

弥散张量成像在继发全面性发作癫痫患者中的应用研究

宁红辉¹, 肖波¹, 刘楚娟³, 黎思茹¹, 王美萍¹, 易芳¹, 卢晓琴¹, 胡崇宇², 解媛媛¹

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

2. 湖南省人民医院神经内科, 湖南省长沙市 410005

3. 湖南省马王堆医院康复科, 湖南省长沙市 410016

摘要:目的 评价弥散张量成像(DTI)对于常规MRI未发现病灶的部分性继发全面性发作癫痫患者的病灶检出能力。

方法 使用Siemens 3.0T磁共振成像系统对30例成年继发全面性发作癫痫患者和30例正常对照者进行扫描,得到弥散加权成像,采用基于体素的分析方法对癫痫患者和正常对照组的数据进行分析。**结果** 癫痫组右侧梭状回和楔前叶、右侧额内侧回和钩回、左侧扣带回、左侧颞下回、左侧小脑扁桃体和左侧中央前回的脑区FA值较正常对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.001$);癫痫组右侧海马旁回、右侧颞下回、右侧胼胝体、右侧额内侧回、右侧额下回、扣带回、右侧前扣带回、右侧舌回、右侧梭状回和枕中回,左侧颞中回、左侧钩回和左侧中央前回的脑区ADC值较正常对照组升高,差异具有统计学意义($P < 0.001$);左侧直回的脑区ADC值较正常对照组降低,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** DTI检查可发现常规MRI检查为阴性的部分性继发全面性发作癫痫患者存在的广泛脑白质微结构异常。

关键词: 癫痫; 弥散张量; 各项异性; 磁共振成像

Diffusion tensor imaging in patients with secondary generalized epilepsy

NING Hong-Hui, XIAO Bo, LIU Chu-Juan, LI Si-Ru, WANG Mei-Ping, YI Fang, LU Xiao-Qin, HU CHong-Yu, XIE Yuan-Yuan.

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central Southern University, Changsha 410008, China

Abstract: Objective To assess the role of diffusion tensor imaging (DTI) in detecting seizure foci which can not be seen in conventional MRI in patients with secondary generalized epilepsy. **Methods** The diffusion weighted imaging results were obtained in 30 adult patients with secondary generalized seizures and 30 healthy controls using Siemens 3.0T MRI system. The data from patients and controls were analyzed on basis of voxel-based analysis. **Results** Fractional anisotropy (FA) of the patients decreased significantly compared with the controls ($P < 0.001$) in the right uniform gyrus and precuneus, right medial frontal gyrus and uncus, left cingulate gyrus, inferior temporal gyrus, cerebellar tonsils, and left precentral gyrus. Apparent diffusion coefficient (ADC) of the patients was significantly higher than the controls in the right parahippocampal gyrus, inferior temporal gyrus, corpus callosum, the right medial frontal gyrus, inferior frontal gyrus, cingulate gyrus, anterior cingulate gyrus, lingual gyrus, fusiform gyrus and occipital gyrus, left middle temporal gyrus, uncus and left precentral gyrus ($P < 0.001$). However, ADC in the left gyrus rectus of the patients decreased significantly compared with the controls. **Conclusions** Extensive white matter microstructure abnormalities which cannot be seen on conventional MRI can be in patients with secondary generalized seizures by DTZ.

Key words: epilepsy; diffusion tensor imaging; diffusion anisotropy; magnetic resonance imaging

继发全面性发作(secondary generalized tonic-clonic seizure, SGTC)是指在部分性发作(partial seizure, PS)的基础上出现的全面发作,其脑功能损害往往较部分性发作患者更为严重,而且预后较

差^[1]。迄今为止,部分性发作患者出现继发全面性发作的病理生理机制尚不十分清楚,临床上缺乏能预测部分性发作是否会继发全面性发作的指标。癫痫患者脑内神经元反复发生的异常放电可导致

收稿日期:2011-11-29;修回日期:2012-01-18

作者简介:宁红辉(1978-),女,主治医师,在读研究生,主要从事癫痫及脑血管病的研究。现在邵东县人民医院神经内科工作。

通讯作者:刘楚娟(1984-),女,硕士,主要从事癫痫的研究。

局部脑组织的微环境发生变化,从而引起水分子的弥散运动发生变化,继而导致弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)信号的异常。因此 DTI 可为继发全面性发作的研究提供一种安全而有效的研究手段。本研究旨在评价 DTI 对于常规 MRI 未发现病灶的继发全面性发作癫痫患者的病灶检出能力。

1 资料和方法

1.1 基本资料

本研究共纳入 30 例 SGTC 癫痫患者,平均年龄(29.01 ± 9.35)岁,其中男性 12 例,女性 18 例,所有癫痫患者均根据国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILEA)1981 年的发作分类标准进行分类。选取正常对照者 30 例,平均年龄(28.79 ± 7.24)岁,男性 14 例,女性 16 例。两组在年龄、性别及教育程度患者差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 癫痫组与正常对照组的基本资料

指标	癫痫组($n = 30$)	正常对照组($n = 30$)	P
年龄	29.01 ± 9.35	28.79 ± 7.24	0.605
性别	男 12(40.0%)	14(46.7%)	0.164
	女 18(60.0%)	16(53.3%)	
教育程度	4.07 ± 1.21	4.27 ± 0.87	0.319

1.2 方法

1.2.1 MR 图像采集 所有被试者均使用同一台德国西门子公司(Siemens)高场强医学磁共振成像系统(Siemens magnetom trio, A tim system, German 3.0T),每个被试者在常规 MRI 扫描后,采用平面回波序列在平行于前后联合线平面扫描得到弥散加权成像,同时进行轴位扫描得到弥散张量成像($b = 0$)。扫描参数如下:脉冲重复时间(TR)为 6046 ms;回波时间(TE)为 93 ms;视野(FOV) 256 mm × 256 mm;矩阵(matrix) 128 × 128;层厚 3 mm;层间隔 0 mm;共 45 层,扩散敏感梯度方向 30 个,扩散敏感系数 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 。

1.2.2 数据分析 利用 MRICroN 软件中的 dcm2nii.exe 工具,将 DTI 原始 DICOM 数据进行格式转换,继之应用美国约翰·霍普金斯大学医学院开发的软件 DTI-Studio 软件对 DTI 图像进行头动和涡流校正,进行张量解算以及 FA、ADC 等扩散指标

的计算,计算生成 FA 图、ADC 图及 $b = 0$ 图。对 DTI 数据采用 DTI-Studio 软件计算表观弥散系数(ADC)和各项异性参数(FA),采用 MATLAB R2010a 用统计学参数图 SPM8(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)软件,用基于体素的分析方法(voxel-based analysis, VBA)将每个被试者的 $b = 0$ 图像首先配准到标准蒙特利尔(Montreal Neurological Institute, MNI)空间的 T2 模板上,然后将变换参数应用到每个被试者对应的体素大小为 2 mm × 2 mm × 2 mm 的 FA 图和 ADC 图,从而完成 FA 图和 ADC 图的空间标准化,继之对每位被试者校正后的 ADC 图和 FA 图用半高宽 8 mm 的高斯滤波器对每个 FA 图和 ADC 图进行空间平滑,以降低噪声和弥补空间标准化的误差。

1.3 统计学分析

采用基于体素的分析方法(VBA),用两样本 t 检验对癫痫组和正常对照组的 FA 图和 ADC 图进行比较,将性别、年龄和教育程度等作为协量,并选取 20 个以上连续一体得像素集合高亮区才被视为两组间差异有统计学意义的区域($P < 0.001$, cluster > 20),将差异有显著性的脑区配准到 spm8 的空间标准脑上以便观察。

2 结果

2.1 癫痫组与正常对照组之间 FA 值的比较

研究结果发现癫痫组右侧额内侧回、右侧钩回、右侧梭状回、右侧楔前叶、左侧扣带回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑扁桃体、左侧楔前叶和左侧中央前回的脑区 FA 值较正常对照组降低,有显著性差异(见图 1);癫痫组与正常对照组比较无 FA 值低的脑区。

2.2 癫痫组和正常对照组间 ADC 值的比较

研究结果发现,癫痫组右侧额内侧回、右侧额下回、右侧海马旁回、右侧扣带回、右侧颞下回、右侧胼胝体、右侧前扣带回、右侧舌回、右侧梭状回、右侧枕中回、左侧颞中回、左侧钩回、左侧海马旁回、左侧颞下回、左侧中央前回和左侧胼胝体的脑区 ADC 值较正常对照组升高,差异具有显著性(见图 2);左侧直回的脑区 ADC 值较正常对照组降低,差异具有显著性(见图 3)。

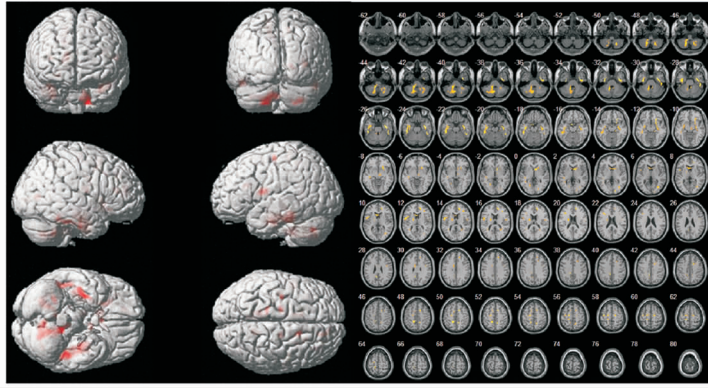


图1 与对照组比较癫痫组的FA值降低脑区分布的三维投影图和水平切面图。左图所示:红色区域为FA值降低的脑区;右图所示:黄色区域为FA值降低的脑区。

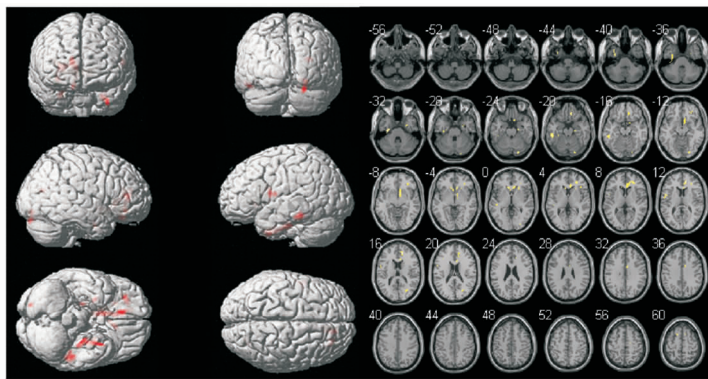


图2 与正常对照组比较癫痫组的ADC值升高的脑区分布的三维投影图和水平切面图。左图所示:红色区域为ADC值升高的脑区;右图所示:黄色区域为ADC值升高的脑区。

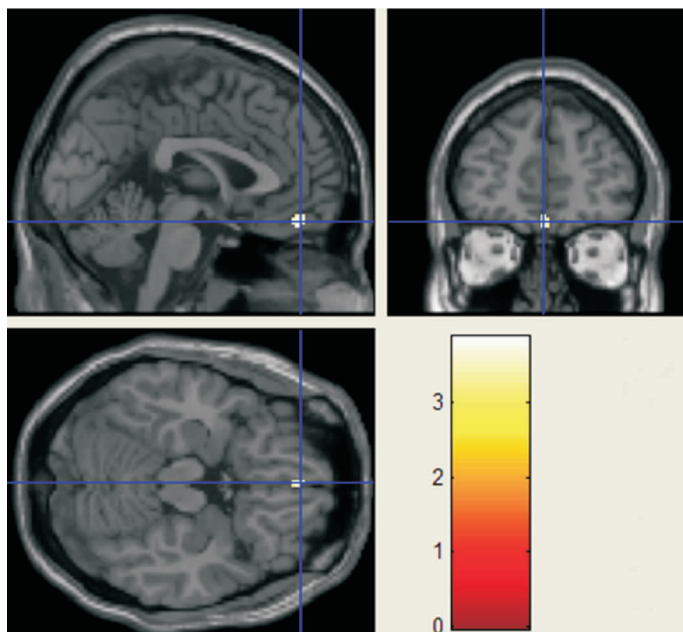


图3 癫痫组较正常对照组白质ADC值降低的脑区(左侧直回)。

3 讨论

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是目前唯一能无创地活体研究脑白质微结构的 MRI 技术,DTI 通过对弥散系数进行定量分析,从而发现脑组织微小病变^[2]。Anneken 等^[3]对 1 例应用抗癫痫药物治疗患者应用 DTI 技术研究,发现胼胝体压部髓鞘水肿,提示 DTI 成像术是一种检测微小病变及可逆性纤维束完整性受损的敏感技术。尽管目前普遍认为癫痫是因皮质异常导致,然而脑的解剖连接异常在痫性放电的起源和传播中起重要作用^[4],痫性放电的广泛传播可影响皮质及皮质下脑区,DTI 可活体定量分析脑白质纤维束的完整性^[5],弥散系数的测定及纤维束追踪可为揭示痫性放电扩散的机制提供可靠信息^[6]。Lin 等^[7]利用 DTI 技术对颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 患者研究,发现致痫灶同侧存在额颞束完整性的受损,提示长期反复的痫性发作可引起额颞束完整性受损。

癫痫患者脑内神经元的异常放电引起神经纤维肿胀,溶解和破坏等病理改变,通常情况下常规 MRI 不能发现这些病理改变,但 DTI 成像术可显示为 ADC 值和 FA 值的变化^[8,9]。ADC 值和 FA 值两者可从不同角度观察脑白质纤维束内水分子的弥散运动情况。本研究发现,癫痫组右侧额内侧回、右侧钩回、右侧梭状回、右侧楔前叶、左侧扣带回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑扁桃体、左侧楔前叶和左侧中央前回的 FA 值明显低于正常对照组,未发现 FA 值升高的脑区。与国内外研究结果较为一致,进一步证实了癫痫患者存在广泛的脑白质结构异常。引起 FA 值降低的机制可能是:长期反复的癫痫发作导致神经元变性,髓鞘缺失和轴突膜退化导致的白质纤维束变性,从而引起各向异性降低,FA 值降低^[10-12]。本研究发现部分性继发全面性发作癫痫患者组存在广泛 ADC 值升高的脑区,导致 ADC 值升高的可能机制为:长期反复癫痫发作引起神经元变性及神经胶质细胞增生等病理改变,导致细胞外间隙增大,从而 ADC 值升高。因此,对于常规 MRI 检查未见异常的部分性继发全面性发作的癫痫患者,ADC 值异常的脑区可能为隐匿性致痫灶,可能原因包括常规 MRI 检查未发现神经元发育不良、神经元萎缩、神经胶质细胞增生以及其它原因所致的细胞外间隙增宽。本研究结果发现部分性继发全面性发作癫痫患者的左

侧直回的脑区 ADC 值较正常对照组降低,推测可能是由于患者正处于癫痫发作的急性期或癫痫持续状态,此时脑组织细胞水肿明显,细胞外间隙缩小,进而引起水分子的扩散运动受限,表现为 ADC 值降低^[13,14]。

对于常规 MRI 检查阴性的癫痫或隐源性癫痫患者,DTI 技术也可发现脑组织微结构的异常改变,有研究者对部分性发作癫痫患者进行 DTI 研究,发现与正常对照组比较弥散系数显著异常,提示癫痫患者脑内存在广泛的微结构异常,可能为隐匿性致痫灶^[15]。

本研究结果发现常规 MRI 检查阴性的部分性继发全面性发作癫痫患者存在多个 FA 值和 ADC 值异常的脑区,其中以 FA 值降低和 ADC 升高的脑区为主,异常脑区主要分布在颞叶、额叶和边缘系统。其中 FA 值降低的脑区包括:右侧额内侧回、右侧钩回、右侧梭状回、右侧楔前叶、左侧扣带回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑扁桃体、左侧楔前叶和左侧中央前回;未发现 FA 值升高的脑区。ADC 值升高的脑区有:右侧额内侧回、右侧颞下回、右侧海马旁回、右侧扣带回、右侧颞下回、右侧胼胝体、右侧前扣带回、右侧舌回、右侧梭状回、右侧枕中回、左侧颞中回、左侧钩回、左侧海马旁回、左侧颞下回、左侧中央前回和左侧胼胝体;左侧直回的脑区 ADC 值较正常对照组降低。与国内外研究结果较为一致,提示部分性继发全面性发作癫痫患者存在广泛的脑白质结构受损,推测部分性继发全面性发作癫痫患者 DTI 的参数异常可能与痫性放电的发生及传播引起的轴突通路损伤有关,证实了 DTI 成像术可发现脑白质微结构异常,尤其是可发现在 T₂ 像看似正常的白质微结构的病理改变^[16,17],表明 DTI 成像术对于发现部分性继发全面性发作癫痫患者脑白质纤维束的结构异常比常规 MRI 更为敏感。

综上所述,本研究应用 DTI 技术研究部分性继发全面性发作癫痫患者,发现患者脑内存在广泛的脑白质微结构异常,发现常规 MRI 检查未见异常的部分性继发全面性发作的癫痫患者存在广泛的脑白质微结构异常,提示 DTI 成像术对于发现脑白质的结构异常比常规 MRI 更为敏感,这为无创地研究部分性继发全面性癫痫的病理生理机制提供了新的方法。

参 考 文 献

- [1] Jobst BC, Williamson PD, Neuschwander TB, et al. Secondly generalized seizures in medial temporal epilepsy: clinical characteristics lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle. *Epilepsia*, 2001, 42(10):1279-1287.
- [2] Luo C, Xia Y, Li Q, et al. Diffusion and volumetric abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. *Epilepsia*, 2011, 52(6):1092-1099.
- [3] Anneken K, Evers S, Mohammadi S, et al. Transient lesion in the selenium related to antiepileptic drug; case report and new pathophysiological insights. *Seizure*, 2008, 17(7):654-657.
- [4] Iannetti P, Papetti L, Nicita F, et al. Developmental anomalies of the medial septal area: possible implication for limbic epileptogenesis. *Childs Nerv Syst*, 2010, 27(5):765-770.
- [5] Meng L, Xiang J, Kotecha R, et al. White matter abnormalities in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28(9):1290-1298.
- [6] Diehl B, Tkach J, Piao Z, et al. Diffusion tensor imaging in patients with focal epilepsy due to cortical dysplasia in the temporo-occipital region: electro-clinico-pathological correlations. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3):178-187.
- [7] Lin JJ, Riley JD, Juranek J, et al. Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2008, 82(2-3):162-170.
- [8] Kantarei K, Shin C, Bfitton JW, et al. Comparative diagnostic utility of IHMRS and DWI in evaluation of temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2002, 58(12):1745-1753.
- [9] Lee JH, Chuns CK, Song IC, et al. Limited utility of interictal apparent diffusion coefficient in the evaluation of hippocampal sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(1):53-58.
- [10] Diehl B, Busch RM, Duncan JS, et al. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(8):1409-1418.
- [11] Beaulieu C, Does MD, Snyder RE, et al. Changes in water diffusion due to Wallerian degeneration in peripheral nerve. *Magn Reson Med*, 1996, 36(4):627-631.
- [12] Kantarci K, Jack Jr CR, Xu YC, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology*, 2001, 219(1):101-107.
- [13] Nairismagi J, Grohn OHJ, Kettunen MI, et al. Progression of brain damage after status epilepticus and its association with epileptogenesis: a quantitative MRI study in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(9):1024-1034.
- [14] Wiesmann UC, Symms MR, Shorvon SD. Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet (British edition)*, 1997, 350(9076):493-494.
- [15] Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, et al. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*, 2001, 124(3):627-636.
- [16] 陈丽萍, 吴卫平, 郑奎洪, 等. 多发性硬化患者弥散张量成像及其与认知功能的关系. *中国医学影像学杂志*, 2004, 12(1):20-22.
- [17] Khong PL, Kwong DL, Chen GC, et al. Diffusion-Tensor Imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(1):734-740.