

局灶性皮质发育不良继发难治性癫痫的外科治疗进展

吴旻 综述 钱若兵,傅先明 审校

安徽医科大学附属省立医院神经外科,安徽省立体定向神经外科研究所,安徽 合肥 230001

摘要:局灶性皮质发育不良(Focal Cortical Dysplasias, FCDs)是一种先天性皮质发育不良,也是儿童和成人难治性癫痫的一种常见病因。随着结构及功能神经影像学技术的发展,该类癫痫发作逐渐被证实为难治性癫痫患者需行手术治疗的重要原因之一。各种具有特征性表现的FCDs的病理分型可以帮助我们对其作为癫痫病因的理解。而对FCDs及相关的癫痫起源灶的全切除可以为绝大多数癫痫患者带来理想的治疗效果。

关键词:局灶性皮质发育不良;难治性癫痫;手术治疗

局限性皮质发育不良是一种与儿童及成人难治性癫痫相关的先天性皮质发育不良(Malformations of Cortical Development, MCDs)。FCDs在部分性癫痫患者中的发病率可达到25%^[1]。对FCDs及其并发病变皮质的切除最早由Taylor等人于1971年对一批难治性颞叶癫痫患者的病例标本的检测中发现并报道。在对行手术治疗的儿童难治性癫痫患者的手术标本的多中心研究中,FCDs成为最常见的病理类型^[2]。尽管FCDs最常见于患有癫痫、发育迟缓或局限性神经功能缺失的儿童,它也可能成为成人癫痫的一种较为少见的病因。FCDs的术前评估及手术治疗的基础建立在术者对于FCD病灶及皮质细胞组织结构发育不良相关的临床、影像学、神经电生理改变的认识上。本文旨在讨论FCDs的组织病理学分型、FCDs相关难治性癫痫的术前评估、手术方式,并概括目前研究报道的FCDs手术效果情况。

1 病理分型

根据Palmini^[3]等提出的新的分类方法,皮质发育不良可分为两大类:轻度皮质发育不良(mild cortical dysplasia, MCD)和局灶性皮质发育不良(FCD),而后者又进一步分为I型(FCD-1)和II型(FCD-2, Taylor-FCD)两个主要类型。其中,MCD是指在皮质第1层内或以外部位存在异位的神经元;FCD-1是指皮质出现分层紊乱等结构性异常,可以伴有轻度皮质发育不良,出现巨大的或未成熟的神经元,但没有畸形神经元;FCD-2指出现结构

性异常和畸形神经元,伴或不伴气球样细胞。其病理组织学特点为:①皮质组织结构发育不良(architectural dysplasia, AD)指脑白质可见异位神经元,皮质结构紊乱;②皮质细胞组织结构发育不良(cyto-architectural dysplasia, CD)是脑白质内可见异位神经元,皮质结构紊乱,巨大神经元;③Taylor皮质发育不良(Taylor-type focal cortical dysplasia, TFCD)示脑白质内异位神经元,皮质结构紊乱,巨大神经元,变性神经元,可伴有或不伴有气球样细胞。

2 术前评估

首先,详细的病史及体格检查。癫痫发作的临床症状可能为医生提供与定位致痫灶有关的信息,并可以帮助判断手术切除病灶对于癫痫发作控制的效果。通过体格检查发现的神经功能缺失可以帮助判断受影响最显著的皮质所在区域,并为明确潜在的病变实质是局灶性、多局灶性抑或是弥漫性的提供线索。其次,需要运用多种非侵袭的检查方法定位致痫灶位置^[4]。

2.1 脑电图(EEG)

有顽固性癫痫发作的患者术前须行视频脑电图检查^[5]。癫痫起源灶被定义为具有局灶性节律电活动、高频爆发性发放、反复棘波或电衰减模式的区域。头皮脑电图的缺点是FCDs患者频繁的发作间期棘波广泛性发放可能掩盖了致痫灶的异常放电。Hamiwka等^[6]认为发作间期棘波发放如果表现为持续性局灶性节律性的快活动,或有局灶性电衰减的背景活动,则具有典型意义。

基金项目:安徽省卫生厅医学科研课题(09A056),2010年度安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2010B377)

收稿日期:2010-11-30;**修回日期:**2011-01-17

作者简介:吴旻(1986-),男,神经外科在读硕士研究生,研究方向:癫痫外科。

通讯作者:傅先明(1956-),男,博士生导师,安徽医科大学附属省立医院神经外科教授、主任医师,从事立体定向和功能性神经外科的研究。

2.2 脑磁图 (MEG)

磁源影像是可用于定位癫痫起源灶的一种非侵袭性检查方法,通过记录脑电磁活动可以识别发作间期棘波起源位置。脑磁信号电流主要由神经元之间的电流所产生。磁源影像的偶极子簇研究已经被证明是可以定位 FCD 在 MRI T2 加权像上显示高信号延长的区域^[7]。

2.3 核磁共振成像 (MRI)

对怀疑具有潜在 FCD 可能的难治性癫痫患者,最好同时行轴位、冠状位、矢状位的 MRI 检查^[8]。如果可疑为颞叶癫痫,术前 MRI 应包括矢状面的 T1 加权扫描,冠状位的磁化强度预备梯度回波 (magnetization prepared rapid gradient echo imaging, MPRAGE) 序列、液体衰减反转恢复 (Fluid-attenuated Inversion Recovery, FLAIR) 序列以及 T2 加权像;而对于颞叶外癫痫患者,术前 MRI 则应包括轴位快速液体衰减反转恢复序列 (FAST FLAIR),快速 T2 加权轴位、T1 加权矢状位、冠状位 MPRAGE 序列。典型的 FCD 磁共振成像包括皮质增厚、脑回和脑沟形态异常、灰白质交界模糊以及皮层下白质的异常信号^[9]。Yagishita 等^[10]的报道提示 II 型 FCD (Taylor-FCD) 的 MR 影像学特征有:局部皮质增厚、灰白质交界模糊以及 T2 加权像尖端指向脑室的皮质下白质高信号。运用磁共振波谱成像技术 (MRS) 可以通过 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetyl aspartate, NAA) / 肌酸类 (creatine, Cr) 以及 NAA / 胆碱类化合物 (choline, Cho) 的值减低、pH 值增高、无机磷酸盐增高、磷酸单酯降低等来定位致痫灶^[11]。

2.4 功能性神经影像学检查

对难治性患者行发作期 SPECT 或 FDG-PET 检查的指征包括:阴性的 MRI 检查结果、多叶癫痫发作以及在 EEG 结果、临床评估、MRI 征象之间出现相互矛盾的情况。在发作期 SPECT 检查中,由皮质发育不良 (malformation of cortical development, MCD) 引起的癫痫发作为高灌注区域。Chapman 等的研究表明,当术前 MRI 无明确诊断价值时,发作期的 SPECT 和 FDG-PET 与头皮 EEG 在癫痫起源区定位上的一致性分别达到 39% 和 50%^[12]。尽管 SPECT 的效果可以通过计算机剪影及 MRI 影像融合技术而得到增强,但由于其结果可能与标准的 MRI 检查和 EEG 定位的结果存在出入而产生误导,因此 SPECT 只能作为定位致痫灶的备选检查方法。一些研究者已建议用 FDG-PET 取代 MRI 做为

检测儿童轻微或者隐源性癫痫发作致痫灶更有效的方法。Cepeda 等^[13]报道,儿童 FCD 患者 FDG-PET 检查发现的发作间期出现显著低代谢区域或者发作期显著高代谢区域与 FCD 病灶区特征性的巨细胞神经元和气球样细胞以及术中皮层脑电图 (ECoG) 异常区域有关。

2.5 认知功能评估

认知功能损伤的程度取决于神经系统损伤的时间、性质以及严重程度:早期大脑半球性损伤往往导致严重而广泛的认知功能损伤,而局限性的损伤则可造成迟发性、轻微的且更加局灶的损伤。皮质发育过程中的某些特定阶段的损伤可表现为 FCD 并引起相关的认知功能发育异常^[1]。目前,儿童 FCD 患者认知和发育异常的发生率尚存在争论。认知功能与手术病理检查结果相对照的研究表明,轻度 FCD (FCD Type I)、较重度 FCD (FCD Type II) 会导致更严重的认知功能损伤。另外, MCD 导致的认知功能障碍可能是由局灶性皮质发育不良影响产生而非 MCD 的亚型。然而,尚未有相关文献对 FCD 导致认知功能异常的类型进行过详细的描述。一系列认知功能障碍可以作为难治性癫痫的患者行手术治疗的指征,而低智商水平不应被作为手术禁忌证。高智商水平被证明是判断术后两年内无癫痫发作的独立因素^[14]。FCD 导致的精神发育迟滞的严重性比癫痫灶组织病理结果更能反映癫痫表现和最早发作年龄。这表明对儿童难治性癫痫的早期诊断和治疗可以改善临床治疗的效果。如果术前评估中,手术可能导致癫痫患者的语言和记忆能力受损,则应行颈总动脉窦内异戊巴比妥试验来决定患者的优势半球位置^[15]。

3 手术方案设计

综合临床、EEG 及神经影像学检查的目的是为了定位产生癫痫发作和痫样放电的皮质所在区域以及它们在解剖和功能上的相关性。不同监测方法所得结果的一致性是为术前定位致痫灶的关键。在术前对不同患者的癫痫起源灶及其相邻的功能区、特殊血管进行个体化的三维描绘是确定手术方式和切除范围以及评估手术对正常脑功能损伤的潜在风险的必要手段^[16]。

对于具有潜在的皮质发育不良可能的难治性癫痫换做行手术治疗的目的是改善对癫痫发作的控制并使其正常的神经心理学发育潜力得到最大程度的发挥。FCD 的手术方式取决于病灶的 MRI

表现、与功能区的位置关系以及术前 EEG、神经功能影像学检查的符合程度^[17]。如果术前 MRI 发现的病灶与 EEG 定位的癫痫起源灶相一致,手术可以选择术中皮层描记病灶切除术。如果 MRI 未发现明显病灶或发现病灶位于功能区皮质范围内,则需将手术分两阶段,先在颅内电极监测下定位第一、第二癫痫起源区、刺激区及相邻功能区,再二期切除病灶。当癫痫起源灶被确定后,有三种手术方式可以选择:病灶切除术、局限性皮质切除术、区域或半球离断术。手术关键是在全切除病灶的同时保护皮层血管,以避免局部动静脉梗塞。有意识的避免对功能区的损伤是造成不全切除的主要原因^[18]。Hamiwka 等^[6]报道表明,如果影像学或 EEG 结果表明病灶在功能区皮质内,则规避病灶不全切除的风险的一种有效手段是行多处软膜下横切术。后下象限完全离断术已被证实可以避免广泛皮质切除术带来的并发症而受到推崇。Hamiwka 等还报道,半球切断术,如功能性半球切断术,适用于半球内多发独立棘波起源灶的治疗,或 MRI、头皮 EEG 无法定位癫痫起源灶的情况下。Gonzalez-Martinez 等报道的一组病例统计的结果表明,FCD 手术失败而行二次手术的比例为 3% ~ 14%^[19]。如首次术后患者出现反复癫痫发作或癫痫持续状态,需要慎重考虑抗惊厥疗法并重新通过 MRI、EEG 评估癫痫起源灶所在异常皮质的位置。而二次手术通常需要在癫痫起源灶的位置扩大原病灶切除的范围^[19]。如果 MRI、EEG 无法准确定位,可以考虑术中皮层电极描记或颅内电极脑电图监测。然而,由于首次手术后,残留的癫痫起源灶与功能区皮质往往更加难以分辨,因此给二次手术的病灶切除带来了限制,并存在导致很严重的神经功能损伤,如视野缺损等的风险。

4 预后因素

由 Harvey 等^[2]报道的一组儿童癫痫病例中,术后到癫痫发作的平均时间为 5.7 年。Kral 等^[20]报道的一项术后长期随访的研究表明,术后癫痫发作完全缓解率为 50%。预后不佳的因素包括术前长期癫痫病史、手术时患者高龄、多种癫痫发作类型、术前即存在第二癫痫起源灶、需使用侵袭性 EEG 记录、癫痫起源灶不完全切除^[21-23]。对于严重的皮质细胞组织结构发育不良是否预示着较好的手术预后仍存在着争论。Kim 等^[24]报道的一项 166 名难治性癫痫患者的研究表明,与 MRI 异常表

现有关的严重的 FCD 病理类型是导致预后不佳的重要因素。而在一组行手术治疗的 FCD 病例的大型研究中,Luders 等^[25]发现越严重的病理类型(FCD Type IIB,包含气球样细胞)反而往往有更好的预后。完全切除病灶是术后癫痫完全缓解的最重要的因素。术后持续的反复出现的癫痫发作被认为是手术失败的标志,这与癫痫起源灶未能完全切除有很大关系^[26]。术前影像学或 EEG 无法精确定位癫痫起源灶的边界、癫痫起源灶内有重要血管结果通过、癫痫起源灶与功能区毗邻或癫痫起源灶本身具有重要的皮质功能都会提高完全切除病灶的手术难度。认识到致病区和潜在的皮质发育不良区可能位于 MRI 明显异常的病灶范围之外是十分重要的^[28]。尽管术中 MRI、神经导航、术中经皮层超声等技术可以对 MRI 提示的病灶范围进行修正使之更加精确,手术范围仍应以 EEG 检测出的异常放电区域为目标。通过术前 EEG 和立体 EEG 数据或术中皮层电极描记来指导一期手术是十分关键的,并应切除发作期或持续性痫样放电的皮层区域^[28]。

总之,FCD 是引起儿童和成人药物难治性癫痫的常见且重要原因。术前应用 MRI、EEG 等检查方法明确癫痫起源灶的位置及其与功能区的在功能和位置上的关系,而获得良好手术效果的关键是完全切除癫痫起源灶并尽可能避免对功能区的损伤^[30]。

参 考 文 献

- [1] Bast T, Ramantani G, Seitz A, et al. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113(2): 72-81.
- [2] Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 146-155.
- [3] Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 2004, 62(6 Suppl 3): S2-8.
- [4] Saisanen L, Kononen M, Julkunen P, et al. Non-invasive preoperative localization of primary motor cortex in epilepsy surgery by navigated transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res*, 2010, 113(2-3): 2.
- [5] Palmini A, Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia*, 2010, 51 Suppl 1: 23-26.
- [6] Hamiwka L, Duchowny M, Alfonso I, et al. Hemispherectomy in early infantile epileptic encephalopathy. *J Child Neu-*

- rol, 2007, 22(1): 41-44.
- [7] Widjaja E, Otsubo H, Raybaud C, et al. Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy Res*, 2008, 82(2-3): 147-155.
- [8] Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 34-39.
- [9] Woermann F G, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 40-49.
- [10] Yagishita A. Imaging of the brain malformations. *Brain Nerve*, 2008, 60(4): 453-462.
- [11] Colon A J, Hofman P, Ossenblok P P, et al. MRS-lateralisation index in patients with epilepsy and focal cortical dysplasia or a MEG-focus using bilateral single voxels. *Epilepsy Res*, 2010, 89(1): 148-153.
- [12] Chapman K, Wyllie E, Najm I, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(5): 710-713.
- [13] Cepeda C, Andre V M, Flores-Hernandez J, et al. Pediatric cortical dysplasia: correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. *Dev Neurosci*, 2005, 27(1): 59-76.
- [14] Malmgren K, Olsson I, Engman E, et al. Seizure outcome after resective epilepsy surgery in patients with low IQ. *Brain*, 2008, 131(Pt 2): 535-542.
- [15] Schevon C A, Carlson C, Zaroff C M, et al. Pediatric language mapping: sensitivity of neurostimulation and Wada testing in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2007, 48(3): 539-545.
- [16] Vitikainen A M, Lioumis P, Paetau R, et al. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. *Neuroimage*, 2009, 45(2): 342-348.
- [17] Wellmer J, Parpaley Y, von Lehe M, et al. Integrating magnetic resonance imaging postprocessing results into neuronavigation for electrode implantation and resection of subtle focal cortical dysplasia in previously cryptogenic epilepsy. *Neurosurgery*, 2010, 66(1): 187-194.
- [18] Jeha LE, Najm I, Bingaman W, et al. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 574-584.
- [19] Gonzalez-Martinez J A, Srikijvilaikul T, Nair D, et al. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery. *Neurosurgery*, 2007, 60(5): 873-880.
- [20] Kral T, von Lehe M, Podlogar M, et al. Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(8): 853-856.
- [21] Sarkis R A, Jehi L E, Bingaman W E, et al. Surgical outcome following resection of rolandic focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3): 240-247.
- [22] Tassi L, Garbelli R, Colombo N, et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*, 2010, 12(3): 181-191.
- [23] Fauser S, Bast T, Altenmuller D M, et al. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(1): 103-105.
- [24] Kim DW, Lee SK, Chu K, et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*, 2009, 72(3): 211-216.
- [25] Luders H, Schuele S U. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(2): 169-174.
- [26] Krsek P, Maton B, Jayakar P, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 2009, 72(3): 217-223.
- [27] Aubert S, Wendling F, Regis J, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 3072-3086.
- [28] Diaz RJ, Sherman EM, Hader WJ. Surgical treatment of intractable epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(3): E6.