

早期手术治疗颞叶癫痫的疗效优势

张杰¹ 综述 高晋健² 审校

1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000

2. 泸州医学院附属成都 363 医院神经外科, 四川 成都 610000

摘要: 难治性癫痫长期反复发作将严重影响患者的生活质量, 导致神经功能障碍及影响正常的生长发育。手术治疗难治性癫痫的疗效已得到广泛的认可, 但这一有效的措施并没有得到充分应用, 许多患者因未及时手术治疗而功能丧失加重。本文综述了近年来国内外早期手术治疗颞叶癫痫的疗效优势及手术策略。

关键词: 颞叶癫痫; 早期手术; 药物治疗; 疗效

1 难治性癫痫患者面临的风险

猝死是癫痫患者死亡的最常见病因, 特别是难治性癫痫患者, 可能占到所有过早死亡案例的 20%, 最大的危险因素是癫痫的严重程度及夜间癫痫发作, 58% 癫痫猝死患者与睡眠有关, 86% 猝死事件不能被预测^[2]。颞叶内侧硬化(MTS)癫痫患者一生中患重度抑郁症的可能性增加近 2.5 倍^[3]。与普通人群比较癫痫患者精神疾病的发病率更高, 它可能会加剧癫痫发作, 损害患者的生活质量。癫痫发作是抑郁症恶化的重要因素, 癫痫患者抑郁症状缓解可能与药物控制了癫痫发作有关, 但证据有限。在手术方面, 有力的证据表明手术后抑郁症状缓解是由于手术更好地控制了癫痫发作或缓解^[4], 因此早期手术干预是降低癫痫相关危险因素的有效途径。

2 目前难治性癫痫手术治疗现状

自 20 世纪 70 年代以来, 手术治疗难治性癫痫的安全性被肯定, 手术不再是最后的治疗手段。但据报道, 患者手术治疗前常经历长时间的延迟, 即使在抗癫痫治疗早期就出现明显的耐药。I 类证据和后来的实践证明了癫痫手术的疗效, 但在美国 1990 ~ 2008 年利用手术治疗癫痫率并没有增加, 这一状况包括在最好的癫痫治疗中心, 外科治疗难治性癫痫这一有效的手段并没有得到充分利用^[5]。在过去的 20 年里瑞典癫痫手术数率也一直在下降, 35% 的受访者没有被转诊到癫痫外科进行手术评估。在一般情况下, 神经科医师对癫痫手术采取了积极谨慎的态度, 由于手术指征的不确定性,

可能导致未充分利用手术或推迟了手术^[6]。在儿科延误手术时机可能是临床医生对什么是难治性癫痫的意见不同, 这需要儿科患者的癫痫术前评估过程中, 癫痫外科中心医师、神经科医师和相关专家之间的充分沟通。

3 手术时机的确定

癫痫反复发作可能是渐进性退化的过程, 有长期癫痫发作史的患者皮质萎缩更明显, 损害范围可能大大超出病灶区, 这可能代表癫痫发作引起的损害^[7]。随着发病机制研究逐渐深入, 神经元的可塑性、难治性癫痫对认知与行为损害的机制逐步明确, 早期外科干预能够避免反复癫痫发作的破坏作用及慢性心理影响, 提高长期生存质量, 有研究表明癫痫病史短的病例术后癫痫发作完全控制率明显高于病史长的患者^[8]。如果药物保守治疗不能很好地控制癫痫发作, 应及时评估是否有手术指征, 而不应一味的延长药物治疗的时间, 从而错过最佳手术治疗时机, 以避免不必要的伤残或死亡。儿童神经系统处于未成熟时期, 神经可塑性强, 特别是婴幼儿, 大脑在损伤后表现出强大的修复能力, 而成人脑功能损害后恢复能力低下。故早期手术对儿童及幼儿患者来说, 不但可以有机会接受更大范围的癫痫灶切除, 而且可以降低神经功能损害。一项小儿与成人颞叶癫痫疗效对比研究结果显示: 癫痫缓解率与其癫痫病程长短及控制程度有关, 病程低于 10 年的患者, 术后 90% 的患者癫痫症状完全缓解; 而病程大于 30 年的患者, 术后仅 1/3 的患者癫痫缓解^[9]。故儿童患者更应提倡

收稿日期: 2012-12-25; 修回日期: 2012-04-10

作者简介: 张杰(1981-), 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, 主要从事功能神经外科疾病基础与临床研究。

早期手术,早期移除致痫脑组织是将其对儿童的智力、行为及心理损害降至最低的有效手段^[10]。但现实中接受手术治疗难治性癫痫的典型病例经常是患病时间超过20年的患者。一项早期随机手术治疗癫痫的临床实验结果显示,手术组生命质量(Quality of life, QOL)改善情况明显优于抗癫痫药物(AED)组,对于患病不久的难治性颞叶癫痫(TLE)而言,与持续性的抗癫痫药物治疗相比,AED与手术联合治疗组癫痫发作率显著降低^[11]。

4 术前评估

4.1 脑电图(EEG)对手术的预测价值的新发现

最近的研究提供的证据表明,更高频率快波比经典定义的EEG频率能提示更详细的关于致痫灶的信息,大脑快波区域与致痫区的划分是高度相关的,颅内记录到80赫兹(Hz)–500赫兹(Hz)之间的高频快波可能作为癫痫产生的可靠指标^[12]。Blanco等研究显示TLE患者(100~250 Hz)和(250~500 Hz)快波区的癫痫发作增加,然而很少有人知道关于新皮层癫痫发病区及正常脑组织的发病率的空间分布。相对快波的频率是新皮层癫痫的一种潜在生物标志物,更大规模的前瞻性研究显示高频快波与癫痫发病区密切相关,手术切除产生快波区组织后疗效更好^[13]。

4.2 7.0T核磁共振(MRI)对颞叶癫痫疗效的预测意义

颞叶内侧硬化(mesiotemporal sclerosis, MTS)是TLE最常见的病理类型,高分辨率大脑MRI容易显示病变。当海马硬化与同侧发作期脑电图(EEG)一致时,颞叶切除术后癫痫控制率高达92%^[14]。磁共振表现正常(NMRI)的颞叶内侧硬化癫痫患者术后癫痫缓解率明显降低,目前7-TMRI成像可能有助于显示在传统的MRI不能显示的海马硬化的组织结构的微细改变。术前超高场MRI成像能前瞻性评估一些手术。例如主要CA1区神经元损失或无海马硬化患者比累计CA4区患者预后差,但只是少数患者出现这种模式^[15]。7.0-TMRI成像可能有助于解决目前手术治疗TLE的争议问题。其精确的结构成像可能有助于判断海马硬化亚型的患者是否可以受益于某种具体的手术方法,如对颞叶内侧硬化及杏仁核、嗅区皮质萎缩患者实行较大范围的颞叶切除术。CA4区硬化患者可能潜在影响立体定向放射或局部消融治疗的疗效,改进海马结构成像可能有助于改善手术前后的记忆风险

评估,如整体海马硬化或CA1区硬化患者手术后记忆下降风险比CA4区硬化患者低^[16,17]。

4.3 单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射计算机断层扫描(PET)

用SPECT及PET发现发作间期癫痫灶血供减少,糖代谢下降,而在发作期的情况正相反。发作期SPECT与发作间期SPECT相结合,病灶定位价值显著增高。在颞叶癫痫,发作间期PET显示60%~90%的病人为低代谢。PET对诊断颞叶以外癫痫不灵敏,但18氟脱氧葡萄糖的PET扫描可以显示术区以外的异常组织,这有助于定位术后复发者残留的或新发的致痫灶。

4.4 磁共振波谱(MRS)、功能MRI成像(fMRI)

fMRI依靠血氧水平确定功能区,它可以确定手术中应保留的皮质区域,但目前fMRI还不能取代术中电极来确定功能区。MRS能检测出脑组织中化学成分的改变,它的成像技术能产生N乙酰天冬氨酸、胆碱化合物、磷酸肌酸加肌酸和乳酸的波谱。因为大脑N-2酰天门冬氨酸(NAA)存在于神经元及其前体细胞中,NAA的减少意味着神经元的丢失或功能丧失,MRS主要应用于颞叶癫痫的诊断,60%~90%颞叶癫痫病人的海马中的NAA呈低水平。

4.5 脑磁图

脑磁图癫痫定位法具有无创,减少时间,治疗费用降低等优点。脑磁图可检测到直径小于2毫米的癫痫灶,而且时间分辨率可达1毫秒。它可以准确地定位致痫灶并显示癫痫波的分布。相对于临床常用的脑电图定位法,脑磁图具有更高的敏感性。脑磁图不仅可以确定双侧大脑半球同时出现而EEG难以鉴别的双侧广泛性癫痫波病灶,而且还能分辨一侧半球中多脑叶出现的异常间歇期活动病灶。

5 TLE手术策略及挑战

5.1 标准颞叶切除术

标准颞叶切除术是切除颞叶内侧结构(杏仁核、海马、海马旁回及沟回)及5~6厘米的颞叶外侧皮质,在优势半球为4~5厘米)主要原理是能切除癫痫发作起源的颞叶,切除范围的解剖标准明确,癫痫的治愈率高,可以避免语言皮质及视辐射等功能区损害。

5.2 选择性海马杏仁核切除术(SAH)

该术式进行杏仁核切除及切除前3厘米的海马,其颞中回的皮层切口长约2厘米,与颞中回的

长轴平行,该术式缺点是暴露不充分,不能切除全部的海马;经外侧裂手术入路:这种术式为目前最常用的手术入路,可以切除全部的杏仁核、海马,并在一定程度上可以切除海马旁回,从而达到全部切除海马的目的。但该术式有损伤外侧裂血管及引起术后血管痉挛的可能,故对手术技术要求较高;经颞下入路:该术式直接切开了海马旁回,可以不切除颞弓突。但也存在技术操作方面的危险,如过度牵拉颞叶,损伤 Labbe 静脉。选择性杏仁核海马切除术的主要优点是在一定程度上减少了并发症的发生,尤其是神经心理方面的障碍。为了最大限度地减少对颞叶新皮层的损伤,改良的颞叶切除术采用了术中皮层脑电监测,以确定术中颞叶新皮层切除的范围,在优势半球侧,采用语言图以达到最大限度的切除新皮层,而最小程度的影响语言功能。但仍有 1/4 的患者出现术后致残性癫痫发作,术前尚无有效的方法来准确的预测个体的手术结果。新融合术前磁共振成像(MRI)和颅内脑电图(EEG)表明,内嗅区和嗅周皮层在术后癫痫复发中可能起重要作用。手术没有一贯切除这些区域,一些患者术后可能持续产生癫痫发作。颞叶内侧癫痫可能包含多个亚型,它们有相似的临床表现,但有不同的临床预后。虽然大多数颞叶内侧癫痫患者,硬化的海马是重要的致病区,其它癫痫发作可能起源于海马的邻近结构如内嗅区及嗅周皮质,这类患者,完全切除海马,而不完全切除颞叶内侧皮质,术后可能导致癫痫发作或者癫痫控制不佳。目前尚不清楚,如何预测术前哪些患者有可能受益于更大范围的颞叶内侧皮质切除^[17]。

5.3 双侧颞叶癫痫(BTLE)的手术治疗

手术原则为:通过术前的综合评估初步确定致病主灶的侧别、范围以及主要的功能区,决定开颅范围和手术方式;SAH 适用于一侧颞叶内侧型癫痫或双侧颞叶内侧型癫痫较严重侧。对双侧者,辅以多处皮层热灼术(BCFC)治疗颞叶外侧型癫痫(致病灶存在于颞叶新皮层中)。对于一侧混合性的 BTLE 患者一般先行 SAH 和 BCFC 的联合治疗,而后遵循个体化原则再进行 BCFC。Enatsu 等研究显示手术切除联合大脑脑电刺激能提高双侧颞叶癫痫的治疗效果^[18]。

6 难治性颞叶癫痫的药物和手术治疗的对比

6.1 药物对难治性癫痫疗效现状

抗癫痫治疗的目标是实现长期无癫痫发作与

很少或无不利的影响。研究显示,接受第一种药物治疗后 47% 的患者无癫痫发作,第二种药物后 13% 无癫痫发作,使用第三种药物及两种药物组合用药有效率仅为 4%,无论是替换或者添加抗癫痫药物治疗,控制癫痫的有效率逐步下降^[19]。在另外一项研究中得到类似了结果,50% 的人接受单药治疗后无癫痫发作,第二单药治疗后 7% 无癫痫发作,随后单药或者联合用药只有 7% 的无癫痫发作^[20]。这些数据表明两个或两个以上的抗癫痫药物治疗失败后,癫痫仅一小部分可获得缓解,但它可能涉及相当长的时间重复用药,并且缓解可能是暂时的。同时,长时间暴露于抗癫痫药物对某些患者可能是有害的,如卡马西平能导致各种形式的过敏反应,包括斑丘疹性皮疹,严重起泡反应。HLA-B * 1502 等位基因已被证明与卡马西平引起 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症(SJS-TEN)密切相关,多发生在中国汉族和其他亚洲人群,在东南亚患者不包括白种人、日本人及欧洲人口。卡马西平诱导的 HLA-A * 3101 等位基因与北欧血统的过敏性反应密切相关,存在 HLA-A * 3101 等位基因的患者发生过敏反应的风险由增加 5.0% ~ 26.0%,缺失此基因者风险降低 5.0% 至 3.8%^[21,22]。

6.2 药物与手术的疗效对比

手术相对于药物治疗难治性癫痫具有独特的疗效优势,一项队列研显示 52% 患者术后无癫痫发作,其余接受药物治疗的队列仅 11% 无癫痫发作^[23]。短期内手术控制癫痫发作方面相对于药物治疗的优势最终被 Wiebe 等人证明。在这个具有里程碑意义的研究中,80 例经两个或两个以上的抗癫痫药物治疗颞叶癫痫失败的患者随机手术(前颞叶切除术)或继续药物治疗。一年后,手术组的 58% 复杂部分性或继发全身发作缓解,但药物治疗组只有 8% 缓解^[24]。Schmidt 等进行一项荟萃分析显示,难治性癫痫手术治疗结合适当的药物治疗相对于单纯的抗癫痫药物治疗有高达 4 倍的病例获得完全无癫痫发作的良好疗效^[25]。同时研究显示难治性癫痫术后控制癫痫所需的药物剂量及种类均有所减少,从而使癫痫患者获益更多。

TLE 的手术治疗优势已被证实,早期手术是提高治疗颞叶癫痫的又一途径,进一步提高疗效需解决以下问题:①如何早期准确识别难治性癫痫并及时手术干预,避免长时间用药,降低神经功能损

害;②进一步明确手术适应症,由于癫痫患者之间的差异性,应用同一治疗方式,疗效可能不同;③将手术与药物治疗有机结合及术后合理用药。解决这些问题将有助于提高生活质量,改善认知功能和社会功能。

参 考 文 献

- [1] Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 2011, 52: 1150-1159.
- [2] Robert J, Lamberts, Roland D, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnalseizures may be at highest risk. *Epilepsia*, 2012, 53(2): 253-257.
- [3] Sanchez-Gistau V, Sugranyes G, Baillés E, et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia*, 2012, 53(2): 386-392.
- [4] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [5] Kumlien E, Mattsson P. Attitudes towards epilepsy surgery: a nationwide survey among Swedish neurologists. *Seizure*, 2010, 19(4): 253-255.
- [6] Hall-Patch Lyndsey, Gayatri Neti, Ferrie Colin, et al. Clinical reasoning and investigations for resective surgery for medically refractory epilepsies in children. *Epilepsy Behavior*, 2012, 23(4): 399-404.
- [7] Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and crosssectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2009, 72(20): 1747-1754.
- [8] Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg*, 2009, 110(6): 1135-1146.
- [9] Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*, 2004, 45(2): 101-102.
- [10] Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, et al. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009, 13(2): 115-127.
- [11] Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307(9): 920-930.
- [12] Dümpelmann M, Jacobs J, Kerber K, et al. Automatic 80-250 Hz "ripple" high frequency oscillation detection in invasive subdural grid and strip recordings in epilepsy by a radial basis function neural network. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 1721-1731.
- [13] Blanco JA, Stead M, Krieger A, et al. Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls. *Brain*, 2011, 134(Pt10): 2948-2959.
- [14] Ramos E, Benbadis S, Vale FL. Failure of temporal lobe resection for epilepsy inpatients with mesial temporal sclerosis: results and treatment options. *J Neurosurg*, 2009, 110: 1147-1152.
- [15] Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, et al. Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia*, 2010, 51: 1801-1808.
- [16] Alhusaini S, Doherty CP, Scanlon C, et al. A cross-sectional MRI study of brain regional atrophy and clinical characteristics of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*, 2012, 99: 156-166.
- [17] Bonilha L, Martz GU, Glazier SS, et al. Subtypes of medial temporal lobe epilepsy: Influence on temporal lobectomy outcomes? *Epilepsia*, 2012, 53(1): 1-6.
- [18] Enatsu R, Alexopoulos A, Bingaman W, et al. Complementary effect of surgical resection and responsive brain stimulation in the treatment of bitemporal lobe epilepsy: A case report. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 513-516.
- [19] Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 277-282.
- [20] Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol*, 2009, 65: 510-519.
- [21] McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A * 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The New England journal of medicine*. 2011, 364(12): 1134-1143.
- [22] Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J dermatol*, 2011, 38(3): 246-254.
- [23] Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*, 2008, 49: 1440-1445.
- [24] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. for the Effectiveness and Efficacy of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomised, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 2001, 345: 311-318.
- [25] 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.