

◆ 综述

Research progresses of MRI on temporal lobe epilepsy with cognitive impairment

YANG Hongyu, CHEN Nan, LI Kuncheng*

(Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

[Abstract] Temporal lobe epilepsy (TLE) was the most common type of epilepsy. The cognitive function such as memory, language, executive function could be damaged due to recurrent seizures, the life quality of patients decreased further. However, the mechanism of cognitive dysfunction caused by TLE was unclear, no effective treatment could be performed. With the development of MRI and post-processing techniques, DTI, voxel based morphometry and fMRI had been employed to investigate the cerebral structure and network changes in TLE patients with cognitive impairment, which had found cognitive impairment was related to structural and functional changes in some brain regions. This paper reviewed the progresses of brain structural and functional changes of TLE with cognitive impairment.

[Key words] Temporal lobe; Epilepsy; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201701053

伴认知功能障碍的颞叶癫痫 MRI 研究进展

杨宏宇 综述, 陈楠, 李坤成* 审校

(首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053)

[摘要] 颞叶癫痫(TLE)是癫痫最常见的类型,其反复发作可致患者记忆力、语言及执行力等认知功能损害,使患者生存质量进一步下降。但颞叶癫痫导致认知功能障碍的机制尚不清楚,无法进行相关治疗。随着 MR 和图像后处理技术的发展,采用 DTI、基于体素的形态学分析(VBM)和 fMRI 技术研究颞叶癫痫伴认知障碍患者脑结构和脑网络变化,发现认知障碍与部分脑区的结构和功能改变具有相关性。本文对伴认知障碍的 TLE 患者脑结构和功能改变的研究进展进行综述。

[关键词] 颞叶;癫痫;认知障碍;磁共振成像

[中图分类号] R749.17; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)09-1421-04

颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是临床最常见的局灶性癫痫,患者多伴认知功能障碍。但颞叶癫痫导致认知功能障碍的机制尚不清楚。患者在长期、反复、持续的癫痫发作中造成神经元细胞发生缺氧、水肿、变性和坏死,胶质细胞增生;可导致大脑结构和功能网络的异常^[1]。各种认知功能是在不同脑区组

成的功能网络相互协调的基础上完成。TLE 患者存在多方面的认知损害,包括记忆力、执行力及语言功能的损害,而记忆力的损害较显著,25%~30%的患者执行功能下降^[2],包括流畅性、决策及工作记忆等。目前各种 MRI 技术被广泛应用于伴认知功能障碍的 TLE 的研究^[3],发现 TLE 患者的认知障碍与脑内结构和功能的改变密切相关,但目前各研究结果存在分歧,而揭示 TLE 患者认知障碍的机制,将为临床治疗提供理论根据。本文对伴认知障碍的 TLE 患者脑结构和功能改变的研究进展进行综述。

1 脑结构异常的 MRI 研究

1.1 脑白质损伤 DTI 是无创性研究白质纤维束完

[基金项目] 北京市医院管理局临床医学发展专项经费(ZYLX201609)。

[第一作者] 杨宏宇(1991—),女,内蒙古乌兰察布人,在读硕士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: m18310082287@163.com

[通信作者] 李坤成,首都医科大学宣武医院放射科,100053。

E-mail: cjr.likuncheng@vip.163.com

[收稿日期] 2017-01-10 **[修回日期]** 2017-06-25

完整性的一种方法,可显示每个体素或 ROI 的水分子扩散方向和程度,评估大脑显微结构以及整体框架的完整性,并能直观显示脑白质纤维束的形态^[4]。主要的参考指标为各向异性分数(fractional anisotropy, FA)及平均扩散系数(mean diffusivity, MD)。TLE 白质损伤的病理学原因,包括轴突和突触的重塑、神经退行性变、神经炎性改变、血脑屏障的破坏和血管再生等。既往 DTI 研究^[5]显示 TLE 部分脑区白质纤维 FA 及 MD 的改变,如穹窿、钩束、扣带回等区域。也有研究^[6]发现患者的临床因素,如病程、发病年龄、发作频率等会对脑白质的损伤产生影响,并进一步影响患者的认知功能,如发病年龄越早,白质纤维完整性的损伤越严重。

目前对于脑白质的改变与认知相关性的研究主要围绕记忆力和语言方面。钩束是与记忆相关的前额叶和内侧颞叶区域之间的联系^[7],在情景记忆和语义记忆活动中发挥重要作用,因此其在记忆功能的分析中最受关注。既往认为钩束 MD 的改变与记忆功能存在相关性,但有研究^[8]指出钩束、海马旁、扣带回的 MD 值改变与记忆功能障碍无明显相关性。除钩束外,左下纵束、海马旁扣带区、额—枕下束等 MD 值的增加与记忆力下降也有相关性^[9]。Leyden 等^[10]研究发现 TLE 患者的左侧钩束、海马旁扣带区 MD 增加和右侧弓束的 FA 减小与延迟记忆下降有关,并证实左侧海马 MD 值是记忆力的独立影响因素;McDonald 等^[9]比较 DTI 和结构 MRI(structure MRI, sMRI)对预测 TLE 患者记忆力损害的价值,发现采用 DTI 可见颞叶内多重纤维束 MD 值的增加与记忆力的损害有关,并证实 DTI 较 sMRI 在分析 TLE 认知损害方面更敏感。

对语言网络的理解在预测患者术后语言下降的可能性和特征性方面有重要价值。DTI 的研究^[11-12]显示弓状束、下纵束、钩束及额枕下束是语言网络的重要组成部分。在对左侧 TLE 患者的研究中,有学者^[13]发现双侧大脑半球的语言重组与外侧裂周区白质纤维的改变有关。Yogarajah 等^[14]分别测定 TLE 患者行颞叶切除手术前后的白质网络和语言能力的改变,发现术后切除区周围 FA 下降,且发现左侧 TLE 患者术后的同侧放射冠、内囊后肢及外囊 FA 值增加,并发现这些区域手术前后平均 FA 值与术后语言流畅性和命名分数明显相关。Pustina 等^[15]采用 DTI 探测术前和术后几年白质纤维的改变,证实额颞叶多重纤维通路在命名、流畅性和阅读理解方面有重要作用。左侧

TLE 患者的术前语言流畅性越好,左侧放射冠、右侧上纵束和钩束的 FA 值越高;而术后语言流畅性只与右侧上纵束有关;虽然病变位于左侧的患者在切除术后语言功能下降风险更大,但对侧结构的重塑可起代偿作用。

1.2 脑灰质损伤 TLE 灰质结构 MRI 研究主要集中于大脑灰质体积和厚度的分析。基于体素的形态学分析(voxel based morphometry, VBM)是灰质结构分析应用较多的后处理方法。对 TLE 患者的 VBM 研究显示,内侧颞叶结构和颞叶外新皮层存在异常,且海马、杏仁核、丘脑及内侧颞叶结构的改变较显著^[16-17]。有研究^[18-19]证实 TLE 患者的大脑灰质体积减小,但另研究^[17]报道 TLE 患者灰质体积增加,且左、右侧灰质体积的改变有一定差异。

丘脑、基底核、小脑是皮层—亚皮层环路的重要节点,涉及认知信息的转换、整合等过程。研究^[20]发现丘脑和小脑的体积变化与记忆、执行功能等改变有关。另外,TLE 中双侧扣带回及内侧前额叶皮层体积的改变与语言功能表现有一定的相关性^[21]。研究^[22]报道灰质体积改变可预测患者的认知损害,但结果仍存在争议。Focke 等^[23]对 89 例伴海马硬化的内侧 TLE 患者 VBM 进行研究,并未发现局部区域灰质体积的减少与执行力等认知损害存在相关性。除皮层体积、厚度的异常外,皮层的表面积也存在异常。Alhusaini 等^[24]使用自动皮层表面重建方法,发现 TLE 患者同侧的内侧前颞叶亚区皮层的表面积减小,但这种异常与认知的相关性尚不清晰。

另外,全脑体积的测量在结构—功能研究中有一定应用价值,探讨大脑广泛脑区的异常,有助于分析其对认知障碍的不利影响。Oyegbile 等^[25]采用定量 MR 技术,发现全脑的灰白质体积和脑脊液容量与认知障碍有一定相关性,脑脊液容积增加越多,灰白质体积减少越多,包括智商、记忆、执行功能等的认知损害越严重。

2 脑功能的改变

目前,fMRI 是研究大脑神经网络应用最广泛的技术。功能连接的定义为空间上相互远离的大脑区域间的时域相关性。癫痫的发生不仅与致痫灶密切相关,还与正常脑区与致痫灶的功能连接异常、各正常脑区间功能连接的异常有紧密的相关性^[26],因此,从大脑神经网络的层面研究癫痫,揭示大脑整体神经网络的异常,可进一步探究癫痫发生认知障碍的机制。

研究^[27-30]发现 TLE 患者脑功能的改变与认知的

相关性。在记忆方面, Doucet 等^[28]发现内侧 TLE 患者口头记忆力与同侧内颞叶、扣带回后部的功能连接呈负相关, 非口头记忆能力与对侧内颞叶和内额叶皮层的功能连接呈正相关。因前颞叶切除术 (Anterior temporal lobectomy, ATL) 可导致特定的记忆功能障碍^[29], 行左侧 ATL 的患者术后有口头记忆力的减退, 而右侧 ATL 的患者术后有视觉记忆的减退, 术前 fMRI 可评估记忆功能重塑的能力, 预测术后记忆力功能。Bonelli 等^[30]对行 ATL 患者术前术后的纵向研究显示, 任务态时术后左侧 TLE 患者的同侧内颞叶后部激活程度强于术前, 并与术后口头记忆表现恶化有关; 反之, 若术前同侧内颞叶后部的激活强于术后, 患者术后口头记忆的表现更好; 提示术前 fMRI 是术后口头记忆下降的预测手段^[31]。

Zhao 等^[32-33]对 TLE 患者的工作记忆障碍研究发现, 术后工作记忆网络的重塑, 因海马硬化改变了维持和执行工作记忆功能的连接, 即改变了颞下回和额下回之间功能连接, 导致工作记忆的损害。Stretton 等^[34]对 33 例内侧 TLE 患者的术后随访研究显示, 同侧海马剩余组织和对侧海马激活的减弱 (左侧 TLE) 且右侧顶叶激活增强 (右侧 TLE), 可能是患者在术后工作记忆未下降, 以及术后 3 个月和 12 个月后工作记忆表现有改善的潜在机制。

fMRI 可揭示术前及术后癫痫患者语言网络组成和重组的复杂性, 提高对癫痫网络的理解, 已广泛用于判断 TLE 术前语言优势侧, 预测术后的语言功能^[35]。癫痫发作可导致许多不同的非典型语言重组模式, 有双侧对称优势、双侧交叉优势及右侧优势模式等; 左利手患者更有可能出现右侧额下回 (inferior frontal gyrus, IFG) 优势, 发病年龄较早的患者更有可能出现双侧 Wernicke's Area (WA) 优势, 病灶位于左侧的患者更有可能出现右侧 IFG 和 WA 的语言优势模式^[36]。Bonelli 等^[37]的 fMRI 纵向研究发现, 左侧 TLE 患者术后海马后部剩余组织的代偿作用, 可使患者的命名功能下降不明显, 同时结果还表明一些患者发生了对称额叶区域大脑半球间的重组。静息态 fMRI 在研究癫痫语言相关网络方面较任务态 fMRI 更敏感, 但其对个体基础上语言优势判断的敏感度和特异度仍需进一步验证^[12]。

3 小结与展望

MRI 对分析癫痫的脑结构和功能改变及认知障碍的发生机制有不可替代的作用, sMRI 已发现 TLE 大脑白质纤维束的异常和灰质体积、厚度等方面的改

变, fMRI 可反映 TLE 脑功能网络异常激活增强或减低。TLE 患者各方面认知障碍与脑结构和功能改变有明显相关性, 对进行手术决策和预后判断有很高的价值^[38]。MRI 的发展可为伴认知障碍的 TLE 提供更多有价值的信息。sMRI、fMRI 和 MRS 的联合应用可相互补充, 提供癫痫发生发展的结构、功能和代谢信息, 从而为研究 TLE 产生认知障碍机制提供更直观的证据。

[参考文献]

- [1] 龙柳, 张志强, 许强, 等. 功能连接密度图观察内侧颞叶癫痫. 中国医学影像技术, 2014, 30(4): 501-504.
- [2] Dabbs K, Jones J, Seidenberg M, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(4): 445-451.
- [3] Cataldi M, Avoli M, de Villiers-Sidani E. Resting state networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2048-2059.
- [4] Poretti A, Meoded A, Rossi A, et al. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations. *Pediatr Radiol*, 2013, 43(1): 28-54.
- [5] Scanlon C, Mueller SG, Cheong I, et al. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol*, 2013, 260(9): 2320-2329.
- [6] Kemmotsu N, Girard HM, Bernhardt BC, et al. MRI analysis in temporal lobe epilepsy: Cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset. *Epilepsia*, 2011, 52(12): 2257-2266.
- [7] Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, et al. Dissecting the uncinate fasciculus: Disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 2013, 136(Pt 6): 1692-1707.
- [8] Narenmandula B, Zhou X, Li Y, et al. Effects of white matter microstructure lesions on language and memory function in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy determined by diffusion tensor imaging. *Neurol India*, 2016, 64(6): 1233-1242.
- [9] McDonald CR, Leyden KM, Hagler DJ, et al. White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*, 2014, 58: 139-150.
- [10] Leyden KM, Kucukboyaci NE, Puckett OK, et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quant Imaging Med Surg*, 2015, 5(2): 247-263.
- [11] 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. 中国医学影像技术, 2016, 32(8): 1290-1293.
- [12] Balter S, Lin G, Leyden KM, et al. Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain Lang*, 2016, pii: S0093-934X (15) 30127-301279..

- [13] Chang YA, Kemmotsu N, Leyden KM, et al. Multimodal imaging of language reorganization in patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain Lang*, 2017, 170:82-92.
- [14] Yogarajah M, Focke NK, Bonelli SB, et al. The structural plasticity of white matter networks following anterior temporal lobe resection. *Brain*, 2010, 133(Pt 8):2348-2364.
- [15] Pustina D, Doucet G, Evans J, et al. Distinct types of white matter changes are observed after anterior temporal lobectomy in epilepsy. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104211.
- [16] Kimura Y, Sato N, Saito Y, et al. Temporal lobe epilepsy with unilateral amygdala enlargement: Morphometric MR analysis with clinical and pathological study. *J Neuroimaging*, 2015, 25(2):175-183.
- [17] Li J, Zhang Z, Shang H. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on unilateral refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2-3):97-103.
- [18] Bonilha L, Rorden C, Halford JJ. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(3):286-294.
- [19] Lin JJ, Salamon N, Lee AD. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*, 2007, 17(9):2007-2018.
- [20] Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, et al. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3):154-164.
- [21] Wei W, Zhang Z, Xu Q, et al. More severe extratemporal damages in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis than that with other lesions: A multimodality MRI study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10):e3020.
- [22] Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2006, 60(1):80-87.
- [23] Focke NK, Thompson PJ, Duncan JS. Correlation of cognitive functions with voxel-based morphometry in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3):472-476.
- [24] Alhusaini S, Doherty CP, Palaniyappan L, et al. Asymmetric cortical surface area and morphology changes in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53(6):995-1003.
- [25] Oyegbile TO, Bhattacharya A, Seidenberg M, et al. Quantitative MRI biomarkers of cognitive morbidity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(1):143-152.
- [26] 季公俊, 廖伟, 张志强, 等. 全面强直阵挛癫痫静息态功能连接脑网络研究. *磁共振成像*, 2013, 4(1):8-12.
- [27] McGill M L, Devinsky O, Kelly C, et al. Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(3):353-359.
- [28] Doucet G, Osipowicz K, Sharan A, et al. Extratemporal functional connectivity impairments at rest are related to memory performance in mesial temporal epilepsy. *Human Brain Mapping*, 2013, 34(9):2202-2216.
- [29] Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology*, 2015, 84(15):1512-1519.
- [30] Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, et al. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: A longitudinal functional MRI study. *Brain*, 2013, 136(Pt 6):1889-1900.
- [31] Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology*, 2015, 84(15):1512-1519.
- [32] Zhao F, Kang H, You L, et al. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014, 17(4):374-382.
- [33] Campo P, Garrido MI, Moran RJ, et al. Remote effects of hippocampal sclerosis on effective connectivity during working memory encoding: A case of connectional diaschisis? *Cereb Cortex*, 2012, 22(6):1225-1236.
- [34] Stretton J, Sidhu MK, Winston GP, et al. Working memory network plasticity after anterior temporal lobe resection: A longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Brain*, 2014, 137(Pt 5):1439-1453.
- [35] Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, et al. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(5):581-588.
- [36] Berl MM, Zimmaro LA, Khan OI, et al. Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2014, 75(1):33-42.
- [37] Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, et al. Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: Results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*, 2012, 53(4):639-650.
- [38] Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, et al. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:624.