

局灶性皮质发育不良所致难治性癫痫的微创神经外科治疗

吴旻 钱若兵 傅先明* 魏祥品 牛朝诗 汪业汉
安徽医科大学附属省立医院神经外科, 安徽 合肥 230001

摘要:目的 应用神经导航结合术中皮质电极描记,微创治疗局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)所致的难治性癫痫。方法 26 例局灶性皮质发育不良所致的难治性癫痫患者,术前常规使用 CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、长程视频脑电图(digital video signal and electroencephalogram, VEEG)、磁共振波谱分析(MR Spectroscopy, MRS)等检查,如病灶位于功能区则行功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。术中通过神经导航确定的病灶与 ECoG 确定的致痫灶位置及范围进行对比,了解两者的吻合程度及差异,综合分析后精确并标记出癫痫波的起源位置和范围,将局灶性皮质发育不良病灶和周边的致痫皮质切除;如致痫灶位于功能区或附近,在保留功能区皮质的基础上,给予低功率皮质热灼。结果 术后病理结果:26 例患者病理标本符合 FCD。术后患者无明显并发症出现。根据 Engel 术后效果分级进行评估,Ⅰ级 23 例,Ⅱ级 2 例,Ⅲ级 1 例。结论 神经导航结合术中皮质电极描记在局灶性皮质发育不良所致的难治性癫痫手术中,具有定位准确、损伤少的优点,在切除致痫灶的同时能最大程度保护脑功能。

关键词:局灶性皮质发育不良;难治性癫痫;神经导航;皮质电极描记

Minimally invasive neurosurgical treatment of focal cortical dysplasia-associated refractory epilepsy

Wu Min, Qian Ruo-bing, Fu Xian-ming*, Wei Xiang-pin, Niu Chao-shi, Wang Ye-han, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, China, 230001

Abstract: Objective To report the minimally invasive surgical treatment of focal cortical dysplasia (FCD)-associated refractory epilepsy by neuronavigation combined with intraoperative electrocorticogram (ECoG). **Methods** 26 patients with FCD epilepsy were routinely examined by CT, magnetic resonance imaging (MRI), video-electrocorticogram (VEEG), MR spectroscopy (MRS), etc preoperatively. Patients were undergone functional magnetic resonance imaging (fMRI) if epileptogenic focus located in the eloquent areas. During surgery, compared the results of neuronavigation and ECoG to learn the consistency between them, comprehensively analyzed of the accurate origin of epileptic wave, the location and extent of epileptogenic focus, resected the FCD lesions and surrounding epileptogenic cortex. Patients underwent lower power electrocoagulation if epileptogenic focus located in the eloquent areas, the eloquent cortex was carefully protected meanwhile. **Results** FCD was found in postoperative pathological examination in all the 26 cases. According to Engel classification system, 23 case of Class I, 2 case of Class II, 1 case of Class III, and the total cure rate was 88.5%. **Conclusions** Neuronavigation combined with ECoG for FCD associated refractory epilepsy surgery has the following advantages: accurate localization, less damage. removal of epileptic foci while protecting brain function to the greatest degree.

Key words: focal cortical dysplasia/epilepsy/neuronavigation/electrocorticogram

调查显示,全世界癫痫患病率高达 7‰,我国约有近千万病人饱受癫痫发作的折磨^[1],其中 70%~80% 患者经抗癫痫药物治疗后发作可得到完

全控制或显著减少,但仍有 20%~25% 患者虽经正规药物治疗(至少 2 种以上可达有效血药浓度的抗癫痫药物)仍难以控制而出现长期频繁发作

基金项目:2009 年度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研究项目(KJ2010B377)。

收稿日期:2011-01-01;修回日期:2011-05-18

作者简介:吴旻(1986-),男,临床医学七年制(神经外科)在读研究生,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。

(每月平均发作一次 ≥ 18 个月),这类癫痫即所谓难治性癫痫^[2]。近年来临床报导发现,在患有顽固性癫痫的人群中,FCD的发病率相当高。文献报导平均发病率为46.5%,其中成人占15%,而在儿童中则为25%,明显高于正常人群的1.7%^[3]。本次论文总结了安徽医科大学附属省立医院神经外科自2007年4月至2010年9月共26例局灶性皮质发育不良所致的难治性癫痫病例,探讨FCD的术前诊断、评估方法和治疗策略。

1 材料与方法

1.1 一般临床数据

自2007年4月至2010年9月共治疗26例局灶性皮质发育不良所致的难治性癫痫病例。26例患者中,男性15例,女性11例,年龄8~35岁,平均 (20.8 ± 4.3) 岁。患者均为癫痫发作频繁,每月平均发作4次以上。病程平均 (9.8 ± 4.5) 年。癫痫发作类型:单纯部分性发作7例,复杂部分性发作6例,部分性发作继发全面性强直-阵挛发作13例。患者均服用抗癫痫药物,服用抗癫痫药物平均时间 (3.6 ± 2.5) 年,但症状控制均不理想。

1.2 CT、MRI及MRS

26例患者术前常规行CT、MRI检查,高度怀疑胶质性肿瘤的加做MRS。其中,19例CT检查提示局部低密度灶,另外7例表现不典型,在CT上不易发现;MRI显示灰白质交界模糊、T2W相信号改变、异常脑沟脑回图案和(或)大脑皮质增厚等;MRS以N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)2.02ppm,胆碱(Choline, Cho)3.22ppm,肌酸和磷酸肌酸(Creatine, Cr)3.03ppm,根据化合物的峰值下面积记录数据结果并计算NAA/Cr、NAA/Cho和NAA/(Cr + Cho)比值。

1.3 fMRI

对于病灶位于功能区内的,加做fMRI。使用德国西门子公司生产的3.0 Tesla Trio Tim超导全身磁共振成像系统,根据病变部位与功能的关系,不同患者分别完成运动、感觉、视觉和语言的任务。常规解剖像采用轴位像T1W-SE序列,TR/TE = 500 ms/40 ms,层厚5.0 mm,层间距0 mm;功能像采用平面回波序列(echo planar imaging, EPI),TR/TE = 2000 ms/30 ms、层厚4.0 mm,层间距0 mm,扫描层数22层。数据采集后,使用基于Linux操作平台的fMRI分析软件AFNI(analysis of functional

neuroimage)进行磁共振资料的处理分析;通过三维头动校正、空间标准化、空间平滑和时间平滑等预处理后进行统计学分析,将形成的功能性图像迭加在标准化的解剖图像上。通过Talairach坐标系统计算出功能区的坐标,然后将此坐标标记在导航序列的图像上,使用Brainlab导航系统分别勾划功能区与病灶的位置。

1.4 长程视频脑电图

所有患者检查前24~48小时停止使用抗癫痫药物。常规VEEG监测24小时,本组所有患者在监测期间均至少有一次癫痫发作。记录患者发作间期、发作期EEG,根据癫痫波发放的部位,明确致痫灶的位置。

1.5 手术操作

术前常规进行神经导航序列的MRI扫描,并将导航序列图像输入计算机,图像处理后用于术中实时导航。手术采用气管内全身麻醉,神经导航注册后,在神经导航下根据病灶部位勾画出病灶在颅表的投影,设计开颅的切口(切口和骨窗范围尽可能大,以利于使用ECoG)。硬膜切开后首先用神经导航系统确定病灶的位置并加以标记(如位于功能区,则需要标记功能区的位置)。使用Biologic脑电描记系统,在病灶及周围皮质的表面用皮质电极进行反复描记,标记出有棘波发放的区域,对致痫灶的位置和范围进行定位。将神经导航确定的病灶和皮质电极确定的致痫灶位置及范围进行对比,了解两者的吻合程度及差异。在显微镜下,根据神经导航确定的病灶位置,首先切除病灶,避免损伤周边正常的皮质。在病灶切除后,再次运用ECoG,了解癫痫波减少情况,在棘波发放密集或棘波波幅较高处的皮质分别作大小1 cm × 1 cm的小范围切除,反复进行ECoG,尽可能切除棘波发放的区域。术中注意各个功能区(运动、感觉、语言及视觉功能区等)与致痫灶的关系,在切除病灶和致痫灶的过程中,避免损伤功能区,在功能性磁共振导航时,尽可能在功能区外5 mm的位置切除病灶或致痫灶;如果经过上述处理后,在功能区仍有残余棘波发放,则使用皮质热灼术进行小功率皮质热灼。

术中注意事项:操作轻柔,避免术后疤痕形成导致新的致痫灶形成;粘连松解;避免损伤软膜下血管及蛛网膜下腔出血以免形成新的致痫灶。

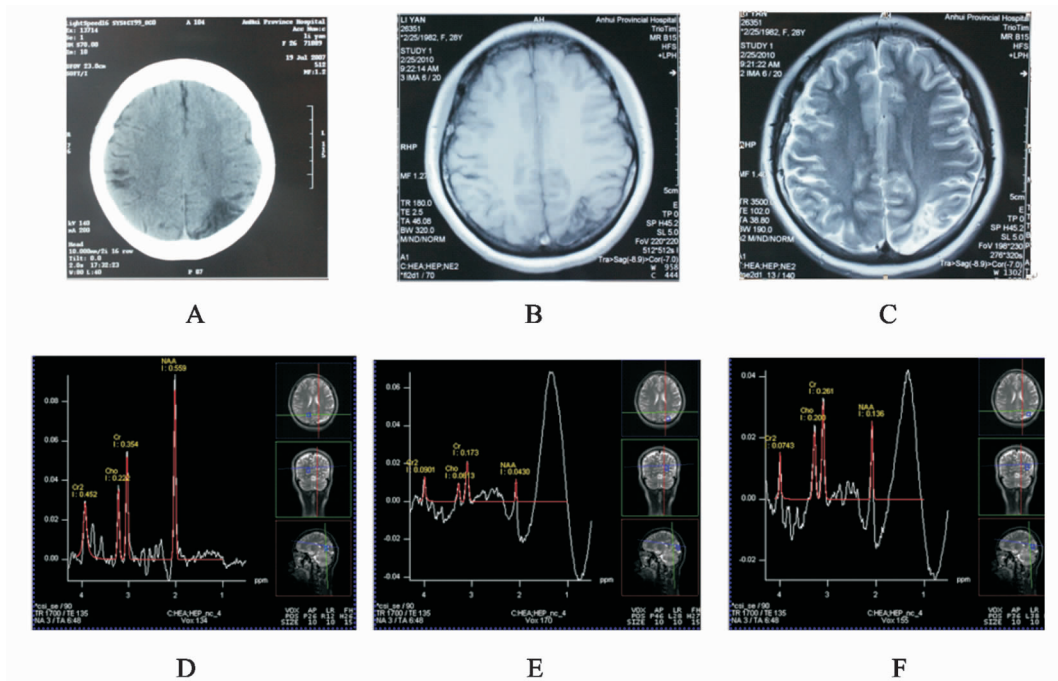


图1 病例1,女性,28岁,难治性癫痫发作7年,头颅CT(图1A)提示左顶叶低密度灶;MRI平扫(图1B、C)提示病灶呈长T1长T2信号。MRS(图1D、E、F)提示左顶叶病灶NAA/Cr,NAA/Cho,NAA/(Cr+Cho)值均明显减低。

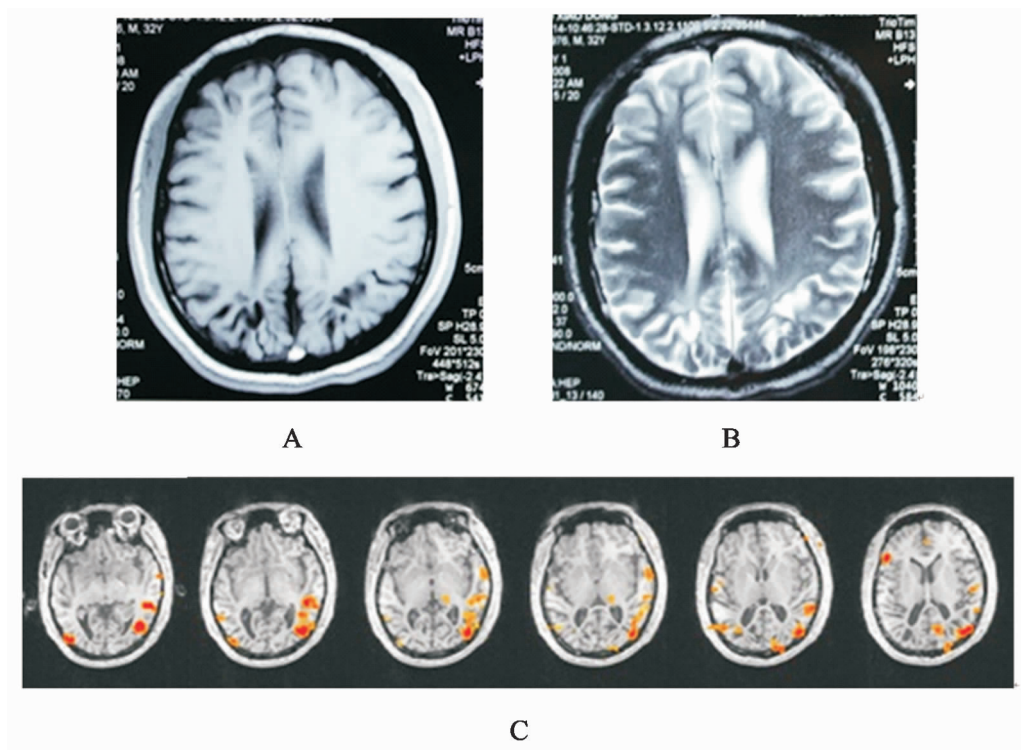


图2 病例2,男性,32岁,难治性癫痫20年。患者MRI平扫(图2A、2B)提示双侧顶枕叶皮质萎缩,行fMRI(图2C)提示感觉功能区位于病灶的外上方。

1.6 术后处理

术后 24 ~ 48 小时内,常规德巴金静脉泵维持,常规使用苯巴比妥钠肌肉注射,严密观察病情变化。术后第二天常规口服抗癫痫药物。

2 结果

2.1 病灶位置

术中发现病灶位于左额 4 例,左颞 2 例,左颞顶 2 例,左颞顶枕 9 例,左颞枕 1 例,左顶 1 例,左顶枕 2 例,右颞 2 例,右颞顶枕 2 例,右枕 1 例;位于功能区 11 例。

2.2 手术效果

术后根据发作类型及术前用药情况先采用单药预防癫痫发作。其中,2 例于术后第 1 天出现癫痫发作,持续 2 分钟,后未见发作。术后 2 周、1 月及 3 月随访,26 例患者均未见发作。

2.3 手术病理结果

26 例病例的手术标本病理结果均提示病灶局部皮质出现分层紊乱等结构性异常,出现巨大的或未成熟的神经元,伴或不伴气球样细胞,病理诊断为 FCD。

2.4 术后 EEG 复查结果

术后 1、3 个月对 26 例患者进行了视频 EEG 复查,检查过程中未见癫痫发作,22 例 EEG 正常,4 例轻度异常 EEG。

2.5 并发症

术后患者生活自理,无明显神经功能障碍及明显的并发症出现。

2.6 Engel 评分

术后对本研究中 26 例病例功能障碍情况随访 12 个月,根据 Engel 癫痫预后分级标准进行评估:Ⅰ级 23 例,Ⅱ级 2 例,Ⅲ级 1 例。

表格 1 26 例患者术前及术后随访情况的统计数据

病例	性别	年龄(岁)	病程(年)	发作类型	病灶位置	位于功能区	Engel 分级
1	F	28	7	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左顶	是	I
2	M	32	20	部分性发作继发全面强直阵挛发作	右颞	否	I
3	M	16	6	复杂部分性发作	右颞顶枕	是	II
4	F	35	7	部分性发作继发全面强直阵挛发作	右颞顶枕	否	I
5	M	16	11	部分性发作继发全面强直阵挛发作	右枕	否	I
6	F	21	8	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左顶枕	否	I
7	M	23	7	复杂部分性发作	左颞顶枕	否	I
8	M	24	8	复杂部分性发作	左颞顶枕	是	I
9	M	19	10	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左颞顶枕	否	I
10	M	19	9	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左顶枕	否	I
11	F	26	15	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左额	是	III
12	M	8	2	复杂部分性发作	左额	是	I
13	M	16	0.5	单纯部分性发作	左颞	否	I
14	F	17	4	单纯部分性发作	左颞枕	是	I
15	M	17	12	复杂部分性发作	左颞顶枕	否	I
16	M	21	9	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左颞顶枕	否	I
17	F	20	13	复杂部分性发作	左颞顶枕	是	I
18	M	26	11	单纯部分性发作	左颞顶枕	是	I
19	F	16	8	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左颞顶枕	是	I
20	F	15	6	单纯部分性发作	右颞	否	I
21	M	20	12	单纯部分性发作	左额	是	I
22	M	27	11	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左颞顶	否	I
23	M	18	7	单纯部分性发作	左额	是	I
24	F	25	13	部分性发作继发全面强直阵挛发作	左颞顶枕	否	I
25	F	21	11	单纯部分性发作	左颞顶	否	I
26	F	26	20	复杂部分性发作	左颞	否	II

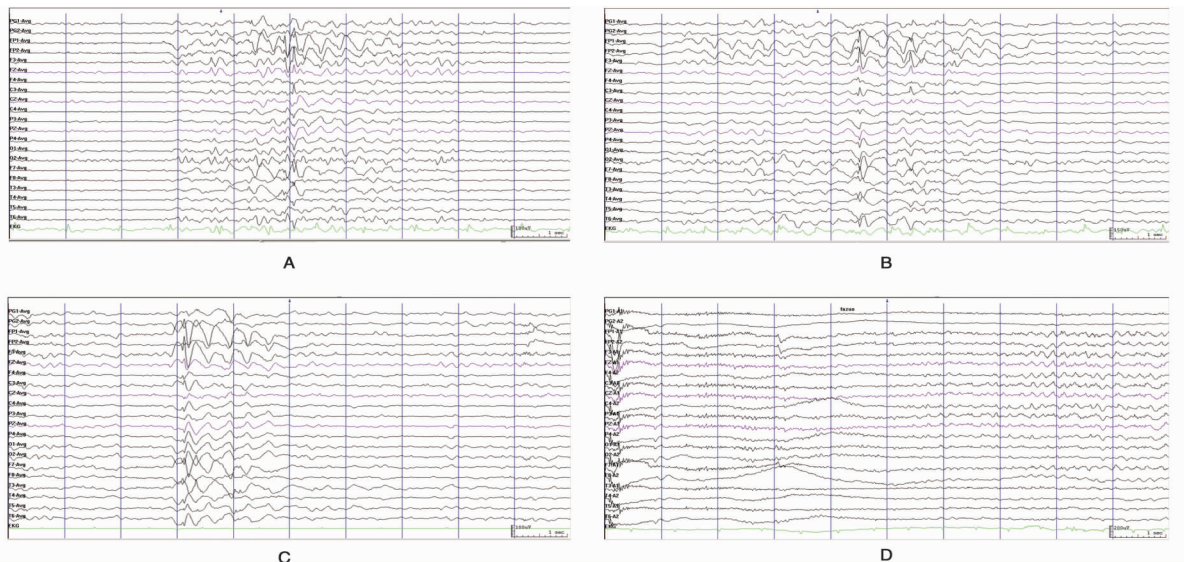


图3 病例1,女性,28岁,难治性癫痫发作7年。长程视频脑电图提示清醒、思睡、浅睡期(图3A-C)可见左额、颞、中央导联可见短程性高波幅1.5~5Hz慢波伴棘慢复合波;发作起始时(图3D)可见左额顶导联呈低幅快波节律,频率减慢,波幅渐高,快速波及对侧导联。

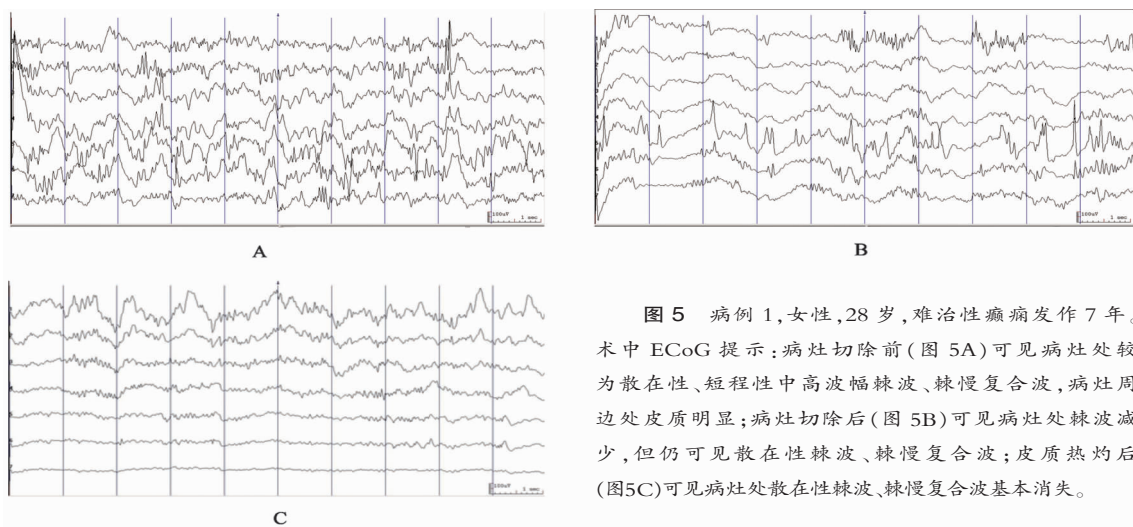


图5 病例1,女性,28岁,难治性癫痫发作7年。术中 ECoG 提示:病灶切除前(图5A)可见病灶处较为散在性、短程性中高波幅棘波、棘慢复合波,病灶周边处皮质明显;病灶切除后(图5B)可见病灶处棘波减少,但仍可见散在性棘波、棘慢复合波;皮质热灼后(图5C)可见病灶处散在性棘波、棘慢复合波基本消失。

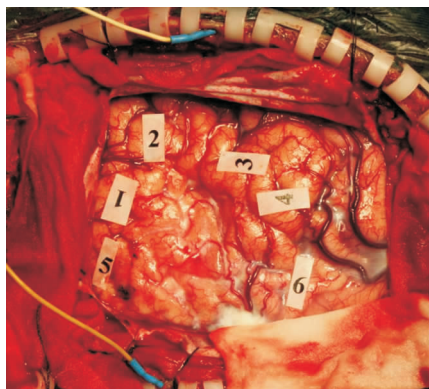


图4 病例1,女性,28岁,难治性癫痫发作7年。术中可见左顶枕偏内侧局部皮质萎缩,呈白色,蛛网膜增厚,行EcoG并在棘波处进行标记。

3 讨论

3.1 FCD 病灶与致痫灶的关系

综合各项术前评估的结果,可以对致痫灶的性质、位置有一个较为全面的判断。但是如何将这些结果应用于手术中,提高手术的成功率,降低术后并发症的发生率,仍是神经外科探讨的热点。目前研究认为,癫痫异常放电的产生与传播所涉及的区域非常广泛,一般可分为致痫病灶(导致癫痫形成的责任性、结构性异常病灶)、致痫区(大脑皮质兴奋-抑制功能失常的区域,且这种失常的强度可引起临床癫痫发作)、刺激区(大脑皮质兴奋-抑制功能失常的区域,主要表现为发作间歇期的放电)、

发作起始区(临床发作起始的区域)、临床症状产生区(由于受癫痫样放电的刺激而能够产生发作症状的皮质区域)、功能缺失区(发作间歇期表现为功能失常的皮质区域)、可表达功能的皮质区域(负责某种功能的大脑皮质)^[4]。上述几种与癫痫发作相关的区域有时出现重迭,在手术过程中,如果单纯切除致病病灶并不能完全使癫痫发作缓解,而将致病区切除则能获得完全的临床发作缓解。但致病区是一个理论上的概念,在目前条件下,术前和术中很难确定致病区,临床上常常以手术切除发作起始区为主,并尽可能切除有发作潜能的刺激区。起源于运动、感觉、视觉和语言功能区及其附近的癫痫,由于致病病灶位于上述重要功能区或其附近,致病区与重要功能区有一定程度的重迭,术中如果片面追求将有棘波发放的致病皮质切除,将会损伤重要功能区而导致永久性的神经功能缺失;为保留功能区皮质而过多残留致病皮质又会导致术后癫痫反复发作。另一方面,由于致病病灶对功能区的浸润、推挤,功能区会出现移位,从而给术中正确辨认功能区带来困难。因此,为微侵袭性治疗起源于功能区及其附近的癫痫,术中既要确定致病皮质的位置,又要了解功能区的位置及两者的关系。

3.2 手术处理

FCD的手术方式的确定,取决于各项术前检查,包括CT、MRI等影像学检查以及VEEG等电生理检查,以及术中使用神经导航系统、ECoG精确标记出癫痫波的起源位置和范围的综合考虑^[37]。根据Firlik等的研究报道,如果术前MRI发现的病灶与EEG定位的癫痫起源灶相一致,手术可以选择行术中皮质描记病灶切除术。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ECoG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^[5]。而一旦致病灶被精确定位后,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,手术关键都是在全切除病灶的同时保护皮质血管,以避免局部动静脉梗塞。Hamiwka等报道表明,如果影像学或EEG检查结果表明病灶有在功能区皮质内,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^[6]。对于多发的FCD,如半侧巨脑畸形或多叶皮质发育不良(多发发生于后下象限)需行多叶切除术。D'Agostino等报

道,双侧半球的MCD或FCD患者,因无法行病灶切除术,可考虑行胼胝体前部切开术。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%^[7]。张岩等报导的对20例位于或靠近脑功能区的颅内病变患者进行的fMRI与神经导航系统进行图像融合定位和保护脑功能的研究表明,fMRI导航为微创神经外科手术提供直观准确的功能区判定方法,保护脑功能,减少手术并发症。对于中国人语言功能区病变的微创神经外科手术尤有帮助,病变至功能区最近距离>10mm,手术全切除病变相对安全^[8]。术中辅助使用fMRI神经导航配合皮质脑电描记(ECoG),26例患者中共11例病灶位于功能区内,术后患者无明显并发症出现,达到了在保护功能区的基础上显微手术切除致癫痫灶的手术效果。本研究通过术前各项影像学检查,明确FCD病灶位置,通过EEG定位致病灶位置,术中运用神经导航,将病灶的解剖学位置与ECoG描记出的癫痫波部位进行对比后,尽可能同时切除病灶和致病灶,在功能性磁共振导航下尽可能在功能区外5mm的位置切除病灶或致病灶,手术效果较好,术后患者无明显并发症出现。

4 结论

神经导航结合ECoG的联合应用是手术治疗FCE所致难治性癫痫的有效方法。尤其当病灶位于功能区时,更能体现出fMRI神经导航配合ECoG显微手术切除癫痫灶的优点,包括定位准确、损伤少的优点,在切除癫痫灶的同时能最大程度保护脑功能。目前,神经导航存在的最大问题仍是术中脑组织漂移,导致术中脑组织实际位置与术前不一致,ECoG可部分纠正漂移,结合术中B超及术中MRI等可良好纠正漂移^[9,10]。

参 考 文 献

- [1] 栾国明. 癫痫外科治疗的策略与展望. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, (11): 481-482.
- [2] Xu L, Xu M. Epilepsy surgery in China: past, present, and future. Eur J Neurol, 2010, 17(2): 189-193.
- [3] 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.
- [4] Guerrini R, Barba C. Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional

- organization. J Clin Neurophysiol, 2010, 27 (6) : 372-379.
- [5] Firlik KS, Spencer D D. Surgery for focal cortical dysplasia. Neurosurg Clin N Am, 2002, 13 (1) : 93-102.
- [6] Hamiwka L, Duchowny M, Alfonso I, et al. Hemispherectomy in early infantile epileptic encephalopathy. J Child Neurol, 2007, 22 (1) : 41-44.
- [7] Gonzalez-Martinez JA, Srikijvilaikul T, Nair D, et al. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery. Neurosurgery, 2007, 60 (5) : 873-880.
- [8] 张岩,王硕,卓彦,等. 功能磁共振与神经导航融合定位和保护脑功能应用研究. 中华医学杂志, 2008, 88 (1) : 2-6.
- [9] Rasmussen IA, Jr., Lindseth F, Rygh OM, et al. Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. Acta Neurochir (Wien), 2007, 149 (4) : 365-378.
- [10] Feigl GC, Safavi-Abbasi S, Gharabaghi A, et al. Real-time 3T fMRI data of brain tumour patients for intra-operative localization of primary motor areas. Eur J Surg Oncol, 2008, 34 (6) : 708-715.

第五届亚洲癫痫外科大会(5th AESC)会议通知

自 2007 年首届亚洲癫痫外科大会(AESC)在韩国首尔成功举办以来,接力棒分别在中国、日本、台北三地传递,AESC 在亚洲的影响力与日俱增。5th AESC 将于 2011 年 11 月 10-12 日在香港举办,详情请登陆 <http://www.aesc.hk>,欢迎业界医师踊跃参加!