ISSN 1000-9825, CODEN RUXUEW
Journal of Software, Vol.20, No.5, May 2009, pp.1123−1138
doi: 10.3724/SP.J.1001.2009.03556
© by *Institute of Software, the Chinese Academy of Sciences*. All rights reserved.
E-mail: jos@iscas.ac.cn
http://www.jos.org.cn
Tel/Fax: +86-10-62562563

阿尔茨海默氏症研究中的磁共振成像数据分析*

赵小杰[1,2], 龙志颖[2], 郭小娟[1,2], 姚 力[1,2+]

[1](北京师范大学 信息科学与技术学院,北京 100875)

[2](北京师范大学 认知神经科学与学习国家重点实验室,北京 100875)

Analysis of Magnetic Resonance Imaging Data on the Study of Alzheimer's Disease

ZHAO Xiao-Jie[1,2], LONG Zhi-Ying[2], GUO Xiao-Juan[1,2], YAO Li[1,2+]

[1](College of Information Sceince and Technology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

[2](State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

+ Corresponding author: E-mail: yaoli@bnu.edu.cn, http://www.cist.bnu.edu.cn

Zhao XJ, Long ZY, Guo XJ, Yao L. Analysis of magnetic resonance imaging data on the study of Alzheimer's disease. *Journal of Software*, 2009,20(5):1123−1138. http://www.jos.org.cn/1000-9825/3556.htm

Abstract: Firstly, current Alzheimer's disease (AD) studies using structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI and diffusion tensor imaging (DTI) techniques are reviewed. Then the primary processing approaches of the three sorts of MRI data are introduced and analyzed. Finally, the neuroimaging database based on AD and the construction of corresponding diagnosis platform are described. Moreover, some research advances of the research group in this field are also mentioned.

Key words: MRI (magnetic resonance imaging); functional MRI; diffusion tensor imaging; Alzheimer's disease

摘 要: 首先综述了当前结构磁共振成像、功能磁共振成像和扩散张量磁共振成像 3 种技术在阿尔茨海默氏症研究中的现状;其次介绍和分析了上述 3 种磁共振成像数据的主要处理方法;最后介绍了基于阿尔茨海默氏症的神经影像数据库及其诊断平台的建设状况.另外,也提到了此课题在该领域的一些研究进展.

关键词: 磁共振成像;功能磁共振成像;扩散张量成像;阿尔茨海默氏症

中图法分类号: TP391 **文献标识码**: A

阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease,简称 AD)是老年人常见的一种慢性神经性退行疾病.该病主要的病理特征是脑内老年斑的聚集及神经纤维的缠结,以及神经元变性或缺失和脑管样蛋白的变性.临床上,记忆机能障碍及其他认知功能衰退是其主要病征[1].在实际临床诊断中,AD 病的诊断往往是通过系列认知测试进行的,诊断结果具有一定的主观性,而且当患者表现出明显的临床症状时,病情已经比较严重,至今没有有效的治疗方法.神经影像技术(如 PET(positron emission tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)等)的飞速发展,使人类在大尺寸上实现了无创条件下对脑进行结构描述和功能定位,为人类研究认知功能、认知障碍及其神经机制提供了必要的技术手段,也使得这类研究的多层次、跨学科结合成为可能.近年来,在 AD 的临床诊断上,科学家

* Supported by the National Natural Science Foundation of China under Grant No.60628101 (国家自然科学基金); the Beijing Municipal Natural Science Foundation of China under Grant No.4061004 (北京市自然科学基金)

Received 2008-08-30; Accepted 2008-12-15

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

们深刻认识到仅凭行为测查标准不能满足对 AD 患者的早期预测和干预治疗,于是提出了借助磁共振结构像(MRI)、PET 分子影像等技术建立新的 AD 临床诊断标准[2].同时,在研究上积极开展借助功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,简称 fMRI)对 AD 早期预测的研究[3].在此背景下,阿尔茨海默氏症的神经影像学研究得到广泛关注,其目的在于实现对 AD 的早期预测、药物开发与干预.此外,轻度认知障碍(mild cognitive impairment,简称 MCI)也是一种常见的认知功能衰退疾病.与正常人相比,MCI 患者成为 AD 患者的几率要高数倍.因此,在 AD 研究中不可避免地要涉及到对 MCI 的研究.

本文主要从基于磁共振数据的 AD 研究现状、数据处理的理论与方法和 AD 的数据库与平台建设 3 个方面作深入、全面的介绍.

1 基于各种磁共振影像技术的AD研究

目前,AD 研究中主要使用的磁共振数据包括结构磁共振成像(结构 MRI)、功能磁共振成像(fMRI)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging,简称 DTI).

1.1 基于结构MRI的AD研究

对结构 MRI 数据进行脑组织成分(灰质、白质和脑脊液)的分析可以定量检测整脑脑组织成分的浓度、体积或皮层厚度,刻画出脑组织成分的差异和局部脑区的特征,进而可以进行 AD 患者与正常人之间脑组织成分差异的统计分析.Karas 等人基于 AD 患者和正常人的结构 MRI 数据,利用优化的基于体素的形态测量学方法对 AD 患者的灰质萎缩状况作了深入的分析,结果表明,AD 患者的灰质在海马、颞极、脑岛、尾状核头和丘脑内侧等部位发生明显的萎缩,而在感觉运动区、枕极和小脑等区域也有分散性的萎缩;从全局来看,AD 患者的灰质体积在左半球的颞叶萎缩更为明显,而且,AD 患者的整体灰质体积与正常人相比下降了 12.3%[4,5].Chételat 等人利用纵向基于体素的形态测量学方法跟踪研究了 MCI 患者的灰质变化情况,通过对转换为 AD 患者和没有转换为 AD 患者的比较分析,考察 AD 的病理发展过程,结果表明,转换为 AD 的 MCI 患者初期在海马、海马旁回、舌回和梭状回的灰质有所减少,18 个月后,所有 MCI 患者在颞叶新皮层、海马旁回、眶额、顶下小叶和左侧丘脑的灰质发生了萎缩.但相对于非转换者,转换为 AD 的患者在海马、颞下回、颞中回、后扣带回和楔前叶的灰质萎缩更为显著[6].Thompson 等人基于特定的老年人模板,利用皮层模式匹配方法考察了轻度和中度 AD 患者相对于正常老年人在皮层模式、不对称性、灰质分布和平均灰质萎缩率的变化特征,结果显示,颞顶皮层的灰质萎缩最显著(20%~30%,P<0.001~0.0001),感觉运动皮层和枕叶的灰质萎缩相对较小(0~5%,P>0.05),左半球灰质萎缩大于右半球,不同皮层区域的脑回模式变化出现在不同的阶段[7].He 等人把皮层厚度作为测量指标考察 AD 患者脑结构网络协调模式的变化特点,对 54 个脑区域的皮层厚度相关系数矩阵取阈值构建脑网络,并应用图论理论进行分析,相对于正常人,AD 患者在双侧顶叶之间的皮层厚度互相关下降,在侧颞叶和顶叶、扣带回和内侧额叶的皮层厚度互相关增强.值得指出的是,AD 患者的结构皮层网络显示了异常的小世界结构,暗示了非优化的拓扑组织性;而且,AD 患者在颞叶和顶叶联合皮层的节点中心减少,在枕叶皮层的节点中心增多.这些证据表明,AD 患者皮层形态学的协同模式发生了很大程度的改变,有利于我们进一步理解脑功能网络的改变[8].此外,Chen 等人利用自动的迭代主成分分析(iterative principal component analysis,简称 IPCA)在纵向的结构 MRI 上测量整脑萎缩率,结果发现,AD 患者的脑萎缩率远远高于正常老年人脑萎缩率(AD 患者为 2.17±0.52%/年,正常人为 0.41±0.22%/年,P=7.8×10^{-4})[9].Scahill 等人应用粘性流体模型进行结构 MRI 图像的非线性配准获得变形场,考察了 AD 患者在不同时期局部灰质萎缩的发展变化特征,初级阶段海马的萎缩最显著,随着病情的加重,颞叶下外侧区域的灰质萎缩变得很显著,最后阶段额叶灰质开始萎缩[10].

1.2 基于fMRI的AD研究

fMRI 数据通常有两大类:静息态 fMRI 和基于特定认知任务 fMRI.

1.2.1 基于静息态fMRI的AD研究

所谓静息态 fMRI 研究是指,考察在没有特定输入或者输出的情况下神经元的自发活动.当前,大多数静息

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

态的fMRI研究实验范式都要求被试在扫描过程中注视屏幕中央的十字或者闭上眼睛处于休息状态.因此,静息态 fMRI 研究能够揭示由大脑自身引发的神经元自发活动,进而有助于探讨脑区间自发活动的同步性以及大脑中存在的自发功能神经网络.2003 年,Greicius 等人提出正常人在静息态存在一个默认网络的假设.该网络包括了后扣带回和腹侧前扣带回[11].此后,Mantini等人将fMRI结合脑电(electroencephalography,简称EEG)技术同时用于考察正常人静息态网络,通过使用独立成分分析法发现分离出 6 个静息态网络,主要包括经典的默认网络、注意网络、视觉加工网络、听觉加工网络、运动网络以及自我参照(self-referential mental)网络[12].当然,这并不意味着正常人只存在 6 个静息态网络.

在正常人静息态 fMRI 数据的分析中,常常考察 AD 病人静息态的功能连接网络以及脑区的协同性.最近,Liu 等人对 AD 病人静息态 fMRI 数据的分析方法作了比较详细的综述[13].在 AD 静息态功能连接网络研究中,Greicius 使用独立成分分析法从 AD 病人的运动任务数据中分离出静息态默认网络,与控制组相比,AD 病人的静息态默认网络的后扣带回和顶下叶活动下降[14].可能患 AD 病的人与正常人相比,静息态的默认网络和注意网络的活动都明显降低[15].此外,部分研究通过选取海马作为种子区域,考察 AD 病人海马区与其他脑区功能连接,发现 AD 病人的海马与很多其他脑区(如额叶)的功能连接中断[16,17].在脑区协同性的研究中,Li 等人发现,与控制组相比,AD病人海马区的低频BOLD(blood oxygenation level dependent)振荡活动的同步性显著降低[18].He 等人通过考察 AD 病人静息态区域一致性发现,AD 病人的后扣带回/楔前叶的区域一致性显著下降,而双侧楔叶、右侧舌回和左侧梭状回的低频 BOLC 振荡一致性显著增加[19].

1.2.2 基于任务功能fMRI的AD研究

由于 AD 病人行为上最显著的特征是记忆损伤,因此,大部分基于任务 fMRI 的 AD 研究都集中考察 AD 病人记忆编码和检索的神经元机制.Remy 研究组结合 MRI 和 fMRI 技术对 AD 病人的词汇情景记忆编码和检索的神经机制以及受损脑功能和脑结构关系进行了深入考察.研究结果发现,与正常人相比,AD 病人在内侧颞叶、顶下和颞上相关皮层不仅灰质显著萎缩,而且在编码和识别任务中激活也显著降低.此外,在相同的脑区,记忆识别任务引起的 fMRI 活动与海马灰质体积呈正相关性[20].使用各种其他视觉呈现刺激的 AD 病人情景记忆编码的 fMRI 研究一致发现,与控制组相比,AD 病人的内侧颞叶(主要包括海马)激活显著降低[21,22].此外,在情景记忆检索任务中,AD 病人的海马和顶叶皮层同样呈现激活下降的趋势[23,24].

虽然 AD 病人在记忆任务中海马区激活下降,但是有研究表明,AD 病人会使用神经元的补偿机制来保持记忆功能[25].所谓补偿是指与行为成绩相似的控制组相比,AD 病人有更多或更强的脑区激活或者更强的脑区间的功能连接.Saykin 研究组通过采用判断两个词的语义和语音是否匹配,对 AD 病人的语义记忆进行了考察,结果发现,与控制组相比,AD 病人在语音判别任务中左背侧前额叶有更强激活,在语义判断任务中右侧额叶激活增强[26].AD 病人在语义记忆任务中更强的前额叶激活表明,AD 病人通过增加前额皮层活动来补偿记忆功能,该结果与很多其他研究结果相一致[23,27,28].而 Grady 等人则从功能连接的角度对 AD 病人的语义和情景记忆任务进行了考察,结果发现,控制组在两个任务中主要激活左侧前额和颞叶皮层功能网络,而 AD 病人主要激活双侧背侧前额和后部皮层功能网络,这表明 AD 病人可以通过增强前额皮层和后部皮层的功能连接实现补偿功能[29].此外,也有研究发现,AD 病人通过加强前额皮层内部的功能连接补偿记忆功能.Gould 等人采用视空相关配对学习任务,重点考察AD病人的补偿机制是通过使用控制组没有激活的额外脑区实现还是通过增强控制组激活脑区的活动来完成.研究结果表明,AD 病人仅仅是更多地增强控制组激活的脑区[30].然而,记忆编码任务[29,31]和工作记忆任务[32]的研究也发现,AD 病人也激活了控制组没有使用的其他脑区.

AD 病人除了记忆损伤显著之外,其他认知功能同样受到不同程度的影响.由于 AD 病人的初级视觉皮层功能完好,因此,一些研究对 AD 病人的高级视觉加工如视空加工和视觉注意比较感兴趣.有关基于 fMRI 的 AD 视觉注意研究发现,在特征绑定任务中,与控制组相比,AD 病人的顶叶和左侧额区激活降低,而右侧额叶和右侧枕颞皮层的激活增加[33].在 AD 病人的视空加工研究中发现,AD 病人的枕颞皮层活动增加,而顶上皮层的激活降低[34].

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

1.3 基于扩散张量成像(DTI)的AD研究

以往对AD的研究主要集中在灰质的病理及代谢功能改变.而病理学研究发现,白质病变在AD的发病过程中也起着很重要的作用[35].大量的研究发现,通过 DTI 定量测定不同白质区域的部分各向异性(fractional anisotropy,简称 FA)和平均扩散率(mean diffusivity,简称 MD),发现 AD 患者 FA 下降或 MD 升高的区域主要集中在胼胝体、额叶、顶叶、颞叶、纵束、扣带回、枕叶等区域,表明这些区域在 AD 早期存在白质微结构改变、髓鞘损伤和丢失或纤维数量减少[36−38].然而,由于 FA,MD 所反映的病理本质不同,FA 下降反映的是扩散方向性的丧失,而 MD 升高主要反映因髓鞘损伤或丢失导致的所有方向的扩散不受限制,因此也有研究报道平均扩散系数和扩散各向异性之间的分离现象.如在皮质脊髓束发生 Wallerian 氏变性的病人,扩散各向异性丢失只发生在神经纤维束按一个方向排列的区域,并且发现在有神经纤维交叉的区域,扩散各向异性几乎没有发生改变[39],这可能说明单一的 FA 或 MD 不能作为一个敏感性指标.在应用全脑扩散张量成像研究 MCI、轻度 AD 时发现,MCI 病人与轻度 AD 病人在近乎相同的位置存在白质完整性受损,尤其是在前连合层面后方多处白质 FA 值明显下降,且与形态学观察到的颞叶皮质萎缩相吻合.同时,研究显示,位于内囊皮质丘脑束、丘脑皮质连合(丘脑上、下脚)在 MCI 病人、轻度 AD 病人均出现 FA 值明显下降,而且位于后部白质的深部纤维束,如上纵束、后扣带束均受到影响,反映了在早期 AD 病人皮层认知系统对胆碱能传导通路受损的易感性升高,同时也提示了此区域的进行性损害[40].此外,在纤维跟踪的研究中,通过计算所跟踪纤维束(钩束、枕额下束、膝状束)的平均 FA,MD 和体素个数发现,AD 病人在钩束和枕额下束的 FA 显著下降,在钩束的 MD 显著增大,而膝状束没有显著差别.此外,这些纤维束的体素个数在 AD 病人和正常对照组之间均没有显著差别.反映了 AD 具有在特定纤维束存在退变和髓鞘受损的特点[41].

2 磁共振影像数据的处理理论与方法研究

近年来,磁共振数据处理理论与方法的不断成熟和完善极大地促进了 AD 的研究.研究人员不仅追求对磁共振数据正确和准确的处理,更希望能够通过先进的数据分析技术从磁共振数据中挖掘其真实属性与信息.下面对目前应用较为广泛的磁共振数据处理技术进行回顾.

2.1 结构MRI数据处理方法

基于结构 MRI 数据的处理主要是从脑形态学的角度出发,考察脑区结构或者脑组织成分(灰质、白质和脑脊液)的变化,对脑区的体积、形状、位置或者脑组织成分的密度和体积,或脑皮层的表面积、厚度和曲率等进行定量分析,这种客观量化的分析为人类精确认识脑结构、刻画不同组间的脑结构差异提供了必要的手段,也为临床诊断提供了必要的科学依据.目前应用在 AD 研究中的主要方法有:体积测定法、基于体素的形态测量学、皮层厚度测量法等.其中,体积测定法是基于图像采用手动或半自动方法逐层勾画感兴趣区域(region of interest,简称 ROI)的解剖轮廓,然后计算该区域的体积或者面积进行统计分析[42].体积测定法对使用者的先验知识要求较高,受主观因素影响较大,重复性差、耗时、不适于大样本数据分析.因此,研究者逐渐将研究目光转向一些自动定量测量的研究方法.

2.1.1 基于体素的形态测量学

基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry,简称 VBM)是一种基于体素、可对脑 MRI 中的 3 种组织成分的密度或体积进行定量测量的客观分析技术,利用该技术可以刻画出不同群体脑区的特征和脑组织成分的差异.VBM 方法又分为标准 VBM(standard VBM)[43]和优化 VBM(optimized VBM)[44].

标准 VBM 方法是基于像素的分析,首先需要进行空间标准化,即把被研究所有个体的脑结构像在空间上标准化到一个标准的立体空间,这个标准化过程一般包含了线性仿射变换(affine)和非线性变形(deforrmation)两部分;其次,将经过标准化的脑结构像进行有效分割得到灰质、白质和脑脊液 3 种图像;然后对所要研究的图像进行平滑,一是为了提高信噪比,二是使数据更接近高斯随机场模型,增加了参数统计检验的有效性.但是,标准 VBM 的最大缺陷在于一些非脑成分被误分为灰质成分,可能对最后的统计结果造成系统差异.于是,Good 等

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

人于 2001 年提出了优化 VBM 方法,主要进行了如下改进:第一,通过分割-标准化-分割的作法,再加入去除非脑成分的步骤,克服非脑成分对图像预处理和统计分析造成的影响;第二,应用标准化过程中变形场的梯度场计算其雅克比行列式(Jacobian determinants),并将这个行列式的值和脑组织成分概率图像进行点乘运算,使得统计分析可以考察组织成分基于像素的实际体积.此外,目前在 VBM 方法应用中,由于被研究对象和目前国际上常用的分析软件 SPM 中的默认模板的样本可能在年龄、性别等方面存在差异等因素,使得研究者往往根据被研究对象创建自定义的模板,以获得更准确的空间预处理结果.

利用 VBM 分析的最后一步是统计分析,一般采用参数统计分析方法,即假定数据服从于某个确定的概率分布,根据具体研究的问题建立模型,并估计模型中的未知参数;然后确立假设,对服从某种分布的统计量进行假设检验.参数统计分析大多数是基于广义线性模型(general linear model,简称 GLM)进行建模,常用的统计分析有双样本 T 检验、回归分析、方差分析和协方差分析等.因此,VBM 通常对每一个体素建立同样的 GLM 模型,即不同的体素具有相同的设计矩阵,但具有不同的参数向量.经过参数估计和统计量计算,即可获得一幅统计参数映射图.然后,根据实验目的指定合适的对比度,在一定的显著性水平下进行假设检验,结果显示与所研究的问题显著相关的脑组织成分变化的区域.由于同时在多个体素上执行假设检验,即存在多检验(multiple test)问题,在这种情况下,如忽略执行多检验的事实而采用单检验的理论阈值,检验中体素出现误判(实际上没有差异的体素被检验为有差异)的概率就会非常高.解决多检验问题最常用的方法是 Bonferroni 校正方法、随机场理论(random field theory,简称 RFT)方法和错误发现率(false discovery rate,简称 FDR)方法等.

2.1.2 皮层厚度测量法

在表征脑结构形态学的指标中,相对于灰质密度来说,皮层厚度(cortical thickness)是皮层形态学更为直接的一个定量指标,具有明确的含义.因此近年来,在结构 MRI 分析方法中,皮层厚度的测量受到较多的关注.皮层厚度是一个距离指标,代表从灰质-白质表面(内表面)到灰质-脑脊液表面(外表面)的距离.根据几何学定义的内外两个表面间对应点的距离有多种方法:最简单的就是直线测量,当给定一个表面的点时,能在另一个表面上唯一指定与其对应的另外一个距离最短的点,两点之间的距离即代表该点的皮层厚度;复杂的是通过雅可比方法迭代求解拉普拉斯方程获得皮层厚度[45,46].在测量皮层厚度时,首先对个体图像进行磁场不均匀性校正,然后线性配准到 ICBM 152 平均模板上,再应用神经网络分类器算法[47]把脑图像分割为灰质、白质和脑脊液,同时去除头骨等非脑成分.通过自动表面提取算法[46]获得白质表面模型,基于可变形模型把白质表面向外扩展获得灰质表面,于是皮层的内外表面均被提取出来,获得两个表面后就可以在皮层的每个顶点测量皮层的厚度,然后利用基于表面的扩散平滑核对皮层厚度数据进行平滑,生成平滑的皮层厚度映射图以提高信噪比.最后,分别在每个顶点上利用广义线性模型进行统计分析.皮层厚度测量法一个最成功的应用是利用皮层厚度度量多个脑区之间的形态学关联,建立人脑的解剖连接网络[48].对该网络的进一步研究发现,这个网络具有所谓的“小世界”性质,即皮层厚度不但在相邻的脑区间而且在远距离的脑区间也具有显著的关联变化(长连接)[49].需要注意的是,由于皮层厚度测量技术涉及到复杂的数据分析,对数据处理的硬件要求极高,分析处理比较费时.

2.2 fMRI数据处理方法

fMRI 主要研究脑区功能定位、功能连接和有效连接,即功能分离和功能整合的问题.功能分离研究通常假定由认知任务所引起的脑血流变化仅由部分分离的脑区所刻画,且这些脑区之间是相互独立的.常见的分析方法有广义线性模型(general linear modeling,简称 GLM)和独立成分分析(independent component analysis,简称 ICA)分析法.功能整合的研究则是考察不同脑区之间的相关性或者揭示一个脑区如何与另外的脑区发生联系,功能整合又分为功能连接(functional connectivity)和有效连接(effective connectivity)两种形式.功能连接指的是不同空间位置上的神经生理事件之间的相关性,常见的分析方法有相关分析、独立成分分析(ICA).在对功能连接的分析中,我们只能知道哪些脑区或者神经元系统之间存在相互作用,但是并不知道它们之间是如何相互影响的.有效连接则解决了这方面的问题,它指的是一个神经元系统如何对另一个神经元系统产生影响,从微观的突触层次到宏观的脑皮层层次都可以进行有效连接的分析,常见的分析方法有结构方程模型(structural equation modeling,简称 SEM)和动态因果模型(dynamic casual modeling,简称 DCM)等等.

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

2.2.1 广义线性模型

在 fMRI 数据分析中,为了简化分析,通常假定每个体素都相当于一个线性时不变的血液动力学系统,相同的输入刺激同时作用在各个体素上.每个体素上所观测的信号为系统的输出,等价于不同的刺激与血液动力学响应函数卷积后的线性叠加.基于上述假设,我们可以对每个体素建立广义线性模型(GLM).假定第 i 个体素观测到的 fMRI 信号为时间序列 y_i,k 个实验刺激条件分别为 $S=[s_1,s_2,\ldots,s_k]$,系统的血液动力学响应函数为 h,则有

$$y_i=(s_1*h)\cdot\beta_1+(s_2*h)\cdot\beta_2+\ldots+(s_k*h)\cdot\beta_k+\varepsilon,$$

其中,误差ε满足标准正态分布,参数β_k表示第 k 个实验条件对第 i 个体素的作用权值大小,为 0 则表示该条件并不激活该体素.

假定 $X=[s_1*h,s_2*h,\ldots,s_k*h]$, $\beta=[\beta_1,\beta_2,\ldots,\beta_k]^T$,则 $y_i=X\beta+\varepsilon$.

如果矩阵 X^TX 可逆,则参数β的最小二乘估计值为 $\hat{\beta}=(X^TX)^{-1}X^Ty_i$,且参数 $\hat{\beta}$ 也满足正态分布,即

$$\hat{\beta}\propto N(\beta,\sigma^2(X^TX)^{-1}).$$

由于存在多个实验条件,如果需要组合多个条件同时进行考察,则可以设置对比度加权矩阵实现.若需要比较第 1 个条件激活强度是否显著大于第 2 个条件,则可以采用经典的相减法,即通过设置 $c=[1,-1,0,\ldots,0]$,且 $c^T\hat{\beta}\propto N(c^T\beta,\ \sigma^2c^T(X^TX)^{-1}c)$.检验的原假设为 $H_0:c^T\beta=0$,可以选择服从 T 分布的检验统计量;此外,还可以选择不同的 c 矩阵,计算满足 F 分布的统计量进行检验.

GLM 由于模型比较简单,已被广泛用于 fMRI 数据分析的常用软件中,如 SPM,AFNI 和 FSL 等.

2.2.2 相关分析法

相关分析是功能连接研究中比较常用的方法[50,51],主要利用相关系数来度量两个变量之间的线性依赖关系.如果数据样本足够,且两个变量的时间序列满足正态分布的条件,则可以采用 Pearson 相关系数描述 2 个随机变量之间的相关关系.

基于 fMRI 的相关分析通常需要先确定感兴趣的脑区(ROI)作为种子点,然后计算种子区的平均时间序列与其他脑区体素的时间序列之间的相关性.假定从 ROI 提取出的平均时间序列为 $r(i)$,$i=1,2,\ldots,n$,其他脑区某一体素的时间序列为 $s(i)$,$i=1,2,\ldots,n$,则两个时间序列之间的相关系数如下:

$$cc(r,s)=\frac{\sum_{i=1}^{n}[r(i)-\bar{R}]\cdot[s(i)-\bar{S}]}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}[r(i)-\bar{R}]^2\cdot\sum_{i=1}^{n}[s(i)-\bar{S}]^2}},\ \bar{R}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}r(i),\ \bar{S}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}s(i).$$

在基于相关分析的脑功能连接研究中,相关系数的显著性水平是相关可信性的最基本的信息,通过对相关系数的显著性检验就可以得到功能连接网络.该方法在 fMRI 的应用有一定的局限性,如果数据受到较大噪声的干扰,则必定会严重影响结果的准确性.而在 fMRI 信号中,由于较低的信噪比使得真实的信号强度较低,从而降低了得到的相关系数的准确性.此外,ROI 的选取对分析结果也有直接的影响.

2.2.3 主成分分析与独立成分分析

1) 主成分分析

主成分分析(principle component analysis,简称 PCA)最早由 Friston 将其引入基于 PET 数据的功能连接分析中[52].其基本思想是,假定 fMRI 数据 Y 为 $M\times N$ 的矩阵,其中,M 代表数据的时间采样点的个数,N 为所需分析的体素个数,Y 的每一列为每个体素的时间序列.对数据进行 PCA 分析主要是从数据的协方差阵空间中寻找出相互的垂直子空间,从中选取能够刻画数据最大方差的子空间.或者说将数据分解为一系列在空间或时间上不相关的模式,可以表示为 $Y=\boldsymbol{USV}^T=s_1\boldsymbol{U}_1\boldsymbol{V}_1^T+s_2\boldsymbol{U}_2\boldsymbol{V}_2^T+\ldots$矩阵 U 和 V 的列向量分别为矩阵 YYT 和 YTY 的正交本征向量.V 中的列向量定义了一系列正交的空间模式,称为本征图像.由于第 1 个奇异值最大,所以,相应的 V 中的第 1 个本征向量所构成的模式表征了数据的方差-协方差结构中最多的成分.V 中的每一个列向量都描述了一个脑分布系统(网络),并可以将其转换为一幅空间分布的功能连接图像.从该功能连接图中可以得到该模式下具有较强功能连接的脑区和体素.U 中的每个列向量则描述了相应网络所对应的时间特性,通常将 U 中的前

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

几个列向量的时间特性与实验的任务模式进行比较,可找出与实验任务相关的功能属性以及相应的脑分布模式.如果将最大的几个奇异值和相应的本征向量重新组合所得的新数据中能够包含原始数据中的绝大部分信息,那么忽略少量信息并不会对最终结果产生太大的影响.所以,PCA 方法也经常被用于数据的降维,能够大幅度地减少计算量.然而,PCA 也存在很大的不足,从而限制了它在 fMRI 数据分析中的应用,其最大的局限性主要表现为它只能从数据中分解出正交的子空间.在统计意义上,正交只意味着这些子空间是不相关的,但并不代表它们之间是相互独立的信息源,因此不能完全认为这些正交分量表征了数据的内在成分.

值得一提的是,PCA 在神经影像学中的应用非常广泛,除了应用在功能连接之外,还可以应用在功能定位,甚至在结构 MRI 上测量全脑萎缩[9].

2) 独立成分分析

独立成分分析(ICA)是一种用来从多变量(多维)统计数据里找到隐含的统计意义上独立的因素或成分的方法[53,54],被认为是主成分分析(PCA)和因素分析(factor analysis)的一个扩展.时间 ICA[55]或者空间 ICA[56]均可用于 fMRI 数据分析中,但由于 fMRI 数据的空间维数远远大于时间维数,因此为了简化计算量,空间 ICA 方法被更广泛地应用于 fMRI 数据的分析.

ICA 模型基于的一个重要假设是所观察到的信号是由各个统计独立的信号源线性叠加而成.在空间 ICA 分析中,假设 X 是观察到的 fMRI 信号的向量矩阵,S 是独立成分的向量矩阵,A 是混合系数矩阵,那么,混合模型可以表示成 $X=AS$.其中:矩阵 X 的列向量为各个体素所观测的 fMRI 时间序列;矩阵 A 中的列向量表征各个独立成分相应的时间序列,描述了决定数据的各种内在因素的时间序列;而每一个因素的空间激活模式都与矩阵 S 中的各个行向量相对应.这些因素部分是与实验设计的任务相关的,另外一些则是实验中的一些干扰因素和噪声等.从矩阵 S 中可以得到与实验任务相关的因素所对应的空间激活模式,刻画了该因素所驱动的由功能耦合的脑区构成的神经功能网络.

与 PCA 相同的是,ICA 也是一种数据驱动的方法,分析数据之前不依赖于具体的实验设计模式,这一特点使得它被广泛地应用于静息态脑功能连接中[57].此外,当 ICA 应用于 fMRI 数据分析时,会受到真实数据和实验条件等的限制.对此,研究者们也作了各种改进和尝试,如:针对 ICA 模型的线性、无噪条件发展出噪声 ICA 和非线性 ICA[58];针对多被试数据的组分析,提出了组 ICA 方法[59];针对算法与应用,提出了新的不动点算法、对独立成分进行优化组合以及通过投影的方法从多任务的数据中分离出与各个任务相对应的神经网络[60,61],等等.

2.2.4 结构方程模型和动态因果模型

结构方程模型(SEM)和动态因果模型(DCM)都可以分析脑区之间的相互影响,即有效连接分析.只是 SEM 不仅可以用来分析时间序列数据(如 fMRI),也可以分析其他静态数据(如结构 MRI);而 DCM 仅用来分析时间序列数据.在有效连接分析中,通常需要预先根据已有的解剖结构知识选择结构上相连的脑区作为网络模型的结点,并根据假定的认知加工模型确定各个脑区间的因果连接关系,因此,有效连接分析属于模型驱动的方式.

SEM 是一种多变量统计分析工具,根据变量之间的相互影响检测和估计变量之间的因果关系.1994 年,SEM 首次被应用于神经影像 PET 数据的分析中[62].此后,SEM 被广泛用于对神经影像数据构建完成特定认知任务的神经网络模型[63,64].假定存在 4 个脑区 A,B,C 和 D,各脑区之间的因果连接如图 1 中的箭头所示[62].

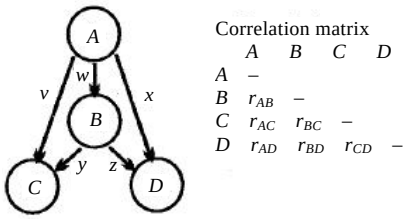

Fig.1 Path coefficient model

图 1 路径系数模型

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

根据图 1 中的连接,建立线性结构方程模型为

$$\begin{bmatrix} \boldsymbol{A} \\ \boldsymbol{B} \\ \boldsymbol{C} \\ \boldsymbol{D} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ w & 0 & 0 & 0 \\ v & y & 0 & 0 \\ x & z & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{A} \\ \boldsymbol{B} \\ \boldsymbol{C} \\ \boldsymbol{D} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \boldsymbol{e}_A \\ \boldsymbol{e}_B \\ \boldsymbol{e}_C \\ \boldsymbol{e}_D \end{bmatrix} \Leftrightarrow \boldsymbol{y} = \boldsymbol{M}\boldsymbol{y} + \boldsymbol{e}\ .$$

变换得 $\boldsymbol{y}=(\boldsymbol{I}-\boldsymbol{M})^{-1}\boldsymbol{e}$,$\boldsymbol{y}$ 的协方差结构为 $\boldsymbol{y}^T\boldsymbol{y}=\Sigma=(\boldsymbol{I}-\boldsymbol{M})^{-1}\boldsymbol{R}(\boldsymbol{I}-\boldsymbol{M})^{-T}$,$\boldsymbol{R}$ 为误差协方差阵.假设观测变量的协方差结构为 S,则通过估计矩阵 $\boldsymbol{M}$ 和 $\boldsymbol{R}$ 的自由参数,使得协方差阵 S 和Σ的差异达到最小.确定了模型识别和参数估计后,通过对 SEM 模型拟合优度的评估,决定该模型能否被接受.由于 SEM 构建的各个脑区之间的连接是静态的,不随时间而发生变化,Friston 等人于 2003 年提出了动态因果模型(DCM)[65].与 SEM 不同的是,DCM 同时考察实验内容的变化对脑区连接的动态影响,进而揭示大脑的动态和非线性的工作特性.

DCM 分析实质是直接对神经元之间的相互作用进行建模,通过一个非线性血液动力学模型将神经元突触的活动转换为可测的血液动力学响应,从而可以从观察到的数据中估计出神经元模型的参数.神经元的活动通常由一个双线性差分模型描述,实验中的实验刺激会引起神经元的起始暂态响应,而这些暂态响应持续的时间常数是由调制神经元连接强度的输入刺激所决定的.DCM 方法主要是通过不断调整神经元动力学参数和血液动力学参数来拟合数据,使得所预测的时间响应和观测的时间序列之间的差异达到最小.

同样假定考察 4 个选定的脑区,每个脑区相应的神经元状态为 $\boldsymbol{z}=[z_1z_2z_3z_4]^T$,每个神经元可能存在 3 种输入:第 1 种是其他神经元的直接作用,第 2 种是外界的驱动刺激的直接作用,第 3 种是实验任务通过调制神经元之间的连接从而间接作用于该神经元,如图 2 所示.

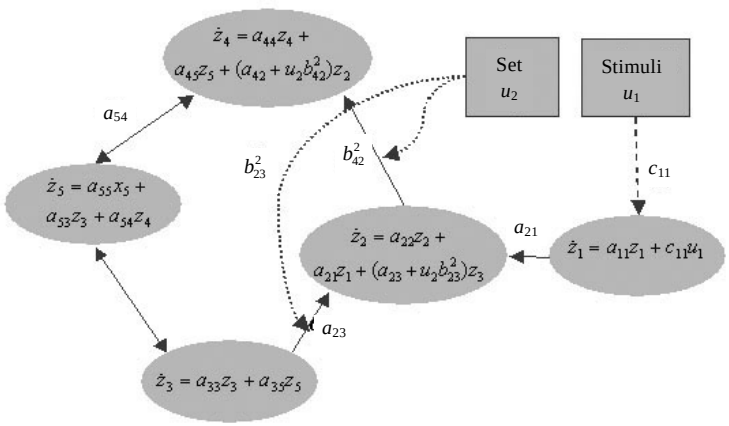

Fig.2 Neuron connection model

图 2 神经元的连接模型

所建立的神经元状态方程为 $\dot{\boldsymbol{z}} = F(\boldsymbol{z},\boldsymbol{u},\theta)$,u 为实验的输入刺激,θ为模型中的参数.若采用双线性逼近非线性函数 F,则有 $\dot{\boldsymbol{z}} \approx (\boldsymbol{A} + \sum \boldsymbol{u}_j\boldsymbol{B}^j)\boldsymbol{z} + \boldsymbol{C}\boldsymbol{u}$,矩阵 $\boldsymbol{A}$ 表示在没有输入的情况下各个区域之间的相互连接,矩阵 $\boldsymbol{B}^j$ 为第 j 个外界输入所引起的耦合变化,矩阵 $\boldsymbol{C}$ 反映了外界输入对神经元的直接影响.参数$\theta=\{\boldsymbol{A},\boldsymbol{B}^j,\boldsymbol{C}\}$则是需要估计的有效连接和耦合矩阵参数.

与其他方法相比,显然,DCM 更加准确地刻画了神经元之间相互作用的因果关系,而且适合于 fMRI 数据的分析.但是,一般只有因素设计的实验才能较好地应用 DCM 进行分析.

2.2.5 基于静息态fMRI的一些新分析方法

基于显著的脑活动更有可能发生在一簇而不是单个体元的假设,局部一致性(regional homogeneity,简称 ReHo)方法则是基于这一假设,认为在一定条件下,功能区内相邻体素的 BOLD 信号随时间变化具有相似性,通过计算肯德尔和谐系数(Kendall’s coefficient of concordance,简称 KCC),将其作为指标来度量相邻体素之间时

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

间序列变化的一致性[66].被测量的 K 个相邻体素间的 KCC 计算为

$$KCC=\frac{\sum(R_i)^2-n(\bar{R})^2}{K^2(n^3-n)/12},\ \bar{R}=\frac{(n+1)K}{2}.$$

通过 ReHo 获得的静息态脑活动模式与以前用 PET 研究的结果类似.研究发现,度量静息态脑活动的 ReHo 指标,能够有效地揭示大脑活动的复杂性[19].

此外,在对静息态功能连接的研究中,也有利用偏相关分析方法研究不同网络之间的关系,通过对独立成分分析分离得到每个静息网络的时间序列作偏相关分析,可以考察任意一对网络间的时间关系.与相关不同,偏相关考察的是排除其余静息网络的影响后,任意一对网络间的直接相互作用[67].以 3 个网络 X_1,X_2 和 X_3 为例,去除 X_3 的线性影响后,X_1 和 X_2 的偏相关系数的计算公式为

$$r_{12,3}=\frac{r_{12}-r_{13}r_{23}}{\sqrt{(1-r_{13}^2)(1-r_{23}^2)}}.$$

$r_{12,3}$ 即为不考虑第 3 个网络因素造成的变异下,第 1 和第 2 个网络之间的相关程度.

2.3 DTI数据处理方法

DTI 是在常规 MRI 和扩散加权成像(diffusion weighted imaging,简称 DWI)的基础上发展起来的一种新的磁共振成像技术,主要用来观测组织中水分子的运动,可定量分析水分子在不同方向上扩散的各向异性,从而观察组织的细微结构,可以无创性地提供更多常规 MRI 所不能提供的诸如人体组织微观结构、神经纤维走向及受损情况等方面的信息.利用 DTI 数据可以得到扩散系数 D 张量矩阵及其特征值 λ_i 和对应的特征向量 e_i.利用这些参数,不仅可以研究脑组织成分的扩散各向异性和完整性,还可以进行活体脑的神经纤维束无创性跟踪.其中,反映脑白质微结构完整性的指标主要有部分各向异性(FA)和平均扩散率(MD),FA,MD 因其简单、直接的测度被广泛应用于 DTI 数据分析中.FA 的定义如下:

$$FA=\frac{\sqrt{3[(\lambda_1-\bar{\lambda})^2+(\lambda_2-\bar{\lambda})^2+(\lambda_3-\bar{\lambda})^2]}}{\sqrt{2(\lambda_1^2+\lambda_2^2+\lambda_3^2)}},\ \bar{\lambda}=(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)/3.$$

纤维跟踪是 DTI 数据分析的另一个研究热点.该方法突破了离体解剖纤维示踪的局限,使脑白质活体纤维束的重构及可视化成为可能.目前主要应用的纤维跟踪算法有基于统计学和基于张量域的跟踪算法.基于张量域的跟踪算法相对比较复杂,但其结果能够得到接近实际纤维形态的走向图,比较直观;而基于统计学的跟踪算法相对比较简单,其在跟踪交叉、分叉纤维时效果较好,反映的则是感兴趣区域之间纤维连接的可能性.图 3 是两类算法在纤维跟踪过程中的结果示意图(左图是基于统计学方法得到的结果,右图是基于张量域方法得到的结果).下面分别概述这两类算法.

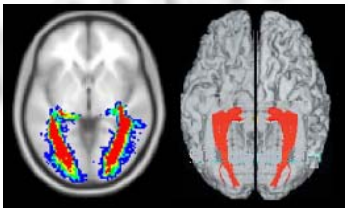

Fig.3 Result of fiber tracking

图 3 神经纤维跟踪结果

2.3.1 基于张量域的跟踪算法

基于张量域的跟踪算法是利用局部张量信息进行纤维束跟踪.DTI 能够产生空间上每个点张量的排列,即形成张量域.基于张量矩阵即可获得每个像素的扩散主方向.这个方向被认为与真实纤维的走向一致.传统跟踪算法来源于经验主义的线性延展法(line propagation techniques)思想,以局部张量信息作为扩展的核心,将体素内最大特征向量连接起来,通常是由一条纤维上的某点开始,计算出该点的最大特征向量,然后沿该向量方向追

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

踪一段距离,到达一个新的像素点,再以轨迹上这一新的点作为开始点,重复进行主方向的计算和追踪,在纤维方向上即产生一系列的点,将这些点连接起来,即可显示被追踪的纤维.因此,跟踪之前需要先确定种子点及跟踪终止条件.种子点的选取一般可基于以下 3 种方法考虑:手工勾画、基于张量场的每一个体素、通过 fMRI 选择邻近相应激活皮质区的白质感兴趣区(根据解剖学知识,脑白质纤维均起始于脑灰质结构,并终止于另一灰质结构).而跟踪终止条件主要采用扩散各向异性指标或两体素间纤维的偏转角或跟踪到达成像容积的边界来判断白质纤维的边界,原因是真实纤维都是连续平滑的,且白质的扩散各向异性程度远远高于灰质.具体的跟踪算法理论及步骤如下:

将扩散张量场简化为主特征向量的矢量场,如果把主特征向量的矢量场当成速度场,那么纤维跟踪实际上就可以看成如下情况:将一个粒子放入一个三维的速度场中并逐步跟踪其运动轨迹.该轨迹就是与速度场相切的曲线,这条曲线代表了纤维的走向.将粒子被放入连续的速度场,dt 时间后,其位移可由下式来表示:

$$\mathrm{d}x = \vec{e}\mathrm{d}t\ .$$

其中,$\vec{e}$ 为粒子在速度场中的方向,也就是扩散张量的主特征向量代表的方向.经过一段时间之后,粒子运动所经过的轨迹为 $\vec{x}(t)=\int\vec{e}(t)\mathrm{d}t$,选定起始点 $\vec{x}(0)=x_0$ 就可以求出曲线的轨迹.

传统的纤维跟踪算法很容易因为受到噪声及算法本身的局限性的影响而造成跟踪方向与实际纤维生长方向发生偏移,同时,在离散张量域跟踪造成的累积误差也会大大降低跟踪的准确度.目前已有很多算法都在传统算法的基础上作了改进,以提高跟踪的准确性,如,采用插值算法或连续域近似算法来获得连续场[68,69];采用张量偏曲(tensor deflection,简称 TEND)算法[70]修正主特征向量等等,但计算复杂、计算量大以及跟踪准确性的评估仍是纤维跟踪算法无法回避的问题.

2.3.2 基于统计学的纤维跟踪算法

基于统计学的跟踪算法基本原理是,根据两像素能量最小来获取连接的最佳通道.比较常用的有快速行进算法(fast marching trctography,简称 FMT)[71]、连接的概率指数(probabilistic index of connectivity,简称 PICo)[72]、随机游走(random walk)[73]等算法.FMT 及 PICo 可生成像素连接(voxel scale connectivity,简称 VSC)图,从而定量评价脑内每个体素与给定种子点的关联程度,用于跟踪分叉纤维.随机游走利用可得到的全部扩散信息来探索潜在连接点,能够跟踪交叉和分叉纤维、降低噪声对追踪结果影响.下面主要介绍 FMT 的基本原理.

快速行进法是水平集方法(level set method)的快速算法,水平集方法以隐含的方式求解几何曲线演化.当曲线演化为特殊情况,即速度 V 总是保持符号不变时,满足静态 Hamilton-Jacobi 方程.Sethian 提出了求解静态 Hamilton-Jacobi 方程边界值问题的快速行进法[74]:若以 $T(x)$表示波阵面通过点 x 的时间边界,则 $T(x)$满足方程:$|\nabla T|V=1$,V 决定曲线上每点的演化速度.利用逆向差分法可由如下方程得到稳定解:

$$[\max(D_{i,j}^{-x}T,0)^2+\min(D_{i,j}^{+x}T,0)^2+\max(D_{i,j}^{-y}T,0)^2+\min(D_{i,j}^{+y}T,0)^2]^{1/2}=1/V_{i,j},$$

$$D_{i,j}^{-x}T=(T_{i,j}-T_{i-1,j})/\Delta x,\ D_{i,j}^{+x}T=(T_{i+1,j}-T_{i,j})/\Delta x,$$

$$D_{i,j}^{-y}T=(T_{i,j}-T_{i,j-1})/\Delta y,\ D_{i,j}^{+x}T=(T_{i,j+1}-T_{i,j})/\Delta y.$$

D^-,D^+分别表示后向差分和前向差分;∇x,∇y 为步长.

由上述方程可知,边界的运动方向是从 T 比较小的点流向 T 较大的点.根据这样的特点,Sethian 提出了快速行进法来迅速传播边界值 T.其基本思想是,在传播边界外围构造一个活动窄带,窄带内的点的到达时间未定,当前传播边界利用逆向格式将边界向外传播,就像水波扩散一样,凡是扩散到的点,就冻结其波前到达时间,然后再根据当前的波前构造新的活动带,如此循环,就可以得到整个平面上每点的到达时间.基于快速行进法的纤维跟踪算法通过曲线演化估算脑内体素与种子点之间的纤维存在的概率,通过定义一个速度函数,用快速行进的方法向种子点相反的方向推进曲线,从曲线经过的点延伸出纤维的路径,由路径计算出每个体素与种子点之间的联通性,最后根据某阈值来选择最可能的纤维路径.

3 基于AD的磁共振影像数据库及其辅助诊断平台的建设

各种 AD 研究的终极目标是 AD 的早期诊断、干预与治疗.目前在 AD 临床诊断中,人们越来越重视借助磁

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

共振结构像(MRI)、PET 分子影像等技术建立新的 AD 临床诊断标准[2].因此,基于 AD 的神经影像数据库及其辅助诊断系统等基础性平台的建设显得尤为重要.

美国国家卫生研究所(National Institutes of Health,简称 NIH)、阿尔茨海默氏症协会(Alzheimer's Association)和制药行业投资 6 000 多万美金,在 2004 年 10 月启动了持续 5 年的项目——大型的阿尔茨海默氏症公共数据库建设(Alzheimer's disease neuroimaging initiative,简称 ADNI)(http://www.loni.ucla.edu/ADNI).该项目中的神经影像数据包括 PET 和 MRI 数据,其中 AD 患者 200 人、MCI 患者 400 人、正常人 200 人,共计 800 人.特别是为了便于纵向研究,数据库还包含了上述被试 3 年内的影像跟踪数据.项目旨在推动相关研究、探索新的干预治疗措施和评估治疗效果,其中一项最重要的研究就是根据共享数据研究 AD 的生物学标记.生物学标记在精确确定受试人群方面具有潜在的辅助作用,能够通过募集更多同质的受试者而减小样本量,也可能帮助诊断 MCI,最理想的情况是能够评价症状治疗和控制疾病进展治疗的应答.当生物学标记发展成熟之后,会成为临床和神经精神评价的一大补充,并可能成为 AD 研究中的替代终点.目前,除了脑脊液(cerebrospinal fluid,简称 CSF)和血液生物标记物以外,神经影像数据对 AD 和其他类型痴呆的诊断也是非常有价值的补充,但还需要进一步确认.在生物标记物的开发使用中,多个指标联合使用会比单个指标更有优势,并可开发无创的和容易获得检测样本的技术,且检测方法本身也必须是可重复的、可靠的、价格相对低廉的.在当前的 AD 临床实验研究中,作为研究的一个部分,鼓励收集并保存生物学数据对于将来生物学指标的发展将会有很大帮助.在该项目的推进下,欧洲、澳大利亚和日本随后也纷纷对此作出响应,按照美国 ADNI 的标准协议收集数据,例如,只接收记忆缺失的 MCI 被试以便数据共享,建立了与 ADNI 通用的 AD 神经影像数据库,并按各自的研究需求加以扩充[75].表 1 是国际上目前已开发的这类数据库的被试人数.在全球各地,也有大量的研究站点开始类似的数据收集,使得 AD 的研究在未来进行干预治疗措施和评估治疗效果时网络化.目前,中国也正在积极准备加入这个世界化的数据库建设中.

Table 1 Number of people in four primary AD databases

表 1 4 个主要的 AD 数据库的人数

	AD	MCI	HC	Total
US-ADNI (America)	200	400	200	800
E-ADNI (Europe)	250	420	200	870
AIBL (Australia)	200	200	600	1 000
J-ADNI (Japan)	150	300	150	600

在基于神经影像数据的 AD 辅助诊断平台方面,美国研究老年痴呆病的权威研究机构——Banner Alzheimer Institute 已开发了一个系统[76],但是该系统只针对 PET 数据,而基于磁共振数据的 AD 辅助诊断平台目前在国际上比较少见.

本课题组在大量的数据处理理论与方法研究的基础上,开发了我国具有自主知识产权的阿尔茨海默病神经影像辅助诊断系统.该系统引入优化的 VBM 方法对结构 MRI 数据进行分析,其功能主要体现在两个方面:(1) 建立可扩展的正常人数据库;(2) 对单个疑似 AD 病人数据进行分析,并给出检测结果.该系统的特点是数据库建设的灵活性、诊断结果的多样化显示等.特别是,为方便临床医生的使用,该系统操作简便、界面友好.用户只需点击几个按钮就可以完成所有数据处理,并给出各种结果.图 4 是该系统的操作界面,图 5 是利用该系统对一个 77 岁女性 AD 患者的 MRI 数据处理结果,该结果与文献[4]的结果比较吻合(左图为本课题组开发系统的处理结果,右图为文献[4]的结果).然而,由于该系统目前仅限于分析脑灰质的密度和体积,因此还有很大的空间进行持续开发,完善临床应用.

此外,本课题组在多年的研究工作积累中还开发了脑磁共振成像数据处理软件,涉及脑磁共振数据的导入、磁共振数据的各种预处理(如标准模板的建立、配准、标准化、平滑等)、磁共振数据的各种分析(如脑组织成分的分析(包括体积、密度、层厚和结构网络)、功能定位、功能连接与有效连接、FA 和 MD、纤维跟踪等),提供与临床医生交互的方式、小样本数据库和核心算法库.图 6 是该软件中的 ICA 分析模块,图 7 是利用该软件对一组 AD 和正常人进行静息态默认网络组分析的结果.可以看出,AD 组默认网络的活动有明显的下降.

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

Fig.4 Operating interface of neuroimaging computer aided diagnosis system for Alzheimer's disease

图 4 阿尔茨海默病神经影像辅助诊断系统操作界面

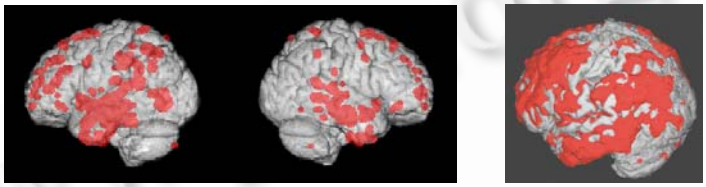

Fig.5 MRI data processing result of one suspected AD patient

图 5 单个 AD 疑似患者的 MRI 数据处理结果

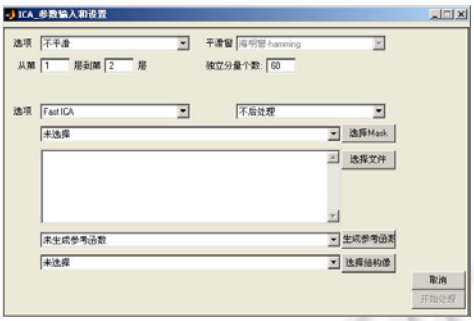

Fig.6 ICA analysis interface of brain magnetic resonance imaging data processing software

图 6 脑磁共振成像数据处理软件中的 ICA 分析界面

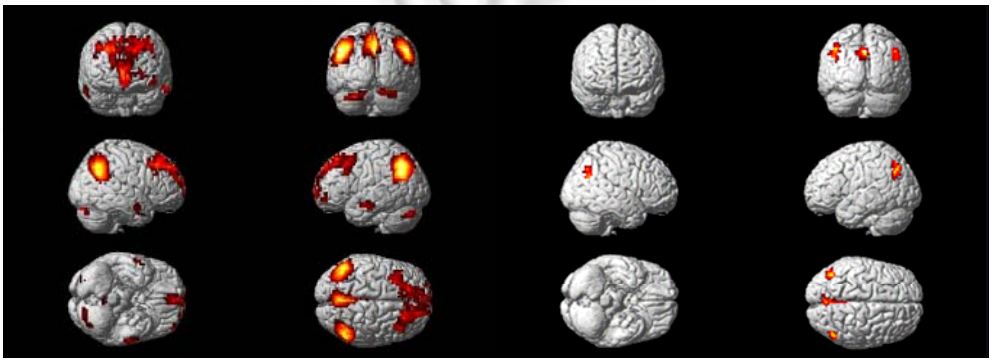

Fig.7 Group analysis results of resting state default mode network for normal controls (left) and AD patients (right)

图 7 正常人(左)和 AD(右)静息态默认网络组分析结果

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

4 总结与展望

近年来,各种磁共振成像技术被越来越多地用于阿尔茨海默氏症的研究和临床辅助诊断,逐步形成了新的研究热点.这类研究的一个重要目的就是实现 AD 的早期预测和干预,因此,研究者们希望从各种磁共振数据中看到或挖掘出 AD 患者(在还没有明显临床表现时)的一些早期神经影像特征.

在结构磁共振成像的分析中,尽管利用计算机技术和相应的信息处理技术来定量检测整脑脑组织成分的浓度、体积或皮层厚度曾占主导地位,并在临床中也取得了有效应用,但近年来,对结构像的分析已经不仅仅停留在对各脑区不同组织成分的孤立刻画上,而是将脑作为一个整体,分析结构网络、各脑区成分变化的相关性等.因此,这是必须注意的研究趋势.在功能磁共振成像的分析中,由于 AD 患者往往很难完成一些相关的认知任务,而静息态的功能磁共振成像相对更容易获得,所以,各种静息态的数据处理方法和相应的分析得到更多的关注,尤其是那些与 AD 患者认知能力下降密切关联的功能网络(如注意、自我意识等)得到了更为广泛的重视.在扩散张量磁共振成像的分析中,主要还限于对部分各向异性(FA)和平均扩散率(MD)进行分析,找出 AD 患者不同脑区的 MD 或 FA 与临床认知功能缺失的关联,以此作为 AD 的早期预测指标之一,而将对大脑白质纤维束结构或纤维跟踪的刻画直接应用于为 AD 的研究还不多见.此外,另一个值得注意的研究趋势是多模态信息的融合,如结构像与功能像的融合、功能像与扩散张量像的融合,等等.

总之,本文所介绍的各种磁共振数据处理的技术与方法已经在 AD 的研究和临床早期预测中取得了积极的进展,其所体现的主要社会和科学意义在于:提高人们的生活质量、减轻社会和国家的负担;研究中涉及到信息科学中若干问题,其任何进展均会对信息领域本身的研究工作起到积极的推动作用;研究中交叉学科之间的合作将极大地推进科学本身的进步.

References:

[1] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer’s disease. Nature, 2004,430(7000):631−639.

[2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Jeffrey Cummings, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O’Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurology, 2007,6(8):734−746.

[3] Wierenga CE, Bondi MW. Use of functional magnetic resonance imaging in the early identification of Alzheimer’s disease. Neuropsychology Review, 2007,17(2):127−143.

[4] Karas GB, Burton EJ, Rombouts SARB, van Schijndel RA, O’Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer’s disease using optimized voxel-based morphometry. NeuroImage, 2003,18(4):895−907.

[5] Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. NeuroImage, 2004,23(2):708−716.

[6] Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézenge F, Viader F, de la Sayette V, Desgranges B, Barond JC. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study. NeuroImage, 2005, 7(4):934−946.

[7] Thompson PM, Mega MS, Woods RP, Zoumalan CI, Lindshield CJ, Blanton RE, Moussail J, Holmes CJ, Cummings JL, Toga AW. Cortical change in Alzheimer’s disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. Cerebral Cortex, 2001,11(1): 1−6.

[8] He Y, Chen ZJ, Evans AC. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer’s disease. Journal of Neuroscience, 2008,28(18):4756−4766.

[9] Chen KW, Reiman EM, Alexander GE, Bandy D, Renaut R, Crum WR, Fox NC, Rossorh MN. An automated algorithm for the computation of brain volume change from sequential MRI’s using an iterative principal component analysis and its evaluation for the assessment of whole brain atrophy rates in patients with probable Alzheimer’s disease. NeuroImage, 2004,22(1):134−143.

[10] Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer’s disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(7):4703−4707.

[11] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

hypothesis. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003,100(1):253−258.

[12] Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007,104(32):13170−13175.

[13] Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, Wang L, Jiang TZ. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: A review of resting-state fMRI studies. Neuropsychologia, 2008,46(6):1648−1656.

[14] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-Mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004,101(13): 4637−4642.

[15] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, Drzezga A, Forstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschlager AM. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007,104(47):18760−18765.

[16] Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, Ringe WK, Lipton AM, Brooker M, McDonald E, Rubin CD, Cullum CM. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. Archives of Neurology, 2007,64(10):1482−1487.

[17] Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang XQ, Tian LX, Wu T, Jiang TZ, Li KC. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. NeuroImage, 2006,31(2):496−504.

[18] Li SJ, Li Z, Wu G, Zhang MJ, Franczak M, Antuono PG. Alzheimer disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker. Radiology, 2002,225(1):253−259.

[19] He Y, Wang L, Zang Y, Tian LX, Zhang XQ, Li KC, Jiang TZ. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: A combined structural and resting-state functional MRI study. NeuroImage, 2007,35(2):488−500.

[20] Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. NeuroImage, 2005,25(1):253−266.

[21] Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, Petersen RC, Boeve BF, Knopman D, Tang-Wai DF, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Jack CR. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. Neurology, 2003,61(4):500−506.

[22] Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2003,74(1):44−50.

[23] Backman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A, Almkvist O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. Neurology, 1999,52(9):1861−1870.

[24] Gron G, Bittner D, Schmitz B, Wunderlich AP, Riepe MW. Subjective memory complaints: Objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. Annals of Neurology, 2002,51:491−498.

[25] Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Neuron, 2004,44(1):195−208.

[26] Saykin AJ, Flashman LA, Frutiger SA, Johnson SC, Mamourian AC, Moritz CH, O'Jile JR, Riordan HJ, Santulli RB, Smith CA, Weaver JB. Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Patterns of functional MRI activation. Journal of the Int'l Neuropsychological Society, 1999,5(5):377−392.

[27] Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. Neurology, 1996,46(3):692−700.

[28] Woodard JL, Grafton ST, Votaw JR, Green RC, Dobraski ME, Hoffman JM. Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. Neuropsychology, 1998,12(4):491−504.

[29] Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. Journal of Neuroscience, 2003,23(3):986−993.

[30] Gould RL, Arroyo B, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ. Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. Neurology, 2006,67(6):1011−1017.

[31] Pariente J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, Cipoloti L, Puel M, Demonet JF, Chollet F, Frackowiak RSJ. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. Annals of Neurology, 2005,58(6):870−879.

[32] Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. European Radiology, 2006,16(1):193−206.

[33] Hao J, Li K, Zhang D, Zhang D, Wang W, Yang YH, Yan B, Shan BC, Zhou XL. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: An fMRI study. Neuroscience Letters, 2005,385(1):18−23.

[34] Prvulovic D, Hubl D, Sack AT, Melillo L, Maurer K, Frolich L, Lanfermann H, Zanella FE, Goebel R, Linden DEJ, Dierks T.

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease. NeuroImage, 2002,17(3):1403−1414.

[35] Han X, Holtzman M, McKeel DW, Kelley J, Morris JC. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: Potential role in disease pathogenesis. Journal of Neurochemistry, 2002,82(4):809−818.

[36] Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, Reisberg B. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2005,18(1):12−19.

[37] Rose SE, Chen F, Chalk JB, Zelaya FO, Strugnell WE, Benson M, Semple J, Doddrell DM. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: An evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2000,69(4):528−530.

[38] Yoshiura T, Mihara F, Ogomori K, Tanaka A, Kaneko K, Masuda K. Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: Correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuroreport, 2002,13(17):2299−2302.

[39] Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter disease. NMR in Biomedicine, 2002,15(7-8):570−577.

[40] Medina D, deToledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JDE, Moseley M, Fleischman D, Bennett DA, Leurgans S, Turner DA, Stebbins GT. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. Neruobiology of Aging, 2006,27(5):663−672.

[41] Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, Hirohashi S, Hoshida T, Kichikawa K. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: Evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor tractography. American Journal of Neuroradiology, 2006,27(5):1040−1045.

[42] Rajapakse JC, Giedd JN, Rumsey JM, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rapoport JL. Regional MRI measurements of the corpus callosum: A methodological and developmental study. Brain & Development, 1996,18(5):379−388.

[43] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based morphometry—The methods. NeuroImage, 2000,11(6):805−821.

[44] Good CD, Ashburner J, Friston KJ, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. NeuroImage, 2001,14(1):21−36.

[45] Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. Cerebral Cortex, 2005,15(7):995−1001.

[46] MacDonald D, Kabani N, David A, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. NeuroImage, 2000,12(3):340−356.

[47] Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatic "pipeline" analysis of 3-D MRI data for clinical trials: Application to multiple sclerosis. IEEE Trans. on Medical Imaging, 2002,21(10):1280−1291.

[48] Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, Evansa AC. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. NeuroImage, 2006,31(3):993−1003.

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

[50] Xiong JH, Lawrence MP. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. Human Brain Mapping, 1999,8(2-3):151−156.

[51] Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. Human Brain Mapping, 2002,15(4):247−262.

[52] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF. Functional connectivity: the principal component analysis of large (PET) data sets. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1993,13(1):5−14.

[53] Hyvarinen A, Oja E. Independent component analysis: Algorithms and applications. Neural Network, 2000,13(4-5):411−430.

[54] Hyvarinen A, Karhunen J, Oja E, Independent Component Analysis. New York: A Wiley-Interscience Publication, 2001.

[55] Biswal BB, Ulmer JL. Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. Journal of Computer Assisted Tomography, 1999,23(2):265−271.

[56] McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ, Sejnowski TJ. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. Human Brain Mapping, 1998,6(3):160−188.

[57] van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. Human Brain Mapping, 2004,22(3):165−178.

[58] Xu L. Independent component analysis and extensions with noise and time: A Bayesian Ying-Yang learning perspective. Neural Information Processing, 2003,1(1):1−52.

[59] Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Human Brain Mapping, 2001,14(3):140−151.

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn

[60] Zhong M, Tang H, Tang YY. Expectation—Maximization approaches to independent component analysis. Neurocomputing, 2004, 61:503−512.

[61] Wu X, Yao L, Long ZY, Chen KW. A variant of logistic transfer function in Infomax and a post-processing procedure for independent component analysis applied to fMRI data. Magnetic Resonance Imaging, 2007,25(5):703−711.

[62] McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. Human Brain Mapping, 1994,2(1-2):2−22.

[63] Bullmore E, Horwitz B, Honey G, Brammer M, Williams S, Sharma T. How good is good enough in path analysis of fMRI data? NeuroImage, 2000,11(4):289−301.

[64] Honey GD, Fu CHY, Kim J, Brammer MJ, Croudace TJ, Suckling J, Pich EM, Williams SCR, Bullmore ET. Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. NeuroImage, 2002,17(2):573−582.

[65] Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modeling. NeuroImage, 2003,19(4):1273−1302.

[66] Zang YF, Jiang TZ, Lu YL, He Y, Tiana LX. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. NeuroImage, 2004,22(1): 394−400.

[67] Marrelec G, Krainik A, Duffau H, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, Doyon J, Benali H. Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI. NeuroImage, 2006,32(1):228−237

[68] Pajevic S, Aldroubi A, Basser PJ. A continuous tensor field approximation of discrete DT-MRI data for extracting microstructural and architectural features of tissue. Journal of Magnetic Resonance, 2002,154(1):85−100.

[69] Mishra A, Lu Y, Meng J, Anderson AW, Ding MZ. Unified framework for anisotropic interpolation and smoothing for diffusion tensor images. NeuroImage, 2006,31(4):1525−1535.

[70] Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, Hasan KM, Arfanakis K, Meyerand ME, Badie B, Rowley HA, Haughton V, Field A, Alexander AL. White matter tractography using diffusion tensor deflection. Human Brain Mapping, 2003,18(4):306−321.

[71] Parker GJ, Stephan KE, Barker GJ, Rowe JB, MacManus DG, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, Passingham RE, Spinks RL, Lemon RN, Turner R. Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. NeuroImage, 2002,15(4):797−809.

[72] Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott C. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICo) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2003,18(2):242−254.

[73] Hagmann P, Thiran JP, Jonasson L, Vandergheynst P, Clarke S, Maeder P, Meulib R. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. NeuroImage, 2003,19(3):545−554.

[74] Sethian JA. A fast marching level set method for monotonically advancing fronts. Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996,93(4):262−272.

[75] Butcher J. Alzheimer's researchers open the doors to data sharing. Lancet Neurology, 2007,6(6):480−481.

[76] Chen KW, Ge X, Yao L, Bandy D, Alexander GE, Prouty A, Burns C, Zhao XJ, Wen XT, Korn R, Lawson M, Reiman EM. An automated, normative-based fluorodeoxyglucose positron emission tomography image-analysis procedure to aid Alzheimer disease diagnosis using statistical parametric mapping and interactive image display. In: Reinhardt JM, Pluim JPW, eds. Proc. of the SPIE, Vol.6144. 2006. 614453.1−614453.9. doi: 10.1117/12.651069

赵小杰(1969－),女,北京人,博士,副教授,CCF 高级会员,主要研究领域为智能信息处理.

郭小娟(1976－),女,博士,讲师,CCF 会员,主要研究领域为脑数据分析.

龙志颖(1976－),女,博士,讲师,主要研究领域为认知神经科学领域的数据分析.

姚力(1961－),女,博士,教授,博士生导师,CCF 高级会员,主要研究领域为生命信息系统的数据分析,数据挖掘和计算模型等.

© 中国科学院软件研究所 http://www.jos.org.cn