

## Resting fMRI evaluation of altered network efficiency in patients with Alzheimer disease

FENG Liang<sup>1</sup>, NIE Zhi-yu<sup>1</sup>, WANG Xiang-bin<sup>2</sup>, XI Qian<sup>2</sup>, ZHAO Xiao-hu<sup>2\*</sup>

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

**[Abstract]** **Objective** To observe the impact of Alzheimer disease (AD) to the network efficiency of human brain by graph theory. **Methods** Thirty-three patients with AD (AD group) and 20 healthy old volunteers (control group) were enrolled. Cognitive function of all subjects was evaluated using the mini-mental state examination (MMSE) and Mattis dementia rating scale (DRS). Resting-state BOLD-fMRI data were acquired, preprocessed and then parcellated into 90 regions using Anatomical Automatic Labeling Template (AAL). The average time course of each region was extracted by averaging the BOLD signals time courses of all voxels in this region. Correlation coefficient of every pair of regions was calculated and the network was generated. Small-world property of network was detected by graph theory, and the network efficiency of human brain was calculated. The difference of network efficiency between the patients and normal controls was explored. **Results** MMSE and DRS scores of AD group were significantly lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). Taking the sparsity of the connecting matrixes as the threshold, both of the AD and control group satisfied the small-world property in the range of 0.1—0.4. AD group had significantly lower global network efficiency than that of control group, but the local network efficiency was higher relative to controls ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The brain's functional networks in patients with AD still had the property of small-world, but the global network efficiency decreased and local network efficiency increased, indicating that the capacity of information transmission and network efficiency in brains functional networks were impaired.

**[Key words]** Magnetic resonance imaging; Alzheimer disease; Small-world network; Global efficiency; Local efficiency

## 静息态 fMRI 评价阿尔茨海默患者 大脑功能网络效率变化

封亮<sup>1</sup>, 聂志余<sup>1</sup>, 王湘彬<sup>2</sup>, 席芊<sup>2</sup>, 赵小虎<sup>2\*</sup>

(1. 同济大学附属同济医院神经内科, 2. 医学影像科, 上海 200065)

**[摘要]** **目的** 采用图论方法探讨阿尔茨海默病(AD)对大脑功能网络效率的影响。**方法** 对 33 例 AD 患者(AD 组)和 20 名健康老年志愿者,以简易智能状态量表(MMSE)和 Mattis 痴呆评定量表(DRS)评估认知水平;采集静息态 BOLD-fMRI 的数据,应用解剖学自动标记模板把大脑分为 90 个区域,提取每个区域内所有体素的 BOLD 信号平均值,计算每两个区域间的相关系数,构建功能网络。利用图论方法检验两组人群脑功能网络的小世界属性,计算网络的效率,评价 AD 组脑网络效率的特征性变化。**结果** AD 组 MMSE 和 DRS 平均分均显著低于正常对照组( $P < 0.01$ )。以连接矩阵的稀疏度(Sparsity)为阈值,在 0.1~0.4 范围内,两组受试者的全局效率低于相应的随机网络,高于规则网络;局部效率高

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30770615,30970818,81271552,91071201)、上海市科委重点项目(124119a5000)、国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2008AA02Z302)。

**[作者简介]** 封亮(1979—),女,山东淄博人,硕士,主治医师。研究方向:认知障碍。E-mail: lianglianghuahua@163.com

**[通讯作者]** 赵小虎,同济大学附属同济医院医学影像科,200065。E-mail: xzhao999@gmail.com

**[收稿日期]** 2013-05-10 **[修回日期]** 2013-07-20

于随机网络,低于规则网络,都具有小世界属性。与正常对照组比较,AD 组全局效率显著降低,局部效率显著增高( $P < 0.05$ )。结论 AD 患者的大脑功能网络仍具有小世界属性,但其全局效率显著降低,局部效率显著增高,提示 AD 患者脑功能网络的信息传递能力和效率受损。

[关键词] 磁共振成像;阿尔茨海默病;小世界网络;全局效率;局部效率

[中图分类号] R445.2; R749 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2013)10-1570-05

阿尔茨海默病(Alzheimer diseases, AD)是目前严重威胁老年人健康的疾病之一,其发生发展机制尚未明确,缺乏早期诊断方法以及有效治疗措施。近年来探讨人脑网络性质逐渐成为 AD 等脑功能性疾病的研究热点。研究<sup>[1-3]</sup>发现人脑网络具有小世界特性。相对于规则网络和随机网络,小世界网络具有更高的信息处理效率。AD 患者的认知功能损害可能与其脑内对信息加工处理的效率降低有关。目前国内关于 AD 对网络效率改变影响的研究报道甚少。本研究基于静息态 BOLD-fMRI 数据,采用图论方法与正常人进行对比,探讨 AD 患者大脑功能网络的全局与局部效率改变。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 AD 患者 33 例(AD 组),男 14 例,女 19 例,年龄 50~85 岁,平均(66.0±9.9)岁,受教育时间 6~20 年,平均(12.09±4.41)年。正常老年人 20 名(正常对照组),为附近社区老年志愿者,汉族,右利手,母语汉语,简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分显示认知功能正常,符合本年龄段认知水平,其中男 10 名,女 10 名,年龄 54~77 岁,平均(62.7±5.6)岁,受教育时间 6~17 年,平均(12.21±2.47)年。所有研究对象视力、听力和语言功能正常,体内无金属植入物,既往无心、肺、肝、肾等重要器官疾病史,无精神疾病史,无明确脑卒中或其他颅脑疾病史;脑部 MR 检查未发现腔隙性梗死灶和斑片状或弥漫性白质疏松。全部受试者均签署知情同意书。

### 1.2 试验模式

1.2.1 认知功能评价 采用 MMSE、Mattis 痴呆评定量表(dementia rating scale, DRS)评估受试者的认知功能水平。

1.2.2 静息态 fMRI 数据采集及扫描参数 采用 Marconi 1.5T EDGE ECLIPSE 超导型 MR 成像系统,标准头部线圈。静息扫描期要求受试者闭眼、静卧,无任何主动思维活动。

采集序列与参数:先行采集矢状位定位像。T1W SE 序列:TR 300 ms,TE 11.5 ms,翻转角 90°;FOV

24 cm×24 cm;层厚 7 mm;间距 1 mm;矩阵 128×128, NEX 1。静息态 BOLD-fMRI 数据采集:单次激发-EPI 序列,层厚 6 mm,层间距 1 mm,像素大小 3.75 mm×3.75 mm。TR 1930 ms,TE 40 ms,翻转角 90°,FOV 24 cm×24 cm。矩阵 64×64, NEX 1。共扫描 160 个时间点数据,每个时间点扫描 2 s,扫描时间约 5 min 22 s。

### 1.3 数据处理

1.3.1 数据预处理 使用 SPM 5 软件进行数据预处理和统计参数分析。首先头动校正试验数据,以每组试验第一帧有用的图像作为基准,将其他每帧均变换到这一帧上。数学变换包括坐标原点平移(3 个变量)和坐标轴旋转(亦为 3 个变量);然后将图像标准化到 Talairach 空间,再利用 2 倍像素大小为 Gauss 卷积核做图像平滑处理,以降低空间噪声。分别选用滤波器与血流响应函数(hrf)卷积去除因呼吸、心跳而产生的生理噪声。

#### 1.3.2 大脑功能网络构建和小世界性分析

(1)大脑功能网络构建:应用解剖学自动标记模板<sup>[4]</sup>(anatomical automatic labeling template, AAL)将大脑分为 90 个区域,计算每个区域的平均时间序列。然后计算 90 个区域两两之间的 Pearson 相关系数,再进行 Fisher  $r$  to  $z$  变换<sup>[2]</sup>,得到 90×90 大小的标准化的 Z 值相关矩阵。

以网络的稀疏度 Sparsity 为阈值,将相关矩阵 Z 转化为二值连接矩阵 C。Sparsity 越小,总边数  $e$  越少,连接图越稀疏;相反,Sparsity 越大,总边数  $e$  越多,则连接图越密集。本研究设定网络的代价 Sparsity=0.2,即将矩阵 Z 中绝对值排在前 20%的 Z 值转换为 1,表示两区域有连接;反之转换为 0,表示两区域无连接。根据阈值规则:①平均度  $K \geq 2 \log_2 N$ ,  $N=90$  时,  $K$  必须不小于 9;②保证 90 个区域都必须完整连接,本研究选定 Sparsity 的取值范围为 0.1~0.4。

得到二值连接矩阵后,便可构建出大脑的功能磁共振连接网络 G。二值连接矩阵 C 中的 90 个区域代表网络中的 90 个节点,连接值为 1 则代表网络中的两节点间存在一条无向边。

(2) 大脑功能网络效率的计算及小世界特性分析: ① 大脑功能网络效率计算: 网络效率分为全局效率和局部效率, 分别反映信息在网络整体和网络局部的传递能力。网络中节点  $i$  到节点  $j$  的最短距离  $L_{ij}$  定义为从节点  $i$  最少可经过多少次连接到达节点  $j$ 。全局效率  $E_{global}$  定义为每对节点间最短路径的倒数的平均值:

$$E_{global} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

全局效率  $E_{global}$  是对网络信息传递速率的度量, 反映了信息在网络中传播的效率。

子图  $G_i$  的局部效率  $E_{i-local}$  定义为子图  $G_i$  内所有节点对最短路径的平均值:

$$E_{i-local} = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i}-1)} \sum_{i \neq j \in G_i} \frac{1}{L_{jk}}$$

其中,  $G_i$  为节点  $i$  的子图, 即与节点  $i$  直接相连的所有节点构成的图, 事实上  $G_i$  不包括节点  $i$ 。因此,  $E_{i-local}$  可以描述为节点  $i$  消除后, 其子图交换信息的能力。根据上述公式,  $E_{i-local}$  也可视为子图  $G_i$  的全局效率。在此基础上, 可得到整个网络的平均局部效率  $E_{local}$ :

$$E_{local} = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{i-local}$$

$E_{local}$  是网络内所有子图内部信息交换的度量。

网络代价 Cost 指构成网络所需的代价, 即网络的稀疏度 Sparsity。网络收益 Earn 为网络全局效率与网络代价的差值  $E_{global} - Cost$ 。在 0.1~0.4 阈值范围内, 以 0.003 为步长, 计算该范围内所有 101 个阈值点的全局效率  $E_{global}$ 、局部效率  $E_{local}$  和网络收益 Earn ( $Earn = E_{global} - Cost$ ), 并对两组样本的  $E_{global}$  和  $E_{local}$  分别做双样本  $t$  检验。

② 大脑功能网络的小世界性分析: 小世界网络与其相应的随机网络和规则网络相比, 同时具有较高的全局效率和局部效率。如果两组受试者均满足下列公式, 则两组受试者大脑功能网络都具有小世界属性:

$$\begin{cases} E_{global}(G_{reg}) < E_{global}(G) < E_{global}(G_{rand}) \\ E_{local}(G_{rand}) < E_{local}(G) < E_{local}(G_{reg}) \end{cases}$$

其中,  $G_{reg}$  表示与网络  $G$  具有相同节点和边数的规则网络,  $G_{rand}$  表示与网络  $G$  具有相同节点、边数和度分布的随机网络, 按照马尔可夫链算法生成<sup>[5]</sup>。

## 2 结果

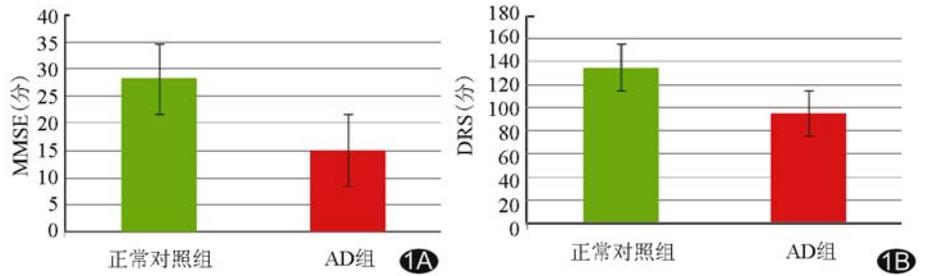


图 1 正常对照组和 AD 组 MMSE 和 DRS 分值 AD 组的 MMSE(A) 和 DRS(B) 分值均低于正常对照组 ( $P < 0.01$ )

2.1 认知及神经心理量表测试 AD 组 MMSE 分值为  $(20.60 \pm 2.30)$  分; 正常对照组为  $(28.20 \pm 1.80)$  分, 符合本年龄段正常标准; 两组分值差异有统计意义 ( $P < 0.01$ )。AD 组 DRS 分值为  $(96.00 \pm 10.82)$  分, 正常对照组为  $(123.22 \pm 13.74)$  分, 两组分值差异有统计意义 ( $P < 0.01$ )。见图 1。

### 2.2 大脑功能网络效率的计算及小世界性分析

2.2.1 AD 患者和正常对照大脑功能网络效率差异 AD 组  $E_{global}$  为 0.4080~0.6886, 平均 0.5862  $\pm$  0.0762; 正常对照组  $E_{global}$  为 0.4286~0.6887, 平均 0.5923  $\pm$  0.0703。AD 组  $E_{local}$  为 0.6451~0.7490, 平

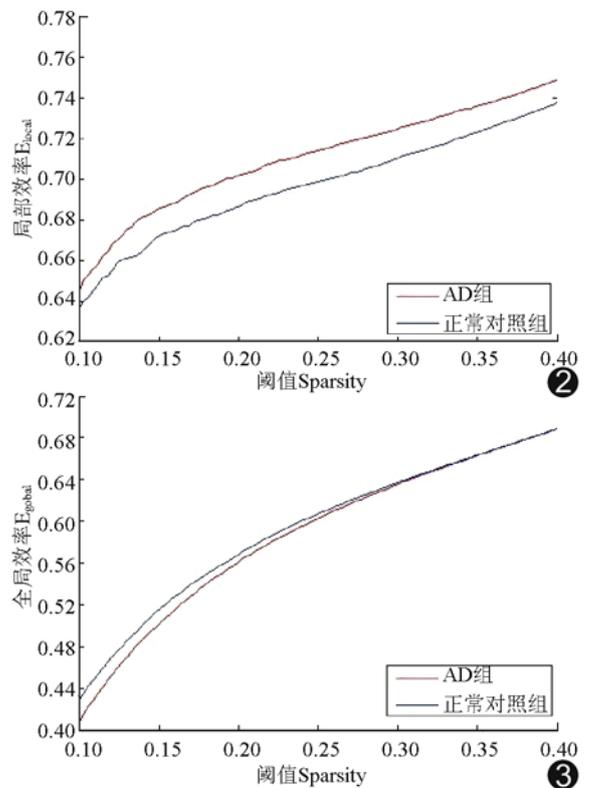


图 2 AD 组与正常对照组局部效率的差异 AD 组局部效率增高 ( $P < 0.05$ ) 图 3 AD 组与正常对照组全局效率的差异 AD 组全局效率降低 ( $P < 0.05$ )

均  $0.7105 \pm 0.0254$ ; 正常对照组  $E_{local}$  为  $0.6365 \sim 0.7376$ , 平均  $0.6966 \pm 0.0254$ 。图 2、3 显示 AD 组与正常对照组大脑功能网络在全局效率  $E_{global}$  和局部效率  $E_{local}$  的差异。在整个阈值范围内, AD 组局部效率显著高于正常对照组, 全局效率显著低于正常对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。

### 2.2.2 AD 患者和正常对照大脑功能网络的小世界性

正常对照组  $E_{global}$  显著大于其相应规则网络 ( $P < 0.001$ ), 小于其相应随机网络, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.406$ );  $E_{local}$  显著大于其相应随机网络 ( $P < 0.001$ ), 且显著小于其相应规则网络 ( $P < 0.001$ , 图 4)。满足小世界特性判定公式, 表明正常老年人大脑功能网络具有小世界属性。正常对照组网络收益 Earn 为  $0.2887 \sim 0.3692$ , 平均  $0.3423 \pm 0.0244$ 。

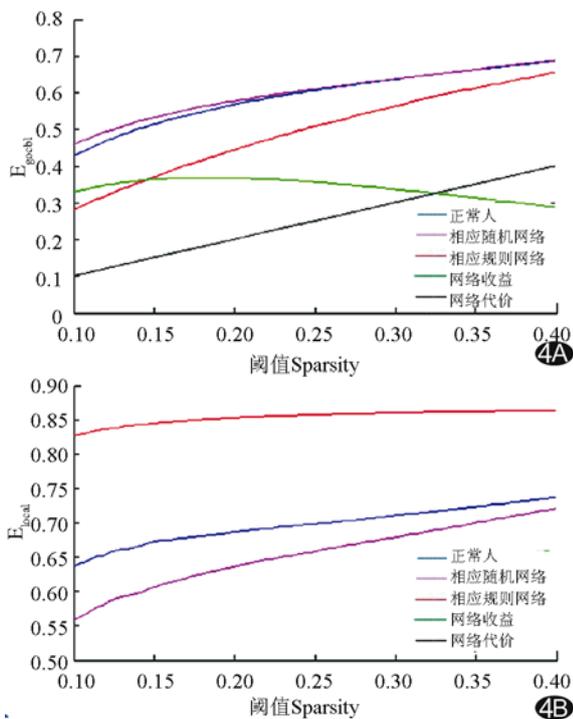


图 4 正常对照组和相应规则网络、随机网络效率的比较 A. 全局效率; B. 局部效率

AD 组  $E_{global}$  显著大于其相应规则网络 ( $P < 0.001$ ), 小于其相应随机网络, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.238$ );  $E_{local}$  显著大于其相应随机网络 ( $P < 0.001$ ), 且显著小于其相应规则网络 ( $P < 0.001$ , 图 5)。满足小世界特性判定公式, 表明 AD 患者大脑功能网络也具有小世界属性。AD 组网络收益 Earn 为  $0.2886 \sim 0.3610$ , 平均  $(0.3362 \pm 0.0216)$ 。

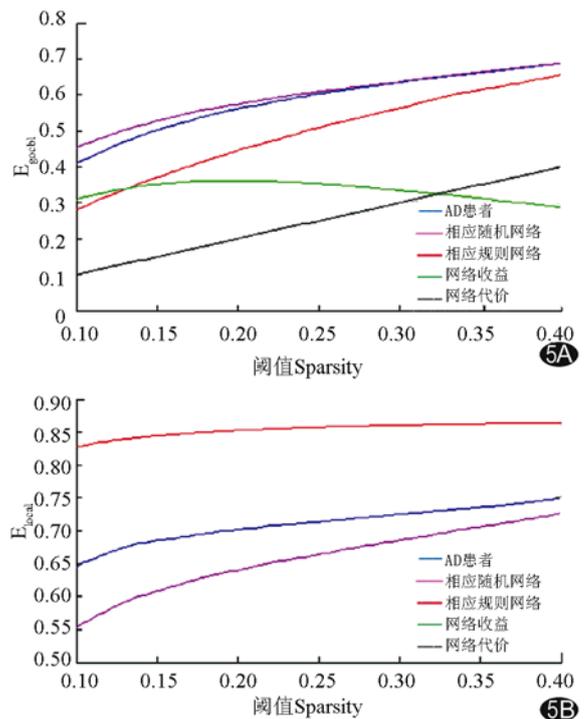


图 5 AD 组和相应规则网络、随机网络效率的比较 A. 全局效率; B. 局部效率

### 3 讨论

本研究首先检验了 AD 患者和正常对照人群的大脑功能网络均具有小世界属性; 其次进一步探讨了 AD 患者大脑功能网络的全局和局部效率改变, 结果发现 AD 患者大脑功能网络的全局效率降低, 而局部效率增高, 验证了本研究最初的假设, 即 AD 患者的认知能力损害可能与其脑内对信息加工处理的效率降低有关。

3.1 人类大脑网络和小世界网络 人脑是一个巨大的具有拓扑学性质的复杂网络。传统理论认为大脑神经系统是分等级的结构, 但最新的动物实验研究<sup>[6]</sup>表明, 神经网络“不是一个有上下之分的等级架构”。近年来研究者<sup>[7-9]</sup>利用无创性脑成像技术发现人脑的结构和功能网络都具有小世界属性。小世界网络具有较小的平均最短距离与较大的聚类系数, 因而不可能是分等级的结构, 更类似互联网。这对传统的分等级的大脑神经系统观点是一种突破。

He 等<sup>[5]</sup>观察 124 名正常人大脑皮层厚度相关性, 结果表明, 在大规模尺度上, 人脑的解剖连接网络具有小世界属性, 符合小世界网络的特征。该研究小组对比研究 AD 患者和正常人<sup>[10]</sup>, 发现 AD 患者和正常人大脑结构网络均具有小世界性质。本课题组前期研究

也证实 AD 患者和正常人大脑功能网络均具有小世界属性<sup>[1,2,11-12]</sup>。这些发现印证了人脑神经网络类似互联网的观点。

3.2 AD 患者大脑功能网络全局效率和局部效率的变化及其意义  $E_{global}$  是对网络信息传递速率的度量,反映信息在网络中传播的效率。 $E_{local}$  是网络内所有子网络内部信息交换的度量,反映信息在网络局部传递的能力。本研究发现 AD 患者全局效率显著低于正常对照,提示 AD 患者远距离脑区神经元之间的整合能力降低,信息传递能力下降。AD 患者脑功能网络局部效率增高,提示 AD 患者脑网络的信息局部处理能力更强。

本课题组前期研究发现<sup>[11-12]</sup>,AD 患者的脑功能网络平均聚类系数显著高于正常人。网络的平均聚类系数是该网络局部连接性的测量,是对网络局部效率的反映<sup>[13]</sup>。本研究结果与之相符。本课题组前期研究还发现 AD 患者脑功能网络的路径长度显著长于正常对照,提示 AD 患者远距离脑区神经元之间的整合能力降低,信息传递能力下降;本研究发现的 AD 患者全局效率减低结果与之一致。同时本研究结果与很多利用脑功能连接技术对 AD 的研究<sup>[14-15]</sup>结果相符合,表明 AD 患者的长距离脑功能减低,而额叶等局部脑功能连接增强。长距离脑功能减低提示 AD 患者远距离脑区之间的信息交换和传递能力下降,网络的平均路径长度增大;额叶等局部脑功能连接增强提示 AD 患者的局部信息处理能力代偿性增强,本研究发现的 AD 患者聚类系数增高与之一致。

[参考文献]

[1] 王培军,赵小虎,王湘彬.人类大脑功能网络的小世界性质.中华医学杂志,2011,91(13):865-866.

[2] 赵小虎,王湘彬,王培军,等.正常老年人大脑功能网络的小世界性.中国医学影像技术,2011,27(10):2118-2121.

[3] Jaap CR, Sophie CP, Henk WB, et al. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. Clin Neurophysiol, 2007,118(11):2317-2331.

[4] Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, et al. Loss of 'small-world' networks in alzheimer's disease: Graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. PLoS One, 2010, 5(11):1-14.

[5] He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. Cereb Cortex, 2007,17(10):2407-2419.

[6] Thompson RH, Swanson LW. Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010,107(34):15235-15239.

[7] Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. Brain, 2009,132(Pt 1):213-224.

[8] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. Cereb Cortex, 2007,17(1):92-99.

[9] Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. Neuroimage, 2006,32(3):1335-1344.

[10] 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(18):4756-4766.

[11] 赵小虎,王湘彬,王培军,等.阿尔茨海默病患者的的大脑功能网络小世界性.中华医学杂志,2012,92(9):579-582.

[12] Zhao X, Liu Y, Wang X, et al. Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. PLoS One, 2012,7(3):e33540.

[13] Strogatz SH. Exploring complex networks. Nature, 2001,410(6825):268-276.

[14] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. Hum Brain Mapp, 2007,28(10):967-978.

[15] Grady CL, Furey ML, Pietrini P, et al. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. Brain, 2001,124(Pt 4):739-756.