

· 临床研究 ·

左侧颞叶癫痫患者脑皮质计算功能重组的 fMRI 研究

李忠明 陈自谦 王志敏 王运韬

【摘要】目的 采用任务相关功能性磁共振成像技术(fMRI)观察左侧颞叶癫痫(TLE)患者与健康人完成计算任务时脑区激活差异。**方法** 选取右利手、左侧 TLE 患者 16 例作为 TLE 组,另选取相匹配健康受试者 16 例作为对照组。2 组受试者均进行简单加法、简单减法及退位减法计算任务,同时进行脑部 fMRI 检查。采用神经影像学统计参数图(SPM-5)软件进行数据处理和分析,并比较 2 组间脑区激活差异。**结果** 计算任务中,TLE 组的计算正确率为 76.30%,显著低于对照组的 96.80% ($P < 0.05$);而 TLE 患者组的计算反应时间为 (2589 ± 213.20) ms,与对照组的 (1765 ± 134.90) ms 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组激活强度高于左侧颞叶癫痫组的脑区有左侧中央旁小叶、左侧中央后回、双侧顶下小叶、左侧角回、双侧缘上回、左侧额中回、左额上回、双侧后扣带回、双侧岛叶、双侧颞上下回、右侧海马、海马旁回、双侧丘脑和小脑。左侧颞叶癫痫组激活强度高于对照组的脑区有双侧顶上小叶、双侧前扣带回和右侧额中下回。**结论** 左侧 TLE 患者计算相关的脑功能区具有半球内及半球间重组,额顶叶可在计算功能的代偿中发挥一定的作用;任务相关 fMRI 技术可为无创评价 TLE 患者计算认知功能提供重要证据。

【关键词】 颞叶癫痫; 数字计算; 认知功能; 功能磁共振成像

Cortical reorganization for calculation in patients with left temporal lobe epilepsy Li Zhongming, Chen Ziqian, Wang Zhimin, Wang Yuntao. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Li Zhongming, Email: abablibanggui@126.com

【Abstract】Objective To observe the brain regions activated during calculation in patients with left temporal lobe epilepsy (TLE) and in normal subjects. **Methods** Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was applied. Sixteen right-handed persons with left TLE were selected as the left TLE group, and sixteen healthy volunteers were recruited as a control group. The fMRI data was collected as each subject performed simple additions, subtractions and abdication subtractions. Statistical parametric mapping was used to compare the activated brain regions between the two groups. **Results** The error rate in the calculations was significantly higher in the left TLE group, and their average reaction time was significantly longer. There were also significant differences between the two groups in terms of brain activation patterns. Compared with the control group, the left TLE group exhibited hypo-activity in regions such as the left paracentral lobule, the posterior central gyrus, the bilateral inferior parietal lobule, the left angular gyrus, the bilateral supramarginal gyrus, the left middle frontal gyrus, the left superior gyrus, and also in the bilateral posterior cingulate, insular lobule, superior and inferior temporal gyrus, right hippocampus, parahippocampal gyrus, thalamus and cerebellum. The TLE subjects exhibited hyper-activity in the bilateral superior parietal lobule, the bilateral anterior cingulate, as well as in the right, middle and inferior frontal gyrus. **Conclusion** Our results support a significant functional reorganization of calculation-related neuronal networks within and between the hemispheres in TLE patients. The frontal and parietal lobes may play a compensatory role in the reorganization of the calculation function. Task-related fMRI technology can provide useful information for non-invasive assessment of mathematical computing and cognitive function in TLE patients.

【Key words】 Temporal lobe epilepsy; Computation; Cognition; Functional magnetic resonance imaging

癫痫是由多种病因引起的慢性疾病,以脑部神经

元过度放电所致的发作性、短暂性及重复性中枢神经系统功能失常为特征的综合征。在我国,癫痫是神经系统疾病中第二大常见疾病,发病率高,其中 20% ~ 40% 的患者成为难治性癫痫,而颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)占难治性癫痫的 50% ~ 80%^[1]。认知是大脑的高级神经活动,包括学习、理解、记忆、计

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.02.016

作者单位:350025 福州,福建医科大学附属第一医院影像科(李忠明、王志敏);福州总医院医学影像中心(陈自谦);福建省肿瘤医院影像科(王运韬)

通信作者:李忠明,Email:abablibanggui@126.com

算、警觉性和感知觉等^[2]。TLE 患者常存在不同程度的广泛认知功能障碍,多表现为短时记忆或情景记忆障碍、注意力不集中、找词困难、学习能力下降、执行功能受损、计算能力下降及心理行为改变等^[3]。本研究采用任务相关功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术观察左侧 TLE 患者与健康人完成计算任务时脑区激活差异,旨在探讨左侧颞叶癫痫患者计算认知功能障碍的脑功能影像学表现,为临床 TLE 患者计算认知功能障碍的诊断及治疗提供影像学证据。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:①经 MRI 检查为左侧 TLE,且未见明显结构性异常;②均为右利手;③无其他神经内、外科及精神科等疾患;④病史详细,同意配合检查,并签署知情同意书。

排除标准:①脑内存在明显结构性病变引起的继发性癫痫;②不能配合任务相关 fMRI 检查;③有严重的其他系统疾病;④有晕厥、癔病以及一过性脑缺血缺氧发作或其它可能影响脑结构和功能等脑功能障碍性疾病。

选取 2012 年 1 月至 2013 年 3 月我院神经外科收治且符合上述标准的连续性左侧 TLE 患者 16 例设为 TLE 组,其中男 10 例,女 6 例;平均年龄(27 ± 5)岁;病程 4~17 年,发作频率每个月(5 ± 2)次。另选取无神经系统症状和体征,无精神病症状和语言表达障碍,双眼裸眼视力或矫正视力正常,经中国人利手评定量表评定为右利手,并签署知情同意书的健康志愿者 16 例设为对照组,其中男 8 例,女 8 例;平均年龄(24 ± 3)岁。

二、检查方法

1. 仪器设备:德国西门子公司 3.0 T 型 Trio Tim 磁共振扫描仪,12 通道相控阵颅脑线圈。深圳美德医疗电子有限公司研发的 Samrtec SA-9800 型同步视听觉刺激系统。美国卡耐基梅隆大学和匹兹堡大学联合开发的心理学实验操作平台心理学实验操作平台(experimenter's prime, E-prime)。

2. 任务相关 fMRI 实验方法:矢状面 T₁WI-3D 结构像,覆盖全脑,扫描参数:重复时间 6.5 ms,回波时间 2.8 ms,视野 24 cm × 24 cm,反转角 20°,层厚 1.3 mm,间距 0 mm,矩阵 256 × 256,重复次数 1。用于后续的三维重建及空间配准。功能像(echo-planar imaging, EPI)参数:重复时间 3000 ms,回波时间 35 ms,视野 24 cm × 24 cm,反转角 90°,层厚 4.0 mm,间距 0 mm,矩阵 64 × 64,重复次数 1,层数 33,时间 4 min 48 s。

3. 计算任务设计:2 组受试者均参与计算任务,先对受试者认真解释任务内容和注意事项,熟悉整个实验的流程,要求任务过程中不出声、头动,于脑中默默计算。刺激内容经脑功能刺激仪施加,实验任务通过一台 LCD 投影仪投射到位于检查床头侧的白色幕布上,受试者通过头线圈上的折射镜看到幕布上呈现的计算任务,并通过配套的按钮反应盒来执行任务,受试者在扫描的同时完成计算任务。计算任务采用 E-Prime 软件编写,每个程序由 6 个刺激组块和 6 个对照的基线组块交替组成,各组块时间为 24 s;每个组块中随机呈现简单加法、简单减法及退位减法共 6 个等式,每个等式 4 s。执行计算任务时,等式呈现 3500 ms,缓冲 500 ms,要求受试者在看到一个等式后,用尽可能快地判断对错,并完成按键动作,左手拇指按键为正确,右手拇指按键为错误,总扫描时间 288 s。

三、fMRI 数据后处理

所有数据均离线后进行处理,将数据传入电脑,在美国 Math Works 公司研发的矩阵实验室(matrix laboratory, MATLAB)平台下应用神经影像学统计参数图-5(statistical parametric mapping-5, SPM-5)软件分析 fMRI 数据。首先对每位受试者的功能像进行头动校正以及层间时间校正,头动平移 > 1 mm 或转动 > 1 度的患者排除,再将校正后的功能图像进行空间配准至 MNI 标准脑并标准化。然后对标准化后的图像进行半高全宽 FWHM 为 8 mm 空间平滑。以校正头颅在不同方向的移动、消除受试者的头颅大小及形状的个体差异、降低系统噪声对结果的影响。建立激活模型,利用一般线性模型估计参数,获得基于单个像素分析的检验激活图。对应 $P < 0.005$,大于 10 个像素的激活簇(cluster)被认定为有意义的激活区。将功能图像叠加到标准解剖图像上,观察激活区与局部解剖关系。通过 SPM-5 软件工具得出计算相关任务的激活脑区在 MNI 空间中的位置及激活强度,通过组内单样本 t 检验及组间两样本 t 检验,获得两组脑区平均激活图及激活差异图,观察激活位置、强弱,评价激活差异。

四、统计方法

采用 SPSS 20.0 版统计学软件包对所得资料进行统计学分析。2 组计算产生的反应时间计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行比较,计数资料采用 χ^2 检验,所有统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、行为学反应

计算任务中,TLE 组的计算正确率为 76.30%,显

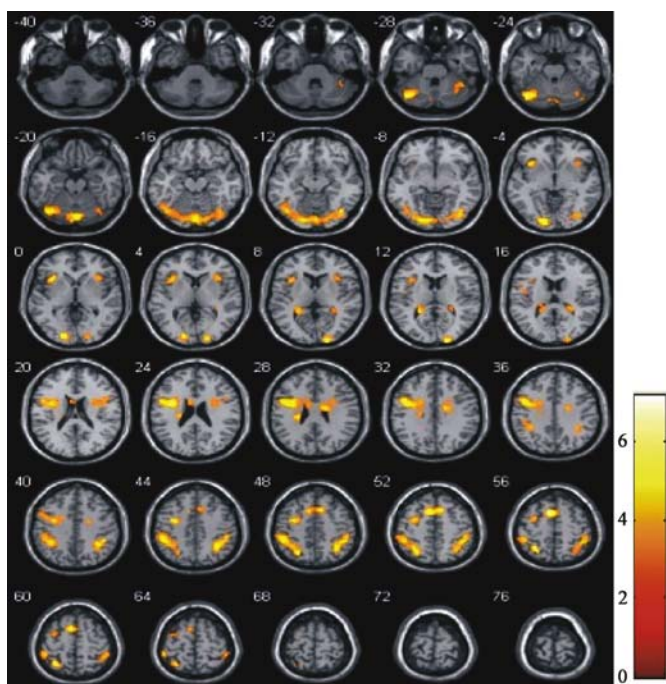


图1 对照组计算任务时平均激活脑区图

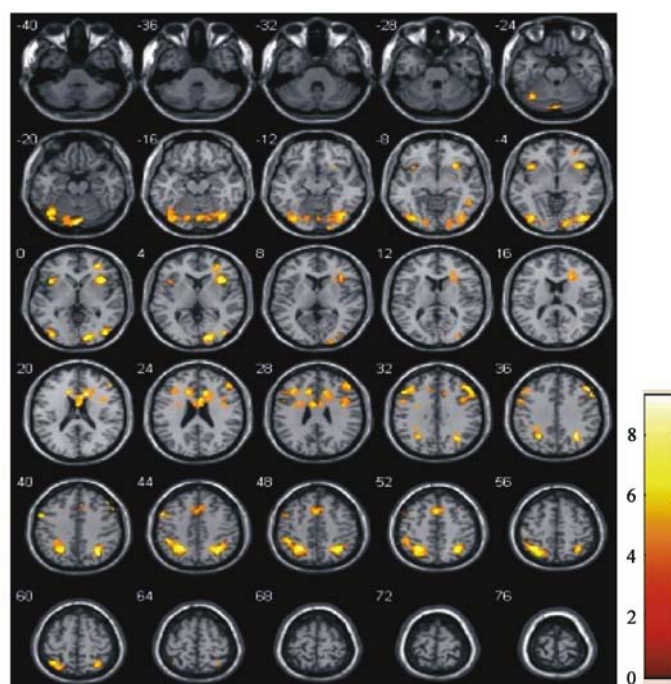


图2 TLE 组计算任务时平均激活脑区图

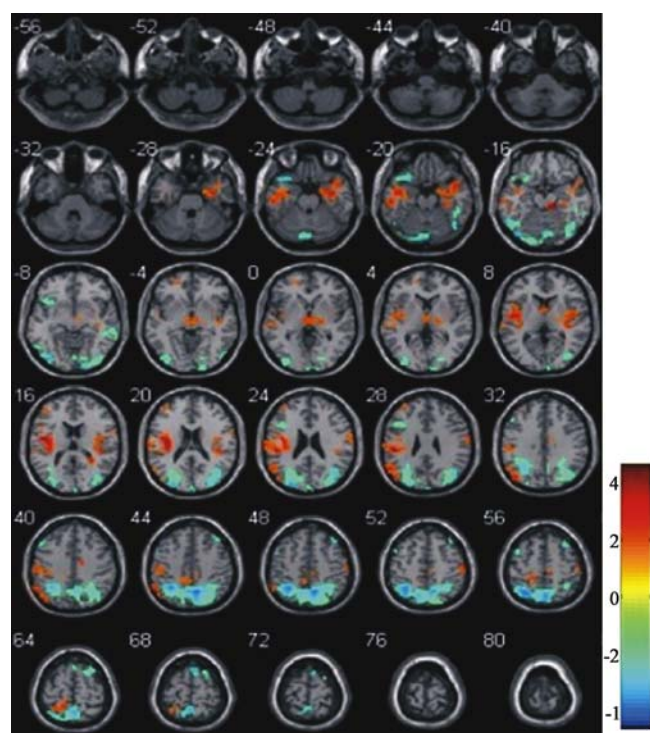


图3 TLE 组与对照组计算任务时脑区激活差异图

著低于对照组的 96.80% ($P < 0.05$); 而 TLE 组的计算反应时间为 (2589 ± 213.20) ms, 与对照组的 (1765 ± 134.90) ms 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

二、fMRI 脑区激活

1. 对照组主要激活脑区: 包括双侧顶下小叶、双侧顶上小叶、左侧额叶、右侧额上回、双侧岛叶、双侧半卵

圆中心及放射冠区、左侧舌回、左侧梭状回、双侧枕上、中回、左侧小脑后叶、右侧小脑前叶 (图 1)。

2. TLE 组主要激活脑区: 包括双侧顶上小叶、双侧顶下小叶、左额上回、左额中回、右额上回、右额中回、右额下回、右颞中回、双侧岛叶、双侧前扣带回、左梭状回、右侧舌回、双枕中回、左小脑前叶、双侧放射冠区 (图 2)。左侧颞叶、右颞上回、右颞下回、双基底节区及丘脑未见明显激活 (图 2)。

3. 2 组受试者激活脑区差异: 对照组激活强度高于左侧颞叶癫痫组的脑区为左侧中央旁小叶、左侧中央后回、双侧顶下小叶、左侧角回、双侧缘上回、左侧额中回、左额上回、双侧后扣带回、双侧岛叶、双侧颞上下回、右侧海马、海马旁回、双侧丘脑和小脑。双顶上小叶、双侧前扣带回、右额中下回去激活 (图 3)。

讨 论

一、计算任务的神经心理学基础

认知是大脑的高级神经活动, 包括学习、记忆、计算、注意力、警觉性和感知觉等。Dehaene 等^[4]提出的数学认知三重编码模型认为, 个体的数学认知能力核心是由顶下区、左额下区及双侧枕颞区三部分功能模块构成; 不同的功能模块分别与某类特定数字编码相联系, 并能够进行认知功能之间的切换。

fMRI 的出现为无创评价认知功能提供了新方法。任务相关 fMRI 近年来逐渐在精神、心理及脑神经生理研究等领域得到广泛应用^[5], 其临床应用已经成为研究的热点^[6], 在癫痫管理中的作用越来越重要^[7]。

本研究结果显示,对照组计算任务激活的主要脑区包括双侧顶叶、左侧额叶、右侧额上回、双侧岛叶、双侧枕叶、左侧小脑后叶及右侧小脑前叶。国内外 fMRI 研究发现,健康人大脑皮质和皮质下结构均参与了不同难度的数字加减计算。陈自谦等^[6]发现,额叶、顶叶、枕叶及初级运动皮质在健康人心算任务中激活,额叶为减法任务主要相关脑区。Fulbright 等^[8]指出,双侧额叶、顶叶、左侧缘上回及枕叶均参与健康人数字计算过程。有研究认为,额叶、顶叶、扣带回、基底核、丘脑、小脑都参与了数字计算,额叶和左顶叶是最重要的计算脑区^[9];且左侧额中、下回在数字运算及语言任务中具有重要作用,认为额中回、额下回、中央前回和前扣带回等与工作记忆有关,而工作记忆在数字运算中是不可或缺的^[10]。结果均与本研究类似,提示人脑的不同区域参与了数字处理过程,而各种认知功能是在不同脑区组成的功能网络相互协调作用的基础上完成的^[11-12]。

二、癫痫患者认知功能的变化

国内外学者对癫痫患者的认知功能状况进行了大量相关研究工作^[13]。多数学者认为,癫痫引起认知功能障碍的机制是多因素的^[14]。

本研究发现,左侧 TLE 患者均在不同程度的计算认知功能障碍,即计算反应时间明显延长,但计算正确率反而降低。经任务相关 fMRI 进一步研究,结果发现,左侧 TLE 患者主要计算激活脑区发生改变,激活强度减弱的脑区广泛,包括左侧中央旁小叶、左侧中央后回、双侧顶下小叶、左侧角回、双侧缘上回、左侧额中回、左额上回、双侧后扣带回、双侧岛叶、双侧颞上下回、右侧海马、海马旁回、双侧丘脑及小脑。本课题组认为,癫痫长期发作引起的脑部缺血缺氧,可导致脑皮质神经元凋亡、坏死及血供减少,局部损害使其他部位神经的传入受阻碍,导致 BOLD-fMRI 上信号减弱,以至于左侧 TLE 患者在完成计算任务状态时部分脑功能区激活明显减弱,提示癫痫患者计算认知功能障碍与上述脑区激活强度减弱有一定相关。

本研究中,左侧 TLE 患者激活增强脑区为双顶上小叶、双侧前扣带回及右额中下回。相关基础及临床研究显示,人脑功能具有代偿及重塑能力,脑卒中后患者功能恢复机制主要与脑功能重组有关,而非受损脑组织修复,fMRI 可以表现为部分脑区激活增强^[15]。

综上所述,人的计算过程可能与多个相关脑区组成的网络连接有关,额、顶、枕叶主要参与正常计算过程。左侧 TLE 患者计算功能障碍的发生是由于病变通过直接破坏计算功能区或是远隔效应使患者计算、认知等相关脑区激活减少,双侧额、顶、枕叶等多个广泛

脑区激活减弱所致,而这也许就是癫痫患者计算认知功能障碍的病理基础。

目前,关于癫痫患者计算功能障碍机制的研究仍较少,癫痫患者计算加工中究竟有哪些脑区参与,且这些脑区间的神经通路是如何重组的,都需要进一步的研究阐明。伴随影像时空分辨率的提高及后处理软件的改进,将有助于在更精细的水平上探索计算的神经网络机制,为认知功能障碍诊疗及康复提供科学证据。

参 考 文 献

- [1] 乔鹏飞,牛广明,韩晓东. MRI 对癫痫诊断的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志,2011,34(2):118-121.
- [2] Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy [J]. Ann Neurol, 2006, 60(1):80-87.
- [3] Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition [J]. Epilepsy Behav, 2003, 4(Suppl 2):25-38.
- [4] Dehaene S. Varieties of numerical abilities. Cognition, 1992, 44(1-2):1-42.
- [5] Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI [J]. Nature, 2008, 453(7197):869-878.
- [6] 陈自谦,赵春雷,王志敏,等. 正电子发射计算机断层成像-CT 与静息态功能 MRI 在颞叶癫痫定侧中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(3):211-215.
- [7] Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, et al. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data[J]. Epilepsia, 2012, 53(12):2091-2098.
- [8] Fulbright RK, Manson SC, Skudlarski P, et al. Quantity determination and the distance effect with letters, numbers, and shapes: a functional MR imaging study of number processing [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24(2):193-200.
- [9] Fehr T, Code C, Hermann M, et al. Auditory task presentation reveals predominantly right hemispheric fMRI activation patterns during mental calculation [J]. Neurosci Lett, 2008, 431(1):39-44.
- [10] Delazer M, Domahs F, Barth A, et al. Learning complex arithmetic--an fMRI study[J]. Brain Res Cogn Brain Res, 2003, 18(1):76-88.
- [11] Cohen L, Dehaene S, Verstichel P. Number words and number non-words. A case of deep dyslexia extending to Arabic numerals [J]. Brain, 1994, 117(2):267-279.
- [12] Zago L, Pesenti M, Mellet E, et al. Neural correlates of simple and complex mental calculation[J]. Neuroimage, 2001, 13(2):314-327.
- [13] Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, et al. Intellectual prognosis of status epilepticus in adult epilepsy patients: analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale-revised [J]. Epilepsia, 2005, 46(9):1502-1509.
- [14] 陈湛情,陈逢俭. 癫痫患者情感障碍和认知功能障碍的关系及其影响因素的研究[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(8):37-41.
- [15] 蔡伟森,吴毅,吴军发,等. 缺血性脑卒中患者患手主动运动及被动运动时的功能性磁共振研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(4):270-273.

(修回日期:2015-12-17)

(本文编辑:阮仕衡)