

. 论 著 .

难治性癫痫致痫灶的术前常用评估方法及有效性分析

杜 浩 黄玲玥 向 露 刘 琴 吕丽辉 陈璐璐 徐国政

【摘要】目的 分析难治性癫痫致痫灶的术前常用评估方法的定位价值,为术前评估方法的合理选择提供依据。**方法** 回顾性分析 2011 年 9 月至 2013 年 10 月手术治疗的 76 例难治性癫痫的临床资料,分别评估症状学、头皮及颅内脑电图、影像学检查在术前致痫灶定位中的有效性。**结果** 分别有 88.1%、44.7%、82.9% 的病人通过临床症状学、头颅 MRI、头皮脑电图监测可获得一定价值的定侧或定位信息;在难治性颞叶内侧癫痫中,手术侧海马头 MRS NAA/(Cr+Cho)比值较对侧明显降低($P<0.05$),当双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值的不对称指数 >0.08 时,判断 NAA/(Cr+Cho)比值较小一侧为致痫灶所在侧别的准确率更高。19 例头颅 MRI 阴性并接受 PET-CT 检查的病人中,68.4% 可获得一定价值的定侧或定位信息;仍有 68.4% 的病例需要通过颅内脑电图监测来进一步明确致痫灶的部位及范围。**结论** 临床症状学分析及头皮脑电图监测对颅内电极的植入及致痫灶切除术有着重要的参考价值;MRI 及 MRS 检查在难治性颞叶内侧癫痫的术前评估中存在一定的参考价值;PET-CT 对于头颅 MRI 检查阴性的病例在癫痫手术中仍有着一定的参考价值;颅内脑电图监测对于致痫灶的判断及癫痫手术切除范围的限定仍有着决定性的意义。

【关键词】 难治性癫痫;术前评估;致痫灶;定位

【文章编号】 1009-153X(2017)04-0224-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1*1

Common methods to evaluate refractory epilepsy preoperatively and their effects on localization of epileptogenic foci

DU Hao, HUANG Ling-yue, XIANG Lu, LIU Qin, Lü Li-hui, CHEN Lu-lu, XU Guo-zheng. Department of Neurosurgery, Wuhan General Hospital, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】Objective To analyze common methods to evaluate refractory epilepsy preoperatively and their effects on localization of epileptogenic foci in order to provide reasonable method for preoperative evaluation of refractory epilepsy. **Methods** The clinical data of 76 patients with refractory epilepsy who underwent surgery from September, 2011 to October, 2013 in our department were analyzed retrospectively, including the effects of clinical symptoms, scalp and intracranial electroencephalogram (EEG) and imaging on the localization of epileptogenic foci and so on. **Results** The clinical symptoms, brain MRI and scalp EEG provided some useful information for localization and lateralization of epileptogenic foci before the surgery respectively in 88.1%, 44.7% and 82.9% of the patients with refractory epilepsy. N-acetyl-aspartate (NAA)/[creatine(Cr) + choline(Cho)] ratio in the unilaterally or bilateral hippocampal heads decreased in 33 patients accepting magnetic resonance spectroscopy (MRS). In 20 patients with mesial temporal lobe epilepsy MRS (MTLE), the NAA/(Cr+Cho) ratio was significantly lower in the side with epileptogenic foci than that in the opposite side of cerebrum ($P<0.05$), but the epileptogenic foci were correctly located by the low NAA/(Cr+Cho) ratio only in 12 patients. In 13 of 19 (88.4%) patients without structural abnormalities confirmed by MRI, positron emission tomography (PET) provided the certain information for the localization and lateralization of the epileptogenic foci. The epileptogenic foci were correctly localized by the intracranial EEG in 52 patients with refractory epilepsy before the surgery. **Conclusions** The clinical symptoms, brain MRI, scalp EEG, and PET can provide some useful information for the localization and lateralization of the epileptogenic foci before the surgery in the patients with refractory epilepsy. MRS may provide the information in some degree for the epileptogenic foci lateralization in the patients with MTLE. The intracranial EEG still plays a decisive role in localization of the epileptogenic foci in the patients with refractory epilepsy before the surgery.

【Key words】 Refractory epilepsy; Preoperative evaluation; Epileptogenic foci; Localization

难治性癫痫手术治疗的关键在于术前对致痫灶的准确定位。目前,常用的术前评估方法主要分为非侵袭性方法和侵袭性方法两种,其中非侵袭性方

法主要包括癫痫的临床症状分析、影像学检查、头皮脑电图监测及神经心理评估等^[1],而侵袭性方法主要是有创性颅内脑电图监测^[2]。迄今为止,尚无明确方法能直接准确判断癫痫致痫灶。本文回顾性分析 76 例手术治疗的难治性癫痫的临床资料,探讨致痫灶术前评估方法的有效性,为合理选择术前评估方法提供依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 符合药物难治性癫痫诊断标准^[3],且符合以下条件:部分性发作或部分性发作继发全身性发作的癫痫;致痫灶定位明确,局限于单侧,或为双侧而以一侧占优势;年龄<60 岁,无严重全身器质性疾病及神经精神异常;病人和家属对手术风险及预后了解,强烈要求手术。

1.2 排除标准 明确为颅内占位病变导致的短程癫痫;只能行姑息性癫痫手术的癫痫性脑病。

1.3 一般资料 2011 年 9 月至 2013 年 10 月纳入符合标准的病例 79 例,随访 3 年以上且有完整病例资料的 76 例,其中男性 46 例,女性 30 例;起病年龄为 2 个月~41 岁,平均(14.4±1.2)岁;手术年龄 2~57 岁,平均(27.4±1.4)岁。无特殊既往史 49 例;既往有颅脑损伤史 8 例,乙型脑炎 7 例,围产期及新生儿期因素 5 例,高热惊厥史 2 例,有癫痫家族史 2 例(其中有 1 例合并热性惊厥),Lennox-Gastaut 综合征、Sturge-Weber 综合征、脑室-腹腔分流术各 1 例。

1.4 致痫灶术前评估方法

1.4.1 临床症状学分析 ①先兆发作:如自主神经症状和(或)精神症状以及某些特殊感觉^[4],听幻觉、肢体或颜面部的刺痛感及过电感,躯体麻木感、一部分感觉缺失及躯体失认的表现或者出现视错觉或复杂形势的视幻觉等^[5]。②发作时症状:继发全面性发作起病的速度、发作持续时间、有无伴有自动症^[6]、突出的运动表现(强直或姿势性发作)^[7]等。③发作后意识障碍及发作后遗忘等。这些均对致痫灶所在部位均有一定的提示作用,特别应注意观察头、眼或躯干向一侧的偏转和单侧上、下肢或面部的强直抽动,以此判断癫痫灶的侧别。

1.4.2 影像学检查 所有病人均行头颅 MRI 常规 T₁、T₂加权像检查(GE 公司 1.5 T 磁共振机),对于怀疑颞叶内侧癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)的病人建议行 MRS 检查(同时包括垂直于海马长轴的斜冠位 FLAIR 相)。对 MRI 检查阴性的病人建议行发作间期 PET 检查。

1.4.3 神经心理评估 对所有病人行韦氏智力量表测验;对疑为 MTLE 病人行韦氏记忆量表测验,了解其长程、短程及瞬时记忆力情况。

1.4.4 长程视频脑电图监测 应用美国 NicoletOne 系统进行头皮脑电图监测,行 32 导长程视频脑电图监测,以尽可能多地捕捉发作期脑电图,预判致痫区。

1.4.5 侵袭性检查 经非侵袭性检查未能明确定位致

痫灶者,参考非侵袭性检查结果来确定颅内电极置入的部位及范围。采用多骨窗颅内电极置入术,向疑为致痫区的部位埋置颅内电极,进行颅内脑电图监测。海马电极置入采用经枕入路 MRI 引导下立体定向方法,电极采用 4 个触点的深部电极;皮层电极植入采取经开颅硬膜下电极方法,电极根据植入部位及范围灵活选取条状电极和/或栅状电极。术后采用 NicoletOne 系统 128 导放大器行颅内脑电图记录,以电极置入 3 d 后出现的自然发作的起始期脑电图对致痫灶的定位价值更大^[8]。

1.5 手术切除的范围选择 综合分析术前评估结果,分析发作间期的激惹区和发作期的起始区的范围^[9],在保护好功能区的前提下,尽可能切除发作起始区、早期扩散区,以及发作间期放电较多的激惹区。

1.6 术后疗效的判断 术后随访时间为 3~5 年,平均(1173.7±25.1) d。按 Engel 分级评估疗效,I、Ⅱ级为疗效满意,Ⅲ、Ⅳ级为疗效不佳。

2 结果

2.1 临床症状学分析结果 临床症状预判致痫灶所在侧别及脑叶与手术部位符合 32 例(42.1%),其中包括 MTLE 13 例,额叶癫痫 7 例,颞叶外侧癫痫 8 例,枕叶癫痫 4 例;临床症状仅能判断致痫区大致所在的范围(即症状学分析推断致痫灶位于某两个脑叶之中或仅提示位于某脑叶不能提供侧别信息)34 例(44.7%),其中定位为颞叶内侧而无侧别信息 19 例,额颞叶 8 例,颞叶外侧无侧别信息 3 例,颞枕叶 3 例,额叶无侧别信息 5 例;仅能提供侧别信息 1 例(1.3%);症状学不能预判致痫区 9 例(11.9%)。

2.2 影像学检查结果 头颅 MRI 显示无明显异常 21 例(27.6%),提示单侧或双侧海马硬化 23 例(30.3%),软化灶 13 例(17.1%),皮质萎缩 5 例(6.6%),海绵状血管瘤 3 例(3.9%),左侧大脑半球萎缩、左侧顶枕叶皮层血管畸形(Sturge-Weber 综合征)、多发结节性硬化、右侧额叶内侧面巨脑回畸形、皮质发育不良、海马硬化伴右侧颞叶血肿、海马硬化伴海绵状血管瘤各 1 例。

头颅 MRI 能提供一定价值的定侧或定位信息 34 例(44.7%),阴性 21 例(27.6%),无助于定位 16 例(22.4%),4 例(5.3%)甚至提供错误的定位信息。

MTLE 接受 MRS 检查 23 例,其中 3 例为双侧颞叶内侧起源。另外 20 例以一侧颞叶内侧起源为主,MRS 示手术侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值明显低于手术对侧($P<0.05$,表 1),然而仅有 12 例(60%,12/

20)致痫灶位于海马头 NAA/(Cr+Cho)比值较低的一侧,即本文把海马头 NAA/(Cr+Cho)比值较低的一侧判定为致痫灶所在侧别的准确率仅为 60.0%;其中当双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)值均<0.5 时(12 例),此种判定结果的准确率仅为 41.7%(5/12);当双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值有一侧>0.5 时(8 例),把该值较小一侧认定为致痫灶所在侧别的准确率可达 87.5%(7/8)。

为更准确研究双侧 NAA/(Cr+Cho)比值的差异对于手术定位的意义,我们分析了双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值的不对称指数,即手术侧比值-手术对侧比值/(手术侧比值+手术对侧比值),结果显示 MRS 判定结果(将比值较低一侧判定为致痫灶所在侧别)与最终判定的致痫灶一致的 12 例中,MRS 判定结果与致痫灶不一致的双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值不对称指数明显高于不一致组($P<0.05$,表 2)。可见,双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值不对称指数越高,MRS 对 MTLE 致痫灶侧别的定位越准确。本研究显示 NAA/(Cr+Cho)比值不对称指数>0.08 时,MRS 对 MTLE 致痫灶侧别的定位较为可靠。

头颅 PET-CT:对于头颅 MRI 显示无明显异常的病人都建议行头颅 PET-CT 检查,其中成功行 PET-CT 检查 19 例,其中能够提供一定价值的定侧或定位信息 13 例(68.4%),未见明显异常 3 例(15.8%),双侧存在异常 2 例(10.5%),单侧而综合判断结果为双侧颞叶内侧病变 1 例(5.3%)。

2.3 长程视频脑电图监测及颅内脑电图监测 所有病人都接受头皮脑电图监测,接受颅内脑电图监测 52 例(68.4%)。头皮脑电图监测能较准确判断致痫

灶所在侧别及脑区 55 例(72.4%;通过非侵袭性方法定位 24 例,头皮脑电图与颅内脑电图一致 31 例),对致痫灶的判断能够提供有价值的信息(包括只提供侧别信息或脑区信息)8 例(10.5%),不能明确致痫灶部位而通过颅内脑电图得以明确 12 例(15.8%),对致痫灶的判断无任何价值甚至诱导误判(头皮脑电图示发作期起源于左侧颞叶,而颅内脑电图示右侧枕叶深部起源)1 例(1.3%)。

2.4 手术疗效 76 例中,4 例由于颅内脑电图示双侧颞叶癫痫,未采取致痫灶切除术;另外 72 例中,30 例 MTLE 中预后良好(疗效满意)23 例(76.7%),42 例新皮层癫痫中预后良好 35 例(83.3%)。

3 讨论

临床表现对致痫灶的预判具有一定的指导价值,但仅限于脑区及侧别的判断,对致痫灶的定位不精确,还需要更准确的评估方法。另外,某些症状亦缺乏一定的特异性,容易混淆,不易辨别^[10]。

头颅 MRI 对排除占位性病变或脑组织结构异常所致的继发性癫痫具有一定的参考价值,但对致痫灶侧别的选择及精确定位仍缺乏有力证据。研究显示,手术预后良好的难治性顶叶癫痫病人中 64.3% 头颅 MRI 有阳性发现且 MRI 能准确定位;12 例术后癫痫发作未缓解的病人中仅 3 例头颅 MRI 检查有阳性发现,因此,头颅 MRI 有阳性发现的病人手术疗效较好^[11]。然而,我们采用 1.5 T-MRI,一些病灶可能未被检出;同时本文排除了明确为颅内病变引起的短程癫痫,故这两种研究结果并不矛盾。

本研究显示所有接受 MRS 检查的病人一侧或

表 1 20 例单侧 MTLE MRS 显示海马头 NAA/(Cr+Cho)比值

NAA/(Cr+Cho)比值	平均值	最小值	最大值	95%可信区间	
				下限	上限
手术侧	0.3803±0.0168*	0.2304	0.5400	0.3451	0.4156
手术对侧	0.4510±0.0306	0.2494	0.7138	0.3870	0.5149

注:与手术对侧相应值比,* $P<0.05$;MRS:磁共振波谱;MTLE:颞叶内侧癫痫;NAA:N-乙酸门冬氨酸;Cr:肌酸;Cho:胆碱

表 2 12 例单侧 MTLE MRS 双侧海马头 NAA/(Cr+Cho)比值不对称指数

不对称指数	最小值	最大值	95%可信区间		平均值	四分位数	
			上限	下限		25%	75%
MRS 与手术吻合	0.0264	0.4118	0.0996	0.2326	0.1661±0.0302	0.0838	0.2161
MRS 与手术不吻合	0.0068	0.2512	0.0075	0.1354	0.0714±0.0270*	0.0288	0.0782

注:与 MRS 与手术吻合相应值比,* $P<0.05$;MRS:磁共振波谱;MTLE:颞叶内侧癫痫;NAA:N-乙酸门冬氨酸;Cr:肌酸;Cho:胆碱

双海马头 NAA/(Cr+Cho) 比值均存在一定程度的降低,可见海马头 NAA/(Cr+Cho) 比值降低并不仅存在于 MTLE,故该比值对致痫灶定位价值有待商榷。然而 MTLE 中,手术侧海马头 NAA/(Cr+Cho) 比值较手术对侧明显降低,提示该比值在 MTLE 致痫灶定位中有一定的侧别指向作用。对于头颅 MRI 阴性病人发作间期头颅 PET-CT 能够提供一定价值的定侧或定位信息,且 PET-CT 阳性率相对于头颅 MRI 更高,然而其异常结果多指向某一脑区,缺乏精确定位的价值,在难治性癫痫手术中的指导价值有限。

头皮脑电图监测技术简单,能很好地确定癫痫活动的大致分布。然而,头皮脑电图监测在技术上也存在一定的局限性,深部及小范围的脑皮质的同步电活动难以被检测到^[12];另外头皮电极对致痫灶的预判范围较广,不利于致痫灶的手术切除部位的限定。所以想要通过头皮脑电图监测精确地定位和确定产生发作间期棘波的皮质范围很难实现。

颅内脑电图监测的主要作用在于确认发作起始区及其扩展范围。颅内脑电图监测是目前定位致痫灶最为准确的手段^[13]。但颅内脑电图监测也存在一定的局限性,即脑皮质覆盖的脑沟部位难以安置硬膜下电极,这一局限虽也被立体定向脑电技术一定程度上有所克服,但立体定向脑电也存在着电极监测区域与范围有限的缺点^[14]。目前国内外学术界尚未就通过颅内脑电图监测判断起始区提出公认的指标,多数学者认为发作起始区的电信号异常应在先兆出现或临床可见的症状之前,并且要表现为一种有节律的快速的异常放电^[15]。同时对发作期异常放电波形的辨认往往需要丰富的临床经验。

总的来说,癫痫致痫灶的术前评估方法中非侵袭性方法在手术侧别及部位的判断上发挥主导作用,但在切除部位的精确定位及术式选择上则主要依靠侵袭性颅内电极脑电图监测。

【参考文献】

[1] Whiting P, Gupta R, Burch J, *et al.* A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery [J]. Health Technol Assess, 2006, 10: 1-250, iii-iv.

[2] Cho JH, Hong SB, Jung YJ, *et al.* Evaluation of algorithms for intracranial EEG (iEEG) source imaging of extended sources: feasibility of using iEEG source imaging for local-

izing epileptogenic zones in secondary generalized epilepsy [J]. Brain Topogr, 2011, 24: 91-104.

[3] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia, 2010, 51: 1069-77.

[4] Wolf HK, Zentner J, Hufnagel A, *et al.* Morphological findings in temporal lobe epilepsy: experience with 216 consecutive surgical specimens [J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 1994, 78: 438-442.

[5] Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes [J]. Epilepsia, 1989, 30: 389-399.

[6] Gataullina S, Dulac O, Bulteau C. Temporal lobe epilepsy in infants and children [J]. Rev Neurol (Paris), 2015, 171: 252-258.

[7] Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy [J]. Neurology, 2016, 86: 1834-1842.

[8] Behrens E, Zentner J, van Roost D, *et al.* Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy [J]. Acta Neurochir (Wien), 1994, 128: 84-87.

[9] Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy [J]. Brain, 2001, 124: 1683-1700.

[10] Benifla M, Otsubo H, Ochi A, *et al.* Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes [J]. Childs Nerv Syst, 2006, 22: 992-998.

[11] Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy [J]. Seizure, 2009, 18: 124-128.

[12] Dubeau F, McLachlan RS. Invasive electrographic recording techniques in temporal lobe epilepsy [J]. Can J Neurol Sci, 2000, 27 Suppl 1: S29-34, 50-52.

[13] Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations [J]. Neurophysiol Clin, 2015, 45(1): 113-119.

[14] Podkorytova I, Hoes K, Lega B. Stereo-encephalography versus subdural electrodes for seizure localization [J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(1): 97-109.

[15] Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, *et al.* Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings [J]. Epilepsia, 2002, 43: 716-726.