❖医学物理与工程学

Changing patterns of cortical metrics during cognitive decline in Alzheimer's disease patients

YAN Yueming[1], WEI Jing[2], WANG Bin[2], YANG Yanli[2], ZHANG Chaofeng[1*]
(1. College of Biomedical Engineering, 2. College of Information and Computer, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the changing patterns of different cortical metrics during the cognitive decline in Alzheimer's disease (AD) patients using surface based morphometric (SBM). **Methods** Totally 36 AD patients, 32 mild cognitive impairment (MCI) patients and 28 cognitively normal subjectswere selected from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) database, and their mini-mental state examination (MMSE) scores were recorded. Based on structural T1WI, the cortical subsurface morphological metrics, including Gaussian curvature (K), intrinsic curvature index (ICI), mean curvature (H), folding index (FI), average cortical thickness (ACT) and cortical volume (CV) were obtained for comparing differences in morphological indicators and screening ROI being significantly different among 3 groups. Taken age, gender, education years, total intracranial volume and group as covariates and MMSE score as predictor, linear regression analysis and quadratic regression analysis were used to identify and compare changing patterns of different metrics in the process of cognitive decline. **Results** During the process of cognitive decline, the curvature metrics of K, ICI, H and FI on the cortical subsurface showed generally upward trends, while ACT and CV showed downward trends, but metrics of some ROI showed non-linear changes. Different morphology metrics of the same ROI might have different changing patterns. **Conclusion** The cortical subsurface curvature metrics showed upward trends with cognitive decline of AD patients, and the changing patterns might be different from that of ACT and CV.

[**Keywords**] Alzheimer disease; magnetic resonance imaging; morphometry
DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2022.06.028

阿尔茨海默病患者认知衰退过程中皮质指标变化模式

闫岳铭[1]，魏　静[2]，王　彬[2]，杨艳丽[2]，张朝峰[1*]
（1. 太原理工大学生物医学工程学院，2. 信息与计算机学院，山西 太原　030024）

[**摘　要**] **目的**　基于表面形态学测量(SBM)技术评价阿尔茨海默病(AD)患者认知衰退过程中脑皮质指标的变化模式。**方法**　于阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据库中选取 36 例 AD、32 例轻度认知障碍(MCI)及 28 名认知正常受试者，记录其简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分结果。基于脑结构 T1WI 获取皮质下表面形态学指标，包括高斯曲率(K)、内在曲率指数(ICI)、平均曲率(H)、折叠指数(FI)、平均皮质厚度(ACT)及皮质体积(CV)，比较组间形态学指标差异，筛选差异显著的 ROI；以年龄、性别、受教育年限、颅内体积及组别作为协变量，以 MMSE 评分作为预测变量，采用线性回归分析和二次回归分析判断并比较各指标在认知下降过程中的变化模式。**结果**　认知衰退过程中，皮质下表面 K、ICI、H 及 FI 曲率指标总体呈上升趋势，ACT、CV 呈下降趋势，且部分 ROI 的指标存在非线性变化，而同一 ROI 的不同

[**基金项目**] 山西省基础研究计划(202103021224070)、国家重点研发计划(2018AAA0102604)、山西省回国留学人员科研项目(2021-036、2021-039)。
[**第一作者**] 闫岳铭(1997—)，男，山西忻州人，在读硕士。研究方向：医学影像分析。E-mail: yanyueming0964@link.tyut.edu.cn
[**通信作者**] 张朝峰，太原理工大学生物医学工程学院，030024。E-mail: zhangchaofeng@tyut.edu.cn
[**收稿日期**] 2021-09-16　　[**修回日期**] 2021-12-15

形态学指标变化模式不同。**结论** 随认知下降,AD 患者曲率指标呈上升趋势,且变化模式与 ACT、CV 存在差异。

［**关键词**］ 阿尔茨海默病;磁共振成像;形态计量法

［**中图分类号**］ R742;R445.2 ［**文献标识码**］ A ［**文章编号**］ 1003-3289(2022)06-0917-06

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为神经退行性疾病[1],目前尚无针对性治疗方案。早期诊断 AD 及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)具有重要意义。基于体素的形态学测量(volume based morphometry, VBM)[2]及利用非线性配准的基于表面形态学测量(surface based morphometry, SBM)[3]均可用于评价人类大脑结构变化,后者可量化皮质区域表面沟回的细微形态学特征[4],相比前者更为精确。高斯曲率(Gaussian curvature, K)、平均曲率(mean curvature, H)可反映皮质不同区域发育差异[5]及皮质间相关性[6]。本研究采用 SBM 技术评价 AD 患者认知衰退过程中不同皮质指标(cortical metrics, CM)的变化模式。

1 资料与方法

1.1 数据来源 研究数据来自阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)公共数据库(http://adni.loni.usc.edu/)。纳入标准:AD 组,简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 20~26 分,临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)结果为 0.5 或 1,符合诊断 AD 标准[7];MCI 组,MMSE 评分≥24 分,CDR 结果为 0.5,经韦氏记忆量表判定存在主客观记忆损伤,其他认知领域无明显损害;对照组,年龄相匹配,认知正常,MMSE 评分≥24 分,CDR 结果为 0。AD 组 36 例,MCI 组 32 例,对照组 28 名。

1.2 仪器与方法 以 Siemens 3.0T MR 仪采集脑结构高分辨率 T1WI,参数:快速梯度回波序列,TR 2 300 ms,TE 3.0 ms,TI 900 ms,FA 90°,矩阵 240×256,层厚 1.0 mm。

1.3 图像处理 基于 T1WI 采用 FreeSurfer v.6.0.0 开源软件(https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/)以 recon-all 命令三维重建皮质表面,以 Desikan-Killiany ROI 分割模板将其分割为 68 个 ROI,计算其平均皮质厚度(average cortical thickness, ACT)、皮质体积(cortical volume, CV)及曲率指标。曲率指标中,K 为曲面内在度量,$K=k_1\times k_2$,k_1为大脑皮层任一点的纵向曲率(最大值),k_2为横向曲率(最小值);内在曲率指数(intrinsic curvature index, ICI)代表皮质光滑程度,ICI=MAX(K,0);H 用于度量曲面在空间中弯曲程度[6],$H=(k_1+k_2)/2$;折叠指数(folding index, FI)代表皮质的折叠程度,$FI=|k_1|\times|k_1-k_2|$;其中 K 和 ICI 为内在曲率,H 和 FI 为外在曲率。将 ROI 内所有顶点某指标的平均值作为其指标值,并认为 ROI 尺度上内在曲率代表其差异程度,该值越大则表面差异越大;外在曲率代表 ROI 折叠程度,该值越大则表面折叠程度越强。本研究针对皮质下表面曲率进行评价(图 1)。

1.4 统计学分析 采用 R 4.0.2 及 R Studio 2016 软件,以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布且方差齐的计量资料,以单因素方差分析比较组间年龄及 ICV 差异;以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布且方差不齐的计量资料,采用 Kruskal-Wallis 检验比较组间受教育年限与 MMSE 评分差异;以频数表示计数资料,采用 χ^2 检验比较组间性别差异。采用 3 样本置换检验比较组间 6 个指标的差异,同时进行 2 样本置换检验,经 *FDR* 校正,以 3 样本置换检验、2 样本置换检验(至少 1 个具有统计学差异)同时存在差异的 ROI 为组间差异具有统计学意义($P<0.05$),并用于回归分析。以年龄(age)、性别(sex)、受教育年限(EDU)、颅内体积(intracranial volume, ICV)及组别(GROUP)作为协变量,MMSE 评分作为预测变量,将各 ROI 的 CM 作为响应变量构建一般线性回归模型。对 CM 的二次项和一次项同时以模型 1 进行回归:$CM=\alpha_1\times MMSE^2+\alpha_2\times MMSE+\alpha_3\times age+\alpha_4\times sex+\alpha_5\times EDU+\alpha_6\times ICV+\alpha_7\times GROUP$。

将二次回归方程与二次项回归系数均具有统计学意义判定为该指标在认知变化过程中属二次变化,否则去掉二次项,以模型 2 进行回归分析:$CM=\beta_1\times MMSE+\beta_2\times age+\beta_3\times sex+\beta_4\times EDU+\beta_5\times ICV+\beta_6\times GROUP$。若线性回归方程与一次项回归系数均具有统计学意义,则属线性变化。结构指标变化梯度随认知逐渐衰退而发生改变,如疾病前期变化速度慢、后期变化速度快,表现为 U"形"上升和倒"U"形下降,提示该指标反映疾病后期认知变化的能力更佳;反之,"U"形下降和倒"U"形上升表示该指标反映疾病前期认知变化更为敏感(图 2)。以不同 ROI 中变化类型相同的同一指标的平均值作为响应变量纳入对应方程进

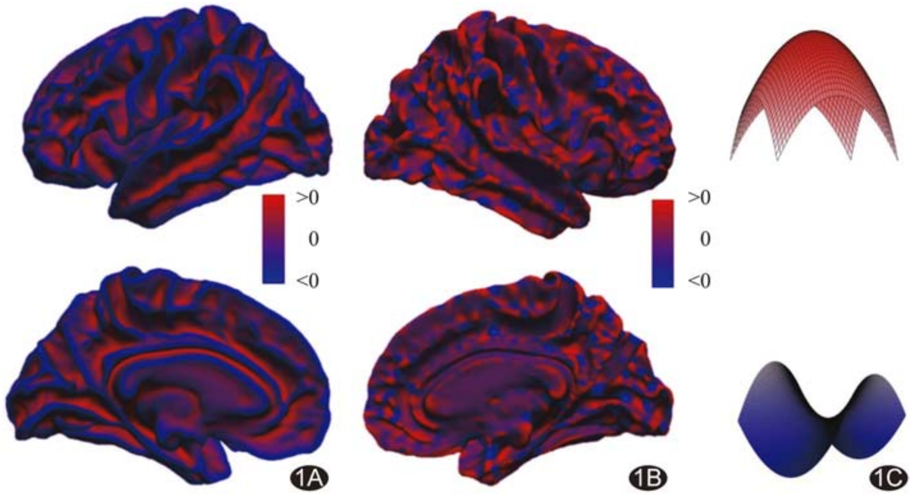

图 1　皮层曲率指标示意图　A.大脑皮质下表面 H 三维脑表面渲染图(数值色带对应每一处的 H,红色代表正值,颜色越深则值越大,蓝色代表负值,颜色越深则值越小); B.大脑皮质下表面毫米尺度 K 三维脑表面渲染图(数值色带对应每一处的 K,红色为正,蓝色为负); C.K 示意图,分别代表 K 为正值及负值时的几何意义(红色表示中心处皮质扩张大于边界处,蓝色表示边界皮质扩张大于中心处,其绝对值越大,则皮质表面形态差异程度越大)

行回归分析,计算回归模型的调整 R^2(代表响应变量变异中可由预测变量解释部分所占比例,即模型的解释力,其值越接近 1 则模型越佳)、赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC,代表可权衡模型的复杂度及拟合数据的优良性,其值越小代表模型拟合效果越佳)及贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC,考虑样本数量,可防止模型复杂度过高,其值越小代表模型拟合效果越佳)。

2　结果

2.1　基本资料　3 组受试者受教育年限及 MMSE 评分差异均有统计学意义(P 均<0.05),年龄、性别及 ICV 差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表 1。

2.2　回归分析　随 MMSE 评分降低,大部分皮质区域出现不同程度萎缩(图 3),皮层下表面 K、ICI、H 及 FI 呈上升趋势。见表 2。

对同一指标所有呈线性变化的 ROI 取平均值,以 MMSE 评分对各平均值进行回归分析,结果显示除 FI 外,其余 5 个指标的线性回归均具有显著性(P 均<0.05);其中 CV 回归模型的调整 R^2、AIC 及 BIC 最大;ACT 与 K 的调整 R^2 略稍低于 CV,而二者 AIC 及 BIC 远低于 CV;ICI 与 H 的调整 R^2 最低,H 的 AIC、BIC 值最低(表 3)。

对同一指标的所有非线性变化的 ROI 取平均值,以 MMSE 评分对各平均值进行回归分析,结果显示 6 个指标的非线性回归均具有显著性(P 均<0.05),CV 的调整 R^2、AIC 与 BIC 仍最大;K、ACT 的调整 R^2 相近,二者 AIC、BIC 均低于 CV;H、ICI 的调整 R^2 最小。除 H 非线性回归的调整 R^2 较其线性回归有所上升外,其余指标的调整 R^2 均稍低于各自指标的平均值线性回归结果(表 4)。

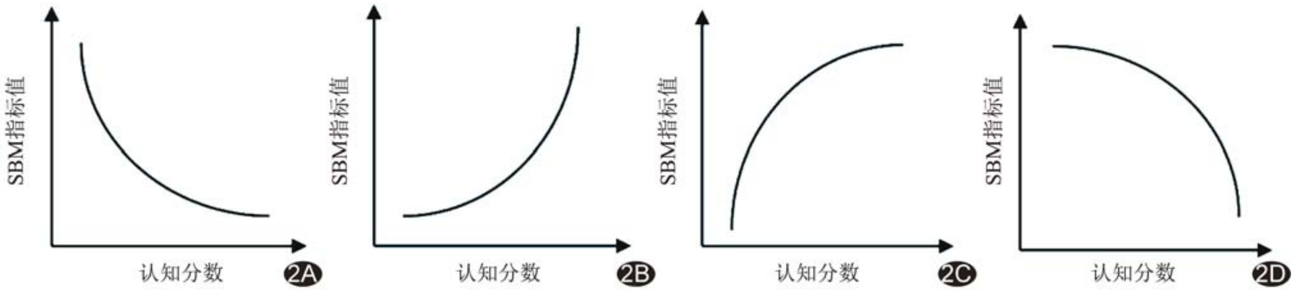

图 2　SBM 指标随认知分数下降二次变化类型示意图　A."U"形下降; B."U"形上升; C.倒"U"形上升; D.倒"U"形下降

表 1　AD、MCI 患者与对照者基本资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例/名)		受教育年限	ICV($\times10^5$ mm^3)	MMSE 评分
		男	女			
AD 组(n=36)	74.8±8.9	20	16	16.0(16.0,14.0)	15.12±1.67	23.0(25.0,20.0)
MCI 组(n=32)	76.6±9.6	17	15	16.0(17.5,13.0)	15.49±1.82	27.0(29.5,26.0)
对照组(n=28)	72.8±7.8	13	15	18.0(18.5,15.0)	15.66±1.45	29.0(30.0,28.0)
$F/\chi^2/H$ 值	1.44	0.01		8.89	0.92	44.76
P 值	0.24	0.99		0.01	0.40	<0.01

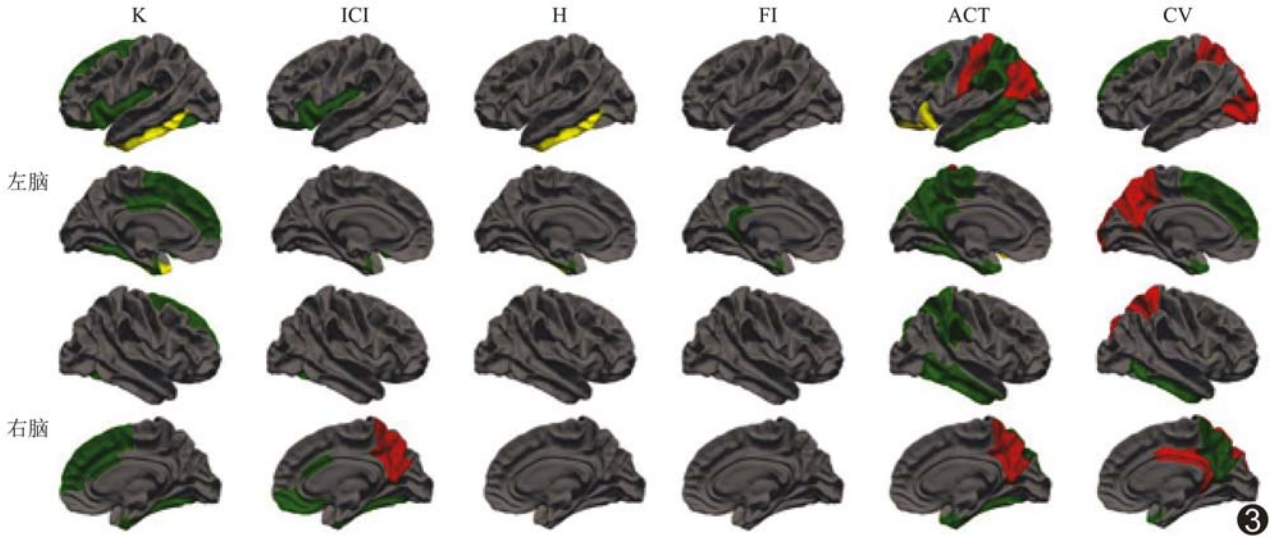

图 3　皮质下表面曲率指标与 ACT、CV 变化趋势对比图　(绿色：线性变化；红色："U"形变化；黄色：倒"U"形变化；灰色：无显著上升或下降趋势)

表 2　脑皮质各 ROI 不同 CM 变化趋势

脑区	皮质内在曲率		皮质外在曲率		ACT	CV
	K	ICI	H	FI		
颞叶						
左嗅皮质	线性(↑)	线性(↑)	线性(↑)	线性(↑)	线性(↓)	线性(↓)
右嗅皮质	线性(↑)	—	—	—	线性(↓)	—
左梭状回	线性(↑)	—	—	—	线性(↓)	—
右梭状回	线性(↑)	线性(↑)	—	—	线性(↓)	—
左颞下回	倒"U"(↑)	—	倒"U"(↑)	—	线性(↓)	—
右颞下回	—	—	—	—	线性(↓)	线性(↓)
左颞中回	—	—	—	—	线性(↓)	—
右颞中回	—	—	—	—	线性(↓)	—
左颞极	倒"U"(↑)	—	—	—	线性(↓)	线性(↓)
右颞极	—	—	—	—	线性(↓)	线性(↓)
顶叶						
左顶叶下回	—	—	—	—	"U"形(↓)	—
左扣带回峡部	—	—	—	线性(↑)	线性(↓)	—
右扣带回峡部	—	—	—	—	—	"U"形(↓)
左中央后回	—	—	—	—	"U"形(↓)	—
左扣带回后部	线性(↑)	—	—	—	—	—
右扣带回后部	—	—	—	—	—	"U"形(↓)
左楔前叶	—	—	—	—	线性(↓)	"U"形(↓)
右楔前叶	—	"U"形(↑)	—	—	"U"形(↓)	线性(↓)
左顶叶上回	—	—	—	—	线性(↓)	"U"形(↓)
右顶叶上回	—	—	—	—	线性(↓)	"U"形(↓)
左缘上回	—	—	—	—	线性(↓)	—
右缘上回	—	—	—	—	线性(↓)	—
额叶						
右前扣带回上部	线性(↑)	线性(↑)	—	—	—	—
左额中回上部	—	—	—	—	线性(↓)	—
左外侧眶额	线性(↑)	线性(↑)	—	—	倒"U"(↓)	—
右内侧眶额	—	线性(↑)	—	—	—	—
左旁中央小叶	—	—	—	—	线性(↓)	—
左额上回	线性(↑)	—	—	—	—	线性(↓)
右额上回	线性(↑)	—	—	—	—	—
枕叶						
左枕叶外侧	—	—	—	—	—	"U"形(↓)
岛叶						
左岛回	线性(↑)	线性(↑)	—	—	—	—

表 3 ROI 各指标平均值的线性回归结果比较

指标	回归类型	F 值	MMSE 回归系数	t 值	调整 R^2	AIC	BIC
K	线性(↑)	13.15*	−0.00	−4.32*	0.49	−698.86	−676.26
ICI	线性(↑)	6.89*	−0.07	−3.05*	0.31	183.96	206.56
H	线性(↑)	4.15*	−0.00	−3.22*	0.19	−521.17	−498.28
FI	线性(↑)	4.41*	−0.24	−1.69	0.21	528.46	551.25
ACT	线性(↓)	17.04*	0.02	5.02*	0.55	−142.41	−119.52
CV	线性(↓)	37.85*	72.48	4.42*	0.74	1 439.20	1 462.09

注:*:$P<0.01$

表 4 ROI 各指标平均值的非线性回归结果比较

指标	回归类型	F 值	$MMSE^2$ 回归系数	t 值	调整 R^2	AIC	BIC
K	倒“U”(↑)	5.36*	−0.00	−2.13#	0.27	−599.74	−574.30
ICI	“U”形(↑)	2.37#	0.01	2.29#	0.11	−142.41	−119.52
H	倒“U”(↑)	3.79*	−0.00	−2.33#	0.20	−611.11	−586.11
ACT	“U”形(↓)	7.74*	0.00	2.67*	0.37	−171.39	−145.96
	倒“U”(↓)	4.09*	−0.00	−2.02#	0.21	−102.15	−76.82
CV	“U”形(↓)	20.54*	9.15	3.29*	0.63	1 466.54	1 491.87

注:*:$P<0.01$;#:$P<0.05$

3 讨论

皮质萎缩是认知功能下降的生物学基础[8-10]。颞叶内侧如内嗅皮层及海马受影响较早,之后沿颞叶-顶叶-额叶轨迹影响其余皮质,至疾病晚期方影响运动区[11],ACT 和 CV 随皮质萎缩而变化。本研究对 6 种形态学指标进行回归分析,发现 AD 患者大脑皮质萎缩程度随疾病进展而加重,表现为部分脑区 ACT 和 CV 随 MMSE 减少而下降,主要累及颞叶、顶叶及部分额叶。

相比 ACT 和 CV,曲率指标可反映皮质更细微的病理特征,且外在曲率和内在曲率分别代表不同特征。外在曲率反映皮质折叠程度,部分 ROI 的 H 与 CV 相关[12],大脑萎缩引起外在曲率增加[13]。本研究仅 3 个 ROI 的外在曲率呈上升趋势,提示皮质萎缩所致弯曲现象仅见于少数脑区。内在曲率代表皮质表面的平滑程度,皮质表面差异越大则曲率越大[6],可能与退化的神经纤维分布不均或神经纤维缠结有关[14];内在曲率下降与短程连接增加有关,利于提高大脑的通信效率[6]。皮质下表面内在曲率上升主要见于颞叶及额叶,代表神经纤维出现非均匀退化,皮质下表面差异增大而出现凹陷,并致短程连接减少、大脑通信效率降低而表现为认知下降。

结合皮质萎缩发展轨迹,顶叶皮质萎缩呈非线性变化,且前期变化明显,其曲率指标变化范围较小;颞叶萎缩早于顶叶,且其 ACT 和 CV 均呈线性下降,部分 ROI 的曲率指标在认知下降前期即已出现明显变化趋势;而额叶的 ACT、CV 及曲率指标多为线性变化。认知水平下降过程中,左侧颞下回及颞极的曲率指标可能最先发生变化,前期颞叶 ACT 和 CV 出现轻微下降趋势,体积萎缩不明显,左侧颞下回及颞极则出现显著神经纤维不均匀退化,导致其皮质下表面粗糙;中期皮质萎缩蔓延至顶叶,使顶叶皮质明显萎缩,但皮质下表面曲率无显著变化,此时左侧颞下回及颞极曲率下降趋势变缓,颞叶 ACT 和 CV 继续均匀下降;后期额叶少数 ROI 的 ACT、CV 和曲率开始均匀变化,而颞叶 ACT 和 CV 变化显著,出现明显萎缩,顶叶 ACT 和 CV 变化速度下降。另外,本研究结果显示,同一 ROI 的不同指标变化模式不同;综合分析各指标,发现 MMSE 对皮质下表面 K 的解释程度较高,拟合优良性最佳,反映认知变化能力与 ACT 相近。

综上,随 AD 患者认知下降,皮质曲率指标呈上升趋势,且变化模式与 ACT、CV 存在差异;左侧颞下回、左侧颞极的 K 能辅助诊断 AD 疾病进展。但本研究样本量小,缺乏多中心大数据验证,且未进一步分析皮质曲率指标与 ACT、CV 的相关性。

[参考文献]

[1] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020,5(12):e661-e671.

[2] 俞元临,肖泽彬,张桦,等.阿尔茨海默病及轻度认知障碍所致脑灰质体积及脑功能改变[J].中国医学影像技术,2021,37(2):200-205.

[3] 王倩楠,张静娜,张晔,等.基于体素形态学和表面形态计量学 MRI 观察肌萎缩侧索硬化患者大脑结构改变[J].中国医学影像技术,2018,34(12):1772-1776.

[4] IM K, LEE J M, SANG S W, et al. Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer´s disease[J]. Neuroimage, 2008,43(1):103-113.

[5] ZHAO H, LI X, WU W, et al. Atrophic patterns of the frontal-subcortical circuits in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2015,10(6):e0130017.

[6] LUBEIRO A, de LUIS-GARCÍA R, RODRÍGUEZ M, et al. Biological and cognitive correlates of cortical curvature in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2017,270:68-75.

[7] FERREIRA S T, KLEIN W L. The Aβ oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer´s disease[J]. Neurobiol Learn Mem, 2011,96(4):529-543.

[8] 罗时磊,李晓舒,朱婉秋,等.阿尔茨海默病灰质体积改变的性别差异及其与认知损害的相关性[J].安徽医科大学学报,2021,56(10):1650-1655.

[9] DICKS E, VERMUNT L, van der FLIER W M, et al. Modeling grey matter atrophy as a function of time, aging or cognitive decline show different anatomical patterns in Alzheimer´s disease[J]. NeuroImage-Clin, 2019,22:101786.

[10] 曾利川,王林,廖华强,等.结构与功能磁共振成像在轻度认知障碍及阿尔茨海默病中的应用[J].中国老年学杂志,2021,41(13):2902-2907.

[11] PRESTIA A, DRAGO V, RASSER P E, et al. Cortical changes in incipient Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010,22(4):1339-1349.

[12] KING J B, LOPEZ-LARSON M P, YURGELUN-TODD D A, et al. Mean cortical curvature reflects cytoarchitecture restructuring in mild traumatic brain injury[J]. NeuroImage-Clin, 2016,11:81-89.

[13] DEPPE M, MARINELL J, KRAMER J, et al. Increased cortical curvature reflects white matter atrophy in individual patients with early multiple sclerosis[J]. NeuroImage-Clin, 2014,6:475-487.

[14] AUGUSTINACK J C, HUBER K E, POSTELNICU G M, et al. Entorhinal verrucae geometry is coincident and correlates with Alzheimer's lesions: A combined neuropathology and high-resolution ex vivo MRI analysis[J]. Acta Neuropathol, 2012,123(1):85-96.

消　息