doi:10.11659/jjssx.02E023086

·综 述·

胼胝体解剖分区及孤独症谱系障碍胼胝体MRI的研究进展

黄黔丽,张 云,钦 斌,倪世家,蔡金华 (重庆医科大学附属儿童医院放射科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/认知发育与学习记忆障碍转化医学重庆市重点实验室,重庆 400015)

[摘 要] 胼胝体(CC)是脑内最大的连接纤维,基于孤独症谱系障碍(ASD)的脑部连通障碍假说,CC异常可能会导致ASD相应的症状。目前ASD的发病率日益增加,但关于ASD的CC研究结果不一,且CC解剖分区及分析方法多样,故本文就ASD患儿CC的解剖分区方法、CC相关MRI技术及研究进展进行综述。

[关键词] 孤独症谱系障碍;胼胝体;解剖;MRI;功能;分区

[中图分类号] R445.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-02-16

Research progress of corpus callosum anatomic partitioning and MRI of corpus callosum in autism spectrum disorder

HUANG Qian-li, ZHANG Yun, QIN Bin, NI Shi-jia, CAI Jin-hua (Department of Radiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Translational Medical Research in Cognitive Development and Learning and Memory Disorders, Chongqing 400015, China)

Abstract: The corpus callosum (CC) is the largest connecting fiber in the brain, and based on the hypothesis of brain connectivity disorder of autism spectrum disorder (ASD), abnormal CC may lead to the corresponding symptoms of ASD. Currently, the incidence of ASD is increasing, but the results of CC studies on ASD are different, and CC anatomical partitioning and analysis methods are various. Therefore, this paper reviews the anatomical partitioning methods of CC, CC-related MRI techniques and research progress in ASD children.

Keywords: autism spectrum disorder; corpus callosum; anatomy; MRI; function; partitioning

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)是一种神经发育障碍,临床主要特征为社会交往障碍、沟通障碍及局限、刻板、重复行为[1-2]。近年来ASD的全球发病率呈急剧上升的趋势[3-4],ASD的发病率在中国约为1.53%,居儿童精神残疾疾病之首[5-6]。ASD的病因及发病机制目前尚未完全明确,多数学者认为遗传和环境因素可能会导致患儿早期大脑发生改变[7],患儿脑内可能存在脑部连通障碍,主要体现在连接大脑不同脑区的轴突纤维质量和完整性降低[8]。胼胝体(corpus callosum,CC)作为连接两侧大脑半球最大的神经纤维束,参与两半球间及半球内的协调活动,并连接和整合不同脑区间的神经信息。尽管CC在ASD病理进展中具有重要作用,但CC的解剖分区仍不统一,ASD相关MRI技术及研究结果复杂不一。因此,本文就ASD患儿CC的解剖分区方法、CC相关MRI技术及研究进展进行综述。

[基金项目] 2023年重庆市科卫联合面上项目(2023MSXM134);重庆医科大学儿童医院临床医疗创新技术(CHCMH-XJS-2022-19)

[通信作者] 张 云,E-mail:34808127@qq.com

1 CC的解剖分区方法

CC是由连接两侧半球间及半球内的白质纤维束组成,其神经纤维投射到整个大脑的皮质从而使大脑在功能调节方面形成一个整体。基于CC功能连接特征与结构连接一致的理论,把CC分亚区进行分析有助于更精细地了解不同疾病CC局部及其连接的相应脑区微小结构及功能的变化,但是目前尚缺乏统一的CC分区方法。先前的解剖分区方法主要基于解剖和神经影像学研究的不同连接功能来划分,常把CC粗略地分为连接两侧半球额叶和扣带回的前部,连接两侧颞叶的中间部,及连接双侧枕叶和顶叶的后部[9-10]。临床上,CC常被分为四个部分,由前至后依次为嘴部、膝部、体部及压部[11-12],但各区域间没有明确的解剖分区界定。当前,随着计算机技术的发展,CC的解剖分区又有了进一步的优化和发展,其主要是基于MRI正中矢状面CC横截面积和CC厚度的分区方法。

1.1 基于正中矢状面CC横截面积的分区方法

Witelson[9]在早期提出将CC分亚区来进行分析,Witelson法是目前应用较广泛的CC分区方法之一,其根据大脑地形分布特点,基于CC最大径线长度进行

分区,弥补了早期其他分区方法不能很好反映CC局部或微小结构变化的缺点,该方法直观,相对简单易行,且结合了CC连接的脑区进行分区,临床应用价值较高。具体分区方法:在MRI图像的正中矢状面由前至后分为5个亚区,前1/3为CC1区,前1/2去除CC1区即为CC2区,后1/2去除后1/3为CC3区,后1/3去除后1/5为CC4区,后1/5为CC5区,见图1。

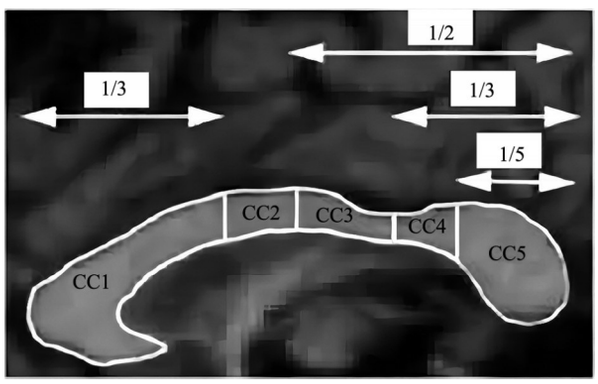


图1 Witelson法对CC的分区[9]

Hofer等[10]在Witelson法的基础上将连接额叶部分的CC前部进行了细分,更有利于对额叶的神经影像进行研究。Hofer法将扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)与束追踪算法相结合,区分了CC的5个垂直部分,其中包含前额叶区域(CC1区)、前运动/辅助运动区域(CC2区)、初级运动区域(CC3区)、主要感觉区域(CC4区)及交叉通过颞顶枕叶的纤维(CC5区)。具体分区方法:首先划出CC的最长径,即CC最前端与最后端之间的距离,沿最长径,前1/6为CC1区,CC前1/2去除CC1区为CC2区,后1/2去除后1/3为CC3区,后1/3去除后1/4为CC4区,后1/4为CC5区,见图2。

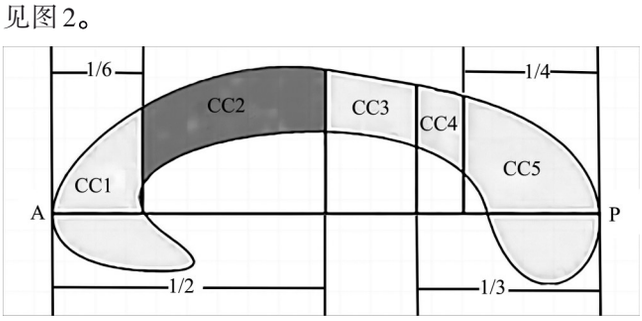


图2 Hofer法对CC的分区[10]

有研究认为人脑的CC整体上呈圆弧形,通过最大径线法分区不够客观,于是提出了基于弧度的CC分区方法,如Hampel等[13]及Preuss等[14]以扇形分割CC,首先在CC周围划一长方形,底边以CC嘴部和压部的最低点连接而成,侧边则是以CC膝部的最前端和压部的最后端与底边划垂线而成,然后以CC体部的最高点作上边,以长方形底边的中点为中心,等分划斜线,将CC分成5个(图3)或6个分区,最后分别测量各个分区的面积。以上方法相对复杂,寻找扇形的中心及等分角度均较困难,故临床及科研中应用较少。

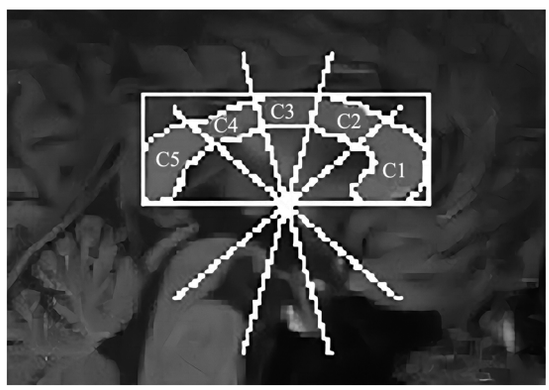


图3 基于弧度的CC分区[14]

也有研究者利用大脑自动分割软件FreeSurfer将CC由前至后均等分为5个亚区[15-16],依次为CC前部(anterior corpus callosum, ACC)、CC前中部(anterior-middle corpus callosum,AMCC)、CC中部(middle corpus callosum, MCC)、CC中后部(mid-posterior corpus callosum,PMCC)、CC后部(posterior corpus callosum,PCC),见图4。还有学者利用自动化计算机程序在正中矢状面将CC分为嘴部、膝部、体部、前中体、后中体、峡部和压部7个亚区进行分析[17]。与手动测量相比,利用计算机程序自动化识别正中矢状面并对CC均等分割,可消除测量误差,测量更精确,不仅可以测量各个亚区的面积、厚度和长度,还能测量体积。但是该方法需要基于3D-T1薄层序列才能完成计算机自动识别和计算,且对计算机硬件要求较高,分割和计算耗时长,临床实施难度大,目前仅在科研中应用。

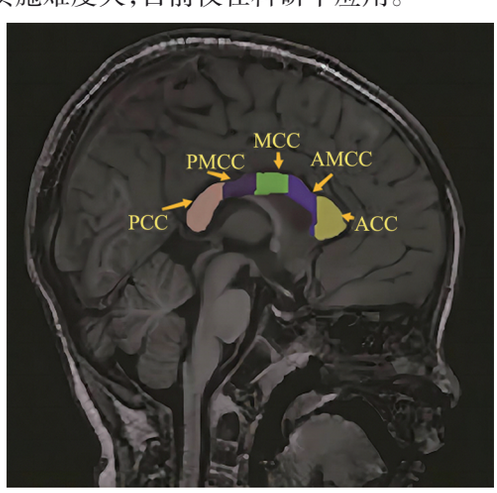


图4 FreeSurferV6.0软件在3D-T1的正中矢状面上将CC均分为5个亚区[16]

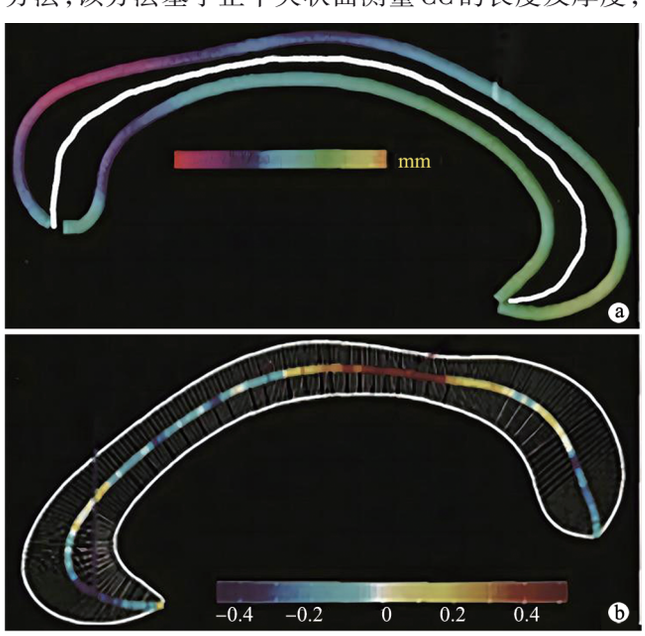
1.2 基于CC厚度的分区方法

随着MRI技术的出现及计算机图像分析技术的发展,有研究者根据局部CC越厚神经纤维束越多的理论提出了基于CC厚度的分区方法[18-19],可将CC分割成几十个甚至几百个小的分区,进一步提高了CC的分析精度,最具代表性的方法为Luders分区方法和Park分区方法等。

2006年Luders等[18]提出:将CC从中间分成上下两半,以CC中线为界,将该中线均匀分割,再分别测量上边界或下边界对应点到中线对应点的距离,并将两个长度值以伪彩显示于CC上下边(图5a)。Park等[19]开发了分析精度更高的方法:将CC沿中线分成上下两半,将中线等间隔分割为若干等份,再分别测量上下边对应点之间的距离,并把该距离以伪彩的形式显示于CC的中线上(图5b)。这两种方法与以往测量的出发点不同,不是测量CC的面积或体积,而是专注于CC的厚度,但是与FreeSurfer软件测量一样,这两种方法临床实施难度大,仅在科研中应用。

为了拓宽基于CC厚度的分区方法的使用范围,2013年门卫伟[20]编写了一套关于CC厚度分析的软件,该软件采用的方法与上述两种分析方法类似,精确度高,可自动识别CC图像,并能计算出CC中心线的总长度,利用CC厚度分析软件精细计算CC上下边界与中心线垂直的直线距离之和,即为该处CC的厚度,随后再将该距离以伪彩的形式显示于CC的中线上(图6),但目前仅在科研中使用。

Vachet等[21]也提出了与门卫伟[20]类似的CC测量方法,该方法基于正中矢状面测量CC的长度及厚度,



a:Luders分区[18];b:Park分区[19]

图5 基于CC厚度的分区方法

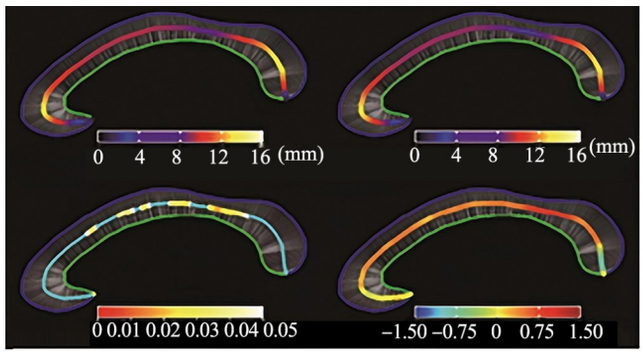


图6 门卫伟[20]计算CC中心线和厚度的分区方法

CC长度为沿中轴线从CC膝部的前端到压部后端的两个端点的距离,相应的厚度测量方法:将CC上下边界以相同间距等分为100个点,以中轴线为基准,测量上边界与下边界对应点的距离,并将该长度值以伪彩显示于CC上下边界,见图7。Vachet等[21]及门卫伟[20]提出的测量厚度的方法都具有较高的精度,针对CC的长度和厚度进行分析,是CC科研分析的方向和主流。

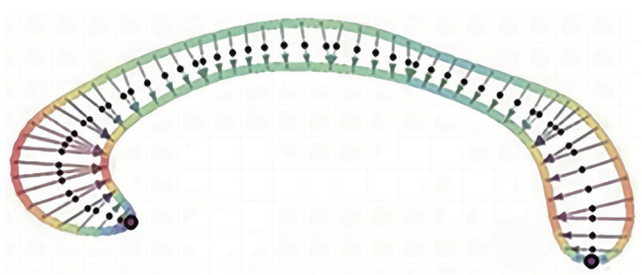


图7 Vachet等[21]计算CC长度和厚度的分区方法

综上,CC的分区方法种类较多,从图像角度来看,主要有基于MRI正中矢状面单一层面的分析(占大多数)和基于3D-T1薄层序列的分析(如FreeSurfer软件),其中前者获取图片方便,临床适用;后者精度高,不仅可以测量各个亚区的面积、厚度和长度,还可以测量体积,但是需要增加3D-T1薄层序列的扫描,临床应用受限。从分析方法来看,主要是手工分亚区(如Witelson[9]及Hofer等[10]的前后径分割、扇形分割)、FreeSurfer自动分亚区及更精细的自动测量CC厚度的分区(门卫伟[20]、Vachet等[21]的中心线法计算),其中Witelson分区法及Hofer分区法临床适用度高,但存在手工误差及增加临床工作量的问题;其他方法虽然精度高,但测量费时,在目前的临床影像诊断中尚无法实现广泛运用。因此,我们期望能构建基于以上CC测量方法的人工智能模型,对CC进行精准又快捷的分区。

2 ASD患儿CC的MRI研究进展

MRI已广泛应用于脑研究领域,分为结构磁共振

成像(structural magnetic resonance imaging,sMRI)及功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)。目前研究CC的MRI扫描技术主要有:3D-T1加权成像(3D T1 weighted imaging,3D-T1WI)、DTI、基于神经纤维束的空间统计(tract-based spatial statistics,TBSS)和基于静息态血氧水平依赖(blood oxygen level dependent,BOLD)的fMRI。

2.1 ASD患儿CC相关sMRI技术及研究进展

3D-T1WI、DTI和TBSS是用于研究CC相关sMRI的主要MRI技术。3D-T1WI是一种临床常见的结构成像方式,在观察CC白质微观结构方面具有很大优势。DTI是基于水分子弥散的各向异性进行成像,可定量CC白质的微观结构改变。TBSS是基于体素的逐点分析方法最常用的工具,TBSS工具包可对CC白质进行自动分析,实现精准的全脑研究。

CC相关sMRI常用的后处理技术包括:基于表面的形态学测量、形态学分析和基于感兴趣区的分析等。基于表面的形态学测量主要由FreeSurfer等软件实现。基于3D-T1序列的MRI图像可以利用FreeSurfer等软件自动提取CC,自动测量CC的体积、正中矢状面的面积并分析CC各个亚区[22]。而形态学分析和感兴趣区的分析主要用于大脑皮层的结构研究,目前在CC的研究方面尚有较大的限制。

sMRI对ASD患儿的研究主要涉及CC正中矢状面的长度、面积、体积等结构指标,但研究结论有一定差异。大多数研究发现ASD患儿CC的体积缩小,但对各个亚区受到的影响程度一致性存在分歧。有研究发现ASD患儿的CC总面积减少,且前运动区和补充运动区之间的连接纤维减少最明显,故认为CC厚度及正中矢状面面积的减少与认知功能障碍有明显的相关性[23-24]。同时也有研究指出,ASD患儿的CC总面积以及各个亚区CC皮层厚度[25-26]、正中矢状面的面积[27]、CC膝部和体部的各向异性分数[28]均较正常儿童减小/降低。相反,Wolff等[29]关于更小年龄婴幼儿的研究报道显示,在婴儿期发生ASD的患儿CC体积较正常儿童增大,但到2岁时其体积差异已不明显。此外,还有部分研究在ASD患儿中没有发现明显的CC体积差异[30-32]。此外,性别也是影响ASD患儿sMRI结果的重要因素。Nordahl等[33]发现男性ASD患儿位于眶额皮质的CC面积较小,而女性ASD患儿位于前额皮质的CC面积较小。Allouh等[26]则指出男性ASD患儿的CC面积和厚度较正常儿童显著减小,且认为年龄和性别显著影响该人群CC的形态。

2.2 ASD患儿CC相关fMRI技术及研究进展

fMRI不仅可以采集脑皮层的信号,也能采集脑深部白质的信号,能有效识别大脑的局部活动和相关区域之间的连接,fMRI在CC的应用主要是基于BOLD序列采集图像,通过脑血流的改变来反映脑功能的改变,从而间接测量神经活动[34-35]。有外科医生在实施CC切开术后采用BOLD序列证实了两半球的功能断开[36]。此外,可以通过分析感兴趣区之间的功能连接方法对默认网络进行研究,也可以基于小世界属性、低频振幅分数及图论的方法进行分析。

ASD是一种神经发育障碍性疾病,有学者提出ASD患者存在大脑内连通障碍,而CC是连接左、右两侧大脑半球最大的神经纤维束,参与了不同脑区间神经信息的连接和整合,在认知、学习和信息处理方面具有至关重要的作用,CC在MRI上的结构改变可能是儿科中枢神经系统疾病的一个特征性表现[37],CC的结构和功能改变可能会影响两侧大脑半球间的脑连接和半球内的脑连接,从而导致相应的临床症状[10]。其理论基础可能是,ASD患儿的轴突细胞在婴儿早期快速生长,轴突的口径和髓鞘的数量增多[38],并发生轴突修剪[39-40]、细化和再生长,虽然轴突数量增多、CC体积增大,但是均为细轴突,效率低下。

fMRI主要揭示了ASD患儿不同大脑脑区神经轴突纤维的质量和完整性。目前普遍认为ASD患儿的半球间的长距离脑连接降低,但其在半球内的短距离脑连接模式仍然有较大的争议。Belmonte等[34]提出了ASD的脑连接特点是长距离脑连接降低,而短距离脑连接增强。Maximo等[41]基于静息态默认网络的研究发现,ASD患儿的长距离脑区之间的连接减弱,大脑后部双侧颞枕区的局部功能短距离脑连接显著增强,而临床症状较轻的ASD患儿额叶连接不足,这种短距离脑连接增强的程度与ASD症状的严重程度相关。也有研究不完全支持长距离脑连接减弱、短距离脑连接增强的观点[42-44]。因此,ASD患儿半球间脑连接及半球内脑连接模式尚无定论。

3 总结

CC作为脑部最大的连接纤维,其结构或功能异常在ASD儿童的发病机制中具有重要作用。ASD患儿的影像学研究主要包括结构参数和功能连接的异常,sMRI显示ASD患儿的CC存在结构参数差异,这可能与患儿年龄、性别等有关。ASD患儿相关fMRI的研究提示脑内连接异常,但对半球间及半球内的连接模式仍有较大争议,有待进一步研究及讨论。

[参考文献]

[1] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. Codas, 2013, 25(2): 191-192. doi: 10.1590/s2317-1782201 3000200017.

[2] Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016[J]. MMWR Surveill Summ, 2020, 69(4): 1-12. doi: 10.15585/mmwr.ss6904a1.

[3] Guo S, Zhou KL, Dong S, et al. Efficacy and safety of massage therapy for autism spectrum disorders: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(19): e25874. doi: 10.1097/MD.0000000000025874.

[4] Kodak T, Bergmann S. Autism spectrum disorder: characteristics, associated behaviors, and early intervention[J]. Pediatr Clin North Am, 2020, 67(3): 525-535. doi: 10.1016/j.pcl.2020.02.007.

[5] Guo H, Peng Y, Hu Z, et al. Genome-wide copy number variation analysis in a Chinese autism spectrum disorder cohort[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44155. doi: 10.1038/srep44155.

[6] Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders[J]. Annu Rev Public Health, 2017, 38: 81-102. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318.

[7] Ziats MN, Grosvenor LP, Rennert OM. Functional genomics of human brain development and implications for autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(10): e665. doi: 10.1038/tp.2015.153.

[8] Qin B, Wang L, Zhang Y, et al. Enhanced topological network efficiency in preschool autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study [J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 278. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00278.

[9] Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study[J]. Brain, 1989, 112(Pt 3): 799-835. doi: 10.1093/brain/112.3.799.

[10] Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited: comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage, 2006, 32(3): 989-994. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.044.

[11] Roland JL, Snyder AZ, Hacker CD, et al. On the role of the corpus callosum in interhemispheric functional connectivity in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(50): 13278-13283. doi: 10.1073/pnas.1707050114.

[12] 陈少琼, 姚志彬, 全显跃, 等. 胼胝体正常发育及老化的MRI研究[J]. 解剖学杂志, 2001, 4(5): 455-458. doi: 10.3969/j.issn.1001-1633.2001.05.012.

[13] Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, et al. In vivo imaging of region and cell type specific neocortical neurodegeneration in Alzheimer's disease. Perspectives of MRI derived corpus callosum measurement for mapping disease progression and effects of therapy. Evidence from studies with MRI, EEG and PET[J]. J Neural Transm (Vienna), 2002, 109(5/6): 837-855. doi: 10.1007/s007020200069.

[14] Preuss UW, Meisenzahl EM, Frodl T, et al. Handedness and corpus callosum morphology[J]. Psychiatry Res, 2002, 116(1/2): 33-42. doi: 10.1016/s0925-4927(02)00064-1.

[15] Zhang Y, Qin B, Wang L, et al. Corpus callosum volumes in children with autism spectrum disorders: sex-associated differences[J]. J Autism Dev Disord, 2023, 53(6): 2421-2429. doi: 10.1007/s10803-022-05538-7.

[16] 张 云. 2~6岁孤独症谱系障碍儿童胼胝体及语言相关脑区的结构磁共振研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.

[17] Prendergast DM, Karlsgodt KH, Fales CL, et al. Corpus callosum shape and morphology in youth across the psychosis spectrum[J]. Schizophr Res, 2018, 199: 266-273. doi: 10.1016/j.schres.2018.04.008.

[18] Luders E, Narr K L, Zaidel E, et al. Parasagittal asymmetries of the corpus callosum[J]. Cereb Cortex, 2006, 16(3): 346-354. doi: 10.1093/cercor/bhi112.

[19] Park JS, Yoon U, Kwak KC, et al. The relationships between extent and microstructural properties of the midsagittal corpus callosum in human brain[J]. Neuroimage, 2011, 56(1): 174-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.065.

[20] 门卫伟. 中西方人脑形态学研究与大样本中国人脑模板构建[D]. 上海: 华东师范大学, 2013.

[21] Vachet C, Yvernault B, Bhatt K, et al. Automatic corpus callosum segmentation using a deformable active Fourier contour model[J]. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2012, 8317: 831707. doi: 10.1117/12.911504.

[22] Fischl B. Freesurfer[J]. Neuroimage, 2012, 62(2): 774-781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

[23] Hardan AY, Pabalan M, Gupta N, et al. Corpus callosum volume in children with autism[J]. Psychiatry Res, 2009, 174(1): 57-61. doi: 10.1016/j.pscychresns.2009.03.005.

[24] Stezin A, Reddam VR, Hegde S, et al. Morphometric mapping of the macrostructural abnormalities of midsagittal corpus callosum in Wilson's disease[J]. Ann Mov Disord, 2021, 4(2): 60-65. doi: 10.4103/AOMD.AOMD_41_20.

[25] Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(10): 935-941. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.022.

[26] Allouh MZ, Al BM, Ali HA, et al. Morphometric analysis of the corpus callosum according to age and sex in middle eastern arabs: racial comparisons and clinical correlations to autism spectrum disorder[J]. Front Syst Neurosci, 2020, 14: 30. doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.

[27] Nordahl CW, Iosif AM, Young GS, et al. Sex differences in the corpus callosum in preschool-aged children with autism spectrum disorder[J]. Mol Autism, 2015, 6: 26. doi: 10.1186/s13229-015-0005-4.

[28] Temur HO, Yurtsever I, Yesil G, et al. Correlation between DTI findings and volume of corpus callosum in children with AUTISM[J]. Curr Med Imaging Rev, 2019, 15(9): 895-899. doi: 10.2174/1573405614666181005114315.

[29] Wolff JJ, Piven J. Predicting autism in infancy[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2021, 60(8): 958-967. doi: 10.1016/j.jaac.2020.07.910.

[30] Lefebvre A, Beggiato A, Bourgeron T, et al. Neuroanatomical diversity of corpus callosum and brain volume in autism: meta-analysis, analysis of the autism brain imaging data exchange project, and simulation[J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(2): 126-134. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.010.

[31] Loomba N, Beckerson ME, Ammons CJ, et al. Corpus callosum size and homotopic connectivity in autism spectrum disorder[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2021, 313: 111301. doi: 10.1016/j.pscychresns.2021.111301.

[32] Kucharsky HR, Alter R, Sojoudi S, et al. Corpus callosum area and brain volume in autism spectrum disorder: quantitative analysis of structural MRI from the ABIDE database[J]. J Autism Dev Disord, 2015, 45(10): 3107-3114. doi: 10.1007/s10803-015-2468-8.

[33] Nordahl CW, Iosif AM, Young GS, et al. Sex differences in the corpus callosum in preschool-aged children with autism spectrum disorder[J]. Mol Autism, 2015, 6: 26. doi: 10.1186/s13229-015-0005-4.