阿尔茨海默症患者额顶叶控制系统脑网络异常

周鹏^{①②*}, 朱浩泽^①, 倪红艳^③, 陈元园^①, 王学民^{①②}, 蔡宏志^{①②}, 何峰^{①②}, 明东^{①②}

① 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

② 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072;

③ 天津市第一中心医院影像科, 天津 300192

* 联系人, E-mail: zpzp@tju.edu.cn

2016-03-03 收稿, 2016-04-28 修回, 2016-04-29 接受, 2016-10-20 网络版发表

国家自然科学基金(51377120, 51007063, 31271062, 81222021, 61172008, 81171423)和天津市自然科学基金(13JCQNJC13900)资助

摘要 阿尔茨海默症(AD)是一种严重的神经退行性疾病, 临床上以工作记忆障碍、失用、失语、执行功能障碍等认知功能的损害为表现特征. 功能核磁共振(fMRI)技术作为一种新兴技术, 被广泛应用于大脑以及各种神经退行性疾病的研究中. 利用fMRI技术, 人们发现大脑中存在着一些长程大尺度的功能脑网络, 比如运动感觉网络、默认模式网络、背侧注意网络、执行网络、突显网络等. 其中, 执行网络与突显网络作为额顶叶控制系统的两个子网络参与包括执行功能、工作记忆、显著过程处理等与AD密切相关的认知生理活动. 本研究招募了35名正常老年人作为正常对照(NC)、20名遗忘型轻度认知障碍患者(aMCI)、25名阿尔茨海默症患者作为被试, 研究额顶叶系统在阿尔茨海默症中的异常改变. 我们发现在额顶叶控制系统内的功能连接(FC)与其他网络的功能连接均出现了不同程度损害, 结果表明执行网络在轻度认知障碍时期已经表现出功能损害而在进入AD时期后进一步加重, 这与疾病的行为学表现一致; 而突显网络在aMCI组中会出现功能连接的增强现象, 这可能显示了一种与其他脑网络不同的受损模式.

关键词 功能核磁共振, 阿尔茨海默症, 额顶叶控制系统, 突显网络, 执行网络

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种发病率较高的神经退行性疾病, 患病人数占痴呆类疾病总人数的60%~70%, 该病的病理学特征主要表现为β淀粉样斑块与神经纤维缠结^[1,2]. AD是一种起病十分隐匿的疾病, 早期可能表现为工作记忆或者短时记忆的下降、注意力管控障碍等^[3]. 对于AD的早诊与治疗, 目前均处于研究阶段, 发现了一些潜在的生物学标记, 但尚无公认的标准; 治疗也主要以延缓病程为主, 而不能完全治愈. 轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是一种处于AD病人与正常人之间的中间状态, 表现为轻度的认知功能损害, 其中以遗忘为主症状的遗忘型MCI是公认的AD高危人群, AD的年转化率在10%~15%, 患病风险为正

常人的数倍. 血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)功能核磁共振技术的出现, 为更进一步理解该病的机理以及疾病的早诊提供一个新视角.

本研究使用静息态的功能磁共振作为研究方法, 静息状态不需要被试进行任何任务的配合, 所以非常适合用于AD病理的研究. 很多研究都指出, 突显网络、背侧注意网络、执行网络、默认模式网络都是与AD密切相关的脑网络. 从功能上看, 突显网络主要对一些视觉或者听觉的显著刺激过程做出反应; 背侧注意网络则是自上而下的注意力分配网络, 指示我们应当在何时何处向何种目标集中注意力, 在进行一些外源性的注意任务时被激活; 执行网络主

引用格式: 周鹏, 朱浩泽, 倪红艳, 等. 阿尔茨海默症患者额顶叶控制系统脑网络异常. 科学通报, 2016, 61: 3490~3497

Zhou P, Zhu H Z, Ni H Y, et al. The abnormality of frontal-parietal control system in Alzheimer's disease (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 3490~3497, doi: 10.1360/N972015-01273

要负责工作记忆与注意力的管控;默认模式网络通常与自身的内部思想活动有关^[4]。而突显网络和执行网络被认为是额顶叶系统的两个子网络,它们可以对默认网络和背侧注意网络进行节律^[5,6]。

最早对于AD脑网络的研究大部分集中在默认模式网络的退行上^[7~9],而后开始向其他脑网络进行延伸,多篇研究报道了在默认模式网络、背侧注意网络、额顶叶控制系统、运动感觉网络中均可能存在退行^[7,10,11]。然而先前的研究更加关注单一脑本身网络的研究,对于网络间的研究关注较少,且具体的受损位置也不明确。本研究假设阿尔茨海默症中额顶叶控制系统内的功能连接会出现退行,且它与默认模式网络之间的连接也会受损。本文对额顶叶系统在阿尔茨海默症中异常的位置,出现何种异常进行了研究,实验结果支持我们的假设,部分结果与已知行为学的退行规律可以印证。这些结果为AD中某些特定认知功能的受损提供了可能的解释,并且为AD的早诊与机理提供了一个崭新的视角。

1 方法与数据

1.1 实验对象

实验从天津市第一中心医院招募25名AD患者,20名轻度认知障碍患者和35名正常老年人。所有被试均经历了严格的神经疾病测试并且进行核磁共振扫描,由经验丰富的临床医生进行诊断入组。AD患者组需符合如下诊断标准:(1)根据美国精神病协会制订的痴呆诊断DSM-IV-R标准确定为痴呆^[12];(2)依据美国神经病、语言沟通和卒中研究所、阿尔茨海默病及相关疾病学会(National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NICNDS-ADEDA)制订的诊断标准为AD;(3)依据简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)标准判定痴呆程度 $MMSE \leq 23$;(4)依据Hachinski缺血指数表得分排除血管性痴呆与混合性痴呆;(5)根据HAMD (Hamilton depression scale)得分排除抑郁症;(6)根据SAS (self-rating anxiety scale)得分排除焦虑症。遗忘型轻度认知障碍患者需符合如下诊断标准:(1) Petersen遗忘型MCI诊断标准^[13];(2)以记忆障碍为主述;(3)其他认知功能相对完好或轻度受损;(4)日常行为活动正常;(5)认知障碍的严重程度尚达不到痴呆诊断标准;(6) $24 \leq MMSE \leq 30$ 分,且临床痴呆量表(CDR)评分为0.5。正常对照组

被试需满足下列标准:(1)有独立行为能力且神经检查正常;(2) $MMSE \geq 28$ 分。所有入组被试均符合下列标准:(1)年龄在50~80岁之间;(2)可以完成所有测试;(3)无任何中风及精神病史。有9名被试因为头动过大或者图像质量不好被排除,共有30名NC (normal control), 19名aMCI (amnesic mild cognitive impairment), 22名AD患者作为最终入组的研究对象。

1.2 数据采集

静息态数据的采集使用西门子3T采集设备,扫描时要求被试闭眼、保持放松、身体尽量不动。为进一步减小头动,会使用一个海绵垫对头部进行固定。T1结构像的采集使用3D MP-RAGE序列($TR=1900$ ms, $TE=2.34$ ms, 反转时间为900 ms, 共采集192层, 层厚为0.87 mm, 翻转角为 9° , 扫描矩阵为 256×240 , 层内分辨率为 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$)。BOLD图像使用T2*EPI序列($TR=2000$ ms, $TE=30$ ms, 共扫描20层, 层厚5.5 mm, 翻转角为 90° , 扫描矩阵为 64×55 , 层内分辨率为 $3.6 \text{ mm} \times 3.6 \text{ mm}$), 一共采集约7 min, 200个时间点的功能像。

1.3 预处理

图像的预处理使用SPM8和DPARSFA工具包^[14],最前面的10个时间点被移除以确保磁场达到稳定状态。剩下的190个时间点均向第一张图像对齐,以减少头动的影响。T1结构像使用DARTEL方法进行图像分割^[15],分别得到的灰质白质脑脊液的图像,而后进行标准化到MNI (montreal neurological institute)空间。白质、脑脊液、全脑均值和12个头动参数被当作协变量进行回归^[16,17], $0.01 \sim 0.08$ Hz的带通滤波用以提取神经生理信号。最后,将功能像配准至MNI空间,并重采样为 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$,再进行半宽高(full width at half maximum, FWHM)为8 mm的平滑处理。

1.4 功能网络的定义

我们使用种子点的方法进行功能网络位置的定义,种子点的选取均来自于文献^[18,19],所有种子点的信息均总结在表1中。以这些种子点为中心做出8 mm的球形ROI (region of interest),突显网络和执行网络是将对侧的区域视为同一个ROI一起提取时间序列,在NC组提取ROI的功能连接图,提取出的FC (functional connectivity)图进行Fisher z变换,以

表 1 种子点区域

Table 1 Seed region

位置	半径	体素数	MNI 坐标
后扣带回	8	81	1, -55, 17
右前岛	8	81	38, 26, -10
左前岛	8	81	-32, 24, -10
右背外侧前额叶	8	81	44, 36, 20
左背外侧前额叶	8	81	-32, 44, 16

确保数据符合正态分布, 再将这组图像进行单样本T检验($FWE < 0.05$), 得到的结果仅保留正值, 这样得到的区域定义为每个网络所在的位置。

1.5 统计分析

网络等级的功能连接分析使用基于体素的皮尔逊相关, 执行网络使用对侧的背外侧前额叶作为感兴趣区^[19](rDLPFC, MNI: 44, 36, 20; lDLPFC, MNI: -32, 44, 16), 突显网络使用对侧脑前岛作为感兴趣区(rAI, MNI: 38, 26, -10; lAI, MNI: -32, 24, -10)。

我们定义了两种功能连接差异, 分别是网络内的FC差异和网络间的FC差异。网络内的差异指ROI与其所在网络内每个体素的FC差异, 比如执行网络内的差异是探测双侧DLPFC(dorsolateral prefrontal cortex)与执行网络所在位置的每个体素的FC值是否存在组间差异。网络间差异指ROI与其他网络位置上每个体素的FC差异, 比如突显网络与默认网络的差异是探测双侧前岛叶ROI与默认网络所在位置每个体素的FC值是否存在组间差异。

组间差异使用方差分析进行计算, 同时去除年龄、性别、教育年限对结果的影响。多重比较验证方法使用FDR (false discovery rate)校正, 阈值为0.05。然后将每个呈显著差异区域的FC值提取出来进行, 使用双样本T检验作为后验分析, 确定每个区域的具体情况。最后, 将与MMSE量表得分有线性关系的结果做线性回归, 观察FC值与行为学之间的联系。

2 结论和讨论

2.1 功能网络的位置

图1给出了3个功能网络空间位置的结果, 默认模式网络的位置包括双侧角回、内侧前额叶、后扣带回等; 执行网络包括背内侧前额叶、外侧顶内沟皮层、双侧背外侧前额叶等; 突显网络包括背侧前扣带回、双侧脑岛等。这些网络位置的结果均与早前的文献保持一致, 且与正常成年人的结果相似。

2.2 执行网络内的功能连接差异

经过统计分析之后我们发现, 在额顶叶控制系统内出现了显著性差异。在执行网络内功能连接的研究中, 我们发现有两个区域与背外侧前额叶感兴趣区的FC存在组间差异(图2(a), 表2), 这两个区域分别位于右侧的额下回和额上回, 多重比较验证使用FDR校正($P < 0.05$)。后验分析使用双样本T检验(图2(b)), 我们发现, 这两个位置的功能连接在MCI时期已经出现了显著的下降, 而在进入AD病程以后, 这种下降变得更为明显。与MMSE的回归分析我们可以看出(图2(c)), 随着病程的发展, 3组被试的MMSE得分逐渐降低, 而这两个区域的FC值也随之降低。

2.3 突显网络与执行网络间的功能连接差异

在突显网络内, 没有发现显著性差异的结果, 但在执行网络区域内发现了与双侧脑岛感兴趣区FC有差异的区域(图3(a))。该区域位于枕上回, 峰值MNI坐标为(-36, -81, 27), 大小为14个体素, F峰值为10.96。后验分析(图3(b))表明aMCI组中FC的绝对值出现了显著性上升, 而后在AD组中又恢复到与NC组相当的水平。

2.4 额顶叶控制系统与默认网络的功能连接差异

除额顶叶控制系统内的差异之外, 我们还在默认网络的区域上发现了与双侧脑岛感兴趣区FC呈显著差异的区域(图4(a), 表3)。这两个区域分别位于后扣带回和中部的额中回, 后验分析使用双样本T检验(图4(b)), 表明其MCI组的FC值也出现了显著性上升, 而AD与NC两组相比则没有显著性变化。

2.5 讨论

现在多数对于阿尔茨海默症脑网络的研究集中

图1 (网络版彩色)网络位置定义。使用单样本t检验, FWE校正, $P < 0.05$

Figure 1 (Color online) Definition of network location. Use one sample t-test, family wise error (FWE) correction, $P < 0.05$

图 2 (网络版彩色)执行网络内差异。(a) 显示了方差分析的结果, 额下回和额上回与双侧DLPFC的连接(zFC)存在显著性差异(FDR校正 $P < 0.05$); (b) 显示了双样本 t 检验后验分析的结果, 其中*表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.001$; (c) 为每位被试MMSE量表得分与zFC值的回归分析结果

Figure 2 (Color online) Intra-network difference of EC. (a) One-way analyses of variance (ANOVA) results show significant zFC difference between bilateral DLPFC as well as inferior frontal gyrus and superior frontal gyrus (False Discovery Rate correction, $P < 0.05$); (b) post-hoc analysis uses two sample t -test. The asterisk indicates the P value of the two sample t -test, which * represents $P < 0.05$ and ** represents $P < 0.001$. (c) Then, the scatter plots show the relationship of the functional connectivity of the EC regions versus MMSE scores

表 2 执行网络网络内差异

Table 2 Intra-network difference of EC

位置	Brodman分区	体素数	F峰值	MNI坐标
右额下回	45/48	17	15.47	36, 30, 21
右额上回	32	17	14.74	18, 12, 42

于默认模式网络的退化, 也有关注背侧注意网络的文献[10], 但对额顶叶控制系统的关注相对缺乏, 本研究重点关注额顶叶控制系统在阿尔茨海默症中的异常改变。额顶叶控制系统最早由 Vincent 提出[18], 从解剖

位置上来看, 额顶叶控制系统位于背侧注意网络和默认模式网络之间, 当时它与这两个网络的关系并不明确。随后有学者发现了它对默认模式网络和背侧注意网络的节律作用, 明确了这些网络之间的关系。从功能上看, 额顶叶控制系统肩负着工作记忆、显著过程反应等与 AD 息息相关的重要认知生理过程[18], 研究阿尔茨海默症额顶叶系统的变化有着重要意义。

行为学研究显示, AD 患者的工作记忆或者短时记忆能力会在疾病早期就受到较大损害[20], 而工作记忆是执行网络的一项主要认知功能, 我们的结果

图 3 (网络版彩色)突显网络与执行网络的网络间差异. (a) 显示了方差分析的结果, 枕上回与双侧前岛叶的功能连接(zFC)存在显著性差异 (FDR校正 $P < 0.05$), (b) 显示了双样本 t 检验后验分析的结果, 其中**表示 $P < 0.001$

Figure 3 (Color online) Inter-network difference between SAL and EC. (a) ANOVA result shows significant zFC difference between bilateral AI and Superior Occipital Gyrus (False Discovery Rate correction, $P < 0.05$); (b) post-hoc analysis uses two sample t -test. The asterisk indicates the P value of the two sample t -test, which two asterisks represents $P < 0.001$

表 3 突显网络与默认网络的网络间差异

Table 3 Inter-network difference between SAL and DMN

位置	Brodmann分区	体素数	F峰值	MNI 坐标
后扣带回	23	149	17.28	0, -60, 15
左额中回	32	169	13.92	-21, 33, 30

为行为学的改变作了一个合理的解释. 值得注意的是, 不仅在已经确诊为AD的患者中执行网络内的功能连接出现了下降, 在MCI组中同样发现了严重的退化, 这与行为学中出现记忆障碍的时间存在一致性. 通过与MMSE量表的回归分析可以看出, 这两个区域的FC值与病程的发展有着密切联系, 这些结果证明功能连

接有望成为AD病程检测和早诊的潜在生物学标记.

在以对侧脑岛为感兴趣区的突显网络研究中, 我们没有发现网络内的显著差异, 而网络间的连接出现了显著差异. 额顶叶控制系统是一个功能多样的脑网络, 突显网络与执行网络间的差异进一步说明了额顶叶控制系统在阿尔茨海默症中受到的损害. 而与默认网络区域网络间的差异则显示额顶叶控制系统的节律作用可能受到损害, 所以额顶叶控制系统在AD中的改变不仅限于系统内部, 与其他网络的连接亦受到影响. 而更应该受到关注的是突显网络在aMCI组中显著的连接增强现象, 这与其他区域的退化规律有着明显不同, 显示了阿尔茨海默症的不

图 4 (网络版彩色)突显网络与默认模式网络的网络间差异. (a) 显示了方差分析的结果, 后扣带回和额中回与双侧前岛叶的功能连接(zFC)存在显著性差异 (FDR校正 $P < 0.05$); (b) 显示了双样本 t 检验后验分析的结果, 其中*表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.001$

Figure 4 (Color online) Inter-network difference between SAL and DMN. (a) ANOVA result shows significant zFC difference between bilateral AI as well as posterior cingulate cortex and middle frontal gyrus (False Discovery Rate correction, $P < 0.05$); (b) post-hoc analysis uses two sample T -test. The asterisk indicates the P value of the two sample t -test, which * represents $P < 0.05$ and ** represents $P < 0.001$

同病理机制,已经有一些研究报道了类似的功能连接增强^[11,21,22],一般认为这是一种大脑的代偿作用,通过增加突显网络的兴奋性来补偿其他认知功能的受损.已有的研究表明这样的增强在疾病发展到AD时期之后便不再出现,这为使用影像学手段区分MCI与AD提供了可能性.

综合来看,执行控制网络在aMCI时期出现的明显退化很可能与执行功能的早期受损有关.这与默认模式网络的情况有相似之处,早前研究表明默认模式网络在aMCI中已经受到明显的损害^[23],两个网络均受到突显网络的调制^[24].在默认模式网络与执行网络都受损的影响下,突显网络可能会代偿性提

高,增强自身的调节作用,来补偿已经降低的网络功能.在病程进入AD时期以后,大脑的大范围严重受损可能已经不足以再支持这种补偿机制,所以aMCI组的增高现象也随之消失.

总的来说,本研究在严格的统计手段下得出了可靠结果,证实了额顶叶控制系统在AD中存在的异常状况,无论是系统内的连接还是与其他脑网络的连接均出现了不同形式的损害,并且仔细研究了其在MCI和AD时期的具体状况,给出了AD早期记忆退行的潜在原因,对AD病理与额顶叶控制系统的关系进行了研究,为阿尔茨海默症的早诊与病情评价提供了可能的影像学途径.

参考文献

- 1 Bero A W, Yan P, Roh J H, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neuro Sci*, 2011, 14: e783-e789
- 2 Dennis E L, Thompson P M. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsych Rev*, 2014, 24: 49-62
- 3 Perry R J, Watson P, Hodges J R. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 2000, 38: 252-271
- 4 Raichle M E, Macleod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676-682
- 5 Gao W, Lin W. Frontal parietal control network regulates the anti-correlated default and dorsal attention networks. *Human Brain Mapping*, 2012, 33: 192-202
- 6 Elton A, Gao W. Divergent task-dependent functional connectivity of executive control and salience networks. *Cortex*, 2014, 51: 56-66
- 7 Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4637-4642
- 8 Allen G, Barnard H, Mccoll R, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Archives Neuro*, 2007, 64: 1482-1487
- 9 Zhang H Y. Resting brain connectivity: Changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 2010, 256: 598-606
- 10 Brier M R, Thomas J B, Snyder A Z, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neuro Official J Soc Neuro*, 2012, 32: 8890-8899
- 11 Agosta F, Pievani M, Geroldi C, et al. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1564-1578
- 12 Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34: 939-944
- 13 Petersen R C, Stevens J C, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 2001, 9: 1133-1142
- 14 Yan C G, Zang Y F. DPARSF: A MATLAB toolbox for "Pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 13
- 15 Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 2007, 38: 95-113
- 16 Fox M D. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 9673-9678
- 17 Fox M D, Corbetta M, Snyder A Z, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10046-10051
- 18 Vincent J L, Kahn I, Snyder A Z, et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophys*, 2008, 100: 3328-3342
- 19 Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci Official J Soc Neurosci*, 2007, 27: 2349-2356

- 20 Lawrence A D, Sahakian B J. Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheim Dis Assoc Disord*, 1995, 9: 43–49
- 21 Zhou J, Greicius M D, Gennatas E D, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain A J Neurol*, 2010, 133: 1352–1367
- 22 Dai Z, Yan C, Li K, et al. Identifying and mapping connectivity patterns of brain network hubs in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 3723–3742
- 23 Binnewijzend M A A, Schoonheim M M, Sanz-Arigita E, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 2018–2028
- 24 Sridharan D, Levitin D J, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 12569–12574

The abnormality of frontal-parietal control system in Alzheimer's disease

ZHOU Peng^{1,2}, ZHU HaoZe¹, NI HongYan³, CHEN YuanYuan¹, WANG XueMin^{1,2},
 QI HongZhi^{1,2}, HE Feng^{1,2} & MING Dong^{1,2}

¹ School of Precision Instrument and Opto-electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

² Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detection Technology and Instrumentation, Tianjin 300072, China;

³ Radiology Department, Tianjin First Centre Hospital, Tianjin 300192, China

Alzheimer's Disease (AD) is a serious neurodegenerative disorder characterized by aphasia, apraxia and dysfunction of executive or working memory. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is an emerging technology which has been widely used in the brain and neurological diseases research. It was found that the brain had some large-scale networks by using fMRI technology, such as sensorimotor, default mode (DM), dorsal attention, salience (SAL) and executive control (EC) network. EC and SAL were sub-networks of frontal-parietal control system, primarily involved in working memory, executive function, salience process. These networks were closely related to the function damage in AD. Previous studies found that the functional connectivity of some large-scale networks were injured by AD especially in default mode network. However, the AD-related alterations in frontal-parietal control system were not completely clear. Therefore, study using different strategies are needed to better portray spatial topology of frontal-parietal system change.

In this study, we recruited 35 healthy elderly as normal control (NC), 20 amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and 25 Alzheimer's disease patients. All of the subjects underwent a series of neuropsychology test and diagnosis to ensure the proper grouping. Subsequently, we collected structure image and Blood Oxygenation Level Dependent image for each subject to analyze abnormality of frontal-parietal control system. We chose DM, EC and SAL to detect disruption in functional connectivity within or between these networks. Our results supported the deficit of functional connectivity frontal-parietal control system. The results indicated that EC showed the damage in the aMCI group and further deteriorate in AD group, which involved connectivity between bilateral dorsolateral prefrontal cortex as well as superior frontal gyrus and inferior frontal gyrus. The working memory deficit is the early symptom of AD. Therefore, the intra-network dysconnectivity of EC gave a reasonable explanation for this symptom. Moreover, the gradient change in EC strengthens the potential of functional connectivity to be possible biomarker to detect early stage of AD. More interesting, the salience network showed the increase of functional connectivity in aMCI patients, which reflected a distinct pattern of AD. The connectivity between bilateral anterior insula as well as certain EC and DM regions showed dramatically increase anti-correlation in aMCI group but same strength between AD and NC group. This phenomenon hinted a underlying compensation mechanism for SAL to compensate the functional injure of DM and EC. However, when exacerbation of AD came in, the serious disorder of brain could not afford this compensation mechanism. The connectivity strength of AD then declined to the normal level.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Alzheimer's disease, front-parietal control system, salience network, executive control network

doi: 10.1360/N972015-01273