

帕金森病多模态磁共振成像和基于图论的复杂网络分析法研究进展

梅明金 聂坤 熊冬生 张玉虎 王丽娟

【摘要】 帕金森病是临床常见的进行性神经变性病,主要由黑质致密部多巴胺能神经元变性缺失所致,目前已成为继肿瘤、心脑血管病后中老年人群的“第三杀手”。近年来多模态 MRI(包括结构性和功能性 MRI、扩散张量成像等)的发展和基于图论的复杂网络分析法的引入,为研究帕金森病患者脑结构和功能连接提供新的有效方法。本文对近年来基于多模态 MRI 和基于图论的复杂网络分析法所构建的结构性和功能性脑网络在帕金森病中的研究进展进行简要概述,以为该病的早期诊断提供新的影像学标记。

【关键词】 帕金森病; 磁共振成像; 综述

Research progress of multimodal MRI and complex network analysis based on graph theory in Parkinson's disease

MEI Ming-jin¹, NIE Kun¹, XIONG Dong-sheng², ZHANG Yu-hu¹, WANG Li-juan¹

¹Guangdong General Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong Neuroscience Institute, Guangzhou 510080, Guangdong, China

²Department of Biomedical Engineering, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China

Corresponding author: WANG Li-juan (Email: wljgd68@163.com)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disease and is mainly caused by dopamine neuron degeneration in the substantia nigra pars compacta of the human brain. It has become "the third killer" after tumor and cardio-cerebrovascular disease in middle-aged and elderly people at present. In recent years, the development of multimodal MRI [including structural MRI (sMRI), functional MRI (fMRI), diffusion tensor imaging (DTI), etc.] and the introduction of complex network analysis based on graph theory provide a new and effective method for researchers to explore the changes of brain structure and function in PD patients. The article mainly reviews the research progress of structural and functional brain networks in PD patients that are established based on multimodal MRI and complex network analysis based on graph theory, so as to provide new imaging markers for the early diagnosis of PD.

【Key words】 Parkinson disease; Magnetic resonance imaging; Review

This study was supported by National Key Clinical Specialty Construction Project of China, the National Natural Science Foundation of China (No. 81371401), the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81501112), Natural Science Foundation for Doctor Start-up of Guangdong Province, China (No. 2016A030310327), Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (No. 2015A030313536), and Science and Technology Plan Project of Guangdong Province, China (No. 2015A050502032).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.004

基金项目:国家临床重点专科建设项目;国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371401);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81501112);广东省自然科学基金博士启动基金资助项目(项目编号:2016A030310327);广东省自然科学基金资助项目(项目编号:2015A030313536);广东省科技计划项目(项目编号:2015A050502032)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省神经科学研究所(梅明金,聂坤,张玉虎,王丽娟);510006 广州,华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系(熊冬生)

通讯作者:王丽娟(Email:wljgd68@163.com)

帕金森病(PD)是临床常见的神经变性病,病累及中枢神经系统和周围神经系统不同区域^[1]。早期主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状,随后出现认知功能障碍和行为异常,最终进展为帕金森病痴呆(PDD)^[2]。研究显示,帕金森病痴呆显著增加病残率和病死率,给患者家庭和社会带来沉重心理和经济负担^[3]。早期诊断与治疗可以延缓病情进展、改善预后。目前,帕金森病的诊断主要依靠病史、临床表现和体格检查,多模态 MRI[包括结构性 MRI(sMRI)、功能 MRI(fMRI)和扩散张量成像(DTI)等]作为一种新技术,可以无创性获取脑结构和功能连接信息,利用上述信息构建的结构性和功能性脑网络并表现出许多重要的拓扑性质,如“小世界”属性、模块化结构等^[4],这些拓扑性质不仅为阐明帕金森病病理生理学机制提供新的视角,而且为该病的早期诊断提供新的影像学标记。

一、结构性脑网络

1. 基于 sMRI 的结构性脑网络 sMRI 的空间分辨率较高,有利于观察解剖学结构和显示病灶。近年来,sMRI 广泛应用于帕金森病、阿尔茨海默病(AD)和精神分裂症等的脑组织局部形态学研究。通过图像分析处理方法如基于体素的形态学分析(VBM)和基于模糊聚类分析的图像分割算法等,提取脑组织形态学特征如大脑皮质厚度、脑沟深度、脑表面积、灰质体积、白质密度等,通过这些形态学特征之间的统计学关系构建结构性脑网络,从而为研究帕金森病患者脑结构和功能变化(如认知功能障碍、记忆障碍等)之间的关系提供依据。有研究者采用 sMRI 结合 VBM 法研究帕金森病患者,发现大脑灰质萎缩,尤以大脑皮质显著,而且双侧大脑半球萎缩程度不同,右侧较左侧明显^[5]。研究显示,与不伴认知功能障碍的帕金森病患者相比,伴认知功能障碍的帕金森病患者海马旁回和左侧颞中回出现明显的灰质萎缩^[6-7],且随认知障碍的加重、大脑皮质厚度减少^[8],随帕金森病的加重、纹状体灰质萎缩严重^[9]。上述研究仅简单评价各脑区灰质变化,未涉及各脑区之间的联系。神经元之间的结构性连接(包括轴突与树突之间的电连接和化学连接)是脑功能性连接的物质基础,人脑由约 100×10^9 个神经元和 1×10^{15} 个突触连接构成,根据目前的技术尚无法以神经元或突触连接作为网络节点建立脑网络,然而人脑包含几十个至几百个脑区,

故可以脑区作为网络节点建立脑网络。2007 年,He 等^[10]采集 124 名正常人头部 sMRI 数据,根据 54 个脑区大脑皮质厚度之间的关系成功构建首个人脑网络,并发现该网络具有“小世界”属性。此后,陆续有研究者建立多个不同的脑网络以探讨脑结构的遗传性^[11]、发育对脑网络属性的影响^[12],以及阿尔茨海默病患者的脑结构变化^[13]。Zeighami 等^[14]采集 232 例帕金森病患者和 117 例正常对照者头部 MRI 图像,建立帕金森病独立成分分析(PD-ICA)网络,并发现 PD-ICA 网络与脑组织多巴胺转运网络的相关性。Zhang 等^[15]通过 T₁WI 图像分析 16 例帕金森病患者 sMRI 数据,建立基于个体的结构性脑网络,并发现该网络具有“小世界”属性;与正常对照者相比,伴震颤的帕金森病患者脑网络的局部效率和全局效率均增加,相关分析显示,脑网络的局部效率与帕金森病震颤显著相关。

2. 基于 DTI 的结构性脑网络 既往采用解剖学方法研究白质纤维束的连接情况,但这种方法不能用于活体研究。扩散张量成像(DTI)使无创性、非侵入性研究白质纤维束成为可能。DTI 的原理是白质纤维束中髓鞘的阻挡,使水分子的扩散被限制在与纤维走行一致的方向上,具有较高的部分各向异性(FA)。DTI 可以测量单个体素内的 FA 值,从而间接反映白质纤维束的完整性^[16],并根据 FA 的方向追踪白质纤维束的方向^[17]。与基于 sMRI 的结构性脑网络相比,基于 DTI 的结构性脑网络可以更直观地显示各脑区之间的纤维连接。有研究者采用 DTI 和兴趣区(ROI)法研究帕金森病患者、帕金森叠加综合征[包括多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)、特发性震颤(ET)]患者和正常对照者的影像学改变,发现不同患者基底神经节、红核和小脑 FA 值存在较大差异^[18]。Deng 等^[19]研究显示,与认知功能正常的帕金森病患者相比,帕金森病轻度认知损害(PD-MCI)和帕金森病痴呆患者左侧额叶和右侧额叶白质和双侧前扣带纤维束 FA 值降低,尤以帕金森病患者左侧前扣带纤维束、胼胝体压部 FA 值降低得更显著。Zheng 等^[20]研究显示,帕金森病患者认知损害与白质纤维束变异有关,且损伤程度与相应兴趣区白质纤维束变异程度具有相关性。兴趣区法尚有不足之处:仅考虑执行某一功能的兴趣区而忽视神经功能的执行是各脑区相互协调的结果;兴趣区的选择需一定的先验假设,兴趣区的勾画一般是手工操作,误差较大。因此,应构建完

整的纤维追踪网络以更直观地显示各脑区之间的纤维连接。纤维追踪的方法有多种,其中确定性纤维追踪法直接追踪水分子主要扩散方向^[21],概率性纤维追踪法可以评价任意两个脑区连接概率^[22]。2007年,Hagmann等^[23]采用DTI技术采集2名正常人的sMRI图像,首次构建基于确定性纤维追踪法的结构性脑网络,并证实该网络具有“小世界”属性。此后,2014年Crossley等^[24]基于56名正常人的sMRI图像建立基于个体的包含401个网络节点、连接密度为14.8%的纤维追踪网络,并证实该网络具有“小世界”属性。目前,基于DTI技术构建结构性脑网络的方法已经广泛应用于阿尔茨海默病^[13]、精神分裂症^[25]、癫痫^[26]等的研究,但其用于帕金森病的研究较少。Aarabi等^[1]通过DTI技术采集18例帕金森病患者和12例正常对照者的sMRI图像并构建结构性脑网络,再采用基于网络的统计学分析(NBS)发现帕金森病患者扣带回、海马旁回和颞叶等脑区纤维连接长度和连接体素减少。

二、基于fMRI的功能性脑网络

功能影像学最常采用的是血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI),其原理是神经元活动使局部耗氧量不同,氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白的相对表达量不同,再根据氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白磁化率的不同,间接反映周围神经元激活状态。BOLD-fMRI具有较高的时间和空间分辨力^[27],以及较佳的可重复性和可操作性,成为研究脑功能的重要方法。fMRI主要分为两种,即静息态fMRI(rs-fMRI)和任务态fMRI(ts-fMRI)^[28]。静息态fMRI指在无特定任务的情况下,受试者在不进行系统思考或尽量不思考的状态下进行MRI检查。Raichle等^[29]的研究显示,人脑存在脑默认网络(DMN),且该网络对于静息状态下的脑功能有重要生理作用。Salvador等^[30]采集12名正常人的首次fMRI图像并构建基于脑区水平的功能性脑网络,发现该网络具有“小世界”属性、高效性和较高的拓扑稳定性。刘波等^[31]对帕金森病患者和正常对照者行静息态fMRI检查,结果显示,帕金森病患者静息态脑默认网络内各脑区之间的功能连接存在异常。陈俊等^[32]的研究也显示,帕金森病患者在静息状态下的功能性脑网络存在异常,表现为静息态脑默认网络、皮质-纹状体环路的某些脑区功能连接降低,以及基底神经节并行回路的某些脑区功能连接增强。Helmich等^[33]基于静息态fMRI的研究显示,帕

金森病与基底神经节和大脑皮质或小脑之间的功能连接变化有关。Baudrexel等^[34]也发现帕金森病与大脑皮质运动区和运动前区之间的功能连接变化有关。Achard和Bullmore^[4]采集11名健康老年人和15名健康青年人的任务态fMRI和静息态fMRI图像并构建功能性脑网络,发现该网络具有“小世界”属性;与青年人相比,老年人结构性脑网络全局效率和局部效率均降低,表明年龄对认知功能有明显影响;该项研究还显示,多巴胺可以损伤人类有效的“小世界”功能性脑网络。Seibert等^[35]采集18例帕金森病痴呆患者、19例认知功能正常的帕金森病患者和19例正常对照者的sMRI和静息态fMRI图像并构建结构性和功能性脑网络,结果显示,与正常对照者相比,帕金森病痴呆患者双侧前额叶皮质纹状体种子兴趣区与其他兴趣区血氧水平依赖性时间序列之间的相关系数减小,二者相关系数差异最大的区域是右侧额中回(0.48对0.81, $P=0.001$),而脑默认网络相关性、大脑皮质厚度和纹状体体积无明显差异;并且功能性脑网络较结构性脑网络对脑结构的变化更敏感。

三、小结

采用多模态MRI分别构建结构性和功能性脑网络,并根据基于图论的复杂网络分析法,可以探究与帕金森病神经功能障碍相关的脑区变化,这可能为研究帕金森病神经功能障碍的病理生理学机制和辅助诊断方法提供帮助。然而通过多模态MRI和脑网络研究帕金森病患者认知功能尚存不足和有待改进之处:(1)如何构建符合人脑工作机制的结构性和功能性脑网络。(2)目前研究所构建的脑网络均为无向网络,有可能忽略脑结构和功能连接中重要的方向信息。(3)脑结构和功能是密不可分的,应尽量将结构性和功能性脑网络相结合而构建综合的脑网络。

参 考 文 献

- [1] Aarabi MH, Kamalian A, Mohajer B, Shandiz MS, Eqlimi E, Shojaei A, Safabakhsh H. A statistical approach in human brain connectome of Parkinson disease in elderly people using network based statistics. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2015:ID7319348.
- [2] Long D, Wang J, Xuan M, Gu Q, Xu X, Kong D, Zhang M. Automatic classification of early Parkinson's disease with multimodal MR imaging. PLoS One, 2012, 7:E47714.
- [3] Williams - Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker AR. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain, 2007, 130:1787-1790.
- [4] Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain

- functional networks. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3:E17.
- [5] Gu HY, Zhao W, Sun XJ, Lu Y. Observation of gray matter structures in patient with Parkinson disease using voxel-based morphometry and automatic segmentation techniques. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2015, 31:1168-1173.[谷何一, 赵卫, 孙学进, 鲁毅. 基于自动分割技术联合基于体素的形态学观察帕金森病脑灰质结构. *中国医学影像技术*, 2015, 31:1168-1173.]
- [6] Sun CR, Sun Y. Research on brain structure and multimodal functional magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *Yi Xue Xin Xi*, 2014, 21:77.[孙处然, 孙艳. 帕金森病患者的脑结构及功能多模态磁共振成像研究. *医学信息*, 2014, 21:77.]
- [7] Filoteo JV, Reed JD, Litvan I, Harrington DL. Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2014, 29:360-367.
- [8] Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Delfino M, Kulisevsky J, Gómez - Ansón B. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*, 2013, 8:E54980.
- [9] Hopes L, Grolez G, Moreau C, Lopes R, Ryckewaert G, Carrière N, Auger F, Laloux C, Petrucci M, Devedjian JC, Bordet R, Defebvre L, Jissendi P, Delmaire C, Devos D. Magnetic resonance imaging features of the nigrostriatal system: biomarkers of Parkinson's disease stages? *PLoS One*, 2016, 11: E0147947.
- [10] He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 2007, 17:2407-2419.
- [11] Schmitt JE, Lenroot RK, Wallace GL, Ordaz S, Taylor KN, Kabani N, Greenstein D, Lerch JP, Kendler KS, Neale MC, Giedd JN. Identification of genetically mediated cortical networks: a multivariate study of pediatric twins and siblings. *Cereb Cortex*, 2008, 18:1737-1747.
- [12] Lenroot RK, Bassett DS, Clasen LS, Giedd JN. Developmental changes in topographic properties of anatomical networks in children and adolescents. *NeuroImage*, 2009, 47 Suppl 1:39-41.
- [13] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large - scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28:4756-4766.
- [14] Zeighami Y, Ulla M, Iturria - Medina Y, Dadar M, Zhang Y, Larcher KM, Fonov V, Evans AC, Collins DL, Dagher A. Network structure of brain atrophy in de novo Parkinson's disease. *Elife*, 2015, 4:E08440.
- [15] Zhang D, Wang J, Liu X, Chen J, Liu B. Aberrant brain network efficiency in Parkinson's disease patients with tremor a multi-modality study. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:169.
- [16] Denis LB. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4:469-480.
- [17] Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies. A technical review. *NMR Biomed*, 2002, 15:468-480.
- [18] Prodoehl J, Li H, Planetta PJ, Goetz CG, Shannon KM, Tangonan R, Comella CL, Simuni T, Zhou XJ, Leurgans S, Corcos DM, Vaillancourt DE. Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism and essential tremor. *Mov Disord*, 2013, 28:1816-1822.
- [19] Deng B, Zhang Y, Wang L, Peng K, Han L, Nie K, Yang H, Zhang L, Wang J. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in Parkinson's disease patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2013, 28:154-164.
- [20] Zheng Z, Shemmassian S, Wijekoon C, Kim W, Bookheimer SY, Pouratian N. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35: 1325-1333.
- [21] Björnemo M, Brun A, Kikinis R, Westin CF. Regularized stochastic white matter tractography using diffusion tensor MRI// Dohi T, Kikinis R. MICCAI 2002. Heidelberg: Springer, 2002: 435-442.
- [22] Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen - Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*, 2013, 50:1077-1088.
- [23] Hagmann P, Kurrant M, Gigandet X, Thiran P, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP. Mapping human whole - brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS One*, 2007, 2:E597.
- [24] Crossley NA, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox PT, McGuire P, Bullmore ET. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 2014, 137 Pt 8:2382-2395.
- [25] Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 2008, 28:9239-9248.
- [26] He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, Evans A. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 2009, 132:3366-3379.
- [27] Liu S, Cai W, Liu S, Zhang F, Fulham M, Feng D, Pujol S, Kikinis R. Multimodal neuroimaging computing: a review of the applications in neuropsychiatric disorders. *Brain Inform*, 2015, 2:167-180.
- [28] Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia - Lorenzo D, Vidailhet M, Lehericy S. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2014, 7:206-220.
- [29] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:676-682.
- [30] Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, 2005, 15:676-682.
- [31] Liu B, Chen J, Liu X, Long Y, Chen ZG, Li NN. Observation on brain default mode network in patients with Parkinson disease. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2009, 25:1156-1159.[刘波, 陈俊, 刘岷, 龙玉, 陈志光, 李宁娜. 帕金森病静息态脑默认状态网络的观察. *中国医学影像技术*, 2009, 25: 1156-1159.]
- [32] Chen J, Liu B, Liu X, Chen ZG, Li NN, Luo XD. Functional MRI investigation of brain functional connectivity in resting-state of Parkinson's disease patients. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2009, 25:989-992.[陈俊, 刘波, 刘岷, 陈志光, 李宁娜, 雒晓东. 功能磁共振成像评价帕金森患者静息状态下脑功能连接. *中国医学影像技术*, 2009, 25:989-992.]
- [33] Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico - striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*, 2010, 20:1175-1186.
- [34] Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, Steinmetz H, Deichmann R, Roeper J, Hilker R. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 2011, 55:1728-1738.
- [35] Seibert TM, Murphy EA, Kaestner EJ, Brewer JB. Interregional correlations in Parkinson disease and Parkinson - related dementia with resting functional MR imaging. *Radiology*, 2012, 263:226-234.