

· 学术交流 ·

头皮脑电高频振荡预测 SeLECTS 首次发作后的 再发风险

车圆圆 黄志新 陈辉 查剑 钟建民 陈勇

330000 南昌, 江西省儿童医院神经内科

通信作者: 陈勇, Email: chen9625@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.10.008

【摘要】目的 探讨头皮脑电图高频振荡(HFOs)在预测伴中央颞区棘波的自限性癫痫(SeLECTS)首次发作后再发风险中的意义。**方法** 回顾性选取2019年6月—2022年6月于江西省儿童医院住院或门诊就诊的114例首次发作的SeLECTS患儿为研究对象,检测其头皮脑电图HFOs,随访6个月,根据癫痫再发与否分为再发组和未再发组,比较两组患儿的HFOs检出率。**结果** 114例SeLECTS患儿首次发作6个月内有42例(36.84%)出现癫痫再发。初诊时脑电图显示,无再发组中7例(9.72%)记录到HFOs,再发组中13例(30.95%)存在HFOs,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.786, P<0.05$)。半年后复查脑电图,无再发组中5例(6.94%)记录到HFOs,再发组中11例(26.19%)存在HFOs,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.144, P<0.05$)。**结论** SeLECTS患儿头皮脑电图检出HFOs可一定程度地提示癫痫首次发作再发率增加,且相对稳定。

【关键词】 癫痫; 脑电图; 高频振荡; 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫

基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(20203679)

Prediction of recurrence risk after the first episode of SeLECTS using high-frequency scalp EEG oscillations

Che Yuanyuan, Huang Zhixin, Chen Hui, Zha Jian, Zhong Jianmin, Chen Yong

Department of Neurology, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330000, China

Corresponding author: Chen Yong, Email: chen9625@163.com

【Abstract】Objective To explore the significance of high-frequency oscillations (HFOs) in scalp electroencephalography in predicting the risk of recurrence of self-limited epilepsy with centro-temporal spikes (SeLECTS) with central temporal spikes after the first seizure. **Methods** A retrospective study was conducted on 114 children with first onset SeLECTS who were admitted or treated in the outpatient department of Jiangxi Children's Hospital from June 2019 to June 2022. Their scalp EEG HFOs were measured and followed up for 6 months. According to whether epilepsy recurs or not, they were divided into a recurrent group and a non-recurrent group, and the detection rate of HFOs in the two groups of children was compared. **Results** Among 114 children with SeELECTS, 42 cases (36.84%) experienced recurrent epilepsy within 6 months of their first seizure. At the initial diagnosis, HFOs were recorded in 7 cases (9.72%) of the non-recurrence group and 13 cases (30.95%) of the recurrence group on the EEG. The difference between the two was statistically significant ($\chi^2=6.786, P<0.05$). Six months later, the EEG was re-examined, HFOs were recorded in 5 cases (6.94%) of the non-recurrence group and 11 cases (26.19%) of the recurrence group. The difference between the two groups was also statistically significant ($\chi^2=8.144, P<0.05$). **Conclusions** The detection of HFOs in scalp electroencephalography of children with SeLECTS can to some extent indicate an increased and relatively stable risk of recurrence of the first seizure.

【Key words】 Epilepsy; Electroencephalogram; High-frequency oscillations; Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes

Fund program: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Plan Project (20203679)

伴中央颞区棘波儿童良性癫痫(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS)是儿童

期常见的癫痫综合征之一,2022年国际抗癫痫联盟的定义将其命名为伴中央颞区棘波的自限性癫

痫(self-limited epilepsy with centro-temporal spikes, SeLECTS)^[1]。其占各种儿童癫痫的14%~25%,预后相对良好^[2]。SeLECTS的抗癫痫治疗目前仍存在争议^[3]。一方面,大多数SeLECTS患儿癫痫发作1~5次,16岁后自然缓解,考虑到药物的不良反应,SeLECTS通常不采用抗癫痫药物治疗。另一方面,研究发现,SeLECTS患儿存在阅读、语言、执行功能及注意力等认知及行为障碍,影响患儿的学业成绩及社会功能^[4]。少数SeLECTS患儿中,其演变成一种不太“良性”的过程,称为非典型SeLECTS,这些患儿癫痫发作频率高,可能出现认知问题,往往需要抗癫痫药物控制癫痫发作。如何早期识别预后可能不良的SeLECTS,及早期开始抗癫痫治疗,从而改善患儿的认知和学习,目前尚不明确^[5]。

高频振荡(high frequency oscillations, HFOs)是指频率在80~500 Hz的自发脑电活动,通常可被颅内电极记录到。HFOs最初主要应用于癫痫手术术前评估,目前研究表明,头皮脑电图(electroencephalography, EEG)也能够记录到HFOs,可用于评估癫痫发作的严重程度和治疗效果^[6]。本研究通过探索头皮脑电HFOs与SeLECTS患儿首次发作后再发的关联,评估头皮EEG HFOs预测SeLECTS再发的价值,为首次发作的SeLECTS患儿的治疗决策提供依据。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性研究,选取2019年6月—2022年6月于江西省儿童医院住院或门诊就诊的首次发作的SeLECTS患儿为研究对象。纳入标准:(1)符合1989年国际抗癫痫联盟BECTS的诊断标准^[7];(2)视频脑电图(video EEG, VEEG)检查至少包含1个完整非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM sleep);(3)首次癫痫发作,未经过抗癫痫治疗。排除标准:(1)入组前合并全身其他严重器质性疾病;(2)依从性差不能完成临床试验;(3)随访过程中诊断为其他癫痫综合征,或接受药物等治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理审查批件号:JXSETYY-YXKY-20200045),患儿监护人均签署知情同意书。

2. 脑电图记录与分析:(1)头皮EEG数据采集。分别在初诊时和发病半年后进行VEEG监测。所有患儿均采用全数字化视频脑电监测仪(EEG-1200,日本光电公司)进行3 h或12 h的19导VEEG监测,采用国际标准10~20系统^[8],采样频率为1 000 Hz。所有患儿剥夺睡眠以保证自然入睡,记录至少1个完整NREM期睡眠,持续30~60 min。(2)EEG数据

分析。分析所采集患儿EEG的背景活动、睡眠波形、睡眠周期以及间期放电特点,其中间期放电特点包括放电时状态(清醒、睡眠、醒睡均有)、放电具体位置、放电侧别(左侧、右侧、双侧)、放电有无泛化、NREM期棘慢波指数(spike and wave index, SWI)等。分析HFOs时,首先,对于每一份EEG记录,人工选取持续5 min以上存在睡眠纺锤波和低肌电活动的连续EEG片段,作为备选分析数据;然后,从中随机选取无肌电伪差的60 s进行分析。两名专业神经电生理人员分析EEG资料,同时对每一份棘波和HFOs的标记达成共识。EEG分析导联方式选择平均导联。棘波分析采用的参数:走纸速度10 s/页,敏感度10~20 μ V/mm,低频滤波0.53 Hz,高频滤波70 Hz。标记HFOs需调整参数:走纸速度1~2 s/页,敏感度3~5 μ V/mm,低频滤波80 Hz,高频滤波500 Hz。滤波后,连续出现4个及以上波形及频率(80 Hz以上)均匀、波幅明显突出于背景波的振荡HFOs^[9]。HFOs在5 min的备选分析数据中应至少出现2次,以确保60 s分析EEG资料中能标记出重复性较好的振荡波,减少假阳性,并计算与棘波复合HFOs的出现率(个数/60 s)。

3. 随访及患儿一般资料收集:24周后通过门诊复诊或电话对患儿进行随访,记录癫痫再发情况,根据再发情况与否分为再发组和未再发组。收集患儿一般资料,包括年龄、性别、起病年龄。

4. 统计学方法:采用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理,采用Shapiro-Wilk检验计量资料的正常性,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患儿一般资料及临床资料:符合入组标准的SeLECTS首次发作患儿共114例,其中男73例(64.04%),女41例(35.96%);首次发作6个月内出现癫痫再发42例(36.84%),起病年龄3~11(6.67 \pm 2.21)岁。两组患儿的性别、起病年龄比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

114例患儿中,98例(85.96%)发作持续时间在5 min以内,16例(14.04%)发作持续时间 > 5 min;62例(54.39%)为局灶性发作,40例(35.09%)为局灶继发全面性发作,12例(10.52%)为全面性发作。111例患儿(93.86%)仅睡眠期发作,醒睡均有发作仅7例(7.14%)。

表1 再发组与无再发组 SeLECTS 患儿一般资料比较

组别	例数	性别 [例(%)]		起病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
再发组	42	28(66.67)	14(33.33)	5.88 ± 1.82
无再发组	72	45(62.50)	27(37.50)	7.13 ± 2.30
χ^2/t 值		0.200		1.960
P 值		0.655		0.053

注: SeLECTS 伴中央颞区棘波的自限性癫痫

2. 患儿脑电图资料: 114 例患儿清醒期背景活动及睡眠周期、睡眠期波形均在正常范围。间期放电位于中央、顶、颞区, 双侧放电 50 例(43.86%), 单侧 4 例(56.14%), 其中左侧 34 例(29.82%), 右侧 30 例(26.32%)。19 例(16.67%) 患儿放电仅出现在睡眠期, 95 例(83.33%) 醒睡各期均有放电。放电较局限者 69 例(60.53%), 放电泛化至广泛的患儿 45 例(39.47%)。NREM 期 SWI ≥ 50% 的患儿 22 例(19.30%), SWI < 50% 的患儿 92 例(80.70%)。再发组初诊时和半年后的 HFOs 检出率均高于无再发组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

初诊时, 20 例(17.54%) 患儿的 EEG 记录到 179 个 HFOs, 见图 1, 平均出现率为 8.95/min(1 ~ 18/min), 其中再发组平均出现率为 11.15/min(2 ~ 8/min), 无再发组为 4.86/min(1 ~ 3/min); 179 个 HFOs 中, 复合于棘波者 149 个(83.24%), 独立于棘波外 30 个(16.76%)。发病半年后复查 EEG, 16 例(14.04%) 记录到 124 个 HFOs, 平均出现率为 7.75/min(1 ~ 5/min), 其中再发组平均出现率为 9.55/min(1 ~ 10/min), 无再发组为 3.80/min(1 ~ 5/min); 124 个 HFOs 中, 复合于棘波者 105 个(84.68%), 独立于棘波外 19 个(15.32%)。初诊时 EEG 的 HFOs 检出率方面, 再发组

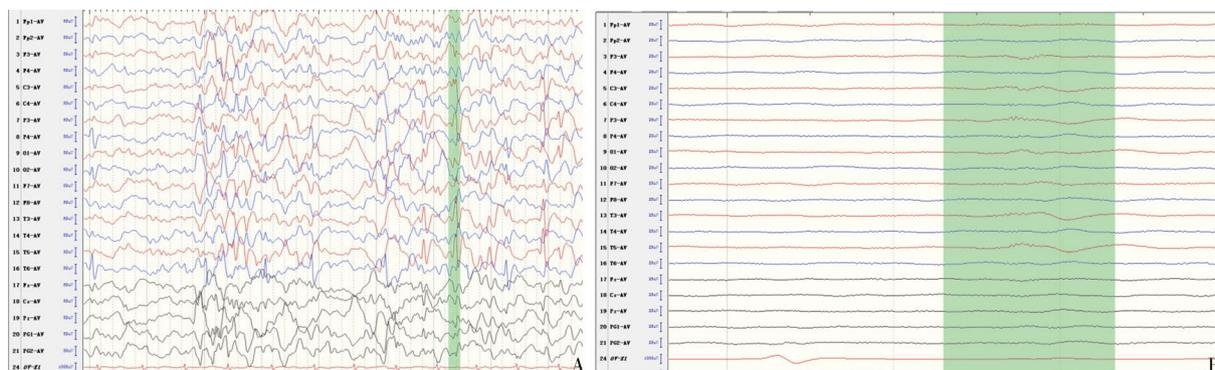
表2 再发组与无再发组 SeLECTS 患儿脑电图 HFOs 检出情况比较 [例(%)]

组别	例数	初诊时脑电图 HFOs 检出		半年后脑电图 HFOs 检出	
		有	无	有	无
再发组	42	13(30.95)	29(69.05)	11(26.19)	31(73.81)
无再发组	72	7(9.72)	65(90.28)	5(6.94)	67(93.06)
χ^2 值		6.786		8.144	
P 值		0.004		0.004	

注: SeLECTS 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; HFOs 高频振荡

为 11.15/min, 无再发组为 4.86/min; 发病半年后复查 EEG, 再发组的 HFOs 检出率为 9.55/min, 无再发组为 3.80/min。

讨论 虽然 BECTS 这种癫痫综合征的名字和最初的描述表明这是一种良性疾病, 但现有确凿证据表明, 部分患儿存在神经心理障碍、认知和学习问题^[5]。2017 年 ILAE 癫痫综合征命名小组将 BECTS 改名为儿童自限性癫痫伴中央颞区棘波 (childhood self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, ECTS), 2022 年 ILAE 又更名为 SeLECTS。SeLECTS 男性多见, 起病高峰年龄为 7 ~ 10 岁; 发作与睡眠相关, 多以局灶性发作为主。Rolandic 区为其特征性放电部位, 但特异性差^[10]。本研究中患儿临床及脑电图特征均相符。虽然 10% ~ 20% 的 SeLECTS 患儿终生仅有一次发作, 但是有研究者认为, 鉴于在 6 个月内癫痫再发率高达 67%, 患儿在首次出现癫痫发作时就应该接受治疗, 使用 AEDs 治疗可以降低单次不明原因癫痫发作后再发的风险^[11]。本研究结果显示, SeLECTS 患儿首次发作 6 个月内 36.84% 出现癫痫再发。



注: 图 A 为常规导联设置(平均导联)记录 NREM II 期脑电图, 可见双侧 Rolandic 区棘慢波; 图 B 为特殊滤波设置(走纸速度 1 s/页, 灵敏度 5 μ V/mm, 低频滤波 80 Hz, 高频滤波 200 Hz)后观察到的 HFOs; HFOs 高频振荡; NREM II 非快速眼动睡眠 2 期; Rolandic 区 中央、顶区和(或)中后颞区; SeLECTS 伴中央颞区棘波的自限性癫痫

图1 SeLECTS 患儿头皮脑电图检出 HFOs

早期预测 SeLECTS 再发, 识别预后可能不良的 SeLECTS, 可以及早开始抗癫痫治疗以改善患儿的认知和学习。HFOs 的数量被认为是癫痫疾病活动的一种指标^[12], 由于儿童颅骨的传导性高于成人, 儿童 EEG 中记录到 HFOs 的数量远高于成人。Kobayashi 等^[13]的研究发现, SeLECTS 患儿的脑电图棘波放电可以叠加有 HFOs, 且有 HFOs 的患儿的癫痫活动更活跃。本研究中, 无论初诊时还是半年后复查脑电图中, 再发组检出更高的 HFOs, 与上述研究结果相符。Qian 等^[14]的研究发现, 非典型 SeLECTS 中 HFOs 的比例和频率较 SeLECTS 更为普遍, 且甲基强的松龙治疗后 HFOs 减少较棘波减少更显著, 提示 HFOs 一定程度地反映了非典型的 SeLECTS 患儿癫痫的严重程度。van Klink 等^[15]针对 Rolandic 区棘波的儿童 EEG 研究显示, HFOs 数目与癫痫发作次数呈正相关, HFOs > 2 个是癫痫发作的预测因子, > 5 个可预测良性病程与非典型癫痫和症状性癫痫的差异, 敏感度为 63%, 特异性为 100%。头皮脑电图中复合于 Rolandic 区棘波上的 HFOs 可预测 Rolandic 区癫痫的严重程度。Rolandic 区棘波上缺乏 HFOs 复合, 可能为预后良好的癫痫; Rolandic 区棘波上存在 HFOs 复合, 则可能较传统的 Rolandic 区癫痫出现更多发作, 并可能需要药物治疗。本研究中, 初诊时 EEG 和发病半年后复查 EEG 的 HFOs 检出者中, 再发组的平均每分钟出现率均较无再发组高出 1 倍多, 与上述研究结论相似。Zhang 等^[16]的研究发现, 在 61 例 SeLECTS 患者中, 8 例患者 (15.1%) 存在 HFOs, 这些患者在算术计算、执行功能、词汇理解、视觉感知、声音感知、空间记忆能力和反应能力方面的表现较 HFOs 阴性患者更差, 提示 HFOs 与认知缺陷的高风险相关。Kramer 等^[17]前瞻性评估了 27 例 SeLECTS 患儿和 17 例健康对照儿童的 HFOs, 比较了癫痫患儿和健康对照组之间的 HFOs 检出率以及癫痫患儿在疾病活跃期 (为癫痫发作后 1 年内) 和持续无癫痫发作期 (> 1 年无癫痫发作) 之间的 HFOs 检出率, 结果显示, 与健康对照组或无活动性癫痫发作的癫痫患者相比, 活动性癫痫患者的 HFOs 检出率更高, 提示 HFOs 可作为一种特定的非侵入性生物标志物, 用于评估 SeLECTS 癫痫发作的风险。本研究结果显示, 初诊脑电图监测记录 HFOs, 无再发组与再发组比较差异有统计学意义; 半年后复查脑电图时两者差

异仍有统计学意义, 表明头皮脑电图检测到 HFOs 是 SeLECTS 患者癫痫首次发作后再发的高危因素, 且相对恒定, 可作为预测癫痫再发的指标之一。但本研究随访时间较短, 后期临床发作情况、用药种类和疗效以及预后均未纳入分析, 需长期观察, 进行更长远的前瞻性研究, 才具有更好的说服力。

综上所述, SeLECTS 患儿头皮 EEG 的 HFOs 与疾病严重程度之间可能存在关联, 头皮 EEG 的 HFOs 有望作为指导 SeLECTS 患儿临床用药及预测癫痫再发风险的生物标志物。尽管 HFOs 应用前景广阔, 但头皮 EEG 的 HFOs 的分析并不是一种常规的检查程序, 且大多数研究样本量相对较小, 对许多方面的了解尚不透彻, 广泛应用于临床前尚需进行大规模的多中心前瞻性研究。

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 文章构思与撰写为车圆圆, 资料收集与整理为车圆圆、黄志新、陈辉、查剑, 选题设计与论文修改为钟建民、陈勇

参 考 文 献

- [1] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442. DOI: 10.1111/epi.17241.
- [2] Dryżałowski P, Józwiak S, Franckiewicz M, et al. Benign epilepsy with centrotemporal spikes: current concepts of diagnosis and treatment[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52(6): 677-689. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.08.010.
- [3] Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.018.
- [4] Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, et al. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 85-91. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.01.041.
- [5] Parisi P, Paolino MC, Raucci U, et al. "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): how to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 165-169. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.001.
- [6] Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, et al. High-frequency oscillations: the state of clinical research[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1316-1329. DOI: 10.1111/epi.13829.
- [7] Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- [8] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 326-335.

- [9] Andrade-Valenca LP, 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228bee2.
- [10] Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(10): 1673-1685. DOI: 10.1111/epi.13865.
- [11] 束明珠, 石祺, 王小珊. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 335-339. DOI: 10.7507/2096-0247.20210054.
- [12] Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy[J]. *Neurology*, 2009, 72(11): 979-986. DOI: 10.1212/01.wnl.0000344402.20334.81.
- [13] Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, et al. High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1812-1819. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03169.x.
- [14] Qian P, Li H, Xue J, et al. Scalp-recorded high-frequency oscillations in atypical benign partial epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(10): 3306-3313. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.07.013.
- [15] van Klink NE, van't Klooster MA, Leijten FS, et al. Ripples on rolandic spikes: a marker of epilepsy severity[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1179-1189. DOI: 10.1111/epi.13423.
- [16] Zhang J, Yang H, Wu D, et al. Electroencephalographic abnormalities are correlated with cognitive deficits in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical study of 61 cases[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 106: 107012. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107012.
- [17] Kramer MA, Ostrowski LM, Song DY, et al. Scalp recorded spike ripples predict seizure risk in childhood epilepsy better than spikes[J]. *Brain*, 2019, 142(5): 1296-1309. DOI: 10.1093/brain/awz059.

(收稿日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2024年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160