

# 影响颞叶内侧癫痫手术疗效相关因素的研究进展

杨旭<sup>1</sup> 综述 高晋健<sup>2</sup> 审校

1 泸州医学院,四川 成都 610091

2 泸州医学院附属成都 363 医院神经外科,四川 成都 610000

**摘 要:** 外科手术治疗药物难治性颞叶癫痫已在国内外广泛普及。其中颞叶内侧癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) 是最常见、最适合外科手术的癫痫综合征,术后患者癫痫发作控制满意率已达 70% 以上。在临床治疗中我们发现:即使具有大致相同的病史特点、手术方式及术后处理方案,不同患者术后近期及远期疗效却并不一致。近期国外相关报道进一步分析了影响 MTLE 手术疗效的相关因素,认为 MTLE 并非单一的神经功能紊乱症,而是具有复杂多变的发作类型和病理结构基础,术后致痫灶的持续存在及变异是导致癫痫复发的重要原因。

**关键词:** 颞叶内侧癫痫; 外科治疗; 疗效

外科手术是药物难治性癫痫常用的治疗方式,尤其是针对有影像学阳性表现的患者。近年来随着术前评估手段、术后综合治疗方案的改进以及手术相关技术、设备的快速发展,MTLE 的手术疗效又有了显著提高,术后患者中约有 2/3 在术后最初的 2~3 年癫痫发作明显减少,但仍有约 1/3 患者疗效欠佳,主要表现为术后短期或远期复发甚至加重。在重新审视神经影像学、神经病理学及动物模型试验数据的基础上,我们应更加关注癫痫发作的结构基础、癫痫灶的改变,尤其是癫痫灶的扩展及变异,这对于进一步提高 MTLE 手术疗效尤为重要。

## 1 MTLE 术后复发带来的启示

相对药物治疗而言,手术是 MTLE 患者安全有效的治疗方式,但部份患者术后无法使癫痫发作缓解,或者经过数月至数年的缓解期后再次复发,其中具体的原因尚不清楚。MTLE 术后 1 年内癫痫复发提示手术疗效差,提示致痫区未完全清除<sup>[1-3]</sup>。Tanriverdi 等<sup>[4]</sup>发现:术后没有发现明显病理学异常的颞叶癫痫 (TLE) 患者中约有 60% 出现早期的 (<1 年) 癫痫复发,其原因可能是术区以外的脑组织损害 (远隔损害),或者是未完全切除颞叶内侧组织。然而即使完全切除了常规手术所要求的范围,术后 1 年仍有 10% 的复发率,这一比例在随访 3 年以后可能高达 25%~30%。海马及海马旁回以外的颞叶内侧组织仍可能导致 MTLE 复发,术中

完全切除它们也很重要<sup>[5]</sup>。这些研究表明,颞叶内侧组织中,海马和杏仁核是最重要的癫痫波起源,但致痫灶可能包括全部颞叶内侧组织或者呈弥散性分布,术中未完全切除的已受损脑组织可能形成次级独立致痫灶。患者在术后进行持续而规范的抗癫痫药物治疗可以减少癫痫复发和复发的程度,但要想完全缓解还有赖于术中对致痫灶彻底清除。

## 2 术前评估的重点是致痫灶的精确定位

手术方案的制定是 MTLE 患者术前评估的重要环节,其中对致痫灶的精确定位是必备前提,是手术成功的关键。与患者的病史特点所能提供的参考相比较,神经电生理和神经影像检查显得更加客观和准确,也有助于判断手术预后。

### 2.1 神经影像学检查对于预测 MTLE 疗效的意义

核磁共振 (MRI) 在颞叶癫痫术前诊断中有重要价值,可以直观地显示结构性异常和颞叶内侧病变,颞叶内侧硬化组织在 MRI 表现为异常的 T1 低信号和 T2 高信号。术后的海马组织解剖发现术后癫痫复发者在同侧的海马中外侧有明显的区域性变异,同时 MRI 提示约 30%~40% 患者对侧海马也有轻微的改变,表现为异常的 T2 信号<sup>[6]</sup>。磁共振波谱分析 (MRS) 检测发现在单侧颞叶内侧结构病变引发 MTLE 的患者中,约有 75% 出现 N-乙酰天冬氨酸/胆碱或 N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值下降,双侧者这一比率为 45%。行选择性杏仁核-海马切除术后,这种下降趋势可以出现逆转,这有

收稿日期:2011-11-01;修回日期:2012-03-31

作者简介:杨旭 (1983-),男,泸州医学院在读硕士,主要研究方向:功能神经外科。

通讯作者:高晋健,男,教授,主任医师,硕士生导师,主要从事功能性神经外科疾病基础与临床研究。

助于判断手术预后。神经功能性成像技术可以显示更广泛的病变组织。MTLE 发作间期 18 氟脱氧葡萄糖的 PET 扫描 (18F-FDG PET) 显像对颞叶内侧癫痫定位准确性较高, 致病灶低代谢、高灌注的表现使诊断特异性增加。此外, 18F-FDG PET 还可以显示术区以外的异常组织, 尤其是对于术后复发者对残留的或新发的致病灶有重要的诊断价值<sup>[7,8]</sup>。SPECT 灌注显像也可以根据异常信号组织的范围预测手术疗效。这些研究表明神经影像学检查提示异常功能区域呈双侧、较广泛或较弥散的 MTLE 患者, 其手术疗效较差。

## 2.2 脑电生理检查的术前定位价值

单纯的神经影像学检查不足以显示结构性病变以外的致病灶, 脑电图 (EEG) 检查也是术前定位致病灶的基本手段。约有 40% 的 MTLE 患者在发作间歇期的常规 EEG 可显示痫样放电, 而 24 小时长程动态视频脑电图 (24h-VEEG) 具有更高的癫痫波检出率, 这一检查手段的特异性为 93%, 敏感性为 83%, 表现为高发作频率的患者提示其可能存在多元化的致病灶, 或者癫痫波较易扩散, 预后较差, 单侧海马病变导致同侧的脑电图 (EEG) 异常往往提示术后癫痫能得到较明显的控制, 而双侧海马病变手术效果较差<sup>[9]</sup>。因此, 根据脑电生理资料, 再结合神经影像学的阳性发现以及患者发作时视频资料, 可以进一步提高致病灶的定位率。

## 3 MTLE 术后复发在神经病理学范畴的依据

MTLE 最基本病理学改变为颞叶内侧硬化 (MTS), 而海马硬化 (Hippocampus sclerosis, HS) 是 MTLE 术后发现的最常见的病理学异常, 并被认为是导致癫痫发作的重要原因。Tassi 等<sup>[10]</sup> 分析 243 例术后病理标本发现除了典型的海马硬化以外, 颞叶病变还包括非典型的海马硬化、内侧颞叶其他边缘系统组织病变、双侧海马损害等, 这些病理改变可能影响手术疗效。同时, 大量的尸体解剖结果提示某些患者海马硬化范围已延伸至海马尾部, 超出了常规的手术范围, 因此不彻底的切除可能导致癫痫复发, 弥散性脑损害可能包括颞叶皮质、钩回、杏仁核及海马旁回, 甚至海马的投射区域, 包括同侧的乳头体、穹窿, 间脑、额叶皮质。某些患者还伴有其他损害, 如肿瘤、皮质发育不良、海绵状血管瘤等, 它们可能是独立的致病灶, 并且可能直接导致海马硬化等病变<sup>[11-13]</sup>。总之, MTLE 患者术后病理结果呈现多元化的特征, 其中缺乏特异性或病

变较弥散的患者术后疗效较差。

## 4 动物模型中 MTLE 的发病特点

尽管动物模型无法完全复制人体内环境等生理条件, 但他们之间的相似性仍有助于我们理解 MTLE 患者的致病灶分布特点。在 MTLE 癫痫持续状态模型中, 受损区域包括杏仁核、海马、内嗅区、嗅皮质及皮质下组织, 受损程度因部位及动物各类而异, 包括不显著的损害直至明显的神经功能缺失或丧失<sup>[14]</sup>。EEG 显示这些受损部位神经细胞都具有增强增快的兴奋性周期, 而且每一个部位都能通过局灶性的癫痫波发放, 独立地导致癫痫发作, 表现为相同的症状和 EEG 描绘图<sup>[15]</sup>。这些动物模型表明 MTLE 发作可能源自边缘系统及边缘系统以外的多源性致病灶。多源性致病灶的发现提示那些术后能得到完全缓解的患者其致病灶可能更局限, 且通过常规的手术方式能够完全切除。如果手术只切除了部份致病灶或者二重致病灶只切除了其中一个, 则术后会出现癫痫复发甚至加重。

## 5 对外科治疗 MTLE 的指导意义

手术方案的制定决定于患者自身生理条件、临床症状、神经电生理诊断所描绘的癫痫灶、影像学阳性发现。手术成功关键在于对致病灶的准确而彻底的定位并完全清除<sup>[16]</sup>。患者中早期出现癫痫发作, 发作频率较低, MRI 呈明显的单侧阳性表现, 与脑电图结果相吻合者预示术后疗效较好。

### 5.1 术中皮层脑电图 (ECoG) 监测

术中脑电监测能准确地找出致病灶, 且能描绘出癫痫灶大小、数量及范围, 指导手术切除。首先使用多导联皮层电极 (ECoG) 按病灶周围、颞叶、额叶、中央区顺序监测, 确定皮质痫样放电的部位和范围, 然后使用多极深部电极常规地在颞中回距颞极 3 cm 和 5 cm 处插入颞叶内侧 3.5 cm 分别描记杏仁核和海马有无痫样放电。判断除颞叶内侧外有无其他致病灶以及它们之间有无联系。完成相关术后行 ECoG 反复监测。在不至于产生严重神经功能缺失或丧失的原则下, 尽可能完全切除致病灶。

### 5.2 术式选择

手术区域应包括切除原发致病灶及颞叶内侧结构。颞叶内侧的海马和杏仁核是 MTLE 的起动点, 同时又具有其相应的传递路径及投射区域。常规的颞叶切除应包括颞叶内侧结构; 常规的颞叶切除术对于单纯性颞叶内侧癫痫者切除的范围过于

广泛。增加了运动性失语、偏瘫等并发症的发生率,应采用选择性杏仁核-海马切除术;对前颞叶切除后应行 ECoG 反复监测其他区域有无弥散性致痫灶的痫样放电,必要时应加作额极甚至枕叶部份切除;中央区行低功率软膜下多处横切术或(和)热灼术。

总之,MTLE 是一种具有多源性致痫灶、多种发作类型且病理结构多变的综合症,并非单一的神经功能紊乱性疾病,手术效果迥异<sup>[17]</sup>。结合术前综合评估、多种技术手段的精确定位,制定个体化的手术方案,合理的术后用药是提高 MTLE 手术疗效的有效途径。

### 参 考 文 献

- [1] Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia*, 2009, 50 ( 6 ): 1301-1309.
- [2] Maehara T, Ohno K. Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51 ( 5 ): 344-348.
- [3] Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg*, 2009, 110: 1135-1146.
- [4] Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, et al. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: Cortical amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*, 2008, 108 ( 3 ): 517-524.
- [5] Schulz R, Hoppe M, Boesebeck F, et al. Analysis of reoperation in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurosurgery*, 2011, 68 ( 1 ): 89-97.
- [6] Kuchukhidze G, Koppelstaetter F, Unterberger I, et al. Hippocampal abnormalities in malformations of cortical development: MRI study. *Neurology*, 2010, 74 ( 20 ): 1575-1582.
- [7] Li LM, Cendes F, Antel SB, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann Neurol*, 2003, 47: 195-200.
- [8] Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. *Brain*, 2007, 130: 548-560.
- [9] Garbelli R, Zucca I, Milesi G, et al. Combined 7-T MRI and histopathologic study of normal and dysplastic samples from patients with TLE. *Neurology*, 2011, 76 ( 13 ): 1177-1185.
- [10] Tassi L, Meroni A, Deleo F, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord*, 2009, 11 ( 4 ): 281-292.
- [11] Thom M, Eriksson S, Martinian L, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68 ( 8 ): 928-938.
- [12] Meroni A, Galli C, Bramerio M, et al. Nodular heterotopia: a neuropathological study of 24 patients undergoing surgery for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50 ( 1 ): 116-124.
- [13] Urbach H, Siebenhaar G, Koenig R, et al. Limbic system abnormalities associated with Ammon's horn sclerosis do not alter seizure outcome after amygdalohippocampectomy. *Epilepsia*, 2005, 46: 549-555.
- [14] Sloviter RS. Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the "latent period" and other concepts. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 9: 85-92.
- [15] Benini R, Avoli M. Altered inhibition in lateral amygdala networks in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neurophysiol*, 2006, 95: 2143-2154.
- [16] Araujo D, Santos AC, Velasco TR, et al. Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47: 1354-1359.
- [17] Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*, 2005, 65: 912-918.