

基于磁共振图像构建中国人脑模板

李均, 蒋帆, 魏乐, 邓岚, 王远军

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】基于磁共振图像构建的大脑模板可精确呈现脑部细节解剖结构,为脑结构和功能的评估分析提供一个标准化空间。然而,目前被广泛应用的脑模板大多是基于西方人群样本,由于中西方人脑在大小和形态上具有较大差异,此类模板用于脑成像研究的精准性欠佳,因此迫切需要构建属于国内特定人群的大脑模板。通过选取50个年龄段为19~30岁的国内成年志愿者大脑高分辨率磁共振图像构建大脑模板(CN-50),并将CN-50脑模板与MNI-152脑模板做对比评估,结果显示,CN-50脑模板较MNI-152脑模板更适用于国内人群的大脑研究。

【关键词】大脑模板;标准化空间;磁共振图像;线性配准;中国人

【中图分类号】R338.25;TP445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)06-0614-05

Magnetic resonance image-based Chinese brain template construction

LI Jun, JIANG Fan, WEI Le, DENG Lan, WANG Yuanjun

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: The brain templates based on magnetic resonance images can accurately present brain anatomical details, and provide a standardized space for the analysis of brain structure and function. However, the widely used brain templates are based on western population samples. Chinese and western brains are significantly different in the size and shape due to the human population diversity. As a result, western brain templates have poor precision on Chinese neurological image studies. Therefore, a specific brain template based on Chinese populations is necessary. In the study, we selected the high-resolution brain magnetic resonance images of volunteers aging from 19 to 30 years old to construct CN-50 template. Besides, we also computed the coverage rate of 50 the whole brain and analyzed the volume of each brain to compare and evaluate CN-50 template and MNI-152 template. The results showed that CN-50 template is more suitable than MNI-152 template for the domestic population's brain study.

Keywords: brain template; standardized space; magnetic resonance image; linear registration; Chinese

前言

磁共振成像(MRI)技术可以实现脑部高分辨率无创成像,为分析大脑结构和功能提供影像基础。由于人脑结构具有较大的个体差异性,通过对不同个体的MRI进行组间分析时,常常需要一个公共的标准空间,保证用于不同个体图像的解剖信息对应于同一空间位置。大脑模板是脑部解剖结构的一种特定呈现形式,可精确呈现脑部细节结构(如神经

核、皮质等)^[1]。基于MRI构建的标准脑模板在脑疾病和脑认知研究具有重要意义,它的大脑结构和功能的评估分析提供辅助手段^[2]。通过使用脑模板,研究者可以在一个标准参考空间中比较或者组合不同个体同一模态的脑部图像、同一个体不同模态的图像(功能磁共振成像、MRI T₁加权像、弥散张量成像),甚至不同脑部状态的图像(健康的图像或者脑疾病的图像)等。

尽管既往研究在构建标准脑模板方面已经取得不少成果,但是脑模板的研究仍存在不足。许多研究^[3-4]指出,由于遗传和环境影响,不同人种的大脑形态和微结构存在一定的差异。比如目前这些脑模板采用的数据均来源于高加索人种的大脑,不能将这些脑模板直接应用于中国人的脑部图像分析研究中,否则大脑的定位将出现局部的偏差和误差,因此研究者们构建出不同地域人群的特定脑模板。

【收稿日期】2017-01-22

【基金项目】国家自然科学基金(61201067);上海市大学生创新创业基金;微创励志创新基金(YS30809134)

【作者简介】李均,男,硕士研究生,研究方向:基于DTI的脑网络构建方法,E-mail: lijun18817581953@163.com;蒋帆,女,研究方向:医学图像处理,E-mail: 13248216609@163.com

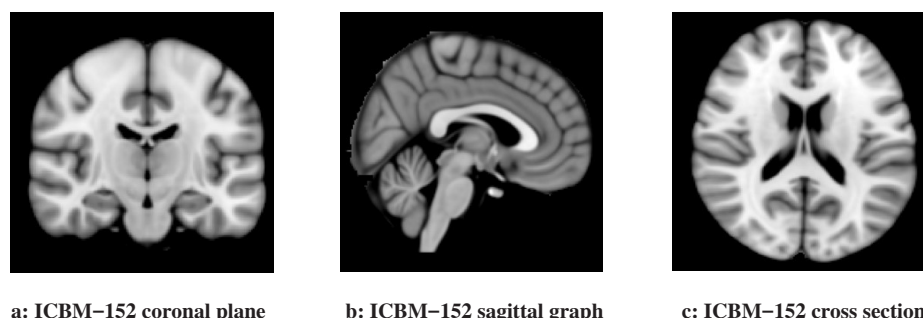
【通信作者】王远军,男,博士,副教授,研究方向:生物医学工程、医学图像处理,E-mail: yjwang@usst.edu.cn

最早构建的大脑模板是Talairach脑模板,法国神经解剖学家Talairach和Tounoux于1967年,根据一位60岁已逝去的法国女性大脑的解剖结构构建出Talairach脑模板^[5]。该模板最早定义出Talairach人脑坐标系来识别和标记不同的脑区,通过该系统,研究者可用一组三维坐标来标识大脑图像中的每个点,这为后续脑图谱的研究奠定了重要基础。但该模板只对坐标中心附近区域(如垂体、丘脑等)提供精确的解剖刻画,其余部分解剖结构与空间位置对应关系较为粗略,难以满足日渐发展的神经影像学研究的需求。另外,此模板只选取1名受试者进行实验,选取切片厚度较大(2~5 mm),模板只构建出脑部左半球的解剖结构,右边球是根据左半球结构进行镜像反转得到的,而一般人的大脑左右半球并未完全对称,所以Talairach脑模板对于全脑描述的准确性还有很大的提升空间。

为了弥补Talairach脑图谱用于研究的缺陷,加拿大蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)于1995年构建出MNI-305脑模板。该模

板首先对250个健康受试者的大脑图像进行标定,使得脑部解剖结构与Talairach三维坐标系相对应,然后对这250个大脑进行平均,得到一个平均脑模板^[6]。随后又扫描了55个健康人群的大脑,将这些脑图像配准到平均脑模板,最后对配准之后的脑图像进行平均处理,得到MNI-305脑模板^[7]。该模板较Talairach脑图谱具有更好的代表性和准确性,但在进行脑图像扫描时未覆盖到头顶和小脑皮质,导致最终模板仍缺乏部分细节解剖结构^[8]。

随着神经影像研究的发展,2001年,脑成像国际联盟(International Consortium for Brain Mapping, ICBM)利用152个健康受试者的高分辨率MRI图像构建出目前最广泛使用的脑模板,ICBM-152。首先研究者将脑图像经过仿射变换之后与MNI-305进行配准,再通过脑平均得到高分辨率的ICBM-152脑模板^[9],如图1所示。该脑模板的扫描图像包括头部的顶部,解决了MNI-305脑模板未覆盖头顶的问题,同时ICBM-152具有更好的组织对比度^[10]。



ICBM: International consortium for brain mapping

图1 ICBM-152模板

Fig.1 ICBM-152 template

由于东西方人脑结构存在差异,基于西方人群构建的脑模板用于中国人脑分析时的准确性欠佳。因此Tang等^[11]选取56个平均年龄为(24.46±1.81)岁的中国右撇子男性构建出Chinese-56脑模板,以适应中国人脑研究需求。首先研究者从这56幅高质量脑MRI图像中随机选取了1幅脑图像作为参考图像,将剩下的55幅脑图像进行线性和非线性配准算法配准到参考图像,最后将配准后的图像进行脑平均而获得最终模板。然而,此模板的受试者全为男性且年龄范围较小,缺乏性别的整体性。与之相比,Liang等^[12]基于2 020个受试者(男女比例:946/1 074,年龄:20~75岁)构建出更具整体性的Chinese-2020脑模板。该模板研究者还对所有被试进行每隔5岁的年龄分类,构建出12个不同年龄段的SCBT模板(Statistical Chinese Brain Template, SCBT),解决了既往脑模板研究中特定年龄主体缺失

和参差不齐的年龄分布问题。研究结果显示,此模板更适用于中国人的大脑研究,SCBT-30更能代表整体中国人脑的形态结构。

人脑发育过程是动态复杂的,年龄4~20岁,白质变化是呈线性增长趋势而灰质是非线性变化的,所以成人脑模板与儿童大脑存在着较大的差异^[13]。因此,辛辛那提儿童医院医学中心(Cincinnati Children's Hospital Medical Center, CCHMC)构建了西方儿童脑模板^[14]。CCHMC把200个儿童的脑图像线性配准到MNI空间,再进行平均得到儿童模板,并且对已空间标准化的图像进行分割、平滑,得到该模板对应的儿童先验概率图谱。但是该模板由于是集体直接配准到MNI-152空间,这样仍然有成人脑模板对图像造成的较大变形影响,为了解决这个问题,中国研究者根据69个7~16岁的中国儿童脑MRI图像采

用迭代策略最小化成人脑的影响^[14]。首先利用MNI-152空间的脑模板和先验概率图谱,得到标准空间的脑图像,经平均、平滑得到迭代前的脑模板,再经分割、平滑得到迭代前的先验概率脑图谱,最后利用迭代前的先验概率图谱和迭代前的脑模板对原始图像进行非线性配准,重复多次以上分割和配准步骤获得中国儿童脑模板和先验概率图谱^[14]。该模板迭代时运用了非线性配准算法校正了脑部的微小差异,更能反映中国儿童脑部结构。

此外,鉴于婴儿大脑与成人和儿童脑部结构的差异性,Altaye等^[15]选取了79个9~15个月的婴儿作为受试者,构建出婴儿脑模板。首先,原始婴儿脑数据经仿射变换配准到儿童脑模板,再通过两种策略进行脑图像分割:第一种策略是使用成年人的先验概率图谱进行脑分割,基于成年人或儿童数据获取灰质、白质和脑脊液图像;第二种策略并未使用先验概率图谱进行分割,而是直接利用T₁图像的灰度值进行分割,然后进行空间标准化和脑平均获得初始的默认脑模板和新脑模板,最后重新将婴儿脑数据配准到这两个脑模板,并重复默认策略和新策略得到最终的默认模板和新模板^[15]。结果显示,通过新策略所得的婴儿数据的组织划分精准性比使用默认策略更高,显然新策略削弱了其他脑模板带来的影响。

以上研究发现,国内现存脑模板数量较少且存在各自的不足,构建特定人群的脑模板可为脑功能和神经影像数据的更精确分析提供辅助手段。本文选取50个年龄段为19~30岁的国内成年志愿者大脑高分辨率MRI图像构建大脑模板(CN-50脑模板),旨在为此年龄段人群提供更精准的标准化参考空间。

1 数据与方法

1.1 实验数据

构建实验脑模板所用的50个志愿者人群,年龄19~30岁,健康个体,均无家族精神病史。MRI T₁加权图像数据在3.0 T的西门子MRI设备(Siemens 3.0 T TrioTim)上扫描得到,参数设置如下:回波时间(TE)为3.39 ms,重复时间(TR)为2 530.00 ms,翻转时间(TI)为1 100.00 ms,倾角7.0°,层数为144层,层间隔0.65 mm,层厚1.30 mm,层相位编码方向为前连合到后联合,扫描视野(FOV)为256 mm,采集矩阵为256×256。

1.2 脑模板构建方法

本次实验选取50个国内健康个体脑图像构建模板,首先对数据进行预处理,采用线性和非线性配准的方式处理图像,使得所有图像中匹配到同一坐标空间,之后对配准后的图像做平均得到最终大脑模板CN-50,如图2所示。

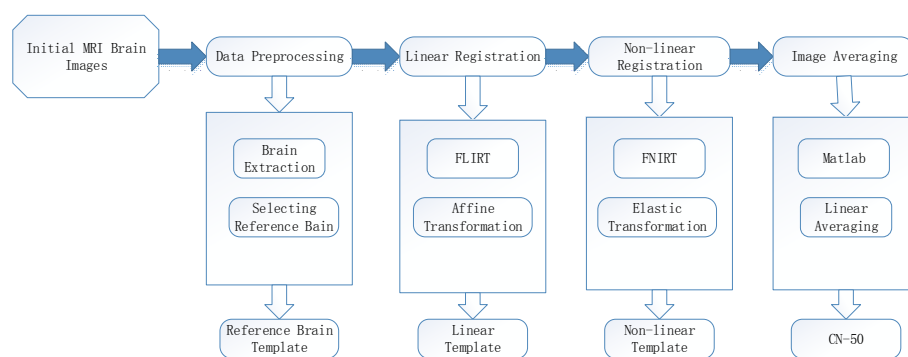


图2 脑模板构建流程

Fig.2 Brain template construction process

1.2.1 数据预处理 对采集到的50个被试的MRI T₁结构像的前期处理:首先,提取每个被试的脑实质图像,以及制作对应的大脑掩模模板;然后,从获得的脑实质图像中选取一个成像效果最好、大小适中的图像为参考图像。

1.2.2 线性配准 由于实验个体、实验操作等方面的差异,不同个体间大脑图像的大小和形态差别较大,需寻求一种空间变换使得每个被试的解剖结构在同一坐标空间下相对应。线性配准即通过平移、旋转、缩放等几何变换实现将一副图像配准到另一图像,

变换后的两幅图像具有相互对应的结构信息。本次实验首先以预处理选取的参考图像作为初始模板,其余图像作为输入浮动图像,采用FLIRT^[16]线性配准算法将所有浮动图像使用12个参数的空间仿射变换线性配准到初始模板,所有图像最终以参考图像为基准变形到同一坐标空间,配准后图像的大小、形态与初始模板近似匹配。

1.2.3 非线性配准 仿射变换是将源图像进行平移、旋转、缩放及剪切操作映射到参考图像,其变形形式为直线映射到直线^[16]。大脑作为人体最复杂的器

官,其图像信息包含众多形状各异的解剖细节结构(如海马体、脑回沟等),因而线性变换的结果较难满足最终模板用于图像分析的精准性要求,需进一步进行非线性配准。实验借助FNIRT非线性配准算法,对图像体素进行直线到曲线的形变映射,使图像间解剖细节结构更精准的匹配^[17]。上述的提取“脑实质”图像、制作脑实质掩模、线性配准和非线性配准操作都是在MATLAB 2012平台上使用FSL软件包完成的^[18]。

1.2.4 图像平均 通过线性配准和非线性配准得到50幅解剖结构近似匹配的脑图像,为得到能够反映脑部平均组织强度和平均组织形状的最终脑模板,需对经非线性配准后的50幅图像矩阵进行图像平均,实现CN-50脑模板的构建。

1.3 脑模板评估和统计学方法

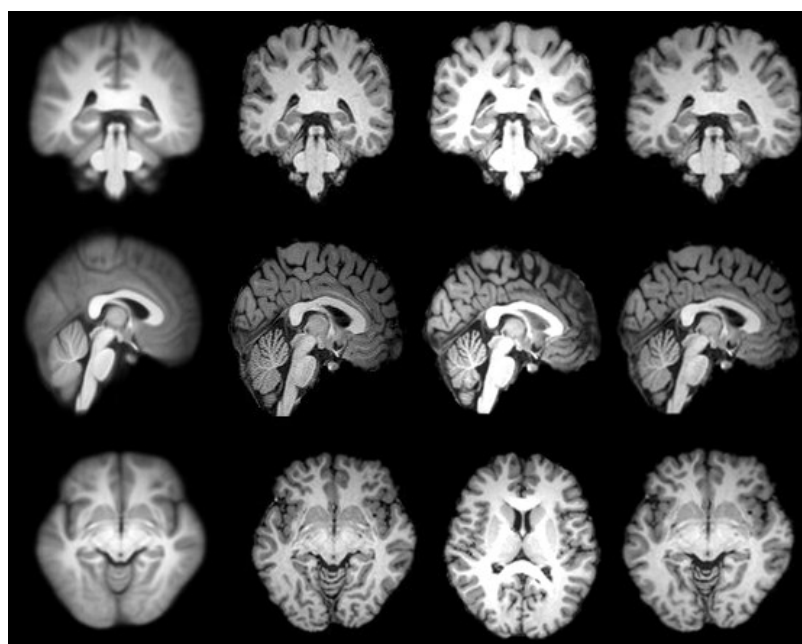
为了验证CN-50脑模板用于中国人脑标准化研究的精准性,评估实验以MNI-152脑模板为对照组,采用整脑覆盖率^[14]和基于大脑体积分析的方法进行脑模板分析。

整脑覆盖率的方法选取试验中12个个体的脑图像进行以下处理:(1)去脑壳的个体脑经线性配准到脑模板,得到标准化的脑图像;(2)求出空间标准化后的个体脑的脑实质掩模以及脑模板的脑实质掩模;(3)两个脑实质掩模叠加,根据体素强度值为2的个数占强度值大于0的个数比重,求出脑模板整脑覆盖率。

基于大脑体积分析的方法选取实验中50个个体的脑图像进行以下处理:(1)求出去脑壳的个体脑的脑实质掩模,根据脑实质掩模的强度值为1的体素计算其平均体积;(2)去脑壳的个体脑线性配准到实验脑模板,求出标准化脑图像的脑实质掩模并计算其平均体积;(3)去脑壳的个体脑线性配准到MNI-152脑模板,计算其平均体积;(4)采用 t 检验的方法进行统计学分析比较, $P \leq 0.05$ 有显著差异。

2 实验结果

本研究基于50个中国成年人的高分辨率MRI图像,通过图像预处理、配准及脑平均相关步骤构建出CN-50脑模板,如图3所示。



From left to right, the four columns are CN-50 brain template images, subject brain images of 50 subjects, the subject brain images registered to MNI-152, and the subject brain images registered to CN-50, respectively. MNI: Montreal neurological institute

图3 实验结果图

Fig.3 Experimental results

2.1 整脑覆盖率结果

如果模板的整脑覆盖率越高,说明个体脑与脑模板匹配度越高。根据表1的整脑覆盖率数据显示,结合统计学独立样本 t 检验,计算得出CN-50脑模板的整脑覆盖率显著大于MNI-152脑模板($P=1.123\ 3e-17$),说明在中国人脑图像研究时,CN-50脑模板比目前普遍使用

MNI-152脑模板具有更高的精准性、更好的全局特征。

2.2 脑模板体积分析结果

基于大脑体积分析的数据显示,原始数据个体的脑体积/(扫描视野×层数)为 $(0.131\ 5 \pm 0.010\ 6)$,配准到CN-50脑模板的体积/(扫描视野×层数)为 $(0.129\ 3 \pm 0.031\ 0)$,配准到MNI-152脑模板的体积/(扫描视野×层数)为

表 1 两种脑模板对应的整脑覆盖率
Tab.1 The whole brain coverage rate of two templates

Template	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Average
CN-50	90.77	90.44	89.21	89.78	89.24	89.12	89.06	89.57	89.02	89.53	91.73	89.31	89.73
MNI-152	82.90	81.73	84.09	83.32	83.68	82.79	83.18	84.06	83.41	84.11	83.05	82.92	83.27

(0.343 4±0.004 2)。统计分析 *t* 检验结果显示,原始数据个体与配准到 CN-50 脑模板的脑体积/(扫描视野×层数)没有显著差异($P=0.198\ 4$),而配准到 MNI-50 脑模板的脑体积/(扫描视野×层数)显著大于原始数据个体($P=6.98\text{e-}98$)。这表示使用中国人脑图像配准到 CN-50 脑模板空间的形变程度较小,结果更加准确,因此,对中国人个体大脑进行空间标准化的时候,CN-50 脑模板比目前 MNI-152 脑模板更合适。

3 总结与讨论

本文基于 50 个中国成年人的高分辨率 MRI 图像,通过数据预处理、配准及脑平均构建出 CN-50 脑模板,然后利用整脑覆盖率和基于大脑体积分析评估方法验证 CN-50 脑模板的精准性。我们发现 CN-50 脑模板的整脑覆盖率较大,原始脑配准到 CN-50 脑模板的相对形变较小,而原始脑配准到 MNI-152 脑模板的相对形变较大。此现象表明东西方人脑具有差异,使用西方人脑模板对中国人群脑数据进行空间标准化时会引起较大的空间变形,从而影响脑数据的标准化结果以及组织匹配的准确性,因此对中国成年人脑进行空间标准化时,使用中国脑模板更能保留个体脑的特征。

为使本次研究更加严格和有效,该实验的脑 MRI 均由同一台 3.0 T 的 MRI 设备采集而来,可以获取更详细且精准的解剖信息,同时研究尽量排除因不同机器采集而引起的差异问题。然而,本次研究也有待完善的地方,例如图像的预处理方法将影响结果的精确性,为了使结果更加精确需要研究更好的图像预处理方法。下阶段的研究,我们认为可以从脑数据的分辨率出发,构建出更精确的脑模板。除此之外,年龄、性别、种族和不同脑状况会影响脑组织和功能,因此构建出特定的群体脑模板将更有利于特定的脑研究。

【参考文献】

[1] ROLAND P E, ZILLES K. Brain atlases: a new research tool[J]. Trends Neurosci, 1994, 17(17): 458-467.
[2] TANG Y, HOJATKASHANI C, DINOVI D, et al. The construction of a Chinese MRI brain atlas: a morphometric comparison study between Chinese and Caucasian cohorts[J]. Neuroimage, 2010, 51(1): 33-41.
[3] MANDAL P K, MAHAJAN R, DINOVI D. Structural brain atlases: design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts

[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(4): S169-S188.
[4] KOCHUNOV P, FOX P, LANCASTER J, et al. Localized morphological brain differences between English-speaking Caucasians and Chinese-speaking Asians: new evidence of anatomical plasticity [J]. Neuroreport, 2003, 14(7): 961-964.
[5] LAITINEN J L. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging[J]. Clin Neurol Neurosur, 1989, 91(3): 277-278.
[6] EVANS A C, COLLINS D L, MILNER B. An MRI-based stereotaxic atlas from 250 young normal subjects[J]. J Urol, 1991, 18: 408.
[7] COLLINS D L, HOLMES C J, PETERS T M, et al. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation[J]. Hum Brain Mapp, 1995, 3(3): 190-208.
[8] EVANS A C, COLLINS D L, MILLS S R, et al. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes[C]//Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference. 1993: 1813-1817.
[9] MAZZIOTTA J C, TOGA A W, EVANS A C, et al. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development [J]. Neuroimage, 1995, 2(2): 89-101.
[10] LAITINEN J L, TORDESILLASGUTIERREZ D, MARTINEZ M, et al. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template[J]. Hum Brain Mapp, 2007, 28(11): 1194-1205.
[11] TANG Y, HOJATKASHANI C, DINOVI D, et al. The construction of a Chinese MRI brain atlas: a morphometric comparison study between Chinese and Caucasian cohorts[J]. Neuroimage, 2010, 51(1): 33-41.
[12] LIANG P, SHI L, CHEN N, et al. Construction of brain atlases based on a multi-center MRI dataset of 2020 Chinese adults[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18216. Doi:10.1038/srep18216.
[13] GIEDD J N, BLUMENTHAL J, JEFFRIES N O, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study[J]. Nat Neurosci, 1999, 2(10): 861-863.
[14] 叶青, 姚力, 王婷婷, 等. 基于磁共振数据的中国儿童脑模板的创建及评估[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2006, 42(4): 372-375.
YE Q, YAO L, WANG T T, et al. Establishment and evaluation of brain template for Chinese children based on magnetic resonance data[J]. Journal of Beijing Normal University (Natural Science), 2006, 42(4): 372-375.
[15] ALTAYE M, HOLLAND S K, WILKE M, et al. Infant brain probability templates for MRI segmentation and normalization[J]. Neuroimage, 2008, 43(4): 721-730.
[16] GREVE D N, FISCHL B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration[J]. Neuroimage, 2009, 48(1): 63-72.
[17] SMITH S, BANNISTER P R, BECKMANN C, et al. FSL: new tools for functional and structural brain image analysis [J]. Neuroimage, 2001, 13(6): S249.
[18] SMITH S M, JENKINSON M, WOOLRICH M W, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL[J]. Neuroimage, 2004, 23(1): S208-S219.

(编辑:陈丽霞)