

A Review of Platform-Dependent Processing of Sex Effects in the Study on Brain Structure

Renjing Wu

University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Sichuan
Email: wu_ren_jing@163.com

Received: Aug. 3rd, 2020; accepted: Aug. 18th, 2020; published: Aug. 25th, 2020

Abstract

Sex differences have always been a hot topic in the field of psychology and physiology. The brain structure as the basis for its function has attracted the interest of a large number of researchers. However, there are great inconsistencies in the current research on the gender differences in brain structure, especially in the results of structural magnetic resonance brain imaging. We review and focus on the sex differences in the human brain structure presented by different software processing platforms with voxel-based morphometry. General speaking, the results obtained under SPM and CAT12 software processing have high consistency, which is quite different from the results obtained by FSL software. Finally, we emphasized that the choice of treatment means should be cautious.

Keywords

Sex Differences, Voxel-Based Morphometric, SPM, CAT12, FSL

关于大脑结构研究中性别效应的处理平台依赖性述评

邬仁静

电子科技大学, 四川 成都
Email: wu_ren_jing@163.com

收稿日期: 2020年8月3日; 录用日期: 2020年8月18日; 发布日期: 2020年8月25日

摘要

性别差异始终是心理学和生理学领域中的热点话题, 大脑结构作为其功能实现的基础吸引了大量研究者

的兴趣，然而目前对大脑结构的性别差异的研究，特别是结构磁共振脑影像的结果中存在较大的不一致性。本文回顾并着重探讨了基于体素的形态测量下不同软件处理平台呈现出的人类大脑结构的性别差异，总体上SPM和CAT12软件处理下得到的结果具有较高的一致性，但是与FSL软件处理得到的结果具有较大差异，最后强调结构图像处理手段的选择要慎重。

关键词

性别差异，基于体素的形态测量，SPM，CAT12，FSL

Copyright © 2020 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. 前言

大脑是心理功能实现的基础，其生理构造又是其基础的基础，理解大脑结构有助于我们理解心理功能对应的生理基础。随着非侵入式磁共振扫描技术的成熟，尤其是静息态和结构态磁共振扫描技术的发展，其稳定性和便利性得到了相关研究者的广泛认可。结构态磁共振脑影像的易采集性使得从较大样本量上研究大脑结构的性别差异成为可能。

性别差异在大脑结构上的表现一直是研究的热点问题，更全面的理解人类大脑结构的性别差异有助于解释男性和女性的大脑在风险倾向和抗风险能力方面为何不同以及定制不同的干预方案。许多精神疾病的患病率，发病年龄和症状学在男性和女性之间存在显著差异(Central Brain Tumor Registry of the United States, 2012)，例如：女性患阿尔兹海默症(Mazure & Swendsen, 2016)，焦虑障碍(Baron-Cohen et al., 2011)，抑郁症(Bao & Swaab, 2010)和神经性厌食症(Rutter et al., 2003)概率高于男性，而男性更容易患上自闭症谱系障碍(Baron-Cohen et al., 2011)，精神分裂症(Aleman et al., 2003)和阅读障碍(Arnett et al., 2017)。此外，性别差异在心理特质和行为水平上也有所体现，例如：男性在心理旋转任务(Maeda & Yoon, 2013)和身体攻击(Archer, 2004)上的平均水平要高于女性，而女性在自我报告中表明相比于事物，其对人更感兴趣(Su et al., 2009)，此外在人格特征中的神经质(Schmitt et al., 2008)，宜人性(Costa et al., 2001)上的平均水平要高于男性。性别作为影响人类认知和行为的重要因素，大脑作为认知和行为表现的基础，大脑结构和功能上的性别差异的研究受到认识神经科学领域的广泛关注。此外，大脑结构研究作为大脑功能研究的基础，我们有必要对大脑结构的性别差异进行深入研究，为后续大脑功能的性别差异的研究奠定结构基础。

在大脑结构的研究中通常使用基于体素的形态测量方法(VBM)，基于体素的形态测量方法是神经解剖学方法的一种，它通过将每幅大脑图像配准到标准模板上，从而消除人与人之间大脑解剖结构上的大部分巨大差异。然后对大脑图像进行平滑处理，使每个体素都能代表它自身及周围体素的平均值，最后比较大脑在每个体素上的图像体积。与传统的形态测量方法相比，基于体素的形态测量能对大脑进行全面的测量，可以比较具体结构的差异。常用的基于体素的形态测量方法软件有 Statistical Parametric Mapping (SPM), Computation Anatomy Toolbox (CAT12), FMRIB Software Library (FSL)和 FreeSurfer 等。

之前的很多研究探讨了样本量和年龄对大脑结构的性别差异的影响，比如 Ritchie 及其同事的研究中探讨了在大样本数据下性别差异在大脑结构和功能上的表现，Chen 及其同事的研究中控制了年龄的变化探讨成年健康被试大脑结构的性别差异，Ruigrok 等人的研究在元分析的基础上探讨了人类大脑结构的性

别差异。近年来对大脑结构的研究越来越趋于大样本，因此也越来越依赖自动化处理软件平台来对数据进行预处理来减少人工处理造成的不确定性，从而研究大脑结构与功能，大脑结构与行为之间的关系。然而目前大脑结构性别差异研究结果不一致的现状，说明我们可能忽视了处理软件对结果的影响，因此本文在前人的研究基础上进行综述，论述在不同的软件下进行基于体素的形态学测量，健康被试性别差异在大脑结构上的具体表现。

2. 不同处理平台下大脑结构的性别差异

2.1. SPM 下大脑结构的性别差异

SPM 是分析脑成像数据序列的软件，主要用于功能磁共振成像，结构磁共振成像，正电子发射计算机断层成像，单光子发射计算机断层成像和脑电图图像的分析等。在分析结构磁共振图像时一般步骤(Ashburner & Friston, 2000)为：1) 空间归一化，将所有 T1 图像归一化到同一个立体定向空间。通过将每幅图像配准到相同模板，最小化它们之间的差平方和残差实现。2) 利用改进的混合模型聚类分析技术，将归一化后的图像分割成灰质，白质和脑脊液。对得到的灰质图像使用各向同性高斯核进行平滑处理。3) 将平滑处理后得到的灰质图像用于统计分析，定位并推断组间差异。

Chen 及其同事(Chen et al., 2007)研究了 411 名年龄在 44~48 岁之间的健康男女大脑结构的灰质区域的性别差异，使用 SPM2 对大脑结构进行基于体素的形态测量，将年龄，利手，受教育年限和总的颅内体积作为协变量。研究发现男性总的大脑体积，灰质体积，白质体积和脑脊液均大于女性。对于局部灰质体积，男性在中脑，左颞下回，右枕舌回，右颞中回，双侧小脑半球的灰质体积大于女性，女性在后扣带回皮层，背侧(BA24)，前扣带回皮层，背侧(BA32)，左扣带回(BA24)和右顶下小叶的灰质体积大于男性。

D. Good 及其同事(Good et al., 2001)对 465 名健康成年人使用基于体素的形态测量探讨了大脑的不对称性以及性别和利手对大脑结构的影响。使用 SPM99 对大脑结构进行基于体素的形态测量，并将年龄和利手作为协变量，分别探讨其对大脑结构的性别差异的影响。其中性别差异对大脑结构差异的影响主要表现在：男性总的大脑体积，灰质体积和白质体积，脑脊液大于女性。男性在杏仁核，海马体，嗅内皮层和嗅周皮层，小脑前叶和左前颞上回的灰质体积显著大于女性，女性在右侧颞中，眶外侧，左侧海马旁回，右侧颞横部和额下回，右侧颞平面，右顶下和扣带回，左颞上沟边缘和中央沟边缘的灰质体积大于男性。

2.2. CAT12 下大脑结构的性别差异

CAT12 是基于 SPM 的扩展工具包，常用于基于体素的形态测量分析大脑结构的变化。相比于 SPM，CAT12 在基于体素的形态测量上有更多的优势，比如：CAT12 使用内部插值进行计算，在低分辨率图像和各向异性图像中也可以得到更可靠的结果；使用两种去噪方法，在图像分割时更具有鲁棒性；在偏差校正时使用线性配准去改进原始的 SPM 分割；分割时不需要组织概率图的先验知识等。其一般处理步骤为：1) 校正 T1 图像的磁场不均匀性，使用 DARETL 算法进行空间平滑处理。2) 将大脑图像分割成灰质，白质和脑脊液。采用马尔可夫随机场(MRF)模型和部分容积效应提高分割质量。3) 分割得到的灰质图像使用高斯核进行平滑，得到最终用于统计的结果图像。此外 CAT12 会自动进行质量检测并生成质量评定指数(IQR)，可用于检查图像分割质量或作为后续统计分析的协变量。

Lotze 及其同事(Lotze et al., 2019)研究了 2838 名健康男女大脑结构的性别差异是否具有独立样本可重复性以及皮层上大脑结构灰质体积的性别差异，使用 CAT12 对大脑结构进行基于体素的形态测量，并将年龄和总的大脑体积作为协变量。发现男性在海马旁回，海马体，杏仁核，双侧丘脑，颞极，壳核，

梭状回, 前小脑半球, 枕区, 前运动皮层的灰质体积大于女性, 女性在腹外侧前额叶皮层, 内外侧眶额叶皮层, 前扣带皮层, 额极, 背外侧前额叶皮层, 侧枕叶, 右侧颞横回, 背外侧前额叶皮质, 后脑岛, 下顶叶, 楔前叶, 上顶叶, 颞上沟, 后小脑和右侧丘脑的灰质体积大于男性。同时发现海马体与年龄相关, 年轻男性在前下海马体的灰质体积大于年轻女性, 年长女性在后海马体的灰质体积大于年长男性。

2.3. FSL 下大脑结构的性别差异

FSL 是一款全面的可用于分析大脑功能磁共振成像, 结构磁共振成像和弥散张量成像的软件。FSLVBM 可用于研究多个群体之间的局部灰质体积的体素差异, 由于它不需要关于灰质可能存在差异位置的先验知识, 且不存在操作依赖性, 所以它是无偏差的。但 FSLVBM 同时也存在一定的局限性, 例如: 有时无法确定得到的结果是灰质有效厚度减少或萎缩的结果, 或者是不同旋回模式的间接反映等。其一般处理步骤为: 1) 使用脑提取工具 BET 删除 T1 图像中的非脑部组织, 获得脑提取图像。2) 基于脑提取图像, 使用自动分割工具 FAST 进行组织类型分割, 将所有图像分割成灰质, 白质和脑脊液。将分割后的灰质图像使用线性仿射配准工具 FLIRT 将灰质与 ICBM-152 模板进行仿射对齐, 然后拼接平均, 最后生成用于具体研究的模板。3) 使用非线性配准工具 FNIRT 将所有灰质图像配准到生成的用于具体研究的模板上, 进行高斯平滑, 得到用于统计的最终结果。

英国生物样本库项目采集了 5126 名参与者的影像数据, Ritchie 及其同事(Ritchie et al., 2018)研究发现性别差异在总的大脑体积, 皮层下结构, 皮层厚度, 白质, 静息态连接和认知测试方面的不同。使用 FSLVBM 对大脑结构进行基于体素的形态分析, 将年龄和种族, 总的大脑体积, 体重作为协变量, 分别研究其对大脑结构性别差异的影响。研究发现男性总的大脑体积, 灰质体积, 白质体积和 14 个皮层下结构体积均大于女性, 其中皮层下结构包括: 双侧海马体, 双侧伏隔核, 双侧杏仁核, 双侧尾状核, 双侧背侧苍白球, 双侧壳核和双侧丘脑。当将总的大脑体积作为回归变量对每个皮层下结构进行回归后发现双侧海马体, 双侧尾状核和双侧丘脑的性别差异不再具有统计学意义, 且女性双侧伏核体积大于男性。

3. 结论

在使用 SPM 和 CAT12 软件对不同人群的大脑结构进行基于体素的形态测量分析的前人研究中, Lotze 和 D. Good 的研究结果均显示男性在杏仁核, 海马体的灰质体积大于女性, 女性在颞横回的灰质体积大于男性。D. Good 和 Chen 的研究结果显示男性在小脑, 颞回的灰质体积大于女性, 女性在扣带回, 顶叶的灰质体积大于男性。此外, Lotze 等人的研究主要发现女性在前额的灰质体积大于男性, 男性在颞前内侧的灰质体积大于女性, 这与 Chen 及其同事发现的男性在中脑, 左侧颞下回, 右侧枕舌回等的灰质体积大于女性和女性在后扣带皮层, 背侧扣带皮层和右下顶叶的灰质体积大于男性的研究结果一致。

在对比 SPM 和 FSL 软件下基于体素的形态测量分析性别差异在大脑结构上的表现的前人研究中, Lotze 和 Rithie 的研究发现男性在海马体, 杏仁核和硬膜上的灰质体积大于女性, Lotze 等人发现女性左侧丘脑的灰质体积大于男性, 而在 Rithie 等人的研究中男性双侧丘脑灰质体积均大于女性, 且除了伏状核外没有发现女性灰质体积大于男性的区域, Lotze 及其同事和 Chen 及其同事等人的研究中没有发现女性伏状核的灰质体积大于男性。此外, 在与年龄相关的研究中, 对总的大脑体积进行校正后, Lotze 及其同事的研究发现男性双侧海马体体积增加而 Rithie 及其同事的研究没有发现海马体存在性别差异。

从上可以看出 SPM 和 CAT12 处理下得到的大脑结构的性别差异的研究结果具有较高的一致性, 这可能是因为本身 CAT12 是 SPM 的拓展软件, 在很多处理步骤的算法上是相同的, 其结果差异可能是由于被试年龄, 男女不同的激素水平, 总的大脑体积, 利手和体重等因素引起。CAT12 和 SPM 与 FSL 处理结果在男性灰质体积较大区域表现出相似性, 但在女性灰质体积较大区域, CAT12 和 SPM 得到了较

多结果而FSL仅得出在伏状核区域女性灰质体积大于男性。相比FSL,SPM和CAT12得到了更多的结果,这种差异可能是由于内部算法或者参数值设置不同和阈值差异引起。

目前在关于男女大脑结构上的性别差异的研究中,其结果在总体水平上呈现一致性,比如男性总的大脑体积,灰质体积,白质体积和脑脊液均大于女性,但在皮层上大脑结构或皮层下大脑结构等更细微的大脑结构上得到的结果不具备可重复性和一致性,除了处理软件的差异之外,还有很多其它原因可能会影响结果,例如:样本年龄差距较大,男女大脑结构在与年龄相关的变化中表现不一致;研究方法不同,有的研究会将总的大脑体积,年龄,体重等作为协变量考虑,有的研究仅考虑大脑结构本身的差异。

4. 目前研究的局限性和展望

大脑结构的性别差异是由复杂的基因和环境因素共同引起的。本文我们比较了不同软件下健康被试大脑结构性别差异的研究结果,得出了基本结论——男性大脑总体上大于女性,但是也存在以下几点问题有待未来研究解决:1)目前对健康被试大脑结构的性别差异的研究较少,特别是使用FSLVBM对大脑结构性别差异的研究。2)无法控制被试年龄、总的颅内体积等相关变量对结果的影响。3)目前的结论无法说明哪种基于体素的形态测量软件更适合用于大脑结构的研究。因此,在之后的研究中应该尽可能控制被试年龄、总的颅内体积、平滑核大小等相关变量使用不同的分析软件对大脑结构的性别差异进行更细致的比较,更深入的比较软件算法差异,进一步得出哪种分析软件的分析结果更具稳定性和一致性。

参考文献

- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence from Meta-Analysis. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 565-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Archer, J. (2004). Sex Differences in Aggression in Real-World Settings: A Meta-Analytic Review. *Review of General Psychology*, *8*, 291-322. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.8.4.291>
- Arnett, A. B., Pennington, B. F., Peterson, R. L., Willcutt, E. G., DeFries, J. C., & Olson, R. K. (2017). Explaining the Sex Difference in Dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*, 719-727. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12691>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, *11*, 805-821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Bao, A. M., & Swaab, D. F. (2010). Sex Differences in the Brain, Behavior, and Neuropsychiatric Disorders. *Neuroscientist*, *16*, 550-565. <https://doi.org/10.1177/1073858410377005>
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Knickmeyer, R. (2011). Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? *PLoS Biology*, *9*, e1001081. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001081>
- Central Brain Tumor Registry of the United States (2012). *Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008*. <http://www.cbtrus.org>
- Chen, X., Sachdev, P. S., Wen, W., & Anstey, K. J. (2007). Sex Differences in Regional Gray Matter in Healthy Individuals Aged 44-48 Years: A Voxel-Based Morphometric Study. *NeuroImage*, *36*, 691-699. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.063>
- Costa, P. T., Terracciano, A., & McCrae, R. R. (2001). Gender Differences in Personality Traits across Cultures: Robust and Surprising Findings. *Journal of Personality and Social Psychology*, *81*, 322-331. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.81.2.322>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, *14*, 21-36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Lotze, M., Domin, M., Gerlach, F. H., Gaser, C., Lueders, E., Schmidt, C. O., & Neumann, N. (2019). Novel Findings from 2,838 Adult Brains on Sex Differences in Gray Matter Brain Volume. *Scientific Reports*, *9*, Article No. 1671. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38239-2>
- Maeda, Y., & Yoon, S. (2013). A Meta-Analysis on Gender Differences in Mental Rotation Ability Measured by the Purdue Spatial Visualization Tests: Visualization of Rotations (PSVT:R). *Educational Psychology Review*, *25*, 69-94. <https://doi.org/10.1007/s10648-012-9215-x>
- Mazure, C. M., & Swendsen, J. (2016). Sex Differences in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *The Lancet Neurology*

- gy, 15, 451-452. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00067-3)
- Ritchie, S. J., Cox, S. R., Shen, X., Lombardo, M. V., Reus, L. M., Alloza, C. et al. (2018). Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cerebral Cortex*, 28, 2959-2975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109>
- Rutter, M., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2003). Using Sex Differences in Psychopathology to Study Causal Mechanisms: Unifying Issues and Research Strategies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 1092-1115. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00194>
- Schmitt, D. P., Realo, A., Voracek, M., & Allik, J. (2008). Why Can't a Man Be More Like a Woman? Sex Differences in Big Five Personality Traits across 55 Cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 94, 168-182. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.94.1.168>
- Su, R., Rounds, J., & Armstrong, P. I. (2009). Men and Things, Women and People: A Meta-Analysis of Sex Differences in Interests. *Psychological Bulletin*, 135, 859-884. <https://doi.org/10.1037/a0017364>