

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.03.001

基于定量磁化率成像的脑发育及老化研究进展

乐濠源¹, 贺娜英², 严福华², 魏红江¹

(1. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200030)

【摘要】铁元素和髓鞘的变化间接反映了大脑结构与功能的改变, 并与多种神经退行性疾病相关。在脑发育及老化过程中, 铁元素沉积和髓鞘形成与脱落的过程会引起脑组织磁化率数值的改变。定量磁化率成像 (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM) 是一种基于梯度回波 (Gradient Recalled Echo, GRE) 序列对磁化率进行定量的磁共振成像手段, 可定量脑灰质中铁元素的沉积和脑白质中髓鞘的含量。有研究表明, 可以基于 QSM 图像用指数和泊松函数拟合脑发育过程中铁元素与髓鞘的发展轨迹, 得到与组织学等其他定量手段相似的结论。在此基础上, 研究人员构建了基于 QSM 图像的全年龄脑图谱, 为研究铁元素和髓鞘在脑老化及神经退行性疾病中的作用提供了基础。该文介绍了 QSM 成像原理及其在脑发育及老化定量研究中的最新进展。

【关键词】定量磁化率成像; 铁元素沉积; 髓鞘形成与脱落; 全年龄脑图谱; 脑发育及老化

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

文章编号: 1674-1242 (2023) 03-0217-09

Advances in Brain Development and Aging Based on Quantitative Susceptibility Mapping

LE Haoyuan¹, HE Naying², YAN Fuhua², WEI Hongjiang¹

(1. School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

2. Department of Radiology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Changes of iron and myelin content in the brain can indirectly indicate alterations in brain function and are often associated with various neurodegenerative diseases. The processes of iron deposition and myelination/demyelination are known to occur during brain development and aging, and are often accompanied by changes in susceptibility of brain tissue. One method for quantifying such changes is Quantitative Susceptibility Mapping (QSM), which is a magnetic resonance imaging technique based on Gradient-Recalled Echo (GRE) sequences to measure tissue susceptibility. QSM can be used to quantify the deposition of iron in the gray matter and myelination/demyelination in the white matter. The trajectory of iron and myelin during brain development can be modeled using exponential and poisson functions based on QSM images, which can yield results consistent with other quantitative tools such as histological quantification. Based on this methodology, researchers have constructed a longitudinal atlas from QSM images, which provides a basis for exploring the role of iron and myelin in brain aging and neurodegenerative diseases. In this review, we first introduce the principle of QSM and its applications to the studies of brain development and aging.

【Key words】 Quantitative Susceptibility Mapping (QSM); Iron Deposition; Myelination/Demyelination; Longitudinal Atlas; Brain Development and Aging

收稿日期: 2023-08-01

作者简介: 乐濠源 (2001—), 男, 浙江省人, 本科生, 从事磁共振方面研究。

通信作者: 魏红江, 男, 上海交通大学生物医学工程学院副教授, 博士生导师。

0 引言

随着年龄的增长,脑组织的结构、组成成分和功能会发生改变,这会导致组织本身磁化率数值的改变。其中,铁元素含量的变化是导致大部分脑深部核团区域磁化率改变的主要原因。目前,已有研究^[1]和尸检报告^[2]表明,相对于青少年,老年人的大脑中有更多的铁元素沉积。铁是人体必需的元素之一,在青少年阶段,铁元素不足会对大脑发育产生不利影响^[3]。但对于老年人群,铁元素过度积累又有诱发神经退行性疾病的风险。在患有阿尔茨海默病^[4]、亨廷顿舞蹈症和帕金森病^[5,6]的老年患者中,都发现了铁元素过量沉积的证据。因此,在大脑发育及老化过程中,对铁元素含量的定量测量具有重要意义,可以为脑区分割和神经退行性疾病诊断提供参考。

而在白质中,由于铁元素含量相对较低,髓鞘成为决定白质内磁化率的关键因素,使得白质纤维表现出与灰质纤维不同的磁化特性。这一结论已经在动物实验中得到证实。Liu 等^[7]的研究发现,轴突代偿性震颤的转基因小鼠由于髓鞘的缺失,灰质和白质之间在定量磁化率成像(Quantitative Susceptibility Mapping, QSM)影像上几乎完全失去了磁化率对比。Lee 等^[8]的研究也表明,在药物导致的髓鞘丧失的小鼠中,磁化率数值显著降低。另外,在脑发育及老化过程中,髓鞘在幼年时形成、在老年时脱落的规律也已经被广泛报道。这些结果说明,磁化率在研究髓鞘形成和脱落的过程中具有重要意义,可以解释髓鞘随年龄变化的趋势。

然而,目前常用的磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)手段较难反映出铁元素和髓鞘在不同脑区间的差异。例如,T1 加权磁共振成像主要利用了水中氢核的弛豫特性,虽然能够很好地区分大脑皮层中的白质和灰质,但对富铁的脑深部灰质(Deep Gray Matter, DGM)缺乏对比。QSM 和磁共振 R2*成像是两种常见的基于梯度回波(Gradient Recalled Echo, GRE)序列^[9,10]的成像手段,对组织之间的磁化率差异敏感^[11],可用于反映铁含量的差异。磁共振 R2*成像除了与铁元素含量有关,还受到含水量、回波时间和磁场强度等诸多因素的影响,而 QSM 成像受其他因素影响小,能够更好地反映铁元素的变化。

本文将介绍 QSM 的基本成像原理,并利用 QSM 对白质和灰质中铁含量随年龄变化的趋势进行分析。在此基础上,介绍基于 QSM 的脑图谱及其在脑区分割和神经退行性疾病诊断方面的意义。

1 QSM 的基本成像原理

QSM 是一项新兴的用于定量测量生物组织磁化率的磁共振成像技术。在脑组织中,特别是在脑深部灰质中,磁化率主要由铁元素的含量决定。QSM 可以通过测量磁化率来估计不同脑区中铁元素的含量,并为脑老化和脑疾病研究提供依据。与传统的磁共振成像技术不同,QSM 并没有对图像幅值进行加权,而是根据回波信号的相位信息反演磁化率的大小。图像重建过程具体可以分为相位解缠绕、背景场去除和磁化率反演 3 个步骤^[12,13],如图 1 所示。

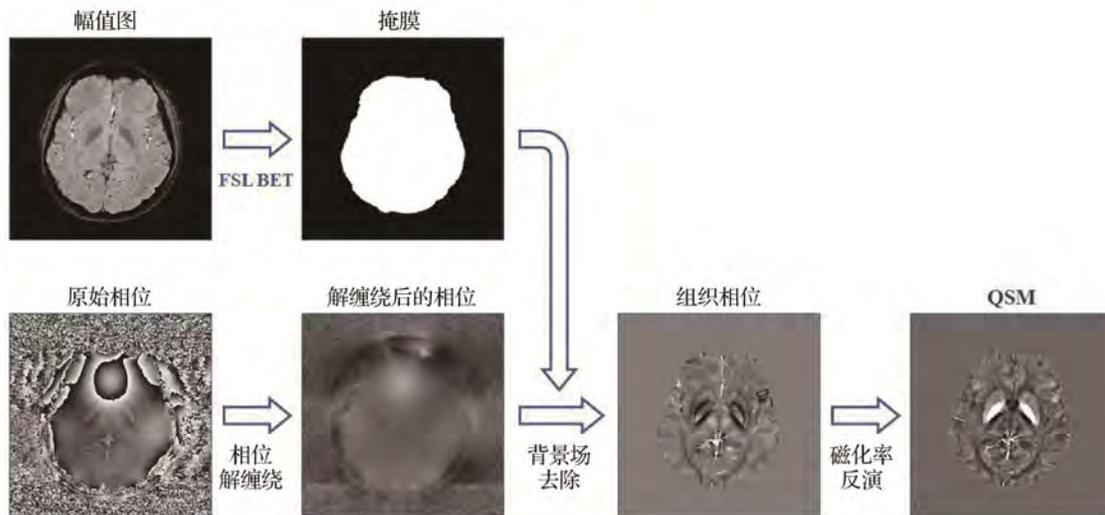


图 1 QSM 图像重建流程

Fig.1 QSM reconstruction pipeline

相位解缠绕的方法有拉普拉斯法^[14]和区域生长法^[15]等。拉普拉斯法将拉普拉斯算子作用于未解缠绕的相位，使其转化为解缠绕形式：

$$\nabla^2 \phi = \nabla \cos \phi_w \nabla^2 \sin \phi_w - \sin \phi_w \nabla^2 \cos \phi_w$$

由于拉普拉斯法可以通过快速傅里叶变换实现，因此计算速度较快，但存在过度平滑的风险。与拉普拉斯法相比，区域生长法通过逐点处理来进行解缠绕，虽然降低了效率，但在相位变化较明显的区域往往有更好的效果。

背景场是由磁场不均匀等因素引起的，能否准确地去除背景成分对接下来的磁化率反演十分重要。最经典的去除背景场的方法是基于磁场物理特性的复杂调和伪影去除 (Sophisticated Harmonic Artifact Reduction for Phase Data, SHARP) 法^[16-18]。SHARP 法认为背景场具有球面均值特性，并用调和函数对其进行描述，再用脑掩模图像去除大脑边缘附近不可靠的卷积结果，最后通过去卷积来补偿由球形滤波引起的局部场变化造成的信号损失。SHARP 法的精度与卷积核的大小和去卷积过程中的正则化参数有关，通过调节参数，可以得到较为理想的结果。

磁化率反演是 QSM 中最重要的步骤，可以分为多向法和单向法两类。通过多方向采样来计算磁化率 (Calculation of Susceptibility through Multiple Orientation Sampling, COSMOS) 在理论上非常有效，能较好地抑制重建图像中的伪影，但同时采集多个方向的数据在临床上较难实现。而单向法更加实用，常用的单向法有阈值截断 (Truncated K-space Division, TKD) 法^[19]和总变分 (Total Variation, TV) 法^[1]。TKD 法是一种基于傅里叶空间的阈值处理方法，运算量较小，但阈值选取不当容易给图像引入伪影。TV 法则是一种空间域方法，通过引入正则项并利用最优化解法来重建磁化率图像。由于 TV 法利用了先验信息，因此不容易产生伪影，但迭代算法增加了计算量与运算时间。

为了研究脑发育及老化的过程，在重建 QSM 图像后，还应对感兴趣的脑区进行分割，再将获得的磁化率数据代入先验模型中进行拟合，并对所得结果进行统计分析，以确定其显著性。接下来将具体介绍利用 QSM 在脑发育及老化领域取得的研究进展。

2 铁元素沉积

铁元素是 DNA、髓鞘和神经递质合成过程中的重

要辅助因子，对神经元的氧化代谢具有调节作用^[20]。铁元素在大脑中的分布并不均匀，其中脑深部灰质的铁元素浓度较高^[21]。如图 2 所示，尸检结果表明，随着年龄的增长，人体内铁元素的平衡遭到破坏，这将导致大脑内铁元素的沉积，并存在诱发细胞氧化损伤的风险。在脑老化过程中，铁元素的沉积与脑区位置密切相关。例如，在白质中只能观察到少量铁元素被清除，但在灰质中，铁元素含量则随着年龄的增长而增加，表现出较大的相关性^[22]。

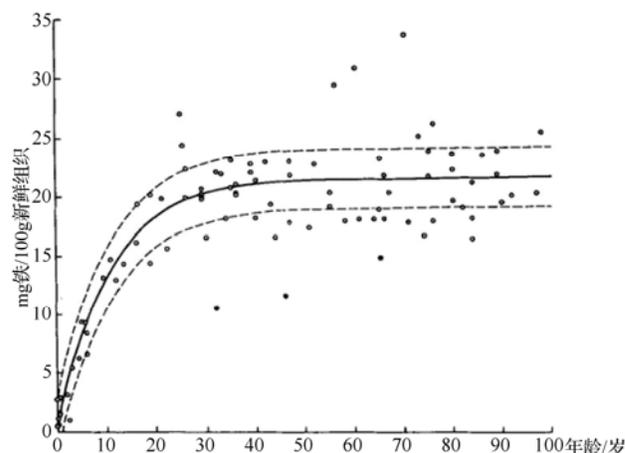


图 2 苍白球的磁化率随年龄变化的趋势^[21]

Fig.2 Variation of susceptibility in pallid spheres^[21]

在所有脑区中，脑深部灰质中的铁元素沉积最为显著，这对我们理解脑发育及老化的深层机制有着重要意义。因为脑深部灰质的磁化率主要由铁元素含量决定，且两者近似呈线性关系，所以磁化率可潜在地用作脑深部灰质铁元素沉积的影像标记物，并通过 QSM 进行定量分析。目前已有多项研究对铁元素沉积的特点进行了阐述，基于先验理论^[2]，往往使用指数函数对铁元素沉积进行拟合：

$$\chi = \alpha(1 - \exp[-\beta \times \text{age}]) + \gamma \quad (1)$$

式中， χ 表示磁化率， α 、 β 、 γ 是组织特异性参数。

Li 等^[23]研究发现，在整个生命周期中，脑深部灰质的磁化率呈显著的指数级增长，增长率为 0.07 ~ 0.13 ppm，远大于大脑皮层磁化率的变化量。这一结果与 Hallgren 等^[2]报道的铁元素沉积规律一致。

图 3 显示了在 6 个脑深部核团 (①PU: 壳核; ②GP: 苍白球; ③CN: 尾状核; ④RN: 红核; ⑤SN: 黑质; ⑥DN: 齿状核) 中，磁化率随年龄变化的趋势。总体而言，婴儿脑深部核团的磁化率接近零，在出生后的前 10 年迅速上升，这说明大脑在发育过程中需要摄取

大量铁元素，铁元素在神经元发育与成熟过程中起着重要的调节作用。而在 50 岁左右，磁化率的变化趋于平稳，但仍然保持小幅增长。另外，不同核团的磁化率变化趋势也有明显不同。例如，GP 的磁化率在 20~30 岁时达到平台期，而 PU 和 CN 的磁化率在 80 岁（本研究的最大年龄）时仍继续增加，潜在表明了不同灰质核团在生理功能上存在差异。

图 4 直观地反映了 PU 和 GP 中磁化率的变化。5 岁时，内外部 GP 可以很好地区分，并且在 PU 或 GP 内未观察到明显的异质性。27 岁时，内外部 GP 无法区分，PU 内磁化率数值分布具有一定程度的不均匀性。将正常状态下的铁元素变化规律与病理状态下的异常铁元素沉积相比较，有望为神经退行性疾病的诊断与预防提供新的依据。

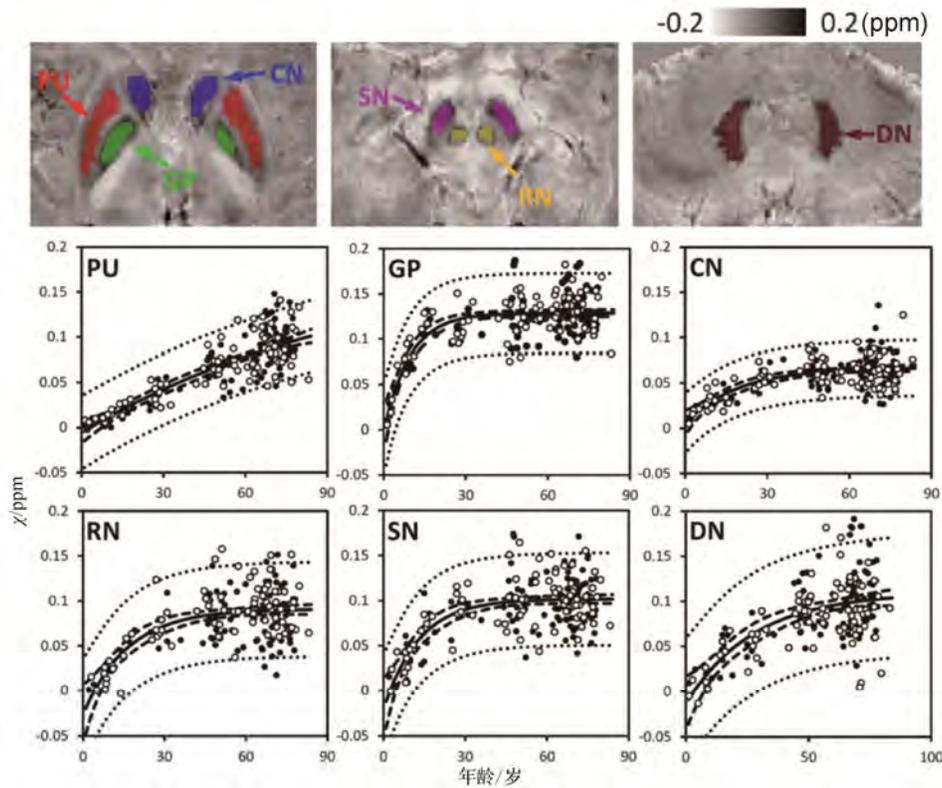


图 3 脑深部灰质核团的磁化率随年龄变化的趋势^[23]

Fig.3 The age-dependent pattern of susceptibility in deep gray matter^[23]

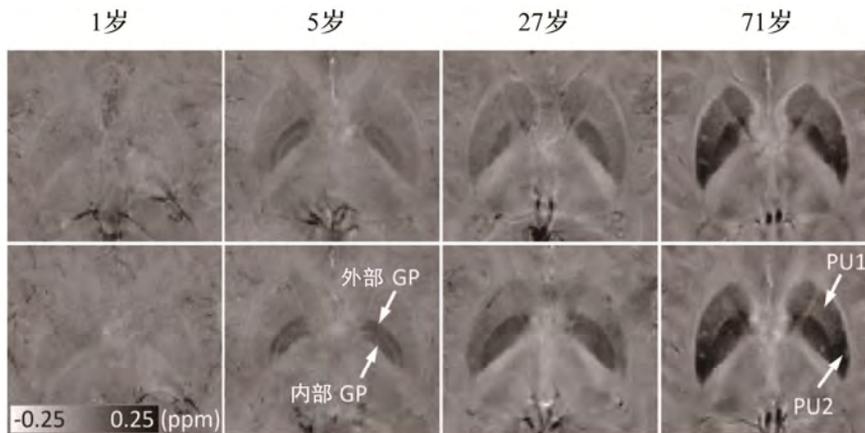


图 4 PU 和 GP 的磁化率随年龄变化的趋势^[23]

Fig.4 The age-dependent pattern of susceptibility in PU and GP^[23]

综合比较目前已有的研究方法,由于伦理的限制,解剖学手段难以获得足够的样本数据,且没有空间定位能力。磁共振 R2*成像容易受到其他因素的干扰,在部分脑区不能很好地反映铁元素含量随年龄变化的趋势。而 QSM 的成像难度相对较低,能够获得更多的样本,减小随机误差。原理上,磁化率更能反映灰质中铁元素含量的变化,两者近似呈线性关系,因此 QSM 能够得出比磁共振 R2*成像更可靠的结论。

3 髓鞘的形成和脱落

髓鞘是包裹在白质神经元轴突外的结构,在中枢神经系统中由少突胶质细胞形成,起绝缘作用,也是造成脑深部灰质和白质磁化率差异的主要原因。在白质中,铁元素的含量较低,磁化率的大小由髓鞘决定,整体表现出抗磁性。研究显示,随着大脑的成熟,白质区域的磁化率首先降低,即抗磁性越发凸显,然后随着大脑的老化单调地增加。这与髓鞘在幼年时形成、在老年时脱落的生理机制^[24]是一致的。

研究者已经提出了多种分析模型来拟合白质纤维随年龄变化的趋势,包括二次函数^[25]、泊松函数^[26]和三次函数^[27]等。由于磁化率随年龄变化曲线的不对称性, Li 等^[23]选择泊松函数进行拟合:

$$\chi = A \times \text{age} \times \exp\left(-\frac{\text{age}}{B}\right) + C \quad (2)$$

图 5 显示了 3 段白质纤维 (①IC: 内囊; ②SCC: 胼胝体压部; ③OR: 视放射) 的磁化率随年龄变化的趋势。可以看出,所有白质纤维的磁化率均为负数,这与髓鞘抗磁性的结论一致。总体而言,随着年龄的增长,白质纤维的磁化率表现出先减小后增大的趋势,分别对应了幼年时髓鞘的形成和老年时髓鞘的脱落。在 SCC 和 OR 中,磁化率在 20 岁晚期至 30 岁早期达到最小值。在 IC 中,磁化率从 1 岁到 30 岁迅速下降,然后下降速度逐渐减慢,并在 45 岁左右达到最小值。这些结果在一定程度上说明了白质纤维在成年后会继续发育。

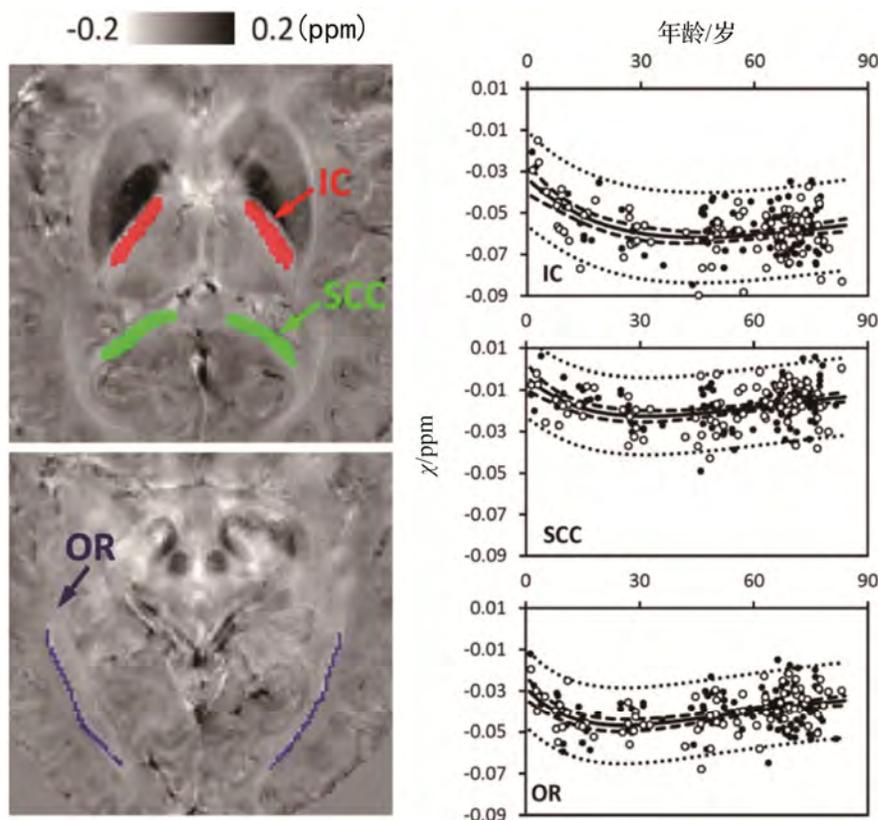


图 5 白质纤维的磁化率随年龄变化的趋势^[23]

Fig.5 The age-dependent pattern of susceptibility in white matter^[23]

另一种衡量白质纤维随年龄变化趋势的磁共振成像技术是弥散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI)。DTI 根据水分子的扩散运动进行成像, 间接地

测量白质纤维的方向性和完整性, 是目前分析白质纤维轴突的常用手段, 研究人员对 QSM 与 DTI 的结果进行了对比, 如图 6 所示。

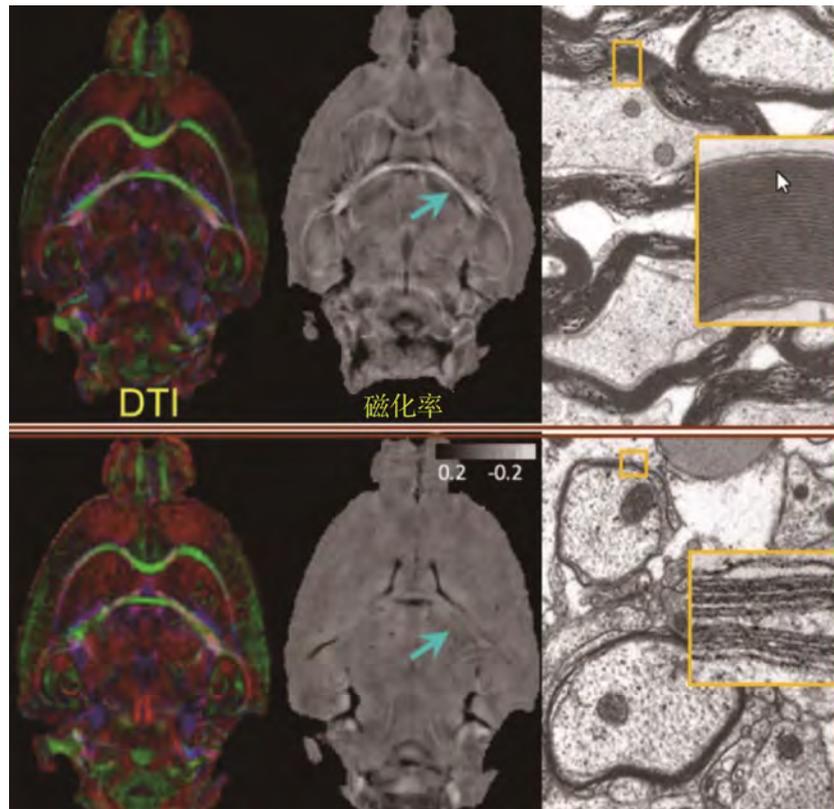


图 6 正常小鼠与无髓鞘小鼠的 QSM 与 DTI 图像^[28]

Fig.6 QSM and DTI images of normal and unmyelinated mice^[28]

QSM 显示出与 DTI 存在一定的差异, 这与两种影像的成像物理机理有关。DTI 利用弥散系数进行成像, 主要反映轴突的完整性和髓鞘对水扩散的障碍, 而 QSM 对髓鞘的磁化具有特异性。两者虽然都与白质纤维的发育程度和成熟程度有关, 但在时间上并不完全同步, 分别描述了白质纤维微观结构变化的不同方面。

4 利用 QSM 构建全年龄脑图谱

全年龄脑图谱在理解人类大脑的演变中发挥着重要作用, 但目前常用的脑图谱大多基于 T1 加权图像^[29-31], 虽然能较好地反映皮层结构, 但对脑深部灰质缺乏对比。Zhang 等^[32]将 QSM 图像和已有的 T1 加权脑图谱相结合, 不但提高了脑深部结构的对比度, 还对各脑区的磁化率进行了定量测量。新的全年龄脑图谱拓展了 QSM 在脑区分割和脑老化研究中的应用, 可作为研究脑老化过程中灰质铁沉积和白质脱髓鞘的模板。

全年龄脑图谱的构建可以分为组内配准和组间配准两步。第一步, 对同一年龄组内不同受试者的 QSM (T1w) 混合图像进行配准, 形成年龄特异性的脑图谱空间。第二步, 对特定年龄的脑图谱进行配准, 再将各年龄段的脑图谱进行组合。具体构建流程如图 7 所示, 结果如图 8 所示。

脑图谱构建完成后, 研究人员分 3 步对脑区进行了分割, 如图 9 所示。首先, 将 MNI 空间中的 T1 加权图像配准到全年龄脑图谱空间。其次, 将得到的变形场应用于已有的脑图谱, 创建皮质分割图和白质分割图。最后, 在 QSM 图谱中绘制感兴趣区域 (Region of Interest, ROI), 并与上一步所得的皮质分割图和白质分割图相结合, 生成全脑 QSM 分割图。利用所得的脑图谱进行脑区分割。这一方法在保证分割准确性的同时, 大大提高了分割效率, 特别是在儿童 QSM 图像分割方面表现出较高的优越性。

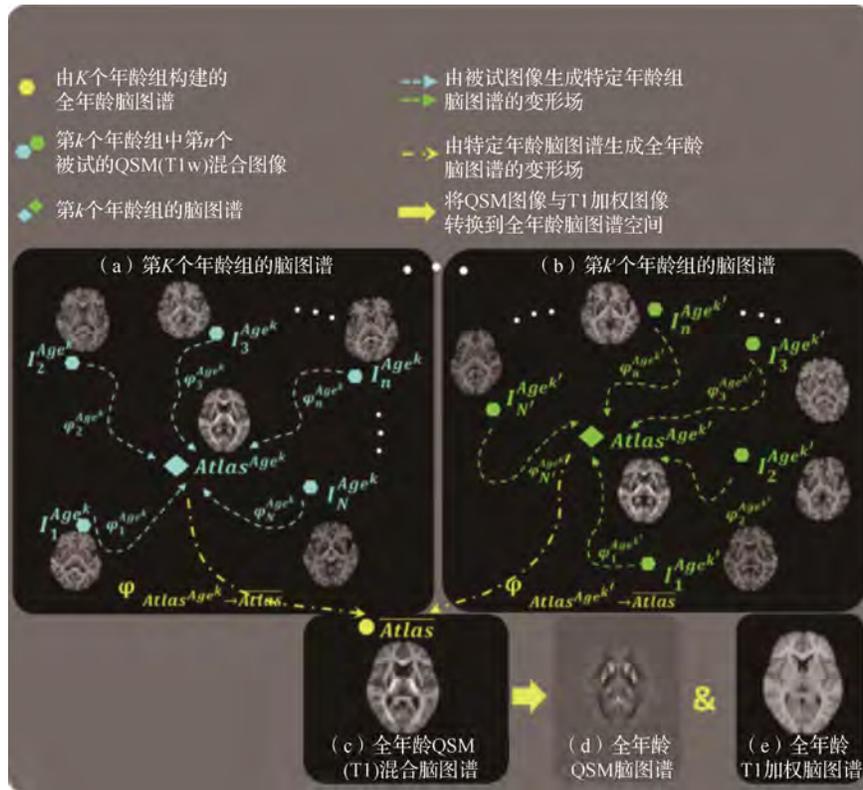


图 7 全年龄脑图谱构建流程^[32]

Fig.7 Outline of the two-step group-wise registration for longitudinal QSM atlas construction^[32]

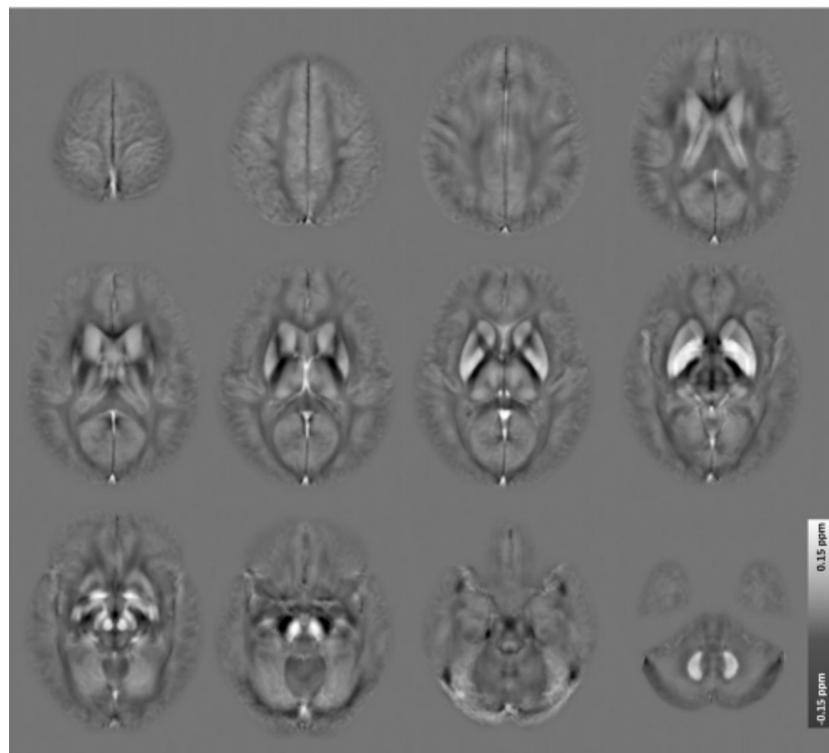


图 8 全年龄脑图谱^[32]

Fig.8 Construction of the longitudinal atlas^[32]

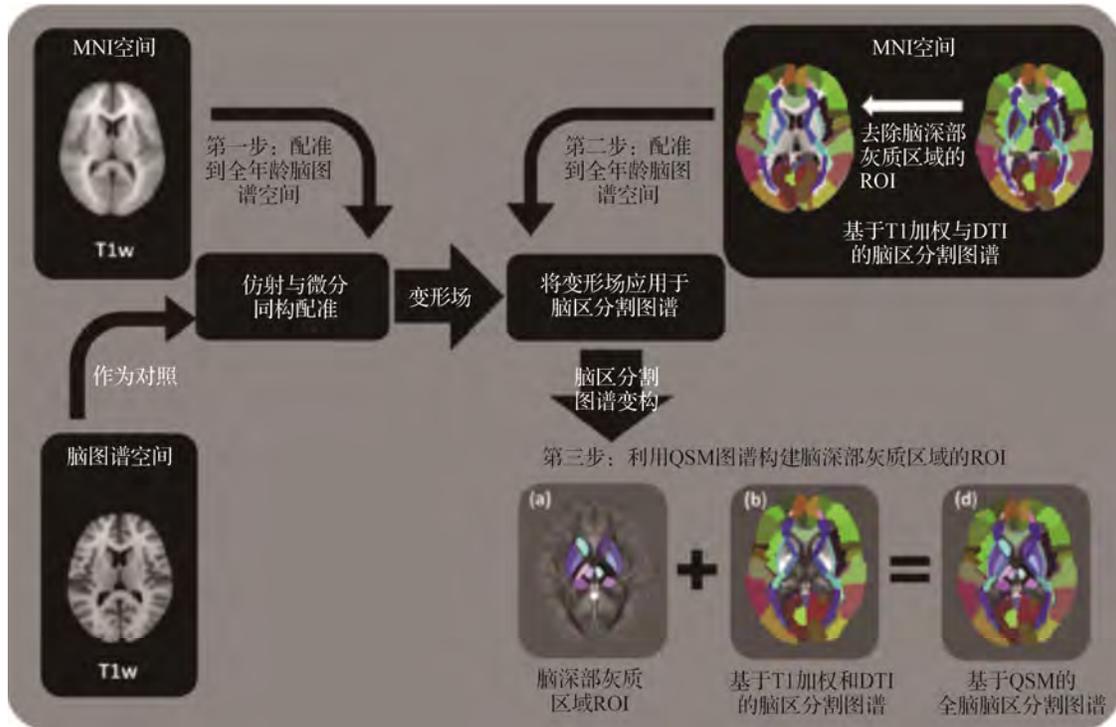


图 9 全脑 QSM 分割图构建流程^[32]

Fig.9 Flow chart for creating longitudinal QSM atlas parcellation map^[32]

研究人员用所得的脑图谱对 3 个脑深部核团(PU、GP 和 CN)进行了分析,得到了与 Li 等^[23]一致的结论, 3 个核团的磁化率均随年龄呈指数级增长。在婴儿和儿童中, 根据磁感应强度的差异可以很好地区分内部 GP 和外部 GP。随着年龄的增长, PU 内部的磁化率呈不均匀性增加, 变得更加顺磁。

5 总结

铁元素的沉积和髓鞘的形成与脱落是脑发育及老化过程中的重要生理特征, 也是脑组织磁化率改变的主要原因。QSM 是基于 GRE 序列对磁化率进行定量的磁共振成像手段, 可定量脑灰质中铁元素的沉积及脑白质中髓鞘的形成与脱落。其图像重建过程大致可分为相位解缠绕、背景场去除和磁化率反演 3 个步骤。QSM 可以反映铁元素和髓鞘随年龄变化的趋势, 从而揭示脑发育及老化过程中组织成分的变化。在此基础上, Zhang 等^[32]构建了全年龄 QSM 脑图谱, 不但对大脑磁化率的变化有了直观的描述, 还提高了脑区分割的精度与效率, 为研究铁元素和髓鞘在脑老化及神经退行性疾病中的作用提供了基础。

参考文献

- [1] BILGIC B, PFEFFERBAUM A, ROHLFING T, *et al.* MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2625-2635.
- [2] HALLGREN B, SOURANDER P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1958, 3(1): 41-51.
- [3] BEARD J. Iron deficiency alters brain development and functioning[J]. *Journal of Nutrition*, 2003, 133(5): 1468S-1472S.
- [4] HALLGREN B, SOURANDER P. The non-haemin iron in the cerebral cortex in alzheimers disease[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1960, 5(4): 307.
- [5] SOFIC E, PAULUS W, JELLINGER K, *et al.* Selective increase of iron in substantia-nigra zona compacta of parkinsonian brains[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1991, 56(3): 978-982.
- [6] BARTZOKIS G, CUMMINGS J L, MARKHAM C H, *et al.* MRI evaluation of brain iron in earlier-and later-onset Parkinson's disease and normal subjects[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 1999, 17(2): 213-222.

- [7] LIU C, LI W, JOHNSON G A, *et al.* High-field (9.4 T) MRI of brain dysmyelination by quantitative mapping of magnetic susceptibility[J]. **Neuroimage**, 2011, 56(3): 930-938.
- [8] LEE J, SHMUELI K, KANG B T, *et al.* The contribution of myelin to magnetic susceptibility-weighted contrasts in high-field MRI of the brain[J]. **Neuroimage**, 2012, 59(4): 3967-3975.
- [9] LIU S, BUCH S, CHEN Y, *et al.* Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions[J]. **Nmr in Biomedicine**, 2017, 30(4).
- [10] SANTIN M D, DIDIER M, VALABREGUE R, *et al.* Reproducibility of R-2(*) and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects[J]. **Nmr in Biomedicine**, 2017, 30(4).
- [11] LI Y, SETHI S K, ZHANG C, *et al.* Iron content in deep gray matter as a function of age using quantitative susceptibility mapping: a multicenter study[J]. **Front Neurosci**, 2020, 14: 607705.
- [12] HAACKE E M, LIU S F, BUCH S, *et al.* Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions[J]. **Magnetic Resonance Imaging**, 2015, 33(1): 1-25.
- [13] 郑志伟, 蔡聪波, 蔡淑惠, 等. 定量磁化率成像的基本原理及方法概述[J]. **磁共振成像**, 2016, 7(6): 454-460.
ZHENG Zhiwei, CAI Congbo, CAI Shuhui, *et al.* Brief overview of principles and methods of quantitative susceptibility mapping[J]. **Chin J Magn Reson Imaging**, 2016, 7(6): 454-460.
- [14] ABDUL-RAHMAN H S, GDEISAT M A, BURTON D R, *et al.* Fast and robust three-dimensional best path phase unwrapping algorithm[J]. **Applied Optics**, 2007, 46(26): 6623-6635.
- [15] CUSACK R, PAPADAKIS N. New robust 3-D phase unwrapping algorithms: application to magnetic field mapping and undistorting echoplanar images[J]. **Neuroimage**, 2002, 16(3): 754-764.
- [16] ZHOU D, LIU T, SPINCEMAILLE P, *et al.* Background field removal by solving the Laplacian boundary value problem[J]. **Nmr in Biomedicine**, 2014, 27(3): 312-319.
- [17] SUN H, WILMAN A H. Background field removal using spherical mean value filtering and tikhonov regularization[J]. **Magnetic Resonance in Medicine**, 2014, 71(3): 1151-1157.
- [18] SCHWESER F, DEISTUNG A, LEHR B W, *et al.* Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: an approach to in vivo brain iron metabolism?[J]. **Neuroimage**, 2011, 54(4): 2789-2807.
- [19] SHMUELI K, DE ZWART J A, VAN GELDEREN P, *et al.* Magnetic susceptibility mapping of brain tissue in vivo using MRI phase data[J]. **Magnetic Resonance in Medicine**, 2009, 62(6): 1510-1522.
- [20] WARD R J, ZUCCA F A, DUYN J H, *et al.* The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders[J]. **The Lancet Neurology**, 2014, 13(10): 1045-1060.
- [21] MORRIS C M, CANDY J M, OAKLEY A E, *et al.* Histochemical distribution of nonhaem iron in the human brain[J]. **Acta Anatomica**, 1992, 144(3): 235-257.
- [22] ACOSTA-CABRONERO J, BETTS M J, CARDENAS-BLANCO A, *et al.* In vivo MRI mapping of brain iron deposition across the adult lifespan[J]. **J Neurosci**, 2016, 36(2): 364-374.
- [23] LI W, WU B, BATRACHENKO A, *et al.* Differential developmental trajectories of magnetic susceptibility in human brain gray and white matter over the lifespan[J]. **Hum Brain Mapp**, 2014, 35(6): 2698-2713.
- [24] BARTZOKIS G. Quadratic trajectories of brain myelin content: unifying construct for neuropsychiatric disorders[J]. **Neurobiology of Aging**, 2004, 25(1): 49-62.
- [25] HASAN K M, KAMALI A, IFTIKHAR A, *et al.* Diffusion tensor tractography quantification of the human corpus callosum fiber pathways across the lifespan[J]. **Brain Research**, 2009, 1249: 91-100.
- [26] LEBEL C, GEE M, CAMICOLI R, *et al.* Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan[J]. **Neuroimage**, 2012, 60(1): 340-352.
- [27] HSU J L, VAN HECKE W, BAI C H, *et al.* Microstructural white matter changes in normal aging: a diffusion tensor imaging study with higher-order polynomial regression models[J]. **Neuroimage**, 2010, 49(1): 32-43.
- [28] LIU C, LI W, JOHNSON G A, *et al.* High-field (9.4 T) MRI of brain dysmyelination by quantitative mapping of magnetic susceptibility[J]. **Neuroimage**, 2011, 56(3):930-938. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.024. Epub 2011 Feb 12. PMID: 21320606; PMCID: PMC3085608.
- [29] COLLINS D L, HOLMES C J, PETERS T M, *et al.* Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation[J]. **Human Brain Mapping**, 1995, 3(3): 190-208.
- [30] MAZZIOTTA J, TOGA A, EVANS A, *et al.* A probabilistic atlas and reference system for the human brain: international consortium for brain mapping (ICBM)[J]. **Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences**, 2001, 356(1412): 1293-1322.
- [31] LANCASTER J L, WOLDORFF M G, PARSONS L M, *et al.* Automated talairach atlas labels for functional brain mapping[J]. **Human Brain Mapping**, 2000, 10(3): 120-131.
- [32] ZHANG Y, WEI H, CRONIN M J, *et al.* Longitudinal atlas for normative human brain development and aging over the lifespan using quantitative susceptibility mapping[J]. **Neuroimage**, 2018, 171: 176-189.