

儿童青少年皮层厚度的发展：基于核磁影像的研究

周哲仪

西南大学，重庆

Email: 457789155@qq.com

收稿日期：2021年1月4日；录用日期：2021年1月25日；发布日期：2021年2月5日

摘要

个体随着年龄的增长大脑形态也不断地在发生变化，这种大脑上的变化反映了个体语言能力、认知水平及行为习得等多方面的发展变化。本研究采集了188名儿童及青少年的大脑核磁共振结构影像，以探究儿童及青少年大脑皮层厚度的发展规律。结果表明，年龄与大脑平均皮层厚度存在显著的负相关关系；各个脑区的皮层厚度随着年龄的增长呈不同趋势的萎缩。相比其他脑区，前额叶等高级大脑区域的皮层萎缩得更快，中央前回等低级大脑区域的皮层萎缩得更慢。本研究为更好的理解未成年人认知行为发生发展的过程及其底层神经机制提供了良好的理论依据。

关键词

儿童，青少年，皮层厚度

The Development of Cortical Thickness in Children and Adolescents: A Study Based on MRI

Zheyi Zhou

Southwest University, Chongqing

Email: 457789155@qq.com

Received: Jan. 4th, 2021; accepted: Jan. 25th, 2021; published: Feb. 5th, 2021

Abstract

The morphology of brain is constantly changing in the growth process, which reflects the devel-

opment and change of individual's language ability, cognitive level and behavior acquisition. This study collected magnetic resonance imaging data of 188 children and adolescents to explore the development of cortical thickness in young person. The results show that there is a negative correlation between age and mean cortical thickness of the full brain. Compared to other brain areas, the cortex of prefrontal lobe shrinks faster, and the cortex of precentral gyrus shrinks more slowly. This study provides a good theoretical basis for a better understanding of the development of juvenile cognitive behavior and its underlying neural mechanism.

Keywords

Children, Adolescent, Cortical Thickness

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

个体从出生、成熟、直至衰老，认知和行为都在不断地发展与变化，这些变化反映了一个生命的正常发展过程。随着认知神经科学的出现，心理学研究者们开始从大脑的角度探讨认知发展的相关问题。大量的研究表明，大脑的结构变化与个体认知能力的发展有着非常强的关系(Evans, 2006)。例如中央前回和中央后回与感知觉有关，杏仁核与情绪有关(Aggleton, 1993)，布洛卡区与语言能力有关等(Ojemann & Mateer, 1979)。这些对大脑与认知关系的探讨对人们更好的理解个体行为的发生发展有着非常重要的意义。

核磁共振成像是最近几十年一种新兴的技术，它能够以无创的方式对个体的大脑结构进行成像以探查个体的大脑形态是否发生明显的异常，并进而应用于临床应用中(滕云, 2021)。通过核磁共振成像，研究者能比较直观地观察每位个体每个大脑区域的相关指标大小，如皮层厚度、皮层体积、皮层表面积等。大脑皮层厚度是大脑形态的主要指标之一，以往关于大脑皮层厚度与个体发展关系的研究发现，全脑的平均皮层厚度随着年龄的增长而逐渐减小(Casey et al., 2000)。但前人的研究存在一定的局限，从全脑水平探究皮层厚度与年龄的关系忽略了各个脑区之间的差异性，即不同脑区的发展过程并不一致，有些脑区的皮层可能萎缩得更快，甚至某些个别脑区的皮层厚度随着年龄的增长而逐渐变大。另外，不同发展水平个体的皮层厚度变化过程可能存在不同，即儿童青少年期与老年期某些脑区形态的变化量可能存在不同。大脑的变化过程反映的是不同认知能力的改变，理解每个发展水平阶段的大脑具体脑区的变化对深层次理解认知能力的发生发展有着非常重要的意义。

本研究以儿童青少年为研究对象，利用核磁共振成像技术探讨大脑皮层厚度与年龄的关系。本文首先探究大脑平均皮层厚度与儿童青少年年龄的关系，以验证前人关于大脑皮层厚度随着年龄的增长而逐渐减小这一结果。然后，本文假设不同脑区皮层的发展过程存在不同并探究儿童青少年大脑不同脑区与年龄之间的关系。本研究从认知神经科学的角度出发，探究儿童青少年大脑形态的发展变化，为今后更好的理解未成年人认知行为发生发展的底层神经机制提供了良好的理论依据。

2. 方法

2.1. 被试

本研究从重庆市各中小学招募了 195 名儿童及青少年，所有被试及其家长均同意参与研究并签署了

知情同意书。经过核磁共振大脑扫描后，剔除了 7 名脑影像成像质量差或扫描时头部运动较大的被试。剩余 188 名被试参与后续的分析统计，男性 88 人，女性 100 人，年龄范围 6 至 17 岁，平均年龄 11.80 (3.14) 岁，年龄分布见图 1。所有被试均没有疾病史及大脑结构的异常。

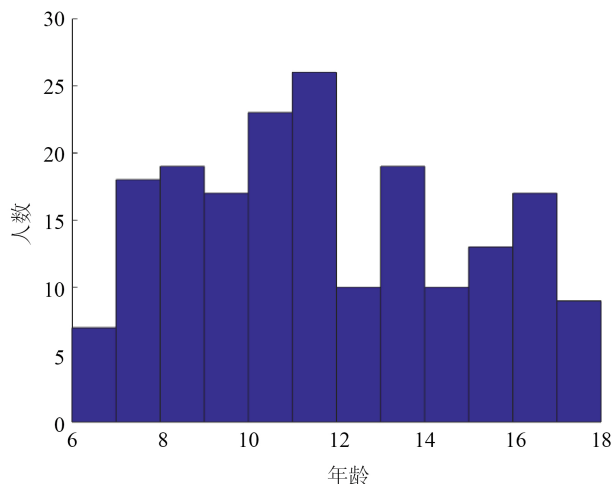


Figure 1. The age distribution of participants

图 1. 参与者年龄分布图

2.2. 核磁影像数据获取

所有被试均在 2013 年 12 月至 2014 年 7 月间至西南大学脑成像中心完成了西门子 Trio3T 核磁共振的结构像扫描。为了避免金属及其它物体对数据质量和人身安全的影响，扫描之前要求被试取下随身携带的物品并换上专用的扫描服装。在被试躺在核磁扫描腔体以后，为了减小头动的干扰，使用海绵垫固定被试头部并告知被试在扫描过程中尽量保持头和身体不要动。

结构像扫描采用快速梯度回波序列(magnetization-prepared rapid gradient echo, MPRAGE)以获取高分辨率的 T1 加权结构像。重复时间(repetition time, TR) = 2600 ms, 回波时间(echo time, TE) = 3.02 ms, 翻转角(flip angle, FA) = 8°, 视野(field of view, FOV) = 256 × 256 mm², 扫描层数(slices) = 176, 层厚(slice thickness) = 1.0 mm, 体素大小(voxel size) = 1 × 1 × 1 mm³。

2.3. 核磁影像数据处理

所有核磁共振结构像数据均用 Freesurfer (version 5.3.0, <http://surfer.nmr.harvard.edu>)影像分析软件以获取每个被试不同脑区的皮层指标(Fischl & Dale, 2000; Salat et al., 2004)。本研究选取的是基于 Desikan-Kiliany 脑模板得到的全脑 308 个空间上连续的脑区模板，每个脑区的大小约为 500 mm²，目的是为了降低脑区大小对结果产生的影响(Desikan et al., 2006; Romero-Garcia et al., 2012; Seidlitz et al., 2018)。所有原始图像和处理后的图像由两位研究者检查以排除可能存在的影像质量问题，在经过一系列的自动化处理步骤后，最终得到全脑 308 个脑区每个脑区的皮层厚度值。

2.4. 统计分析

首先，本研究从全脑的角度探究皮层厚度与年龄之间的关系。由于本研究的研究对象仅包含儿童及青少年，年龄范围较窄，因此以每个被试的月龄为对象做后续的分析。将 308 个脑区的平均皮层厚度值与月龄做皮尔逊相关分析，探究两者之间可能存在的关系。

然后, 本研究从单个脑区的水平探究皮层厚度与年龄之间的关系。由于不同性别的皮层厚度发展可能存在不同, 且颅内体积可能与皮层厚度存在一定的关系, 因此在分析前, 先将性别与颅内体积作为协变量回归掉。排除无关变量的影响后, 利用一般线性模型探究各个脑区皮层厚度与年龄之间的关系。由于多次统计检验会增大阳性错误发生的概率, 因此利用 FDR 方法进行多重比较校正以将阳性错误发生的概率控制在 0.05 以下(Benjamini & Hochberg, 1995)。最后利用大脑画图软件 Connectome Workbench (<https://www.humanconnectome.org/software/connectome-workbench>)将结果可视化。

3. 结果

3.1. 大脑平均皮层厚度与年龄之间的关系

大脑平均皮层厚度与年龄的散点相关图见图 2。结果表明, 大脑平均皮层厚度与年龄具有显著的负相关关系($n = 188, r = -0.6212, p < 0.001$)。

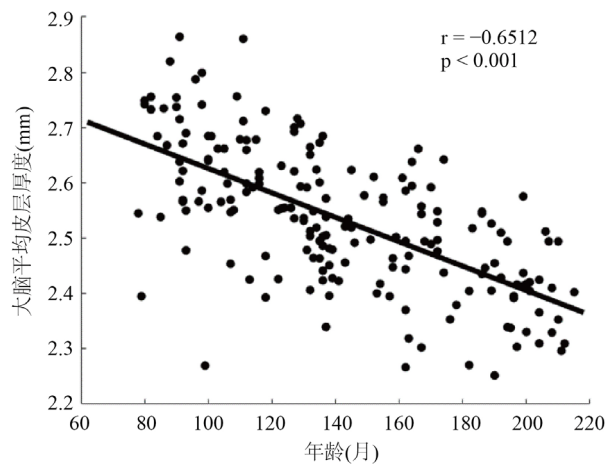


Figure 2. The correlation between age and mean cortical thickness ($r = -0.6212, p < 0.001$)

图 2. 年龄与大脑平均皮层厚度的关系

3.2. 不同脑区皮层厚度与年龄之间的关系

为了排除性别及颅内体积的影响, 将其作为协变量回归后, 通过一般线性模型, 得到每个脑区皮层厚度与年龄的关系, 每个脑区的回归方程系数见图 3。经过 FDR 多重比较校正后, 每个脑区回归方程系数显著性见图 4。左脑额上回和左脑中央前回的部分脑区以及双侧颞极随着年龄的增长皮层厚度有上升趋势, 但不显著。其余脑区的皮层厚度均随着年龄的增长呈不同程度的减小。左脑内侧前额叶的皮层厚度与年龄之间的回归系数最高($\beta = -0.0052, t = -10.2455, p_{\text{corrected}} = 5.7 \times 10^{-13}$), 双侧额上回, 双侧中央前回, 双侧颞极, 双侧内嗅皮层的皮层厚度与年龄的关系不显著。

4. 讨论

本研究发现儿童及青少年大脑平均皮层厚度随着年龄的增长而降低, 这与成年人的皮层厚度发展规律一致(Salat et al., 2004)。大脑的发展变化是由细胞生长和死亡引起的神经元进行性和退行性过程所影响的(Silk & Wood, 2011), 而环境因素和健康状况也会影响大脑的结构的变化(Ziegler et al., 2012)。正常成年人大脑皮层厚度减小反映的是相关功能的退化(Lemaitre et al., 2012; Pacheco et al., 2015), 而儿童青少年大脑皮层厚度的减小不仅反映了正常的生长过程, 也反映了相关认知功能的发展与成熟(Habeck et al.,

2020)。

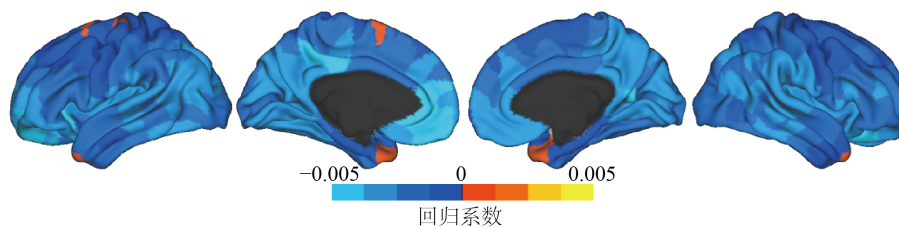


Figure 3. The regression coefficient of age with cortical thickness of each brain area
图 3. 年龄与各脑区皮质厚度关系的回归系数

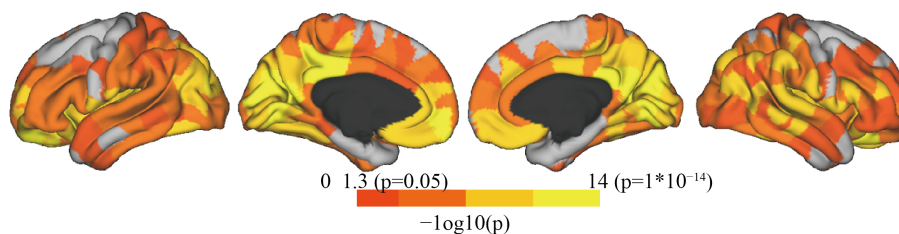


Figure 4. The significance of the relationship between age and cortical thickness of each brain area
图 4. 年龄与各脑区皮质厚度线性关系显著性

本研究发现大脑高级功能区的皮质萎缩得更快，而大脑低级功能区的皮质萎缩得更慢。大脑的不同脑区对应着不同的功能，根据 Yeo 等人的核磁共振大脑功能网络分析，大脑大致可分为 7 个不同的脑网络：视觉网络、感觉运动网络、背侧注意网络、腹侧注意网络、边缘网络、额顶网络和默认网络(Yeo et al., 2011)。将本文的大脑结果映射到大脑网络中可以发现，年龄与皮质厚度的回归系数较大，显著性较高的那些脑区主要分布在默认网络，而回归系数较小，显著性较低的那些脑区主要分布在感知运动网络。默认网络指个体在无任务的静息状态下，仍然持续地进行着某些功能活动的脑区所构成的网络，这一网络与环境监测、维持意识觉醒、情景记忆、情绪加工等多种认知功能密切相关(Andrews-Hanna, 2012)。与其它脑网络相比，默认网络发展成熟得更晚。另外，个体的诸多高级认知功能等到成年早期才完全发展成熟，因此，这些默认网络内的这些脑区随着年龄的增长变化得更快。感觉运动网络主要与个体的感觉与运动功能相关，当个体进行肢体活动及感觉加工时，这一脑区会发生相应的激活。根据皮亚杰认知发展理论，2 岁以前的个体处于感知运动阶段，感知运动相关的功能在个体初期就已发展成熟，本研究被试年龄范围在 6 岁及以上，因此感知运动网络中的脑区与年龄并没有显著的关系。

5. 结论

通过核磁共振影像技术，我们发现儿童及青少年的大脑平均皮质厚度与年龄存在显著的负相关关系，大脑各个脑区的皮质厚度随着年龄的增长呈现不同程度的减小。大脑高级功能区的皮质萎缩得更快，大脑低级功能区的皮质萎缩得更慢。此研究从认知神经科学的角度，探究了儿童青少年认知行为变化可能的神经基础，为今后更好地探究儿童青少年的认知行为能力提供了一定的理论依据。

参考文献

- 滕云(2021). 核磁共振血管成像技术诊断脑血管疾病的临床分析. *当代医学*, (1), 164-165.
- Aggleton, J. P. (1993). The Contribution of the Amygdala to Normal and Abnormal Emotional States. *Trends in Neurosciences*, 16, 328-333. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90110-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90110-8)

- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The Brain's Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18, 251-270. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate—A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 57, 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and Functional Brain Development and Its Relation to Cognitive Development. *Biological Psychology*, 54, 241-257. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00058-2)
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An Automated Labeling System for Subdividing the Human Cerebral Cortex on MRI Scans into Gyral Based Regions of Interest. *Neuroimage*, 31, 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Evans, A. C. (2006). The NIH MRI Study of Normal Brain Development. *NeuroImage*, 30, 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.068>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the Thickness of the Human Cerebral Cortex from Magnetic Resonance Images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11050-11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Habeck, C., Gazes, Y., Razlighi, Q., & Stern, Y. (2020). Cortical Thickness and Its Associations with Age, Total Cognition and Education across the Adult Lifespan. *PLoS ONE*, 15, e0230298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230298>
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal Age-Related Brain Morphometric Changes: Nonuniformity across Cortical Thickness, Surface Area and Gray Matter Volume? *Neurobiology of Aging*, 33, 617.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013>
- Ojemann, G., & Mateer, C. (1979). Human Language Cortex: Localization of Memory, Syntax, and Sequential Motor-Phoneme Identification Systems. *Science (New York, N.Y.)*, 205, 1401-1403. <https://doi.org/10.1126/science.472757>
- Pacheco, J., Goh, J. O., Kraut, M. A., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2015). Greater Cortical Thinning in Normal Older Adults Predicts Later Cognitive Impairment. *Neurobiology of Aging*, 36, 903-908. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.031>
- Romero-Garcia, R., Atienza, M., Clemmensen, L. H., & Cantero, J. L. (2012). Effects of Network Resolution on Topological Properties of Human Neocortex. *NeuroImage*, 59, 3522-3532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.086>
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral Cortex*, 14, 721-730. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>
- Seidlitz, J., Váša, F., Shinn, M., Romero-Garcia, R., Whitaker, K. J., Vértes, P. E., Wagstyl, K., Kirkpatrick Reardon, P., Clasen, L., Liu, S., Messinger, A., Leopold, D. A., Fonagy, P., Dolan, R. J., Jones, P. B., Goodyer, I. M., Raznahan, A., & Bullmore, E. T. (2018). Morphometric Similarity Networks Detect Microscale Cortical Organization and Predict Inter-Individual Cognitive Variation. *Neuron*, 97, 231-247.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.039>
- Silk, T. J., & Wood, A. G. (2011). Lessons about Neurodevelopment from Anatomical Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 32, 158-168. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318206d58f>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The Organization of the Human Cerebral Cortex Estimated by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106, 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Ziegler, G., Dahnke, R., Jäncke, L., Yotter, R. A., May, A., & Gaser, C. (2012). Brain Structural Trajectories over the Adult Lifespan. *Human Brain Mapping*, 33, 2377-2389. <https://doi.org/10.1002/hbm.21374>