

Analytické zpracování MR obrazů v diagnostice farmakorezistentní epilepsie

MUDr. Martin Pail^{1,2}, Ing. Radek Mareček¹, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.^{1,2}

¹Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

²Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Epilepsie je jedno z nejčastějších závažných neurologických onemocnění. I přes významný pokrok v neurovizuálních metodách stále existuje mnoho strukturálních změn, které mohou být v kauzální souvislosti s epilepsií a jež nemusí být vizuálně prokázány při klasickém MR či CT vyšetření (např. řada malformací kortikálního vývoje). Bylo vytvořeno několik matematických metod, využívajících MR obrazy, k detekci morfologicky změněné tkáně a zvyšující tak citlivost vyšetření. V anglické literatuře se tyto postupy nazývají MRI postprocessing (Jackson et al., 2010). Tyto metody pak mohou výrazně napomáhat v detekci diskrétních epileptogenních lézí a stát se tak významnou součástí předoperačního vyšetření v rámci epileptochirurgického programu.

Klíčová slova: voxel-based morfometrie, automatizovaný kurvilineární model, junctions, farmakorezistentní epilepsie, fokální kortikální dysplazie.

The postprocessing of MRI in patients with intractable epilepsy

Epilepsy is one of the most common neurologic disease. Despite the improvement of the neuroimaging methods several structural pathologies (especially malformations of the cortical development – MCD), which are in the clear-cut causation of disease, do not have to be detected by classical CT or MRI examination. Because visual evaluation of MRI remains difficult to detect some subtle abnormalities, several neuroimaging approaches, methods and modalities have been established to improve detection and localization of MCD. These methods are called in expert literature as a MRI postprocessing. (Jackson et al., 2010). This specific approaches enable to detect the morphological changes of brain structure not detected by visually inspections of MRI scans and due to their superior contribution in the determination of MCD, they might be the indivisible part of a presurgical evaluation of brain.

Key words: voxel-based morphometry, automatic curvilinear model, junctions, intractable epilepsy, focal cortical dysplasia.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 87–91

Seznam zkratk:

CT – počítačová tomografie

FCD – fokální kortikální dysplazie

GMC – gray matter concentration

GMV – gray matter volume

ILAE – Mezinárodní liga proti epilepsii

MPRAGE – Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo

MR – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

SISCOM – subtraction Ital SPECT co-registered to MRI

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

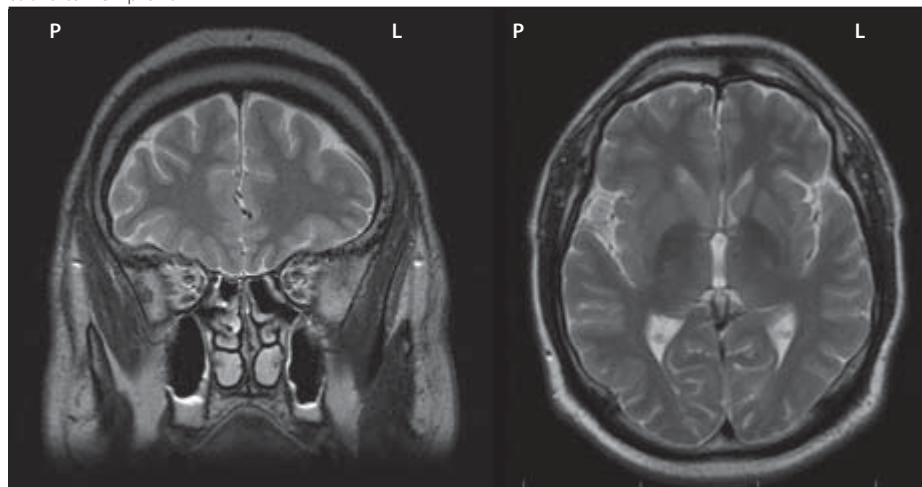
VBM – voxel-based morfometrie

patří mezi příznivé diagnózy. Avšak i při dodržení veškerých režimových a farmakoterapeutických doporučení zůstává přibližně 30% pacientů, u kterých nelze dosáhnout dlouhodobé bezzáchvatovosti. V těchto případech mluvíme o farmakorezistentní epilepsii. Jedinci s farmakorezistentní epilepsií nejsou postiženi pouze samotnými záchvaty, ale sekundárně dochází k řadě funkčních i strukturálních změn (mohou

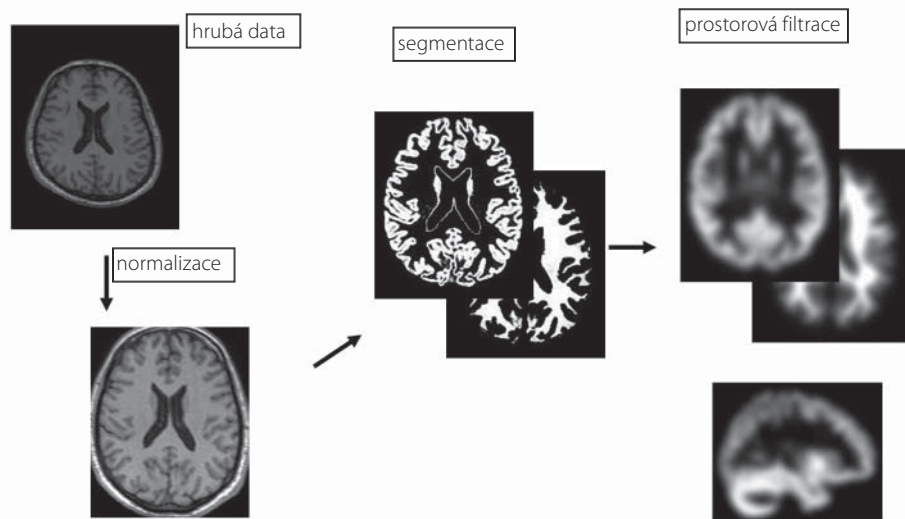
vznikat sekundární epileptická ložiska, dochází k poruchám v oblasti paměti, řadě psychických změn atd.) (Brázdil et al., 2004).

V terapii farmakorezistentní epilepsie významnou roli hraje epileptochirurgie. Umožňuje nám odstranit strukturálně a/nebo funkčně změněnou mozkovou tkáň a v optimálním případě eliminovat záchvaty a zasáhnout příznivě do procesu epileptogeneze, který nelze ovlivnit

Obrázek 1. Vyšetření MR mozku u pacienta s fokální kortikální dysplazií (FCD IIA) lokalizované frontoorbitálně vpravo



Epilepsie je jedno z nejčastějších závažných neurologických onemocnění, které výrazně snižuje kvalitu lidského života. Její incidence se ve vyspělých zemích pohybuje mezi 24–53 případy na 100 000 jedinců za rok. Závažnější situace je v rozvojových zemích s incidencí až třikrát vyšší. Prognosticky epilepsie, pokud je léčena dle dostupných doporučení (např. doporučení pracovní skupiny EPISTOP 2010 a Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) (Glauser et al., 2006)),

Obrázek 2. Jednotlivé kroky zpracování dat VBM metodou

farmakologicky. U většiny pacientů tato metoda umožňuje dosáhnout úplné bezzáchvatovosti. Aby tento léčebný postup byl co nejúspěšnější, musí být předoperačně v mozku jednoznačně identifikována tzv. epileptogenní zóna, z níž vycházejí epileptické záchvaty a jejíž odstranění je nezbytné k dosažení remise onemocnění.

Mnoho hlavních postupů v pochopení podstaty epilepsie vychází právě ze schopnosti zobrazit celý mozek a detekovat pro epilepsii zásadní patologie. I přes významný pokrok v neu-

rozobrazovacích metodách stále ještě existuje mnoho strukturálních změn, které mohou být v kauzální souvislosti s epilepsií a jež nemusí být prokázány při klasickém MRI či CT vyšetření (např. řada malformací kortikálního vývoje). V následujícím přehledovém článku bychom rádi přiblížili čtenáři nejčastější matematické metody využívající MR obrazy k detekci morfologicky změněné tkáně a zvyšující tak citlivost vyšetření. V anglické literatuře se tyto postupy nazývají MRI postprocessing (Jackson et al., 2010). V našem článku se budeme zabývat VBM (voxel-based morfometrií), kurvilineárním modelem a metodou junctions. Ilustrativně předvedeme zpracování dat u stejného pacienta s farmakorezistentní epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplazie (FCD IIA) lokalizované frontoorbitálně vpravo, jehož klasické MR vyšetření mozku neprokazovalo jednoznačnou patologii (obrázek 1).

Voxel-based morfometrie (VBM)

VBM patří mezi nejčastěji používané statistické metody v postprocesingu MR snímků. Je to statistická kvantitativní analytická metoda umožňující detekovat lokální i globální změny v objemu či koncentraci šedé/bílé hmoty mozkové (Ashburner and Friston, 2000). Tato metoda může být použita u pacientů s předpokládanou strukturální lézí, která ale není zobrazena při konvenčním MRI vyšetření. Výhodou této metody je statistická analýza celého mozku nezávislá na vyšetřujícím, tzn. její objektivita a především rychlost. Výstupem je obecně statistická parametrická mapa prokazující místa, ve kterých se významně liší lokální koncentrace (GMC – gray matter concentration) nebo objem (GMV – gray matter volume) šedé/bílé hmoty mozkové dvou skupin subjektů či pacienta versus kontrolní skupina. V klinické praxi se využívá speciální případ

analýzy, kdy jednu skupinu tvoří zdravé kontroly a druhou „skupinu“ vyšetřovaný pacient.

Vstupní data pro VBM metodu musí splňovat několik požadavků:

- homogenita dat – všechna data musí být nasnímána na stejném MR přístroji užitím stejné sekvence; nehomogenita v datech může vést k falešně pozitivním výsledkům (Ashburner and Friston, 2000)
- izotropní prostorové rozlišení (optimálně cca 1 mm)
- vysoký kontrast mezi šedou a bílou hmotou mozku

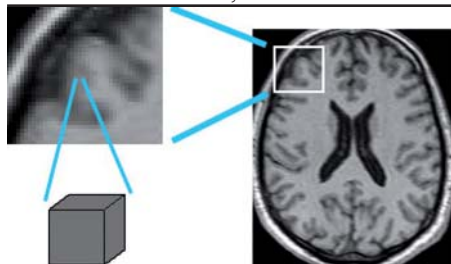
Standardně používanou sekvencí je T1 MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) (Pail et al., 2010), nicméně principiálně lze použít jakoukoli sekvenci, která splňuje vlastnosti uvedené výše.

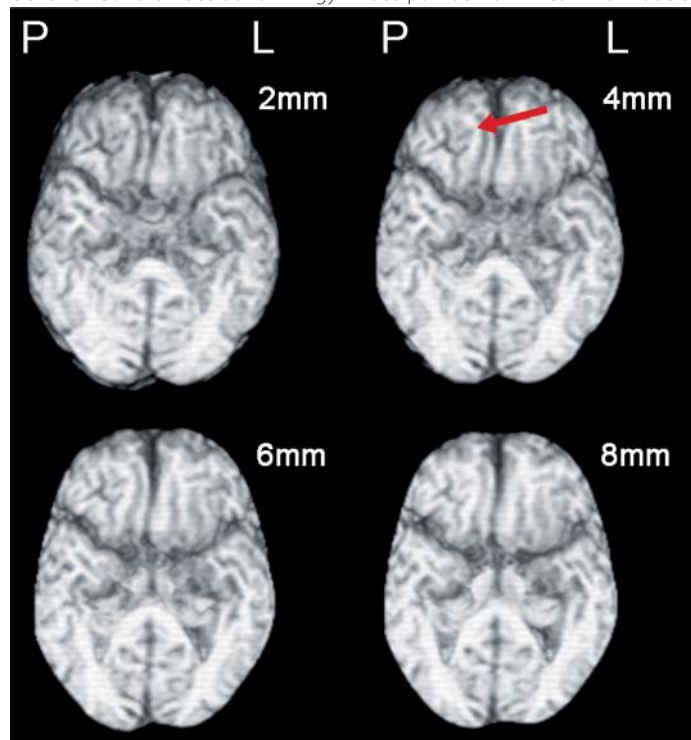
Samotné zpracování dat probíhá ve dvou fázích – předzpracování a následná statistika. Prvním krokem předzpracování dat je prostorová normalizace do standardního stereotaktického prostoru. Prostorovými deformacemi je sjednocen tvar a velikost mozku u všech subjektů, což umožní jejich statistické srovnání. V dalším kroku je vysegmentována šedá a bílá hmota a nakonec jsou data upravena prostorovou filtrací (obrázek 2) (Keller et al., 2004).

Jak vyplývá z názvu metody, následná statistická analýza probíhá individuálně pro každý voxel (element objemu, analogie pixelu ve 3D), jehož velikost je přibližně 1 x 1 x 1 mm (obrázek 3). V každém voxelu je pomocí t-testu zjištěna statistická významnost odchylky v datech pacienta od souboru zdravých kontrol (případně statistická významnost rozdílu mezi skupinami pomocí dvouvýběrového t-testu).

Výsledná prostorová statistická parametrická mapa je prahována na zvolené hladině významnosti a je přeložena přes MR snímek pro lepší orientaci při lokalizaci významných výsledků (obrázek 4). Jelikož statistická parametrická mapa zahrnuje výsledky velkého počtu statistických testů, je vždy nutno použít korekci na mnohonásobné testování (Keller et al., 2004).

Výsledek statistické parametrické mapy lze poté srovnat s jinými paraklinickými vyšetřeními pacienta (PET, SISCOM – subtraction ictal SPECT co-registered to MRI) a lokalizovat tak lézi. Opakovaně byly v literatuře popsány strukturální a funkční změny mozku, které spolu koreluji ve smyslu jejich lokalizace. V naší recentní studii byla pozorována korelace morfologických a funkčních změn u farmakorezistentních pacientů s mezeitemporální epilepsií a hipokampální

Obrázek 3. Znázornění jednoho voxelu**Obrázek 4.** Statistická parametrická mapa zobrazující signifikantní změnu signálu šedé hmoty (GMC – gray matter concentration) v pravostranném frontoorbitálním kortexu

Obrázek 5. Lokalizace abnormní gyrifikace pomocí kurvilineárního modelu

sklerózou. Z analytických metod byla užita právě VBM, funkční změny pak byly studovány pomocí MR spektroskopie (Brázdil et al., 2009). VBM nám může také významně napomoci při stanovení oblasti pro zavedení intrakraniálních elektrod v rámci invazivní video EEG monitorace. Na druhou stranu nevýhodou VBM může být v některých případech nízká specifita výsledku.

Automatizovaný kurvilineární model 3D MRI

Kurvilineární reformátování kortexu 3D MR snímků je dobře zavedená metoda, která umožňuje zobrazit strukturu mozkových závitů, anatomickou konvexitu hemisfér, přesnou lokalizaci strukturálních abnormit a jejich vztah například k precentrálnímu gyru. Tato technika slouží k vytvoření a 3D zobrazení sady konvexních rovin paralelních ke kortikálnímu povrchu. Pomáhá identifikovat jemné odchylky (dysplazie, polymikrogyrie), jež jsou těžko rozpoznány v klasických planárních řezech vzhledem k závitům na povrchu mozku. Pro urychlení analytického procesu byla vytvořena automatizovaná metoda (Bastos et al., 1999).

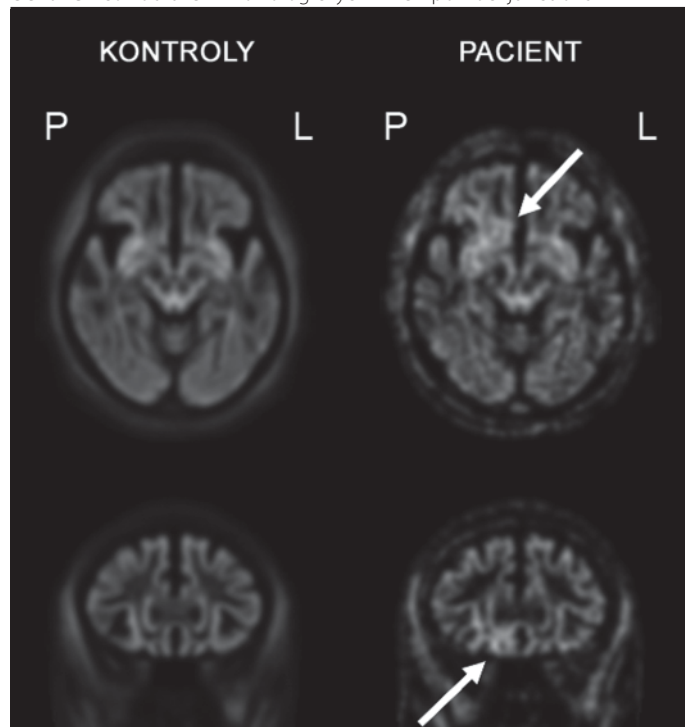
MR snímek pro tuto metodu musí splňovat stejné požadavky, jako byly popsány u metody VBM – dobré prostorové rozlišení a vysoký kontrast v obraze mezi šedou a bílou hmotou mozku. Stejný je i první krok zpracování, kterým je prostorová normalizace do standardního stereotaktického prostoru. V dalším kroku je postupně na 3D obraz aplikována sada masek, pomocí kterých jsou virtu-

álně odstraněny vrstvy mozkových struktur paralelní k povrchu kortexu. Tento proces je přirovnáván ke „sloupávání cibule“. Takto vznikne série konvexních rovin, které ve 3D zobrazení mohou zvýraznit strukturální abnormity v mozku (např. neobvyklý tvar sulku, ztlustění lemu kortexu nebo setření/rozmazení/hranice mezi šedou a bílou hmotou), které nejsou dobře patrné v klasických planárních řezech (obrázek 5). Pomocí zpětné prostorové normalizace lze polohu případných abnormit přenést zpět do nativního prostoru a v případě potřeby do neurochirurgického navigačního systému. Tato metoda umožňuje lépe zaměřit jemné strukturální abnormity, lépe hodnotit topografické vztahy mezi lézemi a vlastními kortikálními strukturami v rámci plánování neurochirurgické intervence (Huppertz et al., 2008; Rorden et Brett, 2000).

Tato metoda není vhodná pro zobrazení struktur vzdálených od ohybu neokortexu, v hloubce interhemisferické fisury nebo v limbických strukturách. Tohoto je stále lépe dosaženo ve 2D planárních MR zobrazeních (Huppertz et al., 2008).

Junctions

Fokální kortikální dysplazie (FCD), která je častou příčinou farmakorezistentní fokální epilepsie, je vlastně abnormní neuronální uspořádání vzniklé na podkladě vývojové abnormity (Huppertz et al., 2005). Na standardních MR obrazech může být rozpoznána pomocí určitých více či méně charakteristických znaků. Mezi ně patří např. kortikální ztlustění, abnormní obrys gyru či sulku, setření hranice šedé a bílé hmoty a zvýšená intenzita sig-

Obrázek 6. Zobrazení morfologických změn pomocí junctions

nálu v T2 vážených snímcích (Kuzniecky et al., 1995). I přes znalost těchto známek nejsou na konvenčních snímcích FCD vždy jednoznačně patrné. Proto je možné využít např. VBM k detekci aberantní neuronální tkáně rozšířené mimo normální kortikální pruh. Avšak ani tato metoda nemusí být vždy dostatečně senzitivní. VBM je vhodnější pro porovnávání skupin mezi sebou (Mehta et al., 2003). Jako citlivější se v mnohých případech ukazuje od VBM odvozená metoda Gray-White Matter Junctions. Stejně jako u VBM je srovnáván pacient se skupinou zdravých kontrol. Stejně tak první fáze zpracování dat je totožná jako u VBM. V rámci této metody se však nesledují změny v šedé hmotě obecně, ale specificky změny v přechodech mezi šedou a bílou hmotou. Na základě segmentů šedé a bílé hmoty je určen typický odstín šedé v přechodu mezi šedou a bílou hmotou v původním obraze subjektu. Místa v původním obraze, které mají takový odstín šedé, potom tvoří mapu přechodu mezi šedou a bílou hmotou. Odečtením takové mapy pacienta od průměrné mapy zdravých kontrol pak získáme mapu patologických odchylek v tomto přechodu (obrázek 6). Pro kvantitativní ohodnocení odchylek od normy lze opět využít t-test aplikovaný v každém voxelu. Takové srovnání slouží k odlišení fyziologických zastření v oblastech (např. kolem centrálního sulku) s velkým počtem přichozích a odchozích vláken. Výsledek lze opět přeložit přes MR snímek pacienta pro snadnější lokalizaci (Huppertz et al., 2005).

Vedle možnosti zobrazení strukturálních abnormit šedé a bílé mozkové hmoty existu-

je samozřejmě také možnost zobrazit funkční změny mozku, které se změnami strukturálními do jisté míry korelují (Brázdil et al., 2009). Tyto metody jsou založeny na dvou základních principech – zobrazení metabolismu buněk a studiu mozkové perfuze v závislosti na iktálním či interiktálním období. Mezi nejčastěji využívané metody funkčního zobrazení patří interiktální PET a iktální/interiktální SPECT. Subtrakce iktálního SPECT s koregistrovaným MR vyšetřením tzv. SISCOM je další využívanou metodou ve vyšetřování farmakorezistentní pacientů.

Představili jsme několik moderních metod využívaných v postprocesingu MRI dat, které umožňují detekovat jemné strukturální odchylky, jež nemusí být jednoznačně patrné při klasickém MRI vyšetření. Tyto metody pak mohou výrazně napomáhat v detekci diskrétních strukturálních lézí, jež jsou v kauzálním vztahu k farmakorezistentní epilepsii, a stát se tak významnou součástí předoperačního vyšetření v rámci epileptochirurgického programu. Dle dostupné literatury postprocessing MR obrazů může zvýšit senzitivitu vyšetření magnetickou rezonancí o 30 % oproti klasickému radiologickému hodnocení MR (Bernasconi et al., 2003).

Studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR, č. MSM0021622404.

Literatura

1. Ashburner J, Friston K. Voxel-Based Morphometry – The Methods, Neuroimage 2000; 11(6 Pt 1): 805–821.
2. Bastos AC, Comeau RM, Andermann F, Melanson D, Cendes F, Dubeau F, Fontaine S, Tampieri D, Olivier A. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. Ann. Neurol 1999; 46: 88–94.
3. Bernasconi A. Advanced MRI analysis methods for detection of focal cortical dysplasia. Epileptic Disord 2003; 5(Suppl 2): 81–84.
4. Brázdil M, Hadač J, Marušić P a kolektiv. Farmakorezistentní epilepsie, Triton 2004; ISBN 80–7254–562–0.
5. Brázdil M, Mareček R, Fojtíková D, Mikl M, Kuba R, Krupa P, Rektor I. Correlation study of optimized voxel-based morphometry and (1)H MRS in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. Hum Brain Mapp 2009; 30(4): 1226–1235.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE Treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47(7): 1094–1120.
7. Jackson GD, Calamante F, Tournier JD, Abbott DF, Connelly A. New anatomic MRI techniques. Epilepsia 2010; 51(Suppl 1): 80–82.
8. Kassubek J, Huppertz HJ, Spreer J, Schulze-Bonhage A. Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. Epilepsia 2002; 43: 596–602.
9. Keller SS, Wilke M, Wieshmann UC, Sluming VA, Roberts N. Comparison of standard and optimized voxel-based morphometry for analysis of brain changes associated with temporal lobe epilepsy, Neuroimage 2004; 23(3): 860–868.

10. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, Spreer J, Bonhage AS. 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.
11. Huppertz HJ, Kassubek J, Altenmüller DM, Breyer T, Fauser S. Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. Neuroimage 2008; 39: 80–86.
12. Mehta S, Grabowski TJ, Trivedi Y, Damasio H. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. Neuroimage 2003; 20: 1438–1454.
13. Pail M, Brázdil M, Mareček M, Mikl M. 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). Epilepsia 2010; 51(4): 511–518.
14. Pracovní skupina EPISTOP. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsi. EpiStop 2010.
15. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. Behav Neurol 2000; 12: 191–200.

Článek doručen redakci: 10. 4. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 5. 2011

MUDr. Martin Pail

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
m.pail@seznam.cz

