

PET/MRI融合结合头皮脑电图间期放电在MRI阴性FCD II型药物难治性癫痫术前评估中的定位价值

杨晓丽,周峰,葛留锁,桑林
北京丰台医院神经外科,北京 100070

【摘要】目的:探讨PET/MRI融合与头皮脑电图间期放电(IEDs)在MRI阴性局灶性皮质发育不良(FCD)II型难治性癫痫中对病灶定位的一致性及其结合优势。**方法:**回顾性分析45例行手术治疗且病理证实为MRI阴性FCD II型难治性癫痫患者的术前IEDs和头皮脑电图发作期放电(IDs)、PET/MRI和其它临床资料,将PET与MRI进行图像融合,分析IEDs、IDs和PET/MRI融合对FCD II型病灶定位,比较IEDs和IDs分别与PET/MRI融合对FCD II型病灶定位的一致性。**结果:**PET/MRI融合定位34例(75.6%);IEDs定位40例(88.9%),IDs定位35例(77.8%),PET/MRI融合结合IEDs和IDs使定位分别提高到39例(86.7%)和37例(82.2%)。PET/MRI融合与IEDs定位有高度一致性($k=0.90$),PET/MRI融合与IDs定位一致性较差($k=0.25$)。**结论:**PET/MRI融合与IEDs对FCD II型病灶定位有高度一致性,两者结合可以改善对MRI阴性FCD II型病灶的定位,作为非侵袭性技术手段在MRI阴性FCD II型患者术前评估中有重要价值。

【关键词】局灶性皮质发育不良II型;头皮脑电图;间期放电;正电子发射断层显像;术前评估

【中图分类号】R742.1;R816.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)09-1127-05

Role of PET/MRI combined with scalp interictal EEG discharges in presurgical lesion localization in MRI-negative FCD type II drug-refractory epilepsy

YANG Xiaoli, ZHOU Feng, GE Liusuo, SANG Lin

Department of Neurosurgery, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To assess the concordance of PET/MRI and scalp interictal EEG discharges (IEDs) in localizing lesions of MRI-negative focal cortical dysplasia (FCD) type II drug-refractory epilepsy, and to explore the benefit of combining the two. **Methods** A retrospective study was carried out on 45 patients who had undergone surgery and pathologically confirmed as MRI-negative FCD type II drug-refractory epilepsy. The presurgical IEDs, scalp ictal EEG discharges (IDs), PET, MRI and other clinical data were collected, and the PET and MRI images were coregistered. The result of lesion localization by PET/MRI or IEDs or IDs was analyzed, and the concordance between IEDs or IDs with PET/MRI in localizing FCD type II lesions was compared. **Results** The lesions were successfully localized in 34, 40 and 35 cases using PET/MRI, IEDs and IDs, respectively, accounting for 75.6%, 88.9% and 77.8% of the enrolled cases. The number of successful lesion localization cases increased to 39 (86.7%) and 37 (82.2%) after combining PET/MRI with IEDs and IDs. There was a high degree of concordance between IEDs and PET/MRI ($k=0.90$), but a poor concordance between IDs and PET/MRI ($k=0.25$). **Conclusion** IEDs and PET/MRI have a high degree of concordance in localizing FCD type II lesions, and the combination of the two which can improve the precise lesion localization is of great significance in presurgical evaluation of MRI negative FCD type II as a noninvasive technique.

Keywords: focal cortical dysplasia type II; scalp electroencephalogram; interictal discharge; positron emission tomography; presurgical evaluation

【收稿日期】2023-08-15

【基金项目】首都卫生发展科研专项(首发2022-1-1071)

【作者简介】杨晓丽,主治医师,研究方向:神经电生理、癫痫术前评估, E-mail: yangxl1213@163.com

【通信作者】桑林,主任医师,研究方向:功能神经外科, E-mail: ftyysw-sanglin@sina.com

前言

局灶性皮质发育不良(Focal Cortical Dysplasia, FCD)II型药物难治性癫痫适合手术治疗,手术预后达到Engle I级率可达80%以上,而且长期有效率(2年以上)较高^[1-4]。手术治疗成功的保障是经过术前

评估来定位致痫灶,从而筛选适合手术病例^[2,3,5]。目前头皮脑电图(Electroencephalography, EEG)和神经影像学是术前评估中重要的非侵袭性定位技术手段^[1-2,6]。在FCD II型癫痫中头皮EEG结合MRI即可为手术治疗提供重要定位信息,获得良好手术效果^[5,7]。然而,对于MRI阴性FCD II型病灶的检测和定位目前仍是一大挑战。因此探索其他影像技术手段对MRI阴性FCD II型病灶的检测和定位显得尤为重要。有研究显示正电子发射计算机断层显像(Positron Emission Tomography, PET)对MRI阴性FCD II型病灶检测灵敏度很高,尤其是PET/MRI融合影像技术的应用可以大大提高检测和定位灵敏度^[8-10]。此外,头皮EEG发作期放电(Ictal EEG Discharges, IDs)虽然是术前评估中定位致痫灶的主要电生理技术手段,但一些研究已经证实IDs受到各种因素影响,其定位价值有限^[11-13],目前FCD II型头皮EEG的间期放电(Interictal EEG Discharges, IEDs)受到越来越多的关注^[14-15],然而IEDs在致痫灶定位中的价值还没有深入探究。本研究旨在探讨术前评估中对于MRI阴性患者如何应用非侵袭性的多模式技术手段对FCD II型病灶进行检测和定位,重点探讨IEDs结合PET/MRI融合对病灶的定位价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年4月到2020年12月北京丰台医院神经外科连续收治的45例MRI阴性且手术切除后病理证实为FCD II型难治性癫痫患者的头皮EEG、PET、MRI和其它临床资料。入组标准:病例符合难治性癫痫诊断标准,正规服用2种或2种以上一线抗癫痫药物治疗仍不能控制癫痫发作;均在MRI上未发现或没有明确病灶;术后病理证实为FCD II型,包括FCD IIa和FCD IIb型;术前评估资料完善,包括长程头皮EEG、MRI、PET和病例资料等;术后均随访2年以上。排除FCD II型合并其它发育性肿瘤、结节硬化以及半侧巨脑回、瘢痕脑回、多小脑回等病理型的病例。根据切除病灶所在脑区分为:额叶、颞叶、岛叶岛盖、顶叶、枕叶及颞顶枕联合脑区。

1.2 头皮EEG检查

头皮电极按照国际10-20系统导联法放置,必要时加用蝶骨电极。脑电数据采集应用NEUROFAX EEG-1200脑电描记系统(Nihon Kohden, 日本),包括清醒期和睡眠期长程视频脑电图(Video-EEG, VEEG)数据。EEG采用单、双导联回放分析方法,滤波范围采用高频滤波70 Hz,低频滤波1.6 Hz,灵敏度10 μ V/mm。IEDs和IDs对FCD II型病灶定位根据手术切除范围和

术后病理分为定位和不能定位两类,IEDs和IDs表现为局灶/脑区性放电与切除病灶在同一脑区视为能定位,IEDs和IDs表现为多灶性、半球性、广泛性或局灶性放电分布于切除病灶对侧视为不能定位。必要时行立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)检查。

1.3 影像数据的采集和处理

所有患者术前均行头颅MRI和头颅PET-CT检查。将MRI扫描得到的3D-T₁序列影像以及PET图像(DICOM格式)导入基于MATLAB平台的SPM软件进行图形匹配,匹配好的MRI和PET图像使用Mricron进行影像叠加并添加伪彩形成PET/MRI融合图像^[16]。PET/MRI融合根据代谢异常分为局灶性(代谢异常分布在一个独立的脑回或几个位于同一个脑区或两个相邻脑区的脑回)、广泛性(代谢异常分布范围大,涉及整个脑区或多个脑区)和不明确(有可疑局灶性代谢异常区域);此外PET/MRI融合阴性为无明显代谢异常^[8]。PET/MRI融合定位:局灶性代谢异常区域与手术切除范围完全重合;PET/MRI融合不能定位:PET/MRI融合为阴性或广泛性代谢异常范围大于切除范围或与切除范围不在同一个脑区。

1.4 病理学分型

根据2011年ILAE推荐的FCD病理学分型标准:将FCD II型分为FCD IIa(皮层分层紊乱伴有异形神经元)和FCD IIb(皮层分层紊乱同时伴有异形神经元和气球样细胞)两个亚型^[17]。

1.5 随访和手术效果评估

通过电话咨询和门诊复查对患者进行术后随访。手术效果采用Engel分级标准进行评估。Engel I级:癫痫发作完全消失或仅出现先兆;Engel II级:发作次数很少(每年 ≤ 2 次或发作频率减少 $\geq 90\%$);Engel III级:发作明显改善(发作频率减少 $\geq 75\%$);Engel IV级:发作无明显改善(发作频率减少 $< 75\%$)。Engel I级为预后良好,Engel II~IV级为预后不良^[3]。

1.6 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行数据分析,计数资料采用例数和百分比表示,正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差和范围表示,偏态分布的计量资料采用中位数和范围表示。头皮EEG和PET/MRI融合定位一致性检验采用Kappa一致性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

回顾性分析45例MRI阴性且术后病理证实为FCD II型患者的资料,男24例,女21例。平均手术年

龄(17.3±8.6)岁(2~31岁);中位发病年龄为6.0岁(0~21岁);中位病程为9.0年(0.1~26.0年)。FCD IIa型35例(77.8%),FCD IIb型10例(22.2%)。额叶27例(60.0%)、颞叶3例(6.7%)、岛叶岛盖10例(22.2%)、顶叶2例(4.4%)、颞顶枕联合脑区3例(6.7%)。发作频率为每天发作42例(93.3%),<每天发作3例(6.7%)。行SEEG 39例(86.7%),未行SEEG 6例(13.3%)。术后随访20~82个月,平均随访62.2个月。达到Engel I级38例(84.4%),Engel II级0例,Engel III-IV级7例(15.6%)。

2.2 IDs和IEDs结合PET/MRI融合对FCD II型病灶定位分析

IEDs定位40例(88.9%),IDs定位35例(77.8%),PET/MRI融合局灶性低代谢定位34例(75.6%)。5例PET/MRI融合有可疑局灶性低代谢区域,在结合IDs和IEDs后进一步明确定位,使PET/MRI融合定位分别提高到37例(82.2%)和39例(86.7%),其中3例在结合IDs或IEDs后进一步明确定位,IDs和IEDs对病灶定位一致,另外2例IDs不能定位,在结合IEDs后进一步明确定位。图1为一名31岁右顶叶内侧面FCD IIa型女性患者的MRI和PET/MRI图像以及EEG。MRI的FLAIR像无异常信号(图1a),PET/MRI融合显示有可疑局灶代谢减低区域(图1b箭头)。IDs显示广泛性低波幅快活动起始,不能定位(图1d),而IEDs显示右侧顶及其中线区节律性放电(图1e箭头),与PET/MRI融合可疑代谢减低脑区一致,并且与术后MRI的T₁像显示的手术切除范围一致(图1c箭头)。术后随访52个月无发作。

2.3 IDs和IEDs分别与PET/MRI融合对FCD II型病灶定位一致性分析

PET/MRI融合与IDs定位一致32例(71.1%),PET/MRI融合与IEDs定位一致39例(86.7%),见表1和表2。IEDs与PET/MRI融合定位有高度一致性($k=0.90$),IDs与PET/MRI定位一致性较差($k=0.25$)。

3 讨论

随着高分辨MRI的应用,FCD II型药物难治性癫痫典型的影像学特征不断被认识,大大提高对病灶的检出率,保证MRI阳性患者良好的手术效果^[18-19]。但有研究显示仍有近1/3的FCD II型在MRI上不易被发现,为MRI阴性或不明确^[1,5]。本研究纳入MRI阴性患者,在本科室同时期FCD II型患者中占比将近50%;每天发作患者占比93.3%,患者发作负担很重。因此MRI阴性患者早期诊断早期治疗,减少患者发作负担尤为重要。对于MRI阴性FCD II型病灶的检测和定位是研究的主要目的。

头皮EEG在癫痫外科术前评估中对疾病诊断和

致病灶定位中发挥了重要作用,头皮EEG结合影像学作为非侵袭性技术手段,仍然是致病灶定位的主要方式,尤其是IDs结合影像学是癫痫外科手术前评估中的常用技术手段^[20-21]。近年来随着对FCD II型癫痫的不断认识,不但发现了其典型的影像学特征,而且在颅内电极和头皮EEG中都发现了FCD II型有其典型放电特征^[5,14-15],IEDs的作用越来越受到重视^[14,22],Wang等^[14]利用FCD II型典型的IEDs特征在手术预后的评估方面发挥重要作用。然而目前关于IEDs在术前评估中的定位价值尚未有系统研究。本研究显示IDs和IEDs对FCD II型病灶的定位判断准确率均较高,IEDs甚至高于IDs(88.9% vs 77.8%)。在一些IDs不能定位病灶的情况下,IEDs仍可显示局灶。本研究进一步证实了头皮EEG尤其是IEDs对MRI阴性FCD II型病灶定位的重要价值。

虽然研究显示头皮EEG对FCD II型病灶有很高的定位价值,但是由于头皮EEG受其空间分辨的限制,一些位于额叶内侧面、底面以及位于岛叶、扣带回和其它脑区内侧面的小病灶利用头皮EEG很难定位脑区的具体部位,需结合其它神经影像学技术手段对病灶进行进一步精确空间定位^[23-24]。本研究中额叶内侧面、底面、扣带回及岛叶病灶占了将近50%,在MRI阴性FCD II型病灶术前评估中应用头皮EEG很难具体定位,需结合其他影像学技术手段的应用,因此PET在MRI阴性患者中对病灶定位价值至关重要,研究证实其对FCD II型病灶识别灵敏性很高,尤其是PET/MRI融合技术大大提高了对FCD II型病灶检测的灵敏性^[8-9,25],Desarnaud等^[8]报道PET/MRI融合结合临床特征可提高其定位率。本研究仅利用PET/MRI融合局灶性低代谢对FCD II型病灶定位34例(75.6%),另外5例PET/MRI融合有可疑局灶性低代谢区,PET/MRI融合在结合IEDs和IDs后定位分别可提高到了39例(86.7%)和37例(82.2%)。这5例患者均行SEEG,SEEG定位显示与PET/MRI融合局灶性低代谢一致,术后均达到Engel I级。由此认为头皮EEG可以协助PET/MRI融合对FCD II型病灶进行定位,尤其是IEDs在协助PET/MRI融合在术前评估中对病灶定位判断准确率更高。

本研究通过比较分析IEDs和IDs与PET/MRI融合对于FCD II型病灶定位的一致性,结果显示IEDs与PET/MRI融合对于FCD II型病灶定位有高度一致性($k=0.90$),而IDs与PET/MRI融合定位一致性较差($k=0.25$)。由此可见PET/MRI融合结合IEDs比IDs在定位上更有优势,两者结合大大提高了FCD II型病灶的定位价值。利用这种非侵袭性神经影像技术结合神经电生理技术的多模式联合定位手段可在MRI

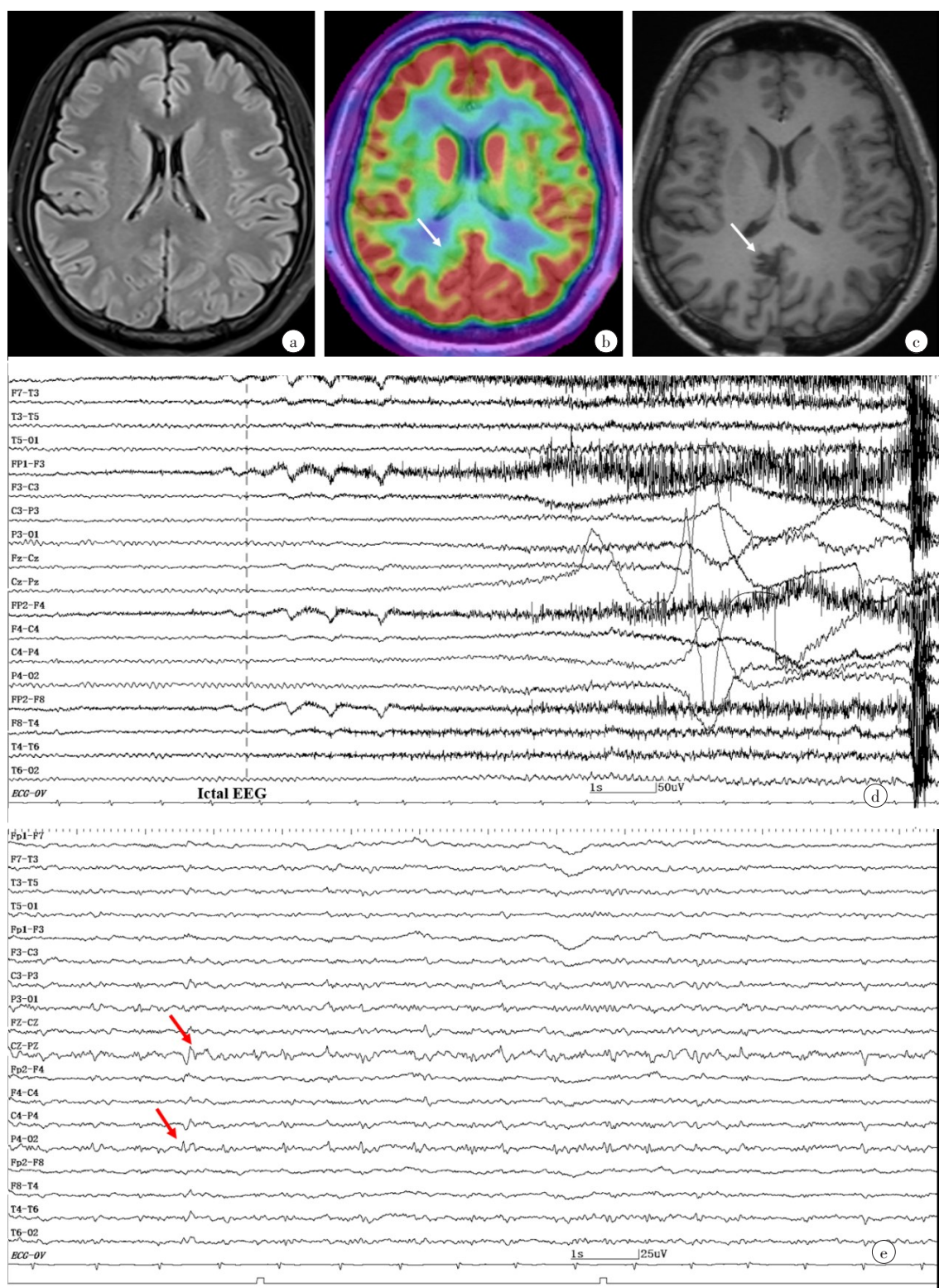


图1 31岁女性患者,右顶叶内侧面FCD IIa型

Figure 1 A 31-year-old female patient with FCD type IIa lesion in the medial side of right parietal lobe

a: MRI轴位FLAIR图像;b: PET/MRI融合图像;c: MRI轴位T₁像;d: ICS;e: IEDs

阴性FCD II型癫痫术前评估中改善定位病灶准确性,删选合适手术病例,从而引导手术策略,进一步减少侵袭性技术手段的应用。

综上所述,在FCD II型难治性癫痫术前评估中IEDs发挥了重要作用,相较于IDS,IEDs定位有更多

优势,IEDs与PET/MRI融合表现出高度的一致性,两者结合为术前评估中非侵袭性的多模式技术手段检测和定位病灶提供更多可靠信息。

本研究的病例均来自单一癫痫中心,病例数尚少,关于PET/MRI融合结合IEDs是否可以在避免侵

表1 PET/MRI融合与IEDs对FCD II型
病灶定位一致性分析

Table 1 Concordance between PET/MRI and
IEDs in localizing FCD type II lesions

IEDs	PET/MRI融合	
	定位	不能定位
定位	39	1
不能定位	0	5

表2 PET/MRI融合与IDs对FCD II型
病灶定位一致性分析

Table 2 Concordance between PET/MRI and
IDs in localizing FCD type II lesions

IDs	PET/MRI融合	
	定位	不能定位
定位	32	3
不能定位	7	3

袭性颅内电极应用下直接进行手术切除还需要更多中心大量病例数据的支持以及结合更多模式技术手段进行评估;此外随访时间尚短,还需长时间随访术后病例观察手术疗效。

【参考文献】

[1] Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience[J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1310-1335.

[2] Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2015, 56(1): 66-76.

[3] Choi SA, Kim SY, Kim H, et al. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia[J]. Epilepsy Res, 2018, 139: 54-59.

[4] Wang TS, Liu QZ, Liu M, et al. Clinical features and surgical outcomes in young children with focal cortical dysplasia type II[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(2): 270-277.

[5] Chassoux F, Landré E, Mellerio C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging[J]. Epilepsia, 2012, 53(2): 349-358.

[6] Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia: an update on diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(11): 1213-1224.

[7] Seong MJ, Choi SJ, Joo EY, et al. Surgical outcome and prognostic factors in epilepsy patients with MR-negative focal cortical dysplasia[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249929.

[8] Desarnaud S, Mellerio C, Semah F, et al. ¹⁸F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(8): 1449-1460.

[9] Halac G, Delil S, Zafer D, et al. Compatibility of MRI and FDG-PET findings with histopathological results in patients with focal cortical dysplasia[J]. Seizure, 2017, 45: 80-86.

[10] Guo K, Cui BX, Shang K, et al. Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous ¹⁸F-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients[J]. Eur Radiol, 2021, 31(9): 6974-6982.

[11] Foldvary N, Klem G, Hammel J, et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy[J]. Neurology, 2001, 57(11): 2022-2028.

[12] Thamcharoenvipas T, Takahashi Y, Kimura N, et al. Localizing and lateralizing value of seizure onset pattern on surface EEG in FCD type II[J]. Pediatr Neurol, 2022, 129: 48-54.

[13] Shahwan A, O'Halloran PJ, Madigan C, et al. Epilepsy surgery in pediatric epileptic encephalopathy: when interictal EEG counts the most[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(7): 1293-1298.

[14] Wang HJ, Hu WH, Wang X, et al. Interictal pattern on scalp electroencephalogram predicts excellent surgical outcome of epilepsy caused by focal cortical dysplasia[J]. Epilepsia Open, 2022, 7(2): 350-360.

[15] Epitashvili N, Antonio-Arce VS, Brandt A, et al. Scalp electroencephalographic biomarkers in epilepsy patients with focal cortical dysplasia[J]. Ann Neurol, 2018, 84(4): 564-575.

[16] Zhang C, Zhao BT, McGonigal A, et al. Superior frontal sulcus focal cortical dysplasia type II: an MRI, PET, and quantified SEEG study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1253.

[17] Coras R, Holthausen H, Sarnat HB. Focal cortical dysplasia type 1[J]. Brain Pathol, 2021, 31(4): e12964.

[18] Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, et al. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2014, 55(1): 117-122.

[19] Urbach H, Kellner E, Kremers N, et al. MRI of focal cortical dysplasia[J]. Neuroradiology, 2022, 64(3): 443-452.

[20] Chen H, Koubeissi MZ. Electroencephalography in epilepsy evaluation[J]. Continuum (Minneapolis), 2019, 25(2): 431-453.

[21] Thamcharoenvipas T, Takahashi Y, Kimura N, et al. Localizing and lateralizing value of seizure onset pattern on surface EEG in FCD type II[J]. Pediatr Neurol, 2022, 129: 48-54.

[22] Fitzgerald Z, Morita-Sherman M, Hogue O, et al. Improving the prediction of epilepsy surgery outcomes using basic scalp EEG findings[J]. Epilepsia, 2021, 62(10): 2439-2450.

[23] Smith KM, Starnes DK, Brinkmann BH, et al. Stereo-EEG localization of midline onset seizures on scalp EEG[J]. Epilepsy Res, 2023, 193(5): 107162.

[24] Wang X, Hu WH, McGonigal A, et al. Electroclinical features of insulo-occipital epilepsy: an SEEG and PET study[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(7): 1165-1177.

[25] Hu WH, Wang X, Liu LN, et al. Multimodality image post-processing in detection of extratemporal MRI-negative cortical dysplasia[J]. Front Neurol, 2018, 9: 450.

(编辑:谭斯允)