

静息态功能磁共振在MRI阴性颞叶癫痫患者脑功能连接的研究

张玉莲, 付丽媛, 李辉, 尹克杰, 赵春雷, 许尚文, 肖慧

联勤保障部队第900医院 放射诊断科, 福建 福州 350025

[摘要] 目的 采用基于静息态功能磁共振成像的独立成分分析方法, 对常规MRI阴性颞叶癫痫的默认模式网络进行研究, 探讨MRI阴性颞叶癫痫患者默认模式网络功能连接的变化。**方法** 本研究共纳入16例常规磁共振阴性左颞叶癫痫患者和26例伴海马硬化的左侧颞叶癫痫患者及24例健康对照组。采用蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)对三组进行认知测试。先行静息态功能磁共振扫描, 基于MATLAB 2012b平台采用DPABI软件预处理数据, 使用SPM12软件及独立成分分析方法进行默认模式网络分析并提取三组差异脑区, 采用单因素方差分析比较三组被试相关脑区功能连接变化及各组之间差异。**结果** MRI阴性癫痫伴或不伴海马硬化的患者MoCA评分低于对照组, MRI阴性颞叶癫痫组功能连接度减低脑区有左侧楔前叶、右侧楔前叶、后扣带回($t=-3.1527, P<0.05$, AlpaSim校正), 伴海马硬化组在双侧楔前叶/后扣带回的连接度减低($t=-3.6605, P<0.05$, AlpaSim校正)。与MRI阴性颞叶癫痫组相比, 伴海马硬化组在前额叶左侧、前扣带回脑区连接强度减低($t=-3.4775, P<0.05$, AlpaSim校正)。**结论** MRI阴性癫痫伴或不伴海马硬化的患者均存在轻度认知功能障碍, MRI阴性颞叶癫痫患者较伴海马硬化的患者在默认模式网络区域损伤程度更高。MRI阴性颞叶癫痫脑功能上的异常可探究疾病内在病理生理机制、癫痫放电引起大脑功能改变及微观结构改变过程, 有助于临床了解癫痫发作的引起大脑脑区的改变, 指导用药及康复治疗。

[关键词] MRI阴性颞叶癫痫; 静息态功能磁共振; 独立成分分析; 功能连接

Resting-State fMRI in Brain Functional Connectivity in Patients with MRI Negative Temporal Lobe Epilepsy

ZHANG Yulian, FU Liyuan, LI Hui, YIN Kejie, ZHAO Chunlei, XU Shangwen, XIAO Hui

Department of Radiology, The 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou Fujian 350025, China

Abstract: **Objective** To investigate the altered functional connectivity of the default mode network in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy using resting-state functional MRI based independent component analysis method. **Methods** In this study, a total of 16 patients with left temporal lobe epilepsy and 26 patients with left temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and 24 healthy controls were included. The Montreal cognitive assessment (MoCA) was used to perform cognitive testing on the three groups. A resting-state functional MRI scan was first performed, and the data were pre-processed using DPABI software based on MATLAB 2012b platform. Then the SPM12 software and independent component analysis method were used for default mode network analysis and three groups of different brain regions were extracted. Single-sample t test and analysis of variance were used to compare the changes of functional connectivity in related brain regions and the differences between the three groups. **Results** MRI-negative epilepsy patients with or without hippocampal sclerosis had lower MoCA score than the control group. The MRI-negative temporal lobe epilepsy group had decreased functional connectivity in the left precuneus, right precuneus, and posterior cingulate gyrus ($t=-3.1527, P<0.05$, AlpaSim correction). Bilateral precuneus/posterior cingulate gyrus connectivity was reduced in the group with hippocampal sclerosis ($t=-3.6605, P<0.05$, AlpaSim correction). Compared with the MRI-negative temporal lobe epilepsy group, the group with hippocampal sclerosis had reduced connectivity in the left prefrontal lobe and anterior cingulate gyrus ($t=-3.4775, P<0.05$, AlpaSim correction). **Conclusion** Patients with MRI-negative epilepsy with or without hippocampal sclerosis have mild cognitive dysfunction, and MRI-TLE patients have a higher degree of impairment in the default mode network than patients with hippocampal sclerosis. MRI-negative temporal lobe epilepsy brain functional abnormalities can explore the intrinsic pathophysiological mechanisms of the disease, functional changes in the brain caused by epileptic discharges and the process of micro structural changes, which can help clinical understanding of the changes in brain areas caused by seizures and guide the use of medication and rehabilitation treatment.

Key words: MRI negative temporal lobe epilepsy; resting state functional magnetic resonance; independent component analysis; default mode network; functional connection

[中图分类号] R445.2

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2021.07.002

[文章编号] 1674-1633(2021)07-0014-04

引言

癫痫是一种神经元异常放电所致反复发作导致功能失常的常见神经疾病。颞叶癫痫患者中约 1/3 可发展为药物难治性颞叶癫痫^[1],即服用 2 种及以上抗癫痫药物时间超过 2 年,血药浓度正常,癫痫发作仍无法有效控制^[2],需通过外科手术治疗才能控制发作。随着神经影像技术的发展,3.0 T 高分辨率磁共振序列的普及,癫痫患者的致病灶检出水平逐渐提高,但仍有约 1/3 的颞叶癫痫病灶在常规 MRI 上表现为阴性,MRI 阴性颞叶癫痫(MRI Negative Temporal Lobe Epilepsy, MRI-TLE)即临床根据病史回顾、发作症状及脑电图检查确诊为颞叶癫痫,而常规 MRI 未见明显结构性改变的患者^[3]。MRI-TLE 所致的功能性改变,同结构性改变会导致认知功能损伤^[4]。静息态功能磁共振成像(Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, rs-fMRI)技术为 MRI-TLE 患者病灶的检出及检测相关脑区的功能异常提供重要依据。功能连接(Functional Connectivity, FC)是通过线性时间相关性在两个感兴趣脑区之间建立连接。基于种子点的分析、独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)和图论分析是静息状态下进行功能连接常用的三种方法。ICA 是一种基于静息态数据的分析方法,ICA 基于无需事先假设的数据,用于分离和提取独立的各个大脑网络。本研究采用空间 ICA 方法,利用大脑功能各个体素时间序列相似且独立的特性进行分解,通过分解获得空间独立的功能网络图和每个独立成分的时间序列。由于 ICA 方法可重复性高且可靠的独特优势,在基于 rs-fMRI 技术的静息态功能网络研究中的应用越来越广泛。

本研究通过分析 MRI-TLE 患者静息态脑 FC 改变及默认模式网络(Default Mode Network, DMN)中出现异常的脑区,探讨静息状态下该脑区功能连接性变化及 MRI-TLE 的神经网络机制,有助于进一步探究疾病潜在作用机制及癫痫放电引起大脑功能改变,助于临床了解癫痫发作引起的潜在神经生理改变,指导临床用药及康复治疗。

1 材料与方法

1.1 患者临床资料

选取 2019 年 11 月至 2020 年 12 月就诊于我院的癫痫患者,MRI-TLE 组 16 例,颞叶内侧癫痫(Hippocampal Sclerosis-Associated Mesial Temporal Lobe Epilepsy, HS-MTLE)组 26 例。其中,男性 20 例,女性 22 例,平均年龄 (32.6 ± 11.7) 岁。纳入标准:①经 2 名神经内科主任医师根据患者病史回顾、发作症状及脑电图检查确诊为颞叶癫痫;②MRI 常规序列检查未见明显器质性改变;③无神经或精神系统、颅内占位等疾病病史;④海马硬化的

HS-MTLE 组需满足 MRI 诊断海马硬化。

24 例健康对照组(Healthy Control, HC)通过社区招募,平均年龄为 (33.5 ± 9.8) 岁。纳入标准:①无脑外伤、脑血管病史或脑占位性病变等;②无 MRI 检查禁忌症。

告知三组研究对象相关注意事项并签署知情同意书,本研究得到中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院伦理委员会的批准。

1.2 神经心理学测试

采用蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)对三组进行认知测试。评分标准:总分 30 分,评估内容包括视空间及执行力、延迟回忆等能力,评分越低表示认知损害越严重。

1.3 静息态功能磁共振图像采集及数据处理

本研究检查设备为 Magnetom Trio Tim 3.0 T 磁共振扫描仪,采用相应通道相控阵头部线圈。扫描体位取仰卧位,固定头部防止头部旋转及平移,嘱被检者保持闭眼、均匀呼吸,身体静止,不做特定的思维活动。先行常规 MRI 扫描序列,平行或垂直海马长轴 T2 Flair 的序列检查,由 2 名放射科诊断医师判断是否存在海马硬化改变及颅脑疾病做病例的初筛及剔除。

高分辨 3DT1 加权像矢状位扫描参数如下:TR(重复时间)=1800 ms,TE(回波时间)=2.4 ms,矩阵=256×256,FOV(扫描视野)=256 mm×256 mm,层厚=1 mm;层间距=0.4 mm,图像共 178 帧。rs-fMRI 扫描参数:使用回波平面成像(EPI)序列,TR=2000 ms,TE=30 ms,Matrix=64×64,层厚度=4 mm,层数=20,FOV=230 mm×230 mm,FA:90°,图像共 240 帧。

1.3.1 图像分析及预处理

MRI-TLE 患者图像选取:由两名影像科副主任医师定义致病灶的标准(根据海马大小及形态、信号表现):①两侧海马大小不同;②双侧颞角欠对称;③双侧海马 T2 Flair 序列信号不一致;④颞叶形态异常。①~③条件<2 则定义为 MRI-TLE。

数据预处理:MRI 采集的所有数据在 MATLAB 2012b 平台上进行,采用 DPABI(Data Processing Analysis of Brain Imaging <http://rfmri.org/>)软件进行预处理。图像 DICOM 的格式均先转换为 *.nii 格式。预处理过程包括:①去除前 5 个时间点 rs-fMRI 数据;②时间校正:保证采集的图像时间起始点相同;③头动校正:平动不超过 1 mm,旋转角<1°;④空间标准化:每个被试头部标准化模板为蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间模板;⑤提高图像信噪比(Signal to Noise Ratio, SNR),对图像进行空间平滑,去除低频漂移及滤波(频段设置 0.01~0.08 Hz)。

1.3.2 基于独立成分分析方法的默认模式网络提取

完成采集图像预处理后运用在 GIFT 软件(<http://mialab.mru.org/software/gift/>)完成数据计算、组 ICA(Group Independent Component Analysis, GICA)、组成

收稿日期:2021-04-20

基金项目:福建省自然科学基金项目(2019J01524;2020J011135;2018J01344)。

通信作者:肖慧,副主任医师,主要研究方向为功能与分子医学影像学。

通信作者邮箱:xiaohui855@163.com

分重建三个过程,使用 SOI-GICA 算法运算 60 次,获取独立成分 (Independent Component, IC) 较稳定。本研究通过 ICA 分离成分后,采用 DMN 模板筛选稳定的成分并提取默认模式网络作为感兴趣区 (Regions of Interest, ROI)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例表示,组间比较应用卡方检验;计量数据服从正态分布且方差齐性,多组间应用方差分析比较,用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

ICA 分析:先对三组的 rs-fMRI 数据分别进行单样本 t 检验,再行单因素方差分析比较三组间默认模式网络的组间差异 (Alphasim 校正, $P < 0.05$),进行事后检验,并对结果进行多重比较校正,提取三组差异脑区的功能连接值。

2 结果

2.1 临床资料及 MoCA 认知结果比较

三组研究对象性别、年龄、受教育年限差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);组间 MoCA 评分差异有统计学意义 ($P < 0.001$);MRI-TLE 及 HS-MTLE 组评分低于 HC 组 ($P < 0.05$),见表 1。

表1 三组被检者一般资料及 MoCA 评分结果

组别	性别比 (M/F)	年龄 /岁	教育年 限/年	病程 /年	MoCA 评分 /分
MRI-TLE (n=16)	8/8	32.5 \pm 12.1	8.2 \pm 1.5	8.65 \pm 1.54	24.06 \pm 3.13
HS-MTLE (n=26)	12/14	33.3 \pm 10.0	7.1 \pm 2.3	7.89 \pm 2.30	22.32 \pm 4.62
HC (n=24)	12/12	33.5 \pm 9.8	6.3 \pm 3.4	-	28.81 \pm 1.45
$F/t/\chi^2$ 值	0.15	11.50	0.81	0.75	0.032
P 值	0.89	0.32	0.19	0.45	0.001

注:三组被试一般资料无显著统计学差异 ($P > 0.05$);MRI-TLE 组和 HS-MTLE 组患者病程无显著统计学差异 ($P > 0.05$);三组 MoCA 比较,异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 不同组默认模式网络分析比较

数据预处理结束后,采用单样本 t 检验计算出三组被试者的 DMN 差异图,然后采用单因素方差分析对三组进行比较,分析三组间静息态网络内功能连接差异显著的脑区,并通过独立成分分析方法做出多重比较的 MASK,获得结果并输出每两组 DMN 差异统计图 (AlpaSim 校正, $P < 0.05$)。

2.2.1 MRI-TLE 组与正常对照组的 DMN 功能连接比较改变

与 HC 组相比, MRI-TLE 组连接强度减弱的脑区有左侧楔前叶、右侧楔前叶、后扣带回 (表 2, 图 1)。

表2 MRI-TLE 组与 HC 组 DMN 功能连接结果

脑区	MNI 坐标			Cluster size	连接强度		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	X	Y	Z		MRI-TLE	HC		
					组	组		
PCUN/PCC	-3	-60	33	100	3.576 ± 0.806	4.704 ± 0.888	-3.1527	<0.001

注: MNI 坐标为蒙特利尔神经研究所人脑坐标; MRI-TLE 组 < HC 组 (MRI-TLE 组连接强度减弱; $P < 0.05$); PCUN: 楔前叶; PCC: 后扣带回皮层。

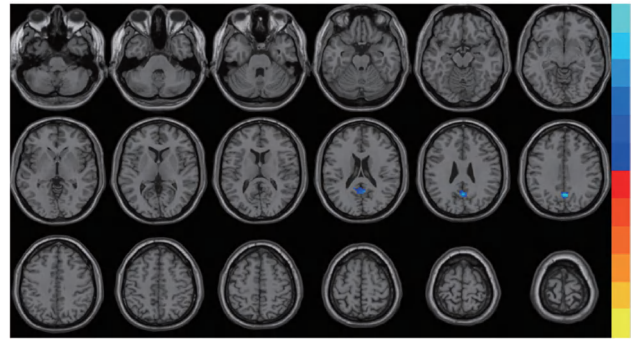


图1 MRI-TLE 组与 HC 组功能连接差异图
注:蓝色为功能连接强度减低的 DMN 差异区域。

2.2.2 HS-MTLE 组与 HC 的 DMN 功能连接比较改变

HS-MTLE 组相比 HC 组在双侧楔前叶/后扣带回的连接强度减弱 (表 3, 图 2)。

表3 HS-MTLE 组较 HC 组 DMN 功能连接结果

脑区	MNI 坐标			Cluster size	连接强度		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	X	Y	Z		HS-MTLE	HC		
					组	组		
PCUN /PCC	-3	-60	36	180	2.800 ± 0.591	3.670 ± 0.686	-3.6605	<0.001

注: MNI 坐标为蒙特利尔神经研究所人脑坐标; HS-MTLE < HC 组 (HS-MTLE 连接强度减弱; $P < 0.05$); PCUN: 楔前叶; PCC: 后扣带回皮层。

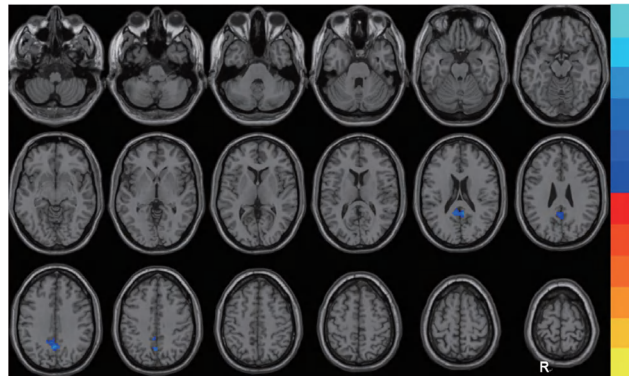


图2 HS-MTLE 组与 HC 组功能连接差异图
注:蓝色为功能连接强度减低的 DMN 差异区域。

2.2.3 MRI-TLE 组与 HS-MTLE 组的默认模式网络功能连接比较改变

MRI-TLE 组相比,伴 HS-MTLE 组在默认网络内连接强度减弱的脑区有前额叶左侧、前扣带回 (表 4, 图 3)。

表4 MRI-TLE 组与 HS-MTLE 组 DMN 功能连接结果

脑区	MNI坐标			Cluster size	连接强度		t值	P值
	X	Y	Z		MRI-TLE	HS-MTLE		
					组	组		
mPFC /ACC	-9	48	-3	75	0.218 ± 0.494	1.105 ± 0.621	-3.4775	<0.001

注: MNI 坐标为蒙特利尔神经研究所人脑坐标; HS-MTLE < MRI-TLE 组 (HS-MTLE 连接强度减弱; $P < 0.05$); ACC: 前扣带回皮层; mPFC: 内侧前额叶。

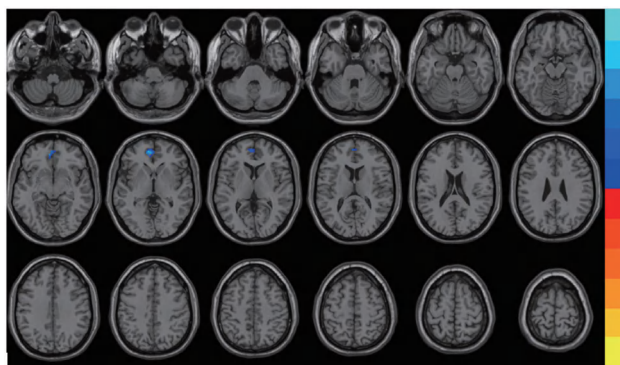


图3 MRI-TLE组与HS-MTLE组功能连接差异图
注：蓝色为功能连接强度减低的DMN差异区域。

3 讨论

rs-fMRI 可检测出大脑在持续 BOLD 低频振荡信号脑区认知活动中潜在的默认脑网络^[5]，即默认模式网络，主要由后扣带回皮层、楔前叶、楔叶、前额内侧皮质、双侧顶下小叶、双侧颞叶外侧及海马等关键节点构成^[6]。不同精神及神经系统类疾病存在 DMN 区域的异常^[7]。静息态功能连接可反映不同脑区之间时间波动相关性，且构建的脑网络具有一定的稳定属性^[8]，在默认模式网络中的应用越来越广泛。利用 rs-fMRI 进行无创性的全脑癫痫活动定位，可检出常规 MRI 常规 MRI 阴性的病灶^[9]，为此类癫痫的检出提供了思路。

对三组患者的 MoCA 评分结果表明，两组癫痫患者的认知评分较 HC 组低，主要表现在视空间、执行力及延迟回忆方面。功能连接可反映出不同大脑区域或组织之间的相互关系^[10]，功能连接密度下降与患者情绪低落及认知障碍等神经精神症状有关，多用于反映神经疾病引起的认知障碍^[11]。MRI-TLE 和 HS-MTLE 两组患者在双侧楔前叶、后扣带回等默认模式网络区域的脑功能连接度减低，表明 MRI-TLE 患者 DMN 中各脑区功能连接度减低与患者出现轻度认知障碍有关。

楔前叶与后扣带回是 DMN 的重要节点，与自我感受和情绪加工相联系，同时也与额叶及颞叶等 DMN 外的脑区有密切功能连接^[12-13]。Zhu 等^[14]利用局部一致性方法发现 MRI-TLE 的 DMN 脑区出现脑功能异常改变。Ochoa 等^[15]利用低频波动幅度和区域一致性的方法也发现 MRI-TLE 患者 DMN 区域局部脑活动异常改变。大量研究表明，MRI-TLE 患者后扣带回及楔前叶等 DMN 区域脑功能存在不同程度损伤，表明 MRI-TLE 及 HS-MTLE 患者默认模式网络区域存在功能障碍，与患者出现情感、注意力下降及认知障碍有关。癫痫导致 DMN 脑区的功能连接模式异常，不局限于致病侧，同时也会广泛累及到同侧及对侧其他功能脑区，导致全脑连接性发生改变。研究发现 MRI-TLE 海马与颞下回的连通性降低，伴海马硬化患者 DMN 脑区与腹侧前额叶皮层、颞叶的功能连接度降低^[16]。大量基于 rs-fMRI 技术的研究表明，rs-fMRI 在脑网络中的应用是表征 MRI-TLE 及其他类型癫痫微观结构及功能变化的有效手段^[17]。

本研究还发现 HS-MTLE 组较海马形态正常的 MRI-TLE 组功能连接度减弱因素更多，与 Conrin 等^[18]的结果相似，HS-MTLE 患者和 MRI-TLE 组的癫痫脑网络变化不同，HS-MTLE 患者的脑功能损伤更为严重，HS-MTLE 较 MRI-TLE 患者在楔前叶及后扣带回损伤程度更高，涉及异常的脑区更加广泛，表明 MRI-TLE 是与 HS-MTLE 不同的一类独立颞叶癫痫综合征，两者涉及的致病脑网络存在差异^[19]。一项运用 7.0T 高分辨磁共振成像及 rs-fMRI 的研究发现，MRI-TLE 患者表现出的不对称性对应于同侧颞叶连接性增加，HS-MTLE 患者则表现为海马硬化同侧的功能连接性下降^[20]，表明基于高分辨率的磁共振影像研究的功能性网络特性可区分 TLE 亚型。

MRI-TLE 伴或不伴海马硬化的患者均存在轻度认知功能障碍，可能与 MRI-TLE 患者癫痫发作引起 DMN 网络内功能连接性异常改变有关。基于 rs-fMRI 技术的功能连接方法探究 MRI-TLE 疾病的神经机制，助于临床了解癫痫发作的引起脑功能的改变，指导临床用药及康复治疗。

[参考文献]

- [1] Muhlofer W, Tan YL, Mueller SG, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy-what do we know? [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 727-742.
- [2] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [3] 权巍, 张志强. 常规 MRI 阴性癫痫的影像学研究 [J]. *放射学实践*, 2018, 33(6): 642-644.
- [4] 陈翠, 陈湛惜. 颞叶癫痫认知障碍的神经网络机制 [J]. *广东医科大学学报*, 2020, 38(3): 259-262.
- [5] 王晴, 夏建国, 田为中, 等. 帕金森病伴认知功能损伤的静息态脑网络功能磁共振研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(11): 1044-1047.
- [6] González HFJ, Chakravorti S, Goodale SE, et al. Thalamic arousal network disturbances in temporal lobe epilepsy and improvement after surgery [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1109-1116.
- [7] 杨楠. 甲状腺激素减低患者静息态脑网络的 fMRI 研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [8] 喻婷婷, 陈军, 赵益林, 等. 基于功能 MRI 的酒精使用障碍者脑默认网络和执行控制网络动态功能连接改变研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(9): 846-852.
- [9] 李欣, 王正阁, 张冰, 等. fMRI 在颞叶癫痫术前定位和预后评估中的研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(8): 691-694.
- [10] Chen Y, Yu CX. Research progress of static and dynamic functional connection analysis method based on resting state

下转第28页