

- disturbance after brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77 (4): 291-295.
- [15] Kempf J, Werth E, Kaiser PR, et al. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81 (12): 1402-1405.
- [16] Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 2007, 68 (14): 1136-1140.
- [17] Baumann CR, Stocker R, Imhof HG, et al. Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 2005, 65 (1): 147-149.
- [18] Kaiser PR, Valko PO, Werth E, et al. Modafinil ameliorates excessive daytime sleepiness after traumatic brain injury. *Neurology*, 2010, 75 (20): 1780-1785.
- [19] Castriotta RJ, Atanasov S, Wilde MC, et al. Treatment of sleep disorders after traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5 (2): 137-144.
- [20] Jha A, Weintraub A, Allshouse A, et al. A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2008, 23 (1): 52-63.

## 头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者手术治疗探讨

曹毅<sup>1</sup> 高魏娜<sup>1</sup> 综述 高晋健<sup>2</sup> 审校

1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000;

2. 三六三医院神经外科, 四川 成都 610041

**摘要:**对于难治性癫痫患者行头颅 MRI 检查时,发现颞叶内侧硬化、皮层发育不全、肿瘤或血管畸形等疾病,其往往提示癫痫手术治疗后具有较好的疗效,一般可以达到 65% ~ 90% 以上的癫痫发作缓解率;故头颅 MRI 对发现难治性癫痫的病灶具有独特的诊断价值,尤其是颞叶癫痫。但仍有 20% ~ 30% 的癫痫患者,在高分辨率的 MRI 检查下不能发现任何异常;本文主要就头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者影像学认识、手术治疗的必要性及疗效等方面进行探讨。

**关键词:**难治性癫痫;正常头颅 MRI;外科治疗;预后

### 1 概述

#### 1.1 头颅 MRI 在癫痫诊断中的作用及发现

随着影像学的发展, MRI 在难治性癫痫术前评估中已成为必不可少的诊断工具,不仅广泛应用于癫痫病灶的定位及定性,而且其检查结果可以帮助决定患者是否有手术指征,手术采取何种方式,是否需要行有创的脑电图检查,以及预测术后癫痫控制的疗效。癫痫患者行头颅 MRI 发现致病病灶的灵敏性高低主要取决于 MRI 的分辨率和潜在的病变组织类型。经过一系列难治性癫痫患者外科手术证实: MRI 对病灶总体的灵敏性为 86%<sup>[1]</sup>;尤其在颞叶癫痫, MRI 对海马硬化灵敏性为 75% ~ 100%, 对肿瘤和血管畸形灵敏性则超过 95%<sup>[2]</sup>。而临床实践工作中,在现有高分辨率 MRI 检查下仍有 20% ~ 30% 的难治性癫痫患者无任何影像

学异常表现,但癫痫发作的临床症状及神经电生理学提示大脑某处局灶性癫痫病灶的存在<sup>[3]</sup>;且术后病理学证实有局部的病理变化<sup>[4,8]</sup>;故我们将这部分患者称为头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者。

#### 1.2 癫痫的 MRI 扫描技术

目前对于正常头颅 MRI 表现的难治性癫痫影像学研究较少,为了明确一些潜在的致病病灶,所有癫痫患者影像学诊断需要在 1.5T 或 3.0T 高磁场强度的 MRI 下进行,主要是对大脑病灶及时诊断,排除肿瘤、血管畸形等引起的继发性癫痫<sup>[9]</sup>; MRI 扫描技术包括:冠状位 T1-SPGR、冠状位液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)、矢状位-T1 及水平位 T2 自旋回波序列扫描<sup>[10]</sup>;对于颞叶及内侧结构扫描技术包括:1.6mm 层厚的冠状位-T1 扫描及

收稿日期:2011-01-20;修回日期:2011-03-28

作者简介:曹毅(1984-),男,医师。泸州医学院神经外科专业在读硕士研究生,主要研究方向:顽固性癫痫的基础与临床研究。

4mm 层厚的冠状位 FLAIR 扫描。许多治疗中心在临床上应用海马体积的定量测量,但定量测量主要应用于研究工作,它可以验证结构和临床及病理结果之间的假设关系。体积测量不足之处包括操作时间长、需要专业人员和专业工作室及软件、难以积累有代表性的对照病例。实际临床工作中,海马容积测量并非常规使用,有经验的影像学家通过肉眼判断同样可以准确发现海马萎缩<sup>[11]</sup>。

### 1.3 癫痫影像学正常表现的判断

对于癫痫患者头颅 MRI 阅片是严格的;所有癫痫患者 MRI 扫描结果需经两位经验丰富的神经影像专家单独阅片,并单独得出影像结果。若诊断结果出现分歧时由第三位专家评估明确。在明确头颅 MRI 正常表现的诊断前,需排除:各种颅内肿瘤、血管畸形、脑软化灶等疾病;Cukiert 等<sup>[4]</sup>指出:任何颞叶内侧结构的改变均视为影像学的异常,如颞叶内侧硬化(包括海马体积缩小但无信号增加、海马体积无异常但伴信号增加、杏仁核体积增加或缩小);但 Michael 等<sup>[6]</sup>却认为:可能的海马萎缩但无 FLAIR 高信号表现、海马无萎缩但伴 FLAIR 高信号、杏仁核 FLAIR 信号或体积不对称等改变均为微小的、不确定性的改变,属于正常的影像学表现,且随后海马等结构的定量分析证实海马及杏仁核无萎缩。Chapman 等<sup>[5]</sup>指出:微小的改变,如灰白质交界移位应视为影像学的异常,而轻微的脑沟变异或可疑的皮质增厚为正常影像学表现。

## 2 手术的必要性

### 2.1 手术的价值

既往的观点认为:术前高分辨率的大脑 MRI 发现明确的局灶性病灶,且与致痫灶完全相一致的患者,具有较好的手术价值;而影像学表现正常的癫痫患者,尤其是优势半球的颞叶癫痫行前颞叶切除后<sup>[12]</sup>,其预示着术后癫痫控制效果差,且术后认知功能下降明显,故这类患者没有任何手术价值;甚至许多癫痫治疗中心不将这类患者作为手术治疗对象。随着诊断技术的进步,现有的研究显示:正常 MRI 表现的癫痫患者,术后癫痫发作完全控制率约 18%~63%<sup>[13,14]</sup>,在不同的研究中心其结论有差异;指出这类患者若行充分的术前检查,比如侵袭性脑电图对致痫灶明确定位后,手术可取得较好的疗效。许多关于正常影像学表现的难治性癫痫小样本量的研究显示:颞叶癫痫、颞叶外癫痫等术后癫痫控制效果好,癫痫发作可减少 90% 以上,故

具有手术治疗的价値<sup>[5,15,16]</sup>。

### 2.2 术前的评估

癫痫患者的手术疗效取决于对病人的选择及适应症的把握;那么患者是否有手术指征,需要进行严格的术前评估,包括详细的病史、体格检查、神经影像学检查、视频脑电图监测、神经心理测试及社会心理功能评价,以明确:①癫痫是局灶性还是全面性癫痫;若为局灶性,起源于颞叶还是颞叶之外;②有无明确的致痫灶;③若行手术,可能会引起什么神经功能损害。目前普遍认为不是癫痫患者所有的病灶都是致病性的,也不是所有的癫痫患者均有影像学上可见的病灶;这就要借助其他的检测手段明确致痫灶;William 等<sup>[17]</sup>在发作期脑电图对预测正常 MRI 表现的颞叶癫痫术后疗效的一文中,对比了术前各种评估手段,包括 PET/SPECT,发作间期及发作期脑电图,WADA 实验、临床病史等,最终得出发作期脑电图可明确正常 MRI 表现的癫痫患者是否具有手术指征及准确地预测术后疗效。由此可见,癫痫术前评估目的是确定癫痫起源的皮质位置,在不导致明显神经功能障碍的前提下切除病灶。只有经过详细的术前评估、明确致痫灶范围,才能确定是否具有手术的指征。

### 2.3 手术指征

正常 MRI 表现的癫痫患者,影像学的评估并不是手术指征唯一的判断标准,即使无异常的影像学表现,神经电生理监测明确致痫灶局限,仍可以作为手术的最佳治疗对象。当出现以下情况时则不能手术:①发作间期脑电图显示广泛弥漫性的异常脑电波,与神经影像学所示病灶不一致;②多个脑叶出现独立异常放电的癫痫灶;③癫痫病灶明确,但手术切除后可引起严重的神经功能障碍;④侵袭性脑电图示双侧或多脑叶异常放电的癫痫灶。

## 3 手术疗效的探讨

### 3.1 手术疗效的对比

既往回顾性研究显示:术前 MRI 明确诊断颅内肿瘤致继发性癫痫的患者,术后癫痫完全控制率为 68%~89%<sup>[18,19]</sup>;海马硬化的患者,术后癫痫完全控制率为 67%~91%<sup>[20,21]</sup>。Chapman 等<sup>[5]</sup>对正常 MRI 表现的难治性癫痫手术疗效研究显示:37% 的患者术后可获得癫痫完全控制,75% 的患者可使癫痫发作减少 90%,仅表现为每周或每月发作一次。Cukiert 等<sup>[4]</sup>指出头皮脑电图明确癫痫病灶局限于一侧颞叶,即使 MRI 无异常发现,在行前颞叶

皮质+海马杏仁核切除后,77%的患者术后可达到 Engel I 级,11%达到 Engel II 级,11%达到 Engel III 级;其研究结论显示:正常 MRI 表现的颞叶癫痫经前颞叶皮质+海马杏仁核切除后可取得较好的癫痫控制效果,而 Cukiert 等<sup>[21]</sup>的另一报道发现:MRI 示颞叶内侧硬化,且术前脑电图表现为发作期癫痫波局限于一侧颞叶的患者,术后癫痫控制效果更好;以上研究结果的对比说明了颅内肿瘤、海马硬化等影像学表现的致痫灶具有更为局限的本质;而正常 MRI 表现的癫痫,其致痫灶可能更为弥散,且无明确的边界,所以正常 MRI 表现的癫痫患者术后癫痫控制效果差。Alarco'n 等<sup>[7]</sup>对比了正常与异常影像学表现的癫痫患者手术疗效,其研究结果显示:19 名术前 MRI 正常表现的患者,术后 74% 的患者达到 Engel I ~ Engel II 级;异常 MRI 表现的 93 名患者,术后 73% 的患者达到 Engel I ~ Engel II 级 ( $P = 0.96$ , 无统计学差异);颞叶切除疗效的比较:13 名正常 MRI 表现的患者,术后 92% 达到 Engel I ~ Engel II 级,70 名异常 MRI 表现的患者,术后 80% 达到 Engel I ~ Engel II 级 ( $P = 0.44$ , 无统计学差异);颞叶以外的癫痫灶切除比较:6 名头颅 MRI 表现异常的患者,术后 2 名达到 Engel I 级,23 名异常头颅 MRI 表现的患者,术后 12 名达到 Engel I 级 ( $P = 0.65$ , 无统计学差异);其在最终的结论中指出:对于术前头颅影像学正常表现的患者,经过严格的术前评估,术后癫痫控制疗效与影像学异常的患者在统计学上无差异,这类患者是有手术价值的。

经上述研究报道,得出以下几个结论:①正常 MRI 表现的难治性癫痫手术较影像学明确的肿瘤、海马硬化等疾病疗效差,仅有很少比例的患者术后发作完全控制,但相比术前频繁发作、药物难于控制的癫痫,术后发作可明显减少,甚至可使 75% 的患者癫痫发作减少 90% 以上,这类患者手术是有必要的;②经过仔细的术前评估,每一个患者术前 MRI 均无异常表现,而术后切除的脑组织标本中均发现各种病理学异常,这可能与癫痫发作病程较短、尚未引起结构性改变,还不能为 MRI 检出,相信随着影像学诊断技术的进步,癫痫患者头颅 MRI 将会发现更微小的病变;③正常 MRI 表现的颞叶癫痫,若发作期与发作间期异常的脑电波 90% 起源于一侧颞叶的致痫灶,那么这类患者即使无影像学异常表现,其术后癫痫控制疗效仍较好<sup>[22]</sup>。

### 3.2 提高手术疗效的方法

提高正常 MRI 表现的癫痫患者手术疗效,关键在于严格的术前评估及手术对象的选择。Machael 等<sup>[6]</sup>的研究结论显示:仔细评估过的正常 MRI 表现的颞叶癫痫患者,手术可取得较好的疗效,在其研究中术前的各项评估均预示着较好的手术预后,最终 60% 的患者在前颞叶切除后取得了癫痫完全控制,15% 患者达到 Engel II 级。另有学者强调侵袭性脑电图在正常 MRI 表现的癫痫患者术前评估中的作用,特别对于颞叶外癫痫不能明确致痫灶时;双侧硬膜下电极植入提高了致痫灶的诊断率。侵袭性电极植入对象主要是:①头皮脑电图未见异常放电或弥散性异常放电,或头皮脑电图检查与 MRI、PET 等结果不一致;②致痫灶可能与重要功能区相邻或重叠;③头皮脑电图显示非单侧放电者,发作间期与发作期双侧脑叶独立发放癫痫波,不能确定优势放电侧。Chapman 指出其研究中 63% 的患者行侵袭性硬膜下电极植入,但是由于样本量小,植入电极组与没有电极植入组的手术疗效无差异。但总的来说,颅内电极置入并长程脑电图监测获取致痫区的准确率在 83% ~ 89%<sup>[23]</sup>,这有助于提高手术的疗效。

### 4 病理结果

正常 MRI 表现的癫痫患者,术后病理证实均有异常改变;最常见的是局灶性皮层发育不良,虽然 Kral 等<sup>[24]</sup>指出 98% 的患者术前 MRI 均可明确皮层发育不良的诊断,但对一些轻微的皮层发育不良, MRI 诊断的灵敏性仍较低,其原因是这些病变太轻微或细小<sup>[25]</sup>,超出了 MRI 的分辨率。其次,病理学还发现:非特异性病变(包括神经胶质增生、神经元异位、慢性炎症、微小的梗死等);仅有少部分正常 MRI 表现的颞叶癫痫患者术后病理学证实为颞叶内侧硬化, MRI 对颞叶内侧硬化诊断灵敏性较高,这少部分患者之所以不能被 MRI 诊断的原因可能是因为病变的范围小、严重程度低。总的来说, MRI 正常表现的癫痫患者,其神经病理学显示正常或者非特异性改变的比例较高,这可能是这部分患者手术后癫痫控制疗效较低的原因。

### 5 结语

目前对于正常 MRI 表现的癫痫患者研究较少,首先是缺乏对这类患者正常 MRI 表现的诊断标准,从而造成认识上的不足;其次是缺乏完善的术前评估,不能明确癫痫的责任病灶,最终只能放弃

手术治疗。本文的目的在于指出正常 MRI 表现的难治性癫痫患者,只要进行完善的术前评估,明确致痫灶的位置,在不引起严重的神经功能缺陷的前提下,应尽早行手术治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al. Refractory epilepsy: Comparison of MR imaging, CT, and histopathologic finding in 117 patients. *Radiology*, 1996, 201: 97-105.
- [2] Lee DH, GAO FQ, Roger JM, et al. MR in temporal lobe epilepsy: Analysis with pathologic confirmation. *Am J Neuroradiol*, 1998, 19(1): 19-27.
- [3] Sander JW, Hart YM, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*, 1990, 336(8726): 1267-1271.
- [4] Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, et al. Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure*, 2010, 19(6): 319-323.
- [5] 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.
- [6] Bell ML, Rao S, So EL, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2053-2060.
- [7] Alarco'n G, Valenti'n A, Wattls C, et al. It worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(4): 474-480.
- [8] Blümcke I: Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 15(1): 34-39.
- [9] Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2004, 60(2-3): 179-186.
- [10] Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71(7): 695-711.
- [11] Jackson GD, Briellmann RS, et al. Temporal lobe epilepsy. In: Kuzniecky RI, Jackson GD, editors. *Magnetic resonance in epilepsy*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005: 117.
- [12] Holmes MD, Born DE, Kutsy RL, et al. Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure*, 2000, 9(6): 407-411.
- [13] Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, et al. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia*, 2004, 45: 803-808.
- [14] Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with non-lesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg*, 2006, 104: 513-524.
- [15] Cukiert A, Sousa A, Machado E, et al. Results of surgery in patients with bilateral independent temporal lobe spiking (BITLS) with normal MRI or bilateral mesial temporal sclerosis (MTS) investigated with bilateral subdural grids. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000, 58(4): 1009-1013.
- [16] Cukiert A, Burattini JA, Machado E, et al. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia*, 2001, 42: 889-894.
- [17] William O, Tatum IV, Selim R, et al. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure*, 2008, 17(7): 631-636.
- [18] Schramm J, Kral T, Grunwald T, et al. Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome. *J Neurosurg*, 2001, 94(1): 33-42.
- [19] Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology*, 2000, 54(3): 642-647.
- [20] Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology*, 2001, 56(12): 1643-1649.
- [21] Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, et al. Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial sclerosis without preoperative ictal recording. *Epilepsia*, 2009, 50: 1371-1376.
- [22] Malow BA, Selwa LM, Ross D, et al. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40(11): 1587-1592.
- [23] Behrens E, Zentner J, vail Roost D, et al. Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epileps. *Acta Neurochir (Wien)*, 1994, 128(1-4): 84-87.
- [24] 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.
- [25] Blümcke I, Spreafico R. An international consensus classification for focal cortical dysplasias. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 26-27.