

• 综述 •

Research progress of medical image post-processing techniques based on computer in localization of epileptogenic zone in epilepsy patients

DENG Kan¹, LIANG Dong¹, HUANG Lifei¹, XIAO Huanhui¹, HUANG Bingsheng¹,
QIU Ming², MENG Xianghong², CHEN Fuyong^{2*}

(1. School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University,
Shenzhen 518071, China; 2. Department of Neurosurgery, Shenzhen University
General Hospital, Shenzhen 518071, China)

[Abstract] About 30%—40% of patients with epilepsy remain medically intractable and may be considered as candidates for surgical treatment. Precise localization of the epileptogenic zone (EZ) through comprehensive presurgical evaluations is crucial for achieving good outcome. However, currently the interpretation of neuroimaging relies immensely on clinicians' experience, which is subjective and time-consuming. In order to improve the accuracy of EZ localization, medical image post-processing techniques have been applied. The results indicated that post-processing techniques have the advantages of identifying subtle abnormalities in brain structure and function objectively and precisely, thus may provide an accurate and effective solution for EZ localization. The advancements of existing medical image post-processing methods used in EZ localization were reviewed in this article.

[Keywords] epilepsy; machine learning; localization; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201810027

基于计算机的医学影像后处理技术定位癫痫致痫灶研究进展

邓 刊¹, 梁 栋¹, 黄莉斐¹, 肖焕辉¹, 黄炳升¹,
邱 明², 孟祥红², 陈富勇^{2*}

(1. 深圳大学医学部生物医学工程学院, 广东 深圳 518071;
2. 深圳大学总医院神经外科, 广东 深圳 518071)

[摘 要] 约 30%~40% 癫痫患者无法通过药物控制发作, 需要手术治疗。癫痫外科术前评估的关键在于结合多模态信息的综合分析评估定位致痫灶, 但目前多模态神经影像学综合分析主要依赖人工解读, 主观性强, 耗时费力。为提高对于常规影像学 MRI 阴性致痫灶定位的准确性, 已有研究将医学影像后处理技术应用于分析癫痫影像, 结果表明医学影像后处理技术具有能客观、精细分析大脑结构和功能异常等优点, 从而有可能为致痫灶定位提供准确、有效的解决方案。本文就医学影像后处理技术在癫痫致痫灶定位中的应用进展予以综述。

[基金项目] 深圳市科创委学科布局项目(JCYJ20160428164548896)、深圳市科技创新委员会高端人才科研启动费(000048)、深圳市基础研究项目(JCYJ20170303160116960)。

[第一作者] 邓刊(1994—), 女, 广东潮州人, 在读硕士。研究方向: 医学影像学与医学图像处理。E-mail: 310913949@qq.com

[通信作者] 陈富勇, 深圳大学总医院神经外科, 518071。E-mail: dr_fychen@163.com

[收稿日期] 2018-10-19 **[修回日期]** 2019-03-26

[关键词] 癫痫;机器学习;定位;磁共振成像

[中图分类号] R742.1; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)05-0315-05

癫痫是一种慢性脑部疾病,以神经元过度放电导致反复、发作性和短暂的中枢神经系统功能失常为特征,是神经内科最常见的疾病之一。我国活动性癫痫患病率为 4.6‰,年发病率约为 30/10 万^[1]。药物难治性癫痫约占癫痫的 30%~40%,在定位评估致痫灶(epileptogenic zone, EZ,指切除后达到彻底治愈癫痫所必须的最小范围皮层区域^[2])和功能区后可采取外科手术治疗,其关键在于术前综合评估确定 EZ 和功能表达区^[1]。临床上无创性定位评估 EZ 的手段包括症状学分析、结构神经影像学、功能神经影像学、发作间期和发作期头皮脑电图、脑磁图和神经心理评估等。综合分析上述检查结果可初步定位 EZ,但未经术后效果验证,称为假定 EZ(presumed epileptogenic zone, PEZ);如果无创性评估无法得到一致结论,定位 EZ 困难或可疑 EZ 毗邻功能区,则须埋置颅内电极^[1]进一步行有创性评估。

癫痫术后随访 3~5 年无复发率目前仅为 44%~70%,且手术效果在不同医疗机构之间差异较大^[3]。相当比例难治性癫痫患者常规 MRI 无法显示明显异常,称为 MRI 阴性癫痫。目前主要依赖医师人工解读医学图像,流程复杂、耗时,且主观性较强。基于计算机的医学影像后处理技术可量化、客观、精细地分析大脑结构和功能异常,减少医师主观经验差异造成的影响,从而有可能为定位癫痫尤其是 MRI 阴性癫痫的 EZ 提供有价值的信息^[4]。

1 基于统计分析的医学影像后处理技术辅助定位 EZ 进展

应用统计学方法可检出影像中具有显著差异的区域,在一定程度上克服人工解读的缺点,目前已有多项研究基于 MRI,应用统计分析方法对 EZ 进行定位。Huppertz 等^[5]比较局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)患者与健康人群灰质、白质交界区域的 MRI 信号强度,生成连接图(junction map)和延展图(extension map),以强化显示灰质-白质交界处异常,在 72%的患者中发现灰白质边界模糊异常区;且基于这些参数图提出 1 种三维 MRI 分析方法,并发现 84%的患者 FCD 病灶与 MRI 所示灰白质边界不清晰或异常存在关联,而 16%为 MRI 阴性癫痫。2010 年 Wellmer 等^[6]报道 1 例 MRI 阴性难治性癫痫,通过上述方法发现其灰质-白质交界处存在异常

折叠且模糊,患者术后无癫痫发作。类似研究^[4,7-8]均表明利用该方法能够辅助检出 MRI 阴性 FCD 患者的 EZ。

Colliot 等^[9]采用基于体素分析(voxel-based morphometry, VBM)方法发现 78%的 FCD 患者局部脑区灰质密度增加。Thesen 等^[10]采用基于皮层形态学(surface-based morphometry, SBM)方法提取皮层厚度等多种特征,并将 FCD 患者的特征图与健康对照组进行比较,发现 SBM 检测敏感度为 92%,特异度达 96%,提示如能选取最优参数,SBM 方法有助于提高细微皮质异常区域的检出率。

Widjaja 等^[11]对 FCD 患者进行 DTI 扫描,选择 FA 等多种特征,并应用 VBM 方法得到异常区,发现 50%以上患者的白质异常区与 EZ 所在位置重合,表明可以通过 DTI 分析白质异常区来定位 EZ。Kosior 等^[12]基于 T2WI 测量癫痫患者基于体素水平的弛豫时间,在 MRI 阴性癫痫患者中 69%可见异常,定位 EZ 的敏感度达 50%。

基于 PET 图像并运用统计分析方法亦可进行 EZ 定位。Didelot 等^[13]使用 VBM 分析颞叶癫痫患者的¹⁸F-4-(2'-甲氧基苯基)-1-[2'(N-2-吡啶基)-对氟苯甲酰氨基]-乙基-哌嗪(¹⁸F-4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-(N-2-pyridinyl)-p-fluorobenzamido]-ethyl-piperazine, ¹⁸F-MPPF) PET 图像,发现以¹⁸F-MPPF 活度异常下降定位 EZ 的敏感度为 92%,特异度为 88%,表明分析¹⁸F-MPPF PET 图像有助于定位 EZ。Vivash 等^[14]对颞叶癫痫患者进行 PET 扫描,采用 ROI 分析和统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)方法进行分析,发现 PET 对定位 EZ 具有较高特异度(94%)和中等敏感度(68%),且使用适宜的示踪剂可以降低假阳性率。Wang 等^[15]对药物难治性癫痫患者进行 PET 扫描,评价 SPM 方法和三维立体定向表面投影(three-dimensional stereotactic surface projection, 3D-SSP)方法定位 EZ 的价值,发现与临床医师人工阅片比较,2 种方法均可提高 EZ 定位的准确率,但 3D-SSP 用于初步评估具有更高效率和可操作性,而 SPM 则适合用于高精度定位复杂病变。发作启动区(seizure onset zone, SOZ)是指癫痫临床发作起始的皮层区域^[2],其范围可能与 EZ 一致,准确定位 SOZ 对于避免癫痫发作和脑功能区损害至

关重要^[16];如果术前评估 EZ 与 SOZ,且手术切除最小区域包括 SOZ,可有效防止癫痫发作。为此,有学者^[17]应用影像后处理技术定位 SOZ,以 SPM 分析方法对药物难治性癫痫患者的 PET 阴性图像加以评估,准确率为 40%,表明 SPM 有助于在 PET 阴性图像中定位 SOZ。

以基于单模态神经影像技术的统计方法分析图像不同特征,可有效辅助定位癫痫 EZ,且与肉眼评估相比具有一定优势。但不同影像学技术各有特点,且癫痫患者脑异常往往细微而不确定,在某种模态下甚至可能呈阴性,使得基于单模态神经影像学技术的统计分析的准确性仍然不高;而多模态能够融合多种影像学技术,有利于定位 EZ^[18-19]。Pittau 等^[20]使用 *t* 检验分析局灶性癫痫同步脑电-功能 MRI (electroencephalography-correlated functional MRI, EEG-fMRI) 同步扫描中 BOLD 信号与发作间期癫痫放电的关系,发现与单独头皮脑电图 (electroencephalography, EEG) 相比,EEG-fMRI 同步扫描在约 50% 患者中可获得更具体的 EZ 定位。Chen 等^[21]利用 Meta 分析探讨 SPECT 减影与 MRI 融合成像术 (subtraction SPECT coregistered to MRI, SISCOM) 定位与手术结果之间的关系,发现定位准确率为 83.8%,表明 SISCOM 在定位 EZ 方面具有良好价值,尤其当 MRI 阴性时可以提供补充信息。Hu 等^[22]分别采用 MRI 形态学分析方法(即生成连接图和延展图)、PET 与 MRI 配准和基于 PET 的 SPM 分析定位 FCD 患者的 EZ,准确率分别为 24.2%、90.9% 和 57.6%,联合应用 3 种方法则可达 97%,表明 PET/MRI 定位 MRI 阴性 FCD 具有较高的准确率。

基于统计分析的医学影像后处理技术可提高影像学检查的阳性率,有助于定位 EZ,尤其是结合多模态神经影像技术,可客观检测大脑结构和功能异常,与人工解读图像相比,能在一定程度上提高诊断可靠性和准确性。其主要缺陷:由于患者个体差异较大,很难根据一个简单的统计阈值对所有个体进行判断,因而假阳性问题比较明显;无法从大量临床病例中掌握规律,临床推广受限;不同模态信息间存在复杂的差别和联系,如何融合不同模态信息的统计结果是亟需解决的问题。

2 基于机器学习的医学影像后处理技术在癫痫 EZ 辅助定位中的进展

机器学习是人工智能的一个分支,通过设计算法

令计算机自动完成数据分析以掌握规律(即“学习”),并利用规律判断或预测未知数据。机器学习方法可通过不断“学习”来分析、掌握规律,也可完成多种信息的融合处理。近年来已有学者将机器学习方法用于分析神经影像,以完成 EZ 的定位。

Boerwinkle 等^[23]在静息态 fMRI (resting state functional MRI, rs-fMRI) 图像中使用独立主成分分析 (independent component analysis, ICA, 一种无监督学习方法) 定位 EZ,与颅内 EEG 检测的 SOZ 的一致性达到 90%。Hunyadi 等^[24]基于 fMRI 提出一种基于 ICA 和级联最小二乘 SVM 分类器方法进行 EZ 定位,对 EEG 阴性患者的定位准确率、敏感度和特异度分别为 51.6%、22% 和 92%。Hong 等^[25]应用 MRI 指标和 Fisher 线性判别 (linear discriminant analysis, LDA) 方法检测 MRI 阴性 FCD II 型患者的 EZ,敏感度为 74%,特异度为 100%。Ahmed 等^[26]结合 MRI 自动定量形态检测和机器学习方法检测 FCD 患者的 EZ,准确率达 86%。Azami 等^[27]基于 T1WI 提出一种基于一类支持向量机 (one-class support vector machine, OC-SVM) 分类器的机器学习方法,其检测难治性癫痫患者 EZ 的假阳性率低于 SPM。以上研究均表明,机器学习结合单模态神经影像的图像处理技术可有效辅助定位 MRI 阴性癫痫患者的 EZ,并具有较高准确率和特异度。

也有机器学习结合多模态神经影像用于定位 EZ 的报道。Tan 等^[28]结合 MRI 和 PET 特征,采用两步分类器 (SVM 分类器和基于图像块的分类器) 方法对 FCD 患者进行检测,发现 2 种特征的检测效果均优于 MRI 单独作为特征的效果和人工阅片结果,敏感度为 93%,高于后两者 (82% 和 68%)。值得一提的是,Adler 等^[29]基于 T1WI 和 FLAIR 图像,并采用 SBM 方法提取 22 例 FCD 儿童患者和 28 名健康志愿者的多种特征,然后运用神经网络分类器进行分类,并用留一法交叉验证分类器的敏感度,发现其敏感度达 73%,表明此方法可用于辅助识别抗药性小儿癫痫的微小病变和分析健康及异常皮质发育的结构。

综上所述,相对于统计分析定位 EZ,机器学习方法“学习”能力较强,可掌握与 EZ 定位相关的多模态信息规律,准确度更高,表明机器学习用于神经影像分析可辅助定位 MRI 阴性癫痫 EZ。但目前相关研究报道相对较少,且多集中于 MRI 阴性癫痫中的 FCD,对其他疾病的研究不足。目前尚无手段能精确测定 EZ,需要结合症状学、脑电图和神经影像等多种信息综合

评估定位 EZ,具有一定复杂性,给机器学习分析带来了挑战。

3 小结与展望

目前基于统计分析和机器学习的医学影像后处理技术在辅助定位癫痫 EZ 方面取得了一定进展,并证明了相对于人工评估的优越性。深度学习能够更好地学习数据内在规律,检测图像异常更为敏感^[30],有望克服统计分析和机器学习等方法辅助定位 EZ 的局限性,提高定位准确性。现有基于医学影像后处理技术的 EZ 定位方法还有很大的提高空间,其面临的主要问题是:仅仅分析某单一模态图像,或仅专注于某一病理类型的癫痫,或缺乏临床数据的验证分析等。完整的 EZ 定位方法研究应结合多模态信息,并基于临床数据进行验证分析。无论是医学影像数据后处理分析还是深度学习,目的均在于提高影像学检查的阳性率,并结合癫痫外科术前评估的综合信息,提高 EZ 定位的精确性和手术疗效。

[参考文献]

- [1] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南:癫痫病分册.2015 修订版.北京:人民卫生出版社,2015:29.
- [2] 窦万臣.癫痫术前评估中相关脑区的概念.山东医药,2012,52(8):6-9.
- [3] Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: A review. JAMA, 2015, 313(3): 285-293.
- [4] Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, et al. Linking MRI postprocessing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy. Ann Neurol, 2014,75(5):759-770.
- [5] Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. Epilepsy Res, 2005, 67(1-2): 35-50.
- [6] Wellmer J, Parpaley Y, Von Lehe M, et al. Integrating magnetic resonance imaging postprocessing results into neuronavigation for electrode implantation and resection of subtle focal cortical dysplasia in previously cryptogenic epilepsy. Neurosurgery, 2010,66(1):187-194.
- [7] Wagner J, Weber B, Urbach H, et al. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. Brain, 2011,134(Pt 10):2844-2854.
- [8] Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. Ann Neurol, 2015,77(6):1060-1075.
- [9] Colliot O, Bernasconi N, Khalili N, et al. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. Neuroimage, 2006,29(1):162-171.
- [10] Thesen T, Quinn BT, Carlson C, et al. Detection of epileptogenic cortical malformations with surface-based MRI morphometry. PLoS One, 2011,6(2):e16430.
- [11] Widjaja E, Geibprasert S, Otsubo H, et al. Diffusion tensor imaging assessment of the epileptogenic zone in children with localization-related epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol, 2011,32(10):1789-1794.
- [12] Kosior RK, Sharkey R, Frayne R, et al. Voxel-based relaxometry for cases of an unresolved epilepsy diagnosis. Epilepsy Res, 2012,99(1-2):46-54.
- [13] Didelot A, Mauguire F, Redoute J, et al. Voxel-based analysis of asymmetry index maps increases the specificity of ¹⁸F-MPPF PET abnormalities for localizing the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsies. J Nucl Med, 2010,51(11):1732-1739.
- [14] Vivash L, Gregoire MC, Lau EW, et al. ¹⁸F-flumazenil: A gamma-aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. J Nucl Med, 2013,54(8):1270-1277.
- [15] Wang K, Liu T, Zhao X, et al. Comparative study of voxel-based epileptic foci localization accuracy between statistical parametric mapping and three-dimensional stereotactic surface projection. Front Neurol, 2016,7:164.
- [16] Basu I, Kudela P, Korzeniewska A, et al. A study of the dynamics of seizure propagation across micro domains in the vicinity of the seizure onset zone. J Neural Eng, 2015, 12(4):046016.
- [17] Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreno M, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal ¹⁸F-FDG PET studies. Epilepsia, 2016, 57(8): 1236-1244.
- [18] Centeno M, Tierney TM, Perani S, et al. Combined EEG-fMRI and ESI improves localisation of paediatric focal epilepsy. Ann Neurol, 2017,82(2):278-287.
- [19] O'Brien TJ, So EL, Cascino GD, et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: Localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. Epilepsia, 2004,45(4):367-376.
- [20] Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Contribution of EEG/fMRI to the definition of the epileptic focus. Neurology, 2012,78(19): 1479-1487.
- [21] Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. Seizure, 2016,41:43-50.
- [22] Hu WH, Wang X, Liu LN, et al. Multimodality image post-processing in detection of extratemporal MRI-negative cortical dysplasia. Front Neurol, 2018,9:450.
- [23] Boerwinkle VL, Mohanty D, Foldes ST, et al. Correlating resting state functional MRI connectivity by independent component analysis-based epileptogenic zones with intracranial EEG localized seizure onset zones and surgical outcomes in

- prospective pediatric intractable epilepsy study. *Brain Connect*, 2017, 7(7):424-442.
- [24] Hunyadi B, Tousseyn S, Dupont P, et al. A prospective fMRI-based technique for localising the epileptogenic zone in presurgical evaluation of epilepsy. *Neuroimage*, 2015, 113: 329-339.
- [25] Hong SJ, Kim H, Schrader D, et al. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*, 2014, 83(1):48-55.
- [26] Ahmed B, Brodley CE, Blackmon KE, et al. Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav*, 2015, 48: 21-28.
- [27] Azami ME, Hammers A, Jung J, et al. Detection of lesions underlying intractable epilepsy on T1-weighted MRI as an outlier detection problem. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161498.
- [28] Tan YL, Kim H, Lee S, et al. Quantitative surface analysis of combined MRI and PET enhances detection of focal cortical dysplasias. *Neuroimage*, 2018, 166:10-18.
- [29] Adler S, Wagstyl K, Gunny R, et al. Novel surface features for automated detection of focal cortical dysplasias in paediatric epilepsy. *Neuroimage Clin*, 2016, 14:18-27.
- [30] Havaei M, Davy A, Warde-Farley D, et al. Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks. *Med Image Anal*, 2017, 35:18-31.

《杜克磁共振成像原理:病例解析》已出版

由圣心医院放射系威尔士·I. 曼格鲁姆教授主编, 青岛市市立医院东院放射科郁万江主任主译, 天津科技翻译出版有限公司出版的《杜克磁共振成像原理:病例解析》一书已于 2018 年 11 月出版, 并在全国发行。近年来, MR 技术得到迅速发展, 硬件和软件不断更新, 临床应用领域逐步扩大。但对于初学者, 甚至工作多年的临床影像科医师和技师而言, MRI 原理、脉冲序列和成像参数等物理学知识相对薄弱, 在一定程度上限制了 MR 的临床应用和优势的发挥。本书从临床应用的角度对 MR 进行了深入的探索, 从基本的 T1、T2 和质子密度等概念入手, 结合具体病例阐述了 MR 的原理、成像序列、功能成像等临床应用基础, 并对成像过程中的各种伪影做出了较为详细的诠释, 对于广大基层单位的影像科医师和技师而言, 具有重要参考价值。

《杜克磁共振成像原理:病例解析》, 国际 16 开, 平装, 铜版纸印刷, 264 页, 定价 98 元。

邮购地址: 天津市南开区白堤路 244 号科贸大厦 B 座 6 楼

联系人: 姜晓婷 电话: 022-87892596

也可关注公众号“科翻图书出版”购买!

