

◆ 中枢神经影像学

Diffusion kurtosis imaging for evaluation on topological damages of gray matter structural network in patients with Parkinson disease

ZHU Siying¹, ZHANG Hongying¹, LYU Xiang², CHEN Lanlan², SHANG Songan¹, FU Jianxiong^{1*}

(1. Department of Medical Imaging Center, 2. Department of Neurology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of structural network of gray matter constructed based on diffusion kurtosis imaging (DKI) for evaluation on topological damages in patients with Parkinson disease (PD). **Methods** Totally 76 patients with PD (PD group) and 80 normal controls (NC group) were prospectively enrolled. The structural networks of gray matter were constructed based on DKI data of brain. The topological properties (global, nodal and modular) of structural network were compared between groups. **Results** In terms of global properties, the values of small world properties (γ , λ , σ) and characteristic path length in PD group were significantly higher, while local efficiency was significantly lower than those in NC group (all $P < 0.05$). In terms of nodal properties, PD group showed significantly decreased degree centrality and nodal efficiency of several nodes compared with those in NC group (Bonferroni correction, all $P < 0.0006$), mainly distributed in the basal ganglia, frontal lobe, parietal lobe and occipital lobe. In terms of modular connectivity, compared with NC group, extensive inter-modular connections as well as intra-modular connections within sensorimotor network, default mode network, fronto-parietal network and visual network significantly reduced in PD group (Bonferroni correction, all $P < 0.01$). **Conclusion** Structural network of gray matter derived from DKI could reflect topological alterations of network in patients with PD.

[Keywords] Parkinson disease; grey matter; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.004

弥散峰度成像评估帕金森病患者灰质结构网络拓扑学损伤

朱思颖¹, 张洪英¹, 吕翔², 陈兰兰², 尚松安¹, 傅剑雄^{1*}

(1. 苏北人民医院医学影像中心, 2. 神经内科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] **目的** 观察基于弥散峰度成像(DKI)构建的灰质结构网络评估帕金森病(PD)患者拓扑学损伤的价值。**方法** 纳入 76 例 PD 患者(PD 组)及 80 名健康受试者(NC 组), 基于颅脑 DKI 构建灰质结构网络; 对比组间结构网络拓扑属性(全局、节点、模块)的差异。**结果** 全局属性中, PD 组小世界属性(γ , λ , σ)及特征路径长度均大于(P 均 < 0.05)、而全局效率低于对照组($P < 0.05$); 节点属性中, PD 组多个核心节点的度中心性和节点效率低于对照组(Bonferroni 校正, P 均 < 0.0006), 主要分布于基底节、额叶、顶叶及枕叶。模块属性中, 相比对照组, PD 组存在广泛模块间连接减低, 以及感觉运动网络、默认模式网络、额顶叶网络和视觉网络模块内连接减低(Bonferroni 校正, P 均 < 0.01)。**结论** DKI 灰质结构网络能反映 PD 患者网络拓扑学改变。

[关键词] 帕金森病; 灰质; 磁共振成像

[中图分类号] R742.5; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)03-0337-04

[基金项目] 国家自然科学基金(82202120)、扬州市科技计划项目(YZ2022071)。

[第一作者] 朱思颖(1987—), 女, 江苏镇江人, 本科, 主治医师。研究方向: 神经影像学。E-mail: 373287102@qq.com

[通信作者] 傅剑雄, 苏北人民医院医学影像中心, 225001。E-mail: richfx@126.com

[收稿日期] 2023-09-25 **[修回日期]** 2023-11-19

帕金森病(Parkinson disease, PD)是以运动功能损伤为主要表现的神经退行性疾病,其主要病理改变为多巴胺能神经元进行性坏死及路易小体递进性播散^[1-2]。近年脑网络研究^[3-4]将 PD 定义为连接障碍综合征。有学者^[5]基于弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)从白质纤维角度分析 PD 脑结构网络异常改变,但该技术用于测定灰质、交叉纤维等复杂微环境中水分子运动时存在局限性。弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)可较好地弥补 DTI 的不足,且其峰度参数可用于评估 PD 患者深部灰质核团微结构复杂性损伤^[6]。本研究观察基于 DKI 构建的灰质结构网络评估 PD 患者拓扑学损伤的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入 2021 年 8 月—2023 年 8 月苏北人民医院 76 例 PD 患者(PD 组),男 45 例、女 31 例,年龄 41~83 岁、平均(64.7±10.7)岁;受教育年限 9.0(9.0,12.0)年,病程 3.5(2.0,9.8)年;均符合国际运动障碍学会诊断 PD 标准^[7],Hoehn-Yahr(H-Y)分期为 I~II 期,并接受 4 周及以上稳定抗 PD 治疗。排除标准:①合并其他神经、精神或全身性疾病;②存在主观认知损伤,且简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分<27 分;③MR 禁忌证或无法配合扫描。同期招募 80 名与 PD 组基本资料相匹配的健康受试者作为正常对照(normal control, NC)组,男 40 名、女 40 名,年龄 50~81 岁、平均(62.9±7.0)岁;受教育年限 12.0(9.0,16.0)年。本研究获得院伦理委员会批准,检查前所有受试者均签署知情同意书。对全部受试者行 MMSE;对 PD 患者进行统一 PD 综合评分量表第三部分(unified PD rating scale-III, UPDRS-III)评分及 H-Y 分期。嘱 PD 患者停药 24 h 以上接受安排于量表评分当日的颅脑 MR 扫描。

1.2 仪器与方法 采用 GE MR750 3.0T MR 仪、8 通道头部线圈。嘱受试者仰卧,佩戴眼罩及降噪耳塞,平静状态下保持清醒、闭目;以海绵软垫固定其头部;扫描参数:DKI, TR 5 800 ms, TE 100 ms, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 100×100, b 值=0、1 250 和 2 500 s/mm², 弥散梯度方向 3 个 0, 层数 35, 扫描时间 5 min 30 s;三维 T1WI, TR 12.0 ms, TE 5.1 ms, TI 450 ms, FA 15°, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 256×256, 层厚 1 mm, 层数 172, 层间距 0, 扫描时间 5 min 20 s。

1.3 数据处理及拓扑分析 采用 Diffusion Kurtosis Estimator (DKE, <http://www.nitrc.org/projects/dke>)

软件、Matlab 2018a 软件对 DKI 数据进行预处理:①行涡流校正,并控制头动范围平移<2 mm 或旋转<2°;②以 DKE 软件中以线性最小二乘法^[8]解算平均峰度(mean kurtosis, MK);③依据自动解剖标记模板选取 90 个脑区(左、右侧各 45 个),针对个体 T1 数据进行空间变换和图像配准,将各脑区映射至个体空间,以个体脑区作为网络节点;④采用 DKE 软件中的纤维追踪模块进行追踪,设定角度<35°或各向异性分数<0.1,以每对节点之间的平均 MK 值作为网络的边,获得 90×90 加权矩阵,随后设定网络稀疏度为 10%~30%、步长为 1%^[9],对每个脑相关性矩阵行二值网络分析。

以 GRETNA 2.0 软件包(<http://www.nitrc.org/projects/gretna/>)分析网络的拓扑属性,包括全局属性[小世界网络属性(γ 、 λ 、 σ)、聚类系数、特征路径长度、全局效率及局部效率]和节点属性[介数中心度、度中心性(degree centrality, DC)及节点效率]。将各节点分为 5 个模块,包括感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、额顶叶网络(fronto-parietal network, FPN)、视觉网络(visual network, VN)及皮质下网络(subcortical network, SN),用于分析模块内连接和模块间连接属性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行独立样本 t 检;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,行 Mann-Whitney U 检验。采用 χ^2 比较组间性别, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。获取每个拓扑属性在设定稀疏度取值范围内的曲线下面积(area under the curve, AUC),以年龄、性别、受教育年限为协变量,以 GRETNA 软件包中的双样本 t 检验比较组间网络拓扑属性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,其中节点属性和模块化属性统计结果需通过 Bonferroni 校正,校正后分别以 $P < 0.0006$ 、 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。以年龄、性别、受教育年限为协变量,采用 Spearman 相关性分析评价 PD 组与 NC 组存在显著差异的参数值与临床量表评分的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, Bonferroni 校正 $P < 0.003$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 组间年龄、性别、受教育年限、MMSE 评分差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.33$, $P = 0.22$; $t = 1.24$, $P = 0.25$; $Z = -1.12$, $P = 0.26$; $Z = -0.98$, $P = 0.33$)。PD 组 UPDRS-III 评分为(23.24±13.02)分, H-Y 分期为(1.47±0.57)期。

2.2 全局拓扑属性 PD 组与 NC 组小世界属性在设定稀疏度范围内的变化趋势均为 $\gamma > 1, \lambda \approx 1$ 且 $\sigma > 1$ 。PD 组 γ, λ, σ 、特征路径长度的 AUC 均大于、而全局效率的 AUC 则低于 NC 组 ($P < 0.05$), 见表 1 及图 1。PD 组全局拓扑属性与临床量表评估结果均无明显相关性 (P 均 > 0.05)。

2.3 节点拓扑属性 PD 组双侧顶上回、双侧额上回、双侧额下回、双侧枕上回、双侧楔叶、双侧丘脑、左侧辅助运动区、左侧楔前叶、左侧枕中回、左侧中央旁小叶、右侧枕下回、右侧中扣带回、右侧前扣带回的 DC 及节点效率均低于 NC 组 (Bonferroni 校正, P 均 < 0.0006); 组间各脑区介数中心度差异均无统计学意义 (Bonferroni 校正, P 均 > 0.0006), 见图 1。PD 组左侧枕上回和右侧丘脑的节点效率均与 UPDRS-III 评分呈负相关 ($r = -0.25, -0.23, P = 0.03, 0.04$), 但未通过 Bonferroni 校正。

2.4 模块拓扑属性 PD 组 SMN-DMN、SMN-FPN、SMN-VN、DMN-FPN、DMN-VN、FPN-VN、FPN-SN 及 VN-SN 模块间连接均低于 NC 组 (Bonferroni 校正, P 均 < 0.01), SMN、DMN、FPN 及 VN 模块内连接均低于 NC 组 (Bonferroni 校正, P 均 < 0.01), 见图 2。PD 组模块间连接、模块内连接与临床量表评分结果均无明显相关 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

本研究发现 PD 组及 NC 组均呈现小世界属性, 表明基于 MK 构建的结构网络与其他层次脑网络(功能、

白质结构及代谢)的基本属性一致^[10-11], 均符合神经网络生物学特征。相比 NC 组结构网络的高效率状态, 尽管疾病情况 PD 患者仍处于小世界网络, 但其结构网络的平衡性(σ)已发生病理变化, 具体表现在功能整合下降(低 Eglob 值、高 λ 值和高 L_p 值)及功能分离能力增强(高 γ 值); 而 PD 患者结构网络全局属性参数发生变化意味着其信息整体传输效率减低及信息局部处理能力上升。既往相关研究^[9, 12]亦未发现 PD 患者存在全局拓扑属性改变, 且推测结构网络改变相对滞后于功能网络, 可能原因在于灰质是病理损伤的首要效应位点, 白质则随后出现相应改变, 有待后续进一步探讨。

WANG 等^[13]认为将 DKI 用于评定 PD 患者灰质微结构损伤、解释致病机制及临床诊断等具有可行性。后续研究^[6]针对 PD 患者皮质下灰质核团, 着重强调 MK 值可作为 DKI 的特征峰度指标用于精确量化组织微结构。但 PD 神经退行性过程是在病理驱动下发生, 先后多个功能性脑区参与信息交互能力下降, 继而在全局层面出现以运动功能障碍为主的临床症状^[14]。本研究基于 MK 参数分析 PD 患者结构网络节点拓扑属性, 发现多个节点存在属性损伤, 分布于基底节、额叶、顶叶及枕叶等处, 可损伤患者运动功能, 且灰质核团及皮质受累也与 Braak 病理分期理论中 α -突触核蛋白在时间及空间上的阶段性播散路径较为对应^[15]。上述节点广泛损伤可在一定程度上解释 PD 异质性, 也为将 DKI 用于全脑奠定了基础。

本研究将脑网络全部节点划分为 5 个功能模块,

表 1 PD 组与 NC 组灰质结构网络全局拓扑属性比较

组别	小世界属性			聚类系数	特征路径长度	全局效率	局部效率
	γ	λ	σ				
PD 组	0.57±0.06	0.22±0.01	0.52±0.05	0.09±0.01	0.44±0.03	0.09±0.01	0.13±0.01
NC 组	0.53±0.05	0.21±0.01	0.49±0.04	0.09±0.01	0.42±0.02	0.10±0.01	0.13±0.01
t 值	4.110	3.345	4.012	-0.709	3.741	-3.871	-1.947
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.479	<0.001	<0.001	0.056

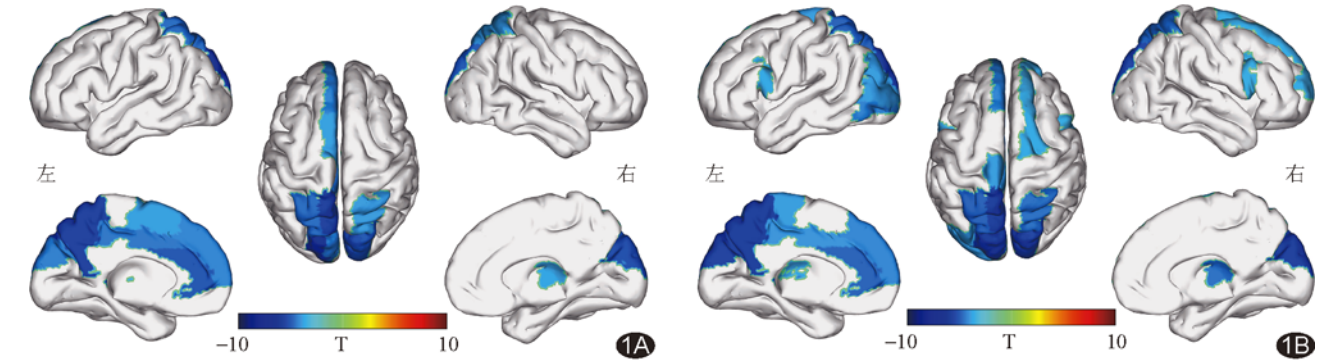


图 1 PD 组与 NC 组灰质结构网络节点拓扑属性差异图 A. DC; B. 节点效率 (蓝色区域代表 PD 组节点拓扑属性低于 NC 组脑区)

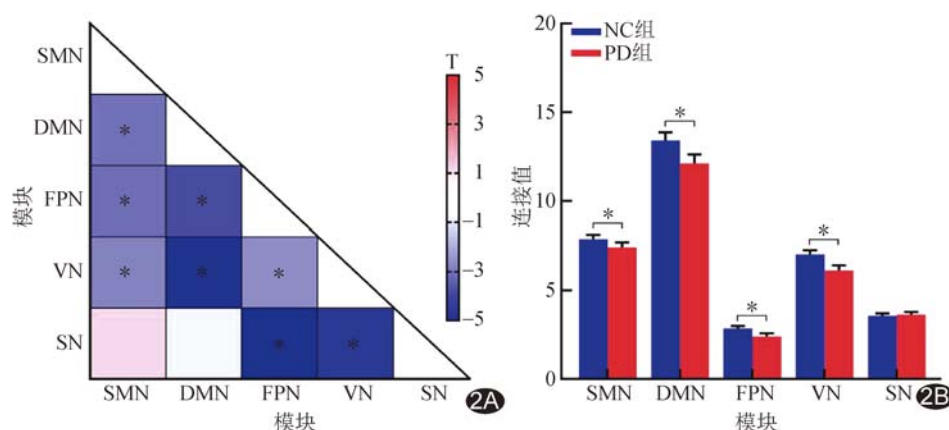


图2 PD组与NC组灰质结构网络模块拓扑属性差异分析 A. 模块间连接; B. 模块内连接 (*表示组间差异有统计学意义)

对应运动信息感控(SMN)、高阶信息处理(DMN、FPN)、视觉信息整合(VN)及多元信息调制(SN),发现PD组多个模块内及模块间连接异常减低,提示PD患者运动损伤不仅局限于运动功能异常,更可能为全脑多功能模块连接紊乱状态下发生于高级认知过程与初级感觉运动功能之间的复杂病理性改变。此外,既往功能脑网络拓扑学研究^[16]报道,早-中期PD患者存在模块间连接病理性受损及代偿性增强,而本研究仅见模块连接呈下降趋势。参照组织结构与功能间的耦合机制,上述不同可解释为功能网络动态性重塑(可逆性)与结构网络病理性损伤(不可逆性)之间的差异。

综上所述,DKI可用于结构网络研究,有助于探索运动功能损伤状态下PD异常网络拓扑学改变。但本研究样本量偏小,且难以去除多巴胺能药物的影响。未来将通过纵向研究、采用详细临床量表进行系统分析,为探讨脑网络紊乱机制提供更多信息。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:朱思颖查阅文献、研究设计和实施、数据分析、撰写和修改文章;张洪英研究设计、图像分析、修改文章;吕翔和陈兰兰研究实施、数据和统计分析;尚松安指导、研究设计、数据分析、经费支持、审阅文章;傅剑雄指导、研究设计、数据分析、修改和审阅文章。

[参考文献]

- [1] HALJE P, BRYN I, MARIMAN J J, et al. Oscillations in cortico-basal ganglia circuits: Implications for Parkinson's disease and other neurologic and psychiatric conditions [J]. J Neurophysiol, 2019, 122(1):203-231.
- [2] 曹家骏,屈明睿,高冰冰,等.基于体素形态学测量评估帕金森病伴抑郁患者脑灰质体积变化及其与抑郁程度的关系[J].中国医学

影像技术, 2023, 39(9):1316-1321.

- [3] ZENG W, FAN W, KONG X, et al. Altered intra- and inter-network connectivity in drug-naive patients with early Parkinson's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:783634.
- [4] 操纵,余永强,陈先文,等.静息态功能MRI观察帕金森病伴疲劳患者局部一致性及功能连接[J].中国医学影像技术, 2021, 37(12):1814-1818.
- [5] JIN C, YANG L, QI S, et al. Structural brain network abnormalities in Parkinson's disease with freezing of gait [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:944925.
- [6] GAO B, ZHOU Y, MIAO Y, et al. Diffusion kurtosis imaging of microstructural changes in gray matter nucleus in Parkinson disease [J]. Front Neurol, 2020, 11:252.
- [7] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2015, 30(12):1591-1601.
- [8] TABESH A, JENSEN J H, ARDEKANI B A, et al. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging [J]. Magn Reson Med, 2011, 65(3):823-836.
- [9] GUAN X, ZHANG Y, WEI H, et al. Iron-related nigral degeneration influences functional topology mediated by striatal dysfunction in Parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2019, 75:83-97.
- [10] LI N, LEI D, PENG J, et al. Brain network topology and future development of freezing of gait in Parkinson's disease: A longitudinal study [J]. J Neurol, 2022, 269(5):2503-2512.
- [11] PEREIRA J B, AARSLAND D, GINESTET C E, et al. Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(8):2980-2995.
- [12] LI C, HUANG B, ZHANG R, et al. Impaired topological architecture of brain structural networks in idiopathic Parkinson's disease: A DTI study [J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(1):113-128.
- [13] WANG J J, LIN W Y, LU C S, et al. Parkinson disease: Diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging [J]. Radiology, 2011, 261(1):210-217.
- [14] 宋宸蝶,周繁,廖海燕,等.震颤型与强直型帕金森病静息态脑功能度中心性的差异 [J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(2):166-170.
- [15] BRAAK H, del TREDICI K, RUB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2):197-211.
- [16] SHANG S, ZHU S, WU J, et al. Topological disruption of high-order functional networks in cognitively preserved Parkinson's disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(2):566-576.