

长程视频脑电图监测癫痫患者发作间期痫样放电的时段分析

吴 菡^{1,2}, 王钟瑾¹, 明文杰¹, 王 爽¹, 丁美萍¹
1. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科癫痫中心, 浙江 杭州 310009
2. 浙江省新华医院脑电图室, 浙江 杭州 310005

[摘要] **目的:**优化长程视频脑电图(VEEG)对癫痫患者发作间期痫样放电(IED)的监测时段。**方法:**回顾性分析了346例(349例次)不同就诊目的、不同清醒睡眠状态、不同MRI检查结果的癫痫患者采用VEEG在不同时段检出IED的累计百分率。其中明确诊断就诊164例(165例次),癫痫术前评估124例(124例次),调整抗癫痫药物治疗方案58例(60例次);MRI有确定或很可能的责任病灶98例(98例次),MRI无特异性变化和无异常发现173例(174例次)。**结果:**在346例(349例次)患者中231例次在24 h内记录到IED,以明确诊断或调整药物为就诊目的的患者记录到IED的比例均低于术前评估的患者。24 h内记录到IED的累计百分率在8 h内逐渐增至59.0%,随后趋向稳定;46.8%的癫痫患者记录到IED包括睡眠状态,并主要发生在非快速眼动睡眠Ⅱ期;MRI异常患者在各时间段出现IED的累计百分率均最高,8 h达到83.7%,之后趋向稳定。**结论:**一段至少包括浅睡期的8 h VEEG对于记录到IED可能是足够的,IED更容易在难治性癫痫和MRI有异常的患者中记录到。



[关键词] 癫痫/诊断;癫痫/病理生理学;脑电描记术/仪器和设备;磁共振成像;电生理学;睡眠期;回顾性研究
[中图分类号] R742.1; R741.044 **[文献标志码]** A

Monitoring time of interictal epileptiform discharges by long-term video EEG in patients with epilepsy

WU Han^{1,2}, WANG Zhongjin¹, MING Wenjie¹, WANG Shuang¹, DING Meiping¹
(1. Epilepsy Center, Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. EEG Laboratory, Xinhua Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310005, China)
Corresponding author: WANG Zhongjin, E-mail: arjone@126.com, http://orcid.org/0000-0001-5082-3193

收稿日期:2016-10-02 接受日期:2017-02-10
基金项目:浙江省医药卫生科研计划(2013KYB131)
第一作者:吴 菡(1982—),女,硕士,主管技师,主要从事脑电图、经颅多普勒工作;E-mail: 176063842@qq.com; http://orcid.org/0000-0001-7233-637X
通讯作者:王钟瑾(1974—),女,硕士,副主任技师,主要从事脑电生理学研究;E-mail: arjone@126.com; http://orcid.org/0000-0001-5082-3193

[Abstract] **Objective:** To optimize the monitoring time of interictal epileptiform discharges (IED) in patients with epilepsy by long-term video electroencephalogram (VEEG). **Methods:** The cumulative percentages of IED detected by VEEG in 346 epilepsy patients (349 times) with different purposes, different waking sleep states and different MRI findings were retrospectively analyzed. According to the purposes, there were 164 patients (165 times) for clarifying diagnosis, 124 patients (124 times) for preoperative evaluation and 58 patients (60 times) for adjustment of medications. According to MRI results, there were responsible lesions in 98 patients (98 times) and no responsible lesions in 173 patients (174 times). **Results:** Among 346 patients (349 times), IED was detected within 24 h in 231 patients (times). The percentage of detection in patients with purpose of preoperative evaluation was higher than those with purpose of diagnosis and medication adjustment. The detection of LED was gradually increased in first 8 h with 59.0%, then stably in 24 h. 46.8% IED was recorded during sleep time, particularly in the second stage of sleep. The cumulative percentage of IED in patients with abnormal MRI findings was higher in all periods. It reached 83.7% within 8 h, and then tended to be stable. **Conclusion:** The study shows that LED should be monitored by VEEG at least 8 hours and should include the second stage of sleep in patients with epilepsy. Patients with refractory epilepsy and with abnormal lesions on MRI should record IED more frequently.

[Key words] Epilepsy/diagnosis; Epilepsy/physiopathology; Electroencephalography/instrumentation; Magnetic resonance imaging; Electrophysiology; Sleep stages; Retrospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017,46(1):30-35.]

癫痫是一种发作性疾病,由于放电起源部位及异常波在脑内扩散方式不同,可呈现多种临床发作形式。不同类型癫痫的治疗及预后不同,因此,癫痫的正确诊断和分型非常关键。发作间期痫样放电(interictal epileptiform discharge, IED)的出现有助于癫痫的分类及致痫区定位,但其检出率受检测方法的影响较大。有研究显示,癫痫患者首次常规脑电图发现 IED 的比例仅为 29%~55%^[1]。对于常规脑电图结果正常的患者,可进一步做动态脑电图或长程视频脑电图(video-electroencephalogram, VEEG)检查。其中,VEEG 记录时间长,记录质量较好,同步录像监测提供了发作时同步的临床及脑电信息,可以用于判断发作间期异常和发作期的脑电图变化,确定发作性质,且能确定脑电改变与临床发作的关系,有助于定位诊断。国内外有不少 VEEG 应用于癫痫发作期研究,而针对发作间期放电的研究较少,且样本量不大。Narayanan 等^[2]通过 46 例癫痫患者 VEEG 监测首个放电潜伏期的研究结

果显示,89% 的患者在 24 h 内出现痫样放电,因此认为除非为了捕捉到癫痫发作,否则更长的记录时间意义不大。文秀雄等^[3]建议在临床常规行 16 h VEEG 监测,时间由 16:00 至次日 8:00,从而可以记录到较长的清醒期、完整的睡眠期及早上觉醒期的脑电图,信息较为全面。本文通过分析一组较大样本量的 VEEG 资料,探讨如何在确保检查效果的同时适当缩短检查时间,希望进一步优化 VEEG 记录时长以及时间段。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2012 年 3 月至 2013 年 9 月浙江大学医学院附属第二医院癫痫中心有完整 VEEG 资料的 346 例癫痫患者的临床资料、VEEG 和 MRI 检测结果。其中,男性 166 例,女性 180 例,年龄 3~70 岁(年龄中位数 24 岁),病程 0.02~528 个月(病程中位数 72 个月)。癫痫的诊断根据癫痫发作分类的国际指南以及癫痫和癫痫综合征的国际分

类^[4]。346例患者中,为明确诊断而进行VEEG检测者164例(47.4%,多为非难治性癫痫),为术前评估而进行VEEG检测者124例(35.8%,多为难治性癫痫),为调整用药而进行VEEG检测者58例(16.8%);有MRI资料271例(占78.3%),其中MRI阳性98例,MRI阴性173例,75例患者无MRI资料。为明确诊断而进行VEEG检测的患者中,有一例进行过两次VEEG检测;为调整用药而进行VEEG检测的患者中,有一例进行过三次VEEG检测,均纳入统计分析,遂VEEG检测共计349例次。

1.2 仪器

32/128通道双视频、音频脑电图仪(美国Nicolet公司)及32/128通道580-XL2128视频脑电图检测分析系统/数字化癫痫定位系统(美国Bio-logic公司)。Signa EXCITE HD 3.0 T磁共振仪(美国GE公司)。

1.3 VEEG系统监测癫痫患者发作间期痫样放电

根据国际10/20系统放置头皮电极,必要时使用加密电极或蝶骨电极,常规行过度换气和闪光刺激诱发试验。所有患者在记录过程中有自然睡眠的脑电图,一般包括清醒、睡眠和觉醒后的脑电图,且至少有一个完整的睡眠周期^[1]。睡眠周期分为快速眼动睡眠(REM期)和非快速眼动睡眠(NREM期)。NREM I期即入睡期,出现顶尖波;NREM II期即浅睡期,出现睡眠纺锤、K-综合波;NREM III、IV期分别为中睡期及深睡期。通过两个摄像头对患者进行持续日夜视频监测,患者及家属对于任何可疑事件可随时按发作警报按钮。所有患者接受至少24 h以上的连续VEEG记录,按时间段分别计算20 min、40 min、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h和24 h出现首个IED的患者例次累计百分率。入院诊断明确或调整用药的患者至少监测24 h,如第一天未记录到典型的事件而患者平时的发作频率很高,则在征得患者同意后延长监测时间;接受术前评估的患者往往需要监测1~14 d以观察到足够数量的临床发作(至少监测到三至五次典型的临床发作)。

1.4 MRI检查

对于常规门诊(本院或外院)脑部MRI检测结果为正常或非特异性异常的患者,使用3.0T的MRI行癫痫特定序列扫描(高分辨磁共振特殊成像),这些特殊的扫描一般要求高场强(3.0T)、薄

扫描层厚(2.0 mm)、高像素,并同时包括T1、T2、FLAIR相以及三维容积采集序列(three-dimensional volume acquisition sequences)等多个序列。针对不同病变性质,还可以选择特定的成像方向,如怀疑海马硬化者可采用与海马长轴垂直的冠状位的薄层扫描,包括冠状位的T1反转相、FLAIR相等;而考虑皮质发育不良者,最好选用包括至少两个垂直交叉方向的FLAIR和T2相扫描,或者三维成像。常规MRI结果由普通放射科医师判读和与癫痫中心有着密切联系的富有经验的放射科医师(“专家”)判读,而癫痫系列扫描结果仅由“专家”判读。所用线圈为8通道标准头部线圈,扫描时患者用泡沫垫塞住头部与线圈的间隙,防止头动距离过大。根据MRI结果分为MRI阳性组(确定或很可能的责任病灶)和MRI阴性组(无特异性变化和无异常发现,如脑萎缩、VR间隙增宽等非责任性病灶)。

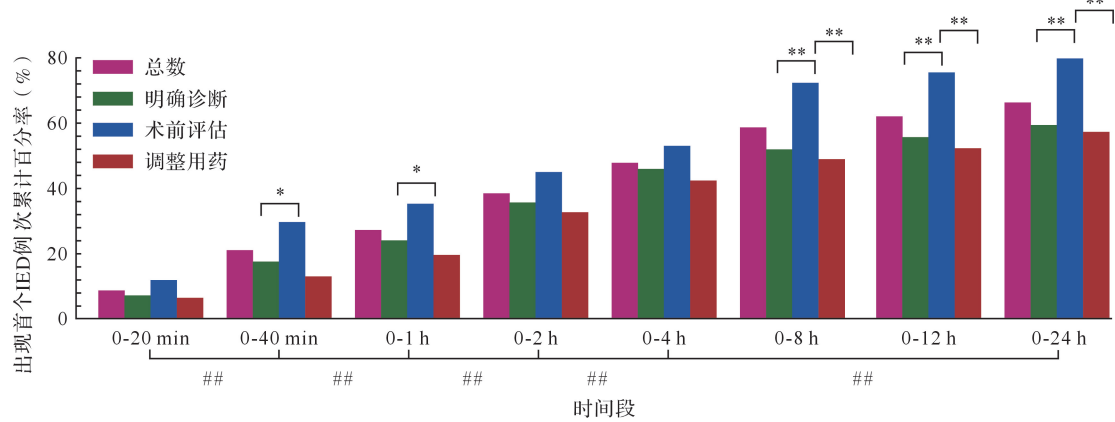
1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计数资料采用例次数(百分率)表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,两组之间的比较检验水准用Bonferroni法进行校正, P 值与调整以后的检验水准 α' 比较。 k 个样本间,任两组进行比较时, $\alpha' = \alpha/[k(k-1)/2]$;在 k 个样本中,指定对照组与其余各组比较时, $\alpha' = \alpha/k-1$ ^[5]。计量资料(年龄、病程)呈非正态分布,采用中位数表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同就诊目的患者24 h内出现首个IED的累计百分率比较

24 h内,349例次VEEG检测中,共有231例次(66.2%)记录到IED;在最初的20 min内,首个IED检出率为8.9%(31/349)。其中,为明确诊断而进行VEEG检测患者中,98例次(59.4%,98/165)记录到IED;为调整用药而进行VEEG检测的患者中,34例次(56.7%,34/60)记录到IED;为术前评估而进行VEEG检测的患者中,99例次(79.8%,99/124)记录到IED。同一时间段内,为术前评估而进行VEEG检测的患者IED的检出率高于其他两类患者;0~8 h首个IED累计检出率稳步增长,8 h后增长趋于平缓。各类患者在不同时间段出现首个IED的累计百分率见图1。



与术前评估比较, $k=3$,校正检验水准 $\alpha'=0.0167$ 和 $\alpha'=0.003$, $*P<0.0167$, $**P<0.003$;其他时间段分别与0-24 h比较, $k=8$,校正检验水准 $\alpha'=0.007$ 和 $\alpha'=0.001$, $^{##}P<0.001$.

图1 不同就诊目的患者不同时间段出现首个 IED 累计百分率比较

Figure 1 Cumulative percentage of patients with different purpose showing the first epileptiform discharge

前8 h,0-20 min、0-40 min、0-1 h、0-2 h及0-4 h分别与0-24 h比较,首个 IED 检出率差异均有统计学意义($P<0.003$),而0-8 h及0-12 h分别与0-24 h比较,则差异无统计学意义($P>0.005$),说明8 h后 IED 的检出率增加不明显。同时,0-4 h和8-12 h分别与4-8 h IED 检出率差异有统计学意义($P<0.0250$);而4-8 h与8-12 h IED 检出率差异无统计学意义($P>0.0250$),进一步说明了8 h是个分水岭。以上结果表明,连续监测8 h VEEG 对于记录到首个 IED 是个有意义的时间段,术前评估患者更明显。

2.2 不同 MRI 表现的患者出现首个 IED 的累计百分率比较

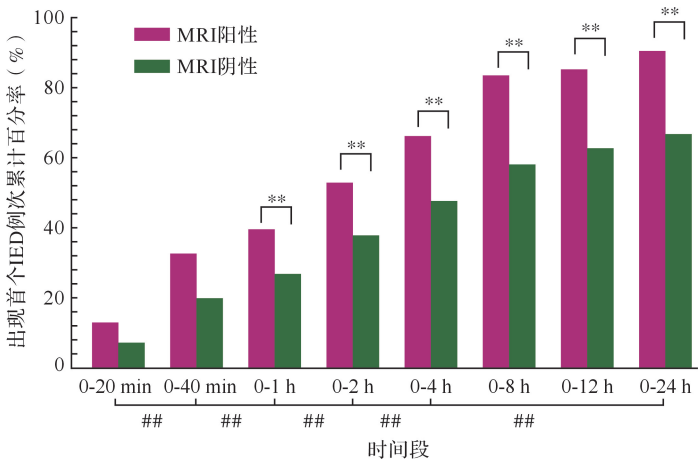
MRI 阳性与阴性患者在不同时间段出现首个 IED 的累计百分率如图2所示。24 h内,MRI 阳性的患者中共检测到 IED 89 例次,检出率为90.8% (89/98);MRI 阴性的患者中共检测到 IED 118 例次,检出率为67.8% (118/174)。0-8 h 首个 IED 累计检出率稳步增长,8 h后增长趋于平缓。提示 MRI 阳性较阴性患者发作间期 IED 检出增多。

前8 h,MRI 阳性患者和阴性患者0-20 min、0-40 min、0-1 h、0-2 h、0-4 h分别与0-24 h比较,首个

IED 检出率差异均有统计学意义($P<0.001$),0-8 h和0-12 h分别与0-24 h比较, $k=3$,校正检验水准 $\alpha'=0.025$ 和 $\alpha'=0.005$,首个 IED 检出率差异无统计学意义($P>0.025$),说明8 h后 IED 的检出率增加不明显。以上结果表明,无论是 MRI 阳性还是阴性患者,连续监测8 h VEEG 对于记录到 IED 均是有意义的时间段。

2.3 24 h内清醒与睡眠状态中出现首个 IED 的累计百分率比较

在24 h内没有在 NREM III、IV期及 REM 期



MRI 阳性与 MRI 阴性比较, $k=2$,校正检验水准 $\alpha'=0.05$ 和 $\alpha'=0.01$, $*P<0.05$, $**P<0.01$;其他时间段与0-24 h分别比较, $k=8$,校正检验水准 $\alpha'=0.007$ 和 $\alpha'=0.001$, $^{##}P<0.001$.

图2 MRI 阳性和阴性患者不同时间段首个 IED 累计百分率比较

Figure 2 Cumulative percentage of the patients with head MRI (±) showing the first epileptiform discharge

记录到首个 IED。记录到首个 IED 的 231 例次中,108 例次(46.8%)出现在睡眠状态,其中 92 例次(39.7%)的首个 IED 出现在 NREM II 期。清醒>睡眠 II 期>睡眠 I 期,三者两两比较, $k=3$,校正检验水准 $\alpha'=0.0167$ 和 $\alpha'=0.003$,首个 IED 检出率差异均有统计学意义($P<0.003$)。IED 在睡眠状态下多见于浅睡期即 NREM II 期。

3 讨论

虽然对于癫痫患者做 EEG 检查所需时间的研究有不少,但大多针对普通脑电图和动态脑电图。VEEG 是目前癫痫诊断和治疗中不可或缺的检查设备,相较于普通脑电图优势明显,通过录像可以监测到发作,尤其是夜间发作,且能鉴别干扰,为临床医师提供更有帮助的诊断信息。许多患者未能完全接受 VEEG 检查,监测时间长及费用高是其中两个最主要的原因。癫痫在儿童人群有更高的发病率,但幼儿不能配合长时间监测而出现哭闹和躁动,增加了干扰,依从性较差;同时剥夺睡眠又相对难以耐受,而过短的时间(尤其是<3 h)的监测则容易导致漏诊,因此,较短而高效的 VEEG 监测时长在临床应用上可操作性和可行性相对更强一些。目前,对于 VEEG 的最佳监测时长尚无明确标准,现有的关于 VEEG 检测时长的研究通过分析癫痫发作类型和综合征类型方面居多,按时间段讨论的很少,本研究希望在 VEEG 监测记录到 IED 的前提下,寻找一个相对合适的监测时程,包括时长和时间段的选择,达到诊断和判断疗效的目的。

IED 的检出率受到很多因素的影响,包括年龄、清醒/睡眠状态、发作类型、抗癫痫药物等^[1]。本文分析了不同就诊目的、睡眠周期以及 MRI 结果患者的 IED 检出率,总体上,66.2% 的患者在 24 h 内记录到 IED,这个数据与 Ebersole 等^[6]的报道一致,而与 Narayanan 等^[2]报道的 89% 有一定差距,原因可能是本研究纳入的癫痫患者有部分为疑诊为癫痫而并未确诊的,且有部分癫痫患者是症状好转来调整用药的,与文献^[6]中 100 例癫痫患者的纳入标准基本一致,而文献^[2]中的 46 例患者均有明确的癫痫发作病史,其中 43 例在监测期间减药或者停药,样本总量也相对较小。我们研究中,不同就诊目的患者首个 IED 的累计检出率在 8 h 即达到较高比例,术前评估的

患者尤著。因为以明确诊断为就诊目的患者一般系非难治性癫痫,明确是否为癫痫或进一步诊断癫痫类型的,记录到 IED 的比例不高尚合理。调整用药患者除了少部分是控制不佳、MRI 无明确责任病灶者,大部分都是症状明显好转者,因此检出率不高尚合理。而术前评估的患者多为经正规系统有效的药物治疗后,癫痫发作仍难控制的难治性癫痫患者,该类患者脑组织常存在器质性病变,病因学分类大多为症状性癫痫,VEEG 显示 IED 呈局灶性或多灶性,IED 出现更为频繁。本研究 MRI 阳性即有责任病灶者,大多为确诊为部分性癫痫的患者,病因、病史与发作形式密切相关,有脑组织形态或结构异常:主要为胶质增生、软化灶、血管畸形、癫痫相关颅内肿瘤等。任何器质性或功能性脑病变导致神经膜电位不稳定的情况都可能出现癫痫样放电^[1]。有学者认为,无论任何因素引发的癫痫,均可使相当一部分神经元失去其正常的功能,在大脑的整合功能下,经过某种特殊的传导通路,诱导对侧的神经元过度兴奋和细胞膜的超极化引起痫样放电^[7]。而 MRI 阴性即无明确责任病灶的患者多为隐源性癫痫和特发性癫痫,因此,MRI 有责任病灶患者记录到 IED 的比例较高。

关于 VEEG 检测时长,本研究无论是 MRI 阳性还是阴性患者,连续监测 8 h VEEG 对于记录到 IED 均是个有意义的时间点,与就诊目的的分析一致。

相对于其他文献中提出的 24 h^[2]、16 h^[3],本文分析结果显示,在 8 h 时长,患者耐受性和依从性相对更好一些,且针对人群包括了确诊和疑诊为癫痫的患者,与临床实际情况更相符一些,实用性更强。

对于 VEEG 监测时间段来说,睡眠阶段记录到 IED 很重要,不少相关文献报道痫样放电的检出率睡眠期高于清醒期,究其原因可能为某些癫痫患者的异常电活动可在睡眠时激活或增多,如儿童良性部分性癫痫、额叶癫痫、颞叶癫痫等^[1];部分研究为提高 IED 检出率会嘱患者在监测前一日少睡或禁睡,或针对性地做一些睡眠诱发,对夜间发作者仅行夜间监测。我们研究的目的主要为了监测到首个 IED,清醒期和睡眠 II 期的检出率相当,原因可能为纳入本研究的住院患者都采取自然睡眠,一般不采用剥夺睡眠及减药撤药等

人为干预,在 13:00 至 14:00 时点前后准备开始 VEEG 记录,有些在午后就入睡,但有些直到深夜都没有持续的睡眠。本研究评估记录到首个 IED 的时间从监测起始开始而不是从睡眠开始,如果在接近睡眠开始的时候记录,首个 IED 在睡眠中发现的比例可能会更高。部分症状好转来减药的患者由于抗癫痫药物治疗首先减少睡眠期放电,清醒期脑电改善可能出现较晚。本研究中睡眠状态的 IED 检出率 NREM II 期高于 NREM I 期。近年来文献报道,异常放电多见于浅睡期,深睡期反而抑制原有癫痫波的发放^[8-9],这与我们的研究结论相符。究其原因可能是 NREM I、II 期相关大脑皮质及脑干的中枢兴奋性增高,而抑制作用降低,从而造成痫样放电的频率增加。因此,若要提高 IED 的检出率,VEEG 的监测时程必须包含睡眠 II 期。

本文通过分析记录到的 IED,观察首个 IED 在监测时间中的分布情况,以期优化 VEEG 的记录时段提供指导。癫痫脑电图异常放电与临床发作疏密并无必然联系,较长的监测时间对正确诊断的价值是肯定的。虽然本文资料在 8 h 内未记录到 IED 的患者,再延长记录时间检出 IED 的概率很小,但我们仍然推荐进行 8 h 或以上的记录,包括睡眠。当然,本研究也有一些局限性。首先,本文分析了癫痫患者的单次 VEEG 记录,未经长期随访,因此,不能充分评估 VEEG 的实用性;其次,本研究观察对象主要为成年人,所选人群有偏差,不能真实反映非成年人的情况;再者,本研究对象中癫痫分类为全面性癫痫者所占比例很少,也影响了首次 IED 出现的时间。因此,还需进一步通过一些前瞻性的研究验证上述论点。

参考文献

[1] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:230,126,240,184.
LIU Xiaoyan. **Clinical Electroencephal Ography** [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:230, 126, 240, 184. (in Chinese)
[2] NARAYANAN J T, LABAR D R, SCHAU N.

Latency to first spike in the EEG of epilepsy patients [J]. **Seizure**, 2008 (17):34-41.
[3] 文秀雄,黄德才,刘晓燕,等. 不同时程视频脑电图对癫痫诊断和疗效评价的价值[J]. **医学综述**, 2014,20(3):539-541.
WEN Xiuxiong, HUANG Decai, LIU Xiaoyan, et al. Investigation of the value of different term of video electroencephalogram monitoring on the diagnosis and therapeutic observation of epilepsy [J]. **Medical Recapitulate**, 2014, 20(3):539-541. (in Chinese)
[4] 秦 兵. 癫痫综合征及临床治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:120-122.
QIN Bing. **A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment** [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 120-122. (in Chinese).
[5] 贺 佳,尹 平. 医学统计学[M]. 北京:高等教育出版社,2012:154.
HE Jia, YIN Ping. **Medical Statistics**[M]. Beijing: Higher education Publishing House, 2012:154.
[6] EBERSOLE J S, SPENCER S S. The efficacy of 24-hour EEG monitoring in epilepsy diagnosis [J]. **Epilepsia**, 1981, 22(2):235-236.
[7] 谭启富. 癫痫外科学[M]. 南京:南京大学出版社, 1995:95-96,101,108.
TAN Qifu. **Epilepsy Surgery**[M]. Nanjing: Nanjing University Publishing House, 1995:95-96, 101, 108. (in Chinese)
[8] 沈鼎烈. 临床癫痫病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1994:187-188.
SHEN Dinglie. **Clinical Epilepsy** [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 1994:187-188. (in Chinese)
[9] 李 宁,雍文胜,李 明,等. 癫痫病人同步录像脑电图监测 800 例分析[J]. **临床神经电生理学杂志**, 2009,18(3):171-174.
LI Ning, YONG Wensheng, LI Ming. Application of viedo-eleceerencephalography in 800 patients with epilepsy [J]. **Journal of Clinical Electroneurophysiology**, 2009, 18 (3): 171-174. (in Chinese)

[本文编辑 余 方 沈 敏]