

伴杏仁核肥大颞叶癫痫的临床研究进展

朱莎¹, 方筱静¹, 赵丹华¹, 夏晴¹, 高智玉¹ 综述 刘献增^{1,2} 审校

1. 北京大学国际医院神经内科, 北京市 102206

2. 北京大学人民医院神经内科, 北京市 100044

摘要:杏仁核肥大(AE)可能是颞叶癫痫的一种亚型,其发病机制尚不明确。与海马硬化(HS)相比,AE发病年龄偏大,临床主要表现为复杂部分性发作(CPS),脑电图异常放电多局限于AE侧,磁共振检查表现为一侧或双侧AE,SPECT及PET检查常显示肥大杏仁核的低灌注及低代谢,常规抗癫痫药物(AEDs)治疗有效,其术后最常见的病理特点为局灶性皮质发育不良(FCD)。因此,本文对伴AE颞叶癫痫的研究进展进行综述,以提高神经内科医师对伴AE颞叶癫痫的认识。

关键词:杏仁核肥大;颞叶癫痫;颞叶内侧癫痫

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.015

颞叶癫痫分为颞叶外侧癫痫(lateral temporal lobe epilepsy, LTLE)和颞叶内侧癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)。颞叶内侧结构包括海马、杏仁核、内嗅皮质及梨状皮质。MTLE通常以海马硬化(hippocampus sclerosis, HS)为特征。然而,近来发现在“磁共振影像学检查阴性(magnetic resonance imaging negative, MRI阴性)”的颞叶癫痫可表现出杏仁核肥大(amygdala enlargement, AE)^[1]。“MRI阴性”指无皮质病变,无海马萎缩,无颞叶内侧的信号增高,但无法完全排除术后病理可能为HS^[2]。成人起病的MTLE,常常可观察到AE^[3]。8%的MTLE在头颅MRI T2及Flair像上可观察到一侧AE^[4]。12%的“MRI阴性”的颞叶癫痫患者可发现AE^[5]。4%的难治性颞叶癫痫可观察到AE^[6]。因此,越来越多的研究认为伴AE颞叶癫痫可能是颞叶癫痫的一种亚型。

1 杏仁核肥大的定义

AE目前尚无明确定义。2003年,Bower等^[6]首次详细描述了颞叶癫痫伴非肿瘤性AE。有研究将AE定义为在3T MRI上超过3个层面(厚度为0.8 mm)观察到一侧杏仁核较对侧膨大,就可认为AE^[7]。由于杏仁核的解剖界限难以辨认^[8],故目前相关研究较少。1987年,Murphy等^[9]研究显示

杏仁核在人群中不对称。1992年,Watson等^[10]试图在高分辨MRI上建立海马及杏仁核的标准解剖界限,并建立了测量杏仁核体积的技术。迄今为止,杏仁核的体积通常有以下4种方法确定:第一,采用MRI肉眼直接观察确定;第二,采用手动测量杏仁核复合体体积;第三,采用基于体素的MRI形态分析(VBM)方法;第四,采用FreeSurfer软件自动测量。尽管如此,在健康人群中仍然缺乏对杏仁核体积的大样本研究,故AE的诊断标准仍是一个挑战。

2 伴AE颞叶癫痫的病因及发病机制

伴AE颞叶癫痫的发病机制并不明确。刺激杏仁核可能点燃动物惊厥发作,并观察到直接刺激杏仁核可引起人类复杂部分性发作(complex partial seizures, CPS)^[11]。关于AE的病因,目前有3种假说:第一,神经发育性疾病,如局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)。研究显示FCD是伴AE颞叶癫痫最常见的病理特点,所以我们推测FCD可能是AE最重要的病因。第二,良性肿瘤,如错构瘤或者低级别胶质瘤。第三,神经免疫炎症性疾病^[12,13],有研究报道,神经免疫疾病可能是成人起病的颞叶癫痫原因之一,因为自身免疫性脑炎的重要临床特征为成人起病的颞叶癫痫^[14,15]。持续

收稿日期:2018-01-05;修回日期:2018-03-20

作者简介:朱莎(1985-),女,住院医师,硕士。

通信作者:刘献增(1965-),男,主任医师,医学博士(后),主要从事癫痫及难治性癫痫的临床研究及术前评估。E-mail:liuxianzeng2004@sina.com。

的慢性炎症可能导致 AE^[6,8]。Lv 等^[8]对 12 例年龄 >40 岁伴 AE 颞叶癫痫病人的脑脊液进行分析,发现 1 例 LGI1 抗体阳性,经激素治疗后癫痫发作得到有效缓解,这也支持神经免疫因素参与其发病过程。另外,仅不到 20% 的病例既往有热性惊厥史^[16],其是否为伴 AE 颞叶癫痫的病因,还需大样本研究进一步证实。

3 伴 AE 颞叶癫痫的临床特征

研究发现,伴 AE 颞叶癫痫的患者无明显性别差异;与 HS 相比,伴 AE 颞叶癫痫患者发病年龄偏大^[6]。Lv 等^[8]对 33 例伴 AE 癫痫患者进行研究,发现平均发病年龄为 (42 ± 14.3) 岁 (20 ~ 75 岁),所有患者均表现为 CPS,初始症状表现为双眼发直及运动停止,随后出现口咽部及手部的自动症,持续时间为 1 ~ 5 min,其中 14 例为继发性全面性强直 - 阵挛发作 (secondary generalized tonic clonic seizures, SGTCS),而且通常发生于夜间入睡后,6 例有先兆,其中 2 例有奇怪但难以描述的感觉,1 例闻到血腥味,3 例为心脏紧张感。Kimura 等^[17]对 23 例伴单侧 AE 颞叶癫痫进行分析,9 例男性,14 例女性,平均发病年龄为 (29.8 ± 22.4) 岁 (3 ~ 75 岁),6 例表现为 SGTCS,其余均为 CPS。Kim 等^[18]对 12 例伴 AE 难治性癫痫的研究显示,平均发病年龄为 (27.4 ± 13.9) 岁 (10 ~ 53 岁)。Beh 等^[16]通过对 107 例 AE 颞叶癫痫患者进行 Meta 分析,患者平均年龄为 32.2 岁,50 例男性,57 例女性,右侧 AE 39 例,左侧 AE 54 例,双侧 AE 为 7 例,主要为 CPS (67% ~ 100%),SGTCS 少见 (26% ~ 47%),其中 17% ~ 27% 的患者存在先兆,1 例为面部苍白,3 例为“心脏紧张性颤抖”,2 例为胃部不适。Sone 等研究表明,伴单侧 AE 颞叶癫痫的发病年龄为 (43.8 ± 23.1) 岁,42% 的患者发病年龄超过 60 岁,无性别差异,7% 有热性惊厥史,多表现为 CPS,7% 表现为单纯部分性发作 (simple partial seizure, SPS),19% 为 SGTCS,42% 为药物难治性癫痫^[7]。Arakawa 等^[19]报道 1 例 25 岁男性患者,表现为阿 - 斯综合征,行头颅 MRI 及脑电图检查,最终诊断为伴 AE 颞叶癫痫。Kim 等^[18]对肿瘤性和非肿瘤性 AE 颞叶癫痫的临床特征进行研究,发现肿瘤性 AE 的发病年龄较非肿瘤性 AE 小,其他临床特征及影像学检查无明显差别。Wieser 等^[20]报道,伴 AE 癫痫患者表现为发作性恐惧、胃部疼痛及明显的自主神经症状。而 Beh 等^[16]认为只有 5% 的患者存在

类似先兆。

由于杏仁核的功能与情感、精神行为及认知有关,故颞叶癫痫患者常伴有精神行为障碍。在不伴 HS 的颞叶癫痫中,杏仁核肥大与焦虑及精神障碍有关^[21,22]。目前仅 Lv 等^[8]报道大约 90% 的患者伴有心境障碍 (焦虑或者抑郁或者两者均有)。心境障碍可以出现在癫痫发作间期,也可以出现在发作期。但也有研究未发现焦虑及抑郁,并认为与未行神经心理测试有关^[18]。大约 30% 的患者伴有记忆力下降^[8]。

4 伴 AE 颞叶癫痫的 EEG 特点

EEG 监测显示,发作间期异常放电多起源于 AE 侧,其中 80% 为同侧颞区,12% 为前颞区,3% 为同侧大脑半球^[16]。Lv 等^[8]研究发现,所有患者发作间期尖波主要局限于蝶骨电极或前颞、下颞区 (F7/F8);伴单侧 AE 颞叶癫痫患者,发作间期痫样放电 (interictal epileptiform discharge, IEDs) 在 AE 侧;伴双侧 AE 颞叶癫痫患者,IEDs 为双侧性分布,发作期 EEG 显示异常放电与 AE 同侧,主要位于前颞区和蝶骨电极。颅内侵入性电生理研究显示,5% ~ 10% 的颞叶癫痫起源于杏仁核^[1,15]。近来,Wieser 等^[20]通过颅内深部电极发现,5% 的颞叶癫痫异常放电起源于杏仁核。Bartolomei^[23,24]和 Takaya 等^[25]通过脑深部电极同样发现 MTLE 的异常放电可起源于杏仁核。然而,Minami 等^[13]通过深部电极发现异常尖波起源于同侧海马而不是与其临近的杏仁核。由于海马和杏仁核在解剖结构上比邻,异常放电常常同步化,很难区分异常放电的起源,因此,需要更多的深部电极临床研究来证实。

5 伴 AE 颞叶癫痫的影像学表现

在高分辨 MRI 上,AE 表现为非强化的等或稍高信号,可见于左侧、右侧或双侧,但双侧少见。Kimura 等^[17]研究表明,23 例伴单侧 AE 颞叶癫痫患者,11 例为左侧 AE,12 例为右侧。同时,Mitsueda-Ono 等^[6]研究发现,在 11 例伴 AE 颞叶癫痫患者中,5 例 MRI 上表现为右侧 AE,5 例为左侧 AE,1 例为双侧肥大,但均无明显 HS。SPECT 及 PET 显示肥大杏仁核多表现为低灌注及低代谢,也可为正常。约 91% ~ 100% 的病例,PET 表现为包括杏仁核肥大的同侧颞叶内侧低代谢^[16]。另有研究证实,100% 的患者发作间期 PET 表现为低代谢,78% 的患者发作间期 SPECT 表现为低灌注^[17]。

Mitsueda-Ono 等^[6] 研究发现, 发作间期 SPECT 及 PET 表现为同侧颞叶区的低灌注及低代谢。目前尚无发作期 PET 及 SPECT 的研究结果。

6 伴 AE 颞叶癫痫的治疗及预后

伴 HS 颞叶癫痫往往是难治性癫痫, 而伴 AE 颞叶癫痫对抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 反应良好。即使伴 AE 颞叶癫痫表现为难治性癫痫, 也有很好的手术效果。Lv 等^[8] 对 33 例伴 AE 癫痫患者进行研究, 以卡马西平或奥卡西平单药治疗为主, 33% 联合服用拉莫三嗪, 经过半年到 1 年的随访, 67% 未再发作, 并且肥大杏仁核体积缩小, 33% 的患者起始疗效可, 但逐渐出现疗效减退现象, 且杏仁核体积没有明显变化。据此, 推测杏仁核可能为致痫区。Kimura 等^[17] 发现, 伴单侧 AE 颞叶癫痫, 以卡马西平治疗为主, 其他用药包括拉莫三嗪、氯硝西洋及唑尼沙胺, 74% 完全缓解, 17% 明显改善, 9% 为难治性癫痫, 难治性癫痫最终行手术治疗, 术后随访 8~10 年未再发作 (Engel 分级 I 级)。Mitsueda-Ono 等^[6] 对 11 例伴 AE 颞叶癫痫患者给予 AEDs, 73% 的患者完全缓解, 2 例表现为难治性癫痫, 1 例行手术治疗未再发作 (Engel 分级 I 级), 1 例明显改善 (Engel 分级 II 级)。Kim 等^[18] 对 12 例伴 AE 难治性癫痫患者行手术治疗, 99% 的患者未再发作。Minami 等^[13] 对行手术切除的伴 AE 颞叶癫痫患者随访 1 年以上, 99% 的患者完全缓解。

7 伴 AE 颞叶癫痫的病理特点

FCD 可能为伴 AE 颞叶癫痫最常见的病理特点, 只有 14% 为肿瘤^[16]。Kim 等^[18] 对行手术治疗的伴 AE 难治性癫痫进行研究, 结果发现 8 例为 FCD, 其余为胶质瘤和星形细胞瘤, 也可以见到 FCD 与 HS 共存。而 HS 也可能为 FCD 所致颞叶癫痫的继发性改变^[26]。Kimura 等^[17] 发现, 2 例行手术治疗的病人均表现为杏仁核 FCD, 分别为 FCD IIa 和 FCD Ic, 并波及同侧颞极。Sone 等^[7] 研究揭示, 6 例行手术治疗的患者 4 例表现为 FCD, 其余 2 例分别为低级别胶质瘤和星形细胞瘤。Mitsueda-Ono 等^[6] 研究发现, 伴 AE 难治性癫痫患者术后病理为 FCD 伴轻度胶质增生。

8 总结

越来越多的研究认为 AE 可能为颞叶癫痫的一种亚型, 临床中应注意“MRI 阴性”的颞叶癫痫患者是否存在 AE 的可能。与 HS 相比, 伴 AE 颞叶癫

痫发病年龄偏大, 对 AEDs 反应更好, 当药物治疗难以控制发作时, 手术治疗效果好。FCD 可能是伴 AE 颞叶癫痫最常见的病理特征。由于目前的研究样本量较少, 其研究结论具有一定局限性, 故需要大量的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Bower SP, Vogrin SJ, Morris K, et al. Amygdala volumetry in “imaging-negative” temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(9): 1245-1249.
- [2] Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1315-1329.
- [3] Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 894-899.
- [4] Goncalves Pereira PM, Oliveira E, Rosado P. Relative localizing value of amygdalohippocampal MR biometry in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 69(2): 147-164.
- [5] Coan AC, Morita ME, de Campos BM, et al. Amygdala enlargement in patients with mesial temporal lobe epilepsy without hippocampal sclerosis [J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 1-5.
- [6] Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, et al. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2011, 82: 652-657.
- [7] Sone D, Ito K, Taniguchi G, et al. Evaluation of amygdala pathology using 11C-methionine positron emission tomography/computed tomography in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 112: 114-121.
- [8] Lv RJ, Sun ZR, Cui T, et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14(1): 1-8.
- [9] Murphy Jr GM, Inger P, Mark K, et al. Volumetric asymmetry in the human amygdaloid complex [J]. *J Hirnforsch*, 1987, 28: 281-289.
- [10] Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging [J]. *Neurology*, 1992, 42: 1743-1750.
- [11] Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, et al. Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study [J]. *J Neuroimaging*, 2014, 24: 54-

62.

- [12] Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement : a morphologic and functional study [J]. *J Neuroimaging*, 2014 , 24 : 54-62.
- [13] Minami N, Morino M, Uda T, et al. Surgery for amygdala enlargement with mesial temporal lobe epilepsy : pathological findings and seizure outcome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015 , 86 : 887-894.
- [14] Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2007 , 69 (12) : 1236-1244.
- [15] Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2010 , 67 (4) : 470-478.
- [16] Beh SMJ, Cook MJ, D' Souza WJ. Isolated amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy : A systematic review [J]. *Epilepsy Behav*, 2016 , 60 : 33-41.
- [17] Kimura Y, Sato N, Saito Y, et al. Temporal Lobe Epilepsy with Unilateral Amygdala Enlargement : Morphometric MR Analysis with Clinical and Pathological Study [J]. *J Neuroimaging*, 2015 , 25 : 175-183.
- [18] Kim DW, Lee SK, Chung CK, et al. Clinical features and pathological characteristics of amygdala enlargement in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *J Clin Neurosci*, 2012 , 19 : 509-512.
- [19] Arakawa J, Nagai T, Takasaki H, et al. Cardiac Asystole Triggered by Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement [J]. *Intern Med*, 2016 , 55 : 1463-1465.
- [20] Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy versus amygdalar epilepsy : late seizure recurrence after initially successful amygdalotomy and regained seizure control following hippocampectomy [J]. *Epileptic Disord*, 2000 , 2 : 141-152.
- [21] Tebartz Van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, et al. Amygdala enlargement in dysthymia-a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy [J]. *Biol Psychiatr*, 1999 , 46 (12) : 1614-1623.
- [22] Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy : a magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *Brain*, 2002 , 125 : 140-149.
- [23] Bartolomei F, Wendling F, Regis J, et al. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2004 , 61 : 89-104.
- [24] Bartolomei F, Khalil M, FWendling F, et al. Entorhinal Cortex Involvement in Human Mesial Temporal Lobe Epilepsy : An Electrophysiologic and Volumetric Study [J]. *Epilepsia*, 2005 , 46 : 677-687.
- [25] Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, et al. Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement : A Morphologic and Functional Study [J]. *J Neuroimaging*, 2014 , 24 : 54-62.
- [26] Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, et al. Lesions in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy : dual and multiple pathology [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005 , 112 : 151-156.