



现代癫痫学

主编 洪震 江澄川

国家科学技术著作出版基金资助出版

现代癫痫学

主编 洪震 江澄川

 复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代癫痫学/洪震,江澄川主编. —上海:复旦大学出版社,
2007.9

ISBN 978-7-309-05574-0

I. 现… II. ①洪…②江… III. 癫痫 IV. R742.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 089209 号

现代癫痫学

洪 震 江澄川 主编

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 王龙妹
总 编 辑 高若海
出 品 人 贺圣遂

印 刷 上海第二教育学院印刷厂
开 本 787×1092 1/16
印 张 31.75
字 数 1 005 千
版 次 2007 年 9 月第一版第一次印刷
印 数 1—2 100

书 号 ISBN 978-7-309-05574-0/R·986
定 价 78.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

本书由复旦大学癫痫诊治中心、华西医科大学、浙江大学、第二军医大学、第三军医大学、北京协和医院、南京军区总医院、上海市精神卫生中心等单位 40 余位长期从事癫痫神经内外科临床和相关学科工作的专家结合自身工作经验和国内外文献编写而成。全书分基础、分类、临床与治疗 4 篇共 42 章,内容涉及癫痫流行病学,发病机制,不同发作和综合征的表现,电生理及影像学检查,癫痫的诊断和鉴别诊断,以及儿童、妇女、老年期癫痫的特点,尤其对癫痫药物治疗、癫痫性精神障碍治疗、癫痫的免疫调节和内分泌治疗,以及外科治疗的术前评估、适应证、不同手术方法和选择原则作了较全面的阐述,力图较全面地反映现代癫痫相关领域的新理论、新技术、新成果和新动向。本书可作为各相关临床学科医师、科研人员、医学院校教师、研究生、进修生以及医学生的专业书籍和参考读物。

主 编 洪 震 江澄川

副 主 编 周 东 周晓平 朱国行

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁 玎 丁美萍 王 艺 王知秋 王焕明 王建军
冯晓源 刘兴党 刘景芳 江开达 安 宁 汪 昕
吴立文 郭起浩 胡 杰 赵忠新 高 翔 管一晖
谭启富

主编助理 丁 玎 郭起浩

编 写 者 (按章节先后排列)

洪 震	复旦大学附属华山医院	教授
丁 玎	复旦大学附属华山医院	副教授
王建军	第二军医大学附属长海医院	副教授
周晓平	第二军医大学附属长海医院	教授
吴洵昉	复旦大学附属华山医院	博士
赵倩华	复旦大学附属华山医院	博士
虞培敏	复旦大学附属华山医院	硕士
陆骏超	复旦大学附属华山医院	博士
汪 昕	复旦大学附属中山医院	教授
朱国行	复旦大学附属华山医院	教授
何慧瑾	复旦大学附属华山医院	副教授
冯晓源	复旦大学附属华山医院	教授
刘兴党	复旦大学附属华山医院	副教授
管一晖	复旦大学附属华山医院	副教授
曹秋云	上海市精神卫生中心	副教授
江开达	上海市精神卫生中心	教授
郭起浩	复旦大学附属华山医院	副教授
王焕明	湖北省新华医院	副教授
王 艺	复旦大学附属儿科医院	教授
周 东	四川大学华西医学院附属医院	教授
王开颜	复旦大学附属华山医院	博士
丁美萍	浙江大学附属第二医院	教授
胡 杰	复旦大学附属华山医院	副教授
江澄川	复旦大学附属华山医院	教授
吴冬燕	复旦大学附属华山医院	硕士
赵忠新	第二军医大学附属长征医院	教授
田国红	第二军医大学附属长征医院	博士

吴立文
任连坤
邵春海
刘景芳
左 钢
于 欢
邵 勇
王知秋
谭启富
高 翔
赵文元
朱君明
陈书达
夏 鹰
姜秀峰
安 宁
刘仕勇
孟海娇
史伟雄

北京协和医院
北京协和医院
复旦大学附属华山医院
复旦大学附属华山医院
复旦大学附属华东医院
复旦大学附属华山医院
复旦大学附属华东医院
复旦大学附属华山医院
南京军区总医院
复旦大学附属华山医院
第二军医大学附属长海医院
浙江省人民医院
浙江省人民医院
复旦大学附属华山医院
第二军医大学附属长海医院
第三军医大学附属新桥医院
第三军医大学附属新桥医院
复旦大学附属华山医院
复旦大学附属华山医院

教授
博士
硕士
副教授
硕士
博士
硕士
副教授
教授
副教授
博士
副教授
教授
副教授
博士
副教授
博士
硕士
博士

序 1

早在公元前 400 多年的古希腊时代就已有癫痫的记载。但是人们对此病的正确认识只是在近代医学的发展后才得以逐步实现的。现在大家都已知道,癫痫的发生是由于脑内某些神经元群细胞膜上电离子浓度的变化,引起该神经元群突触后电位的兴奋性或抑制性改变,导致该神经元群的过度放电。它“点燃”了周围更多神经元的大面积同步性放电,这就是一次突然的癫痫“发作”。起到“点燃”作用的神经元群又称“起步神经元”,它可能是先天的应激阈值较低,容易被激发;也可能是受到缺血、缺氧、损伤、炎症、肿瘤及其他物理、生物、化学等因素影响的结果。神经元本身的生理功能还是存在的,这决定了本病的治疗应以药物为主。手术切除或损毁这群神经元并非必要,只有在迫不得已时才予考虑,这是本病特性所决定的首要处理原则。

20 世纪 20 年代脑电图描记技术的出现,是对癫痫认识提高的一个划时代里程碑。自此以后,患者间歇期的脑电图中能见到“尖、棘波”或“棘-慢复合波”灶,被认为是诊断癫痫的“金标准”。另外,根据脑电图中的许多特征性改变,又衍生出多种不同的“癫痫类型”、“发作类型”与“癫痫综合征”。根据不同的发作、类型及综合征,又研发出各种不同的抗癫痫药(AED)、治疗策略及处理方案等。异常脑电波的局限部位还被用来作癫痫灶的定位,以后又有 CT、MRI、脑磁图、PET、SPECT、DSA、XeCT 等神经系统成像技术的出现,使癫痫的诊治出现了飞跃的进步。

1902 年国际抗癫痫联盟(ILAE)的建立,为抗癫痫新知识的传播、新技术的培训及科研的支持与推动等作出了巨大贡献。目前,对于癫痫标准分类的制定、癫痫发作类型的命名、癫痫综合征的命名、癫痫学中有关术语的标准解释等,都由该组织作了统一的规定,从而缩小各国之间的认识差别。只有在这样的条件下,规范的诊断与治疗标准得以更有效的推广,国际间的交流才能取得更大的收益。每年 ILAE 都在网上发表年报,报道一年来的工作概况,包括各种新的进展,发表的重要科研论文,召开的会议,出现的新的技术、新观点、新药物等。实际上这是一个内容丰富的“癫痫学术信息库”,可供抗癫痫工作者作为自我充实提高的一条途径。

我国的抗癫痫工作起步较晚,发展也不平衡。在较大城市的综合性大医院及教学医院中,抗癫痫工作有的已经达标,不少正在步入正轨。但在中小城市及一般医院中,普遍存在着信息不畅、设备不足、检查不全、诊断马虎、治疗不规范、AED 滥用、疗效判断随意等弊病。更有不少单位还在沿用中草药、土方、秘方,其成分不明,药理作用不清,适应证、禁忌证、剂量随意确定,毒性、不良反应都不了解。更由于不知道其有效成分,无法测定其血药浓度,患者和医师只能盲目地接受和使用。怎样调节剂量?何时可以停药?如何评定疗效?都没有指标。永远得不到科学性结论。为提高我国抗癫痫工作的总体水平,亟待要改进这种状况。鉴于此,以复旦大学神经病学研究所的洪震、江澄川两位教授为主编,组织了 40 余位国内著名的神经内、外科医师,编写了这本《现代癫痫学》。全书分基础篇、分类篇、临床篇、治疗篇共 42 章,约 100 万字。本书内容丰富、新颖、全面、实用,可供广大医务工作者处理各类癫痫患者时的参考。近年来,国内虽已有大型《癫痫外科学》出版,但本书的出版将可补充《癫痫外科学》的不足,并可防止读者误认为癫痫只有外科手术一种治疗办法的误会。相信本书的出版将对我国的抗癫痫工作发挥积极的促进作用。

史玉泉

复旦大学附属华山医院终身教授
2007 年 3 月

序 2

癫痫是医学中的一种常见病,在神经系统疾病中的发病率仅次于脑血管病。据统计,我国癫痫患者有近千万,其重要性还在于通过药物和外科治疗,绝大多数发作可获得控制,因此愈来愈受到医学界的关注。

晚近,国际上在癫痫的发病机制、临床分类、诊断手段、药物治疗和外科手术方面都取得了很大进展,我国和国外先进水平相比虽然还有一定差距,但经过近年来内外科同道的努力,在抗癫痫的基础和临床各个领域都取得令人喜悦的长足进步。为了反映这些进展,复旦大学附属华山医院洪震、江澄川两位教授组织了上海、北京、浙江、四川、重庆、南京等地 40 余位从事癫痫临床研究的学者编写了这本《现代癫痫学》。他们结合了各自的临床经验和研究成果,并复习了大量近代国内外文献,将最新进展作了详尽而系统的介绍。本书的特点是既保留了抗癫痫领域的系统内容,又对一般参考书中未曾详细涉及的一些内容,诸如妇女和癫痫、老年期癫痫、癫痫与睡眠、癫痫与猝死等也作了充分的介绍。由于内容新颖,故“现代”两字乃实至名归。

本书主编洪震和江澄川教授在癫痫内外科的权威性地位是众所周知的,编者中还有不少癫痫学界的知名专家,如谭启富、吴立文、周东、赵忠新、丁美萍、江开达等。相信这本书的出版一定会受到有关读者的欢迎。本人阅后也受益匪浅,对各位作者在学术上的辛勤劳动表示敬意,愿作序介绍。

沈鼎烈

中国抗癫痫协会资深顾问

广东三九脑科医院神经内科首席专家教授

2007 年 3 月

前言

癫痫是神经系统最常见的疾病之一。流行病学资料显示,全球范围内癫痫的患病率为 2.7‰~41‰,活动性癫痫患病率为 4‰~8‰,发达国家要显著低于发展中国家。癫痫的发病率为 33~198/10 万,其中欧美国家为 24~53/10 万,发展中国家则大大高于欧美。我国在 21 世纪初的一项农村大规模流行病学调查中所得癫痫的患病率为 7.2‰,其中活动性癫痫为 4.5‰。此外,有资料显示我国癫痫的年发病率,农村和城市分别为 25/10 万和 35/10 万。癫痫的死亡率,国外为 1~4.5/10 万,我国为 3~7.9/10 万。据此推算,我国有 800 万~900 万癫痫人群,而且每年有约 40 万的新发癫痫病例。面对如此庞大而涉及各年龄段的患病人群,由于经济原因以及世俗观念对癫痫的偏见,我国农村地区的治疗缺口达 60% 以上。在北京、上海、长沙等大城市的抽样调查所得治疗缺口约 10%。癫痫发作不规范的治疗,世俗偏见给患者带来的羞耻感以及在就业、求学、婚姻、生育等方面所遭遇的不公正和精神压力,严重影响了患者的身心健康和生活质量。研究显示,经过规范抗癫痫药物治疗后 70%~80% 患者可达到有效控制,部分还能痊愈;但仍有 20% 左右患者虽经药物治疗难以奏效,转为药物难治性或顽固性癫痫,需借助神经外科手术及其他治疗方法。迄今为止,对癫痫的病因、发病机制、诊断以及治疗仍有许多需要深入研究的课题。为此,复旦大学癫痫诊治中心组织全国 15 家医学院校附属医院的 47 位癫痫防治专业人员撰写了《现代癫痫学》一书,其中不少是近年脱颖而出的中青年专家。

本书设基础、分类、临床和治疗 4 篇共 43 章。吸收国内外最新学术进展并结合编者自身的临床经验体会和科研心得,尤其在癫痫发作的病理生理学、癫痫的遗传学-离子通道学说、癫痫耐药机制及药物作用的分子靶点、癫痫发作与起源的非突触机制、癫痫灶定位等章节中致力于反映该领域的新理论、新观念、新技术和新成果。临床方面尤其对儿童、妇女及老年期癫痫患者等特殊人群的临床诊治特点作了较详细的介绍,对各种内科治疗的选择、顽固性癫痫的外科手术标准和方法也作了较全面的阐述,努力做到兼顾基础理论与临床实践。希望读者通过本书对癫痫有较全面的了解,为临床和科研工作提供指导和启示。

在编写本书的过程中,有幸得到我国神经科的前辈、复旦大学附属华山医院神经外科史玉泉终身教授,中国抗癫痫协会资深顾问、广东三九脑科医院神经内科首席专家沈鼎烈教授的支持和指导并亲自作序。前辈们严谨的治学精神和奖掖后辈的高贵品质给予编者极大的鼓舞和信心。书中某些章节承蒙复旦大学神经病学研究所任惠民研究员悉心修改,特此表示衷心的感谢。本书的出版得到国家科学技术学术著作出版基金的资助和复旦大学出版社的大力支持,在此一并深表谢意!

由于本书涉及临床和基础多学科领域,40余位作者写作时考虑的重点和角度不尽相同,其中一些内容可能重复、疏漏甚至错误在所难免,敬祈读者不吝指教。

洪震 江澄川

2007年3月

目 录

概述 / 1

基 础 篇

1. 癫痫的流行病学 / 9
2. 癫痫的发病机制 / 18
3. 癫痫耐药机制及药物作用的分子靶点 / 43
4. 癫痫发作与癫痫起源的非突触机制 / 58
5. 抗癫痫药物的相互作用 / 66
6. 抗癫痫药的特异器官毒性 / 77

分 类 篇

7. 癫痫的分类 / 89
8. 不同类型癫痫发作和癫痫综合征的临床表现 / 98

临 床 篇

9. 电生理检查 / 113
10. 影像学检查 / 149
11. 核医学检查 / 181
12. 癫痫患者的精神障碍及精神检查 / 192
13. 癫痫患者的认知功能障碍 / 201
14. 脑磁图应用 / 209
15. 癫痫的诊断和鉴别诊断 / 225
16. 儿童及青少年癫痫 / 234
17. 女性与癫痫 / 241
18. 老年性癫痫 / 250
19. 反射性癫痫 / 253

20. 外伤性癫痫/ 261
21. 脑卒中后癫痫/ 266
22. 癫痫持续状态/ 273
23. 癫痫与睡眠/ 278
24. 癫痫与猝死/ 288
25. 难治性癫痫/ 296

治 疗 篇

26. 癫痫的药物治疗/ 319
27. 癫痫性精神障碍及治疗/ 333
28. 生酮饮食抗癫痫治疗/ 341
29. 癫痫的免疫调节/ 350
30. 癫痫的内分泌治疗/ 359
31. 癫痫的特殊治疗/ 369
32. 癫痫外科的历史回顾/ 378
33. 癫痫外科的术前评估和手术适应证/ 382
34. 癫痫治疗中的手术诊断方法/ 392
35. 常用的癫痫外科手术/ 397
36. 小儿癫痫外科的特点/ 450
37. 癫痫手术结果评估/ 462
38. 癫痫手术治疗对心理和精神的影响/ 467
39. 癫痫外科术后的药物治疗及康复/ 475
40. 癫痫外科的再次手术/ 480
41. 脑移植治疗癫痫/ 484
42. 展望/ 492

概述

1) 癫痫的定义与历史

癫痫(epilepsy)来源于希腊语中“epilambanein”一词,有“突然抓住”或“发作”的意思。癫痫是一组临床综合征,以反复发作的脑功能障碍为特征。癫痫由脑内神经元异常、过度放电所致。癫痫发作系脑对各种损害、损伤的非特异性反应。因此,癫痫可由多种不同原因所致。

癫痫的诊断需要至少两次非激发性地发作。激发性(或称急性症状性)的癫痫发作指出现在各种急性脑部疾患(如脑炎、脑外伤)后的表现,首次、单次的发作需与癫痫区分。

癫痫发作的种类繁多。理想的分类标准是按照1981年国际抗癫痫联盟提出的基于临床症状与脑电图表现的分类方法。癫痫发作类型总体上分为全身性与部分性发作。部分性癫痫起自一侧半球的部分神经网络(癫痫灶)。全身性癫痫则为双侧起病,尽管有时仅涉及双侧半球对称性的小部分区域。癫痫发作是一动态过程并且不断演变,其在脑内的播散和放电区域的不同决定了临床表现的各异。全身性与部分性癫痫,各科进一步依据癫痫发作的症状、体征分类,如以运动性发作(肌阵挛发作或强直阵挛发作)表现、以主观症状发作(感觉异常、错误记忆或异常情绪)表现或主观与客观症状、体征皆有的表现。另一分类要点是发作时是否伴有意识丧失。上述这些分类标准有时也无法绝对区分。例如全身性强直阵挛发作依据一侧或双侧半球起源而可以表现为部分性(继发性全身性发作)或全身性发作。多数癫痫发作持续数秒钟至数分钟。可单次发作或成簇发作。癫痫发作持续时间长,或两次发作间意识无缓解为癫痫持续状态,可危及生命。

上述癫痫发作的分类不能涵盖所有的癫痫发作形式,因此,有时以癫痫综合征(以一组症状、体征共同表现的疾病状态)描述。目前,国际通用的分类标准是在1989年由国际抗癫痫联盟所提出。一些癫

痫综合征有共同的发病机制,可归为同一组疾病。

全身性癫痫以双侧半球同时起病为特点,而部分性癫痫则以局灶起病,并且癫痫灶的部位决定了临床表现。症状性癫痫由脑内或全身种疾患所致(如先天畸形、肿瘤或外伤)。特发性癫痫通常由于基因缺陷所致,癫痫本身是原发病。2/3的儿童癫痫是特发性的。在一些癫痫患者中,疑有症状性因素存在,但在无客观依据时称为“隐源性”癫痫。

癫痫的历史可追溯到人类的起源,癫痫在古代一些医学著作中已被人们所认识。几乎没有其他疾病像癫痫一样备受人们关注,并产生巨大的争议。

癫痫早在古印度医学中就被定义,在吠陀时期(Vedic Period,公元前4500~1500年)得到逐渐发展。在印度医学书籍 *Charaka-Samhita* (公元前400年,是现有描述完整的阿育吠陀医学系统书籍中最古老的)中,癫痫被描述为“*apasmara*”,为意识丧失。书中内容齐全,包括癫痫的症状学、病因学、诊断以及治疗。

古代另一有关癫痫的描述出现在巴比伦碑文中,目前保存于伦敦的大不列颠博物馆。在这些碑文中,有关医学的巴比伦书籍共计40碑,癫痫是其中一个章节,详细记载了今天癫痫分类中的许多不同发作类型。与阿育吠陀医学书籍 *Charaka-Samhita* 所不同的是,它强调癫痫有超越自然的特性,每种癫痫类型与神或上帝的名字有关,多带有“邪恶”的意思。

公元前5世纪,在希波克拉底的著作中将癫痫描述为“神圣的疾病”。人们认为癫痫是受月亮周期或月亮女神 Selene 的影响所致,因此,癫痫患者通常以 *seleniazetail* 一词形容,也就产生了“*moon-struck*(发狂,拉丁语为月亮照到)”与“*lunatic*(疯人,拉丁语为月亮的)”等词汇及概念。但是,希波克拉底始终认为癫痫并非源于神灵,而是脑部的一种疾病。他鼓励内科医师治疗这类疾病,并提出“若衍变

为慢性疾病,将无法治愈”的观点。

虽然希波克拉底与 *Charaka-Samhita* 一书中均提出了这一非神论的观点,但直至 18、19 世纪癫痫才被人们认为是一种脑部疾患。期间的 2 千多年,癫痫是一种“神奇的,超自然的”概念占主导地位。当时,人们以恐惧、怀疑及误解的眼光看待癫痫患者,使得他们承受着巨大的社会羞耻感。尽管其中有一些患者获得成功并扬名世界,如恺撒大帝、教皇庇尤 9 世、著名作家陀思妥耶夫斯基和大诗人拜伦。

19 世纪,当神经病学从精神病学分离出来并成为一门新学科时,癫痫作为一种脑部疾患已广为接受,尤其在欧洲以及美国。这使得患者的羞耻感相对减少。1857 年,西托溴铵作为世界最早的抗癫痫药(AED)问世,在其产生后的半个世纪内,在欧洲以及美国应用广泛。

1857 年在伦敦成立了一家专门针对癫痫与瘫痪者的医院。同时,成立了以关心癫痫患者及提供其就业机会的癫痫协会,包括丹麦的 Dianalund、英国的 Chalfont、德国的 Bielefeld-Behtel、荷兰的 Heemstede、挪威的 Sandviakain 以及瑞士苏黎世的癫痫中心。

认为癫痫是一种功能紊乱(病理生理机制)的概念最初是由英国神经病学家 Hughlings 在 19 世纪提出的。他于 1873 年提出,癫痫是由脑内突发短暂的电化学释放所致,癫痫的发作特点取决于放电部位及其功能。此后不久,伦敦科学家 David Ferrier、德国科学家 Gustav Theodor Fritsch 与 Eduard Hitzig 等相继发现了动物及人类脑的电兴奋性。

心理学家 Hans Berger 于 1920~1930 年在德国发明了脑电图,并在癫痫学领域得到了广泛的应用。脑电图记录了脑内电活动的释放,并揭示了各种癫痫发作类型的不同脑电表现。脑电图也可有助于癫痫灶的定位,帮助判断手术治疗的可能性。20 世纪 50 年代起,脑电图在伦敦、蒙特利尔以及巴黎应用广泛。

在 20 世纪的前 50 年,癫痫的药物治疗主要有苯巴比妥(最早应用于 1912 年)及苯妥因(最早应用于 1938 年)。从 20 世纪 60 年代起,基于对脑内电化学活动的进一步了解,尤其是对兴奋性及抑制性神经递质的认识,AED 的研发大大加速。近年来,大批新一代 AED 正陆续上市,使得目前 70%~80%新诊断癫痫的成人或儿童可以得到控制。癫痫历史上的重大事件见表 1。

表 1 癫痫历史上的重大事件

时 间	事 件
公元前 400 年	希腊内科医师希波克拉底撰写第 1 本有关癫痫的书籍,提出癫痫并非是咒语或邪恶的预兆,而是一种脑部疾患
公元 70 年	圣经新约中描述了癫痫的发作形式:“……口吐泡沫、咬牙切齿、变得坚硬……”
1494 年	多米尼加的两位修道士在书中将癫痫发作描写为一种“巫术”
1859~1906 年	在 3 位英国神经病学家——John Hughlings Jackson, Russell Reynolds 和 Sir William Richard Gowers 的指引下,进入了癫痫学的新纪元。Jackson 在书中描述:“癫痫是一种发作性的神经细胞对肌肉冲动的过度释放”,并指出“癫痫发作可以出现意识、感觉与行为改变”。
1904 年	“癫痫学家”(epileptologist)一词被首次应用,神经病学家 William Spratling 目前被认为是北美第 1 位癫痫学家
1909 年	国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)成立
1912 年	两家独立的药房同时生产出苯巴比妥,并命名为“鲁米那”,成为临床应用最早的 AED。
1920 年	产生了“生酮饮食”(最久远的癫痫治疗方法之一)
1929 年	德国心理学家 Hans Berger 发明了脑电图
1939 年	Merritt 和 Putnam 研制了非镇静类 AED 苯妥因,在以后的 40 年内,苯妥因一直作为一线用药用于部分性与强直阵挛癫痫以及急性癫痫与癫痫持续状态的治疗
1953 年	Schindler 合成了卡马西平
1958 年	乙琥胺作为 AED 应用,并适用于儿童失神癫痫
1963 年	丙戊酸钠的抗惊厥作用被偶然发现
1968 年	美国癫痫基金会成立

(续表)

时 间	事 件
1997 年	美国 FDA 批准迷走神经刺激术与 AED 联合应用于部分性癫痫的治疗
1997 年	WHO 发起了全球性的抗癫痫运动,其目的是进一步预防与治疗癫痫、关心癫痫患者,并为其提供服务,提升社会对癫痫的关注
1993~2000 年	非氨酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、托吡酯、噻加宾、左乙拉西坦、奥卡西平与唑尼沙胺相继通过美国 FDA 批准上市

2) 癫痫学的发展

回顾癫痫数千年的发展历程,可以发现癫痫学,尤其是现代癫痫学取得了长足的进步。

(1) 癫痫的流行病学 流行病学研究的主要目的是了解癫痫发作频率、自然史及危险因素等信息,从而找到控制癫痫发作有效的干预手段。

癫痫是中枢神经系统的常见慢性疾病,不管年龄、种族、地域或社会经济地位都会受累。但是,全人群癫痫发病率的研究相对较少。在发达国家,初次诊断原发性癫痫的全人群年发病率为 20~70/10 万。我国大规模人群调查的资料显示,癫痫的年发病率农村和城市分别为 25/10 万和 35/10 万。癫痫患病率较发病率更易于获得,与发病率相比更是疾病生存情况、严重程度及慢性化程度的反映。癫痫的死亡率据国外报告为 1~4.5/10 万,我国报告为 3~7.9/10 万。癫痫患者不明原因的突然死亡(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)的年发生率是 2%~10%,是正常人群的 2~3 倍。近年来采用标化死亡比(standard mortality ratio, SMR)来比较癫痫人群与一般人群死亡的情况,能更加准确地反映癫痫的严重程度。我国最近的研究表明,2004 年癫痫标化 SMR 为 3.85,其中 15~19 岁、20~24 岁和 25~29 岁年龄组的 SMR 分别是 23.3、40.2 和 33.3,说明癫痫死亡在青年中非常严重。

(2) 癫痫的诊断 癫痫的诊断方法为临床+电生理+影像学检查。随着脑影像学的发展,使得人们可以不断发现导致癫痫发作细小的结构损害。同样,随着人类基因工程计划的开展、基因图谱的绘制,使癫痫的相关基因得以发现,为癫痫的基因诊断奠定基础。对于一些特殊遗传性癫痫,可以在染色体上找到并定位相关的基因,从而发现其编码的分子结构。在特发性全面性癫痫中,良性家族性新生儿惊厥(BFNC)与编码电压门控性钾离子通道相关基因 KCNQ2 与 KCNQ3 突变有关;青少年肌阵挛癫痫(JME)相关基因定位于第 6 号染色体 6p 与第

15 号染色体 15q14。特发性部分性癫痫综合征中最具特征性的是良性中央颞叶癫痫,其遗传机制复杂,已发现与第 15 号染色体有关;常染色体显性夜间额叶癫痫与编码神经型乙酰胆碱受体 α_1 与 β_2 亚基的 CHRNA4 与 CHRN2 基因突变有关。在继发性癫痫中,进行性肌阵挛癫痫是一组以肌阵挛、癫痫以及进行性神经功能减退为特征的疾病,其中 Unverricht-Lundborg 病、Lafora 病、线粒体脑肌病 MER-RF 型、Sialidosis 病与神经蜡样脂褐质沉积症的分子遗传缺陷已明了。遗传性癫痫的病因和发病机制非常复杂,随着科学技术的发展,人们将在分子水平提高对癫痫的识别和诊断能力,从而能进一步为 AED 的研发以及癫痫的基因治疗提供依据。

(3) 电生理检查 癫痫的诊断主要依据反复发作的临床表现、体征。电生理检查主要应用于诊断、鉴别诊断,并且鉴别不同癫痫与癫痫综合征。脑电图在癫痫学中有重要价值。常规脑电图是无创的、费用不高,推荐在所有癫痫患者或疑似癫痫患者中应用。但复查脑电图需根据患者个体情况(临床评估、药物疗效)。临床经验证实,脑电图记录到的痫样放电有助于癫痫的诊断,但缺乏这类依据并不能除外癫痫的诊断,并且这些异常放电亦无法肯定临床综合征的发作特性。目前认为,可在院外应用的便携式卡式记录仪可有效监测异常放电,包括有些全身性癫痫(如失神发作)。在部分病例中,可进一步行长程视频脑电图监测(video-EEG monitoring)以记录自发性的痫样放电。通过视频脑电图同步监测脑电图与视频录像这一技术,发作性的临床事件与电活动可以被记录并储存下来,并方便重复检查。对于难治性癫痫并计划手术治疗的,电生理检查结果须与其他一些信息(临床、解剖、代谢与功能)相比较,以利更好的定位。

偶极子定位技术(dipole localization methods)用于检测颅骨记录脑电图异常的发生源。近期研究表明,这一方法在合并应用模拟头颅模型与功能影

像技术[功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层成像(positron emission computed tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)]时,可以有效区分颞叶不同部位的电活动情况。但是脑电图信号的衰减与干扰限制了这一技术定位的精确程度。

脑磁图描记术(magnetoencephalography, MEG)检测由脑电活动产生的磁场。它受介质的影响较小,但无法检测到径向分量,并且目前仅能用于发作性电活动的研究。脑电图与MEG是两项互补的技术,MEG更关注于脑电释放区域的空间特征。它们的联合应用可相对减少有创的脑电监测以及帮助相关脑功能区的定位。

(4) 癫痫的影像学 近年来,随着脑影像学的应用与发展,人们对大脑结构与功能的了解提供信息,从而在对癫痫的认识以及癫痫治疗领域取得了很大的进步。脑影像学的作用:①明确病因;②探测预后;③提供基因探索的依据;④帮助癫痫术前准备。

总的来说,这些影像学技术分为两类:①结构显像,可以检测到脑内异常的结构,如可以导致癫痫的肿瘤、血肿、先天畸形或瘢痕组织,有助于查找癫痫的病因;②功能显像,检测脑内的代谢异常。主要的脑结构显像有MRI、CT、血管造影术;功能影像学有SPECT、PET与fMRI。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)应用无创的磁场与无线电波形成脑的结构显像,这是用于癫痫的最重要的神经影像技术。与CT比较有更高的空间分辨率,尤其对颞中窝的显像更为清晰,而CT因伪迹影响不易检测出来。与CT比较,MRI无射线,可应用于孕妇。CT主要应用X线成像。CT可以显示较大的病灶,如肿瘤、梗死灶、动静脉畸形或钙化灶,但用于癫痫病灶的检测较少。MRI虽优于CT,但价格更高,在许多国家中应用有限,并且CT广泛应用于急诊,可帮助诊断脑卒中或鉴别肿瘤与脓肿,因此CT成为首选检查。

应用放射性核素发射出单光子检测血流形成脑的断层显像。SPECT可以检测出癫痫患者脑内血流增加区域,可用于难治性癫痫患者术前评估。通过检测血流动力学变化获得脑激活图像,以评价脑功能,广泛用于癫痫患者术前评估。尽管价格昂贵,

但较目前其他功能影像学检查,其空间分辨率更高。PET同样应用放射性核素进行脑功能成像,但其应用复杂并且费用昂贵,临床应用有限。

(5) 癫痫的药物治疗 AED仍是目前治疗癫痫的主要部分。AED治疗的重要原则是在药物选择与用药剂量上达到个体化,即按照患者发作类型、年龄、各种危险因素以及生活状况等来选择药物,以期达到最大治疗效果与最小不良反应。关于AED治疗的另一方面是对癫痫源的发现和研究,以期引入对药物干预预防发作的概念,这方面是近50年来人们所关注的焦点。

(6) 癫痫的手术治疗 癫痫手术的定义是以治疗难治性癫痫为初始目标的任何神经外科干预措施,以去除或减少癫痫发作,避免神经或神经心理的不良反应,改善生活质量。25%~30%的癫痫患者药物控制不佳,其中大部分可通过手术治疗。

术前评估手段的改进,如长时视频监测、神经影像学(MRI、SPECT与PET)及其他新的诊断技术,如MRS、fMRI与MEG,这些无创诊断技术的成熟,使得越来越少的患者需要通过有创检查进行术前评估,从而减少费用与检查风险。外科手术技术的改进(如微创手术与神经导航技术)、一些新技术的发展(如选择性杏仁核海马切术与软脑膜下多灶横切术)以及术中在暴露的皮质进行皮质脑电图记录(electrocorticography, EcoG)等技术的成熟同样为癫痫手术治疗的推广奠定了基础。

癫痫手术具有潜在的治愈作用,可应用于大部分难治性癫痫患者,尤其是儿童。

(7) 癫痫患者的认知功能与生活质量 随着生物医学模式的转变,癫痫患者的认知功能与生活质量正日益受到人们的关注,癫痫治疗的目标不仅仅是控制癫痫,更重要的是改善癫痫患者认知功能、提高生活质量。研究表明,癫痫患者认知功能损害的特点是以记忆、注意力以及精神运动速度等方面损害为主。癫痫患者的起病年龄、用药数量、发作类型、病程以及发作持续时间等均是影响癫痫患者认知功能的重要因素。

最近几十年,癫痫患者的生活质量越来越得到人们的关注,如心理学以及社会问题,尽管相关进展与相应治疗仍然贫乏。癫痫患者的羞耻感(stigma)是发达国家以及发展中国家共有的问题,目前这些问题仍然存在。