

磁共振动脉自旋标记(ASL)技术对颞叶癫痫患者海马灌注情况的研究

何明远 赵蕊 刘鹏飞

摘要 **目的** 研究磁共振动脉自旋标记技术对海马脑血流量(CBF)的定量测量方法,评估颞叶癫痫的发生与海马灌注量的关系及探求预测颞叶癫痫的海马 CBF 的临界值。**方法** 通过视频脑电(VEEG)及磁共振常规序列将筛选出的 42 例受试者均分成 3 组,即健康对照组、常规海马 MRI 未见异常,一侧颞叶异常放电的颞叶癫痫患者组及常规海马 MRI 证实为一侧海马硬化的颞叶癫痫患者组,然后行海马 3D ASL 检查。在海马头、体、尾显示最好的层面分别设置 6 个相同大小的感兴趣区(ROI),测量并记录每位受试者双侧海马的 CBF 值,探讨海马的脑血流量值与颞叶癫痫的关系。**结果** 分别计算出每个受试者单侧海马的平均脑血流量值,得出健康对照组海马的平均 CBF 值为 $53.82 \pm 0.98 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$ 。癫痫单侧异常放电组患侧与健侧海马的平均 CBF 值分别为 49.12 ± 5.31 、 $55.99 \pm 1.65 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$;癫痫单侧海马硬化组患侧与健侧海马的平均 CBF 值分别为 39.57 ± 2.08 、 $48.06 \pm 1.74 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$ 。然后对这 3 组实验者不同组别之间单侧海马的平均 CBF 值进行两两比较,即比较癫痫单侧异常放电组患侧与健侧、癫痫单侧海马硬化组患侧与健侧、健康对照组与癫痫单侧异常放电组患侧、健康对照组与癫痫单侧海马硬化组患侧、癫痫单侧异常放电组患侧与癫痫单侧海马硬化组患侧、健康对照组与癫痫单侧海马硬化组健侧、健康对照组与癫痫单侧异常放电组健侧、癫痫单侧异常放电组健侧与癫痫单侧海马硬化组健侧之间海马的平均脑血流量值,发现这 8 次比较中前 6 次的差异有统计学意义。对健康对照组与癫痫单侧颞叶异常放电组的患侧进行比较,运用 ROC 曲线对最佳临界点进行计算,得出 cut-off 值是 46.76。**结论** 磁共振动脉自旋标记(ASL)技术可以通过定量测量海马 CBF 值的方法对颞叶癫痫患者海马的脑血流量进行评价。颞叶癫痫患者海马灌注量的变化要先于影像学的改变。ASL 定量测量海马 CBF 值有助于颞叶癫痫的早期诊断与治疗。

关键词 颞叶癫痫 海马硬化 动脉自旋标记 磁共振成像

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.021

Study of Hippocampal Perfusion in Temporal Lobe Epilepsy Patients with MRI Arterial Spin Labeling(ASL) Technique. He Mingyuan, Zhao Rui, Liu Pengfei. Department of MRI, 1st Hospital of HMU, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective To perform the main application of MRI arterial spin labeling (ASL) in cerebral blood flow (CBF) on hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy for quantitative measurement, to assess the relationship between temporal lobe epilepsy occurrence and hippocampal perfusion and to explore the critical value of hippocampal CBF predict the temporal lobe epilepsy early. **Methods** Forty-two subjects by video EEG (VEEG) and conventional MR sequences screend were divided into 3 groups eventually, namely group of healthy control, the group with one temporal lobe abnormal discharge, that conventional MRI in hippocampus is not abnormal and the last group with one side hippocampus sclerosis confirmed by conventional MRI in temporal lobe epilepsy patients, then for the hippocampal 3D ASL examination. We provided six same size regions of interest (ROI) in the hippocampal head, body, tail respectively with the best level display to measure and record bilateral hippocampal cerebral blood flow values (CBF values) of every subject, and to explore the relationship between the cerebral blood flow value in the hippocampus and temporal lobe epilepsy. **Results** Mean cerebral blood flow (CBF) value of each subject's unilateral hippocampus was calculated. The average CBF value of the hippocampus in the healthy control group was $53.82 \pm 0.98 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$. The average CBF of the hippocampus in epileptic unilateral abnormal discharge group with the ipsilateral and contralateral were $49.12 \pm 5.31 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$ and $55.99 \pm 1.65 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$. The average CBF of the hippocampus in epileptic unilateral hippocampal sclerosis group with the ipsilateral and contralateral were $39.57 \pm 2.08 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$ and $48.06 \pm 1.74 \text{ml}/(100 \text{g} \cdot \text{min})$. Then pairwise comparison of the unilateral hippocampal average CBF value among the 3 groups of experi-

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(D201102)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院磁共振室(何明远、刘鹏飞),脑电室(赵蕊)

通讯作者:刘鹏飞,主任医师,电子邮箱:Pfeiliu@hotmail.com

menters in different groups was performed. The results showed that in the eight times, the first six times had statistically significant differences. Comparing between the healthy control group and epilepsy unilateral temporal lobe abnormal discharge group, to calculates the best critical point by the ROC curve, the cut - off value was 46.76. **Conclusion** Magnetic resonance arterial spin labeling (ASL) technique can evaluate the cerebral blood flow in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy by quantitative measurement of hippocampal CBF value. The changes of hippocampal perfusion in patients with temporal lobe epilepsy should be preceded by the changes of imaging. ASL quantitative measurement of hippocampal CBF value is helpful for early diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy.

Key words Temporal lobe epilepsy; Hippocampal sclerosis; Arterial spin labeling; Magnetic resonance imaging

癫痫(epilepsy)即俗称的“羊角风”,是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。颞叶癫痫是癫痫病中最常见的一种,常由海马硬化引起,占70%~80%^[1]。然而,在实际的临床工作中很多患者有明确的癫痫发作史及癫痫持续发作的临床表现,但MRI的常规序列(包括T₁WI、T₂WI、T₂FLAIR等)多显示海马正常,海马硬化的阳性率远未达到70%,这就启发我们从微观的角度去思考海马灌注情况的异常。而磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术作为一种无需外源性对比剂、无创的灌注成像方法成为新近研究的热点。本研究应用3.0T高场磁共振对癫痫患者及健康对照组进行MRI常规序列及ASL检查,获得了海马脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的绝对值,为癫痫的评估提供了新的思路。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院自2014年7月~

2016年1月收治的癫痫患者70例、健康对照组20例,其中男性43例,女性27例。考虑到年龄过小或者某些疾病如阿尔兹海默病等可能随着年龄的增加而对海马的灌注量造成影响,因此所有受试者的年龄选择在26~45岁。入组的受试者还应满足:血压在正常范围内、近1个月内未服用过舒张或收缩血管的药物、心理状态平稳。

2. 仪器及操作方法:视频脑电图(VEEG)检查采用加拿大卫星“Satellite”18导脑电图仪,按照国际10/20标准导联法安放电极,对70例癫痫患者与20例健康志愿者脑电图采集时间至少24h,包括清醒、睁闭眼、躁动、过度换气及睡眠时间描记,观察癫痫波的出现位置及出现频率。70例癫痫患者中找到一侧颞叶异常放电,即单侧颞叶出现慢波、棘波、尖波病灶共计33例,20例健康志愿者VEEG检查均未见异常(图1)。

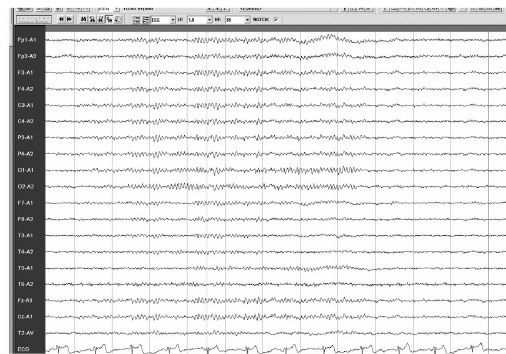
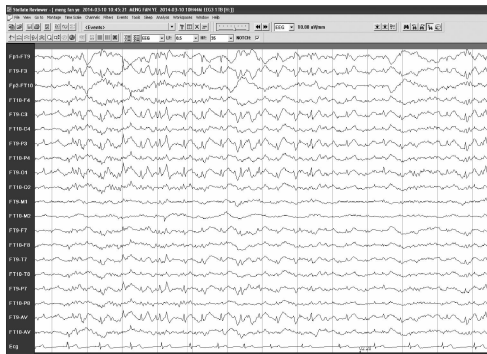


图1 一侧颞叶异常放电患者与健康志愿者的脑电图

- A. 患者,男性,27岁,一侧颞叶异常放电。VEEG示蝶骨电极,左颞频发棘波,于蝶骨电极呈倒转改变;
- B. 健康志愿者,女性,39岁,正常,脑内无异常放电。VEEG示正常,I导耳极参考电极

应用GE公司Signa HDxt 3.0T超导型磁共振成像系统、HDNV Head线圈对受试者行海马常规MRI检查。常规MRI检查采用FSE序列,包括横轴位及斜冠状位的T₁WI、T₂WI及FLAIR序列。具体扫描参数为:①轴位 T₂WI: TR 4200ms、TE 120ms,层厚3.0mm,层间距1.0mm,矩阵384×256, NEX 2,层数

12, FOV 24mm×18mm;②轴位及斜冠状位FLAIR: TR 9000ms、TE 170ms、TI 2250ms,层厚3.0mm,层间距1.0mm,矩阵288×224, NEX 1,层数12, FOV 24mm×24mm;③斜冠状位 T₁WI: TR 2545ms、TE 26ms、TI 860ms,层厚3.0mm,层间距1.0mm,矩阵320×256, NEX 2,层数12, FOV 34mm×20mm。观察

双侧海马的体积、信号强度、海马头部浅沟显示情况及侧脑室颞角的宽度,判断海马是否硬化。

3. 判断标准:海马硬化的 MRI 表现如下:①海马萎缩,海马体积缩小(冠状位显示佳);②海马异常

T₂WI 信号增高(FLAIR 序列明显);③海马头部浅沟消失;④患侧白质萎缩;⑤患侧颞叶萎缩;⑥患侧侧脑室颞角扩大。同时满足①、②以及③、④、⑤、⑥中任意 1 个即可认定为一侧海马硬化(图 2)。

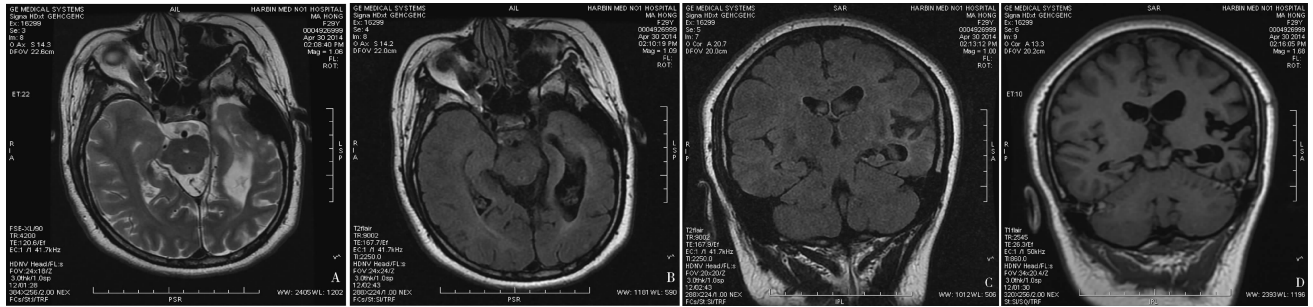


图 2 海马硬化的常规磁共振表现

A、B、C、D 图分别为海马常规 MRI 扫描轴位 T₂WI、轴位 FLAIR、斜冠状位 FLAIR 以及斜冠状位 T₁WI 序列。患者,女性,29 岁,可见左侧海马体积萎缩,明显小于对侧;左侧海马偏外侧 T₂ 信号增高,尤以 FLAIR 相信号增高最为明显;左侧颞叶萎缩,左侧侧脑室颞角明显扩大;右侧海马形态及信号未见异常

根据 VEEG 及常规 MRI 检查的结果,最终将满足实验条件的受试者共分为 3 组,第 1 组:健康对照组 14 例;第 2 组:常规海马 MRI 未见异常,一侧颞叶异常放电的颞叶癫痫患者 14 例;第 3 组:常规海马 MRI 证实为一侧海马硬化的颞叶癫痫患者 14 例。其中男性 20 例,女性 22 例,患者年龄 26 ~ 45 岁,平均年龄为 33.98 ± 5.42 岁。上述 3 组受试者行磁共振动脉自旋标记(ASL)检查。

4. 3D ASL 扫描及图像后处理:3D ASL 扫描包括 Ax 3D T₁ 和 3D ASL 两部分。由于功能图像 3D ASL 解剖分辨率差,需与 Ax 3D T₁ 进行图像融合。Ax 3D T₁ 采用 FSPGR 序列,覆盖双侧海马,纯轴位扫描,TR 7ms、TE 2ms、TI 860ms,层厚 4.0mm,无层间距,矩阵 384 × 256, NEX 1,层数 14,FOV 24mm × 24mm,扫描时间为 127s。3D ASL 采用 SE SPIRAL 序列,定位线复制 Ax 3D T₁ 序列,纯轴位扫描。通过 ADW4.5 工作站进行后处理,使用 Function Tool 软件进行上述两种图像的融合。在融合后的图像上,选择海马显示最清楚的层面,分别在海马的头、体、尾 3 个区域勾画相同大小的感兴趣区(ROI),左右对称共 6 个。为确保选择的精确性,ROI 应尽量小一些,统一选择 70mm² 的圆(图 3),测量并记录每个感兴趣区的脑血流量(CBF)值。

5. 统计学方法:所有统计学分析均采用 SAS 9.13 国际标准统计学编程软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间差异性检验采用成组 t 检验,组内采用配对 t 检验,最佳截断点的

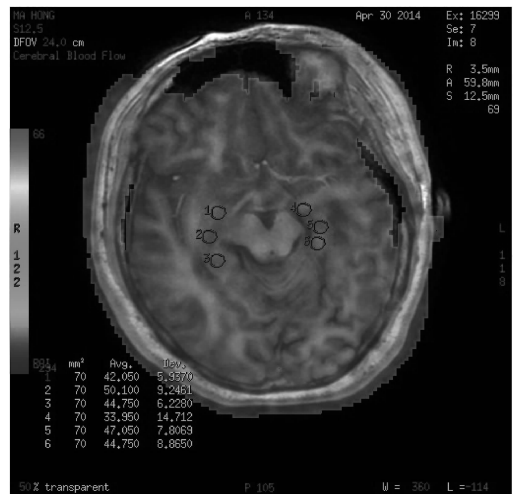


图 3 Ax 3D T₁ 与 3D ASL 序列融合后的伪彩图可分别获得双侧海马头、体、尾的脑血流量(CBF)值

分析采用 ROC 曲线,并且计算敏感度和特异性,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 海马平均脑血流量的计算:由于每一侧海马均由头、体、尾 3 部分组成,因此本实验将这 3 个部分的平均值做为单侧海马的平均脑血流量(CBF)值。对于健康对照组,由于左右两侧海马 CBF 值的差异无统计学意义(P > 0.05),故双侧海马可取 1 个平均 CBF 值,经计算为 53.82 ± 0.98ml/(100g · min)。而对于另外两组癫痫患者,可分别求出患侧海马与健侧海马的平均 CBF 值,以便于进行对比研究(表 1)。3 组数据每一组的健侧与患侧分别进行对比,无论是健

侧还是患侧,差异均有统计学意义(表2、表3)。

表1 3组患侧与健侧海马的平均脑血流量值
[ml/(100g·min)]

组别	患侧	健侧
健康对照组	53.82 ± 0.98	53.82 ± 0.98
癫痫+异常放电组	49.12 ± 5.31	55.99 ± 1.65
癫痫+海马硬化组	39.57 ± 2.08	48.06 ± 1.74

健康对照组患侧与健侧的数值均为双侧平均值

表2 3组内部的健侧的比较

变异	自由度	SS	MS	F	P
模型	2	469.937	234.968	105.243	0.000
误差	39	87.072	2.233		
校正合计	41	557.010			

采用单因素方差分析,SS是离均差平方和,MS是均方,F是方差分析的统计量,P表示3组之间的差异,由于3组放在一起有统计学意义,因此需要进一步的两两比较,采用 Bonferroni 校正

表3 3组内部的患侧的比较

变异	自由度	SS	MS	F	P
模型	2	1474.950	737.475	66.172	0.000
误差	39	434.645	11.145		
校正合计	41	1909.595			

2. 组内与组间海马平均脑血流量的对比:对于这3组实验者组内与组间进行两两比较,发现除了健康对照组与癫痫单侧异常放电组健侧以及癫痫单侧异常放电组健侧与癫痫单侧海马硬化组健侧之外,其他6组各组之间两两比较差异均有统计学意义(表4)。

表4 组内与组间海马平均脑血流量的两两对比

组别	t	P
异常放电组 患侧 vs 健侧	4.98	0.000
海马硬化组 患侧 vs 健侧	9.61	0.000
健康组 vs 异常放电组患侧	3.26	0.006
健康组 vs 海马硬化组患侧	23.21	0.000
异常放电组患侧 vs 硬化组患侧	6.27	0.000
健康组 vs 异常放电组健侧	-4.24	0.020
健康组 vs 硬化组健侧	10.80	0.000
异常放电组健侧 vs 硬化组健侧	12.38	0.010

涉及多组之间任意两两比较,因此采用 Bonferroni 校正,比较了8次因此检验水准设置成 0.05/8 = 0.00625,也就是说后面的 P 值不再是与 0.05 比较,而是与 0.00625 比较, < 0.00625 则说明差异有统计学意义

3. 依据单侧海马平均脑血流量值对癫痫发作的预测分析:通过所得的数据不难看出,单侧海马硬化

组的患侧海马 CBF 值明显减低。为了进一步探求颞叶癫痫的发生与不在海马的灌注量上是否存在临界值,对以上数据进一步研究,发现选择表2中的第3组即健康对照组与癫痫单侧颞叶异常放电组的患侧进行比较最具代表性。运用 ROC 曲线对最佳临界点进行计算,得出 cut-off 值是 46.76(图4)。根据 ROC 曲线及最佳临界点对前两组即健康对照组和常规海马 MRI 未见异常,一侧颞叶异常放电的颞叶癫痫患者进行分析、归纳,显示总的诊断敏感度是 100%,特异性是 64.29%,阳性预测值是 73.68%,阴性预测值是 100%,约登指数是 0.6429。

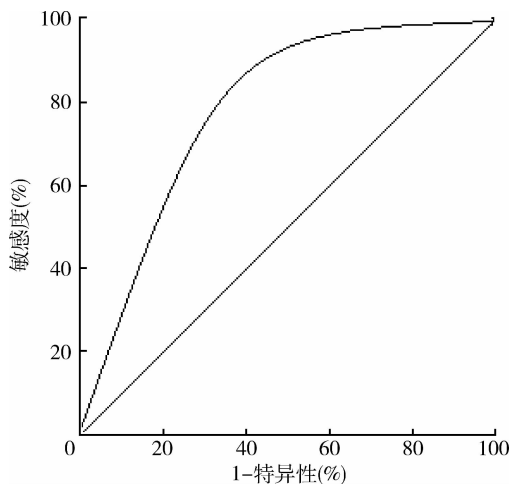


图4 ROC 曲线图(健康人和癫痫单侧颞叶异常放电组的患侧数据)

讨 论

内侧颞叶癫痫(mTLE)是最常见的难治性癫痫类型,约占70%~80%,其最主要的病理改变是海马硬化。以往,磁共振常规成像已能对海马硬化进行较明确的诊断,但此时海马病变已到了较严重的程度,大多需要手术治疗,创伤较大,其原因可能是常规影像学的改变要滞后于功能学的改变,而且无法观察到海马与邻近脑区的网络联系。磁共振功能成像有很多种,如扩散张量成像(DTI),氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)等,均应用到了对癫痫的研究,而磁共振灌注成像(PWI)在颞叶癫痫的研究中具有重要价值,为颞叶癫痫的早期诊断提供了帮助。

磁共振灌注成像是近年来快速发展的在分子水平反映组织微血管分布和血流灌注情况的一种功能性成像方法。该技术通过相关参数可半定量、定量地反应组织血流动力学信息,具有高空间分辨率和时间分辨率,因此特别适合于在微观领域对致痫灶的血流

动力学进行评价。磁共振灌注成像依据是否需要注射造影剂可分为两种类型,其中动脉自旋标记技术由于无需注射对比剂、完全无创的特性成为新近研究的热点。ASL 技术是 1992 年 Detre 等^[2]最早提出的,其原理如下:血液流入组织中,如果其自旋状态与组织原有的血液不同时,就会引起整体磁化强度的改变,这种变化可被磁共振成像仪检测出来^[3]。ASL 技术利用动脉血中的水作为一种内源性示踪剂,在成像平面上游利用反转脉冲对动脉血进行标记,使血液的自旋状态发生改变,待到达成像平面后,含有标记的动脉血的图像称为标记像,标记像与没有反转标记的控制像相减,即可得到灌注图像,再通过一定的数学模型,可定量测量 CBF 值^[4,5]。

本研究中单侧海马硬化组的患侧海马 CBF 值明显减低,可能导致了顽固性癫痫的发生,究其原因,海马组织的血流灌注量减少,细胞缺血并发生细胞毒性水肿,使细胞的局部电位发生改变,在相应脑区产生了异常发放的电流。对于表 2 与表 3 的统计学结果,笔者认为:从正常的海马组织逐渐缺血,再到海马硬化,是海马病变逐步加重、海马灌注量逐渐减少的过程,因此表 3 中 3 组内部患侧的比较结果差异有统计学意义比较好理解;左、右大脑半球通过胼胝体等纤维联系组成完整的网络结构,再加上血管与神经的滋养使大脑成为一个有机的整体,海马结构也不例外^[6]。正常双侧海马的血流灌注量没有明显的差异,当一侧海马病变血流灌注量减低时,对侧海马由于代偿机制灌注量会略有增加,随着患侧海马硬化程度的进展,健侧海马也会出现失代偿致血流灌注量减低,因此表 2 中 3 组内部健侧的比较结果差异有统计学意义。选择健康对照组与癫痫单侧颞叶异常放电组的患侧进行比较,运用 ROC 曲线对最佳临界点进行计算,得出 cut-off 值是 46.76,说明当单侧颞叶异常放电时,如果该侧海马的平均 CBF 值 < 46.76ml/(100g·min),可高度怀疑单侧颞叶癫痫的发生。

海马平均 CBF 值测定的关键是如何对海马的头、体、尾区域进行正确的划分。以往斜冠状位最适合海马头、体、尾的分界^[7],然而本研究使用的 3D ASL 成像目前只能在纯轴位上进行后处理,因此决定采用如下方法确定海马的头、体、尾 3 个部分:①在纯轴位上确定杏仁核,其下方邻近的区域即为海马的头部^[8];②在纯轴位上确定穹窿,其上方邻近的区域即为海马的尾部^[9];③在确定海马的头部和尾部后,在同一层面目测确定海马头部、尾部连线的中心即为海

马的体部。本实验中测得正常海马的平均 CBF 值为 $53.82 \pm 0.98 \text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,与 Rusinek 等所得到的正常海马平均 CBF 值 $61.2 \pm 9.0 \text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 略有差别,这与机器的场强、2D 与 3D 数学运算的差异、ROI 位置的选择等均有关。Talagala 等研究显示,3D ASL CBF 值在正常脑灰质及白质区分别为 $50 \pm 5 \text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 及 $33 \pm 3 \text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,与本研究中作为灰质结构的正常海马 CBF 值有显著的相关性。

总之,动脉自旋标记(ASL)技术作为一种新兴的磁共振功能成像方法,能通过定量测量海马脑血流量的绝对值,并根据统计学分析得出:颞叶癫痫患者海马灌注量的变化要先于影像学的改变,便于临床上对颞叶癫痫进行早期诊断、早期治疗。同时,由于 ASL 技术具有无辐射、无创及无需使用外源性对比剂等优点,其在全身其系统的疾病诊断中有应用价值。

参考文献

- Coan AC, Morita ME, Campos BM, *et al.* Amygdala enlargement occurs in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis with early epilepsy onset[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 390-394
- Detre JA, Leigh JS, Williams DS, *et al.* Perfusion imaging[J]. *Magn Reson Med*, 1992, 23(1): 37-45
- 郑罡,王利,赵铁柱,等. 动脉自旋标记技术及其衍生技术[J]. *生物物理学报*, 2012, 28(1): 952-960
- Tan H, Maldjian JA, Pollock J, *et al.* A fast, effective filtering method for improving clinical pulsed arterial spin labeling MRI[J]. *Magn Reson Imaging*, 2009, 29(5): 1134-1139
- Qiu M, Paul Maguire R, Arora J, *et al.* Arterial transit time effects in pulsed arterial spin labeling CBF mapping: insight from a PET and MR study in normal human subjects[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(2): 374-384
- Firat A, Tascioglu AB, Demiryurek MD, *et al.* Evaluation of corpus callosum morphometry in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *Surg Radiol Anat*, 2014, 36(1): 47-54
- Sofia HE, Maria T, Philippa AB, *et al.* Propeller MRI visualizes detailed pathology of hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 33-39
- Chen HI, Bohman LE, Emery L, *et al.* Lateral Transorbital endoscopic access to the hippocampus, amygdala, and entorhinal cortex: initial clinical experience[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2015, 77(6): 321-332
- Nazem-Zadeh MR, Schwalb JM, Elisavich KV, *et al.* Lateralization of temporal lobe epilepsy using a novel uncertainty analysis of MR diffusion in hippocampus, cingulum, and fornix, and hippocampal volume and FLAIR intensity[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342(1-2): 152-161

(收稿日期:2016-06-05)

(修回日期:2016-08-22)