

5.0T MRI measurement of hippocampal formation subfield volumes in healthy adults

WANG Zhensong, LIU Jianxian, LI Zhangzhu, JIANG Xiangsen, YIN Zudong, YU Lei,
GUO Yuan, LI Zhengyi, ZHANG Qian, GAN Jie*

(Department of Radiology, Shandong Provincial Third Hospital, Shandong University, Jinan 250031, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of 5.0T MRI in measuring the volumes of hippocampal formation (HF) subfields in healthy adults. **Methods** Cranial high-resolution T1WI were prospectively obtained in 23 healthy adult volunteers using 5.0T and 3.0T MR scanners, respectively. HF was divided into 38 subfields, and then the volume of each subfield was measured using FreeSurfer software. The volumes of HF subfield based on 5.0T and 3.0T MR T1WI were compared, and the correlations of the outcomes were analyzed. **Results** Significant differences of the volumes of bilateral hippocampal tails, left parasubiculum, left molecular layer of hippocampal head, left granular cell-molecular layer-dentate gyrus head, right granular cell-molecular layer-dentate gyrus body, left cornu Ammonis (CA) 1 head, left CA3 head, left CA4 head, right fimbria of hippocampus and left hippocampus amygdala transition area were found between 5.0T and 3.0T T1WI (all $P < 0.05$). The volumes of HF subfields measured based on 5.0T and 3.0T T1WI were moderately to highly positively correlated (all $r > 0.5$, all $P < 0.01$). **Conclusion** 5.0T MRI could be used to measure the volume of HF subfield in adults.

[Keywords] magnetic resonance imaging; prospective studies; hippocampal; volume measurement

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.05.003

5.0T MRI 测量健康成人海马结构亚区体积

王振松, 刘建宪, 李章柱, 姜相森, 阴祖栋, 于磊, 郭源,
李正义, 张茜, 甘洁*

(山东大学附属山东省立第三医院影像中心, 山东 济南 250031)

[摘要] **目的** 观察 5.0T MRI 测量健康成人海马结构(HF)亚区体积的价值。**方法** 前瞻性对 23 名健康成人志愿者以 5.0T 及 3.0T MR 仪采集高分辨 T1WI;利用 FreeSurfer 软件将 HF 自动分为 38 个亚区,测量各亚区体积,比较基于 5.0T 与 3.0T MR T1WI 测值,并分析其相关性。**结果** 基于 5.0T 与 3.0T T1WI 所测双侧海马尾、左侧旁下托、左侧海马分子层头、左侧颗粒细胞-分子层-齿状回头、右侧颗粒细胞-分子层-齿状回体、左侧阿蒙角(CA)1 头、左侧 CA3 头、左侧 CA4 头、右侧海马伞及左侧海马杏仁核过渡区体积差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。基于 5.0T 与 3.0T T1WI 所测 HF 各亚区体积均呈中、高度正相关(r 均 >0.5 , P 均 <0.01)。**结论** 5.0T MRI 可用于测量成人海马结构亚区体积。

[关键词] 磁共振成像; 前瞻性研究; 海马; 体积测量

[中图分类号] R323.1;R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)05-0648-05

海马结构(hippocampal formation, HF)位于颞叶内侧面,由海马、齿状回(dentate gyrus, DG)及下托组成,其中的海马又可进一步分为阿蒙角(cornu Ammonis, CA)1~4 区。作为由多亚区组成的复杂

[第一作者] 王振松(1982—),男,山东菏泽人,硕士,副主任医师。研究方向:中枢神经系统疾病影像学诊断。E-mail: zhensongwang0531@163.com

[通信作者] 甘洁,山东大学附属山东省立第三医院影像中心,250031。E-mail: ganjie000@sina.com

[收稿日期] 2024-01-31 **[修回日期]** 2024-03-03

大脑结构, HF 与机体衰老、记忆功能、学习能力及情绪活动等密切相关^[1]; 临床可通过测量其体积早期预测癫痫、阿尔茨海默病及抑郁症等神经精神疾病并评价治疗效果^[2-3]。随着超高场 MR 技术的进步, 5.0T MRI 已可清晰显示大脑微小结构, 其亚毫米级分辨率成像大大提高了 HF 亚区相关研究的可行性。本研究观察 5.0T MRI 用于测量健康成人 HF 亚区体积的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2023 年 5 月—10 月山东大学附属山东省立第三医院对前瞻性招募的 23 名健康志愿者行头颅 MR 检查, 其中男 9 名、女 14 名, 年龄 19~43 岁、平均(25.3±7.9)岁; 均于 48 h 内先后采集 5.0T 及 3.0T 高分辨 T1WI。排除标准: ①颅内动脉瘤手术史; ②植入颅内血管支架史; ③心力衰竭或呼吸衰竭; ④严重意识障碍; ⑤颅内出血; ⑥MR 检查禁忌证。本研究经医院伦理委员会批准(KYLL-2023077), 检查前受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 分别采用联影 uMR Jupiter 5.0T MR 仪、2 通道发射-48 通道接收头部线圈, 以及 Philips Ingenia CX 3.0T MR 仪、24 通道接收头部线圈采集全脑 3D T1WI; 5.0T MR 参数: TR 6.9 ms, TE 2.7 ms, FOV 224 mm×224 mm, 层厚 0.7 mm, 矩阵 320×320, 扫描时间 5 min 32 s; 3.0T MR 参数: TR 8.1 ms, TE 3.7 ms, FOV 224 mm×224 mm, 层厚 1.0 mm, 矩阵 224×224, 扫描时间 5 min 35 s。

1.3 分割 HF 亚区 由 2 名具有 15 年及以上工作经验的影像科医师阅读全部图像, 确保运动伪影及灰、白质对比度在可接受范围内。利用 MRIcron 软件的 dem2nii 功能将 DICOM 数据转化为 NIFTI 格式, 导入 FreeSurfer (v7.4.0) 软件 (<https://www.freesurfer.net>) 并执行 recon-all 命令, 进行运动校正、以混合分水岭/皮层表面变形程序去除非脑组织、自动

塔莱拉什(Talairach)变换、分割皮层下脑白质及深部灰质核团(海马、杏仁核、尾状核、壳核及脑室)、强度归一化、自动拓扑修正灰质与白质边界等处理, 根据表面形变强度梯度于信号强度转变最大处定位灰质与白质、灰质与脑脊液边界^[4]。之后根据分割协议^[5]以 segmentHA_T1.sh 命令将 HF 亚区自动分为双侧海马尾、下托体、下托头、前下托头、前下托体、旁下托、海马分子层头、海马分子层体、颗粒细胞-分子层-DG 头、颗粒细胞-分子层-DG 体、CA1 体、CA1 头、CA3 体、CA3 头(软件自动将 CA2 归入 CA3)、CA4 体、CA4 头、海马伞、海马杏仁核过渡区及海马裂共 38 个亚区(图 1), 软件自动测量上述 HF 亚区体积, 以及海马体、海马头、海马、下托、前下托、海马分子层、颗粒细胞-分子层-DG、CA1、CA3 及 CA4 体积。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料, 行配对样本 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析评估基于 5.0T 与 3.0T T1WI 所测 HF 各亚区及结构体积的相关性: $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $0 < |r| < 0.3$ 为弱相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

基于 5.0T 与 3.0T T1WI 所测双侧海马尾、左侧旁下托、左侧海马分子层头、左侧颗粒细胞-分子层-DG 头、右侧颗粒细胞-分子层-DG 体、左侧 CA1 头、左侧 CA3 头、左侧 CA4 头、右侧海马伞、左侧海马杏仁核过渡区亚区, 以及左侧海马头、右侧海马、双侧颗粒细胞-分子层-DG 及左侧 CA4 结构的体积差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 其余 HF 亚区及结构体积差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

基于 5.0T 与 3.0T T1WI 分割 HF 各亚区及各结构的体积均呈中、高度正相关(r 均 > 0.5 , P 均 < 0.01), 见表 1。

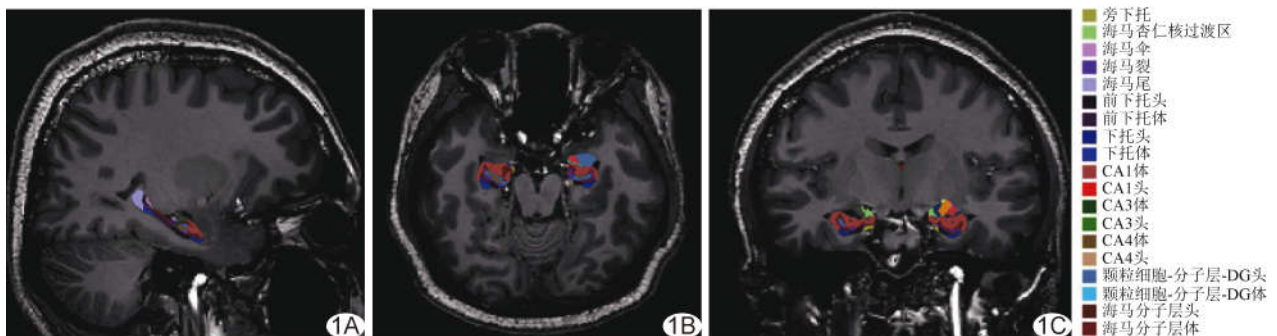


图 1 软件自动分割 HF 亚区示意图 A~C, 矢状位(A)、轴位(B)及冠状位(C)5.0T MR T1WI

表 1 基于 5.0T 及 3.0T T1WI 测量健康成人 HF 亚区体积比较 (n=23)

MR 设备	海马尾		下托体		下托头		前下托头	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	576.21±80.54	581.72±77.87	245.09±28.94	234.00±26.99	194.16±22.09	197.37±23.41	145.68±14.70	140.21±16.12
3.0T	597.25±70.43	621.99±82.58	245.37±27.38	238.48±31.22	197.61±22.09	196.38±22.72	144.82±12.41	138.35±11.70
t 值*	-2.412	-4.811	-0.093	-1.380	1.167	0.499	0.357	0.187
P 值*	0.025	0.001	0.927	0.182	0.256	0.623	0.724	0.289
r 值#	0.855	0.876	0.873	0.867	0.794	0.914	0.647	0.857
P 值#	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MR 设备	前下托体		旁下托		海马分子层头		海马分子层体	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	180.97±27.60	158.83±22.85	71.55±11.69	63.18±10.54	338.08±33.47	338.14±31.53	220.69±17.66	225.56±20.89
3.0T	183.11±20.52	161.93±17.96	65.80±9.05	61.26±9.55	324.94±26.69	342.20±33.76	223.51±21.82	232.22±25.13
t 值*	0.471	1.283	3.610	1.030	2.981	-0.940	-0.943	-1.808
P 值*	0.642	0.213	0.002	0.314	0.007	0.357	0.356	0.084
r 值#	0.625	0.865	0.757	0.608	0.776	0.801	0.756	0.719
P 值#	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MR 设备	颗粒细胞-分子层-DG 头		颗粒细胞-分子层-DG 体		CA1 体		CA1 头	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	156.34±18.65	152.00±16.85	134.83±21.40	128.93±14.37	113.90±16.08	124.41±17.55	515.42±56.34	532.34±53.90
3.0T	147.10±15.05	157.29±19.05	131.88±14.73	135.59±14.48	113.27±17.12	126.85±22.13	499.17±46.93	537.96±58.60
t 值*	3.038	-1.631	0.778	-2.364	0.268	-1.084	2.371	-0.857
P 值*	0.006	0.117	0.445	0.027	0.791	0.290	0.027	0.401
r 值#	0.644	0.632	0.549	0.561	0.770	0.877	0.813	0.847
P 值#	<0.001	<0.001	0.007	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MR 设备	CA3 体		CA3 头		CA4 体		CA4 头	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	77.80±9.39	86.60±11.75	120.49±18.29	116.99±14.96	118.36±11.17	116.46±13.20	129.90±15.58	125.18±13.56
3.0T	79.07±12.98	92.12±16.71	113.09±15.93	120.98±17.32	117.63±13.17	120.91±13.36	122.48±13.09	130.31±15.83
t 值*	-0.735	-1.843	2.360	-1.253	0.436	-1.657	2.954	-1.890
P 值*	0.470	0.079	0.028	0.223	0.667	0.112	0.007	0.072
r 值#	0.773	0.539	0.621	0.561	0.790	0.530	0.660	0.618
P 值#	<0.001	0.008	0.002	0.005	<0.001	0.009	<0.001	0.002

MR 设备	海马伞		海马杏仁核过渡区		海马裂		海马体	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	92.44±15.83	89.35±16.83	56.32±7.56	57.43±8.32	144.56±20.48	138.41±23.48	1173.96±92.28	1119.86±218.87
3.0T	87.48±16.63	83.73±17.65	52.95±7.04	55.56±6.39	139.26±29.63	144.76±23.07	1181.36±108.02	1191.87±117.97
t 值*	1.964	2.228	2.850	1.305	1.182	-1.792	0.554	1.470
P 值*	0.062	0.036	0.009	0.205	0.250	0.087	0.585	0.156
r 值#	0.723	0.755	0.701	0.592	0.688	0.734	0.807	0.790
P 值#	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MR 设备	海马头		海马		下托		前下托	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	731.45±179.31	722.50±167.96	3481.62±317.75	3468.44±316.40	442.71±43.69	431.38±40.98	326.66±35.78	299.05±34.15
3.0T	634.93±176.42	740.36±172.44	3444.42±287.21	3554.24±341.77	430.54±63.64	434.87±44.44	327.93±29.91	300.29±24.42
t 值*	3.952	-0.785	1.012	-2.214	1.152	-0.798	-0.236	-0.350
P 值*	<0.001	0.441	0.323	0.037	0.262	0.433	0.816	0.730
r 值#	0.783	0.795	0.835	0.843	0.610	0.883	0.700	0.881
P 值#	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

待续

续表

MR 设备	海马分子层		颗粒细胞-分子层-DG		CA1		CA3		CA4	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
5.0T	558.78±47.00	563.70±47.69	291.17±32.64	280.94±28.94	629.33±63.92	656.75±62.53	198.30±21.91	203.60±24.07	248.27±23.36	241.65±24.80
3.0T	548.45±45.11	574.43±54.86	278.99±26.30	292.88±30.34	612.45±58.34	664.81±74.92	192.16±26.35	213.10±31.90	240.11±23.54	251.22±26.62
t 值*	1.545	-1.434	2.312	-2.128	2.009	-0.993	1.446	-1.706	2.188	-1.922
P 值*	0.137	0.166	0.031	0.045	0.057	0.331	0.162	0.102	0.040	0.068
r 值#	0.759	0.764	0.651	0.589	0.786	0.855	0.659	0.576	0.710	0.510
P 值#	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	0.004

注: *: 配对样本 t 检验; #: Pearson 相关分析

3 讨论

HF 为负责记忆及空间认知等功能的非均质结构;其各亚区在解剖及组织学上存在明显差异,选择性地在不同程度上参与多种神经精神疾病的复杂进程,并随之发生形态及结构改变^[6-7]。因此, HF 体积被视为早期检测神经及精神异常的重要生物学标志物^[8]。

既往研究^[9-10]利用 MRI 测量 HF 亚区体积,除海马裂及海马伞外,针对其他亚区测值的可重复性均良好。本研究对比基于 5.0T 与常规 3.0T 高分辨结构 T1WI 所测健康成人 HF 各亚区体积,发现其间双侧海马尾、左侧旁下托、左侧海马分子层头、左侧颗粒细胞-分子层-DG 头、右侧颗粒细胞-分子层-DG 体、左侧 CA1 头、左侧 CA3 头、左侧 CA4 头、右侧海马伞、左侧海马杏仁核过渡区亚区,以及左侧海马头、右侧海马、双侧颗粒细胞-分子层-DG 及左侧 CA4 结构的体积差异均有统计学意义。分析原因,3.0T 及以下 MR 系统空间分辨率有限,分割 HF 等体积较小的结构欠精准;而以超高场强 MR 进行成像可提高图像空间分辨率、对比度噪声比及信噪比,量化 HF 各层细微差异,且具有根据神经元相对数量识别海马层的潜力^[11]。本研究以 5.0T MR 系统采集图像的分辨率为 0.7 mm×0.7 mm×0.7 mm,而 3.0T 为 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm,提示前者空间分辨率较高可能是测值存在差异的主要原因之一。

临床广泛应用 FreeSurfer 软件分割 HF 亚区,所获结果相对可靠^[12]。针对 FreeSurfer 6.0 版本的多项重测 HF 亚区体积研究^[9-10,13]结果显示,基于 3.0T MRI 生成的 HF 亚区体积的一致性较高[组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)为 0.70~0.97],而基于 4.0T MRI 的测量结果的一致性为中等-较高(ICC 为 0.50~0.89)。尽管如此,以自动形态测量程序测量 HF 亚区体积仍受多种因素影响,如 HF 形态(呈类螺旋)、发育过程中自尾部至头部折叠

复杂性逐渐增加,其不均质性结构对于亚区分割方式、描绘边界位置造成的困难,以及分割协议是否涉及体积或层厚等问题。此外,B1 场不均匀性所致大脑内侧颞区 MRI 信号不均匀及缺乏标准神经影像对比度亦可影响分割及测量 HF 亚区体积的准确性^[14];如位于分子层与 DG 间的海马裂易受信号丢失和失真影响,即使手动加以分割,亦存在难度大、测量可重复性较差等问题^[10,13]。本研究选用 7.4 版本 FreeSurfer 软件,将分割 HF 亚区与纵向输入数据相结合,以最大程度显示 HF 内部变化并减少噪声,为保证 5.0T MRI 分割 HF 亚区的可重复性提供了技术支持^[15]。

本研究 5.0T 与 3.0T T1WI 分割 HF 各亚区及各结构体积测值均呈中、高度正相关(r 均 >0.5 , P 均 <0.01),表明 5.0T MRI 可用于测量 HF 亚区体积。由于目前尚无精准的体内(如组织学)数据作为参考,且本研究仅为小样本量横断面观察,尚不能认为 5.0T MRI 测量成人海马结构亚区体积的准确性优于 3.0T MRI,有待后续进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:王振松研究设计、数据分析、撰写和修改文章;刘建宪、李章柱和姜相森查阅文献、研究实施;阴祖栋和于磊统计分析、修改文章;郭源、李正义和张茜研究实施;甘洁研究设计、指导。

[参考文献]

- BECKER S, GRANERT O, TIMMERS M, et al. Association of hippocampal subfields, CSF biomarkers, and cognition in patients with Parkinson disease without dementia[J]. *Neurology*, 2021, 96(6):e904-e915.
- SÄMANN P G, IGLESIAS J E, GUTMAN B, et al. FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: A review of methods and applications, with a novel quality control procedure

- for ENIGMA studies and other collaborative efforts [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(1):207-233.
- [3] CUMMINGS J. The role of biomarkers in Alzheimer's disease drug development [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1118:29-61.
- [4] FISCHL B, van der KOUWE A, DESTRIEUX C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex [J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(1):11-22.
- [5] IGLESIAS J E, AUGUSTINACK J C, NGUYEN K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI [J]. *Neuroimage*, 2015, 115:117-137.
- [6] HOROVITZ O, RICHTER-LEVIN G. Dorsal periaqueductal gray simultaneously modulates ventral subiculum induced-plasticity in the basolateral amygdala and the nucleus accumbens [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9:53.
- [7] 张泽寅, 梁佩鹏, 王颖, 等. 高分辨 MRI 测量中国健康成人海马及其亚区体积 [J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(2):169-173.
- [8] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [9] QUATTRINI G, PIEVANI M, JOVICICH J, et al. Amygdalar nuclei and hippocampal subfields on MRI: Test-retest reliability of automated volumetry across different MRI sites and vendors [J]. *NeuroImage*, 2020, 218:116932.
- [10] WORKER A, DIMA D, COMBES A, et al. Test-retest reliability and longitudinal analysis of automated hippocampal subregion volumes in healthy ageing and Alzheimer's disease populations [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(4):1743-1754.
- [11] BOUTET C, CHUPIN M, LEHÉRICY S, et al. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: A feasibility study [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5:341-348.
- [12] 陶龙香, 胡孝朋, 吴津民, 等. MRI 观察精神分裂症患者大脑皮层平均曲率的变化 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(6):818-821.
- [13] WHELAN C D, HIBAR D P, van VELZEN L S, et al. Heritability and reliability of automatically segmented human hippocampal formation subregions [J]. *Neuroimage*, 2016, 128:125-137.
- [14] BROWN E M, PIERCE M E, CLARK D C, et al. Test-retest reliability of FreeSurfer automated hippocampal subfield segmentation within and across scanners [J]. *Neuroimage*, 2020, 210:116563.
- [15] IGLESIAS J E, van LEEMPUT K, AUGUSTINACK J, et al. Bayesian longitudinal segmentation of hippocampal substructures in brain MRI using subject-specific atlases [J]. *NeuroImage*, 2016, 141:542-555.