

扩散峰度成像在脑电图表现正常儿童特发性全面性癫痫的研究

张玉珍,尹秋凤,郑慧,刘明,吴洁,汪登斌

【摘要】 目的:分析脑电图(EEG)结果正常的特发性全面性癫痫(IGE)患儿扩散峰度成像(DKI)的各向特征值。**方法:**将头皮 EEG 结果正常的 9 例 IGE 患儿与 18 例年龄、性别匹配的正常对照(NC)组儿童的头部 DKI 影像,通过基于体素分析方法估计,DKI 参数各向异性分数(FA)、平均扩散系数(MD,)及平均峰度值(MK),MD 包括 MD $\perp$ 和 MD $\parallel$,MK 包括 MK $\perp$ 和 MK $\parallel$,比较病例组与 NC 组间 DKI 参数的差异。**结果:**在病例与 NC 组比较中,病例组 FA 减低区域为体素簇 391 左侧半球额叶白质、114 下额叶皮层灰质、100 脑回下区域等区域。病例组 MD 增高区域为体素簇 362 左侧大脑半球额叶白质及 240 颞中回。病例组 MK $\parallel$ 异常区域为体素簇 66 的左侧大脑半球叶下区域。**结论:**DKI 各特征值可检出 EEG 正常 IGE 患儿脑白质、灰质异常,可为临床抗癫痫药物治疗及随访提供影像信息支持。

【关键词】 扩散峰度成像;癫痫;脑电图;平均峰度值

【中图分类号】 R445.2;R742.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)03-0388-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.03.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Diffusion kurtosis imaging study in EEG-negative idiopathic generalized epilepsy in children ZHANG Yu-zhen, YIN Qiu-feng, ZHENG Hui, et al. Department of Radiology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China

【Abstract】 Objective: To evaluate Electroencephalogram (EEG) -negative idiopathic generalized epilepsy (IGE) in children using diffusion kurtosis imaging (DKI) with the indices of fractional anisotropy (FA), mean diffusion (MD) and mean kurtosis (MK). **Methods:** DKI images were obtained from nine IGE children without interictal epileptiform discharges (IED) recorded from EEG, 18 age- and sex- matched children were enrolled as the normal control (NC) group and compared with the IGE group. FA, MD (MD $\perp$, MD $\parallel$) and MK (MK $\perp$, MK $\parallel$) were estimated through voxel-based analysis. Statistics was compared among the IGE group and the NC group. **Results:** The reduction of FA were found in the left cerebrum of white matter (WM) (391), brodmann area 47 (114) and sub-gyral area (100). The increase of MD were found in the left cerebrum, temporal lobe of WM (362) and middle temporal gyrus (240). The significant differences of MK $\parallel$ were in the sub-lobar area of left cerebrum (66). **Conclusion:** The indices of DKI could detect WM and GM abnormalities in EEG-negative IGE children, and can provide imaging information support in treatment with antiepileptic drugs and in follow-up study.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Epilepsy; Electroencephalogram; Mean kurtosis

癫痫是脑卒中以外神经系统第二常见病变,是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍及间歇性中枢神经系统功能失调的一种慢性疾病^[1]。

作者单位:200092 上海,上海交通大学医学院附属新华医院放射科(张玉珍、尹秋凤、郑慧、刘明、汪登斌),儿内科(吴洁)

作者简介:张玉珍(1973-),女,上海人,博士,主任医师,主要从事影像学诊断工作。

通信作者:汪登斌, E-mail: wangdengbin@xinhua.med.com.cn

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(18411967500);国家重点研发计划(子课题)(2017YFC0109003)

特发性全面性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)的发生与基因相关,占有所有癫痫的 20%~30%^[2-3]。尽管神经影像发展迅速,但脑电图(electroencephalogram, EEG)对于检测发作间期癫痫样放电(interictal epileptiform discharges, IED)具有特异性,始终是评价癫痫脑功能的首选检查。研究发现,有少量癫痫患者头皮 EEG 结果正常^[4],笔者通过对 9 例 EEG 表现正常、但临床诊断为 IGE 的患儿行 MR 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)检查,探

讨论 EEG 表现正常的 IGE 患儿脑实质内是否存在异常改变及其发生原因。

材料与方法

1. 一般资料

病例组儿童:搜集临床拟诊的 IGE 患儿 9 例,男孩 4 例,女孩 5 例。年龄 3~10 岁,平均 6.07 ± 2.67 岁。纳入标准:①出现癫痫各种临床表现、符合 IGE 诊断,无家族癫痫病史,除外脑血管病、肿瘤、外伤等病变所致癫痫;②无小儿热性惊厥史,无脑炎、脑膜炎史;③无各种原因所致的智能障碍;④无脑缺氧史;⑤无长期低血糖史;⑥无精神病史;⑦头皮 EEG 或视频 EEG 检查未见发作间期痫样波;⑧符合以上 7 条行头颅 MR 常规扫描未见病灶者。

正常对照(normal control, NC)组儿童:选择性别、年龄分布与病例组基本匹配的 18 例儿童,男孩 9 例、女孩 9 例。年龄 3.8~10.6 岁,平均 6.69 ± 2.02 岁。常规头颅 MRI 检查正常。体格检查无神经系统阳性体征,除外脑血管病、肿瘤、外伤等病变;其余纳入标准与病例组②~⑥相同。

2. MRI 扫描方法

采用 GE 3.0T Signa Horizon LX 超导型 MR 扫描仪,标准头部 8 通道相控阵线圈。所有儿童头部海绵垫固定,双耳予以耳塞。对无法自然入睡的儿童给予 10%水合氯醛 0.5 mL/kg,口服给药镇静。扫描范围包括整个大脑。患儿家属签署知情同意书。扫描参数:①横轴面 T_2 WI 液体反转恢复序列(fluid-attenuated inversion-recovery, FLAIR): TR 8002 ms, TE 153.9 ms, 回波链 41.7 kHz, 矩阵 320×192 , 层厚 5.0 mm, 间隔 1.5 mm。横轴面扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI): TR 4800 ms, TE 75.7 ms, 回波链 250 kHz, 矩阵 160×160 , 层厚 5.0 mm, 间隔 1.5 mm。矢状面快速自旋回波序列(fast spin echo, FSE)TR 2560 ms, TE 116.6 ms, 回波链 50 kHz, 矩阵 384×224 , 层厚 5.0 mm, 间隔 2.0 mm。横轴面 3D- T_1 WI 快速扰相梯度回波序列(fast spoiled gradient echo, FSPGR)TR 713 ms/, TE 2.2 ms, 回波链 31.2 kHz, 矩阵 320×256 , 层厚 1.0 mm, 间隔 0.5 mm, 翻转角 15° 。以上序列扫描视野均为 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 采集次数 1。DKI 序列包括 3 个 b 值(0, 1250 s/mm^2 , 2500 s/mm^2), 扩散敏感梯度场施加方向为 25 个, TR 14000 ms, TE 76.9 ms, 回波链 250 kHz, 视野 $24 \text{ cm} \times 16.8 \text{ cm}$, 矩阵 96×96 , 采集次数 1, 层厚 2.5 mm, 间隔 0 mm, 扫描时间约 12 分钟。病例组及对照组儿童完成以上序列扫描、无运动伪影图像纳入最后统计分析。

3. 数据处理流程

图像预处理:采用统计参数图 SPM8 软件对 DKI 图像数据进行预处理,采用 FSL 的 BET 和 eddy_corr 工具,将原始 DWI 数据进行去头壳和涡流校正,并估计 DKI 三类参数:①部分各向异性参数(fraction anisotropy, FA);②扩散系数,包括平均扩散系数(mean diffusion, MD),平行于纤维方向扩散系数(axial diffusivity, AD, 即 $MD \parallel$),垂直于纤维方向扩散系数(radial diffusivity, RD, 即 $MD \perp$);③扩散峰度系数,包括平均峰度值(mean kurtosis, MK),平行于纤维方向 K 值(axial kurtosis, AK, 即 $MK \parallel$),垂直于纤维方向 K 值(radial kurtosis, RK, 即 $MK \perp$)。

图像配准:将所有被试者的 MR 图像都配准至标准空间,制作一个针对本组数据(3~11 岁)的儿童大脑模板。制作流程为:①通过 Template-O-Matic (TOM)工具生成 7 岁儿童的大脑模板,包括灰质、白质和脑脊液三个组织概率图。②使用 SPM unified segment 工具将 NC 组数据无梯度的 DWI 数据 S_0 图进行配准。③将配准得到的 NC 组的 S_0 图像求平均值,并用 8 mm 半高全宽的高斯核对图像进行平滑。最后将病例及对照组原始 S_0 图像数据与新得到的模板配准。

4. 统计学方法及显示差异方式

运用两样本 t -test 来统计病例组和 NC 组之间 FA, MD 和 MK 等参数的差异。统计阈值设为 $P < 0.001$ 。使用 SPM 中的视图软件 xjview 显示 DKI 参数图发现显著差异的区域(region),显示体素簇大小(cluster size)大于 50 区域。使用蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurologic Institute, MNI)的标准脑图谱坐标系定位差异区域的解剖部位,每个脑区的空间位置通过坐标值 x, y, z (单位 mm)表示。

结 果

FA, MD($MD \parallel$ 、 $MD \perp$)、MK($MK \parallel$ 、 $MK \perp$)参数结果中差异区域体素簇 ≥ 50 的解剖部位及各体素簇大小, MNI 坐标系位置(x, y, z),最显著区域大小,病例组及正常组之间有统计学差异的 t 值见表 1~5。每个区域部位后数字代表差异体素簇大小。其中 MK 及 $MK \perp$ 中没有明显差异区域。

与 NC 组比较, FA 减低区域主要位于左额叶白质、灰质中(图 1), MD 值增高的差异区域主要位于左侧颞叶灰、白质中(图 2)。MD $\parallel$ 显示异常区域有三组:第一组主要位于左侧大脑半球叶下区域、豆状核、壳核及左壳核等灰质核团及核外区域白质;第二组异常区域主要位于左侧大脑半球叶下区域、颞叶及核外区域白质;第三组主要位于左侧大脑半球边缘叶、扣带

表 1 病例组 FA 异常区域

编号	发现显著差异的解剖部位及各自区域大小	MNI 坐标系			最显著 区域大小	t 值	P 值
		x	y	z			
1	左侧大脑半球 392, 额叶 391, 白质 273, 额下回 252, 左额下眶回 188, 灰质 119, brodmann47 区(下额叶皮层)114, 脑回下区域 100, 左额上眶回 98	-21.38	20.64	-14.5	392	5.139233	0.000029

注:每个部位后方数字代表异常区域体素簇大小。MNI:Montreal Neurologic Institute, 蒙特利尔神经学研究所标准脑图谱坐标系。

表 2 病例组 MD 异常区域

编号	发现显著差异的解剖部位及各自区域大小	MNI 坐标系			最显著 区域大小	t 值	P 值
		x	y	z			
1	额叶 362, 白质 362, 左侧大脑半球 362, 左颞中回 249, 颞中回 240, 颞上回 93	-51.46	-41.4	-2	362	-4.18364	0.000331

表 3 病例组 MD//异常区域

编号	发现显著差异的解剖部位及各自区域大小	MNI 坐标系			最显著 区域大小	t 值	P 值
		x	y	z			
1	左侧大脑半球 147, 叶下区域 147, 灰质 94, 豆状核 89, 壳核 89, 左壳核 79, 白质 53, 核外区域 53	-29.84	-18.84	5.5	147	-4.20312	0.000315
2	左侧大脑半球 171, 白质 151, 叶下区域 79, 额叶 62, 核外区域 59	-32.66	-32.94	23	171	-4.269	0.000267
3	左侧大脑半球 157, 边缘叶 142, 扣带回 132, brodmann31 区(上下扣带回皮层)80, 灰质 80, 白质 77, 左扣带回中部 53	-15.74	-42.34	35.5	157	-5.1774	0.000027

表 4 病例组 MD⊥差异区域

编号	发现显著差异的解剖部位及各自区域大小	MNI 坐标系			最显著 区域大小	t 值	P 值
		x	y	z			
1	额叶 424, 白质 424, 左侧大脑半球 424, 颞中回 392, 左颞中回 355	-50.52	-55.5	0.5	424	-4.39383	0.000194
2	左侧大脑半球 135, 枕叶 135, 白质 135, 枕中回 130, 左枕中回 116	-32.66	-80.88	0.5	135	-4.26963	0.000266

表 5 病例组 MK//差异区域

编号	发现显著差异的解剖部位及各自区域大小	MNI 坐标系			最显著 区域大小	t 值	P 值
		x	y	z			
1	左侧大脑半球 66, 叶下区域 66	-19.5	-9.44	-4.5	66	4.204391	0.000314

回、brodmann31 区灰质及左扣带回中部白质。MD⊥显示异常区域有二组:第一组异常区域主要位于额叶白质、左侧大脑半球颞中回及左颞中回;第二组异常区域主要位于左侧大脑半球枕叶白质及左枕中回。MK//差异区域较少、仅在左侧半球脑叶下区域有少量差异区域。

讨 论

癫痫是一种反复发作的运动感觉、自主神经、意识和精神状态不同程度障碍的病变。在全世界发病率约 1%^[1], 儿童每年癫痫发病率约万分之四到万分之十^[5]。癫痫发作是指脑神经元异常和过度超同步化放电所造成的临床现象,其特征是突然的一过性症状。由于异常放电的神经元在大脑中的部位不同,而有多种多样的表现。

EEG 主要观察神经元的异常放电,具有操作简单、技术成熟、费用低和无创性等优点,目前是临床诊

断癫痫致痫灶的首选方法。大部分癫痫患者 EEG 有一定异常表现,且采用适当的诱发手段,对致痫灶的阳性检出率可达 70%~80%^[4,6-8]。但 EEG 也存在一定的局限性,特别是头皮 EEG,只覆盖并记录了大脑皮层三分之一的电生理活动,可能检测不到杏仁核、海马、岛叶和大脑半球间等深层皮层的 IED,而且在检查过程中容易受头皮、颅骨等因素的干扰,造成显示异常病灶的范围较实际大,不能准确定位致病灶等。本组均为儿童 IGE,EEG 检查时间相对较长,存在 EEG 检查时的配合不佳等因素,也可能是 EEG 未检测到异常的原因之一,需要重复检查以进行结果确认。

IGE 在常规 MRI 检查无异常表现,但并非表示癫痫发作后脑组织无损伤,可能是常规 MRI 上无法检测到的损伤。DKI 以水分子扩散的非高斯运动为理论基础,通过 MR 多 b 值序列实现水分子在细胞内运动轨迹的频率分布图,进而反映神经元的微观结构与环境。DKI在提供扩散特征敏感性上高于扩散张量成

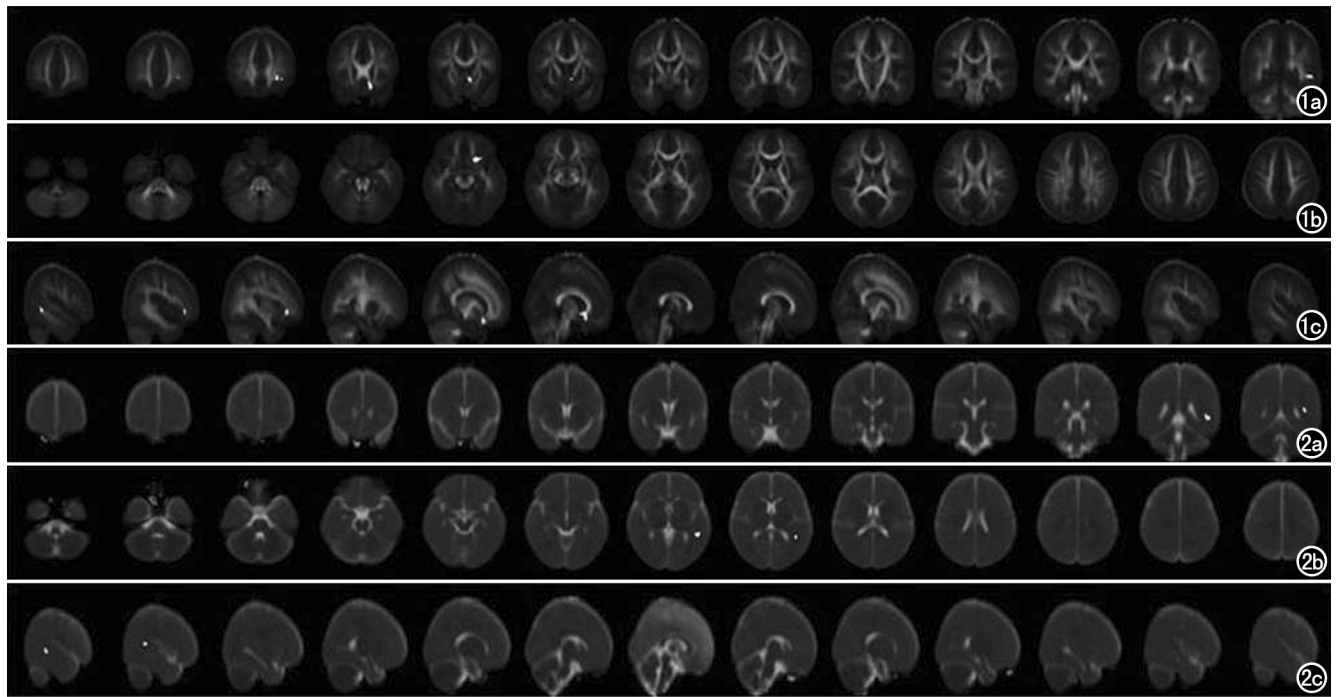


图 1 EEG 正常病例组,FA 存在差异的区域。a)冠状面图像;b)横轴面图像;c)矢状面图像。黄色区域为病例组与正常对照组之间存在差异的区域。图 2 EEG 正常病例组,MD 存在差异的区域。a)冠状面图像;b)横轴面图像;c)矢状面图像。黄色区域为病例组与正常对照组之间存在差异的区域。

像(diffusion tensor imaging,DTI)^[9-12],DKI 各参数值 FA、MD 和 MK 可能更有效地解释大脑白质及灰质的变化,相对于 DTI,DKI 在癫痫研究中的优势已有文献报道^[11-14]。

相对于 FA,MK 的优势在于不依赖于组织结构的空间方位,MK 可以用来描述各向同性结构灰质微观结构的改变。因为灰质为各向同性结构,其 FA 值相当低,所以灰质的 FA 值不是敏感指标。而白质内存在纤维结构,FA 值相对较高。DKI 在检测灰质等各向同性组织疾病上发挥重要作用,可以用于解决白质纤维束相互交叉这一问题,而在这一点上 DTI 存在明显的局限性^[15-16]。研究表明 DKI 的峰度参数在检测儿童正常大脑发育方面具有潜在优势^[17]。本研究 9 个 IGE 病例,脑电图未检测到 IED,但 DKI 各参数统计分析后发现了灰质存在差异的区域,虽然检测结果较少且体素簇较小,但研究结果表明 EEG 阴性的 IGE 患儿脑白质及灰质中均发生了异常改变。

本组病例中均存在癫痫发作的症状,符合临床 IGE 诊断,但发作间期 EEG 未发现 IED。病例组与 NC 组比较,FA 值有显著差异的区域主要在左额叶白质、灰质中(表 1,图 1)。MD 值有显著差异区域主要左侧颞叶灰、白质中(表 2~4,图 2)。MK 值有显著差异的区域较少,仅左侧半球脑叶下区域的 MK 值有显著差异(表 5)。仅有少数研究报道了 EEG 阴性 IGE 的研究^[18],笔者进行了 DKI 全脑体素分析,研究

了临床诊断为 IGE 但未发现脑电图异常的儿童的扩散峰度各特征值 FA、MD 和 MK 的异常分布,并与 NC 组进行了比较。本组 DKI 研究中,特别是 MK 只发现了很少的异常区域,分析可能与神经元异常放电较微弱有关,所以头皮 EEG 亦未能检测到 IED。但也说明在临床上存在癫痫症状患者,即使 EEG 无异常发现,也有行影像学检查如 DKI 序列扫描的必要性,因为其各参数值可能发现该类患者脑内潜在的微量脑白质或灰质异常,且研究结果中显示粒子簇最大者可能为致病灶,但目前尚没有手术结果进行证实。笔者认为 DKI 可为临床进行抗癫痫药物治疗提供影像支持,也可治疗随访提供参考依据。

本研究有一些不足之处:首先儿童中根据临床症状诊断 IGE,但 EEG 阴性者数量较少,所以导致本组研究病例组数量较少,需要在今后研究中不断积累病例数,使研究结果更具可信性;其次需要对本组病例进行 DKI 复查随访,特别是发展为难治性癫痫需手术治疗者,可以随访并对致病灶进行确认,以证实 DKI 结果的正确性;最后由于 DKI 序列扫描时间相对较长(约 12 分钟),图像后处理时间偏长(平均每例需 10 小时),儿童病例依从性较差,有待 MRI 技术和图像后处理技术的不断发展,在癫痫诊断、监测疾病进展等方面发挥更大的作用,从而在临床进行广泛应用。

DKI 在部分 EEG 未检测到痫样波的 IGE 中可以发现常规 MRI 检查不能显示的隐匿性异常,FA、MD、

MK 值能比较准确地显示癫痫发作后继发的白质、灰质改变,从分子水平了解癫痫病灶局部组织和其他区域的病理改变,提示常规 MRI 阴性的脑内异常改变,对于临床治疗及随访有着重要的指导意义。DKI 技术提高了 MRI 检测癫痫病变的敏感性,有助于早期发现亚临床隐匿病变,加深对癫痫病理变化的研究。

参考文献:

- [1] Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—the worldwide prevalence of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 958-962.
- [2] Loughman A, Bowden SC, D'Souza WJ. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(3): 453-460.
- [3] Loughman A, Bendrups NA, D'Souza WJ. A systematic review of psychiatric and psychosocial comorbidities of genetic generalised epilepsies (GGE)[J]. *Neuropsychol Rev*, 2016, 26(4): 364-375.
- [4] Mari-Acevedo J, Yelvington K, Tatum WO. Normal EEG variants [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 143-160.
- [5] Lee YJ. Advanced neuroimaging techniques for evaluating pediatric epilepsy[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63(3): 88-95.
- [6] 张亚超, 乔辉, 李泽, 等. 脑电图、磁共振和 PET-CT 对继发性癫痫患者致痫灶的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2019, 34(12): 1390-1393.
- [7] Foldvary N, Klem G, Hammel J, et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy[J]. *Neurology*, 2001, 57(11): 2022-2028.
- [8] Shahnaz, Sher K, Abdul Sattar R. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(1): 12-15.
- [9] Jensen JH, Helpert JA, 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.
- [10] Hui ES, Cheung MM, Qi L, et al. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis[J]. *Neuroimage*, 2008, 42(1): 122-134.
- [11] Gao Y, Zhang Y, Wong CS, 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.
- [12] Zhang Y, Gao Y, Zhou M, et al. A diffusional kurtosis imaging study of idiopathic generalized epilepsy with unilateral interictal epileptiform discharges in children[J]. *J Neuroradiol*, 2016, 43(5): 339-345.
- [13] Duchêne G, Peeters F, Peeters A, et al. A comparative study of the sensitivity of diffusion-related parameters obtained from diffusion tensor imaging, diffusional kurtosis imaging, q-space analysis and bi-exponential modelling in the early disease course (24h) of hyperacute (6h) ischemic stroke patients[J]. *MAGMA*, 2017, 30(4): 375-385.
- [14] Liu G, Lyu G, Yang N, et al. Abnormalities of diffusional kurtosis imaging and regional homogeneity in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 603-612.
- [15] Lanzafame S, Giannelli M, Garaci F, et al. Differences in Gaussian diffusion tensor imaging and non-Gaussian diffusion kurtosis imaging model-based estimates of diffusion tensor invariants in the human brain[J]. *Med Phys*, 2016, 43(5): 2464.
- [16] Lee CY, Tabesh A, Spampinato MV, et al. Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alterations in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 148-155.
- [17] Shi J, Yang S, Wang J, et al. Detecting normal pediatric brain development with diffusional kurtosis imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 120: 108690.
- [18] Hunyadi B, Tousseyn S, Mijović B, et al. ICA extracts epileptic sources from fMRI in EEG-negative patients: a retrospective validation study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78796.

(收稿日期: 2020-08-10 修回日期: 2020-11-04)