

# 阿尔茨海默症三网动力学因果性分析

毛笔<sup>1,2</sup>, 李尤君<sup>1,2</sup>, 姚楠<sup>3</sup>, 李晨曦<sup>4</sup>, 黄子罡<sup>1,2</sup>

(1. 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 710049, 西安; 2. 西安交通大学类脑智能研究中心, 710049, 西安; 3. 西安理工大学理学院, 710048, 西安; 4. 空军军医大学军事医学心理学系, 710032, 西安)

**摘要:** 为深入探究阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)对患者大脑功能网络之间因果性连接的具体损伤情况,采用非线性的因果性分析方法——收敛交叉映射方法,区别于传统的基于线性模型的脑网络分析方法,研究在静息状态下阿尔茨海默症对默认模式网络(DMN)、中央执行网络(CEN)和显著网络(SN)中各个脑区之间因果性连接的影响,以及这种变化与临床认知水平指标之间的关联性。研究结果显示,静息状态下阿尔茨海默症患者的 DMN、CEN 和 SN 网络脑区之间的因果性连接普遍降低,而 DMN 和 CEN 网络中的因果性连接变化与认知行为相关性较强。本文研究从动力学角度探索了阿尔茨海默症对大脑 3 个重要功能网络因果性连接的损伤情况,可为深入理解静息态下 AD 大脑内在的动力学变化特征提供帮助。

**关键词:** 功能核磁共振成像;阿尔茨海默症;收敛交叉映射方法;脑功能网络

**中图分类号:** R318 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.7652/xjtub202208018 **文章编号:** 0253-987X(2022)08-0168-10



OSID 码

## Kinetic Analysis on Causality of Triple Network in AD Patients

MAO Bi<sup>1,2</sup>, LI Youjun<sup>1,2</sup>, YAO Nan<sup>3</sup>, LI Chenxi<sup>4</sup>, HUANG Zigang<sup>1,2</sup>

(1. Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. Research Center for Brain-Inspired Intelligence, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 3. School of Science, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China; 4. Department of Military Medical Psychology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** This study focuses on exploring the specific damage of causal connections between brain functional networks in patients with Alzheimer's disease (AD). A nonlinear causality analysis method, namely convergent cross mapping, which is different from the brain network analysis method based on the conventional linear model, is used to study the effects of Alzheimer's disease on the causal connections between brain regions in the default mode network (DMN), central executive network (CEN) and salience network (SN) in the resting state, as well as the association between such effects and clinical indicators. The results show that the causal connections between brain regions in DMN, CEN and SN networks generally decreased in patients with Alzheimer's disease, and the altered causal connections in DMN and CEN networks were strongly correlated with subjects' cognitive level. This study examines the damage of the causal connections between three important functional networks of the brain caused by Alzheimer's disease from the perspective of kinetics, which is helpful for the in-depth

收稿日期: 2022-03-03。 作者简介: 毛笔(1998—),男,硕士生;李尤君(通信作者),男,助理教授。 基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2021ZD0201300);国家自然科学基金资助项目(11975178);王宽诚教育基金会资助项目。

网络出版时间: 2022-05-19

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1069.T.20220518.2023.004.html>

understanding of the dynamic characteristics of the AD brain in the resting state.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging; Alzheimer's disease; convergent cross mapping; functional brain network

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种退行性的认知功能障碍神经类疾病,其发病过程主要与脑内  $A\beta$  淀粉样蛋白与 tau 蛋白的沉积有关,导致神经活动降低以及脑区之间的通信受阻。功能核磁共振通过测量与神经活动密切相关的血氧含量变化,能够对大脑的活动进行有效测量。其中,氧代谢率、脑血流量和脑血流容积的变化都是非常复杂的过程<sup>[1]</sup>。此外,功能核磁共振时间序列在任务态和静息态下均反映出非线性特征。默认模式网络(DMN)、中央执行网络(CEN)和显著网络(SN)是3个重要的脑功能网络。目前的研究认为,在静息状态下,DMN 网络处于激活状态,而 CEN 网络的功能则相应的受到抑制。当被试执行任务或受到外部刺激时,DMN 网络的活性显著降低,而 CEN 网络则被显著激活<sup>[2]</sup>。其中,SN 网络被认为是发挥着动态调节 DMN 和 CEN 网络活性的功能<sup>[3]</sup>。在以往的研究中发现,AD 患者这3个网络内的功能连接和因果性连接均发生了不同程度的损伤<sup>[4-6]</sup>。目前,功能核磁共振数据分析的研究主要采用线性数据分析方法,如相关性和偏相关性等。然而,大脑活动所呈现出的强非线性特征也被众多文献报道,因此对脑功能核磁共振数据的分析有必要采用非线性时间序列分析方法<sup>[7-8]</sup>。

格兰杰因果分析(GCA)是一种目前比较常用的因果分析方法。其基本原理为:若变量  $X$  是导致变量  $Y$  变化的原因之一,那么当把  $X$  从所有可能导致  $Y$  变化的变量集中移除时,新的集合对于变量  $Y$  的预测能力将下降。格兰杰因果分析要求变量具有可分性,即一个诱发因素的信息是独立且唯一的对应于该变量,并且可以通过从模型中移除变量的方式去除其影响。可分性是随机和线性系统的特性,而格兰杰因果分析可以用来检测非线性系统中两个强耦合变量的交互关系(比如同步)。可分性反映了这样一种观点,即所观测的系统不是作为一个整体,而是可以看成各个部分的线性组合。

然而,格兰杰因果分析的应用在确定性设置中可能存在问题,特别是在针对具有中等耦合强度的动力学系统中。此类系统不满足可分性。换言之,若  $X$  对  $Y$  的动力学存在影响,该影响无法简单地通过显式变量分离而进行消除<sup>[9]</sup>。当动力学系统的属

性超出格兰杰因果分析的适用范围时,其得到的结果不再可靠。

真实的生物学系统除了具有不可分性,还在其他方面超出格兰杰因果分析方法适用性的属性。首先,在生物系统动力学中普遍存在中等程度的变量间耦合关系<sup>[10]</sup>。而且,生物系统通常普遍存在多个变量受到同一外部变量驱动的情况,如大脑皮层不同单元的活动都受到脑干上行节律系统驱动,这会导致非直接相互作用变量之间出现相关性甚至明显的同步性<sup>[9]</sup>。因此,生物系统的动力学问题研究需要数据分析方法具有处理不可分离系统、识别弱耦合变量、区分变量之间相互作用与共享驱动变量之间的影响这3个特征。

人脑是复杂的非线性系统,从单个神经元的膜电位变化到神经元集群和脑区所产生的脑电和脑血氧信号,都展现出了明显的非线性特征<sup>[11]</sup>。相较于目前广泛应用的格兰杰因果性分析和传递熵等方法,收敛交叉映射(CCM)的优势在于更加适合非线性系统的处理,并且对数据量的要求相对较低<sup>[12]</sup>。基于上述原因,本文采用 CCM 方法对功能核磁共振数据进行分析<sup>[10]</sup>。CCM 方法是通过测量  $Y$  值的历史记录能够可靠地估计  $X$  状态的程度来推断其动力学因果性。这只有在  $X$  对  $Y$  存在因果关系的时候才会发生。值得注意的是,CCM 与交叉预测的一般概念有关<sup>[13]</sup>,但存在重要差异。首先,CCM 跨变量估计状态,而不预测系统在流形上的演化。这消除了混沌动力学中可能的信息损失,并适应了非动态变量(即随机变量)。其次,收敛意味着交叉映射估计准确性会随着时间序列长度的增长而增加,这是因为随着观察窗口的增长,对于收敛的吸引子流型的刻画将更为精细,因此能够取得更为接近的近邻点,从而提高对因果性的预测<sup>[10]</sup>。CCM 方法与 GCA 并不存在竞争的关系,它只是能够针对 GCA 未涵盖的一类系统进行因果性分析<sup>[10]</sup>。

在目前的研究中,关于 DMN 网络、CEN 网络和 SN 网络之间的因果性连接在 AD 疾病中受到怎样的损伤还没有得到明确的结论。本文采用依据吸引子流型的收敛交叉映射方法<sup>[14]</sup>对 AD 患者的 DMN、CEN 和 SN 这3个网络内各脑区之间的因果性连接进行分析,并比较了 AD 病人与认知功能正

常的老年人三网因果性连接存在的差异。此外,还对存在显著因果性差异的脑区连接和临床量表指标——简易智力状态检查(mini-mental state examination,MMSE)量表的相关性进行了分析。

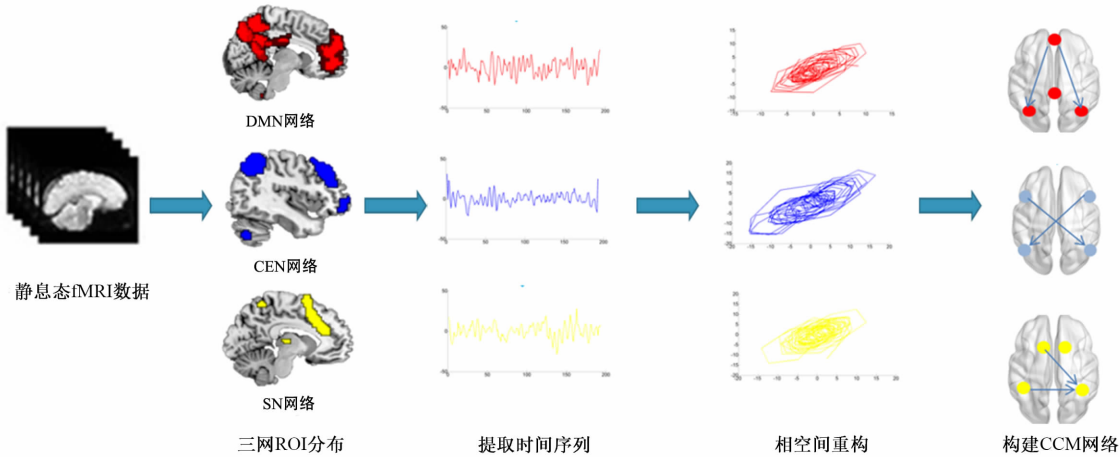


图 1 静息态下三网 CCM 因果性连接分析示意  
Fig. 1 Schematic of triple-network causality analysis in resting state by CCM

1.1 fMRI 数据采集和预处理

本文研究的数据均来自阿尔茨海默症神经影像学计划 (Alzheimer’s disease neuroimaging initiative, ANDI)<sup>①</sup>,并且已经得到了数据版权方的许可。本研究的患者数据均由飞利浦 3.0T 的核磁共振设备采集。本文下载了被试的静息态功能核磁共振成像(fMRI)数据和相对应的 3D-T1 结构态核磁共振数据。本研究共包含 2 组被试,其选择标准分别是:①确诊的 AD 患者,33 例,MMSE 评分为 6~26,临床痴呆量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分为 0.5 或 1,能够完成整个数据采集过程,并且在数据采集过程中能够保持稳定的静息状态;②正常对照组(normal control group, NC)为健康老年人,39 例,MMSE 为 26~30,CDR 为 0,没有抑郁症或者其他类型的痴呆,没有精神类疾病用药史。被试详细的信息如表 1 所示。表中,年龄、 $I_{\text{MMSE}}$ 、 $I_{\text{CDR}}$  均以“平均值±标准误”形式表示。

静息态核磁共振数据处理使用功能神经影像分析软件 AFNI<sup>[15]</sup> 和 FSL 进行,具体处理流程如下:①删除每位被试静息态数据时间序列的前 4 个数据,以确保所使用数据的磁场均匀性;②头动矫正,使用 AFNI 的 3 维图像矫正函数 3dvolreg,基于最小二乘法的刚体配准算法减少实验过程中因为患者头部移动对结果的影响;③空间平滑,对每位被试的数据,均采用半峰宽为 6 mm 的高斯分布进行平滑;

1 实验设计和分析

本文进行静息态下三网 CCM 因果性连接分析的流程如图 1 所示。

④去线性漂移,减少因为扫描过程中仪器的变化产生的影响;⑤进行 0.01~0.08 Hz 带通滤波;⑥配准,对于每位被试预处理的 fMRI 数据,采用 FSL 线性配准算法 FLIRT 配准到 MNI152 标准模板;⑦去除白质和脑脊液信号;⑧提取 DMN、CEN 和 SN 不同感兴趣区域 (ROI) 的时间序列,3 个网络的 ROI 均来自于斯坦福大学精神障碍神经功能成像实验室的网站 (<http://findlab.stanford.edu/research>)。

表 1 被试的人口统计和临床信息  
Table 1 Demographics and clinical information

| 被试  | 性别数<br>(女/男) | 年龄/岁       | $I_{\text{MMSE}}$ | $I_{\text{CDR}}$ |
|-----|--------------|------------|-------------------|------------------|
| AD  | 14/19        | 73.35±1.30 | 22.97±0.42        | 0.76±0.08        |
| NC  | 16/23        | 74.44±1.07 | 28.87±0.20        | 0.00±0.00        |
| P 值 | 0.90         | 0.51       | <0.001            | <0.001           |

1.2 收敛交叉映射因果性网络分析

对核磁共振信号进行收敛交叉映射分析,首先

① 本文的数据来自阿尔茨海默病神经影像学倡议 (ADNI) 数据库 (<http://adni.loni.usc.edu>)。ADNI 的研究人员为 ADNI 的设计和实施做出了贡献或提供了数据,但没有参与分析或撰写本文。ADNI 研究人员的完整列表可在以下网址找到: [http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how\\_to\\_apply/ADNI\\_Acknowledgment\\_List.pdf](http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgment_List.pdf)。

需要对从不同 ROI 提取的时间序列进行相空间重构。将一维时间序列还原到高维相空间中,得到动力学过程在相空间中的流型  $\mathbf{M}_x$ ,从而分析其动力学特征。本文采用时间延迟向量法,还原得到的流型  $\mathbf{M}_x$  由向量  $\mathbf{X}_i$  重构得到。向量  $\mathbf{X}_i$  为

$$\mathbf{X}_i=[x(t-(d-1)),\cdots,x(t-1),x(t)] \quad (1)$$

式中  $d$  为嵌入维数,即将原始的一维信号还原到  $d$  维相空间中。

考虑包含两个时间序列  $x$  和  $y$  的动力学系统,它们共同来自一个吸引子流型,组成了系统的状态空间。如果  $y$  影响了  $x$ ,则可以通过  $x$  得到关于状态  $y$  的估算。收敛交叉映射方法通过  $x$  序列对应吸引子流型中相邻点集与序列  $y$  对应相邻点集的一致性来量化序列间的影响,即通过评估用  $x$  交叉预测  $y$  的质量来推断序列  $y$  对  $x$  的动力学影响。

本文用  $\hat{y}|\mathbf{M}_x$  表示通过序列  $x$  对序列  $y$  的预测,对于在时间点  $t$  的预测  $\hat{y}(t)|\mathbf{M}_x$ ,本文采用距离  $X_i$  最近的  $d+1$  个点,用与之时间上相对应的  $\mathbf{Y}_i$  中的点来构建预测结果  $\hat{y}(t)|\mathbf{M}_x$ ,其形式如下

$$\hat{y}(t)|\mathbf{M}_x=\sum_{i=1}^{d+1}w_iy(t_i) \quad (2)$$

交叉预测的结果  $\hat{y}(t)|\mathbf{M}_x$  是在时间延迟重构的空间中,通过加权平均局部模型进行建立,其权重  $w_i(i\in\{1,2,\cdots,d+1\})$  通过柔性最大值传输函数进行计算。在相空间中,序列  $\mathbf{X}_i$  距离  $t$  时刻最近的点  $X_{i1}$  获得最大的权重,具体计算公式为

$$w_i=\frac{e^{-\|x_t-x_{t_i}\|^2/\|x_t-x_{t_1}\|^2}}{\sum_{j=1}^{d+1}e^{-\|x_t-x_{t_j}\|^2/\|x_t-x_{t_1}\|^2}} \quad (3)$$

若  $y$  对  $x$  存在影响,那么  $\mathbf{M}_y$  的临近点与  $\mathbf{M}_x$  的临近点存在关系,因此能够得到一个对  $y$  的比较好的预测。之后,对原始数据  $y$  以及通过  $x$  预测得到的  $\hat{y}(t)|\mathbf{M}_x$  进行相关性分析来量化  $x$  交叉预测  $y$  的能力。

CCM 方法相比于 GCA 方法的另一大优势是 CCM 方法所需要的数据量较少,一旦数据量达到足以刻画出流型中吸引子的主要特征,就可以有效地反映两组数据之间的动力学因果性<sup>[10]</sup>。以往的研究通过动力学模拟以及实际数据分析表明,静息态功能核磁共振数据长度可以满足收敛交叉映射方法对动力学因果性的计算要求,而且其计算结果相比于传统的线性因果性分析方法,更有利于刻画 fMRI 时间序列所反映的脑区间非线性相互作用引起的动力学因果性<sup>[16]</sup>。

本文对 22 个 DMN 脑区、12 个 CEN 脑区和 17 个 SN 脑区的 ROI 提取得到的平均时间序列,采用 CCM 方法分别计算两两脑区之间的因果性连接,分别得到  $22\times 22$ 、 $12\times 12$  以及  $17\times 17$  的因果性连接矩阵。由于 CCM 方法计算得到的是变量间的有向因果性,因此该矩阵为非对称阵。

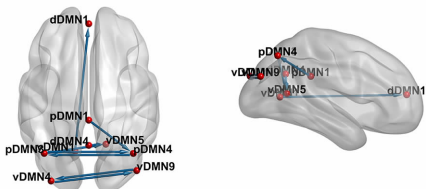
1.3 统计分析

对通过 CCM 方法得到的 AD 患者和正常对照组因果性连接矩阵各点数据进行独立样本  $T$  检验,统计值  $P$  值小于 0.05 的因果性连接被认为有显著性差异。为了确定收敛交叉映射因果功能连接的变化是否与 AD 疾病的发病进程相关,本文计算了因果网络连接和临床 MMSE 量表的相关性,统计值  $P$  小于 0.05 的被认为存在显著相关性。

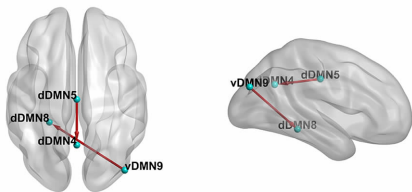
2 实验结果

2.1 AD 患者 DMN 网络因果性分析结果

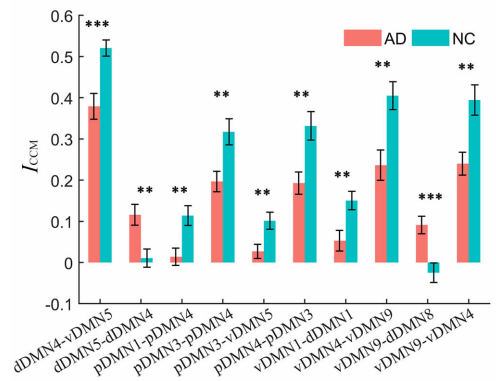
本文比较了 AD 患者和认知功能正常老年人之间 DMN 网络各脑区之间因果性连接的差异,其中 AD 患者有 8 条脑区之间的因果性连接发生了显著性的降低( $P<0.01$ ),左侧和右侧顶下小叶与角回之间的双向功能连接(pDMN3-pDMN4, vDMN4-vDMN9)都出现了显著性的降低。另外 4 条降低的功能连接都是单向性的连接,它们分别是从小楔前叶到右侧后扣带回(dDMN4-vDMN5)、从后扣回到右侧顶下小叶(pDMN1-pDMN4)、从左侧顶下小叶到右侧后扣带回(pDMN3-vDMN5)、从左侧后扣回到额内侧回(vDMN1-dDMN1)的因果性连接。上述结果如图 2(a)和图 2(c)所示。此外,本文还在 AD 患者组中发现了两条因果性连接增加的功能连接,它们分别是从小扣回到楔前叶(dDMN5-dDMN4)



(a)AD 患者 CCM 值显著降低的因果性连接



(b)AD 患者 CCM 值显著升高的因果性连接



$I_{CCM}$ —因果性连接强度; \*\* —  $P < 0.01$ ; \*\*\* —  $P < 0.001$ 。

(c) 两组被试 DMN 网络中因果性连接强度对比  
图 2 DMN 网络中显著组间差异的因果性连接  
Fig. 2 Causal connections of significant inter-group differences in DMN network

以及从右侧角回到左侧海马旁回 (vDMN9-dDMN8) 的因果性连接,如图 2(b)和图 2(c)所示。

在研究了 AD 患者默认模式网络收敛交叉映射因果性连接的改变之后, 本文进一步研究了因果性

连接强度的变化和 MMSE 量表得分之间的相关性。结果显示,在因果性连接降低的连接中,从楔前叶到右侧后扣带回 (dDMN4-vDMN5)、从左侧顶下小叶到右侧后扣带回 (pDMN3-vDMN5) 以及从左侧角回到右侧角回 (vDMN4-vDMN9) 的因果性连接与 MMSE 量表存在显著的正相关 ( $P < 0.01$ )。从右侧角回到左侧角回 (vDMN4-vDMN9) 的因果性连接与 MMSE 量表之间存在正相关关系 ( $P < 0.05$ )。另外,从后扣带回到右侧顶下小叶 (pDMN1-pDMN4),左侧和右侧的顶下小叶之间的双向因果性连接 (pDMN3-pDMN4) 以及从左侧后扣带回到额内侧回 (vDMN1-dDMN1) 的因果性连接则与 MMSE 量表之间没有出现相关性 ( $P > 0.05$ )。与之相反,AD 患者组中两条因果性连接增加了的功能连接,即从扣带回到楔前叶 (dDMN5-dDMN4) 以及从右侧角回到左侧海马旁回 (vDMN9-dDMN8) 的因果性连接,其连接强度均与 MMSE 量表存在显著的负相关性 ( $P < 0.01$ )。DMN 网络中因果性连接强度与 MMSE 得分的相关性如图 3 所示,图中  $R$  为相关系数。

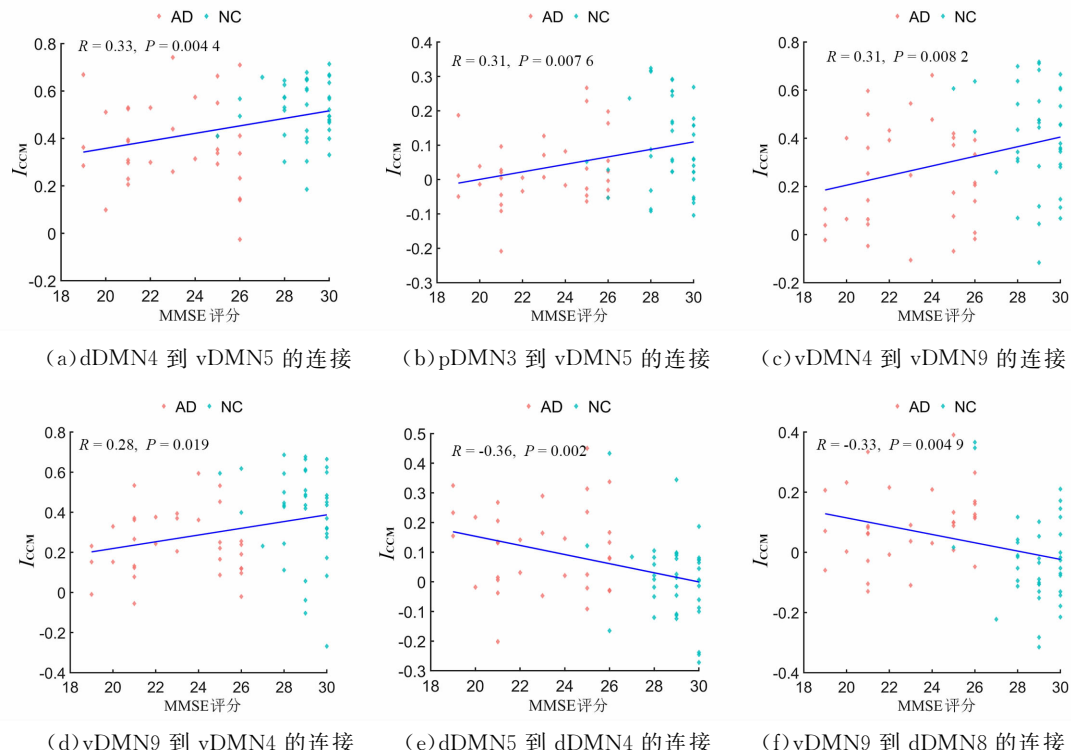


图 3 DMN 网络中因果性连接强度与 MMSE 的相关性

Fig. 3 Correlations between strength of casual connections and MMSE in the DMN network

## 2.2 AD 患者 CEN 网络因果性分析结果

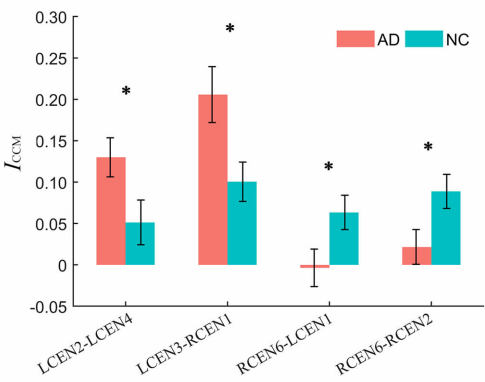
通过 CCM 方法对 CEN 网络因果性连接进行分析,结果发现 AD 组中只有两条因果性连接降低

( $P < 0.05$ ), 分别是从右侧丘脑到左侧中央前回 (RCEN6-LCEN1) 以及从右侧丘脑到右侧额中回 (RCEN6-RCEN2) 的因果性连接。在 CEN 网络中,

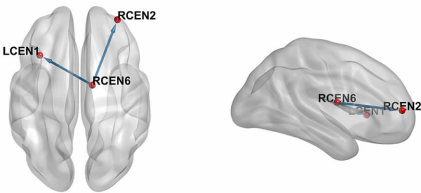


还存在两条因果性连接上升的连接( $P<0.05$ ),分别是从左侧额中回到左侧额中回(LCEN2-LCEN4)以及从左侧顶下小叶到右侧中央前回(LCEN3-RCEN1)的因果性连接。CEN 网络中显著组间差异的因果性连接结果如图 4 所示。

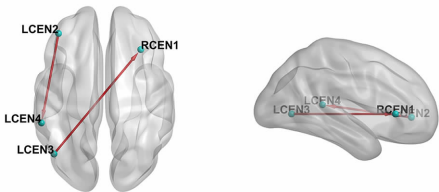
在对发生变化的 CEN 因果性网络与 MMSE 临床量表之间进行相关性分析,其结果与 DMN 网络中的结果类似。在 AD 患者组中降低的两条因果性连接,即从右侧丘脑到左侧中央前回(RCEN6-LCEN1)以及从右侧丘脑到右侧额中回(RCEN6-



(c)两组被试 CEN 网络中因果性连接强度对比  
图 4 CEN 网络中显著组间差异的因果性连接  
Fig. 4 Causal connections of significant inter-group differences in CEN network

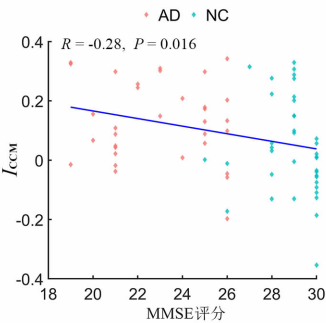


(a)AD 患者 CCM 值显著降低的因果性连接

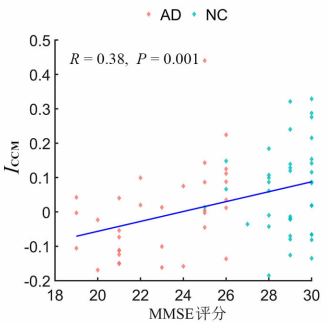


(b)AD 患者 CCM 值显著升高的因果性连接

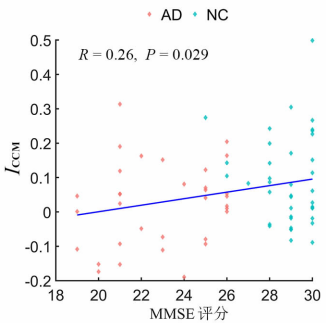
RCEN2)的因果性连接,其连接强度与 MMSE 量表之间存在显著的正相关性( $P<0.05$ )。另外,在表现为因果性增加的两条连接中,从左侧额中回到左侧额中回(LCEN2-LCEN4)的因果性连接与 MMSE 量表之间存在显著负相关性( $P<0.05$ ),而从左侧顶下小叶到右侧中央前回(LCEN3-RCEN1)的连接则没有与 MMSE 量表呈现出显著的相关性( $P>0.05$ )。CEN 网络中因果性连接强度与 MMSE 得分的相关性如图 5 所示。



(a)LCEN2 到 LCEN4 的连接



(b)RCEN6 到 LCEN1 的连接



(c)RCEN6 到 RCEN2 的连接

图 5 CEN 网络中因果性连接强度与 MMSE 的相关性

Fig. 5 Correlations between strength of casual connections and MMSE in the CEN network

2.3 AD 患者 SN 网络因果性分析结果

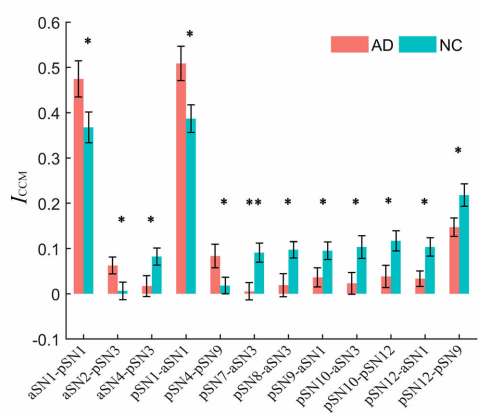
在对 SN 网络各脑区进行的 CCM 分析中,因果性存在变化的连接较多。AD 患者组相比于认知功能正常对照组,存在 7 条因果性显著降低的连接。从右侧额中回到左侧楔前叶(aSN4-pSN3)、从左后岛叶皮层到左侧额中回(pSN9-aSN1)、从右侧丘脑到左侧扣带回(pSN10-aSN3)、从右侧丘脑到右后岛叶皮层(pSN10-pSN12)、从右后岛叶皮层到左侧额

中回(pSN12-aSN1)以及从右后岛叶皮层到左后岛叶皮层(pSN12-pSN9)的单向因果性连接出现不同程度的降低( $P<0.05$ )。从左侧丘脑到左侧扣带回(pSN7-aSN3)的单向因果性连接,其 CCM 值降低的程度尤为显著( $P<0.01$ )。AD 患者 SN 网络中降低的因果性连接结果如图 6(a)和图 6(c)所示。

另一方面,在 SN 网络中,AD 患者脑区之间的因果性连接也出现了大量的增高。通过 CCM 方

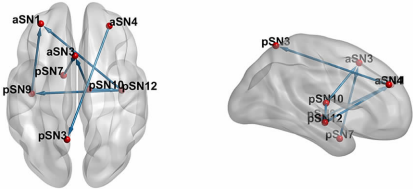
法,本文发现 SN 网络中,左侧额中回的两个节点间(aSN1-pSN1)的双向因果性连接均有所增加( $P<0.05$ )。此外,从左侧脑岛到左侧楔前叶(aSN2-pSN3)以及从右侧扣带回左后岛叶皮层(pSN4-pSN9)的因果性连接出现了单方向的增加( $P<0.05$ )。在 SN 网络中,出现因果性连接增强的连接结果如图 6(b)和图 6(c)所示。

在对 SN 网络因果性变化的连接与 MMSE 量表相关性的研究中,本文发现 SN 网络中的因果性连接与 MMSE 量表的相关性较弱。在降低的 7 条因果性连接中,除了左侧丘脑与左侧扣带回(pSN7-

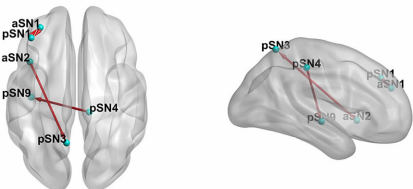


(c)两组被试 SN 网络中因果性连接强度对比  
图 6 SN 网络中显著组间差异的因果性连接

Fig. 6 Causal connections of significant inter-group differences in SN network

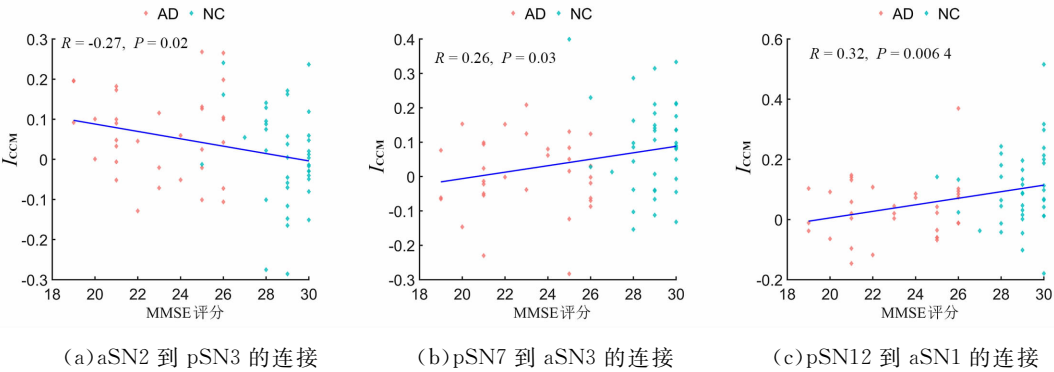


(a)AD 患者 CCM 值显著降低的因果性连接



(b)AD 患者 CCM 值显著升高的因果性连接

aSN3)以及右后岛叶皮层到左侧额中回(pSN12-aSN1)之间的因果性连接与 MMSE 量表存在显著相关性(前者  $P<0.05$ ,后者  $P<0.01$ ),其他降低的因果性连接与 MMSE 量表之间都不存在相关性。类似地,在增高的 4 条因果性连接中,仅有左侧脑岛与左侧楔前叶(aSN2-pSN3)间的因果性连接与 MMSE 量表存在显著相关性( $P<0.05$ ),其余 3 条增加的因果性连接均与 MMSE 量表不存在相关性。SN 网络中因果性连接强度与 MMSE 得分的相关性如图 7 所示。



(a)aSN2 到 pSN3 的连接 (b)pSN7 到 aSN3 的连接 (c)pSN12 到 aSN1 的连接

图 7 SN 网络中因果性连接强度与 MMSE 的相关性

Fig. 7 Correlations between strength of casual connections and MMSE in the SN network

3 讨 论

本文研究主要应用 CCM 方法对 AD 疾病患者 DMN、CEN 和 SN 网络内因果性连接的改变进行研究,检测了发生显著改变的因果性连接与临床 MMSE 量表得分之间的相关性。研究发现,AD 患

者 DMN、CEN 与 SN 网络间的因果性连接整体呈现下降趋势,然而在各个子网络中都能观察到少量的因果性连接增强。另外,在 DMN 和 CEN 网络中,发生下降和上升的因果性连接都普遍表现出了与 MMSE 量表得分的相关性。在 SN 网络中,发生显著改变的因果性连接与 MMSE 量表的相关性较弱。

3.1 收敛交叉映射因果性网络连接的变化

通过收敛交叉映射方法对 AD 患者三网不同脑区之间的因果性连接的变化情况进行检测,发现整体的因果性连接呈现下降的趋势。在以往针对 AD 静息状态下不同脑功能网络的功能连接研究中,不论是采用相关或是偏相关计算脑区间功能连接或者是采用 GCA 计算脑区间因果性连接,都显示 AD 患者脑功能网络连接主要出现下降的趋势。这与本研究的结果相一致。另外,在 3 个脑功能网络中,在 DMN 网络与 SN 网络中都观察到了较多的因果性连接变化,然而在 CEN 网络中,出现显著性变化的因果性连接则较少。这可能是因为在静息状态下,被试 DMN 网络与 SN 网络的活动功能较强,而 CEN 网络的活性较弱,因此其受到 AD 疾病影响的因果性连接网络难以被观察到。

DMN 网络作为在静息状态下主要活动的网络,研究其在静息态核磁共振数据中网络之间因果性的变化具有重要的意义。通过 CCM 方法研究发现,在 DMN 网络中,只有从扣带回到楔前叶以及从右侧角回到左侧海马旁回的因果性连接出现了上升的趋势。其中,本文注意到这两条因果性连接的 CCM 值都较小(均值小于 0.15),说明这两组脑区之间的因果性连接原本就不显著。其中,双侧顶下小叶与角回之间的双向因果性连接均出现了降低的情况。早期的研究证据表明,角回参与了视觉感知和记忆,一直被认为是长期视觉记忆的存储库<sup>[17]</sup>。在 AD 病人中,角回的活动会受到抑制,这可能是导致左右侧角回间因果性连接降低的原因。顶下小叶被认为与情感认知及感官信息解读相关<sup>[18]</sup>,也与语言系统、视觉空间和运动想象等有关<sup>[19]</sup>。因此,双侧顶下小叶与双侧角回之间双向因果性连接的降低,可能是由于 AD 患者这两个脑区受到疾病损伤造成的,从而导致 AD 患者认知水平的下降。除去双侧顶下小叶与角回之间的因果性连接,其他在 AD 病人组中具有显著型降低的因果性连接均为单向连接,其中包括从楔前叶到右侧后扣带回、从后扣带回回到右侧顶下小叶、从左侧顶下小叶到右侧后扣带回、从左侧后扣带回回到额内侧回的因果性连接。在这些单向减弱的因果性连接中,有多条降低的因果性连接都与双侧角回相关。后扣带皮层是大脑默认模式网络的一个重要的核心节点,它可以与大脑的各个脑区进行通信,并参与了各种大脑高级功能的实现。现有的研究表明后扣带皮层与空间记忆、构形学习和辨别性学习的维持有关<sup>[20-21]</sup>。作为与后

扣带皮层在空间结构上相邻的楔前叶,它被认为是默认模式网络的核心节点或枢纽,当人们不会有意地参与感官或运动活动时,其活越程度会显著性提高<sup>[22-23]</sup>。此外,楔前叶还显著地参与与记忆相关的任务中,比如对空间场景细节的回忆、上下文关联、判断对事物的熟悉程度等<sup>[24]</sup>。额内回在人脑的决策制定和执行机制中扮演重要角色<sup>[25]</sup>。在静息状态下,顶下小叶在功能上连接额叶外侧及内侧、后扣带回和海马旁回等。本文发现的因果性连接显著降低的脑区均与感知、记忆与学习等功能密切相关,与已有研究发现的 AD 患者认知水平减退的临床表现相符。

在针对三网的因果性连接分析中,本文还发现降低的因果性连接在大脑的左右半球并不对称,这可能说明 AD 疾病对人类大脑的损伤存在偏侧化效应。另一方面,在 3 个网络中都出现了显著性增强的因果性连接,这可能是网络的代偿机制。即当一部分网络功能受到疾病影响时,其他一部分的网络功能会出现增强,以此来部分弥补该网络的功能。这一类似的结果也出现在相关的 AD 疾病脑功能网络研究中<sup>[26-27]</sup>。

以往对因果性脑网络分析主要采用 GCA。在采用 GCA 对 AD 静息态 fMRI 数据的研究中发现<sup>[28]</sup>,AD 患者 DMN 网络不同脑区间的效应连接在强度和数量上都比 NC 被试的效应连接显著降低,并且存在少量相互作用增强的效应连接。另有采用 GCA 针对 AD 大脑三网的研究发现,AD 患者这 3 个核心网络中的因果性连接存在异常变化,这种异常的连接与临床行为学数据存在显著的相关性,并且可用于区分 AD 患者和正常被试<sup>[29]</sup>。这些差异的因果性连接主要分布在颞下叶、前额叶、下顶叶、海马旁回、扣带皮层和丘脑<sup>[29-31]</sup>,这与本研究的结果相一致。此外,在这些研究中也出现了类似的异常连接的半脑不对称性以及增加的因果性连接<sup>[32-34]</sup>。然而,GCA 方法分析得到的异常连接几乎均为单向性连接,而本文发现了一些存在显著组间差异的双向因果性连接。由此本文推测,相较于 GCA 方法,采用 CCM 的分析方法能够更加有效地区分单向与双向连接的因果性变化。

3.2 因果性连接的变化和临床指标的相关性

在通过 CCM 方法得到 AD 患者三网各个脑区之间因果性连接的变化基础上,本文为了测试因果性变化是否与 AD 病人的认知功能异常相关,计算了 CCM 值与 MMSE 临床量表的相关性。研究



结果发现,大量出现降低的因果性网络连接都与MMSE临床量表值呈现显著的相关性。这间接地说明,AD病人认知能力的下降可能与三网内脑区之间因果性连接的降低有关。在AD患者三网出现因果性增强的连接中,在DMN网络的两条连接均出现了与MMSE量表的相关性,而CEN和SN网络则分别有一条增强的因果性连接变化与MMSE临床量表出现相关性。本文发现,没有相关性的这几条因果性连接的CCM值都相对较小,这可能是导致相关性不显著的原因。这部分研究说明,CCM方法得到的因果性连接差异有可能成为区分AD患者和认知正常老年人的一个潜在指征。

## 4 结束语

本文主要通过非线性收敛交叉映射方法,研究了阿尔茨海默症患者静息状态下DMN、CEN和SN网络不同脑区之间因果性连接的改变情况以及这种变化与临床指标之间的关联性。CCM分析结果显示,静息状态下阿尔茨海默症患者的DMN、CEN和SN网络脑区之间因果性连接普遍降低,因果性连接显著降低的脑区主要与视觉感知、工作记忆与学习认知等功能密切相关,这可能与相关脑区受到AD疾病损伤、功能活性受到抑制、脑区间通信效率降低等原因有关,从而导致患者表现出记忆缺陷和认知功能衰退等临床特征。少量增加的因果性连接则可能对应于AD患者认知相关脑网络的神经代偿机制。结合临床MMSE数据分析发现,除了CCM值较小的连接外,3个网络中的因果性连接变化与认知行为相关性较强。本文研究区别于传统的基于线性模型的脑网络分析方法,从非线性因果性分析的角度,探索了阿尔茨海默症对大脑3个重要的功能网络因果性连接的损伤情况,这为深入理解静息态下AD大脑内在的动力学变化特征提供了帮助。

## 参考文献:

- [1] FRISTON K J, MECHELLI A, TURNER R, et al. Nonlinear responses in fMRI: the balloon model, volta-  
erra kernels, and other hemodynamics [J]. *NeuroIm-  
age*, 2000, 12(4): 466-477.
- [2] BRESSLER S L, MENON V. Large-scale brain net-  
works in cognition: emerging methods and principles  
[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2010, 14(6): 277-  
290.
- [3] SRIDHARAN D, LEVITIN D J, MENON V. A criti-  
cal role for the right fronto-insular cortex in switching

- between central-executive and default-mode networks  
[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,  
2008, 105(34): 12569-12574.
- [4] LI Youjun, YAO Hongxiang, LIN Pan, et al. Fre-  
quency-dependent altered functional connections of de-  
fault mode network in Alzheimer's disease [J].  *Fron-  
tiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 259.
- [5] TOUSSAINT P J, MAIZ S, COYNEL D, et al. Char-  
acteristics of the default mode functional connec-  
tivity in normal ageing and Alzheimer's disease using  
resting state fMRI with a combined approach of entro-  
py-based and graph theoretical measurements [J].  
*NeuroImage*, 2014, 101: 778-786.
- [6] MENON V. Large-scale brain networks and psychopa-  
thology: a unifying triple network model [J]. *Trends  
in Cognitive Sciences*, 2011, 15(10): 483-506.
- [7] GULTEPE E, HE Bin. A linear/nonlinear character-  
ization of resting state brain networks in fMRI time se-  
ries [J]. *Brain Topography*, 2013, 26(1): 39-49.
- [8] WISMÜLLER A, ABIDIN A Z, D'SOUZA A M, et  
al. Nonlinear functional connectivity network recovery  
in the human brain with mutual connectivity analysis  
(MCA): convergent cross-mapping and non-metric  
clustering [C] // *Medical Imaging 2015: Biomedical  
Applications in Molecular, Structural, and Functional  
Imaging*. Bellingham, WA, USA: SPIE, 2015:  
94170M.
- [9] MCCANN K, HASTINGS A, HUXEL G R. Weak  
trophic interactions and the balance of nature [J].  
*Nature*, 1998, 395(6704): 794-798.
- [10] SUGIHARA G, MAY R, YE Hao, et al. Detecting  
causality in complex ecosystems [J]. *Science*, 2012,  
338(6106): 496-500.
- [11] 黄文敏, 曹玲灿, 陈清坚, 等. 脑功能网络建模及分  
析研究进展 [J]. *中国科学(物理学·力学·天文学)*,  
2020, 50(1): 81-93.
- HUANG Wenmin, CAO Lingcan, CHEN Qingjian, et  
al. Modelling and analysis of brain functional network  
[J]. *Scientia Sinica (Physica, Mechanica & Astro-  
nomica)*, 2020, 50(1): 81-93.
- [12] 姚楠, 苏春旺, 李尤君, 等. 人脑默认模式网络的动  
力学行为 [J]. *物理学报*, 2020, 69(8): 134-145.
- YAO Nan, SU Chunwang, LI Youjun, et al. Dynam-  
ics of the default mode network in human brain [J].  
*Acta Physica Sinica*, 2020, 69(8): 134-145.
- [13] ASCIOTI F A, BELTRAMI E, CARROLL T O, et  
al. Is there chaos in plankton dynamics? [J]. *Journal  
of Plankton Research*, 1993, 15(6): 603-617.

- [14] WISMÜLLER A, ABIDIN A Z, DSOUZA A M, et al. Mutual connectivity analysis (MCA) for nonlinear functional connectivity network recovery in the human brain using convergent cross-mapping and non-metric clustering [C]// *Advances in Self-Organizing Maps and Learning Vector Quantization*. Cham, Germany: Springer International Publishing, 2016: 217-226.
- [15] COX R W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages [J]. *Computers and Biomedical Research*, 1996, 29(3): 162-173.
- [16] DSOUZA A M, ABIDIN A Z, CHOCKANATHAN U, et al. Mutual connectivity analysis of resting-state functional MRI data with local models [J]. *NeuroImage*, 2018, 178: 210-223.
- [17] MIYASHITA Y. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 1993, 16: 245-263.
- [18] ISHIBASHI R, LAMBON RALPH M A, SAITO S, et al. Different roles of lateral anterior temporal lobe and inferior parietal lobule in coding function and manipulation tool knowledge: evidence from an rTMS study [J]. *Neuropsychologia*, 2011, 49(5): 1128-1135.
- [19] RADUA J, PHILLIPS M L, RUSSELL T, et al. Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults [J]. *NeuroImage*, 2010, 49(1): 939-946.
- [20] NIELSEN F Å, BALSLEV D, HANSEN L K. Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components [J]. *NeuroImage*, 2005, 27(3): 520-532.
- [21] LEECH R, SHARP D J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease [J]. *Brain*, 2014, 137(1): 12-32.
- [22] WALLENTIN M, ROEPSTORFF A, GLOVER R, et al. Parallel memory systems for talking about location and age in precuneus, caudate and Broca's region [J]. *NeuroImage*, 2006, 32(4): 1850-1864.
- [23] LOU H C, LUBER B, CRUPAIN M, et al. Parietal cortex and representation of the mental self [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(17): 6827-6832.
- [24] LUNDSTROM B N, INGVAR M, PETERSSON K M. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval [J]. *NeuroImage*, 2005, 27(4): 824-834.
- [25] MYUNG W, NA K S, HAM B J, et al. Decreased medial frontal gyrus in patients with adjustment disorder [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 191: 36-40.
- [26] ZHOU Juan, GREICIUS M D, GENNATAS E D, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2010, 133(5): 1352-1367.
- [27] SUPEKAR K, MENON V, RUBIN D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease [J]. *PLoS Computational Biology*, 2008, 4(6): e1000100.
- [28] ZHONG Yufang, HUANG Liyu, CAI Suping, et al. Altered effective connectivity patterns of the default mode network in Alzheimer's disease: an fMRI study [J]. *Neuroscience Letters*, 2014, 578: 171-175.
- [29] YU Enyan, LIAO Zhengluan, TAN Yunfei, et al. High-sensitivity neuroimaging biomarkers for the identification of amnesic mild cognitive impairment based on resting-state fMRI and a triple network model [J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2019, 13(1): 1-14.
- [30] XUE Jiayue, GUO Hao, GAO Yuan, et al. Altered directed functional connectivity of the hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 326.
- [31] QI Huihui, HU Yang, LV Yingru, et al. Primarily disrupted default subsystems cause impairments in inter-system interactions and a higher regulatory burden in Alzheimer's disease [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, 12: 593648.
- [32] YU Enyan, LIAO Zhengluan, MAO Dewang, et al. Directed functional connectivity of posterior cingulate cortex and whole brain in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Current Alzheimer Research*, 2017, 14(6): 628-635.
- [33] CAI Suping, PENG Yanlin, CHONG Tao, et al. Differentiated effective connectivity patterns of the executive control network in progressive MCI: a potential biomarker for predicting AD [J]. *Current Alzheimer Research*, 2017, 14(9): 937-950.
- [34] WANG Mei, LIAO Zhengluan, MAO Dewang, et al. Application of granger causality analysis of the directed functional connection in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2017(126): e56015.

(编辑 陶晴 杜秀杰)