

Automatic segmentation technique combined with neurite orientation dispersion and density imaging for observing volume and microstructure changes of hippocampal subregion in patients with hippocampal sclerosis medial temporal lobe epilepsy

YANG Wenrui¹, WANG Xucong¹, LI Jian¹, YAN Mengnan^{1,2}, LI Jinqin^{1,2},
ZHANG Yanling^{1,2}, CHEN Bing^{1*}

(1. Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

2. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of automatic segmentation technique combined with neurite dispersion and density imaging (NODDI) for displaying volume and microstructure changes of hippocampal subregion in patients with hippocampal sclerosis medial temporal lobe epilepsy (mTLE-HS). **Methods** MRI data of 33 patients with left mTLE-HS (mTLE-HS group) and 35 healthy adults (control group) were retrospectively analyzed. The hippocampal subregions were automatically segmented using FreeSurfer software, the volume of cornu Ammonis (CA) 1, CA2–3, CA4, granulose cell-dentate gyrus (GC-DG) and subiculum were measured, then the NODDI parameters of each subregion were obtained through post-processing. The intra- and inter-groups hippocampal subregion volumes and NODDI parameters were compared, and the correlations of parameters being significantly different with the onset age and disease courses were analyzed. **Results** The volume of hippocampal subregions in mTLE-HS group were all lower than those in control group (all $P < 0.05$). In mTLE-HS group, the neurite density index (NDI) of left CA1 and CA4 subregions were both lower, while the free-water isotropic volume fraction (fiso) of the left CA1 subregion was higher than those of the right side (all $P < 0.05$). The orientation dispersion index (ODI) of left CA1, CA2–3 and CA4 subregions, as well as NDI of left CA1, CA4 and GC-DG subregions in mTLE-HS group were all lower than those in control group (all $P < 0.05$), while fiso of left CA1, GC-DG and subiculum subregions in mTLE-HS group were all higher than those in control group (all $P < 0.05$). The volume of left hippocampal subregions in patients with mTLE-HS were all moderately positively correlated with the onset age ($r = 0.540 - 0.667$, all $P < 0.001$) but weakly negatively correlated with disease courses ($r = -0.492 - -0.386$, all $P < 0.05$). NDI of left CA4 and GC-DG subregions in patients with mTLE-HS were both weakly negatively correlated with disease courses ($r = -0.418, -0.388$, both $P < 0.05$). **Conclusion** Automatic segmentation technique combined with NODDI could be used to display the volume and microstructure changes of mTLE-HS. NDI might be a biomarker of mTLE-HS being sensitive to progressive neuronal damage.

[Keywords] epilepsy, temporal lobe; magnetic resonance imaging; hippocampal; microstructure

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.009

[基金项目] 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2020BEG03026)。

[第一作者] 杨文蕊(1995—),女,宁夏银川人,硕士,医师。研究方向:中枢神经系统疾病影像学诊断。E-mail: 2386056376@qq.com

[通信作者] 陈兵,宁夏医科大学总医院放射科,750004。E-mail: chenbing135501@163.com

[收稿日期] 2023-11-27 **[修回日期]** 2024-03-19

自动分割技术联合神经突方向离散度及密度成像观察海马硬化型内侧颞叶癫痫患者海马亚区体积与微结构改变

杨文蕊¹, 王旭聪¹, 李健¹, 闫梦楠^{1,2}, 李金芹^{1,2}, 张彦玲^{1,2}, 陈兵^{1*}

(1. 宁夏医科大学总医院放射科, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川 750004)

[摘要] 目的 观察自动分割技术联合神经突方向离散度和密度成像(NODDI)显示海马硬化型内侧颞叶癫痫(mTLE-HS)患者海马亚区体积与微结构改变的价值。方法 回顾性分析 33 例左侧 mTLE-HS 患者(mTLE-HS 组)及 35 名健康成人(对照组)的头颅 MRI, 以 FreeSurfer 软件自动分割海马亚区, 测量阿蒙角(CA)1、CA2~3、CA4、颗粒细胞-齿状回(GC-DG)及下托体积, 经后处理获取各亚区 NODDI 参数; 比较组内及组间海马各亚区体积及 NODDI 参数, 分析其间差异有统计学意义者与发病年龄及病程的相关性。结果 mTLE-HS 组左侧海马各亚区体积均低于对照组(P 均 <0.05)。mTLE-HS 组左侧 CA1 及 CA4 亚区神经突密度指数(NDI)低于、而 CA1 亚区各向同性体积分数(fiso)均高于右侧(P 均 <0.05)。mTLE-HS 组左侧 CA1、CA2~3 及 CA4 亚区 ODI, CA1、CA4 及 GC-DG 亚区 NDI 均低于对照组(P 均 <0.05), 而左侧 CA1、GC-DG 及下托亚区 fiso 均高于对照组(P 均 <0.05)。mTLE-HS 左侧海马各亚区体积均与发病年龄呈中度正相关($r=0.540\sim0.667$, P 均 <0.001)而与病程呈低度负相关($r=-0.492\sim-0.386$, P 均 <0.05); 左侧海马 CA4 及 GC-DG 亚区 NDI 均与病程呈低度负相关($r=-0.418, -0.388$, P 均 <0.05)。结论 自动分割技术联合 NODDI 可显示 mTLE-HS 患者海马体积及微结构改变; NDI 可能是评估 mTLE-HS 的较敏感的神经元进行性损伤生物学标志物。

[关键词] 癫痫, 颞叶; 磁共振成像; 海马; 微结构

[中图分类号] R742.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)06-0838-05

内侧颞叶癫痫(medial temporal lobe epilepsy, mTLE)为最常见难治性癫痫; 海马硬化(hippocampal sclerosis, HS)为其常见病理改变, 且严重程度与预后相关^[1-2]。影像学无创评估海马体积与微结构改变、了解神经元损失程度及分布范围对于诊断 mTLE、指导治疗及预测预后至关重要。目前 MR 弥散成像、尤其弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)已可反映海马整体水平微结构改变, 但无法准确模拟灰质弥散水平^[3-4]。新兴神经突方向离散度及密度成像(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)可量化神经突方向与密度, 区分神经突内、神经突外及脑脊液隔室共 3 种组织微结构模型, 同时生成各隔室相关参数, 包括方向离散度指数(orientation dispersion index, ODI)、神经突密度指数(neurite density index, NDI)及各向同性水分子体积分数(free-water isotropic volume fraction, fiso)^[5]。本研究观察自动分割技术联合 NODDI 显示 mTLE-HS 患者海马亚区体积与微结构改变的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2023 年 1 月—11 月宁夏医科大学总医院 33 例左侧 mTLE 伴 HS 患者(mTLE-HS 组), 男 17 例、女 16 例, 年龄 18~59 岁、平均(35.0±14.9)岁; 发病年龄 1~54 岁, 病程 0.25~

40 年; 发病频率 0.1~60 次/月, 单次持续时间 5~600 s。纳入标准: ①符合国际抗癫痫联盟诊断标准^[6]; ②年龄 18~60 岁; ③右利手; ④存在颞叶癫痫症状, 且脑电图显示左侧颞叶癫痫波; ⑤MRI 显示海马萎缩和/或呈 T2WI 高信号。排除标准: ①合并神经精神疾病、脑血管病、颅内肿瘤或先天性脑血管畸形; ②颅脑外伤或手术史; ③MR 禁忌证; ④MRI 质量差。同时招募 35 名年龄、性别相匹配的右利手健康成人作为对照组, 男 15 名、女 20 名, 年龄 18~55 岁、平均(32.1±12.4)岁。本研究经院伦理委员会批准(KYLL-2023-0478), 受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa Architect 3.0T MR 仪, 48 通道头部线圈。嘱受试者仰卧, 常规行颅脑轴位 T1W、T2W、T2-液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列及斜冠状位 T2W 扫描; 之后以 T1 加权三维磁化强度预备梯度回波(T1 weighted three-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, T1 3D-MPRAGE)序列采集薄层结构像, 参数: TR 7.7 ms, TE 3.1 ms, 体素 1 mm×1 mm×1 mm, 层厚 1.0 mm。以自旋回波平面成像采集 NODDI 数据, 参数: TR 5 763 ms, TE 90 ms, 体素 1.8 mm×1.8 mm×1.8 mm, 层厚 2.0 mm, 层间距 0, 扫描层数 65, 扫描时

间 11 min 49 s, 于 20、40 及 60 个各向同性弥散梯度方向分别以 b 值为 1 000、1 800 及 2 500 s/mm² 进行采集, 同时获得反向相位编码 b=0 图像, 扫描过程中进行设备畸变校正。

1.3 处理图像 由 2 名具有 10 年工作经验的放射科医师独立阅片, 删除运动伪影较大或 MRI 信号不均匀者。采用 FreeSurfer 软件包自动分割海马亚区, 包括阿蒙角(cornu Ammonis, CA)1、CA2~3、CA4、颗粒细胞-齿状回(granulose cell-dentate gyrus, GC-DG)及下托, 测量各亚区体积。以 MRtrix3 软件包对 NODDI 图像进行去噪, 生成并调整脑掩膜后生成 NODDI 指标图, 包括 ODI、NDI 和 fiso 图, 计算海马各亚区 NODDI 参数; 利用 ITK-SNAP 软件将 NODDI 指标图、结构像及海马各亚区进行叠加, 于海马亚区水平测量各体积内 NODDI 参数值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料, 行配对或独立样本 t 检验; 以中位数(上下四分位数)表示偏态分布计量资料, 行 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 检验。以 χ^2 检验比较计数资料。对照组双侧海马各亚区 NODDI 参数差异均无统计学意义, 故以左、右侧平均值作为结

果。以 Pearson 或 Spearman 相关分析观察 mTLE-HS 组左侧海马亚区体积/NODDI 参数值与发病年龄及病程的相关性: $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $0 < |r| < 0.3$ 为弱相关。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 2 组患者年龄、性别差异均无统计学意义($t=0.909, \chi^2=0.235, P$ 均 >0.05)。

2.2 海马亚区体积 mTLE-HS 组左侧(即患侧)海马各亚区体积均低于对照组(P 均 <0.05), 而组间右侧海马各亚区体积差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。对照组除下托外, 左侧海马各亚区体积均小于右侧(P 均 <0.05)。见表 1。

2.3 NODDI 参数 mTLE-HS 组左侧 CA1 及 CA4 亚区 NDI 低于、而 CA1 亚区 fiso 高于右侧(P 均 <0.05)。mTLE-HS 组左侧 CA1、CA2~3 及 CA4 亚区 ODI, CA1、CA4 及 GC-DG 亚区 NDI 均低于对照组, 而左侧 CA1、GC-DG 及下托亚区 fiso 均高于对照组(P 均 <0.05)。mTLE-HS 组右侧 GC-DG 及下托亚区 fiso 均高于对照组(P 均 <0.01)。见表 2 及图 1。

表 1 33 例左侧 mTLE-HS 患者与 35 名健康成人海马各亚区体积比较(mm³)

组别	侧别	CA1	CA2~3	CA4	GC-DG	下托
mTLE-HS 组 (n=33)	左侧	265.08±78.43	86.90±29.59	103.00±34.22	118.05±38.25	188.23±52.35
	右侧	330.87±59.94	110.44±23.14	125.13±23.14	143.70±26.44	216.53±35.10
对照组 (n=35)	左侧	310.82±34.01	98.64±13.47	121.71±11.91	140.35±13.70	225.30±40.00
	右侧	342.91±46.55	112.24±14.03	129.04±13.01	148.41±15.71	225.02±25.40
	t 值*	-2.485	-2.178	-1.994	-2.362	-2.620
	P 值*	0.013	0.029	0.046	0.018	0.009
	t 值#	-0.828	-0.227	-0.706	-0.669	-1.074
	P 值#	0.408	0.820	0.480	0.504	0.283
	t 值▲	-4.553	-5.061	-4.553	-4.652	-1.851
	P 值▲	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.064

注: * :组间左侧比较; # :组间右侧比较; ▲ :对照组内左、右侧比较

表 2 33 例左侧 mTLE-HS 患者与 35 名健康成人海马各亚区 NODDI 参数比较

组别	侧别	ODI				
		CA1	CA2~3	CA4	GC-DG	下托
mTLE-HS 组	左侧	0.45(0.40, 0.48)	0.41(0.34, 0.45)	0.43(0.35, 0.47)	0.43(0.38, 0.47)	0.43(0.35, 0.48)
	右侧	0.46(0.42, 0.48)	0.41(0.38, 0.47)	0.44(0.41, 0.49)	0.43(0.41, 0.47)	0.44(0.36, 0.48)
对照组		0.48(0.44, 0.49)	0.47(0.42, 0.49)	0.47(0.40, 0.51)	0.47(0.41, 0.49)	0.44(0.36, 0.46)
	Z 值*	-1.796	-0.938	-1.563	-0.938	-0.277
	P 值*	0.073	0.348	0.118	0.348	0.782
	Z 值#	-2.006	-2.669	-2.104	-1.245	-0.117
	P 值#	0.045	0.008	0.035	0.213	0.907
	Z 值▲	-1.000	-1.779	-1.104	-0.920	-0.313
	P 值▲	0.317	0.075	0.269	0.357	0.754

组别	侧别	NDI				
		CA1	CA2~3	CA4	GC-DG	下托
mTLE-HS 组	左侧	0.31(0.29,0.35)	0.33(0.25,0.36)	0.35(0.27,0.39)	0.35(0.30,0.38)	0.38(0.34,0.44)
	右侧	0.35(0.31,0.38)	0.36(0.27,0.40)	0.38(0.30,0.42)	0.36(0.31,0.39)	0.38(0.36,0.43)
对照组		0.35(0.33,0.38)	0.34(0.31,0.37)	0.36(0.34,0.41)	0.37(0.34,0.42)	0.42(0.38,0.44)
	Z 值*	-2.234	-1.117	-2.117	-1.412	-0.152
	P 值*	0.026	0.264	0.034	0.158	0.879
	Z 值#	-3.601	-1.273	-2.362	-2.822	-1.724
	P 值#	<0.001	0.076	0.018	0.005	0.085
	Z 值▲	-0.669	-0.534	-0.356	-1.258	-1.920
	P 值▲	0.504	0.593	0.722	0.208	0.055

组别	侧别	fiso				
		CA1	CA2~3	CA4	GC-DG	下托
mTLE-HS 组	左侧	0.24(0.18,0.28)	0.22(0.11,0.33)	0.11(0.74,0.26)	0.15(0.11,0.23)	0.12(0.07,0.20)
	右侧	0.16(0.12,0.20)	0.19(0.11,0.27)	0.12(0.75,0.16)	0.15(0.13,0.20)	0.10(0.14,0.08)
对照组		0.15(0.11,0.17)	0.16(0.08,0.26)	0.08(0.06,0.12)	0.11(0.94,0.16)	0.07(0.06,0.10)
	Z 值*	3.475	1.662	1.581	0.902	0.786
	P 值*	0.001	0.097	0.114	0.367	0.432
	Z 值#	4.393	1.307	1.675	2.098	2.976
	P 值#	<0.001	0.191	0.094	0.036	0.003
	Z 值▲	1.288	0.890	1.663	2.675	3.000
	P 值▲	0.198	0.374	0.096	0.007	0.003

注：*：mTLE-HS 组内左、右侧比较；#：mTLE-HS 组左侧与对照组比较；▲：mTLE-HS 组右侧与对照组比较

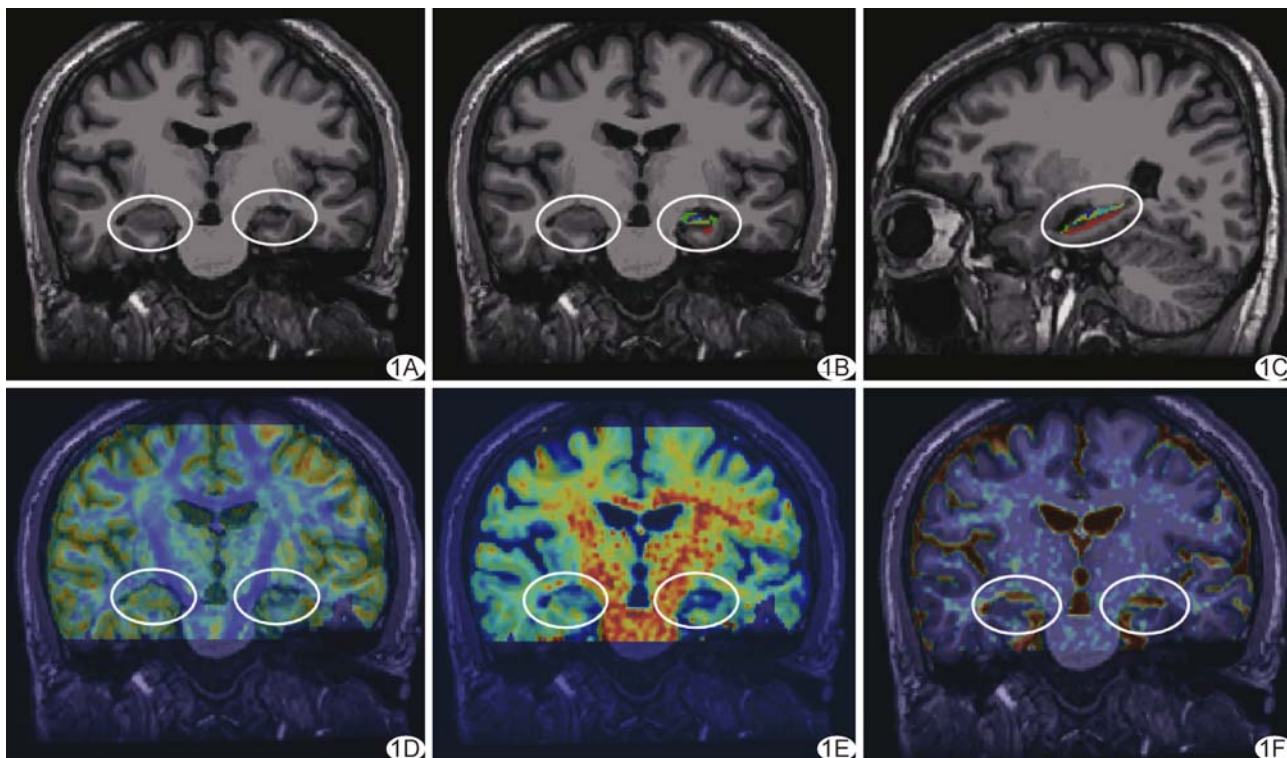


图 1 患者女, 22 岁, 左侧 mTLE-HS, 病程 10 年 A. 冠状位 T1 3D-MPRAGE 图左侧海马体积较右侧缩小, 指状突起扁平; B, C. 冠状位 (B) 及矢状位 (C) T1 3D-MPRAGE 图分割海马亚区示意图; D, E. ODI 图 (D) 及 NDI 图 (E) 示左侧海马 ODI 及 NDI 均低于右侧; F. fiso 图 (F) 示左侧海马 fiso 高于右侧 (圈内为海马所在位置)

2.4 相关性分析 mTLE-HS 左侧海马各亚区体积均与发病年龄呈中度正相关 ($r = 0.589, 0.540, 0.618, 0.583, 0.667, P$ 均 < 0.001) 而与病程均呈低度负相关 ($r = -0.396, -0.386, -0.469, -0.407, -0.492, P$ 均 $<$

0.05);左侧海马 CA4 及 GC-DG 亚区 NDI 值均与病程呈低度负相关($r=-0.418, -0.388, P$ 均 <0.05)。

3 讨论

海马位于内侧颞叶,可根据结构及功能不同而分为不同亚区;海马硬化主要病理改变为神经元丢失及胶质细胞增生。本研究基于自动分割技术观察 mTLE-HS 海马亚区体积变化,因健康成人双侧海马各亚区体积存在差异^[7],故仅纳入左侧 mTLE-HS 患者;结果显示,mTLE-HS 组左侧海马各亚区体积均低于对照组,而组间右侧海马各亚区体积均无明显差异。

PAI 等^[8]基于 7.0T MRI 发现 mTLE 患者海马亚区萎缩程度存在差异,且随病程延长,各亚区体积萎缩不对称指数升高。本研究结果显示,mTLE-HS 左侧海马各亚区体积均与发病年龄呈中度正相关而与病程呈低度负相关,即 mTLE-HS 发病越早、病程越长,海马亚区体积缩小越明显,支持 PAI 等^[8]的结论;提示通过头颅 MR 检查及早发现海马体积缩小对于诊断 mTLE-HS 及改善预后至关重要。

多室成像模型可用于直接观察组织病理学改变,使研究海马微结构成为可能^[9]。既往研究^[10]采用纤维束示踪、空间统计方法观察单侧 TLE 患者脑区微结构改变,发现患侧颞叶部分区域 ODI 及 NDI 明显减低,以海马区为著。本研究基于 NODDI 进一步分析单侧 mTLE-HS 患者海马亚区微结构改变,发现 mTLE-HS 患侧海马 CA1、CA2-3 及 CA4 亚区 ODI 减低,提示 mTLE-HS 患者 ODI 显著差异区主要位于海马角。fiso 代表自由扩散的水分子体积分数^[11],可在一定程度上反映宏观体积;而 NDI 反映神经元密度。本研究 mTLE-HS 组患侧 CA1 亚区 fiso 显著高于健侧,且患侧 CA1、GC-DG 及下托亚区 fiso 均高于对照组,提示上述亚区可能细胞萎缩、变性更为严重;而患侧海马 CA1 及 CA4 亚区 NDI 减低的原因可能在于上述亚区存在轴突损失或密度降低,与既往研究结果相似^[12]。

本研究发现左侧海马 CA4 及 GC-DG 亚区 NDI 值均与病程呈低度负相关,提示 mTLE-HS 患者神经突密度可随病程延长而逐渐减低,支持 HS 并非静态改变、更可能为癫痫对海马结构反复影响所致,而 NDI 可能是 mTLE-HS 的较为敏感的神经元进行性损伤生物学标志物,有待未来深入探索。

综上,利用自动分割技术联合 NODDI 可显示 mTLE-HS 患者海马体积及微结构改变;NDI 可能是评估 mTLE-HS 的较敏感的神经元进行性损伤生物学标志物。但本研究仅纳入单侧 mTLE-HS 患者,样

本量有限,无法体现广泛性癫痫对 HS 的影响,且缺乏与病理结果对比,有待后续加以完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:杨文蕊撰写和修改文章;王旭聪、李健和闫梦楠研究实施;李金芹、张彦玲图像处理和分析;陈兵审阅文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] 张超,陈楠,李坤成.内侧颞叶癫痫脑微结构变化磁共振研究进展[J].中国医学影像技术,2016,32(8):1290-1293.
- [2] RODDY D W, FARRELL C, DOOLIN K, et al. The hippocampus in depression: More than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression[J]. Biol Psychiatry, 2019,85(6):487-497.
- [3] JOHNSON G W, CAI L Y, NARASIMHAN S, et al. Temporal lobe epilepsy lateralisation and surgical outcome prediction using diffusion imaging[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(6):599-608.
- [4] 付修威,吴巧玲,雒媛,等.神经突方向离散度和密度成像对遗忘型轻度认知障碍脑白质微结构的研究[J].临床放射学杂志,2020,39(3):461-465.
- [5] ANDICA C, KAMAGATA K, HATANO T, et al. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2020,52(6):1620-1636.
- [6] FISHER R S. The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017 [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017,17(6):48.
- [7] 张泽寅,梁佩鹏,王颖,等.高分辨 MRI 测量中国健康成人海马及其亚区体积[J].中国医学影像技术,2021,37(2):169-173.
- [8] PAI A, MARCUSE L V, ALPER J, et al. Detection of hippocampal subfield asymmetry at 7T with automated segmentation in epilepsy patients with normal clinical strength MRIs[J]. Front Neurol, 2021,12:682615.
- [9] RADHAKRISHNAN H, STARK S M, STARK C E L. Microstructural alterations in hippocampal subfields mediate age-related memory decline in humans [J]. Front Aging Neurosci, 2020,12:94.
- [10] SONE D, SATO N, OTA M, et al. Abnormal neurite density and orientation dispersion in unilateral temporal lobe epilepsy detected by advanced diffusion imaging [J]. NeuroImage Clin, 2018,20:772-782.
- [11] MERLUZZI A P, DEAN D C 3rd, ADLURU N, et al. Age-dependent differences in brain tissue microstructure assessed with neurite orientation dispersion and density imaging [J]. Neurobiol Aging, 2016,43:79-88.
- [12] GIACHETTI I, PADELLI F, AQUINO D, et al. Role of NODDI in the MRI characterization of hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy: Clinico-histopathologic correlations[J]. Neurology, 2022,98(17):e1771-e1782.