



基于人脑图表标准化建模探索特发性中枢性性早熟女童大脑皮层发育模式

朱湘文¹, 慕玉竹², 罗崇静³, 宫竹青³, 葛秀红¹, 张祁⁴, 丁忠祥^{1*}

1. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院放射科, 杭州 310006;

2. 浙江中医药大学第四临床医学院, 杭州 310053;

3. 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;

4. Laboratory Medicine, RMIT University, Melbourne 3000, Australia

* 联系人, E-mail: hangzhoudzx73@126.com

2024-02-19 收稿, 2024-06-06 修回, 2024-06-19 接受, 2024-07-05 网络版发表

浙江省卫生健康科技项目(2021RC023, 2022KY256)资助

摘要 特发性中枢性性早熟(ICPP)是由下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)过早激活引起的真性性早熟, 其背后隐藏着复杂的神经生物学机制. 尽管先前的研究已经利用神经影像学手段揭示了ICPP患儿大脑皮层的结构异常, 但受限于个体评估差异和技术手段局限, 全面描绘此类患儿脑发育轨迹仍具挑战. 基于人脑图表的标准化建模方法, 能够为参照共同基线研究的各种神经发育状况提供一个标准框架, 从而稳定地检测神经与精神疾病的脑形态变化. 本研究招募了56名ICPP女童作为观察对象, 同时采集100名健康被试数据用于绘制常模曲线, 旨在探索ICPP患儿大脑皮层体积的改变模式和发育模式. 结果表明 ICPP患儿的大脑总体积(TCV)、灰质体积(GMV)及多个局部脑皮层体积均小于常模, 其发育曲线也相应滞后. 为了进一步考察激素对皮层体积的影响, 我们将ICPP组的促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平分别与出现差异的脑区体积进行回归分析, 最终并未发现与性激素存在显著关联的脑区体积. 综上所述, 基于人脑图表的标准化建模为精确量化个体化差异提供了有力支持, 有助于我们更深入地理解激素相关发育障碍对脑发育模式的影响. 然而, 性激素对脑发育的影响可能更为复杂, 需要进一步的研究来揭示其内在机制.

关键词 人脑图表, 常模, 中枢性性早熟, 皮层体积

中枢性性早熟是一种由下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPG)轴的过早激活引起的真性性早熟, 其中80% 以上的病例为特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP), 女童更为常见, 其发病率为男孩的5~10倍^[1]. ICPP可导致一系列生理症状(例如月经初潮提前、骨骺过早闭合对最终身高的不可逆影响^[1]), 以及许多额外的心理健康问题, 如焦虑、攻击性、偏差行为、易怒、自伤

行为和药物滥用^[1,2]. 此外, 这些不良的社会心理行为可能会持续到成年期^[3]. 因此, 脑发育过程中性激素的适时调控对个体的生理和心理健康发展至关重要, 理解其神经发育机制, 对于预防和治疗ICPP相关的不良后果具有重要意义.

多项神经影像解剖学研究证实, ICPP会改变典型的神经发育轨迹, 进而可能对大脑皮层的结构和功能产生长期效应. 例如ICPP女童早期HPG轴的过早激活

引用格式: 朱湘文, 慕玉竹, 罗崇静, 等. 基于人脑图表标准化建模探索特发性中枢性性早熟女童大脑皮层发育模式. 科学通报, 2024, 69: 3589–3596

Zhu X W, Mu Y Z, Luo C J, et al. A normative modelling approach based on brain charts to explore cortical development patterns in girls with idiopathic central precocious puberty (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 3589–3596, doi: [10.1360/TB-2024-0180](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0180)

似乎对大脑解剖结构产生了重塑作用,主要表现为右侧额叶喙部皮层变薄,这种形态上的差异与雌二醇(E2)水平呈正相关,同时也与较高的多动评分显著相关,提示ICPP可能会影响性激素强烈变化后的脑结构及心理发展^[4]. Park等人^[5]发现ICPP患者多个脑区灰质、白质体积均较对照组显著增加,特别是胼胝体压部和小脑皮层的总体灰质体积(gray matter volumes, GMV),与促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)刺激试验中的促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)浓度呈正相关. 这些发现揭示了ICPP儿童大脑某些区域的皮层发育情况与典型发育儿童存在差异,而性激素的改变可能是其中的关键因素.

研究方法和样本量的差异可能是导致上述研究结果存在不一致性的部分原因,但更为关键的是,目前的研究尚未将ICPP的神经发育特征与典型的大脑发育进行有效的关联. 此外,年龄对脑发育的深刻影响也未能在现有的研究中得到充分的考虑,这无疑妨碍了我们更全面地理解ICPP对大脑发育的影响. 为了给参照共同基线研究的各种神经发育状况提供一个标准框架,2022年“国际人脑图表联盟”在*Nature*上发布了跨越整个人类生命周期的脑图表^[6],通过将每个个体的数据与标准参考数据进行比较,确定个体在同龄人中的“百分位数”,从而量化其大脑遵循标准发展轨迹与否. 因此,为了能够更好地量化个体差异,并解决异质性、年龄差异等问题,本文采用人脑图表方法,对ICPP女童的脑结构影像数据进行标准化建模,旨在进一步理解青春期脑部发育的一般规律,探索ICPP患儿大脑皮层体积的改变模式和发育模式,识别出可能与神经发育状况有关的特异性改变或与这些轨迹的偏离,并明确性激素对脑发育的影响.

1 方法

1.1 样本收集

回顾性收集2020~2022年经杭州市第一人民医院儿童内分泌门诊首诊确诊的56名特发性中枢性性早熟(ICPP)女童作为观察对象. 此外,我们还收集了100名在同一台机器扫描的健康被试数据,用来校正正常模的站点效应.

1.1.1 ICPP组纳入与排除标准

纳入标准: 年龄在6~9岁的女童; 体格检查达Tanner分级II级或以上; GnRH 激发试验达青春期水平(LH峰

值 $\geq 5\text{U/L}$; LH峰值/促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)峰值 ≥ 0.6).

排除标准: 有促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)治疗史; 继发性性早熟; 不完全性早熟(单纯性乳房早发育、肾上腺功能早现、单纯性阴毛早现、单纯性早初潮)患儿,需随访6个月,并结合GnRH激发试验、骨龄、生长速率等排除是否为性早熟的最初症状; 有MRI检查禁忌证.

1.1.2 健康被试纳入与排除标准

健康被试数据仅用于校正正常模的站点效应,其中成年健康被试筛查标准为无重大躯体器质性疾病、颅脑损伤、神经精神疾病史; 未成年健康被试筛查标准为无重大躯体器质性疾病、颅脑损伤、神经精神疾病史,且生长发育正常. 所有健康被试均无MRI检查禁忌证.

本研究得到了西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院伦理委员会的批准(批件号: ZN-20240527-0176-01),所有入组儿童家庭和健康被试均在检查前均签署了MR检查知情同意书.

1.2 MR检查及扫描参数

磁共振成像数据在3.0T磁共振成像扫描仪(西门子, MAGNETOM Verio, 德国)和八通道相控阵头部线圈中完成采集. 受试者被要求闭目休息并保持静止. 使用泡沫垫将头部运动降至最低. 采用三维磁化准备快速采集 GRE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition GRE, MPREG)序列进行高分辨率3D-T1WI图像的采集,扫描参数如下: TR/TE=1900 ms/2.52 ms; 层厚=1 mm; 层数=176; FOV=256 mm $\times$ 256 mm; 体素=1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm; FA=9°. 为排除解剖学异常,同时采集常规颅脑MR图像,如T1WI、T2WI、DWI和T2-FLAIR.

1.3 脑结构磁共振成像数据处理

1.3.1 质量控制及预处理

首先,将脑影像数据按照Brain Imaging Data Structure (BIDS)规范进行整理,确保数据的标准化和兼容性^[7]. 随后,这些数据被导入到Connectome Computation System (CCS)中,以便进行后续的预处理步骤^[8,9]. 接下来,利用MRIQC软件对结构磁共振成像数据进行质量评估,确保图像质量满足后续分析的要求^[10]. 在完成自动质量评估后,进一步通过两名训练有素的研究人员对结构像进行目视检查,并采用三点评分系统对每张

图像进行细致的质量评价,任何存在过度头部运动、图像不完整或模糊不清情况的图像均被排除。经过这一严格的质量控制流程,最终纳入ICPP组被试48名以及用于校正模站点效应的健康被试96名。

对于每位被试的结构像数据,首先采用空间自适应非局部去噪算法对图像进行降噪处理,以提高信噪比和图像质量。随后,使用deepbet软件实现颅骨剥离,该软件使用了基于迁移学习框架训练的颅骨剥离模型^[11],该模型在人脑图像上有较好的剥离效果。完成模型训练后,将其应用于整个样本集,以实现颅骨与脑组织的自动分割。

1.3.2 大脑皮层重建与提取

利用FreeSurfer软件^[12](版本7.3.2, 官方网站: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)的recon-all工具,在本地空间对结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)数据进行图像重建。该过程包括皮层表面的重建、分割和体积测量。随后,我们从重建的图像中提取了aparc模板定义的34个脑区的体积信息,以及总体灰质体积、皮层下灰质体积(subcortical gray matter volumes, sGMV)、总体白质体积(white matter volumes, WMV)、脑室体积(ventricle volume, VV)、大脑总体积(total cerebral volumes, TCV)以及总表面积(total surface area, TSA)这六个大脑形态测量指标。

1.3.3 常模分数的计算

常模数据包括了来自100多项主要研究的123984次磁共振成像扫描结果,涉及101457名受试者,年龄跨度从受孕后115 d至100岁不等^[6]。对本研究中的每名被试,我们根据上述常模来计算各脑区指标的百分位数,该百分位数反映了相较于同龄群体,该被试在特定脑区的相对位置。随后,进一步将此百分位数转换为标准化分数,即Z分数。在进行百分位数计算之前,利用96名健康受试者的影像数据对常模进行了校正,以减少站点效应的影响。通过极大似然法估计96名受试者的脑影像数据统计分布(均值、方差和偏态)对齐到常模分布的补偿参数,并利用补偿参数调整ICPP组脑影像测

量值的百分位数^[6]。

1.4 统计分析

1.4.1 常模分数的比较

为了评估ICPP组儿童的大脑是否与正常发育儿童群体存在统计学上的显著差异,在40个脑部指标上的常模分数进行了单样本 t 检验,为了控制假阳性率(false discovery rate, FDR),我们应用了FDR多重比较校正方法,设定显著性水平为 $P<0.05$ 。通过这一分析,确定了ICPP组儿童的脑部在与常模比较时存在显著差异的特定脑区。

1.4.2 回归分析

采用mgcv包^[13]中的广义相加模型(generalized additive model, GAM)功能,对ICPP组与常模之间在显著差异的特定脑区进行了回归分析,并利用LH和FSH的基础值及激发试验峰值水平作为预测变量,对大脑体积的原始值进行预测,同时将年龄纳入模型作为协变量以调整其效应。

1.5 脑发育曲线的绘制

为了可视化ICPP女童大脑发育的特点,本研究计算了96名健康被试的神经影像数据来生成关于各脑部指标的基准,并采用GAM方法构建了随年龄变化的发育轨迹模型及常模曲线。之后,将ICPP组在 t 检验结果中出现显著差异的脑部指标原始值嵌入此常模框架中,以便在发育背景下评估其大脑结构的特异性改变。

2 结果

2.1 人口学信息

经过严格的质量控制及数据预处理后,最终将48名ICPP女童以及96名用于校正模站点效应的健康被试的脑结构磁共振影像数据纳入研究(表1)。

2.2 全脑及局部脑区皮层体积差异

采用单样本 t 检验方法,发现在全脑及局域脑水平,

表 1 ICPP女童以及健康被试的人口学信息

Table 1 Demographic information of ICPP girls and healthy subjects

	样本量(质量控制及预处理后)	年龄(年)	身高(cm)	体重(kg)
ICPP	48	7.86±0.84	136.50±8.04	32.57±6.09
健康被试	96	46.49±15.08	163.20±12.08	65.13±13.55

ICPP组多个脑体积指标均小于正常发育儿童,主要体现在ICPP组的GMV、TCV以及额中回尾部、外侧枕叶皮层、外侧眶额皮层、中央前回皮层、中央后回皮层、额中回头部及岛叶皮层体积的Z分数显著小于常模(FDR校正, $P<0.05$)(表2).

2.3 回归分析结果

分别将ICPP组LH和FSH的基础值以及激发试验峰值作为预测变量,并将年龄作为协变量,预测大脑体积的原始百分位数.然而,在经过FDR方法严格校正后,ICPP组女童的LH、FSH基础值或激发试验峰值与脑区体积之间均未呈现出显著的统计学关联($P>0.05$).

2.4 ICPP女童与常模的随龄发育曲线展示

采用GAM方法,构建了随年龄变化的发育轨迹模型及常模曲线之后,将ICPP组在*t*检验结果中出现显著差异的脑部指标原始百分位数嵌入此常模框架中,展示了ICPP组随年龄变化的脑皮层发育特点.结果发现,ICPP组所有显著低于正常发育儿童的脑区体积,其随龄变化曲线均处于2.5%~50%的常模区间内(图1).这些结果表明在全脑局域脑水平,ICPP组皮层发育状况相较于同龄正常儿童存在明显的滞后现象.

3 讨论

本研究首次采用人脑图表方法,依托于标准化的常模框架,对ICPP女童的全脑及局部脑皮层体积进行了细致观察.分析结果显示,与常模相比,ICPP女童的全脑及局部脑皮层体积普遍偏小,且落后于常模发育曲线,暗示了性激素分泌异常可能会干扰正常的神经

发育轨迹,导致大脑发展进程相对滞后.为了更全面地揭示性激素与脑体积发展之间的复杂关系,我们进一步进行了回归分析.令人遗憾的是,现有的数据并未显示LH和FSH水平与ICPP患儿脑区体积之间存在显著的直接关联.这一结果提醒我们,性激素与脑体积发展之间的联系可能涉及更为复杂的生物学机制,仍需进一步深入挖掘和探索.

3.1 基于人脑图表标准化建模的必要性

随着神经影像技术的不断进步,研究者能够以前所未有的精度和深度探索大脑的结构和功能.然而,数据间的异质性和复杂性往往使得跨研究、跨群体的比较和综合分析成为一大挑战.基于人脑图表标准化建模的方法论,旨在通过建立统一的脑部影像数据标准和处理流程来克服这些挑战,从而推动神经科学研究的深入发展.人脑图表标准化建模的意义,首先体现在提高研究的可复制性上.国际人脑图表联盟^[6]在多个重测数据集中验证了人脑图表的可重复性和推广力,发现样本外百分位数是高度可靠的,并且在不同图像处理工具之间具有鲁棒性.进一步分析表明,一个扫描样本量大于100的研究,足以稳定和 unbiased 地估计样本外百分位数,说明加持常模脑图表的信息将会大幅度降低研究对于样本量的需求,这与近期的一项无常模信息加持的研究显示需要上千的样本量^[14],形成了鲜明对比.其次,该方法有助于提升神经影像数据的利用率.标准化处理后的数据可以共享于全球范围内的研究者,促进了大数据时代下跨学科、跨领域的合作研究.此外,人脑图表标准化建模还有助于精准医学的发展.通过对健康和疾病状态下大脑的详细映射^[15-18],可以为神经

表 2 全脑及局域脑水平ICPP女童与正常发育儿童的脑体积差异

Table 2 Differences in brain volume comparison between ICPP girls and typically developing children in global and regional measurements

显著差异区域	体积Z分数(均数±标准差)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值(FDR校正)
GMV	-0.30±0.58	-3.60	0.008
TCV	-0.49±0.39	-8.83	<0.001
额中回尾部皮层	-0.40±0.72	-3.81	0.005
外侧枕叶皮层	-0.32±0.71	-3.20	0.020
外侧眶额皮层	-0.29±0.75	-2.74	0.040
中央前回皮层	-0.40±0.66	-4.23	0.002
中央后回皮层	-0.32±0.73	-3.08	0.021
额中回头部皮层	-0.35±0.76	-3.13	0.003
岛叶皮层	-0.38±0.87	-2.93	0.027

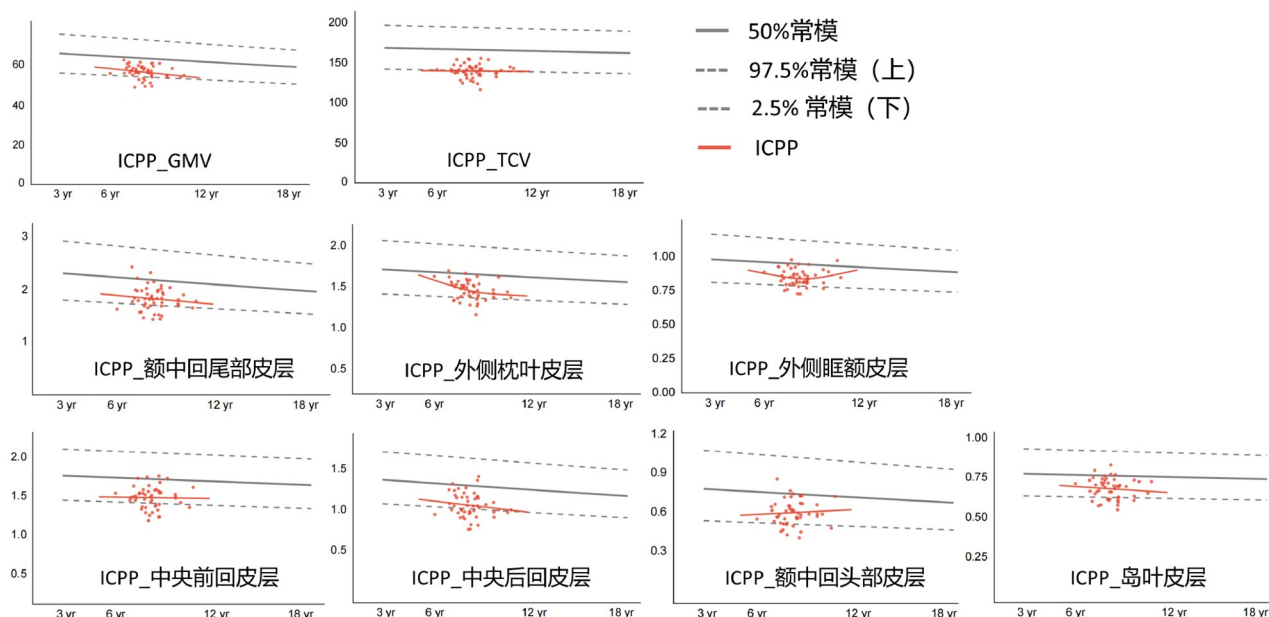


图 1 (网络版彩色) ICPP女童与常模的脑体积随龄发育曲线展示。结果显示, ICPP组的GMV、TCV, 以及额中回尾部、外侧枕叶皮层、外侧眶额皮层、中央前回皮层、中央后回皮层、额中回头部及岛叶皮层体积原始值的随龄变化曲线均处于2.5%~50%的常模区间内。所有轨迹均以对数年龄(x轴)为函数绘制, y轴以相应的脑体积指标为单位(10000 mm^3)

Figure 1 (Color online) Demonstration of brain volume development curves with age in ICPP girls and normative model. The results showed that the developmental curves with age generated from the original centile of GMV, TCV, and the original centile of caudal frontal middle gyrus, lateral occipital gyrus, lateral orbitofrontal gyrus, precentral gyrus, postcentral gyrus, rostral middle frontal gyrus, and insular gyrus cortical volumes of the ICPP group were in the normative model interval of 2.5%–50%. All trajectories are plotted as a function of log-scaled age (x axis) and y axes are scaled in units of the corresponding brain volumes (10000 mm^3)

精神疾病的早期诊断、治疗和预后评估提供科学依据。

3.2 ICPP女童大脑总体积、灰质体积及多个脑皮层体积小于正常发育儿童, 且发育曲线落后于常模

在前期的研究中, 研究者们已经从多个维度对ICPP患儿与正常对照组之间的脑结构差异进行了探索。尽管这些研究揭示了一系列重要发现, 但未能将数据在标准化常模框架内进行对比, 导致了研究间结果的高度异质性。例如, Park等人^[5]发现了ICPP组多个脑区(内侧前额叶皮层、顶上回、中央后回、楔叶等)的GMV显著增加, 以及岛叶、尾状核及胼胝体压部的WMV增加; Yoshii等人^[19]也发现ICPP组右侧楔前叶厚度相比正常对照组增加。总体而言, 上述ICPP患儿的脑结构指标相对于正常对照呈现出偏高的趋势, 这一现象似乎与身体发育提前加速的情况相符, 暗示脑部发育可能同样经历了加速过程。然而, 本文基于人脑图表, 将所有样本纳入常模框架内计算发现, ICPP组多个全脑及特异性脑区体积小于正常发育儿童, 同时这些

指标的发育曲线也落后于常模(表2, 图1), 说明相对于第二性征的发育, ICPP儿童的脑发育存在滞后现象, 因此, 他们有可能面临认知、情感和行为相关的障碍^[20-23]。综上, 我们的研究结果揭示了HPG轴提前启动在脑发育过程中的独特作用机制, 为理解ICPP患儿的脑发育异常提供了更深刻的科学依据。

3.3 LH、FSH水平与ICPP女童脑发育进程之间存在复杂的相互作用

尽管既往研究已对ICPP的生理发育及内分泌机制有了较为深入的探讨^[4,24], 亦对青春期进程中脑结构和功能的变化进行了剖析^[19,25], 但性激素在大脑发育中的确切作用仍缺乏充分的研究证据。Park等人^[5]发现ICPP女童其扣带回后部、小脑皮层的GMV与GnRH激发试验中的LH峰值浓度呈正相关, 为性激素对脑结构的影响提供了线索。Chen等人^[25]进一步对比了外周性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)与CPP儿童的脑结构差异, 发现仅有后者的左岛叶的GMV与FSH峰值水平呈负相关, 提示可能只有在HPG轴被激活后, 对

脑结构的影响才会变得显著。然而, 鉴于这两项研究的样本量相对较小(ICPP组分别为15例、28例), 且未采用标准化建模方法校正潜在的结果偏倚, 我们在解读激素与脑体积之间的相关性时需持谨慎态度。尽管本研究未发现ICPP组发育滞后的脑体积指标与LH、FSH基础值或激发试验峰值之间的显著关联, 这可能与样本量有限及ICPP组内激素值变异度小、区分度不足有关, 但仍然为理解性激素在调节人类大脑发育中的功能提供了新的视角。性激素对脑区体积的影响可能并非如预期般直接显著, 其背后的机制可能更为复杂且多元。

尽管本研究取得了一些有意义的发现, 但仍存在一些不足之处。首先, 尽管本研究在方法学上采纳了常模标准化的策略, 样本量的充足性在各个组别中依然未达到理想水平。未来研究应致力于样本量的扩增, 并纳入跨中心的研究设计, 以加大对当前研究结果的验证力度。其次, 鉴于横断面数据的局限, 本研究未能确切描绘出疾病进展的纵向轨迹。因此, 未来的研究应更

加聚焦于纵向数据的获取。再次, 本研究未对ICPP女童进行心理量表测试, 因此无法评估心理发展对脑发育的影响。未来的研究需要进一步探索心理发展与脑发育之间的关系, 以全面了解ICPP患儿的神经发育情况。最后, 本研究的性别代表性不够理想, 后续研究需要纳入男性患儿样本, 以便从总体上寻找与ICPP患儿发育相关的脑影像表型。尽管存在局限性, 我们仍认为这项研究为深入理解ICPP患儿大脑发育轨迹提供了独特的视角。

4 结论

基于人脑图表的标准化模型提供了一个精确的参照体系, 能够更准确地量化发育期大脑皮层体积的变化。通过这一模型, 我们得以揭示ICPP女童普遍落后于常模曲线的脑发育轨迹。这些发现不仅深化了我们对发育期大脑一般规律的认知, 更揭示了性激素与脑发育之间复杂的关联机制, 为未来的相关研究领域提供了全新的研究视角和方法论参考。

参考文献

- 1 Carel J C, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2366–2377
- 2 Oldehinkel A J, Verhulst F C, Ormel J. Mental health problems during puberty: Tanner stage-related differences in specific symptoms. The TRAILS study. *J Adolescence*, 2011, 34: 73–85
- 3 Mendle J, Ryan R M, McKone K M P. Age at menarche, depression, and antisocial behavior in adulthood. *Pediatrics*, 2018, 141: e20171703
- 4 Yang D, Zhang W, Zhu Y, et al. Initiation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in young girls undergoing central precocious puberty exerts remodeling effects on the prefrontal cortex. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 332
- 5 Park S E, Ahn J Y, Kim E Y. The assessment of brain volume differences in idiopathic central precocious puberty girls; Comparison of age-matched girls and normal puberty girls. *Children (Basel)*, 2021, 8: 797
- 6 Bethlehem R A I, Seidlitz J, White S R, et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 2022, 604: 525–533
- 7 Gorgolewski K J, Auer T, Calhoun V D, et al. The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Sci Data*, 2016, 3: 160044
- 8 Xing X X, Xu T, Jiang C, et al. Connectome Computation System: 2015–2021 updates. *Sci Bull*, 2022, 67: 448–451
- 9 Xu T, Yang Z, Jiang L, et al. A Connectome Computation System for discovery science of brain. *Sci Bull*, 2015, 60: 86–95
- 10 Esteban O, Birman D, Schaer M, et al. MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One*, 2017, 12: e0184661
- 11 Wang X, Li X H, Cho J W, et al. U-net model for brain extraction: Trained on humans for transfer to non-human primates. *NeuroImage*, 2021, 235: 118001
- 12 Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*, 2012, 62: 774–781
- 13 Pedersen E J, Miller D L, Simpson G L, et al. Hierarchical generalized additive models in ecology: An introduction with mgcv. *PeerJ*, 2019, 7: e6876
- 14 Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro F J, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature*, 2022, 603: 654–660
- 15 Rutherford S, Frazz C, Dinga R, et al. Charting brain growth and aging at high spatial precision. *eLife*, 2022, 11: e72904
- 16 Blok E, Geenjaar E P T, Geenjaar E A W, et al. Neurodevelopmental trajectories in children with internalizing, externalizing and emotion dysregulation symptoms. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 846201

- 17 Bedford S A, Lai M C, Lombardo M V, et al. Brain-charting autism and attention deficit hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology. *medRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.12.06.23299587
- 18 Zhou Z X, Chen L Z, Milham M P, et al. Six cornerstones for translational brain charts. *Sci Bull*, 2023, 68: 795–799
- 19 Yoshii S, Takatani T, Shiohama T, et al. Brain structure alterations in girls with central precocious puberty. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1215492
- 20 Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33: 101262
- 21 Kim E Y, Lee M I. Psychosocial aspects in girls with idiopathic precocious puberty. *Psychiatry Investig*, 2012, 9: 25–28
- 22 Xie L L, Yang Y, Xiong X Y, et al. A clinical study of girls with idiopathic central precocious puberty and psychological behavior problems. *Clin Pediatr (Phila)*, 2023, 62: 914–918
- 23 Xia Y, Xia M, Liu J, et al. Development of functional connectome gradients during childhood and adolescence. *Sci Bull*, 2022, 67: 1049–1061
- 24 Fava D, Calandrino A, Calevo M G, et al. Clinical, endocrine and neuroimaging findings in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107: e4132–e4143
- 25 Chen T, Lu Y, Wang Y, et al. Altered Brain Structure and Functional Connectivity Associated with Pubertal Hormones in Girls with Precocious Puberty. *Neural Plast*, 2019, 2019: 1465632

Summary for “基于人脑图表标准化建模探索特发性中枢性早熟女童大脑皮层发育模式”

A normative modelling approach based on brain charts to explore cortical development patterns in girls with idiopathic central precocious puberty

Xiangwen Zhu¹, Yuzhu Mu², Chongjing Luo³, Zhuqing Gong³, Xiuhong Ge¹, Qi Zhang⁴ & Zhongxiang Ding^{1*}

¹ Department of Radiology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, West Lake University School of Medicine, Hangzhou 310006, China;

² The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

³ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Faculty of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

⁴ Laboratory Medicine, RMIT University, Melbourne 3000, Australia

* Corresponding author, E-mail: hangzhoudzx@126.com

Idiopathic central precocious puberty (ICPP) arises from premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, encompassing intricate neurobiological mechanisms. Previous neuroimaging studies have identified structural abnormalities in the cerebral cortex of children with ICPP, yet comprehensively mapping their brain development trajectory remains challenging due to variable assessment techniques and individual differences. To overcome this, a normative modeling approach based on human brain charts provides a common frame of reference for the study of various neurodevelopmental conditions. This approach ensures stable detection of brain morphological variations in neurological and psychiatric conditions, providing a solid basis for further investigations. In this study, a total of 56 ICPP girls were recruited as observation subjects, as well as 100 healthy subjects who collected data under the same equipment for the construction of normative curves. The main objective of the study was to explore the changes in cortical volume and developmental trajectories in children with ICPP, facilitating a comprehensive understanding of their neuroanatomical changes. Preprocessing of structural image data was performed using the Connection Group Computing System (CCS), followed by reconstruction with FreeSurfer software. Anatomical structures of 34 critical brain regions were extracted based on aprac templates, along with measurements of overall gray matter volume (GMV), subcortical gray matter volume (sGMV), overall white matter volume (WMV), ventricular volume (VV), cerebral volume (TCV), and surface area (TSA) volumes. To reduce the impact of site effects, normality correction was applied using imaging data from 100 healthy subjects. Subsequently, percentile for each brain region metric were calculated using a large-scale dataset (120,000 subjects) and then converted to standardized scores (Z-scores) to identify differences between the ICPP group and the normative model. The results of the study revealed that ICPP girls exhibited notably reduced total brain volume (TCV), gray matter volume (GMV), and numerous local cortical volumes compared to typically developing peers. Furthermore, their brain volume development trajectories lagged behind the normative age-related curves. This contrasts sharply with the earlier onset of accelerated physical development observed in ICPP children, indicating a significant delay in brain maturation among this population. In order to further investigate the effects of hormones on cortical volume, we conducted regression analyses of the levels of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in the ICPP group with the volumes of brain regions showing differences. Ultimately, no significant association between sex hormones and brain region volumes was found. In summary, the normative modeling approach based on brain charts provides a powerful tool to accurately quantify the neurodevelopmental differences between individuals and helps us to gain a deeper understanding of the impact of hormone-related developmental disorders on brain developmental patterns. However, the influence of sex hormones on brain development may be more complex and requires further research to reveal its underlying mechanisms.

brain charts, normative model, central precocious puberty, cortical volume

doi: [10.1360/TB-2024-0180](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0180)