论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201502058

难治性症状性癫痫患者头皮高频振荡波与棘尖波的关系研究

王 刚[1*],蒋 涛[2*],但 炜[1],胡铁戈[1],谢延风[1],石全红[1],詹 彦[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科[1];400061 重庆,武警重庆总队医院神经外科[2])

[摘要] **目的** 通过分析难治性症状性癫痫发作间期及发作前期高频振荡波(high frequency oscillations,HFOs)的出现量与棘尖波数量的关系及在病灶周围的空间分布特点,探讨HFOs对致痫灶的定位价值。**方法** 回顾性分析我院2012年9月至2013年9月47例难治性症状性癫痫患者共131次癫痫发作的视频脑电图。根据发作间期棘尖波的出现量将患者分为3组:大量组(A组)、中量组(B组)、少量组(C组),比较各组患者HFOs(Gama、Ripples)的出现量;根据棘尖波出现部位与病灶位置的关系将导联分为病灶区组(D)和非病灶区组(E),比较2组中HFOs的出现量,并分析棘尖波、HFOs在病灶区内的敏感性和特异性;探讨发作前期发作启动区(seizure onset zone,SOZ)内棘尖波和HFOs的出现率。**结果** ①A、B、C 3组中棘尖波数量越大的组HFOs的出现量亦越大($P<0.05$)。②D组中HFOs的出现量大于E组($P<0.05$);病灶区内棘尖波的敏感性高于HFOs,但特异性小于HFOs($P<0.05$)。③发作前期SOZ导联内HFOs的出现率(47.4%,37/78)高于棘尖波(29.5%,23/78,$P<0.05$)。**结论** 棘尖波联合头皮HFOs能提高致痫灶定位的准确性。

[关键词] 头皮脑电;高频振荡波;致痫灶;定位

[中图法分类号] R181.23;R741.044;R742.1 [文献标志码] A

Relationship between scalp high frequency oscillations and spike-sharp waves in patients with refractory symptomatic epilepsy

Wang Gang[1*], Jiang Tao[2*], Dan Wei[1], Hu Tieyi[1], Xie Yanfeng[1], Shi Quanhong[1], Zhan Yan[1] ([1]Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Neurosurgery, Chongqing Municipal Corps Hospital, Chongqing, 400061, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the relationship between the frequencies of high frequency oscillations (HFOs) and spike-sharp waves in interictal and preictal stages of refractory symptomatic epilepsy, and the spatial distribution characteristics of HFOs around the lesions, in order to discuss the value of HFOs in localization of the epileptogenic zone. **Methods** The video electroencephalogram (V-EEG) of 131 seizures in 47 patients with refractory symptomatic epilepsy admitted in our hospital from September 2012 to September 2013 was retrospectively analyzed. According to the frequency of interictal spike-sharp waves, the patients was divided into 3 groups: group A (with high frequency of spike-spine waves), group B (medium frequency of spike-spine waves), and group C (low frequency of spike-spine waves), and the frequencies of HFOs (Gama, Ripples) in the 3 group were compared. According to the relationship with the lesion location, the spike-sharp wave location was divided into group D (lesion zone group) and group E (non-lesion zone group), and the frequencies of HFOs in the 2 groups were compared to analyze the sensitivity and specificity of HFOs and spike-sharp waves in the lesion zone group. The frequencies of preictal HFOs and spike-spine waves in the seizure onset zone (SOZ) were further explored. **Results** Among groups A, B and C, the

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2012-1-008)

* 同等贡献者

[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.20150703.1449.005.html(2015-07-03)

higher the frequency of the spike-sharp waves was, the higher the frequency of the HFOs was ($P<0.05$). The frequency of HFOs in group D was higher than that of group E ($P<0.05$). The spike-sharp waves were more sensitive than the HFOs in the lesion zone, but the specificity was lower ($P<0.05$). The incidence of preictal HFOs (47.4%, 37/78) in the SOZ was higher than that of the spike-sharp waves (29.5%, 23/78) ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of the spike-sharp waves and HFOs can improve the localization accuracy of the epileptogenic zone.

[**Key words**] scalp-electroencephalogramy; high frequency oscillation; epileptogenic zone; localization

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008). Wang Gang and Jiang Tao are the first co-authors in the article.
Corresponding author: Dan Wei, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

近年来大量文献报道高频振荡波(high frequency oscillations,HFOs)对定位致痫灶具有较大的价值[1],并提出颅内埋藏电极记录的HFOs定位发作启动区(seizure onset zone,SOZ)的特异性高于棘尖波,有可能成为致痫灶的一种特异性新型电生理学标识[2],但颅内埋藏电极因其价昂及有创并不适合所有患者。文献[3]报道头皮电极也能记录到以Gamma、Ripples为主的HFOs。然而HFOs与传统的定位标识棘尖波有何关系?HFOs、棘尖波的空间分布特点如何?二者在发作前期SOZ的出现率有无差异,尚不清楚。因此本研究拟通过分析难治性症状性癫痫发作间期及发作前期HFOs出现量与棘尖波数量的关系,及其在病灶周围的空间分布特点,探讨HFOs对致痫灶的定位价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2012年9月到2013年9月47例难治性症状性癫痫患者。纳入标准:①反复癫痫发作,病程>2年。②MRI证实颅内局灶性信号异常。③视频脑电记录到3次以上癫痫发作。排除标准:①糖尿病、肝性脑病、败血症等全身性疾病继发的颅内病变及颅内感染。②脑电检查近期服用镇静药。

1.2 临床资料

47例患者中男性18例,女性29例,年龄18~64(41±23)岁。癫痫发作年龄为13~23(18±5)岁;病程2.5~10.5(6.5±4.0)年;皮质发育不良16例、局部软化灶9例、表皮样囊肿8例、脑膜瘤8例、海绵状血管瘤4例、胶质瘤2例。患者的临床发作形式分为3种,其中全面性发作12例,部分发作继发全面性发作26例,复杂部分性发作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。

1.3 脑电数据采集

视频脑电图(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。检查前根据病情减量或停用抗癫痫药,常规行睁闭眼、过度换气等诱发试验。监测时间为1 d至几天不等,以捕捉到3次以上发作终止记录。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。棘尖波分析:0.5~30 Hz,走纸速度30 mm/s,灵敏度100 μV/mm。HFOs的分析:Gamma(40~80 Hz),Ripples(80~250 Hz),走纸速度240 mm/s,灵敏度10~30 μV/mm。

1.4 高频振荡波的识别

HFOs定义为经滤波过滤后出现4个及以上连续振荡,振幅略高于背景波,频率和振幅均匀的振荡波[4]。排除频率不均匀,少于4个振荡,且振幅显著高于背景的振荡波。同一导联连续出现3次及以上振荡波记为有效HFOs,少于3次记为无效HFOs。

1.5 分组和数据分析

根据棘尖波的出现量将患者分组:棘尖波>1次/min为大量放电组(A组),棘尖波<1次/min但>1次/5 min为中量放电组(B组),棘尖波<1次/5 min为少量放电组(C组)。根据头皮导联与病灶区的位置关系分为病灶区组(D组,病灶周围3~5导联),非病灶区组(E组,远离病灶的其他导联)。

选取清醒闭目或非快速眼动(NREM)Ⅰ~Ⅱ期30 min干扰较小的脑电图片段进行分析,标记各导联棘尖波和高频振荡波出现的次数,统计发作间期棘尖波和HFOs在各导联的平均出现量,分析各组HFOs的出现量有无差异;比较病灶区组与非病灶区组棘尖波和HFOs的出现量,并分析棘尖波、HFOs在病灶区的敏感性和特异性;比较SOZ内棘尖波和HFOs的出现率。

敏感性:病灶区内具有棘尖波或HFOs的导联/病灶区内所有导联。特异性:非病灶区不具有棘尖波或HFOs的导联/非病灶区的所有导联;SOZ定义:癫痫临

床发作前5～10 s脑电图上率先出现的低幅快活动、慢波节律、节律性电压抑制等异常电活动的导联。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件，计量资料行秩和检验，计数资料行χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 发作间期不同数量棘尖波组HFOs的出现量

47例患者共分析1 128个导联，A组共24例患者(576个导联)，B组共14例患者(336个导联)，C组共9例患者(216个导联)。各组比较发现，棘尖波出现量越高的组Gamma和Ripples的平均出现量越高，经秩和检验差异有统计学意义($P<0.05$，表1)。

表1 各组患者HFOs的出现量(次/min，$\bar{x}\pm s$)

组别	Gamma	Ripples
A组	0.58±1.14	0.15±0.38
B组	0.22±0.47	0.07±0.06
C组	0.08±0.05	0.02±0.01
P	<0.05	<0.05

2.2 病灶区和非病灶区导联HFOs的出现量

病灶区组(D组)导联棘尖波的出现量大于非病灶区组(E组)，秩和检验显示差异无统计学意义($P>0.05$)。D组导联Gamma和Ripples的平均出现量大于E组，秩和检验显示差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。病灶区内棘尖波、Gamma、Ripples的敏感性分别为89.5%、47.1%、33.8%，特异性分别为44.8%、67.4%、83.7%。经χ^2检验发现病灶区内Gamma和Ripples的特异性高于棘尖波，但是敏感性较低($P<0.05$)。

表2 各组患者不同位置HFOs的出现量(次/min，$\bar{x}\pm s$)

组别	棘尖波	Gamma	Ripples
D组	5.62±3.47	0.64±1.36	0.17±0.58
E组	4.15±4.78	0.26±0.48	0.05±0.14
P	>0.05	<0.05	<0.05

2.3 发作前期SOZ内棘尖波和HFOs的出现率

47例患者共记录到131次癫痫发作，其中78次可确定SOZ(共186个导联)。23次发作SOZ内可见棘尖波(29.5%，23/78)，37次发作SOZ内可检测到HFOs(47.4%，37/78)，经χ^2检验发现发作前期SOZ导联HFOs的出现率高于棘尖波($P<0.05$)。SOZ内各导联棘尖波、Gamma、Ripples的出现量分别为(0.16±0.42)、(0.68±1.27)、(0.33±0.78)次/10 s，经秩和检验发现SOZ内Gamma、Ripples的出现量高于棘尖波($P<0.05$)。

3 讨论

近年来文献报道HFOs在难治性癫痫中与致痫灶关系密切，有可能成为一种比传统棘尖波定位致痫灶更特异的电生理学标识[5]。HFOs包括Gamma(40～80 Hz)、Ripples(80～250 Hz)和First ripples波(250～500 Hz)[6]。Akiyama等[7]研究表明采用颅内埋藏电极可以在大脑皮层记录到HFOs，并发现手术切除HFOs定位的SOZ后癫痫发作有效控制率更高。但颅内埋藏电极不仅价格昂贵，且为有创操作，可能存在颅内感染、出血风险，并且颅内埋藏电极不能覆盖所有的棘尖波等异常放电区域，导致发作期记录的HFOs无法区分SOZ和SOZ传播区[8]。头皮脑电图安全无创、方便价廉，电极覆盖范围较广，是定位致痫灶的首要选择。Andrade-Valenca等[9]对难治性癫痫致痫灶的研究发现头皮电极能记录到以Gamma和Ripples波为主的HFOs，其定位SOZ的特异性较高，但是敏感性较低。本研究以致痫灶的传统定位标识棘尖波为参考，从HFOs的出现量与棘尖波频次之间的关系着手，研究HFOs的出现规律及在病灶周围的空间分布特点，并比较传统棘尖波、HFOs与SOZ的伴随情况，探讨HFOs对致痫灶的定位价值。

本研究表明，棘尖波出现量越高的组Gamma、Ripples的平均出现量越高，经秩和检验差异有统计学意义($P<0.05$)，提示Gamma和Ripples波的产生与棘尖波关系密切。Fahoum等[10]研究HFOs的分布表明棘尖波所在区域HFOs的出现率高于无棘尖波的区域。这与本研究结果相似。癫痫发作是由于神经元的异常同步化放电，随着电生理信号采集技术的提高，我们不仅能记录到致痫区传统的棘尖波，也能采集到频率更高的HFOs。HFOs和棘尖波数量之间的相关性也许是因为产生棘尖波和HFOs的神经元在空间分布上可能存在重叠，且有可能共享着相同的神经网络[11]。

本研究以MRI有明确病灶的难治性癫痫患者为研究对象，探讨HFOs和棘尖波的分布规律，可见病灶区附近导联HFOs的平均出现量高于非病灶区导联，秩和检验差异有统计学意义($P<0.05$)。而棘尖波虽然在病灶区相邻导联的出现量略高于非病灶区，但秩和检验差异无统计学意义($P>0.05$)。这提示HFOs更容易出现在病灶周围并较为局限，而棘尖波更易泛化。这可能是因为，虽然产生棘尖波和HFOs的脑组织可能在空间上存在重叠或共享相同的神经网络，但产生棘尖波的神经元数量或脑组织的体积较产生HFOs的神经元数量或脑组织体积更大[12]。进一步根

据病灶区组内 HFOs 和棘尖波分布的导联数计算二者的敏感性、特异性发现:病灶区组内 HFOs 的敏感性仅为33.8%,明显低于棘尖波(89.5%),但是特异性较高。HFOs 这一特性也许可以弥补棘尖波易扩散而特异性低这一不足。故棘尖波与 HFOs 相互补充或许对症状性癫痫患者致痫灶的定位更有价值。

癫痫发作期脑电与发作间期脑电波形常不一致[13],文献[14]总结癫痫发作前期 SOZ 的常见波形以低幅快活动、节律性慢波等波形为主。而脑电图在致痫灶定位中,发作前期脑电提供的定位信息比发作间期更多[15]。本研究结果显示发作前期 SOZ 所对应的导联区域内棘尖波的出现率为29.5%,与文献报道一致。但 HFOs 的出现率(47.4%)高于棘尖波,且 SOZ 内各导联 Gamma 和 Ripples 波的平均出现量也高于棘尖波,差异有统计学意义($P<0.05$)。故发作前期的 HFOs 有助于定位 SOZ。文献[16]也报道 HFOs 定位 SOZ 的特异高于棘尖波,与本研究结果相似。

综上所述,通过分析发作间期及发作前期 HFOs 和棘尖波的关系后发现,发作间期 HFOs 在棘尖波较多的组出现量高,且在发作前期 SOZ 内出现率高于棘尖波;HFOs 的分布显示在病灶区附近较高,虽然敏感性低于棘尖波,但特异性明显高于棘尖波。提示棘尖波联合 HFOs 对提高致痫灶定位有重要价值。

参考文献:

[1] 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.

[2] Andrade-Valenca L, Mari F, Jacobs J, *et al*. Interictal high frequency oscillations (HFOs) in patients with focal epilepsy and normal MRI[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(1): 100-105.

[3] von-Ellenrieder N, Andrade-Valenca L P, Dubeau F, *et al*. Automatic detection of fast oscillations (40-200 Hz) in scalp EEG recordings[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(4): 670-680.

[4] Engel J Jr, Bragin A, Staba R, *et al*. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? [J]. Epilepsia, 2009, 50(4): 598-604.

[5] Haegelen C, Perucca P, Chatillon C E, *et al*. High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 848-857.

[6] Engel J Jr, da-Silva F L. High-frequency oscillations - where we are and where we need to go[J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(3): 316-318.

[7] Akiyama T, McCoy B, Go C Y, *et al*. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy[J]. Epilepsia, 2011, 52(10): 1802-1811.

[8] Luders H O, Najm I, Nair D, *et al*. The epileptogenic zone: general principles[J]. Epileptic Disord, 2006, 8(Suppl 2): S1-S9.

[9] 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.

[10] Fahoum F, Melani F, Andrade-Valenca L, *et al*. Epileptic scalp ripples are associated with corticothalamic BOLD changes[J]. Epilepsia, 2014, 55(10): 1611-1619.

[11] Jefferys J G, Menendez-de-la-Prida L, Wendling F, *et al*. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation [J]. Prog Neurobiol, 2012, 98(3): 250-264.

[12] 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.

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

[14] 冯丽, 丁美萍, 朱君明. 颞叶癫痫脑电发作起始形式在癫痫灶定位的价值[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2013, 34(5): 806-810.

[15] 刘庆, 许虹. 长程视频脑电图监测癫痫发作间期和发作期的脑电图及两者在致痫灶定位中的意义[C]//中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会. 第四届 CAAE 脑电图与神经电生理大会论文摘要集. 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会, 2014.

[16] Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, *et al*. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery[J]. Ann Neurol, 2010, 67(2): 209-220.

(**收稿**:2015-02-09;**修回**:2015-03-18)

(编辑 王小宴)