

颞叶癫痫患者静息态fMRI功能连接强度的研究

房坤, 沈俊林, 汪俊萍, 李威*



基金项目:

国家自然科学基金项目(编号: 81601476)

作者单位:

天津医科大学总医院放射科, 天津 300052

通讯作者:

李威, E-mail: 18622621188@163.com

收稿日期: 2017-04-07

接受日期: 2017-05-10

中图分类号: R445.2; R742.1

文献标识码: A

DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.06.002

房坤, 沈俊林, 汪俊萍, 等. 颞叶癫痫患者静息态fMRI功能连接强度的研究. 磁共振成像, 2017, 8(6): 408-412.

[摘要] 目的 采用基于全脑体素水平的静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)功能连接强度(functional connectivity strength, FCS)方法分析颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者脑网络水平改变。**材料与方法** 对30例TLE患者(TLE组)和27名年龄、性别和教育程度相匹配的健康志愿者(正常对照组)进行rs-fMRI数据采集及行为学测评。对rs-fMRI数据后处理,得到全脑FCS图。两组被试间年龄、受教育年限等各项临床基本资料以及各项神经心理学测评结果的差异采用双样本 t 检验进行比较,两组间性别的差异采用卡方检验进行比较。采用一般线性模型比较TLE组与正常对照组全脑FCS的差异。采用线性相关分析评价组间差异脑区的FCS值与行为学评分的关系。**结果** 与正常对照组相比, TLE组在左侧颞上回、右侧颞上回、右侧额上回以及右侧额中回等脑区FCS值显著减低($P < 0.05$, 错误发现率法校正)。TLE患者贝克抑郁自评量表评分与右侧额上回FCS值呈负相关($r = -0.433$, $P = 0.024$); 特质焦虑问卷评分与左侧颞上回FCS值呈负相关($r = -0.434$, $P = 0.024$)。**结论** 本研究发现TLE患者多个脑区的全脑功能连接强度明显降低,有助于进一步揭示颞叶癫痫发病的神经机制。

[关键词] 癫痫, 颞叶; 磁共振成像, 功能; 功能连接

A functional connectivity strengths study in temporal lobe epilepsy based on resting-state fMRI

FANG Kun, SHEN Jun-lin, WANG Jun-ping, LI Wei*

Department of Radiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

*Correspondence to: Li W, E-mail: 18622621188@163.com

Received 7 Apr 2017, Accepted 10 May 2017

ACKNOWLEDGMENTS This work was part of National Natural Science Foundation of China (No.81601476).

Abstract Objective: Voxel-based whole brain functional connectivity strengths (FCS) map was used to investigate resting-state functional MRI (rs-fMRI) brain network abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy (TLE). **Materials and Methods:** 30 patients with TLE and age, gender and years of education matched 27 normal controls (NC) were included to take rs-fMRI examination and behavioral assessment. The rs-fMRI data were processed and FCS maps were calculated. The differences of clinical basic data of groups, such as age, yeas of education, and the differences of neuropsychological test results were compared between the two groups by using two-sample t test. In addition, the differences in gender between the two groups were compared by Chi -squared test. General linear model was used to compare the FCS difference between TLE group and NC group. Linear correlation analysis was used to evaluate the relationship between cognitive function score between FCS values of brain regions with group differences in TLE patients. **Results:** Compared to NC group, TLE group had significantly decreased FCS values in brain regions including left superior temporal gyrus, right superior temporal gyrus, right superior frontal gyrus and right middle frontal gyrus ($P < 0.05$, FDR corrected). FCS values in the right superior frontal gyrus was correlated negatively with the Beck Depression Inventory scores ($r = -0.433$, $P = 0.024$), In addition, FCS values in the left superior temporal gyrus was negatively correlated with the State-Trait Anxiety Inventory scores ($r = -0.434$, $P = 0.024$). **Conclusion:** These findings suggest multiple brain regions of the whole brain functional connectivity strengths significantly decrease in TLE patient,

which may help to further reveal the neural mechanism of temporal lobe epilepsy.

Key words Epilepsy, temporal lobe; Magnetic resonance imaging, functional; Functional connectivity

癫痫是由不同病因引起的脑功能障碍性疾病和综合征,以脑部神经元异常过度放电所致的突发的和短暂的中枢神经系统功能失常为突出表现。根据癫痫致痫灶的部位以及神经元放电扩散的范围,患者可表现为不同程度的感觉、运动、精神、自主神经等功能障碍。颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是一种常见的难治的耐药性癫痫,也是手术治疗癫痫的常见类型^[1]。有多位学者通过研究证实, TLE患者常具有致痫灶内及灶外脑结构以及功能^[2]的异常。近年来,随着脑功能成像技术的发展,静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)被广泛应用于TLE的研究中^[3-5]。研究表明, TLE病变早期即可出现脑区之间功能连接模式的变化^[6]。然而,既往研究多是基于感兴趣区的功能连接,该方法的局限性是不能从全脑体素水平大尺度地反映功能连接特征^[7]。功能连接强度(functional connectivity strength, FCS)是一种基于全脑体素水平的检测全脑功能连接的数据驱动的方法,能全面评价大脑的内在功能性^[8]。本研究采用FCS方法分析TLE患者脑网络水平改变,探索静息状态下TLE患者功能连接异常。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2015年6月至2016年8月就诊于天津医科大学总医院的TLE患者。参考2005年国际抗癫痫联盟制定的诊断癫痫和癫痫综合征的诊断标准^[9]、Frsnesca Pittau^[10]TLE的入组标准和Manford等^[11]制定的TLE诊断条件,共入组30例TLE患者,均为右利手,其中男17例,女13例,年龄14~55岁,平均(27.43±9.15)岁。所有入组患者均符合以下条件:(1)临床发作症状提示致痫灶位于颞叶;(2)发作期或发作间期内脑电图提示致痫灶位于颞叶;(3)常规颅脑MRI检查阴性。同期从社区招募27名健康志愿者,均为右利手,其中男14例,女13例,年龄18~50岁,平均(27.26±8.00)岁。TLE组与正常对照组间年龄($P=0.94$)、性别($P=0.72$)、受教育年限($P=0.20$)差异均无统计学意义(见表1)。

本研究经本院医学伦理委员会批准通过,受试者均被告知研究内容,并签署知情同意书。

1.2 行为学指标评估

对TLE患者行国立医院癫痫发作严重程度量表(national hospital seizure severity scale, NHS3)、简易智能精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、贝克抑郁自评量表(beck depression inventory, BDI)、状态-特质焦虑问卷(state-trait anxiety inventory, STAI)评估。

1.3 MRI数据采集

采用GE公司Discovery MR750 3.0 T MRI扫描仪,8通道高分辨率头颅线圈。所有受试者均行3D高分辨T1WI结构像扫描和静息态fMRI扫描。3D高分辨率T1WI结构像采用颅脑容积成像序列,扫描参数:TR=8.2 ms, TE=3.2 ms, TI=450 ms, 反转角12°, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵256×256, 层厚1.0 mm, 层数188, 间隔0。静息态fMRI采用单次激发回波平面成像序列,扫描参数:TR=2000 ms, TE=45 ms, 反转角90°, FOV 240 mm×240 mm, 层厚4.0 mm, 层数32, 间隔0.5 mm, 采集180个时相,成像范围覆盖全脑。扫描时要求被试闭眼、呼吸均匀、身体保持不动、尽量不要有任何思维活动且保持清醒状态。

1.4 数据后处理及分析

采用基于Matlab2012平台的统计参数图SPM8软件对图像进行预处理,包括图像格式转换、时间层校正、头动校正、空间标准化、去线性漂移、带通滤波(0.01~0.08 Hz)、回归无关信号(头动参数、白质、脑脊液及全脑信号)等步骤。

对预处理后的图像进行FCS分析。首先,计算所有体素对之间时间序列的相关系数 r ,构建全脑功能连接矩阵。然后,为了增强数据分布的正态性,对相关值 r 值进行Fisher r -to- z 变换转化成 z 值。最后,对于每一个体素通过计算该体素与全脑其他灰质体素的功能连接总和得到FCS图。将相关性阈值设为 $r=0.2$,以消除由于噪声影响所产生的弱相关^[12]。

1.5 统计分析

采用一般线性模型分析两组被试间FCS的差

异, FCS作为因变量, 组别作为自变量, 将年龄、性别、教育程度作为协变量。多重比较校正采用错误发现率法(false discovery rate, FDR)^[13], 体素水平统计阈值 $P < 0.05$, 簇大小 > 30 个体素。在TLE患者组中, 将具有组间差异脑区的FCS值与行为学评分进行偏相关分析, 以性别、年龄和教育程度作为协变量, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TLE组与正常对照组行为学测评结果分析

TLE组与正常对照组间BDI差异无统计学意义($P = 0.39$), 在MMSE、STAI、状态焦虑问卷(state anxiety inventory, S-AI)、特质焦虑问卷(trait anxiety inventory, T-AI)之间的差异具有统计学意义($P < 0.001$), 见表2。

2.2 TLE组与正常对照组FCS图的差异

一般线性模型分析显示, 与正常对照组相

比, TLE组在左侧颞上回(BA40、42)、右侧颞上回(BA38)、右侧额上回(BA8)、右侧额中回(BA10)4个脑区FCS值显著下降($P < 0.05$, FDR校正), 见图1, 表3。

2.3 组间差异脑区的FCS值与行为学的相关性

线性相关分析显示, 在TLE患者组中, 贝克抑郁自评量表评分与右侧额上回(BA8)的FCS值呈负相关($r = -0.433$, $P = 0.024$), 见图2A; 特质焦虑评分与左侧颞上回(BA40、42)的FCS值呈负相关($r = -0.434$, $P = 0.024$), 见图2B。

3 讨论

人脑作为一个整体, 各脑区之间存在着紧密的联系, 任何一项认知活动都是依赖多个脑区之间的相互协同作用完成的。静息态功能连接主要考察不同脑区低频血氧水平依赖信号随时间变化而同步活动的程度, 反映了脑区之间的功能整合情况^[14]。基于感兴趣区的功能连接不能同时反映多个脑区自发活动信号的同步性, 易造成研究结果的偏倚^[15]。近年来出现的FCS方法能够基于体素水平对全脑功能连接特征进行无偏观察, 有效克服了基于感兴趣区的功能连接方法的不足^[8]。本研究采用FCS方法对TLE患者全脑水平功能连接的改变进行探索, 发现TLE患者左侧颞上回、右侧颞上回、右侧额上回、右侧额中回4个脑区FCS值显著下降。

TLE是神经元异常放电损害影响到整个或部分颞叶的局限性癫痫^[10-11], 有研究表明颞上回(BA38)是参与TLE发作的起始部位^[16]。研究发现TLE患者双侧颞上回FCS值显著下降, 与TLE患者的病理改变相符合。

表1 两组人口统计学数据及临床参数

Tab.1 Demographic data and clinical parameters of two groups

| 组别 | 例数 | 年龄 ^a (岁) | 性别(男/女) | 教育年限 ^a (年) | 病程 ^a (年) | 首发年龄 ^a (岁) | 家族史 |
|---------------------|----|---------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----|
| 健康对照组 | 27 | 27.26 ± 8.00 | 14/13 | 14.93 ± 2.69 | NA | NA | NA |
| 颞叶癫痫组 | 30 | 27.43 ± 9.15 | 17/13 | 14.13 ± 1.91 | 15.87 ± 9.25 | 11.57 ± 3.56 | 无 |
| t值/χ ² 值 | NA | 0.08 | 0.13 | -1.29 | NA | NA | NA |
| P值 | NA | 0.94 ^a | 0.72 ^b | 0.20 ^a | NA | NA | NA |

注: NA: 未涉及。^a: 正态分布变量数值(年龄、教育年限、病程、首发年龄)以平均数 ± 标准差表示; ^b代表组间比较P值为由双样本t检验得到; ^a代表组间比较P值为由卡方检验得到。

表2 两组神经心理学测量结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of neuropsychological measurements of two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | NHS3 | BDI | MMSE | STAI | S-AI | T-AI |
|-------|-------------|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| 正常对照组 | NA | 5.26 ± 2.44 | 29.84 ± 0.37 | 90.15 ± 6.80 | 44.59 ± 4.14 | 45.56 ± 3.18 |
| TLE组 | 9.80 ± 3.60 | 5.87 ± 2.80 | 28.67 ± 1.27 | 100.50 ± 9.78 | 49.33 ± 4.92 | 51.50 ± 5.70 |
| t值 | NA | 0.87 | -4.46 | 4.59 | 3.92 | 4.79 |
| P值 | NA | 0.39 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注: NHS3: 国立医院癫痫发作严重程度量表; BDI: 贝克抑郁自评量表; MMSE: 简易智能精神状态量表, 该指标TLE组被试30例, 对照组27名; STAI: 状态-特质焦虑问卷; S-AI: 状态焦虑问卷; T-AI: 特质焦虑问卷。

表3 两组被试FCS值差异有统计学意义的脑区分布

Tab.3 The distribution of brain areas with statistical significance in the difference of FCS value between the two groups

| 脑区 | Brodmann分区 | 簇大小 | MNI坐标(mm) | | | FCS值($\bar{x} \pm s$) | | t值 | P值 |
|-------|------------|-----|-----------|-----|-----|-------------------------|-------------|-------|--------|
| | | | X | Y | Z | TLE组(n=30) | 正常对照组(n=27) | | |
| 左侧颞上回 | 40、42 | 96 | -60 | -39 | 24 | 0.37 ± 0.35 | 0.76 ± 0.45 | -3.70 | <0.001 |
| 右侧颞上回 | 38 | 42 | 51 | 9 | -12 | 0.14 ± 0.35 | 0.51 ± 0.29 | -4.26 | <0.001 |
| 右侧额上回 | 8 | 33 | 24 | 27 | 36 | 0.36 ± 0.35 | 0.78 ± 0.36 | -4.44 | <0.001 |
| 右侧额中回 | 10 | 78 | 33 | 48 | 21 | 0.34 ± 0.41 | 0.75 ± 0.31 | -4.21 | <0.001 |

注: MNI: 蒙特利尔神经病学研究所。

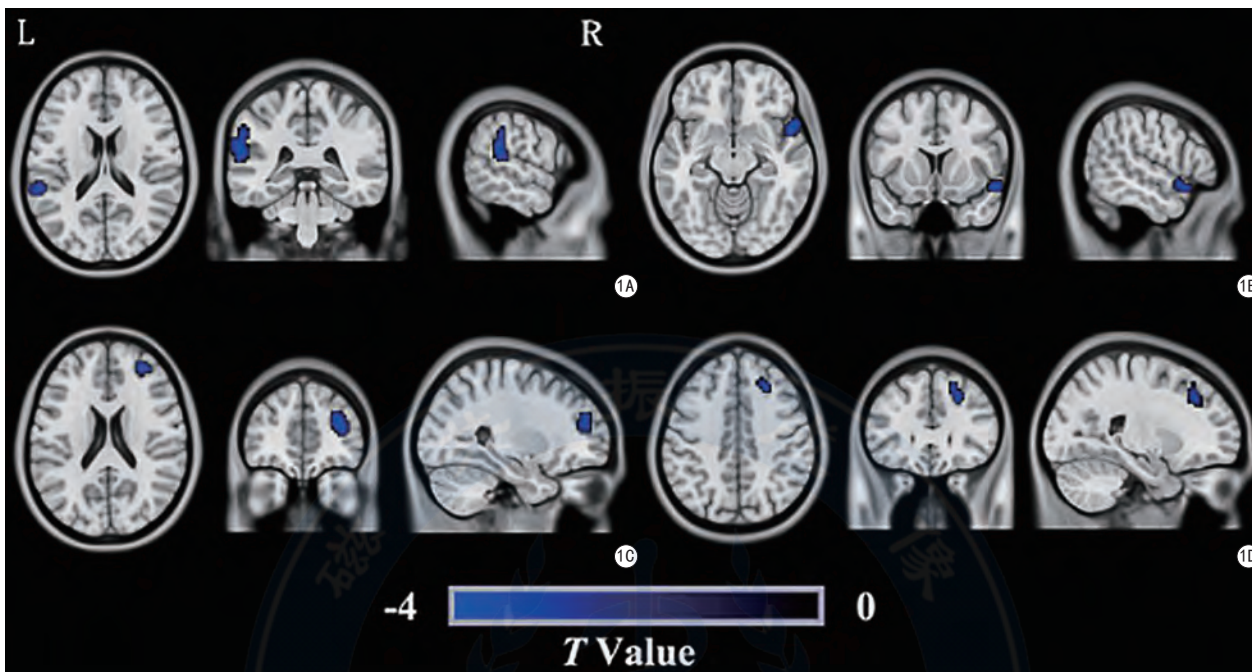


图1 TLE组较对照组FCS值降低的脑区,包括左侧颞上回(A)、右侧颞上回(B)、右侧额上回(C)、右侧额中回(D),彩色刻度为功能连接强度值
Fig. 1 Compared with the control group, FCS value of the TLE group decreased in the following cerebral region: left superior temporal gyrus (A), right superior temporal gyrus (B), right superior frontal gyrus (C), right middle frontal gyrus (D), color scale for functional connection strength.

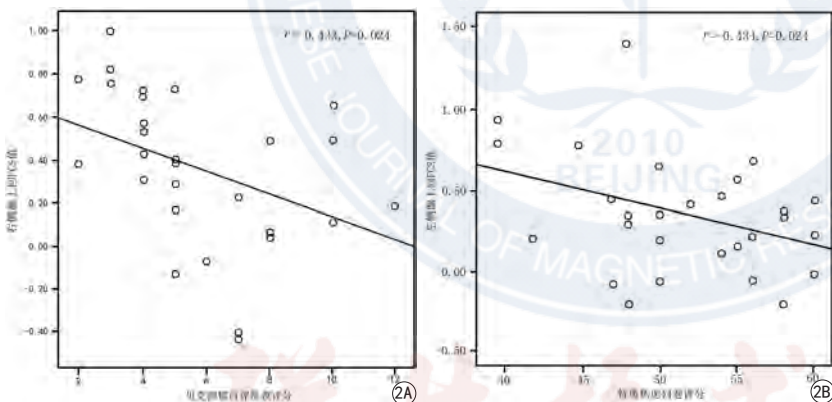


图2 A: TLE患者组, 右侧额上回的FCS值与BDI评分呈负相关的散点图($r=-0.433, P=0.024$); B: TLE患者组, 左侧颞上回的FCS值与T-AI呈负相关性的散点图($r=-0.434, P=0.024$)
Fig. 2 A: In the TLE group, the scatter diagram of FCS value of the right frontal gyrus was negatively correlated with the BDI score ($r=-0.433, P=0.024$); B: In the TLE group, the scatter diagram of FCS value of left superior temporal gyrus was negatively correlated with T-AI ($r=-0.434, P=0.024$).

并且还发现TLE患者右侧额上回和右侧额中回FCS值显著下降。Haneef等^[17]以海马为种子点对TLE患者的默认模式网络进行研究,发现海马与前额叶皮质(包括额上回、额中回)连接明显减弱。Zhang等^[18]对海马硬化的内侧颞叶癫痫患者探索时发现,包括颞叶、额叶和顶叶在内的多个脑区功能连接减弱。因此笔者认为上述脑区参与了痫样放电,并且痫样放电造成了广泛的脑区功能损伤。

有研究显示TLE更易伴有情绪方面的问题^[19],在本研究中,笔者发现TLE患者T-AI评分高于正常志愿者,于是将TLE患者FCS下降的脑区与T-AI评分进行相关性分析,发现左侧颞上回的FCS值与特质焦虑评分呈负相关。颞叶的前部为精神皮质区,人类的情绪和精神活动与颞叶也有着紧密的联系。当颞叶发生病变时,会出现精神障碍。尽管在TLE患者和正常人两组中没有发现BDI评分的差别,但是笔者将TLE患者FCS下降的脑区

与BDI评分进行相关性分析,发现BDI评分与右侧额上回的FCS值呈负相关。额上回作为前额叶的重要组成部分,George等^[20]认为前额叶与情绪和记忆过程密切联系,也有学者认为^[21],抑郁等多种情绪障碍与额叶功能失调有关。另有研究人员通过对抑郁症患者的情绪网络进行研究,以杏仁核为种子点与全脑进行功能连接时,发现前额叶功能连接减弱,并且经药物治疗后抑郁症状得到

缓解的同时,功能连接减弱的脑区也逐渐恢复正常^[22-23]。因此,笔者认为可以依据FCS值异常反映TLE患者可能存在的潜在的神经心理问题。

本研究存在以下不足:本研究FCS组间比较的结果与既往研究有部分不一致,这可能是数据处理方法不同造成的,如本研究是基于体素水平,而既往研究多基于感兴趣区水平;本研究病例数较少,可能存在统计学上的偏移,改进方法是进一步扩大样本量;并且一些患者使用过抗癫痫药物进行治疗,这对结果也有一定的影响。

综上所述,本研究探讨了TLE患者的静息态FCS特征,发现了功能连接下降的脑区,这些功能损伤的脑区对于理解癫痫的发生发展及行为学改变具有非常重要的作用,对从全局角度剖析TLE的病理机制具有一定的意义,能为今后的癫痫诊治提供一定的帮助。

参考文献 [References]

- [1] Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012(2012): 630853.
- [2] Posner MI, Sheese BE, Odludaş Y, et al. Analyzing and shaping human attention networks. *Neural Netw*, 2006, 19(9): 1422-1429.
- [3] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(12): 1851-1861.
- [4] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neuroscience letters*, 2009, 458(3): 97-101.
- [5] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J Neurology*, 2009, 256(10): 1705-1713.
- [6] Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp*, 1994, 2(1-2): 56-78.
- [7] Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*, 2011, 32(5): 773-785.
- [8] Zhuo C, Zhu J, Qin W, et al. Functional connectivity density alterations in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*, 2014, 19(8): 404.
- [9] Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epilepsy seizures and epilepsy: definition proposed by the LAE and the international bureau for epilepsy(BE). *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- [10] Pittau F, Grova C, Moeller F, et al. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1013-1023.
- [11] Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*, 1996, 119(1): 17-40.
- [12] Wang L, Xia M, Li K, et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(2): 768-778.
- [13] Jiao S, Zhang SP. A mixture model based approach for estimating the FDR in replicated microarray data. *Biomedical Science and Engineering*, 2010, 3(3): 317-321.
- [14] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [15] Wang L, Xia M, Li K, et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(2): 768-78.
- [16] Ding SL, Van Hoesen GW, Cassell MD, et al. Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *J Comp Neurol*, 2009, 514(6): 595-623.
- [17] Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, et al. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(3): 350-357.
- [18] Zhang ZQ, Lu GM, Zhong Y, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp*, 2010, 28(10): 1023-1032.
- [19] Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 338-352.
- [20] Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4(6): 215-222.
- [21] Wang YN, Luo YJ. Emotional disorders in patients with prefrontal cortex lesions. *Advances in Psychological Science*, 2004, 12(2): 161-167. 王一牛, 罗跃嘉. 前额叶皮质损伤患者的情绪异常. *心理科学进展*, 2004, 12(2): 161-167.
- [22] Li L, Ding N, Xue F, et al. Correlation between clinical symptoms and brain function change in unipolar depression: an fMRI study. *J Capit Med Univ*, 2009, 30(1): 32-36. 李丽, 丁妮, 薛峰, 等. 单相抑郁症患者临床症状与脑功能异常的关联研究. *首都医科大学学报*, 2009, 30(1): 32-36.
- [23] Yao ZJ, Wang L, Lu Q, et al. Relationship between regional homogeneity and separate symptom clusters of depression: a resting-state MRI study. *Chin Mental Health J*, 2009, 23(9): 680-684. 姚志剑, 王丽, 卢青, 等. 静息态下抑郁症患者脑功能与临床症状的相关性. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(9): 680-684.