

论 著

颞叶癫痫伴执行功能障碍静息态功能磁共振研究*

王小艺¹ 胡英良¹ 王 权¹
张 超² 张海燕^{1,*}

1.徐州矿务集团总医院影像科

(江苏 徐州 221000)

2.徐州医科大学附属医院影像科

(江苏 徐州 221000)

【摘要】利用功能磁共振观察颞叶癫痫伴执行功能障碍患者丘脑—背外侧前额叶通路功能连接(functional connectivity, FC)特征。方法 回顾性分析32例颞叶癫痫患者, 对比颞叶癫痫执行功能正常者、执行功能损害者与健康对照组三组间丘脑—背外侧前额叶间FC及海马体积的差异, 并观察这些存在显著差异的参数与威斯康星卡片分类测试(wisconsin Card Sorting Test, WCST)的相关性。结果 颞叶癫痫伴执行功能障碍患者表现为致痫灶侧丘脑—背外侧前额叶间FC破坏, 且与WCST评分呈显著负相关。海马体积与WCST评分无显著相关性。结论 丘脑—背外侧前额叶连接通路或许是衡量颞叶癫痫患者执行功能的一个重要特征。

【关键词】颞叶癫痫; 功能磁共振;
执行功能障碍; 功能连接; 海马

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】江苏省卫健委科研项目(H2019090);
江苏省老年健康科研项目
(LKM2023014);
徐州医科大学院级科研项目
(2020KA013)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.019

A Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Temporal Lobe Epilepsy with Executive Dysfunction*

WANG Xiao-yi¹, HU Ying-liang¹, WANG Quan¹, ZHANG Chao², ZHANG Hai-yan^{1,*}.

1.Department of Radiology, Xuzhou Mining Group General Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To observe the functional connectivity (FC) of thalamus-dorsolateral prefrontal pathway in patients with temporal lobe epilepsy showing executive dysfunction by using functional magnetic resonance imaging. **Methods** Thirty-two patients with temporal lobe epilepsy were analyzed retrospectively, and the differences of FC and hippocampus volume between thalamus and dorsolateral prefrontal cortex among patients with normal executive function, patients with executive dysfunction and healthy controls were compared, and the correlation between these parameters with significant differences and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was observed. **Results** The temporal lobe epilepsy patients with executive control dysfunction showed decreased FC between thalamus and dorsolateral prefrontal lobe pathway, which was significantly related to executive function performance. There is no significant correlation between hippocampal volume and executive function. **Conclusion** The dorsal lateral prefrontal-thalamic connection pathway may be an important feature to measure the executive function of patients with temporal lobe epilepsy.

Keywords: Temporal Lobe Epilepsy; Functional Magnetic Resonance Imaging; Executive Dysfunction; Functional Connection; Hippocampus

执行功能障碍是颞叶癫痫常见的并发症, 可导致患者日常生活能力下降, 给家庭带来沉重负担, 其发生机制尚不清晰^[1]。颞叶癫痫患者执行功能障碍是否由致痫灶(海马)引起, 目前观点尚不统一; 海马的切除并不能有效阻止颞叶癫痫患者执行功能的下降^[2]。丘脑与前额叶在颞叶癫痫传播中发生病理共变, 丘脑—前额叶之间脑连接破坏是癫痫重要的特征之一, 且与患者认知功能紧密相关^[3]; 然而对于, 丘脑—背外侧前额叶脑连接的损伤机制与执行功能障碍及海马损伤间的关系尚不清晰^[4]。本研究将利用静息态功能连接(resting-state functional connectivity, rs-FC)及海马结构分析, 观察颞叶癫痫伴执行功能障碍丘脑、前额叶脑连接通路与海马的关系, 以探索其潜在的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析32例左侧颞叶癫痫患者, 经过临床症状学、脑电检查以及影像学评估诊断为左侧颞叶癫痫。所有患者接受常规MRI序列以及BOLD序列检查; 所有患者接受威斯康星卡片分类测试(wisconsin card sorting test, WCST), WCST被认为是执行功能评估的“金标准”, 并广泛用于颞叶癫痫执行功能评估^[6]。我们使用WCST的常用参数来测试所有受试者的执行功能表现, 包括错误应答数(response error, RE)、持续应答数(perseverative response, RP)、持续性错误数(perseverative error, RPE)、非持续性错误(nonperseverative error, NRPE)和已完成类别(categories completed, CC)^[1]。

患者纳入标准: 患者未做过除了抗癫痫药物治疗之外的其他治疗, 如手术、DBS等; 右利手; MRI检查显示除海马病灶之外无脑内其他病变。排除标准: (1)MRI检查发现脑实质内伴有其他病变, 比如颅内血管瘤、大面积脑梗死等病灶; 有精神病史或者长期服用精神类药物; MRI扫描禁忌证者。健康对照组纳入标准: 纳入标准: 无任何神经系统疾病的症状和体征, 无吸毒、酗酒, 头部外伤和精神疾病病史, 近1年内未服用任何能影响神经系统的药物。排除标准: 常规MRI扫描发现脑内病变者; 发现患神经系统疾病或者有家族遗传病史; 吸毒、酗酒或服用影响神经系统药物者; 所采集的MRI图像质量不佳。所有健康对照者都接受了相同的MRI扫描方案及WCST测试。

1.2 方法 所有受试者接受GE Discovery 750 3TMRI扫描。在MRI扫描过程中, 使用舒适的泡沫垫放置于两耳处, 以固定受试者的头部, 以最大限度地减少头部运动; 所有受试者都戴上降噪耳塞, 以减少MRI机器的噪音影响。采用三维全脑容积成像扫描序列, 扫描范围自枢椎向上至头顶获取高分辨率T₁WI, 各项同性扫描, 体素为1mm×1mm×1mm。使用回波平面成像序列获取BOLD成像, 扫描参数如下: 重复时间/回波时间=2000/30ms, 矩阵=220mm×220mm, 层厚=3mm, 层间距=1mm, 体素: 3.4 mm×3.4 mm×4.0 mm、共采集36层; 翻转角度=90, 采集185个时间点。

1.3 影像分析

1.3.1 种子点选择 利用脑布罗德曼分区(brodmann, BA)及自动解剖标签脑模板

【第一作者】王小艺, 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经影像学。E-mail: 18326990325@163.com

【通讯作者】张海燕, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 神经影像学。E-mail: 13952115220@163.com

(anatomical automatic labeling, AAL), 提取双侧背外侧前额叶: 包括BA9和BA46; 使用AAL模板提取双侧丘脑感兴趣区(图1)。

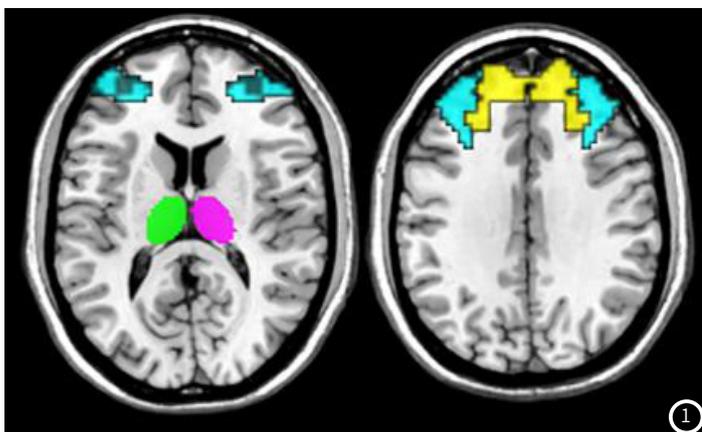


图1 种子点示意图: 绿色, 左侧丘脑; 浅紫色, 右侧丘脑; 浅蓝色, BA46, 黄色BA9

1.3.2 fMRI数据预处理 基于MATLAB R2013b中的脑成像数据处理与分析(DPABI)(http://www.rfmri.org/DPABI)软件包, 对BOLD图像进行预处理。主要步骤如下: 包括: 时间层校正(去除前10个时间点)、头动校正(剔除三维平移>2mm, 旋转角度>2°的被试个体数据)、空间配准、重新采样为3mm各向同性的体素, 最后以6mm×6mm×6mm半高全宽进行高斯平滑, 以提高图像信噪比。

1.3.3 丘脑-背外侧前额叶通路静息态功能连接 在预处理之后的fMRI图像中, 通过DPABI软件提取双侧背外侧前额叶及丘脑的时间序列, 并计算FC, 结果的r值图经过Fisher z变换以达到近似高斯分布。分别对健康对照组和患者亚组的丘脑-背外侧前额叶间FC进行单样本t检验, 以确定每组均存在丘脑-背外侧前额叶间静息态FC。然后, 使用以年龄、性别和教育水平为协变量的一般线性模型分析颞叶癫痫伴执行功能障碍、不伴执行功能障碍及健康对照组之间FC差异(Bonferroni校正, P<0.05), 采用事后分析来确定三组间FC两两差异(P<0.05, Bonferroni校正)。以年龄、性别和教育程度为协变量, 分别对FC和各个WCST参数进行Pearson相关分析。另外, 分别采用单因素方差分析及卡方检验, 比较三组

间年龄及性别的差异性, 取P<0.05具有统计学意义。采用SPSS 16.0版本进行统计分析。

1.3.4 海马体积分析 基于3D-T₁WI高清图像进行海马体积后处理, 海马体积的测量计算在FreeSurfer v6.0进行自动完成, FreeSurfer软件后处理的详细步骤见网站(https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/)。主要包括: 运动校正、线性容积配准、均场校正、剥脑、自动容积标记、白质分割、皮层分析, 生成的图使用半高全宽为15mm的高斯核进行平滑, 自动生成各结构体积, 包括海马体积。

2 结果

2.1 受试者及WCST测验分析 根据纳排标准及WCST测试, 颞叶癫痫患者分为两个亚组: 执行功能正常组15名, 男性9名、女性6名; 平均年龄26.13岁(17-38岁); 执行功能减低组17名, 男性10、女性7名; 平均年龄24.88岁(16-34岁)。20名健康志愿者包括12名男性和8名女性, 平均年龄26.85岁(23-35岁)。颞叶癫痫两个亚组与HC组间在年龄、性别和受教育程度上无显著差异(表1)。WCST测验各项参数三组间存在显著差异性, 颞叶癫痫执行功能障碍组显著低于执行功能正常及健康对照组(P<0.001), 执行功能正常与健康对照组间无显著差异(图2)。

2.2 丘脑-背外侧前额叶通路的FC改变 本研究仅发现左侧丘脑-左侧背外侧前额叶FC三组间存在显著性差异(Bonferroni校正P<0.05)。与颞叶癫痫执行功能正常者及HC组相比, 执行功能减低患者左侧丘脑-左侧背外侧前额叶FC显著降低(Bonferroni校正, P<0.05)。颞叶癫痫执行功能正常者及HC组FC未发现显著性差异。此外, 相关分析发现, FC与WCST参数中的RE(P<0.001, r=-0.691)及NRPE(P=0.001, r=-0.596)存在显著负相关(图3)。

2.3 海马体积分析结果 颞叶癫痫伴执行功能障碍左侧海马体积(3429.20±689.47), 显著低于颞叶癫痫执行功能正常海马体积(3715.40±707.72)及HC组海马体积(4240.00±336.56); 颞叶癫痫执行功能正常者左侧海马体积显著低于HC组; 三组间右侧海马体积(4010.40±560.44、4206.50±718.14、4244.90±292.22)无显著性差异(图3)。颞叶癫痫患者双侧海马体积与WCST各项参数均无相关性, 以及与丘脑-背外侧前额叶通路的FC无相关性(图4)。

表1 人口统计学特征

变量	执行功能正常组(15名)	执行功能减低组(17名)	健康对照(20名)	P值
性别(男/女)	9/6	10/7	12/8	0.646 [#]
年龄(年)	26.13(17-38)	24.88(16-34)	26.85(23-35)	0.437 ^{&}
受教育程度(年)	13(6-19)	11(6-19)	13(6-19)	0.351 ^{&}

注: [#], 卡方检验; [&], 单因素方差分析。

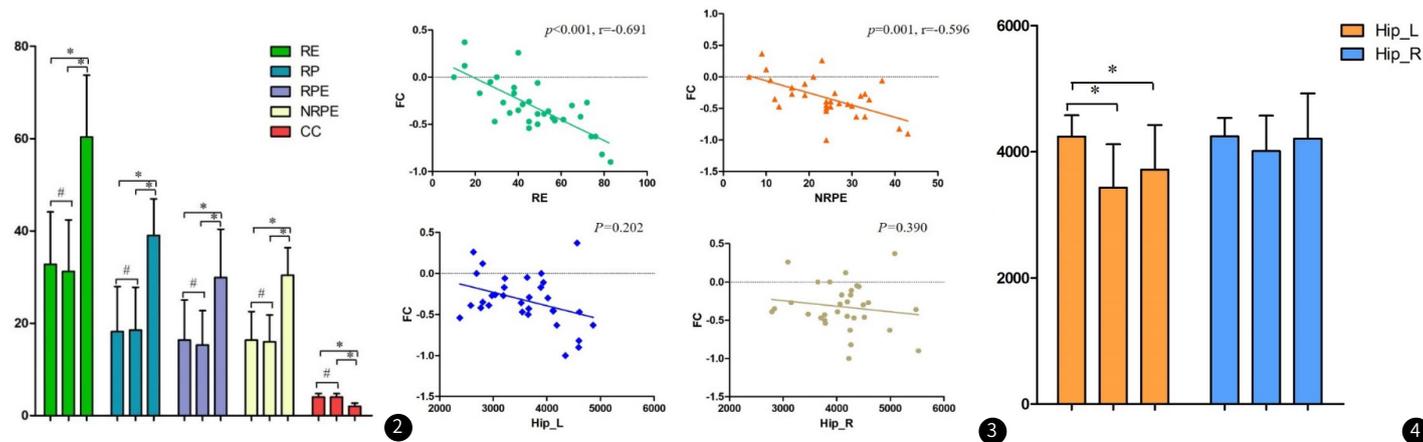


图2 三组间威斯康辛卡片测验得分结果比较, 每一颜色模块从左到右依次为健康对照组、颞叶癫痫伴执行功能正常组、颞叶癫痫伴执行功能障碍组。RE, 错误应答数; RP, 持续应答数; RPE, 持续性错误数; NRPE, 非持续性错误; CC, 已完成类别。

图3 左侧丘脑-背外侧前额叶间FC与RE(A)、NRPE(B)呈显著负相关; 颞叶癫痫患者双侧海马体积与FC间无显著相关性(C和D)。FC, 功能连接; RE, 错误应答数; NRPE, 非持续性错误。

图4 每一颜色模块从左到右依次健康对照组、颞叶癫痫执行功能正常组、颞叶癫痫执行功能障碍组。橙黄色, 左侧海马体积在三组间存在显著差异。蓝色, 右侧海马体积三组间无显著差异性。Hip-L, 左侧海马; Hip-R, 右侧海马。

3 讨论

MRI对难治性颞叶癫痫的诊断、发生机制的研究具有重要的临床价值^[5-6]。基于体素的形态测量学研究发现,作为执行功能的核心结构,背外侧前额叶主要与单侧颞叶癫痫执行功能障碍紧密相关^[7],该研究进一步将额叶执行功能相关的核心区定位背外侧前额叶这一亚区域。这也与先前研究的结果一致,验证了背外侧前额叶是执行功能的重要解剖结构基础^[8]。执行功能涉及到大脑皮层和皮层下结构,如前额叶皮层、丘脑和基底神经节^[9-10]。丘脑是癫痫发作起始、传播和调节的重要中枢,与额叶存在密切的相互作用。MRI研究显示,人类丘脑和背外侧前额叶之间存在的结构和功能连接^[11]。因此,本研究观察背外侧前额叶与丘脑间的通路在执行功能表现的作用。

我们研究显示左侧颞叶癫痫致痫灶侧,即左侧丘脑-左侧背外侧前额叶间FC减低,且在执行功能障碍患者中更为显著。我们的研究利用fMRI的方法验证了丘脑与前额叶之间存在交互联系,且丘脑与前额叶通路在颞叶癫痫的致痫灶侧出现了FC降低,这之前文献报道的观点相类似^[9]。丘脑功能连接变化对于颞叶癫痫的致痫灶侧具有一定的敏感性与特异性,在致痫灶侧出现丘脑连接异常^[12]。这与癫痫的脑内异常放电相关,丘脑被认为是接受致痫灶异常放电的中继站,继而将异常放电传播至单侧、双侧大脑半球,导致脑连接或脑结构的受损。我们认为丘脑与背外侧前额叶之间FC的减低是因为致痫灶长期反复放电所致该通路的破坏,该连接通路和执行功能存在紧密联系,导致患者出现执行功能障碍^[13]。

较早研究显示伴海马硬化的颞叶癫痫患者WCST表现更差^[14],可能的原因为海马与工作记忆间存在显著联系,而工作记忆参与到WCST测试的执行,因此海马的病变间接影响到WCST得分。然而有学者并不认同执行功能障碍的“海马理论”,基于体素的脑结构分析证实,单侧颞叶癫痫伴海马硬化患者的前额叶的萎缩与执行功能障碍有直接关系,此外在手术切除海马(致痫灶)后,WCST测试表现并没有好转^[15],这说明前额叶在执行功能完成中起到更加重要的作用。先前的一项VBM研究表明,前额叶体积的减少反映了癫痫发作的结果^[16]。我们发现,海马体积与WCST的各项评分均无显著相关性,虽然海马体积在颞叶癫痫患者均小于健康对照,此外,海马的体积与丘脑-背外侧前额叶间的FC也无相关性。因此,我们认为海马或许不是导致颞叶癫痫患者出现执行功能障碍的直接原因。

本研究也存在一定的局限性。首先,我们只评估了左侧颞叶癫痫的病例,没有纳入右侧颞叶癫痫的病例。其次,我们的研究样本量依然较小。

总之,本研究发现丘脑-背外侧前额叶FC的破坏位于致痫灶的同侧,丘脑-背外侧前额叶间FC或许是与衡量颞叶癫痫患者执行功能的一个重要特征,为我们探索颞叶癫痫伴执行功能障碍提供了新的观点。

参考文献

- [1] Zhang C, Yang H, Qin W, et al. Characteristics of resting-state functional connectivity in intractable unilateral temporal lobe epilepsy patients with impaired executive control function[J]. *Front Hum Neurosci* 2017, 11: 609.
- [2] Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome[J]. *Epilepsy Res* 2013, 106 (1-2): 264-272.
- [3] Martin RC, Faught E, Szaflarski JP, et al. What does the U.S. medicare administrative claims database tell us about initial antiepileptic drug treatment for older adults with new-onset epilepsy[J]. *Epilepsia* 2017, 58 (4): 548-557.
- [4] Giraldo-Chica M, Rogers BP, Damon SM, et al. Prefrontal-thalamic anatomical connectivity and executive cognitive function in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry* 2018, 83 (6): 509-517.
- [5] 刘付金龙, 李欣, 王正阁, 等. 弥散张量成像在颞叶癫痫中的研究进展[J]. *中国CT和MRI杂志* 2023, 21 (5): 174-176.
- [6] 赵春雷, 陈自谦, 钱根年, 等. MRI在难治性颞叶癫痫定侧诊断中的价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志* 2016, 14 (3): 32-34.
- [7] Di Rienzo F, Collet C, Hoyek N, et al. Impact of neurologic deficits on motor imagery: a systematic review of clinical evaluations[J]. *Neuropsychol Rev* 2014, 24 (2): 116-147.
- [8] Friedman NP, Robbins TW. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function[J]. *Neuropsychopharmacology* 2022, 47 (1): 72-89.
- [9] Borlot F, Tellez-Zenteno JF, Allen A, et al. Epilepsy transition: challenges of caring for adults with childhood-onset seizures[J]. *Epilepsia* 2014, 55 (10): 1659-1666.
- [10] Cao S, Zhang J, Chen C, et al. Decline in executive function in patients with white matter hyperintensities from the static and dynamic perspectives of amplitude of low-frequency fluctuations[J]. *J Neurosci Res* 2021, 99 (11): 2793-2803.
- [11] Crittenden BM, Mitchell DJ, Duncan J. Recruitment of the default mode network during a demanding act of executive control[J]. *Elife* 2015, 4: e06481.
- [12] Shahabi H, Nair DR, Leahy RM. Multilayer brain networks can identify the epileptogenic zone and seizure dynamics[J]. *Elife* 2023, 12.
- [13] Reyes A, Uttarwar VS, Chang YA, et al. Decreased neurite density within frontostriatal networks is associated with executive dysfunction in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav* 2018, 78: 187-193.
- [14] Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy[J]. *Neuropsychologia* 2001, 39 (2): 140-150.
- [15] Tisser L, Palmini A, Paglioli E, et al. Pre- and post-operative Wisconsin card sorting test performance in patients with temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis[J]. *Dement Neuropsychol* 2007, 1 (2): 173-180.
- [16] Doucet GE, He X, Sperling M, et al. Frontal gray matter abnormalities predict seizure outcome in refractory temporal lobe epilepsy patients[J]. *Neuroimage Clin* 2015, 9: 458-466.

(收稿日期: 2023-09-14)

(校对编辑: 姚丽娜)