

Gray matter atrophy in patients with Parkinson disease in Chinese population: A voxel-based morphometry study using Chinese brain template Chinese2020

JIA Xiuqin, GAO Shuai, ZHANG Weiguo, JIANG Tao*

(Department of Radiology, Beijing Chao-yang Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] Objective To investigate the value of Chinese brain template Chinese2020 in detecting gray matter (GM) alterations in patients with Parkinson disease (PD) in Chinese population using voxel-based morphometry (VBM). **Methods**

Totally 15 PD patients (PD group) and 15 gender- and age-matched healthy volunteers (control group) were enrolled. Chinese2020 based on Chinese and MNI152 based on Caucasian were used for spatial normalization, respectively. The deformations induced by spatial normalization and gray matter (GM) proportion in the identified brain areas were compared between Chinese2020 and MNI152. The differences of GM volume between PD group and control group were examined using VBM. **Results** Using MNI152, GM atrophies in PD patients were detected in bilateral temporal lobe extending into ipsilateral insula/parahippocampus/hippocampus, the left superior occipital cortex/cuneus/precuneus, as well as the right putamen. Besides the above mentioned regions, the right middle frontal cortex atrophy was additionally identified using Chinese2020. Particularly, fewer deformations were found when spatially normalizing Chinese population's brain to Chinese2020 than to MNI152. Moreover, GM percentages of detected regions using Chinese2020 were significantly higher than those using MNI152 ($t=2.502$, $P=0.037$). **Conclusion** CBT should be used in neuroimaging studies of Chinese population, which may achieve fewer deformations during spatial normalization, more GM proportions in the identified clusters and improve the accuracy of detection.

[Keywords] Parkinson disease; voxel-based morphometry; Chinese brain template; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201805047

中国人群帕金森病患者灰质萎缩:采用中国人脑图谱 Chinese2020 的基于体素的形态学研究

贾秀琴, 高 帅, 张卫国, 蒋 涛*

(首都医科大学附属北京朝阳医院放射科, 北京 100020)

[摘要] 目的 采用基于体素的形态学测量(VBM)方法探讨中国人脑图谱 Chinese2020 检测中国人群帕金森病(PD)患者灰质体积改变的价值。**方法** 收集 15 例 PD 患者(PD 组)和 15 名性别和年龄匹配的健康志愿者为对照组。分别采用基于中国人群的脑图谱 Chinese2020 和基于高加索人群的脑图谱 MNI152 进行空间标准化, 比较配准到这 2 种标准空间所引起的脑结构形变差异, 并采用 VBM 方法比较 2 种图谱检出 PD 患者灰质体积萎缩的脑区以及萎缩脑区灰质占比的差异。**结果** 采用 MNI152 脑图谱发现 PD 患者灰质萎缩脑区包括双侧颞叶并扩展至同侧脑岛/海马/海马旁回、左侧

[基金项目] 国家自然科学基金面上基金项目(61672065)。

[第一作者] 贾秀琴(1982—), 女, 内蒙古呼伦贝尔人, 博士, 助理研究员。研究方向: 脑结构和脑功能 MRI。E-mail: xqjia2014@163.com

[通信作者] 蒋涛, 首都医科大学附属北京朝阳医院放射科, 100020。E-mail: jiangt8166@hotmail.com

[收稿日期] 2018-05-09 **[修回日期]** 2018-10-15

枕上回/楔叶/楔前叶及右侧壳核;采用 Chinese2020 图谱后,除上述脑区外,右侧额中回亦可见灰质体积萎缩。PD 组和对照组受试者脑结构配准到 Chinese2020 空间发生形变小于配准到 MNI152 空间,且基于 Chinese2020 检测灰质萎缩脑区灰质占比高于采用 MNI152 图谱($t=2.502, P=0.037$)。结论 基于中国人群的神经影像学应该采用中国人脑图谱进行空间标准化,其脑结构形变更小、所识别出的脑区灰质占比更高,从而提高检测的准确性。

[关键词] 帕金森病;基于体素的形态学;中国人脑图谱;磁共振成像

[中图分类号] R742.5; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)01-0004-05

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种慢性进行性神经退行性疾病^[1],可伴有灰质结构异常。基于体素的形态学(voxel-based morphometry, VBM)研究^[2-3]结果表明,PD 患者大脑皮质和皮层下核团^[4]可发生萎缩,但也有研究^[4]认为 PD 患者丘脑体积增加,或 PD 患者灰质体积无任何改变^[5-6]。分析其原因,除 PD 患者年龄、病程和疾病严重程度等异质性因素以外,基于不同人群的脑图谱也可能导致结果的差异。人类大脑结构在不同人群中,如不同种族、不同年龄及不同性别之间,均存在较大差异。Chinese2020 (<http://www.chinese-brain-atlases.org>)是一种典型的中国人脑图谱(Chinese brain template, CBT),其空间分辨率高达 $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 1\text{ mm}$ ^[7],可减少中国人群脑结构配准过程中的解剖变异,提高检测准确率^[7-9]。MNI152 是基于高加索人脑结构构建的标准脑图谱^[10],其空间分辨率为 $2\text{ mm}\times 2\text{ mm}\times 2\text{ mm}$,是目前最广泛使用的脑模板。本研究通过与 MNI152 脑图谱比较,探讨基于中国人群 Chinese2020 脑图谱在 PD 患者灰质体积改变方面的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 12 月—2017 年 6 月我院收治的 15 例 PD 患者(PD 组),男 8 例,女 7 例,年龄 56~77 岁,平均 (64.8 ± 7.5) 岁,受教育年限 (7.93 ± 4.35) 年。纳入标准:①符合英国脑库 PD 诊断标准^[11];②抗 PD 药物治疗有效;③无精神疾病史,无脑损伤史;④右利手;⑤无 PD 家族史。排除标准:①MRI 禁忌证;②药物滥用或依赖等病史;③MRI 发现颅脑器质性病变;④图像质量差,不符合后处理要求。PD 组患者统一 PD 评定量表-III(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS-III)为 (23.07 ± 7.08) 分,H-Y 残疾程度分期为 1.70 ± 0.46 ,用药量换算成每日左旋多巴等效剂量(levodopa-equivalent doses daily, LEDD)为 (210.27 ± 140.99) 毫克/日。

同期招募性别和年龄与 PD 组匹配的 15 名健康志愿者为对照组,男 8 名,女 7 名,年龄 55~70 岁,平

均 (59.8 ± 5.2) 岁,受教育年限 (13.20 ± 3.73) 年。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)测量受试者的一般认知能力。本研究经我院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio Magnetom 3.0T MR 扫描仪,8 通道头部相控阵线圈。常规扫描 T2W 和液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列以除外脑器质性病变。以三维磁化准备快速梯度回波(three dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo, 3D-MPRAGE)序列采集全脑高分辨 T1W 结构像,TR 1900 ms,TE 2.19 ms,翻转角 9° ,FOV $256\text{ mm}\times 256\text{ mm}$,层厚 1 mm,层间距 0.5 mm,共 176 层,体素大小为 $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 1\text{ mm}$ 。

1.3 图像处理

1.3.1 VBM 分析 采用统计参数图 12(statistical parametric mapping 12, SPM 12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)对图像进行预处理和统计分析。首先将 T1W 结构像分别按照 Chinese2020 和 MNI152 图谱中的组织概率密度图,分割成灰质、白质和脑脊液图像;随后对分割后图像进行空间标准化,其中 Chinese2020 空间的图像体素大小为 $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 1\text{ mm}$,MNI152 空间的体素重采样为 $2\text{ mm}\times 2\text{ mm}\times 2\text{ mm}$;最后对经过雅克比行列式调制后的灰质体积图像,进行全宽半高为 8 mm 的空间平滑。将灰质、白质和脑脊液的体积相加,计算颅内总容积(total intracranial volume, TIV)。

应用 SPM 12 中的一般线性模型,以受教育水平为协变量,采用双样本 t 检验统计 PD 组与对照组间全脑灰质体积差异,MNI152 空间中, $P<0.001$ (未校正),团块 >100 个体素的脑区为差异有统计学意义的脑区;由于 MNI152 空间的体素大小是 Chinese2020 空间体素的 8 倍,Chinese2020 空间中,统计阈值取 $P<0.001$ (未校正),团块 >800 个体素。计算灰质体积有差异脑区的灰质占比,即灰质体积

占整个差异脑区(包括灰质、白质和脑脊液)容积的百分比。

1.3.2 脑结构测量 首先在原始空间(T1W 脑结构图像)测量 PD 组和对照组原始脑结构,然后分别测量标准化至 Chinese2020 和 MNI152 空间后的脑结构,测量以下 4 个数据:前联合(anterior commissure, AC)—后联合(posterior commissure, PC)距离、脑长度(前—后)、脑宽度(左—右)和脑高度(上—下),并计算宽度/长度、高度/长度和高度/宽度^[7]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。以双因素重复测量方差分析比较两组原始空间与标准化到 Chinese2020 和 MNI152 空间后 7 个脑结构指标的差异,两两比较采用 Bonferroni 法,以检验标准化至 2 种标准化空间后脑结构与原始空间的形变情况。以独立样本 *t* 检验比较配准至 Chinese2020 和 MNI152 脑图谱的灰质占比的差异。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

PD 组与对照组间性别构成相同,年龄差异无统计学意义(*t* = 1.943, *P* = 0.620)。PD 组与对照组的 TIV 分别为(1 421.14 ± 122.35) mm³ 和(1 491.23 ± 109.16) mm³,差异无统计学意义(*t* = 1.665, *P* = 0.107)。PD 组患者受教育年限(*t* = 3.561, *P* = 0.001)和 MoCA 评分[(22.00 ± 3.53)分, *t* = 3.834, *P* < 0.001]均低于对照组[(26.87 ± 1.36)分]。

2.1 脑结构测量结果 PD 组和对照组配准到 Chinese2020 空间的脑结构形变小于配准到 MNI152

空间形变。PD 组和对照组原始空间与 MNI152 空间中,7 种脑结构测量指标(AC—PC 距离、脑长度、脑宽度、脑高度、宽度/长度、高度/长度和高度/宽度)差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05);原始空间与 Chinese2020 空间比较,PD 组脑宽度和高度/宽度、对照组脑宽度差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05),其他脑结构测量指标差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1、2。

2.2 VBM 结果 与对照组比较,配准到 MNI152 空间后,PD 组患者出现灰质体积萎缩的脑区包括双侧颞叶并扩展至同侧脑岛/海马/海马旁回、左侧枕上回/楔叶/楔前叶和右侧壳核;配准到 Chinese2020 空间后,除上述脑区外,右侧额中回亦可见灰质体积萎缩,体素个数较多;见表 3、图 1。配准到 Chinese2020 空间的灰质占比为(61.50 ± 5.09)%,显著大于配准到 MNI152 空间的灰质占比(39.5 ± 8.96)%,差异有统计学意义(*t* = 2.502, *P* = 0.037)。

3 讨论

Chinese2020 是由首都医科大学宣武医院牵头,首次基于一组多中心大规模数据开发的中国人 3D 结构脑图谱^[7]。该模板定义了中国人标准脑空间,并为不同年龄段和性别的中国人群构建了概率脑图谱。中国人与高加索人大脑形态结构存在明显差异。与高加索人的脑结构相比,中国人脑结构具有较小的长度和高度,而宽度相当,这使得中国人的脑结构看起来更“圆”^[7]。本研究采用基于中国人脑结构构建的 Chinese2020 脑图谱,观察中国人群 PD 患者大脑灰质结构的异常改变,结果发现,与基于高加索人脑结构

表 1 PD 组原始空间、Chinese2020 空间、MNI152 空间脑结构测量指标比较($\bar{x} \pm s, n=15$)

空间	AC—PC 距离(mm)	脑长度(mm)	脑宽度(mm)	脑高度(mm)	宽度/长度	高度/长度	高度/宽度
原始空间	26.41 ± 1.11	162.65 ± 7.41	137.99 ± 6.43	96.37 ± 2.25	0.85 ± 0.05	0.59 ± 0.03	0.70 ± 0.03
MNI152 空间	29.54 ± 2.15*	184.34 ± 3.67*	147.89 ± 4.60*	119.59 ± 2.40*	0.80 ± 0.02*	0.65 ± 0.01*	0.81 ± 0.03*
Chinese2020 空间	26.23 ± 2.12	159.76 ± 5.28	134.37 ± 4.37*	99.05 ± 6.85	0.84 ± 0.04	0.62 ± 0.05	0.74 ± 0.06*
F 值	17.948	144.440	58.255	127.223	12.049	9.566	23.427
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: * :与原始空间比较, *P* < 0.05

表 2 对照组原始空间、Chinese2020 空间、MNI152 空间脑结构测量指标比较($\bar{x} \pm s, n=15$)

空间	AC—PC 距离(mm)	脑长度(mm)	脑宽度(mm)	脑高度(mm)	宽度/长度	高度/长度	高度/宽度
原始空间	25.79 ± 2.07	161.98 ± 4.04	139.80 ± 5.71	97.11 ± 2.13	0.86 ± 0.03	0.60 ± 0.02	0.70 ± 0.04
MNI152 空间	29.53 ± 0.37*	183.77 ± 0.73*	149.65 ± 0.63*	119.85 ± 0.72*	0.81*	0.65*	0.80 ± 0.01*
Chinese2020 空间	26.04 ± 0.36	159.78 ± 1.05	135.12 ± 0.28*	101.18 ± 1.11	0.85 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.75 ± 0.01
F 值	15.737	84.384	27.003	125.669	6.496	10.427	23.362
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: * :与原始空间比较, *P* < 0.05

构建的 MNI152 脑图谱比较, 基于 Chinese2020 图谱进行空间标准化后脑结构发生形变更小、所识别脑区灰质占比更高, 提示对中国 PD 患者而言, 采用 Chinese2020 图谱比西方脑图谱形变更小、分割更准确, 能更有效、准确地检测灰质结构萎缩, 从而更好地表征中国人群的大脑形态学特征^[7-9]。

本研究采用 2 种脑图谱均发现 PD 患者双侧颞叶并扩展至同侧脑岛/海马/海马旁回、左侧枕上回/楔叶/楔前叶和右侧壳核灰质体积萎缩。根据经典的皮层纹状体回路学说, 由于投射到壳核的黑质多巴胺神经元变性, 导致壳核中的多巴胺减少^[12], 壳核体积萎缩可能与 PD 患者运动症状有关。除运动症状外, PD 患者常伴有非运动功能异常, 如认知功能下降和自主神经功能异常; 对注意力、执行功能和记忆力加工至关重要的内侧颞叶、额-枕网络的灰质体积减少可能与其认知功能下降有关^[13-14]。内侧颞叶是大脑学习和记忆的重要脑区, 其结构损伤会导致相应的记忆功能受损。此外, 本研究采用 Chinese2020 图谱还发现右侧额中回脑体积亦萎缩。既往研究^[14-15]发现, PD 早期阶段就已经出现额叶皮质体积萎缩, 并与 PD 患者执行功能异常有关。脑岛结构改变可能与 PD 患者自主神经功能调节机制异常有关^[16]。

本研究存在以下局限性: 首先, PD 患者和对照组之间脑结构存在潜在差异, 宜使用 PD 特异性脑图谱进行进一步研究; 其次, 样本量相对较小, 未能对 PD 患者进行分组细化。

总之, 本研究结果表明, 基于

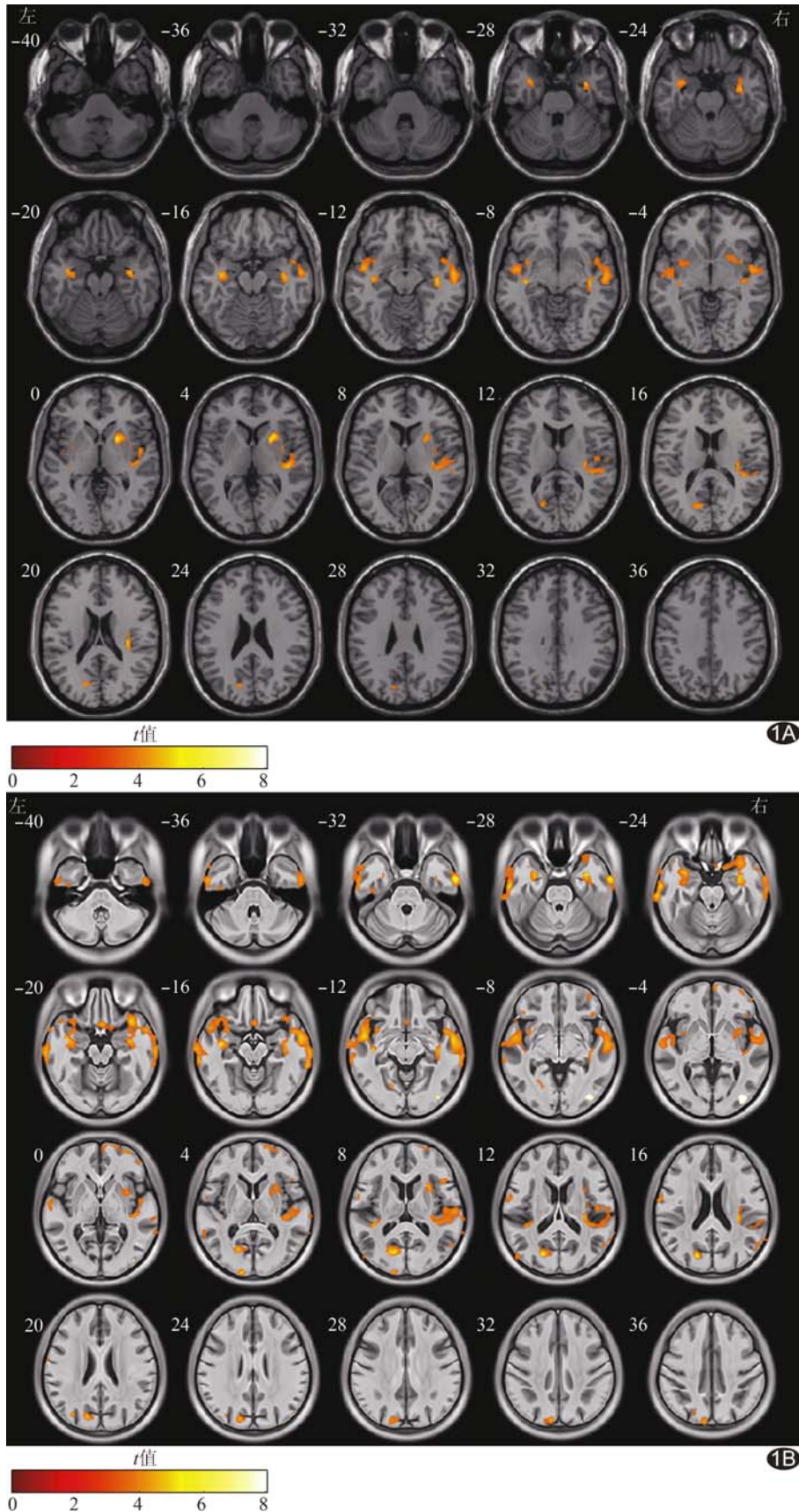


图 1 与对照组比较, PD 组患者灰质体积萎缩的脑区 A. 基于 MNI152 脑图谱; B. 基于 Chinese2020 脑图谱

表 3 与对照组比较,基于 Chinese2020 和 MNI152 脑图谱 PD 组患者灰质体积萎缩脑区

脑区	MNI 坐标(mm)			团块体素个数	t 值	P 值	灰质占比(%)
	x	y	z				
基于 Chinese2020							
右侧颞叶/脑岛/海马/海马旁回	59	-1	-31	21 346	6.297	<0.001	60.60
左侧颞叶/脑岛/海马/海马旁回	-39	-7	-17	15 814	5.560	<0.001	66.83
左侧枕上回/楔叶/楔前叶	-19	-68	13	3 223	5.648	<0.001	48.71
右侧壳核	27	14	8	1 539	4.469	<0.001	76.93
右侧额中回	30	55	1	1 043	4.471	<0.001	72.77
基于 MNI152							
右侧颞叶/脑岛/海马/海马旁回	38	-20	-10	1 196	4.835	<0.001	33.19
左侧海马/海马旁回	-38	-10	-18	253	4.802	<0.001	12.25
左侧颞叶/脑岛	-50	-4	-10	289	4.487	<0.001	33.56
左侧枕上回/楔叶/楔前叶	-18	-72	20	110	4.241	<0.001	57.27
右侧壳核	22	10	2	238	5.161	<0.001	61.34

中国人群的神经影像学研究发现应该使用 CBT (即 Chinese2020),以更准确、有效地获取检测结果。

[参考文献]

[1] Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2008, 15(Suppl 1):14-20.

[2] Kostic VS, Agosta F, Pievani M, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78(6):409-416.

[3] Beyer M, Janvin CC, Larsen JP, et al. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(3):254-259.

[4] Jia X, Liang P, Li Y, et al. Longitudinal study of gray matter changes in Parkinson disease. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(12):2219-2226.

[5] 谷何一, 赵卫, 孙学进, 等. 基于自动分割技术联合基于体素的形态学观察帕金森病脑灰质结构. *中国医学影像技术*, 2015, 31(8):1168-1173.

[6] Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(3):727-739.

[7] Liang P, Shi L, Chen N, et al. Construction of brain atlases based on a multi-center MRI dataset of 2020 Chinese adults. *Sci Rep*, 2015, 5:18216.

[8] Shi L, Liang P, Luo Y, et al. Using large-scale statistical Chinese brain template (Chinese2020) in popular neuroimage

analysis toolkits. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:414.

[9] Jia X, Shi L, Qian T, et al. Improved gray matter atrophy detection in Alzheimer disease in Chinese populations using Chinese brain template. *Alzheimer Dis Assoc Disorders*, 2018, 32(4):309-313.

[10] Mazziotta J, Toga A, Evans A, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International consortium for brain mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1412):1293-1322.

[11] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3):181-184.

[12] Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991, 114(Pt 5):2283-2301.

[13] Ibarretxe-Bilbao N, Tolosa E, Junque C, et al. MRI and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24(Suppl 2):S748-S753.

[14] Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2011, 68(12):1562-1568.

[15] Bouchard TP, Malykhin N, Martin WR, et al. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(7):1027-1039.

[16] Criaud M, Christopher L, Boulinguez P, et al. Contribution of insula in Parkinson's disease: A quantitative meta-analysis study. *Hum Brain Map*, 2016, 37(4):1375-1392.