

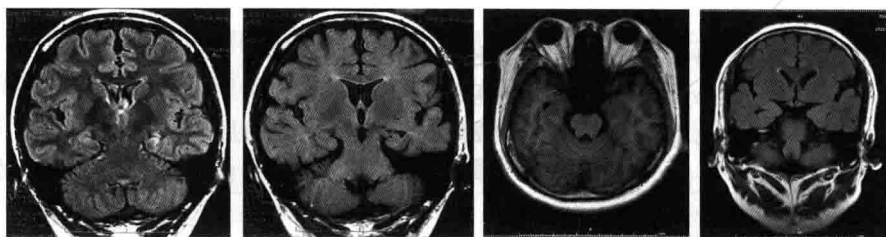
小儿癫痫外科学

主编 | 李 龄 舒 凯 雷 霆 张 建 国



人民卫生出版社

小儿癫痫外科学



主 编 李 龄 舒 凯 雷 霆 张建国

编 者 (以姓氏笔画为序)

于加省	万 锋	王 秀	王 煜	王和平
王宝峰	王俊文	厉春林	朱 丹	朱 殊
朱长庚	华 刚	刘华刚	刘红朝	刘绍明
许尚臣	李 俊	李 龄	李云林	李劲梅
何 跃	沈鼎烈	张 凯	张光璞	张传汉
张华楸	张建国	张咸伟	陈 旭	陈 娟
邸 方	孟凡刚	袁辉胜	夏 俊	徐 钰
郭 强	栾国明	梁继军	程立冬	董芳永
蒋 伟	舒 凯	雷 霆	詹慧明	谭启富
樊友武				

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

小儿癫痫外科学/李龄等主编. —北京:人民卫生出版社,
2013

ISBN 978-7-117-17990-4

I. ①小… II. ①李… III. ①小儿疾病-癫痫-神经外科学
IV. ①R748

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 254657 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

小儿癫痫外科学

主 编: 李 龄 舒 凯 雷 霆 张建国

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24

字 数: 584 千字

版 次: 2014 年 2 月第 1 版 2014 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17990-4/R·17991

定 价: 112.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序 1

癫痫是由多种病因引起而且临床发作多样化的慢性脑部疾患,其特征是脑部神经元过度异常放电所致的突然、短暂和反复的中枢神经功能失调。据有关资料,我国约有 900 万癫痫患者,活动性癫痫患者约 600 万,其中有 20%~30% 的患者不能用药物控制发作而需要手术。据此估算我国的难治性癫痫患者在 100 万~150 万以上。这其中至少有 60% 的病人适合手术。适当的手术治疗能减少、减轻甚至完全控制癫痫发作。因此外科手术已成为治疗顽固性癫痫的重要手段。

我国的癫痫外科治疗,始于 20 世纪 50 年代。经过半个多世纪的努力,至今已初具规模,逐渐走向成熟。特别是近 10 多年来,随着许多有关癫痫诊断和治疗的新设备、新技术、新方法的引进和提高,对癫痫理论认识的深化,我国癫痫外科从理论到实践,从基础到临床得到了全面的发展。

儿童癫痫的病因、类型、临床表现与成人不同,而且儿童大脑处于发育阶段,易受损伤,癫痫频繁发作和高剂量抗癫痫药物均不利于神经元的成熟。已有多项研究表明,早期手术治疗对患儿的精神行为教育等方面均有明显的改善。因此对于儿童癫痫有区别于成人癫痫的外科治疗的特点。癫痫外科医师必须严格掌握手术适应证,同时必须充分认识术前评估的重要性,并不断引入和采用现代最先进的手术技术。

欣闻李龄、舒凯、雷霆、张建国四位教授主编的这部《小儿癫痫外科学》即将付梓,这将是我国小儿癫痫外科界的一个新的开端,目前我国尚缺乏专题论述小儿癫痫外科学的专著,本书作者们博览群书,内容翔实,包含了作者多年临床和科研工作的心得,对广大癫痫诊疗工作者大有裨益。随着我国科教卫生事业的发展,在小儿癫痫外科必将涌现出更多的耕耘者。长风破浪会有时,直挂云帆济沧海。

南京大学医学院临床学院 神经外科
南京军区南京总医院

教授,主任医师

谭岩富

2013 年 11 月 28 日

序 2

我国儿童癫痫的年发病率约为 151/10 万,患病率约为 3.45% (Neurology, 2003, 60: 1544-1545)。癫痫频繁发作会影响脑发育,会给患儿带来难以预料的甚至终身的身心残疾。正规药物治疗可使 65%~80% 的癫痫患儿获得较好预后 (Br Med J, 1983, 287: 645-647); 但那些临床表现为频繁的部分性发作甚至部分性发作持续状态 (epilepsia partial continue, EPC)、多种发作类型伴神经系统或精神行为异常的癫痫患儿预后较差,这些病例包括先天脑发育异常 [如半球巨脑症、皮质局部发育异常 (FCD) 等] 或围生期脑损伤伴发的癫痫、婴儿痉挛征 (West 综合征)、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Rasmussen 脑炎 (Rasmussen's encephalitis, RE)、颜面血管瘤 (Sturge-Weber syndrome) 等患儿。这些病例的共同特点是:多种抗癫痫药物治疗后仍频繁癫痫发作,同时出现认知、语言等神经心理功能障碍和身体发育障碍。从癫痫预后来讲,对该类患儿是“灾难性的 (catastrophic)”,国内统称为“药物难治性癫痫”。

儿童癫痫的难治性一经确诊,应尽早评估和早期手术。儿童正处于脑发育的特殊时期,神经功能和神经元的可塑性也与年龄有关。正常的神经元发育、神经突触的形成等有赖于适宜的生物电场、环境刺激和稳定的生理条件。频繁癫痫发作可导致脑神经元缺氧,可引起细胞结构的异常,甚至细胞的凋亡,不适当应用抗癫痫药物也能抑制甚至阻碍中枢神经系统的发育 (Dev Pharmacol Ther, 1990, 15: 21-251)。

对儿童癫痫而言,决定治疗的因素不仅是控制癫痫发作,还要考虑到患儿的脑功能发育情况。当应用 2~3 种最适合的抗癫痫药物仍无明显疗效时,希望更换其他药物来控制癫痫发作的可能性非常小。在大脑皮质尚有最大的可塑性之前进行手术是最好的选择。为了更好地开展儿童癫痫外科治疗,我们要严格掌握手术适应证。诊断儿童癫痫的难治性,不应绝对照抄成人的诊断标准,对那些发作频繁、病情进行性加重、最终可能会发展到药物难治性且会导致神经功能障碍的患儿;对那些神经影像学 (Mill, PET, SPECT) 有明确的局灶性、结构性异常的患儿;在排除了儿童良性癫痫、自限性癫痫及癫痫综合征,排除了代谢性、遗传性和全身性疾病等致痫因素,在充分得到患儿家属理解的基础上,只要患儿身体条件允许,外科手术无最小年龄限制。要加强多学科合作的术前综合评估,要重视神经儿科医师、神经心理科医师、神经电生理医师 (尤其是儿童电生理医师)、神经康复科医师的多学科评估意见。只有这样,我们才能掌握并顺应儿童脑发育的规律,才有可能做到脑功能的保护、恢复和发育。经过综合评估确定致痫的“责任”病灶后进行切除性手术,是控制癫痫发作的最佳方法。Sandeep 等 [J Neurosurg, 2005, 103(5 Suppl): 401-412] 随访手术后儿童颞叶癫痫 11 年余, Engel-I 级的比例可达 81.7%。在我们手术治疗的 20 例 RE 患儿中,16 例手术为 Engel-I 级,比例可达 80%,且神经心理功能均有不同程度改善。除了切除性手术,对那些痫样放电

范围弥散、临床考虑为癫痫性脑病或多病灶性癫痫的患儿,为减少发作次数、减轻发作程度、减少频繁异常放电对患儿脑发育的阻滞程度,也可行胼胝体切开或特殊核团电刺激等姑息性手术。随着显微神经外科技术的发展,手术疗效明显提高。

2006年6月,中国抗癫痫协会(CAAE)对北京、上海、天津、重庆、广州等主要城市进行了初步调查[Neurology Asia,2007,12(Suppl 1):33~35],近5年的儿童癫痫手术量在300例/年左右。治疗范围涉及RE、Sturge-Weber综合征、West综合征、LGS、FCD以及各种病因导致的症状性癫痫等。同时,针对儿童这个特殊人群,开展脑发育及大脑皮质功能的可塑性研究,建立儿童难治性癫痫的早期预警机制,实现早诊断、早治疗,减少癫痫患儿的智残率是非常重要的。

现在,武汉同济医院癫痫中心出版的《小儿癫痫外科学》是我国癫痫外科一个新的起点,值得庆贺。我国有13亿人口,随着国家科学技术的发展,这本书会促进癫痫外科更大的进步,特此介绍,相信来年还会有更多、更好的成就。

栾国明

2013.8

前 言

计划生育是我国的一项基本国策,亿万独生子女的身心健康对家庭、对国家都意义重大,医生具有义不容辞的职责。目前儿童的常见疾病之一是癫痫。近年来,癫痫患病率调查中更多强调活动性癫痫的患病率。什么叫活动性癫痫?20世纪80年代,我国癫痫流行病学调查结果显示:活动性癫痫以近一年内有再次发作为标准,活动性癫痫患病率为0.46%,以此推算,我国有活动性癫痫的患者为600万(李世倬,1986)。

这样看来,癫痫是一种非常常见的疾病,国际上公认为20%~30%的癫痫病单纯用药物常难以控制其发作。据我们手术治疗所见,小儿癫痫常由以下几种病理性变化引起:①皮质发育不良;②发展性肿瘤;③结节性硬化;④下丘脑错构瘤;⑤拉斯木森脑炎;⑥婴儿痉挛;⑦Landau-Kleffner综合征;⑧一些血管性病变等。在新英格兰医学杂志记载的一项研究中,有作者将80例怀疑为颞叶癫痫的患者随机分别作药物治疗组和手术治疗组,手术治疗组中的患者90%都施行了切除术,其中58%术后获得了缓解,相比之下,药物控制的缓解率只有8%。以前人们认为癫痫手术治疗只是一种用于药物难治性的二线手段,但随着诊断技术的进步,如MRI、MEG、PET、SPECT、VEEG的进展,以及对长期癫痫发作危害认识不断加深,外科治疗已逐渐成为癫痫的重要手段。这种定位精确的技术已获得国际抗癫痫联盟(ILAE)所公认。

这本《小儿癫痫外科学》是同济医院神经外科近20年来手术治疗癫痫近2000例的小结,每章以论文表达,长短不一。为了进一步提高本书的质量,以供再版时修改,因而诚恳地希望各位读者、专家提出宝贵意见。

最后我们的感想:

1. 感谢所有的患者们,疾病治愈后拥有了一个美满的家庭和幸福的生活。
2. 感谢您对医生的信任和协作治疗。
3. 为了更多人的健康,同济医院神经外科癫痫团队组成比过去更为完善,拥有最佳的、最满意的设备,希望为更多患者服务。
4. 最需要感谢的是,我们引证了许多国际上最著名的专家著述,为这本书的出版增加了不少光彩和亮点,希望有一天他们来武汉讲学,指导我们的研究工作,增进我们的友谊。
5. 我们发现了许多内侧颞叶癫痫的病变,达到近脑干区域的手术要领,能取得成功的经验是:

由脑电,入脑门,镜下微观,诗外蓬瀛来眼底;
窥脑干,览新景,虎穴取胜,力克顽疾壮人间。

李 龄 舒 凯 雷 霆 张建国

目 录

第一章 儿童癫痫外科的发展	1
第二章 儿童癫痫外科的观点是怎样转变的	10
第三章 严重癫痫发作儿童对家庭和社会的影响	17
第四章 癫痫手术时机的选择:儿童的特殊考虑	21
第五章 癫痫患者手术切除标本的组织学、免疫组织化学和超微结构研究	25
第六章 皮质发育不良	29
第七章 儿童颞叶癫痫的病理学	33
第八章 小儿癫痫发作的症状学及癫痫定侧的意义	42
第九章 Rasmussen 综合征新进展	48
第十章 癫痫的神经皮肤综合征	53
第十一章 癫痫的实验动物研究现状及进展	57
第十二章 癫痫术前定位评估	63
第十三章 儿童癫痫的 MRI 检查:综合征和致痫灶	69
第十四章 裂脑:神经放射学和癫痫病学	82
第十五章 脑磁图	91
第十六章 脑磁图与神经导航结合在癫痫外科的应用	102
第十七章 儿童难治性局灶性癫痫的 SPECT 术前评估	106
第十八章 正电子发射断层扫描在新皮质癫痫中的应用	113
第十九章 癫痫外科的侵入性监测电极	121
第二十章 Wada 试验——语言、记忆和运动功能的定位	128
第二十一章 婴幼儿灾难性癫痫的术前评估	131
第二十二章 婴幼儿、儿童期癫痫综合征的病因及手术方式	138
第二十三章 婴幼儿癫痫手术治疗国际概况	142
第二十四章 怎样考虑儿童期癫痫手术	153

目 录

第二十五章	小儿癫痫手术的麻醉问题	158
第二十六章	癫痫外科治疗的进展	162
第二十七章	额叶癫痫外科	172
第二十八章	内侧颞叶癫痫	196
第二十九章	小儿颞叶癫痫的外科治疗	216
第三十章	颞叶癫痫:三大检查与显微手术	226
第三十一章	先天性颅底脑膜脑膨出与颞叶癫痫	230
第三十二章	选择性杏仁体-海马切除术	233
第三十三章	儿童皮质发育不良的外科治疗	237
第三十四章	枕叶癫痫	248
第三十五章	灰质异位致癫痫的外科治疗	262
第三十六章	治疗海绵状血管瘤引发癫痫的最佳方法	265
第三十七章	胼胝体切开术	271
第三十八章	多处软脑膜下横切术治疗小儿顽固性癫痫	282
第三十九章	胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	287
第四十章	颞叶低级别胶质瘤继发顽固性癫痫的外科治疗	293
第四十一章	颅内感染后癫痫	297
第四十二章	缺血相关性癫痫	307
第四十三章	脑软化切除治疗顽固性癫痫	313
第四十四章	儿童半侧巨脑症:临床特点与外科治疗	316
第四十五章	大脑半球切除术的历史与现状	327
第四十六章	大脑半球切除术的选择标准	335
第四十七章	经侧裂半球离断术手术技术介绍	345
第四十八章	大脑半球切除术现代手术技术纵览	351
第四十九章	迷走神经刺激术治疗儿童癫痫	360
第五十章	癫痫外科常见并发症	371

适合外科治疗的癫痫患者术后缓解率可达 80%~90%，但是外科手术的成功并不意味着生活质量的改善，多年自尊心的降低、自信、人际关系的减退和教育落后难以得到修正。

癫痫外科的考虑

当谈到儿童癫痫外科，关键的问题是癫痫难治性和手术时机的把握，顽固性癫痫在儿童来说较成人更难处理。因此，术前必须全面评估患者，存在以下因素时可选择外科治疗：恰当抗癫痫药物治疗后仍有发作，癫痫症状的病史，致病病因的鉴定，癫痫对生活质量已受到影响等。

癫痫发作类型的准确评估是癫痫外科关键的第一步。

婴幼儿难治性癫痫具有以下特征：①每天多次发作；②先天性或进行性脑发育停滞或衰退；③预测或已知致病病因。当确诊为婴幼儿难治性癫痫应尽可能早期进行外科治疗。那些发作频繁有 Sturge-Weber 综合征，伴有顽固性发作、进行性轻偏瘫和认知功能损害的儿童应考虑半球切除术，临床结果研究表明早期手术治疗能减少抽搐发作，尽管有轻偏瘫和视野缺损等神经功能损害，但仍可能改善脑发育。另一种难治性癫痫患儿是那些非单侧或局部脑发育畸形的婴儿，有半侧巨脑回畸形的儿童在婴儿时期可表现为多发性抽搐发作、进行性呆滞或轻偏瘫。另外，大脑半球切除术可提供发作减少和改善结果的疗效，也有一些有症状的婴儿痉挛经历有局部脑皮层发育异常，通常是颞枕叶，这些患者可以考虑局部脑皮层切除。洛杉矶加州大学的研究人员提供了一些这一领域的最基本的临床研究，证实在抽搐控制方面的改善和提高认知能力的结果。Rasmussen 脑炎也被认为是难治性癫痫的一种，它是以顽固性局灶性发作为特征。常包括癫痫部分性发作、认知功能减低和进行性偏瘫。近来的研究发现谷氨酸受体抗体在一些患者中表现出自动免疫的病理生理变化，尽管静脉注射免疫球蛋白可作为治疗方式，但长期的研究并未证实其有效性。因此，唯一确定的对于 Rasmussen 脑炎的治疗方法是大脑半球切除术。

肿瘤引起的继发性癫痫应进行外科治疗，即使抗癫痫药物能完全控制发作。与癫痫相关的肿瘤通常生长缓慢，局限在大脑皮层，但大部分肿瘤仍需要取活检或切除。一些肿瘤，尤其是星形细胞瘤，还可能会进一步恶变。如果不切除，这些肿瘤的自然病程伴随癫痫发作症状会持续存在，抗癫痫药物产生的轻度或广泛的副作用会导致认知和行为改变，并伴随精神心理上的影响。

对于伴有局灶性癫痫的儿童是癫痫外科的适应证，癫痫常见的致病因素包括脑软化、血管畸形、结节和脑皮层发育畸形。多发性结节性硬化的患者中一个结节病灶就有很高的致病可能，被切除以后可改善控制抽搐发作的症状。在这些患者中，癫痫外科的早期干预指征包括：①在充分应用 2~3 种抗癫痫药物治疗后抽搐仍复发；②发作严重到足以干扰整个生活质量；③颞叶的局部病变；④脑皮层发育畸形导致的癫痫。我们的回顾性研究的数据中，大脑皮层发育畸形无论在哪一部位都有超过 35% 的几率产生癫痫，因此，组织病理学可能在这些癫痫症状的病史中起重要作用。

如果影像学证实海马萎缩或近中线颞叶硬化症，外科手术治愈率可达到 80%~90%，对这类患者宜考虑早期手术治疗。

对于那些顽固性非损害性颞叶以外局部相关性癫痫患者，应考虑癫痫手术治疗。如果

癫痫发作的症状、脑电图、MRI、PET 或 SPECT 认为存在潜在在局部致痫因素,广泛或多部位的癫痫病灶也可考虑癫痫外科治疗。

紧张性阵挛发作伴有高峰值的顽固性癫痫患者,可行胼胝体切开术,这种姑息性治疗可能显著改善儿童的生活质量。

术前评价

儿童和成人癫痫的术前评价应重视:①如何界定致痫灶;②致痫病灶的切除是否能不造成其他不可接受的神经功能损害。

围绕慢性癫痫儿童的治疗多样性的研究指出,可以治愈发作,但不是每个患者或者患者家庭都需要手术治疗。一个难治性癫痫的儿童和他(她)的家庭有着复杂和广泛的问题,不仅是医疗上的,包括发育、教育、精神、经济和婚姻问题等,外科手术前的评估要求儿童神经病学专家、癫痫专家、儿科医生、小儿神经外科医生、儿童神经病理医生、具备神经疾病诊断研究的语言学家以及脑电图、神经影像、放射性核素扫描等多方配合,临床专科护士通常扮演患者的管理者核对患者和家庭的需要,社会工作者也是一个重要成员,提供家庭的经济援助、家庭咨询,帮助患者从医院、诊所到家庭环境的转变。此外,那些经历过相似评价和治疗的也起到重要作用,没有这些人员和部门的统一协作,术前评价是不能有效实施的。

一致性的概念

在理想条件下,致痫灶的确定是术前评估的重点,包括抽搐的症状学定位、物理检查、表层和深部脑电图监测,如果有必要,还需要侵入性的深部电极或硬膜下电极监测、MRI、SPECT 以及 PET 扫描,每一个病例必须是个体化的,抽搐发作的定位、皮层脑电图监测、MRI 扫描必须一致。

抽搐发作症状学

抽搐发作症状可提供潜在致痫病灶的定位。在婴幼儿和年幼儿童中发生的颞叶癫痫普遍存在运动紊乱和少有的自动症。此外,这些儿童通常不能描述发作前的症状,视频脑电图监测能充分阐释这些病例中发作的症状学。有些婴幼儿期痉挛可能是部分性发作,在婴儿痉挛开始之前、之中或之后,部分性发作对于让癫痫专家仔细检查潜在的局部异常是有帮助的,例如结节或局部皮层发育异常。

体格检查

体格检查能提供定侧信息。某些特定形式的发作类型,可能指示一个潜在的局部结构病变,一个局部异常的体格检查也可能有同样的结果。举个例子,一个脑裂畸形的患者的部分性发作可能出现对侧轻偏瘫,通过体格检查可以定位病变的大脑半球。

脑电图

头皮脑电图是评估儿童癫痫患者的重要检查,视频脑电图在评价和处理癫痫方面开辟了一个崭新的时代,这项技术可用于许多方面,包括:区分是否是癫痫;抽搐发作的类型;认识特殊的癫痫综合征;界定致痫灶的术前评价;抽搐发作频率的评估;癫痫状态的处理等。

在成人的术前评价中,长程视频脑电图监测是最重要的部分之一。在儿童,它显得更加重要,因为头皮脑电图数据可能提供微弱的定位信息,其经常误导术前评价。在这些儿童患者中,MRI、PET、SPECT 扫描的数据非常重要,其决定致痫病灶的定位,特殊情况下需要侵入性的硬膜下脑电图监测。事实上,在不久的将来,非侵袭性功能脑成像技术可以避免需要侵入性的脑电图的监测。

磁共振(MRI)

MRI 扫描增强了脑实质内结构的辨识能力。脑内结构异常和癫痫的关系已经被证实。这是一个可以深入研究的领域,可能包括结构的改变、突触重建、苔状纤维的刺激、星形胶质细胞增生、神经细胞缺失、神经转运体/受体的改变。随着近来 MRI 技术的进展,辨识癫痫病灶的能力大大增强了,它提供了定位致痫灶的神经影像资料。MRI 的新技术包括:①1.5~1.6mm 连续薄层在大脑皮层多个部分使用三维体积脉冲序列提供必要的结果去观察小的病变,特殊区域的定位,通过重建图像纠正头部位移和其他扰乱数据收集,这一技术已经能观察更小的单侧海马萎缩。②能进行海马体积分析决定单侧或双侧的海马萎缩,在颞叶癫痫的患者,证实单侧海马萎缩和头皮脑电图数据即可进行颞叶切除术。③FLAIR 技术使病变更显著,例如近中线颞叶硬化和大脑皮层发育畸形以及发现一些未证实的小的病变。使用这一技术,MRI 能够证实许多癫痫的病灶,包括脑皮层发育畸形、肿瘤、血管畸形、外伤后脑软化、感染和脑梗死等。

大脑皮层发育畸形同样是高危致痫因素,MRI 技术的进步已经大大提高辨识这些畸形的能力。超过 25% 以上儿童难治性癫痫可以通过 MRI 定位。这些畸形可能是小的,难于发现,也可能广泛分布和扩散。单侧的和局部的脑皮层发育畸形通常适合外科手术切除,许多皮层发育畸形表现为难治性癫痫综合征。

最后,尽管近中线颞叶硬化症和海马结构萎缩可能会降低来自颞叶病灶的影响,但是在 10 岁以下的儿童并不常见。近中线颞叶硬化症和海马结构萎缩的病理生理学仍不清楚,这种改变是抽搐发作本身导致的,还是有一种潜在的异常导致了这种发作,亦或者是和近中线颞叶硬化症和海马结构萎缩一样。神经元细胞的缺失,伴随错乱的苔状纤维并存和突触重建,这些可能导致顽固性癫痫发作。

SPECT

SPECT 增强了致痫带的辨识能力,Penfield 等观察到在发作期存在致痫灶的相对高灌

注,发作间期的血流和代谢减低。SPECT 扫描技术能定量脑血流和证实血流相对改变的区域。SPECT 图像是收集放射性物质的电子发射数据重建的,这些放射示踪剂能迅速通过血脑屏障,因为它们亲脂的特性能在几分钟内进入大脑,产生一个瞬时的脑血流的改变。临床研究已经集中在发作间期和发作期的 SPECT 扫描。

发作间期 SPECT 扫描已经作为一种证实致痫灶的方法应用了近 10 年,这些患者多是难治性癫痫患者,使用发作间期 SPECT 扫描,有文献报道致痫灶为脑血流减低的区域,临床研究已经清楚地认识到单独的发作间期仅仅是有一个相对低的敏感性。对于颞叶外癫痫而言,SPECT 的敏感性为 66%,颞叶癫痫为 60%,发作间期 SPECT 扫描确实能阐述区域的高灌注,更突出的表现是在那些频繁发作的患者,最近的研究认为发作间期 SPECT 敏感性仍然是和发作期的研究一样不太可靠。

然而,发作期 SPECT 扫描数据对确认致痫灶很有价值,发作期 SPECT 扫描提示一个高灌注的区域,这一区域是与潜在的致痫灶相关的,并被外科病理证实和头皮脑电图定位。发作期 SPECT 的敏感性在颞叶估计为 90%,颞叶外癫痫为 81%,相对特异性在 77%~93%。

比较发作期和发作间期扫描在决定是否脑血流的异常也很重要。近来,一项技术可以减去发作期图像,产生一个真正的发作期高灌注区域,这种差异图像称作减影 SPECT 扫描,是融合了三维 MRI 扫描的表现。在颞叶外癫痫的非病变区,这种信息可以指导放置硬膜下侵袭性脑电图监测或避免这种侵袭性的监测。在觉醒状态下可以进行癫痫灶切除的外科手术,患者可以至少一年不发作而且没有神经功能缺损。在觉醒状态下伴有进行性临床发作进行外科手术的能力要求尽可能最小切除。

总的来说,SPECT 扫描技术有很大的价值和前景。它有广泛的可利用性和合理的价格。此外,新的稳定的示踪剂已经简化了程序,提高了获得精确发作期扫描的能力。这些事实,加上同步进步的图像扫描技术,在未来的发展中,SPECT 扫描技术将能获得更加显著的应用空间。

正电子发射断层扫描(PET)

PET 是另一项用来定位致痫病灶的技术,它使用放射性示踪剂标记的特殊的正电子发射放射性核素(^{11}C 、 ^{15}O 和 ^{18}F)去检测各种脑的生化代谢。在 CT 和数字模型的帮助下,发射源的来源和聚集都能做到定量或者定性地放置在脑的三维图像上。大脑的葡萄糖代谢是最常见的测量参数,常使用 $2\text{-}^{18}\text{F}$ 氟-2-脱氧葡萄糖(FDG)。其他的示踪剂也被用来测量脑血流、苯二氮革类和阿片类受体、pH、5-羟色胺代谢以及氨基酸的转运。这些示踪剂仍然在研究之中。

PET 图像是在间隔 40 分钟被收集,提示这项技术对于发作期研究价值有限。另一方面,在发作间期的图像在颞叶癫痫的复杂部分性发作具有高度敏感性。在几项研究中,用成人颞叶难治性癫痫患者,颞叶区葡萄糖代谢减低,与在这一区域发作期脑电图和 MRI 异常高度相关。颞叶葡萄糖代谢减低,如在发作间期 PET 扫描获得的,其敏感性约为 84%,特异性约 86%。

在 Theodore 最近的研究中表明,PET 扫描在颞叶表现为葡萄糖代谢减低的患者,与头皮脑电图预测的结果一致。这些患者用侵袭性脑电图证实病灶位于颞叶,因此作者指出侵

侵袭性脑电图监测可能可以被 PET 取代。但是,对于癫痫外科术前评价,在一些患者 PET 甚至可能提供错误的定位信息。随着技术的进步,在进行外科手术之前,非侵袭神经影像技术的一致性必须是必须的。

洛杉矶加州大学的研究者首次认识到婴儿难治性痉挛,在 PET 扫描可以看到局部葡萄糖代谢的潜在缺陷。这些缺陷通常在颞枕部,这些患者在他们婴儿期痉挛的开始之前、之中、之后有部分性发作,经常可以提供一些定位的线索。在 PET 扫描数据和脑电图引导下,可以进行潜在致痫病灶大部分皮层切除,手术以后这种发作会消失。

质子 MRI 波谱成像(MRS)

MRS 是另一个非侵袭技术用来检查脑生化功能。这一技术使用复合核磁信号而不是水信号,相比较,MRI 使用水的强磁共振信号提供实质结构的图像。MRS 研究已经集中在发现脑内的复合的³¹P、¹H、¹³C、²³Na 而不是水。在这种方式下,MRS 能够记录不同的神经生化过程和波动。

MRS 已经被用于难治性癫痫患者的术前评估。研究发现致痫灶异常的磷酸肌酸/无机磷的比例,在癫痫发作期间,磷酸肌酸、细胞间 pH 值、无机磷的含量升高。然而,三磷酸腺苷轻度减少。MRS 也能测量局部异常的乳酸、N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸/磷酸化肌酸(Cr)、胆碱/磷酸化胆碱(Cho)含量。在发作期乳酸含量升高并持续几个小时,最初的数据也表明在致痫灶 NAA/Cho 和 NAA/Cr 降低。因此,异常的 NAA/Cho 和 NAA/Cr 比率可以提供一些局部细胞病理学的改变。

由于 MRS 能够发现抽搐时的脑生化改变,可以辅助定位非病灶性癫痫。在最近一项儿童颞叶癫痫和近中线海马硬化症的研究中发现同侧异常 MRICho 和 NAA/Cr 比率,这些儿童也进行了应用⁹⁹钼的 SPECT 检查,大约 71%的在 MRI 上异常的颞叶有局部代谢减低,约 81%表明有 NAA/Cho 和 NAA/Cr 比率异常。MRS 技术在辅助证实潜在的致痫病灶方面具有优势。

脑磁图

脑磁图是另一种非侵袭技术,用来提高证实致痫病灶的能力。它测量脑内微小的磁场区脑电活动。脑磁图能提供几个比脑电图有利的地方。首先,磁场在颅底、头皮等不会衰减,因此磁场信号很少失真和变化;第二,脑磁图是多极测量,不要求双极组合,消除人工干扰的可能;最后,也是最重要的,脑磁图测量突触后细胞间质在与颅骨相切的神经轴突,而脑电图是测量细胞外突触后离子电流。

最初的临床研究认为,尽管发作间期脑电图可以说明多局部的脑电活动,但是脑磁图能更精确地定位潜在的致痫病灶。这一技术和头皮脑电图一起可以最终证实致痫灶的大小、位置和偶极定位,就目前而言,收集数据仍然是一个繁琐的过程,儿童需要在镇静的条件下进行。这项检查比较昂贵,不是很普及,因此脑磁图不作为术前评价的常规检查技术。

外科手术分类

在成人和儿童中,有几种癫痫外科手术方式,依靠致痫灶的定位、位置和程度,最常见的外科过程包括下面几个:①颞叶切除术;②皮层切开;③立体定向病变切除术;④脑半球的切除;通常是一个功能的改良修正的大脑半球切除术和多处软脑膜下横切;⑤胼胝体切开术。

颞叶切除术是最常见的癫痫外科手术方式。在成人和儿童中,包括颞叶杏仁核海马切除,与之相关的颞中回切除可以得到好的外科结果,通常伴有一些异常和病变,如肿瘤(DNET或神经胶质瘤)、近中线颞叶硬化症、海马结构萎缩或大脑皮质发育异常。目前,在MRI可供利用的新技术已经有助于证实这些癫痫的本质,那些近中线颞叶硬化症,海马萎缩的相关皮层脑电图异常提示癫痫外科治疗可以获得较好的预后,可缓解90%的抽搐发作,年幼的儿童并不常见近中线颞叶硬化症,许多儿童时期顽固性癫痫是来自颞叶外的非病理性致痫灶。

颞叶外皮层切除术在儿童中更常见,切除的范围主要由病变的程度决定,它可能仅只是在结节性硬化患者的结节切除术或多脑叶切除术。在婴儿痉挛和一个潜在的脑局部皮层发育不良患者,随着鉴别局部皮层发育不良能力的增加,皮层切除和立体定向病变切除术也将增加,局部大脑皮层发育不良是儿童顽固性癫痫部分性发作常见的原因,据研究约占25%,这还可能是低估。立体定向病变切除在儿童和成人中具有高选择性,据报道约50%~60%几率抽搐会缓解,如果应用术中脑电图,外科治疗的效果会更好,迄今为止,尚没有统计学资料支持某种特定的手术方式。术中脑电图仍广泛应用在界定致痫灶方面。此外,外科效果在这些患者中是各种各样的,依靠患者的年龄、病变的部位和类型、癫痫的症状以及其他因素决定。

在年幼的儿童中,大脑半球切除术也常进行,这种手术的适应证是难治性癫痫,那些致痫灶定位在一侧半球,癫痫症状频繁出现在下面这些情况中,包括:①Sturge-Weber综合征;②半巨脑回畸形;③Rasmussen脑炎。这些癫痫症状综合征已经在这一章的早期描述了。在Sturge-Weber综合征病理包括单侧软脑膜血管瘤,导致大脑半球缺血缺氧改变,伴持续性抽搐发作、进行性偏瘫、认知功能降低。半巨脑回畸形是指大脑皮层发育畸形包括一侧半球,是以整个结构紊乱和神经组织过度生长为特征,早期的大脑半球切除术特别是脑电图揭示单侧紊乱,能显著改变患儿的预后。对于Rasmussen脑炎,患者有顽固性局部抽搐发作,经常进行性癫痫持续部分发作,并伴有进行性偏瘫和认知障碍,尽管在有关病理生理学方面尚有争论,但唯一长期有效的治疗方式仍然是大脑半球切除术。

多处软脑膜下横切是一项新的外科技术,当致痫灶覆盖功能皮层区时,多处软脑膜下横切包括连接纤维的离断而不是切除实际组织,这一技术已经用来治疗儿童的Landau-Kleffner综合征,这些儿童有获得性癫痫性吞咽不能,经常是难治性的,多处软脑膜下横切技术常被用于功能区皮层癫痫的治疗,近来的报告表明多处软脑膜下横切可能是一个恰当的外科手术,但是如果主要的致痫灶没有切除的话,它可能无法消除癫痫发作。

胼胝体切开术是一种姑息性的手术,能够减少发作,在仔细选择的患者中,它最常用于Lennox-Gastaut综合征的儿童,目标是减少僵硬和迟缓发作,它是高度有效的。胼胝体前2/3切开术后副作用最小,如果发作再次出现或持续,可能需要行胼胝体全部切开。

外科手术的目标

对于顽固性癫痫患者,术前使用创新的、无创(非侵袭性)技术可以确定致痫灶,有利于癫痫外科的开展。然而,癫痫外科的目标是多种多样的,依靠癫痫综合征、潜在的病理生理因素、认知和发育状况、儿童或青少年的以及致痫灶的定位和证实,尤其是如一个正常认知水平的患者有颞叶癫痫并且抽搐的症状,脑电图、MRI 数据符合,外科手术的目标是消除抽搐,恢复正常的认知和行为功能。另一方面,一个认知受损的患者有一个广泛的双侧脑皮层发育畸形,可能考虑外科手术,如胼胝体切开术,在这种病例中,癫痫外科主要目标是减少发作,尽可能地改善认知功能和行为能力,以获得减少发作频率和降低抗癫痫药物的使用。因此,术前需要综合评估和告知家属治疗的目的。

未来研究的问题

下面是一些在儿童难治性癫痫方面需要探讨的许多未知的问题:

儿童癫痫年龄发育的特异性是什么?能有新的或更有效的抗癫痫药物或手术处理这些问题吗?

在相似的脑电图表现和发作症状的儿童中,为什么一些患儿对抗癫痫药物有反应而一些儿童却没有?有什么线索能提供这种信息获得有关癫痫机制和可能的治疗?

儿童难治性癫痫的定义是什么?这一概念是在演变的,可能依靠多种因素,包括癫痫症状病史、发作频率、发作程度和抗癫痫药物治疗情况、生活质量等。

在特异的癫痫综合征的干预要求中是否有时间框架?是因为发育时机的时间窗还是减少神经元可塑性?

癫痫抽搐对认知功能的损害到什么程度?对难治性癫痫的患者的认知功能损害能外科治疗吗?

是否早期成功的干预治疗,不管是抗癫痫药物还是癫痫外科手术,能导致患者生活质量的改善吗?

(李 龄)

参考文献

1. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*, 1987, 316(9):493-498
2. Brorson LO, Wranne L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: Survival and seizure prognosis. *Epilepsia*, 1987, 28(4):324-330
3. Oka E, Yamatogi Y, Ohtsuka Y, et al. Clinical course and prognosis of childhood epilepsy. *Aeta Paediatr Jpn*, 1989, 31(3):259-266
4. Sillanpaa M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2000, 2(2):79-88
5. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 1998, 338(24):1715-1722

6. Camfield PR, Camfield CS. Nova Scotia Pediatric Epilepsy Study Montrouge. France: John Libbey Eurotext, 2003
7. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuroepidemiology*, 1982, 13(1): 14-23
8. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1999, 40(3): 286-289
9. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press, 1983
10. Sillanpaa M. Learning disability: Occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epil Behav*, 2004, 5(6): 937-944
11. Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. The group for the study of prognosis of epilepsy in Japan. *Epilepsia*, 1981, 22(1): 35-53
12. Jalava M, Sillanpaa M, Camfield C, et al. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia*, 1997, 38(6): 708-715
13. Jalava M, Sillanpaa M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia*, 1996, 37(12): 1155-1163
14. Camfield PC, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? *Epilepsia*, 1996, 37(suppl 1): 60-65
15. Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med*, 1996, 334(10): 647-652
16. Beckung E, Uvebrant P. Impairments, disabilities and handicaps in children and adolescents with epilepsy. *Aeta Paediatr*, 1997, 86(3): 254-260
17. Levisohn PM. Epilepsy surgery in children with developmental disabilities. *Semin Pediatr Neurol*, 2000, 7(3): 194-203