文章编号:1000-5404(2014)22-2317-04

论著

头皮脑电高频振荡波对继发性癫痫致痫灶的定位价值

王 刚,但 炜,熊伟茗,胡铁戈,谢延风,石全红,詹 彦 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[摘要] **目的** 通过比较继发性癫痫患者头皮脑电高频振荡波与棘尖波在激惹区和发作启动区(seizure onset zone, SOZ)内外的出现率和分布特点,探讨高频振荡波对致痫灶的定位价值。**方法** 回顾性分析我院2011年9月至2012年9月37例继发性癫痫患者的视频脑电图,将发作间期痫样放电(interictal epileptiform discharges, IEDs)出现的导联定为A区(即激惹区),无IEDs出现的导联定为B区,根据发作前10~30 s率先出现发作期放电(ictal discharge, ID)的导联定为C区(即SOZ),无ID的导联定为D区。比较IEDs(滤波范围:1~30 Hz)和Ripples(滤波范围:80~250 Hz)的出现率、出现量及分布特点,并比较二者定位SOZ的敏感性、特异性、准确性。**结果** ①37例患者IEDs和Ripples的总出现率分别为100.0%(37/37)、48.6%(18/37),经χ^2检验IEDs明显高于Ripples($P<0.01$)。进一步分析A和B、C和D区中Ripples的出现量分别为每导联(0.08±0.15)、(0.03±0.03)、(0.12±0.29)、(0.04±0.06)次/min,经t检验A区大于B区,C区大于D区($P<0.01$)。②37例患者IEDs和Ripples出现的平均导联数分别为(12.4±5.8)、(4.2±3.6),经t检验Ripples的导联数明显少于IEDs($P<0.01$)。③IEDs和Ripples定位SOZ的敏感性分别为IEDs 81.6%,Ripples 51.1%;特异性分别为IEDs 57.1%,Ripples 87.9%;准确性分别为IEDs 54.0%,Ripples 80.6%。二者相比IEDs敏感性高于Ripples($P<0.01$),特异性和准确性低于后者($P<0.01$)。**结论** 继发性癫痫患者致痫灶中,高频振荡波与痫样放电关系密切,且特异性和准确性较高有助于IEDs定位致痫灶;但因敏感性太低,尚不能取代IEDs独立定位致痫灶。

[关键词] 头皮脑电;高频振荡波;致痫灶;定位
[中图法分类号] R741.044;R741.049;R742.1 [文献标志码] A

Scalp high frequency oscillations helps identify epileptogenic zone in secondary epilepsy

Wang Gang, Dan Wei, Xiong Weimin, Hu Tiege, Xie Yanfeng, Shi Quanhong, Zhan Yan (Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the occurrence rate and distribution of spine sharp wave and high frequency oscillations inside and outside the irritative zone and seizure onset zone (SOZ) in secondary epilepsy patients by scalp electroencephalography (EEG) in order to evaluate the localization value for epileptogenic zone. **Methods** A retrospective analysis study of video electroencephalogram (V-EEG) data in our hospital from September 2011 to September 2012 including 37 patients with secondary epilepsy was carried out. The channels with interictal epileptiform discharges (IEDs) were defined as area A (namely irritability area) and those without IEDs were defined as area B. The channels with ictal discharge (ID) in 10 to 30 s before the seizure onset were defined as area C and those without ID were defined as area D. IEDs (1 to 30 Hz) and ripples (80 to 250 Hz) in each area were marked. We analyzed the occurrence rate, quantity, distribution and sensitivity, specificity and accuracy to determine the SOZ. **Results** (1) The total occurrence rate of IEDs and ripples was 100% (37/37) and 48.6% (18/37) in 37 patients, respectively, and that of IEDs was significantly higher (*Chi*-square test, $P<0.01$). The average rates (times/min) of ripples in area A, B, C and D were 0.08±0.15, 0.03±0.03, 0.12±0.29, and 0.04±0.06, respectively, suggesting that the average rate of ripples of area A was greater than that of area B and area C greater than area D (t test, $P<0.01$). (2) The average channel of ripples was 4.2±3.6 in each patient, significantly less than that of IEDs 12.4±5.8 (t test, $P<0.01$). (3) Compared to the IEDs, the ripples were less sensitive (ripples 51.1% *vs* IEDs 81.6%) but more specific (ripples 87.9% *vs* IEDs 57.1%) and more accurate (ripples 80.6% *vs* IEDs

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目([2011]170号);重庆市卫生局重点课题(2012-1-008)
[通信作者] 但 炜,E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140930.1157.010.html(2014-09-30)

54%) in determining the SOZ. **Conclusion** High frequency oscillations are closely associated with epileptiform discharges in the epileptogenic zone of secondary epilepsy patients, with higher specificity to identify SOZ. But the sensitivity is too low to replace IEDs to identify SOZ independently. High frequency oscillations help IEDs to localize epileptogenic zone.

[**Key words**] scalp electroencephalography; high frequency oscillations; epileptogenic zone; localization

Supported by the Project of National Clinical Key Specialitces Construction (2011-170) and the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008). Corresponding author: Dan Wei, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

外科手术治疗继发性癫痫,致痫灶的准确定位非常重要[1]。头皮脑电图是癫痫术前定位致痫灶的重要检查工具之一。传统的观点一般以棘尖波为脑电图提示致痫灶的生物学标识。随着脑电采集和处理技术的提高,目前有文献报道在颞叶难治性癫痫患者头皮脑电图中检测到高频振荡波(high frequency oscillations,HFOs),包括 Ripples(80~250 Hz)和 fast Ripples(250~500 Hz),以 Ripples 为主,并认为 HFOs 可能与致痫灶的关系较传统棘尖波更为密切[2-4],且是癫痫患者发作启动区(seizure onset zone, SOZ)病理性电活动一个很好的生物学标识[5]。HFOs 与棘尖波有何联系?时空分布有何特征?对定位致痫灶敏感性、特异性、准确性以及一致性如何?本研究拟通过分析继发性癫痫患者中 Ripples 的出现率、分布特点以及定位 SOZ 的敏感性、特异性和准确性,初步探讨 HFOs 对致痫灶的定位价值。

1 对象与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2011 年 9 月到 2012 年 9 月本科收治的 37 例继发性癫痫患者的临床资料。纳入标准:①以癫痫为首发或主要症状。②术前 MRI 证实大脑凸面有明确病变。③视频脑电图(video-electroencephalogram,V-EEG)捕捉到临床发作且发作期脑电图提示局灶性起源。④传统发作间期痫样放电(interictal epileptiform discharges,IEDs)与病灶同侧或同脑叶。⑤1 年以上随访国际抗癫痫联盟(international league against epilepsy, ILAE)分级 1~3 级。术后转归以 ILAE 分级为参照标准,以 ILAE 1~3 为术后获得良好效果[6]。

37 例患者中男性 27 例,女性 10 例,年龄 18~56(37±19)岁。癫痫平均发作年龄为 13~23(18±5)岁;病程 1.6~5.2(3.4±1.8)年;均为皮层癫痫(额叶 13 例,颞叶 12 例,顶叶 9 例,枕部 3 例);星形细胞瘤 7 例,少突胶质细胞瘤 5 例,脑膜瘤 3 例,软化灶 9 例,皮质发育不良 6 例,海绵状血管瘤 5,表皮样囊肿 2 例。部分患者有一种以上的发作形式,其中全面性发作 11 例,复杂部分性发作 17 例,部分发作继发全面性发作 9 例。术后随访 12~18 个月。

本研究得到重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 记录方法

V-EEG 监测采用美国 NicoletOne 系统,电极安置采用估计国际标准 10-20 系统,在原有 16 导电极的基础上加用 16 个电极以增加采样密度。采样频率为 2 000 Hz,采用单极导联记录,包括清醒和睡眠两种状态。常规行睁闭眼、过度换气等诱发试验,必要时行蝶骨电极描记以排除颞叶内侧面癫痫。检查前根据病情减量或停用抗癫痫药,监测时间为 1 d 到几天不等,以捕捉到 3 次以上发作为标准。V-EEG 资料分析由长期从事神经电生理的专业人员及相关电子工程师完成。

1.3 头皮脑电数据的收集和分析

高频振荡事件定义为含有 4 个连续振荡,振幅高于背景波,频率和振幅均匀的振荡波[7]。发作间期内识别并标记棘尖波、尖慢波等 IEDs(低切滤波 1 Hz,高切滤波 30 Hz,灵敏度 70~150 μV/mm,走纸速度为 30 mm/s)。所有患者的脑电图经过带阻过滤后再用高通滤波器和低通滤波器去除棘尖波等 IEDs,识别并标记 Ripples(低切滤波 8 Hz,高切滤波 250 Hz,灵敏度 10~20 μV/mm,走纸速度 240 mm/s)。所有导联中 IEDs 和 Ripples 出现 1 次标记为 1 次放电事件,每个导联逐一标记。激惹区定义为能够在脑电图中出现棘波、尖波等间期 IEDs 的导联,在 30 min 的脑电图片段中放电至少 >1 次[8]。所有导联都分为激惹区内(A 区)、外(B 区)两部分。SOZ 定义为临床发作前 10~30 s 首先出现以不对称的低幅快节律、θ 波样节律、棘尖波节律,波幅和频率不断增高直到癫痫发作的发作期放电(ictal discharge,ID)的导联[9]。并将 SOZ 导联定为 C 区,SOZ 外为 D 区。标记完所有事件后,由同一个脑电图阅读人员进行 2 次审核。

选取 30 min 干扰较小的脑电图片段[清醒闭目或非快动眼(NREM)睡眠Ⅰ~Ⅱ期]进行分析,每例患者 32 个导联,因为导联脱落或机电干扰太大,屏蔽了 26 个导联,共分析 1 158 个导联。统计 30 min 清醒闭目和 NREM Ⅰ~Ⅱ期 IEDs 和 Ripples 在 A 和 B、C 和 D 区中的出现率和出现量及其分布特点。并分析 IEDs 和 Ripples 定位 SOZ 的敏感性、特异性及准确性。

敏感性的定义是具有 HFOs 的 SOZ 导联数/总的 SOZ 导联数,特异性的定义是没有 HFOs 的 SOZ 以外的导联数/SOZ 以外所有的导联数,准确性的定义是(有 HFOs 的 SOZ 导联数+没有 HFOs 的 SOZ 以外的导联数)/所有的导联数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

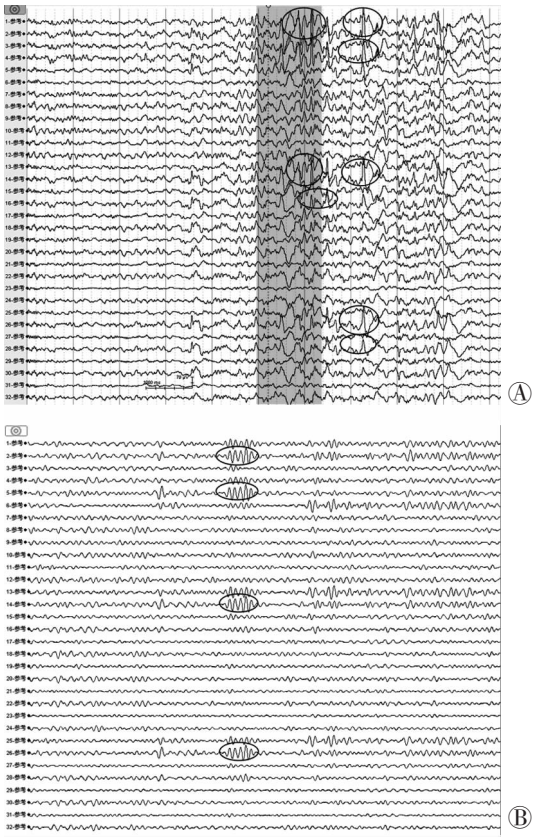
2.1 IEDs 和 Ripples 的出现率

37 例患者均可记录到 IEDs,18 例患者记录到 Ripples,

IEDs、Ripples 的出现率分别为 100.0%（37/37）、48.6%（18/37），经 χ^2 检验，IEDs 的出现率大于 Ripples。进一步分析 A 与 B、C 与 D 区中 Ripples 的平均每导联出现量分别为（0.08±0.15）、（0.03±0.03）、（0.12±0.29）、（0.04±0.06）次/min，经 t 检验 A 区的出现量大于 B 区，C 区大于 D 区（$P<0.01$）。测量 Ripples 的波形特点时发现，频率主要集中在 85～90 Hz 和 125～135 Hz 两个频段，波幅为 7～10 μV，明显高于背景。

2.2 激惹区和 SOZ 内外 IEDs 和 Ripples 的分布

37 例患者共分析 1 158 个导联，激惹区和 SOZ 导联数分别为 470、229。每例患者出现 IEDs、Ripples 的平均导联数分别为（12.4±5.8）、（4.2±3.6），t 检验 Ripples 的导联数明显少于 IEDs（$P<0.01$）。A 区和 B 区中 Ripples 的导联数分别为 185（39.4%）、96（14.0%），C 区和 D 区中 Ripples 的导联数分别为 117（51.1%）、64（6.9%），经 χ^2 检验 A 区的导联数比例大于 B 区，C 区大于 D 区（$P<0.01$）。如图 1 所示，该患者激惹区主要表现为右侧各导联广泛的棘波/棘慢波等 IEDs，并波及对侧少量导联，经高频过滤后，Ripples 主要分布在激惹区内的少量导联，较 IEDs 更局限。如图 2 所示，该患者 SOZ 以尖波节律起源于右侧额颞脑区，经高频过滤后 Ripples 分布的导联更局限。

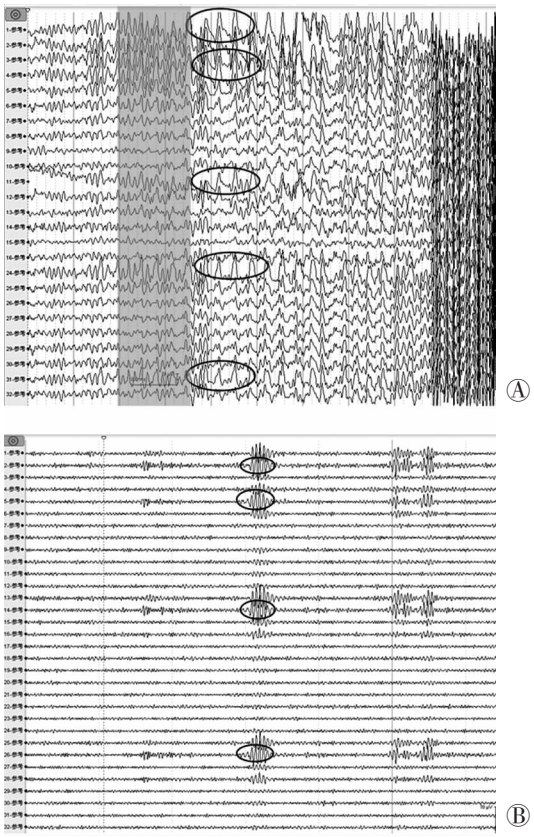


A：发作间期的痫样放电；B：A 图灰色区域经过放大和高频过滤的结果

图 1 额叶软化灶继发癫痫患者发作间期痫样放电和 Ripples 的标记结果（椭圆形区域：Ripples）

2.3 敏感性和特异性分析

分析 IEDs 和 Ripples 定位 SOZ 的敏感性分别为 IEDs 81.6%，Ripples 51.1%；特异性分别是 IEDs 57.1%，Ripples 87.9%；准确性分别为 IEDs 54.0%，Ripples 80.6%。经 χ^2 检验 IEDs 敏感性高于 Ripples（$P<0.01$），然而特异性和准确性低于后者（$P<0.01$）。



A：发作前 10 s 的痫样放电节律；B：A 图灰色区域经过放大和高频过滤的结果

图 2 颞叶星形细胞瘤继发癫痫患者发作前 10 s 痫样放电和 Ripples 的标记结果（椭圆形区域：Ripples）

3 讨论

脑电图定位癫痫致痫灶，传统观点一般是将 IEDs 及 ID 等痫样放电作为致痫灶判断依据，为此可能存在定位范围过大或不能定位等问题[10]。近年有研究显示在埋藏电极和深部电极中记录到的 HFOs 可能是 SOZ 的特征性波型之一[11]。但上述方法为有创性检查，可能出现感染或出血等并发症。目前虽有研究[12]报道颞叶难治性癫痫患者头皮脑电图中能检测到 HFOs，且作者认为 HFOs 定位 SOZ 的特异性较高，但继发性癫痫患者的头皮脑电能否检测到 HFOs 及其与致痫灶的关系尚不清楚。由于继发性癫痫患者大多数都有明确的形态学异常病灶，在这些病灶内或周围皮层可能存在一个或数个直接引起临床发作的功能性癫痫灶，即致痫灶[13]，故本研究主要选用继发性癫痫患者为研究对象，有利于在明确的病灶周围分析 HFOs 及其与棘尖波的关系，以了解 HFOs 对致痫灶的定位价值。

根据癫痫发作的不同时期，脑电图上又将发作间

期出现痫样放电的区域定义为激惹灶,而与临床发作起始有关的发作期痫样放电的皮质区定义为发作起始灶(SOZ)。本研究对37例继发性癫痫患者的视频脑电图分析结果可见,IEDs和Ripples在本组病例中发生率分别为100.0%与48.6%,IEDs发生率明显高于Ripples($P<0.01$)。Ripples出现率低,可能是由于振幅低不易识别,易受干扰影响[14]。文献[15]报道Ripples起源于较小面积的脑皮质区域,而头皮电极之间相隔的距离较大,故部分患者未能采集到Ripples。此外,Worrell等[16]研究发现HFOs频率较高,向头皮传递的过程中更容易被脑脊液、颅骨、皮下组织衰减,所以头皮上不易采集到Ripples。进一步分析发现在激惹区与SOZ内Ripples的平均每分钟出现量明显高于激惹区和SOZ以外。这表明Ripples与IEDs和ID的分布有一定的一致性,也说明Ripples与致痫灶密切相关。

本研究表明,每例患者出现IEDs的导联数大于出现Ripples的导联数,说明IEDs的出现范围大于Ripples。从总的导联分布来看,激惹区和SOZ内Ripples的导联比例均显著高于激惹区和SOZ以外,再次从导联分布上说明Ripples的分布与IEDs、ID基本一致,但范围更局限。Crepon等[17]研究报道Ripples起源于较小皮质区域不易向周围皮质扩散,故头皮脑电上记录到的Ripples更局限,似乎更能精确定位致痫灶。

激惹区和SOZ都属于异常放电区域,其中SOZ更是被认为与癫痫发作密切相关,所以能否准确定位SOZ是目前研究的热点。SOZ可由视频脑电在临床发作前10~30 s捕捉到ID来确定。冯利时等[18]的研究也表明,发作初期的低幅快节律、棘波和尖波节律对SOZ具有重要的定位价值。本研究对比IEDs和Ripples对SOZ的定位情况发现,Ripples的特异性和准确性均高于IEDs,然而与IEDs相比敏感性较低。

Andrade-Valenca等[19]研究报道棘尖波等IEDs敏感性较高,特异性较低,与本研究结果一致。本研究在分析37例继发性癫痫患者脑电图资料中体会到:传统棘尖波定位致痫灶时范围较大、欠精确,有的IEDs甚至呈双侧同步爆发,无法定侧,增加了术前评估致痫灶的难度。与棘尖波相比,虽然Ripples振幅较低,不易识别,且容易和干扰相混淆,但分布更局限,有利于致痫灶的定位。

综上所述,HFOs与IEDs关系密切,且特异性和准确性较高,有助于IEDs定位致痫灶;但因敏感性太低,尚不能取代IEDs独立定位致痫灶。

参考文献:

[1] 张新伟, 徐如祥, 周谷兰, 等. 症状性癫痫致痫灶的精确定位结果与微创手术疗效分析[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(10): 1027-1030.

[2] Melani F, Zelmann R, Dubeau F, *et al*. Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker[J]. Epilepsy Res, 2013, 106(3): 345-356.

[3] Cho J R, Joo E Y, Koo D L, *et al*. Clinical utility of interictal high-frequency oscillations recorded with subdural macroelectrodes in partial epilepsy[J]. J Clin Neurol, 2012, 8(1): 22-34.

[4] Jacobs J, Staba R, Asano E, *et al*. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy[J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(3): 302-315.

[5] Staba R J, Stead M, Worrell G A. Electrophysiological biomarkers of epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2014, 11(2): 334-346.

[6] Wieser H G, Blume W T, Fish D, *et al*. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery[J]. Epilepsia, 2001, 42(2): 282-286.

[7] Staba R J, Wilson C L, Bragin A, *et al*. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex[J]. J Neurophysiol, 2002, 88(4): 1743-1752.

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

[9] Jacobs J, LeVan P, Chander R, *et al*. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain[J]. Epilepsia, 2008, 49(11): 1893-1907.

[10] Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, *et al*. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy[J]. Ann Neurol, 2012, 71(2): 169-178.

[11] Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, *et al*. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients[J]. Brain, 2007, 130(Pt 9): 2354-2366.

[12] Zijlmans M, Jacobs J, Kahn Y U, *et al*. Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(4): 664-671.

[13] 谭启富, 李龄, 吴承远. 癫痫外科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 457-477.

[14] Benar C G, Chauviere L, Bartolomei F, *et al*. Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on "false" ripples[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(3): 301-310.

[15] Zelmann R, Lina J M, Schulze-Bonhage A, *et al*. Scalp EEG is not a blur: it can see high frequency oscillations although their generators are small[J]. Brain Topogr, 2013, 27(5): 683-704.

[16] Worrell G A, Jerbi K, Kobayashi K, *et al*. Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations[J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(3): 265-278.

[17] Crepon B, Navarro V, Hasboun D, *et al*. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 33-45.

[18] 冯利时, 遇涛, 张国君, 等. 颞叶癫痫发作初期头皮和颅内脑电定位价值的比较研究[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20(3): 148-152.

[19] Andrade-Valenca L P, Dubeau F, Mari F, *et al*. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone[J]. Neurology, 2011, 77(6): 524-531.

(**收稿**:2014-06-10;**修回**:2014-07-16)

(编辑 王小寒)