

◆综述

Progresses of MRI researches on brain connectivity changes and mechanisms of mild cognitive impairment

LI Yan¹, SHAO Yongjia¹, XI Qian^{1*}, WANG Peijun²

(1. Department of Radiology, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China;

2. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional state between normal aging and dementia, also the critical stage for preventive treatment of AD. Diffusion tensor imaging (DTI) and blood oxygenation level dependent functional MRI (BOLD-fMRI) were commonly used to evaluate structural and functional connectivity of brain and explain related mechanisms. The progresses of MRI researches on brain connectivity changes and mechanisms of MCI were reviewed in this article.

[Keywords] cognition disorders; Alzheimer disease; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.031

MRI 研究轻度认知障碍大脑连接改变及其机制进展

李 艳¹, 邵永佳¹, 席 芊^{1*}, 王培军²

(1. 同济大学附属东方医院医学影像科, 上海 200120; 2. 同济大学附属同济医院医学影像科, 上海 200065)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是进行性发展的神经退行性疾病;轻度认知障碍(MCI)是正常衰老与痴呆之间的过渡状态,为预防性治疗 AD 的关键阶段。弥散张量成像(DTI)和血氧水平依赖功能 MRI(BOLD-fMRI)常用于评估大脑结构及功能连接及解释其相关机制。本文就 MRI 研究 MCI 大脑连接改变及其机制进展进行综述。

[关键词] 认知障碍; 阿尔茨海默病; 磁共振成像

[中图分类号] R741; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2023)10-1583-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能减退和行为障碍为特征的临床综合征^[1];其基本病理特征为 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)过量沉积和 Tau 蛋白磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)而致大脑皮质神经元和突触结构损伤^[2],最先受损的神经元主要负责记忆、语言及思维,故早期表现为记忆功能、语言功能及逻辑思维障碍^[1]。AD 发展过程具有连续疾病谱特性,可分为临床前期、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)期和痴呆期^[3];MCI 是连续疾病谱的关键转折点,患者表现为记忆和认知功能障碍但未

达痴呆^[4]。提高诊断 MCI 能力有助于早期精准诊断和及时干预 AD。目前主要根据临床症状和认知功能评估量表诊断 MCI,相关量表种类繁多、主观性较强,且易受患者情绪、受教育程度及依从性等影响,具有一定局限性。

多模态神经影像学具有无创、可重复、时间和空间分辨率高等优势,有助于观察脑结构及功能连接变化。脑科学研究通常将脑连接分为结构连接和功能连接。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)以水分子弥散特性反映大脑白质纤维束方向性和完整性,可无创显示脑白质微结构特征。血氧水平依赖功能

[基金项目] 上海市科学技术委员会科技计划项目(20Y11911700)、上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划(PWRI2022-05)。

[第一作者] 李艳(1998—),女,安徽宿州人,在读硕士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: yan_li002@163.com

[通信作者] 席芊,同济大学附属东方医院医学影像科,200120。E-mail: 96125007@sina.com

[收稿日期] 2023-05-19 [修回日期] 2023-06-29

MRI (blood oxygenation level dependent functional MRI, BOLD-fMRI) 可根据大脑血液氧合状态显示其激活程度。图论分析是研究脑网络的重要方法,适用于观察全脑结构和功能连接数据,表征复杂的大脑神经网络拓扑属性。本文就 MRI 研究 MCI 大脑连接改变及其机制进展进行综述。

1 MCI 脑结构连接改变

在常规 MRI 和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)技术基础上发展而来的 DTI 为常用于研究大脑结构连接的弥散 MRI 技术,其主要参数包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)、轴向弥散率(axial diffusivity, AD)和径向弥散率(radial diffusivity, RD)等;弥散张量纤维束成像(diffusion tensor tractography, DTT)以 DTI 为基础进行三维重建,可直观显示大脑白质纤维束空间分布和走行,实现人脑纤维束精细成像。

1.1 脑结构连接 脑结构连接指大脑神经元或脑区的解剖学连接,如神经元之间的突触连接、皮层与皮层下核团之间的神经纤维束连接等,是功能连接和有效连接的神经学基础。DTI 可分为基于体素分析(voxel-based analysis, VBA)的传统方法和基于纤维束的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)方法。TINNEY 等^[5]采用 TBSS 观察发现 MCI 患者胼胝体干、胼胝体压部、上放射冠和内囊后肢 MD 增高,且与认知功能降低显著相关。ZHANG 等^[6]分别以 VBA、TBSS 和纤维束自动定量法观察 MCI 与 AD 患者白质精细解剖改变,发现 MCI 存在区域性 FA 减低、MD 增高,AD 则表现为广泛性 FA 减低和 MD 增高。DTI 有助于评估 MCI 和 AD、揭示其潜在神经学基础,未来相关指标有望用于临床。另一方面,DTI 技术存在一定限制,如较难追踪大脑交叉纤维束、弥散敏感梯度可能引起涡流等。

基于确定性跟踪算法或概率跟踪算法可追踪并显示大脑不同脑区之间或半球之间的白质纤维束。FARRAR 等^[7]发现,MCI 患者中,高执行能力组较低执行能力组具有更完整的白质纤维束,提示白质纤维束完整性降低与 MCI 患者执行能力减退相关。MARCOS DOLADO 等^[8]认为左侧海马和扣带束 FA 具有区分稳定型与进展型 MCI 的潜力,提示 DTI 有助于早期识别 MCI 高危个体。一项纵向随访研究^[9]结果显示,MCI 高危个体穹隆和左海马旁回白质 FA

降低、MD 增高,且其白质微结构变化与疾病进展相关。对于 MCI 患者,应定期随访观察海马、穹隆和扣带束等白质微结构改变,以及时预测疾病进展。

1.2 脑结构网络连接 脑结构网络连接指脑区之间通过白质纤维彼此连接构成的网络。有学者^[10]采用机器学习算法观察 AD 患者脑结构网络连接,发现其改变与临床认知评估量表评分显著相关,提示结构网络连接中包含着脑认知功能相关信息。胡绮莉等^[11]基于 DTI 技术发现正常老年人与 MCI 患者脑结构网络均具有小世界属性,但后者小世界特性受损,主要表现为脑区之间信息整合和传递能力减弱。ZDANOVSKIS 等^[12]的 DTI 和图论分析研究结果显示,MCI 患者大脑结构网络拓扑属性发生改变,包括平均聚类系数减低、全局效率减低和特征路径长度增加等。亦有 DTI 研究^[13]显示 AD 患者脑结构网络连接发生改变,多表现为颞枕叶结构连接减弱、前额叶结构连接增强,前者可能与认知功能缺陷有关,后者则可能是功能缺陷的代偿机制。

2 MCI 脑功能连接改变

BOLD-fMRI 基本原理为神经元兴奋后局部脑区血流量和耗氧量增加,且血流量增加程度较大,故活动脑区因脱氧血红蛋白较非活动脑区减少而呈 T2WI 高信号。BOLD-fMRI 用于认知领域研究主要有静息态和任务态两种模式。静息态研究可用于监测静息态下各脑区随时间变化的 BOLD 信号^[14],可重复性高、可操作性强、患者依从性较好;任务态研究则对受试者配合度要求较高,但能同时评价神经心理功能和 BOLD 信号,应用前景更为广阔。

2.1 脑功能连接 脑功能连接是指不同脑区的神经元活动在时间序列上的相关性。联合应用基于脑结构与基于脑功能的成像技术或可提高诊断 AD 和 MCI 的价值。静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 是评估脑功能连接的常用技术,可反映不同脑区之间的相关性的强弱程度。俞元临等^[15]报道,AD 及 MCI 患者全脑广泛分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)减低、同侧颞叶与对侧枕叶功能连接增强,且联合应用 VBA 与 rs-fMRI 对早期诊断 MCI 和 AD 具有一定价值。BERRON 等^[16]发现 MCI 患者内侧颞叶-前颞叶、内侧颞叶-后内侧系统(包括压后皮质、后扣带回及楔前叶)功能连接均减低,主要与海马旁回和穹隆结构受损相关。

既往多数研究分析 BOLD-fMRI 数据时均假设采

集期间数据保持平稳不变,而未考虑其在神经生理过程中的波动性。近年研究发现,动态功能连接可捕捉不同生理状态下大脑内在功能连接变化,且相关参数可能较静态功能连接更为敏感^[17]。动态功能连接分析方法主要包括滑动窗相关法(sliding window correlation, SWC)、小波变换相干法(wavelet transform coherence, WTC)和共激活模式(co-activation pattern, CAP)等。GU 等^[18]采用 SWC 与 k-均值聚类算法进行研究,提出动态功能连接或可作为区分 AD 与认知正常个体的潜在生物学标志物;QUEVENCO 等^[19]亦得出类似结论,并指出左侧楔前叶动态功能连接异常可能为 AD 亚临床型患者记忆减退的重要特征。ZHAO 等^[20]进一步发现,左侧楔前叶与背侧注意网络动态功能连接强度改变与 AD 和 MCI 患者整体认知功能减退相关。但动态功能连接的起源具有不确定性,故应谨慎解释相关研究结果,并积极尝试开发适用于动态功能连接的建模技术和算法。

作为功能连接的重要补充,有效连接可用于测量某一脑区活动对其他脑区活动的影响,由此不仅能定量描述脑区之间的耦合强度,还能计算其间信息流向^[21];目前已可通过格兰杰因果分析(Granger causality analysis, GCA)及动态因果模型(dynamic causal modeling, DCM)等评估脑区之间的有效连接。有效连接分析可从新的角度探索 MCI 和 AD 患者潜在神经机制。HAMPSTEAD 等^[22]通过 GCA 发现,在记忆编码过程中,相比健康对照者,MCI 患者缺少对于额顶控制网络的自上而下的认知控制及由海马驱动的记忆检索。ZARGHAMI 等^[23]认为动态有效连接可能对研究大脑亚稳态神经元基础具有重要意义。

2.2 脑功能网络连接

脑功能网络连接指脑区之间通过功能连接构成的网络。联合应用多种 MRI 技术观察 AD 和 MCI 患者脑网络改变与认知功能损害的相关性有助于为开展以脑网络为靶点的治疗提供新思路。相比结构脑区,功能脑区具有神经元活动同步性,对其更适于进行脑网络水平研究和分析。LUO 等^[24]发现 AD 和 MCI 患者受损脑区多集中于额叶和小脑,其节点中心度、局部效率和全局效率均存在显著改变。HAMPTON 等^[25]认为脑功能网络连接受损亦可见于正常衰老个体,但在 AD 更为显著;默认网络是 AD 受损最早且显著的脑功能网络。YU 等^[26]采用 rs-fMRI 和 GCA 观察 AD 组、MCI 组及对照组后扣带回与全脑有效连接,结果显示 AD 和 MCI 患者后扣带回存在

信息接收和传递障碍,且具有方向性,提示后扣带回可作为监测 AD 进展的影像学标识。LIN 等^[27]以 DTI 联合 rs-fMRI 技术观察 AD 及 MCI 患者脑网络拓扑属性,发现拓扑结构破坏主要见于边缘系统、前额叶和枕叶,而这些区域与高级认知功能密切相关。

3 小结与展望

人脑是由在结构和功能上相互连接的脑区组成的复杂网络。“失连接综合征”假说认为 AD 和 MCI 认知功能障碍系不同脑区之间神经元不可逆转“失连接”所致;评估脑内结构和功能连接改变有助于早期发现 MCI 并降低其发展为 AD 的风险。多项基于 DTI 和 BOLD-fMRI 技术的研究结果显示 AD 和 MCI 患者脑网络拓扑属性存在改变,但多为小样本、横断面研究;且 MCI 具有异质性,而目前研究纳入的患者特征和分析方法可能存在一定偏倚,有待未来进一步完善。

[参考文献]

- [1] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4):1598-1695.
- [2] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1):59-70.
- [3] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [4] WANG K N, PAGE A T, ETHELTON-BEER C D. Mild cognitive impairment: To diagnose or not to diagnose [J]. *Australas J Ageing*, 2021, 40(2):111-115.
- [5] TINNEY E M, LOUI P, RAINE L B, et al. Influence of mild cognitive impairment and body mass index on white matter integrity assessed by diffusion tensor imaging [J]. *Psychophysiology*, 2023, 10: e14306.
- [6] ZHANG X, SUN Y, LI W, et al. Characterization of white matter changes along fibers by automated fiber quantification in the early stages of Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101723.
- [7] FARRAR D C, MIAN A Z, BUDSON A E, et al. Retained executive abilities in mild cognitive impairment are associated with increased white matter network connectivity [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(1):340-347.
- [8] MARCOS DOLADO A, GOMEZ-FERNANDEZ C, YUS FUERTES M, et al. Diffusion tensor imaging measures of brain connectivity for the early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Brain Connect*, 2019, 9(8):594-603.
- [9] 周智美,陈德基,王延平,等.弥散张量成像纵向分析轻度认知障碍高危个体的脑白质微结构改变[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14(11):686-689.
- [10] LOMBARDI A, AMOROSO N, DIACONO D, et al.

- Association between structural connectivity and generalized cognitive spectrum in Alzheimer's disease[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(11):879.
- [11] 胡绮莉,王湘彬,李芸菲,等.基于 DTI 数据分析轻度认知功能障碍患者脑结构网络[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(7):986-990.
- [12] ZDANOVSKIS N, PLATKĀJIS A, KOSTIKS A, et al. Brain structural connectivity differences in patients with normal cognition and cognitive impairment[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(7):943.
- [13] FENG M, ZHANG Y, LIU Y, et al. White matter structural network analysis to differentiate Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:650377.
- [14] RAIMONDO L, OLIVEIRAL A F, HEIJ J, et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics[J]. *Neuroimage*, 2021, 243:118503.
- [15] 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.
- [16] BERRON D, van WESTEN D, OSSENKOPPELE R, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(4):1233-1248.
- [17] CHIANG S, VANKOV E R, YEH H J, et al. Temporal and spectral characteristics of dynamic functional connectivity between resting-state networks reveal information beyond static connectivity[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190220.
- [18] GU Y, LIN Y, HUANG L, et al. Abnormal dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(9):962-971.
- [19] QUEVENCO F C, PRETI M G, van BERGEN J M, et al. Memory performance-related dynamic brain connectivity indicates pathological burden and genetic risk for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1):24.
- [20] ZHAO C, HUANG W J, FENG F, et al. Abnormal characterization of dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9):2014-2021.
- [21] SNYDER A D, MA L, STEINBERG J L, et al. Dynamic causal modeling self-connectivity findings in the functional magnetic resonance imaging neuropsychiatric literature[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:636273.
- [22] HAMPSTEAD B M, KHOSHNOODI M, YAN W, et al. Patterns of effective connectivity during memory encoding and retrieval differ between patients with mild cognitive impairment and healthy older adults[J]. *Neuroimage*, 2016, 124(Pt A):997-1008.
- [23] ZARGHAMI T S, FRISTON K J. Dynamic effective connectivity[J]. *Neuroimage*, 2020, 207:116453.
- [24] LUO Y, SUN T, MA C, et al. Alterations of brain networks in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A resting state fMRI study based on a population-specific brain template[J]. *Neuroscience*, 2021, 452:192-207.
- [25] HAMPTON O L, BUCKLEY R F, MANNING L K, et al. Resting-state functional connectivity and amyloid burden influence longitudinal cortical thinning in the default mode network in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28:102407.
- [26] YU E, LIAO Z, MAO D, et al. Directed functional connectivity of posterior cingulate cortex and whole brain in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(6):628-635.
- [27] LIN S Y, LIN C P, HSIEH T J, et al. Multiparametric graph theoretical analysis reveals altered structural and functional network topology in Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101680.