

论 著

应用基于体素的形态测量学方法研究颞叶癫痫患者脑白质体积变化*

1. 福建医科大学福总临床医学院
(福建 福州 350025)

2. 南京军区福州总医院医学影像中心 (福建 福州 350025)

赵丽梅¹ 付丽媛² 吴小伟²
李 辉² 肖 慧² 陈自谦^{1,2}

【摘要】目的 运用基于体素的形态测量学(VBM)技术对颞叶癫痫(TLE)患者全脑白质体积进行分析,并探讨颞叶癫痫患者大脑内部的结构改变及其规律。**方法** 收集22例颞叶癫痫患者(其中左侧颞叶癫痫组11例,右侧颞叶癫痫组11例)和15例性别、年龄匹配的正常健康志愿者,使用磁化准备快速梯度回波序列(MPRAGE)进行全脑结构像扫描,采用基于体素的形态学测量学(VBM)方法对T1WI 3D图像进行统计分析,计算每一组全脑白质的体积(以体素表示),提取部分脑区体积以比较组间差异,另外分别将左TLE组、右TLE组与对照组进行组间检验,以得出左TLE组与右TLE组白质体积有差异的脑区。**结果** 1、左TLE组较对照组脑白质体积降低的脑区有:左侧海马旁回、右侧颞中回、左侧额上回、左侧丘脑、右侧岛叶、左侧顶下小叶、左侧顶上小叶;2、右TLE组较对照组脑白质体积降低的脑区有:右侧颞下回、左侧舌回、左侧枕中回、右侧额上回、左侧中央前回、左侧颞上回、右侧楔前叶、右侧中央后回、左侧顶下小叶。**结论** 颞叶癫痫患者存在多个脑区白质结构异常,通过采用基于体素的形态测量学技术可以反映脑白质体积的变化。

【关键词】 基于体素的形态测量学; 颞叶癫痫; 白质**【中图分类号】** R445.2; R741**【文献标识码】** A**【基金项目】** 福建省重点项目(NO.2009Y0037),南京军区重点项目(09Z029)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.02.006

通讯作者: 陈自谦

A Study of Brain white Matter Volume Changes in Temporal Lobe Epilepsy Patients by Using Voxel-based Morphometry*

ZHAO Li-mei, FU Li-yuan, WU Xiao-wei, et al., Department of Radiology, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

[Abstract] **Objective** To investigate the white matter volume changes in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) by using voxel-based morphometry (VBM) method. **Methods** A total of 22 patients with TLE (11 the left TLEs & 11 the right TLEs) and 15 gender, age and education-matched normal volunteers were enrolled in this study. Whole brain 3D structural images were acquired using magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequences were performed in all patients. 3D-T1WI images were analyzed base on VBM methods and calculate of the brain white matter data expressing by voxel. **Results** Compared with healthy controls, the left TLE patients demonstrated significantly decreased regional cerebral in left para-hippocampal gyrus, right middle temporal gyrus, left superior frontal gyrus, left thalamus, right insular, left inferior parietal lobule and left superior parietal lobule. The right TLE patients demonstrated significantly decreased regional cerebral in right inferior temporal gyrus, left lingual gyrus, left middle occipital gyrus, right superior frontal gyrus, left precentral gyrus, left superior frontal gyrus, right precuneus, right postcentral gyrus and left inferior parietal lobule. **Conclusion** There are multiple brain white matter volumes reduction in patients with temporal lobe epilepsy, the VBM can reveal the volumes changes of white matter.

[Key words] voxel-based morphometry; lobe epilepsy; white matter

在我国,癫痫是神经系统疾病中仅次于脑血管疾病的第二高发疾病,其中颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的难治性癫痫。研究表明,颞叶癫痫患者脑结构存在着广泛异常,包括灰质和白质的异常^[1-2]。随着研究的深入,发现颞叶癫痫患者脑结构的异常不仅仅局限于颞叶,颞叶以外存在着广泛的结构异常脑区。本研究采用基于体素的形态测量学(Voxel-Based Morphometry, VBM)技术研究颞叶癫痫患者和正常人脑白质的体积,探讨颞叶癫痫患者脑白质体积的变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2013年3月~2014年8月期间在本院癫痫中心就诊的难治性颞叶癫痫患者22例,其中左侧颞叶癫痫11例,男6例,女5例,平均年龄(29.9 ± 9.9)岁,平均病程13.9年;右侧颞叶癫痫11例,男6例,女5例,平均年龄(28.8 ± 8.0)岁,平均病程7.4年,所有被试均为右利手,均获得手术与病理的证实。正常对照组15例,男7例,女8例,平均年龄(27.9 ± 6.7)岁。所有被试均自愿接受头颅MRI检查。

1.2 TLE患者的纳入及排除标准 纳入标准:诊断为颞叶癫痫,并经过术后病理的证实;病程超过2年,经抗癫痫药物治疗后癫痫发作仍不能得到有效控制;除海马硬化,常规MRI未见明显异常;临床资料完整,愿意接受与本研究相关的检查,并且在检查过程中配合良好。排除标准:有严重的躯体疾病或系统性疾病、酒精或药物依赖病史、颅

表1 左TLE组(n=11)与对照组(n=15)部分脑区白质体积比较(体素, $\bar{x} \pm s$)

	右颞中回	左海马旁回	左顶下小叶	左额上回	左丘脑
对照组	2898.4 ± 654.5	584.6 ± 64.2	1213.2 ± 357.0	997.8 ± 259.1	402.4 ± 48.1
左TLE组	1428.6 ± 483.2	251.6 ± 78.1	986.5 ± 326.9	645.2 ± 194.3	256.1 ± 35.6
t值	12.4	16.2	7.4	3.2	5.1
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

脑创伤史或其它可能影响脑结构的疾病;有精神障碍或精神疾病家族史;有酗酒史或长期使用过抗癫痫药物之外的用药史;有晕厥、短暂性脑缺血缺氧发作、癔病、偏头痛或其它可能影响脑结构与功能等一过性脑功能障碍;患者本人或者其家属拒绝接受头颅MRI检查,或患者在检查过程中不配合。

1.3 正常对照组的纳入标准

无严重的躯体疾病、脑创伤史或其它有可能影响脑结构与功能的疾病;无精神障碍史;常规MRI检查未见明显异常。所有受试者均获得了知情同意,自愿参加实验。本研究经南京军区福州总医院医学伦理委员会批准通过。

1.4 仪器与方法

采用德国西门子公司生产的 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T超导磁共振扫描仪,12通道相控阵头部线圈。扫描包括常规序列(T1WI、T2WI及T2-FLAIR,以排除颅内器质性病变)的扫描和三维高分辨率全脑结构像(3D-T1WI)的扫描。平行于前后联合连线进行扫描,扫描范围覆盖全脑。3D-T1WI数据通过磁化准备快速梯度回波成像(magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE)序列扫描获取,其扫描参数:FOV=250mm×250mm, matrix=256×256, TR=1900ms, TE=2.53ms, FA=9度,层厚1mm,间隔0.55mm,激发次数为1次,扫描时间为6分6秒,共连续采集176层矢状位图像覆盖全脑。

1.5 图像分析

基于MATLAB

表2 左侧颞叶癫痫组较正常对照组脑白质体积降低的脑区(P<0.05)

脑区	L/R	体素	MNI坐标			T值
			X	Y	Z	
海马旁回	L	476	-18	-38	-6	4.65
颞中回	R	2381	48	-18	-18	3.19
额上回	L	415	-21	36	-14	4.25
丘脑	L	132	-5	-12	12	4.05
岛叶	R	198	42	-42	18	3.65
枕中回	L	76	-35	-74	21	2.50
顶下小叶	L	259	-54	-33	32	3.02
顶上小叶	L	76	-20	-54	56	2.47

注:L—左侧,R—右侧

2009a以统计参数图(Statistical Parametric Mapping, SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)处理脑3D结构像。先对MRI图像数据进行调整坐标原点,消除头颅位置不正对数据处理造成影响,接着使用一个相同的模型进行组织分割、偏差校正、图像配准、标准化及调整,得到两组图像:白质体积和密度。采用12mm(Full-width at half-maximum, FWHM)三维高斯核卷积进行空间平滑,调整后的图像采用6mmFWHM进行空间平滑。平滑后的图像用于白质体积的比较,提取白质变化的区域。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计分析,其中性别使用卡方检验,年龄采用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义。VBM结果的统计在SPM8软件中进行,单样本t检验计算出左侧颞叶癫痫组、右侧颞叶癫痫组与对照组整组的全脑白质体积(以体素表示), P<0.05为具有统计学差异;然后分别将左侧颞叶癫痫组、右侧颞叶癫痫组与对照组进行组间两样本t检验,将簇体积>54个体素并且P<0.05

的脑区视为有统计学意义的脑区(P<0.05, cluster>54)。以伪彩来显示,并将具有差异的脑区配准到空间标准脑上,以便直观地的观察,其各个差异脑区的空间位置用MNI(蒙特利尔神经科学研究所)坐标表示。

2 结果

2.1 左侧颞叶癫痫组与正常对照组之间脑白质体积的比较 左侧颞叶癫痫组与正常对照组在年龄、性别方面均无统计学意义。左侧颞叶癫痫组全脑白质体积为107254体素,对照组全脑白质体积为137156体素,提取得出两组中右颞中回、左海马旁回、左顶下小叶、左额上回、左丘脑的白质体素值并做统计学分析,左侧颞叶癫痫组中以上脑区体素数量较对照组少(表1),差异具有统计学意义。

组间两样本t检验显示,左侧颞叶癫痫组中左侧海马旁回、右侧颞中回、左侧额上回、左侧丘脑、右侧岛叶、左侧顶下小叶、左侧顶上小叶脑白质体积较正常对照组降低,差异具有统计学意

表3 右TLE组 (n=11) 与对照组 (n=15) 部分脑区白质体积 (体素, $\bar{x} \pm s$)

	右颞下回	右中央后回	左顶下小叶	右额中回	左中央前回
对照组	3282.5 ± 646.3	1924.6 ± 454.4	1213.2 ± 357.0	2085.6 ± 678.3	2101.8 ± 652.6
右TLE组	2676.6 ± 553.7	1774.6 ± 503.8	967.5 ± 277.0	1883.4 ± 593.4	1856.6 ± 549.5
t值	12.5	5.3	7.8	5.1	3.9
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

义(表2、图1),未发现脑白质体积增加的脑区。

2.2 右侧颞叶癫痫组与正常对照组之间脑白质体积的比较

右侧颞叶癫痫组与正常对照组在年龄、性别方面均无统计学意义。右侧颞叶癫痫组全脑白质体积为107887体素,对照组全脑白质体积为137156体素,提取得出两组中右颞下回、右中央后回、左顶下小叶、右额中回、左中央前回的白质体素值并做统计学分析(表3),左侧颞叶癫痫组中以上脑区体素数量较对照组少,差异具有统计学意义。

组间两样本-t检验显示,右侧颞叶癫痫组中右侧颞下回、左侧舌回、左侧枕中回、右侧额上回、左侧中央前回、左侧颞上回、右侧楔前叶、右侧中央后回、左侧顶下小叶白质体积较正常对照组降低,差异具有统计学意义(表4、图2),未发现脑白质体积增加的脑区。

3 讨论

VBM是一种对MRI图像进行计算机定量处理分析的技术,可逐个体素分析不同个体间脑组织白质组成的差异,具有自动化处理、无偏倚、重复性及客观性均较高的优点^[3]。VBM以体素为单位,通过测量脑组织体积、密度的改变来评价脑形态学上的改变,并在活体状态下对全脑进行客观定量的分析。国内外颞叶癫痫的VBM研究主要集中在脑灰质,脑白质的VBM研究并不多见。陆

表4 右侧颞叶癫痫组较正常对照组脑白质体积降低脑区

脑区	L/R	体素	MN坐标			T值
			X	Y	Z	
颞下回	R	873	54	-27	-23	3.60
舌回	L	155	-27	-75	-11	3.36
枕中回	L	57	-33	-84	9	2.97
额上回	R	83	15	62	15	2.86
中央前回	L	102	-45	6	21	2.85
颞上回	L	101	-42	-50	20	2.81
楔前叶	R	101	12	-72	26	2.67
中央后回	R	204	53	-17	23	3.59
顶下小叶	L	97	-54	-32	33	3.01
中央前回	L	96	-35	-14	42	2.35
中央后回	R	57	26	-47	57	2.81

注: L—左侧, R—右侧

菁菁等^[4]使用VBM方法比较分析71例单侧颞叶癫痫患者和22例正常健康人,发现癫痫组双侧大脑半球的多个脑区出现广泛性白质体积减少,白质体积减少的区域基本与灰质减少的区域重叠,其中扣带回的体积降低尤为明显。Bertram等^[5]研究认为,颞叶癫痫患者的痫性放电区与内侧颞叶产生的高兴奋性网络相关联,而扣带回的白质正是该异常高兴奋网络的一部分。Nilsson等^[6]利用扩散张量成像也发现该网络区域的白质扩散存在异常,说明了该网络相关区域的白质受累。本研究采用VBM技术发现海马旁回、颞中回、额上回、丘脑、岛叶等脑区白质体积减少,在一定程度上印证了前面几位学者的观点,同时也从形态方面反映了这些区域的白质异常。

在以往的研究中,很少将颞叶癫痫分左右侧颞叶癫痫两个亚组,他们大多是将不同侧的颞叶癫痫放在同一组或将不同侧的颞叶癫痫翻转成同一侧再入组,即

便如此,这些研究都印证了一个事实,即无论是左侧颞叶癫痫还是右侧颞叶癫痫,在全脑范围内均有广泛性的结构异常,都有体积或密度的异常。Bonilha等^[7]认为,左侧颞叶癫痫一般比右侧颞叶癫痫病变程度更深,病程更长,所以与右侧颞叶癫痫相比,左侧颞叶癫痫的灰质与白质萎缩更为明显。在本研究中,左侧颞叶癫痫组患者的病程明显较右侧颞叶癫痫组长,而且左侧颞叶癫痫组脑白质体积的减少均较右侧颞叶癫痫组明显,这与Bonilha等学者的观点具有一致性。

有学者认为颞叶癫痫患者这种广泛性的脑白质体积减小可能意味着颞叶内部与大脑半球内部之间的连接性下降,大脑连接性的降低与紊乱可能会影响大脑神经网络或系统协同任务的执行,从而导致认知功能下降^[4]。也有学者认为癫痫患者脑白质体积广泛降低的原因可能与癫痫发作本身或针对癫痫的治疗对神经发育过程的影响有关^[8]。引起这种全

脑范围内的广泛性结构异常的病生机制据推测是：致病灶在癫痫发作时引起脑内的异常神经元同步放电，以痫性放电的形式在脑内广泛传播，脑代谢增加，对氧耗和的血供的需求急剧增加，进而导致了一系列病生改变，如神经元变性、水肿、正常组织结构消失及细胞外的间隙增宽等，这种脑组织长期反复的生理与代谢变化及病理改变，均会引起脑组织白质体积与密度的改变^[9-10]。然而，导致颞叶患者白质体积下降的确切病理生理机制还有待进一步研究。

总之，应用VBM技术研究颞叶癫痫患者和正常人脑白质的体积，研究结果发现颞叶癫痫患者除颞叶结构异常外，还存在广泛的颞叶外脑区的结构异常，颞叶癫痫的多个脑区白质体积降低，具体机制尚需进一步研究。

参考文献

[1] 王维治, 罗祖明. 神经病学[M].

第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 227-228.

- [2] 席继辉, 王晓阳, 肖慧, 等. 基于纤维束骨架空间统计方法对内侧颞叶癫痫患者的弥散张量成像研究[J]. 功能与分子医学影像学(电子版), 2015, 4(3): 16-21.
- [3] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry the methods [J]. Neuroimage, 2000, 11(6): 805-821.
- [4] 陆菁菁, 李文静, 冯逢, 等. 颞叶癫痫脑灰质和白质减少及其与病程的相关分析[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(3): 286-293.
- [5] Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, et al. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network [J]. Epilepsy Res, 1998, 32(1-2): 194-205.
- [6] Nilsson D, Go C, Rutka JT, et al. Bilateral diffusion tensor abnormalities of temporal lobe and cingulate gyrus white matter in children with temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2008, 81(2-3): 128-135.
- [7] Bonilha L, Rorden C, Castellano G, et al. Voxel-based morphometry of the thalamus in

patients with refractory medial temporal lobe epilepsy [J]. Neuroimage, 2005, 25(3): 1016-1021.

- [8] Mcmillan AB, Hermann BP, Johnson SC, et al. Voxel-based morphometry of unilateral temporal lobe epilepsy reveals abnormalities in cerebral white matter [J]. Neuroimage, 2004, 23(1): 167-174.
- [9] Lieb JP, Dasheiff RM, Engel JJ, et al. Role of the Frontal Lobes in the Propagation of Mesial Temporal Lobe Seizures [J]. Epilepsia, 1991, 32(6): 822-837.
- [10] Kramer U, Carmant L, Mikati MA. Electroencephalographic discharges of temporal lobe seizures in children and young adults [J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1998, 107(5): 353-360.

(本文图片见封二)

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2017-01-08

(上接第 13 页)

- [6] 吴军. 新生儿缺氧缺血性脑病的早期MRI表现及其与临床分度的相关性[J]. 现代仪器与医疗, 2014, 2(6): 16-17, 19.
- [7] 王缉胜. 新生儿缺氧缺血性脑病CT、MRI研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(3): 85-86.
- [8] 李彩英, 李雅秋, 孟宪萍, 等. 早期干预对缺血缺氧脑病患儿神经生长因子水平及NBNA评分的影响[J]. 实用预防医学, 2014, 21(1): 87-88.
- [9] 王琳琳, 李胜, 邹文远, 等. 新生儿缺血缺氧脑病CT表现分析[J]. 西部医

学, 2010, 22(9): 1712-1713.

- [10] 张楠楠, 冯雪梅, 方秀英, 等. 动态脑电图和脑干听觉诱发电位在新生儿缺血缺氧性脑病的诊断价值研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(10): 1095-1097.
- [11] 贾飞勇, 郝云鹏, 姜慧轶, 等. 组胺H3受体拮抗剂对缺血缺氧性脑病新生大鼠神经保护作用及其机制研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 954-956.
- [12] 孔令霞, 常永霞, 许津莉, 等. 肌内注射神经生长因子联合早期干预对缺血缺氧脑病的疗效研究[J]. 河北医药, 2014, 8(2): 185-186.

- [13] 徐敏. 早期高压氧和婴儿抚触辅助治疗新生儿缺血缺氧性脑病的临床观察[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(10): 100-102.

- [14] 徐文, 郑晓林, 刘志东, 等. 新生儿缺血缺氧性脑病MRI表现与血清烯醇化酶浓度的相关分析[C]. //《放射学实践》第十三届全国放射学术会议暨东莞市医学会放射学分会第七年年会论文集, 2014: 39-42.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2017-01-04