



# 基于灰质体积共变模式的正常男性丘脑分割

李颖, 激扬, 王雪莉

(西安医学院第一附属医院影像科, 陕西 西安 710077)

**摘要:**目的 探讨使用灰质体积共变(GMVC)模式方法划分健康成年男性丘脑亚区的可行性和准确性。方法 103 名男性健康被试[年龄 19~50 岁, 平均(35.5±7.7)岁, 受教育程度 6~16 年, 平均(10.5±2.3)年]采集 T<sub>1</sub> 3D 结构像, 数据经 CAT12 标准流程预处理(配准、分割、标准化、平滑等)得到各体素的灰质体积, 计算双侧丘脑各体素与全脑其余体素间基于 GMVC 矩阵, 以 Cramer's V 指标结合抽样交叉验证法确定丘脑最佳分区数并用增强型 K 均值聚类法做划分。结果 左、右侧丘脑最优划分为 11 个和 13 个亚核团, 双侧均得到前核、腹前核、外背侧核、外后侧核、腹外侧核、腹后内侧核、腹后外侧核、中线核、内背侧核以及枕核; 其中右侧丘脑前核分为背侧和腹侧, 中线核分为内侧和外侧, 外背侧和外后侧核团合并为外侧核团群。左侧丘脑外后侧核分为前、后侧 2 部分。亚核团分割结果吻合解剖上 14 个亚核团的构造。结论 GMVC 模式方法活体划分的丘脑亚核团与解剖分割一致性强, 为丘脑解剖、功能研究提供方法, 为以丘脑为靶点的治疗提供定位依据。

**关键词:**灰质体积共变; K 均值聚类; 交叉验证; 丘脑; 分割

DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.03.002

中图分类号: R322.81; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1002-1671(2019)03-0345-04

## Parcellation of the thalamus based on gray matter volume covariance in healthy males

LI Ying, JI Yang, WANG Xueli

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

**Abstract: Objective** To explore the feasibility and accuracy of segmentation of the thalamus in healthy males with gray matter volume covariance(GMVC) covariance pattern. **Methods** T<sub>1</sub> 3D structural MRI data were collected in 103 male participants [age from 19 to 50 y, mean=(35.5±7.7) y, education from 6 to 16 y, mean=(10.5±2.3) y]. After preprocessed by CAT12 software with standard procedure (registration, segmentation, modulation and smooth), the voxel-wise bilateral thalamus gray matter volume (GMV) and the whole brain's voxel-wise GMV data were extracted to calculate the covariance matrix of all participants. Extended K-means clustering algorithm was applied to segment thalamus into sub-areas. Random sub-sampling and crossing-validation technique were used to generate 100 sub-datasets and verify the similarity index. Cramers' V (CV) was calculated and the K relevant to the highest mean of CV was determined as the optimal number of sub-areas for thalamus. **Results** The left and right thalamus were optimally segmented into 11 and 13 sub-areas by GMV covariance pattern. Both the left and right thalamus comprises Anterior Nuclear, ventral anterior nucleus, lateral dorsal nucleus, lateral posterior nucleus, ventral lateral nucleus, ventral posterior medial nucleus, ventral posterior lateral nucleus, midline nucleus, medial dorsal nucleus and pulvinar. Additionally, for the right thalamus, anterior nuclear group was divided into 2 parts, dorsal part and ventral part, and the midline nucleus into medial part and lateral part. The lateral dorsal and lateral posterior nucleus were merged into lateral nuclear group. For the left thalamus, the lateral posterior nucleus was further divided into 2 parts, anterior part and posterior part. The segmentation results were almost a line with the anatomical 14 partition of thalamus. **Conclusion**

The parcellation based on GMVC covariance pattern is an effective and reliable tool for segmentation of brain gray matter nucleus. Our findings provide experiment basis for thalamus functional and structural study in the future and optimal treatment target for neurosurgery and deep brain stimulus therapy.

**Key words:** gray matter volume covariance; K-means clustering; cross validate; thalamus; parcellation

丘脑是人脑中较为复杂的结构, 解剖上主要由前核、内侧核、外侧核、腹侧核四大核群以及“Y”型的内

髓板组成, 各个核团又分别由若干亚核团组成。亚核团具有精细的分工, 分别调节包括注意力、情感、嗅觉、痛觉、感觉、运动、睡眠、意识等功能。随着对丘脑亚核团功能定位的认识越来越深刻, 活体无创性亚核团解剖分割成为神经科学研究、临床治疗迫切需要解决的问题。

**作者简介:**李颖(1973-), 男, 江苏省无锡市人, 本科, 副主任医师。研究方向: 中枢神经系统影像诊断。

通信作者: 激扬, E-mail: jiyangwenzi666@126.com

**基金项目:**陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2014JM2-8195)。

MR 技术的发展为分割丘脑带来了新方法,高分辨率的结构影像对于识别丘脑形态、功能区提供了途径。尽管有研究通过功能连接模式<sup>[1]</sup>、结构纤维连接模式<sup>[2]</sup>等方法对丘脑进行了分割探索,但分割结果较为粗糙,难以和基于细胞学解剖划分的核团结构直接对应。灰质体积共变(gray matter volume covariance, GMVC)分割技术基于高分辨率的结构影像,可消除伪影的不良影响,理论上分割结果会更贴近解剖结构,故本研究利用 GMVC 的模式,基于正常成人 T<sub>1</sub> 3D 结构影像数据,对丘脑进行分割。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究共招募 103 名被试,纳入标准:成年健康男性,右利手。(1)无任何神经系统疾病的症状及体征;(2)无颅脑手术或外伤史,无高血压、糖尿病等病史;(3)无 MRI 检查禁忌证;(4)无酗酒、吸烟成瘾、长期服用药物、毒品依赖等;(5)无抽搐、癫痫、痉挛史,无脑炎或脑膜炎史;(6)头颅 MRI 常规扫描未见病灶者。剔除标准:存在影像伪影或经预处理后质量不理想的被试。要求被试在检查前 24 h 内未服用药物,检查前 3 d 内未饮酒。本研究经西安医学院伦理委员会批准,所有被试均知情同意,并自愿参与。被试年龄 19~50 岁,平均(35.5±7.7)岁,受教育程度 6~16 年,平均(10.5±2.3)年。

**1.2 MRI 采集** 所有被试 3D T<sub>1</sub> 结构数据使用 GE Signa Excite 3.0T MR 成像设备进行扫描。被试仰卧位,使用 8 通道相控阵头线圈,固定头部以减少头动。首先完成 T<sub>1</sub> 定位像扫描,后采用快速扰像梯度回波成像序列采集 T<sub>1</sub> 结构数据。扫描参数为:TR 78 ms, TE 3 ms,反转角 20°,FOV 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,层厚 1 mm,层间距 0 mm,扫描层数 166,扫描时间约 7 min。

**1.3 预处理** 首先将采集的 DICOM 数据使用 dcm2nii 批处理软件转换为 NIFTI 格式,然后使用 SPM12 及 CAT12 软件包,按照 SPM 先验概率模板 TPM,将数据分割成灰质、白质、脑脊液 3 个组织成分。将灰质概率图线性配准至 SPM 默认标准模板上,再通过 DARTEL<sup>[3]</sup> 工具进行高阶非线性配准。利用 Jacobian 扭曲场参数,将灰质概率图修正脑容量个体差异后得到灰质体积图(gray matter volume, GMV),此图中体素值代表其中所含有的灰质的体积大小。最后统一重采样至 1.5 mm×1.5 mm×1.5 mm 体素大小,并做 8 mm×8 mm×8 mm 半高全宽(full width half maximum, FWHM)高斯核平滑,消除个体脑结构

上的差异。

**1.4 丘脑 ROI 的定义及 GMVC 矩阵计算** 选取 FSL5.0.10<sup>[4]</sup> 自带的 Harvard-Oxford Sub-Cortical Labelled Atlas 中定义的左、右丘脑区域作为后续分割丘脑 ROI,经 DPABI<sup>[5]</sup> 软件工具重采样至 1.5 mm 体素大小分辨率,以与 GMV 数据保持一致。使用 DARTEL 中的灰质先验概率模板,采用 0.2 概率阈值,制作去除丘脑 ROI 范围的剩余全脑灰质掩模(Mask)。

基于制作的丘脑 ROI 和灰质 Mask,分别提取 103 名被试的左、右丘脑 ROI 中每个体素的 GMV 值,以及丘脑外的每个灰质体素的 GMV 值,计算 ROI 中的体素与丘脑外体素的 GMV 值的两两之间的 Pearson 相关系数,形成 T×G 相关矩阵,其中 T 是丘脑 ROI 中的体素个数,G 是丘脑外的灰质体素个数。

**1.5 亚区分割算法** 聚类算法属无监督机器学习分簇算法。在现有研究<sup>[6]</sup>所使用的分簇算法的基础上采用增强的 K 均值算法完成自动聚类分割,即通过反复多次分配初始随机中心点并进行分簇,最后从所有分簇结果中选择最佳分割方案,以避免单次分割结果的局部最小问题。

**1.6 最佳聚类数的选择** 使用交叉验证思想结合随机欠抽样技术,在全部被试中随机抽取 90% 的被试 100 次,形成子数据集,对每个子数据集计算 GMVC 矩阵并分割,在分类数 K=3,4,⋯,25 之间都进行 1 次分类(考虑丘脑的复杂性,忽略 K=2 这种过于简单的分割),将抽样数据的分类结果和全部数据的分类结果进行对比,计算衡量相似度的 Cramer's V 值[0,1]。选择 100 次抽样中,使 Cramer's V 值均值最大的分类数。Cramer's V 均值越接近 1,该分类结果稳定性越高。

## 2 结果

**2.1 最佳分类数** 根据 Cramer's V 标准,左侧丘脑在 K=11 的时候,右侧丘脑在 K=13 的时候为最佳聚类数(图 1,2)。

**2.2 分类结果** 本研究利用增强型 K 均值聚类算法,将左侧丘脑分割为 11 个亚区,分别为前核、腹前核、外背侧核、外后侧核、腹外侧核、腹后内侧核、腹后外侧核、中线核、内背侧核以及枕核,其中外后侧核分为前侧与后侧 2 部分。将右侧丘脑分割为 13 个亚区,分别为前核、腹前核、外侧核群、腹外侧核、腹后内侧核、腹后外侧核、中线核、内背侧核以及枕核,其中前核进一步分为背侧和腹侧 2 部分,中线核又分为内侧和外侧 2 部分,外侧核群则由外背侧和外后侧核团合并组成(图 3,4)。

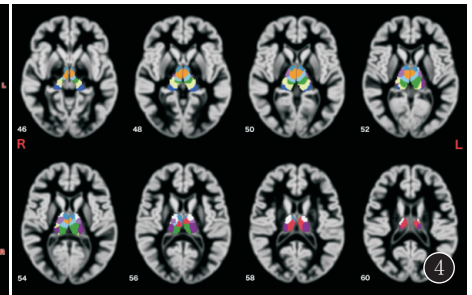
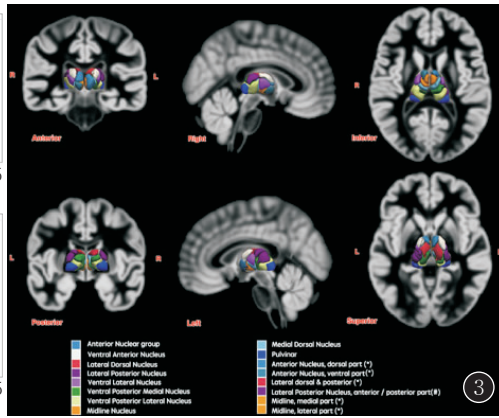
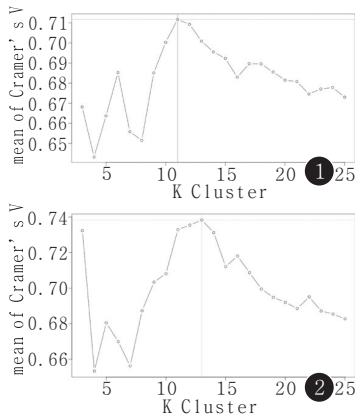


图1 左侧丘脑100组抽样数据计算得到的Cramer's V值的平均值,K=11时,CV值最高 图2 右侧丘脑100组抽样数据

计算得到的CV值的平均值,K=13时,CV值最高 图3 丘脑亚核团分割结果的3D重建全方位展示 图4 丘脑亚核团分割结果的轴位连续图(从z=46 mm至z=60 mm)

### 3 讨论

随着神经内外科精准治疗的目标提出,治疗病灶的同时,保护感觉、运动等基本神经功能成为新的目标,并首先应用于肝性脑病、帕金森症<sup>[7]</sup>、抑郁症<sup>[8]</sup>和精神分裂症的治疗中。丘脑是人脑中最大的灰质核团,结构功能复杂重要,但在传统影像上难以辨别其亚结构,所以如何对丘脑进行精细准确的快速分割具有重要的理论价值和临床应用价值。

本研究成功地使用GMVC的方法将丘脑进行了分割。GMVC是大脑皮层中不同区域的灰质体积在不同的健康个体中存在共变的现象<sup>[9]</sup>,即不同个体间各脑区自身的GMV变化率远高于这些个体之间全脑的GMV变化率。GMVC反映的是大脑灰质区域的同步成熟过程,而该过程通过轴突间连接进行调节<sup>[9]</sup>,因此这种共变现象与静息态的功能连接存在相关性。相关研究已经表明基于静息态功能连接所构建的功能网络与GMV共变网络呈现出显著的相关性<sup>[10]</sup>。GMVC实际上同时代表了不同脑区间在解剖和功能上的连接相结合的一种变化模式<sup>[9]</sup>。近年来,通过功能连接分割脑区<sup>[11-12]</sup>和使用基于纤维的结构连接模式分割脑区<sup>[13-14]</sup>都得到了广泛的研究应用。通过GMVC模式对脑区进行分割的尝试也取得了很好的效果,例如眶额区(orbital frontal cortex, OFC)的分割<sup>[14]</sup>。通过高分辨率结构像数据,避免了EPI在OFC区域存在伪影和形变从而导致分割结果不可信的缺点,将OFC分为5个亚区。通过GMVC模式对脑岛叶皮层区域进行分割的结果,和静息态功能连接模式的分割结果也极其相似<sup>[15]</sup>。基于此,本研究使用GMVC模式对丘脑进行分割。

无监督的增强型K均值聚类方法是成功对健康人丘脑进行分割的技术要点。增强型K均值算法通过多次随机选择初始中心点的值,可有效避免传统K

均值算法存在的因为初始中心点选择造成的局部最大的缺陷。由于K均值算法自身需要事先指定分类数K,为避免人为的选择偏差,在最优分类数K值的确定中,本研究通过100次随机欠抽样生成100组包含90%被试的检验数据并在较宽泛的K取值区间(3~25)依次分类,对结果进行交叉检验,无需先验知识即可确定出最佳亚区分割数。

当前对于丘脑的亚区划分的影像学方法主要有2种,即通过丘脑的功能连接模式<sup>[1]</sup>和基于DTI的纤维概率追踪得到的连接模式<sup>[2]</sup>。研究显示使用同一台机器(至强平台8核心处理器+32 GB内存, Matlab2014b+FSL5.0.10平台)进行数据处理对比发现,若以概率追踪方法基于纤维连接来分割丘脑<sup>[2]</sup>,每名被试的预处理时间约10 h、分割计算时间每名被试约1 h,共计需要约1100 h;应用功能连接模式<sup>[1]</sup>耗时约为预处理3 h,后续每名被试分割约需1 h,共计需要约106 h;应用本方法处理上百名被试数据仅需预处理3 h,分割1 h,共计4 h,从速度上大大优于前述2种方法。除此之外,从分割结果的精细程度来看,基于纤维连接模式的分割方法受限于大脑皮层的分割数(研究者将大脑皮层分为7个区域:前额叶区、主运动区、运动前区、颞叶区、后侧顶叶区、主副体感区和枕叶区),仅将丘脑分割为7个亚区<sup>[2]</sup>;基于功能连接模式的方法最优分割结果也同样是7个亚区<sup>[1]</sup>。本研究所使用的方法克服了先验知识的皮层划分限制,且相比功能连接模式的3 mm体素分辨率,基于结构的GMVC模式将体素分辨率提高到了1.5 mm,精度上大大提高,因此本研究方法所得分割结果相比前两者提高了精细程度,左侧丘脑分割为11个亚区,右侧丘脑分割为13个亚区。经过与解剖结构的对比,和解剖上公认的14个核团的划分具有极高的相似度(图3,4),除了过于微小的膝状体以及难以区分的白质纤维结构所组成的内髓板未

能分割出来外,其余在解剖上存在的核团均得到了有效的分割。这其中右侧丘脑相比左侧更细致地将前核分割为腹侧和背侧 2 部分,中线核分为内侧和外侧 2 部分,外背侧核和外后侧核合并为 1 个亚区。左侧丘脑的外后侧核被分成了前侧和后侧 2 部分,其余部分的亚区分割左右都是对称且一致的。经过仔细检查,笔者认为这种原因可能源于被试数据量仍需进一步扩充。另一方面,最近的体素形态学研究<sup>[16]</sup>表明,丘脑的左右结构形态存在显著的差异。这种结构上的差异导致左、右丘脑的 GMVC 矩阵不一致,从而对亚区分割结果产生细微差异。除此之外,左右的差异也源于 FSL 软件的丘脑模板本身左右的不对称性。后续研究可通过进一步增加被试数量以反映更加广泛的人口,通过对被试进行年龄段分组来研究丘脑各个核团在成长和衰老中的变化情况,生成更加细致准确的不同时期的丘脑分割图谱。

总之,本研究基于 GMVC 模式方法,采用聚类算法将健康成年男性的左、右丘脑进行了分割,并得到相应的核团结构图谱,有助于进一步了解和认识丘脑的解剖与功能,对临床中以丘脑为靶点的手术定位治疗可提供极大的帮助。

#### 参考文献:

- [1] FAN Y, NICHESON L D, LI H, et al. Functional connectivity-based parcellation of the thalamus: an unsupervised clustering method and its validity investigation [J]. *Brain Connect*, 2015, 5 (10): 620—630. DOI: 10.1089/brain.2015.0338.
- [2] JOHANSEN-BERG H, BEHRENS T E, SILLERY E, et al. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus [J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(1): 31—39. DOI: 10.1089/brain.2015.0338.
- [3] ASHBURNER J. A fast diffeomorphic image registration algorithm [J]. *Neuroimage*, 2007, 38 (1): 95—113. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.
- [4] JENKINSON M, BECKMANN C F, BEHRENS T E, et al. FSL [J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 782—790. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- [5] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*,

2016, 14(3): 339—351. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.

- [6] LIU H, QIN W, QI H, et al. Parcellation of the human orbitofrontal cortex based on gray matter volume covariance [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(2): 538—548. DOI: 10.1002/hbm.22645.
- [7] 王婧婧, 鲁毅, 赵卫, 等. VBM 联合自动分割技术观察早期帕金森病脑灰质结构的形态学改变 [J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32 (9): 1443—1446, 1459. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.09.032.
- [8] 杨睿, 苟荣, 燕浩, 等. 抑郁症患者治疗前后下丘脑、丘脑磁共振质子波谱分析 [J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30 (10): 1610—1613. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2014.10.002.
- [9] MECHELLI A, FRISTON K J, FRACKOWIAK R S, et al. Structural covariance in the human cortex [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (36): 8303—8310. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0357-05.2005.
- [10] ALEXANDER-BLOCH A, RAZNAHAN A, BULLMORE E, et al. The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (7): 2889—2899. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3554-12.2013.
- [11] MISHRA A, ROGERS B P, CHEN L M, et al. Functional connectivity-based parcellation of amygdala using self-organized mapping: a data driven approach [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35 (4): 1247—1260. DOI: 10.1002/hbm.22249.
- [12] NELSON S M, COHEN A L, POWER J D, et al. A parcellation scheme for human left lateral parietal cortex [J]. *Neuron*, 2010, 67 (1): 156—170. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.05.025.
- [13] SAYGIN Z M, OSHER D E, AUGUSTINACK J, et al. Connectivity-based segmentation of human amygdala nuclei using probabilistic tractography [J]. *Neuroimage*, 2011, 56 (3): 1353—1361. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.006.
- [14] TOMASSINI V, JBABDI S, KLEIN J C, et al. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (38): 10259—10269. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2144-07.2007.
- [15] KELLY C, TORO R, DI MARTINO A, et al. A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities [J]. *Neuroimage*, 2012, 61 (4): 1129—1142. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.021.
- [16] OCKLENBURG S, FRIEDRICH P, GÜNTÜRKÜN O, et al. Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 633: 210—214. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.046.

(收稿日期: 2018—03—25; 修回日期: 2018—08—04)