266. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6)
- [11] Zlokovic, B.V., Gottesman, R.F., Bernstein, K.E., *et al.* (2020) Vascular Contributions to Cognitive Impairment and

- Dementia (VCID): A Report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimer's & Dementia*, **16**, 1714-1733. <https://doi.org/10.1002/alz.12157>
- [12] Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., *et al.* (2011) Exercise Training Increases Size of Hippocampus and Improves Memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- [13] Li, M., Zheng, G., Zheng, Y., *et al.* (2017) Alterations in Resting-State Functional Connectivity of the Default Mode Network in Amnesic Mild Cognitive Impairment: An fMRI Study. *BMC Medical Imaging*, **17**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0221-9>
- [14] Karbasforoushan, H. and Woodward, N.D. (2012) Resting-State Networks in Schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **12**, 2404-2414. <https://doi.org/10.2174/156802612805289863>
- [15] Mu, J., Chen, T., Liu, Q., *et al.* (2018) Abnormal Interaction between Cognitive Control Network and Affective Network in Patients with End-Stage Renal Disease. *Brain Imaging and Behavior*, **12**, 1099-1111. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9782-z>
- [16] Xu, J., Chen, F., Liu, T., *et al.* (2019) Brain Functional Networks in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 239. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00239>
- [17] Zhang, J., Yan, J., Niu, J., *et al.* (2022) Irregular Baseline Brain Activity in Coronary Artery Disease Patients with Cognitive Impairment: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Current Neurovascular Research*, **19**, 131-136. <https://doi.org/10.2174/1567202619666220516124552>
- [18] De Lange, A.G., Anaturk, M., Suri, S., *et al.* (2020) Multimodal Brain-Age Prediction and Cardiovascular Risk: The Whitehall II MRI Sub-Study. *Neuroimage*, **222**, Article ID: 117292. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117292>
- [19] Meier, D., Depierre, A., Topolsky, A., *et al.* (2021) Computed Tomography Angiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **14**, 894-901. <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10099-8>
- [20] Anazodo, U.C., Shoemaker, J.K., Suskin, N., *et al.* (2013) An Investigation of Changes in Regional Gray Matter Volume in Cardiovascular Disease Patients, Pre and Post Cardiovascular Rehabilitation. *NeuroImage Clinical*, **3**, 388-395. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.011>
- [21] Bassett, D.S. and Bullmore, E. (2006) Small-World Brain Networks. *Neuroscientist*, **12**, 512-523. <https://doi.org/10.1177/1073858406293182>
- [22] Berekatain, M., Askarpour, H., Zahedian, F., *et al.* (2014) The Relationship between Regional Brain Volumes and the Extent of Coronary Artery Disease in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Research in Medical Sciences*, **19**, 739-745.
- [23] O'donoghue, S., Kilmartin, L., O'hora, D., *et al.* (2017) Anatomical Integration and Rich-Club Connectivity in Euthymic Bipolar Disorder. *Psychological Medicine*, **47**, 1609-1623. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000058>
- [24] Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., *et al.* (2008) Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLOS Biology*, **6**, e159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- [25] Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., *et al.* (2005) Emotion and Attention Interactions in Social Cognition: Brain Regions Involved in Processing Anger Prosody. *Neuroimage*, **28**, 848-858. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.023>
- [26] Hoekert, M., Bais, L., Kahn, R.S., *et al.* (2008) Time Course of the Involvement of the Right Anterior Superior Temporal Gyrus and the Right Fronto-Parietal Operculum in Emotional Prosody Perception. *PLOS ONE*, **3**, e2244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002244>
- [27] Spiers, H.J. and Maguire, E.A. (2006) Spontaneous Mentalizing during an Interactive Real World Task: An fMRI Study. *Neuropsychologia*, **44**, 1674-1682. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.028>
- [28] Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., *et al.* (2006) A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *Journal of Neuroscience*, **26**, 63-72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006>