

# 局灶性脑皮质发育不良的磁共振应用进展

蔡旻 综述 丁晶,汪昕 审校

复旦大学附属中山医院神经内科,上海市 200032

**摘要:**局灶性脑皮质发育不良(FCD)是难治性癫痫的主要病因之一,早期发现及分型有助于诊疗方案的建立。磁共振(MRI)是FCD影像学检测的主要方案。常规MRI因皮质结构分辨率较低,对FCD的诊断灵敏度偏低。随着图像后处理方案及新检测序列,如双反转恢复序列(DIR)、超高场7T MRI的进展,对局灶性脑皮质发育不良的诊断灵敏度逐渐增高。

**关键词:**局灶性脑皮质发育不良;磁共振;图像后处理;双反转恢复序列;超高场7T MRI

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.022

局灶性脑皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)是脑皮质发育不良(malformations of cortical dysplasia, MCD)的亚型之一,主要病理学特征为皮质结构排列异常、皮质下白质内灰质异位、灰质神经元簇集丛,异形细胞伴或不伴气球细胞<sup>[1]</sup>。2011年国际抗癫痫联合会(ILAE)将FCD分为3型:I型为皮质结构异常;II型为皮质结构异常伴异常神经元,根据是否存在气球细胞分为IIa、IIb二型;III型为皮质结构异常伴其它可能致痫灶<sup>[2]</sup>。

FCD见于30%~40%的儿童及20%的成人癫痫患者<sup>[3]</sup>,是目前难治性癫痫常见病因之一。外科手术是FCD合并癫痫的首选治疗方案,Rowland等<sup>[4]</sup>对37篇文献的meta分析显示,55.8%±16.2%的FCD患者术后均能达到Engel I期。不同的FCD分型对外科手术的治疗效果不同,Xue等<sup>[3]</sup>对105例FCD患者术后1年的随访发现,FCD II型(75%)和III a型(74%)患者的术后Engel I期比例大于FCD I型(45%)。FCD病灶的准确定位及切除范围直接影响患者的预后<sup>[5]</sup>。通过磁共振早

期发现FCD,评估其可能分型,联合脑电检测,及其他影像学技术如PET、SPECT、fMRI进行术前评估是建立诊疗方案的重要环节<sup>[6]</sup>。鉴于磁共振是FCD检测的首选影像学方法,本文就磁共振检测FCD的研究进展做一综述。

## 1 局灶性脑皮质发育不良磁共振表现

FCD的MRI影像学表现主要为:信号异常( $T_2$ WI、FLAIR序列高信号),局部皮质增厚,灰白质交界处模糊,异常脑回或脑沟,及局灶性脑叶发育不良或萎缩。FCD不同亚型磁共振影像及病理表现参见图1、表1。

常规MRI成像对FCD的诊断灵敏度较低<sup>[7]</sup>,近30%的FCD病灶均表现为MRI阴性<sup>[8]</sup>。此外,由于婴幼儿脑部不完全髓鞘化,灰白质交界模糊及高信号可同样出现在正常人群,进一步增加了婴幼儿FCD的诊断难度<sup>[9]</sup>。对各年龄段FCD诊断灵敏度的提高还需进一步依赖图像后处理技术及新序列的开发与应用。

收稿日期:2016-10-09;修回日期:2017-01-06

作者简介:蔡旻(1992-),女,本科,临床医学八年制在读,研究生课题方向为癫痫的研究。

通信作者:汪昕(1962-),男,教授,科主任,博士生导师,主要从事癫痫的基础和临床研究。E-mail:wang-xin@zx-hospital.sh.cn。

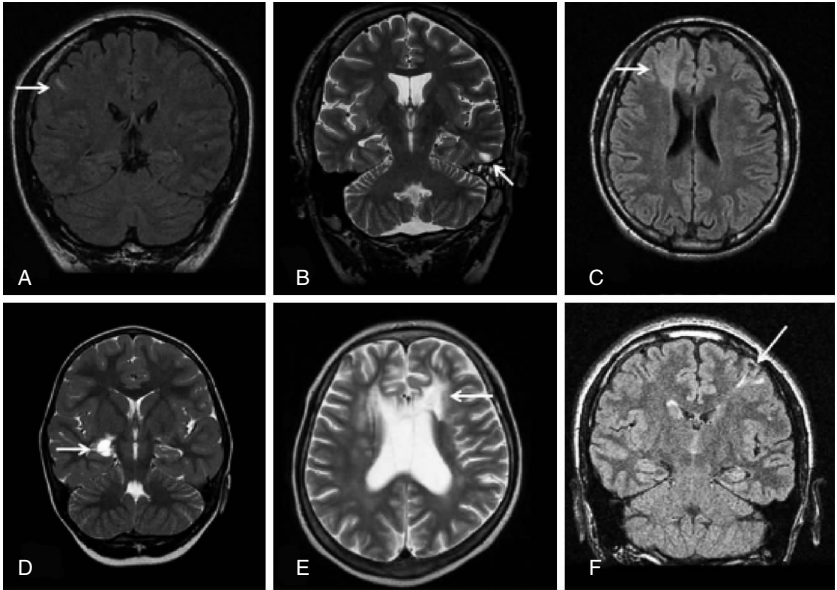


图 1 各亚型 FCD 患者的常规 MRI 影像学表现<sup>[31]</sup>。

A: FCD Ia 型患者 T<sub>2</sub> FLAIR 图像示右额下叶皮质高信号; B: FCD Ib 型患者 T<sub>2</sub> WI 图像示左枕颞交界区团块状高信号; C: FCD IIb 型患者 T<sub>2</sub> FLAIR 图像示右额叶皮质局灶性增厚, 灰白质交界处模糊, 皮质下高信号区放射样排列 (transmantle 征); D: FCD IIIa 型患者 T<sub>2</sub> WI 图像示右侧海马硬化; E: FCD IIIc 型患者 T<sub>2</sub> WI 图像示左额皮质下高信号 (血管瘤); F: FCD IIId 型患者 T<sub>2</sub> FLAIR 图像示左额皮质高信号, 皮质萎缩, 外伤后瘢痕样改变

表 1 FCD 分型(2011 ILAE 分类法<sup>[2]</sup>)及相关 MRI 表现汇总

分型		病理学表现	MRI 表现
FCD I 型	I a	辐射状皮质结构紊乱	T <sub>2</sub> WI 及 FLAIR 上呈高信号, T <sub>1</sub> WI 低信号, 可伴有轻度的灰白质交界处模糊或异常脑沟回(尚无 MRI 特征可区分 FCD Ia 及 Ib 型)
	I b	水平状皮质结构紊乱	
	I c	同时包含 Ia 及 Ib 型	
FCD II 型	II a	皮质结构异常, 伴异形神经元	T <sub>1</sub> WI 及 T <sub>2</sub> WI 均可表现为皮质增厚, 灰白质交界模糊; 皮质下白质异常呈 T <sub>2</sub> WI 高信号, T <sub>1</sub> WI 低信号(FCD II B 特异表现为 transmantle 征)
	II b	皮质结构异常, 伴异形神经元和气球细胞	
FCD III 型	III a	皮质结构异常, 伴海马硬化, 合并颞叶皮质异常	灰白质信号改变, 伴海马体积减小, 相应侧脑室及颞角扩大, T <sub>2</sub> WI 及 FLAIR 序列信号增高
	III b	皮质结构异常, 伴癫痫发作相关性肿瘤(如胚胎发育不良性神经上皮瘤、神经胶质瘤)	灰白质信号改变, 伴肿瘤性病灶(T <sub>1</sub> WI 低信号, T <sub>2</sub> WI 稍高信号, 增强扫描可呈轻度强化, 可伴钙化、囊性变)
	III c	皮质结构异常, 伴血管畸形	灰白质信号改变, 伴等或稍高信号病灶, 合并出血呈 T <sub>1</sub> WI、T <sub>2</sub> WI 高信号
	III d	皮质结构异常, 伴早期致痫灶(如外伤、缺血性损伤、脑炎等)	灰白质信号改变, 伴各责任病灶特点不同影像学表现各异
	III NOS	皮质结构异常伴其它相关责任病灶(II 型除外)	
mMCD	I	分子层内/近分子层异位神经元	无特征性 MRI 表现, 待进一步的病理学及高分辨 MRI 序列诊断
	II	分子层外的异位神经元	

2 图像后处理技术

2.1 基于体素的形态学分析法

基于体素的形态学分析法 (voxel-based morphometry, VBM) 基于体素对核磁共振图像进行形态学分析, 通过空间标准化、组织分割、平滑、统计检验等过程, 对分割出的脑组织成分进行组间体素

比较, 以 z 值反应组间差异, 从而量化分析脑形态学上的异常, 是目前探测异常信号最常用的后处理方法。

微小病灶在常规 MRI 多为阴性, 该种异常信号经 VBM 法可显示阳性<sup>[7]</sup>。Bobiha 等<sup>[10]</sup> 示 T<sub>1</sub> WI-VBM 分析法对灰质病灶的检出率为 63% ~ 86%,

$T_2$ WI-VBM 为 87% ~ 100%。2008 年 Focke 等<sup>[11]</sup>首次对 FCD 患者 FLAIR 图像进行 VBM 处理,得出该法对 FCD 皮质异常病灶的敏感度大于 88%。此外,VBA (voxel-based analysis) 为 VBM 基础上的扩

展,该法通过相应的换算公式进一步得到厚度、密度、梯度参数图,分别表示 FCD 的三种形态学特征(图 2),有助于 FCD 病灶的检测<sup>[12]</sup>。

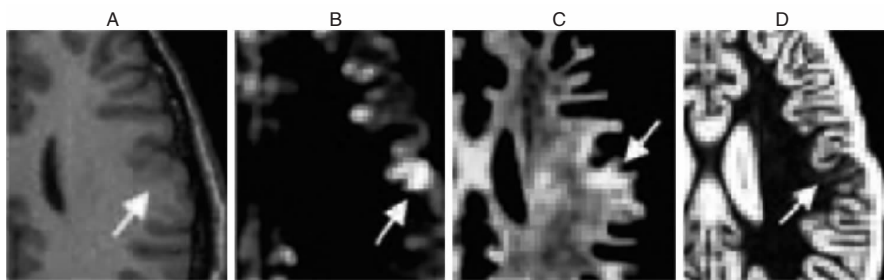


图 2 MRI 图像后处理技术对 FCD 各参数的形态学参数描述<sup>[12]</sup>。

A: 患者术前 3D  $T_1$ WI MRI 横轴位图像,箭头处显示无异常,术后病理证实该处为 FCD;B: 厚度 - 参数统计图,示 FCD 病灶处皮质增厚;C: 密度 - 参数统计图,示 FCD 病灶处皮质密度增高;D: 梯度 - 参数统计图,示 FCD 病灶处梯度信号降低,即灰白质交界处模糊。

## 2.2 基于表面形态学技术

基于表面形态学技术 (surface-based morphometry) 通过构建皮质表面,计算皮质厚度、折叠指数 (gyrification index, GI)、曲率、脑沟深度等一系列参数反应皮质形态变化。Freesurfer 是最常见的皮质形态分析工具,通过识别并连接白质点,构建白质曲面,获得灰白质交界线,并通过向外扩展法进一步获得灰质表面。

Thesen 等<sup>[13]</sup>通过分析 5 例 FCD 患者的皮质厚度、曲率等 6 项形态学指标,指出皮质厚度异常对 FCD 的检测率最高,其联合灰白质对比度,对皮质发育不良的检测灵敏度和特异度分别为 92% 和 96%。Cardinale 等<sup>[14]</sup>以 FLAIR 图像为模板,对 5 例 FCD 患者进行 Freesurfer 分析,示 SUPR-FLAIR (surface-projected fluid-attenuation-inversion-recovery) 法可准确识别 MRI 阴性病灶,且与脑电及术后病理完全相符。

## 2.3 形态分析程序

形态分析程序 (morphometric analysis program, MAP) 法为基于 MATLAB 和 SPM 软件的脚本程序,以高分辨率  $T_1$ WI 如 MPRAGE 序列为图像基础,通过配准、分割、计算机模型分别生成 FCD 特征性 3D 图像,包括灰白质特征性的“扩展”图和“连接”图,反应灰白质交界处的模糊程度。

MAP 法目前已被用于 FCD 的术前评估,对致痫灶的定位具有一定的指导意义。如 2012 年

Wang 等<sup>[15]</sup>利用 MAP 法发现了一例 MRI 阴性难治性癫痫患者的病灶,经 EEG 证实后予以手术切除,术后病理为 FCD IIB 型,且患者术后未再出现过癫痫发作。2015 年 Wang 等<sup>[16]</sup>对 150 例 MRI 阴性术后癫痫患者在大于 1 年的随访后,回顾性分析术前 MRI 图像,指出 MAP 阳性的患者预后最佳,术前完全 MAP 阴性的患者预后最差,在该队列中,MAP 阳性率为 43%,其灵敏度和特异度分别达 90% 和 67%。

## 3 MRI 新序列在 FCD 检测中的应用

### 3.1 双反转恢复序列

双反转恢复序列 (double inversion recovery, DIR) 采用两个反转脉冲序列,分别抑制脑脊液和白质信号,使灰质显示更为清晰,显著提高了不同组织间的信号对比,是一种灰质特异性显示序列。目前该序列已广泛应用于多种疾病的诊断中,如多发性硬化、精神分裂症、AD、癫痫等<sup>[17]</sup>。

2004 年 Mahmutyazicioglu 等<sup>[18]</sup>首次将 DIR 用于对颞叶癫痫病灶的检测,发现 DIR 可提高颞叶癫痫患者异常病灶的对比度。2005 年 Rugg-Gunn 等<sup>[19]</sup>对 33 例常规 MRI 阴性的部分发作性癫痫患者行 DIR-SPM 分析,发现 15 例患者在 DIR 图像上均显示出异常信号,且其中 10 例与 EEG 定位一致。2013 年 Morimoto 等<sup>[20]</sup>通过比较 3D DIR 与其它序列在 21 例颞叶癫痫患者中的影像学表现,显示 3D DIR 对前颞叶白质异常信号 (anterior temporal lobe

white matter abnormal signal, ATLAS) 显示最佳,且 ATLAS 为预示癫痫侧向性的有效指标。同年该团队对 15 例颞叶癫痫患者的 DIR 和 FDG-PET 图像共分析显示,FDG-PET 低代谢区与 DIR 高信号区具较高一致性,二者联用可提高对颞叶癫痫侧向性判断的准确率<sup>[21]</sup>。

对皮质的特异性显示使 DIR 在 FCD 的检测中具有潜在的应用价值。2016 年 Lily 等<sup>[22]</sup>回顾性分析 16 例 FCD 患者的磁共振图像,发现 DIR 对 FCD 的诊断敏感性和特异度均达 88%。Granata 等<sup>[23]</sup>对 40 例皮质发育不良患者的相应病灶做信号密度统计,提出与常规 T<sub>1</sub>-FLAIR 序列相比,DIR 图像上的病灶对比度最高,尤其对灰白质交界模糊和皮质下白质高信号的显示更佳。Wychowski 等<sup>[24]</sup>对 29 例难治性癫痫患者的前瞻性研究显示,有 3 例患者仅于 DIR 图像上表现为阳性,且其中 1 例与脑电完全相符,提示 DIR 阳性病灶具有一定的临床意义。

DIR 对非皮质内病灶检出的灵敏度、特异度依然有待进一步研究,如 Seewann 等<sup>[25]</sup>提出 DIR 对灰白质交界处的病灶显示率较高,但对很多微小皮质内及软膜下病灶依然未能清晰显示,其真正灰质内病灶检出率仅为 10%。由于扫描时间过长,信噪比较低,脑脊液和血管流动伪影干扰较大<sup>[17]</sup>,DIR 图像的诊断特异度往往不高,其临床应用性还需进一步证实。

### 3.2 超高场 MRI

目前随着各参数的完善,超高场 MRI (如 7T MRI) 正逐渐应用于临床。由于对图像信噪比、分辨率及灰白质对比度的显著增加,超高场 MRI 同样可以提高皮质病灶如 FCD 的检出<sup>[26]</sup>。

De Ciantis 等<sup>[27]</sup>对 21 位 3T MRI 阴性的难治性癫痫患者行 7T GRE 及 7T FLAIR 平扫,6 例患者均表现为 7T 阳性,术后病理均证实为 FCD。Zucca 等<sup>[28]</sup>对 13 例 FCD II a/b 型患者病理组织行 7T 影像学分析,与病理结果对比后得出,白质纤维丢失及异常细胞增生所致的脱髓鞘化过程是 FCD IIb 型 MRI 白质内高信号的主要原因。此外,极高场强在 FCD 病灶的检测中同样有所应用。Reeves 等<sup>[29]</sup>选取体外 FCD 病理组织 ROI,行 9.4T MRI 扫描并进行线性分析 (line profile analysis, LPA),指出 9.4T MRI 联合 LPA 法可以发现皮质异常排列,有助于对微小皮质发育不良的发现。

然而,磁场不均匀性是影响超高场 MRI 图像质量的重要因素。Seiger 等<sup>[30]</sup>对 22 例被试 3T、7T

MPRAGE 图像分别行 vbm 处理,结果示 7T-vbm 图像对大脑上部皮质显示较好,下部皮质由于在 3T-vbm 图像上干扰较少反而显示更为清晰。有效的图像后处理可以降低磁场不均对图像质量的影响,如 Wang 等<sup>[7]</sup>基于 7T MP2RAGE 图像做 MAP 处理,得出与 3T 图像相比,7T-MAP 图像对病灶的显示及边界描绘更为清晰。

### 4 结论与展望

综上,随着影像学的进展如图像后处理及新序列的开发,MRI 图像的结构分辨率不断提高,有助于 FCD 的及时诊断。然而,DIR、7T MRI 在 FCD 病灶检出中的临床可适性及应用性还需更大规模的临床研究与随访。未来,图像后处理技术的完善及与多序列的联合应用,有望进一步提高 FCD 的检出灵敏度和特异度。

### 参 考 文 献

- [1] Najm IM, Tassi L, Sarnat HB, et al. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs) [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128 (1): 5-19.
- [2] Blumcke I, Spreafico R. An international consensus classification for focal cortical dysplasias [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (1): 26-27.
- [3] Xue H, Cai L, Dong S, et al. Clinical characteristics and post-surgical outcomes of focal cortical dysplasia subtypes [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 23: 68-72.
- [4] Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116 (5): 1035-1041.
- [5] Sacino MF, Ho CY, Murnick J, et al. Intraoperative MRI-guided resection of focal cortical dysplasia in pediatric patients: technique and outcomes [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17 (6): 672-678.
- [6] Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (4): 420-433.
- [7] Wang I, Alexopoulos A. MRI postprocessing in presurgical evaluation [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29 (2): 168-174.
- [8] Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, et al. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (2): 99-108.
- [9] Leach JL, Miles L, Henkel DM, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in the resection region correlate with histopathological type, gliosis extent, and postoperative outcome in pediatric cortical dysplasia [J]. *J Neurosurg Pediatr*,

- 2014, 14(1): 68-80.
- [10] Bonilha L, Montenegro MA, Rorden C, et al. Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(5): 908-915.
  - [11] Focke NK, Symms MR, Burdett JL, et al. Voxel-based analysis of whole brain FLAIR at 3T detects focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(5): 786-793.
  - [12] Colliot O, Bernasconi N, Khalili N, et al. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia [J]. *Neuroimage*, 2006, 29(1): 162-171.
  - [13] Thesen T, Quinn BT, Carlson C, et al. Detection of epileptogenic cortical malformations with surface-based MRI morphometry [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16430.
  - [14] Cardinale F, Francione S, Gennari L, et al. SURface-PROjected FLuid-Attenuation-Inversion-Recovery Analysis: A Novel Tool for Advanced Imaging of Epilepsy [J]. *World Neurosurg*, 2016 [Epub ahead of print].
  - [15] Wang ZI, Jones SE, Ristic AJ, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing in MRI-negative focal cortical dysplasia followed by simultaneously recorded MEG and stereo-EEG [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 100(1-2): 188-193.
  - [16] Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 1060-1075.
  - [17] Ryan ME. Utility of Double Inversion Recovery Sequences in MRI [J]. *Pediatr Neurol Briefs*, 2016, 30(4): 26.
  - [18] Mahmutyazicioglu K, Ozdemir H, Savranlar A, et al. Double inversion recovery sequence in temporal lobe epilepsy: preliminary results [J]. *Tani Girisim Radyol*, 2004, 10(3): 182-188.
  - [19] Rugg-Gunn FJ, Boulby PA, Symms MR, et al. Imaging the neocortex in epilepsy with double inversion recovery imaging [J]. *Neuroimage*, 2006, 31(1): 39-50.
  - [20] Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, et al. Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator of seizure focus laterality in temporal lobe epilepsy: comparison of double inversion recovery, FLAIR and T2W MR imaging [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(1): 3-11.
  - [21] Morimoto E, Okada T, Kanagaki M, et al. Evaluation of focus laterality in temporal lobe epilepsy: a quantitative study comparing double inversion-recovery MR imaging at 3T with FDG-PET [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2174-2183.
  - [22] Wong-Kisiel LC, Britton JW, Witte RJ, et al. Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Identifying Focal Cortical Dysplasia [J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 61: 87-93.
  - [23] Granata F, Morabito R, Mormina E, et al. 3T Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging: diagnostic advantages in the evaluation of cortical development anomalies [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(5): 906-914.
  - [24] Wychowski T, Hussain A, Tivarus ME, et al. Qualitative analysis of double inversion recovery MRI in drug-resistant epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 195-199.
  - [25] Seewann A, Kooi EJ, Roosendaal SD, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR [J]. *Neurology*, 2012, 78(5): 302-308.
  - [26] Trattnig S, Springer E, Bogner W, et al. Key clinical benefits of neuroimaging at 7T [J]. *Neuroimage*, 2016: 1-13.
  - [27] De Ciantis A, Barkovich AJ, Cosottini M, et al. Ultra-high-field MR imaging in polymicrogyria and epilepsy [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(2): 309-316.
  - [28] Zucca I, Milesi G, Medici V, et al. Type II focal cortical dysplasia: Ex vivo 7T magnetic resonance imaging abnormalities and histopathological comparisons [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 42-58.
  - [29] Reeves C, Tachrount M, Thomas D, et al. Combined Ex Vivo 9.4T MRI and Quantitative Histopathological Study in Normal and Pathological Neocortical Resections in Focal Epilepsy [J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(3): 319-333.
  - [30] Seiger R, Hahn A, Hummer A, et al. Voxel-based morphometry at ultra-high fields. a comparison of 7T and 3T MRI data [J]. *Neuroimage*, 2015, 113: 207-216.
  - [31] Kim DW, Kim S, Park SH, et al. Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia [J]. *Seizure*, 2012, 21(10): 789-794.