

Resting-state fMRI observation of abnormal brain functional connectivity in patients with mild and moderate Alzheimer disease

LIU Yiqiu¹, SUN Man², CHEN Yuanyuan³, FU Xiuwei¹, MA Chunchao⁴, NI Hongyan^{5*}

(1. First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Department of Radiology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; 3. Academy of

Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072,

China; 4. Department of Neurology, 5. Department of Radiology,

Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes and differences of brain functional connectivity in patients with mild or moderate clinical Alzheimer disease (AD). **Methods** Totally 25 patients with mild AD (mild AD group), 25 with moderate AD (moderate AD group) and 25 normal controls (NC group) were enrolled and underwent resting-state fMRI (rs-fMRI). The whole brain cortex was divided into 116 regions, and the functional connection of each brain region was calculated. One-way ANOVA was used to analyze the differences of brain functional connectivity among the three groups. Two sample *t*-tests were then performed for each two pairs of groups when there was a significant difference. **Results** Compared with mild AD group, moderate AD group illustrated decreased functional connectivity within the cerebellum, etc. and the posterior cingulate cortex (PCC) connection with hippocampus, etc., and increased functional connectivity between bilateral hippocampus, as well as between PCC and mid-orbital of frontal gyrus, etc.. Compared with NC group, mild AD group illustrated increased functional connectivity in bilateral hippocampus and within the cerebellum vermis, decreased functional connectivity between PCC and the hippocampus, the middle frontal gyrus and the dorsolateral superior frontal gyrus, etc.. Moderate AD group illustrated functional connectivity decreased within the cerebellum, between PCC and hippocampus, the frontal gynecological area, etc., while the functional connectivity increased in the bilateral hippocampus, between PCC and mid-orbital of frontal gyrus, etc. (all $P < 0.05$). **Conclusion** There are differences in brain functional connectivity between patients with moderate and mild AD, including abnormal connections in the cerebellum and bilateral hippocampus, reduced connections in the posterior cingulate gyrus and weak compensation.

[Key words] Alzheimer disease; Brain; Magnetic resonance imaging; Resting state; Function connection

DOI:10.13929/j.1003-3289.201803187

静息态 fMRI 观察轻、中度阿尔茨海默病患者脑区功能连接异常

刘怡秋¹, 孙 曼², 陈元园³, 付修威¹, 马春潮⁴, 倪红艳^{5*}

(1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300070; 2. 天津医院放射科, 天津 300211; 3. 天津大学神经工程与

康复实验室, 天津 300072; 4. 天津市第一中心医院神经内科, 5. 放射科, 天津 300192)

[基金项目] 国家自然科学基金(30870713)、天津市自然科学基金(16JCYBJC25900)。

[第一作者] 刘怡秋(1990—), 女, 山西临县人, 在读硕士。研究方向: 脑功能成像。E-mail: lyqyiqiu@sina.com

[通信作者] 倪红艳, 天津市第一中心医院放射科, 300192。E-mail: nihyan@sina.com

[收稿日期] 2018-03-29 **[修回日期]** 2018-05-28

[摘要] **目的** 探讨轻、中度阿尔茨海默病(AD)患者全脑功能连接改变及差异。**方法** 对轻、中度 AD 患者(轻、中度 AD 组,各 25 例)及 25 名健康体检者(对照组,25 名)行静息态 fMRI。计算全脑 116 个脑区的功能连接,以单因素方差分析 3 组功能连接的差异,采用双样本 *t* 检验比较 2 组间功能连接对的差异。**结果** 与轻度 AD 组比较,中度 AD 组小脑内部及后扣带回与颞叶海马等的功能连接减低,双侧海马间、后扣带回与内侧眶部额上回等脑区功能连接增加。与对照组比较,轻度 AD 组双侧海马间、小脑蚓部间功能连接增加,后扣带回与颞部海马、眶部额中回及背外侧额上回等脑区功能连接减低;中度 AD 组表现为小脑内部以及后扣带回与颞部海马、眶部额中回等脑区功能连接减低,后扣带回与内侧眶部额上回以及双侧海马等脑区功能连接增加(P 均 <0.05)。**结论** 中度与轻度 AD 患者脑功能连接异常存在差异,包括小脑内、双侧海马间连接异常,后扣带回连接减低以及微弱代偿。

[关键词] 阿尔茨海默病;脑;磁共振成像;静息态;功能连接

[中图分类号] R749.16; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1328-05

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)即老年痴呆症,约占全部痴呆症患者的 60%~80%^[1],为渐进性神经退行性疾病,早期以记忆障碍为特征,随病程进展,认知等功能发生全面不可逆的损害。AD 痴呆期分为轻、中、重度三个等级^[2],目前关于影像学鉴别轻、中度 AD 的研究尚属少见。神经影像学研究认为 AD 是一种“失连接相关综合征”^[3]。静息态 fMRI 脑功能连接技术可揭示认知损害下患者潜在的神经解剖与神经病理生理的异常^[3-4],已为早期 AD 患者脑网络连接以及后扣带回、海马、杏仁核等脑区间的失连接提供了丰富证据^[5-6]。本研究分析轻、中度 AD 患者脑区功能连接改变及其差异,为研究 AD 进展的病理生理机制提供新的视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 12 月—2017 年 12 月于本院神经内科就诊的 AD 患者。纳入标准:①符合 2011 版美国国立神经病语言障碍卒中研究所和 AD 相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)“很可能 AD”的诊断标准^[7];②临床痴呆评估量表(clinical dementia rating, CDR)为 1 或 2 分;排除标准:①其他类型痴呆(血管性痴呆、额颞叶痴呆等);②服用改善认知功能药物治疗史。以本院健康体检者为健康对照(normal control, NC)组,年龄性别与 AD 患者相匹配。所有受试者均无 MR 检查禁忌,右利手,无脑部外伤史、脑器质性疾病史、神经系统病史、精神疾病现病史及既往史。最终入组受试者 75 人,包括轻度 AD 组(CDR=1)、中度 AD 组(CDR=2)及 NC 组(CDR=0)各 25 人。所有受试者临床信息和简易智能状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)资料见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 系统,32 通道头相控阵表面线圈。扫描期间嘱受试者闭目,保持清醒,无思维活动。固定头部,采用

表 1 3 组临床资料($n=25$)

组别	男/女 (例/名)	平均年龄 (岁)	受教育年限 (年)	MMSE 评分 (分)
轻度 AD 组	13/12	63.9±7.6	10.27±3.87	20.15±1.36
中度 AD 组	10/15	66.2±8.5	8.68±5.33	14.45±4.52
NC 组	14/11	65.5±10.2	9.58±5.33	28.92±0.71
χ^2/F 值	1.387	0.796	0.493	87.530
P 值	0.512	0.296	0.394	<0.001

EPI 序列获取静息态 fMRI, TR 2 000 ms, TE 31.4 ms, 翻转角 90°, FOV 230 mm×230 mm, 矩阵 96×96, 层厚 2.4 mm, 体素 2.4 mm×2.4 mm×2.4 mm, 无层间隔, 采用同时多层采集技术(simultaneous multi-slice, SMS), 加速因子 2, 采集轴位图像共 54 层, 200 个时间点, 扫描时间 6 min 48 s。采用 3D T1W (MP-RAGE 序列)矢状位扫描获取高分辨率结构像, TR 1 900 ms, TE 2.5 ms, TI 900 ms, 翻转角 90°, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 256×256, 层厚 1.0 mm, 无间隔, 体素 1 mm×1 mm×1 mm, 采集矢状位图像 176 层。

1.3 数据预处理 采用 Data Processing Assistant for Resting-State fMRI toolbox (<http://rfmri.org/DPARSF>)软件行图像预处理。剔除前 10 帧功能图像, 并进行时间校正、头动校正(头部平动位移超过 2 mm 或角度旋转超过 2°^[8])。经比较, 3 组头动差异无统计学意义(单因素方差分析, $P=0.40$)后, 遂将 T1 数据通过灰质、白质和脑脊液分割, 并配准到蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板标准空间, 重采样到 3 mm×3 mm×3 mm 大小的体素, 同时回归去除线性漂移、头动、白质以及脑脊液平均全局信号。对所有时间信号进行带通滤波(0.01~0.08 Hz)。最后采用 6 mm 半高全宽高斯核进行空间平滑。

1.4 构建全脑功能连接 基于静息态 fMRI 数据, 利

用自动解剖标定模板(automated anatomical labeling, AAL),将全脑划分为 116 个脑区,作为功能连接节点。提取每个节点脑区所包含体素的时间序列平均值,通过计算每对脑区间时间序列的 *Pearson* 相关系数(r 值),应用 *Fisher* r -to- z 变换将 r 值转化为 z 值,获得全脑功能连接的邻接矩阵。对受试者全脑功能连接的邻接矩阵行独立样本 t 检验,采用 FDR 校正获得有意义的功能连接。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析 3 组间年龄、教育年限、MMSE) 评分差异,组间两两比较采用 LSD(方差齐时)或 *Dunnett's* $T3$ (方差不齐时)检验。3 组性别比较采用 χ^2 检验。采用 Matlab 软件,以

单因素方差分析比较 3 组静息态 fMRI 脑区功能连接对数据的差异,对差异有统计学意义的脑区连接对采用双样本 t 检验比较任意 2 组间功能连接的差异。 $P < 0.05$ (FDR 校正)为差异有统计学意义。

2 结果

3 组受试者性别、年龄、受教育年限差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1;3 组间 MMSE 评分差异有统计学意义($P < 0.001$),组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

3 组后扣带回、海马、小脑等相关脑功能连接差异有统计学意义。图 1 为三维视图,显示单因素方差分析差异有统计学意义的脑区连接对以及双样本 t 检验两两比较的结果。

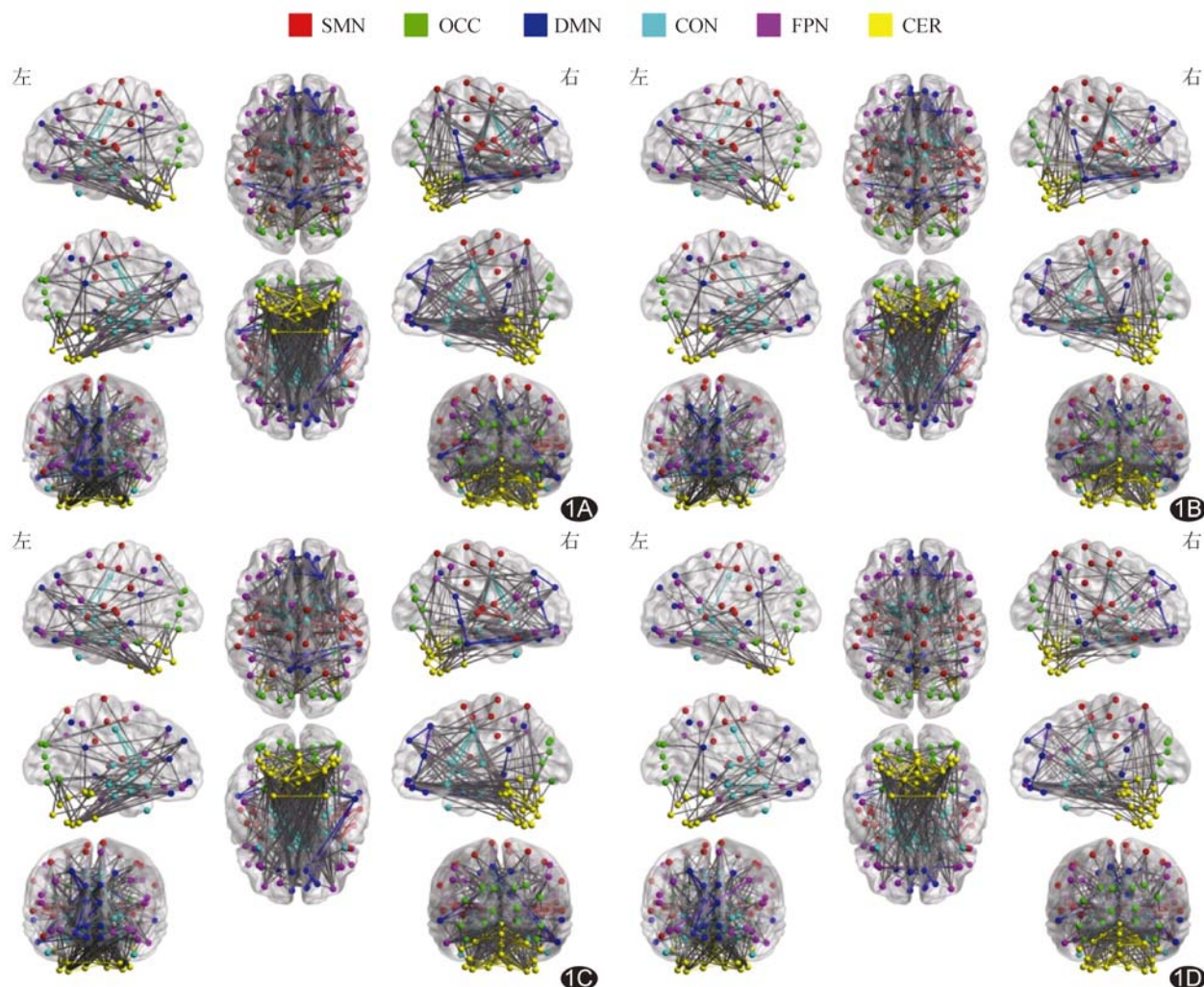


图 1 116 个脑区有功能连接差异的脑区连接对($P < 0.05$, FDR 校正) A. 3 组单因素方差分析功能连接有差异的脑区连接对; B. 轻度 AD 组与 NC 组比较的功能连接差异; C. 中度 AD 组与对照组比较存在功能连接差异; D. 中度 AD 组与轻度 AD 组比较存在功能连接差异 (颜色相同的节点表示分布于相同的脑网络; SMN: 感觉运动网络; OCC: 枕区网络; DMN: 默认模式网络; CON: 带状盖系统; FPN: 额顶网络; CER: 小脑网络)

与轻度 AD 组比较,中度 AD 组小脑内小脑蚓部间,小脑蚓部与小脑脚、杏仁核、后扣带回与颞部海马、眶额中回等脑区功能连接减低,双侧海马间、后扣带回与顶叶内侧眶部额上回等脑区功能连接增加(表 2);与 NC 组比较,轻度 AD 组双侧海马、小脑蚓部间连接增加,后扣带回与颞部海马、眶部额中回、背外侧额上回,海马与颞叶杏仁核等脑区功能连接减低(表 3)。相比 NC 组,中度 AD 组小脑蚓部,小脑脚,后扣带回与颞部海马、眶部额中回、部分额-颞部等脑区功能连接减低,后扣带回与内侧眶部额上回、双侧海马等脑区功能连接增加(表 4)。

表 2 中度 AD 组与轻度 AD 组双样本 *t* 检验比较
有差异的脑区连接对

连接对	AAL	脑区	统计结果	
			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
小脑蚓部 10 区	98	小脑	−4.918	0.035
小脑蚓部 6 区	94	小脑		
左侧海马	37	皮层下	2.854	0.038
右侧海马	38	皮层下		
眶部额中回	10	顶叶	−2.696	0.024
后扣带回	35	顶叶		
眶部额中回	9	颞叶	−2.606	0.025
前扣带和旁扣带脑回	31	顶叶		
眶部额中回	9	颞叶	2.271	0.020
内侧额上回	23	颞叶		
内侧眶部额上回	26	顶叶	2.037	0.038
后扣带回	35	顶叶		
海马	38	皮层下	−1.926	0.014
后扣带回	35	顶叶		
小脑 6 区	105	小脑	−1.781	0.038
小脑脚 2 区	115	小脑		
小脑蚓部 6 区	94	小脑	−1.546	0.010
小脑脚 2 区	115	小脑		
杏仁核	41	颞叶	−1.361	0.038
小脑脚 2 区	115	小脑		

3 讨论

本研究证实轻、中度 AD 患者全脑功能连接存在差异。与轻度 AD 组比较,中度 AD 组小脑内部功能连接减低,包括小脑蚓部、小脑脚及小脑脚区与杏仁核连接减低;而与 NC 组比较,轻度 AD 组小脑蚓部之间功能连接增加。既往研究^[9-10]发现 AD 患者和 AD 疾病小鼠模型的小脑存在与大脑类似的异常淀粉蛋白沉积改变。Franzmeier 等^[11]认为 AD 病理改变与脑功能连接异常有关联;Sang 等^[12]推测小脑本身不具特定的某一认知功能,但通过联合接受大脑皮层信息而参与对一系列皮层脑区信息的特定处理,进而发挥对认

表 3 轻度 AD 组与 NC 组双样本 *t* 检验比较
有差异的脑区连接对

连接对	AAL	脑区	统计结果	
			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
小脑蚓部 6 区	94	小脑	3.918	0.029
小脑蚓部 9 区	97	小脑		
左侧海马	37	皮层下	3.821	0.027
右侧海马	38	皮层下		
眶部额中回	9	颞叶	−3.796	0.013
后扣带回	35	顶叶		
眶部额中回	9	颞叶	−3.606	0.034
内侧眶部额上回	25	顶叶		
后扣带回	36	顶叶	−3.571	0.023
背外侧额上回	4	枕叶		
岛盖部额下回	12	颞叶	−3.237	0.020
后扣带回	35	顶叶		
海马	38	皮层下	−3.126	0.011
后扣带回	35	顶叶		
杏仁核	41	颞叶	−2.781	0.025
海马	37	皮层下		
三角部额下回	13	颞叶	2.621	0.014
右侧小脑角 1 区	114	小脑		
小脑 6 区	105	颞叶	2.561	0.026
小脑脚 2 区	115	小脑		

表 4 中度 AD 组与 NC 组双样本 *t* 检验比较
有差异的脑区连接对

连接对	AAL	脑区	统计结果	
			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
眶部额中回	9	颞叶	−5.182	0.014
小脑 6 区	104	小脑		
海马	37	皮层下	−5.086	0.049
后扣带回	35	顶叶		
三角部额下回	13	颞叶	−4.965	0.016
回直肌	27	顶叶		
眶部额中回	9	枕叶	−4.807	0.023
后扣带回	35	顶叶		
内侧眶部额上回	26	顶叶	4.168	0.045
后扣带回	36	顶叶		
顶上回	59	前额叶	4.768	0.024
小脑蚓部 10 区	98	小脑		
海马旁回	39	皮层下	−4.505	0.013
小脑 6 区	104	小脑		
左侧海马	37	顶叶	3.568	0.035
右侧海马	38	皮层下		
舌回	47	前额叶	−3.421	0.016
小脑 6 区	104	小脑		
小脑 6 区	105	小脑	−2.931	0.014
小脑脚 1 区	114	小脑		

知、情感等调控作用。本研究发现中度 AD 组小脑内部、尤其小脑蚓部间功能连接局部减低更明显,推测其

小脑、尤其是小脑蚓部较少参与认知过程的加工处理,即对高级认知功能信息的处理功能发生异常,提示中度 AD 患者存在小脑功能连接损害。

本研究发现轻度、中度 AD 患者海马的连接增加,轻度 AD 海马与颞部杏仁核连接减低。既往研究^[13]认为 AD 患者海马体萎缩最严重,与海马有脑功能连接的脑区部分体积也有一定程度萎缩。AD 患者双侧海马体积萎缩,海马间功能连接增加,以代偿认知功能减退;但海马与全局的功能连接减低^[14]。本研究发现中度 AD 患者双侧海马的同步活性持续增加,推测为对患者记忆功能减退的代偿。

本研究发现,与 NC 组比较,轻、中度 AD 组后扣带回与颞叶眶部额中回、海马的连接均减低,中度 AD 组伴后扣带回与部分额-颞部连接减低。后扣带是默认网络的重要中心节点。AD 患者默认网络功能连接下降的区域中,后扣带回的功能连接减低最为显著,而后扣带回功能连接减低与患者记忆减低严重程度成正比^[5,15]。本研究还发现中度 AD 患者后扣带回与内侧眶部额上回连接增加,推测其同时存在内侧眶部额上回连接环路的微弱代偿。

综上所述,与轻度 AD 比较,中度 AD 患者主要表现为小脑内功能连接减低以及海马、后扣带等相关功能连接异常改变。小脑功能连接异常在 AD 进程中起着较为重要的作用。

[参考文献]

- [1] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 2007, 69(24):2197-2204.
- [2] Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 1993, 43(11):2412-2414.
- [3] Teipel S, Grothe MJ, Zhou J, et al. Measuring cortical connectivity in Alzheimer's disease as a brain neural network pathology: Toward clinical applications. *J Int Neuropsychol Soc*, 2016, 22(2):138-163.
- [4] 王亮,于春水.静息状态脑功能连接磁共振成像的分析方法及应用. *中国医学影像技术*, 2008, 24(8):1277-1280.
- [5] Zhong Y, Huang L, Cai S, et al. Altered effective connectivity patterns of the default mode network in Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neurosci Lett*, 2014, 578:171-175.
- [6] Pasquini L, Scherr M, Tahmasian M, et al. Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(5):475-484.
- [7] Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):263-269.
- [8] Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 2013, 64:240-256.
- [9] Ciavardelli D, Silvestri E, Del Viscovo A, et al. Alterations of brain and cerebellar proteomes linked to Aβeta and tau pathology in a female triple-transgenic murine model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*, 2010, 1:e90.
- [10] Sepulveda-falla D, Matschke J, Bernreuther C, et al. Deposition of hyperphosphorylated tau in cerebellum of PS1 E280A Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2011, 21(4):452-463.
- [11] Franzmeier N, Dyrba M. Functional brain network architecture may route progression of Alzheimer's disease pathology. *Brain*, 2017, 140(12):3077-3080.
- [12] Sang L, Qin W, Liu Y, et al. Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *Neuroimage*, 2012, 61(4):1213-1225.
- [13] Kim J, Kim YH, Lee JH. Hippocampus-precuneus functional connectivity as an early sign of Alzheimer's disease: A preliminary study using structural and functional magnetic resonance imaging data. *Brain Res*, 2013, 1495:18-29.
- [14] Ahmed Z, Cooper J, Murray TK, et al. A novel in vivo model of tau propagation with rapid and progressive neurofibrillary tangle pathology: The pattern of spread is determined by connectivity, not proximity. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(5):667-683.
- [15] Zhang J, Guo Z, Liu X, et al. Abnormal functional connectivity of the posterior cingulate cortex is associated with depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:2589-2598.