

深部脑刺激术治疗难治性癫痫的研究进展

蔡宇翔 综述 杨治权 审校

中南大学湘雅医院神经外科,湖南 长沙 410008

摘要: 外科切除性手术是难治性癫痫的一种有效治疗方式,但仍有不少患者因为各种原因无法接受切除性手术。而深部脑刺激术因其在神经系统疾病治疗上的有效性和相对安全性,正被逐步应用于难治性癫痫的治疗。本文就脑深部刺激术治疗难治性癫痫的神经调控机制、治疗靶点及其相关的研究进展作一综述。

关键词: 难治性癫痫;深部脑刺激术;神经调控;靶点

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.026

癫痫是一种严重威胁人类健康的疾病。20%~30%的癫痫患者属于难治性癫痫。在难治性癫痫患者中,约10%~50%的患者可以通过外科切除性手术的方式来治疗,治愈率约为40%~90%^[1]。但仍有不少患者不宜接受外科切除性手术(术前评估无法定位或致痫灶位于重要功能区等)。因此,难治性癫痫亟待新的有效治疗方法。

深部脑刺激术(Deep brain stimulation, DBS)在神经系统疾病治疗上有明确疗效和相对安全性。早在80年代,部分帕金森患者开始接受丘脑DBS植入术,用以抑制震颤症状^[2]。随着DBS研究的进展和神经刺激器技术的提高,DBS的应用愈发普及,并开始被应用于其他疾病,例如肌张力障碍、精神性疾病、丛集性头痛、慢性疼痛以及癫痫^[3]。本文就DBS在癫痫治疗中的应用,包括神经调控机制、治疗靶点及其相关的研究进展等作一综述。

1 DBS控制癫痫的相关机制

目前DBS控制癫痫的具体机制尚不明确,致痫信号的相关传导通路也在研究之中。部分性发作是难治性癫痫中最常见的类型之一,相关的传导通路包括皮质-纹状体-丘脑网络和边缘系统Papez环路^[4,5]。这些神经传导通路上的核团可以成为电刺激的靶点,以调节致痫电信号的传导。

随着神经网络的分子及动物实验的逐渐开展,多个神经调控靶点相继被发现对癫痫发作有潜在的治疗作用。然而,对于如何选择治疗靶点及电刺激参数使DBS控制癫痫发作的效果达到最佳,需要对DBS电刺激的治疗机制进行更深入的研究。最初的

研究认为50Hz以上的高频刺激可对靶点产生可逆的损害,从而抑制异常放电^[6]。然而随后的研究发现,刺激的参数变化如脉冲幅度、宽度和频率均可以对DBS的效应产生影响^[7]。另外,邻近刺激电极的神经元细胞在电刺激之后的不应期相对更长,使得病理性的神经电信号传导中止。也有研究发现高频电刺激海马后神经细胞外钾离子聚集增多,从而使细胞膜超极化,抑制神经细胞兴奋性^[8]。还有研究者认为DBS可能通过抑制突触间神经递质的释放和传导中止致痫信号在神经通路上的传导^[9]。此外,研究表明海马齿状回病理性神经网络参与了癫痫的产生,而丘脑前核DBS可促使海马齿状回神经生长发育,这些新生神经元发育成熟后整合到原有的海马齿状回神经网络中,干预海马齿状回病理性神经网络的形成,从而起到抗癫痫作用^[10]。

2 DBS治疗癫痫的靶点

2.1 海马

颞叶内侧癫痫是难治性癫痫中较常见的类型之一,行海马体切除手术对该类型癫痫有比较好的疗效。然而海马切除手术存在一定的手术禁忌,例如优势侧的颞叶内侧癫痫、双侧颞叶起源的癫痫等。对于这些存在一定切除手术禁忌征的癫痫类型,需要一种既能控制癫痫发作又能在发作间期保留相应脑组织功能的治疗方法。因此海马成为神经调控的潜在靶点受到研究者的关注。Velasco等^[11]对9名颞叶内侧癫痫患者植入海马刺激电极。在随访观察期内,5名磁共振阴性患者中,4人无癫痫发作。而在4名海马硬化患者中,发作频

收稿日期:2017-05-04;修回日期:2017-06-13

作者简介:蔡宇翔(1988-),男,博士,经治医师,主要从事癫痫的相关研究。

通信作者:杨治权(1966-),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事癫痫和帕金森病外科治疗的研究。

率较电刺激前减少约 50% ~ 70%。另有研究对 8 例颞叶癫痫患者行单侧海马 DBS 植入,电刺激后 2 例患者无癫痫发作,4 例患者(其中包括 2 例海马硬化患者)发作频率较前减少 50% ~ 90%,2 例患者癫痫发作频率较前无明显减少^[12]。

目前大部分的实验研究发现海马 DBS 植入达到完全控制癫痫发作的比例并不高。一项针对 191 名植入海马 DBS 的难治性癫痫患者(50% 为颞叶内侧来源)的随机双盲研究发现,植入后 13% 的患者无癫痫发作,20.3% 的患者在随访期内有过至少 6 个月的无癫痫发作期^[13]。因此海马 DBS 可以适用于那些由于各种原因不能进行切除性手术的颞叶内侧癫痫患者,使其减少癫痫发作频率。而对于可以进行手术治疗的颞叶内侧癫痫患者来说,切除性手术依然是这类患者的首选治疗方式。

2.2 黑质和丘脑底核

黑质在癫痫的调控过程中有重要的作用,多项动物实验表明电刺激黑质后可以产生抗惊厥作用。高频电刺激黑质后对癫痫,特别是阵挛性癫痫有抑制作用^[14]。但是也有研究发现,起源于大脑前部的癫痫对黑质 DBS 有比较好的反应,但对于起源于大脑后部的强直性发作,用黑质 DBS 刺激后发现发作频率与对照组相比没有明显的改善^[15]。除了以黑质作为 DBS 靶点外,目前也有研究以丘脑底核为 DBS 靶点,行高频电刺激以减少丘脑底核向黑质的信号传输,从而抑制黑质功能。尽管丘脑底核 DBS 对控制癫痫有效,但越来越多的证据表明,高频电刺激实际上是使丘脑底核兴奋而非抑制,其抑制黑质的作用可能是通过激活苍白球外侧达到的^[16]。Capecchi 等^[17]报道了 2 例因手术失败而行双侧丘脑底核 DBS 的病例,第一例患者先前接受了胼胝体前部切开术,合并有广泛皮质萎缩,刺激后发作频率减少了 70%,第二例患者先前接受了前连合切除术,合并有双侧颞叶、枕叶皮质及白质异常,刺激后强直-痉挛发作减少。Wille 等^[18]报道了 5 例接受双侧丘脑底核 DBS 的患有肌阵挛性癫痫的患者,随访发现 5 名患者的发作频率均有下降,幅度在 30% ~ 100%,生活质量明显提高。以上这些研究均表明,对于难治性癫痫患者,特别是肌阵挛性癫痫患者,丘脑底核 DBS 是一种值得被关注的治疗方式。

2.3 丘脑正中核

脑干上行神经纤维经过丘脑正中核后被广泛

投射到皮质中,在维持觉醒和皮质兴奋性上起到关键作用。研究发现这一神经通路在癫痫的形成和传播过程中同样起到重要作用。Velasco 等^[19]对 18 例癫痫患者使用丘脑正中核 DBS 治疗,随访发现在其中 13 例 Lennox-Gastaut 综合征患者中,2 例无癫痫发作,8 例发作频率下降 50% ~ 80%,3 例发作频率较植入前无明显变化;然而在另外 5 例部分性发作患者中,仅有 2 例发作频率减少 80% 以上,3 例改善不明显。提示丘脑正中核 DBS 对全面性发作有明显抑制作用,而对部分性发作的抑制作用欠佳。还有研究将丘脑正中核 DBS 应用于 6 例原发性全面性发作患者和 5 例额叶癫痫患者,植入 3 个月开机。6 例全面性发作患者的癫痫发作频率较前减少 50% 以上,其中 2 例全面性发作患者在 DBS 植入后即无癫痫发作。而 5 例额叶癫痫患者电刺激后症状改变不尽相同,3 例患者发作频率减少了 50% ~ 90%,2 例患者发作频率较前无明显变化^[20]。上述相关研究提示,丘脑正中核 DBS 对癫痫大发作,例如 Lennox-Gastaut 综合症和强直-阵挛发作等,有良好的控制效果,而对其他癫痫发作类型的效果有待进一步验证。

2.4 丘脑前核

丘脑前核和额叶及颞叶皮质之间有着广泛的神经投射,并且通过 Papez 环路与海马相互联系,而海马作为颞叶癫痫的起源灶,被认为是最常见的癫痫起源灶之一。另外,丘脑前核神经同样经扣带回投射至边缘叶结构和新皮质的广泛区域,对相关神经生理功能产生影响。因此,在丘脑皮质兴奋性和边缘叶癫痫网络的调控上,丘脑前核是较为被关注的一个靶点,其控制癫痫发作的机制可能与 5-羟色胺有关^[21]。

Lee 等^[22]对 3 例丘脑前核 DBS 患者平均随访 13 个月发现,患者的癫痫发作频率较术前减少 75%。2010 年,一项研究纳入了 110 例难治性癫痫患者,所有患者均接受双侧丘脑前核 DBS 植入。植入 3 个月后,与 DBS 植入后未开机患者相比,开机刺激的患者癫痫发作频率减少 29%。随后,所有患者均开机行电刺激并随访观察 3 年,症状改善程度逐年增加,分别为 41%、56% 和 68%。54% 的患者发作频率减少了 50% 以上,还有 14% 患者有持续 6 个月以上的无癫痫发作期。根据患者癫痫起源灶位置,研究者认为丘脑前核 DBS 对于枕叶起源和部分额叶起源的癫痫患者没有明显的疗

效。而颞叶起源的癫痫患者可以从丘脑前核 DBS 中获得较大收益^[23]。尽管丘脑前核 DBS 治疗癫痫的机制尚不明确,但上述研究提示丘脑前核是目前最合适的用于治疗癫痫的靶点之一。

2.5 其他靶点

2.5.1 小脑 小脑是最早被尝试作为脑深部刺激术治疗的靶点,研究发现对癫痫患者的小脑行电刺激后可以有效终止癫痫发作。但是,还有一部分研究发现电刺激小脑对控制癫痫发作没有明显的作用^[24]。这一度使得小脑不再成为热点靶点。直到 2005 年,一项研究对 5 例全身性强直-阵挛发作患者植入小脑 DBS 后进行了随机双盲试验。随访 6 个月后发现,患者的癫痫发作频率较前平均减少了 59%,提示小脑 DBS 对癫痫发作有控制作用^[25]。但总体来说,目前小脑 DBS 的研究较少,需进一步深入。

2.5.2 尾状核 尾状核可能是唯一一个可用低频电刺激抑制癫痫发作的靶点。Chkhenkeli 等^[26]对 38 例患者的尾状核头行低频电刺激后发现,35 名患者的癫痫发作频率明显减少。导致这一结果的可能原因是低频电刺激导致皮质超极化,从而减少痫性放电。但具体的抑制机制仍需进一步的研究。

2.5.3 腹侧苍白球 腹侧苍白球属于基底神经核的一部分,在边缘系统中有着重要的作用,接受来自伏核、丘脑底核、杏仁核以及中脑的神经投射。同时向其他基底神经核,例如黑质、丘脑底核等发出神经投射,还与脑干的多个结构有广泛联系,例如网状结构、中缝核、延髓、上丘和脚桥核。最近有研究发现在对小鼠注射匹鲁卡品前使用腹侧苍白球 DBS 可以明显减少癫痫的产生。对癫痫小鼠行腹侧苍白球 DBS 则可以减轻海马来源的痫性放电程度,而行丘脑底核 DBS 则不能,这说明丘脑底核可能不参与腹侧苍白球 DBS 对癫痫的抑制过程^[27]。

3 展望

尽管 DBS 存在脑出血、电极移位、颅内感染、皮肤破溃、皮下积血等并发症,但风险性及副作用仍小于外科切除性手术,对于部分性发作或部分继发全面性发作的患者是一种有效的治疗方式,特别是术前评估无法定位或致痫灶位于重要功能区的难治性癫痫患者。双侧丘脑前核是目前 DBS 最常用的靶点,其他的刺激靶点的应用取决于患者的癫痫起源灶位置。对于不同类型和不同起源灶的癫痫

患者,靶点如何选择、刺激参数如何达到最优设定及刺激模式如何选择等,仍需进一步的探究。而 DBS 相关的机制研究同样需要进一步深入。

参 考 文 献

- [1] Engel J, Jr. Surgery for epilepsy. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr*, 2013, 13(5): 198-204.
- [2] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50(1-6): 344-346.
- [3] Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure*, 2017, 44(1): 169-175.
- [4] Sobayo T, Mogul DJ. Should stimulation parameters be individualized to stop seizures: Evidence in support of this approach. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 131-140.
- [5] Krishna V, King NK, Sammartino F, et al. Anterior Nucleus Deep Brain Stimulation for Refractory Epilepsy: Insights Into Patterns of Seizure Control and Efficacious Target. *Neurosurgery*, 2016, 78(6): 802-811.
- [6] Boon P, Raedt R, de Herdt V, et al. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(2): 218-227.
- [7] Bari BA, Ollerenshaw DR, Millard DC, et al. Behavioral and electrophysiological effects of cortical microstimulation parameters. *PLOS ONE*, 2013, 8(12): e82170.
- [8] McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, et al. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(6): 1239-1248.
- [9] Schiller Y, Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro. *J. Neurophysiol*, 2007, 97(3): 1887-1902.
- [10] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci*, 2011, 31(38): 13469-13484.
- [11] Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: A double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 2007, 48(10): 1895-1903.
- [12] Boëx C, Seeck M, Vulliémot S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(6): 485-490.
- [13] Morrell MJ. RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 2011, 77(13): 1295-1304.

- [14] Guo H, Zhang H, Kuang Y, et al. Electrical stimulation of the substantia nigra pars reticulata (SNr) suppresses chemically induced neocortical seizures in rats. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(4) : 546-552.
- [15] Shehab S, Al-Nahdi A, Al-Zaabi F, et al. Effective inhibition of substantia nigra by deep brain stimulation fails to suppress tonic epileptic seizures. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(3) : 725-735.
- [16] Dinner DS, Neme S, Nair D, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(9) : 1391-1402.
- [17] Capecchi M, Ricciuti RA, Orteni A, et al. Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy : Long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2-3) :135-139.
- [18] Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller D-M, et al. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood—Report of five cases. *Epilepsia*, 2011, 52(3) : 489-496.
- [19] Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2006, 47(7) : 1203-1212.
- [20] Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*, 2013, 54(10) : 1823-1833.
- [21] Piacentino M, Durisotti C, Garofalo PG, et al. Anterior thalamic nucleus deep brain Stimulation (DBS) for drug-resistant complex partial seizures (CPS) with or without generalization : long-term evaluation and predictive outcome. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(9) : 1525-1532.
- [22] Lee KJ, Jang KS, Shon YM. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 99 : 87-91.
- [23] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5) : 899-908.
- [24] Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Epilepsy : Circuits, Targets, and Trials. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3) : 508-526.
- [25] Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*, 2005, 46(7) : 1071-1081.
- [26] Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69(1-4 Pt 2) : 221-224.
- [27] Yu W, Walling I, Smith AB, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Pallidum Attenuates Epileptiform Activity and Seizing Behavior in Pilocarpine-Treated Rats. *Brain Stimul*, 2016, 9(2) : 285-295.