

· 脑血管疾病脑网络认识及功能保护专题 ·

脑血管畸形相关癫痫研究进展

赵绍智 铁艳梅

100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 国家神经系统疾病临床医学研究中心(赵绍智); 02115 波士顿, 哈佛医学院附属布莱根妇女医院神经外科(铁艳梅)

通信作者: 铁艳梅, Email: ytie@bwh.harvard.edu

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.02.006

【摘要】 脑血管畸形(CVM)是指脑局部血管数量和结构的非肿瘤性发育异常所导致的疾病。癫痫发作是CVM常见的临床表现,主要存在于脑动静脉畸形和脑海绵状血管瘤两种CVM病理类型中。CVM相关癫痫为患者带来一系列的负担,是CVM临床诊疗中改善患者预后需要考虑的重要因素。现总结CVM相关癫痫的研究进展,对其发生率、发病机制、所导致的脑网络功能连接损伤、相关危险因素、个体化评估、治疗及预后等进行综述,旨在对CVM相关癫痫建立更加全面的认识,从而辅助CVM临床诊疗。

【关键词】 脑血管畸形; 癫痫; 脑动静脉畸形; 脑海绵状血管瘤; 神经影像; 综述

Research progress in cerebral vascular malformations-related epilepsy Zhao Shaozhi, Tie Yanmei

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, National Center for Clinical Medical Research of Neurological Diseases, Beijing 100070, China (Zhao SZ); Department of Neurosurgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston 02115, USA (Tie YM)

Corresponding author: Tie Yanmei, Email: ytie@bwh.harvard.edu

【Abstract】 Cerebral vascular malformations (CVM) are non-neoplastic lesions caused by abnormalities in the number and structure of brain vessels. Epileptic seizure is a frequent presenting symptom in patients with CVM, particularly in patients with brain arteriovenous malformations and cavernous malformations. CVM-related epilepsy brings a series of burdens to patients, which is an essential factor to be considered in achieving a favorable prognosis for CVM. In this paper, we review the research advances in CVM-related epilepsy, including its incidence, pathogenesis, altered brain functional connectivity, risk factors, individualized evaluation, treatment, and prognosis, with the goal of assisting the diagnosis and treatment of CVM.

【Key words】 Cerebral vascular malformations; Epilepsy; Arteriovenous malformations; Cerebral cavernous malformations; Neuroimaging; Review

脑血管畸形(cerebral vascular malformations, CVM)是指脑局部血管数量和结构的非肿瘤性发育异常所导致的疾病,临床常见的病理类型包括动静脉畸形、海绵状血管瘤、毛细血管扩张和静脉畸形等,常导致癫痫、出血以及神经功能障碍等临床症状^[1]。癫痫是CVM常见的临床表现,常出现于脑动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVM)及脑海绵状血管瘤(cerebral cavernous malformations, CCM)两种CVM病理类型中^[2]。目前,对于CVM相关癫痫的发病机制尚未明确,既往研究认为其可能的发病机制包括含铁血黄素沉积、神经胶质细胞增生、局部缺血及血脑屏障破坏等^[3]。此外,随着人们对大脑结构和功能的深入探索和研究,癫痫的“脑

网络学说”逐渐兴起^[4]。相关研究也表明,在伴有癫痫的CVM患者之中存在着脑网络功能连接损伤^[5]。

CVM相关癫痫会为患者带来“双重负担”,一方面是对CVM破裂出血的担忧,另一方面则是CVM相关癫痫让患者承受了诸多工作生活限制、心理压力、经济负担以及长期服用抗癫痫药带来的不良反应^[3],这些因素使其成为病例管理中需要考虑的重要因素。能够在CVM患者群体中识别癫痫易感者在CVM临床诊疗中具有指导意义。既往研究总结临床及影像特征与癫痫发作的相关性获取了CVM相关癫痫的危险因素,同时通过构建预测模型实现了对其风险的定量化预测^[6-7]。对于已伴有癫痫的

CVM患者,需对其采取积极的治疗措施。目前,针对CVM相关癫痫可采用药物治疗、立体定向放射外科治疗以及手术治疗,需针对患者状况选择个体化的治疗方式。

一、CVM相关癫痫

在CVM中,AVM和CCM是引起癫痫发作最常见的病理类型^[2]。癫痫也是两者常见的临床表现,可作为原发症状或是继于其破裂后发生^[8]。

1. AVM相关癫痫:AVM是神经外科常见的一种中枢神经系统血管先天性发育异常导致的疾病,其主要病理特征是动脉与静脉之间缺乏正常的毛细血管床,动脉与静脉直接沟通构成异常血管团^[9]。癫痫发作是继破裂出血之后AVM的第二常见临床症状,占20%~40%,并且以继发全面强直阵挛性癫痫发作最为常见^[3]。偶发无症状的AVM的癫痫发生的风险相对较低,5年癫痫发病率为8%^[10]。首次出现癫痫发作的患者在未来5年内再次发作并发展为癫痫的概率为58%。如患者出现AVM破裂出血,则后续5年内出现癫痫发作的概率增至23%^[10]。

2. CCM相关癫痫:CCM是一种缺乏成熟血管壁结构的血管畸形,其病理表现为大量窦状扩张的血管腔,管壁仅由单层内皮细胞组成,缺乏平滑肌与弹力纤维^[11]。癫痫发作是幕上CCM最常见的临床表现,占48%~79%^[12]。无症状CCM的5年癫痫发病率为4%,而CCM患者出现首发癫痫发作后,5年内再次发作癫痫的概率高达97%^[10]。不同于AVM患者,出现CCM破裂出血后,其癫痫发作的概率无明显变化(5年发病率为6%)^[10]。

二、CVM相关癫痫的发病机制

癫痫发作通常是由于神经元异常放电导致的神经功能紊乱而引发的症状,而CVM是由异常血管构成的病灶,其组织结构中不包含神经元。因此,可以认为CVM相关癫痫发作不是源于CVM本身,而是由于其对临近脑组织产生的影响所导致^[3]。对于CVM相关癫痫的发病机制尚处于研究阶段,目前认为其可能的发病机制包括含铁血黄素沉积、神经胶质细胞增生、血流动力学改变及血脑屏障破坏等。

1. AVM相关癫痫的发病机制:动物实验研究表明,大脑皮质内含铁血黄素沉积可刺激皮层导致癫痫发作^[13]。AVM病程中出现的病灶出血会导致周围含铁血黄素沉积并引发由于铁沉积和自由基产生导致的癫痫状态。同时,含铁血黄素沉积会导致病灶周围胶质增生^[2],Kovács等^[14]及其团队的研究表明,虽然星形胶质细胞不产生动作电位,但其能够

影响钾离子缓冲及代谢性谷氨酸受体信号传导,从侧面证明了神经胶质细胞增生在AVM相关癫痫发作过程中的重要作用。AVM所导致的血流动力学的改变也会诱发癫痫发作。Fierstra等^[15]的研究表明,伴有癫痫的AVM患者之中存在病灶周围血管储备功能受损及与之相关的静脉充血。同时,AVM中动脉与静脉间的直接沟通会引起慢性缺血和梗死的发生,导致细胞损伤进而引发癫痫。最后,CVM中存在血脑屏障的破坏^[16],会导致血清蛋白等物质的泄露,引起细胞外稳态失衡,神经元兴奋性增加^[17],成为AVM相关癫痫的诱因^[3]。

2. CCM相关癫痫的发病机制:CCM病灶中窦状扩张的血管腔往往伴随着血管壁结构受损并导致血管渗漏^[11]。与AVM类似,由此引发的病灶周围慢性含铁血黄素沉积及神经胶质细胞增生以及内皮细胞间连接受损导致的血脑屏障的破坏可诱发癫痫。

三、脑网络研究对CVM相关癫痫的认识

随着人们对大脑结构和功能的深入探索和研究,癫痫的“脑网络学说”逐渐兴起^[18-19]。对于癫痫的认识已经由传统的“癫痫起源于局部病灶的异常放电”转变为如今的“癫痫是起源于局部脑网络的异常放电,并动态向其他脑区播散的神经系统疾病”^[4]。这一认识突出了癫痫发病机制的脑网络属性,充分体现了“脑网络-功能的一致性”^[4]。

相应地,神经影像学在研究常见癫痫发作中的应用已经从关注单个致痫区域扩展到强调网络效应的整个大脑区域。例如对颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)这一经典的局灶性癫痫研究中,最初的重心主要集中于颞叶附近,而随着癫痫网络概念的提出与应用,越来越多的研究描述了该区域以外的形态、结构和功能损害^[20-21],并且这种损害随着病程的延长而加重。Larivière等^[22]发现了TLE患者表现为大脑多叶萎缩,其影响范围包括额顶叶皮质、海马和丘脑,并延伸至外侧颞叶和近颞叶皮质。此外,尽管全面性癫痫(generalized epilepsy, GE)被认为是神经系统广泛区域参与的同步和高频的异常神经元放电。新的研究表明,在GE发作过程中,并非所有神经元都是均匀参与的。Blumenfeld等^[23]利用单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)技术获取患者全面强直阵挛发作期间脑血流(cerebral blood flow, CBF)的变化并进行图像分析,结果表明,癫痫发作期间,患者特定大脑皮层出现CBF的改变,其中包括丘脑、基底节等皮层下结构出现CBF的持续性增加,且此

改变与额顶联合皮层中CBF降低有关。

在CVM相关癫痫方面, D'Cruz等^[5]利用静息态功能磁共振技术(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)计算功能连接性(functional connectivity, FC)指标, 研究了CCM患者局灶性癫痫相关的脑全局及区域水平的大脑连接组学的变化, 观察到CCM相关癫痫患者大脑全局及区域性功能连接发生变化。其中, 默认网络, 尤其是其中间前额叶皮质和右侧顶叶皮质之间的功能连接受到严重破坏; 而经CCM切除术, 患者无癫痫发作后, 两者间功能连接恢复正常。病灶网络映射技术(lesion network mapping, LNM)通过将引起同一症状的颅内占位性病变与正常静息态功能网络相结合, 可以计算出与该症状相关的功能性脑网络连接^[24]。利用LNM技术, Mansouri等^[25]的研究表明, 脑占位性病变合并癫痫的患者, 其大脑默认网络、额顶网络、腹侧注意网络及边缘网络受到不同程度的损伤。CVM作为颅内占位性病变, LNM技术的发展为其相关癫痫网络的研究提供了新的方向。

四、CVM相关癫痫预测研究

与CVM治疗相关神经功能评估相似^[26-28], 能够对CVM相关癫痫做出精准预测有助于为患者制订个性化的治疗方案。对于癫痫风险较低的CVM, 可将治疗重心适当转移至其他临床症状的防治; 而对于风险较高者, 临床医生需要对其进行适当的干预指导, 包括患者需避免从事高危工作^[29], 适当选取体育运动^[30], 避免睡眠不足、情绪激动等癫痫诱发因素等^[31]。

1. CVM相关癫痫的危险因素: 研究表明, 男性患者更易出现CVM相关癫痫发作^[32-33], 而在出现首次癫痫发作后, 女性患者更易再发并进展为癫痫^[34]。另外, 年龄是AVM相关癫痫发作的危险因素之一, 年龄较小者更易出现癫痫发作^[35]。对于颅内占位性疾病而言, 其位置分布一直以来是相关癫痫发作的重要因素。研究表明, CVM位于幕上、累及额叶及颞叶、病灶表浅、侵及大脑皮质等因素与癫痫发作具有强相关性^[36-38]。另外, 病灶大于3 cm的AVM以及多发CCM也更易出现癫痫发作^[8, 10, 33]。Benson等^[39]回顾性分析了165例未破裂AVM患者的核磁影像学特点, 结果表明, 病灶周围水肿、病灶周围出现T2像晕染现象、长引流静脉及引流静脉曲张提示较高的癫痫发作风险。近年来, 脑电图监测在癫痫预测方面的作用逐渐被发掘。在Bentes等^[40]进行的一项前瞻性研究中, 151例缺血性脑卒中患

者在入院后72 h内接受视频脑电图监测, 结果表明, 卒中后早期脑电图背景活动的不对称性和发作间期癫痫样活动是1年内发生癫痫的独立预测因素。Drenthen等^[41]研究了首次癫痫之后脑电图信号及fMRI成像特征对再发癫痫的预测效能, 并结合两者构建预测模型, 能够达到对再发癫痫较为满意的预测效能。目前, 在CVM患者群体中鲜有针对脑电图与癫痫的相关性研究, 脑电图监测方面的研究进展为CVM患者癫痫预测及再发癫痫评估提供了新思路。

2. 影像组学辅助CVM相关癫痫预测: 目前, 在绝大多数对于CVM相关癫痫的预测研究中, 其筛选因素局限于患者临床信息或是影像学资料中肉眼可识别的信息。随着影像分析技术的发展, 放射影像组学(radiomics)成为医学影像学领域的一个重要研究分支。影像组学分析可以帮助我们我们从医学影像资料中获取人眼不易感知的与临床问题密切相关的高维度放射组学特征, 并结合多样化的特征筛选及模型构建方法, 充分挖掘医学影像在疾病检测、诊断和预后预测等方面的价值^[42]。通过影像组学分析, Zhang等^[6]利用相关影像组学特征实现了对未破裂AVM患者癫痫风险的预测, 获得了良好的预测效能。此外, Zhao等^[7]在传统影像组学特征提取的基础上, 通过建立正交坐标系, 实现了对AVM病灶位置的定量描述, 为未破裂AVM相关癫痫的预测提供了更丰富而关键的信息。同时, 该研究将筛选所得相关临床特征与影像组学特征相结合完成预测模型构建, 实现了对癫痫的精准预测。最后使用列线图对模型进行可视化, 方便临床应用。

五、CVM相关癫痫的治疗

一旦确诊CVM相关癫痫, 需对患者采取积极的治疗措施。目前, 针对CVM相关癫痫的治疗方式包括药物治疗、立体定向放射外科治疗以及手术治疗。临床中需要针对患者状况选择个体化的治疗方式。

1. 药物治疗: 对于以癫痫发作为首发症状的AVM患者, 如无手术指征, 首选治疗方式为抗癫痫药物治疗。Josephson等^[10]的研究表明, 在AVM相关癫痫患者中, 应用抗癫痫药物后实现2年无癫痫发作的概率为45%(研究群体中抗癫痫药服用率为91%)。同时, 药物治疗可与其他治疗方式协同用于AVM相关癫痫的治疗之中, 对于导致慢性癫痫或药物难治性癫痫的AVM病灶, 术后需持续使用抗癫痫药物治疗至少1年; 在手术切除导致慢性癫痫或药物难治性癫痫的AVM病灶后, 患者需至少继续使用

抗癫痫药物1年;而对于发作间隔时间长,且长程脑电图仅轻度异常者,考虑到长期服用药物所带来的不良反应,可以不服用抗癫痫药物^[43]。对于CCM相关癫痫,由于其出现首次癫痫发作后5年内再发风险高,因此首次出现癫痫发作后即需使用抗癫痫药物进行治疗^[44]。研究表明,43%~60%的新发CCM相关癫痫的患者能够通过服用抗癫痫药物治愈^[10, 45-46]。临床医生需密切关注此类患者病情变化,及时调整治疗方案。近年来,新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs),如布瓦西坦、唑尼沙胺、拉科酰胺、氨己烯酸等不断问世。尽管新型AEDs在疗效、耐受性、药物相互影响、不良反应等方面有显著优势,但有些问题仍需要注意。有些药物尚未推荐用于单药或初始治疗,仅仅是辅助治疗,其安全性及有效性仍需临床试验进一步证实。同时,关于新型AEDs剂量效应关系、药物间相互作用机制、特殊人群用药等研究较少。在临床应用过程中,需结合患者个体情况,兼顾药物疗效、适应证等因素进行个体化治疗^[47]。

2. 立体定向放射外科治疗: 立体定向放射外科治疗对AVM相关癫痫患者有较好的疗效。Niranjan等^[48]回顾性分析了155例以癫痫为首发症状并接受立体定向放射外科治疗的AVM患者,结果表明,70%的患者接受立体定向放射外科治疗后未再出现癫痫发作,另有15%的患者癫痫发作的频率较前有明显减少。Ironsides等^[49]对27项立体定向放射外科治疗AVM(癫痫发生率35%)的荟萃研究表明,立体定向放射治疗后,73%的患者的癫痫症状得到良好控制,56%的患者未再出现癫痫发作。在259例未再发作癫痫的患者之中,67%的患者可以停用抗癫痫药。立体定向放射外科治疗可作为替代治疗方案用于CCM相关癫痫患者中使用抗癫痫药物治疗效果不佳,但病灶位于重要功能区、脑深部CCM,或存在手术禁忌证以及不愿开颅手术的患者^[44]。一项多中心回顾性研究表明,立体定向放射外科治疗CCM相关癫痫的有效率达73%(53%的患者无癫痫发作,20%的患者癫痫发作次数显著降低)^[50]。何占彪等^[51]的研究表明,立体定向放射外科治疗对CCM相关癫痫的总控制率达到了80.7%。

3. 手术治疗: AVM手术治疗的首要目的是对其出血或再出血的防治,低频的癫痫发作并不能成为AVM的手术指征,而手术治疗在防治AVM相关癫痫方面的作用在几项研究中的得到了证实,45%~80%的AVM相关癫痫患者术后能达到无癫

痫状态^[3]。von der Brölie等^[52]回顾性分析了103例伴有癫痫发作并接受手术切除病灶的AVM患者,结果表明,手术切除后,85%的患者癫痫发作症状得到改善,其中77%的患者达到无癫痫状态。此外,研究发现术后癫痫改善情况受术前癫痫发作症状存在时间影响。86%的散发性癫痫发作的患者在术后能达到无癫痫状态,而对于慢性癫痫和耐药性癫痫的患者,术后无癫痫发作的比例为81%和58%。Cao等^[53]结合术前预测的癫痫高风险区域,改良术中皮层脑电技术快速确定致痫区域,指导软膜下电灼该区域,使AVM术后相关癫痫的控制率从83%提高到91%。由于手术治疗对于控制CCM相关癫痫的有效率与术前癫痫持续时间呈负相关^[54],因此不需患者满足所有难治性癫痫的诊断标准^[55],如患者癫痫症状在单一抗癫痫药物足疗程用药后癫痫症状未得到明显改善,即可考虑手术治疗。Englot等^[56]对31项共1226例CCM相关癫痫患者的荟萃分析表明,75%的患者术后未再出现癫痫发作。根据CCM的致病机制,目前多主张在确保神经功能不受损害的基础上尽可能地清除病灶周围含铁血黄素沉积及胶质增生区。通过术中电生理监测、神经导航及功能磁共振,可以在保护神经功能的同时最大程度地切除病灶,达到治疗癫痫的目的^[57-58]。

从癫痫外科医生的角度来讲,如果耐受两种适当使用的抗癫痫药物,且癫痫持续2年以上仍不能控制,即可称之为难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)。在各种非药物治疗方法中,癫痫外科手术是目前治愈RE的最有效方法^[59]。RE的外科治疗可分为脑叶切除术(局灶性病灶切除术、大脑半球切除术、多脑叶切除术等)及致痫区孤立术(大脑半球切开术、胼胝体切开术、额颞叶孤立术等)。对于CVM此类有明确病灶、且病灶与发作部位起源密切相关时,应首先行局灶性病灶切除术^[59]。

术中电生理监测的应用极大地促进了癫痫外科治疗的进步。皮质脑电图监测(electrocorticography, ECoG)是目前癫痫术中常用的电生理监测方法,主要用于术中确定激活区的范围以指导切除的范围与重点,根据切除后监测到的ECoG结果预测癫痫手术的预后,术中定位皮质功能区及通过电极进行皮质电刺激^[60];同时可与相关术中诱发电位相结合,判定功能区的分布,为术中妥善保护功能区、避免神经功能损伤,实现精准治疗^[61]。

六、总结与展望

癫痫作为CVM的常见临床症状,主要存在于AVM和CCM患者群体中,可由含铁血黄素沉积、

神经胶质细胞增生、局部缺血、血脑屏障破坏及脑网络损伤等因素导致,严重影响患者日常生活工作,为患者带来心理及经济负担。CVM相关癫痫需要成为病例管理中考虑的重要因素。临床医生在CVM诊疗之中,工作重心不仅要放在对出血的防治之中,也需要关注CVM相关癫痫为患者带来的不良影响,并对其采取适当的干预措施。

对AVM患者施行侵入性治疗的首要目的是对其出血或再出血的防治,低频的癫痫发作并不能成为对AVM采取有创治疗的指征。因此,对于发作频率较低的AVM相关癫痫发作可在密切关注患者病情变化的基础上,首先采取抗癫痫药物治疗。而如果AVM患者癫痫发作症状持续进展并严重影响患者生活,或是患者已存在AVM破裂出血,可对其采取手术、立体定向放射外科等相关侵入性治疗。CCM患者出现癫痫首次发作后,因再发概率高,故首次发作后即可采取抗癫痫药物治疗。在单一抗癫痫药物足疗程用药后患者癫痫症状未得到明显改善的情况下,需尽早对患者采取手术治疗。对于难以手术、有手术禁忌或不愿手术的患者,可采用立体定向放射外科治疗。从癫痫外科角度而言,如果CVM患者出现慢性癫痫或难治性癫痫,需采取长程视频脑电检查对可能存在的扩展性致痫皮质区进行定位。同时可采取手术治疗,在保护神经功能不受损伤的基础上,尽可能切除病灶周围包含胶质增生及含铁血黄素沉积的致痫区。

目前针对CVM相关癫痫的研究有限,治疗方案尚存在争议。对于临床诊疗所关注的潜在预测因素需要开展大规模研究以进一步探索,包括能够对其治疗具有指导意义的随机对照研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章且无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计、文献调研与整理以及论文撰写与修订为赵绍智,论文构思与设计、论文修订为铁艳梅

参 考 文 献

- [1] Zafar A, Fiani B, Hadi H, et al. Cerebral vascular malformations and their imaging modalities[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(9): 2407-2421. DOI: 10.1007/s10072-020-04415-4.
- [2] Josephson CB, Rosenow F, Al-Shahi Salman R. Intracranial vascular malformations and epilepsy[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 223-234. DOI: 10.1055/s-0035-1552621.
- [3] Schramm J. Seizures associated with cerebral arteriovenous malformations[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 143: 31-40. DOI: 10.1016/B978-0-444-63640-9.00004-7.
- [4] 赵国光. 癫痫脑网络外科精准治疗的探索[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(41): 3361-3364. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210521-01180.
- [5] Zhao GG. Epilepsy precision treatment towards brain-networks oriented epilepsy surgery[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(41): 3361-3364.
- [6] D'Cruz J, Hefner M, Ledbetter C, et al. Focal epilepsy caused by single cerebral cavernous malformation (CCM) is associated with regional and global resting state functional connectivity (FC) disruption[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102072. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102072.
- [7] Zhang Y, Yan P, Liang F, et al. Predictors of epilepsy presentation in unruptured brain arteriovenous malformations: a quantitative evaluation of location and radiomics features on T2-weighted imaging[J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: e1008-e1015. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.229.
- [8] Zhao S, Zhao Q, Jiao Y, et al. Radiomics analysis for predicting Epilepsy in patients With Unruptured Brain arteriovenous malformations[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 767165. DOI: 10.3389/fneur.2021.767165.
- [9] Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 303-309; discussion 309-311.
- [10] Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, et al. Brain arteriovenous malformations[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15008. DOI: 10.1038/nrdp.2015.8.
- [11] Josephson CB, Leach JP, Duncan R, et al. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study[J]. *Neurology*, 2011, 76(18): 1548-1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182190f37.
- [12] Cox EM, Bambakidis NC, Cohen ML. Pathology of cavernous malformations[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 143: 267-277. DOI: 10.1016/B978-0-444-63640-9.00025-4.
- [13] 何占彪. 脑内海绵状血管瘤继发性癫痫的治疗进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(12): 894-896. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.028.
- [14] Germonpre C, Proesmans S, Bouckaert C, et al. Seizures and interictal epileptiform activity in the rat collagenase model for intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 682036. DOI: 10.3389/fnins.2021.682036.
- [15] Kovács R, Heinemann U, Steinhäuser C. Mechanisms underlying blood-brain barrier dysfunction in brain pathology and epileptogenesis: role of astroglia[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 6: 53-59. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03703.x.
- [16] Fierstra J, Conklin J, Krings T, et al. Impaired perinatal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 100-109. DOI: 10.1093/brain/awq286.
- [17] Li QF, Decker-Rockefeller B, Bajaj A, et al. Activation of ras in the vascular endothelium induces brain vascular malformations and hemorrhagic stroke[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11): 2869-2882. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.08.025.
- [18] Swissa E, Serlin Y, Vazana U, et al. Blood-brain barrier dysfunction in status epilepticus: mechanisms and role in epileptogenesis[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt B): 106285. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.04.038.
- [19] Royer J, Bernhardt BC, Larivière S, et al. Epilepsy and brain network hubs[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 537-550. DOI: 10.1111/epi.17171.

- [19] Sistierson ND, Kokkinos V. Neuromodulation of epilepsy networks[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(3): 459-470. DOI: 10.1016/j.nec.2020.03.009.
- [20] Bernhardt BC, Bernasconi A, Liu M, et al. The spectrum of structural and functional imaging abnormalities in temporal lobe epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(1): 142-153. DOI: 10.1002/ana.24691.
- [21] McDonald CR, Hagler DJ Jr, Ahmadi ME, et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(5): 794-803. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01539.x.
- [22] Larivière S, Rodríguez-Cruces R, Royer J, et al. Network-based atrophy modeling in the common epilepsies: a worldwide ENIGMA study[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(47): eabc6457. DOI: 10.1126/sciadv.abc6457.
- [23] Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 999-1012. DOI: 10.1093/brain/awp028.
- [24] Fox MD. Mapping symptoms to brain networks with the human connectome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2237-2245. DOI: 10.1056/NEJMr1706158.
- [25] Mansouri AM, Germann J, Boutet A, et al. Identification of neural networks preferentially engaged by epileptogenic mass lesions through lesion network mapping analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10989. DOI: 10.1038/s41598-020-67626-x.
- [26] Jiao Y, Lin F, Wu J, et al. Brain arteriovenous malformations supplied by the anterior choroidal artery: treatment outcomes and risk factors for worsened muscle strength after surgical resection[J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 567-574. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.135.
- [27] Wang M, Jiao Y, Zeng C, et al. Chinese cerebrovascular neurosurgery society and Chinese interventional & hybrid operation society, of Chinese stroke association clinical practice guidelines for management of brain arteriovenous malformations in eloquent areas[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 651663. DOI: 10.3389/fneur.2021.651663.
- [28] Jiao Y, Li H, Fu W, et al. Classification of brain arteriovenous malformations located in motor-related areas based on location and anterior choroidal artery feeding[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(3): 441-448. DOI: 10.1136/svn-2020-000591.
- [29] Kang JY, Mintzer S. Driving and epilepsy: a review of important issues[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(9): 80. DOI: 10.1007/s11910-016-0677-y.
- [30] Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2004, 3(1): 15-19. DOI: 10.1249/00149619-200402000-00004.
- [31] Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 101-105. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.02.019.
- [32] Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma[J]. *J Neurosurg*, 1991, 75(5): 709-714. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0709.
- [33] Jiang P, Lv X, Wu Z, et al. Characteristics of brain arteriovenous malformations presenting with seizures without acute or remote hemorrhage[J]. *Neuroradiol J*, 2011, 24(6): 886-888. DOI: 10.1177/197140091102400610.
- [34] Crawford PM, West CR, Chadwick DW, et al. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49(1): 1-10. DOI: 10.1136/jnnp.49.1.1.
- [35] Stapf C, Khaw AV, Sciacca RR, et al. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2664-2669. DOI: 10.1161/01.STR.0000094824.03372.9B.
- [36] Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients[J]. *Neurosurgery*, 1999, 44(6): 1166-1171; discussion 1172-1173.
- [37] Sun Y, Tian RF, Li AM, et al. Unruptured epileptogenic brain arteriovenous malformations[J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(3): 341-346. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.9190-13.1.
- [38] Menzler K, Chen X, Thiel P, et al. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(4): 918-924. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181eb5032.
- [39] Benson JC, Chiu S, Flemming K, et al. MR characteristics of unruptured intracranial arteriovenous malformations associated with seizure as initial clinical presentation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(2): 186-191. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015021.
- [40] Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 203-212. DOI: 10.1002/epi4.12103.
- [41] Drenthen GS, Jansen JFA, Gommer E, et al. Predictive value of functional MRI and EEG in epilepsy diagnosis after a first seizure[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107651. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107651.
- [42] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [43] 周宇, 杨治权. 脑动静脉畸形所致癫痫的治疗进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(4): 443-448. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.022.
Zhou Y, Yang ZQ. Progress in the treatment of epilepsy caused by cerebral arteriovenous malformations[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2020, 47(4): 443-448.
- [44] Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2025-2035. DOI: 10.1111/epi.12402.
- [45] Batra S, Lin D, Recinos PF, et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(12): 659-670. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.177.
- [46] Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, et al. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(5): 888-896; discussion 897. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327881.72964.6E.
- [47] 王栋梁, 宋海栋, 许可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(4): 566-571. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11500.

- Wang DL, Song HD, Xu K, et al. Clinical application of new antiepileptic drugs[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2019, 41(4): 566-571.
- [48] Niranjana A, Kashkoush A, Kano H, et al. Seizure control after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a 25-year experience[J]. *J Neurosurg*, 2018, 131(6): 1763-1772. DOI: 10.3171/2018.7.JNS18304.
- [49] Ironside N, Chen CJ, Ding D, et al. Seizure outcomes after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: 550-562.e3. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.121.
- [50] Régis J, Bartolomei F, Kida Y, et al. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients[J]. *Neurosurgery*, 2000, 47(5): 1091-1097. DOI: 10.1097/00006123-200011000-00013.
- [51] 何占彪, 王睿君, 王宏伟. 伽玛刀治疗癫痫为首发症状的颅内海绵状血管瘤疗效的影响因素[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(5): 291-294. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.05.008.
- [52] von der Brölie C, Simon M, Esche J, et al. Seizure outcomes in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77(5): 762-768. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000919.
- [53] Cao Y, Wang R, Yang L, et al. Bipolar electrocoagulation on cortex after AVMs lesionectomy for seizure control[J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(1): 48-53.
- [54] Casazza M, Broggi G, Franzini A, et al. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome[J]. *Neurosurgery*, 1996, 39(1): 26-32; discussion 32-34. DOI: 10.1097/00006123-199607000-00007.
- [55] 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(6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [56] Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, et al. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1169-1174. DOI: 10.3171/2011.7.JNS11536.
- [57] Jehi LE, Palmieri A, Aryal U, et al. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(1): 55-65. DOI: 10.1007/s00401-014-1294-y
- [58] McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, et al. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2016, 12(1): 39-48. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001033.
- [59] 刘琛俐, 廖祥萍, 刘南海. 难治性癫痫的诊治进展[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2019, 19(99): 129-130. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.99.062.
- Liu CL, Liao XP, Liu NH. Progress in diagnosis and treatment of intractable epilepsy[J]. *World Latest Medicine Information*, 2019, 19(99): 129-130.
- [60] 李晓宇, 赵国光, 凌锋. 神经外科手术中电生理监测的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2011, 8(6): 332-336. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2011.06.013.
- Li XY, Zhao GG, Ling F. Research progress of intraoperative electrophysiological monitoring of neurosurgery[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2011, 8(6): 332-336.
- [61] 王亚雨, 冯帆, 张健, 等. 精准医疗在难治性癫痫外科治疗中的临床应用[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(15): 34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2020.15.016.
- Wang YY, Feng F, Zhang J, et al. Clinical application of precision medicine in surgical treatment of intractable epilepsy[J]. *World Latest Medicine Information*, 2020, 20(15): 34-35.

(收稿日期: 2022-03-18)

(本文编辑: 赵金鑫)