文章编号:1000-5404(2013)02-0149-04

论著

基于低频振幅算法的难治性癫痫发作间期静息态功能磁共振成像研究

李陈渝[1],方维东[2],王学峰[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:神经内科[1],放射科[2])

[摘要] **目的** 采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)探讨难治性癫痫患者发作间期脑功能的改变。**方法** 对难治性癫痫患者和健康对照的功能磁共振数据均采用低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation,ALFF)算法分别进行处理,计算并对比难治性癫痫组相比健康对照组 ALFF 改变的脑区,分析 ALFF 改变脑区与病程的相关性。**结果** 静息状态下难治性癫痫组与对照组相比 ALFF 值增强的脑区主要有中脑、桥脑、尾状核、额下回及双侧海马旁回、海马等部位;ALFF 值减弱的脑区主要有双侧额叶、右侧颞上回、扣带回后部及相邻的楔前叶,且右侧颞中回的 ALFF 值与病程呈负相关($r=-0.71$,$P<0.05$)。**结论** 难治性癫痫患者发作间期存在广泛的脑功能异常,且与癫痫病程相关。

[关键词] 低频振幅;难治性癫痫;功能磁共振成像
[中图法分类号] R445.2;R742.1;R811 [文献标志码] A

Amplitude of low frequency fluctuation based resting-state function MRI in interictal drug refractory epilepsy

Li Chenyu[1], Fang Weidong[2], Wang Xuefeng[1] ([1]Department of Neurology, [2]Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the interictal brain function in patients with drug refractory epilepsy (DRE) in resting state with blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI). **Methods** A total of 36 DRE outpatients in our center of epilepsy during March 2010 to June 2011 were subjected in this study. Another health volunteers served as normal control. Data of fMRI in all subjects were calculated and compared using the method of amplitude of low frequency fluctuation (ALFF). The correlation between ALFF and disease duration was analyzed. **Results** DRE showed significantly strengthened ALFF in midbrain, pons, caudate, inferior frontal gyrus and bilateral parahippocampalgyrus, hippocampus compared with normal controls. Weakened ALFF were found in bilateral frontal lobe, right superior temporal gyrus, anterior cingutate and precuneus. A correlation analysis of ALFF at each voxel in the whole brain against the disease duration in DRE revealed a significantly negative correlation in right middle temporal gyrus ($r=-0.71$, $P<0.05$). **Conclusion** The brain function is widespread abnormalities in DRE compared with the normal controls, which may be related with the course of disease.

[**Key words**] amplitude of low frequency fluctuation; drug refractory epilepsy; functional MRI

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81071039) and the Plan of "Liangjiang Scholars" of Chongqing (2010-2014). Corresponding author: Wang Xuefeng, Tel: 86-23-89012009, E-mail: cqwyw2007@163.com

癫痫是一组由已知或未知病因所引起的以中枢神经系统功能失常为特征的综合征,是仅次于脑血管疾病的神经科第二高发疾病。通过正规药物治疗,大部分癫痫患者的痫性发作都能得到有效控制,但仍有20%~30%癫痫患者治疗效果差,不能完全控制其发作,称为药物难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)。颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy,TLE)是成人癫痫中最常见的癫痫综合征,占 DRE 的 60%~80%[1]。长期反复的痫性发作可造成局部脑部结构损伤及整体脑功能异常,对患者造成巨大的心理、经济负担。

[基金项目] 国家自然科学基金(81071039);重庆市"两江学者计划"计划资助项目(2010-2014)
[通信作者] 王学峰,电话:(023)89012009,E-mail:cqwyw2007@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121211.1309.011.html(2012-12-11)

目前,对DRE的影像学研究大多利用结构磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)从形态学方面进行检测,或用单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography,SPECT)、正电子断层成像(positron emission tomography,PET)从代谢或血流动力学的角度反映与痫性放电相关的脑功能异常。作为一种新的神经影像技术,血氧水平依赖的功能磁共振成像(blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging,BOLD-fMRI)的兴起和应用,为研究神经精神疾病的脑功能机制开辟了一个新的途径。低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation,ALFF)作为静息态fMRI的分析方法之一,从能量的角度反映大脑神经元自发活动的强度,已在儿童多动注意缺陷障碍(ADHD)、阿尔茨海默病、癫痫及抑郁症等神经精神疾病的研究中得到验证[2],但目前尚少见用于难治性癫痫的研究。

本研究运用基于低频振幅算法的fMRI技术对DRE患者发作间期的脑功能进行研究,与健康对照进行对比,分析DRE的特征性脑功能改变,探讨DRE潜在的病理生理机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入我院癫痫中心门诊2010年3月至2011年6月就诊的DRE患者43例,7例因头动≥1 mm而被舍去,参与数据分析的DRE组男性20例,女性16例,年龄18~63(29.76±13.12)岁;病程2~32(18.12±9.91)年。入组标准:①DRE的诊断标准采用国内沈鼎烈教授的有关定义[3]:"频繁的癫痫发作,至少每个月4次以上,应用适当的第1线抗癫痫药物正规治疗且药物血浓度在有效范围内,至少观察2年,仍不能控制发作且影响日常生活,无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变";②TLE的诊断采用ILAE1981年癫痫发作和综合征的分类标准诊断的颞叶癫痫患者;③无智能障碍,简明精神量表(MMSE)评分30分,能够配合检查;④检测3 d内无癫痫发作。排除经头颅CT、MRI或MRA检查有明确脑部疾病者;排除精神障碍患者、酒精或药物依赖患者。同时纳入32例健康受试者作为对照组。2组受试在年龄、性别比较上均无统计学差异($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会批准,研究内容均详细告知所有受试者,并签署知情同意书。

1.2 数据采集及预处理

1.2.1 数据采集 本研究所有数据由1位经验丰富的放射专业技术人员在3.0 T(GE,HDXt,Milwaukee,USA)MRI仪采集完成。嘱受试安静闭眼仰卧,用配套的头盔及海绵枕固定头部,佩戴耳塞以避免机器噪音刺激干扰成像质量,避免系统性思维活动,扫描时无其他任何任务。图像采集参数如下:fMRI成像采用磁化准备快速梯度回波序列(echo-planar sequence,EPI),成像范围覆盖全脑。扫描参数:TR/TE = 2 000 ms/40 ms,FA = 90°,层厚 = 4 mm,FOV = 24 cm × 24 cm,矩阵 = 64 × 64,扫描时间8 min,共获得240个时间点。扫描结束后,所有图像由1名经验丰富的放射科医师对图像质量进行评定,未发现明显的脑结构异常。

1.2.2 图像数据预处理 所有图像数据在Matlab 7.1平台和SPM8(statistical parametric mapping)的基础上运用DPARSF(data processing assistant for resting-state fMRI)软件进行图像预处理。为保证进入分析时间点数据的稳定,首先删除前10个时间点,后230个时间点的图像数据进入后续分析。将DICOM数据转换为img格式图像后进行头动校正,排除头部平动(x,y,z 3个方向)>1.0 mm,转动>1°的受试者。将校正后的图像与SPM8自带的标准EPI模板进行标准化(normalize),归一化到标准的蒙特利尔(Montreal Neurological Institute,MNI)系统后将每个体素重采样至(3 × 3 × 3) mm^3,并采用全宽半高值(full-width at half-maximum,FWHM)为8 mm^3的高斯核函数进行空间平滑。为减少低频线性漂移和高频生理性噪音的影响[4],进行去线性漂移后还要做带通滤波处理(0.01~0.08 Hz)。

1.3 ALFF分析统计

ALFF分析采用REST1.5(http://restfmri.net/forum/REST_V1.5)软件完成。对DRE组和健康对照组运用SPM8采用单样本t检验进行组内分析,采用标准MNI152模板生成单样本ALFF统计脑图。对2组受试的ALFF脑图进行双样本t检验,当$P<0.05$(校正后)体素(cluster size)>10像素(voxels)时,认为2组间ALFF有统计学差异。将结果叠加显示在模板上,得出DRE组与对照组相比有改变的ALFF脑区。运用SPM8将DRE组的ALFF脑图与病程进行相关分析。

2 结果

双样本t检验结果显示,与健康对照相比,DRE患者ALFF增强的脑区主要位于中脑、桥脑、尾状核、额下回及双侧海马旁回、海马等部位(图1、表1)。双侧额叶、右侧颞上回、扣带回后部及相邻的楔前叶的ALFF值减弱(图2、表2)。

DRE患者的病程与右侧颞中回的ALFF值呈负相关($r=-0.71$,$P<0.05$,图3)。全脑内未发现有与病程呈正相关关系的ALFF脑区。

表1 药物难治性癫痫组与对照组相比ALFF值增强脑区

脑区	MNI坐标(x, y, z)	t值	体素数
桥脑	6, -11, -30	3.46	91
左侧海马回	-18, -5, -12	2.21	30
左侧尾状核	-9,10, -6	3.26	22
左侧额下回	-21,27, -18	2.81	24
中脑	8, -14, -34	3.14	40

表2 药物难治性癫痫组与对照组相比ALFF值减弱脑区

脑区	MNI坐标(x, y, z)	t值	体素数
额叶	-9,30,9	-2.83	61
前扣带回	9,36,6	-4.16	39
右侧颞上回	63, -48,27	-4.02	38
右侧楔前叶	9, -66,30	-3.36	40

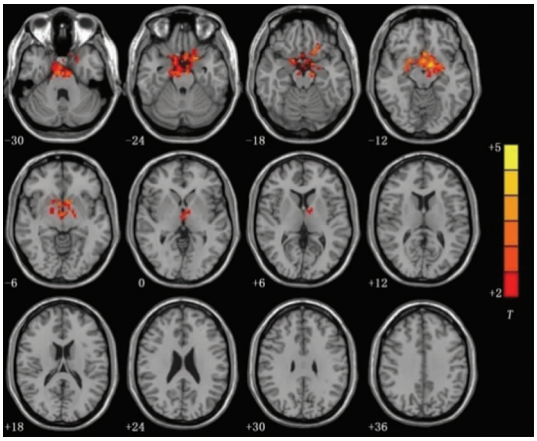


图 1　药物难治性癫痫患者与对照组比较 ALFF 增高脑区(红色区域)

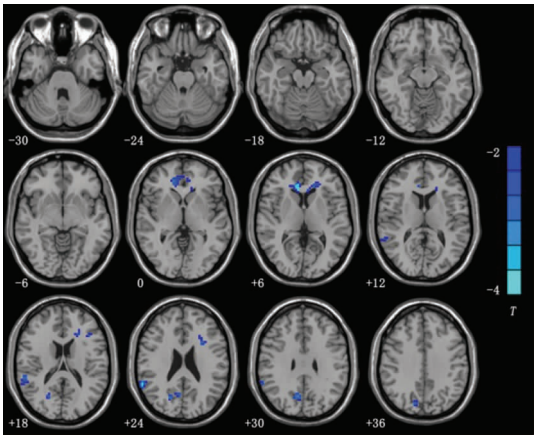
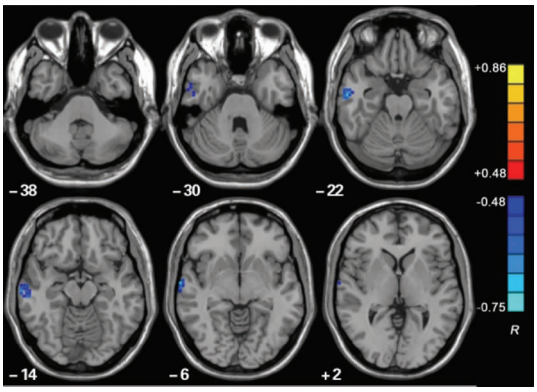


图 2　药物难治性癫痫患者与对照组比较 ALFF 降低脑区(蓝色区域)



蓝色区域:与癫痫病程呈负相关关系脑区

图 3　药物难治性癫痫患者与病程相关的 ALFF 脑区

3　讨论

BOLD 信号是静息状态下大脑各区域神经元自发性神经活动产生的低频振荡信号。ALFF 通过观察脑部功能活动 BOLD 信号相对基线变化的幅度,从能量角度反映大脑各区域在静息状态下自发活动水平的高低[5]。DRE 患者发作间期痫样放电可导致 BOLD 信号偏离基线幅度增大,引起 ALFF 增加,即 ALFF 增加反映脑神经元自发活动增加,ALFF 减低代表脑神经元自发活动减低。本研究运用 ALFF 算法分析发现 DRE 患者发作间期静息状态下中脑、桥脑、尾状核、额下回及双侧海马旁回、海马等脑区的 ALFF 值与对照组相比显著增强,提示这些部位的脑部神经元自发活动增加。以上广泛的大脑区域的活动异常,进一步验证了痫性活动的起始和播散存在广泛的神经网络异常基础。

本研究发现 DRE 患者中脑及桥脑的 ALFF 值较对照组明显增高。脑干系统主要为纵贯中脑、桥脑和延脑的网状结构,动物实验中该区域给予电刺激时即可产生狂奔及强直性发作。如果去除与大脑皮层及脑干其他结构的联系,单独刺激脑干网状结构系统也可诱发强直性发作,表明强直性发作主要起源于脑干,特别是中脑下部和桥脑的网状结构。在对全面强直阵挛癫痫的脑电联合研究中发现脑干系统的神经自发活动增加与痫样放电的产生关系密切[6]。目前推测强直性发作起源于脑干,同时有丘脑-皮层系统的参与,与强直发作和阵挛等发生和传播有关。且脑干系统与大脑皮层之间存在广泛的非特异性的纤维连接,可能与全面发作时意识丧失有关[7]。本研究选取研究对象以复杂部分性发作继发全身性发作者居多,脑干系统 ALFF 值的增加考虑与 DRE 患者发作时出现全面性发作有关。

基底核被称为一组皮层下的运动中枢,与大脑皮层之间存在广泛联系,和大脑及小脑共同起到控制和调节运动的功能。研究[8]发现发作间期痫样放电及全面性发作与尾状核有关。本研究中 DRE 组以左侧尾状核为主的双侧基底节区的 ALFF 值明显升高,进一步验证了 DRE 患者在发作间期静息状态下基底核自发功能异常的现象。

海马回路作为情感行为的解剖基础,在学习、记忆及情感行为与神经内分泌的控制中起着重要的作用[9]。动物实验中,双侧海马结构被切除后除表现近期记忆能力的丧失外,还表现行为的改变,如嗜睡、安静、淡漠、无表情及自发运动的消失。作为脑内非常易发痫性活动的神经结构,传统的观点认为海马是主要的 TLE 起源灶。研究[10]发现 TLE 患者海马结构功能异常,被认为与 TLE 患者出现包括记忆障碍在内的多种认知功能障碍有关。DRE 患者海马及海马旁回的 ALFF 值均增高,即活动增强,反映了其正常生理功能的丧失。考虑是包括其在内的内侧颞叶结构对痫性放电的产生和传播起易化作用,也进一步印证了目前认为内侧颞叶是 TLE 最主要的起源灶的理论。尤其是对于复杂部分继发全面性发作的癫痫患者,通过边缘

系统,痫性放电可从内侧颞叶结构扩散至颞叶外结构,从而导致了癫痫的全面性发作。

本研究中,以额中回为主的额叶 ALFF 值也显著增高。额叶与思维、记忆、情感、社会行为、语言等多种认知功能有关。额叶功能异常,将导致癫痫患者多项正常生理功能障碍,社会适应能力差,甚至产生行为异常等精神症状。在对 DRE 患者合并抑郁障碍的研究中发现,难治性癫痫是癫痫患者合并抑郁障碍的明显危险因素。在既往的 SPECT 研究[11]中均报道了抑郁症患者的额叶血流灌注状态异常,提示了以额叶为主的异常脑网络可能参与抑郁的发生。本研究中 ALFF 值在以额中回为主的额叶异常增高,提示 DRE 患者额叶功能存在显著异常,考虑为长期反复的痫性放电导致广泛的神经网络异常,也能解释 DRE 患者出现抑郁障碍的重要原因。

大脑中存在多个低频振荡网络,其中默认网络(default mode network, DMN)是静息状态下研究最为广泛的功能网络之一,主要包括后扣带回/楔前叶、腹侧前扣带回/内侧前额叶、角回、顶叶、颞叶等结构[12]。本研究中静息状态下 DRE 组 ALFF 值明显减弱的脑区主要包括双侧内侧前额叶、楔前叶、右侧颞上回及扣带回后部,大部分属于 DMN 脑区范围内,与既往研究结果[13]相一致。目前对于 DMN 的功能主要认为与内省自控、认知和情感过程相关。DRE 患者长期反复的痫性放电可致 DMN 挂起,影响 DMN 的正常功能,可能与 DRE 患者记忆、注意及认知功能受损有关。本研究结果中 DMN 脑区活动的显著减弱,进一步解释了痫性发作时出现意识障碍的原因。

本研究中对 DRE 患者的病程与全脑的 ALFF 值进行相关分析结果发现病程与右侧颞中回的 ALFF 值呈负相关($r = -0.71$, $P < 0.05$)。说明随着患者病程延长,痫性放电的反复发作,颞叶脑区的活动水平进一步减弱。

由于本研究对象均为多年发作的难治性癫痫患者,不能随意停用抗癫痫药物,试验结果不能完全排除抗癫痫药物的影响;且由于条件限制,本研究未对非难治性癫痫患者的脑功能变化进行检测,因此,在以后的试验中尚需进一步改进。

综上所述,对难治性癫痫患者利用基于 ALFF 算法的功能磁共振成像研究结果表明 DRE 患者静息状态下的脑功能网络存在广泛性异常,并发现相关脑区的 ALFF 值与健康对照相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),这些结果的发现有助于从脑功能的角度了解癫痫患者的某些临床症状的发病机理。这些区域的异常一方面可能与癫痫反复发作所致广泛的神经网络损害有关;另一方面,这些区域的功能异常可能与癫痫发作时的意识障碍有关,并且推测其可能是认知功能和情绪障碍的病理生理基础。本研究为初步探索难治性癫痫患者的病理生理机制提供了证据,提示了 ALFF 算法可有效地用于难治性癫痫的基础与临床研究。

参考文献:

[1] Olbrich A, Urak L, Groppel G, *et al*. Semiology of temporal lobe epilepsy in children and adolescents. Value in lateralizing the seizure onset zone [corrected] [J]. Epilepsy Res, 2002, 48(1/2): 103 - 110.

[2] Liu C H, Li F, Li S F, *et al*. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: A resting state functional magnetic resonance imaging study[J]. Psychiatry Res, 2012, 203(2/3): 175 - 179.

[3] 吴逊, 沈鼎烈. 难治性癫痫[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(1): 4.

[4] Fox M D, Snyder A Z, Vincent J L, *et al*. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(27): 9673 - 9678.

[5] Pelled G, Goelman G. Different physiological MRI noise between cortical layers [J]. Magn Reson Med, 2004, 52(4): 913 - 916.

[6] Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy [J]. Epilepsia, 2003, 44(Suppl 2): 7 - 15.

[7] Gotman J, Grova C, Bagshaw A, *et al*. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(42): 15236 - 15240.

[8] Li Q, Luo C, Yang T, *et al*. EEG-fMRI study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2009, 87(2/3): 160 - 168.

[9] Burwell R D. The parahippocampal region: corticocortical connectivity [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000(911): 25 - 42.

[10] 张志强, 卢光明, 钟元, 等. 低频振幅算法功能磁共振成像对双侧海马硬化颞叶癫痫的研究 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(23): 1594 - 1598.

[11] Barba C, Barbati G, Di-Giuda D, *et al*. Diagnostic yield and predictive value of provoked ictal SPECT in drug-resistant epilepsies [J]. J Neurol, 2012, 259(8): 1613 - 1622.

[12] Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008(1124): 1 - 38.

[13] Pittau F, Grova C, Moeller F, *et al*. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2012, 53(6): 1013 - 1023.

(**收稿**:2012-09-04;**修回**:2012-12-04)

(编辑 王小寒)