

· 综述 ·

多模态评估在癫痫外科中的应用进展

吴海洋 张新定

730030 兰州大学第二医院神经外科 神经外科实验室; 730030 兰州大学神经病学研究所

通信作者: 张新定, Email: zhangxinding@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.019

【摘要】 外科手术是治疗癫痫的有效方法。成功的癫痫手术离不开对致痫灶的准确定位, 尤其是接近功能区的病灶。目前综合应用多模态的神经成像及电生理技术, 研究癫痫放电的产生、播散的机制和致痫灶的定位, 对癫痫患者的评估、治疗及预后等都具有重要的意义。现就多模态评估技术在癫痫外科中的应用及进展进行阐述, 并就当前存在的问题进行讨论。

【关键词】 癫痫; 手术; 多模态; 定位诊断; 综述

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”临床拔尖技术研究项目(CY2018-BJ12)

Operative assessment of multimodality in epilepsy surgery Wu Haiyang, Zhang Xinding
Neurosurgery Department, Neurosurgery Laboratory, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
Corresponding author: Zhang Xinding, Email: zhangxinding@126.com

【Abstract】 Surgery is an effective method for epilepsy. Successful epilepsy surgery is inseparable from the exact location of the epileptogenic focus, especially the lesions close to the functional area. At present, the comprehensive application of multimodality neuroimaging and electrophysiological techniques to study the generation, dissemination of epileptic discharge and the location of epileptogenic focus have important implications for the evaluation, treatment and prognosis of epilepsy patients. In this paper, the application and progress of multimodal evaluation techniques in epilepsy surgery are described, and the existing problems are discussed.

【Key words】 Epilepsy; Surgery; Multimodality; Localization diagnosis; Review

Fund program: Lanzhou University Second Hospital "Cuiying Technology Innovation" Clinical Top Research Project (CY2018-BJ12)

全球中低收入国家大约有5 000万癫痫患者^[1]。而中国目前癫痫的患病率为7%~9%, 约有癫痫患者1 000万, 其中大部分患者在医师指导下正规服用抗癫痫药物, 经药物治疗后可正常工作、学习和生活。癫痫外科手术越来越多地用于难治性癫痫的姑息治疗。癫痫外科手术旨在尽可能完整地消除致痫灶, 同时保留神经功能, 并且癫痫手术的成功率已达到40%~90%。术前合理评估直接影响患者预后^[2]。多模态神经成像及电生理技术在术前评估中发挥越来越重要的作用, 它不仅能降低癫痫外科手术的成本与风险, 而且在治疗上为更多难治性癫痫患者提供了另外一种选择。本文就多模态评估技术在癫痫外科中的应用及进展进行阐述, 并就当前存在的问题进行了讨论。

一、多模态神经成像及电生理技术

术前评估的目标是提供致痫灶和周围功能区

的精确定位, 以最大限度降低手术对患者的伤害并提高治疗成功的可能性。常规无创性癫痫术前评估包括患者的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和发作期与发作间期头皮脑电图(electroencephalogram, EEG)。

头颅影像学检查在癫痫患者术前评估中起至关重要的作用。传统的结构MRI能够显示大脑中的结构异常。在癫痫患者中, MRI可以发现导致癫痫发生的颅内病灶, 如海马硬化、灰白质异位症、发育畸形等。但是对于特发性的病因不明的癫痫, 传统的MRI的诊断价值受限。

当癫痫病灶定位不确定时, 用其他技术包括正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)和单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)^[3], 偶极定位或脑电图源成像^[4]

和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以显著改善常规检查的准确性。

SPECT使用发射光子的放射性同位素标记在大脑特定部位浓集分子,再用伽玛相机成像。在癫痫中,主要是使用^{99m}Tc标记物来反映局部脑血流的变化。而发作期单光子计算机断层减影与核磁共振融合成像术(subtraction ictal single-photon emission computed tomography coregistered to MRI, SISCOM)作为一种全新的技术克服了传统SPECT空间分辨率不足的缺点,其成像的敏感性与特异性已被证实较单纯的发作期与发作间期SPECT成像增加,为癫痫致痫灶的准确定位翻开了新篇章。

PET-CT也是使用放射性同位素进行成像,不同于SPECT, PET-CT同位素发射的是正电子。在癫痫患者中常使用¹⁸F标记的氟脱氧葡萄糖,利用大脑组织对葡萄糖的摄入不同来反映各个部位的葡萄糖代谢情况。PET-CT在癫痫患者中检测到的主要是葡萄糖代谢减低改变,而低代谢区常常比MRI上的病灶范围大。

EEG能够提供癫痫放电的时频特征,不仅是诊断癫痫的重要手段,也有助于术前定位和判断预后。在癫痫患者中,EEG能够记录到特征性的癫痫放电,包括棘波、尖波、多棘波、棘慢波等^[5]。长程视频脑电图是临床上常用的术前神经电生理检查方法,结合视频记录的癫痫发作症状和相应时间节点的癫痫放电可以确定癫痫波起源侧别和脑区,从而定位致痫灶^[6]。

血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)敏感的fMRI就是根据检测伴随有脑血流变化的血氧变化来达到间接地反映神经元活动的目的。fMRI通过探测脑神经元活动确定脑组织的运动、感觉、语言及视觉等功能并和常规MRI结合,为术前制定手术计划,切除病灶范围提供有益的参考。

脑磁图(magnetoencephalography, MEG)在癫痫手术多模态评估中,可以提供额外的信息和指导,并且可以结合到结构影像学MRI上^[7-8]。MEG是一种有用的工具,可以解决不一致的MRI和EEG数据,从长远来看,它可以直接改善癫痫患者的预后,使癫痫发作缓解^[9]。

每种辅助检查技术本身对病灶只提供有限的信息,并且每种技术在其各自的应用中都具有固有的弱点。因此,可以通过将各项数据资料结合起来综合分析,取长补短,克服系统误差。

二、多模态术前评估融合

致痫灶的鉴别和准确定位对于难治性癫痫患者

至关重要,可以使一些患者成为潜在可行治愈性切除手术的候选人。定位准确性是无癫痫发作预后和减少手术并发症的先决条件,但是它仍然是一项挑战,特别是对于MRI阴性(MRI上未见病灶)癫痫患者^[10]。对这些辅助检查技术的结合进行多模式分析,增强了识别致痫皮层的能力,可以提高致痫灶定位的准确性。多模态术前评估包括不同的MRI序列、PET-CT、发作期和发作间期SPECT、SISCOM、EEG和神经心理学测试,用于选择合适的手术患者,最大限度地实现无发作,并尽量减少术后神经和神经心理学方面的缺陷^[11]。其中多模态神经影像融合方法是一种无创性的致痫灶定位方法,能将功能定位与解剖定位相结合,对手术方法的选择、手术范围的确定和预后的评估起到指导作用。多模态影像学数据的一致性可作为无癫痫发作结果的预测指标^[12]。

目前,诸多研究证明了多模态影像融合技术在癫痫手术评估中的价值。Chandra等^[13]对37例难治性癫痫患者进行了一项前瞻性研究,发现使用MRI与PET的多模式成像和术中皮层脑电图(electrocorticography, ECoG)可以更好地对致痫灶进行客观定位。Olson和Perry^[14]回顾了常见的非侵入性技术,阐明了以定位致痫灶为目标的多模态分析的价值。徐海清等^[15]通过对117例MRI阴性的颞叶癫痫患者研究发现,术前多模态评估可以改善MRI阴性颞叶癫痫患者手术预后。不仅仅是利用影像学检查,术中EEG也被纳入其中。Sommer等^[16]使用多模态方法切除致痫性海绵状血管瘤,取得了良好的长期癫痫发作缓解和最小的手术并发症。Fernández等^[17]研究发现PET/MRI和PET/MRI/SISCOM配准可用于确定潜在的致痫灶,从而更有针对性地规划侵入性EEG手术,特别是对于MRI阴性的患者。Mukae等^[18]的案例研究表明,在癫痫伴脑膜血管瘤病的手术治疗中,使用包括术中ECoG记录在内的多模态检查来识别未检出但致痫的局灶性脑皮质发育不良Ⅲc型(国际抗癫痫联盟2011年分类)。此外,使用多模态影像学还可以避免患者进行不必要的侵袭性颅内脑电图检查。这些发现支持使用多模态神经成像作为难治性癫痫患者手术评估的一部分^[19]。

对于MRI检查结果为阴性的病例,如果MEG致痫灶定位出现在多模态术前评估中,癫痫手术可能成为药物耐药患者的另一种选择。作为癫痫研究的一种创新和全面的方法,联合使用脑电图源成像、

MRI和PET可能在难治性局灶性癫痫患者的无创评估中发挥越来越重要的作用^[20]。基于电生理数据的源分析,使用EEG或MEG已经显著改善了MRI阴性癫痫患者的术前评估^[21]。

多模态评估方法通过累积数据来增强定侧定位能力,如果各项数据一致的话,将更加证实我们在定位致痫灶上的准确性,甚至可以在没有颅内EEG证实的情况下直接进行手术切除。因此,这种方法可以减少手术暴露的程度,并且在某些情况下,甚至可以放弃有创监测。如果不一致,则必须植入颅内电极进一步确认癫痫病灶^[22],而患者必须承受这种监测手段所带来的风险^[23]。在癫痫手术失败后患者评价中,使用非侵入性术前成像数据和植入后电极图的精确解剖模型具有重大的价值,他可以提供关于功能性皮层与发作异常相关定位的重要数据,并且可能避免以前的侵入性研究的重复。

三、多模态术中融合

除了改善精细皮质异常的术前定位外,多模态技术还在手术计划中起重要作用。如突出显示目标病变、优化颅内电极的植入、指导手术策略^[24]。Ma等^[25]介绍一种多模态评估指导手术策略的案例。一例17岁女性患者,癫痫发作2年;MRI显示右顶叶T1低信号、T2高信号、均匀强化病灶;卡马西平和丙戊酸钠给药不能控制癫痫发作;初步诊断为难治性肿瘤相关癫痫。术前密集阵列EEG源成像定位致痫灶,致痫灶非常接近主要运动皮层。手术在唤醒麻醉下进行,借助多模态神经导航,术中神经生理监测和术中MRI评估。在保留关键的运动区域的同时,实现了病灶完全切除。Li等^[26]描述了使用多模式方法,对结节性硬化患者成功进行了手术。使用高分辨率MRI、发作期和发作间期头皮EEG、PET、MEG以及颅内脑电图来识别致痫性结节。在13个月的随访中,3例患者癫痫发作均得到了明显的控制。Simon等^[27]提出了一个顽固性癫痫的例证性案例,其在全身麻醉下和术前电生理监测数据不存在的情况下,术中神经生理学技术的使用成功指导了前中央区发育不良病灶的切除。在某些情况下术中神经电生理监测技术作为术前电生理监测的可行替代方法,指导中央前回内的致痫病灶的切除。

四、总结与展望

应用多模态技术进行术前评估,并以此来定制切除的神经外科计划,在控制癫痫发作方面均取得了令人鼓舞的结果^[28-29]。当然很多研究存在不足,例如缺少前瞻性对照研究数据,术后未进行长时间

随访及长期生活质量评估,未就多模态评估的经济投入与收益进行分析。

目前已有研究将多技术融合(包括神经导航、电生理监测和荧光造影辅助下)运用在切除颅脑功能区肿瘤、脑动静脉畸形上,在有效切除病灶的同时,保护重要神经功能,保障术后患者生活质量^[30]。这也给我们一个提示,在癫痫外科手术中,除影像学融合之外,其他如术中麻醉唤醒、中央沟定位、神经导航等同样可以应用在致痫灶的切除上。基于癫痫中心的平台,将多种影像学技术以及脑电监测方法有机的组合,更利于定位癫痫灶指导手术,践行精准医疗。现在大多数癫痫中心已经拥有先进的辅助检查设备,这对于癫痫外科手术发展是一个有利的契机。当然也存在对患者进行了大量的影像学及长时间的神经电生理学检查,而对检查结果却不能做出正确的分析评估的问题。癫痫外科工作者应该有这样一个清醒的认识,各种模态的辅助检查,都是为我们提供信息和帮助,为我们所用,而不是让检查结果“牵”着我们走,忽略患者作为一个生物和社会性质的存在,而这本身就与临床诊疗相悖。多模态评估虽然被很多人提倡和推崇,也有研究证明了其价值,但其耗时长、费用高等缺点仍限制其施行。在今后研究可以联合多中心,开展大样本、随机对照的临床试验,同时从多方面观察多技术融合的优势,如术后长期生活质量、情感、认知、经济效益等。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思及撰写为吴海洋,论文审校为张新定

参 考 文 献

- [1] Itamar M, Abigail C, Dan C, et al. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model [J]. *Epilepsia*, 2016, 57: 464-74. DOI: 10.1111/epi.13294.
- [2] 龙乾发,汪平,汪凯,等.癫痫治疗的研究进展[J].*中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(5): 478-480.
- [3] la Fougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 50-55. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025.
- [4] Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 583-591. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02521.x.
- [5] Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 22-33. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.035.
- [6] 向军,蒋宇钢.长程视频脑电图及颅内电极脑电图监测在颞叶癫痫手术中的作用[J].*中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(1):

- 31-35. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.01.006.
- Xiang J, Jiang YG. Long-term VEEG monitoring and intracranial electrode EEG monitoring in the surgical treatment of tem[J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2013, 38(1): 31-35.
- [7] De Tiège X, Carrette E, Legros B, et al. Clinical added value of magnetic source imaging in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(4): 417-423. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301166.
- [8] Wu XT, Rampp S, Buchfelder M, et al. Interictal magnetoencephalography used in magnetic resonance imaging-negative patients with epilepsy[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 127(4): 274-280. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01712.x.
- [9] Wilenius J, Medvedovsky M, Gaily E, et al. Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: special focus on patients with no visible MRI lesions[J]. Epilepsy Res, 2013, 105(3): 337-348. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.02.023.
- [10] Wiebe S, Jetté N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why[J]. Curr Opin Neurol, 2012, 25(2): 187-193. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328350baa6.
- [11] Fauser S, Zentner J. Management of cortical dysplasia in epilepsy[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2012, 38: 137-163. DOI: 10.1007/978-3-7091-0676-1_7.
- [12] Kim H, Kankirawatana P, Killen J, et al. Magnetic source imaging (MSI) in children with neocortical epilepsy: surgical outcome association with 3D post-resection analysis[J]. Epilepsy Res, 2013, 106(1/2): 164-172. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.04.004.
- [13] Chandra SP, Bal CS, Jain S, et al. Intraoperative coregistration of magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and electrocorticographic data for neocortical lesional epilepsies may improve the localization of the epileptogenic focus: a pilot study[J]. World Neurosurg, 2014, 82(1/2): 110-117. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.02.057.
- [14] Olson LD, Perry MS. Localization of epileptic foci using multimodality neuroimaging[J]. Int J Neural Syst, 2013, 23(1): 1230001. DOI: 10.1142/S012906571230001X.
- [15] 徐海清, 宋春杰, 曹培卫, 等. MRI阴性的颞叶癫痫术前评估与预后的关系研究[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(6): 616-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.06.015.
- Xu HQ, Song CJ, Cao PW, et al. Postoperative prognostic analysis of patients with MR imaging-negative temporal lobe epilepsy[J]. Chin J Neuromed, 2017, 16(6): 616-619.
- [16] Sommer B, Kasper BS, Coras R, et al. Surgical management of epilepsy due to cerebral cavernomas using neuronavigation and intraoperative MR imaging[J]. Neurol Res, 2013, 35(10): 1076-1083. DOI: 10.1179/016164113X13801151880551.
- [17] Fernández S, Donaire A, Serès E, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2015, 111: 1-9. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.12.011.
- [18] Mukae N, Suzuki SO, Morioka T, et al. ILAE focal cortical dysplasia type IIIc in the ictal onset zone in epileptic patients with solitary meningioangiomas[J]. Epileptic Disord, 2014, 16(4): 533-539. DOI: 10.1684/epd.2014.0695.
- [19] Perry MS, Bailey L, Freedman D, et al. Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery[J]. Epileptic Disord, 2017, 19(1): 40-48. DOI: 10.1684/epd.2017.0902.
- [20] Storti SF, Boscolo Galazzo I, Del Felice A, et al. Combining ESI, ASL and PET for quantitative assessment of drug-resistant focal epilepsy[J]. Neuroimage, 2014, 102 Pt 1: 49-59. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.028.
- [21] Desai A, Bekelis K, Thadani VM, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54(2): 341-350. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03686.x.
- [22] Bulacio JC, Jehi L, Wong C, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes[J]. Epilepsia, 2012, 53(10): 1722-1730. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03633.x.
- [23] Arya R, Mangano FT, Horn PS, et al. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis[J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 828-839. DOI: 10.1111/epi.12073.
- [24] de Ribaupierre S, Fohlen M, Bulteau C, et al. Presurgical language mapping in children with epilepsy: clinical usefulness of functional magnetic resonance imaging for the planning of cortical stimulation[J]. Epilepsia, 2012, 53(1): 67-78. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03329.x.
- [25] Ma C, Feng R, Hameed NUF, et al. Perioperative Multimodal Evaluation and Surgical Tactics of Tumor-Related Epilepsy: 2-Dimensional Operative Video[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2018, 15(5): E55-E56. DOI: 10.1093/ons/opy098.
- [26] Li Q, You C, Fang Y, et al. Multimodal approach in the surgical treatment of refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: a series of three cases[J]. Neurol India, 2011, 59(5): 748-752. DOI: 10.4103/0028-3886.86553.
- [27] Simon MV, Cole AJ, Chang EC, et al. An intraoperative multimodal neurophysiologic approach to successful resection of precentral gyrus epileptogenic lesions[J]. Epilepsia, 2012, 53(4): e75-e79. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03400.x.
- [28] Vollmar C, Peraud A, Noachtar S. Multimodal Imaging in Extratemporal Epilepsy Surgery[J]. Cureus, 2018, 10(3): e2338. DOI: 10.7759/cureus.2338.
- [29] Kogias E, Klingler JH, Urbach H, et al. 3 Tesla MRI-negative focal epilepsies: Presurgical evaluation, postoperative outcome and predictive factors[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 163: 116-120. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.10.038.
- [30] 张艳阳, 姜金利, 孙正辉, 等. 多模态技术在脑动静脉畸形显微外科手术中的应用[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(5): 389-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.016.
- Zhang YY, Jiang JL, Sun ZH, et al. Clinical usefulness of multimodal techniques in microsurgical resection of cerebral arteriovenous malformation[J]. Chin J Surg, 2017, 55(5): 389-393.

(收稿日期: 2018-10-31)

(本文编辑: 戚红丹)