

# 癫痫儿童脑功能成像的临床应用研究进展

乔文达, 董 奇, 金 真\*

(北京师范大学心理学学院脑与认知科学研究所, 北京 QD100875)

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2003)02-0157-04

## Functional MRI Clinical Applications to Children with Epilepsy

QIAO Wen-da, DONG Qi, JIN Zhen

Institute of Brain and Cognitive Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

**【Abstract】** Localization of the language-dominant hemisphere with fMRI has been well-validated in epilepsy patients, and progress is being made in mapping higher-level cognitive functions, particularly language and memory. The new developments in functional imaging offer the possibility of localizing the epileptogenic focus noninvasively and mapping cognitive functions. Despite the difficulties of functional imaging in children owing to the limited cooperation that can be expected, development issues, and poor normative data, fMRI provides clinically useful information for presurgical work-up of childhood epilepsy.

**【Key Words】** Epilepsy; Children; Language; fMRI

癫痫在儿童和青少年神经疾病中的发病率非常高, 癫痫反复发作不仅影响患儿的运动功能, 还影响其感知觉、记忆和语言等认知功能的健康发展。目前手术治疗是控制顽固性癫痫的重要手段, 能否取得良好的手术效果有赖于癫痫灶的确定和认知功能皮层的准确定位。癫痫灶确定和认知功能皮层准确定位问题的解决不仅有利于癫痫儿童的诊断和治疗, 也有利于更深入地了解癫痫发病机制, 还有助于人类对语言、记忆等认知功能及其发展机制的深入认识。

## 1 认知功能的手术前评估

### 1.1 语言侧化与语言优势半球定位

近三十年来, 胼胝体切除术、脑叶切除术、大脑半球切除术和多重软膜下横切术等手术方法已广泛应用于癫痫临床, 癫痫手术在癫痫治疗中起着越来越重要的作用。临床医生在进行手术时很早就注意到手术时应当避免对语言功能的损伤, 因此手术前的一项重要工作就是确定语言侧化和语言的优势半球。临床上常用的传统神经心理学方法, 如颈内注射阿米妥试验 (Intracarotid Amytal Testing, IAT 或 Wada 试验) 以及神经生理学方法, 如皮层刺激法等技术由于有创伤性或有较大危险, 在癫痫儿童的应用中受到很大制约。迅速发展起来的现代脑成像技术在本领域发挥了巨大作用。功能性磁共振脑成像

(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 属无创性技术, 安全可靠, 空间分辨率较高 (空间分辨率可达 1 mm), fMRI 技术与其它技术联合使用, 还可以提高其时间分辨率。另外脑成像技术结合 MRI (Magnetic Resonance Imaging, 核磁共振脑成像) 技术可进行结构分析。fMRI 检查避免了使用外源性对比药物或放射性示踪剂的不良效应, 对于儿童患者比较适合。在不到 10 年的时间里, 大量的 fMRI 研究应用于癫痫手术前语言优势半球的评估中。早期的研究主要是针对成人癫痫患者, 许多研究者比较了 fMRI 在语言优势半球检测方面的有效性和可靠性<sup>[1-4]</sup>。Spreer 及其同事以两种不同的语言任务对左额叶癫痫患者进行了 fMRI 研究<sup>[3]</sup>, 认为 fMRI 可以在术前对患者每一侧相关的语言脑区进行评估。大量的研究和临床应用证实 fMRI 能可靠地进行优势半球和语言侧化的确定。

与成人患者脑功能成像研究相比, fMRI 在癫痫儿童临床应用方面的报道非常少。fMRI 在癫痫儿童临床应用方面的研究仅仅是在二十世纪九十年代后期才发展起来。Hertz-Pannier 等应用 fMRI 技术对 11 例 8.8 ~ 18 岁顶叶顽固性癫痫儿童进行了研究<sup>[5]</sup>, 检查包括神经心理学评估, EEG 视频监测, MRI 成像和 fMRI 成像等方面。研究发现 fMRI 结果与 Wada 试验和 ESM (电刺激皮层图) 都有较好的相关性, 并证实 fMRI 能很好地确定癫痫儿童的语言侧化和语言优势半球。Jokeit 等对 30 例癫痫患者记忆功能进行的研究发现<sup>[6]</sup>, 记忆任务激活颞叶皮层, 难治性癫痫患者的颞叶激活与神经心理学检查结果有

【基金项目】 国家攀登计划资助项目 (95-专-09)

\* 解放军 306 医院磁共振室

很高的相关性, 研究者认为 fMRI 能对记忆功能及其侧化进行有效评估, 并能为术前制定手术计划提供重要临床资料。

## 1.2 语言、记忆等认知功能的皮层定位

癫痫儿童的术前评估不仅需要确定语言优势半球, 还需要对语言神经网络皮层分布进行评估。这是由于, 第一, 许多患者的癫痫灶与语言优势半球可能在同一侧, 这样即使确定了语言优势半球, 仍然需要在手术中注意避免损伤相邻的语言或记忆等脑功能皮层区; 第二, 由于脑损伤导致语言功能可塑性地重新组织, 语言皮层可能转换到对侧半球相应区域, 或发生半球内代偿, 从而导致语言侧化不典型。Muller 等对 11 例左半球脑损伤患者进行了 PET 研究<sup>[8]</sup>, 结果提示儿童脑损伤后有较大的可塑性, 早期损伤患者语言功能重建于右侧半球。Muller 等随后的研究也证实了左侧损伤导致语言半球不对称的改变和语言功能的右半球重建<sup>[9]</sup>。在最近的一项个案研究中, Hertz—Pannier 等对一例癫痫患儿语言可塑性进行了 fMRI 研究<sup>[10]</sup>, 患者于五岁半时被诊断为 Rasmussen 综合征。六岁九个月时进行 fMRI 检查发现, 患儿完成字词流畅性等认知任务时语言网络左侧化; 九岁时, 由于病情加重, 医生对患者进行了胼胝体切开术, 手术后患儿出现了失语。但手术后不久感觉性言语功能得到迅速恢复。十岁六个月后, fMRI 检查发现, 语言相关网络转向右侧。Hertz—Pannier 等认为, 患者的语言功能重建到已经存在的双侧语言皮层网络中的右半球, 研究的另外一个发现是, 即使在相对较大的年龄, 儿童的大脑仍有较大的可塑性。而且右半球有代偿某些表达性语言功能的能力。第三, 有研究表明, 脑损伤可能导致语言网络出现在两个半球, 如表达性与感觉性语言脑区分离<sup>[11]</sup>, 感觉性语言皮层在一侧半球, 而表达性语言在另一侧半球。这些研究提示临床医生在术前评估语言优势半球时, 使用不对称指数作为语言侧化或优势半球确定的指标时, 应当特别注意语言皮层的双侧分布。第四, 儿童处于发展期, 认知功能相关的脑皮层在不断变化中, 其语言皮层网络与成人有显著差异。Schlaggar 及其同事对 18~35 岁成人和 7~10 岁的儿童进行了 fMRI 研究<sup>[12]</sup>, 发现成人与儿童在完成视觉呈现的字词判断任务时(要求被试对呈现的字词产生反义词, 或判断两个呈现的字词是否押韵等), 额叶和纹状区激活有差异。Schlaggar 等认为这些激活类型的差异反映了儿童大脑在成熟发育中, 相同的任务导致不同的结果与儿童脑神经处于

成熟过程中有关。儿童语言皮层网络的分布与成人有较大差异表明, 儿童在 10 岁前, 尚未形成成熟的语言皮层网络。儿童语言皮层的未成熟发育还表现在, 儿童较成人有更广泛的语言皮层激活。其他研究结果也提示儿童表现为较大的双侧激活, 这可能与儿童认知功能处于发展期有关。这些研究为癫痫儿童语言皮层定位等方面的研究提供了宝贵的资料, 也为手术前认知功能的评估提出更高的要求。总之, 在癫痫儿童的术前评估中, 不仅要确定语言优势半球, 还需要确定语言、记忆等认知功能的皮层分布, 尽可能减少对已有高级认知功能因手术而造成不必要的损害。

近年来, 已有一些研究对儿童语言和记忆等脑功能区进行了探讨, 并取得了很大进展<sup>[13]</sup>。Gaillard 及其同事对 8~56 岁顶叶癫痫患者采用阅读范式进行了 fMRI 研究<sup>[14]</sup>, 结果证实了 Wada 试验与 fMRI 结果相关性很高。在进行命名任务时额叶和颞叶等语言相关的皮层激活增强, Gaillard 等认为 fMRI 阅读范式能确定额叶和颞叶语言优势半球。Golby 等进行的记忆侧化研究也发现<sup>[15]</sup>, 颞叶癫痫患者记忆编码重建到了右半球, fMRI 是有效的优势半球确定的指标。其他研究者的几项研究也证实了 fMRI 在检测语言侧化方面的可靠性, 并提示癫痫儿童额下叶、颞上叶、补充运动区、额中叶和顶叶等与语言皮层有关<sup>[6, 13, 16]</sup>, 另外一些研究证实了许多难治性癫痫患儿的语言皮层可塑性地重建于右侧半球, 这些重要信息为手术顺利进行提供了指导, 并在手术后得到证实。

## 2 癫痫病灶的确定

儿童癫痫诊断和治疗中的首要问题是癫痫灶的确定, 只有对癫痫灶准确定位才能明确诊断, 才能更好地确定合理的治疗方案。脑电图(EEG)无疑是癫痫临床工作中经常使用的重要方法, 皮层电极和深部电极也是术中判断癫痫灶位置的常用技术。然而有些疑难病例采用这些方法难以定位, 譬如, 结构变化不明显, 而功能损害较大的一些病例, EEG 等传统脑功能检查方法只能辨别异常的病变部位, 却难以对癫痫活动的病灶源作出精确定位。随着脑成像技术的不断完善, 更灵敏的检测方法应用于癫痫的临床中, 癫痫灶定位等问题也正在得到逐步解决, 其中正电子发射体层摄影术(PET)、单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)和 fMRI 等在癫痫临床应用中起了重要作用<sup>[17, 18, 19]</sup>。fMRI 与其它技术联合应用

是当前癫痫临床应用中的发展趋势,现代脑成像技术的应用使常规影像学无异常发现的病例的诊断更为准确。

SPECT 和 PET 是较早应用于癫痫灶定位的脑成像技术,大量 PET 研究发现,发作期和发作间期癫痫灶显示局部葡萄糖代谢明显异常。随着脑成像技术的应用,还发现颞叶以外部位有代谢改变区,枕叶等其他脑叶的致痫灶诊断率不断提高,因而颞叶外皮质致痫灶切除术也逐渐增加,使得癫痫的诊断水平和治疗水平都有很大提高,fMRI 在结构和功能成像方面的独特优势也逐渐发挥出来。fMRI 技术与 EEG 等技术的联合应用使癫痫灶的定位更加明确,Krakow 等采用 EEG 和 fMRI 对 24 例癫痫患者进行了研究<sup>[20]</sup>,结果提示通过对 EEG 触发的 fMRI 脑区激活的分析可以直接确定癫痫灶活动情况,这些方法对一些频繁发作的患者也有良好效果。目前长期录像监测 EEG (video-EEG,VEEG)与 fMRI 联合使用的方法在癫痫的临床应用中已取得了良好效果,临床研究证实 fMRI 显示的信号位置与术中确定的癫痫病灶非常吻合,多种技术同时采集的癫痫病灶信号的时间分辨和空间分辨更高。

近年来,采用 fMRI 技术联合其它神经生理学和脑成像技术在刺激灶(间歇期癫痫放电的部位)和致痫灶(导致癫痫发作的病变部位)方面的研究也取得了很大进展。对难治性癫痫患者的研究结果表明,根据事件触发采集到的异常神经兴奋信号所确定的癫痫灶位置,与术中皮质电极探测的病灶部位相关性非常好,对事件相关的脑功能成像进行连续扫描,还可获得反映兴奋传播中信号变化的系列图像资料,这些信息为研究癫痫灶的兴奋及其传播过程提供实时的临床资料。此外,MEG (magnetoencephalography,脑磁图)、MRS (magnetic resonance spectroscopy,磁共振质子波谱技术)和 MSI (magnetic source imaging,脑磁源成像技术)等也在癫痫临床中得到了应用。Ishibashi 等对一例 6 岁皮质发育不良儿童进行了 MSI、EEG、ECoG (Intraoperative electrocorticography,皮质电图)和 fMRI 检查<sup>[21]</sup>,MSI 探测到癫痫灶并定位于左额下和颞上回,ECoG 证实了 MSI 的结果,但 MRI 未发现异常,在缺乏结构异常的情况下 MSI 提供了非常有价值的临床证据。

### 3 fMRI 在临床应用中需要注意的问题

癫痫儿童的脑成像研究在临床应用方面虽然取得了一些进展,但由于技术和方法的局限性,临床应

用尚处于初级阶段,fMRI 在癫痫儿童的研究和临床应用中,仍有许多问题需要特别考虑,fMRI 需要患儿在清醒状态下完成一定的认知任务,这需要儿童配合,还需要患儿在扫描成像的环境中适应。成人容易控制并能配合完成认知任务,而儿童常难以自我控制,出现活动,头动(头部的活动)会影响扫描成像数据的分析与解释;有时患儿还会出现恐惧,此时就难以保证患儿完成必须的认知任务。另外如果实验设计欠妥当,结果可能仅仅反映的是任务的不同难度变化或由于儿童发展过程中完成任务的不同策略,而并非是刺激任务本身导致的结果。因此在进行 fMRI 检查时,认知任务的设计要考虑其适用性,在成人可以成功应用的任务并未适合于儿童。脑成像的研究证据提示非常容易的认知任务不会导致可检测的血流增加,因此也就难以得到相应的脑激活。另一方面,任务太难也导致很少或几乎没有激活,也可能出现在对侧半球同类激活区,而误以为是语言加工脑区。

儿童发育过程中解剖、生理和心理等多种因素会对脑成像的数据获得、分析和解释产生影响<sup>[22]</sup>。儿童的头颅相对较小,颅骨相对较薄,头颈相对较短,这些因素均可影响脑成像扫描的信噪比。不同脑区发育成熟的速度不同,如前额叶成熟相对较晚。由于儿童处于发育阶段,灰质白质比率渐渐减少,而且儿童在不同发展阶段髓鞘化程度不同,神经细胞修剪的程度也不同,突触连接尚未形成,功能尚未健全,这些均会影响脑功能成像检查中的数据收集、分析和解释。皮质血管和皮质代谢率的变化也会影响血氧水平以及激活范围和程度,从而影响 fMRI 结果的分析与解释,如在静息状态下儿童的皮质血流和皮质糖代谢率随儿童发展的变化与成人显著不同。此外,情绪因素如焦虑和恐惧等也会影响 fMRI 结果。这些问题都会对癫痫儿童的语言优势半球确定和认知功能皮质定位等认知功能的评估产生很大影响。在进行癫痫儿童 fMRI 研究和临床应用中,应当对以上问题引起高度重视。总之,在进行癫痫儿童的脑成像临床检查和研究时,仍有许多实际问题需要注意。fMRI 在癫痫儿童的临床应用方面,尚处于起步阶段,虽然在技术、方法和应用效果上仍存在许多问题,但由于它有许多独特的优势,同时 fMRI 在临床应用中遇到的具体问题也在不断的解决中,可以预见脑成像技术临床应用前景非常广阔。

### 4 小 结

脑成像技术在癫痫临床应用中起着越来越重要

的作用, fMRI 在癫痫儿童术前评估语言功能方面, 已取得了很大发展。大量研究证实, fMRI 可有效确定癫痫患儿的语言侧化和语言优势半球, 其在语言、记忆等认知功能的皮层定位方面取得了满意的临床效果。fMRI 在癫痫灶的定位方面被证明是有效的工具, 与其它临床检查方法相得益彰。fMRI 还可应用于癫痫康复, 疾病进展情况的了解, 以及治疗效果观察和癫痫患者对药物反应等方面的研究。尽管 fMRI 属于无创性脑成像技术, 有许多优势, 但在儿童的临床研究和应用中, 需要注意患儿的发展问题及其相关的解剖、生理和心理因素, 对脑功能成像技术的检查结果产生的影响; 进行 fMRI 检查时, 认知任务和实验程序的设计要符合儿童生长发育的特点。

### 参 考 文 献

- 1 Breier JL, Simos PG, Zouridakis G, et al. Language dominance determined by magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology*. 1999, 53(5): 938—945
- 2 Rutten GJ, van Rijen PC, van Veelen CW et al. Language area localization with three — dimensional functional magnetic resonance imaging matches intrasulcal electrostimulation in Broca's area. *Ann Neurol*, 1999, 46: 405—408
- 3 Logan WJ, Smith ML, McAndrews MP et al. Lateralization of language in children with functional MRI compared to intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsia*, 1999, 40: 44
- 4 Spreer J, Quiske A, Altenmuller DM, Arnold S, et al. Unsuspected atypical hemispheric dominance for language as determined by fMRI. *Epilepsia*, 2001, 42(7): 957—959
- 5 Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional fMRI study. *Brain*. 1999, 122: 2033—2046
- 6 Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH et al. Assessment of language hemispheric dominance in children with epilepsy using functional fMRI. *Neurology*, 1997, 48: 1003—1012
- 7 Jokeit H, Okujava M, Woermann FG, et al. Memory MRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2001, 57(10): 1786—1793
- 8 Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, et al. Brain organization for language in children, adolescents and adults with left hemisphere lesion: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1999, 23(4): 657—668
- 9 Muller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, et al. Language organization in patients with early and late left — hemisphere lesion: a PET study. *Neuropsychologia*, 1999, 37(5): 545—557
- 10 Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I et al. Late plasticity for language in a child's non — dominant hemisphere: a pre — and post — surgery fMRI study. *Brain*, 2002, 125: 361—372
- 11 Staudt M, Grodd W, G Niemann G, et al. Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*, 2001, 47: 122—125
- 12 Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, et al. Functional neuroanatomical differences between adults and school — age children in the processing of single words. *Science*, 2002, 296(5572): 1476—1479
- 13 Balsamo LM, Gaillard WD. The utility of functional magnetic resonance imaging in epilepsy and language. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2002, 2(2): 142—149
- 14 Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB et al. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology*, 2002, 59(2): 256—265
- 15 Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D et al. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*, 2002, 43(8): 855—863
- 16 Keene DL, Logan WJ, McAndrews MP et al. A comparison of three functional MRI language paradigms in children. *Epilepsia*, 2000, 41: 193
- 17 Lantz G, Spinelli L, Menendez RG, et al. Localization of distributed sources and comparison with functional fMRI. *Epileptic Disord*, 2001, Special Issue, 45—58
- 18 Chiron C, Hertz-Pannier L. Cerebral imaging in childhood epilepsy: what's new? *Epileptic Disord*, 2001, 3 Spec No 2: S125—36
- 19 Wormann FG. The value of neuroimaging in diagnosis of epilepsy. *Ther Umsch*, 2001, 58(11): 645—649
- 20 Krakow K, Lemieux L, Messina D, et al. Spatio — temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG — triggered functional fMRI. *Epileptic Disord*, 2001, 3(2): 67—74
- 21 Ishibashi H, Simos PG, Wheless JW, et al. Localization of ictal and interictal bursting epileptogenic activity in focal cortical dysplasia: agreement of magnetoencephalography and electrocorticography. *Neurol Res*, 2002, 24(6): 525—530
- 22 Gaillard WD, Grandin CB, Xu B et al. Developmental aspects of pediatric fMRI: Considerations for image acquisition, analysis and interpretation. *Neuroimage*, 2001, 13: 239—249

(收稿日期: 2002—11—05)