

论 著

T₁WI-3D-MPRAGE在难治性癫痫海马及杏仁核体积上的成像研究*

孙雨龙 丁 爽 罕迦尔别克·库银 王宝龙 王云玲*

新疆医科大学第一附属医院核磁室
(新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 利用T₁WI-3D-MPRAGE研究难治性癫痫(RE)患者与正常人海马及杏仁核体积的差异。方法 回顾性收集22名难治性癫痫患者纳入病例组(RE组), 22名健康体检人员纳入对照组(HC组), 两组人员均接受T₁WI-3D-MPRAGE扫描, 并借助FreeSurfer软件测量双侧海马和杏仁核体积, 使用两独立样本t检验对各成员双侧海马和杏仁核体积进行统计分析, 以评价上述指标对于难治性癫痫(RE)的诊断价值。结果 RE组左侧海马和杏仁核体积显著低于RE组右侧和HC组同侧(P<0.05); RE组右侧海马和杏仁核体积与HC组同侧差异无统计学意义(P>0.05); HC组左侧海马体积显著低于右侧(P<0.05); HC组左、右侧杏仁核体积差异无统计学意义(P>0.05); ROC曲线结果显示, 海马及杏仁核体积联合诊断难治性癫痫的价值优于单一诊断(联合诊断AUC为0.709, 单一诊断AUC分别为0.700、0.676)。结论 海马及杏仁核体积可以有效反映难治性癫痫患者局部脑结构改变, 两者联合诊断难治性癫痫价值较好, 而T₁WI-3D-MPRAGE序列可实现脑组织的精细成像。

【关键词】难治性癫痫; 海马; 杏仁核; T₁WI-3D-MPRAGE

【中图分类号】R320.1; R320.5

【文献标识码】A

【基金项目】自治区区域协同创新专项(科技援疆计划)(202010482)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.02.002

T₁WI-3D-MPRAGE Imaging Study on the Volume of Hippocampus and Amygdala in Refractory Epilepsy*

SUN Yu-long, DING Shuang, HANJIAERBIEKE-Kukun, WANG Bao-long, WANG Yun-ling*.

MR Room, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

ABSTRACT

Objective To explore the difference of hippocampal and amygdala volume between patients with refractory epilepsy (RE) and normal subjects by T₁WI-3D-MPRAGE. **Methods** 22 patients with refractory epilepsy were retrospectively collected as case group (RE group) and 22 healthy volunteers as control group (HC group). Both groups were scanned by T₁WI-3D-MPRAGE, and the volumes of bilateral hippocampus and amygdala were measured by FreeSurfer software. Two independent sample t-test was used to analyze the bilateral hippocampal and amygdala volumes of each member to evaluate the diagnostic value of the above indexes in refractory epilepsy (RE). **Results** The volumes of left hippocampus and amygdala in RE group were significantly lower than those in right side of RE group and ipsilateral side of HC group (P<0.05). There was no significant difference in the volume of right hippocampus and amygdala between RE group and HC group (P>0.05). The volume of left hippocampus in HC group was significantly lower than that of right hippocampus (P<0.05). There was no significant difference between left and right amygdala volume in HC group (P>0.05). ROC curves results showed that the value of combined diagnosis of refractory epilepsy with hippocampal and amygdala volume was better than that of single diagnosis (AUC of combined diagnosis was 0.709, AUC of single diagnosis was 0.700 and 0.676, respectively). **Conclusion** The volume of hippocampus and amygdala can effectively reflect the changes of local brain structure in patients with refractory epilepsy. The combination of hippocampal and amygdala volume is of good value in the diagnosis of refractory epilepsy, while T₁WI-3D-MPRAGE plays an important role in fine imaging of brain tissue.

Keywords: Refractory Epilepsy; Hippocampus; Amygdala; T₁WI-3D-MPRAGE

癫痫是一类由中枢神经系统神经元异常放电所导致的以肢体抽搐为主要特征性疾病。在癫痫的分类中, 难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)是临床最常见的癫痫类型之一, 而海马硬化(hippocampal sclerosis, HS)是难治性癫痫患者结构磁共振成像中最多见的病灶类型。海马硬化的病理学特征主要是神经元的丢失及胶质细胞的增生^[1], 在MRI上表现为体积萎缩和信号增高^[2]。杏仁核是位于内侧颞叶的无定形灰质结构, 为基底核团的重要组成部分, 在人的情绪、感知、注意力及学习等方面发挥重要作用^[3]。既往研究表明, 结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)能够清晰显示海马硬化的形态学改变, 对临床癫痫的早期诊断及治疗具有重要价值^[4]。T₁加权三维磁化强度预备梯度回波序列(T₁WI three dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo sequence, T₁WI-3D-MPRAGE)作为一种使用180°预备反转脉冲和小角度激发梯度回波快速获得的三维磁共振扫描序列^[5], 具有较高的空间和时间分辨率, 能够更清晰地呈现颅内结构。本研究借助T₁WI-3D-MPRAGE高信噪比和多平面重建的优势及FreeSurfer软件大脑结构自动分割测量的特点, 旨在探讨难治性癫痫患者和正常人海马及杏仁核体积的差异, 并进一步分析其对癫痫严重程度的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2019年1月至2020年12月至新疆医科大学第一附属医院神经内科就诊的22例难治性癫痫患者以及同期体检的22例健康志愿者为研究对象, 分别纳入病例组与对照组, 两组人员均接受了3.0T结构磁共振扫描。本研究经我院道德伦理委员会审核批准, 所有受试者及其家属均知情同意。

【第一作者】孙雨龙, 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 中枢神经系统。E-mail: 2047867070@qq.com

【通讯作者】王云玲, 女, 主任医师, 主要研究方向: 中枢神经及呼吸系统。E-mail: 1079806994@qq.com

病例组纳入标准：患者症状符合临床RE的诊断标准：癫痫每月至少发作4次，在保证血药浓度处于有效范围的前提下，经适当的一线抗癫痫药物规律治疗两年及以上，依然出现癫痫发作，患者日常生活受到影响；癫痫患者发作期或发作间期视频脑电图、常规脑电图检查可捕获节律性尖波、棘波、棘慢复合波、尖慢复合波等痫性波形，且异常痫性放电信号起源于左侧颞叶；MRI检查显示大脑颞叶信号增强，T₁加权影像能够清晰可见海马体积萎缩。

对照组纳入标准：无癫痫发作的临床症状；脑实质常规MRI扫描未见明显异常；日常生活能够自理；不存在引起认知功能障碍的其他精神疾病。排除标准：植入心脏起搏器或支架、幽闭恐惧症以及无法耐受此项检查者；有引起认知功能障碍的精神疾病或颅脑损伤类疾病；身体重要器官如肝脏、肾脏等功能损伤伴或不伴有全身性、代谢性以及系统性疾病。

1.2 影像学检查方法及参数 本研究采用GE Signa Hdx 3.0 T超导磁共振扫描设备，8通道颅脑线圈，受检者采用仰卧位，头部固定。受检者常规扫描(1)T₁WI-FSE：轴位采集，TR=2557ms，TE=12ms，TI=720ms，层厚6mm，层间距1mm，视野(FOV)24mm，激励次数(NEX)=1，相位编码=224；(2)T₂WI-FSE：轴位采集，TR=3680ms，TE=118ms，TI=1600ms，层厚6mm，层间距1mm，视野(FOV)24mm，激励次数(NEX)=1，相位编码=256；(3)T₂WI-FLAIR：轴位采集，TR=8002ms，TE=166ms，TI=2000ms，层厚6mm，层间距1mm，视野(FOV)24mm，激励次数(NEX)=1，相位编码=160；(4)3D T₁WI-MPRAGE：冠状位采集，TR=550ms，TE=13ms，层厚5mm，间隔1mm，FA=90°，激励次数=1，视野(FOV)230mm，扫描时间4min33s。

1.3 图像数据的处理及方法 通过磁共振成像设备扫描获得的MRI图像格式为DICOM格式，需要使用MRicron软件的dcm2nii插件把DICOM格式的图像文件转换为常用的医学图像格式NifTI(Neuroimaging Informatics Technology Initiative)，所得图像经格式转换后借由FreeSurfer软件进行海马分割及各结构参数计量。FreeSurfer可以全自动地实现高分辨率脑MRI图像的标准化、配准、三维重建、分割、平滑等过程。基于sMRI数据，FreeSurfer能计算出皮层厚度、表面积、灰质体积、平均曲率等结构参数特征。

1.4 统计学方法 本研究采用SPSS 23.0软件进行统计学分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。当数据服从正态性或方差齐性时，组内及组间分析分别选择配对t检验、独立样本t检验；当数据分布特征不服从上述条件时，均采用秩和检验， $P<0.05$ 表示差异有统计意义。海马及杏仁核体积对难治性癫痫诊断价值的分析借助ROC曲线，诊断优劣的衡量参考AUC值。

2 结 论

2.1 RE组和HC组一般资料的比较 病例组(RE组)均为左侧颞叶难治性癫痫患者,共22例，男15例，女7例，年龄4~80岁，中位年龄(36.36±19.39)岁；对照组(HC组)均为健康体检人员，共22例，男13例，女9例，年龄9~73岁，中位年龄(38.05±16.88)岁。两组人员均为右利手。RE组和HC组的一般

资料如年龄、性别、利手等差异无统计意义($P>0.05$)，见表1。

表1 RE组和HC组一般资料的比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(n)	利手
RE组	22	36.36±19.39	15/7	右利手
HC组	22	38.05±16.88	13/9	右利手
P值		>0.05	>0.05	

2.2 RE组和HC组双侧海马、杏仁核体积的比较分析 RE组左侧海马和杏仁核体积显著低于RE组右侧及HC组同侧海马和杏仁核体积($P<0.05$)；RE组右侧海马和杏仁核体积与HC组同侧海马和杏仁核体积差异无统计学意义($P>0.05$)；HC组左侧海马体积显著低于右侧($P<0.05$)；HC组双侧杏仁核体积差异无统计意义($P>0.05$)，见表2~3，图1~2。

表2 采用3.0T MRI对不同侧别、不同组别海马体积的分析比较

组别	n	左侧海马体积(mm ³)	右侧海马体积(mm ³)	t值	P值
RE组	22	3868.97±384.48	4494.12±290.18	-11.284	0.000
HC组	22	4143.48±391.51	4301.45±404.14	-4.550	0.000
t值				-2.432	1.816
P值				0.019	0.076

表3 采用3.0T MRI对不同侧别、不同组别杏仁核体积的分析比较

组别	n	左侧杏仁核体积(mm ³)	右侧杏仁核体积(mm ³)	t值	P值
RE组	22	1530.14±310.32	1755.70±323.79	-4.452	0.000
HC组	22	1716.74±124.66	1753.96±165.29	-1.355	0.190
Z值		-1.995	-0.376		
P值		0.046	0.707		

2.3 海马、杏仁核体积及其联合对于难治性癫痫患者早期病情诊断价值的评估 ROC曲线结果显示，联合海马及杏仁核体积对于难治性癫痫的诊断价值优于单一诊断(联合诊断AUC为0.709，单一诊断AUC分别为0.700和0.676)，见表4。

表4 海马、杏仁核体积及其联合对于难治性癫痫患者诊断价值分析

指标	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
左侧海马体积	0.409	0.700	0.682	0.727	0.542-0.859
左侧杏仁核体积	0.364	0.676	0.455	0.909	0.510-0.842
联合左侧海马与杏仁核体积	0.455	0.709	0.591	0.864	0.552-0.866

3 讨 论

癫痫是一种多因素引起的慢性脑部疾病，其特征是脑神经元过度放电导致的间歇性和暂时性中枢神经系统功能障碍^[6]。癫痫病程越长，其对机体的损害也就愈发严重^[7]，甚至会继发不同程度的认知障碍^[8]。目前，虽然已有多种新型抗癫痫药物相继投入临床使用，但仍有一些癫痫患者发展成耐药癫痫^[9]。

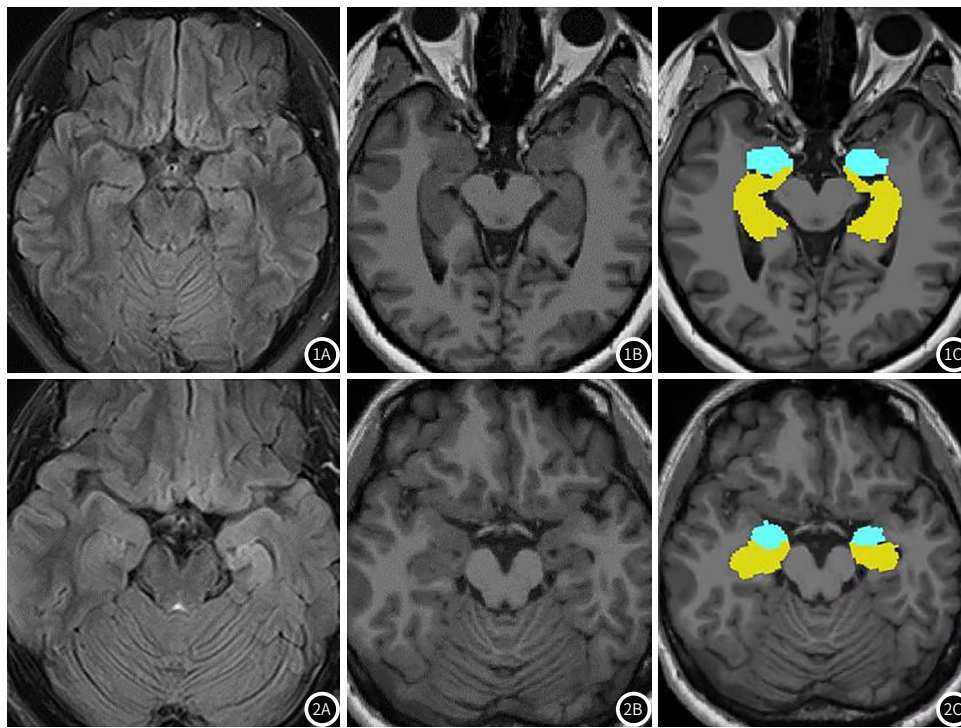


图1 女, 26岁, 健康志愿者。图1A: T₂-FLAIR; 图1B、图1C分别为T₁WI-3D-MPRAGE常规轴位图及FreeSurfer脑区分割图, 其中蓝色代表杏仁核, 黄色代表海马。上图示检查者双侧海马和杏仁核未见明显异常。**图2** 女, 35岁, 左侧颞叶癫痫患者。图2A: T₂-FLAIR; 图2B、图2C分别为T₁WI-3D-MPRAGE常规轴位图及FreeSurfer脑区分割图, 其中蓝色代表杏仁核, 黄色代表海马。上图示与健侧相比, 患侧海马和杏仁核体积缩小。

难治性癫痫是最常见的耐药癫痫类型, 通常通过外科手术治疗, 而海马硬化是切除组织中最常见的病理学表现^[10]。早期, 关于海马的结构研究中, 海马的分割主要通过专家手工完成, 出于手工分割的高精度和领域专家的权威性, 这些分割结果一般被视为分析和评价的“金标准”^[11], 但手工分割的结果完全依赖于分割者的技术与经验, 容易受到主观因素的影响, 同时分割过程也十分耗时耗力。FreeSurfer 7.0版本作为海马亚区分割的一种新颖的全自动算法, 相比原先低版本算法具有更高的精度及亚区分割准确度^[12], 已广泛应用于海马研究。

既往研究表明, 伴有海马硬化的难治性癫痫患者, 其海马体积减小的比例为33.6%~80%^[13]。Santyr等^[14]依托7.0T MR的海马亚区分割指出, 海马体积的萎缩主要反映于齿状回、CA1及CA4。可是伴随年龄的增加, 神经细胞同样会出现凋亡^[15], 为了规避年龄因素造成的影响, 本研究两组人员年龄相仿。

本研究结果显示, RE组左侧海马体积显著小于RE组右侧及HC组同侧, 这与既往诸多关于难治性癫痫患者海马体积的研究结果一致^[16]。MRI显示的海马体积萎缩和海马神经元数量丢失有关^[17]。海马硬化中T₂信号的增加反映了星形胶质细胞增生, 一项研究表明这可能受到齿状回胶质增生的影响^[18]。在正常大脑中, 齿状颗粒细胞充当高阻门或过滤器, 抑制癫痫从内嗅皮层向海马区的传播, 然而长期的癫痫放电会刺激齿状颗粒细胞轴突的突触重组, 降低齿状颗粒细胞同步化的阈值, 引起癫痫的反复发作, 导致神经元脱髓鞘及细胞数量减少, 最终表现为体积缩小^[19-20]。既往有关正常人双侧海马体积是否存在偏侧化的争议, 尚无定论。张勇等^[21]研究指出正常成人左、右侧海马体积分别为(4752±659)mm³、(5032±660)mm³, 与性别和年龄相关。本研究提示HC组左侧海马体积小于右

侧, 这与近期张泽寅等^[22]报道一致。但本课题数据稍小于张勇等^[21]数据, 考虑与样本量及抽样误差有关。

杏仁核是内侧颞叶的一个组成部分, 在患有颞叶癫痫或癫痫持续状态的儿童和成人中, 它可能会单侧或双侧受损^[23]。结构磁共振杏仁核体积测量显示, 难治性癫痫患者杏仁核体积缩小的幅度在10%~30%之间^[24]。本研究中, 与HC组比较, RE组左侧杏仁核体积明显缩小, 这可能是由于杏仁核特定亚区抑制性神经元的丢失, 导致杏仁核癫痫点燃阈值降低, 剩余的兴奋性神经元将癫痫发作活动从一个杏仁核亚区转移到另一个亚区, 引起杏仁核内癫痫的迅速播散, 神经元的反复剧烈异常放电造成神经细胞脱髓鞘, 最终表现为杏仁核体积缩小^[23]。

本研究的ROC曲线AUC值表明, 海马及杏仁核体积联合诊断难治性癫痫的价值优于单一诊断(联合诊断AUC为0.709, 单一诊断AUC分别为0.700、0.676), 而T₁WI-3D-MPRAGE作为一种高分辨率的扫描序列, 对于脑结构的精细成像具有重要作用, 如若能在临床工作中广泛应用, 将有助于癫痫患者的早期诊治。作为小样本横断面研究, 本研究存在许多不足, 以后的研究里, 我们将致力于扩大样本量, 结合多模态影像数据, 系统分析海马、杏仁核及其亚区各结构指标在难治性癫痫病程上的变化, 以期找到难治性癫痫早期诊断及评估病情的最佳结构影像学指标。

参考文献

- [1] Toscano E C B, Vieira É L M, Portela A C D C, et al. Bcl-2/Bax ratio increase does not prevent apoptosis of glia and granular neurons in patients with temporal lobe epilepsy [J]. Neuropathology, 2019, 39 (5): 348-357.

(下转第 17 页)

- [2] Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 4: 19-33.
- [3] Entis J J, Doerga P, Barrett L F, et al. A reliable protocol for the manual segmentation of the human amygdala and its subregions using ultra-high resolution MRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 60 (2): 1226-1235.
- [4] 张笑娜, 王芳. MRI检查对癫痫患者海马硬化的应用价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17 (5): 26-28, 58.
- [5] Tomasi S O, Umana G E, Scalia G, et al. Importance of veins for neurosurgery as landmarks against brain shifting phenomenon: An anatomical and 3D-MPRAGE MR reconstruction of superficial cortical veins[J]. *Front Neuroanat*, 2020, 14: 596167.
- [6] Fisher R S, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55 (4): 475-482.
- [7] 陈建新, 付丽媛, 梁永刚, 等. 颞叶癫痫患者发作间期内侧颞叶磁共振动态磁敏感对比增强灌注成像研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017, 15 (2): 7-10.
- [8] 王堂娟, 吕维富, 钱若兵, 等. 难治性癫痫患者大脑局部一致性变化的fMRI研究[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37 (11): 1787-1790.
- [9] 薛亚飞, 景芸芸, 张玉富. 不同FCD分型所致药物难治性癫痫患者的手术预后影响因素[J]. *海南医学*, 2019, 30 (16): 2085-2088.
- [10] Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15 (1): 34-39.
- [11] Schmidt M F, Storrs J M, Freeman K B, et al. A comparison of manual tracing and FreeSurfer for estimating hippocampal volume over the adult lifespan[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39 (6): 2500-2513.
- [12] Iglesias J E, Augustinack J C, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI[J]. *Neuroimage*, 2015, 115: 117-137.
- [13] Blümcke I, Spreafico R. Cause matters: A neuropathological challenge to human epilepsies[J]. *Brain Pathol*, 2012, 22 (3): 347-349.
- [14] Santyr B G, Goubran M, Lau J C, et al. Investigation of hippocampal substructures in focal temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis at 7T[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45 (5): 1359-1370.
- [15] Bozzali M, Filippi M, Magnani G, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2006, 67 (3): 453-460.
- [16] 刘雷. 颞叶癫痫海马硬化定侧的质子磁共振波谱研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2 (6): 44-45.
- [17] 王威丽, 宋沧桑. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展及临床用药[J]. *中国药物评价*, 2019, 36 (3): 204-209.
- [18] 王焕明, 胡飞, 陈俊, 等. 海马硬化型颞叶癫痫的外科治疗—附42例报告[J]. *癫痫杂志*, 2019, 5 (3): 182-186.
- [19] Bencurova P, Baloun J, Musilova K, et al. MicroRNA and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Whole miRNome profiling of human hippocampus[J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (10): 1782-1793.
- [20] Huberfeld G, Blauwblomme T, Miles R. Hippocampus and epilepsy: Findings from human tissues[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, 171 (3): 236-251.
- [21] 张勇, 陈楠, 王星, 等. 中国汉族正常成人海马体积的高分辨率MRI测量[J]. *中华放射学杂志*, 2010 (6): 571-574.
- [22] 张泽寅, 梁佩鹏, 王颖, 等. 高分辨MRI测量中国健康成人海马及其亚区体积[J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37 (2): 169-173.
- [23] Rosal Lustosa Í, Soares J I, Biagini G, et al. Neuroplasticity in cholinergic projections from the basal forebrain to the basolateral nucleus of the amygdala in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (22).
- [24] Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, et al. MRI volumetry and T₂ relaxometry of the amygdala in newly diagnosed and chronic temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 1997, 28 (1): 39-50.

(收稿日期: 2021-09-10)