

基于VBM-DARTEL的局灶性皮质发育不良脑灰质体积异常检测方法

庞清华¹, 景斌¹, 刘长青², 张大保¹

1. 首都医科大学生物医学工程学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京三博脑科医院神经外科, 北京 100093

【摘要】目的:局灶性皮质发育不良(Focal Cortical Dysplasia, FCD)是导致药物难治性癫痫的重要病因之一。如何应用磁共振影像探究FCD全脑解剖结构的异常变化部位和定位,对临床诊断和治疗具有重要意义。**方法:**本文建立一种基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质异常检测方法。该方法包括对磁共振结构像进行图像分割、DARTEL模板制作、图像标准化等,最后使用双样本独立 t 检验统计分析患者组和对照组全脑灰质体积的差异,从而得到FCD脑灰质的病变特征。**结果:**与正常对照组相比,FCD患者组双侧大脑半球存在广泛脑区的灰质体积异常;FCD患者的脑灰质存在萎缩,并伴有灰质体积异常增大的脑区,且多集中在额叶和颞叶等区域。**结论:**基于DARTEL的VBM方法可以有效地检测FCD患者脑灰质体积的异常变化,且能准确定位FCD病灶。

【关键词】局灶性皮质发育不良;结构磁共振;基于体素的形态学测量方法;灰质体积

【中图分类号】R318

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)04-0330-06

VBM-DARTEL based approach for detecting gray matter volume abnormalities in focal cortical dysplasia

PANG Qing-hua¹, JING Bin¹, LIU Chang-qing², ZHANG Da-bao¹

1. School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Neurosurgery, Beijing Sanbo Brain Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100093, China

Abstract: Objective Focal cortical dysplasia (FCD) is the major cause of refractory epilepsy. Detecting and locating sites with abnormal changes in the whole brain anatomic structures of FCD by using magnetic resonance imaging (MRI) are significant for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A voxel-based morphometry (VBM)-DARTEL based approach for detecting gray matter volume abnormalities in FCD was proposed, including MRI image segmentation, DARTEL template making, image standardization and so on. Finally, two-sample t test was applied to statistically analyze the gray matter volume differences between FCD group and control group, obtaining the pathological changes of gray matter in FCD. **Results** Compared with control group, FCD patients had diffuse gray matter volume abnormalities in bilateral cerebral hemisphere. And the gray matter of FCD patients showed atrophy, with brain regions of abnormally large gray matter volume, particularly in frontal and temporal lobe areas. **Conclusion** VBM-DARTEL method can effectively detect the gray matter volume abnormalities of FCD patients and reveal the main brain regions where FCD often occurs.

Key words: focal cortical dysplasia; structural magnetic resonance imaging; voxel-based morphometry; gray matter volume

前言

局灶性皮质发育不良(Focal Cortical Dysplasia,

【收稿日期】2016-02-28

【基金项目】国家重点基础研究发展计划(973计划,2014CB744604);北京市教委自然科学基金(KM201010025004;KM201410025013);北京市脑重大疾病研究院基金(BIBDPXM2014_014226_000016)

【作者简介】庞清华,在读硕士,E-mail:pqhml@163.com;景斌,博士,生物信息学系讲师。

【通信作者】张大保,教授,博士研究生导师,E-mail:zhangdb@purdue.edu。

FCD)是导致难治性癫痫的最常见病因之一,约75%以上的儿童癫痫和20%成人癫痫由皮质发育不良引起^[1]。FCD是一种典型的皮质发育畸形(Malformation of Cortical Development, MCD),常常表现为皮质发育异常或其它脑损伤。FCD最早由Taylor等^[2]在1971年首次报道,起初被认为是一种罕见的疾病。然而随着神经影像学技术的快速发展,尤其是磁共振成像(MRI)的发展,其发现率远远高于以往估计水平^[3]。对癫痫患者实施致痫灶切除术,并进行病理组织学检查发现,FCD不良是导致难治性癫痫的

一个常见的病理组织学因素^[4]。目前,FCD已成为药物难治性癫痫的重要病因。

MRI是一种无创伤、无辐射、重复性高且相对经济的影像检查技术,能够揭示颅内脑结构病变,对FCD的检出率可达60%~90%,已成为FCD的主要初筛检查技术^[5]。利用MRI检查实现FCD的术前诊断和评估非常关键。

国内有应用基于体素的形态学测量(Voxel-Based Morphometry, VBM)等图像处理方法,初步研究了颞叶癫痫等疾病^[6-8]。针对FCD疾病,大多是临床和病理分析,影像学分析较少^[9-10]。有研究总结了FCD典型的MRI影像学特征和组织病理学表现,但仅仅局限于临床医生肉眼观察影像特征的影像学分析^[11-12]。通过回顾性研究,人们对于FCD在MRI中的特征表现有了丰富的认识,FCD典型的MRI表现包括:局灶性脑皮质增厚、灰白质分界模糊、皮层下白质T₂WI和FLAIR高信号、T₁WI低信号、存在放射带、皮质浅凹、脑回增宽、脑沟形态异常及邻近蛛网膜下腔或侧脑室扩大^[13]。作为药物难治性癫痫的主要病因之一,FCD在传统MRI检查时常常被忽视,甚至会造成漏诊^[14]。部分FCD患者虽然在术前成像中没能发现致痫灶,但是手术临床证据显示FCD结构病理确实存在^[15]。由于某些致痫灶的皮质异常信号极其微弱,将近25%~30%的FCD患者在MRI影像初筛检查中并没有发现病灶^[16]。针对FCD疾病,如何使用全脑MRI影像处理方法,探究全脑神经解剖的异常变化部位,定位FCD并得到致痫灶准确范围,对临床FCD诊断和切除术具有重要的指导意义。

目前FCD脑结构影像分析方法主要有:感兴趣区域分析法^[17]、脑沟形态学分析法^[18]、VBM方法^[19]等。感兴趣区域分析法是采用手动或半自动的方法对MRI扫描数据逐层勾画感兴趣区域,然后进行测量和比较体积或面积,显示脑的解剖结构参数^[17]。脑沟形态学分析方法的基本原理是通过脑沟提取和形态学分析,阐明和量化FCD病灶区和脑沟的空间关系^[18]。VBM用于两组受试者基于体素水平上的全脑结构中脑灰质、脑白质密度或体积的定量比较,反映相应解剖结构的差异,从而评价脑部灰质、白质的病变^[19]。

本文建立一种基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质异常检测方法,能够实现客观、全面地评价FCD患者全脑神经解剖的异常变化。将有显著性差异的脑区以伪彩色叠加于结构像上,表示FCD患者局灶性灰质增加或减少的脑区,揭示FCD主要病变部位,为临床辅助治疗提供信息。

1 方法

1.1 实验数据采集

采集2008年至2015年经手术病理证实的95例FCD患者和64例健康受试者,均来自首都医科大学附属北京三博脑科医院癫痫中心。其中,FCD患者组中男66例,女29例,年龄(22±10)岁。对照组中男34例,女30例,年龄(20±10)岁。

FCD患者组入组标准:(1)常规MRI检查阳性;(2)术后送检,病理诊断为皮质发育不良;(3)无MRI检查禁忌证,无明确头颅外伤、高热惊厥及神经精神疾病病史,无重要器官器质性病变。

对照组入组标准:(1)常规MRI检查阴性;(2)无MRI检查禁忌症,无明确头颅外伤、高热惊厥及神经精神疾病病史,无重要器官器质性病变,临床神经系统检查阴性。

1.2 MRI扫描参数

采用Philips Achieva 1. MRI 5 T超导型磁共振扫描仪,SENSE 8通道相控阵头线圈,患者取仰卧位。常规行横断位T₁WI、T₂WI、FLAIR、矢状位(FLAIR)及垂直于海马长轴的斜冠状位(T₂WI、FLAIR)扫描。采用自旋回波(SE)T₁WI(TR 600 ms, TE 15 ms)、快速自旋回波(TSE)T₂WI(TR 4400 ms, TE 100 ms, TSE因子15)及FLAIR(TR 6000 ms, TE 120 ms, TI 2000 ms)。矩阵256×256,视野(FOV)22 cm×20 cm,信号平均次数(NSA)2~4次,层厚3~5 mm,层间隔0~1 mm。

1.3 基于VBM-DARTEL灰质体积异常计算

本文建立一种基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质体积异常的检测方法。旨在定量比较两组受试者基于体素水平上的全脑结构中脑灰质体积,反映相应解剖结构的差异,从而评价脑灰质病变。

本文研究对象是FCD患者组和对照组的T₂ FLAIR像。VBM方法由Ashburner等^[20]在2000年正式提出和使用。DARTEL算法的特点是能够更精确地标准化到同一的MNI(Montreal Neurological Institute)坐标系统。

基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质体积检测方法包括使用VBM8新分割法产生粗略对齐的灰白质。其次,对每个受试者大脑的形状建模,确定非线性变形参数,以便提高受试者之间对齐的准确性。然后,标准化到MNI空间并将平滑后的两组受试者的灰质图像做统计分析。最后,得到两组被试者大脑解剖结构的灰质体积差异后,使用Xjview软件将有统计学差异的脑区叠加于Brodmann三维模板上。观察并记录激活脑区及其MNI坐标,以确定异常灰

质的具体解剖部位及其所属的 Brodmann 分区。

2 结果

本文建立一种基于 VBM-DARTEL 的 FCD 脑灰质异常检测方法。使用 SPM8 对 FCD 患者组和对照组做双样本 t 检验,得到具有统计学差异的激活脑

区。其中,将受试者性别与年龄作为协变量, $P < 0.05$ 、体素簇大于 10。图 1 显示相对于对照组,病例组脑灰质体积异常脑区。

使用 Xjview 软件以 Brodmann 为模板, $P < 0.001$ 、体素簇大于 10,得到具有统计学差异的脑区并显示,见图 2。

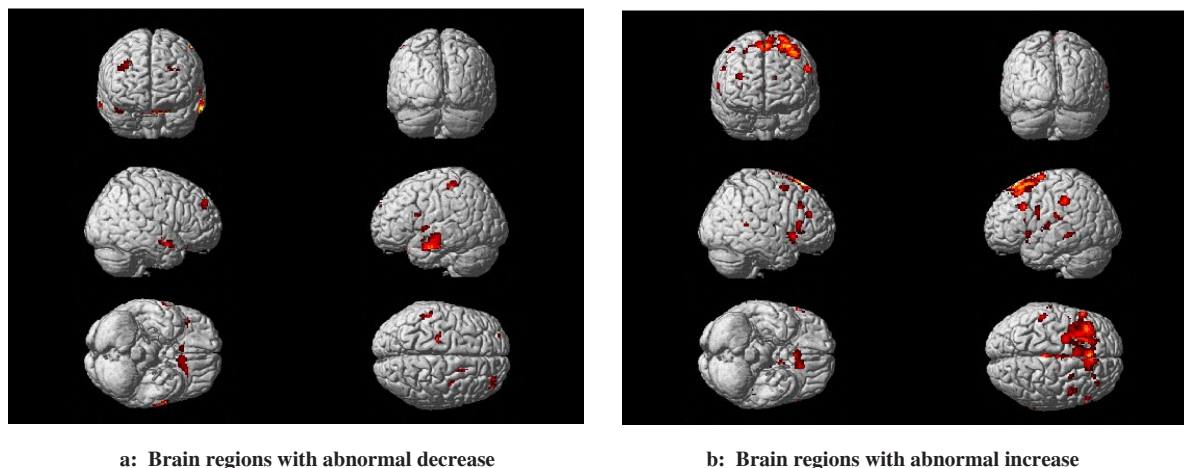


图1 异常灰质体积激活脑区的三维视图

Fig.1 Three-dimensional render view of brain regions with abnormally decreased and increased gray matter volumes

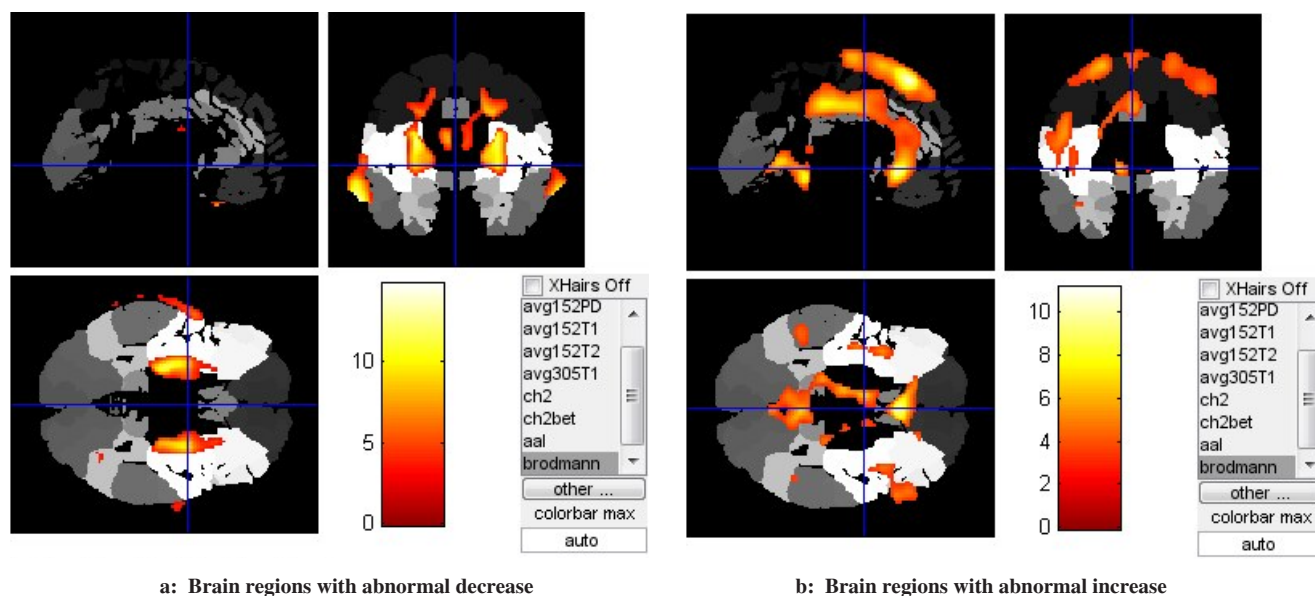


图2 异常灰质体积激活脑区的三视图

Fig.2 Three-view of brain regions with abnormally decreased and increased gray matter volume

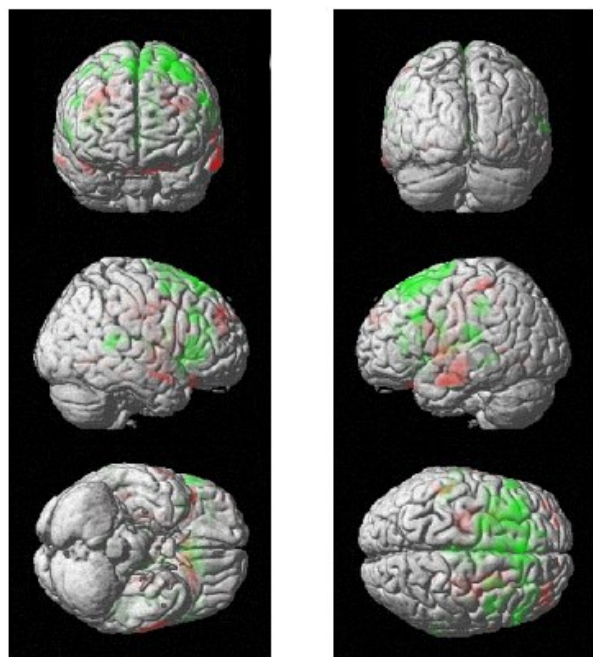
使用 Xjview 软件以 Brodmann 为模板, $P < 0.001$ 、体素簇大于 10。将患者灰质的萎缩区域(红色区域)和患者灰质体积大于正常人的激活脑区(绿色区域)同时显示,见图 3。用大脑横轴位图像显示 FCD 患者组与正常人组灰质体积存在显著性差差异的脑区。见图 4。

使用 Xjview 软件生成结果报表,表 1 和表 2 是 FCD 患者组和正常人组灰质体积存在显著性差异的

脑区分布信息。

3 讨论

本文建立一种基于 VBM-DARTEL 的 FCD 脑灰质异常检测方法,以 2008 年至 2015 年在北京三博脑科医院癫痫中心 FCD 患者的术前 MRI 影像为实验对象,检测到 FCD 患者与正常受试者全脑灰质体积的



a: Brain regions with abnormal decrease

b: Brain regions with abnormal increase

图3 患者脑灰质体积异常缩小和增大的脑激活区的体视图

Fig.3 Render view of brain regions with abnormally decreased and increased gray matter volume

差异,实现了对FCD病灶区域的定位。

与其它方法相比,本方法具有客观性和可重复性等优点。感兴趣区域分析法个体依赖性较大,缺

乏客观性。单次只能对有限范围的脑区进行研究,重复性较差且测量过程复杂。脑沟形态学分析方法侧重于脑沟形态,FCD患者的影像学特征并不仅仅是脑沟的异常。VBM方法是一种全自动分析MRI的处理技术,可以在体素水平对全脑结构如脑灰质进行客观地定量分析,无需人为选取感兴趣区域,受主观因素影响小,最大限度地减少了人为误差。本文使用的基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质异常检测方法,相对于传统的VBM方法,还能够实现更为精细和复杂的图像配准。

运用基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质异常检测方法,发现FCD患者存在广泛的脑区灰质体积降低,原因可能是致病灶的传出神经元减少,导致传入神经阻滞,使相应的突触联系脑区的体积减小,这种机制与在海马萎缩患者中发现传入及传出神经周围结构出现异常的机制是一致的,这种改变往往不局限在单一区域,通过癫痫放电的广泛传播,使致病灶局部以及周围脑区损伤,以及抗癫痫药物治疗的副作用等多种因素联合作用,但具体的机制及过程尚不确定。此外,FCD患者还存在广泛的灰质体积异常增大,主要体现在额叶、额下回、背外侧前额叶皮层,这些脑区对应的是Brodmann分区9和47,其功能与前额叶连接节点有关,提示神经网络的连接障碍

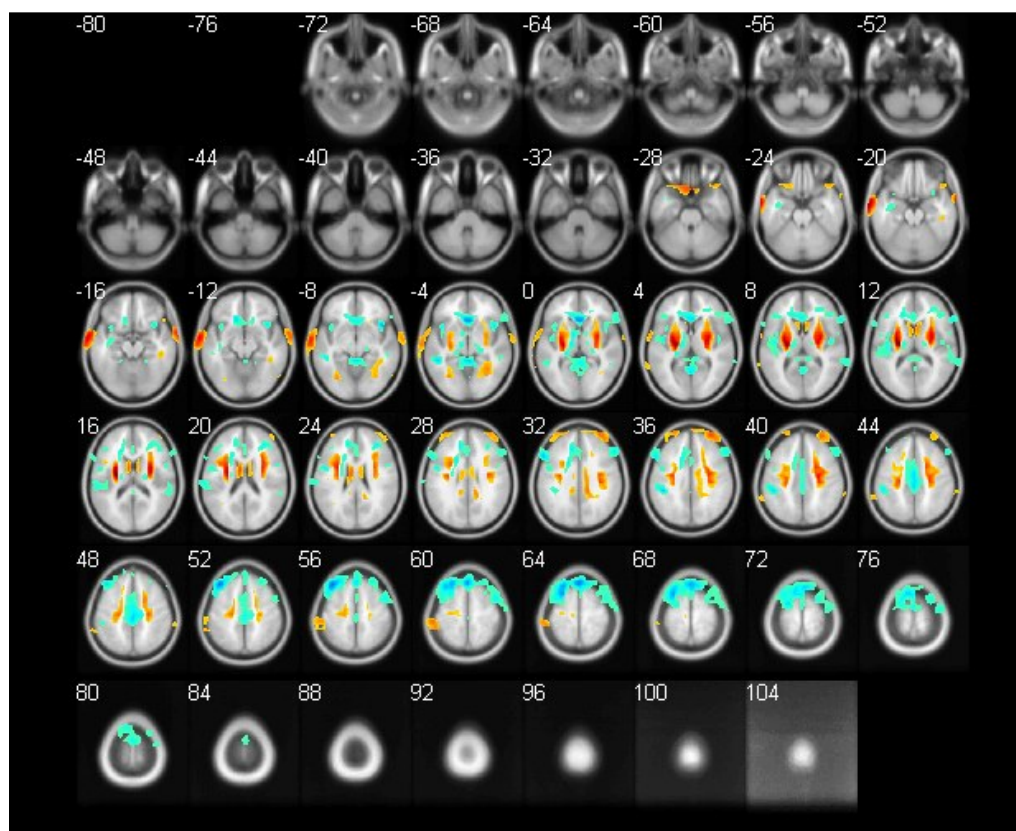


图4 灰质体积异常脑区的横轴位显示

Fig.4 Axial slice view of brain region with abnormal gray matter volume

表1 FCD患者组灰质萎缩脑区分布信息($P<0.001$, 体素簇 >10)

Tab.1 Distribution information of brain region with gray matter atrophy in FCD group ($P<0.001$, cluster voxel >10)

Abnormal brain region	Voxel number	MNI peak coordinate		
		x (mm)	y(mm)	z(mm)
Frontal lobe (L) brodmann area 11	276	-6	22	-28
Temporal_pole_sup_R (aal) (R)	116	40	28	-26
Temporal lobe (L) temporal_mid_L (aal)	1353	-72	-4	-22
Temporal_mid_R (aal)	495	70	4	-18
Frontal lobe (R)	5570	28	0	16
Frontal lobe (L)	3653	-26	-12	12
Temporal lobe (L)	59	-72	-48	4
Temporal lobe (L) brodmann area 39	17	-36	-58	22
Superior frontal gyrus (R) brodmann area 9	790	30	54	38
Superior frontal gyrus (L)	345	-26	62	34
Limbic lobe (L)	99	-10	36	30
Postcentral_L (aal)	581	-56	-32	60
SupraMarginal_R (aal)	64	68	-42	42
Frontal_sup_L (aal)	55	-16	24	46

FCD: Focal cortical dysplasia; MNI: Montreal neurological institute

表2 FCD患者组灰质体积大于正常人组的脑区分布信息($P<0.001$, 体素簇 >10)

Tab.2 Distribution information of brain region with abnormally increased gray matter volume in FCD group ($P<0.001$, cluster voxel >10)

Abnormal brain region	Voxel number	MNI peak coordinate		
		x (mm)	y (mm)	z (mm)
Temporal lobe (L)	240	-36	-8	-18
Frontal lobe (R) brodmann area 47	2133	42	16	-6
Frontal lobe (L) brodmann area 9	2173	-58	20	32
Fusiform_L (aal)	13	-20	-42	-16
Frontal lobe (L)	14768	-38	30	54
Temporal lobe (L)	245	-46	-42	-4
Temporal_mid_R (aal)	52	52	-36	-6
Sub-lobar (R)	213	20	-14	14
Insula (R)	125	46	-10	8
Frontal_inf_tri_L (aal)	271	-44	32	8
Temporal lobe (R) brodmann area 22	444	70	-44	10
Inferior frontal gyrus (R)	157	54	6	18
Parietal lobe (L) brodmann area 40	454	-44	-36	36

和节点损害,可能是部分性发作癫痫的病理基础。与正常受试者相比,FCD患者显示具有双侧大脑半球广泛脑区的灰质体积异常。此外,FCD患者的灰质体积不仅有萎缩,并伴有灰质体积异常增大

的脑区,且多集中在额叶和颞叶等脑区。VBM-DARTEL影像计算方法揭示了FCD的主要病变部位,为临床辅助治疗提供了有用信息。

4 结 论

本文建立一种基于VBM-DARTEL的FCD脑灰质异常检测方法,能够有效地检测到FCD主要的脑结构病变部位,对临床疾病诊断和手术切除具有辅助和指导意义。

【参考文献】

- [1] BINGAMAN W E. Surgery for focal cortical dysplasia [J]. *Neurology*, 2004, 62: 30-34.
- [2] TAYLOR D C, FALCONER M A, BRUTON C J, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1971, 34: 369-387.
- [3] SANG K L, DONG W K. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 3: 43-47.
- [4] KAKITA A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 793-801.
- [5] COLOMBO N, TASSI L, GALLI C, et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(4): 724-733.
- [6] 何明颖,杨毅,汤丽华,等.基于体素的形态学测量无常规MRI异常的颞叶癫痫的灰质改变[J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(11): 1619-1622.
HE M Y, YANG Y, TANG L H, et al. Voxel-based morphometry in the detection of gray matter changes in temporal lobe epilepsy without abnormal on MRI [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2011, 27(11): 1619-1622.
- [7] 操玉萍.常规MR阴性癫痫3.0T高场MR的形态学测量研究[D]. *遵义医学院*, 2012.
CAO Y P. Morphometry study of conventional MRI-negative epilepsy at 3.0T high field magnetic resonance scanner [D]. *Zunyi Medical University*, 2012.
- [8] 王亚男.基于脑表面形态学分析对特发性全面性癫痫的初步研究[D]. *遵义医学院*, 2014.
WANG Y N. A preliminary study of idiopathic generalized epilepsy based on the brain surface morphology analysis [D]. *Zunyi Medical University*, 2014.
- [9] 赵殿江,朱明旺.局灶性皮质发育不良的MRI检查与诊断[J]. *磁共振成像*, 2012, 3(3): 222-227.
ZHAO D J, ZHU M W. Status of MRI for focal cortical dysplasia [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 3(3): 222-227.
- [10] 梁传栋,武江,岳向勇,等.颞叶局灶性皮质发育不良不同病理亚型临床特征分析[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(14): 1430-1434.
LIANG C D, WU J, YUE X Y, et al. Clinical characteristics of different subtypes of focal cortical dysplasia at temporal lobe [J]. *Journal of Third Medical University*, 2015, 37(14): 1430-1434.
- [11] 王美萍,肖波.皮质发育畸形与癫痫的研究现状[J]. *神经损伤与功能重建*, 2012, 7(1): 64-67.
WANG M P, XIAO B. The progress of cortical developmental malformation and epilepsy [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2012, 7(1): 64-67.
- [12] 高曲文,翁洁玲,华力栋,等.额叶与颞叶局灶性皮质发育不良癫痫病人临床特征比较[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(9): 402-404.
GAO Q W, WENG J L, HUA L D, et al. Comparison of clinical characteristics between epilepsy patients with frontal and temporal focal cortical dysplasias [J]. *Chinese Journal of Minim Invasive Neurosurgery*, 2014, 19(9): 402-404.
- [13] KIM Y H, KANG H C, KIM D S, et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 722-727.
- [14] MELLERIO C, LABEYRIE M A, CHASSOUX F, et al. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 117-122.
- [15] RINEY C J, CHONG W K, CLARK C A, et al. Voxel-based morphometry of FLAIR MRI in children with intractable focal epilepsy: implications for surgical intervention [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 1299-1305.
- [16] YAO K, MEI X, LIU X, et al. Clinical characteristics, pathological features and surgical outcomes of focal cortical dysplasia (FCD) type II: correlation with pathological subtypes [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35: 1519-1526.
- [17] BUITER H J, VAN VELDEN F H, LEYSEN J E, et al. Reproducible analysis of rat brain PET studies using an additional [(18)F]NaF scan and an MR-based ROI template [J]. *Int J Mol Imaging*, 2012, 2012: 580717.
- [18] PIERRE B, FREDERICK A, FRANCOIS D, et al. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus [J]. *Brain*, 2008, 131: 3246-3255.
- [19] YASUDA C L, BETTING L E, CENDES F. Voxel-based morphometry and epilepsy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(6): 975-984.
- [20] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry- the method [J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6Pt1): 805-821.

(编辑:薛泽玲)