

基于弥散张量成像的脑白质结构网络相关研究进展

张羽萍

天津师范大学, 天津
Email: 501584674@qq.com

收稿日期: 2021年3月27日; 录用日期: 2021年4月20日; 发布日期: 2021年4月27日

摘要

脑白质结构网络系统中大量的神经元或是神经元集群间的拓扑结构使得大脑的结构和功能具有复杂性, 这在脑区间的信息传递起到关键作用。其中, 相较功能网络和效率网络来说, 结构网络主要以神经纤维结构连接层面作为大脑认知的基础。因此, 基于弥散张量成像数据所构建的大脑结构网络至今依然是学者们研究的重点。现阶段国内外对脑白质结构网络的相关研究, 在某种程度上可以辅助许多脑疾病的预测和诊断。本文回顾了近期DTI技术、神经纤维束跟踪技术在人脑白质结构网络构建方面的相关研究与成果, 并对该领域的新兴研究点进行了展望。

关键词

脑白质结构网络, 弥散张量成像, 小世界属性

Research Progress of White Matter Structural Networks Based on Diffusion Tensor Imaging

Yuping Zhang

Tianjin Normal University, Tianjin
Email: 501584674@qq.com

Received: Mar. 27th, 2021; accepted: Apr. 20th, 2021; published: Apr. 27th, 2021

Abstract

The structure and function of the brain are complicated due to a large number of neurons or the

topology of clusters of neurons in the white matter network system, which plays a key role in the information transmission between brain regions. Compared with functional and efficiency network, structural network is mainly based on the structural connection of nerve fibers as the basis of brain cognition. Therefore, the brain structure network based on the diffusion tensor imaging data is still the focus of scholars' research. At present, the related research on the network of brain white matter can assist the prediction and diagnosis of many brain diseases to some extent. In this paper, we review the recent research and achievements of DTI and fiber tracking technology in the construction of human brain white matter structural networks, and look forward to the new research areas in this field.

Keywords

White Matter Network, Diffusion Tensor Imaging, Small-World Property

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人脑是一个极其复杂而精密的系统，其中各个脑区域相互作用、相互协调，共同维持人类的思维活动，也控制着人类的生命活动。为了系统地探索人脑的工作机制以及更加准确地预测和预防脑疾病的发生，脑科学的相关研究一直以来都是现代科学研究的一个热点。脑结构网络作为认知神经科学的重要研究领域之一，其构建、分析与应用为脑疾病的预测及诊断提供了新的研究方向。诸多研究表明[1] [2]，网络拓扑属性的异常和各类神经疾病之间有一定的相关性。在此，本文对国内外脑结构网络的研究现状进行了分析和整理，以期该领域的研究成果可以更好地应用于脑疾病的预测、诊断或预后评价，同时也为这一领域的学术研究提供新的视角。

近年来，随着国内外磁共振成像技术、神经纤维追踪技术以及大脑结构网络构建的相关研究成果，人们对复杂的神经纤维束通路及脑区间的网络连接结构有了更进一步的了解。为了推进脑认知科学的蓬勃发展，从而促使人类摆脱脑疾病的困扰，对大脑结构网络和脑疾病神经病理之间的关系仍需进行深入的研究。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是一种新型的 MRI 成像技术，以测量脑组织中水分子的主要运动方向来推测脑白质纤维的走向和完整性等信息，是目前应用最为广泛的无创研究脑白质纤维束的成像技术[3] [4]。本文以基于 DTI 构建的脑白质网络为研究重点，综述目前常用的脑结构网络构建方法、脑网络在临床脑疾病研究中的应用，以及当前该领域所面临的问题和挑战。

2. 构建脑白质结构网络的方法及其分析指标

在大脑复杂的结构中，神经元的自发活动和受外界刺激所发生的兴奋与抑制过程通过突触传递到其他相关的神经元，使得各神经元之间、神经系统各部分之间的神经活动能够相互配合、相互协调的进行[5]。目前，图论已被广泛应用于分析大脑连接体的复杂网络结构，可以揭示结构与功能连接的异常组织模式，从而让人更好地了解大脑连接的网络结构[6] [7]。基于图论可以将人脑大大小小的脑区进行识别和标记，将脑网络表述为一个 $N \times N$ 的连接矩阵。其中 N 为节点数量，而矩阵中所包含的元素 $M(i, j)$ 代表节点 i 和 j 之间的边[8]。大脑结构网络的构建往往从节点和边的定义开始，下面将对脑网络的节点、边和常用指标进行简单介绍。

2.1. 网络节点的定义

在影像学连接组学中,有四种最常见的节点定义策略,分别是基于解剖性的、随机的、功能性的以及基于体素的定义策略[1]。在微观尺度上,组成神经网络的节点对应于单个神经元,但就现有的技术以神经元和神经元集群为节点进行脑网络分析还十分困难,故目前诸多研究以脑区为节点对脑网络进行分析,有LPBA40 (the LONI Probabilistic Brain Atlas)模板、AAL (the Automated Anatomical Labeling atlas)模板、Harvard-Oxford 模板、Juelich-histological atlas 模板和 Johns-Hopkins DTI-based atlas 模板等[9]-[14]。在解剖网络中,不同的分割规模可能会影响脑网络区域连通性的估计,因此,节点的定义至关重要[15]。近几年通常采用 AAL 模板来划分大脑脑区从而定义网络节点。

2.2. 网络边的定义

网络的边即脑区间的纤维连接,主要分为是否加权和是否有向。如果一对节点之间的边只有“存在”和“不存在”两种状态,则该网络为二值网络;如果每一条网络边都有相应的权重,则为加权网络;如果一对节点之间的边是无方向的,则该为无向网络,反之则为有向网络[8]。基于 DTI 的脑白质纤维追踪术主要可以分为确定性追踪和概率性追踪两类。确定性脑白质纤维追踪算法通过确定种子区的位置和全脑张量模型,来追踪出一条确定的脑白质纤维,认为每个体素中白质纤维走向是确定且唯一的[16]。概率性脑白质纤维追踪算法在确定种子区的位置和全脑张量概率分布模型后,通过计算出两个体素之间纤维连接的概率来确定白质纤维的走向,认为每个体素中白质纤维的走向是概率分布的[17]。

2.3. 脑结构网络的常用分析指标

可进行统计学差异分析的脑结构网络拓扑参数包括特征路径长度(λ)、节点度(Nodal deg)、节点中心度(Nodal bet)、节点局部效率(Nodal Eloc)、节点全局效率(Nodal Eglob)、局部效率(Eloc)、全局效率(Eglob)及标准化聚类系数(γ)等。节点度表示和某一节点相连的总边数。中心度体现节点的作用和地位,在网络中地位越重要的节点中心度往往越大。节点局部效率和全局效率分别体现了某节点附近节点之间的整合程度与该节点在整个网络中的整合程度。局部效率指全部节点局部效率的平均,用来度量网络的局部信息传输能力。全局效率指最短路径长度倒数的平均值,用来度量网络的全局信息传输能力。特征路径长度指真实网络与 100 个随机网络之间特征路径长度之比,用来量化网络的总体路径效率。标准化聚类系数指真实网络与 100 个随机网络之间聚类系数之比,用来量化网络的局部网络连接。此外,许多研究中往往都会验证构建网络的“小世界”属性($\sigma = \gamma/\lambda$),当 $\sigma > 1$ 时,表明网络具有“小世界”属性,既具有高的聚类系数又具有较短的最短路径长度的网络定义为“小世界”网络[18][19]。

3. 脑白质结构网络的研究现状

如今脑结构连接网络的研究仍然是神经科学的一个极其重要的课题,众多研究者对脑结构的形态学数据中的脑连接信息已进行过大量研究[20][21][22][23]。基于 DTI 的纤维追踪技术也普遍用来研究正常人群和疾病患者的脑皮层结构网络研究中,但是以此来研究人脑白质结构连接网络的变化研究还处在初始阶段。接下来将对应用于各类临床疾病的脑白质结构网络研究进行介绍,如阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、精神分裂症(schizophrenia)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)及外创性脑损伤等。

Lama [24]等采用基于白质骨架的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)、基于网络的数据统计(network based statistics, NBS)和图理论分析,以 AAL 模板将被试大脑分为 116 个脑区,比较了 19 名 AD 患者(男性 11 名,女性 8 名,平均年龄 75.3 岁)、25 名轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)

患者(男 15 例, 女 10 例, 平均年龄 74.2 岁)和 22 例健康对照组(healthy controls, HC) (男 12 例, 女 10 例, 平均年龄 75.1 岁)脑白质网络的特征。结果发现组间各向异性分数(fractional anisotropy, FA)无显著差异, 但与 HC 组相比 AD 患者的大脑网络指标(如全局效率和小世界属性)明显较低。陈思霖[25]通过 DTI 技术采用确定性概率追踪, 对比了 13 名 AD 患者(男性 7 名, 女性 6 名, 平均年龄 76.8 ± 9.1 岁)和 5 名 HC 组(男性 1 名, 女性 4 名, 平均年龄 65.6 ± 5.2 岁)早期的脑白质结构网络变化, 结果发现 AD 组在右侧中央前回, 左侧楔前叶以及右侧楔前叶的脑网络结构与正常人群不同。秦新等[26]通过 DTI 比较了 30 名 T2DM 患者(男性 21 名, 女性 9 名, 平均年龄 52.4 ± 5.5 岁)和 25 名 HC 组(男性 14 名, 女性 11 名, 平均年龄 50.0 ± 6.0 岁)脑白质网络结构的改变。结果发现 T2DM 患者小世界属性、全局及局部脑结构网络特性参数与健康对照组差异显著, T2DM 患者在广泛脑区的脑结构网络连接较 HC 组低(包括左侧中央前回、双侧眶额上回、双侧背外侧额上回、左侧内侧额上回、左侧额中回、左侧嗅皮质、左侧尾状核、左侧脑岛等), 且 T2DM 患者左侧额中回的局部效率值与血清糖化血红蛋白值呈负相关。说明 T2DM 患者脑白质网络结构较正常组发生了改变, 而这些改变可能与 T2DM 的发生发展机制有关。这与 Junying 等[27]的研究结果类似。Junying 等用图论的方法计算了 38 名 T2DM 患者(男性 18 名, 女 20 例, 平均年龄 65.11 ± 7.40 岁)和 34 名 HC 组(男性 17 名, 女性 17 名, 平均年龄 62.85 ± 5.92 岁)的白质网络拓扑属性, 以研究组间网络效率的差异。结果显示, T2DM 患者脑白质网络的拓扑属性(包括网络强度、全局效率、局部效率和最短路径长度)出现了紊乱。Wang 等[28]使用图论方法研究了 79 名精神分裂症患者(男性 39 名, 女性 40 名, 平均年龄 37 ± 11 岁)和 96 名健康成年人(男性 48 名, 女性 48 名, 平均年龄 37 ± 13 岁)的网络拓扑属性。研究发现精神分裂症患者全局效率降低, 但局部效率保持不变, 且神经网络性能的有害影响似乎局限于中枢的区域效率降低, 如额叶联合皮层、边缘区域和左壳核皮质下结构。Shu 等[29]使用 DTI 和确定性纤维追踪技术对 39 名 MS 患者(男性 12 名, 女性 27 名, 平均年龄 37.1 ± 10.7 岁)和 39 名 HC 组(男性 12 名, 女性 27 名, 平均年龄 34.4 ± 9.9 岁)的白质结构网络拓扑属性进行了研究, 发现 MS 患者和对照组在白质结构网络中均表现出小世界特性。然而, 与对照组相比, MS 患者的全局和局部网络效率显著降低, 且在感觉运动、视觉和语言区域观察到显著的变化。Caeyenberghs 等[30]采用纤维追踪技术构建了 21 名中重度创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患者(男性 15 名, 女性 6 名, 平均年龄 25.5 岁)和 17 名健康青年(男性 8 名, 女性 9 名, 平均年龄 25 岁)的二值加权脑结构网络。结果显示, TBI 组和对照组的白质网络中都表现出一个小世界拓扑结构, 而且两组的白质网络都包含高度连接的中枢区域, 这些区域主要位于顶叶皮层、额叶皮层和基底节。但 TBI 组的最短路径长度增加, 结构网络的整体效率降低, 这表明 TBI 患者跨脑区的整合信息能力有限。Yap [31]等通过使用基于纤维束造影的弥散张量成像对 39 名健康儿童(男性 18 名, 女性 21 名, 分为 2 周龄、1 岁和 2 岁三个年龄组)的小世界网络进行了研究。结果表明, 小世界架构在诞生之初就存在, 其效率在发展的后期阶段有所提高。

上述对脑白质结构网络的研究分析发现, 疾病患者与正常被试者间的拓扑属性不同, 可能是疾病患者的脑白质结构网络连接模式发生异常导致的, 这为预测或诊断临床疾病提供了一些新的思路。但由于同一类疾病研究所发现的网络拓扑属性指标的改变并不完全一致, 这可能是采集图像时的扫描参数不同所致, 也可能是选取的图谱模板不同引起的, 故目前关于这方面的研究还需进行深入探索。

4. 问题与挑战

目前脑白质结构网络的重建仍然存在很多问题, 如在追踪方法上, 确定性追踪方法在重建交叉和较长纤维时存在困难, 可能导致脑区间部分连接损失, 而概率性追踪方法虽然可以克服以上困难, 但可能重建出一些并不存在的伪连接[14]。其次, 由于缺乏脑区域分割的“金标准”, 使得节点的定义是任意的, 这意味着网络节点是使用随机或解剖分割标准的模板来定义的[32], 那么不同研究者的网络中若包含的节

点数量差异较大, 则会影响全脑结构网络和拓扑属性的评估。最后, 目前诸多脑网络研究集中在无向网络, 但无向网络忽略了脑结构和脑功能网络中非常重要的方向信息, 因此需要构建有向结构和功能网络来描述不同脑区间纤维连接的方向性及其神经活动之间的因果关系[5]。

尽管各国研究者已对复杂的脑白质结构网络领域进行了研究, 并获得了一些重要的发现, 但由于网络分析技术的不成熟以及对多模态数据采集认识的不足, 如何更准确地构建脑白质结构网络, 并结合多模态成像技术来更加深入细致地理解脑白质结构网络, 仍是未来脑网络领域研究的一项巨大挑战。

5. 小结与展望

综上, 可以发现, 在脑白质结构网络研究群体上, 研究对象涵盖了儿童[31]、青年[28] [29] [30]、中老年人[24] [25] [26] [27]等。在研究结论上, 国内外相关研究的结果基本一致, 即疾病患者的脑白质网络较正常群体发生了改变, 表现为网络拓扑属性及小世界网络的变化。但研究结果也会受到个体差异、采集 MR 图像参数及选用不同图谱模板等的影响。

综上所述, 关于脑白质结构网络的研究可以加深我们对大脑结构网络变化的理解。此外, 脑网络的分析方法也可以应用于不同类型的脑疾病研究中(如阿尔兹海默症、外创性脑损伤及精神分裂症等)。通过探讨由疾病导致的脑白质网络拓扑属性的改变, 有利于揭示脑疾病的病理生理机制, 并对疾病诊断和预防提供强有力的理论依据和技术手段。

参考文献

- [1] Fornito, A., Zalesky, A. and Breakspear, M. (2013) Graph Analysis of the Human Connectome: Promise, Progress, and Pitfalls. *Neuroimage*, **80**, 426-444. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.087>
- [2] 蒋田仔, 刘勇, 李永辉. 脑网络: 从脑结构到脑功能[J]. 生命科学, 2009, 21(2): 181-188.
- [3] Bihan, D.L., Mangin J.F., Poupon, C., et al. (2010) Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **13**, 534-546. <https://doi.org/10.1002/jmri.1076>
- [4] Basser, P.J. and Jones, D.K. (2002) Diffusion-Tensor MRI: Theory, Experimental Design and Data Analysis—A Technical Review. *NMR in Biomedicine*, **15**, 456-467. <https://doi.org/10.1002/nbm.783>
- [5] 梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络[J]. 科学通报, 2010, 55(16): 1565-1583.
- [6] Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., et al. (2010) Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Connectivity MRI in Normal and Pathological Brain Networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology & Medicine*, **23**, 409-421. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0205-z>
- [7] Karwowski, W., Farahani, F.V. and Lighthall, N.R. (2019) Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, 585. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>
- [8] 杨澄, 王丽嘉, 王远军, 等. 基于弥散张量成像技术构建人脑结构网络的研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(2): 302-305.
- [9] Bassett, D.S., Brown, J.A., Deshpande, V., et al. (2011) Conserved and Variable Architecture of Human White Matter Connectivity. *Neuroimage*, **54**, 1262-1279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.006>
- [10] Crofts, J.J., Higham, D.J., Bosnell, R., et al. (2011) Network Analysis Detects Changes in the Contralateral Hemisphere Following Stroke. *Neuroimage*, **54**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.032>
- [11] Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., et al. (2008) Tract Probability Maps in Stereotaxic Spaces: Analyses of White Matter Anatomy and Tract-Specific Quantification. *NeuroImage*, **39**, 336-347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.053>
- [12] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., et al. (2002) Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, **15**, 273-289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- [13] Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., et al. (2005) A New SPM Toolbox for Combining Probabilistic Cytoarchitectonic Maps and Functional Imaging Data. *NeuroImage*, **25**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>

- [14] Gong, G., He, Y., Concha, L., *et al.* (2008) Mapping Anatomical Connectivity Patterns of Human Cerebral Cortex Using *in Vivo* Diffusion Tensor Imaging Tractography. *Cereb Cortex*, **19**, 524-536. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn102>
- [15] Toga, A.W., *et al.* (2012) Mapping the Human Connectome. *Neurosurgery*, **71**, 1-5. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318258e9ff>
- [16] Lim, K. and Helpert, J. (2002) Neuropsychiatric Applications of DTI—A Review. *NMR in Biomedicine*, **15**, 587-593. <https://doi.org/10.1002/nbm.789>
- [17] Behrens, T.E., *et al.* (2007) Probabilistic Diffusion Tractography with Multiple Fibre Orientations: What Can We Gain? *NeuroImage*, **34**, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- [18] Watts, D.J. and Strogatz, S.H. (1998) Collective Dynamics of “Small-World” Networks. *Nature*, **393**, 440-442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- [19] Rubinov, M. and Sporns, O. (2010) Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations. *Neuroimage*, **52**, 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- [20] Mechelli, A., Crinion, J.T., Noppeney, U., *et al.* (2004) Neurolinguistics: Structural Plasticity in the Bilingual Brain. *Nature*, **431**, 757. <https://doi.org/10.1038/431757a>
- [21] He, Y., Chen, Z. and Evans, A.C. (2007) Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI. *Cereb Cortex*, **17**, 2407-2419. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl149>
- [22] Chen, Z., He, Y., Rosa-Neto, P., *et al.* (2008) Revealing Modular Architecture of Human Brain Structural Networks by Using Cortical Thickness from MRI. *Cereb Cortex*, **18**, 2374-2381. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn003>
- [23] Lenroot, R.K., Bassett, D.S., Clasen, L.S., *et al.* (2009) Developmental Changes in Topographic Properties of Anatomical Networks in Children and Adolescents. *NeuroImage*, **47**, S175. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)71911-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)71911-1)
- [24] Lama, L. (2020) White Matter Network Alterations in Alzheimer’s Disease Patients. *Applied Sciences*, **10**, 919. <https://doi.org/10.3390/app10030919>
- [25] 陈思霖, 周乐为, 袁弘熙, 等. 基于弥散张量成像的阿尔茨海默病患者脑白质结构网络改变的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(4): 10-14.
- [26] 秦新, 鲁毅, 孙学进. 2型糖尿病脑白质微结构网络拓扑结构改变的相关研究[J]. 放射学实践, 2020, 35(1): 32-39.
- [27] Zhang, J.Y., *et al.* (2016) Disrupted White Matter Network and Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, **53**, 185-195. <https://doi.org/10.3233/JAD-160111>
- [28] Wang, Q., Su, T.P., Zhou, Y., *et al.* (2012) Anatomical Insights into Disrupted Small-World Networks in Schizophrenia. *Neuroimage*, **59**, 1085-1093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.035>
- [29] Shu, N., Liu, Y., Li, K.C., *et al.* (2011) Diffusion Tensor Tractography Reveals Disrupted Topological Efficiency in White Matter Structural Networks in Multiple Sclerosis. *Cereb Cortex*, **21**, 2565-2577. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr039>
- [30] Caeyenberghs, K., Leemans, A., Leunissen, I., *et al.* (2014) Altered Structural Networks and Executive Deficits in Traumatic Brain Injury Patients. *Brain Structure & Function*, **219**, 193-209. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0494-2>
- [31] Yap, P.T., Yong, F., Chen, Y., *et al.* (2011) Development Trends of White Matter Connectivity in the First Years of Life. *PLoS ONE*, **6**, e24678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024678>
- [32] Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I.H., *et al.* (2010) Whole-Brain Anatomical Networks: Does the Choice of Nodes Matter? *Neuroimage*, **50**, 970-983. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.027>