

出國報告（出國類別：進修）

磁共振造影腦部功能性影像分析應用

服務機關：臺中榮民總醫院放射線部

姓名職稱：張倪蓉放射士

派赴國家：新加坡

出國期間：105.12.15-106.06.15

報告日期：106.07.24

目次

一、目的.....	3
二、過程	3
(一)研究方法及進行步驟	8
(二)擴散影像分析流程	11
三、成果.....	12
四、建議.....	13
五、參考文獻.....	14

摘要：

近年來磁振造影中，擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)對於白質之研究以及由休息態功能性磁振造影(resting functional MRI, r-fMRI)所得知之功能性連結(functional connectivity, FC)改變已被廣泛應用。現今老年化社會，老年人口眾多，考慮到失智症及憂鬱症之共病性，本次學習著重阿茲海默症病人及阿茲海默合併憂鬱症病人之功能性連結改變以及大腦白質完整性。藉由 FREESURFER 軟體進行功能性連結與大腦白質完整性差異，將進一步了解失智症與憂鬱症之病程變化。

本文：

目的：

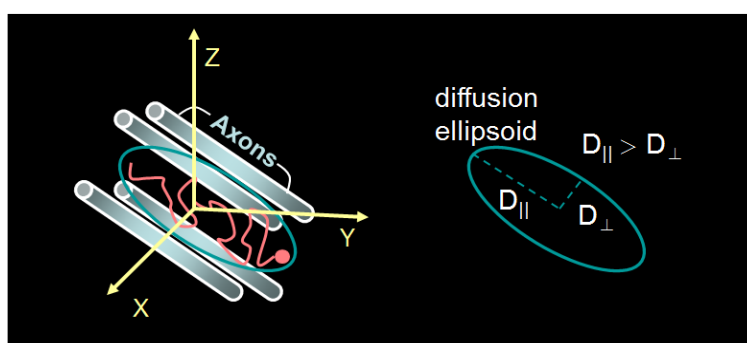
本次學習之分析技術為神經纖維追蹤重建術 TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy)應用於大腦影像分析。

過程：

針對阿茲海默症(Alzheimer' s disease, AD)以及阿茲海默合併憂鬱症病人(Alzheimer' s disease with depression , DAD)進行研究分析。單就精神疾病範疇而言，依世界各地研究老年人口之各種精神疾病中，以憂鬱症盛行率最高（16~26%），其次才是失智症。阿茲海默症是失智症中主要的類型，而阿茲海默症與憂鬱症之共病性由研究結果指出與日俱增。在老化的過程中，阿茲海默症病人與阿茲海默合併憂鬱症兩組人之間的臨床認知功能表確實存在一些差異。這些差異來自大腦之灰質或是白質變異目前並沒有定論。

擴散張量造影(Diffusion tensor image, DTI)主要原理來自於水分子的擴散，為非侵入性觀察神經纖維造影方式。微觀的角度來看，分子並不是靜止不動的，分子本身攜帶的熱能會使它們朝任意方向移動，也就是行布朗運動。在四周沒有屏障的限制下，水分子可以到處跑來跑去，所以它的擴散軌跡可以用球體擴散來描述，這樣的擴散稱為等向性的擴散(isotropic diffusion)。

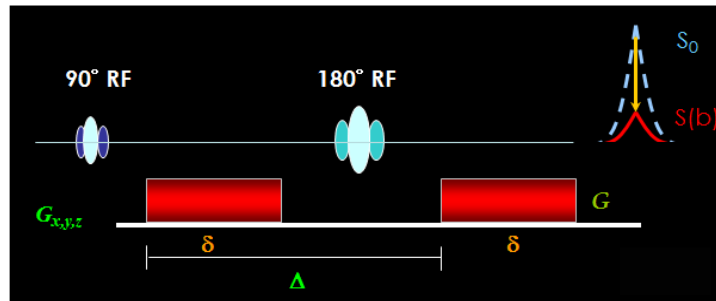
而水分子在大腦中發生擴散運動時，會因為周圍細胞膜、神經纖維、髓鞘等細微組織，而限制了它的擴散，這種擴散軌跡可以用橢圓來描述，稱為非等向性擴散(anisotropic diffusion)。如圖一，其中平行於 AXON 為橢圓長軸，垂直 AXON 方向為短軸。



圖一 神經纖維中水分子之非等向性擴散

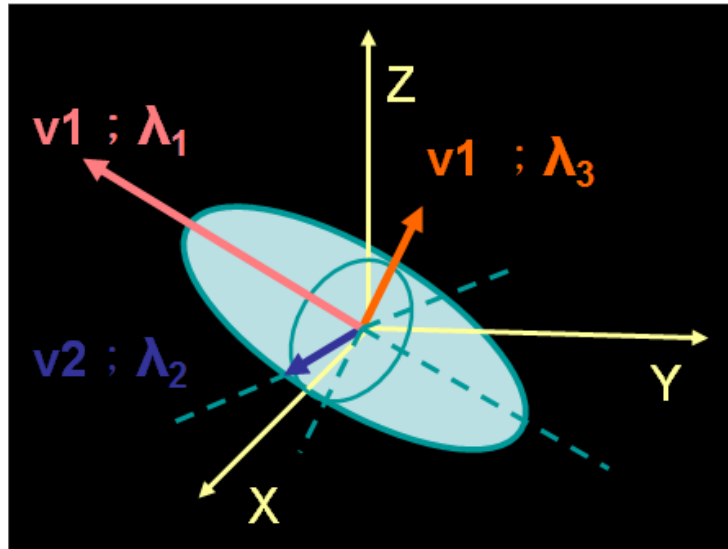
在 180 度脈衝的前後加上擴散梯度磁場來測量水分子的擴散，如果水分子沒有擴散行為，則在 180 度脈衝的 rephase 過後應該得到完整的訊號；相反的，若是水分子有擴

散，則收集的訊號就會下降。而訊號的衰減依照 $S = S_0 e^{-bD}$ ，其中 S_0 為未加擴散梯度所得之影像訊號， S 是加上擴散梯度之後所得之訊號， b 為一個綜合訊號衰減因子，和磁旋比、擴散梯度的大小、持續時間以及間距都有關係。在 S 、 S_0 、 b 都已知的情况下，可以算出擴散係數。



圖二 擴散梯度及訊號的收集

而 Basser 在 1994 年提出，影像中一個體素內不能只用單一個數值來描述擴散的情形，因此在假設水分子的機率符合常態分佈的情况下，可以利用一個擴散張量矩陣來描述擴散的情形。在這個 3×3 的矩陣裡面可以看到有九個未知數，必須要有九個方程式才可以解，但是在假設水分子由 $A \rightarrow B$ 和由 $B \rightarrow A$ 的擴散係數是相同的，所以 D 為一個對稱矩陣，所以需要六組不同方向且獨立擴散梯度磁場還有一個沒有加梯度的影像即可解出 D 。接著找出 D 的特徵值以及特徵向量，三個特徵向量描述方向，而三個特徵值顯示在三個方向的擴散性程度，如圖三。藉由特徵值可以計算出四個主要的擴散指標，平均擴散係數 (Mean diffusivity, MD) 是看三個軸向的平均擴散程度；部分非等向性指標 (Fractional anisotropy, FA) 是一個標準差的概念，介於 $0 \sim 1$ 之間，當越接近 1 的時候，表示擴散的方向性越明顯，也就是橢圓較細長；而越接近 0 的時候，則表示水的擴散沒有受到甚麼限制。另外兩個指標則是徑向 (Radial diffusivity, DR) 以及軸向 (Axial diffusivity, DA) 的擴散，如表一所示。



$$D = \begin{bmatrix} D_{XX} & D_{XY} & D_{XZ} \\ D_{YX} & D_{YY} & D_{YZ} \\ D_{ZX} & D_{ZY} & D_{ZZ} \end{bmatrix} = [v_1 \ v_2 \ v_3]^T \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} [v_1 \ v_2 \ v_3]$$

圖三 三個方向的特徵值與特徵向量

部分非等向擴散性 (Fractional anisotropy, FA)	$\sqrt{\frac{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}{2}}$
平均擴散強度 (Mean diffusivity, MD)	$\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$
徑向擴散強度 (Radial diffusivity, RD)	$\frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$
軸向擴散強度 (First eigenvalue, FEV) (Axial diffusivity, RA)	λ_1

表一 四個擴散指標

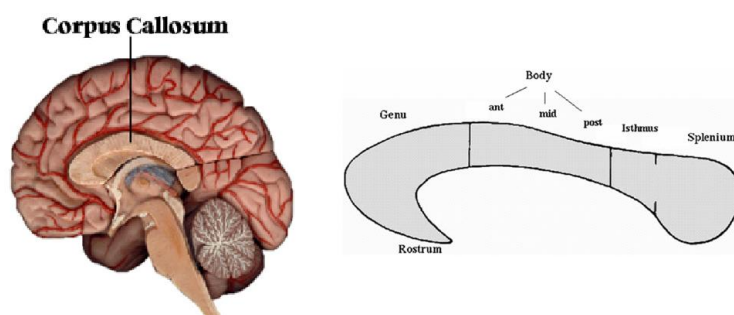
由於在 DTI 中可以獲得神經纖維也就是白質的資訊，而 r-fMRI 中則可得知灰質區域活化的即果，本計畫預計透過兩種不同分析方式能夠將阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 以及阿茲海默合併憂鬱症病人 (Alzheimer's disease with depression, DAD) 之

大腦差異表現於圖譜上。經由同時將兩組腦部資訊於標準空間中進行 DTI 的分析，進一步比較其灰白質差異區域，並進一步和臨床認知測驗進行相關性分析，以了解存在於組間差異和臨床表現之關係。

在過去，針對阿茲海默症研究主要針對大腦灰質，指出病人主要的改變在海馬迴 (hippocampus) 及內嗅皮質 (entorhinal cortex, EC) 的萎縮，很直覺的，海馬迴與記憶相關，而內嗅皮質處理其他皮質區與海馬迴的訊息溝通，因此當這兩部分衰敗的時候當然記憶力也就跟著減弱。(12) (13) (14)

而在白質部分，在額葉、頂葉、顳葉部分皆出現病人組 FA 較差的情況，最一致的發現是在顳葉區，也是主要和海馬迴及內嗅皮質聯結之區域，所以可以推論在 AD 對大腦的主要傷害範圍。(15)

大腦中最大的白質，也就是胼胝體的部分，在 AD 的研究上發現主要會在前端以及後端出現 FA 下降以及 MD 上升的改變，這樣受到疾病攻擊的機制呢，一般認為是因為 Genu 是晚成熟的區域，較容易被老化影響；而在 Splenium 部分呢，則是由於 AD 通常的改變就是從 posterior circuitry 開始(17)(18)



圖七 胼胝體位置及解剖位置命名

另外在 SLF 這條聯結 frontal 到其他三個腦區的神經纖維也在病人組發現 FA 下降的情況，而看是連接至哪一個皮質區的分支有改變，就影響到該病人的臨床症狀，如果是連到 parietal lobe 則像一些空間認知、語言、文字的記憶就會受損。(17)

而在 fMRI 中發現 Posterior cingulum 和情境記憶相關，情境記憶指的是和自己本身相關的經驗記憶，特別側重時間（事件何時發生）和環境背景（事件在何地發生），DTI 也發現在這條神經纖維上面確實有 FA 下降的改變。關於 aMCI 病人的腦部發現結果和 AD 都大同小異，只是程度較輕微。(19)

而在憂鬱症研究中，已經有許多不論是由解剖學或是核子醫學上的結果支持

resting-state fMRI近年來的研究結果。有許多不同的分析方式來分析腦灰質的功能區連結。最主要的兩種分析方式為ROI(40)以及ICA(41)。

較多結果顯示於憂鬱症患者與正常受試者在功能性連結差異之腦區在anterior cingulate cortex, ACC及海馬迴 (hippocampus)。ACC於憂鬱症患者之腦區活動甚至高於正常受試者，該學者認為這可以成為憂鬱症患者對於周邊情境刺激反應較大的原因(42)。而在海馬迴體積則觀察到憂鬱症病人有下降的趨勢(43,44)。考慮腦部網路連結，許多不同步的情形在default-mode network (DMN) (45) 及 pre frontal amygdalar pallidostriatal mediotthalamic mood regulating circuit (MRC)這些網路都在憂鬱症患者中被觀察到。

研究方法及進行步驟：

受試者一共為 46 人，由專業精神科醫師將其分為兩組，分別是阿茲海默症病人(AD)10 位，以及阿茲海默合併憂鬱症病人 26 位。

Group	AD (n=20)	DAD(n=26)
Age	78.65±7.07	75.00±7.78

表三 受試者資訊

取像參數如下表所示:

T1 weighted images	
TR/TE/TI	8.548/1.836/400 ms
Flip angle	15°
Slices	124
NEX	1
Matrix size	256×256
Field of view	260×260 mm ²
Slice thickness	1.5 mm
Voxel size	1.02×1.02×1.5 mm ³
Scan time	8 min 7 sec

表四 T1 取像參數

Diffusion imaging	
TR/TE	17000/67.8 ms
Flip angle	90°
Slices	70 (axial)
NEX	6
Matrix size	128×128
Field of view	260×260 mm ²
Slice thickness	2.2mm
Voxel size	2.03×2.03×2.2 mm ³
b value	0/900 sec/mm ²
Orientation	13 directions
Scan time	24 min 22 sec

表五 DTI取像參數

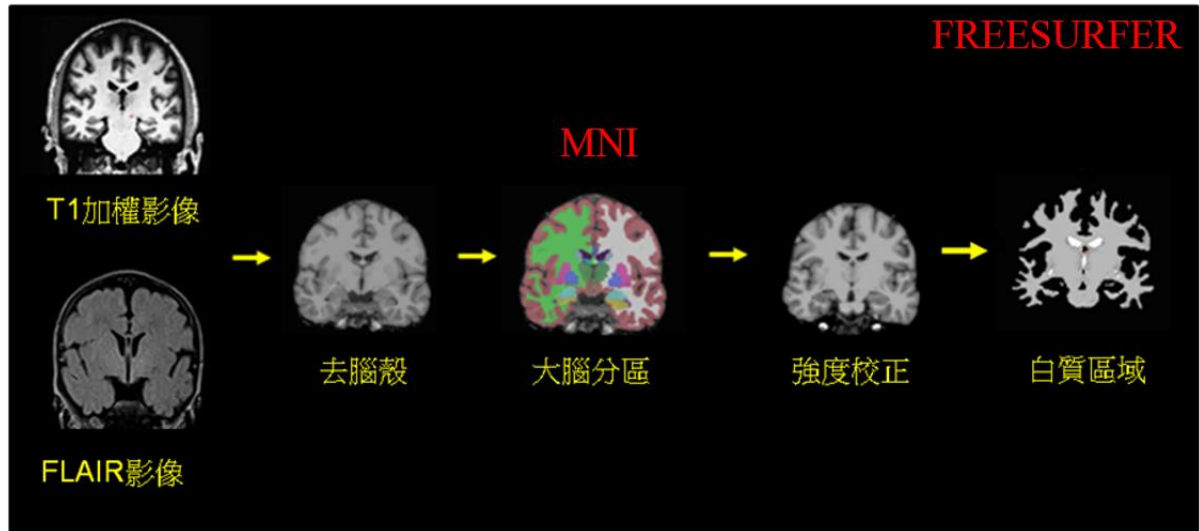
T2 weighted images	
TR/TE	3700/109 ms
Slices	48
NEX	2
Matrix size	256×256
Field of view	240×240 mm ²
Slice thickness	3 mm
Voxel size	0.47×0.47×3 mm ³
Scan time	5 min 34 sec

表六 T2 取像參數

FLAIR images	
TR/TE/TI	9000/122/2250 ms
Slices	48
NEX	1
Matrix size	256×256
Field of view	240×240 mm ²
Slice thickness	3mm
Voxel size	0.47×0.47×3.0 mm ³
Scan time	8 min

表七 FLAIR 取像參數

擴散影像分析流程：



圖八 TRACULA 分析流程

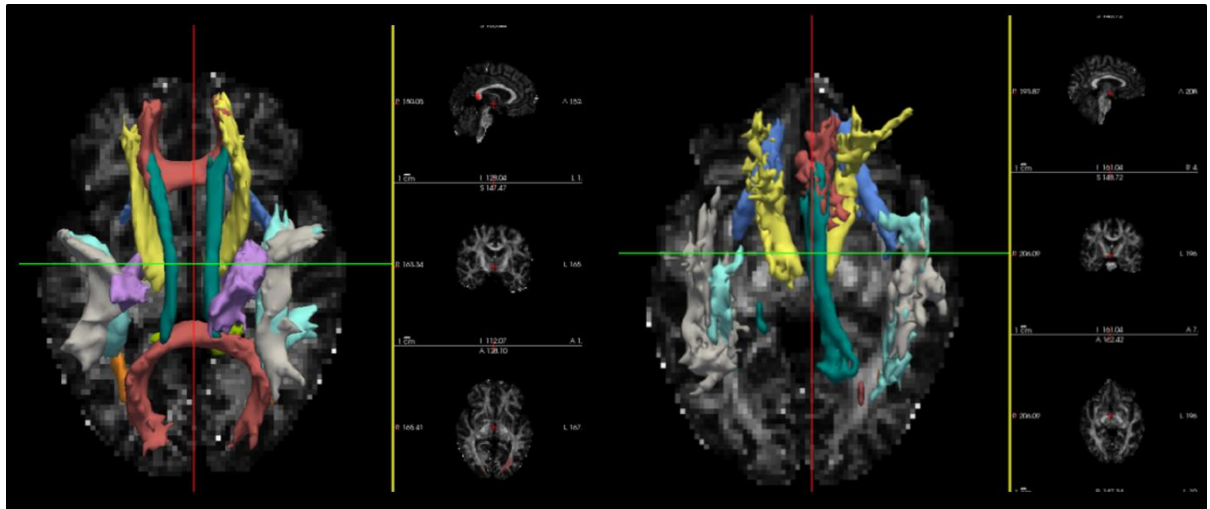
先透過上述步驟定義出解剖位置區域，依照此解剖位置為前提搭配擴散影像資訊重建出神經纖維。

其中 18 條神經纖維如下

- lh.cst_AS: Left corticospinal tract
- rh.cst_AS: Right corticospinal tract
- lh.ilf_AS: Left inferior longitudinal fasciculus
- rh.ilf_AS: Right inferior longitudinal fasciculus
- lh.unc_AS: Left uncinate fasciculus
- rh.unc_AS: Right uncinate fasciculus
- fmajor_PP: Corpus callosum - forceps major
- fminor_PP: Corpus callosum - forceps minor
- lh.atr_PP: Left anterior thalamic radiations
- rh.atr_PP: Right anterior thalamic radiations
- lh.ccg_PP: Left cingulum - cingulate gyrus endings
- rh.ccg_PP: Right cingulum - cingulate gyrus endings
- lh.cab_PP: Left cingulum - angular bundle
- rh.cab_PP: Right cingulum - angular bundle
- lh.slfp_PP: Left superior longitudinal fasciculus - parietal endings
- rh.slfp_PP: Right superior longitudinal fasciculus - parietal endings
- lh.slft_PP: Left superior longitudinal fasciculus - temporal endings
- rh.slft_PP: Right superior longitudinal fasciculus - temporal endings

•
成果：

如下圖所示



圖九 DAD(左)與 AD(右)組間差異是覺化

目前結果顯示，合併憂鬱症患者的神經纖維較為完整。可以推測 ADD 群組的認知功能下降並非來自於神經纖維受損，可能有其他原因。

心得與建議：

十分開心有這次機會可以學習新的分析技術，因為我在臺灣學習的過程中已對於擴散影像有一定的基礎，在這半年中看到了更多更廣泛的應用，但這些成果都是需要時間的累積與經驗才可以有效利用。

在這半年中受到許多人的幫助，學習的過程也相對快速。學習的單位相當有名，為新加坡國立杜克大學醫學院，成立於 2005 年，是一所由美國杜克大學和新加坡國立大學合作的研究所。其中人才相當多元，這半年內除了將技術學習完成外，也明白跨領域合作的重要。

未來若有機會有同仁可以再次出國進修，希望可以了解其背景，如此一來在學習的過程中間更容易事半功倍。

參考文獻：

1. L. Wang, D.F. Hermens, I.B. Hickie, J. Lagopoulos. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *Journal of Affective Disorders* 2012; 142:6 – 12
2. Matthew J. Kempton, MSc, PhD; Zainab Salvador, BSc; Marcus R. Munafò, MSc, PhD; John R. Geddes, MD, FRCPsych; Andrew Simmons, MSc, PhD; Sophia Frangou, MD, MSc, PhD, MRCPsych; Steven C. R. Williams, BSc, PhD. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 2011;68 ;675 – 690.
3. Margherita Di Paola, Gianfranco Spalletta and Carlo Caltagirone. In Vivo Structural Neuroanatomy of Corpus Callosum in Alzheimer' s Disease and Mild Cognitive Impairment using Different MRI techniques: A review. *Journal of Alzheimer' s Disease*. 2010;20(1) 67-95. Review
4. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21-36
5. Mayo clinic
6. Wikipedia
7. Taiwan Alzheimer Disease Association
8. Alzheimer Association
9. Oishi K. et al. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping Application to normal elderly and Alzheimers disease participants. *Neuroimage*. 2009 Jun;46;2;486-99.
10. Huang H. et al., Correction of B0 susceptibility induced distortion in diffusion-weighted images using large-deformation diffeomorphic metric mapping.

- Magn Reson Imaging.2008 Nov;26;9;1294-302.
11. Mori S. et al Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. Neuroimage.2008 Apr 1;40;2;570-82.
 12. Oishi K. et al.Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. Neuroimage.2008 Nov 15;43;3;447-57.
 13. Chao, Y.P., Cho, K.H., Yeh, C.H., Chou, K.H., Chen, J.H., Lin, C.P. Probabilistic topography of human corpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography.Hum Brain Mapp 2009,30, 3172-3187.
 14. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. Neurology 2002;58:1188 – 96.
 15. Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, O’ Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. Neurology 2005;65 :1227 – 31.
 16. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. Neurobiol Aging 2004;25:1197 – 203.
 17. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, Comi G, Filippi M. White matter damage in Alzheimer’ s disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:742 – 746.
 18. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J Magn Reson B 1994;103: 247 – 54.

19. Medina D, deToledo-Morell L, Urresta F, et al. White matter changes in mildcognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging* 2006; 27:663 – 672.
20. Xie S, Xiao JX, Gong GL, et al. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66:1845 – 1849.
21. Gundel H, O’ Connor MF, Littrell L, et al. Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1946 – 1953.
22. Yong Liu. et al. *Neuropsychologia*2008; 46; 1648 – 1656
23. Fox, M. D. et al. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007; 8; 700 – 711.
24. Celone. et al. *The Journal of Neuroscience*, 2006;26;10222 – 10231.
25. Greicius et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004;101;4637 – 4642.
26. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Analysis Group, Oxford University, UK, 2000
27. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol.* 1890 Jan;11;1-2;85-158.17.
28. Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., and Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14, 68-78
29. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, and Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science.* 1991, 254; 5032; 716 – 719.
30. KK Kwong, JW Belliveau, DA Chesler, IE Goldberg, RM Weisskoff, BP Poncelet, DN Kennedy, BE Hoppel, MS Cohen, R Turner, H Cheng, TJ Brady, and BR Rosen, Dynamic Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Activity During Primary Sensory Stimulation. *PNAS*, 1992;89:5675-79,

31. OGAWA S, TANK DW, MENON R, ELLERMANN JM, KIM SG, MERKLE H, UGURBIL K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. PNAS. 1992, 89 ;13; 5675 – 79. ;
32. OGAWA S, TANK DW, MENON R, ELLERMANN JM, KIM SG, MERKLE H, UGURBIL K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. PNAS. 1992, 89 ;13; 5675 – 79.
33. Bandettini, P.A.; Jesmanowicz, A.; Wong, E.C.; Hyde, J.S. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. Magnetic Resonance in Medicine. 1993, 30 ;2; 161 – 173.
34. L Pauling and CD Coryell. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. PNAS. 1936, 22 ;4; 210 – 6.
35. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. Nature Reviews Neuroscience. 2001, 2 ;10; 685 – 694.
36. Yablonskiy DA, Haacke EM. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. Magnetic Resonance in Medicine. 1994, 32 ;6; 749 – 63.
37. Konn D, Gowland P, Bowtell R. MRI detection of weak magnetic fields due to an extended current dipole in a conducting sphere: a model for direct detection of neuronal currents in the brain. Magnetic Resonance in Medicine. 2003, 50 ;1; 40 – 49.
38. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1999-07, 29 ;354;1387; 1155 – 63.
39. Van Den Heuvel, M., Mandl, R., & Pol, H. H. Normalized cut group clustering of

- resting-state fMRI data. PLoS One, 2008; 3;4; e2001.
40. Fox, M.D., Raichle, M.E., Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8;700 – 711.
 41. Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schatzberg, A.F., Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry* 2007;62; 429 – 437.
 42. Ebmeier, K., Rose, E., Steele, D. Cognitive impairment and fMRI in major depression. *Neurotoxicity Research* 2006;10; 87 – 92.
 43. Cole, J., Costafreda, S.G., McGuffin, P., Fu, C.H., Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*. 2011
 44. Kempton, M.J., Salvador, Z., Munafo, M.R., Geddes, J.R., Simmons, A., Frangou, S., Williams, S.C., Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry* 2011;68; 675 – 690.
 45. Broyd, S.J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S.K., James, C.J., Sonuga-Barke, E.J., Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33; 279 – 296.
 46. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A, Zöllei L, Augustinack J, Wang R, Salat D, Ehrlich S, Behrens T, Jbabdi S, Gollub R and Fischl B Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. (2011). *Front. Neuroinform.*5:23.