

基于表面的形态学测量方法在神经退行性疾病中的研究进展

张树贤 郝璐*

(新疆医科大学第二附属医院 医学影像中心 乌鲁木齐 830000)

摘要:基于表面形态学测量方法(surface-based morphometry, SBM)是一种 MRI 分析方法,通过对脑结构磁共振影像(Structural magnetic resonance imaging, sMRI) 数据进行一系列计算,最终获得目标脑区的皮层灰质信息,包括厚度(Cortical thickness, CT)、脑沟深度(Sulcal depth, SD)、沟回指数(Gyrfication index, GI)、分形维数(Fractal dimension, FD)等大脑表面形态学的量化参数。这些参数可以反映生理病理状态下大脑皮质形态的细微改变,为医生和科研人员提供一个简便直观的途径,更好了解大脑正常神经生物学过程及疾病发生发展过程中的脑皮质形态变化。本文意在介绍 SBM,并综述其在神经退行性疾病中的研究现状。

关键词: SBM; 神经退行性疾病; 基于表面的形态学测量方法

SBM 通过对 sMRI 数据进行分析,可以反映神经系统疾病在不同类型中、不同进展程度下与健康对照(HC)组在大脑皮层灰质上的细微差异,这对于疾病的诊断与鉴别,前驱期的识别,长期检测以及进一步探索疾病在发生发展过程中的病理生理机制具有重要作用。随着 3.0T 磁共振设备的广泛应用与普及,人们试图通过不同的形态学特征检测人脑细微变化,研究神经退行性疾病的异常脑结构变化。本文旨在介绍 SBM,并综述其在神经退行性疾病中的研究现状。

1. SBM

SBM 是一种大脑皮层结构的形态学分析方法,流程包括去除颅骨等非脑灰白质结构、分割脑灰白质等,然后通过软件计算 CT、SD、GI 等形态学指标,最终再对这些指标进行相应的统计学分析。VBM 和 SBM 是两个常用的形态学测量方法,可以获取脑组织的局部结构差异。不同之处在于,VBM 只能用于脑体积测量,无法获取复杂的皮层信息,而 SBM 通过提取 CT、SD、SA 和 GI 等形态学指标可以量化皮层结构的细微变化^[1]。

目前脑表面形态学分析的处理分析工具箱很多,主流的包括 FreeSurfer(<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), CAT12(<https://neuro-jena.github.io/index.html>)等。Freesurfer 是一个免费的形态测量处理工具套件,是目前应用最多的自动化估计软件,但该软件安装及使用比较复杂,需要在 Linux 的系统内使用编程语言进行操作,对初学者难度较大。CAT12 涵盖了多种形态测量方法,CAT12 提供图像质量评估筛选可以减少因此产生的误差。由于应用了不同的分割及处理算法,不同的工具箱即使在评估同一个体、同一个指标也存在差异^[2]。结构性磁共振成像没有金标准,尸检^[3]及组织学^[4]的研究表明 Freesurfer 在脑皮质厚度的计算与实际测量结果非常吻合。关于 CT 研究表明^[5],相较于 Freesurfer, CAT12 处理所需时间更短,同时能够提供更准确和可靠的结果。SBM 的常用指标:(1)CT:代表覆盖在大脑皮层表面灰质的厚度。与

VBM 相比,SBM 不容易受到部分体积效应的影响,因此 CT 被认为比 VBM 测量的体积指标更加敏感^[6]。现已被广泛应用于研究大脑正常发育,及各种疾病如神经退行性疾病等脑表面结构研究。(2)SD:通常认为中心表面与其凸包之间的欧几里得距离^[7]。脑沟深度有两个特定的属性。一是脑沟相对空间不变和特异个体间变异;二是脑沟深度对皮质萎缩敏感,皮质萎缩被认为与皮质厚度和脑回白质体积减少或皮质下白质皮质连接的张力有关^[7]。脑沟深度已被用于分析由各种神经精神疾病引起的大脑形态学变化的研究中。(3)沟回指数:被定义为皮质表面积与大脑外轮廓的比值,相关区域的 GI 与一般认知能力和智力相关^[8]。(4)分形维数:是皮质复杂性的内在度量,被认为与认知表现存在相关性^[9]。(5)表面积:大脑皮层灰质体积由 SA 和 CT 决定,研究指出 CT 和 SA 的测量应单独考虑,甚至优先于灰质体积的测量^[10]。

2. SBM 应用于神经退行性疾病的研究进展

神经退行性疾病是以中枢神经系统或周围神经系统不可逆的神经元死亡、突触功能衰退为特征的疾病。人类大脑皮质是构成大脑外层的灰质部分,皮质厚度会随着正常人体正常衰老而减少,而在神经退行性疾病中这个进程会加速^[11]。sMRI 作为使用最广泛、最容易获得的影像学检查,SBM 也越来越多地被应用于神经退行性疾病的研究,这里主要介绍阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington's disease, HD)。

2.1 AD

AD 特征性病理改变是形成淀粉样斑块和神经原纤维缠结。随着病程进展,神经原纤维缠结累积的范围由最初内嗅皮质区,逐步波及到海马,进一步影响颞叶、顶叶及额叶皮质^[12]。在既往的脑结构形态学的研究中,皮质萎缩被认为是认知能力下降的生物学基础和 AD 的敏感生物标志物^[13],皮质体积是 AD 病人脑萎缩测量的敏感指标,表面形态学指标能够反映大脑的微结

构变化,因此,SBM和VBM具有重要研究价值。

Arabi等^[14]通过分析全脑的表面特征,比较不同机器学习模型后发现,相较于GI和SD,左侧内嗅CT可以作为脑表面特征提高AD诊断和分期精度。SBM常被用来鉴别AD与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),进一步预测MCI发展为AD的风险。Wu等^[15]人的研究发现AD病人CT减少主要发生在左侧大脑半球,同时相较于正常对照组,MCI病人和AD病人CT和GI显著降低。Bachmann^[16]在一项2年的纵向研究中发现,两年间认知能力的下降与aMCI的CT下降非常吻合,但与AD的认知下降无关,而FD的变化仅与AD的认知下降有关,aMCI受试者转变为痴呆阶段的形态变化更强,主要为CT,这可能提示CT在降低主导AD早期阶段,在后期其他的皮质复杂性发生变化。Coleman^[17]的进一步细分认知功能,发现其中言语学习、语言和执行功能与颞叶、额叶和顶叶区域的CT相关,执行功能与内侧颞回和边缘上回沟SD以及颞区和边缘上回的GI相关,言语记忆保留与颞区CT和颞下回回的GI相关。根据从结构MRI中提取的特征,Ma等^[18]人通过机器学习方法发现CT和GI在MCI的鉴定中优于其他特征,提示使用多个形态指标有助于MCI的临床诊断。

2.2PD

PD是一种神经退行性疾病,神经病理学诊断特征是路易小体中黑质色素脱失和 α -突触核蛋白聚集体的细胞内沉积,既往即使在重度帕金森病人MRI脑结构成像上也只能观察到脑萎缩,而随着SBM和VBM的应用与推广,人们可以进一步探索萎缩大脑皮层在PD不同进展及运动症状之间的差异。

Wilson等^[19]根据疾病持续时间及Hoehn-Yahr评分等把病人分为轻、中、重度3组并与正常对照组比较,分析结果显示轻度PD病人眶额叶CT变薄,中度PD病人额叶局部CT变薄,重度PD病人在上述基础上额外表现出颞叶及枕叶的CT变薄,提示CT变薄的范围与病程及运动功能严重程度相关。脑沟深度(SD)随着年龄的增长而逐渐减低^[20],而Wang等^[21]发现PD病人相较HC表现出双侧颞叶,岛叶、额叶及顶叶的广泛脑区SD显著降低,尤其在颞区,变化范围与Braak的PD进展假设一致^[22]:颞叶是第一个受路易体影响的皮质区域,其次是岛叶,前额叶,顶叶和枕叶,最后是主要的感觉和运动区域。Li等人^[23]根据运动症状将PD病人分为运动僵硬性(akinetic-rigid, AR)和震颤显著性(tremor-dominant, TD),TD亚型中观察到的右边缘上回的SD显著升高,这可能与该亚型的CI有关,同时,AR亚型病人的表面积(SA)比TD亚型病人更广泛地减少,分布在左顶上回、左中央旁小叶和双侧额上回,这些脑回与机体运动相关,因此认为这些区域观察到的SA减少可能导致AR亚型的运动症状。Xie等^[24]发现相较于TD亚型病人,AR亚型病人的普

遍GI降低,提示PD的皮质GI变化与特定的运动症状相关,可能与白质微观结构异常有关。

2.3HD

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是由亨廷顿基因变异,产生异常蛋白的进行性神经退行性疾病,最终导致大脑广泛细胞破坏的神经退行性疾病,其特征包括执行功能受损、识别负面面部表情和气味、奖惩处理和冲动等^[25]。

Ciarochi等人^[26]根据CAP评分将具有前驱症状的受试者分为低中高三组,尽管组间没有明显的体积差异,但SBM在多个脑区具有显著差异,提示多变量SBM对某些人群的早期临床差异比类似的单变量方法更敏感。Rosas等^[27]指出HD病人的皮质变薄模式大脑中的分布是不均匀的,在I期和II期HD受试者中,感觉运动皮层,顶叶皮层和枕叶皮层的部分存在显著的皮质变薄,额叶前部和颞叶区域相对较少。

3.小结

随着计算机神经科学的发展,非侵入性的SBM脑结构分析方法应用于各种神经精神疾病中,成为主要的脑皮层灰质结构定量评价方法,对于病理生理机制的研究、疾病诊断、鉴别及分级具有十分重要的意义。研究仍存在诸多挑战,包括人群的异质,设备及参数的差异,算法的不同和样本量不足,因此规范精密的实验设计、控制潜在混杂因素将是未来提高研究准确性的关键。随着多模态MRI的广泛应用,SBM也不只限于单一模态,扩展到包括多种的成像模态,多模态MRI成像的优势在于能够快速、重复地评估大脑结构,结合深度学习方法,通过机器学习进行大规模、多变量的分析将大大提高数据处理的效率和准确性,为神经精神疾病的诊断预后和治疗带来广阔的前景。

参考文献:

- [1]GOTO M, ABE O, HAGIWARA A, et al. Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications [J]. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2022, 21(1): 41-57.
- [2]SHENG L, ZHAO P, MA H, et al. Cortical thickness in Parkinson's disease: a coordinate-based meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 4007-23.
- [3]POPESCU V, KLAVER R, VERSTEEG A, et al. Postmortem validation of MRI cortical volume measurements in MS [J]. *Human Brain Mapping*, 2016, 37(6): 2223-33.
- [4]CARDINALE F, CHINNICI G, BRAMERIO M, et al. Validation of FreeSurfer-Estimated Brain Cortical Thickness: Comparison with Histologic Measurements [J]. *Neuroinformatics*, 2014, 12(4): 535-42.

- [5]SEIGER R, GANGER S, KRANZ G S, et al. Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls [J]. *J Neuroimaging*, 2018, 28(5): 515–23.
- [6]CLARKSON M J, CARDOSO M J, RIDGWAY G R, et al. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods [J]. *Neuroimage*, 2011, 57(3): 856–65.
- [7]YUN H J, IM K, JIN-JU Y, et al. Automated sulcal depth measurement on cortical surface reflecting geometrical properties of sulci [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55977.
- [8]GREGORY M D, KIPPENHAN J S, DICKINSON D, et al. Regional Variations in Brain Gyrfication Are Associated with General Cognitive Ability in Humans [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(10): 1301–5.
- [9]YUAN H, LI H, MU J, et al. Reduced cortical complexity in patients with end-stage kidney disease prior to dialysis initiation [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 971010.
- [10]WINKLER A M, KOCHUNOV P, BLANGERO J, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies [J]. *Neuroimage*, 2010, 53(3): 1135–46.
- [11]YOUNG P N E, ESTARELLAS M, COOMANS E, et al. Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 49.
- [12]BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes [J]. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4): 239–59.
- [13]SCHMITTER D, ROCHE A, MARECHAL B, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 7–17.
- [14]E M A, K S A, A S M. Advanced Diagnostic Technique for Alzheimer's Disease using MRI Top-Ranked Volume and Surface-based Features [J]. *J Biomed Phys Eng*, 2022, 12(6): 569–82.
- [15]WU Z, PENG Y, HONG M, et al. Gray Matter Deterioration Pattern During Alzheimer's Disease Progression: A Regions-of-Interest Based Surface Morphometry Study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 593898.
- [16]BACHMANN T, SCHROETER M L, CHEN K, et al. Longitudinal changes in surface based brain morphometry measures in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2023, 38: 103371.
- [17]COLEMAN M M, KEITH C M, WILHELMSSEN K, et al. Surface-based correlates of cognition along the Alzheimer's continuum in a memory clinic population [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1214083.
- [18]MA Z, JING B, LI Y, et al. Identifying Mild Cognitive Impairment with Random Forest by Integrating Multiple MRI Morphological Metrics [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 991–1002.
- [19]WILSON H, NICCOLINI F, PELLICANO C, et al. Cortical thinning across Parkinson's disease stages and clinical correlates [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 31–8.
- [20]JIN K, ZHANG T, SHAW M, et al. Relationship Between Sulcal Characteristics and Brain Aging [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 339.
- [21]WANG E, JIA Y, YA Y, et al. Patterns of Sulcal depth and cortical thickness in Parkinson's disease [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(5): 2340–6.
- [22]BRAAK H, DEL TREDICI K, RUB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197–211.
- [23]LI J, ZHANG Y, HUANG Z, et al. Cortical and subcortical morphological alterations in motor subtypes of Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 167.
- [24]TANG X, ZHANG Y, LIU D, et al. Association of Gyrfication Pattern, White Matter Changes, and Phenotypic Profile in Patients With Parkinson Disease [J]. *Neurology*, 2021, 96(19): e2387–e94.
- [25]JIANG A, HANDLEY R R, LEHNERT K, et al. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16).
- [26]CIAROCCHI J A, CALHOUN V D, LOURENS S, et al. Patterns of Co-Occurring Gray Matter Concentration Loss across the Huntington Disease Prodrome [J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 147.
- [27]ROSAS H D, SALAT D H, LEE S Y, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 4): 1057–68.
- 作者简介：张树贤，出生于1997年，男性，硕士研究生，研究方向：帕金森
- 通讯作者：郝璐，女性，硕士研究生，讲师，研究方向：神经影像学
- 课题项目：基于多模态MRI影像组学对帕金森病不同亚型脑微结构改变研究（HKL-HIDCA-2022-NKX7）