

# 常规 MRI 阴性癫痫的影像学研究

权巍 综述 张志强 审核

**【摘要】** 癫痫是因大脑神经异常放电引起的一种反复发作的神经系统综合征。影像学检查尤其是磁共振成像对癫痫的诊断具有重要意义,但部分患者在常规磁共振检查中未能发现癫痫灶,称为常规 MRI 阴性癫痫。当前,MRS、DTI、fMRI 等多种影像技术在常规 MRI 阴性癫痫中已得到广泛研究并应用于临床。作者综述了近年来各种影像技术在常规 MRI 阴性癫痫中的应用进展。

**【关键词】** 癫痫; 磁共振成像; 研究

**【中图分类号】** R742.1; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)06-0642-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.06.020

开放科学(资料服务)标识码(OSID)



传统的癫痫诊断主要依靠临床及电生理证据,磁共振成像(MRI)技术为癫痫临床诊治及研究提供了重要手段。但仍有部分患者,在常规 MRI 检查中未能发现与癫痫发作直接相关的致病灶,称为常规 MRI 阴性癫痫(MRI-Negative Epilepsy)。

常规 MRI 阴性癫痫主要包括原发全面性癫痫(IGE)以及难治性局灶性癫痫两大类。其中 IGE 包括原发全面强直阵挛癫痫(IGE-GTCS)、失神癫痫(AE)、青少年肌阵挛癫痫(JME)等多种原发全面性癫痫。在难治性局灶性癫痫患者中,MRI 阴性所占比例大约为 25%,其中最多的是颞叶癫痫(TLE)和额叶癫痫(FLE)<sup>[1]</sup>。目前常规 MRI 阴性癫痫患者的诊断、癫痫灶定位及后续的治疗方案的选择,仍是临床上所面临的一大难题。随着常规扫描技术的优化提升以及磁共振波谱(MRS)、脑皮质定量分析技术、扩散张量成像(DTI)、功能磁共振(fMRI)等多模态影像技术的广泛应用,对常规 MRI 阴性癫痫患者的诊断及病理生理机制研究取得了长足的进步。本文就多种影像技术在常规 MRI 阴性癫痫中的临床应用及研究情况做一综述。

## 诊断及癫痫灶定位

### 1. 优化常规 MRI 扫描技术

部分 MRI 阴性患者,其脑结构存在微小、隐匿病灶,常规磁共振序列及扫描方式下容易漏诊。因此,优化常规 MRI 扫描技术有利于该部分患者癫痫病灶的检出。首先,常规应采用平行海马长轴、而非常规平行

前-后联合方向的扫描方式;其次,应采集对胶质增生比较敏感的 T<sub>2</sub>-FLAIR、对灰白质结构对比敏感的翻转恢复序列等,并采集垂直海马的斜冠状面图像;最后,推荐采用全脑薄层三维容积扫描,配合多平面重建技术可以显示全脑的解剖结构,有利于隐匿病灶的检出<sup>[2-3]</sup>。

### 2. 磁共振波谱(MR Spectroscopy, MRS)

MRS 在 MRI 阴性 TLE 患者的诊断及癫痫灶定侧中应用最为广泛。当 TLE 发生轻度海马硬化时并没有形态学上的明显改变,而只是发生功能和代谢的异常,因此在常规 MRI 检查中常呈阴性。通过 MRS 技术可以通过测量海马的代谢变化来检出病灶。研究表明在 MRI 阴性的 TLE 患者中,患侧海马可出现 N-乙酰天门冬氨酸复合物(NAA)/肌酸(Cr)等比值减低<sup>[4]</sup>。此外,其患侧海马的谷氨酸(Glx)波峰也会发生增高<sup>[5]</sup>,因此 MRS 可以应用于 MRI 阴性 TLE 患者的诊断及癫痫灶定侧。

MRS 目前少有的能无创测定活体组织器官生化改变以及化合物定量分析的影像技术,但在实际应用中依然存在一定不足,如场强要求高,敏感度低、检查时间长等。

### 3. 脑电同步功能磁共振成像(EEG Functional MRI, EEG-fMRI)

EEG-fMRI 是一种无创的癫痫灶定位方法,可以直接把癫痫活动与血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号改变相联系起来反映癫痫灶脑区的血流动力学改变。EEG-fMRI 主要被用于癫痫灶的定位。相比脑电图(electroencephalogram, EEG)、单光子发射 CT(SPECT)、脑磁图(MEG)、PET 及颅内电极等其他定位方法,同步 EEG-fMRI 具有无创、敏感、分辨率高等优势。Moeller 等<sup>[6]</sup>对 9 例 MRI 阴性的 FLE 患者进行了术前的 EEG-fMRI 检查,发现

作者单位: 210002 南京,南京军区南京总医院/南京大学医学院附属金陵医院医学影像科

作者简介: 权巍(1992-),男,山东烟台人,硕士研究生,主要从事癫痫的脑功能磁共振研究工作。

通讯作者: 张志强, E-mail: zhangzq2001@126.com

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81422022);江苏省自然科学基金社会发展面上项目“基于多模态影像数据库的癫痫定位及传播通路诊断新技术”(BE2016751)

其中8例患者的BOLD信号改变与术后病理或其他影像检查结果相一致,为FLE患者术前定位提供了有效的方法。张其锐等<sup>[7]</sup>通过EEG-fMRI方法对BECT癫痫患儿脑区激活区域偏侧性与脑电图(EEG)偏侧性进行对比发现,中央后回和中央沟盖区激活偏侧系数与EEG偏侧性显著相关,有助于确定病灶偏侧性。

目前EEG-fMRI也存在一定的不足:①因发作期采集数据会有运动伪影,所以只能对间歇期患者进行扫描;②只有频繁发作间期痫样放电(Interictal Epileptiform Discharges, IED)的患者,才能在扫描时间内记录到较多的放电数据。

#### 4. 单光子发射CT/正电子计算机断层显像(PET)

SPECT(single-photon emission computed tomography, SPECT)与PET作为传统的功能成像技术,在癫痫的诊断与研究中得到广泛的应用。SPECT可以反映脑血流灌注量和神经细胞功能,PET可以检测脑不同区域的葡萄糖代谢,反映脑功能的变化。PET目前在常规MRI阴性癫痫,尤其是局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)引起的难治性局灶癫痫的诊断及术前定位中发挥重要作用。FCD有时仅表现为局部代谢的异常而无明显结构的改变,因此MRI的检出率低;PET可以发现MRI上无法检测到的FCD,并取得良好的手术效果<sup>[8-9]</sup>。SPECT能够对发作期和发作间期脑血流的改变进行显示。近年来,发作期单光子发射计算机断层显像减影和MRI图像配准(subtraction ictal SPECT coregistered to MRI, SISCOM)技术发展迅速,该技术可以通过分析癫痫病灶在发作期的灌注特点,在常规方法不能准确定位时具有一定价值<sup>[10]</sup>。Sulc等<sup>[11]</sup>通过将统计参数图分析(statistical parametric mapping, SPM)方法与SISCOM技术相结合,可以有效提高常规MRI无明显病灶的TLE患者癫痫灶的检出率。

SPECT显像剂目前存在特异性较差,不易快速重复等缺点;而PET的空间分辨率及时间分辨率低;但随着PET-CT、PET-MRI技术的发展,以及克服了传统核素成像的局限性,未来在常规MRI阴性癫痫的诊断及定位中有着良好的应用前景。

#### 5. 磁源性影像

磁源性影像(magnetic source imaging, MSI)是一种无创的脑功能成像技术,将脑磁图(magnetoencephalography, MEG)所获得的脑电生理资料叠加至MRI所获得的脑解剖结构资料。MSI将MEG的时间分辨力与MRI的空间分辨力优势相结合,可作为隐匿性病灶检出或术前定位的有效工具。Sun等<sup>[12]</sup>通过MSI方法对隐匿性FCD进行检出,与颅内EEG相比,准确

率可达65%;此外,MSI还可以与MRS或形态测量程序等磁共振后处理方法相结合,有效的提高MRI阴性癫痫致痫灶的检出率,并指导手术治疗<sup>[13-14]</sup>。

#### 脑结构损伤评估

##### 1. 脑皮质定量分析(Quantitative analysis of the cortex)

通过基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)及脑皮质厚度测量等方法,能够在不依赖人为假设和判断的情况下,对大脑的结构形态进行对比分析,并定量地分析灰、白质在密度和体积上的异常<sup>[15]</sup>。研究发现IGE的灰质结构萎缩主要分布于丘脑及基底节区,并且丘脑的体积萎缩与发病病程等临床变量有明显相关关系,提示丘脑等区域在IGE中的重要作用<sup>[16]</sup>。Bernhardt等<sup>[17]</sup>对伴海马硬化的TLE及MRI阴性的TLE进行对比,发现两组病例在脑皮层厚度上并没有显著差异,证明两种不同的TLE对于大脑皮层有着相似的影响;但通过术后的随访发现,两组TLE与预后相关的脑区并不相同,提示两种TLE可能存在不同的癫痫发生网络。Luo等<sup>[18]</sup>通过VBM方法对伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)患者进行研究,其纹状体及额、颞、顶区皮层的灰质密度增加,且与发病年龄呈负相关,提示了BECT发作对患儿脑发育产生影响。

此外基于体素水平对脑灰白质进行定量分析,还可以发现部分隐匿的皮质缺损病灶,有利于提高患者的手术效果<sup>[19]</sup>。脑皮质定量分析的优势是可以自动化的对全脑结构进行定量分析,但其缺点在于必须以空间标准化为前提,如果某些区域及模板的匹配不准确会导致统计结果受到影响。

##### 2. 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI主要是基于水分子扩散的各向异性原理,可以获得白质纤维束的各向异性 and 表观扩散系数,并提供病灶周围白质纤维束的完整信息<sup>[20]</sup>。与扩散加权成像(DWI)相比,DTI技术对水分子扩散运动的描述更准确,可以发现脑组织细微结构的异常改变。Deppe等<sup>[21]</sup>对JME患者进行研究后发现其包括前额叶、丘脑等区域在内的白质区域FA值较正常人明显减低,提示相应区域内的白质纤维受损。刘群等<sup>[22]</sup>通过基于体素分析法(voxel based analysis, VBA)对全脑DTI数据进行分析发现,特发性癫痫患者出现右侧颞叶、岛叶、前扣带区域的FA值减低,右侧内囊前肢及外囊区域ADC值升高,且右侧颞叶、额叶等区域ADC值随病程进展而增加。

另外对部分可能存在隐匿型局灶皮层发育不良的

儿童患者,通过DTI可以检测出其白质纤维束的结构改变,准确率可达50%以上<sup>[23]</sup>。

DTI的优势是可以无创进行脑白质纤维结构成像,但也存在容易产生化学位移伪影、磁敏感伪影、几何变形等缺点。

### 癫痫网络机制的研究

在静息状态下,人类的大脑仍然存在着功能活动,即自发性的神经元活动(spontaneous neuronal activity, SNA),而SNA的出现总是伴随着局部脑血流的增加,导致局部血氧水平改变,继而引起BOLD信号发生改变,基于此原理的静息态功能磁共振成像(resting-state fMRI, rfMRI)被广泛应用于常规MRI阴性癫痫网络机制的研究。

静息态时大脑存在多种网络系统来共同协调大脑活动,包括默认网络、背侧注意网络、视觉网络、听觉网络、运动网络等。目前研究表明,长期的癫痫发作会对大脑静息态网络的功能连接造成影响。Luo等<sup>[24]</sup>用独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法对全面性失神癫痫患者默认网络的功能连接进行研究,发现其额颞顶叶间的功能连接明显减低,额、颞叶之间的功能连接与癫痫持续时间呈明显负相关,认为这可能是导致失神性癫痫发作期出现认知功能受损和意识不清的原因。Maneshi等<sup>[25]</sup>通过对比IGE患者与正常人在注意力相关的功能连接网络后发现,IGE患者的包括额叶在内的多个脑区的功能连接发生改变,提示IGE患者的注意功能下降与相关功能网络的改变相关。林玉姣等<sup>[26]</sup>用低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的方法研究发现FLE患者表现为内侧额叶、岛叶、丘脑及基底节区功能活动的异常,提示以上区域的神经自发活动异常与FLE的病理生理机制有关。

EEG-fMRI可同步记录脑电及fMRI信号,根据间期痫样放电的时间点找到相应fMRI信号改变的脑区,因此也被广泛用于常规MRI阴性癫痫网络的研究。Moeller等<sup>[27]</sup>对6例实验中检测到特征性棘慢复合波的IGE患儿分析发现,其双侧丘脑内侧BOLD信号升高,顶叶和额叶皮质等局部BOLD信号减低,反映了全面性棘慢复合波与纹状体-丘脑-皮质网络的变化有关。张浩等<sup>[28]</sup>对失神性癫痫患儿进行研究发现其双侧丘脑出现显著的激活信号,提示失神性癫痫活动可能起源于丘脑。

fMRI是一种高效、无创的研究手段,是目前常规MRI阴性癫痫的研究热点。但fMRI也存在一定不足:首先,BOLD信号的影响机制较为复杂,灌注、血容量改变等多种因素均可能对BOLD信号产生影响;其

次,磁敏感效应会导致颅底及组织交界处等产生伪影,造成信号丢失。

### 总结与展望

目前对癫痫的病理生理机制尚未完全清楚,尤其是常规MRI阴性癫痫更是临床上较为棘手的难题,但影像学方法为我们提供了极具价值的研究手段。作为无创观察癫痫患者脑结构与功能的研究方法,比传统的症状学、脑电等具有很大的优势和潜力。近年来,大样本、多模态以及基因与影像相结合逐渐成为研究的热点,未来在常规MRI阴性癫痫的诊断、治疗以及病理生理机制的研究中,影像学方法将发挥更大的作用。

### 参考文献:

- [1] Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy[J]. Nature Reviews Neurology, 2010, 6(10): 537-550.
- [2] Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: A critical review[J]. Epilepsy & Behavior, 2009, 15(1): 40-49.
- [3] Jörg Wellmer ?, Quesada CM, Rothe L, et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages[J]. Epilepsia, 2013, 54(11): 1977-1987.
- [4] Xu MY, Ergene E, Zagardo M, et al. Proton MR spectroscopy in patients with structural MRI-negative temporal lobe epilepsy[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(6): 1030-1037.
- [5] Simister RJ, Woermann FG, Mclean MA, et al. A short-echo-time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2002, 43(9): 1021-1031.
- [6] Moeller F, Tyvaert L, Nguyen DK, et al. EEG-fMRI: adding to standard evaluations of patients with nonlesional frontal lobe epilepsy[J]. Neurology, 2009, 73(23): 2023-2030.
- [7] 张其锐, 张志强, 杨昉, 等. 不同偏侧性Rolandic癫痫的同步EEG-fMRI研究[J]. 放射学实践, 2015, 30(7): 716-720.
- [8] Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias[J]. Neurology, 2010, 75(24): 2168-2175.
- [9] Salamon N, Kung J, Shaw SJ, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy[J]. 2008, 71(20): 1594-1601.
- [10] Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study[J]. Annals of Nuclear Medicine, 2009, 23(3): 283-291.
- [11] Sulc V, Stykel S, Hanson DP, et al. Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery[J]. Neurology, 2014, 82(11): 932-939.
- [12] Sun J, Jia X, Liu X, et al. Application of MSI in MRI-negative focal cortical dysplasia patients with epilepsy[J]. International J Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(10): 18427.
- [13] 吴婷, 刘文, 钱春发, 等. 联合磁共振性影像和磁共振波谱技术评估颞叶癫痫的价值[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(6): 834-836.
- [14] Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, et al. Linking MRI post-

- processing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy[J]. Annals of Neurology, 2014, 75(5):759-770.
- [15] Salmond CH, Ashburner J, Varghakhadem F, et al. Distributional assumptions in voxel-based morphometry[J]. Neuroimage, 2002, 17(2):1027-1030.
- [16] 黄巍, 卢光明, 张志强, 等. 原发全面强直-阵挛型癫痫的体素形态学研究[J]. 生物物理学报, 2009, 25(6):441-446.
- [17] Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, et al. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome[J]. 2010, 74(22):1776-1784.
- [18] Luo C, Zhang Y, Cao W, et al. Altered structural and functional feature of striatocortical circuit in benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. International Journal of Neural Systems, 2015, 25(6):1550027.
- [19] Wang ZL, Jones SE, Jaisani Z, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing in MRI-negative epilepsies[J]. Annals of Neurology, 2015, 77(6):1060-1075.
- [20] OMuircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Neurology, 2011, 76(1):34.
- [21] Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Neurology, 2008, 71(24):1981-1985.
- [22] 刘群, 张体江, 张国明, 等. 3.0T 磁共振扩散张量成像对特发性癫痫的初步研究[J]. 放射学实践, 2012, 27(7):718-721.
- [23] Widjaja E, Geibprasert S, Otsubo H, et al. Diffusion tensor imaging assessment of the epileptogenic zone in children with localization-related epilepsy[J]. American J Neuroradiology, 2011, 32(10):1789-1794.
- [24] Luo C, Li Q, Lai Y, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: A resting-state fMRI study[J]. Human Brain Mapping, 2011, 32(3):438-449.
- [25] Maneshi M, Moeller F, Fahoum F, et al. Resting-state connectivity of the sustained attention Network correlates with disease duration in idiopathic generalized epilepsy[J]. Plos One, 2012, 7(12):e50359.
- [26] 林玉姣, 张志强, 许强, 等. 低频振幅分析的功能磁共振成像对额叶癫痫的研究[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(11):1542-1545.
- [27] Moeller F, Siebner HR, Wolff S, et al. Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy[J]. Epilepsia, 2008, 49(9):1510.
- [28] 张浩, 钱志余, 卢光明, 等. 同步脑电-功能磁共振成像技术对儿童失神性癫痫的研究[J]. 生物物理学报, 2011, 27(2):167-174.

(收稿日期:2017-05-05 修回日期:2017-06-06)

## 《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035