

论 著

扩散峰度成像(DKI)对颞叶癫痫诊断价值的初步研究*

郭 敏 胡 洁 李延静*

延安大学附属医院心脑血管病区放射科
(陕西 延安 716000)

【摘要】目的 基于扩散峰度成像(DKI)对颞叶癫痫(TLE)微观结构异常定量分析,初步探究DKI在颞叶癫痫中的诊断价值。方法 招募单侧TLE患者34例(L-TLE、R-TLE分别17例),健康对照组17例,应用Siemens 3.0T MR扫描仪采集DKI图像,在双侧颞叶白质分别手动勾画1个圆形ROI,面积不小于25mm²,连续三个层面同一位置进行测量并取平均数,测定平均扩散峰度(MK)、平均扩散系数(MD)、各向异性分数(FA),对TLE患者进行DKI参数差异的组内比较(患侧与对侧)和组间比较(患侧与对照组),采用ROC曲线评估这些指标的诊断效能。结果 患侧MK值的组内和组间差异均有统计学意义($P=0.00$),MD、FA值组内差异无统计学意义($P=0.15$, $P=0.07$),但组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。诊断效能分析显示, MK值ROC曲线下面积最大(L-TLE: AUC=0.858, 95%CI: 0.728~0.987, 临界值0.9556, 敏感性0.733, 特异性0.867; R-TLE: AUC=0.827, 95%CI: 0.676~0.978, 临界值1.0261, 敏感性0.867, 特异性0.400)。结论 DKI可以敏感地检测出TLE患者白质的微观结构改变,峰度参数MK在诊断中敏感度最高。

【关键词】扩散峰度成像; 颞叶癫痫; 诊断价值

【中图分类号】R742.1

【文献标识码】A

【基金项目】中国红十字会“影瑞西北公益行”之ICON科研基金项目
(XM_HR_ICON_2020_10_07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.07.002

The Diagnostic Performance of Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) in Temporal Lobe Epilepsy*

GUO Min, HU Jie, LI Yan-jing*.

Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Ya'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To find the sensitive and quantitative imaging indexes for analyzing the abnormal microstructure of temporal lobe epilepsy (TLE) by diffusion kurtosis imaging (DKI) and explore its diagnostic value preliminarily. **Methods** A prospective collection of 34 patients with TLE confirmed by clinical and EEG, 17 cases of right and 17 cases of left, at the same time, 34 healthy volunteers were collected as well. Siemens Magnetom Verio 3.0T MRI scanner was used to performed DKI sequence. We draw a circular ROI which the area would no less than 25mm² on the white matter of bilateral temporal lobes, measured at the same position on three consecutive levels and take the average to calculate the mean kurtosis, mean diffusivity and fractional anisotropy. Then Performed intra-group comparison (affected and contralateral) and comparison between groups (affected and matched) and use ROC curve to evaluate the diagnostic performance of these indicators. **Results** Difference in MK was statistically significant ($P=0.05$) in intra-group comparison and comparison between groups. The difference in MD and FA was not statistically significant ($P=0.15$, $P=0.07$) between intra-group comparison but in comparison between groups ($P<0.05$). When analyzing the above parameters, the area under the ROC curve of the MK value is the largest (L-TLE: AUC=0.858, 95%CI: 0.728~0.987, the critical value was 0.9556, the sensitivity was 0.733, the specificity was 0.867; R-TLE: AUC=0.827, 95%CI: 0.676~0.978, the critical value was 1.0261, the sensitivity was 0.867, the specificity was 0.400). **Conclusion** DKI can sensitively detect the abnormal microstructure of white matter in TLE, and the kurtosis parameter-MK performed the highest sensitivity in the diagnosis.

Keywords: Diffusion Kurtosis Imaging; Temporal Lobe Epilepsy; Diagnostic Performance

颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的难治性癫痫,常合并海马硬化(hippocampal sclerosis, HS),其组织损伤的分布不是随机的,而是遵循一个解剖学和功能模式, Russell等认为受影响最严重的区域是直接或间接与内侧颞叶相关的区域^[1],比如海马,海马体的渐进性硬化和瘢痕化导致对药物治疗的抵抗力随着时间的推移而增强^[2],最终可能发展为内侧颞叶硬化症(medial temporal sclerosis, MTS),治疗不足的MTS最终导致对侧癫痫发作和双侧病理改变^[3]。Engel研究发现,海马切除术可使65%的患者无癫痫发作,手术组的生活质量也明显较药物治疗组高^[4],但由于传统的海马薄层扫描经常无法确认病灶,因此手术干预受到限制^[5],目前国内外学者侧重识别和开发新的TLE成像生物标志物,从而有助于更早发现异常组织^[6]。本研究前瞻性分析TLE患者颞叶白质的微观结构异常,利用扩散峰度成像(diffusional kurtosis imaging, DKI)^[7-8]定量测量并寻找其诊断TLE最有价值的参数,初步探讨TLE组织损伤的细胞微观结构特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2020年10月至2021年7月在延安大学附属医院心脑血管病区经临床及视频脑电图联合诊断的单侧颞叶癫痫34例, L/R-TLE各17例,对照组由17名健康志愿者组成^[9](人口统计学信息与临床数据见表1)。

纳入标准:符合国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)和国际癫痫局(International Bureau for Epilepsy, IBE)^[10]关于TLE的诊断标准; EEG显示单侧颞叶异常放电;患者检查前24h内无癫痫发作。

排除标准:脑卒中、外伤或肿瘤性病变所致的继发性癫痫;有重度心肺及肝肾疾病史;药物、酒精成瘾者或具有抑郁等情绪障碍及精神疾病而无法配合扫描或随

【第一作者】郭 敏,女,住院医师,主要研究方向:神经影像学。E-mail: guominguowen@icloud.com

【通讯作者】李延静,男,主任医师,主要研究方向:神经与血管影像学。E-mail: lixiang_068@163.com

访的患者。

本研究通过了延安大学附属医院伦理委员会审查(YAS-S01-202106001)。

表1 TLE患者人口统计学信息与临床数据

	L-TLE(n=17)	R-TLE(n=17)	HC(n=17)	P值
性别(女/男)a	5/12	6/11	6/11	1.00
年龄(岁)b	36.64±22.95	33.23±19.92	34.18±13.35	0.85
病程(年)c	2(0.42,10)	0.75(0.42,4)	/	0.16

注: a计数资料(n<40),采用Fisher精确检验; b为正态资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SNK-q检验; c为偏态资料,用M(P25, P75)表示,采用非参数检验。

1.2 图像采集与处理 采用Siemens Magnetom Verio 3.0T MR扫描仪,扫描序列包括常规轴位T₁WI、T₂WI、FLAIR及DKI扫描,DKI序列参数:TR 11000ms,TE 96ms,FOV 230mm×230mm,矩阵100×100,层厚2mm,b值为0、1000、2000s/mm²,30个不同方向扩散敏感梯度场。DKI原始图像采用DKE软件(2.5.1版)计算相关参数,由两名工作超过十年的神经组诊断医师采用双盲法分析图像,以T₁WI图像为参考,避开脑沟、脑裂、脑室在双侧颞叶白质分别选取1个圆形ROI,面积不小于25mm²,在MK、MD、FA图连续三个层面的同一位置进行测量并取平均数^[11](图1~图2)。

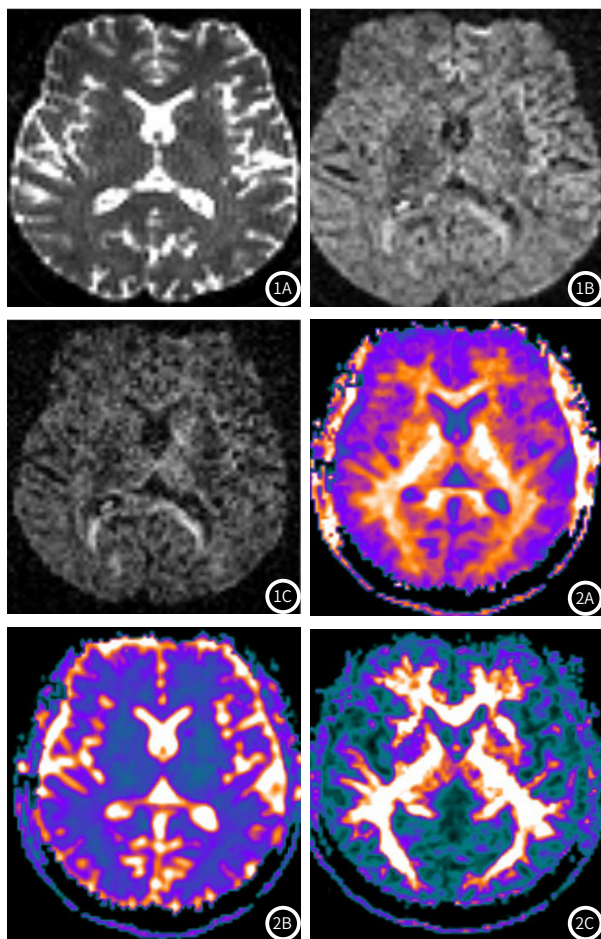


图1 DKI的不同b值图。图1A: b0s/mm²; 图1B: b1000s/mm²; 图1C: b2000s/mm²。图2 DKI的不同参数图。图2A: MK图; 图2B: MD图; 图2C: FA图。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计分析软件,DKI参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本t检验比较患侧与HC匹配侧的参数差异,用配对样本t检验比较患侧与对侧的参数差异。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。在L-TLE患者与对照组比较时,将对照组的左侧定义为同侧,右侧定义为对侧,以用来进行组间的比较,R-TLE相同^[6]。

2 结果

2.1 L-TLE各参数比较 L-TLE患者左侧与右侧颞叶白质MK、MD、FA值的比较见表2,L-TLE患者左侧与对照组颞叶白质MK、MD、FA值的比较见表3。

表2 L-TLE患者左侧与右侧颞叶白质MK、MD、FA值的比较

	MK	MD	FA
L	0.84±0.07	1.01±0.11	0.25±0.05
R	1.02±0.09	0.93±0.08	0.31±0.08
P值	0.00	0.03	0.07

注:患侧(L)与对侧(R)比较,MK减低,MD升高,差异具有统计学意义,FA有减低的趋势,但尚未观察到有统计学意义的差异。

表3 L-TLE患者左侧与对照组颞叶白质MK、MD、FA值的比较

	MK	MD	FA
L	0.84±0.07	1.01±0.11	0.25±0.05
HC-L	1.02±0.20	0.89±0.09	0.34±0.06
P值	0.00	0.00	0.00

注:患侧(L)与HC-L比较,MD升高,MK、FA减低,差异均具有统计学意义。

2.2 R-TLE各参数比较 R-TLE患者左侧与右侧颞叶白质MK、MD、FA值的比较见表4,R-TLE患者右侧与对照组颞叶白质MK、MD、FA值的比较见表5。

表4 R-TLE患者左侧与右侧颞叶白质MK、MD、FA值的比较

	MK	MD	FA
R	0.76±0.10	1.05±0.13	0.22±0.05
L	0.97±0.13	0.98±0.12	0.34±0.04
P值	0.00	0.15	0.00

注:R与L比较,MK、FA减低,差异具有统计学意义($P=0.00$),MD有升高的趋势,但尚未观察到有统计学意义的差异。

表5 R-TLE患者右侧与对照组颞叶白质MK、MD、FA值的比较

	MK	MD	FA
R	0.76±0.10	1.05±0.13	0.22±0.05
HC-R	0.83±0.19	0.91±0.11	0.30±0.07
P值	0.01	0.04	0.00

注:R与HC-R比较MD升高,MK、FA减低,差异均具有统计学意义。

2.3 不同DKI参数对TLE诊断效能分析 ROC曲线计算DKI各参数曲线下面积,结果显示MK-AUC最大,L-TLE: AUC=0.858(95%CI: 0.728~0.987),临界值0.9556,敏感性0.733,特异性0.867,R-TLE: AUC=0.827(95%CI: 0.676~0.978),临界值1.0261,敏感性0.867,特异性0.400,在对R-TLE进行诊断时,MK特异性较低,FA特异性较MK和MD都高为0.854(图3~图4)。

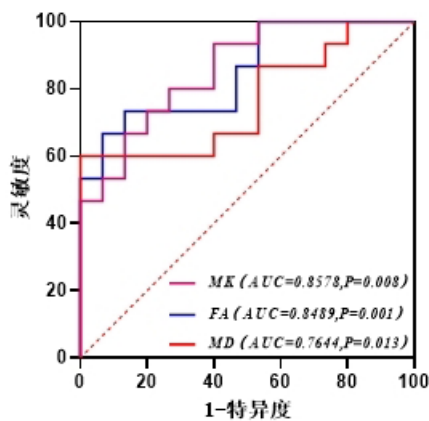


图3 L-TLE患者DKI参数的ROC图。

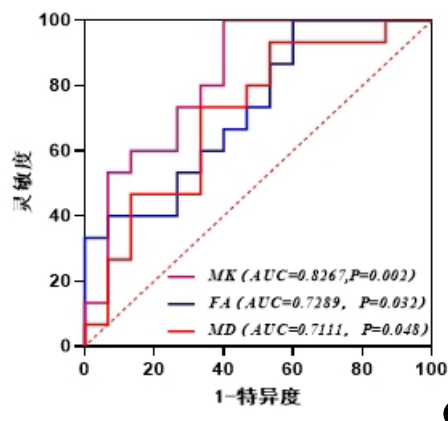


图4 R-TLE患者DKI参数的ROC图。

3 讨论

扩散峰度成像作为常规扩散张量成像的延伸^[12],可以量化组织中非高斯分布水分子的扩散特征,它可以同时提供张量参数和峰度参数,MK在过去的研究中被认为是DKI最有价值的参数^[13],它可以量化人体微观组织结构的复杂程度,组织的复杂程度越高则MK值越大,所以在检测神经纤维束交叉程度高的白质区时,MK值可以提供更加全面的扩散束定量指标。

本研究发现,MK在患侧与对侧及HC匹配侧进行比较时均减低($P<0.05$)。既往Concha^[14]研究发现白质内峰度指标的增加被认为反映了髓鞘的增加,轴突和纤维束的密集堆积,以及轴突膜通透性的降低,最近的一项关于亨廷顿病^[15](Huntington's disease)的免疫组化研究表明MK减低区域可染色及有序排列的纤维数量减少,另外免疫组化研究分析显示MK的增加与反应性星形胶质细胞增生有关^[16],本研究中MK的减少可能意味着与对照组相比,TLE患者的水分子扩散更趋近于高斯分布^[17],可能表明了微观结构的复杂性降低,这可能是由于这些区域的髓鞘屏障和其他微观细胞结构等受损导致的微观组织复杂性的净损失,这也与病理的去神经性(denervation)反应一致^[1],癫痫的活动可能增加了大脑中水分子扩散趋向同步的易感性。

Gao等^[17]发现在人脑中MK和MD值的相关性并不显著,在其研究中,MD和MK值异常的区域也不完全契合,本研究将双侧颞叶的白质作为感兴趣区,发现了MK的减低同时合并MD的增加,异常MD和MK的改变主要位于颞叶的白质区域,尽管有时异常的尖慢波和棘波可能会在整个大脑中观测到,但颞叶通常仍是主要的致病灶。此外,既往的研究^[18]多认为MD的增加反映了细胞膜通透性和含水量的增加、脱髓鞘及轴突微结构恶化,MD升高提示颞叶白质已经出现了异常的微结构改变,可能是由一种隐性的白质损伤而导致。FA是目前神经成像中最常应用于日常工作和科研的参数^[13],FA代表水分子各向异性扩散的程度,值越大则扩散程度越明显,FA减低表示病灶区的水分子扩散受阻。

3.2 不同DKI参数在TLE诊断时的意义 本研究发现,MK、FA、MD在TLE的诊断中均表现出较高的AUC,MK的AUC及灵

敏度最高,Park^[19]等学者与本研究有相似的发现,峰度参数是本研究中最有效的TLE诊断指标,可能检测微观结构变化时更为敏感和准确。

在对TLE患者进行双侧比较时,虽然FA(L-TLE)和MD(R-TLE)值并未检测到差异,但在对患者和HC匹配侧进行比较时所有参数的差异均有统计学意义,这表明虽然脑电图显示单侧异常,但有可能双侧颞叶都存在异常,峰度指标MK可能对微观结构改变更加敏感,TLE影像学异常通常偏侧于同侧颞叶,并会沿着白质纤维束向对侧延伸,影响对侧大脑,峰度指标在检测颞叶微观结构方面优于常规张量指标,这可能归因于峰度指标较高的灵敏度和准确性^[20]。

4 局限性

本研究尚存在以下不足:(1)未对患者进行纵向资料的采集;(2)采用手动勾画ROI的方式,虽然尽力在测量数据阶段规避误差,但仍不可避免地可能会产生偏差,后期计划采用白质建模技术对DKI参数的采集实现自动化,进一步减少人工误差。

5 展望

目前DKI研究为了模拟人脑组织中真实的水分子非高斯扩散,b值多采用0、1000、2000s/mm²,随着b值增加,扫描时间延长,图像的信噪比减低,因此在癫痫方面的应用仍受到限制,应该怎样选择既可以减少扫描时间又可以提高图像的信噪比的b值,这就仍需要在以后的研究与工程师积极沟通,共同探讨最优方案。

综上所述,基于DKI对白质纤维微观结构改变的灵敏性,未来可以尝试在各地的影像中心进行推广,进行多中心、纵向资料的收集,为进一步完善癫痫的数据库,进行表型分类提供客观定量的依据,为其治疗及预后提供理论指导。

参考文献

- [1] Glenn G R, Jensen J H, Helpert J A, et al. Epilepsy-related cytoarchitectonic abnormalities along white matter pathways[J]. J Neurol Neurosurg

- Psychiatry, 2016, 87 (9): 930–936.
- [2] Labate A, Aguglia U, Tripepi G, et al. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: A prospective longitudinal cohort study[J]. *Neurology*, 2016, 86, (20): 1904–1910
- [3] Coan A C, Cendes F. Epilepsy as progressive disorders: What is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help? [J] *Epilepsy Behav*, 2013, 26 (3): 313–321.
- [4] Engel J Jr, McDermott M P, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy[J]. *JAMA*, 2012, 307 (9): 922–930.
- [5] Duncan J S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6 (10): 537–550.
- [6] Huesmann G R, Schwarb H, Smith D R, et al. Hippocampal stiffness in mesial temporal lobe epilepsy measured with MR elastography: Preliminary comparison with healthy participants[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102313.
- [7] Jensen J H, Helpert J A, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53 (6): 1432–1440.
- [8] Glenn G R, Helpert J A, Tabesh A, et al. Quantitative assessment of diffusional kurtosis anisotropy[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28 (4): 448–459.
- [9] Zhang Y, Dou W, Zuo Z, et al. Brain volume and perfusion asymmetry in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis[J]. *Neurol Res*, 2021, 43 (4): 299–306.
- [10] Fisher R S, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (4): 470–472.
- [11] Park Chang-Hyun, Ohn Suk Hoon. A challenge of predicting seizure frequency in temporal lobe epilepsy using neuroanatomical features[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 692: 115–121.
- [12] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23 (7): 698–710.
- [13] Shao H Y. Investigating the effect of aging on the microstructure of brain with novel diffusion imaging techniques[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2016, 7 (3): 218–225.
- [14] Concha L, Kim H, Bernasconi A, et al. Spatial patterns of water diffusion along White matter tracts in temporal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 79 (5): 455–462.
- [15] Blockx I, De Groof G, Verhoye M, et al. Microstructural changes observed with DKI in a transgenic Huntington rat model: Evidence for abnormal neurodevelopment[J]. *Neuroimage*, 2012, 59 (2): 957–967.
- [16] Zhuo J, Xu S, Proctor J L, et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury. *Neuroimage*, 2012, 59 (1): 467–477.
- [17] Gao J, Feng S T, Wu B, et al. Microstructural brain abnormalities of children of idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizure: A voxel-based diffusional kurtosis imaging study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41 (4): 1088–1095.
- [18] Gao Y, Zhang Y, Wong C S, et al. Diffusion abnormalities in temporal lobes of children with temporal lobe epilepsy: a preliminary diffusional kurtosis imaging study and comparison with diffusion tensor imaging[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25 (12): 1369–1377.
- [19] Park C H, Ohn S H, et al. A challenge of predicting seizure frequency in temporal lobe epilepsy using neuroanatomical features[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 692: 115–121.
- [20] Veraart J, Poot D H, Van Hecke W, et al. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion kurtosis imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65 (1): 138–145.

(收稿日期: 2021-09-05)