

MRS application in temporal lobe epilepsy without hippocampal sclerosis

FAN Zijian¹, ZHANG Yongbo², JU Wenping¹, LIANG Jie¹, LI Da³, WANG Xianliang^{2*}

(1. Department of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang 261053, China; 2. Department of Medical Imaging, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China; 3. Department of Medical Imaging, Yueyang First People's Hospital, Yueyang 414000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of MRS in temporal lobe epilepsy (TLE) without hippocampal sclerosis. **Methods** A retrospective study was conducted in 23 unilateral TLE patients (TLE group) with absence of hippocampal sclerosis and 20 age-matched normal control subjects (control group). All of them underwent conventional MRI and MRS. N-acetyl aspartate (NAA)/creatinine (Cr), choline (Cho)/Cr ratios of bilateral hippocampus in 2 groups were analyzed. Eleven of 23 patients underwent surgical treatment, pathological findings and surgical outcomes were evaluated. **Results** The NAA/Cr ratios of ipsilateral hippocampus significantly decreased compared with that in the contralateral hippocampus ($t = -7.97$, $P < 0.001$) and the control group ($t = -9.96$, $P < 0.001$). There was no significant difference between the contralateral hippocampus in patients and the control group ($t = -1.21$, $P = 0.12$). The Cho/Cr ratios of ipsilateral hippocampus in TLE had no significant difference compared with contralateral hippocampus ($t = 0.50$, $P = 0.31$) and the control group ($t = -0.59$, $P = 0.28$). The pathological findings of the 11 patients who underwent temporal lobe resection indicated small amounts of neuronal loss and unobvious gliosis. **Conclusion** MRS is helpful in clinical practice to lateralize and localize the epileptogenic foci in the absence of hippocampal sclerosis in patients with TLE.

[Key words] Temporal lobe; Epilepsy; Hippocampus; Magnetic resonance spectroscopy

DOI:10.13929/j.1003-3289.201611125

MRS 在非海马硬化颞叶癫痫患者中的应用

樊子健¹, 张永波², 鞠文萍¹, 梁洁¹, 李达³, 王现亮^{2*}

(1. 潍坊医学院医学影像学系, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院影像科, 山东 潍坊 261041; 3. 岳阳市第一人民医院影像科, 湖南 岳阳 414000)

[摘要] **目的** 探讨 MRS 技术在非海马硬化颞叶癫痫患者中的应用价值。 **方法** 回顾性分析于我院诊治为非海马硬化的单侧颞叶癫痫患者 23 例(病例组), 选取年龄与之相匹配的 20 名正常志愿者作为对照组, 行常规 MR 平扫及 MRS 检查, 分析颞叶癫痫患者患侧海马、健侧海马及对照组海马 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)、胆碱(Cho)/Cr 值的差异; 同时评价病例组中接受手术治疗的 11 例患者的病理及手术结果。 **结果** 病例组患侧海马 NAA/Cr 值较健侧海马($t = -7.97$, $P < 0.001$)及对照组海马降低($t = -9.96$, $P < 0.001$), 病例组健侧海马 NAA/Cr 值与对照组比较差异无统计学意义($t = -1.21$, $P = 0.12$)。病例组患侧海马 Cho/Cr 与健侧($t = 0.50$, $P = 0.31$)及对照组海马($t = -0.59$, $P = 0.28$)差异无统计学意义。11 例行致痫侧颞叶切除患者的病理结果显示小范围少量的神经元损伤, 神经胶质增生不明显。 **结论** MRS 有助于临床对非海马硬化颞叶癫痫患者的致痫灶进行定侧及定位。

[第一作者] 樊子健(1990—), 男, 山东济南人, 在读硕士。研究方向: 中枢神经系统影像诊断。E-mail: 1204001399@qq.com

[通信作者] 王现亮, 潍坊市人民医院影像科, 261041。E-mail: wangxianliang2011@126.com

[收稿日期] 2016-11-24 [修回日期] 2017-06-19

[关键词] 颞叶; 癫痫; 海马; 磁共振波谱

[中图分类号] R742.1; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)09-1326-05

颞叶癫痫是最常见的部分性难治性癫痫。目前,手术治疗难治性颞叶癫痫受到越来越多的关注。研究^[1]显示 70% 的颞叶癫痫患者手术治疗疗效满意,95% 的手术患者癫痫频率降低 90% 以上。手术治疗颞叶癫痫的关键在于术前通过常规 MRI 及脑电图检查进行精准定位,而当常规 MR 检查表现(海马硬化)为阴性时,尤其对于内侧颞叶癫痫患者,临床多采用颅内脑电图等有创检查定位,给患者带来各种并发症的风险。本研究通过分析非海马硬化颞叶癫痫患侧海马与健侧及对侧海马的代谢物比值差异,并结合部分患者的手术治疗结果,探讨 MRS 在非海马硬化颞叶癫痫患者术前定位中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析 2010 年 9 月—2016 年 2 月于我院接受 MR 及 MRS 检查的非海马硬化单侧颞叶癫痫患者 23 例(病例组),其中男 11 例,女 12 例,年龄 18~45 岁,平均(29.5±8.5)岁;病程 1~22 年,平均(11.7±6.2)年;发病起始年龄 3~36 岁,平均(22.0±5.7)岁;均有口服抗癫痫药物的病史,通过多次常规脑电图检查及 24 h 脑电图+24 h 视频录像,诊断为单侧颞叶癫痫。非海马硬化的诊断由 2 名影像科主治医师回顾性分析患者 MR 图像,通过观察海马 T2WI-FLAIR 信号,测量双侧海马体积进行判断,正常海马信号与脑灰质信号一致;于 T1WI 图像上描绘海马边缘,利用 MASS 软件计算海马体积,海马体积左侧 $\geq 2.48 \text{ cm}^3$ 、右侧 $\geq 2.62 \text{ cm}^3$ 为正常^[2]。

选取同期年龄和性别与病例组相匹配的健康志愿者 20 名作为对照组,男 10 名,女 10 名;年龄 18~45 岁,平均(28.2±7.3)岁;神经系统体格检查均为阴性,常规脑电图、MR 检查正常,无颅脑外伤及手术史,无神经精神系统疾病。本研究经本院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 超导 MR,多通道相控阵头颅线圈,扫描序列和参数如下。轴位 T1WI 序列:TR 500 ms,TE 9 ms;T2WI 序列:TR 4 580 ms,TE 112 ms;T2WI-FLAIR 序列:TR 7 600 ms,TE 110 ms。矢、冠状位 T1WI 序列:TR 500 ms,TE 17 ms;层厚 5.0 mm,层间隔 1.0 mm,矩阵 512×256,FOV 200 mm×200 mm,采集次数 1。

MRS 检查:以常规颅脑矢状位为定位像,平行于海马长轴行海马轴位扫描及垂直于海马长轴行海马冠状位扫描,于轴位显示海马头、体最佳层面作为 MRS 定位像(图 1),注意避开邻近的颅底骨组织及脑脊液,采用化学位移成像多体素点分辨波谱技术,以海马为中心进行扫描。于 ROI 周围添加饱和带;TR 1 500 ms,TE 135 ms,层厚 2.5 mm,间隔 1 mm,FOV 200 mm×200 mm,ROI 70 mm×70 mm,扫描时间 6 min 58 s。

1.3 代谢物测量 选取双侧海马头对称部位灰质,体素大小 10 mm×10 mm×10 mm,采用仪器自带波谱分析软件行 MRS 后处理、代谢物的识别及基线调整。由 2 名影像科主治医师分别计算 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)波峰下面积及 NAA/Cr、Cho/Cr 值,并取均值。对照组取双侧海马 NAA/Cr、Cho/Cr 比值的均值。

计算病例组患侧海马与健侧海马 NAA/Cr 值的个体差异:NAA/Cr 值差异=[(患侧海马 NAA/Cr 值-健侧海马 NAA/Cr 值)/患侧海马 NAA/Cr 值]×100%。

1.4 随访 对手术患者进行随访,按照谭启富^[3]提出的癫痫外科疗效标准进行评定,其中满意为癫痫发作完全消失,排除癫痫术后早期出现几次癫痫发作,癫痫发作 1~2 次/年,完全停药或服药;显著改善为癫痫发作减少 $>75\%$;良好为癫痫发作减少 $>50\% \sim 75\%$;疗效差为癫痫发作减少 $25\% \sim 50\%$;无改善为癫痫发作减少 $<25\%$ 、无变化或病情加重。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。NAA/Cr、Cho/Cr 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Shapiro-Wilk 检验行正态性分析,病例组患侧与健侧海马 NAA/Cr、Cho/Cr 值的比较采用配对 *t* 检验,病例组患侧海马、健侧海马与对照组海马 NAA/Cr、Cho/Cr 值的比较采用独立样本 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析评价病例组患侧海马 NAA/Cr 值与病程的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组性别($\chi^2 = 0.20, P = 0.89$)、年龄($t = 0.52, P = 0.30$)差异无统计学意义。病例组患侧、健侧海马及对侧海马的 NAA/Cr、Cho/Cr 值见表 1。病例组

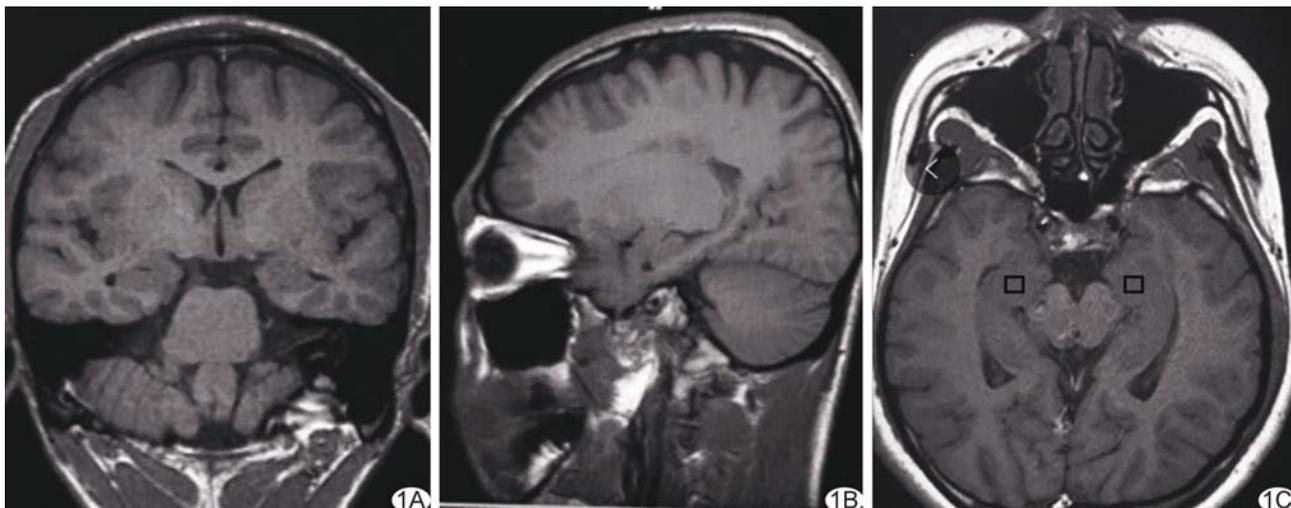


图 1 非海马硬化颞叶癫痫患者海马 MRI 图 海马冠状位(A)、矢状位(B)及轴位(C)显示双侧海马大小、形态对称,体积未见缩小;MRS 扫描 ROI 位于海马头部(C)

患侧海马 NAA/Cr 值明显小于健侧 ($t = -7.97, P < 0.001$) 及对照组海马 ($t = -9.96, P < 0.001$); 病例组健侧海马 NAA/Cr 值与对照组比较差异无统计学意义 ($t = -1.21, P = 0.12$)。病例组患侧海马 Cho/Cr 值与健侧 ($t = 0.50, P = 0.31$) 及对照组海马 ($t = -0.59, P = 0.28$) 比较差异无统计学意义; 病例组健侧海马 Cho/Cr 值与对照组海马 ($t = -1.30, P = 0.10$) 差异无统计学意义。见图 2。

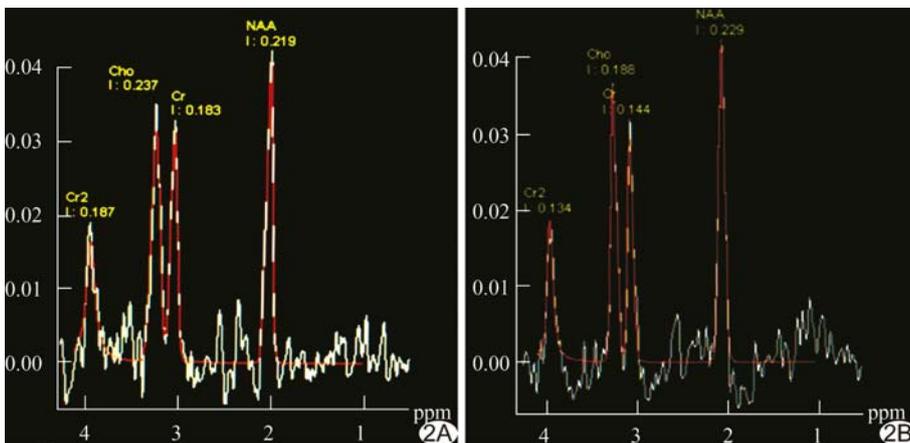


图 2 波谱图 A. 病例组患者致病侧海马波谱图, NAA/Cr 值减低, 为 1.19, Cho/Cr 值为 1.29, 未见升高; B. 对照组患者海马头部波谱图, NAA/Cr 值为 1.59, Cho/Cr 值为 1.30

表 1 2 组 NAA/Cr、Cho/Cr 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NAA/Cr	Cho/Cr
病例组		
患侧	1.29 ± 0.08	1.36 ± 0.07
健侧	1.49 ± 0.09	1.35 ± 0.06
对照组	1.52 ± 0.07	1.37 ± 0.04

病例组患侧海马 NAA/Cr 值的平均个体差异达 -15.79% (-25.21% ~ 6.92%), 其中 20 例 (20/23, 86.96%) NAA/Cr 值较健侧海马减低, 其中 19 例 (19/20, 95.00%) 患侧海马 NAA/Cr 值的个体差异 > -15.00%; 3 例 (3/20, 1.50%) 健侧海马的 NAA/Cr 值较患侧低。

病例组患侧及健侧海马体积比较, 差异无统计学意义 ($t = -0.21, P = 0.83$), 患侧海马 NAA/Cr 比值与病程无明显相关性 ($P = 0.33$)。

病例组中 11 例患者进行手术治疗, 其中 10 例患者术前患侧 NAA/Cr 值较健侧低, 1 例患者患侧 NAA/Cr 值较健侧高。5 例患者行标准前颞叶切除, 6 例患者行颞叶切除加行海马、杏仁核及内嗅区皮质切除。对 11 例患者进行 6 ~ 22 个月随访, 其中 3 例患者疗效满意, 7 例患者显著改善; 1 例患者无改善。无改善患者的患侧 NAA/Cr 值较健侧高。术后病理显示 2 例患者中度神经元缺失及轻度神经胶质细胞增生, 9 例患者轻度神经元缺失, 胶质增生不明显。

3 讨论

常规 MR 检查对于海马硬化型颞叶癫痫的临床诊断及术前评估应用广泛, 敏感度及特异度高, 海马硬化的 MRI 典型表现为海马萎缩及 T2WI FLAIR 信号增高^[4-5]。但约 20%~30% 颞叶癫痫患者为非海马硬化型癫痫^[6], 同时少部分轻度海马硬化患者的 MRI 表现为阴性^[7]。研究^[8-10]发现 MRS 可检测到癫痫患者脑组织代谢物含量变化, 表现为 NAA 波峰下面积或绝对值的降低, Cho 值升高, 同时 NAA/Cr 降低, 但多针对海马硬化型癫痫患者, 对于非海马硬化型癫痫患者的报道鲜见。

本研究显示非海马硬化型颞叶癫痫患者侧 NAA/Cr 值明显低于健侧及对照组 (P 均 < 0.05), 健侧与对照组未见明显差异。患侧 Cho/Cr 值与健侧及对照组未见明显差异 (P 均 > 0.05)。Connelly 等^[11]对比 7 例非海马硬化型颞叶癫痫、海马硬化型癫痫及正常对照组, 发现非海马硬化型颞叶癫痫者中 5 例 NAA/(Cho+Cr) 减低, 1 例 Cho/Cr 值增高。Woermann 等^[12]回顾性分析单侧颞叶癫痫、非海马硬化型癫痫和对照组各 15 例, 其中 12 例单侧颞叶癫痫患者的 NAA 值显著减低, 而非海马硬化组仅 4 例明显减低, NAA、Cho 值与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但以上研究样本量偏少。因此, 本研究适当增加了样本量, 评估 MRS 在非海马硬化型颞叶癫痫患者术前定位中的应用价值。

本研究针对 NAA/Cr 分析显示病例组患侧 NAA/Cr 值不同程度减低, NAA/Cr 比值差异的个体间差异较大。临床诊断非海马硬化型颞叶癫痫主要依赖脑电图检查, 但脑电图对于定位内侧或外侧颞叶癫痫敏感度及特异度低^[13]。本研究测量内侧颞叶(海马头部)的代谢物, 以反映该区域癫痫灶所致损伤或来自外侧颞叶皮层癫痫的损伤, 推测有分别来自以下 2 个区域的癫痫灶: ①内侧颞叶癫痫(海马硬化)灶的初始阶段, 患侧 NAA/Cr 值较对侧显著降低, Cho 增高则不明显; ②外侧颞叶癫痫灶, 患侧 NAA/Cr 值较对侧稍降低或降低不明显。但难以确定 NAA/Cr 的阈值, 用以判定癫痫灶的部位。本研究中 11 例经手术治疗的 6 例经皮层电极监测显示致痫灶位于深部颞叶, 行海马、杏仁核及内嗅区皮质切除术, 其 NAA/Cr 值差异为 $-25.21\% \sim -19.85\%$, 5 例位于浅部颞叶皮质, 其 NAA/Cr 值差异为 $-16.94\% \sim 3.01\%$ 。因此, 笔者认为当出现海马头部 NAA/Cr 值一侧较对侧明显减低时, MRS 可辅助定位内侧颞叶癫痫灶, 尽量

避免对癫痫患者进行颅内创检查。本研究病例组 3 例健侧 NAA/Cr 值较患侧减低, 其中 1 例手术患者的术后疗效评估显示为无改善, 提示存在致痫对侧镜像灶或双侧原发致痫灶的可能, 由于缺乏致痫对侧的相关病理, 其原因有待进一步研究。

海马硬化型颞叶癫痫的病理表现为海马 CA1、CA4 区的神经元缺失及神经胶质细胞增生, 其严重程度与海马萎缩及 T2WI 信号增高程度相一致。Cendes 等^[14]报道 100 例颞叶癫痫患者的 MRS 表现, 其中 12 例非海马硬化型颞叶癫痫患者均出现 NAA/Cr 值降低, 5 例患者 Cho/Cr 值降低, 7 例患者进行手术治疗, 病理结果显示轻度神经元损伤及胶质细胞增生。本研究 9 例术后病理显示轻度神经元缺失, 未见明显胶质增生, 仅 2 例出现中度神经元缺失, 轻度胶质增生。研究^[15-16]认为 NAA 值的降低与癫痫所致的神经元缺失关系密切, 胶质细胞增生导致 Cho 值升高, 本研究 Cho 增高不明显, 还需进一步研究。但非海马硬化型癫痫的病理改变轻微与其临床表现及 NAA 值下降程度不相符。研究^[17-18]认为 NAA 降低更可能是病变早期的线粒体功能紊乱所致, 代谢功能紊乱也可导致癫痫发病。海马硬化是逐渐发展的过程, 致痫侧海马区域 NAA 的含量与癫痫患者的病程呈明显负相关性, 颞叶癫痫在早期有一个发作起始点, 之后是神经元丢失和功能紊乱的发展过程, 而本研究患侧 NAA/Cr 值与病程并无相关, 推测非海马硬化型癫痫可能处于癫痫的发病初期, 还未出现形态学改变, 病理变化轻微, 而代谢功能紊乱明显。因此, MRS 可早于常规 MRI 形态学表现检测到神经元轻微的病理改变和代谢物功能紊乱。

本研究显示非海马硬化型颞叶癫痫患者的患侧海马 NAA/Cr 值明显降低, 而 Cho/Cr 值变化不显著, 此型癫痫患者可能处于癫痫的初期阶段。对于 NAA/Cr 值明显降低的癫痫患者, MRS 可辅助临床对其进行术前定位。

[参考文献]

- [1] Engel J, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology*, 2003, 44(6):741-751.
- [2] 曾文兵, 秦媛, 汪明全, 等. 3.0T MR 质子波谱成像诊断难治性颞叶癫痫海马硬化的价值. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 8(28): 806-809.
- [3] 谭启富. 癫痫手术治疗的估价. 功能性和立体定向神经外科

- 杂志, 1994, 7(3):50-51.
- [4] 张泉, 张云亭, 冯凯琳, 等. 海马硬化患者海马 ADC 值与海马体积及磁共振波谱的相关性. 中国医学影像技术, 2011, 27(2): 265-268.
- [5] 沈连芳, 张志强, 王正阁, 等. 脑灌注磁共振成像观察内侧颞叶癫痫部分及继发全面发作. 中国医学影像技术, 2012, 28(4): 626-629.
- [6] Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-origins and imaging. *Epilepsia*, 2012, 53(4):19-33.
- [7] Luther N, Rubens E, Sethi N, et al. The value of intraoperative electrocorticography in surgical decision making for temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Epilepsia*, 2011, 52(5):941-948.
- [8] Schoene-bake JC, Keller SS, Niehusmann P, et al. In vivo mapping of hippocampal subfields in mesial temporal lobe epilepsy: Relation to histopathology. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(9):4718-4728.
- [9] Keller SS, Richardson MP, Schoene-bake JC, et al. Thalamo-temporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2015, 77(5):760-74.
- [10] 肖翔, 许乙凯, 代月黎, 等. ^1H -MRS 评价颞叶癫痫患者杏仁核代谢物比值. 中国医学影像技术, 2015, 31(9):1300-1303.
- [11] Connelly A, VanPaesschen W, Porter DA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1998, 51(1):61-66.
- [12] Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, et al. Short echo time single-voxel ^1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: Different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*, 1999, 45(3):369-376.
- [13] Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 2013, 54(7):1315-1329.
- [14] Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol*, 1997, 41(1):74-81.
- [15] Ver Hoef LW, Williams FB, Kennedy RE, et al. Predictive value of hippocampal internal architecture asymmetry in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1-2):155-163.
- [16] 齐静, 杜湘珂, 栾国明, 等. 海马硬化 MR 质子波谱分析与 MRI 的对比研究. 中华放射学杂志, 2000, 34(8):511-514.
- [17] Keller SS, Richardson MP, O'Muircheartaigh J, et al. Morphometric MRI alterations and postoperative seizure control in refractory temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(5): 1637-1647.
- [18] Wagnerová D, Herynek V, Dezortová M, et al. The relationships between quantitative MR parameters in hippocampus in healthy subjects and patients with temporal lobe epilepsy. *Physiol Res*, 2015, 64(3):407-417.

《中国介入影像与治疗学》被数据库收录情况

《中国介入影像与治疗学》杂志是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办, 中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊, 被以下数据库收录:

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊