

*Cezary Siemianowski¹, Leszek Królicki²

Badanie wolumetryczne hipokampów i EEG w określaniu położenia ogniska padaczkowego w płacie skroniowym mózgu

Hippocampal volumetry and EEG in detection of epileptic focus in temporal lobe epilepsy

¹Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Leszek Królicki

Streszczenie

Wstęp. Napady padaczkowe rozpoczynające się w przysrodkowej części płata skroniowego mózgu są najczęściej występującym typem napadów. U ich podłoża leżą najczęściej zmiany morfologiczne zespołu hipokampa, które w epoce nowoczesnej diagnostyki obrazowej można z powodzeniem wykrywać i oceniać stopień ich nasilenia. Służy temu nie tylko badanie EEG, ale także rezonans magnetyczny (MR) oraz jego półilościowa modyfikacja – badanie objętościowe (wolumetria) wybranych struktur mózgowia.

Cel pracy. Celem pracy była ocena korelacji obu tych metod i próba oceny, czy ognisko czynnościowych zaburzeń funkcji płata skroniowego jest tożsame z ogniskiem uszkodzenia morfologicznego.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono w grupie 150 pacjentów chorujących średnio od 16,9 lat na padaczkę. U wszystkich wykonano badanie rutynowe EEG oraz badanie MR z wolumetrią hipokampów.

Wyniki. Za istotną diagnostycznie uznano asymetrię większą lub równą 5%. Wykazano, że stopień nasilenia zaburzeń w zapisie EEG nie różnicuje chorych pod względem poziomu asymetrii między hipokampami. Jedyną cechą mającą wpływ na nasilenie asymetrii była obecność zmian w jakościowo ocenianym badaniu MR.

Wnioski. Nie stwierdzono bezpośredniego związku między nasileniem zmian w badaniu EEG a stopniem strukturalnego uszkodzenia hipokampów w badaniu wolumetrycznym.

Słowa kluczowe: wolumetria hipokampów, padaczka skroniowa, korelacje EEG i MR

Summary

Focal epileptic seizures of medial temporal manifestation are most common type of human epilepsies. Their morphological base is usually pathological lesion of hippocampal complex. For investigation of their evidence, nature and intensity we have many new and still developed technical methods. One of the most popular is classical EEG test and measurement of hippocampal volume by magnetic resonance modifications. The aim of this study was correlation between localization of pathological electric activity in the EEG examination and intensity of hippocampal volume decrease in T1-weighted MR volumetry. The study group were 150 adults suffered from drug resistant temporal lobe epilepsy for 16,9 years on average. For the diagnostically important we had define a 5% difference between both hippocamps in one patient. Intensity of pathological electric activity in EEG tests was not dependent of morphological MR volumetric changes. Only the evidence of any anatomical lesion in hippocampal complex in classical MR imaging was positively correlated with degree of hippocampal volume asymmetry. The main conclusion of the study is that it's no direct correlation between functional activity of temporal lobe and its morphological changes in hippocampal MR volumetry.

Key words: hippocampal volumetry, temporal lobe epilepsy, EEG and MR correlations

WPROWADZENIE

Napady padaczkowe rozpoczynające się w płacie skroniowym są najczęstszym typem napadów

ogniskowych. Padaczka z napadami mającymi swój punkt wyjścia w tej części mózgu **zaliczana jest do źle rokujących** w aspekcie remisji napadów, a tym

samym podatności na leczenie farmakologiczne. Większość padaczek częściowych (ok. 60%) zalicza się wciąż do kategorii skrytopochodnych, co oznacza, że nadal nie jesteśmy w stanie określić ich przyczyny. **Najczęściej stwierdzaną przyczyną napadów ogniskowych u dorosłych jest uszkodzenie przyśrodkowej części płata skroniowego**, czyli anatomicznego zespołu hipokampa wchodzącego w skład układu limbicznego (1, 2). Często ulega on uszkodzeniu w okresie okołoporodowym w wyniku urazów głowy noworodka. Efektem niedokrwiennej martwicy neuronów powstającej wskutek niedokrwienia przyśrodkowej części płata skroniowego jest ubytek tkanki nerwowej, na miejscu której rozrasta się nieaktywna bioelektrycznie tkanka glejowa. Skutkiem tych procesów jest stwardnienie (glejoza) i zmniejszenie objętości równoznaczne z zanikiem zespołu hipokampa lub niektórych jego elementów. Przetrwiała, częściowo uszkodzona tkanka nerwowa, staje się z czasem (nawet w okresie kilku-, kilkunastu lat od krytycznego wydarzenia uszkadzającego hipokamp) aktywnym ogniskiem padaczkowym (3, 4).

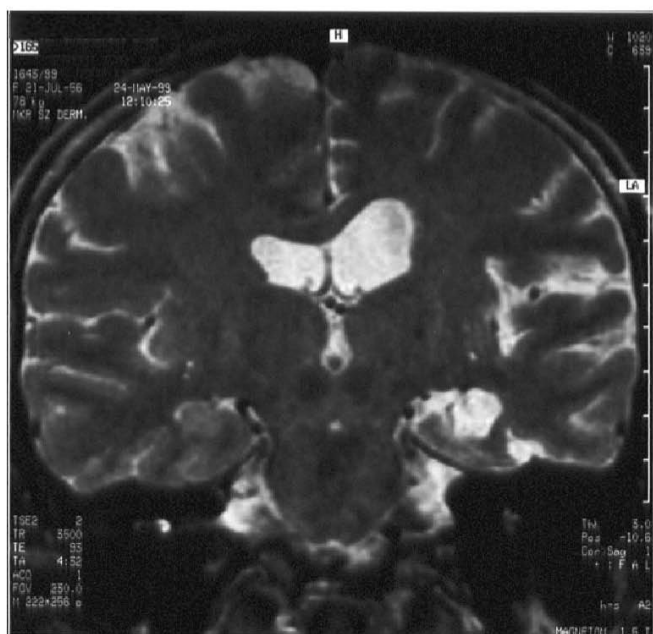
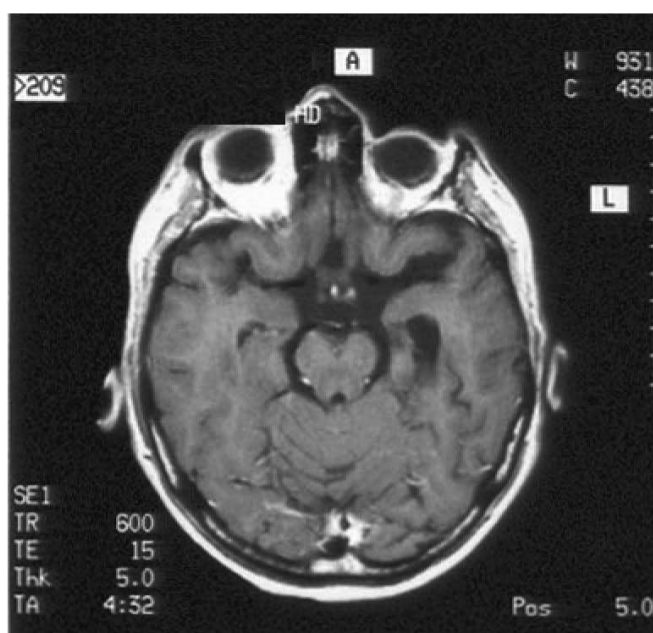
Jak wspomniano wcześniej w padaczce skroniowej, często odpornej na leczenie farmakologiczne (5, 6), konieczne jest u niektórych chorych zastosowanie leczenia operacyjnego.

Jeśli ognisko padaczkowe położone jest w przyśrodkowej części płata skroniowego skuteczność zabiegu operacyjnego jest duża, sięga bowiem 80% (7). Warunkiem powodzenia leczenia operacyjnego jest jednak ściśle określenie położenia ogniska padaczkowego w mózgu. Celowi temu służą nieinwazyjne metody przedoperacyjne oraz inwazyjne techniki śródoperacyjne, ostatecznie potwierdzające lokalizację ogniska.

Podstawową nieinwazyjną metodą diagnostyczną w padaczce, nie tylko przed planowanym leczeniem operacyjnym, ale także w codziennej praktyce neurologicznej, jest badanie elektroencefalograficzne (EEG). Obrazuje ono stan czynnościowy korowej części mózgowia, której zaburzenia są przyczyną wyładowań elektrycznych, będących bezpośrednią przyczyną napadów padaczkowych. Badanie EEG nie pozwala jednak w wielu przypadkach na dokładne określenie miejsca, w którym rozpoczyna się napad, zwłaszcza jeśli jest ono położone głęboko w mózgowiu (8). Nie obrazuje ono także stanu strukturalnego mózgowia, a zatem nie mówi nic na temat etiologii napadów. Służą temu techniki neuroobrazowania, spośród których najważniejszą rolę odgrywa obecnie technika rezonansu magnetycznego – MR (9).

Jej udoskonaleniem jest badanie wolumetryczne pozwalające na nieinwazyjny pomiar objętości wybranej struktury anatomicznej (10, 11). Jednak znaczenie tego badania w lokalizacji ogniska padaczkowego, nie jest dotychczas jednoznacznie określone:

- przyjmowane są różne kryteria asymetrii hipokampów (12);
- szereg autorów wskazuje, że badanie wolumetryczne stanowi istotny element diagnostyki przedoperacyjnej, inni uważają, że jakościowa ocena obrazów MR jest wystarczająca dla wskazania przybliżonej lokalizacji ogniska padaczkowego (13, 14);
- nie jest jednoznacznie ustalone, czy ognisko uszkodzenia morfologicznego jest tożsame z ogniskiem czynnościowym, odpowiadającym za bioelektryczny początek napadu padaczkowego (ryc. 1).



Ryc. 1. Dużego stopnia asymetria hipokampów (L < P) w obrazach T1-zależnych (przekrój czołowy) i T2-zależnych (przekrój osiowy mózgu). Materiał własny.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie własnej normy asymetrii hipokampów, ustalenie w jakim stopniu badanie wolumetryczne hipokampów jest przydatne w lokalizacji ogniska padaczkowego oraz zbadanie, czy występowanie i charakter zmian czynnościowych kory mózgowej rejestrowanych w badaniu EEG zależy od zmian strukturalnych płata skroniowego, stwierdzanych na podstawie analizy jakościowej obrazów MR i badania wolumetrycznego zespołu hipokampa.

MATERIAŁ I METODY

Badanie wykonano w grupie 150 chorych objętych opieką szpitalną i/lub ambulatoryjną z powodu napadów częściowych o symptomatologii skroniowej z/lub bez wtórnego uogólnienia. Niezależnie wykonano badania w grupie 30 osób (grupa kontrolna), u których wykluczono padaczkę i inne formy organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Grupa badana składała się z 78 kobiet (52%) i 72 mężczyzn (48%) w wieku 14-68 lat (średnia 31,4) chorujących na padaczkę od 1 roku do 48 lat; średni czas trwania choroby – 16,9 lat. Średni wiek wystąpienia pierwszego w życiu napadu padaczkowego wynosił 14,4 lat.

Chorzy o nieznanym przyczynie padaczki stanowili 57% ogółu badanych. U 13% stwierdzono etiologię

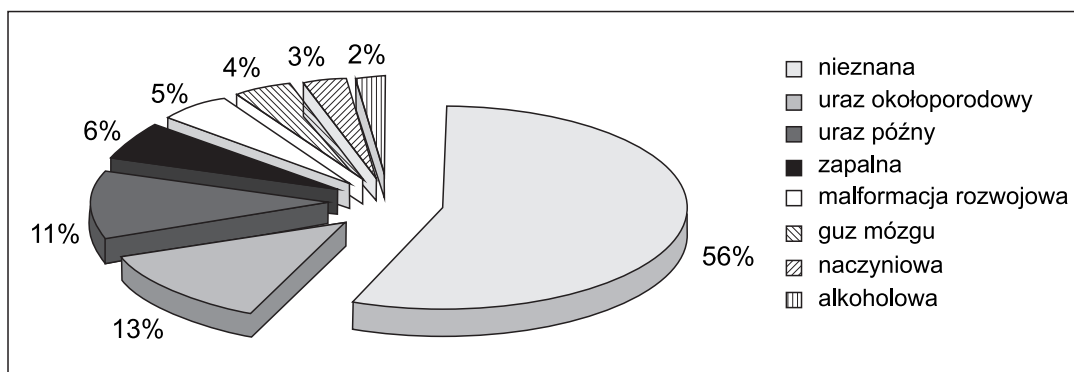
urazową okresu okołoporodowego, u 11% uraz głowy w późniejszym (nie okołoporodowym) okresie życia. U 6% pacjentów przyczyną padaczki był przebyty stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego, u 5% malformacja rozwojowa mózgowia, u 4% guz mózgu, u 3% przebyty udar mózgu, u 2% alkoholizm (ryc. 2).

U 15% pacjentów występowały napady częściowe proste, u 98% częściowe złożone, a u 67% napady wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne. Wszystkie trzy rodzaje napadów stwierdzano u 7% badanych.

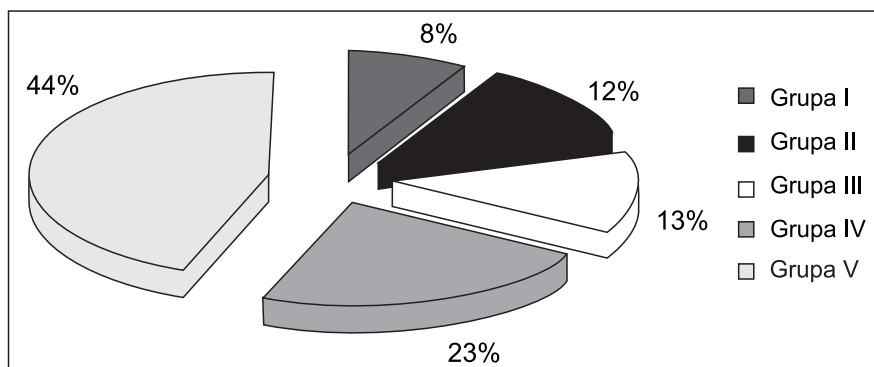
Każdy pacjent został poddany podmiotowemu i przedmiotowemu badaniu neurologicznemu, a następnie wykonano co najmniej dwa międzynaпадowe badania EEG oraz badanie MR mózgowia i badanie wolumetryczne hipokampów. **Zależnie od zmian w zapisie EEG wyróżniono pięć podgrup pacjentów:**

1. chorzy z prawidłowym zapisem EEG,
2. chorzy ze zmianami o charakterze uogólnionym nienapadowym,
3. chorzy ze zmianami uogólnionymi napadowymi,
4. chorzy ze stwierdzonymi zmianami ogniskowymi nienapadowymi,
5. chorzy z napadowymi wyładowaniami ogniskowymi (ryc. 3).

Spośród wyżej wymienionych pięciu podgrup, zależnie od wartości zapisu EEG w lokalizacji ogniska padaczkowego, wyodrębniono dwie grupy: „EEG (+)”



Ryc. 2. Etiologia padaczki w badanej grupie pacjentów.



Ryc. 3. Procentowy rozkład zmian w badaniu EEG w badanej grupie pacjentów.

– zmiany ogniskowe (nienapadowe i napadowe) oraz „EEG (-)” – zmiany uogólnione (nienapadowe i napadowe) i prawidłowy zapis.

W ocenie wyników badania MR zastosowano dwa typy analizy obrazów: analizę jakościową (ocena wzrokowa) i ilościową – wolumetryczną.

Na podstawie analizy jakościowej wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów: pierwszą ze zmianami patologicznymi w mózgowiu (niezależnie od ich lokalizacji skroniowej lub pozaskroniowej) oznaczoną jako „MR (+)” i drugą, bez takich zmian, oznaczoną jako „MR (-)”.

Badanie wolumetryczne przeprowadzono, określając objętość obu hipokampów i porównując stopień ich asymetrii. Podstawą do obliczenia objętości hipokampów były obrazy MR uzyskane w przekrojach czołowych w sekwencji Turbo Flash 3D MPRA-GE (10, 11).

Wszystkie parametry opisano za pomocą standardowych pojęć statystycznych. Rozkłady wybranych parametrów pomiędzy grupami „MR (+)” i „MR (-)” oraz „EEG (+)” i „EEG (-)” porównano przy pomocy testu χ^2 , testu t-Studenta lub testu Wilcoxon'a-Manna-Whitney'a. Zależność pomiędzy stopniem nasilenia zaburzeń zapisu EEG ocenianych w pięciostopniowej skali, prawidłowym – „MR (-)” lub nieprawidłowym wynikiem badania rezonansu magnetycznego – „MR (+)”, a średnim poziomem asymetrii hipokampów zbadano przy pomocy dwuczynnikowego modelu ANOVA uwzględniającego klasy rozpoznania EEG, obecność lub brak zmian patologicznych w badaniu MR oraz interakcję EEG/MR. Niezależnie, przy pomocy testu F oraz testu na trend liniowy zbadano jednoczynnikową zależność pomiędzy EEG a średnim poziomem asymetrii.

WYNIKI BADANIA

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach grupy kontrolnej za istotną diagnostycznie uznano

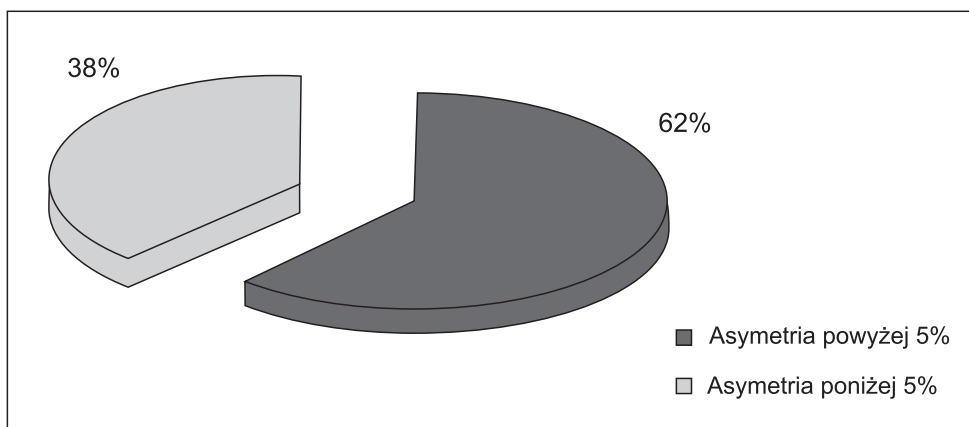
asymetrię większą lub równą 5%. Wśród 150 chorych na padaczkę skroniową 93 osoby wykazywały asymetrię hipokampów większą lub równą 5%, co stanowiło 62% grupy badanej – grupa „HV(+)”, a 57 osób mniejszą niż 5% (38% ogółu badanych) – grupa HV (-)” (ryc. 4).

Mniejsza objętość lewego hipokampa występowała u 84 chorych (56%), a prawego u 65 chorych (43%). Mediana asymetrii w całej grupie wynosiła 6,15% (minimalna asymetria – 0%, maksymalna – 53,1%). Średnia objętość lewego hipokampa wynosiła 2,58 ccm (SD = 0,6), prawego hipokampa – 2,62 ccm (SD = 0,62). W grupie „MR (+)” było 66 chorych (44%), a w „MR (-)” 84 (56%) (ryc. 5).

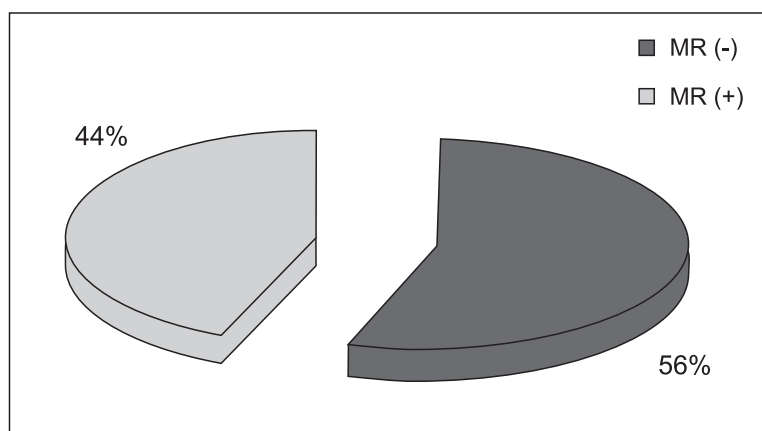
Grupy te porównano pod względem rozkładu wybranych parametrów. Stwierdzono, że różnią się one pod względem etiologii napadów (w grupie „MR (+)” stwierdzono częstsze występowanie zmian, takich jak uszkodzenie okołoporodowe, malformacja rozwojowa czy guz mózgu) oraz stopnia asymetrii hipokampów. Mediana asymetrii objętości hipokampów w grupie „MR (+)” wynosiła 6,95, a w grupie „MR (-)” 6,0 i była istotna statystycznie ($p = 0,05$).

Zależnie od stopnia nasilenia zmian w badaniu EEG wyróżniono pięć podgrup. W pierwszej znalazło się 8% chorych, w drugiej 12%, w trzeciej 13%, w czwartej 23%, w piątej 44%. Grupę „EEG (+)” stanowiło 67% pacjentów (100 osób z podgrupy czwartej i piątej). W grupie tej znalazło się 72 pacjentów (72%) z ogniskiem elektrofizjologicznym zlokalizowanym po tej samej stronie co mniejszy hipokamp oraz 28 osób (28%) z ogniskiem zlokalizowanym przeciwstronnie. Grupa „EEG (-)” liczyła 33% chorych (50 osób zakwalifikowanych pierwotnie do podgrup 1-3). Obie grupy nie różniły się pod względem wielkości asymetrii hipokampów (ryc. 6).

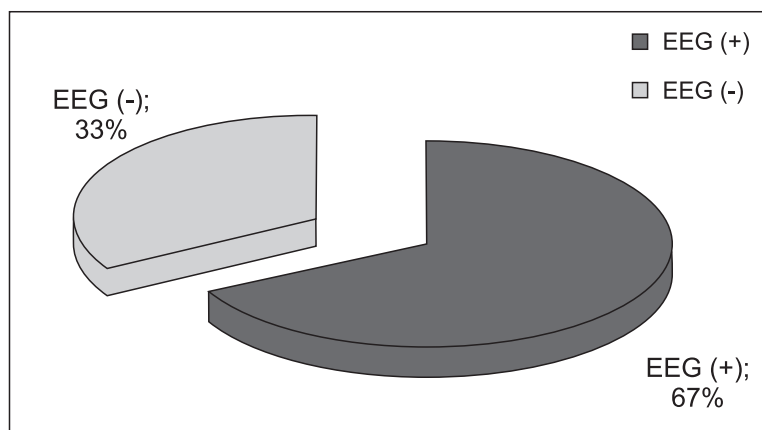
Zbadano zależność pomiędzy stopniem nasilenia zmian w zapisie EEG a poziomem asymetrii hipokampów w podgrupach „MR (+)” i „MR (-)”. Niezależnie od tego oceniono też częstość występowania



Ryc. 4. Rozkład procentowy grupy badanej pod względem stopnia asymetrii hipokampów.



Ryc. 5. Procentowy rozkład chorych zakwalifikowanych do grup „MR (+)” i „MR (-)”.



Ryc. 6. Procentowy rozkład chorych zakwalifikowanych do grup „EEG (+)” i „EEG (-)”.

asymetrii większej lub równej 5% w podgrupach „EEG (+)” oraz „EEG (-)”. Asymetria $\geq 5\%$ w grupie „EEG (-)” występowała u 56% chorych, a w grupie „EEG (+)” u 65%, co nie było znamienne statystycznie.

Wykazano, że stopień nasilenia zaburzeń w zapisie EEG nie różnicuje chorych pod względem poziomu asymetrii między hipokampami, zarówno w grupie „MR (+)”, jak i „MR (-)”.

Nie wykazano też istotnej statystycznie zależności zmian poziomu asymetrii hipokampów wraz ze wzrostem nasilenia zmian w badaniu EEG.

W podgrupach ze stwierdzoną ogniskową patologią w zapisie EEG nie wykazano większej częstości występowania istotnej diagnostycznie asymetrii hipokampów aniżeli w podgrupach nie wykazujących takich zmian zapisu.

Jedyną cechą, mającą wpływ na nasilenie asymetrii była obecność zmian w jakościowo ocenianym badaniu MR (tab. 1).

WNIOSKI

Wnioski wypływające z pracy były następujące:
– za wynik nieprawidłowy uznano asymetrię objęto-

ści hipokampów większą niż 5%;

- nie stwierdzono bezpośredniego związku między nasileniem zmian patologicznych w badaniu EEG a stopniem strukturalnego uszkodzenia hipokampów ocenianym w badaniu wolumetrycznym (ognisko padaczkowe „strukturalne” nie jest tożsame z ogniskiem „funkcjonalnym”);
- badanie wolumetryczne może być przydatne w lokalizacji ogniska padaczkowego u chorych z nie-diagnostycznym zapisem EEG;
- wolumetria hipokampów jest uzasadniona, jeśli w ocenie jakościowej nie stwierdza się zmian chorobowych w obrazie MR;
- obie metody – wolumetria hipokampów i badanie EEG – mają wartość uzupełniającą się wzajemnie w diagnostyce lokalizacyjnej ogniska padaczkowego;
- wolumetria hipokampów winna stanowić obowiązkowy element w nieinwazyjnej diagnostyce lokalizacji ogniska padaczkowego u chorych planowanych do operacyjnego leczenia padaczki.

Tabela 1. Porównanie rozkładu wybranych parametrów klinicznych w grupach „MR (+)” i „MR (-)”.

Porównywana cecha kliniczna	„MR (+)” (n = 66)	„MR (-)” (n = 84)	P
Płeć: K M	32 (48%) 34 (52%)	46 (55%) 38 (45%)	0,45 ¹
Wiek: Średni (SD) Zakres (min., max.)	33 (13,2) (14, 68)	30 (10,0) (14, 55)	0,14 ²
Czas trwania choroby: Średni (SD) (min., max.)	17,5 (11,7) (1, 48)	16,4 (11,1) (1,46)	0,58 ²
Wiek zachorowania: Średnia (SD) (min., max.)	15,3 (14,5) (1,63)	13,7 (10,1) (1, 44)	0,44 ²
Częstość napadów: 1. Częściowe proste mediana(25%, 75%) 2. Częściowe złożone mediana (25%, 75%) 3. Wtórnie uogólnione mediana (25%, 75%)	180 (66, 1020) 72 (24, 240) 12 (0, 36)	576 (36, 1800) 60 (24, 144) 5 (0, 24)	0,62 ³ 0,32 ³ 0,44 ³
Etiologia padaczki: Alkoholizm Guz Uraz okołoporodowy Rozwojowa Pourazowa Zapalna Inna Nieznana	2 (3%) 6 (9%) 14 (21%) 7 (11%) 5 (8%) 2 (3%) 3 (5%) 27 (41%)	1 (1%) 0 (0%) 5 (6%) 0 (0%) 12 (14%) 7 (8%) 1 (1%) 58 (69%)	< 0,001 ¹
Kategorie rozpoznań EEG: I II III IV V	7 (11%) 10 (15%) 10 (15%) 11 (17%) 28 (42%)	5 (6%) 8 (10%) 10 (12%) 24 (29%) 37 (44%)	0,34 ¹

Symbole: 1. test χ^2 , 2. test t-Studenta, 3. test Wilcoxon-Manna-Whitney'a.

P I Ś M I E N N I C T W O

- Dreifuss FE: Goals of surgery for epilepsy. [In:] Engel J, Jr, red.: Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press, New York, 1987.
- Williamson PD, Wieser HG, Delgado-Escueta AV: Clinical characteristics of partial seizures. [In:] Engel J, Jr, red.: Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press, New York, 1987.
- Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD: Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. Neurology 1993; 43: 2117-212.
- Spencer DD: Strategies for focal resection in medically intractable epilepsy. Epilepsy Res 1992 (supl. 5): 157-168.
- Elwes RD, Reynolds EH: The early prognosis of epilepsy. Comprehensive Epileptology. Raven, New York 1991; 715-727.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Prevalence of epilepsy in Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 1991; 32: 429-44.
- Chassoux F, Semah F, Bouilleret V et al.: Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. Brain 2004; 127: 164-174.
- Bacia T: Diagnostyka ogniska padaczkowego. Neur Neurochir Pol 1998; supl. 2: 25-31.
- Rysz A, Bidziński J, Gołębiowski M et al.: Znaczenie strukturalnych badań neuroobrazujących w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego padaczki. Neur Neurochir Pol 1998; supl. 2: 217-225.
- Hovarth K, Kover F, Kovacs N et al.: Volumetric measurements of the hippocampus and amygdaloid MRI in healthy adults. Orv Hetil 2002; 143: 2145-2151.
- Cascino GD: Structural brain imaging. [In:] Engel J, Jr, red.: Epilepsy: a comprehensive textbook. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- Adam C, Baulac M, Saint-Hilaire JM et al.: Value of magnetic resonance imaging-based measurements of hippocampal formations in patients with partial epilepsy. Arch Neurol 1994; 51: 130-139.
- Scott RC, Cross HJ, David GG et al.: Abnormalities in hippocampi remote from the seizure focus: a T2 relaxometry study. Brain 2003; 126: 1968.
- Wieser HG, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy: ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2004; 45: 695-714.

otrzymano/received: 24.11.2011
zaakceptowano/accepted: 14.12.2011

Adres/address:
*Cezary Siemianowski
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: (22) 629-43-49
e-mail: cezars2001@interia.pl