

# 氢质子磁共振波谱在原发性癫痫中的应用研究

邵晓丽<sup>1</sup> 周忠蜀<sup>2</sup> 洪闻<sup>3</sup>

(1. 浙江省绍兴市人民医院儿科, 浙江 绍兴 312000; 2. 卫生部中日友好医院儿科, 北京 100029;  
3. 卫生部中日友好医院磁共振室, 北京 100029)

**[摘要]** 目的 应用氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)检测癫痫患儿的脑组织生化代谢物,探讨<sup>1</sup>H-MRS在原发性癫痫中的临床应用价值及意义。方法 对33例原发性癫痫患儿(癫痫组,其中14例有热性惊厥史)和6例正常儿童(对照组)进行常规头颅MRI和颞叶海马区的<sup>1</sup>H-MRS检查。检测N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)和乳酸(Lac)的信号强度,计算并比较NAA/(Cho+Cr)和Lac/Cr的比值。结果 头颅MRI检查:除1例癫痫患儿表现为髓鞘发育不良外其余所有研究对象均无异常。<sup>1</sup>H-MRS检测:NAA/(Cho+Cr)比值在癫痫组为 $0.64 \pm 0.07$ ,低于对照组( $0.73 \pm 0.05$ ) ( $P < 0.01$ );同时伴有热性惊厥史的癫痫患儿为 $0.61 \pm 0.07$ ,低于不伴有热性惊厥史的癫痫患儿( $0.66 \pm 0.06$ ) ( $P < 0.05$ )。癫痫组Lac/Cr比值与对照组差异无统计学意义。结论 <sup>1</sup>H-MRS作为一项无创的检查,能更敏感地发现癫痫患儿的早期脑损伤,为癫痫的诊断和评估预后提供客观依据。

[中国当代儿科杂志,2010,12(6):425-428]

**[关键词]** 癫痫;氢质子磁共振波谱;脑损伤;儿童

**[中图分类号]** R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)06-0425-04

## Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in children with idiopathic epilepsy

SHAO Xiao-Li, ZHOU Zhong-Shu, HONG Wen. Department of Pediatrics, People's Hospital of Shaoxing, Shaoxing, Zhejiang 312000 (Zhou Z-S, Email: zhongsh\_zhou@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** This study examined the biochemical metabolism by proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) in order to explore the value of <sup>1</sup>H-MRS in idiopathic epilepsy in children. **Methods** Thirty-three children with idiopathic epilepsy (14 cases with history of febrile seizures and 19 cases without) and six normal controls experienced MRI of the skull and brain and single-voxel <sup>1</sup>H-MRS examinations of the hippocampi-temporal lobe. The signal intensities of N-acetylaspartate (NAA), creatine + phosphocreatine (Cr), choline-containing compounds (Cho) and lactate (Lac) and the ratios of NAA/(Cho + Cr) and Lac/Cr were compared between the patients and normal controls. **Results** MRI examination showed that only one child with epilepsy had myelin dysplasia. <sup>1</sup>H-MRS examination showed that the ratio of NAA/(Cho + Cr) in the epilepsy group was lower than that in the control group ( $0.64 \pm 0.07$  vs  $0.73 \pm 0.05$ ;  $P < 0.01$ ). The epileptic children with history of febrile seizures had a more decreased ratio of NAA/(Cho + Cr) compared with those without the history ( $0.61 \pm 0.07$  vs  $0.66 \pm 0.06$ ;  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the ratio of Lac/Cr between the epilepsy and the control groups. **Conclusions** <sup>1</sup>H-MRS may provide early information on brain injury sensitively and non-invasively in children with epilepsy. It may be used for diagnosis and prognosis evaluation of epilepsy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(6):425-428]

**Key words:** Epilepsy; Proton magnetic resonance spectroscopy; Brain injury; Child

癫痫(epilepsy)是神经系统中的常见病、多发病,是以脑部神经元异常放电所致突然、反复和短暂的中枢神经系统功能失常的一种慢性脑部疾病,不仅危害人类健康,而且带来一系列复杂的社会问题。约75%的癫痫病人起病年龄在14岁以前,而这一

时期脑组织代谢活跃,细胞分化和髓鞘化旺盛,因而对小儿癫痫的诊断、预防、及时治疗显得尤为重要。磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)能从形态学上发现癫痫病因,但常不能发现癫痫患者的微小病变,而磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy)

[收稿日期]2009-07-28;[修回日期]2010-01-07

[作者简介]邵晓丽,女,硕士,副主任医师。

[通信作者]周忠蜀,主任医师。

py, MRS) 则作为新的一种能检测脑内代谢和生化成分的无创性检查手段,能提供细胞的能量代谢、神经元功能、选择性的神经递质活动等方面的信息,为癫痫的定位、诊断和预后评估提供了有利依据。本研究对 33 例癫痫患儿的<sup>1</sup>H-MRS 进行分析,以期为儿童癫痫的诊治提供更有价值的依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

癫痫组 33 例,男 21 例,女 12 例,年龄 2 ~ 11 岁,平均年龄  $4.55 \pm 1.99$  岁,其中有热性惊厥 (febrile seizure) 史 14 例。病人系中日友好医院儿科 2006 年 2 月至 2006 年 12 月门急诊观察或住院患儿。临床诊断符合 1995 年全国第七届小儿神经学术会议的小儿癫痫及综合征分类的建议<sup>[1]</sup>。排除病例包括:(1)由明显病因引起的癫痫如:脑外伤、脑出血及颅内肿瘤等;(2)严重的代谢异常如低钙血症等;(3)不能配合检查的病人;(4)发作次数 < 2 次/年。33 例癫痫患儿均经视频脑电图检测,其中失神性发作 6 例,强直-阵挛性发作 10 例,单纯部分性发作 4 例,复杂部分性发作 13 例。将 33 例癫痫病人按有无伴有热性惊厥史分为合并热性惊厥组 (EP + FS 组) 14 例、不合并热性惊厥组 (EP 组) 19 例。EP + FS 组中男 9 例,女 5 例,年龄 2 ~ 11 岁,平均年龄  $5.21 \pm 2.49$  岁;EP 组中男 12 例,女 7 例,年龄 2 ~ 6 岁,平均年龄  $4.05 \pm 1.39$  岁。

对照组:6 例,选择 3 岁以上,无惊厥史及神经系统正常儿童,经家长同意进行对照研究,其中男 4 例,女 2 例,年龄 3 ~ 8 岁,平均  $4.8 \pm 2.5$  岁。

EP + FS 组、EP 组及对照组 3 组间年龄平均值经单因素方差分析差异无统计学意义,具可比性。

### 1.2 方法

MRI 检查:采用 Philips 公司 intera 1.5 T 超导磁共振扫描仪。患儿仰卧位,头颅正交线圈。常规 TSE 序列行横断面、冠状位及矢状面扫描, T<sub>1</sub>WI:TR 459 ms,TE 14 ms;T<sub>2</sub>WI:TR 4774 ms,TE 110 ms;T<sub>2</sub>液体衰减反转恢复序列 (T<sub>2</sub> FLAIR)TR 6 000 ms,TE 100 ms,反转时间 (TI) 2 000 ms。采集次数 (NSA) 1 ~ 2 次;层厚 5 mm,层间距 2 mm,采集矩阵 192 × 512,视野 (FOV) 230 mm。

<sup>1</sup>H-MRS:选用常规 MR 横断面、冠状位及矢状面 T<sub>2</sub>WI 作为定位像选取颞叶海马区为感兴趣区 (region of interest, ROI),见图 1,尽量避开周围脑脊液及颅底结构的影响。运用单体素 (single-voxel) 点

分辨波谱分析法 (point-resolved spectroscopy, PRESS) 进行采集,匀场由扫描仪自动完成,水抑制用手动选择最佳抑水点。采集参数为 TR 2 000 ms,TE 31 ms,扫描体素是 20 mm × 20 mm × 20 mm。应用扫描仪所带波谱数据分析软件进行数据处理后直接得到感兴趣区的代谢物 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)、胆碱 (Cho)、肌酸 (Cr)、肌醇 (MI)、乳酸 (Lac) 的波峰面积,并计算出 NAA/(Cho + Cr)、Lac/Cr 的比值。

上述检查均在癫痫发作间期进行,为避免输液对结果的影响,检查当日停止输液。不能合作者,应用 10% 水合氯醛 0.5 mL/kg,稀释后口服,待其深睡后扫描。检查前头部固定,双外耳道内置入耳塞以减少声音刺激。所有<sup>1</sup>H-MRS 检查均由一名磁共振室专业医师独立完成。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,各组计量资料以均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较使用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MRI 检查结果

33 例癫痫患儿中除 1 例 MRI 示髓鞘发育不良外其余均无异常。

### 2.2 癫痫组与对照组<sup>1</sup>H-MRS 结果比较

癫痫组 NAA/(Cho + Cr) 水平明显下降,与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.01);而 Lac/Cr 水平与对照组比较差异无统计学意义 (P > 0.05),见表 1。图 2 显示 NAA/(Cho + Cr) 比值低下,Lac 峰不明显。但近期有癫痫发作的患儿,谱线显示 Lac 峰倒置明显,见图 3。

表 1 对照组及癫痫组 NAA/(Cho + Cr)、Lac/Cr 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NAA/(Cho + Cr)	Lac/Cr
对照组	6	0.73 ± 0.05	0.05 ± 0.05
癫痫组	33	0.64 ± 0.07	0.09 ± 0.09
<i>t</i> 值		5.552	0.708
<i>P</i> 值		0.003	0.499

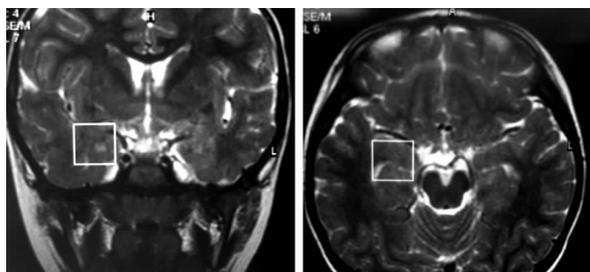
### 2.3 EP + FS 组、EP 组患儿<sup>1</sup>H-MRS 结果比较

EP + FS 组 NAA/(Cho + Cr) 低于 EP 组和对照组 (P < 0.05; P < 0.01),同时 EP 组 NAA/(Cho + Cr) 也低于对照组 (P < 0.05);而 EP + FS 组、EP 组及对照组 3 组之间 Lac/Cr 差异无统计学意义,见表 2。

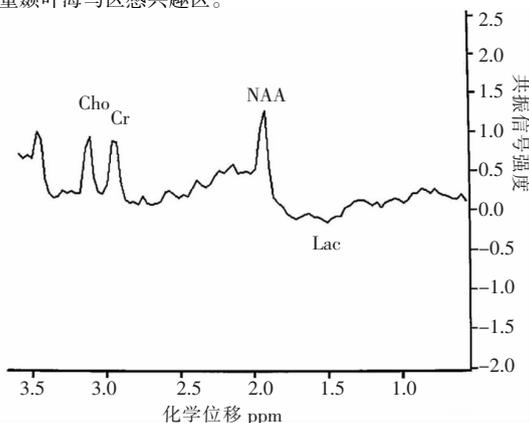
**表 2 对照组、EP + FS 组及 EP 组 NAA/(Cho + Cr) 和 Lac/Cr 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数	NAA/(Cho + Cr)	Lac/Cr
对照组	6	0.73 ± 0.05	0.05 ± 0.05
EP + FS 组	14	0.61 ± 0.07 <sup>b,c</sup>	0.09 ± 0.09
EP 组	19	0.66 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.09 ± 0.09
F 值		7.109	0.639
P 值		0.03	0.534

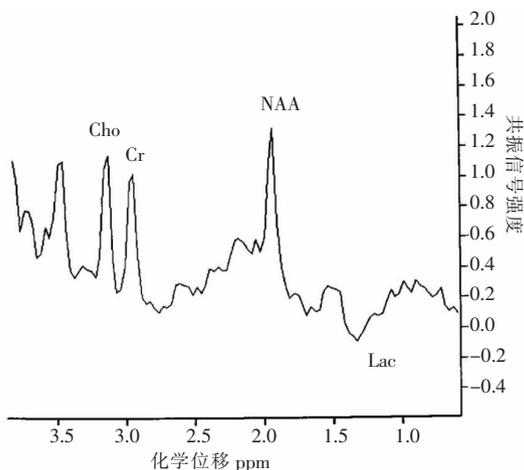
与对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; b:  $P < 0.01$ ; c: 与 EP 组比较,  $P < 0.05$ 。



**图 1 'H-MRS 检查定位区** 方框所指显示一神经系统正常儿童颞叶海马区感兴趣区。



**图 2 癫痫患儿海马感兴趣区波谱曲线** 显示 NAA/(Cr + Cho) 比值低下, Lac 峰(位于 1.33 ppm)不明显。



**图 3 癫痫伴有热性惊厥史患儿海马感兴趣区波谱曲线** 该患儿 2 d 前有全身强直-痉挛抽搐, 谱线显示 Lac 峰(位于 1.33 ppm)倒置明显。

### 3 讨论

动物实验提示持续惊厥(status convulsion, SC)发作后将导致以海马神经元死亡为主的选择性脑损伤<sup>[2]</sup>。海马结构包括海马(分为 CA1、CA2、CA3 和 CA4 区)和齿状回(分为分子层、颗粒层和多形层),属于大脑的边缘叶结构,在癫痫的发生发展中起重要作用。动物癫痫模型中可见海马苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting, MFS)现象<sup>[3]</sup>,苔藓纤维发芽被认为是癫痫发作后海马的一种基本病理改变和癫痫易感性增高的主要原因并引起海马硬化和胶质疤痕形成。

在 MRI 上海马硬化的直接征象为海马体积的缩小及 T<sub>2</sub>WI 信号弥漫增高。MRI 主要通过对海马区的体积定量来判断海马区有无硬化。海马硬化超过中度时,在 MRI 上才有可能表现出形态学异常。且海马神经元缺失后往往会合并有胶质细胞增生、充填,会使海马体积变化不明显, MRI 体积定量测量就更不易发现海马萎缩、硬化。而对于 'H-MRS 而言,只要神经元的病理改变导致了代谢产物的异常, 'H-MRS 就能很敏感地探测到海马硬化的发生<sup>[4]</sup>。因此在癫痫的定侧定位研究中, 'H-MRS 的敏感性高于 MRI。由于 NAA 是神经元的内标志物<sup>[5]</sup>,海马神经元的数目、密度、神经元的代谢是影响 NAA 浓度的因素; Cr、Cho 主要位于神经胶质细胞中,神经元丢失导致 'H-MRS 中 NAA 的减少,而胶质细胞增生导致 Cr 和/或 Cho 的增加,故癫痫灶的上述病理变化在 'H-MRS 上表现为 NAA/(Cho + Cr) 比值下降。

本组 33 例癫痫患儿头颅 MRI 检查除 1 例显示髓鞘发育不良外其余均未显示异常,而 NAA/(Cho + Cr) 与对照组比较存在明显差异,提示 'H-MRS 能从代谢角度较 MRI 更敏感、更早地发现海马病变。Seyfert 等<sup>[6]</sup>通过对 65 例难治性颞叶癫痫(TLE)患者的随访研究发现,海马硬化是进行性病变。故 NAA/(Cr + Cho) 降低原因一方面考虑病史较长神经元损伤更严重,另一方面是否与起病年龄越小脑内损伤越明显有关,尚需进一步研究。

癫痫病人中有 10% ~ 15% 有 FS 病史<sup>[7]</sup>。本研究对 14 例伴有 FS 史的癫痫患儿及 19 例无 FS 史的癫痫患儿进行了 NAA/(Cr + Cho) 值的对比,发现前者明显低于后者,表明前者的海马损伤更明显。Asatiani 等<sup>[8]</sup>对 10 例有复杂性热性惊厥(CFS)病史的 TLE 患儿及 6 例无 FS 史的 TLE 患儿进行 MRI 检

查,比较发现前者颞叶区域有更高的T2信号。海马硬化是CFS的结果,早期的惊厥发作易损伤海马,从而使海马兴奋性增高发展成癫痫<sup>[9]</sup>。癫痫和长期的热性惊厥双重作用使海马硬化更明显,在MRI和<sup>1</sup>H-MRS上分别表现为海马体积更小,NAA/(Cr + Cho)比值更低<sup>[10]</sup>,故早期有效的预防FS尤其是CFS对避免海马硬化及癫痫的发生可能是有效的<sup>[11]</sup>。

目前视频脑电图是检测有无癫痫活动的最可靠临床辅助手段,但也受记录时间的限制,有时可能有癫痫存在而未记录到,这种情况在有发作间期痫样放电的患者中可能性更大。<sup>1</sup>H-MRS检测则不受癫痫发作时间的影响,癫痫发作使脑局部缺血,Lac水平的增加已被证实为脑局部缺氧缺血的标志,损伤后几周内由于局部代谢或氧的运输增加,可使脑内Lac含量逐渐恢复到正常水平。Najm等<sup>[12]</sup>发现鼠TLE模型抽搐发作阶段Lac/Cr比值明显升高,7d后才恢复至正常水平。Lazeyras等<sup>[13]</sup>对一名癫痫发作的患者进行颅内<sup>1</sup>H-MRS测定,发现癫痫活动时即出现乳酸峰,随着癫痫的控制乳酸渐恢复正常,说明癫痫发作时局部脑组织糖酵解增加,乳酸峰的出现对判定癫痫活动很有价值。本研究中1例失神频繁发作及1例就诊前3d内有强直-痉挛发作癫痫患儿脑内Lac/Cr比值明显增高,证实Lac/Cr水平是癫痫发作脑组织缺血的标志,故<sup>1</sup>H-MRS的测定对一些非惊厥性发作如不典型失神、肌阵挛、失张力发作及夜间发作癫痫患儿具有较好的参考价值。

另外,本研究对2例EEG表现为额叶癫痫波的患儿进行了海马及额叶部位的<sup>1</sup>H-MRS的测定,显示两个部位均有NAA/(Cr + Cho)的下降及Lac/Cr的改变,但额叶的变化比海马更著,此结果表明癫痫患者存在广泛或弥漫性脑内病变,可见<sup>1</sup>H-MRS作为一种非侵袭性的检查可提供弥漫性异常的证据。其他类型的癫痫亦可引起海马病变,但致痫灶的病变更明显,多方位测定代谢物浓度有助于癫痫灶的定位。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学会神经学组. 关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(2):130.

[2] Tanaka K, Jimenez-Mateos EM, Matsushima S, Taki W, Henshall DC. Hippocampal damage after intra-amygdala kainic acid-induced status epilepticus and seizure preconditioning-mediated neuroprotection in SJL mice[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 88(2-3): 151-161.

[3] Kuo LW, Lee CY, Chen JH, Chen CC, Liou HH, Tseng WY. Mossy fiber sprouting in pilocarpine-induced status epilepticus rat hippocampus: a correlative study of diffusion spectrum imaging and histology[J]. *Neuroimage*, 2008, 41(3):789-800.

[4] Hanoglu L, Ozkara C, Keskinilic C, Altin U, Uzan M, Tuzgen S, et al. Correlation between <sup>1</sup>H-MRS and memory before and after surgery in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6):632-640.

[5] Rosen Y, Lenkinski RE. Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3):330-345.

[6] Seyfert S, Bernarding J, Braun J. Volume-selective <sup>1</sup>H-MR spectroscopy for in vivo detection of valproate in patients with epilepsy[J]. *Neuroradiology*, 2003, 45(5):295-299.

[7] Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(11):610-621.

[8] Asatiani I. MRI findings in patients with epilepsy debuting with febrile seizures[J]. *Georgian Med News*, 2005, 3(5):37-39.

[9] Riney CJ, Harding B, Harkness WJ, Scott RC, Cross JH. Hippocampal sclerosis in children with lesional epilepsy is influenced by age at seizure onset[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(1):159-166.

[10] Wu WC, Huang CC, Chung HW, Liou M, Hsueh CJ, Lee CS, et al. Hippocampal alterations in children with temporal lobe epilepsy with or without a history of febrile convulsions: evaluations with MR volumetry and proton MR spectroscopy[J]. *AJNR*, 2005, 26(5):1270-1275.

[11] Merckenschlaeger A, Todt H, Pflüger T, Bernhard MK. Development of hippocampal sclerosis after a complex febrile seizure[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(4):487-490.

[12] Najm IM, Wang Y, Hong SC, Luders HO, Ng TC, Comair YG. Temporal changes in proton MRS metabolites after kainic acid-induced seizures in rat brain[J]. *Epilepsia*, 1997, 38(1):87-94.

[13] Lazeyras F, Blanke O, Zimine I, Delavelle J, Perrig SH, Seeck M. MRI, <sup>1</sup>H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity[J]. *Neurology*, 2000, 55(11): 1677-1682.

(本文编辑:王庆红)