

基于弥散张量白质网络的阿尔茨海默病研究

蔡大焯^{1,2,3}, 姚旭峰^{2,3}, 黄钢^{2,3}

1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200082; 2. 上海健康医学院医学影像学院, 上海 200120; 3. 上海市分子影像重点实验室, 上海 200120

【摘要】目的:利用弥散张量成像(DTI)技术构建大脑白质结构网络,通过网络拓扑参数研究阿尔茨海默病(AD)患者大脑微观结构的异常。**方法:**重建19例正常人和20例AD患者的结构脑网络,采用双样本 t 检验,从全脑和特定脑区两个水平对AD患者与正常对照组的网络拓扑参数进行差异性分析。**结果:**在全脑水平上,AD患者的加权特征路径长度(L_p)值上升,全局效率(E_g)、网络强度(S_p)、局部效率(E_{local})值下降,并且进一步研究发现:AD患者左半球 L_p 、加权簇系数(C_p)值上升, E_g 值下降比右半球明显。在特定脑区水平上,选取楔前叶为感兴趣脑区,发现两侧楔前叶脑区的 L_p 值上升, E_g 值下降,而 C_p 、 E_{local} 值并没有明显差异。**结论:**网络拓扑参数可以作为评估AD患者微观结构异常的指标,对早期诊断AD具有重要的指向作用。

【关键词】阿尔茨海默病;弥散张量成像;白质网络;网络拓扑参数

【中图分类号】R445.2;R742

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)01-0071-06

Research of Alzheimer's disease based on white matter network constructed with diffusion tensor imaging

CAI Daxuan^{1,2,3}, YAO Xufeng^{2,3}, HUANG Gang^{2,3}

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200082, China; 2. School of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 200120, China; 3. Key Laboratory of Molecular Imaging in Shanghai, Shanghai 200120, China

Abstract: Objective To construct white matter structural network with diffusion tensor imaging, and research the abnormalities of brain microstructure in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** The structural brain networks of 19 normal controls and 20 AD patients were reconstructed. Two-sample t -test was used to compare the differences in the network topological parameters of the whole brain and the specific brain region between AD patients and normal controls. **Results** For the whole brain, the weighted path length (L_p) was increased, while the global efficiency (E_g), network strength (S_p) and local efficiency (E_{local}) were decreased in AD patients. The further studies showed that the increases of L_p and weighted clustering coefficient (C_p) and the decrease of E_g were more obviously in the left hemisphere of AD patient as compared with the right hemisphere. Precuneus was taken as the region of interest for analyzing the network topological parameters of the specific brain region, and the results revealed that L_p was increased and E_g was decreased in bilateral precuneus, and that no significant difference was found in C_p and E_{local} . **Conclusion** The network topological parameters can be used as indexes to evaluate the abnormalities of brain microstructure in AD patients, which is of significance in the early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; diffusion tensor imaging; white matter network; network topological parameter

【收稿日期】2018-08-22

【基金项目】上海市自然科学基金(16ZR1416000);上海健康医学院协同创新项目(HMCI-16-11-002)

【作者简介】蔡大焯, 硕士研究生, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: 13262819398@163.com

【通信作者】姚旭峰, 副教授, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: yao6636329@hotmail.com

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是发生在老年人群的神经系统退行性疾病,临床表现为认知功能的衰退和神经异常^[1-2]。有研究表明,AD患者的患病率以及死亡率都呈现一个上升的趋势,并且发现老年性痴呆的人数也呈上升的趋势^[3]。因此,探寻早期诊断AD的方法以及生物学标记物具有重要

的社会意义和价值。

弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)是一种最近较为热门的影像技术,它能够通过水分子在各个维度的偏向性来重建白质纤维的走行^[4]。以往对AD的研究主要是从大脑的功能连接入手,在不同任务需求下对大脑网络进行激活,来评估AD患者大脑局部脑区功能的异常。随着DTI技术的兴起,为科研者重建AD患者结构网络的连接提供了可能。

目前,对复杂结构网络的评估主要是借助图论的知识,将大脑网络转化为节点和边的连接,通过拓扑参数量化网络信息^[5]。一个基于DTI结构网络的横向研究发现,网络拓扑参数能够很好地描述AD患者失调的结构连接^[6]。另一个研究也证实网络拓扑参数的改变能够暗示AD患者结构连接的异常^[7]。然而到目前为止,我们对脑结构网络的理解尚不明确,为此网络拓扑参数仍需要进一步为AD脑结构网络的研究做出阐述。本研究主要通过DTI技术构建加权结构网络,分别从全脑和特定脑区两个水平量化网络拓扑参数,评估AD患者大脑微观结构的变化。

1 对象与方法

1.1 对象

本实验所采集的被试分别是20例AD患者[男9例,女11例;平均年龄(71.00±6.59)岁]和19例正常人[男8例,女11例;平均年龄(71.30±4.12)岁],且所有被试都默认为右利手。AD患者的诊断标准采用的是临床痴呆分级,本次研究中AD患者组的平均临床痴呆分级为0.975±0.300,而正常组的平均临床痴呆分级为0。

1.2 图像采集

实验数据都是来自AD神经影像倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库,图像都是用GE公司的Signa HDxt采集,DTI参数为:TR=12 300~13 000 ms,TE=68.3~68.7 ms,层厚=2.7 mm,采集矩阵=128×128,梯度方向为46。T₁结构像的参数为:TR=6.984 ms,TE=2.848 ms,层厚=1.2 mm,采集矩阵=256×256。

1.3 数据处理流程

本研究处理数据的流程主要分为3个部分,如图1所示。第一部分为脑网络的重建,第二部分为脑网络的分析,第三部分为脑网络的可视化。

1.3.1 脑网络的重建 我们使用PANDA软件(<https://www.nitrc.org/projects/panda/>)进行脑结构网络的重建^[8],首先将T₁加权结构像线性配准到标准空间下,然后将配准的T₁加权像非线性配准到蒙特利尔神经

学协会(Montreal Neurological Institute, MNI)空间,再通过反变换将MNI空间下的自动解剖标记(Automated Anatomical Labeling, AAL)模板^[9]提取到标准空间下,另一方面通过确定性纤维示踪^[10]对全脑纤维束进行重建,最后将AAL模板与全脑的纤维束进行结合得到白质结构网络。

1.3.2 脑网络的分析 基于脑网络的重建可以得到3个连接矩阵,分别是各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)矩阵、纤维束数目(Fiber Number, FN)矩阵以及纤维束长度(Fiber Length, FL)矩阵。之后,使用Gretna软件(<https://www.nitrc.org/projects/gretna>)进行脑网络的分析^[11],将FA×FN作为白质结构网络边的权重,定量计算加权白质网络矩阵,最后得到加权白质网络的拓扑参数。

1.3.3 加权结构网络常见拓扑参数 网络强度(S_p):网络中所有节点边权重总和的平均值,其中 $S_p(i)$ 是指连接节点*i*的边权重总和, S_p 反映的是整个网络结构的稳定性^[12]:

$$S_p = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} S_p(i) \tag{1}$$

加权特征路径长度(L_p):网络中任意两节点间的最短路径长度总和的平均值,其中 N 是指脑网络中节点的总个数, $\min\{L_{ij}\}$ 是指节点*i*与节点*j*之间的最短路径, L_p 是描述网络信息传递效率的参数^[12]:

$$L_p = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \in N} \sum_{i \neq j \in N} \min\{L_{ij}\} \tag{2}$$

加权簇系数(C_p):网络中所有节点邻居间实际连接的边的数目与可能的最大连接边数的比值的平均值,其中 k_i 是指连接节点*i*的边个数, w_{ij} 是指边的权重, C_p 反映的是网络局部的连接信息^[12]:

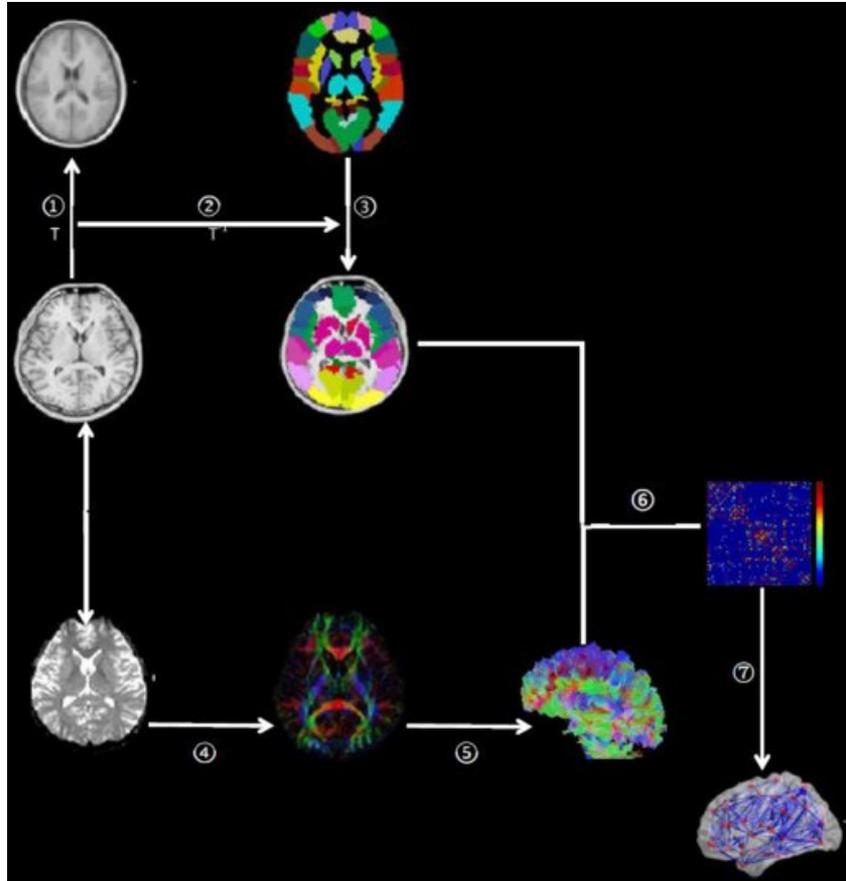
$$C_p = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2 \sum_{j,k} \sqrt{w_{ij} \cdot w_{jk} \cdot w_{ki}}}{k_i(k_i - 1)} \tag{3}$$

小世界属性(σ):人脑所具有的一种模态特性,它介于随机网络与规则网络之间,即具有较短的加权特征路径长度以及较高的加权簇系数。其中 $\gamma = C_p / C_p^{rand}$ 、 $\lambda = L_p / L_p^{rand}$, C_p^{rand} 与 L_p^{rand} 分别是指100个随意网络的平均簇系数和平均路径长度。目前,我们认为如果一个真实网络的 σ 值 $\gg 1$,则认为该网络具有小世界属性^[13]:

$$\sigma = \gamma / \lambda \tag{4}$$

全局效率(E_g):网络中各脑区之间最短路径长度的调和平均数的倒数, E_g 量化的是网络中并行信息转化的效率^[12]:

$$E_g = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in N} \frac{1}{\min\{L_{ij}\}} \tag{5}$$



① : Nonlinear transformation of the co-registered T₁-weighted images to the same stereotactic space as the customized template image; ② , ③ : The inverse transformation was applied to warp the automated anatomical labeling template from the MNI space to the native DTI space; ④ : Estimation of the diffusion tensor to obtain eigenvalues and eigenvectors for each voxel; ⑤ : Reconstruction of the whole brain white matter fibers using FACT algorithm; ⑥ : Construction of the weighted brain WM network through FN and FA of fiber bundles connecting each pair of brain regions; ⑦ : Using the BrainNet Viewer to plot the weighted brain WM network

图1 脑网络处理流程

Fig.1 Brain network processing

局部效率 (E_{local}): 网络中所有节点邻近子网络全局效率的平均值, 其中 $E_g(i)$ 是指节点 i 邻近子网络的全局效率, E_{local} 反映的是网络的容错率^[12]:

$$E_{local} = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} E_g(i) \quad (6)$$

介数中心性 (BC_i): 在网络中经过该点的最短路径的个数与最短路径总数的比值, 其中 δ_{jk} 表示从节点 k 到节点 j 所有最短路径的个数, $\delta_{jk}(i)$ 表示节点 k 到节点 j 的最短路径中经过节点 i 的个数。 BC_i 反映的是节点在网络中的重要程度, 若 BC_i 值大于一个标准差加介数平均值 ($BC_i > \text{mean} + S.D.$), 则该节点就是核心节点^[12]:

$$BC_i = \sum_{j \neq i \neq k \in G} \frac{\delta_{jk}(i)}{\delta_{jk}} \quad (7)$$

1.3.4 脑网络的可视化 为了能够方便直观地观察脑白质微观结构的变化, 我们使用 BrainNet Viewer 软

件 (<https://www.nitrc.org/projects/bnv/>) 对大脑网络进行三维显示, 并定性分析各脑区之间结构连接的改变^[14]。

1.4 实验设计

本研究主要从全脑和局部脑区两个水平, 通过脑网络拓扑参数和白质连接的变化去评价 AD 患者白质结构的异常。在全脑水平, 我们主要通过 S_p 、 L_p 、 C_p 、 E_g 、 E_{local} 、 σ 等 6 个拓扑参数去评价 AD 患者全脑结构的异常, 并且重建了 AD 患者全脑的白质连接网络。在此基础上, 我们通过 L_p 、 C_p 、 E_g 等 3 个参数进一步评估 AD 患者左右半球微观结构的改变。在局部脑区水平上, 我们选取楔前叶作为感兴趣脑区, 分别通过网络拓扑参数以及白质局部连接的变化评估楔前叶微观结构的改变。有相关研究表明, 楔前叶与情景记忆、自我意识等高级认知功能相

关^[15]。因此,研究楔前叶局部连接的变化有助于我们进一步了解AD的病理进程。在本实验中,网络拓扑参数设定的阈值类型是稀疏度,范围是0.05~0.40,实验所需的拓扑参数都是在0.40这个阈值下测量的,在这个阈值下可以确保连接矩阵中每个节点都有连接。在统计学分析的方法上,我们应用的是双样本*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 全脑水平的网络属性评估

如表1、图2和图3所示,AD患者的 L_p 值上升, E_g 、 S_p 、 E_{local} 值下降,并且在图中可以很直观地发现AD患者全脑网络连接变得稀疏,反映的是大脑结构网络信息传递的效率下降,白质网络的稳定性下降,使得大脑更易受到攻击。 C_p 、 σ 值并没有统计学差异,然而AD患者的小世界属性在一定程度上是弱化的。如表2所示,AD患者左半球 L_p 、 C_p 值上升, E_g 值下降比右半球明显,表明AD患者左半球白质结构的改变比右半球明显。

表1 AD组与正常对照组全脑网络拓扑参数的差异性分析

Tab.1 Difference analysis of the whole brain network topological parameters between AD group and normal control group

Group	S_p	L_p	C_p	E_g	E_{local}	σ
AD	124.749 70±26.123 74*	0.156 16±0.041 89*	0.019 58±0.006 65	6.758 58±1.456 09*	10.663 18±2.151 47*	3.246 89±0.751 17
Normal control	152.170 40±33.408 80	0.125 09±0.025 98	0.017 76±0.008 27	8.320 051±1.703 08	12.337 80±2.496 70	3.294 41±0.257 60

AD: Alzheimer's disease; S_p : Network strength; L_p : Weighted path length; C_p : Weighted clustering coefficient; E_g : Global efficiency; E_{local} : Local efficiency; * $P < 0.05$

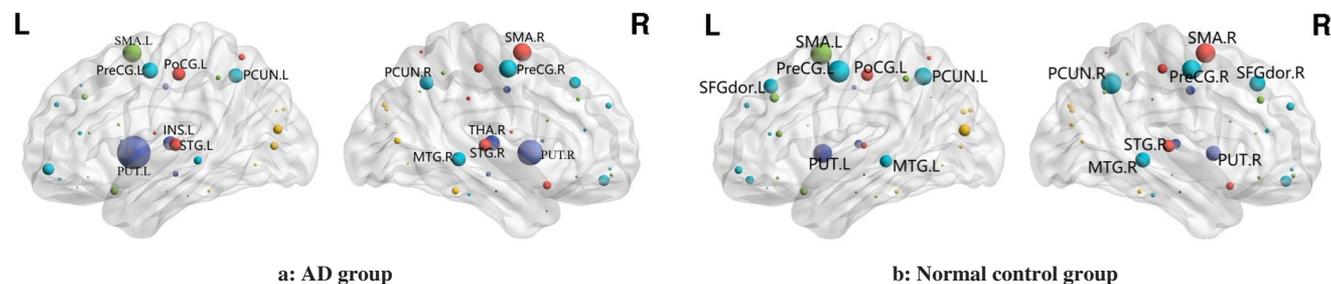


图2 AD组与正常对照组全脑节点(标注的为核心节点)

Fig.2 The whole brain nodes in AD group and normal control group (The marked nodes are hub nodes.)

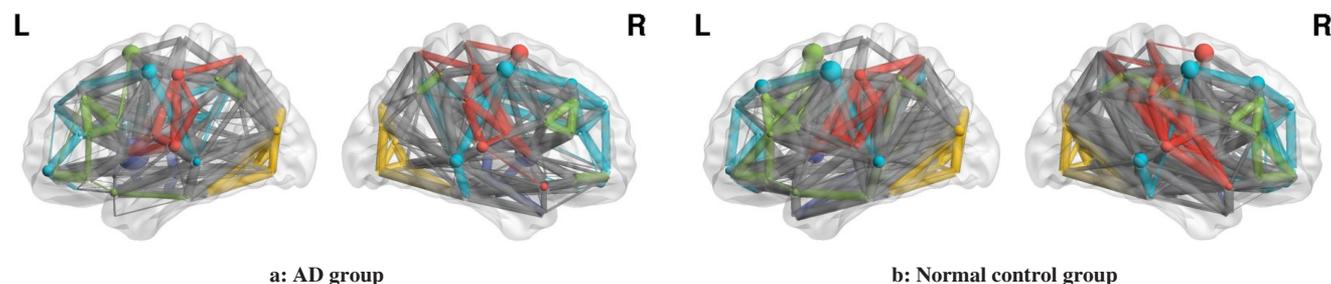


图3 AD组与正常对照组的全脑网络

Fig.3 The whole brain networks in AD group and normal control group

2.2 特定脑区水平的网络属性评估

如表3所示,两侧楔前叶脑区的 L_p 值上升、 E_g 值下降,而 C_p 、 E_{local} 值并没有明显差异。如图4所示,AD患者两侧楔前叶脑区的节点大小明显减小,表明

它们在网络中的地位是下降的,并且两侧楔前叶的局部白质连接在一定程度上也是减弱的,表明在AD的病理进程中楔前叶脑区受到了影响。

表 2 AD 组与正常对照组大脑半球网络拓扑参数的差异性分析
Tab.2 Difference analysis of hemispherical network topological parameters between AD group and normal control group

Hemisphere	Topological parameter	AD group	Normal control group
Left	L_p	0.204 011±0.090 848	0.179 098±0.051 223
	C_p	0.019 119±0.006 959	0.016 555±0.007 417
	E_g	6.630 383±1.441 409	8.142 988±1.701 175
Right	L_p	0.147 555±0.031 010	0.141 339±0.025 770
	C_p	0.019 770±0.006 587	0.018 775±0.008 990
	E_g	7.026 465±1.434 515	8.484 147±1.642 505

表 3 AD 组与正常对照组楔前叶脑区网络拓扑参数的差异性分析
Tab.3 Difference analysis of precuneus topological parameters between AD group and normal control group

Precuneus	Topological parameter	AD group	Normal control group
Left	L_p	0.136 192±0.049 662*	0.110 415±0.042 507
	C_p	0.011 376±0.006 421	0.012 153±0.007 486
	E_g	8.367 489±3.200 465*	8.493 995±3.127 366
	E_{local}	7.051 505±3.342 142	7.676 472±4.298 817
Right	L_p	0.133 948±0.043 358*	0.099 963±0.036 448
	C_p	0.011 007±0.005 607	0.009 364±0.004 333
	E_g	8.345 628±3.139 915*	11.318 340±4.047 456
	E_{local}	6.933 470±2.802 151	7.865 644±1.774 116

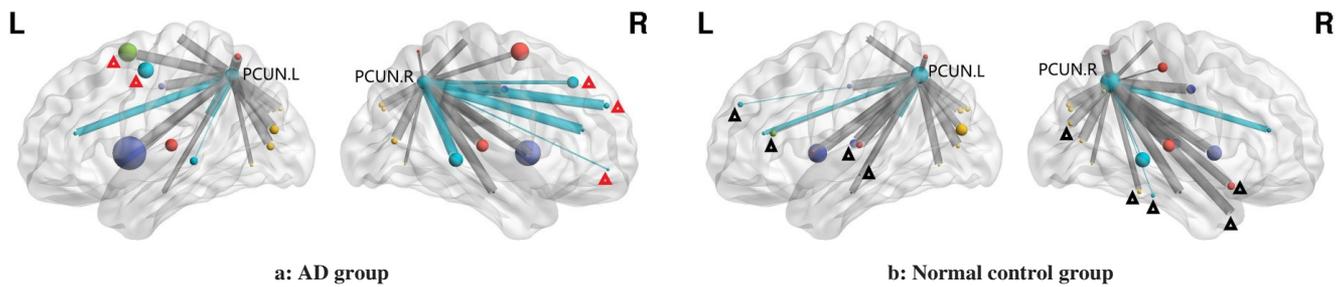


图 4 AD 组与正常对照组楔前叶脑区的局部连接

Fig.4 Local connectivity of precuneus in AD group and normal control group

Red triangles in Fig.4a represent specific connections of AD patients, while black triangles in Fig.4b represent specific connections of normal controls.

3 讨论

在本研究中,我们基于 DTI 技术重建了大脑的结构网络,并且分别从全脑和局部脑区两个水平去评估 AD 患者和正常对照组网络拓扑参数的差异。

在全脑水平上,我们研究发现 AD 患者的 L_p 值上升, E_g 、 S_p 、 E_{local} 值下降,这与 Daianu 等^[16]的研究结果一致,表明 AD 患者各脑区之间的信息传递效率下

降,网络的整体连接变得稀疏,更易受到外界的攻击。在本研究中,虽然 σ 值并没有统计学差异,但是 AD 患者的 σ 值是减少的,表明 AD 患者和正常人都具有小世界属性,而 AD 患者的小世界属性在一定程度上是减弱的。在此基础上,我们进一步研究 AD 患者和正常对照组左右半球拓扑参数的差异,发现 AD 患者左半球 L_p 、 C_p 值上升, E_g 值下降比右半球明显,表明左半球的失连接大于右半球,最终导致 AD 患者

的半球白质网络出现异常的右偏拓扑不对称性。这与Liu等^[17]研究结果相似,他采用内在偏侧指数进行单因素分析发现,AD患者出现异常的右侧优势,进一步证实AD患者左脑出现了广泛的白质连接异常。

在局部脑区水平上,我们选取楔前叶作为感兴趣脑区,发现AD患者两侧楔前叶脑区的 L_p 值上升、 E_g 值下降,并且这两个脑区的节点大小也明显减小,这表明与楔前叶邻近脑区的信息传递效率下降,白质连接强度在一定程度上也有所弱化。楔前叶是与许多高级认知功能相关的脑区,在AD病理进程中受到累及将会导致相关认知功能障碍,进一步证实了AD患者情景记忆、短时记忆等认知功能的退化^[18]。

本研究通过白质结构网络的拓扑参数来评估AD患者与正常对照组之间的差异,为科研者进一步研究AD的病理学改变提供了新的途径。现已有研究通过白质结构网络拓扑参数进行纵向AD研究的预测,并指出全局效率 E_g 能够有效预测AD发生率^[19]。这表明白质网络拓扑参数具有作为预测标记的潜力,在今后AD的相关研究中具有较好的发展前景。此外,在本研究中对AD患者半球白质网络偏侧行的研究主要是从全局的角度去分析,因此我们的后续工作主要从局部脑区的角度去分析AD患者网络的偏侧行,来进一步研究AD的发病机理。

本研究还存在不足,主要局限性如下:(1)数据量不够大;(2)确定性纤维追踪算法在复杂脑组织的纤维重建上会出现误追踪,导致假阳性的结果;(3)节点的模板没有统一的金标准。

【参考文献】

- [1] ASSOCIATION A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 332-384.
- [2] MOSHER K I, WYSSCORAY T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 594-604.
- [3] WILSON R S, SEGAWA E, BOYLE P A, et al. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Psychol Aging*, 2012, 27(4): 1008-1017.
- [4] STIELTJES B, BRUNNER R M, FRITZSCHE K, et al. Diffusion tensor imaging[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 711: 127-144.
- [5] MEARS D, POLLARD H B. Network science and the human brain: using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(6): 590-605.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] CUI Z, ZHONG S, XU P, et al. PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(42): 1-16.
- [9] TZOURIOMAZOYER N, LANDEAU B, PAPHATHANASSIOU D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 273-289.
- [10] KLEIN J, GRÖTSCH A, BETZ D, et al. Qualitative and quantitative analysis of probabilistic and deterministic fiber tracking[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2010, 7623: 1-8.
- [11] WANG J, WANG X, XIA M, et al. GREYNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(386): 386-458.
- [12] ZALESKY A, FORNITO A, HARDING I H, et al. Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(3): 970-983.
- [13] HUMPHRIES M D, GURNEY K, PRESCOTT T J. The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network[J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 273(1585): 503-511.
- [14] XIA M, WANG J, HE Y. BrainNet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68910.
- [15] ZHANG S, LI C S. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(4): 3548-3562.
- [16] DAIANU M, JAHANSHAD N, NIR T M, et al. Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(8): 3087-3103.
- [17] LIU H, ZHANG L, XI Q, et al. Changes in brain lateralization in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional magnetic resonance study from Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. *Front Neurol*, 2018, 9(3): 1-10.
- [18] NELLESEN N, ROTTSCHY C, EICKHOFF S B, et al. Specific and disease stage-dependent episodic memory-related brain activation patterns in Alzheimer's disease: a coordinate-based meta-analysis[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(3): 1555-1571.
- [19] TULADHAR A M, VAN-UDEN I W, RUTTEN-JACOBS L C, et al. Structural network efficiency predicts conversion to dementia[J]. *Neurology*, 2016, 86(12): 1112-1119.

(编辑:陈丽霞)