

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2017.02.018

脑科学与神经物理

基于弥散张量成像构建阿尔茨海默病患者脑网络的研究进展

李均, 杨澄, 王远军, 聂生东

上海理工大学医学影像工程研究所, 上海 200093

【摘要】目前常规病理学和神经心理学对阿尔茨海默病患者的检查存在准确性和敏感性不够高的问题。针对这一问题, 研究者们提出了基于弥散张量成像构建患者大脑结构网络的方法, 本文对使用该方法进行阿尔茨海默病检查的研究进展进行综述。首先介绍了脑网络中最重要的点和边的定义方式, 阐述了目前大部分脑网络研究常用的分析方法, 接着详细论述了目前阿尔茨海默病的脑网络差异性研究、分类器在患者脑网络研究的应用研究以及患者多模态脑网络研究等方面取得的研究成果。研究者通过分析患者与正常人的脑网络差异, 发现尽管两者都存在“小世界”属性, 但是随着病情的发展, 患者的脑网络出现了“小世界”属性失调以及部分网络参数异常现象, 这些患者脑网络的异常信息可以作为分类器的特征, 用来区分正常老年人、轻度认知障碍患者、阿尔茨海默病患者。最后分析提出该领域目前存在的问题以及未来的发展趋势。

【关键词】阿尔茨海默病; 弥散张量成像; 脑网络; 图论; 磁共振成像; 综述

【中图分类号】 R338.25; TP445.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-202X(2017)02-0204-07

Progress in brain network construction for patients with Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging

LI Jun, YANG Cheng, WANG Yuanjun, NIE Shengdong

Institute of Medical Imaging Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: The conventional pathology- and neuropsychology-based examinations of patients with Alzheimer's disease (AD) provide only limited diagnostic accuracy and sensitivity. For more accurate and sensitive diagnosis of AD, researchers proposed to construct the brain network of the patients based on diffusion tensor imaging (DTI). In this review, the authors summarize the recent progress in DTI-based examination of AD patients. The definitions of the critical nodes and edges in the brain network are introduced, and the common analytical methods of the brain network are reviewed. The achievements and insufficiencies are elaborated in the current strategies for studying brain networks in AD patients, in the application of classifiers in the brain networks, and in multi-modal brain network researches. By comparing the brain networks of AD patients and healthy volunteers, researchers found that the "small world" properties were present in both the brain networks, but with the progression of AD, the patients' exhibited dysfunction of the "small world" properties and abnormalities in the brain network parameters. Such abnormalities in the brain network can be used as the characteristics of the classifiers to distinguish normal elderly individuals, elderly patients with mild cognitive impairment patients, and AD patients. The authors also analyzed the existing problems and the trends of future development of such studies.

Keywords: Alzheimer's disease; diffusion tensor imaging; brain network; graph theory; magnetic resonance imaging; review

【收稿日期】 2016-07-07

【基金项目】 国家自然科学基金(61201067)

【作者简介】 李均, 男, 硕士研究生, 研究方向: 基于DTI的脑网络构建方法, E-mail: lijun18817581953@163.com

【通信作者】 王远军, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 生物医学工程、医学图像处理, E-mail: yjwang@usst.edu.cn

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种神经系统退化性疾病, 主要表现为记忆力衰退、认知功能减弱、语言及其他能力下降等病征, 严重危害老年人健康。2015年的世界AD年会报告指出, 全球超

过4 680万人患有AD,且患者数量呈递增趋势,预计2050年AD患者将达到1亿多人^[1]。研究者认为在疾病早期进行准确诊断是治疗AD的关键。目前AD的诊断主要依靠病理学检查和神经心理学测试,诊断结果的准确性与敏感性较低。脑网络在一定程度上可以量化分析AD患者的认知功能,并辅助诊断与评估AD患者的病情,在早期临床诊断中有很好的应用前景^[2]。

弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)是一种应用于脑白质神经束评估的医学成像方式^[3],也是目前实现无创追踪人脑白质纤维并且显示解剖连接的常用工具之一。DTI可以定量测量脑白质受损程度^[4-7],为研究神经疾病状态下人脑的自适应能力变化提供技术保障,目前研究者已经将DTI技术广泛应用于患者脑白质网络的构建与分析。

2005年,Sporns等^[8]提出构建“人脑连接组”的设想,通过构建人脑网络来探究人脑工作原理,甚至从脑网络角度研究各种脑部神经疾病。目前基于DTI的脑网络研究已经发现神经疾病与个体脑网络的脑区间连接异常存在着相关性,其中关于AD的研究发现AD患者的脑网络出现异常现象,并且脑网络的异常与认知机能障碍具有相关性,这一特征可以作为临床诊断的客观指标^[2,4,9]。

本文首先介绍基于DTI构建脑网络的方法,包括节点定义及边的定义;然后介绍常用的脑网络拓扑参数;接着分析基于脑网络研究AD的现状,最后总结全文并讨论当前该领域所面临的问题与挑战。

1 脑网络

脑网络既能将脑网络里复杂的结构简洁化,又能重建人脑内部的结构连接和功能连接,还能整合多种模态信息于一体,其中点和边是构成脑网络的两个主要成分,也是构建大脑结构网络的两个关键定义^[10]。

目前研究者通过构建脑网络研究脑认知活动,其主要原因在于脑网络的两个优点:(1)脑网络为大脑网络内部连接状态提供了定量测量的方法;(2)提供了一种通用的方法来比较不同个体的脑网络^[11-13]。由于点和边的定义方式不存在金标准,研究者往往是根据各自的研究目的,或者是根据时下大多数论文流行的构建方式,甚至仅仅是为了简化网络复杂度而选择点和边的定义方式(表1)。采用不同的定义方式会构建出同一模态下同一被试者的不同连接模式的脑网络,而这将影响网络的结构和准确性,所

以脑网络的点和边的定义方式一直是脑网络研究的热点^[14-16]。

1.1 节点定义

Sporns等^[8]认为脑网络可以从微尺度(神经元),中尺度(神经元集)和宏观尺度(脑区)这3个不同空间尺度上进行研究,但由于神经元和神经元集的集群数量过于庞大,以现今的技术来从微尺度和中尺度上构建脑网络还很困难,所以目前大部分的脑网络研究是在宏观尺度上进行构建和分析。

目前脑网络的节点定义一般采用先验脑图谱来划分脑区(节点),在已有的研究中常用的图谱有Automated Anatomical Labeling atlas (AAL)^[2,17-19]、Harvard-Oxford atlas (HOA)^[4,20-21]、LONI Probabilistic Brain Atlas (LPBA40)^[22]等。使用这些先验图谱来划分脑区的好处是简化网络和提高计算速度。但是网络的属性随采用脑图谱的不同而发生改变,由LPBA40到AAL到HOA,网络的最短路径长度(Length of Shortest Path, L_p)与“小世界”属性(Small-worldness, σ)增加,聚类系数(Clustering Coefficient, C_p)降低^[23]。另外,节点的分辨率也影响网络属性,节点分辨率越高,“小世界”属性越大、最短路径长度 L_p 越长、节点效率越小^[23]。然而,目前并没有研究表明哪种点的定义方式更好,研究者应根据具体需要来选择合适的点定义方式。

1.2 边定义

大脑结构网络中节点之间的连接关系可以用网络连接矩阵来表示。假设节点 i,j 之间有连接,即表示为 $G_{ij}=1$,反之则表示为 $G_{ij}=0$,根据这种边的定义方式能构建二值(无权)网络。对连接节点 i,j 的边规定方向则能构建出有向网络,反之为无向网络。若对节点 i,j 之间的边赋予权重 W_{ij} ,则能构建出加权网络。脑网络连接的定义方式主要由不同模态图像所携带的结构功能信息决定,所以往往对边进行加权定义,构建出相应的加权网络,目前基于DTI构建大脑结构网络中常用的权重包括:局部各向异性(Fractional Anisotropy, FA)^[19,24]、纤维的连接数目(Fiber Number, FN)^[2,4,21]、密度^[25-27]、长度^[28]等。然而,目前并没有研究表明哪种边的定义更好,边的定义选择依据具体研究的需要而定。

白质纤维追踪算法能计算和重建神经通路和连接方式,可以利用白质纤维追踪算法来构建大脑结构网络中的边。白质纤维追踪算法会影响大脑结构网络的边的定义,进而影响大脑结构网络的性质。目前研究者常用的白质纤维追踪的理论和方

分成两大类:确定性纤维追踪算法和概率性纤维追踪算法^[23]。早期的白质纤维研究大多采用确定性纤维追踪技术,其主要特点是纤维追踪过程中每一步的方向都是确定的。确定性纤维追踪最终形成一系列代表白质纤维束的空间曲线集合。确定性算法的优点是快速、简单,且能在各向异性较强的区域跟踪白质纤维束的方向,但是,该算法会受到纤维方向估计误差的影响,且对噪声和分辨率很敏感,容易造成伪连接。不同于确定性纤维追踪算法,概率性纤维追踪算法从单个种子点发出多条轨迹,且每一步的方向都不确定,是依照该体素的方向概率分布函数选取的。概率性纤维追踪算法考虑了纤维估计的不确定性,有效地控制了追踪误差,也能减少部分容积

效应与噪声影响,提高追踪的精度,但由于重采样技术的引入,这种方法非常耗时。这两种算法各有优缺点,由于目前还没有新的方法同时在白质纤维追踪的精度及速度上有更好的表现,所以目前研究者在白质纤维追踪算法上主要依据各自研究的精度和速度需求来做选择。

2 脑网络的图论分析参数

目前,对大脑结构网络的分析主要集中在以下网络拓扑参数:最短路径长度 L_p 、聚类系数 C_p 、“小世界”属性 σ 、局部效率(Local Efficiency, E_{loc})、全局效率(Global Efficiency, E_g)以及模块化(Modularity, Q)等参数^[29]。

表 1 部分 AD 患者脑网络研究中不同的脑网络定义方法及分析结果

Tab.1 Analysis of different approaches to definitions of the brain network in AD patients and the diagnostic results using these definitions in reported researches

Research	Modality	Node	Edge	Connectivity methods	Alteration of topological properties						
					C_p	L_p	γ	λ	σ	E_g	E_{loc}
Lo ^[2] (2010)	DTI	AAL78	FACT	FA, FN weighted	NS	▲	NS	▲	▼	▼	NS
Fischer ^[9] (2015)	DTI	HOA111	Determine fiber tracking	Density weighted	NS	▲	—	—	—	▼	—
Sun ^[18] (2014)	DTI, fMRI	AAL90, AAL1024	Determine fiber tracking	Length weighted	—	▲	▼	NS	▼	NS	NS
Yao ^[29] (2010)	DTI	AAL90	Pearson Correlation	Binary	▲	▲	▼	NS	▼	—	—
Zhang ^[30] (2015)	DTI	AAL90	Pearson Correlation	Binary	▲	▲	▲	▲	—	—	—

DTI: Diffusion tensor imaging; L_p : Length of shortest path; C_p : Clustering coefficient; γ : Normalized weighted clustering coefficient; λ : Normalized weighted characteristic shortest path length; σ : Small-worldness; E_{loc} : Local efficiency; E_g : Global efficiency; AAL: Automated anatomical labeling atlas; FA: Fractional anisotropy; FN: Fiber number; HOA: Harvard-Oxford atlas; FACT: Fiber assignment by continuous tracking; NS: Non-significant; fMRI: Functional magnetic resonance imaging; AD: Alzheimer's disease; NC: Normal control; ▲: AD>NC; ▼: AD<NC

2.1 “小世界”参数

“小世界”^[29]中的属性参数能评估大脑的信息传递和处理效率。其中最短路径长度 L_p 在脑网络的信息传递与交流中扮演着重要角色,可以比喻成点与点之间的最佳路径,定义为:

$$L_p = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in G, i \neq j} d_{ij}$$

(1)

其中, N 为网络中的节点数, G 代表脑网络矩阵, d_{ij} 为节点 i 与节点 j 之间的距离。

在反映网络内部节点效率方面,既往研究主要分析了聚类系数 C_p 与局部效率 E_{loc} ^[15, 18, 20] 这两个参数。其中聚类系数 C_p 定义为:

$$C_p = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2E_i}{K_i(K_i - 1)}$$

(2)

其中, E_i 表示网络连接的边数量, K_i 表示节点 i 连接的边数。

“小世界”网络具有与规则网络类似的较高的聚类特性,又具有与随机网络类似的较短的最短路径长度 L_p , 所以确保了“小世界”网络在局部和全局水平上信息传输与交流的高效性。小世界属性可以用 $\sigma = \gamma/\lambda$ 来衡量,其中, γ 定义为: $\gamma = C_p/C_{p_{rand}}$; λ 定义为: $\lambda = L_p/L_{p_{rand}}$ 。

以往研究也表明 AD 患者与正常人的脑网络都呈现“小世界”网络拓扑结构^[11, 15, 18, 20]。其中, AD 患者

脑网络的最短路径长度 L_p 变长, 这说明 AD 患者脑网络中的交流代价变大, 效率降低, 表现为 AD 患者认知行为能力下降。

2.2 网络效率

由于最短路径是基于全局连通的基础上定义的, 然而网络中可能有部分点存在失连接的状态, 所以针对部分节点失连接的情况, 提出全局效率 E_g 的定义:

$$E_g = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in G, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}} \quad (3)$$

其中, E_g 的值越大, 表示信息在这个网络上进行交换所付的代价越小, 相对的信息传送和处理效率越高。

同样, 聚类系数 C_p 也是基于全局连通的参数, 针对部分节点失连接的情况, 采用局部效率 E_{loc} 这一参数, 定义为:

$$E_{loc} = \frac{1}{N-1} \sum_{i \neq j \in N} \frac{1}{L_p(i,j)} \quad (4)$$

其中 E_{loc} 的值越大, 说明网络的局部效率 E_{loc} 越高, 局部的节点信息交流能力越高。

2.3 模块

由于大脑的结构功能分化, 使得脑网络内部形成多个独立而互相联系的内部连接富集的子网络, 这些子网络可以称为模块。模块化定义为:

$$Q = \frac{n_M - \langle n_M^{rand} \rangle}{\sigma_{n_M}^{rand}} \quad (5)$$

其中, n_M 是全网络中子网络的数量, n_M^{rand} 和 $\sigma_{n_M}^{rand}$ 分别是随机网络的子网络平均数和标准差。模块化越高表明网络的模块化处理能力越强, 网络的灵活性和稳定性越强, 从而为脑网络功能分化提供量化依据。通过脑网络模块化研究^[9, 20, 30-31]发现大脑分模块负责发出指令、处理信息、整合信息、及存储记忆等功能。通过模块化结构, 能更好地区分脑网络中各脑区的功能和地位, 同时大脑模块化 Q 的变化能更好地阐述患者脑区的病变与受损脑神经之间的联系。

3 AD 患者的 DTI 脑网络的应用研究

目前对于 AD 患者的大脑 DTI 结构网络的应用研究, 主要是将 DTI 与图论相结合来构建与分析 AD 患者的脑网络, 也有越来越多的研究者专注于应用脑网络的方法来检测和诊断 AD 病症^[2, 20, 30-32], 更有不少研究已经整合出 AD 患者的多模态脑网络来研究 AD 病症的差异性^[33-36]。

3.1 AD 患者的大脑 DTI 脑网络差异性研究

AD 患者的 DTI 大脑结构网络, 主要是基于 DTI

的数据进行构建, 然后计算和分析网络的相关拓扑参数, 进而获得 AD 患者的脑网络异常信息。

回顾 AD 患者结构脑网络的研究^[2, 4, 18, 33-34]发现: 尽管 AD 患者与正常人的 DTI 结构脑网络都呈现“小世界”属性, 但是 AD 患者的脑网络出现一定程度的“小世界”属性失调, 且“小世界”属性失调与 AD 患者的精神认知行为失常存在相关性, 这证明了探究 AD 患者的脑网络诊断方法的可行性。

针对 AD 患者脑网络与正常人脑网络的全局属性差异性研究, Lo 等^[2]最早通过构建 25 个 AD 患者和 30 个年龄及性别匹配的健康人的脑白质网络, 与健康人相比较发现, AD 患者脑白质网络出现连接异常现象: 最短路径长度 L_p 变长, 而全局效率 E_g 下降, “小世界”属性变弱。研究也发现 AD 患者的白质网络的最短路径长度 L_p 显著变长, 全局效率 E_g 显著下降, 对于这些异常属性的解释是脑区间部分负责信号传送的神经纤维束发生退化, 导致脑区间的信号处理效率下降^[4, 18, 31]。而关于 AD 患者的脑网络研究发现, 除了最短路径长度 L_p 变长外, AD 患者的聚类系数 C_p 出现下降趋势, 区域效率下降^[31-32]。不同研究的脑网络分析结果存在差异的主要原因是构建方法不同: Yao 等^[31]和 Zheng 等^[32]采用皮尔逊相关系数来推测脑网络的连接以及构建的脑网络为二值网络, 而 Lo 等^[2]采用确定性纤维算法重建神经纤维以及构建不同的加权网络。

研究发现健康人与 AD 患者的脑网络中都存在核心节点, 主要是在额叶、颞叶和楔前叶等重要脑区^[2, 24, 30]。通过对脑网络核心节点的研究, 发现核心节点的存在使得在脑网络中普通节点被随机攻击时, 脑网络的受损程度较没有核心节点时有所降低。然而正是由于核心节点承担着特别重要的作用, 一旦核心节点受损, 必将造成脑网络拓扑结构失调, 脑网络的某个脑区节点连接可能会严重受损, 导致相应的神经疾病。Lo 等^[2]发现 AD 患者的大脑额叶和颞叶的节点效率较健康人显著下降, 说明 AD 患者大脑额叶区和颞叶区的网络连接通路受到损伤。如果额叶和颞叶这两个脑区出现脑白质连接失常, 患者的认知、记忆、语言等功能将会受损, 这些病症与 AD 患者的症状相吻合。

Crossley 等^[24]通过使用同激活功能网络 (Co-activation Functional Network) 分析 2 000 个正常人 (NC) 和 26 个脑失调病人 (其中包括 AD 患者) 的脑网络核心节点受损程度, 发现核心节点更容易出现连接异常和受损。结合解剖生理学分析, 与其他普通节点

相比,核心节点往往有更高的新陈代谢需求和更长距离的连接,相对更容易出错。从脑网络角度看,利用“网络参与率”或“节点效率”等参数来衡量每个节点的内部模块化连接的比例,发现核心节点参与率普遍比较高,所以核心节点有更高的功能价值,但是生物能耗也更高,同时更容易受到损害。

3.2 基于分类器的AD患者脑网络研究

在早诊断和早治疗的前提下,AD患者可以得到更好的治疗。目前的诊断方法是依靠病理学检查和神经心理学测试,诊断结果的准确性与敏感性较低,在区分轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)与AD患者的效果并不理想。同样,传统的脑网络统计分析方法也不易辨别AD患者与MCI患者(尤其是晚期MCI患者)。因此,部分研究将脑网络与支持向量机(Support Vector Machine, SVM)^[21, 32, 34]或其它模式分析方法^[35]等相结合,以提高AD患者与晚期MCI患者的检出率。

由于MCI有较高几率发展为AD,然而目前很难根据常规检查分辨MCI患者和正常老年人,为此Shao等^[21]研究如何通过构建个体认知结构网络(Individual Structural Connectivity Networks, ISCNs)来辨别MCI患者、AD患者、潜在AD患者和正常老人,研究通过采用SVM比较神经纤维分布密度、FA、平均弥散系数(Mean Diffusion, MD)这3个加权网络并归类,以此来区分3个被试组。发现采用SVM后,使用纤维分布密度和MD来区分中度AD被试与NC被试的实验准确率高达100.0%;区分AD-MCI被试与中度AD被试时,实验采用纤维分布密度、FA和MD的分类精度分别是85.0%、82.5%和85.0%,这证明了在AD的早期,在患者脑白质体积出现明显萎缩前,脑网络的拓扑属性就已经发生了改变,而利用ISCNs来检测AD病情是一种可行的方法。

Prasad等^[34]通过基于流的DTI大脑结构网络构建方法构建出200个被试的网络,并利用基于SVM的方法对数据进行分类,分辨早期轻度认知障碍患者(Early Mild Cognitive Impairment, eMCI)、晚期轻度认知障碍患者(Late Mild Cognitive Impairment, IMCI)以及AD患者。研究采用SVM比较“小世界”参数、节点流效率、平均流效率、经中心节点流效率等参数并对被试进行归类,发现与传统构建网络的方法比较,基于流的脑网络构建方法在SVM分类器的分类结果中表现更好,对eMCI、IMCI与AD这3种患者的辨别率很高,该研究甚至认为采用这种方法可以从被试组中辨别出部分携带高危AD基因而未

表现出病情的个体。

Jie等^[36]研究通过DTI数据构建出FN、FA、MD、 λ_1 (白质纤维的平均纵向弥散系数)、 λ_2 (白质纤维的横向弥散系数)和 λ_3 (白质纤维的横向弥散系数)这6种加权结构脑网络,并利用这6种网络中的节点聚类系数 C_p 作为SVM的特征进行识别分类,准确率达到88.9%,受试者工作特征曲线面积(AUC)高达0.929 0,高于只使用单个生理学特征做分类的结果。而后Wee等^[37]利用静息态功能磁共振成像(Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, rs-fMRI)构建功能脑网络,结合FA、MD、 λ_1 、 λ_2 和 λ_3 这5种加权网络,提出基于SVM的MCI患者结构和功能脑网络分类方法,分类的准确率高达96.3%,AUC值也高达0.952 9,这种多模态分类效果要优于单一模态结构网络。应用单一模态的生物指标于AD/MCI预测分类取得很好的表现,且由于获得单一模态图像数据所需代价较低,所以这种多模态分类有很好的临床可行性。多模态脑网络包含更多的生物指标,这些生物指标所携带的信息使得分类的结果更加精确。

目前结合分类器与脑网络检测AD患者病情的相关研究已经取得一定进展,研究表明该方法能结合多种模态特征,定性描述并定量分析患者信息,弥补人工诊断存在的主观偏差。然而分类器应用于AD和MCI的临床诊断仍面临许多挑战,不仅需要更高分辨率的医学成像技术,还要寻找对AD和MCI更为敏感和有效的特征,以便更加准确地反映患者的信息。另外由于分类器的特征依赖于脑网络的定义方式,而脑网络定义方式没有“金标准”,这很大程度影响了分类结果的准确性。

3.3 AD患者的多模态脑网络研究

最近,部分研究者利用多模态脑网络来研究AD,在使用DTI数据构建出AD患者结构脑网络后,再结合功能磁共振成像^[18, 38]、PET^[9]、脑电图(Electroencephalographic, EEG)^[39]等数据来分析AD患者脑网络。多模态脑网络结合AD患者脑的结构信息和功能信息,能反映AD患者脑萎缩区域与脑网络拓扑结构失调之间的联系,以及脑部神经退化程度等更深层次的脑网络信息。

在采用多模态影像检测阿尔茨海默病方面,Sun等^[18]构建了大脑功能与结构认知网络(Functional Connectivity and Structural Connectivity, FC-SC),以观察AD患者病情发展情况,该研究分析了AD患者、遗忘型轻度认知损害(Amnestic Mild Cognitive Impairment, aMCI)患者、年龄匹配的健康人的FC-SC网

络拓扑参数,发现这三组被试的FC-SC网络尽管都呈现“小世界”属性,但是AD患者脑网络内部的连接明显减少,信息传输能力也显著减弱,神经退化程度最严重,而aMCI患者的神经退化程度则介于AD患者与正常老年人之间($NC < aMCI < AD$)。而且大脑功能与结构认知网络尽管脑区划分方式一样,但是脑区间的连接并不是一对一关系,即部分结构网络上未连接的边也可能在功能网络上呈现连接强度,意味着两个无直接连接的功能连接脑区可能通过第3个脑区间接连接。Hahn等^[38]研究了MCI病情发展到AD的过程中,DTI结构脑网络与rs-fMRI功能网络的变化,研究发现那些转变为AD的MCI被试的结构网络与功能网络都出现比较严重的连接受损,并且这两种脑网络的受损连接存在一定的相关性。这说明rs-fMRI功能网络能很好地对DTI结构网络进行信息补充,多个模态网络结合能更精确和详细地反映AD病情发展过程中患者大脑内部的白质萎缩和功能失调。

Fischer等^[9]构建了基于DTI的脑白质网络,并结合氟代脱氧葡萄糖PET(Fludeoxyglucose-PET)技术检测脑网络各脑区的葡萄糖摄取能力,以此来辨别潜伏期AD患者与正常老人。通过计算和分析网络的拓扑参数及各脑区葡萄糖摄取能力,发现处于潜伏期的AD患者的脑白质网络的最短路径变长和全局效率显著下降,而此时认知能力并没明显退化,其他生物影像学标志(如FA、MD和灰质体积)也没显著差异。这说明在AD潜伏期,患者的大脑神经认知能力退化前,其他脑萎缩结构标志也还没显著变化前,脑白质网络就已经轻微受损,因此可以通过检测脑白质网络的异变来诊断处于潜伏期的AD患者。

Vecchio等^[39]综合利用DTI和EEG构建正常老年人、MCI、轻度AD和轻度AD的DTI脑结构与EEG功能网络,经过分析网络的特征路径长度后,在结构网络和功能网络中都发现:连接左右两个半脑的胼胝体内部的连接随着病情的加重而减少。Vecchio等人还通过对比随病情发展过程的DTI/EEG脑网络变化,推测在病患早期功能连接受损要早于结构连接。在研究AD病情发展过程大脑的变化时,EEG功能网络能在宏观尺度上对DTI结构网络进行很好的延伸,而且EEG的成像成本低、无创,很适合用于脑网络的研究。

研究者通过分析多种模态脑网络,发现AD患者病情发展过程中大脑内部更详细的病变信息,这证明了多模态脑网络作为研究AD病理生理机制的工具的可行性,但是现在仍需发展高分辨率的影像技

术,完善多模态脑网络的构建与分析方法,深入研究各种模态脑网络之间的联系。

4 总结与挑战

近年来出现了大量基于DTI构建及分析AD患者大脑结构网络的相关研究,研究发现AD患者的脑结构网络出现一定程度的异常,且脑网络的异常与患者的认知记忆等能力的退化存在相关性,这些新发现为AD患者的病情诊断与评估开辟了新途径,另外AD患者脑结构网络的归类方法和多模态脑网络的研究也都取得不错进展,未来两者的结合将为AD患者的发病机制和病情发展提供更可靠的临床信息,基于脑网络的神经疾病预测及治疗计划制定的构想也将成为现实。

尽管采用先验脑区模板脑网络能最大化精简网络复杂度,但也有其不足之处,对于网络节点的定义至今还没有一个“金标准”,导致分析结果存在不一致性。现在的研究对于节点的定义主要是脑区(大尺度)水平,针对不同人种的脑区模板研究也还有改进空间。在节点尺度方面研究,目前Assaf等^[40]试图将神经元(微观尺度)与脑区(大尺度)相结合来研究脑网络,但仍处于起步阶段。

目前基于多模态的大脑网络构建的研究也取得不少成果,多模态的脑网络更能展现人脑结构与功能的复杂信息。但仍需研究者继续探索各种模态网络之间的本质关联,才能正确地使用多模态脑网络来分析AD患者的脑网络,这也是脑网络领域研究的一个重要方向。现今的研究只是将AD患者的大脑结构网络与年龄和性别匹配的健康老人作对比,目前我们对于使用相关药物治疗的AD患者的大脑结构网络的了解甚少,而这方面的研究不仅能评估药物治疗效果,也能随病情的发展,发现AD患者大脑结构网络的相应变化。

【参考文献】

- [1] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 332-384.
 - [2] LO C Y, WANG P N, CHOU K H, et al. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(50): 16876-16885.
 - [3] KUBICKI M, WESTIN C, MCCARLEY R, et al. The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1064(1): 134-148.
 - [4] 梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络 [J]. *科学通报*, 2010, 55(16): 1565-1583.
- LIANG X, WANG J H, HE Y. Human connectome: structural and

- functional brain networks [J]. Chinese Science Bulletin: Chinese Version, 2010, 55(16): 1565-1583.
- [5] TEIPEL S J, WALTER M, LIKITJAROEN Y, et al. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and affective disorders [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 264(6): 467-483.
 - [6] LE BIHAN D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI [J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(6): 469-480.
 - [7] MORI S, VAN ZIJL P C. Fiber tracking: principles and strategies-a technical review [J]. NMR Biomed, 2002, 15(7/8): 468-480.
 - [8] SPORNS O, TONONI G, KÖTTER R. The human connectome: a structural description of the human brain [J]. PLoS Comput Biol, 2005, 1(4): e42.
 - [9] FISCHER F U, WOLF D, SCHEURICH A A, et al. Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease [J]. Neuroimage Clin, 2015, 8: 660-666.
 - [10] 蒋田仔, 刘勇, 李永辉. 脑网络: 从脑结构到脑功能 [J]. 生命科学, 2009, 21(2): 181-188.
 - JIANG T Z, LIU Y, LI Y H. Brain networks: from anatomy to dynamics [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2009, 21(2): 181-188.
 - [11] TIJMS B M, WINK A M, DE HAAN W, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks [J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(8): 2023-2036.
 - [12] CRUCITTI P, LATORA V, MARCHIORI M, et al. Error and attack tolerance of complex networks [J]. Physica A, 2004, 340(1/3): 388-394.
 - [13] DECO G, SENDEN M, JIRSA V. How anatomy shapes dynamics: a semi-analytical study of the brain at rest by a simple spin model [J]. Front Comput Neurosci, 2012, 6: 68.
 - [14] LIANG X, WANG J H, YAN C G, et al. Effects of different correlation metrics and preprocessing factors on small-world brain functional networks: a resting-state functional MRI study [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32766.
 - [15] SMITH S M, MILLER K L, SALIMI-KHORSHIDI G, et al. Network modelling methods for fMRI [J]. Neuroimage, 2011, 54(2): 875-891.
 - [16] KOTTER R, WANKE E. Mapping brains without coordinates [J]. Philos Trans R Soc B, 2005, 360(1456): 751-766.
 - [17] GONG G, HE Y, CONCHA L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using *in vivo* diffusion tensor imaging tractography [J]. Cereb Cortex, 2009, 19(3): 524-536.
 - [18] SUN Y, YIN Q, FANG R, et al. Disrupted functional brain connectivity and its association to structural connectivity in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96505.
 - [19] WEE C Y, YAP P T, ZHANG D Q, et al. Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks [J]. Neuroimage, 2012, 59(3): 2045-2056.
 - [20] BASSETT D S, BROWN J A, DESHPANDE V, et al. Conserved and variable architecture of human white matter connectivity [J]. Neuroimage, 2011, 54(2): 1262-1279.
 - [21] SHAO J M, MYERS N, YANG Q L, et al. Prediction of Alzheimer's disease using individual structural connectivity networks [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(12): 2756-2765.
 - [22] OTA K, OISHI N, ITO K, et al. Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Methods, 2015, 256(3): 168-183.
 - [23] QI S L, MEESTERS S, NICOLAY K, et al. The influence of construction methodology on structural brain network measures: areview [J]. J Neurosci Methods, 2015, 253: 170-182.
 - [24] CROSSLEY N A, MECHELLI A, SCOTT J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders [J]. Brain, 2014, 137(8): 2382-2395.
 - [25] CAEYENBERGHS K, LEEMANS A, DE DECKER C, et al. Brain connectivity and postural control in young traumatic brain injury patients: a diffusion MRI based network analysis [J]. Neuroimage Clin, 2012, 1(1): 106-115.
 - [26] YAN C G, GONG G L, WANG J H, et al. Sex and brain size-related small-world structural cortical networks in young adults: a DTI tractographystudy [J]. Cerebral Cortex, 2011, 21(2): 449-458.
 - [27] WANG B, FAN Y, LU M, et al. Brain anatomical networks in world class gymnasts: a DTI tractographystudy [J]. Neuroimage, 2013, 65(1): 476-487.
 - [28] AN DEN HEUVEL M P, MANDL R C, STAM C J, et al. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis [J]. J Neurosci, 2010, 30(47): 15915-15926.
 - [29] BOCCALETTI S, LATORA V, MORENO Y, et al. Complex networks: structure and dynamics [J]. Phys Rep, 2006, 424(4/5): 175-308.
 - [30] DAIANU M, DENNIS E L, JAHANSHAD N, et al. Alzheimer's disease disrupts rich club organization in brain connectivity networks [J]. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging, 2013: 266-269.
 - [31] YAO Z, ZHANG Y, LIN L, et al. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6(11): e1001006.
 - [32] ZHENG W, YAO Z, HU B, et al. Novel cortical thickness pattern for accurate detection of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 48(4): 995-1008.
 - [33] HE Y, CHEN Z J, EVANS A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI [J]. Cereb Cortex, 2007, 17(10): 2407-2419.
 - [34] PRASAD G, JOSHI S H, NIR T M, et al. Brain connectivity and novel network measures for Alzheimer's disease classification [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): S121-S131.
 - [35] FRIEDMAN E J, YOUNG K, TREMPER G, et al. Directed network motifs in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124453.
 - [36] JIE B, ZHANG D, WEE C Y, et al. Structural feature selection for connectivity network-based MCI diagnosis [C]. International Conference on Multimodal Brain Image Analysis, Heidelberg: Springer, 2012: 175-184.
 - [37] WEE C Y, YAP P T, ZHANG D Q, et al. Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks [J]. Neuroimage, 2012, 59(3): 2045-2056.
 - [38] HAHN K, MYERS N, PRIGARIN S, et al. Selectively and progressively disrupted structural connectivity of functional brain networks in Alzheimer's disease-revealed by a novel framework to analyze edge distributions of networks detecting disruptions with strong statistical evidence [J]. Neuroimage, 2013, 81: 96-109.
 - [39] VECCHIO F, MIRAGLIA F, CURCIO G, et al. Cortical brain connectivity evaluated by graph theory in dementia: a correlation study between functional and structural data [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 45(3): 745-756.
 - [40] ASSAF Y, ALEXANDER D C, JONES D K, et al. The CONNECT project: combining macro- and micro-structure [J]. Neuroimage, 2013, 80(1): 273-282.

(编辑:谭斯允)