

## · 临床经验 ·

## 首次癫痫发作的预后与 SPECT 异常 33 例临床观察

王为民 党小利 宋文珺 凡振玉 杨玉霞 张永琴

国际抗癫痫联盟 2005 年关于癫痫的新定义:(1)至少一次癫痫发作;(2)脑部有持续存在的癫痫反复发作的易感性;(3)引起神经生物、认知、心理和社会后果。其中第一条引起了全球癫痫学者的激烈争论和不同意见<sup>[1]</sup>。Leppik<sup>[2]</sup>估计 9% 的人在其一生中可有 1 次临床发作,其中癫痫发作占 1/3,非癫痫发作为 2/3。现认为:一次癫痫发作大多数是良性的。从随访中发现首次发作的复发率 2 年累计率为 51%<sup>[3]</sup>。非诱发性首次发作 1~4 年的发作复发率为 41.3%~45.2% (Brao1995)。脑电图(EEG)特别是长程监测是诊断癫痫最重要的工具和依据,常规 EEG 检查成人首次发作的痫样放电为 29%,加睡眠剥夺的则达 48%。MRI 和 CT 扫描有助于发现脑部病灶,而病灶并非都是致痫灶。首次癫痫发作在 EEG 与结构性神经影像学正常的情况下,如何根据国际癫痫新定义确定癫痫的诊断并进行治疗? 本文报道 2003 年至 2009 年 12 月的相关病例和随访资料,探讨首次发作与发作间期 SPECT 异常的脑功能损害的复发问题。

## 一、对象和方法

1. 研究对象:男 21 例,女 12 例。年龄 1~42 岁(平均 17.3 岁)。病程 2 d 至 2 年(1.71 年),33 例均为首次发作。病因和可疑病因 16 例(48%),头外伤 6 例、高热惊厥和围产期因素各 4 例、家族史和颅内感染各 1 例,无病因 17 例(51.5%)。发作类型:全身强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures,GTCS)32 例(96.9%,32/33)、复杂部分性发作 1 例(3.03%)。

2. 仪器与方法:(1)33 例经视频脑电图(V-EEG)长程监测 12 h 与 CT/MRI 检查和发作间期 SPECT 显像扫描。(2)SPECT 仪器为 SIMENS E,CAM,显像剂为<sup>99m</sup>Tc-ECD,静注<sup>99m</sup>Tc-ECD 30 mCi 后,半小时进行脑灌注断层显像,结果用计算机软件图像半定量分析。采用谭天铁(2003)<sup>[4]</sup>介绍的镜像比值法计算 Ra 值, $Ra = R(\text{右})/L(\text{左})$ , $Ra \geq 10\%$  为感兴趣区(region of interest,ROI)。ROI = 病灶区摄取放射数据/正常区[病灶的对侧镜像部位的摄取放射数据(以正中轴为对称两侧)],脑部两侧均有病灶区,正常区以大脑病灶区摄取放射数据/小脑正常值比计算。取 Ra 实测值为局部脑血流量(regional cerebral blood flow,rCBF%)。镜像比值法 Ra 为计算 rCBF 断层图像中病灶区放射数据计数/正常区或左右部位的放射数据比值的常用方法。(3)V-EEG 为 CADWELL Easy 2.0 仪,动态脑电图(A-EEG)(24 h)和 V-EEG 长期监测(12 h) + 蝶骨电极 1 h。EEG 监测与 SPECT 显像两者检查在 2~3 d 内完成。(4)PLUS4 螺旋 CT 机,HMNERY,1.5T MRI 机。CT 和 MRI 扫描在一周内完成。

## 二、结果

1. 长程监测 EEG;V-EEG 32 例,A-EEG 1 例,33 例正常(100%,33/33)。

2. 影像学:全部检查结果正常。其中 CT 33 例和 MRI 3 例(9.1%)。

3. 发作间期 SPECT 显像全部异常;ROI 放射数据 Ra 值:低灌注(57.3 ± 15.6)% ,高灌注(162.0 ± 10.8)%。低灌注灶 23 例(69.7%,23/33)、高灌注灶 7 例(21.2%)、高-低灌注灶 3 例(9.1%)。异常灌注灶 44 个:颞叶 20 个最多(45.5%,20/44)、额叶 8 个(18.2%,8/44)、顶叶 10 个、枕叶 6 个;异常灌注灶 1 个 23 例、2 个 5 例、3 个 1 例和 4 个 2 例。L 侧 16 例、R 侧 11 例和双侧 6 例。

4. 电话随访和门诊随访结果:1 个月内复发 3 例,第一年内复发 13 例,第二年内复发 7 例,复发总数为 23 例(69.7%,23/33)。其中门诊治疗者 19 例。4 例(17.4%)二次复发后未治疗到 2009 年 12 月,最后一次电话随访仍未第三次发作。

19 例 GTCS 中 18 例、复杂部分性发作 1 例复发;病因复发 11 例(68.8%,11/16)、病因中头外伤 2 例、高热惊厥 3 例和围产期因素 4 例、家族史和颅内感染各 1 例,无病因 8 例。SPECT 低灌注灶 10 例(43.5%,10/23)、高灌注灶 7 例(100%,7/7)、高-低灌注灶 2 例(2/3)。

## 三、讨论

癫痫诊断是首先确定是否具有符合 4 个特征临床发作事件。特征为突然性、短暂性、反复性和刻板性(共性)。首次发作则无反复性。癫痫的临床诊断为即往两次临床发作,EEG 正常即可诊断。首次发作的症状不典型或无目击者,常需获得 EEG 的痫样放电诊断,寻找更多的神经影像学的脑损害证据(脑部存在反复发作的易感性);CT/MRI 异常,SPECT 和 PET 的异常灌注灶/代谢灶、脑血管造影、磁共振波谱及脑磁图均可证实脑损害灶。而 PET 等 4 种检查常对首次发作的病例不可能进行。

SPECT 和 PET 现已常规应用于癫痫临床和作为诊断工具<sup>[5,6]</sup>,为致痫灶定位、治疗和判断预后提供重要信息。SPECT 比

EEG、CT 和 MRI 的结果更具有敏感性<sup>[7]</sup>。SPECT 可检测癫痫性脑损伤:异常灌注灶与神经元减少、局部皮质萎缩一致,显示低代谢机能低灌注状态<sup>[8]</sup>。儿童脑的灌注缺失灶可能影响大脑的发育和成熟<sup>[9]</sup>,提示癫痫发作和痫样放电均可导致脑结构改变。SPECT 检测致痫灶:Devous 等<sup>[10]</sup>发现 SPECT 检测的 23 个异常灶而 MRI 扫描有 10 个没有发现。提示 SPECT 可发现 CT/MRI 不能发现的癫痫源灶。SPECT 提供异常灌注灶分布的信息 79%<sup>[11]</sup>。发作间期 SPECT 低灌注达 87%,发作期高灌注达 75.4%~100%<sup>[12]</sup>。异常灌注灶在各癫痫类型及年龄段癫痫的显像率:新诊断的 GTCS 88.7%,特发性癫痫 69.8%,青少年肌阵挛癫痫 72%,颞叶癫痫 77.3%,持续性先兆 85.5%,癫痫患者影像学正常的 SPECT 异常 100%,婴幼儿癫痫 76%<sup>[13-19]</sup>。长程 EEG 和 CT/MRI 正常的病例,SPECT 是医师寻找癫痫的脑损害证据或下一步是否处理的重要手段。

癫痫的脑部异常灌注灶是一个临床发作前就长期存在、慢性局部不规则、缺血程度不一致、伴或不伴影像学或镜下结构改变、伴或不伴临床痫样放电、具有诱导发作的动态性特殊病灶<sup>[20]</sup>。发作期和发作间期的双相模式的脑部异常灌注灶和代谢灶是人类癫痫的第三特征<sup>[14]</sup>。异常灌注灶提示脑血流灌注区的变化与癫痫区直接关联<sup>[6]</sup>,低灌注区反映癫痫区的过程与异常功能区关联<sup>[21]</sup>。Engle 等<sup>[22]</sup>认为低灌注灶低代谢区可能部分是可逆性改变,系健康神经元抑制或神经活性下降。SPECT 的癫痫脑损害并非 CT/MRI 都显示结构病变,但存在细微结构改变。

本组长程 EEG 和 CT/MRI 全部正常,SPECT 全部异常(44 个异常灶)。SPECT 虽无特异性,而在首次发作确定后,成为癫痫的脑损害证据。如有质疑,可进一步观察。高灌注灶 100% 全部复发。高灌注灶 21.2%,常为临床上痫样放电(或肿瘤、血管畸形)。发作间期 SPECT 高灌注显像是一种特殊现象<sup>[13]</sup>。SPECT 高灌注灶前有短暂的亚临床癫痫样活动<sup>[23]</sup>,或与发作停止后局部脑血流灌注量持续增高有关。本组 EEG 正常,高灌注灶全部复发和部分低灌注灶复发与深部放电(颞/额叶)等有关<sup>[24]</sup>。异常灌注灶显像而长程 EEG 正常与发作率极少、发作间隔较长(1.7 年)有关,本中心一例癫痫发作后 24 年再发作,CT 正常,EEG 局部痫样放电和顶叶低灌注灶显像。

颞叶异常灌注灶 20 个(45.5%)提示颞叶与大脑皮层神经网络丰富相连<sup>[25]</sup>。首次 GTCS 可为颞叶痫灶初步预测,颞叶异常灌注灶可在 EEG、CT/MRI 没有检测到而 SPECT 显像。SPECT 显像的颞叶局限高灌注,常成为多数部分继发 GTCS 的起始点,发作间期 SPECT 颞叶灌注源灶约 40%~85%<sup>[26]</sup>。颞叶异常灌注灶是颞叶萎缩的前奏和颞叶癫痫的基础与早期表现。Spencer<sup>[27]</sup>关于内侧颞叶-边缘叶癫痫网络理论,一个由双侧的,包括海马、杏仁核、内嗅皮层、外侧颞叶、中缝丘脑及下额叶等皮层和皮层下结构共同组成的网络,为内侧颞叶癫痫的理解、诊治指出了新的思路。

首次 GTCS 确定癫痫综合征是困难的。癫痫综合征以年龄、发作形式组合、EEG 和病因确定。GTCS 是癫痫的最早最主要的发作类型,也是各种类型发展的最终类型或合并类型,特别是部分发作快速转化的全面性发作,更是对脑损害最严重的发作类型。

本组有病因者复发 11 例(68.8%)。癫痫脑损害可显示不同的脑电、结构、血流、代谢、相关酶、基因等异常。特发性(遗传性)和症状性(结构性)两类癫痫的区别,主要根据发作特点,EEG 类型、病因、CT/MRI 有无异常的特征所决定。SPECT 的早期低灌注灶多为病因性损害,多数高灌注灶则是亚临床发作传播所致。围产期异常的新诊断儿童癫痫,致痫灶形成的时间距临床发作的时间为(8±2)年,其异常灌注灶多数在颞叶<sup>[28]</sup>。

SPECT 异常与首次发作的预后未见报道。本组复发 23 例(69.7%,23/33)高于国外学者首次发作 1~4 年的复发率(41.3%~45.2%)。对于首次作者的 SPECT 检查应重视,未再发者进行 1 年 1 次的睡眠剥夺长程 EEG 检查。首次癫痫发作是否治疗,应评估危险因素确定:(1)判定无急性诱发因素;(2)EEG 有痫样放电(2 年内 EEG 累积复发危险性:有痫样放电者 83%,无癫痫样异常者为 41%,正常 EEG 者 12%);(3)一级亲属的癫痫家族史;(4)影像学异常者和脑皮质损害者;(5)无良性癫痫综合征证据。部分性癫痫的用药为卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪,全身性强直阵挛发作的用药为丙戊酸(复发率从 63%降低到 4.3%)和苯妥英钠。首次发作后立即进行抗痫治疗,可减少 50%的再发性<sup>[3]</sup>。SPECT 对确定癫痫相关病因的损害、诊断与分型的补充信息、指导治疗、临床演化和预后判断都具有重要价值,对已确定癫痫的慢性脑病具有肯定价值,对于癫痫复发有预测价值。

## 参 考 文 献

- [1] Fisher RS, Boas WE, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46:470-472.
- [2] Leppik IE. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. *Handbooks in Health Care*, 1997.
- [3] Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*, 1993, 43:478-483.
- [4] 谭天秩. 临床核医学. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003.
- [5] la Fougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15:50-55.
- [6] Herrera-Peco I, Wix-Ramos R, Domínguez-Gadea L, et al. Changes in cerebral perfusion induced by etomidate in patients with temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol*, 2009, 49:561-565.
- [7] Iivanainen M, Launes J, Pihko H, et al. Single-photon emission computed tomography of brain perfusion: analysis of 60 paediatric cases. *Dev Med*

- Child Neurol, 1990, 32:63-68.
- [8] Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, et al. Visual and quantitative analysis of interictal SPECT with technetium-99m-HMPAO in temporal lobe epilepsy. J Nucl Med, 1991, 32:1688-1694.
- [9] Hara M, Takahashi M, Kojima A, et al. Single photon emission computed tomography in children with idiopathic seizures. Radiat Med, 1991, 9: 185-189.
- [10] Devous MD Sr, Leroy RF, Homan RW. Single photon emission computed tomography in epilepsy. Semin Nucl Med, 1990, 20:325-341.
- [11] Uvebrant P, Bjure J, Hedstrom A, et al. Brain single photon emission computed tomography (SPECT) in neuropediatrics. Neuropediatrics, 1991, 22: 3-9.
- [12] 林庆. 实用小儿癫痫病学. 北京:北京科学技术出版社, 2004.
- [13] 王为民, 赵斯钰, 王文婷. V-EEG 与 SPECT 显像的相关性: 新诊断的强直阵挛发作 106 例报告. 临床神经电生理学杂志, 2009, 18: 287-289.
- [14] Wang WM, Zhao SY, LIU YQ. Repair of abnormal perfusion foci in idiopathic epilepsy patients under long-term antiepileptic treatment. Neural Regeneration Research, 2011, 6:155-160.
- [15] 王为民, 赵斯钰, 刘亚青. 青少年肌阵挛癫痫的临床、EEG 与 SPECT 的研究. 癫痫与神经电生理学杂志, 2010, 19:277-279.
- [16] 王为民, 柳江燕, 赵斯钰, 等. 抗癫痫药物长期控制的颞叶癫痫患者发作间期 SPECT 检查异常灌注灶修复与长程脑电图变化的临床研究. 中国临床神经科学, 2010, 18:512-517.
- [17] 王为民, 赵斯钰, 罗福明. 儿童癫痫性持续先兆 55 例临床研究. 中国实用儿科杂志, 2010, 25:18-20.
- [18] 王为民, 王天成, 叶江, 等. 影像学正常的癫痫患者的 SPECT 与长程 EEG 研究. 癫痫与神经电生理学杂志, 2010, 19:324-327.
- [19] 赵斯钰, 王为民. 婴幼儿全身强直阵挛癫痫发作间期 SPECT 与长程 EEG 的对比研究. 山西医科大学学报, 2011, 42:145-148.
- [20] 王为民, 王天成, 陈雪红, 等. 癫痫患者 SPECT 异常灌注灶在药物长期控制前后动态变化的临床研究. 国际神经病学神经外科学杂志, 2009, 36:95-97.
- [21] Schmitz EB, Costa DC, Jackson GD, et al. Optimised interictal HMPAO-SPECT in the evaluation of partial epilepsies. Epilepsy Res, 1995, 21:159-167.
- [22] Engel Jr J, Brown WJ, Kuhl DE, et al. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. Ann Neurol, 1982, 12:518-528.
- [23] Hwang SI, Kim JH, Park SW, et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22:937-946.
- [24] 大熊辉雄. 周锦华, 译. 临床脑电图学. 5 版. 北京:清华大学出版社, 2005.
- [25] Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. Brain, 2009, 132:999-1012.
- [26] Andersen AR, Rogvi-Hansen B, Dam M. Utility of interictal SPECT of rCBF for focal diagnosis of the epileptogenic zone(s). Acta Neurol Scand Suppl, 1994, 152:129-134.
- [27] Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. Epilepsia, 2002, 43:219-227.
- [28] 刘亚青, 王为民. 90 例围产期异常的癫痫患者的临床、SPECT、EEG 与影像学. 癫痫与神经电生理学杂志, 2011, 20:6-9.

(收稿日期:2011-02-21)

(本文编辑:戚红丹)