

基于多模态影像的难治性颞叶癫痫分型研究

崔娅¹, 黄慧¹, 张淼², 袁思宇¹, 蔡冰洋¹, 李纪伟¹, 刘伟³, 罗洁¹

(1. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院功能神经外科, 上海 200025)

【摘要】 约 1/4 的难治性颞叶癫痫患者的发作无法通过常规前颞叶切除术得到有效控制, 这可能是因为疾病存在多种复杂的亚型, 且部分亚型涉及颞叶外的脑区病变。基于多模态脑影像特征, 使用隐含狄利克雷分布模型可以估计潜在疾病因子及各因子在患者大脑内的表达程度, 有助于个体精准分型。该研究通过 PET/MR 同步一体扫描仪采集了 86 名难治性颞叶癫痫患者的 T1 加权影像和 FDG PET 影像, 并采集了 39 名健康志愿者的 T1 加权影像和 36 名健康志愿者的 FDG PET 影像作为对照。该研究提取与癫痫病理相关的灰质体积和葡萄糖摄取值, 使用隐含狄利克雷分布进行分型, 将疾病因子的数量分别设为 3、4、5, 进行多次实验, 并对四因子模型中的各疾病因子与临床指标之间的关系进行统计分析。研究发现, 选取不同数量的疾病因子进行分型时得到的结果具有一定的相似性。在四因子模型中存在与病灶偏侧性、癫痫发作年限和认知能力显著相关 ($P < 0.05$) 的疾病因子。该研究对颞叶癫痫分型具有一定的参考价值。

【关键词】 难治性颞叶癫痫; 隐含狄利克雷分布; 疾病分型

【中图分类号】 R742.1

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242(2022)04-0188-11

Research on Subtypes of Refractory Temporal Lobe Epilepsy Based on Multi-model Images

CUI Ya¹, HUANG Hui¹, ZHANG Miao², YUAN Siyu¹, CAI Bingyang¹, LI Jiwei¹,
LIU Wei³, LUO Jie¹

(1. College of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 3. Department of Functional Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 One-quarter of patients with refractory temporal lobe epilepsy cannot be effectively controlled by conventional anterior temporal lobectomy, which may be due to the existence of a variety of complex disease's subtypes, and some subtypes involve brain lesions outside the temporal lobe. Based on the characteristics of multi-modal brain imaging, using Latent Dirichlet Allocation model can estimate the potential disease factors and the probability of each factor in the brain of patients, which is conducive to the accurate classification of individuals. 86 refractory temporal lobe epilepsy patients were recruited and were scanned with a hybrid PET/MR scanner to collect T1-weighted images and FDG PET images. 39 healthy volunteers with T1-weighted images and 36 healthy volunteers with FDG PET images were also recruited as controls. In this study, the gray matter volume and glucose uptake values were extracted, and the Latent Dirichlet Allocation was used for typing. The number of disease factors was set as 3, 4 and 5 respectively for multiple experiments. Then a four-factor model was used to statistically analyze the relationship between disease factors and clinical

收稿日期: 2022-11-27

作者简介: 崔娅 (2001—), 女, 重庆市人, 硕士研究生, 从事神经影像在癫痫疾病中的转化研究

共同通信作者: 刘伟, 男, 医学博士, 电话 (Tel.): 13681886606; E-mail: doctorliuwei@163.com;

罗洁, 女, 副教授, 博士生导师, 电话 (Tel.): 13167080578; E-mail: jieluo@sjtu.edu.cn

indicators. It is found that the results obtained by selecting different number of disease factors for classification had certain similarity. In the four-factor model, there were disease factors that were significantly related to the laterality of lesions, disease duration and cognitive ability ($P < 0.05$). This research has reference value for the classification of temporal lobe epilepsy.

【Key words】Refractory Temporal Lobe Epilepsy; Latent Dirichlet Allocation; Disease Classification

1 引言

颞叶癫痫 (Temporal Lobe Epilepsy, TLE) 是一种常见的药物难治性癫痫, 其主要病理特征为海马硬化。TLE 的主要治疗方案是通过手术切除病灶区, 如前颞叶切除手术、选择性杏仁核海马切除手术和大脑半球切除手术等^[1]。研究指出, 与药物治疗相比, 接受外科手术的 TLE 患者在治愈率、术后生活质量等方面有显著的提高^[1]。然而, 在 TLE 患者个体间, 术后结果存在明显差异, 大约有 1/4 的 TLE 患者的术后恢复情况并不理想^[2]。这可能是因为 TLE 患者的病灶区存在个体差异, 而病灶切除的完整程度直接影响着术后恢复情况^[3]。

目前, 关于 TLE 的脑影像研究表明, TLE 患者的大脑结构异常延伸到海马体以外, 涉及邻近的近颞叶结构, 表明导致癫痫发作的病灶区存在多种可能性。在 Bonilha 等的研究中^[4], 使用磁共振影像和颅内脑电图数据证实了部分 TLE 患者中海马外区域存在致病性。其他的利用形态计量学的研究也证明了 TLE 中杏仁核、丘脑等区域的病理异常^[5-7]。在关于 TLE 的脑功能研究中^[8, 9], 发现单侧 TLE 在双侧半球间存在功能连接的变化。这些研究的结果与目前的事实是一致的, 即部分 TLE 患者在完全切除病灶侧的海马后仍持续发作癫痫。也有研究表明, TLE 的手术结果与病灶区切除的完整程度直接相关^[3], 对于不同类型的 TLE, 不同的切除手术方案可能会得到不同的手术结果^[10-14]。因此, 对 TLE 进行分型研究是有必要的, 有助于对 TLE 患者进行更充分的术前诊断, 是实现精准个体化治疗的关键步骤, 具有临床意义。

在复杂疾病的分型研究中, 基于机器学习的数据挖掘技术被广泛应用^[15]。Bernhardt 等^[16]通过 MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁共振成像) 表面形态计量学方法提取了 TLE 患者的海马、杏仁核和内嗅皮质等形态特征轮廓, 利用聚类技术将 TLE 患者分成四类, 各类别中具有不同

的内侧颞叶萎缩模式, 研究发现不同类别的手术结果具有较大差别, 并且基于类别的术后预测准确率也得到了提高。根据认知特征 (如语言和言语记忆的受损模式) 可以将 TLE 患者分为不同的亚型^[17], 并且发现各类型中存在脑白质网络异常的不同模式。在最近的研究中^[18, 19], 使用了隐含狄利克雷分布从代表疾病因素全脑模式的 MRI 特征中估计多变量关系, 并量化疾病因子在每个 TLE 患者中的共同表达程度, 据此可以评估每个 TLE 患者中可观察到的和不可观察到的异常模式的共同表达。该方法解决了这样一个问题——疾病可能并不是由单一病理过程决定的, 而是由多个相互作用的病理过程共同决定的^[18-20], 因此目前主流的“一刀切”群体层面分析方法并不能很好地解释大脑神经疾病的复杂性和个体间差异。在该研究中使用了疾病因子的数据驱动分析, 为个体间变异的连续性提供了一种新的评估方式, 这可能是未来疾病亚型研究的一个重要方向。

前期的脑影像研究表明, T1^[21, 22]、FDG PET^[23-25]的影像特征可以反映癫痫病灶区异常, 并且已有研究证实 TLE 存在多个病灶区, 部分 TLE 患者的病变分布涉及颞叶外脑区。此外, 由于复杂的癫痫病理, 单一的影像特征无法精准预测患者的临床表现^[26-28]。例如, 对于磁共振阴性颞叶癫痫, 利用常规结构 MRI 很难观察到其致病性病变, 但结合 FDG PET、颅内脑电图能够帮助病灶区定位, 具体而言, FDG PET 能够给出其病灶区的异常代谢信息, 脑电图能够给出病灶区的异常电生理活动。因此依据多模态脑影像特征对 TLE 分型有助于个体精准治疗。在本研究中, 基于 T1 加权磁共振和 FDG PET 两种模态的影像特征, 利用隐含狄利克雷分布模型^[29]估计潜在疾病因子及各因子在 TLE 患者体内的表达程度, 以进行难治性 TLE 的亚型研究, 并对分型结果进行统计学分析, 从而对 TLE 患者进行个性化诊断, 实现精准医疗。

2 材料和方法

2.1 实验数据的收集

本研究采用回溯性研究方法,采集并整理了 86 名在 2018 年 8 月到 2021 年 6 月期间到上海交通大学医学院附属瑞金医院(以下简称瑞金医院)进行检查的 TLE 患者和 39 名健康志愿者的临床数据,包括性别、年龄、癫痫发作年龄、癫痫发作年限和癫痫发作频率,详细信息见表 1。本研究还采集了 86 名 TLE 患者和 39 名健康志愿者的 T1 加权影像,其中 86 名 TLE 患者和 36 名健康志愿者同时采集到 FDG PET 影像。在 86 名 TLE 患者中,共收集到 72 人的发作频率信息、56 人的术后结果信息(术后随

访时间大于 1 年)和 21 人的认知分数信息(通过蒙特利尔认知评估量表对认知能力进行评分得到)。

MRI 和 FDG PET 影像数据均在瑞金医院核医学科的西门子 PET/MR 同步一体扫描仪(型号:Biograph mMR)上采集,包括 T1 加权的结构图像(使用 MPRAGE 序列,分辨率为 $0.5 \times 0.5 \times 1.0 \text{ mm}^3$, TR/TE/TI 1900/2.44/900 ms, FOV $250 \times 250 \text{ mm}$, 192 个切片)、18F-FDG PET 图像(静脉注射 18F-FDG,剂量为 $184.8 \pm 29.0 \text{ MBq}$,注射后 30 ~ 50 分钟开始扫描)。本研究通过瑞金医院内部审核伦理委员会批准,并且获得了所有参与者的书面知情同意书。

表 1 本研究受试者的详细信息
Tab. 1 Details of subjects in this study

临床信息	TLE 患者组		健康对照组	P 值	
	LTLE	RTLE		LTLE vs 对照	RTLE vs 对照
性别(男/女)	26 人/22 人	23 人/15 人	21 人/18 人	0.972	0.498
年龄(岁)	28.6 ± 9.3	28.0 ± 10.5	38.5 ± 13.9	< 0.05	< 0.05
癫痫发作年龄(岁)	18.3 ± 9.5	15.7 ± 9.6	—	—	—
癫痫发作年限(年)	10.1 ± 8.8	12.7 ± 10.8	—	—	—
癫痫发作频率(次/年)	$39.8 \pm 60.1 (n=38)$	$84.8 \pm 104.1 (n=34)$	—	—	—
认知分数(总分 30 分)	$21.6 \pm 4.9 (n=9)$	$25.7 \pm 3.4 (n=12)$	—	—	—
Engel I / Engel II - IV	18 人/13 人	15 人/10 人	—	—	—

表中包含受试者性别和术后结果的统计人数,以及受试者年龄、癫痫发作年龄、癫痫发作年限、癫痫发作频率和认知分数的均值 \pm 标准偏差。LTLE:左侧颞叶癫痫;RTLE 表示右侧颞叶癫痫;Engel 等级表示术后结果,其中 Engel I 表示手术结果较好,Engel II-IV 表示手术结果较差。
The table contains the statistics of subject gender and postoperative results, as well as the mean \pm standard deviation of subject age, seizure age, seizure years, seizure frequency and cognitive score. LTLE indicates left-side temporal lobe epilepsy; RTLE indicates right-side temporal lobe epilepsy; Engel level indicates the postoperative results, of which Engel I indicates a good surgical result, and Engel II - IV indicates as a poor surgical result.

2.2 图像预处理

实验中采集的 MRI 原始图像为 DICOM 格式的,在预处理之前需要使用 Linux 系统下的 dcm2niix 命令将 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式,这是一个可以广泛被医学成像平台读取的常用格式。

2.2.1 T1 加权图像的预处理

在对原始图像进行 AC-PC (Anterior Commissure-Posterior Commissure) 线的校正后,使用 VBM (Voxel-Based Morphometry) 分析技术^[30]对图像进行图像配准和分割,得到灰质图像。本研究使用统计分析软件 SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12) 中的 CAT12 工具箱进行图像的预处理分割。首先,基于 CAT12 工具箱给定的默认模板,将图像分割为灰质和白质,然后将分割后的图像配准到蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 标准空间,之后再对图像进行调制和平滑。需要注意的是,在 CAT12 工具箱中,

使用的是工具箱中的默认模板,这与本研究中的受试者群体可能存在一定的差异,使用默认模板对本研究中的受试者群体进行空间标准化和分割时可能不准确。为了减小误差,本研究利用健康对照组 ($n=39$) 的 T1 加权磁共振图像创建了一个新的特定模板。在分割完成后,将 RTLE 患者的 T1 加权磁共振图像进行左右脑翻转,保持 LTLE 患者的分割图像不变,使所有 TLE 患者的病灶区位于同一侧。

经过以上预处理可以得到在同一标准空间下所有受试者的灰质图像中各体素的强度值,该值与体素位置的灰质体积大小有关,可以反映图像的萎缩程度。将健康对照组的图像体素值作为参考,对 TLE 患者的灰质图像体素值进行 z-score 标准化处理,z 分数小于零意味着 TLE 患者的体积小于健康对照组的平均水平,即出现了体积的萎缩。将大于零的 z 分数设置为零,即认为该空间位置不存在体积的萎缩。将 z 分数乘以 -10 并四舍五入到整数,

正值越大表明体积萎缩程度越高。最后,对无关变量(年龄和性别)进行回归。

2.2.2 FDG PET 图像的预处理

本研究使用 ANTs (Advanced Normalization Tools) 进行 FDG PET 图像的配准。在对 FDG PET 图像进行配准时,需要以个体结构像 T1 图像为参考,先将个体功能像配准到 T1 图像中,再根据 T1 图像与 MNI 标准模板的映射关系(将 T1 配准到 MNI 空间时产生的变形场)将个体功能像配准到 MNI 空间中,最后对图像进行平滑和左右脑翻转。

经过以上预处理可以得到在同一标准空间下所有受试者的 FDG PET 图像中各体素的强度值,该值代表体素位置的葡萄糖代谢水平。之后,对体素值进行 z-score 标准化处理(处理方法与 T1 模态的一致),体素值越大代表代谢能力越低。

2.2.3 分型方法

本研究将隐含狄利克雷分布(Latent Dirichlet Allocation, LDA)模型^[29]映射到分型实验中,进行 TLE 分型研究。将 TLE 患者视作“文档”,将潜在疾病因子视作“主题”,将 T1 加权图像、18F-FDG PET 两种模态影像中提取的代表病理信息的体素值视为“单词”^[19]。LDA 模型假设一个文档是按照字典单词出现在文档中的次数进行总结的,由于字典单词对应于图像的体素,单词出现的次数对应于体素值的大小,因此可以利用 TLE 的基于体素值的特征实现分型研究。通过 LDA 模型对 TLE 患者中潜在疾病因子进行编码,得到 TLE 患者中的疾病因子分布情况,以及各疾病因子中影像特征的分布情况,从而达到分型目的。通过这种方法,每个 TLE 患者体内都能表达一个或多个不同程度的疾病因子 $[P(\text{疾病因子}|\text{TLE 患者})]$,每个疾病因子都能与多个体素相关 $[P(\text{体素}|\text{疾病因子})]$,如图 1 所示。

本研究将(同时采集到 T1、FDG PET 两种模态的)86 名 TLE 患者和 36 名健康志愿者的 T1、FDG PET 两种模态的基于体素的特征值并联后放入 LDA 模型。在进行分型实验之前,需要提前设定主题个数 K (潜在疾病因子个数)和狄利克雷分布的超参数 α 、 β 。这里将 K 值分别取 3、4、5 进行实验,以对分层模式进行分析。此外,根据经验,选择 α 为 $50/K$ 、 β 为 0.01^[19]。

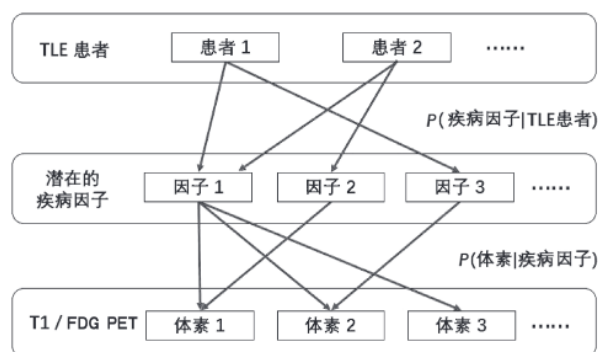


图 1 TLE 患者、潜在疾病因子及 T1/FDG PET 影像中基于体素的特征构成的 LDA 模型框架^[19]

Fig.1 The LDA model framework for TLE patients, underlying disease factors, and voxel-based features in T1/FDG PET images

将 T1、FDG PET 两种模态的基于体素的特征值放入 LDA 模型后,可以估计出 K 个“主题”, K 个“主题”代表将疾病分成了 K 种病理程度(将其称为 K 个疾病因子),并得出特定的疾病因子在特定空间位置与病理(萎缩、葡萄糖代谢降低)相关的概率 $P(\text{体素}|\text{疾病因子})$,以及 TLE 患者个体表达每个疾病因子的概率 $P(\text{疾病因子}|\text{患者})$ 。由于结合了两种模态,因此需要将结果拆开,分别提取出两个模态中的 $P(\text{体素}|\text{疾病因子})$ 。之后,将疾病因子中的 $P(\text{体素}|\text{疾病因子})$ 可视化地分布覆盖到 MNI 标准模板上。为进一步分析,本研究使用 AAL (Anatomical Automatic Labeling) 模板提取了 13 个感兴趣脑区的平均体素概率值,即对于每个脑区结构,平均其所有体素的 $P(\text{体素}|\text{疾病因子})$,作为特定疾病因子与该脑区异常相关的概率,再将感兴趣脑区的概率值以柱状图的形式直观地展示出来。

2.2.4 统计分析

在得到 K 个疾病因子后,进一步对各疾病因子与 TLE 偏侧性、癫痫发作年限、癫痫发作频率、术后结果、认知能力之间的关系进行统计分析(有关临床特征的具体信息见表 1)。在前期调研中发现,目前 TLE 的分型研究大多分为四类^[16, 18],考虑到这一点,本研究主要对四因子模型的结果进行统计分析。

使用 Spearman 相关性分析方法对癫痫发作年限、癫痫发作频率和认知分数进行统计分析,使

用 Mann-Whitney U 检验方法对病灶偏侧性和术后结果进行统计分析。根据病灶偏侧性可将 TLE 患者分为 LTLE 和 RTLE 两组。对于术后结果, 根据 Engle 分数将 TLE 患者分为手术结果较好组 (Engel I) 和手术结果较差组 (Engel II - IV)。

3 结果

3.1 分型结果

图 2 中, 将分型后的各疾病因子中的 P (体素 | 疾病因子) 可视化地分布覆盖到 MNI 标准模板上。图 3 所示为提取的 13 个感兴趣脑区的平均体素概率值。

当 $K=3$ 时, 疾病因子 1 在 T1 模态中表现出病灶两侧的感兴趣脑区的显著性萎缩, 其中病灶同侧的异常程度普遍高于病灶对侧, 在 FDG PET 模态中表现为病灶同侧的海马、杏仁核、丘脑、颞极区域的显著性低代谢, 因此可将疾病因子 1 视为“双侧弥散性严重萎缩、显著性单侧低代谢”; 对于疾病因子 2, T1 模态中病灶同侧的海马、杏仁核和颞极表现出较显著性萎缩异常, FDG PET 模态中病灶双侧的所有感兴趣脑区具有显著性低代谢异常, 其中病灶同侧的低代谢异常程度普遍高于病灶对侧, 可将疾病因子 2 看作“单侧显著性萎缩、双侧弥散性严重低代谢”; 对于疾病因子 3, T1 模态中病灶双侧的颞叶区表现出较显著性萎缩, FDG PET 模态中除病灶同侧的丘脑区出现较显著性低代谢异常外, 其余脑区没有显著性代谢异常, 可将疾病因子 3 看作“双侧颞叶萎缩、双侧弥散性轻微低代谢”。

当 $K=4$ 时, 疾病因子 1 与 $K=3$ 时的疾病因子 1 类似, 可将其看作“双侧弥散性严重萎缩、显著性单侧低代谢”; 疾病因子 2 表现为“单侧显著性萎缩、双侧弥散性严重低代谢”; 疾病因子 3 表现为“双侧颞叶萎缩、双侧弥散性轻微低代谢”; 疾病因子 4 在 T1 模态中表现为病灶两侧的海马、海马旁回、杏仁核、颞极、颞下回等区域的严重萎缩, 其中病灶同侧的海马旁回、杏仁核和颞极的萎缩程度更为显著, 在 FDG PET 模态中表现为“双侧弥散性严重低代谢”。

当 $K=5$ 时, 疾病因子 1 表现为“双侧弥散性严重萎缩、显著性单侧低代谢”; 疾病因子 2 表现为“双侧弥散性轻微萎缩、双侧弥散性严重低代

谢”; 疾病因子 3 表现为“双侧颞叶萎缩、双侧弥散性轻微低代谢”; 疾病因子 4 与 $K=4$ 时的疾病因子 4 非常相似, 但在 T1 模态中病灶同侧的海马旁回、杏仁核和颞极的萎缩程度表现得更为显著; 疾病因子 5 在 T1 模态中, 病灶两侧的海马、杏仁核、丘脑和颞叶表现出了萎缩异常, 其中病灶同侧的异常更为显著, 在 FDG PET 模态中表现为“显著性单侧低代谢”。

可见, 当取不同的 K 值进行分型时会得到相似的疾病因子, 并且随着 K 值的增大, 会出现新的疾病因子。将 $K=3$ 和 $K=4$ 时得到的结果进行对比, “双侧弥散性严重萎缩、显著性单侧低代谢”“单侧显著性萎缩、双侧弥散性严重低代谢”“双侧颞叶萎缩、双侧弥散性轻微低代谢”这三类疾病因子是类似的。此外, $K=4$ 时的疾病因子 4 是一种不同于以上三种类型的新的疾病因子。同理, 将 $K=4$ 和 $K=5$ 时的结果进行对比也可以得到相同的结论。

图 4 是 TLE 患者个体中疾病因子的共同表达程度, 图 4 中前 48 行表示 LTLE 患者, 后 38 行表示 RTLE 患者。可见, 这种分型方法使大多 TLE 患者都可以同时表达多种疾病因子, 而不是仅仅表达一种疾病因子, 考虑了疾病的复杂性和在个体中存在的连续性。此外, 当 K 取 4 和 5 时, 从总体上可观察到在 LTLE 和 RTLE 两组患者之间存在较明显的差异。这里对取 $K=4$ 时的结果进行观察可得, LTLE 组大部分患者的 P (疾病因子 4 | 患者) 值都很低, 即在该组患者中, 主要表达的是疾病因子 1、疾病因子 2 和疾病因子 3; 而在 RTLE 组患者中, 主要表达的是疾病因子 1、疾病因子 3 和疾病因子 4。因此, 疾病因子 2 和疾病因子 4 可能是与偏侧性相关的疾病因子。从图 3 可以观察到, 在 T1 模态中, 这两类疾病因子的海马、丘脑、颞中回、颞下回区域有较明显的差异, 其中疾病因子 2 在这些区域表现为病灶同侧的萎缩异常高于病灶对侧, 而疾病因子 4 在海马、颞中回、颞下回区域中病灶两侧的萎缩异常是相近的, 丘脑区病灶对侧的萎缩异常高于病灶同侧。在 FDG PET 模态中, 疾病因子 2 在海马、海马旁回、杏仁核、丘脑和颞极区域表现为病灶同侧的低代谢异常高于病灶对侧, 在颞横回区表现为病灶对侧的低代谢异常高于病灶同侧, 而疾病因子 4 在这些区域的表现与疾病因子 2 有所差异。

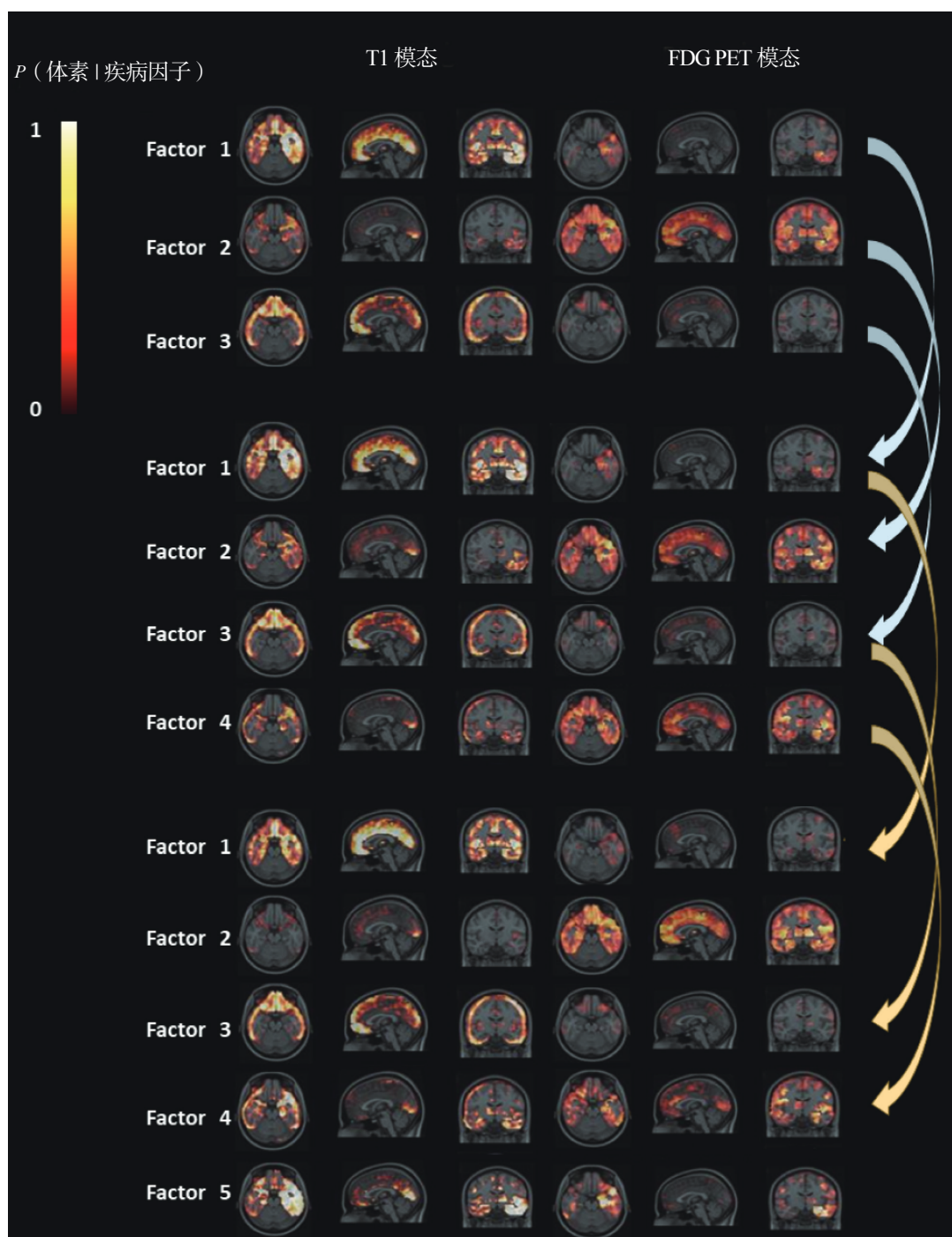
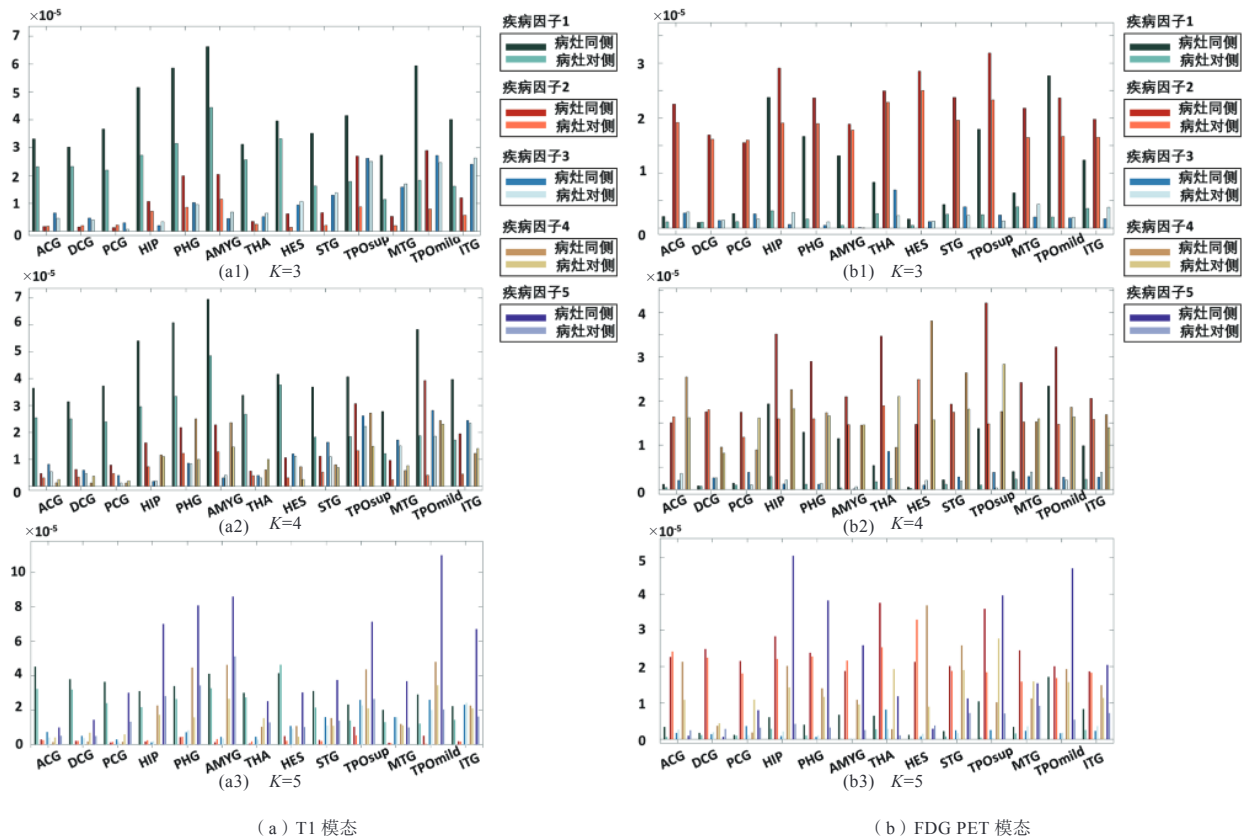


图 2 K 分别取 3、4、5 时的分型结果。左边脑区图表示各疾病因子中脑区结构出现病理异常的概率（T1 模态表示各疾病因子中脑区结构出现萎缩的概率；FDG PET 模态表示各疾病因子中脑区结构出现低代谢异常的概率），明亮的颜色表明疾病因子在该空间位置出现病理异常的可能性更大。右边箭头表示选取不同 K 值时，得到的疾病因子在 T1 模态和 FDG PET 模态中都有相似的表现

Fig.2 The results of classification when the K was set 3, 4 and 5 respectively. The brain area maps show the probability of atrophy of the brain structure in each disease factor (T1 mode represents the probability of atrophy in the brain area structure of each disease factor; FDG PET mode represents the probability of low metabolic abnormalities in the brain area structure of each disease factor), and the bright color indicates that the disease factor is more likely to have pathological abnormalities in this spatial location. The arrows indicate that the disease factors obtained by selecting different K values have similar performance in T1 mode and FDG PET mode



ACG—前扣带和旁扣带脑回; DCG—内侧和旁扣带脑回; PCG—后扣带回; HIP—海马; PHG—海马旁回; AMYG—杏仁核; THA—丘脑; HES—颞横回; STG—颞上回; TPOsup—颞极: 颞上回; MTG—颞中回; TPOmild—颞极: 颞中回; ITG—颞下回

图 3 各疾病因子中提取的 13 个感兴趣脑区的平均体素概率值
Fig.3 Average voxel probability values for 13 brain regions of interest extracted from each disease factor

3.2 统计分析结果

在结合 T1 和 FDG PET 两个模态的影像特征进行分型后, 对各疾病因子与 TLE 偏侧性、癫痫发作年限、癫痫发作频率、术后结果、认知能力

之间的关系进行统计分析, 结果如表 2 所示。结果表明, 疾病因子中偏侧性、癫痫发作年限和认知分数出现了显著性差异。具体而言, RTLE 组患者和 LTLE 组患者在疾病因子 2、疾病因子 3 和疾

表 2 偏侧性、癫痫发作年限、癫痫发作频率、术后结果、认知能力与各疾病因子之间的相关性分析

Tab. 2 Correlation analysis between laterality, seizure years, seizure frequency, postoperative results, cognitive ability and disease factors

	相关显著性				
	偏侧性 (n=86)	癫痫发作年限 (n=86)	癫痫发作频率 (n=72)	术后结果 (n=56)	认知能力 (n=21)
疾病因子 1	0.758(-)	<0.05(-)*	0.057(+)	0.14(+)	0.191(-)
疾病因子 2	< 0.05(+)*	0.978(+)	0.137(-)	0.677(-)	0.347(-)
疾病因子 3	< 0.05(+)*	0.131(+)	0.488(-)	0.108(-)	0.532(-)
疾病因子 4	< 0.05(-)*	0.454(+)	0.862(+)	0.532(-)	< 0.05(+)*

数值后的 (+) 和 (-): 偏侧性 / 术后结果中的 (+) 表示 LTLE 组 / 术后结果好的 TLE 患者表达该疾病因子的概率的均值更高, (-) 表示 LTLE 组 / 术后结果好的 TLE 患者表达该疾病因子的概率的均值更低; 癫痫发作年限 / 癫痫发作频率 / 认知能力中的 (+) 表示该临床指标与疾病因子的相关性为正, (-) 则表示相关性为负。数值后带 *: P 值小于 0.05 表示具有显著性差异。

The (+) and (-) after the value: (+) in the laterality/postoperative results indicates that the LTLE group/patients with good postoperative results have a higher mean probability of the disease factor, and (-) indicates that the LTLE group/TLE patients with good postoperative results have a lower mean probability of the disease factor; the (+) in seizure years/seizure frequency/cognitive ability indicates that the correlation between this clinical indicator and disease factors is positive, and the (-) indicates that the correlation is negative. Value followed by *: P value is less than 0.05 indicates significant difference.

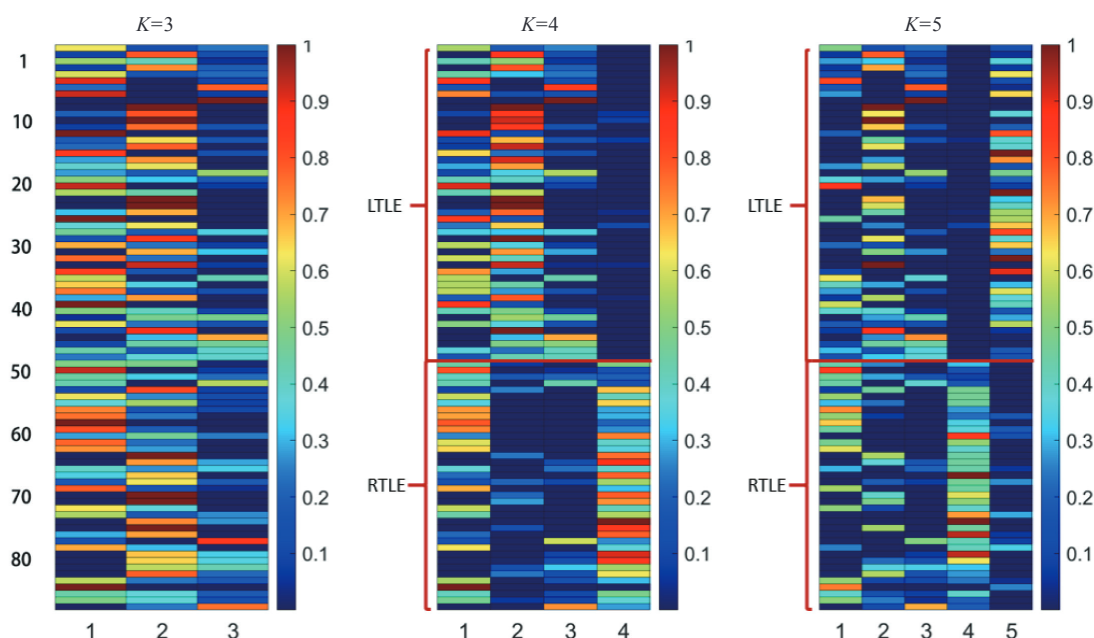


图4 K 分别取 3、4、5 时, 86 名 TLE 患者中各疾病因子的概率 [$P(\text{疾病因子}|\text{TLE 患者})$]。每一行代表一个 TLE 患者, 每一列代表特定的疾病因子。图中的颜色表示 TLE 患者中因子表达的概率 [$P(\text{疾病因子}|\text{TLE 患者})$], 颜色越接近深红色代表概率值越大, 越接近深蓝色代表概率值越小

Fig.4 The probability of each disease factor in 86 TLE patients [$P(\text{disease factor}|\text{TLE patient})$] when the K was set 3, 4 and 5 respectively. Each row represents a TLE patient, and each column represents a specific disease factor. The color in the graph represents the probability of factor expression in the TLE patient [$P(\text{disease factor}|\text{TLE patient})$], where the closer the color to red represents the greater the probability value, and the closer to dark blue represents the probability value the smaller the probability value

病因子 4 中出现了显著性差异 ($P < 0.05$)。为进一步分析, 图 5 展示了两组患者在各疾病因子中的均值。可见, 相比于 RTLE 组患者, LTLE 组患者表达疾病因子 2 和疾病因子 3 的概率显著更高, 但表达疾病因子 4 的概率显著更低。而且, 结合表 2 和图 5 可发现, LTLE 和 RTLE 两组患者在这三类疾病因子中的差异呈现渐进性变化。此外, 癫痫发作年限和认知分数分别与疾病因子 1 和疾病因子 4 显著性相关 ($P < 0.05$)。

4 总结与讨论

本研究基于 T1 加权磁共振和 FDG PET 两种模态影像, 提取出代表病理的影像特征, 并对特征值进行转换, 使 T1 加权磁共振中的体素值代表萎缩程度, FDG PET 模态中的体素值代表代谢能力, 并且体素值越大代表病理程度越大 (萎缩程度越高 / 代谢能力越差), 之后引用了一种新的建模策略——LDA 主题模型进行分型实验, 得到多个疾病因子, 并得出特定的疾病因子在特定空间位置与病理 (萎缩、葡萄糖代谢降低) 相关的概率 $P(\text{体素}|\text{疾病因子})$, 以及 TLE 患者个体表达每个疾

病因子的概率 $P(\text{疾病因子}|\text{TLE 患者})$ 。在该种方法中, 每个疾病因子代表疾病的一种病理程度, 因此与其他使用机器学习进行疾病分型的方法相比^[16, 31, 32], 该种分型方法考虑了 TLE 这种复杂性疾病在个体间变异的连续性, 而不是“一刀切”地进行疾病的亚型分析。

通过选取不同的 K 值进行多次实验发现, 在各分型结果中会出现相似的疾病因子, 且随着 K 值的增大会出现新的疾病因子。这表明, 当选取不同数量的疾病因子进行分型时, 得到的不同结果可能对 TLE 产生不一样的见解。这与之之前使用 LDA 模型对阿尔茨海默病进行分型所得出的结论^[19]是一致的。因此, 在未来的疾病分型研究中, 疾病因子数量 K 的选择是一个非常值得考虑的因素。

在分型结果中 (图 4) 观察到大多数 TLE 患者会主要表达一种疾病因子, 这体现了该方法用于疾病分型后结果的合理性。此外, 结果表明 LTLE 和 RTLE 两组患者之间的疾病因子组成存在较明显的差异。当 $K=4$ 时, LTLE 组患者主要表达的是疾病因子 1、疾病因子 2 和疾病因子 3,

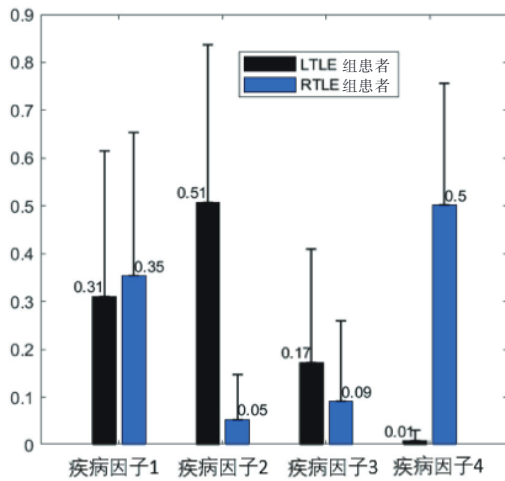


图5 RTLE 和 LTLE 两组患者在各疾病因子中的均值 ± 标准差。
条形图上显示的数据为均值

Fig.5 Mean ± standard deviation of patients in RTLE and LTLE groups in various disease factors. The data displayed on the bar graph is the mean value

RTLE 组患者主要表达的是疾病因子 1、疾病因子 3 和疾病因子 4，这表明疾病因子 2 和疾病因子 4 可能是与偏侧性相关的疾病因子。这与统计分析结果是一致的，即 LTLE 组患者和 RTLE 组患者分别与疾病因子 2 和疾病因子 4 显著相关。此外还发现，TLE 偏侧性与疾病因子 3 也存在显著的相关性，且 LTLE、RTLE 两组患者的差异在疾病因子 2、疾病因子 3 和疾病因子 4 中呈现一种渐进显著性。先前的一项研究^[33]使用形态学方法发现，相比于 LTLE 组患者，RTLE 组患者的对侧丘脑的灰质体积显著减少，这与本研究得到的结果是相符的，即当 $K=4$ 时，相比于 LTLE 组患者，RTLE 组患者主要表达了疾病因子 4，在丘脑区表现为病灶对侧的萎缩异常高于病灶同侧。这些结果表明 RTLE 和 LTLE 两组患者的大脑结构损伤是不对称的^[34, 35]，这可能与 RTLE 和 LTLE 具有不同的神经元网络相关^[36-39]。

在统计分析中发现，癫痫发作年限与 P （疾病因子 1|TLE 患者）呈现显著的负相关，这表明大脑的病理异常与癫痫发作年限相关，且在本研究中， $K=4$ 时的疾病因子 1 可能解释了这种与癫痫发作年限相关的病理异常。先前的一项研究发现^[40]，癫痫发作年限与病灶同侧海马糖代谢之间存在显著的负相关，这与本研究得到的结果是相符的，即从图 3 可以观察到， $K=4$ 时的疾病因子 1

在 FDG PET 模态中表现为病灶同侧的海马、杏仁核、丘脑、颞极区域的显著性低代谢。此外，在其他文献中也发现大脑的另一些病理异常与癫痫发作年限存在相关性。在一项回顾性的研究中^[41]发现，癫痫发作年限与海马硬化 I 型显著相关。关于脑网络的研究证明了 TLE 患者的大脑网络变化与癫痫发作年限相关^[39, 42]，随着癫痫发作持续时间的延长，大脑连接性会降低^[39]。此外，通过统计结果发现，认知能力与 P （疾病因子 4|TLE 患者）呈现显著的正相关，这表明疾病因子 4 可能与 TLE 患者的认知能力障碍^[43]相关。

5 局限性及未来展望

本研究在提前设定参数 K 时，分别选取了 3、4、5 进行分型实验，并且只选取了四因子模型进行统计学分析，这是鉴于以往对于 TLE 分型的研究所考虑的。在之后的研究中，可以考虑选取其他数量的疾病因子做进一步分型研究，并对其他数量的因子模型进行统计学分析。此外，在对分型后的各疾病因子和癫痫发作频率、术后结果之间进行统计分析时没有发现显著性差异的原因，可能在于纳入分型实验的部分 TLE 患者缺少癫痫发作频率和术后结果信息（纳入统计分析的 TLE 患者数量，癫痫发作频率： $n=72$ ；术后结果： $n=56$ ）。

参考文献

- [1] SHENG J Y, LIU S, QIN H J, *et al.* Drug-Resistant Epilepsy and Surgery [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 17-28.
- [2] SPENCER S S. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(6): 375-382.
- [3] BONILHA L, YASUDA C L, RORDEN C, *et al.* Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal lobe epilepsy surgery? [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(3): 571-578.
- [4] BONILHA L, MARTZ G U, GLAZIER S S, *et al.* Subtypes of medial temporal lobe epilepsy: Influence on temporal lobectomy outcomes? [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 1-6.
- [5] SILVA I, LIN K, JACKOWSKI A P, *et al.* Absence of gender effect on amygdala volume in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 501-503.
- [6] BERNHARDT B C, BERNASCONI N, KIM H, *et al.* Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2012, 78(2): 129-136.
- [7] LEE H J, SEO S A, PARK K M. Quantification of thalamic

- nuclei in patients diagnosed with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis [J]. **Neuroradiology**, 2020, 62(2): 185-195.
- [8] SHAH P, BASSETT D S, WISSE L E M, *et al.* Structural and functional asymmetry of medial temporal subregions in unilateral temporal lobe epilepsy: A 7T MRI study [J]. **Hum Brain Mapp**, 2019, 40(8): 2390-2398.
- [9] GONZALEZ H F J, CHAKRAVORTI S, GOODALE S E, *et al.* Thalamic arousal network disturbances in temporal lobe epilepsy and improvement after surgery [J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2019, 90(10): 1109-1116.
- [10] BARBA C, RHEIMS S, MINOTTI L, *et al.* Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures [J]. **Brain**, 2016, 139: 444-451.
- [11] MORITA-SHERMAN M, LOUIS S, VEGH D, *et al.* Outcomes of resections that spare vs remove an MRI-normal hippocampus [J]. **Epilepsia**, 2020, 61(11): 2545-2557.
- [12] HERLIN B, ADAM C, HABERT M O, *et al.* Temporal pole epilepsy surgery-Sparing the hippocampus [J]. **Epilepsia**, 2020, 61(10): E146-E152.
- [13] MACCABEO A, VAN'T KLOOSTER M A, SCHAFT E, *et al.* Spikes and High Frequency Oscillations in Lateral Neocortical Temporal Lobe Epilepsy: Can They Predict the Success Chance of Hippocampus-Sparing Resections? [J]. **Front Neurol**, 2022, 13:797075.
- [14] GLEICHGERRCHT E, DRANE D L, KELLER S S, *et al.* Association Between Anatomical Location of Surgically Induced Lesions and Postoperative Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy [J]. **Neurology**, 2022, 98(2): E141-E151.
- [15] CLAUDE L A, HOUENOU J, DUCHESNAY E, *et al.* Will machine learning applied to neuroimaging in bipolar disorder help the clinician? A critical review and methodological suggestions [J]. **Bipolar Disord**, 2020, 22(4): 334-355.
- [16] BERNHARDT B C, HONG S J, BERNASCONI A, *et al.* Magnetic Resonance Imaging Pattern Learning in Temporal Lobe Epilepsy: Classification and Prognostics [J]. **Ann Neurol**, 2015, 77(3): 436-446.
- [17] REYES A, KAESTNER E, BAHRAMI N, *et al.* Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities [J]. **Neurology**, 2019, 92(17): E1957-E1968.
- [18] LEE H M, FADAIE F, GILL R, *et al.* Decomposing MRI phenotypic heterogeneity in epilepsy: a step towards personalized classification [J]. **Brain**, 2022, 145(3): 897-908.
- [19] ZHANG X M, MORMINO E C, SUN N B, *et al.* Bayesian model reveals latent atrophy factors with dissociable cognitive trajectories in Alzheimer's disease [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2016, 113(42): E6535-E6544.
- [20] HABES M, GROTHE M J, TUNC B, *et al.* Disentangling Heterogeneity in Alzheimer's Disease and Related Dementias Using Data-Driven Methods [J]. **Biol Psychiatry**, 2020, 88(1): 70-82.
- [21] VOS S B, WINSTON G P, GOODKIN O, *et al.* Hippocampal profiling: Localized magnetic resonance imaging volumetry and T2 relaxometry for hippocampal sclerosis [J]. **Epilepsia**, 2020, 61(2): 297-309.
- [22] RIEDERER F, SEIGER R, LANZENBERGER R, *et al.* Voxel-Based Morphometry-from Hype to Hope. A Study on Hippocampal Atrophy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy [J]. **Am J Neuroradiol**, 2020, 41(6): 987-993.
- [23] LEE E M, PARK G Y, IM K C, *et al.* Changes in glucose metabolism and metabolites during the epileptogenic process in the lithium-pilocarpine model of epilepsy [J]. **Epilepsia**, 2012, 53(5): 860-869.
- [24] STEINBRENNER M, DUNCAN J S, DICKSON J, *et al.* Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A multicenter study [J]. **Epilepsia**, 2022, 63(5): 1238-1252.
- [25] ZHANG M, HUANG H, LIU W, *et al.* Combined quantitative T2 mapping and F-18 FDG PET could improve lateralization of mesial temporal lobe epilepsy [J]. **Eur Radiol**, 2022, 32(9): 6108-6117.
- [26] GUO K, CUI B X, SHANG K, *et al.* Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous F-18-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients [J]. **Eur Radiol**, 2021, 31(9): 6974-6982.
- [27] BEHESHTI I, SONE D, MAIKUSA N, *et al.* FLAIR-Wise Machine-Learning Classification and Lateralization of MRI-Negative F-18-FDG PET-Positive Temporal Lobe Epilepsy [J]. **Front Neurol**, 2020, 11:580713.
- [28] LIU F, RUAN W W, DENG X J, *et al.* Efficacy of delayed 18 F-FDG hybrid PET/MRI for epileptic focus identification: a prospective cohort study [J]. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2021, 48(1): 293-301.
- [29] BLEI D M, NG A Y, JORDAN M I. Latent Dirichlet allocation [J]. **J Mach Learn Res**, 2003, 3(4-5): 993-1022.
- [30] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry - The methods [J]. **Neuroimage**, 2000, 11(6): 805-821.
- [31] GU P P, WU T, ZOU M Y, *et al.* Multi-Head Self-Attention Model for Classification of Temporal Lobe Epilepsy Subtypes [J]. **Front Physiol**, 2020, 11:604764.
- [32] CALDAIROU B, FOIT N A, MUTTI C, *et al.* MRI-Based Machine Learning Prediction Framework to Lateralize Hippocampal Sclerosis in Patients With Temporal Lobe Epilepsy [J]. **Neurology**, 2021, 97(16): E1583-E1593.
- [33] PAIL M, BRAZDIL M, MARECEK R, *et al.* An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS) [J]. **Epilepsia**, 2010, 51(4): 511-518.
- [34] BUKSAKOWSKA I, SZABO N, MARTINKOVIC L, *et al.* Distinctive Patterns of Seizure-Related White Matter Alterations in Right and Left Temporal Lobe Epilepsy [J]. **Front Neurol**, 2019, 10:986.

-
- [35] LEVY N K, SEGALOVSKY J, BENIFLA M, *et al.* Quantitative Meta-Analyses: Lateralization of Memory Functions Before and After Surgery in Children with Temporal Lobe Epilepsy [J] . **Neuropsychol Rev**, 2021, 31(4): 535-568.
- [36] BARNETT A J, MAN V, MCANDREWS M P. Parcellation of the Hippocampus Using Resting Functional Connectivity in Temporal Lobe Epilepsy [J] . **Front Neurol**, 2019, 10:920.
- [37] LI X, JIANG Y C, LI W, *et al.* Disrupted functional connectivity in white matter resting-state networks in unilateral temporal lobe epilepsy [J] . **Brain Imaging Behav**, 2022, 16(1): 324-335.
- [38] NEUDORF J, KRESS S, GOULD L, *et al.* Language lateralization differences between left and right temporal lobe epilepsy as measured by overt word reading fMRI activation and DTI structural connectivity [J] . **Epilepsy Behav**, 2020, 112:107467.
- [39] HANEEF Z, CHIANG S, YEH H J, *et al.* Functional connectivity homogeneity correlates with duration of temporal lobe epilepsy [J] . **Epilepsy Behav**, 2015, 46: 227-233.
- [40] THEODORE W H, KELLEY K, TOCZEK M T, *et al.* Epilepsy duration, febrile seizures, and cerebral glucose metabolism [J] . **Epilepsia**, 2004, 45(3): 276-279.
- [41] XU K, WANG X F, GUAN Y G, *et al.* Prognostic value of histopathologic pattern for long-term surgical outcomes of 198 patients with confirmed mesial temporal lobe epilepsy [J] . **Hum Pathol**, 2021, 115: 47-55.
- [42] LIANG X L, PANG X M, ZHAO J Y, *et al.* Altered static and dynamic functional network connectivity in temporal lobe epilepsy with different disease duration and their relationships with attention [J] . **J Neurosci Res**, 2021, 99(10): 2688-2705.
- [43] FADAIE F, LEE H M, CALDAIROU B, *et al.* Atypical functional connectome hierarchy impacts cognition in temporal lobe epilepsy [J] . **Epilepsia**, 2021, 62(11): 2589-2603.