

磁共振波谱联合视频脑电图对伴海马硬化的内侧颞叶癫痫的诊断价值*

于云莉¹, 蒋莎莎², 史梦婷¹, 楚 兰^{1**}

(1. 贵州医科大学附院 神经内科, 贵州 贵阳 550004; 2. 黔东南州人民医院 神经内科, 贵州 凯里 556000)

[摘要] 目的: 探讨磁共振波谱(MRS)结合视频脑电图(V-EEG)对内侧颞叶癫痫(MTLE)的定位诊断价值, 分析不同疗效 MTLE 患者 MRS 的特点。方法: 将 52 例入组前 V-EEG 监测有发作间期异常放电的 MTLE 患者根据国际抗癫痫联盟对耐药性癫痫的定义分为耐药组($n=18$)和有效组($n=34$), 根据 V-EEG 异常放电部位再分为单侧放电组和双侧放电组, 收集同期 20 例健康体检者作为对照组; MTLE 患者行 V-EEG 检查, 所有被检者均行头颅 MRI 扫描及双侧海马体 MRS 检查, 记录 MTLE 患者发作间期 V-EEG 及影像学表现, 比较耐药组和有效组患者 V-EEG 与 MRS 检查双侧异常放电的一致性; 分析 3 组受检者双侧海马体的代谢物肌酸(Cr)、胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值, 比较 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 比值的变化。结果: MTLE 患者头颅 MRI 检出颞叶异常改变 30 例, 检出率 58%; MRS 检查检出异常 46 例, 检出率 88%, 有 16 例 MRS 发现异常改变的患者 MRI 检查为阴性; 耐药组和有效组 V-EEG 和 MRS 检出单侧异常放电的一致性分别为 83.3% 和 78.6%, V-EEG 和 MRS 检出双侧异常放电的一致性分别为 100.0% 和 33.3%, 有效组双侧一致性较差; 与对照组比较, 有效组和耐药组 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 的比值降低($P < 0.05$); 耐药组 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 的比值虽较有效组低, 但仅 NAA/Cr 比值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: V-EEG 联合 MRS 检查对单侧 MTLE 初步定位具有较高的价值, 耐药性 MTLE 患者更易出现 NAA/Cr 比值的降低。

[关键词] 癫痫, 颞叶; 长程视频脑电图; 磁共振波谱; 海马; 肌酸; 胆碱; N-乙酰天门冬氨酸

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)08-0946-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.08.018

The Diagnostic Value of MRS Combining V-EEG in Mesial Temporal Lobe Epilepsy

YU Yunli, JIANG Shasha, SHI Mengting, CHU Lan

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Department of Neurology, Qiandongnan People's Hospital, KaiLi 556000, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To analyze the characteristics of MRS on mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), to explore the diagnostic value of MRS combined with V-EEG on locating MTLE. **Methods:** 52 MTLE patients with interictal abnormal discharge under V-EEG monitoring were divided into drug sensitive group (34), drug resistance group (18), unilateral discharge group and bilateral discharge group were further divided according to the abnormal discharge location of V-EEG; 20 volunteers as control group. All the MTLE underwent V-EEG test; all patients were scanned by magnetic resonance imaging (MRI), and bilateral hippocampal MRS examination; recording MTLE patients interictal V-EEG imaging manifestation, and comparing consistency of V-EEG and MRS test on left/right side and uni/bilateral of drug resistance group and drug sensitive group. Analyzing Cr, Cho, NAA peak value,

*[基金项目] 贵州省科技厅联合基金资助项目[黔科合 LH 字(2016)7238 号]

** 通信作者 E-mail: yuyunli@126.com

网络出版时间: 2017-8-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170817.1032.008.html>

comparing ratio changes of NAA/Cr, NAA/Cho and NAA/(Cr + Cho). **Results:** MTLE patients cranium MRI test discovered 30 temporal lobe abnormal changes, detection rate was 58%; MRS test discovered 46 abnormal cases, detection rate was 88%, of which 16 MRS tested abnormal changes patients with MRI negative results; both groups V-EEG manifestation was 40 cases of unilateral abnormal discharge (77%), which was higher than 12 cases of bilateral abnormal discharge (23%). Consistency of V-EEG unilateral abnormal discharge and MRS unilateral abnormal discharge of drug resistance group and drug sensitive group were 83.3% and 78.6% respectively; consistency of V-EEG bilateral abnormal discharge and MRS bilateral abnormal discharge of both groups were 100.0% and 33.3%; in drug sensitive group bilateral consistency was weaker. Comparing with control group, ratio of NAA/Cr, NAA/Cho and NAA/(Cr + Cho) of drug resistance group and drug sensitive group decreased ($P < 0.05$); even though NAA/Cr, NAA/Cho and NAA/(Cr + Cho) ratio of drug resistance group was lower than the other group, comparing only NAA/Cr ratio, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** V-EEG combined with MRS test showed relatively high diagnostic value on preliminary location of unilateral MTLE, drug resistance MTLE patients were prone to show symptoms of bilateral hippocampus MRS abnormal and lowered NAA/Cr ratio.

[**Key words**] epilepsy, temporal lobe; long range video electroencephalography; magnetic resonance spectroscopy; hippocampus; creatine; choline; N- aspartate

颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的耐药性癫痫(占 60% ~ 80%),其中伴海马硬化的内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS)患者如果通过外科手术治疗有 2/3 可得到完全缓解^[1],而手术的成败首先取决于术前手术部位的定位是否准确。目前癫痫灶的术前评估多数是通过颅内电极来完成,虽定位准确,但是此种方法费用昂贵,且对患者有创伤,患者依从性较差^[2]。部分临床医生在癫痫手术前会利用无创性检查手段如头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、或海马磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS),或视频脑电图(video electroencephalography, V-EEG)对癫痫灶进行初步定位^[3],但几种方法联合使用对 MTLE 患者的癫痫灶的定位价值报道较少,本研究应用 MRS 结合 V-EEG 检查对 MTLE 患者进行初步定位,分析不同类型的 MTLE 图像差异,报道如下。

1 材料与方 法

1.1 对象

收集 2012 年 1 月 ~ 2014 年 12 月神经科诊断为散发 MTLE 患者 52 例,均按照参考文献[4] MTLE 的诊断标准入组。入组前已行 V-EEG 监测存在发作间期异常放电。入组者按照国际抗癫痫

联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)对耐药性癫痫的统一定义^[5]分为耐药组($n = 18$)和有效组($n = 34$),耐药组患者男 4 例,女 14 例,18 ~ 46 岁,平均 32 岁,病程 5 ~ 15 年,平均 8 年;有效组患者男 14 例,女 20 例,10 ~ 48 岁,平均 35 岁,病程 2 ~ 15 年,平均 7 年。排除头颅 MRI 提示由其他原因引起的癫痫(如肿瘤、动静脉畸形、皮质发育异常等)。收集同期 20 例健康体检者作为对照组,男 10 例,女 10 例,15 ~ 52 岁,平均 35 岁;对照组人群均无神经、精神病史,无颅内器质性、外伤或其他可能影响脑结构或功能的疾病,神经系统检查正常。3 组受检者性别构成、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有效组及耐药组患者的病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 MTLE-HS 患者发作间期 V-EEG 检查 52 例 MTLE-HS 患者完善 24 h 长程 V-EEG 检查,采用美国尼高力数字化视频脑电图检测仪,按国际 10/20 系统安放电极,行 21 导联 V-EEG 检测(包括蝶骨电极检测,记录清醒和睡眠两种状态),常规完成闪光刺激、过度换气 3 min,检测时间 24 h。检查结果由 2 名在脑电图室工作 2 年以上具有 EEG 中级职称的医师进行阅图。记录发作间期及发作期放电,根据异常放电部位进行分组,分为单侧放电组和双侧放电组。

1.2.2 对照组及 MTLE-HS 患者 MRI 扫描 采用

3. 0T PHILIPS 超导核磁共振扫描仪对所有受检者进行头部 MRI 扫描(包括常规 T1、T2, 及 FLAIR 序列), 观察海马体积、信号其他病理变化。影像学报告由 2 名影像科副主任以上医师完成。

1.2.3 对照组及 MTLE-HS 患者海马 MRS 检查
以海马矢状面长轴、平行于海马长轴的轴位像及垂直于海马长轴的冠状位作为解剖定位像, 利用仪器自带的后处理软件进行双侧海马 MRS 检查, 分析双侧海马体的代谢物质肌酸(Cr)、胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值及 NAA/(Cr + Cho) 比值的变化。按照对照组 NAA/(Cr + Cho) 的均值减去 2 倍的标准差 (MEAN-2SD) = 0.72 作为诊断标准; 双侧 > 0.72 视为正常; 单侧 < 0.72 视为单侧 MRS 异常, 异常侧视为患侧; 双侧 < 0.72 视为双侧 MRS 异常, 取 NAA/(Cr + Cho) 比值较低侧为患侧。

1.3 观察指标

记录 MTLE-HS 患者发作间期 V-EEG, 观察影像学表现, 比较耐药组和有效组患者 V-EEG 与 MRS 检查单双侧异常放电的一致性; 分析 3 组对象双侧海马体的代谢物—肌酸(Cr)、胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值, 比较 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 比值的变化。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 上述检查中的计量资料服从正态分布时以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两样本均数比较采用 *t* 检验; 多样本均数的比较采用单因素方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

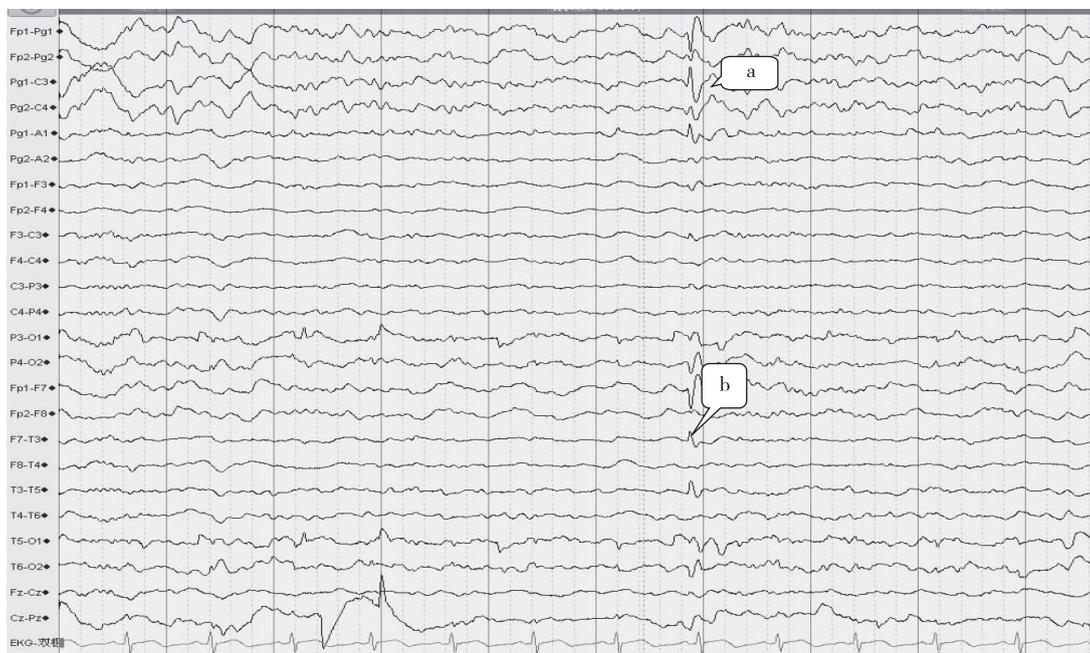
2 结果

2.1 MTLE-HS 患者 V-EEG 表现

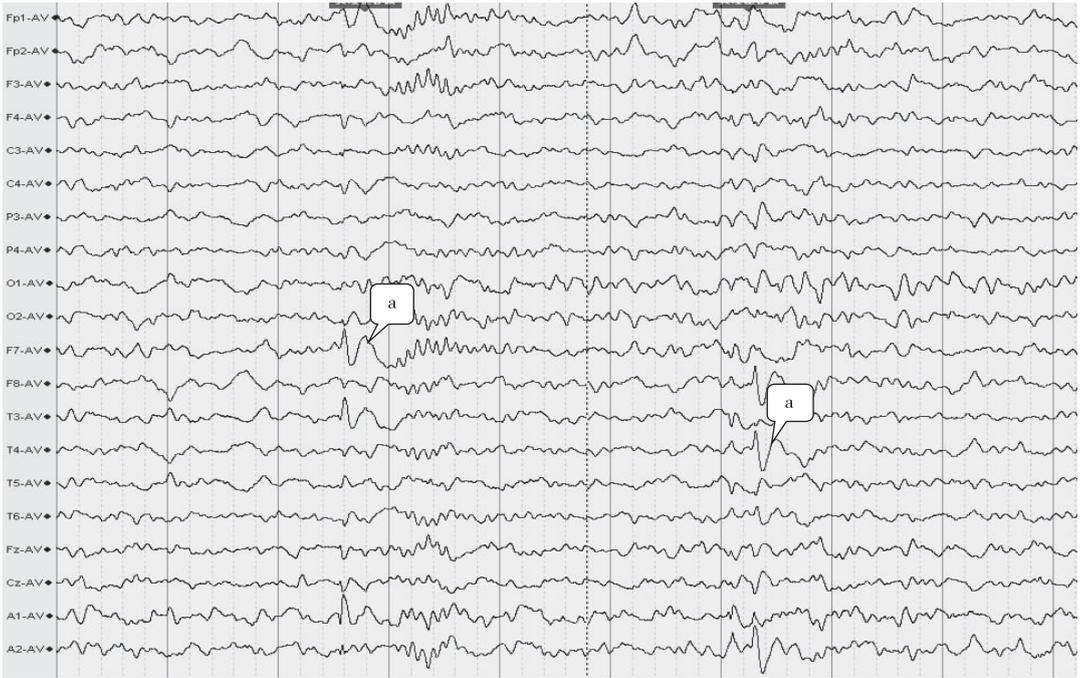
MTLE-HS 患者发作间歇期 V-EEG 主要表现为单侧(图 1)或双侧(图 2)前颞部、蝶骨电极的棘(慢)波、尖(慢)波、慢波等异常放电, 同步或不同步, 这些异常可以局限在颞部, 也可扩散至其他部位; 发作期 V-EEG 主要表现为颞部和(或)其他部位出现低波幅快活动、节律性慢波或节律性棘波。

2.2 MTLE-HS 患者影像学表现

MTLE-HS 患者头颅 MRI 检出颞叶异常改变 30 例, 检出率 58% (30/52), 主要为海马体积减小、海马信号改变, 见图 3。海马 MRS 检查检出异常 46 例, 检出率 88% (46/52); 有 16 例 MRS 发现异常改变的患者而 MRI 检查阴性。



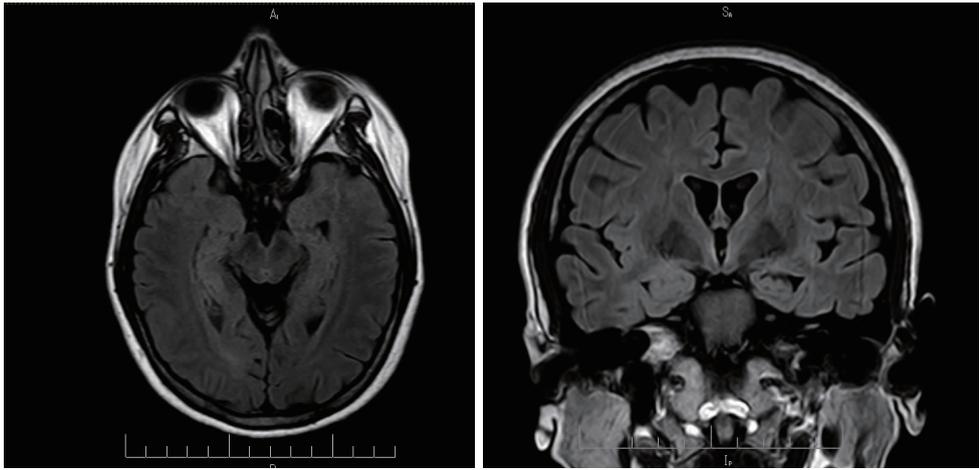
注: 纵向双极导联, 走纸速度 30 mm/s, 灵敏度 100 μ V/cm, 高频滤波 40 Hz, 低频滤波 1.0 Hz; a 为尖慢波, b 为尖波
图 1 MTLE-HS 患者的发作间期左侧蝶骨 (Fp1-Pg1、Pg1-C3)、左侧前颞部 (Fp1-F7、F7-T3) 异常 V-EEG
Fig. 1 Abnormal EEG of left sphenoid bone (Fp1-Pg1、Pg1-C3) and left anterior temporal lobe (Fp1-F7、F7-T3) during MTLE-HS patients interictal



注:平均导联,走纸速度 30 mm/s,灵敏度 70 μ V/cm,高频滤波 40 Hz,低频滤波 1.0 Hz;a 为尖慢波

图 2 MTLE-HS 患者的发作间期双侧前 (F7、F8)、中颞部 (T3、T4) 异常 V-EEG

Fig. 2 Abnormal EEG of bilateral (F7、F8) and temporal region (T3、T4) during MTLE-HS patients interical



注:横断面和冠状面 eT2W-FLAIR 磁共振图像,显示左侧海马体积减小

图 3 MTLE-HS 患者的 MRI

Fig. 3 MRI of MTLE-HS patients

2.3 V-EEG 异常放电与 MRS 检查异常

2 组患者 V-EEG 表现为单侧异常放电 40 例 (77%), 双侧异常放电 12 例 (23%)。耐药组和有效组 V-EEG 和 MRS 检出单侧异常放电的一致性分别为 83.3% 和 78.6%, 检出双侧异常的一致性分别为 100.0% 和 33.3%, 有效组双侧一致性较差。见表 1。

2.4 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 比值
对照组左、右侧的 NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cr + Cho) 的比值进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示本研究所取两侧 NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cr + Cho) 的比值对研究结果没有影响。与对照组比较, 有效组和耐药组 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 的比值降低 ($P <$

0.05); 耐药组 NAA/Cr、NAA/Cho 及 NAA/(Cr + Cho) 的比值虽较有效组低, 但仅 NAA/Cr 比值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

耐药性癫痫形成原因很多, 部分患者最早期可有高热惊厥, 神经系统感染, 脑外伤等病史, 继之持久的潜伏期, 最后发展成耐药性慢性癫痫。其中以起源于颞叶具有多种发作形式的 TLE 最常见。根据发作起源与解剖位置位于颞叶的内侧和外侧, 广义上 TLE 分为 MTLE 和外侧颞叶癫痫, 其中 MTLE

表 1 耐药组和有效组 MTLE-HS 患者 V-EEG 与 MRS 检单侧或双侧异常一致性比较

Tab. 1 Comparison of abnormal consistency of V-EEG and MRS of MTLE-HS patients from both groups

检出结果	有效组	耐药组
单侧异常		
V-EEG(<i>n</i>)	28	12
MRS(<i>n</i>)	22	10
一致性(%)	78.6	83.3
双侧异常		
V-EEG(<i>n</i>)	6	6
MRS(<i>n</i>)	2	6
一致性(%)	33.3	100

表 2 3 组受检者 NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cr + Cho) 比较

Tab. 2 Comparison analysis of NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/(Cr + Cho) of different groups

组别	NAA/Cr	NAA/Cho	NAA/(Cr + Cho)
对照组	2.048 9 ± 0.659 5	3.893 0 ± 3.559 4	1.242 2 ± 0.484 8
有效组	1.529 3 ± 0.351 2 ⁽¹⁾	2.130 6 ± 0.439 8 ⁽¹⁾	0.869 8 ± 0.166 6 ⁽¹⁾
耐药组	0.899 6 ± 0.393 7 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.884 8 ± 0.894 3 ⁽¹⁾	0.751 4 ± 0.239 7 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与有效组比较, $P < 0.05$

(占 2/3) 临床更多见。MTLE 患者发作间歇期异常脑电图特点包括^[6]: 前颞电极或蝶骨电极记录到高波幅棘或尖慢复合波, 单个或丛集出现。这些典型的癫痫样放电, 在 2/3 的病例为单侧独立发生, 放电的侧别具有定位价值, 另 1/3 病例时左时右独立出现。异常放电在前颞部最明显, 蝶骨电极或深部电极能够最好程度地显示起源部位。本研究仅纳入 MTLE 有发作间期异常放电的患者, 表现为单侧放电的占 77%, 表现为双侧放电的占 23%, 与既往文献中报道一致。表现为单侧发作间期放电的有较高的定位价值。成人癫痫手术中最常见的病理改变为 HS^[7]。在 MRI 可表现为海马萎缩^[8]、海马 T2WI 信号增高^[9]、病变侧颞叶萎缩^[10-11]、海马头部浅沟消失、同侧脑室颞角扩大、病变侧白质萎缩及杏仁核增大^[12-13]。在本研究中也发现 MTLE 患者 MRI 存在海马体积减小、T2WI、FLAIR 海马信号增强等表现。但是在实践中发现部分 MTLE 的 MRI 结果往往是正常的, MRI 阴性的患者可能会错失手术的最佳时机, 临床上建议对于 MRI 阴性的患者应与多种检查方式结合, 降低漏诊率。本研究的 52 例 MTLE 患者中, 出现 MRI 异常者, 仅有 30 例, 说明 MRI 早期诊断 HS 有一定局限性。

MTLE 患者大脑组织的基本病理改变为癫痫灶内抑制性神经元数目的减少或功能障碍、神经元树突棘的丧失和星形胶质细胞反应性增生, 会出现一系列代谢物的变化^[14]。MRS 能够无创性的研究人类组织代谢的改变, 还可以进行化合物定量分析。本研究通过单体素检测海马体代谢物含量, 主要代谢物为 Cho、Cr 和 NAA, NAA 主要存在于神经元内, 主要代表神经元的功能状态和数量; Cho 与 Cr 是细胞膜磷脂代谢的主要成分, 参与磷脂的分解合成与髓鞘的形成关系密切, 在胶质细胞内含量较多, Cho 与 Cr 升高提示神经胶质细胞反应性增生^[15]。一般 MRI 上发现颞叶内侧病变时 MRS 就可能提示异常, 主要表现为 NAA 峰明显降低, 而 Cho 峰明显增高, Cr 峰相对变化较小。目前都以 NAA/(Cr + Cho) 的比值作为 HS 的诊断标准^[3]。本研究发现 MTLE 患者的 NAA/(Cr + Cho) 较对照组降低($P < 0.05$), 进一步说明 NAA/(Cr + Cho) 可作为早期诊断 HS 的可靠指标。本研究还发现 MTLE 患者中 MRS 表现为单侧异常共 14 例, 与脑电图发作间期放电侧别一致, MRS 表现为双侧异常的 24 例, 取 NAA/(Cr + Cho) 比值较低侧为患侧, 其中 18 例表现为患侧 EEG 异常放电, 说明 MRS 有定位诊断的价值。有研究证明, 手术切除

病灶,癫痫发作得到控制后,患者海马的 NAA 信号会比术前上升,由此可推断癫痫灶中存在很多可逆转的暂时性功能障碍的细胞,如果及时治疗,可以得到恢复。有研究显示在海马萎缩患者中,耐药性 TLE 患者 NAA 值下降比有效性 TLE 明显^[16],NAA 在伴海马萎缩的 TLE 中比不伴海马萎缩的 TLE 中偏低^[17],第一次 AEDs 治疗失败的 TLE 患者的 NAA/Cr 的比值较正常对照组及第一次 AEDs 有效组低。但第一次 AEDs 有效组与正常对照组差异不大。Bruno 等^[18]的研究发现第一次 AEDs 治疗失败,且伴 NAA 下降的 TLE 患者预后不良,在本研究中,耐药组 NAA/Cr 的比值低于有效组及对照组($P < 0.05$),提示 NAA/Cr 可作为早期判断耐药的指标。本研究中头颅 MRI 异常检出率 58%;而双侧海马 MRS 异常检出率为 88%。可见 MRS 可检测出 MRI 阴性患者中的潜在病理改变,与 Azab 等^[19]研究认为 MRS 可显著提高 MRI 阴性颞叶癫痫患者异常检出的敏感性观点一致。因此患者有早期或轻度病变时如通过积极治疗,可提高患者生活质量。

综上所述,V-EEG 结合 MRS 在单侧 MTLE 初步定位具有较高的价值,耐药性 MTLE 患者更易出现双侧海马 MRS 异常,NAA/Cr 比值的降低在耐药性 MTLE 患者中较为显著。

4 参考文献

- [1] Kristina M, Maria T. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging[J]. *Epilepsia*, 2012(4):19-33.
- [2] Andreas SB, Josef Z. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014(18):313-319.
- [3] Hammen T, Kerling F, Schwarz M. Identifying the affected hemisphere by (1)H-MR spectroscopy in patients with temporal lobe epilepsy and no pathological findings in high resolution MRI[J]. *Eur J Neurol*, 2006(5):482-490.
- [4] 彭炳蔚,陈晏,姚明,等(译). Chrysostomos P, Panayiotopoulos. The epilepsies seizures, syndromes and management[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:331-358.
- [5] 洪桢,洪震,周东. 耐药性癫痫的定义:国际抗癫痫联盟治疗策略委员会专项工作组统一提案[J]. *中华神经科杂志*, 2010(7):487-492.
- [6] Manouchehr J. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review[J]. *Epilepsy Res Treat*, 2012(2012):637430.
- [7] Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009(15):34-39.
- [8] Blumchel L. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009(1):34-39.
- [9] Livia C, Marcia EM, Ana CC, et al. Longitudinal MRI volumetric evaluation in patients with familial mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2011(2):5.
- [10] Labate A, Cerasa A, Aguglia U. Neocortical thinning in "benign" mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011(4):712-717.
- [11] Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 2009(20):1747-1754.
- [12] Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, et al. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011(6):652-657.
- [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[J]. *Epilepsia*, 2013(7):1315-1329.
- [14] Maria T. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014(5):520-543.
- [15] Vikhoff-Baaz B, Malmgren K, Jonsson L, et al. Lateradiation with magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: an evaluation of visual and region of interest analysis of metabolite concentration images[J]. *Neurodiology*, 2001(9):721-727.
- [16] Briellmann RS, Mark Wellard R, Masterton RA, et al. MR prediction of seizure intractability[J]. *Epilepsia*, 2007(48):315-323.
- [17] Doelken MT, Stefan H, Pauli E, et al. (1)H-MRS profile in MRI positive-versus MRI negative patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2008(17):490-497.
- [18] Bruno AG, Campos, Clarissa L, et al. Proton MRS may predict AED response in patients with TLE[J]. *Epilepsia*, 2010(5):783-788.
- [19] Azab SF, Sherief LM, Saleh SH, et al. Childhood temporal lobe epilepsy: correlation between electroencephalography and magnetic resonance spectroscopy: a case-control study[J]. *Ital J Pediatr*, 2015(41):32.

(2017-04-18 收稿,2017-06-23 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅