

首次非诱发性癫痫发作后再发的风险因素研究

李绅弘 容 伟*

昆明医科大学第二附属医院神经内科 云南昆明 650000

摘要: 本文探讨首次非诱发性癫痫发作 (FUS) 后再发风险的评估进展。神经影像学中, MRI 结合人工智能形态测量分析 (如 MAP18) 显著提高了局灶性皮质发育不良的检出率, 新型序列 SIRS 技术通过神经元活动映射增强了癫痫灶定位能力, 功能磁共振 (fMRI) 联合机器学习提升了对复发的预测价值。脑电图方面, 24 小时视频脑电图 (VEEG) 和动态脑电图 (AEEG) 较常规脑电图更敏感, 局灶性慢波、睡眠中异常放电等可作为短期复发指标, 但非特异性 EEG 解读仍存争议。研究表明, 睡眠期发作或质量差的患者复发风险显著升高。目前主张整合多模态检查 (MRI、fMRI、EEG) 及睡眠评估优化抗癫痫治疗决策, 人工智能辅助分析技术可改善诊断效率。未来需构建综合风险预测模型, 强化多学科协作与个性化管理, 以平衡干预时机与过度治疗风险, 提升患者预后。

关键词: 首次非诱发性癫痫发作; 癫痫发作; MRI; fMRI; EEG; 睡眠

引言

癫痫发作是一种常见的短暂性神经事件 (transient neurological events, TNEs), 根据 W Allen Hauser 等人^[1]做出的统计, 约有 10% 的人会经历过癫痫发作, 但只有不足 3% 的人最终确诊为癫痫。癫痫发作常因其疾病发作较快的特性作为急诊科常见的神经系统疾病。而对于癫痫发作的诊断和治疗而言一直是一项比较有难度的挑战。这是因为必须首先判断患者病人有无诱发癫痫复发的风险, 通过风险大小确定患者患有癫痫, 人后再判断如何进行抗癫痫预防性治疗。根据癫痫发作的有无诱因分为诱发性癫痫发作和非诱发性癫痫发作, 首次非诱发性癫痫发作 (first unprovoked seizure, FUS) 的患者因为其癫痫发作无明显诱因, 常给诊治带来更多的困难^[2]。癫痫发作复发的风险因素包括脑电图 (electroencephalography, EEG) 上的癫痫样放电、发作间期癫痫样放电 (Interictal Epileptiform Discharges, IED), 以及磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 中潜在癫痫灶和结果异常等等。作为癫痫发作的风险因素, 为 FUS 患者的癫痫诊断提供了重要参考, 因此我们可以通过这些风险因素来判断癫痫的复发风险,

从而进一步的诊断癫痫并今早的确定治疗方案。因此, 对于 FUS 患者的癫痫复发风险的评估, 行检查查找风险因素是非常有必要的^[3]。

一、神经影像学检查

FUS 患者通常会需要进行神经影像学的检查, 其目的是用来查找与癫痫发作有关联的异常或病变, 如某些可能导致癫痫发作的潜在的组织异常或结构病变。其次, 这些异常的结果作为癫痫发作的风险因素, 可以用来判断癫痫复发的风险大小, 以及辅助癫痫的诊断和更高效的对癫痫发作进行预防^[4, 5]。影像学检查有计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT), 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI), 磁共振功能成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 等。急诊科是 FUS 患者通常会选择的就诊途径之一^[6], 在被考虑为癫痫样发作时急诊科会先行头颅 CT, 查找有无头部异常的病灶如中风、创伤、感染等, 且如果该病灶部位与此次的癫痫发作性质和症状相符, 且癫痫的复发率大于 60%, 即符合了癫痫诊断标准^[7], 无进一步检查的必要可予患者抗癫痫药物治疗。MRI 对于查找 FUS 患者的与癫痫相关的异常病变时较 CT 有一定的优势。因为通常 MRI 可以检测到的异常病变是 CT 检查不能达到的, 比如颞叶内侧的硬化病变和某些皮质发育方面的异常。MRI 可以检查出与痫性发作相关的异常有脑白质软化、胶质增生、灰质的病变、肿瘤、脑出血、血管异常、海马异常等脑组

作者简介: 李绅弘 (1997.12.29), 性别: 男, 民族: 汉, 籍贯: 河南, 职务/职称: 无, 学历: 研究生在读, 单位: 昆明医科大学, 研究方向: 神经病学。

通讯作者: 容伟

织及间隙的异常。FP Mariajoseph等人^[8]的一篇系统评价研究发现单次的癫痫发作后常可在癫痫发作6小时内出现T2加权相的皮质或皮质下信号改变,伴或不伴有脑膜强化,扣带回束异常信号,以及海马的异常信号,这种变化常会在癫痫发作后5天内消失;此研究提示癫痫的局灶性与全身性发作可引起不同种类的可逆性MRI异常,且局灶性癫痫发作通常在癫痫灶对侧引起的可逆性MRI异常。局灶性皮质发育不良(FCD)常常与难治性癫痫有关,由于其皮质变化体积小、且变化微妙,在癫痫病人中常常因MRI显示正常时而被忽略。而且,难治性癫痫患者行手术治疗前也需要对FCD进行评估和排除,来更好的确定手术方式并获得更佳的手术效果。而对于FUS患者进行FCD的排查也至关重要,目前,已有人工智能和形态测量分析程序,如Morphometric Analysis Program(MAP18)对三维T1加权MRI数据进行形态测量分析,MAP18可以有效地对MRI检查未能发现的细微致痫灶进行排查。Bastian David等人^[9]的一项回顾性研究通过构建人工神经网络模型通过对基于MAP18对FCD进行检测、分析后发现,此方法对于检测FCD的异常敏感性和特异性均在80%以上,且研究表明在首次无诱因癫痫发作后1年和2年,MAP18阳性患者的复发率分别为61.1%和66.7%,而MAP18阴性患者的复发率分别为27.8%和34.2%。说明了MAP18阳性结果可作为癫痫复发的风险因素,并可以用来辅助癫痫的诊断。目前有新型MRI序列刺激诱导旋转饱和(sequence stimulus-induced rotary saturation, SIRS)技术通过在人类皮层中对癫痫间歇期活动反应的映射效果,来间接检测神经元活动。Baudouin Zongxin Jin等人的一项前瞻性的观察研究发现^[10],在FUS患者的诊断应用中,频率为240赫兹时SIRS作为一种非侵入性MRI方法,其敏感性和特异性较常规脑电图(EEG)更高。fMRI通过测量血氧水平的变化间接的反应了神经的活动,且fMRI具有高空间分辨率的优势可以更深入的和动态的观测大脑的变化。Gerhard S Drenthen等人^[11]的一项队列研究发现通过fMRI对丘脑fALFF测量是对辅助癫痫诊断具有价值的指标,通过机器学习模型综合EEG与fMRI测量的生理信号,提升了对癫痫诊断的敏感性和特异性,使得预测价值得到了显著的提升。

二、EEG的异常

脑电图是评估癫痫疾病最重要的诊断工具之一,用于记录脑电活动,寻找可能的癫痫样异常放电。EEG与

MRI在评估癫痫发作时,都需要具备高度的专业化知识来对检查结果进行阐释,尤其是在遇到结果是边缘性的或是不明确的情况时。并且临床上也经常遇到假阴性和假阳性问题,非发作期进行的EEG可能未能捕捉到异常放电,导致结果假阴性;此外,正常的脑波会发生变异而可能会被误解成病理性改变,导致假阳性结果;因此需要通过一些辅助方法来提升检查结果的敏感性和特异性,来避免假阳性与假阴性的干扰。临床上使用常规脑电图(routine electroencephalography, rEEG)进行检查,因其方便快捷的优势得到了较广泛的应用。目前对于FSUS的患者,rEEG捕捉到IED或癫痫样发作,预示着该患者的癫痫复发风险会达到60%,即符合癫痫的诊断标准^[3]。H K Bouma等人^[12]的一项系统性回顾和荟萃分析研究,通过对接受常规EEG检查并随访1年的个体的研究进行了回顾性分析发现,虽然rEEG的敏感性不高,仅为17.3%,但其具有较高的特异性94.7%;而临床上目前通过睡眠剥夺、早期rEEG、rEEG附加视频监控等方式来提高该检查灵敏度。24小时的视频脑电图(24-hour video-EEG, VEEG)与rEEG相比具有其较高的敏感性和特异性,常用来作为预测癫痫发作复发的重要参考指标。在FUS发作后的48小时内进行EEG检查更有助于确定这种短期复发风险。且以往评估EEG结果对于评估癫痫复发风险的研究都认为FUS发作后今早行EEG检测将对检出复发风险的敏感性提高,尤其是发作后的几个小时内^[13, 14]。Tao Chen等人^[15]通过对进行了VEEG检查的FUS患者进行了至少2年的随访后发现,VEEG检出癫痫样异常放电的患者,不管是全身性发作还是局灶性发作2年内再发的风险均高于60%。动态脑电图(Ambulatory electroencephalography, AEEG)是一种供受检者在日常生活中佩戴使用,对检查者造成生活影响较小的并能够连续动态监测脑电活动的仪器。Lizbeth Hernandez-Ronquillo等人^[16]前瞻性研究发现AEEG在检测FUS患者间歇期癫痫样放电和癫痫样发作,具有不输于rEEG、VEEG的高敏感性,检测到间歇期癫痫样放电可作为癫痫再发的险因素。

Walid Alesefir等人^[17]的一项前瞻性观察研究发现,EEG捕捉到局灶性慢波、慢波增加、正常睡眠波的消失均为FUS患者癫痫复发的风险因素。且在首次发作后48小时内出现异常的脑电图这些因素均为短期(一个月和三个月)内再发的风险因素^[17]。虽然当FUS患者EEG显示明确的癫痫样异常时,神经科医师一致同意开始使用

抗癫痫药物治疗。但当遇到非特异性的EEG异常时比如 δ 、 θ 波的局灶性减慢的EEG时，不同的医生因临床经验不同和受训不同对EEG的解读的不同，对其是否用药也存在很大区别。目前依据2015年AAN/AES指南并不能以此来诊断癫痫，并且针对FUS患者EEG无癫痫样放电或是存在局灶性慢波的情况时，没有可以行抗癫痫治疗的绝对指征^[2]。因为EEG出现的异常，比如局灶性 θ 波变慢，可能会与结构异常有关，所以在对待此类EEG异常的情况时需要谨慎处理，因为一些EEG在 θ 波的范围出现的异常可能是良性的变异导致。

三、急性期是否抗癫痫治疗

目前的研究在出现此类不典型的异常脑电图时是否使用抗癫痫药物治疗上，未能做出统一的指导性意见，不同的研究得出的结论也大不相同。所以再次类情况下建议结合其他的影像学检查、检验指标或体征等综合考虑，进一步评估是否需要使用抗癫痫治疗，从而避免出现过度治疗。Walid Alesefir等人^[17]的关于急诊科就诊的FUS患者的研究中，随访的FUS患者使用了BZD药物后短期内（一个月、三个月）癫痫复发的发生率增高。此项研究建议就诊科就诊的FUS患者，不建议预防性使用苯二氮卓类抗癫痫类药物。然而Leone, Maurizio A等人^[18]的一项系统综述表明，儿童和成人在首次癫痫发作后立即给予抗癫痫药物（Antiepileptic Drugs, AED）治疗相对于使用安慰剂、延迟治疗或不治疗相比，一年内和五年内癫痫复发率显著降低。EEG对于预测FUS患者复发风险具有很好的敏感性和特异性。尽管存在一些困难和局限性，这些诊断工具仍然是评估和管理FUS仍是至关重要的。

四、其它的潜在风险因素

除上述指标可以用来评估癫痫的再发风险外，仍有一些其他的潜在因素影响着癫痫的发作。如癫痫和睡眠之间有着复杂的双向的相互影响，癫痫患者在睡眠期间容易发生癫痫发作，这常预示着患者癫痫的发作更严重，并更多的癫痫相关的不良后果。Tae-Won Yang等人^[18]的一项系统综述研究发现，在睡眠中发生的FUS的患者2年内复发风险远高于清醒状态下发生FUS的患者。Herlinda Bonilla-Jaime等人^[19]对于睡眠障碍会加重癫痫发作的研究中发现，与睡眠质量良好的患者相比，睡眠质量差的癫痫患者的癫痫发作频率和疾病进展更为严重，神经炎症可能是潜在的机制联系。

总结

影像学检查是首要的排查颅内癫痫病灶的手段，目前对于FCD等以往不易发现的病灶可以被如MAP18来更严密的捕捉到。EEG对于癫痫复发风险因素的排查至关重要，目前临床上可使用多种不同的EEG检查方式和辅助手段增加对异常信号的捕捉的敏感性及特异性。而目前还有很多潜在的风险因素可以对癫痫复发进行预判，如睡眠对癫痫再发的影响，以及性激素对癫痫的影响作用等。目前对于判断癫痫复发的风险因素作用大小不同，临床上的应用价值也各不相同，目前对于结合上述风险因素并做出有价值的预测模型的相关研究还有待完善。目前可以通过使用最新的技术设备和使得更多的医疗人员接受持续的专业培训，来提高诊断的准确性和效率。此外，对患者和家属进行详细的教育，解释诊断过程的重要性的和潜在的限制，是提高患者对诊治方案的认同感及遵从性的有效策略。

参考文献

- [1]Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 1: 8–12.
- [2]Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GSet al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2015, 84(16): 1705–13.
- [3]Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GSet al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2015, 84(16): 1705–13.
- [4]Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou Aet al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475–82.
- [5]Chen T, Si Y, Chen Det al. The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: A prospective study[J]. *Seizure*, 2016, 40: 46–51.
- [6]Griot M, Hubert H, Richard Fet al. Use of emergency departments by known epileptic patients: An underestimated problem?[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 1–4.

- [7] Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis[J]. *Seizure*, 2017, 49: 74-78.
- [8] Mariajoseph FP, Muthusamy S, Amukotuwa Set al. Seizure-induced reversible MRI abnormalities in patients with single seizures: a systematic review[J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(4): 552-562.
- [9] David B, Kroll-Seger J, Schuch Fet al. External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 1005-1021.
- [10] Jin BZ, Capiglioni M, Federspiel Aet al. Neuronal current imaging of epileptic activity: An MRI study in patients with a first unprovoked epileptic seizure[J]. *Epilepsia Open*, 2024.
- [11] Drenthen GS, Jansen J, Gommer Eet al. Predictive value of functional MRI and EEG in epilepsy diagnosis after a first seizure[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107651.
- [12] Bouma HK, Labos C, Gore GCet al. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 455-63.
- [13] Fisch L, Lascano AM, Vernaz HNet al. Early specialized care after a first unprovoked epileptic seizure[J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2386-2394.
- [14] Sadleir LG, Scheffer IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(11): 1345-9.
- [15] Chen T, Si Y, Chen Det al. The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: A prospective study[J]. *Seizure*, 2016, 40: 46-51.
- [16] Hernandez-Ronquillo L, Thorpe L, Feng Cet al. Diagnostic Accuracy of Ambulatory EEG vs Routine EEG in Patients With First Single Unprovoked Seizure[J]. *Neurol Clin Pract*, 2023, 13(3): e200160.
- [17] Alesefir W, Maillard L, Klemina Iet al. Short-term risk of relapse after a first unprovoked seizure in an adult population[J]. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50(2): 87-92.
- [18] Leone MA, Giussani G, Nevitt SJet al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD007144.
- [19] Bonilla-Jaime H, Zeleke H, Rojas Aet al. Sleep Disruption Worsens Seizures: Neuroinflammation as a Potential Mechanistic Link[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22).