

# 时间聚类分析功能 MRI 对癫痫病灶定位的初步研究

王俊鹏 卢光明 张志强 钟元 季学满 郑玲 高家红 刘一军

**【摘要】** 目的 探讨癫痫病灶的定位方法。方法 对 12 例颅内有明确局灶性病变的癫痫患者行静息状态下的功能 MR 成像 (fMRI)。采用时间聚类分析 (TCA) 软件程序实现 TCA 算法, 并对 fMRI 数据进行分析, 经统计分析后得到脑解剖-功能融合图像, 观察病变区有无激活反应, 并对 TCA 反应聚类时间曲线与统计参数图 (SPM) 头部运动曲线进行比较。结果 观察脑解剖-功能融合图像发现, 12 例中 8 例在病变区有激活反应, 4 例未发现明显病灶区激活反应。病灶区无论有无激活反应, 反应幅度较大的 TCA 反应聚类时间点和头部运动曲线之间有一定的对应关系。结论 TCA 作为一种探索性数据驱动方法, 一定程度上可以对癫痫的发作间期痫样放电活动进行检测和定位, 但其结果会受到头部运动的影响, 分析时需考虑到生理、病理及运动等多种因素。

**【关键词】** 磁共振成像; 癫痫

A preliminary functional MRI study with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity WANG Jun-peng\*, LU Guang-ming, ZHANG Zhi-qiang, ZHONG Yuan, JI Xue-man, ZHENG Ling, GAO Jia-hong, LIU Yi-jun. \* Department of Medical Imaging, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

Corresponding author: LU Guang-ming, Email: cjr.luguangming@vip.163.com

**【Abstract】** Objective To study the potential of using temporal clustering analysis (TCA) technique in localizing an epileptogenic zone. Methods Twelve patients with epilepsy were examined using resting functional MRI (fMRI). The patients had detectable focal lesions on cranial MRI. TCA was performed to analyze resting fMRI data in order to identify the timing of interictal epileptiform discharges (IEDs). Standard event-related fMRI analysis in SPM99 was used to generate maps of the activation induced by epileptic brain activities. Comparisons were made between TCA results and SPM motion trochoid. Results Eight of the twelve subjects showed activations in the brain regions that were consistent with those lesions determined on anatomic MRI. The remaining four subjects showed no clear activation in the areas of detectable lesions. In addition, correlation was found between TCA results and motion trochoids. Conclusions Temporal cluster analysis, an exploratory data-driven technique, may provide the timing information about interictal epileptiform discharges. However, the results from this novel fMRI analytical technique need to be interpreted with caution as it is vulnerable to motion artifact.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Epilepsy

血氧水平依赖性功能 MRI (blood oxygen level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI) 是当今研究最为活跃、应用最为广泛的神经影像技术, 应用 fMRI 对癫痫患者进行研究已被认为是一种重要的方法。在癫痫病灶定位的研究中, 要对无法预知的

发作间期痫样放电 (interictal epileptiform discharges, IEDs) 进行定位, 目前多采用联合脑电图 (electroencephalography, EEG) 的同步 fMRI 方法进行研究<sup>[1-2]</sup>, 这需要 MRI 和 EEG 的特殊设备来确保 MR 图像质量<sup>[3]</sup>。为了寻找一种有别于联合 EEG 的同步 fMRI 技术, 且可以检测到 IEDs 的方法, 笔者结合文献[4-6]采用时间聚类分析 (temporal cluster analysis, TCA) 技术对 IEDs 的时间点进行检测, 接着采用事件相关分析的 fMRI 来创建相应的自发癫痫脑活动映射图, 并结合头皮 EEG 检查, 对癫痫病灶定位进行初步的探讨和研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30470510)

作者单位: 210002 南京军区南京总医院医学影像科 (王俊鹏、卢光明、张志强、季学满、郑玲); 南京航空航天大学生物医学工程系 (钟元); 美国芝加哥大学放射学系 (高家红); 美国佛罗里达大学精神与神经科学系 (刘一军)

通信作者: 卢光明, Email: cjr.luguangming@vip.163.com

## 资料与方法

### 一、一般资料

对 12 例癫痫患者进行静息状态下的 BOLD-fMRI 扫描, 将其 fMRI 数据进行 TCA 分析和癫痫病灶定位。癫痫患者入选标准为: (1) 结合临床病史诊断为局灶性癫痫, 在常规 MR 结构成像上发现颅内明确病变; (2) 所有患者在扫描前 6 h 内均进行过头皮 EEG 检查, 并发现 EEG 异常。根据上述标准, 入选 12 例患者, 其中男 10 例, 女 2 例; 年龄 17 ~ 60 岁, 平均 31 岁。所有患者的病史、MRI 诊断及 EEG 检查结果见表 1。

### 二、数据采集

在静息状态下患者平躺于 MR 扫描仪内, 头部衬海绵垫固定; 使用隔音效果较好的耳塞, 尽可能减少机器噪音的干扰; 同时要求其尽量放松, 闭上双眼, 在扫描开始后不对其进行任何形式的干扰。在 MRI 数据采集过程中, 未使用 EEG 触发或监测癫痫波的技术。

数据采集使用 GE Signa cv/i 1.5 T MR 扫描仪, 头部线圈采用正交线圈。轴面解剖像采用 T<sub>1</sub> 液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列, 沿前后联合平面覆盖全脑范围进行扫描; 扫描参数为 TR 2100 ms, TE 25 ms, 视野 (FOV) 24 cm × 24 cm, 矩阵 512 × 512, 层厚 4.0 mm, 层间距 0.5 mm, 共扫描 21 ~ 23 层。BOLD 功能数据采集, 使用回波平面成像梯度回波 (GRE-EPI) 序列, 其扫描平面与解剖像一致; 扫描参数为 TR 1800 或 2000 ms, TE 40 ms, FOV 24 cm × 24 cm, 矩阵 64 × 64, 平面像素 3.75 mm × 3.75 mm, 反转角 90°, 进行多层面功能像采集, 采集次数为 200 或 250 次, 采集时间 400 ~ 500 s。为明确颅内病变性质, 必要时可行多种序列

扫描, 如 MR 增强扫描和 MR 血管成像 (MRA) 等。

### 三、数据处理和分析

应用常规 MR 图像和增强扫描图像, 并结合临床病史, 对颅内病变进行定位和定性诊断。提取所有数据到离线工作站上, 使用基于 Matlab 数学工具软件包平台下运行的软件程序 (软件提供: 东南大学影像科学与技术实验室王世杰博士) 实现 TCA 算法, 同时运用统计参数图 (SPM) 脑功能图像专业分析软件进行数据处理<sup>[7]</sup>, 具体步骤如下 (图 1 ~ 4)。

首先进行时间校正 (slice timing), 以避免每个脑体 (volume) 内隔层采集的时间差; 然后采用刚性变换进行头动校正 (realign) 并产生平均图像和头部运动曲线 (图 3); 接着进行 TCA 分析创建反应聚类时间曲线 (图 1); 将图像归一化 (normalization) 到 Talairach-Tournoux 标准脑坐标系统; 采用高斯核函数 (gauss kernel) 进行空间平滑 (smooth) 处理, 半高全宽 (FWHM) 为 6 mm。统计模型的建立及估计 (model specification and estimate) 采用方波模式 (box-car), 创建 BOLD 信号反应模式图 (图 2); 结果评定均采用 t 检验、不进行校正 ( $P < 0.01$ ), 创建拟合校正曲线 (图 4), 得到统计参数图, 即脑功能激活图; 将脑功能激活图叠加到轴面解剖图像上形成融合 (fusion) 图像, 此融合图像可清楚地看出脑激活的具体部位。

脑解剖-功能融合图像的结果判断分为 2 类: 病变区发现激活的结果评定为有临床意义, 未发现激活的评定为无临床意义。

## 结 果

12 例患者的 fMRI 数据经上述处理和分析后的结果显示, 8 例 (66.7%) 在病变区有激活反应, 4 例病灶区未发现明显激活反应 (表 2)。将所有患者的

表 1 12 例癫痫患者临床资料及 MRI、EEG 检查结果

例序	病史	常规 MR 结构成像	EEG 表现
1	3 岁时高热惊厥史	大脑右侧枕叶萎缩	大脑右半球局灶棘慢波
2	2 岁时高热惊厥史	大脑左枕叶小片状软化灶	大脑右顶枕区棘慢波
3	出生后 2 个月颅内出血史	大脑左枕顶叶软化灶	轻度异常 EEG
4	10 余年癫痫发作病史, 原因待查	大脑左枕叶血管畸形	左侧异常 EEG
5	30 年癫痫发作病史, 原因待查	大脑左枕叶血管畸形	左侧异常 EEG
6	10 余年癫痫发作病史, 原因待查	大脑左枕叶炎性肉芽肿	轻度异常 EEG
7	颅外伤、颅内血肿清除术后	大脑右侧颞叶、枕叶软化灶	大脑左半球局灶棘慢波
8	出生时脐带绕颈、窒息史	大脑右侧顶、枕叶缺血缺氧性脑病	大脑右半球局灶棘慢波
9	颅脑外伤后	大脑左额叶软化灶	大脑左半球局灶棘慢波
10	20 年癫痫发作病史, 原因待查	大脑左顶叶软化灶	发作频繁异常 EEG
11	反复抽搐 16 个月	大脑右额叶胶质瘤	轻度异常 EEG
12	癫痫发作 1 个月余	脑透明隔囊肿	轻度异常 EEG

注: EEG 为脑电图

表 2 12 例患者采用 TCA 的 fMRI 统计分析结果

例序	脑功能激活图	常规 MR 成像与 EEG 结果的一致性	结果评定
1	右侧枕叶病变区激活	一致( MRI 和 EEG 结果均为右侧)	有临床意义
2	左枕叶病变区未见明显激活	不一致( MRI 左侧、EEG 右侧)	无临床意义
3	左侧枕叶病变区激活	MRI 左侧、EEG 未定侧	有临床意义
4	左枕叶病变邻近区轻度激活	一致( MRI 和 EEG 结果均为左侧)	有临床意义
5	左枕叶病变邻近区轻度激活	一致( MRI 和 EEG 结果均为左侧)	有临床意义
6	左侧枕叶病变区激活	MRI 左侧、EEG 未定侧	有临床意义
7	右侧病变区未见明显激活	不一致( MRI 右侧、EEG 左侧)	无临床意义
8	右侧病变区未见明显激活	一致( MRI 和 EEG 结果均为右侧)	无临床意义
9	左额叶病变邻近区激活	一致( MRI 和 EEG 结果均为左侧)	有临床意义
10	左顶叶病变邻近区激活	MRI 左侧、EEG 未定侧	有临床意义
11	右侧额叶病变区激活	MRI 右侧、EEG 未定侧	有临床意义
12	病变区未见明显激活	MRI 位于大脑中线结构、EEG 未定侧	无临床意义

注: TCA 为时间聚类分析, EEG 为脑电图

头部运动曲线进行比较, 显示 fMRI 数据采集过程中有临床意义结果的患者头部运动相对较小, 以患者 1 最为典型(图 1, 3)。从 TCA 反应聚类时间曲线(图 1)中可以看出, TCA 共检测出 5 个时间聚类点, 前 3 个反应幅度较小, 后 2 个反应幅度较大。反应幅度较大的后 2 个点与头部运动曲线(图 3)之间有明显的对应关系, 而前 3 个点的出现与头部运动的关系较小。

在 fMRI 的事件相关设计模式中, 通过人工剔除头部运动, 对 TCA 方法进行改进, 可使得病变区激活显示更加清楚(图 5 ~8)。采用 TCA 的全部 5 个

时间聚类点分析得到的脑活动映射图, 显示右侧枕叶病变处和左侧额叶处的激活区(图 7)。人工剔除头部运动(图 9, 10), 即将与头部运动有关的后 2 个点剔除后, 经统计分析得到的脑活动映射图, 显示右侧枕叶病变处仍可见激活, 而左侧额叶激活区消失(图 8)。

4 例病灶区无激活反应的患者, 3 例在 fMRI 数据采集过程中头部运动较大, TCA 检测出的时间聚类点与头部运动曲线之间有一定的对应关系; 1 例在数据采集的前半段时间内头动相对较小, TCA 未检测到时间聚类点, 后半段头动明显时 TCA 却发现相应的时间聚类点(图 11)。

## 讨 论

癫痫的发病机制复杂, 常见的形态学病因有海马硬化、皮质发育畸形、血管畸形、肿瘤、外伤、感染以及脑缺血等<sup>[8-9]</sup>。TCA 作为一种较新的探索性数据驱动方法用于 fMRI 数据的研究, 由 Liu 等<sup>[6]</sup>首次应用于对人进食: 摄取葡萄糖后代谢时脑区反应进行观察, 获得了清晰的脑活动定位。TCA 的技术基础是除非有额外刺激存在, 每个体素到达最大信号强度的概率是均等的, 并且不依赖于时间。通过使用 BOLD 自身的信号来寻找脑内最大信号强度反应的发生, 时间聚类大的时间点被认为有脑活动产生<sup>[4-5]</sup>。根据笔者的预实验, 利用 TCA 算法可以观测到脑反应的时间区域, 其具有

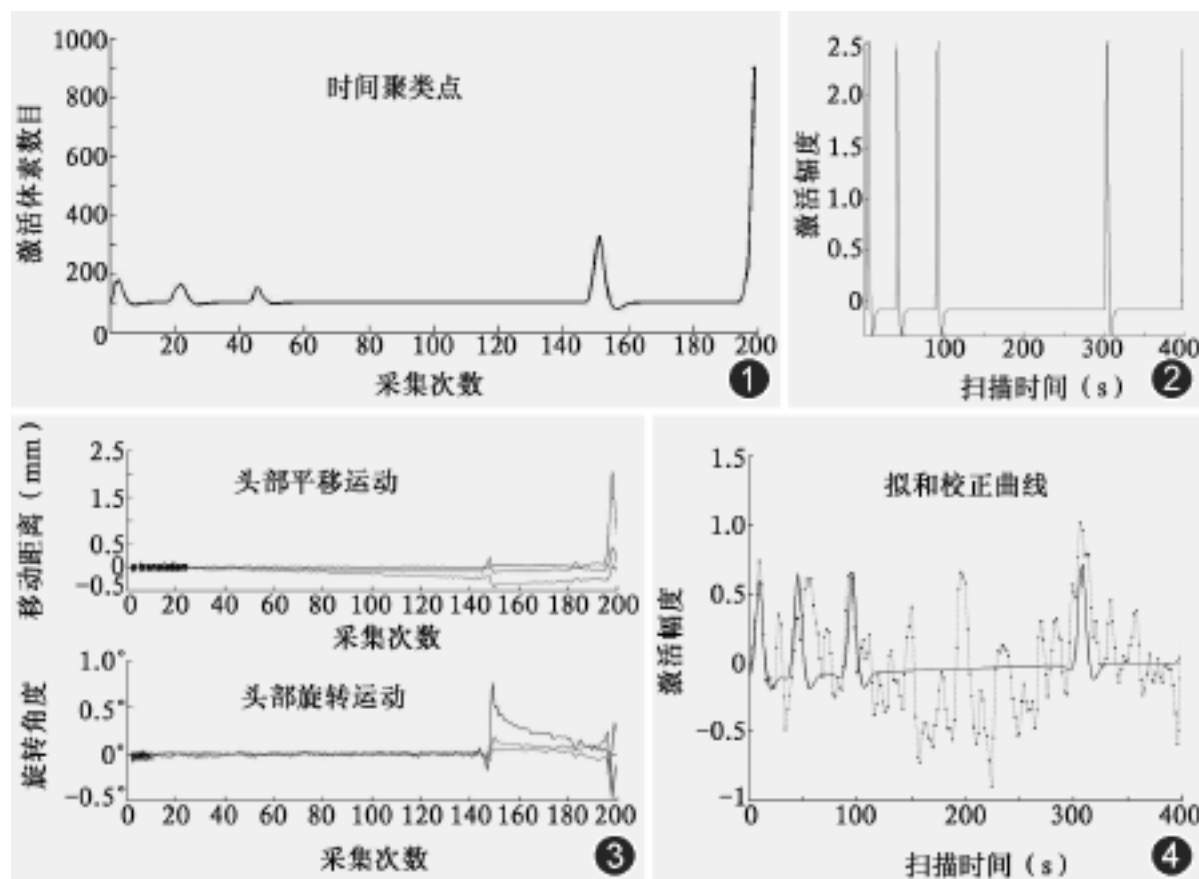


图 1 ~4 1 例病灶区有明显激活反应患者的 fMRI 曲线图。图 1 为 TCA 反应聚类时间曲线; TCA 共检测出 5 个时间聚类点, 前 3 个反应幅度较小, 后 2 个反应幅度较大。反应幅度较大的后 2 个点与头部运动曲线(图 3)之间有明显的对应关系, 而前 3 个点的出现与头部运动的关系较小。图 2 为 BOLD 信号反应模式曲线; 图 3 为头部运动曲线; 图 4 为拟合校正曲线

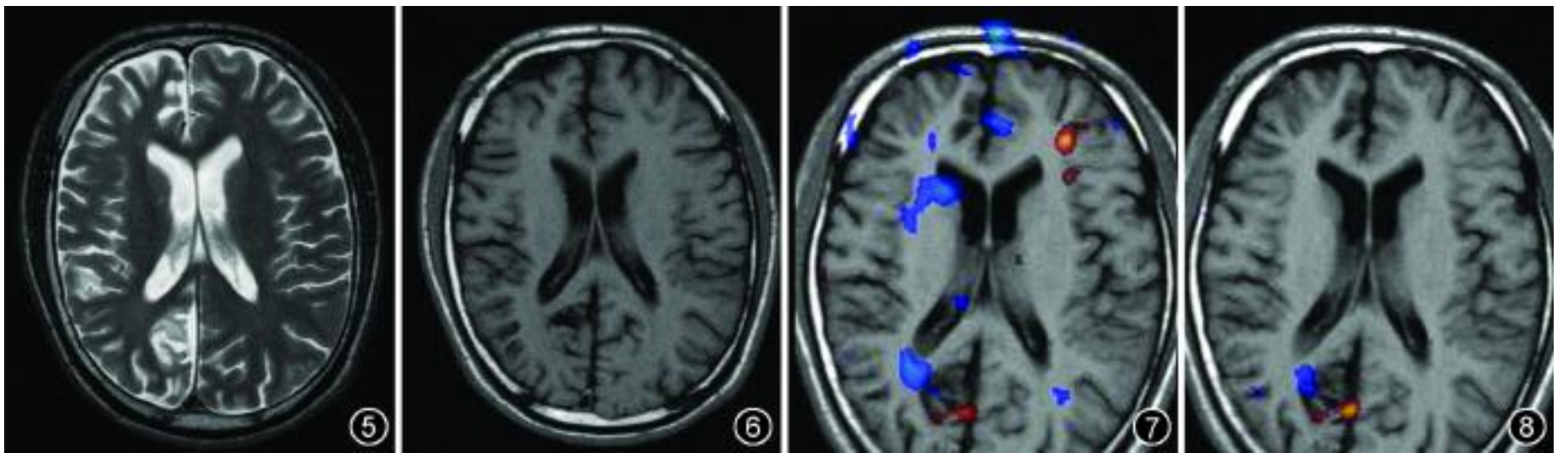


图 5 ~8 常规 MRI 和 fMRI 解剖-功能融合图。图 5, 6 为常规 T<sub>2</sub> WI、T<sub>1</sub> WI 轴面图像, 可见右侧枕叶脑沟增宽, 脑实质萎缩。图 7 为采用 TCA 的全部 5 个时间聚类点分析得到的脑活动映射图, 显示右侧枕叶病变处和左侧额叶处的激活区。图 8 为人工剔除头部运动, 即将与头部运动有关的后 2 个点剔除后, 经统计分析得到的脑活动映射图, 显示右侧枕叶病变处仍可见激活, 而左侧额叶激活区消失

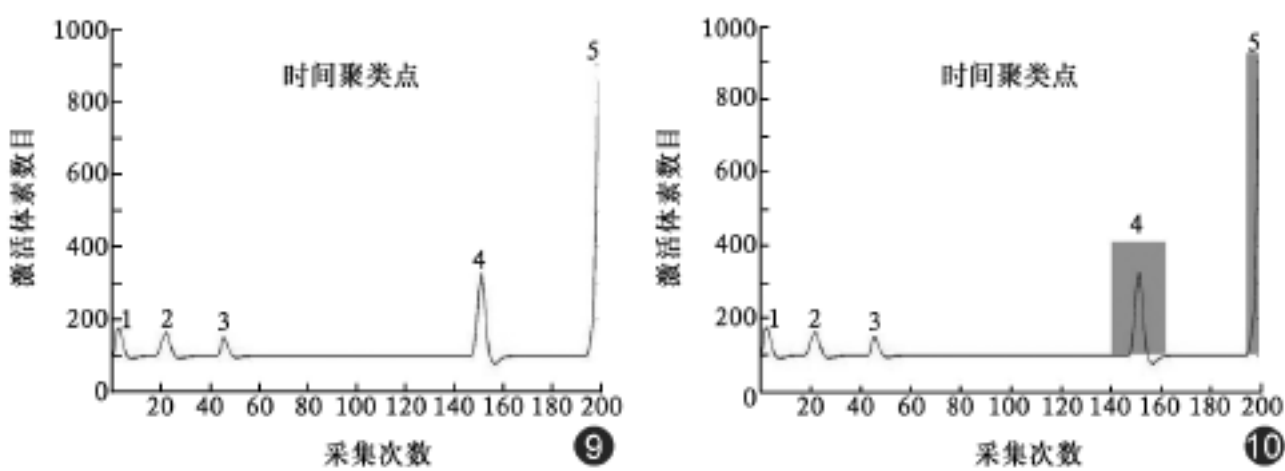


图 9, 10 为 TCA 反应聚类时间曲线, 图中 1 ~5 为时间点。图 10 中的灰色框表示人工剔除与头部运动有关的时间点

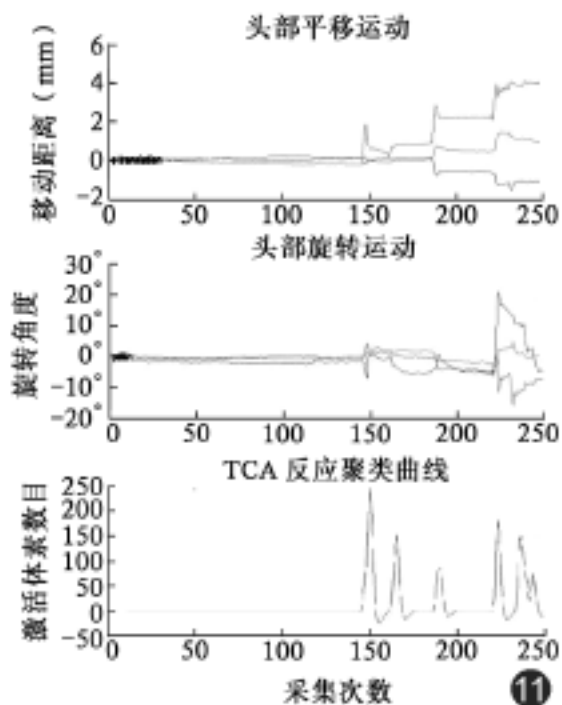


图 11 病灶区无明显激活患者的头部运动曲线和反应聚类时间曲线。TCA 反应聚类时间曲线与头部运动曲线之间有明显的对应关系

检出 BOLD 信号反应的能力, 因而应用 TCA 方法的 fMRI 研究在理论和实践方面均具有一定的可行性。

在采用 TCA 定位癫痫病灶时, 为最大可能地获得真正的致痫灶, 在尚未进行手术切除病变、证实致

痫灶位置并进行对照研究前, 笔者选择具有明确局灶病变的癫痫患者进行研究。根据本组 12 例患者的临床病史和颅内存在明确的局灶器质性病变, 并结合 EEG 检查结果, 推测其颅内病变可能是引起癫痫的发放源; 尤其在 8 例病灶区发现激活的患者中, 4 例患者行 EEG 检查并作出定侧诊断, TCA 定侧结果与常规

MRI 结果相一致; 另 4 例患者行 EEG 检查虽未作出定侧诊断, 但仍有脑电异常表现; 因此, 其颅内异常病变可认为是引起癫痫的发放源。

Morgan 等<sup>[10]</sup> 报道, 在静息 fMRI 数据采集后采用 TCA 技术分析, 对 IEDs 的发放时间进行检测, 进而对癫痫病灶定位, 取得较为满意的结果。他们对 9 例患者进行静息 fMRI 数据采集, 其中 6 例经手术证实为颞叶癫痫; 3 例未进行手术, 推测 2 例为颞叶外癫痫、1 例为颞叶癫痫。应用 TCA 技术, 所有 9 例患者均检测到癫痫波的活动。在 6 例行手术切除治疗的患者, TCA 的静息 fMRI 准确判断出致病病灶。另外 3 例没有明确定位的患者中, TCA 技术发现的活动刺激区与术前评估确定的病变区相一致。Morgan 等<sup>[10]</sup> 的研究结果表明, 在检测和定位癫痫脑活动方面, TCA 分析的静息 fMRI 具有一定的价值。

本组研究结果显示, 8 例患者病灶区有激活反应, 4 例病灶区无激活反应。对本组所有患者的 TCA 曲线和头部运动曲线进行观察后, 发现数据采集过程中有临床意义结果的患者头部运动相对较小, 也许这更有利于真正发作间期痫样放电时间的

检出。患者 1, 在 TCA 曲线中(图 9, 10), 反应幅度较大的后 2 个点与头部运动曲线之间有明显的对应关系, 故认为与此时刻的头部运动有关, 而并非真正的 BOLD 事件; 前 3 个点的反应幅度较小, 其出现与头部运动的关系较小, 可能代表了 IEDs 所致的 BOLD 反应。采用人工剔除头部运动的方法后, 右侧枕叶病变处激活显示得更加清晰, 而左侧额叶激活区消失, 由此推测头部运动可能是引起左侧额叶激活的原因。另一方面, 反应幅度较大的点与头部运动曲线之间有很大的对应关系, 头部运动是影响 TCA 检出真正 BOLD 事件的重要因素。对于 4 例病灶区无激活反应的患者, TCA 曲线与头部运动曲线之间有明显的对应关系; 如其中 1 例在数据采集的前半段时间内头动相对较小, TCA 未检测到时间聚类点; 在后半段时间内 TCA 所发现的时间聚类点与头部运动有相当一致的对应关系。

TCA 方法用于分析静息 fMRI 数据具有简单、易实现、原理清晰等优点。首先, 与普通 MR 扫描相比, 患者不需进行更多的配合; 其次, fMRI 数据采集时间在数分钟之内完成, 可以最大限度地降低头部运动对结果的影响; 而且, 此为非侵入性方法, 不需要 EEG 硬件和软件, 操作简便。虽然有 4 例病灶区无激活反应, 但笔者认为 TCA 在 fMRI 数据处理方面仍具有一定的价值, 其没有检测到 IEDs 的原因是多方面的。Hamandi 等<sup>[11]</sup>应用 EEG 驱动的 fMRI 分析方法与 TCA 分析方法相比, 认为 TCA 法受运动和生理噪声等外在影响太大, 难以检测出真正的癫痫发放时间。结合本研究, 笔者认为没有检测到激活区的原因可能为: (1) 在临床应用过程中, 为尽量降低运动等因素对结果的影响并考虑患者的耐受能力, fMRI 数据采集时间相对较短, 一般为数分钟; 在数据采集的过程中, 也许没有发生 IEDs。(2) 虽然本研究没有使用 EEG 监测技术, 但由于 IEDs 的不可预知性, 即使采用了 EEG 监测的技术, 也不能保证一定能发现 IEDs; 且对于脑深部的 IEDs 发放, 头皮 EEG 也无法监测到。(3) 由于大静脉的流入效应, 在非激活区也有大量的脱氧血红蛋白流入而产生 BOLD 效应, 形成所谓“流入性伪影”。(4) 运动、生理噪声等的干扰影响较大时, 真正 BOLD 反应信号强度极为弱小, 有时会遮盖了 IEDs 的真正信号。(5) 由于 TCA 方法应用于 fMRI 分析仍处于探索阶

段, 其阈值的选取较为武断, 没有权威标准, 这也会影响到研究的结果。(6) 根据目前的研究, TCA 具有检测 BOLD 信号的能力, 但其是否能准确检测到 IEDs 信号电生理事件, 有待通过更可靠的途径进一步得到证实。

综上所述, 根据 fMRI 原理, 若癫痫患者在数据采集过程中存在发作间期痫样放电, 在进行静息状态下的 fMRI 数据采集时可以获得包含 IEDs 所致 BOLD 反应的信息。TCA 方法具有检出 BOLD 信号反应的能力, 可以观测到脑反应的时间区域, 但此方法在一定程度上受到运动和生理噪声等外在因素的影响。从现有小样本的研究来看, TCA 作为一种探索性数据驱动方法, 在理论和实践方面对癫痫的 IEDs 活动进行检测和定位, 有一定的可行性; 但由于现有研究的样本量较小, 对上述结果仍需进一步验证。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Lemieux L, Salek-Haddadi A, Josephs O, et al. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *Neuroimage*, 2001, 14: 780-787.
- [ 2 ] Al-Asmi A, Bennar CG, Gross DW, et al. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia*, 2003, 44: 1328-1339.
- [ 3 ] Bennar CG, Aghakhani Y, Wang Y, et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114: 569-580.
- [ 4 ] Gao JH, Yee SH. Iterative temporal clustering analysis for the detection of multiple response peaks in fMRI. *Magn Reson Imaging*, 2003, 21: 51-53.
- [ 5 ] Yee SH, Gao JH. Improved detection of time windows of brain responses in fMRI using modified temporal clustering analysis. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20: 17-26.
- [ 6 ] Liu YJ, Gao JH, Liu HL, et al. The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI. *Nature*, 2000, 405: 1058-1062.
- [ 7 ] 张志强, 王世杰, 卢光明. 功能磁共振成像数据处理分析的原理及应用. *中国医学影像技术*, 2004, 20: 1632-1635.
- [ 8 ] Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001, 124: 1683-1700.
- [ 9 ] Salmenpera TM, Duncan JS. Imaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 6( Suppl ): 2-10.
- [ 10 ] Morgan VL, Price RR, Arain A, et al. Resting functional MRI with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity without EEG. *Neuroimage*, 2004, 21: 473-481.
- [ 11 ] Hamandi K, Salek-Haddadi A, Liston A, et al. fMRI temporal clustering analysis in patients with frequent interictal epileptiform discharges: comparison with EEG-driven analysis. *Neuroimage*, 2005, 26: 309-316.

(收稿日期: 2007-11-07)

(本文编辑: 高宏)