

磁共振成像技术在体测量海马结构体积的研究进展

吴万振, 赵虎, 刘国瑞

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)07-0647-03

磁共振成像是近二十多年来发展的一种无创伤、高分辨力的医学影像技术,能清楚逼真地显示脑灰质、白质及周围的软组织。海马结构在很多神经精神疾病中有着各种变化,利用 MRI 对海马结构体积的检测,可以预测疾病的发展规律,协助诊断和观察疗效^[1,2]。

海马结构体积变化的意义

海马结构在神经系统中属原皮质,在学习与记忆中起重要作用,还具有控制感情行为与神经内分泌的功能。海马结构通过神经元凋亡和神经生成,其体积维持一个动态的平衡。正常人 30 岁以后海马结构体积与年龄呈负相关,即随着年龄的增长,海马结构体积出现相应的生理性减小^[1]。

目前,更多的临床研究采用了病例配对对照方法,观察实验组海马结构体积的变化^[2]。在一些神经精神疾病中,海马结构的体积与功能均发生了相应的变化。随着病情的好转,海马结构的体积增加,学习能力也有所改善^[2,3]。①阿尔采默病(Alzheimer's disease, AD):AD 是以老年斑和神经纤维缠结病理改变为特征的老年痴呆。MRI 研究发现 AD 患者海马区萎缩明显^[2],海马结构体积与智力水平呈直线相关^[4]。Chetelat 综述了近几年的 MRI 研究指出,结合海马结构体积的萎缩和神经心理测验轻微认知的损害,有助于 AD 的早期诊断;检测到海马开始萎缩,并且与颞叶新皮质和扣带回的减小相联系,是预测 AD 进展的最有意义的指标^[5]。②癫痫:海马亦为脑内易发生癫痫样异常放电的结构,原发性癫痫患者最常见的病理变化为海马和颞叶内侧结构的硬化;随着发作次数的增多,海马等结构硬化程度加重,患者的认知能力受损程度也逐渐明显。MRI 技术可作为癫痫定侧、定性诊断和手术治疗的无创伤协助手段^[6]。③应激:当动物处于持久和强烈的应激状态时,应激激素异常升高,可出现海马神经元丢失和顶树突长度缩短,从而导致海马体积的萎缩,并伴有学习和记忆能力下降^[7,8]。Gilbertson 等^[9]对具有相同遗传背景和不同创伤性经历的同卵双生子进行观察,发现有创伤性经历的创伤后应激障碍患者的病情与其海马体积呈负相关。④抑郁症:重性抑郁障碍患者的海马结构体积减小,且海马体积与病程呈显著的相关性或显著的对数相关性^[10];但也有阴性发现的报道^[11]。⑤精神分裂症:有两个以上精神分裂症发病者家族中的健康青少年海马结构杏

仁核-复合体的体积明显减小,但没有达到分裂症患者的水平^[12]。有趣的是,在患者一级亲属中海马结构体积的减小得到证实,并且和患者之间没有差别^[13]。因此,有人把海马结构体积的改变作为发病和病程的预测性指标^[12,13],但也有不一致的报道^[14]。

海马结构的特点及其体积测量方法

海马结构包括海马、下托、齿状回和围绕胼胝体的海马残件。其体积的测量主要有手工、半自动和自动测量 3 种方法:。海马结构手工划界的精度是最高的^[1,4],被作为金标准;但在实际工作中,一次只能针对某一结构或区域,比较费时,并且对操作者的解剖和影像学知识要求比较高。自动测量技术的信度比较高,并可对脑各部位同时进行,时间短,无人干预,更为客观,代表着发展趋势。手工划界和自动测量相结合现阶段被认为是比较理想的方法^[19,24],可以避免两者的缺点。

1. 手工测量方法

在 MR 图像工作站上,操作者用鼠标器直接勾画出海马结构的边界为人工划界,此方法要求对海马结构及其邻近解剖非常熟悉。海马结构的边界主要在磁共振 T₁WI 上垂直于前后联合的冠状位^[4,15,17,18]或垂直于海马或颞叶长轴^[19]、外侧裂^[20]的倾斜冠状位完成,同时参考矢状面和水平位分辨海马结构与周围解剖结构。

海马结构的头部位于杏仁核的后下方,二者的灰阶差别较小,是划界的重点。区分杏仁核和海马结构的头部可利用侧脑室下脚向内延伸形成的钩隐窝,上为杏仁核,下为海马结构;若钩隐窝不清楚,则利用钩表面的半月回下面的沟与侧脑室下脚的连线,或利用覆于海马结构上的室床;如半月回或者室床看不到,也可以划一条连接侧脑室下脚平面与钩表面水平直线来区分。下界借下托与海马旁回最内侧形成的角,区分海马结构和海马旁回。而外界借下界向上的延续来区分海马结构和钩^[4,15]。Villarreal 利用 Watson 的方法^[15]并作了发展,如上述方法不能区分杏仁核和海马头,则从侧脑室的最下部到颞叶的平面画一条直线作界限^[16];亦有把乳头体最前部的平面作为杏仁核与海马结构的分界^[17,21];Pruessner^[1]把内侧海马头部沟隐窝作为海马结构的出现标志,沟裂作为下界的分界点;Chantome 则把海马头部作为三角形的结构与杏仁核分界,下托与内嗅皮质的分界则定义为灰白质的联合处^[22]。海马结构的体部定界相对比较容易,上为脉络膜,下界借下托与海马旁回最内侧形成的角来区分海马结构和海马旁回^[4,15,16],而 Pruessner 从海马体部的最下部向内侧到脑池画一条呈 45°角的直线分离下托和内嗅皮质^[1]。有的把下托的中部作为内侧边界,而这样只

作者单位: 515031 广东,汕头大学医学院法医学教研室(吴万振、赵虎);515000 广东,汕头大学医学院二附院核磁共振室(刘国瑞)
作者简介:吴万振(1976—),男,山东巨野人,硕士研究生,主要从事行为医学和法医精神病学诊断工作。
基金项目:国家自然科学基金(30371578)和广东省自然科学基金(021219)资助。

能包括部分下托^[22]。海马结构的尾部,借穹隆脚区分^[4,15],Pruessner 通过从侧脑室三角区内侧末端向下到海马旁回画一条垂直线区别海马尾部和 Retzius 回,从四叠池的上界到侧脑室三角区画一条水平线区别海马尾部和穹隆脚,下界通过灰白质交界确定^[1]。上述手工划界海马结构(包括海马,齿状回,下托,室床和海马伞),根据解剖学知识估计大约为全部体积的 90%~95%^[4]。

MacQueen 利用白质和脑池与周围的结构分界,把海马结构作为比较简单的灰质团块,仅包括海马和下托^[10]。海马体部形态简单规则,易于辨认和测量。Kim 建议用海马体部的体积测量代替海马结构的测量,认为对海马硬化导致的难治性颞叶癫痫的诊断,海马体部与海马结构的测量有同样的敏感度和特异度(分别为 87% 和 100%),二者体积有显著的线性关系^[11]。尽管有学者希望利用简单易行的线性测量,代替海马结构的体积测量,但其敏感性、准确性及特异性均不如体积测量^[23],因此其推广应用的价值仍有待进一步的研究。

2. 半自动测量方法

Jack 利用手工跟踪-阈值法(Tracing-thresholding)测量海马结构体积,并与手工划界法(Tracing)和自动测量的随机标记法(Random marking)比较,发现半自动的阈值-手工划界法有较高的准确性和可重复性。但在实际工作中,不同阈值的选择往往对图像分割结果产生很大的影响,操作者需反复实践才能获得适宜的阈值。因此,操作者的经验和知识在图像分割过程中仍起着很重要的作用,这也是影响其广泛应用的重要因素^[19]。利用人工和基于体素(Voxel)的自动测量相结合的划界模式,被认为是值得推广应用的方法^[1]。

3. 自动测量方法

主要是利用基于体素的形态测量(Voxel-based morphometry)^[1,2,19,24]。前文所述自动测量的随机标记法,就是三维队列体素的随机标记,其准确度比较低^[19];以后利用统计参数绘图(Statistical parametric mapping)技术,亦很难解释发现的细节,对于一些变化很难进行定位;在杏仁核和海马旁回靠近边界区域,有一些半灰质半白质的体素,对其归类有一定困难;在海马结构附近侧脑室下脚的脑脊液通常被误认为灰质^[24]。Karas 对此进行优化,设计了专门的模板^[2],避免了把脑脊液误认为灰质,但仍不能识别白质中一些小灰质团块,测量一些小结构体积,也没有手工划界敏感。

海马结构体积的计算方法及其标准化

勾画出的海马边界得到的面积、层厚与相应比率的乘积是海马结构的绝对体积^[1,15,21],有人认为该值与颅内结构、颅腔及大脑的体积有关,应进行标准化^[3,4,16,22],标准化后可校正海马结构正常体积的大小,有利于定义异常的体积。

Du 采用下列公式进行标准化:

$$VOL_{in} = VOL_i \times TIV_m / TIV_i$$

其中 VOL_{in} 代表标准化后的体积, VOL_i 未标准化体积即原始测量体积, TIV_m 是所有受试者平均颅内体积, TIV_i 为该

受试颅内体积,即从脑的顶点到大脑脚的出现^[4]。Jack 的标准化公式为:

$$Volume(\text{adjusted}) = Volume(\text{observed}) - B(TCV_i - TCV_m)$$

Volume(adjusted)和 Volume(observed)分别表示标准化后及绝对体积, TCV_i 代表该受试者的颅内体积, TCV_m 全部受试者的平均颅内体积, B 是海马结构的体积对总颅内体积回归线的斜率^[20]。也有学者尝试采用海马结构与脑体积的比值,对海马结构体积进行标准化处理^[17,22]。

Free 优选大脑实质和颅腔体积作为计算海马结构体积的校正因素^[25]。在定义脑和颅腔时又有不同的方法。有学者认为脑体积,包括小脑和脑干^[22],从脑的顶点到大脑脚出现所有结构^[4]或灰质白质体积之和^[17];MacQueen 则应用脑桥上部以上中脑、两半球灰质和白质体积之和,校正海马结构的体积^[10]。有的把颅腔内灰质、白质和脑脊液的体积^[16,18],矢状面颅骨内所有结构的体积作为颅内体积^[20]。更有学者在 T_1 WI 轴位及矢状面上测量颅腔最大左右径、前后径以及枕骨大孔前下缘至颅顶内板的最大距离三者的乘积作为颅腔体积,进行海马结构体积的标准化^[26]。

存在的问题与展望

MRI 无创性测定海马体积的技术,使人类活体海马研究成为可能。但是,由于海马结构自身解剖关系的复杂性,即使在大体标本上亦很难与周围脑区有一个截然不同的分界线,导致 MRI 无创在体测量海马结构体积技术在实际应用中存在许多问题有待解决:①测量体积方法不统一,包括划界模式、体积计算方法、有无标准化校正,常常因人而异,结果没有可比性;②各种体积测量方法仅根据海马结构的解剖知识划定周围的边界,存在着无法避免的人为干扰。迄今还缺少测定结果和实际离体海马体积进行比较的报道;③尽管国内外均有一些研究对不同性别、年龄段的正常海马结构体积进行了小样本测量,但迄今尚缺乏为公认的正常人群海马结构体积的常模,导致测定结果无法与正常标准进行比较。因此,这就需要建立一种简单易行、客观准确、标准统一的 MRI 海马结构体积测量方法;尽快建立国人正常人群海马结构体积的常模;探讨在常见的不同神经精神疾病中,海马结构体积变化的特点和意义。

参考文献:

- [1] Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, et al. Age and Gender Predict Volume Decline in the Anterior and Posterior Hippocampus in Early Adulthood[J]. J Neurosci, 2001, 21(1): 194-200.
- [2] Karas GB, Burtoud EJ, Rombouts SA, et al. A Comprehensive Study of Gray Matter Loss in Patients with Alzheimer's Disease Using Optimized Voxel-Based Morphometry[J]. NeuroImage, 2003, 18(4): 895-907.
- [3] Starkman MN, Giordani B, Gebarski S, et al. Improvement in Learning Associated with Increase in Hippocampal Formation Volume[J]. Biol Psychiatry, 2003, 53(3): 233-238.
- [4] Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic Resonance Imaging of

- the Entorhinal Cortex and Hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(4): 441-447.
- [5] Chetelat G, Baron JC. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: Contribution of Structural Neuroimaging[J]. NeuroImage, 2003, 18(2): 525-554.
- [6] Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, et al. Mesial Temporal Damage in Temporal Lobe Epilepsy: a Volumetric MRI Study of the Hippocampus, Amygdala and Parahippocampal Region[J]. Brain, 2003, 126(Pt 2): 462-469.
- [7] Zhang YM, Yang Q, Xu CT, et al. Effects of Phenytoin on Morphology and Structure of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons of Rats in Chronic Stress[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(5): 403-407.
- [8] Cz HB, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-Induced Changes in Cerebral Metabolites, Hippocampal Volume, and Cell Proliferation are Prevented by Antidepressant Treatment with Tianeptine[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(22): 12796-12801.
- [9] Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. Smaller Hippocampal Volume Predicts Pathologic Vulnerability to Psychological Trauma[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(11): 1242-1247.
- [10] MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of Illness, Hippocampal Function, and Hippocampal Volume in Major Depression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(3): 1387-1392.
- [11] Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, et al. Hippocampal Morphometry in Depressed Patients and Control Subjects: Relations to Anxiety Symptoms[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(12): 960-964.
- [12] Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, et al. Structural and Functional Abnormalities of the Amygdala in Schizophrenia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 985(): 445-460.
- [13] Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, et al. Left Hippocampal Volume as a Vulnerability Indicator for Schizophrenia: a Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Nonpsychotic First-Degree Relatives[J]. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59(9): 839-849.
- [14] Matsumoto H, Simmons A, Williams S, et al. Structural Magnetic Imaging of the Hippocampus in Early Onset Schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(10): 824-831.
- [15] Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic Basis of Amygdaloid and Hippocampal Volume Measurement by Magnetic Resonance Imaging[J]. Neurology, 1992, 42(9): 1743-1750.
- [16] Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al. Reduced Hippocampal Volume and Total White Matter Volume in Posttraumatic Stress Disorder[J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(2): 119-125.
- [17] Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS, et al. Right Amygdala Volume in Adolescent and Young Adult Offspring from Families at High Risk for Developing Alcoholism[J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(11): 894-905.
- [18] Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased Hippocampal N-Acetylaspartate in the Absence of Atrophy in Posttraumatic Stress Disorder[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(12): 952-959.
- [19] Jack CR, Bentley MD, Twomey CK, et al. MR Imaging-Based Volume Measurements of the Hippocampal Formation and Anterior Temporal Lobe: Validation Studies[J]. Radiology, 1990, 176(1): 205-209.
- [20] Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, et al. Anterior Temporal Lobes and Hippocampal Formations: Normative Volumetric Measurements from MR Images in Young Adults[J]. Radiology, 1989, 172(2): 549-554.
- [21] De Bellis MD, Keshavan MS, Frustaci K, et al. Superior Temporal gyrus Volumes in Maltreated Children and Adolescents with PTSD[J]. Biol Psychiatry, 2002, 51(7): 544-552.
- [22] Chantome M, Perruchet P, Hasboun D, et al. Is there a Negative Correlation between Explicit Memory and Hippocampal Volume? [J]. NeuroImage, 1999, 10(5): 589-595.
- [23] Wang R, Li KC, Liu SL. Comparative MR Analysis of Linear and Volumetric Measurements in Diagnosing Alzheimer Disease[J]. Chin J Radiol, 2003, 37(5): 389-393.
- [24] Job DE, Whalley HC, McConnell S, et al. Structural Gray Matter Differences between First-Episode Schizophrenics and Normal Controls using Voxel-Based Morphometry [J]. Neuroimage, 2002, 17(2): 880-889.
- [25] Free SL, Bergin PS, Fish DR, et al. Methods for Normalization of Hippocampal Volumes Measured with MR [J]. Am J Neuroradiol, 1995, 16(4): 637-643.
- [26] Kuang WH, Huang MS, Li J, et al. MRI Study on the Hippocampal Atrophy Due to Mild Alzheimer's Disease[J]. Chin J Geriatr, 2001, 20(4): 248-251.

(收稿日期: 2004-10-18)