

134例MRI阴性成人癫痫患者临床-脑电图特征分析

李鑫鑫, 孙浩罡, 郑庆, 黄贤会, 刘松岩, 郑昭时

摘要: **目的** 分析总结MRI阴性成人癫痫患者的临床及脑电图特征,为完善MRI阴性成人癫痫患者病因学检查提供依据。**方法** 回顾2016年9月至2019年6月在我院神经内科诊治,起病年龄不限,实际年龄 ≥ 16 周岁且头颅3.0T MRI结果为正常的癫痫患者临床资料,结合相关文献,总结并分析MRI阴性成人癫痫患者临床及脑电图特征,探讨可能的潜在病因。**结果** 134例MRI阴性成人癫痫患者18~60岁起病最常见,占64.18%,37.31%的患者存在可循病因;50.75%的患者发作前有明确的先兆症状,且特异性先兆症状明显高于非特异性先兆症状,具有定位价值;发作类型以局灶性起源最常见;82.10%的患者规范化服用AEDs治疗,有效率为67.27%;其中68.18%的患者为单药治疗,总有效率达54.5%。视频脑电图检测癫痫阳性检出率为62.69%。40.48%的患者间歇期异常放电局限于颞区,且多为单侧。**结论** MRI阴性成人癫痫以青中年起病多见,多为局灶性起源发作,颞叶癫痫比例最高,潜在病因复杂多样,抗癫痫治疗时应尽早完善免疫学和多模态影像学检测以找出可干预的病因。

关键词: 癫痫; 3.0T MRI阴性; 病因; 多模态影像学检查

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Analysis of clinical-encephalogram characteristics of 134 MRI-negative adult epilepsy. LI Xinxin, SUN Haogang, ZHENG Qing, et al. (Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: **Objective** Analyze and summarize the clinical and EEG characteristics of 3.0 T MRI-negative adult patients with epilepsy, to provide a basis for improving the etiology of MRI-negative adult patients with epilepsy. **Methods** Review the clinical data of patients with epilepsy diagnosed and treated in our hospital from September 2016 to June 2019, aged ≥ 16 years old and with a cranial 3.0T MRI result normal, combined with relevant literature, to summarize and analyze MRI-negative adult epilepsy patients Clinical and EEG characteristics, to explore possible potential causes. **Results** 134 MRI-negative adult epilepsy patients had the most common onset at 18~60 years old, accounting for 64.18%, 37.31% of patients had a traceable etiology; 50.75% of patients had clear aura symptoms before onset, and the specific aura symptoms were significantly higher than non-specific aura symptoms. The seizure type was most common with focal origin; 82.10% of patients were treated with standardized AEDs, and the effective rate was 67.27%; 68.18% of them were monotherapy, with a total effective rate of 54.54%. The positive rate of epilepsy detected by video-EEG was 62.69%. Intermittent abnormal discharges were most common in the temporal region, accounting for 40.48%, and were mostly were unilateral. **Conclusion** MRI-negative adult epilepsy is more common in young and middle-aged patients, and it is mostly of focal origin. The temporal lobe epilepsy has the highest proportion. The potential etiology is complex and diverse. regular anti-epileptic treatment should be used, and immunization and multimodal imaging should be completed as soon as possible to find the cause of intervention.

Key words: Epilepsy; 3.0T MRI-negative; Etiology; Multimodal imaging

癫痫是一种常见的慢性中枢神经系统疾病,影响世界上约7000万人^[1,2]。癫痫的形成和发展是在遗传和环境因素的共同影响下大脑发生解剖及生理方面的复杂变化的结果。成人癫痫按传统的病因学角度多为症状性癫痫,临床上主要通过病史、脑电图及头颅MRI或CT等影像学检查诊断及定位癫痫病灶,其中高分辨癫痫序列3.0T MRI平扫已作为影像学检查的首选方法,但仍有部分成人癫痫未能发现与症状直接相关的致痫灶,统称为MRI阴性癫痫^[3]。目前针对MRI阴性癫痫的研究甚少,对其认识还不够深入,因此本研究分析了3.0T MRI阴性

成人癫痫患者的临床-脑电图特征及可能潜在的病因,旨在帮助临床医生加深对其认识以及为其病因学诊断提供一些依据。

1 资料与方法

1.1 入组标准 收集我院2016年9月至2019

收稿日期:2020-07-10;修订日期:2020-08-20

基金项目:吉林省卫生科研人才专项2019scz 044

作者单位:(吉林大学中日联谊医院神经内科,吉林 长春 130033)

通讯作者:刘松岩, E-mail: yan1966@163.com; 郑昭时, E-mail: zzs.007@163.com

年6月符合国际抗癫痫联盟2014年癫痫诊断标准的患者,且符合以下入组标准纳入标准:(1)起病年龄不限,实际年龄≥16周岁;(2)临床资料完整;(3)随访时间≥1y;(4)至少做过1次3.0T MRI平扫检查,且结果为阴性的患者。排除标准:(1)晕厥、癔病发作等非癫痫发作性疾病;(2)酗酒、精神疾病家族史以及患者无法配合进行MRI检查。

1.2 收集临床资料 采集患者的临床资料包括首发年龄、既往史、病程、先兆、发作类型、发作频率、目前服用的抗癫痫药物及药物疗效情况。药物疗效在应用AEDs 6m后随访评估,参考标准如下:①显著疗效:治疗后发作较前减少>75%或无发作;②有效:治疗后发作较前减少<50%~75%;③无效:治疗后发作较前减少<50%或无明显变化。

1.3 辅助检查方法 视频脑电图:采用美国XLTEK视频脑电图监测仪,放置16导头皮电极,行至少8h以上长程脑电监测。

1.4 随访方式及伦理声明 我院成人癫痫门诊和电话随访,随访日期截止至2020年6月1日。在随访期间,获得随访患者的口头同意且同意应用其病例记录。在分析数据之前,所有患者信息采用匿名方式。

2 结果

2.1 MRI阴性成人癫痫患者临床特征分析

2.1.1 起病年龄、性别与病程 本研究共纳入134例患者,男63例,女71例,起病年龄3~73岁。其中0~17岁起病27例(20.15%),18~60岁起病86例(64.18%),>60岁起病21例(15.67%)病程从3m~38y不等,其中1~5y共54例(40.30%),所占比例最高;其次为1y以下患者32例,占23.88%,6~10y及10y以上患者均为24例,各占17.91%。

2.1.2 既往史与先兆症状 50例(37.31%)患者存在既往史,高热惊厥史7例(5.22%),轻微颅脑外伤史16例(11.94%),颅内感染史5例(3.73%),围产期损伤史(难产或产钳伤)4例(2.99%),癫痫家族史12例(8.96%),发作性头痛史6例(4.48%),余84例无明显相关既往史。68例(50.75%)患者发作前有明确先兆症状,特异性先兆症状51例,非特异性先兆症状17例(见表1)。

2.1.3 发作类型 局灶性起源发作100例(74.63%),全面性起源发作23例(17.16%),未知起源的发作11例(8.21%)(见表2)。

各起病年龄段的最常见发作类型不同,0~17岁起病组全面性起源发作最常见,18~60岁起病组

以局灶性发作最常见,大部分进展为双侧强直阵挛性发作,>60岁起病组以局灶性起源意识受损的非运动性发作最常见(见图1)。

2.1.4 药物疗效 共110例(82.10%)患者规范化服用AEDs治疗,其中75例(68.18%)为单药治疗。33例服用两种AEDs,2例服用三种AEDs治疗。至随访结束:单药治疗中,总有效率达54.54%,两种AEDs治疗中,总有效率达11.82%,三种AEDs中总有效率达0.91%(见表3)。

2.2 MRI阴性成人癫痫患者脑电图特征分析

50例患者(37.31%)长程视频脑电图未见癫痫样放电,84例(62.69%)患者记录到间歇期癫痫样放电,且局限于颞区最常见,共34例,占40.48%(见表4)。

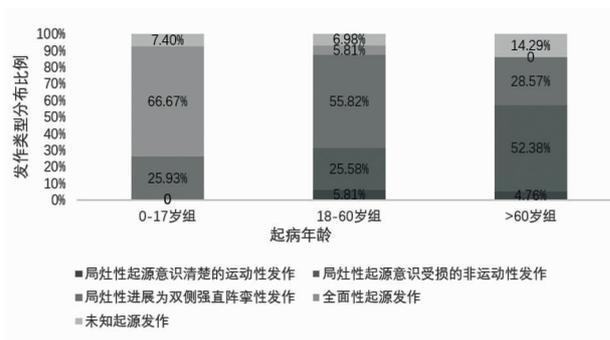


图1 MRI阴性成人癫痫患者起病年龄-发作类型分布情况

表1 68例有明确先兆症状MRI阴性成人癫痫统计

	N(例)	比例(%)
特异性先兆	51	75
情感障碍	8	11.76
记忆障碍	3	4.41
幻觉	2	2.94
植物神经性先兆	36	52.94
前庭症状	2	2.94
非特异性先兆	17	25

表2 134例MRI阴性成人癫痫发作类型统计

临床发作分类	N	比例(%)
局灶性起源发作	100	74.63
局灶性起源意识清楚的运动性发作	6	4.48
局灶性起源意识受损的非运动性发作	33	24.63
局灶性进展为双侧强直阵挛性发作	61	45.52
全面性起源发作	23	17.16
未知起源	11	8.21

表3 110例 AEDs 治疗的患者疗效统计情况

	总数 N(例)及比例(%)	显著疗效 N(例)及比例(%)	有效 N(例)及比例(%)	无效 N(例)及比例(%)
单药治疗	75(68.18)	36(32.73)	24(21.81)	15(13.64)
两种联合	33(30.00)	4(3.64)	9(8.18)	20(18.18)
三种联合	2(1.82)	0(0)	1(0.91)	1(0.91)

表4 84例 MRI 阴性的成人癫痫 VEEG 异常放电分布情况

	额区 N(例)及比例(%)	颞区 N(例)及比例(%)	顶区 N(例)及比例(%)	枕区 N(例)及比例(%)	中央区 N(例)及比例(%)	半球 N(例)及比例(%)
单侧	8(9.52)	23(27.38)	1(1.19)	1(1.19)	0(0)	5(5.95)
双侧	14(16.67)	11(13.10)	1(1.19)	1(1.19)	1(1.19)	18(21.43)
合计	22(26.19)	34(40.48)	2(2.38)	2(2.38)	1(1.19)	23(27.38)

3 讨论

近年来随着高分辨癫痫序列 3.0T MRI 扫描的广泛应用,癫痫患者致痫灶的检出率大大提高,大约 20% 的“1.5T MRI 阴性”癫痫患者使用 3.0T MRI 扫描后找到明确的结构性病变,但目前临床上仍有 1/4 的成人癫痫为 MRI 阴性癫痫^[4],对这部分患者的诊断、潜在病因的确定,仍是临床上所面临的一大难题。

本研究共纳入 134 例 MRI 阴性的成人癫痫患者,但起病年龄未限,结果显示 18~60 岁起病最常见,占 64.18%,结合癫痫发作类型分析,此年龄组局灶性发作为多数,提示成人期起病的 MRI 阴性癫痫患者多数仍然为症状性癫痫。0~17 岁起病者占本研究 20.15%,而且多为全面起源发作类型,此类患者多为特发性癫痫,病因可能与基因遗传相关,不伴有脑结构改变。老年起病癫痫占 15.67%,而且多为局灶性发作,未发现结构改变,更应注意代谢、血管因素、局部脑萎缩,药物影响甚至非癫痫性发作的可能,老年人可能患多种疾病,考虑到药物间相互作用,慎重应用抗癫痫治疗。

除了客观的检查之外,既往史对病因分析至关重要。本研究中有 37.31% 患者存在可能与癫痫发作相关的既往史,其中轻微颅脑外伤史最常见,多发生在患者儿时或发病前数月,微小脑挫裂伤、颅内血肿、皮质的直接损伤等,因病灶微小,容易被 MRI 遗漏。而以上微小病变可能存在含铁血黄素沉积及神经胶质细胞的增生^[5,6],从而导致神经元异常放电,这部分外伤史患者可进一步行 SWI 检查^[7]。SWI 可以确定在 MRI 平扫显示正常的伴有铁或钙沉积的微小病变,因此在癫痫多模态影像检查中 SWI 是必要的。另外 MRI 检查对特发性癫痫缺乏高度特异性,有些 MRI 阴性癫痫可能为儿童期起病持续到成年期的遗传性或散发的家族性癫痫综合征,对于这类患

者应详细询问家族史,鉴定与疾病相关的突变基因从而提高疾病风险评估和治疗的精确性^[8]。5.2% 的患者存在热性惊厥史,以往的研究表明,热性惊厥是海马硬化的危险因素,尤其热性惊厥持续状态(febrile status epilepticus, FSE)与海马硬化有很强的联系。FSE 可导致急性的海马 MRI 信号改变,演变成海马体积减小或硬化,而后发展至海马萎缩^[9,10]。MRI 可发现明显的海马萎缩和海马硬化,但 MRI 阴性的 FSE 患者,也有可能存在被忽略的海马轻微的损伤。对于这类患者文献报道 PET-CT 或 MRS 是必要的,可以检测到神经元轻微的病理改变和代谢紊乱^[11]。3.73% 患者存在颅内感染史,文献报道可能与颅内感染后易形成颞叶内侧皮质受损、海马硬化等有关,多为病毒性感染,同时也应警惕免疫性因素可能,抗原主要聚集在海马神经元,损伤轻微或早期时 MRI 不能发现^[12]。这部分患者完善免疫学检查的同时,可酌情进一步行 PET 检测脑不同区域的葡萄糖代谢,高代谢往往提示存在炎症改变。对于无明显阳性既往史的患者,可能存在细微的皮质发育不良等结构性病变,是难治性癫痫的重要病因,临床上 39%-58% 的皮质发育异常在常规 MRI 上可能表现为非病变的形态^[13],有些微小的异位症只有在 MRI 经特殊信号处理软件处理之后才会变得明显^[14],但由于缺乏个体比较的稳定性,多用于机制的研究,尚未应用于临床。

先兆症状是在癫痫发作初期患者体验的主观症状,可能与发作起始部位密切相关。本研究中有 50.75% 的患者发作前有明确的先兆症状,植物神经性先兆最常见,往往提示颞叶癫痫。情感障碍先兆常出现在包括杏仁核在内的颞叶内侧癫痫中,但在额叶内侧癫痫中也存在。前庭感觉先兆在顶叶癫痫中最常见,视觉先兆往往提示枕叶癫痫。非特异性

先兆症状往往不具有定位价值。但先兆症状的采集受患者文化程度、语言表达能力的影响,因此采集中难免有误差,造成结果偏倚^[15]。

癫痫发作类型分析是本项目研究的重要指标,本研究中局灶性起源发作明显高于全面性起源发作,高度提示存在隐匿的局灶性结构或脑功能改变。11例脑电图显示正常,且发作不能明确为全面性或局灶性发作,在获取更多的信息之前,归为未知起源的发作。39例脑电图显示正常,但结合病史、先兆症状、既往史等可以明确为局灶性起源,此类癫痫可能存在隐匿的异常放电,但位置较深,传导速度较快,头皮脑电难以捕捉及记录。对于意识清楚的运动性发作及意识受损的非运动性发作同样不容忽视,患者和家属常常对此类发作认识不足,可能误认为其他疾病,增加了癫痫诊断的困难,严重影响其临床治疗效果。

癫痫的药物治疗是目前最常用、最有效的治疗手段。据报道,47%~50%的患者服用一种AEDs可完全控制发作,11%患者两种AEDs可控制,仅有不到3%的患者需三种以上药物才能控制^[3,16]。本研究结果与报道相接近。说明AEDs治疗仍是目前MRI阴性癫痫主要的治疗方法,足剂量单药治疗效果良好。对于药物难治性MRI阴性癫痫,潜在的病因导致其对药物的反应性差,海马硬化及FCD最为常见,对此类患者,手术治疗是目前阶段首要且有效的手段,通过完善多模态影像学检测实现隐匿病变的准确定位,可取得较好的手术治疗效果。

视频脑电图对癫痫的诊断、定位和分类起着关键的作用。视频脑电图能同时分析脑电信号及观察患者的临床表现,可以减少因为患者或监护人回忆有误导导致的误诊,另外发作间期的痫样放电范围反应了皮质激惹区的电活动,高度提示放电部位。本研究患者VEEG检测结果显示癫痫阳性检出率为62.69%,痫样放电局限于颞区最常见,占40.48%,且多起源于单侧。文献报道,MRI阴性颞叶癫痫往往存在轻微的海马硬化、微小颞极膨出等。最近认为,慢性和长时间的炎症过程、自身免疫介导可能导致同侧杏仁核扩大是常规MRI阴性颞叶癫痫的一种重要亚型,免疫治疗可获得较好疗效^[17,18]。因难治性癫痫中颞叶癫痫所占比例较高,在临床实践中,颞叶癫痫又是最常见及手术后治疗效果较好的类型。因此,对于MRI阴性颞叶癫痫,查找隐匿病灶及可干预病因至关重要。

综上所述,MRI阴性成人癫痫以青中年起病多见,多为局灶性起源发作,潜在病因复杂多样,对于MRI阴性癫痫,应尽早完善免疫学和多模态影像学检测,定期复查,抗癫痫治疗同时查找可干预的病因。

【参考文献】

- [1] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [2] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [3] Yang SJ, He GN, Han X, et al. A scale for prediction of response to AEDs in patients with MRI-negative epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 41-46.
- [4] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [5] Mazzini L, Cossa FM, Angelino E, et al. Posttraumatic epilepsy: neuro-radiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome [J]. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 569-74.
- [6] Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure [J]. *Seizure*, 2015, 33: 13-23.
- [7] 蔡宗尧, 刘文, 肖朝勇. 磁共振成像读片指南-中枢神经系统 [M]. 第3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2013: 7-8.
- [8] Yang PF, Pei JS, Zhang HJ, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with PET-positive, MRI-negative temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 91-97.
- [9] Yokoi S, Kidokoro H, Yamamoto H, et al. Hippocampal diffusion abnormality after febrile status epilepticus is related to subsequent epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(7): 1306-1316.
- [10] Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 178-185.
- [11] Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58: 2048-2053.
- [12] Semple BD, Dill LK, O'Brien TJ. Immune Challenges and Seizures: How Do Early Life Insults Influence Epileptogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 2.
- [13] Leach JL, Miles L, Henkel DM, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in the resection region correlate with histopathological type, gliosis extent and postoperative outcome in pediatric cortical dysplasia [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 14: 68-80.
- [14] Huppertz HJ, Kurthen M, Kassubek J. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(1): 155-156.
- [15] 郑博文, 伍文清. 癫痫先兆: 症候学和神经生理学 [J]. *中国医刊*, 2018, 53(3): 243-252.
- [16] Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules [J]. *European Journal of Neurology*, 2006, 13(3): 277-282.
- [17] Muhlfelder W, Tan YL, Mueller SG, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 727-742.
- [18] Wang S, Tang Y, Aung T, et al. Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative opercularis epilepsy [J]. *J Neurosurg*, 2019, (1): 1-11.