

围生期足月新生儿海马、海马旁回正常发育解剖学特点的 MR 研究

王丽凤¹ 李峥² 于乔文²

(1 山东省妇幼保健院产科, 山东 济南 250012; 2 山东大学附属山东省立医院医学影像科)

[摘要] **目的** 探讨围生期足月新生儿海马、海马旁回皮质形态及微结构变化, 分析其发育规律。**方法** 获取胎龄为 37.6~44.4 孕周正常足月新生儿颅脑 T₁ 加权像(T₁WI)及多球壳弥散图像数据。识别并分别提取双侧海马、海马旁回皮质 T₁WI 数据, 测量其体积, 并采用 GBSS 算法计算各向异性分数、平均弥散率、平均弥散峰度(MK)、轴突密度指数、方向分散指数等弥散参数值。**结果** 足月新生儿双侧海马体积随孕龄增长而增大, 双侧海马及海马旁回皮质 MK 值随孕龄增长而减小; 双侧海马、海马旁回呈异质性发育; 双侧海马旁回及周围白质同步发育。**结论** 本研究描述了围生期足月新生儿双侧海马、海马旁回的正常发育特点, 这些数据对评价足月新生儿脑发育及产后相关疾病提供了解剖学依据。

[关键词] 围产期; 足月分娩; 婴儿, 新生; 海马; 海马旁回; 弥散张量成像; 磁共振成像; 生长和发育

[中图分类号] R322.81; R445.2; R726.02

[文献标志码] A

ANATOMICAL FEATURES OF NORMAL DEVELOPMENT OF THE HIPPOCAMPUS AND THE PARAHIPPOCAMPAL GYRUS IN FULL-TERM NEONATES DURING THE PRENATAL PERIOD: AN ANALYSIS BASED ON MAGNETIC RESONANCE WANG Lifeng, LI Zheng, YU Qiaowen (Department of Obstetrical, Shandong Maternal and Child Health Hospital, Jinan 250012, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes in the morphology and microstructure of the cortex in the hippocampus and the parahippocampal gyrus in full-term neonates during the prenatal period, as well as related developmental rules. **Methods** Brain T₁-weighted imaging (T₁WI) and multiple-shell diffusion-weighted imaging (DWI) data were obtained from normal full-term neonates with a gestational age of 37.6—44.4 weeks. The T₁WI data of the bilateral hippocampus and parahippocampal gyrus were identified and extracted, and their volume was measured. The GBSS algorithm was used to calculate related DWI parameters, including fractional anisotropy, mean diffusivity, mean kurtosis (MK), neurite density index, and orientation dispersion index. **Results** In the full-term neonates, the volume of the bilateral hippocampus increased with gestational age, while the MK values of the bilateral hippocampus and parahippocampal gyrus decreased with gestational age. Heterogeneous development of the bilateral hippocampus and parahippocampal gyrus was observed. A synchronous developmental pattern was observed in the bilateral parahippocampal gyrus and the surrounding white matter. **Conclusion** Normal developmental characteristics of the bilateral hippocampus and parahippocampal gyrus are described in this study, which provides an anatomical basis for evaluating brain development and related diseases in full-term neonates.

[KEY WORDS] Peripartum period; Term birth; Infant, newborn; Hippocampus; Parahippocampal gyrus; Diffusion tensor imaging; Magnetic resonance imaging; Growth and development

海马及海马旁回是记忆相关认知功能的核心脑区^[1], 其结构的发育异常与许多疾病相关, 如癫痫、抑郁症、精神分裂症等。围生期足月新生儿大脑发育同时存在神经元细胞的分化、增殖、突触的增多^[2]、神经纤维的重构、神经胶质细胞的分化^[3]等多个生理过程, 迅速且激烈的生理变化使大脑发育容易受到外界因素干扰。因此, 研究围生期足月新生儿海马、海马旁回的发育特点对理解其异常发育有重要意义。磁共振(MR)是目前唯一能够无创观察大脑发育的检查手段, 能够在解剖水平及微结构水

平描述大脑结构的解剖学特征。T₁加权像(T₁WI)能够准确地显示大脑的结构并且观察其体积变化。GIEDD 等^[4]使用 T₁WI 定位海马, 并测量了儿童及成年人海马体积的变化。弥散张量图(DTI)利用水分子的各向异性弥散属性推断发育过程中脑组织内微结构的改变, 例如胎儿皮质的各向异性分数(FA)值下降及平均弥散率(MD)值增高是皮质板成熟的特征表现^[5]。然而, DTI 参数的计算是基于水分子运动的高斯模型, 无法探测到复杂的非高斯运动。BATALLE 等^[6]研究发现, 38 孕周后足月新生儿大脑皮质 FA 值趋近于 0, 无统计意义的孕龄相关变化; 40 孕周后足月新生儿大脑皮质 MD 值无统计意义的孕龄相关变化。由此可见, 围生期足月新生儿

大脑皮质内水分子的弥散方式以非高斯运动为主,DTI 图像采用的数学模型无法反映发育过程中皮质复杂的生理变化。随着影像技术的日新月异,多球壳(multiple-shell)弥散图像为我们打开了新的视野。在 DTI 的基础上,多球壳弥散图像增加了多个 b 值及方向,能够得到反映水分子非高斯运动的 4 阶弥散图像,如弥散峰度图像(DKI)、神经突方向和密度成像(NODDI)。DKI 的平均弥散峰度(MK)值能够探测到皮质神经丝(包括皮质内轴突、树突)以及白质纤维髓鞘的变化;NODDI 的轴突密度指数(NDI)值和方向分散指数(ODI)值分别对神经轴突密度以及纤维分散度敏感^[7]。由此可见,DKI 和 NODDI 对 DTI 是重要的补充,能够提供更有针对性的解剖学信息。本课题组通过采集 40 例正常足月新生儿(37.6~44.4 孕周)颅脑的 T₁WI 和多球壳弥散图像数据,描绘海马、海马旁回皮质体积和弥散参数的发育轨迹,旨在分析发育过程中海马及海马旁回微结构的变化,期望对评价足月新生儿脑发育及产后相关疾病的认识提供解剖学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取中位数胎龄为 40 孕周(36.6~42.1 孕周)足月新生儿 40 例(男 25 例,女 15 例)。所有受试足月新生儿监护人均被告知试验的流程、目的及试验过程中可能存在的风险,并征得其同意。本研究通过山东省立医院伦理委员会的审查同意。所有受试足月新生儿均未服用镇定剂,待其熟睡后进行数据采集。

1.2 MR 图像采集与分析

新生儿颅脑扫描的中位数时间为 40.9 孕周(37.6~44.4 孕周)。采用 Philip ingina 3.0 T MR 进行扫描,32 通道成人头线圈,T₁WI 使用 IR-TSE 序列:TR 4.8 s,TE 8.7 ms,分辨率为 0.8 mm×0.8 mm×1.6 mm。SE-EPI 序列:TR 3 800 ms,TE 90 ms,△ 42.5 ms,δ 14 ms,部分重叠扫描,层厚 3 mm,重叠 1.5 mm,分辨率为 1.5 mm×1.5 mm×1.5 mm,b 值分别为 0、400、1 000、2 600 s/mm²。

T₁WI 数据使用 FSL 中的 BET 模块(<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET>)除去非脑组织,然后通过 12-自由度仿射变换及非线性变换将大脑图像配准到足月新生儿模板^[8],并提取图谱中的双侧海马皮质、海马旁回及海马周围白质的掩模(mask),使用上述矩阵逆配准到 T₁WI 数据的原始

空间并计算相应感兴趣区(ROI)体积。

对于 DWI 数据的预处理包括涡流矫正、头动矫正、潜在的不均匀信号矫正以及去非脑组织。预处理后,使用 MDT 计算弥散参数图,包括 DTI(FA 图、MD 图)、DKI(MK 图)以及 NODDI(NDI 图、ODI 图)^[9]。由于 MD 图的灰白质信号的对比度与 T₁WI 类似,使用 12-自由度仿射变换将 T₁WI 配准到 MD 空间下,并使用变换矩阵将双侧海马皮质、海马旁回及海马旁回周围白质的掩模带入 MD 空间用于识别解剖结构。

本课题组使用 GBSS 方法提取 ROI 内的弥散参数值,最大程度减少部分容积效应及自由水分子对弥散参数测量的影响。大体步骤如下:①制作一个针对本课题所有数据的 MD 模板,并提取大脑皮质骨架;②使用配准方法把模板下的骨架带入个体空间;③在个体空间下使用 FSL 的 FAST 模块概率性分割脑脊液、灰质及白质,并检查骨架是否位于皮质中心,对少数因配准导致的骨架变形进行手动修改;④将骨架周围体素中的最大值投射到骨架体素上。具体步骤请参考相关文献^[7]。提取 ROI 内骨架体素 FA、MD、MK、NDI、ODI 值的平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。双侧海马皮质、海马旁回及海马周围白质弥散参数及体积变化与孕龄的相关关系采用回归分析;对于 ROI 结构的体积测量,使用颅脑体积作为标准进行矫正;双侧海马、海马旁回发育的速率差异以及双侧海马旁回与周围白质发育的相关性采用 F 检验分析,以 P<0.05 为差异具有显著性。

2 结 果

2.1 足月新生儿海马及海马旁回皮质的形态发育

足月新生儿海马结构和成人海马结构相似,齿状回和海马角折叠进入颞叶,相互嵌合呈 C 形。37 孕周时左侧海马体积为(635.82±113.07)mm³,右侧为(731.45±47.64)mm³;至 44 孕周时,左侧海马体积为(818.00±127.13)mm³,右侧为(910.09±47.64)mm³。37 孕周时左侧海马旁回的体积为(1 606.46±272.51)mm³,右侧则为(1 686.37±221.50)mm³;44 孕周时左侧海马旁回的体积为(1 685.92±272.50)mm³,右侧则为(1704.15±249.59)mm³。双侧海马体积变化与孕龄变化有关(t=4.53、4.13,P<0.01),见图 1A、B,而双侧海马旁回体积与孕龄变化无关(图 1C、D)。以大脑体积

作为标准进行矫正后,双侧海马体积没有统计意义的随孕龄变化趋势(图 2A、B);双侧海马旁回体积随着孕龄的增长而减小($t=-5.18$ 、 -4.91 , $P<0.01$)。见图 2C、D。

2.2 海马、海马旁回皮质及海马旁回周围白质的微结构发育

DTI 参数图(FA 图、MD 图)及 NODDI 参数图(ODI 图)均未发现海马、海马旁回皮质微结构的发

育改变。双侧海马皮质 MK 值随孕龄增长而减小,符合线性关系($t=-37.82$ 、 -12.71 , $P<0.01$);双侧海马旁回皮质 MK 值随孕龄的增长而减小,符合线性关系($t=-5.82$ 、 -4.44 , $P<0.01$);双侧海马旁回周围白质 MK 值随孕龄增长而增大,符合线性关系($t=5.81$ 、 7.50 , $P<0.01$)。见图 3。左侧海马旁回周围白质 NDI 值随孕龄增长而增大($t=7.84$, $P<0.01$)。

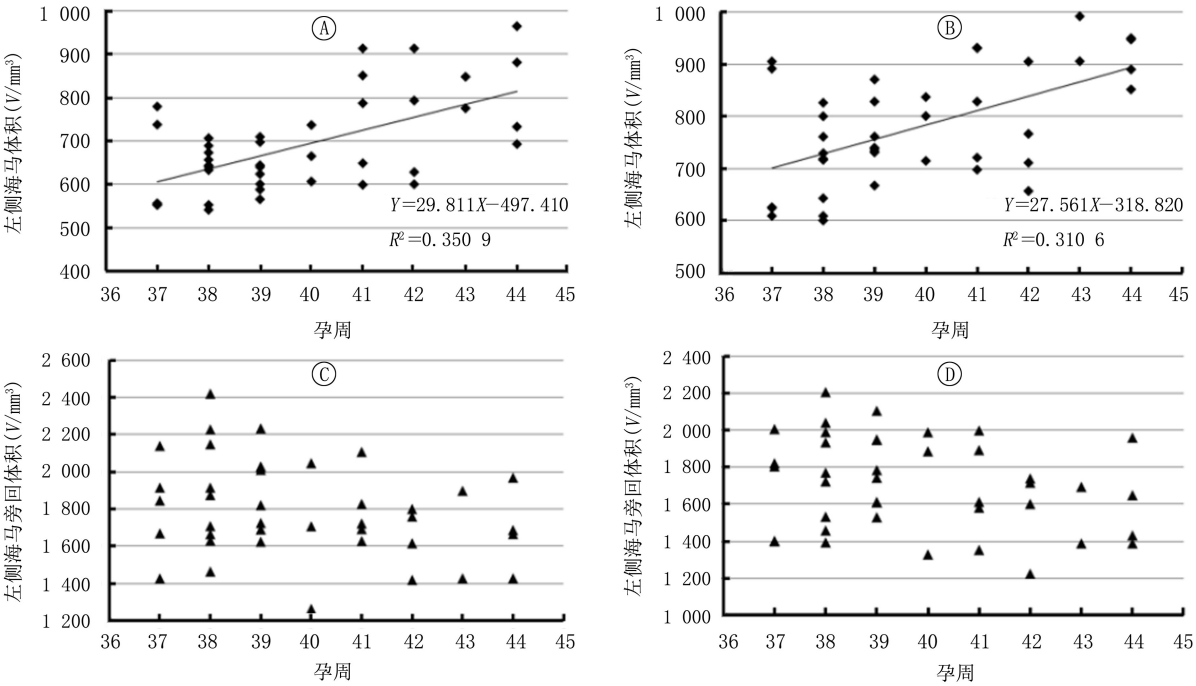


图 1 37.6~44.4 孕周双侧海马及海马旁回皮质体积随孕龄的变化

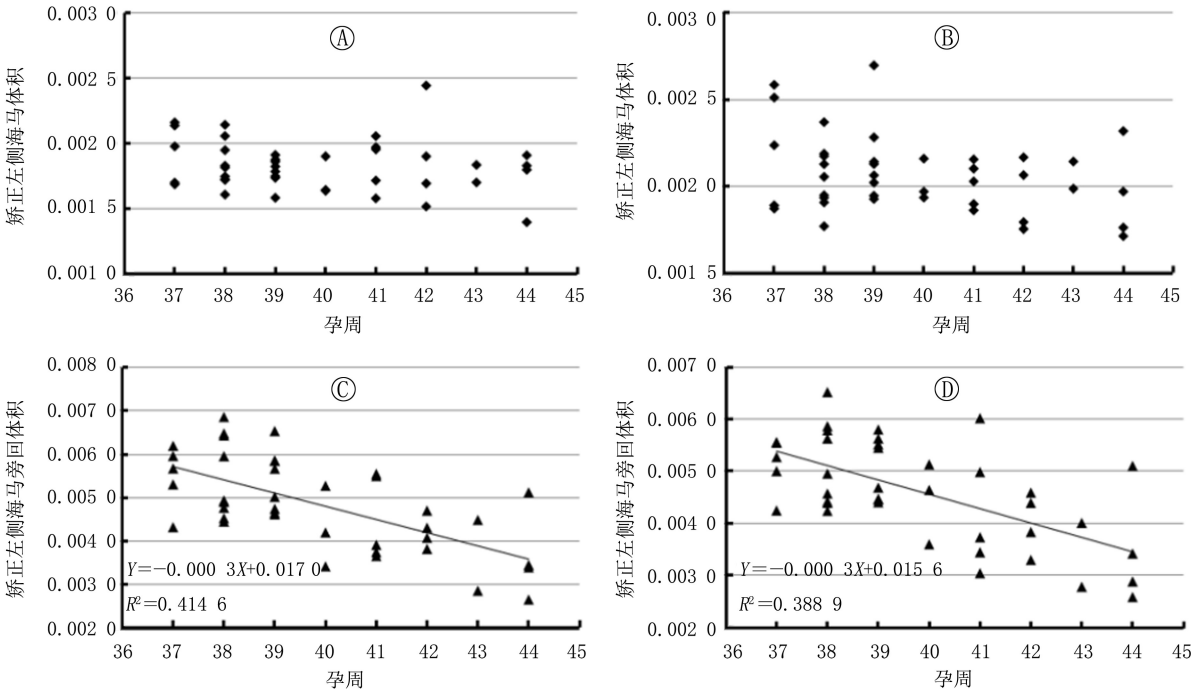


图 2 经颅脑体积矫正后,37.6~44.4 孕周双侧海马及海马旁回皮质体积随孕龄的变化

2.3 围生期新生儿双侧海马与海马旁回皮质 MK 值随孕龄变化速率的差异

围生期新生儿双侧海马与海马旁回皮质 MK 值随孕龄的下降速率差异有显著性($F=183.123$ 、 52.587 , $P<0.01$)。海马皮质 MK 值随孕龄的下降速率快于同侧海马旁回皮质 MK 值。

2.4 围生期新生儿海马旁回皮质及周围白质 MK 值变化关系

围生期新生儿双侧海马旁回皮质及周围白质 MK 值的变化呈显著负相关($r=-0.48$ 、 -0.47 , $P<0.05$)。

3 讨 论

本研究应用 MR-T₁WI 描述了足月新生儿双侧海马皮质及海马旁回皮质的体积随孕龄的变化;应用多球壳弥散序列描述了双侧海马、海马旁回皮质及海马旁回周围白质弥散参数随孕龄的变化,间接

反映了上述皮质及白质结构在围生期微结构的变化。此外,本课题组还初步探讨了海马旁回皮质与周围白质的发育关系。本课题为了解围生期新生儿海马、海马旁回及海马旁回周围白质的解剖结构发育提供了影像学数据,为临床海马相关疾病的诊断及评估提供了解剖学支撑。

3.1 海马及海马旁回皮质的发育曲线

在婴幼儿阶段,大脑皮质发出的感觉神经纤维进入海马回路,刺激海马及海马旁回发育成熟,导致海马及海马体积或者形状的改变^[10]。UTSUNO-MUYA 等^[11]认为海马体积的发育趋势可以用一元二次方程描述,即 2 岁以前,海马体积迅速增大,随后速度逐渐减缓,并持续到成年。本研究显示围生期足月新生儿海马皮质体积呈线性增大,与之前研究结果一致,进一步证实了体积迅速增大是早期海马发育的重要特点。KATAHIRA 等^[12]的动物实验研究发现,神经元细胞的迁移以及突触的形成是

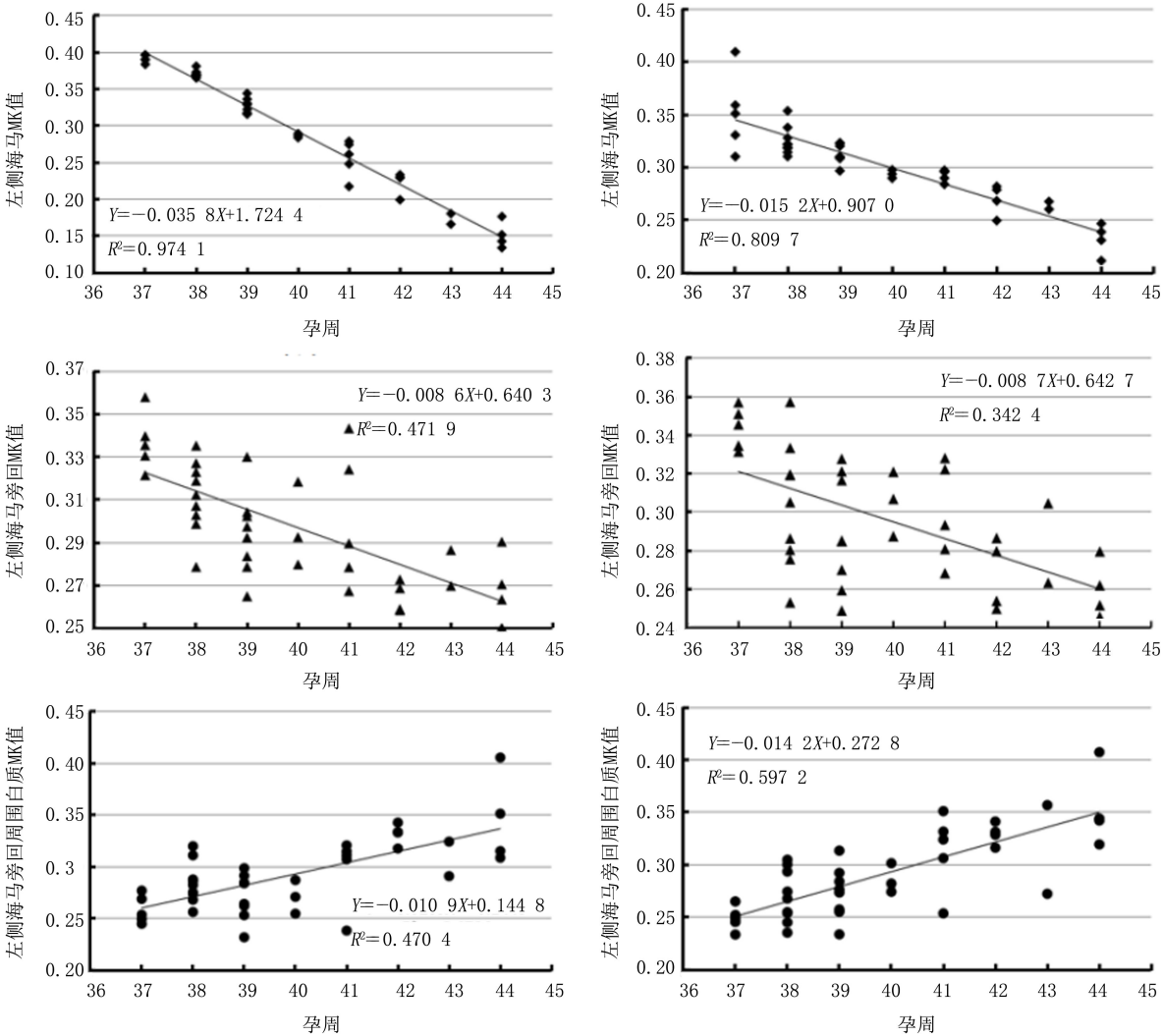


图 3 37.6~44.4 孕周双侧海马及海马旁回皮质、海马旁回周围白质 MK 值随孕龄的变化

海马皮质体积增大的主要原因。此外,大脑皮质弥散数据随孕龄的变化反应了发育过程中皮质微结构的变化^[13]。本研究结果显示,围生期足月新生儿海马及海马旁回的 FA 值随孕龄下降、MD 值随孕龄上升。这是由于尚未成熟的皮质内,水分子沿着皮质内放射状胶质细胞支架运动,导致皮质高 FA 值及低 MD 值;随着皮质的成熟,树突的增多、突触的形成以及皮质内轴突的髓鞘化,原有的放射状结构遭到破坏,皮质的 FA 值下降、MD 值上升^[14]。然而,DTI 的参数值改变并没有明显的统计学意义。这是因为 DTI 通过测量脑组织内高斯分布的水分子运动分析脑组织微结构的变化^[15]。然而,随着不断发育的脑皮质结构越来越复杂,服从高斯分布的水分子运动逐渐减少,而非高斯分布的水分子运动增多。因此,能够反映非高斯分布水分子运动的 DKI 模型更有利于观察足月新生儿阶段大脑皮质的发育^[16]。与 OUYANG 等^[17]的研究结果类似,本课题研究显示,MK 值比 FA 及 MD 值更容易探测到皮质发育过程中微结构的变化。MK 值与皮质细胞构筑的复杂程度相关,先前研究表明神经元细胞的丢失、突触结构的破坏及纤维脱髓鞘均可导致大脑皮质 MK 值的下降^[18]。在大脑发育过程中,神经元细胞排列方式的改变、突触的建立以及轴突的发生^[19],致使皮质的细胞构筑复杂,MK 值增高。然而,本研究结果显示,海马及海马旁回皮质的 MK 值随孕龄的增长而降低,可能与大脑皮质体积的增大有关。BATALLE 等^[6]使用 NODDI 数据观察早产儿皮质的发育,认为皮质 NDI 下降的主要原因是皮质体积增大的速度大于神经元细胞增殖的速度,致使单位体积内神经细胞的密度减低。因此,本课题组认为皮质体积增大使得海马及海马旁回皮质的细胞构筑结构松散,减少了其对水分子弥散的限制,是围生期皮质发育过程中 MK 值下降的合理解释。

3.2 海马及海马旁回皮质的异质性发育

本课题组先前的研究显示,胎儿及早产儿的皮质发育存在时间与空间上的特异性^[15-20]。本研究支持了先前研究,足月新生儿双侧海马和海马旁回皮质体积的发育具有不均质性,使用大脑体积作为标准矫正后,结果显示海马旁回的体积变化与孕龄呈负相关,说明海马旁回皮质的体积增长速度低于大脑体积的增长速度。海马皮质体积较快的生长速度,表明在围生期海马皮质的发育速度快于海马旁回皮质^[21]。海马皮质 MK 值的下降速率显著高于海马旁回皮质,也是海马皮质成熟早于海马旁回皮

质的重要依据。大脑皮质的差异化发育的机制尚不明确,从遗传角度,一些研究认为皮质的差异化发育受到基因表达的控制^[22-23];从脑功能角度,一些研究认为大脑结构的发育是脑功能发育的基础,大脑结构发育的差异性与对应脑功能出现的时间顺序相吻合^[11,24]。本课题组先前的研究显示,与高级认知功能相关的脑区在胎儿阶段发育缓慢,在围生期加速发育^[15]。海马是记忆以及情景学习等高级认知功能的核心区域^[25],在足月新生儿阶段加速发育可能是造成海马与海马旁回异质性发育的重要原因。

3.3 海马旁回皮质及周围白质的同步发育

本研究结果显示,围生期新生儿双侧海马旁回皮质及周围白质 MK 值的变化呈显著负相关,这与之之前对儿童及成人的研究结果一致^[26]。皮质与相应白质区同步发育可能与大脑功能环路的形成有关。白质纤维束是由皮质神经元细胞发出的轴突汇集而成,具有传导信息的功能^[27]。因此神经纤维的发育与相对应脑区的发育同步,有利于大脑功能的建立^[28]。

3.4 本研究的不足

本研究采用回归分析观察了海马、海马旁回皮质体积以及弥散参数随孕龄的变化。尽管本课题的研究结果符合预期并与先前研究一致,但是值得注意的是部分结果的回归系数(R^2)不高。本课题组认为其原因如下:①样本量不足;②新生儿个体差异大。新生儿及早产儿发育的个体差异在先前研究中已有表述^[29]。新生儿及早产儿发育的个体差异较青春期、成年人显著,并且直接影响功能的发育^[30]。尽管本研究着重于描述新生儿阶段海马及海马旁回发育的普遍规律,但是无法避免个体差异对研究结果的影响。以后将增加样本量进行研究,以有助于全面了解海马及海马旁回的发育特点及发育规律。

[参考文献]

- [1] DRAGO V, BABILONI C, BARTRÉS-FAZ D, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCD) stage[J]. J Alzheimers Dis, 2011,26 (Suppl 3): 159-199.
- [2] PANNEK K, FRIPP J, GEORGE J M, et al. Fixel-based analysis reveals alterations in brain microstructure and macrostructure of preterm-born infants at term equivalent age[J]. Neuroimage Clin, 2018,18(1):51-59.
- [3] GENC S, SMITH R E, MALPAS C B, et al. Development of white matter fibre density and morphology over childhood: A longitudinal fixel-based analysis[J]. Neuroimage, 2018,183: 666-676.

- [4] GIEDD J N, VAITUZIS A C, HAMBURGER S D, et al. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and Hippocampus in normal human development: Ages 4—18 years[J]. J Comp Neurol, 1996,366(2):223-230.
- [5] HUANG H, JEON T, SEDMAK G, et al. Coupling diffusion imaging with histological and gene expression analysis to examine the dynamics of cortical areas across the fetal period of human brain development[J]. Cereb Cortex, 2013,23(11): 2620-2631.
- [6] BATALLE D, O' MUIRCHEARTAIGH J, MAKROPOULOS A, et al. Different patterns of cortical maturation before and after 38 weeks gestational age demonstrated by diffusion MRI in vivo[J]. Neuroimage, 2019,185:764-775.
- [7] BILLIET T, VANDENBULCKE M, MÄDLER B, et al. Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion MRI[J]. Neurobiol Aging, 2015,36(6):2107-2121.
- [8] GOUSIAS I S, EDWARDS A D, RUTHERFORD M A, et al. Magnetic resonance imaging of the newborn brain: Manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants[J]. Neuroimage, 2012,62(3):1499-1509.
- [9] HARMS R L, FRITZ F J, TOBISCH A, et al. Robust and fast nonlinear optimization of diffusion MRI microstructure models[J]. Neuroimage, 2017,155:82-96.
- [10] GOGTAY N, NUGENT T F, HERMAN D H, et al. Dynamic mapping of normal human hippocampal development[J]. Hippocampus, 2006,16(8):664-672.
- [11] UTSUNOMIYA H, TAKANO K, OKAZAKI M, et al. Development of the temporal lobe in infants and children: Analysis by MR-based volumetry[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999,20(4):717-723.
- [12] KATAHIRA T, MIYAZAKI N, MOTOYAMA J. Immediate effects of maternal separation on the development of interneurons derived from medial ganglionic eminence in the neonatal mouse Hippocampus[J]. Dev Growth Differ, 2018, 60(5): 278-290.
- [13] EATON-ROSEN Z, MELBOURNE A, ORASANU E, et al. Longitudinal measurement of the developing grey matter in preterm subjects using multi-modal MRI[J]. Neuroimage, 2015,111:580-589.
- [14] YU Q W, OUYANG A, CHALAK L, et al. Structural development of human fetal and preterm brain cortical plate based on population-averaged templates[J]. Cereb Cortex, 2016,26(11):4381-4391.
- [15] FENG L, LI H, OISHI K, et al. Age-specific gray and white matter DTI atlas for human brain at 33,36 and 39 postmenstrual weeks[J]. Neuroimage, 2019,185:685-698.
- [16] GAO J, LI X J, LI Y Y, et al. Differentiating T2 hyperintensity in neonatal white matter by two-compartment model of diffusional kurtosis imaging[J]. Sci Rep, 2016,6:24473.
- [17] OUYANG M H, JEON T, SOTIRAS A, et al. Differential cortical microstructural maturation in the preterm human brain with diffusion kurtosis and tensor imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019,116:4681-4688.
- [18] XIE P, QIN B Y, SONG G J, et al. Microstructural abnormalities were found in brain gray matter from patients with chronic myofascial pain[J]. Front Neuroanat, 2016,10:122.
- [19] UMESH RUDRAPATNA S, WIELOCH T, BEIRUP K, et al. Can diffusion kurtosis imaging improve the sensitivity and specificity of detecting microstructural alterations in brain tissue chronically after experimental stroke? Comparisons with diffusion tensor imaging and histology[J]. Neuroimage, 2014, 97:363-373.
- [20] XU Y H, CAO M, LIAO X H, et al. Development and emergence of individual variability in the functional connectivity architecture of the preterm human brain[J]. Cereb Cortex, 2018:1-15.
- [21] HAUGLAND K G, SUGAR J, WITTER M P. Development and topographical organization of projections from the Hippocampus and parahippocampus to the retrosplenial cortex[J]. Eur J Neurosci, 2019:1-21.
- [22] KANG H J, KAWASAWA Y I, CHENG F, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain[J]. Nature, 2011, 478(7370):483-489.
- [23] JOHNSON M B, KAWASAWA Y I, MASON C E, et al. Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis[J]. Neuron, 2009,62(4):494-509.
- [24] YU Q W, PENG Y, MISHRA V, et al. Microstructure, length, and connection of limbic tracts in normal human brain development[J]. Front Aging Neurosci, 2014,6:228.
- [25] BATTAGLIA F P, BENCHENANE K, SIROTA A, et al. The hippocampus: Hub of brain network communication for memory[J]. Trends Cogn Sci (Regul Ed), 2011,15(7):310-318.
- [26] KHUNDRAKPAM B S, REID A, BRAUER J, et al. Developmental changes in organization of structural brain networks[J]. Cereb Cortex, 2013,23(9):2072-2085.
- [27] GEIB B R, STANLEY M L, DENNIS N A, et al. From Hippocampus to whole-brain: The role of integrative processing in episodic memory retrieval[J]. Hum Brain Mapp, 2017,38(4): 2242-2259.
- [28] ZHAO T D, MISHRA V, JEON T, et al. Structural network maturation of the preterm human brain[J]. Neuroimage, 2019,185:699-710.
- [29] GREEN C R, MIHIC A M, BRIEN D C, et al. Oculomotor control in children with fetal alcohol spectrum disorders assessed using a mobile eye-tracking laboratory[J]. Eur J Neurosci, 2009,29(6):1302-1309.
- [30] BETZEL R F, BERTOLERO M A, GORDON E M, et al. The community structure of functional brain networks exhibits scale-specific patterns of inter-and intra-subject variability[J]. Neuroimage, 2019,S1053-S8119(19):30565-30568.