

文章编号:1000-5404(2012)22-2249-05

论著

## 颅内埋藏电极脑电图监测在难治性婴儿痉挛症外科中的应用

杨梅华<sup>1</sup>, 黄轶<sup>2</sup>, 刘仕勇<sup>1</sup>, 杨辉<sup>1</sup>, 安宁<sup>1</sup>, 石先俊<sup>1</sup>, 刘立红<sup>1</sup>, 肖农<sup>3</sup>, 张琴<sup>3</sup>, 蔡方成<sup>3</sup> (400037 重庆, 第三军医大学新桥医院神经外科, 全军癫痫病诊治中心<sup>1</sup>; 400014 重庆, 重庆医科大学附属儿童医院: 临床分子医学中心<sup>2</sup>, 神经内科<sup>3</sup>)

**[摘要]** **目的** 探讨颅内埋藏电极脑电图(intracranialelectroencephalogram, iEEG)在难治性婴儿痉挛症(intractable infantile spasms, IIS)外科中的应用。**方法** 无创检查定位困难的IIS 18例,采用双侧颅内硬膜下电极,其中14例同时在颅外安装头皮电极,行长程视频脑电图监测。根据术后病理及随访结果分析iEEG监测对IIS的定位价值,并与头皮脑电图(scale electroencephalogram, sEEG)对比其特点。**结果** 在iEEG上仅7例脑电图特征同sEEG,表现为典型高度失律或变异失律,其余11例未见失律,为后半球异常或局灶、单侧发放。iEEG定位9例为单侧局灶起源,5例明确为双侧起源但以一侧优势,4例难辨别。14例接受开颅手术治疗。术后随访1~3年,疗效按Engel的标准评定,效果优良(Engel I+II级)为78.6%(11/14),无感染等严重并发症发生。**结论** 颅内埋藏电极脑电图能使无创检查定位困难的77.8%的IIS准确定位并获得满意手术疗效。sEEG上出现的高度失律并非真正的全脑性放电,iEEG发作期记录到皮层恒定的局灶改变提示症状性或隐源性IS的可能,其痫灶起源于皮层。

**[关键词]** 难治性婴儿痉挛症;致痫灶;颅内脑电图

**[中图分类号]** R741.044;R741.1;R748

**[文献标志码]** A

## Intracranial electroencephalogram monitoring in intractable infantile spasm

Yang Meihua<sup>1</sup>, Huang Yi<sup>2</sup>, Liu Shiyong<sup>1</sup>, Yang Hui<sup>1</sup>, An Ning<sup>1</sup>, Shi Xianjun<sup>1</sup>, Liu Lihong<sup>1</sup>, Xiao Nong<sup>3</sup>, Zhang Qin<sup>3</sup>, Cai Fangcheng<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Center of Epilepsy Diagnosis and Treatment, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; <sup>2</sup>Center for Clinical Molecular Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the application of intracranial electroencephalogram (iEEG) monitoring in intractable infantile spasm (IIS). **Methods** Long-term video-iEEG monitoring with subdural electrodes was applied to determine the epileptogenic zones and EEG characteristics of 18 patients with IIS whose epileptogenic zone could not be located by MRI, and 14 of the 18 patients were given video-scale electroencephalogram (sEEG) monitoring at the same time. The accuracy of epileptogenic zone localization by iEEG monitoring was evaluated based on postoperative pathological examination and clinical follow-up, and was also compared with that by sEEG monitoring. **Results** Hypsarrhythmia or variant hypsarrhythmia were shown in 7 patients by both iEEG and sEEG monitoring, while 11 patients displayed abnormalities in posterior hemisphere or focal unilateral discharge rather than hypsarrhythmia. The iEEG monitoring results showed focal unilateral epileptogenesis in 9 patients, bilateral epileptogenesis with lateralization in 5 patients, and undetermined localization in 4 patients. Fourteen patients were given corpus callosotomy. The postoperative follow-up for 1-3 years showed Engel Class I and Class II outcomes in 11 patients (11/14, 78.6%), and no severe complication occurred. **Conclusion** The epileptogenic zone of 14 IIS patients that can not be located by MRI can be determined by iEEG, and the identification ratio is 77.8%. The hypsarrhythmia shown by sEEG is not a real generalized discharge, and focal abnormalities in cortex observed by iEEG during epileptic seizure indicate symptomatic IIS or cryptogenic IIS. Intracranial electroencephalogram is an approach to recognize and treat IIS in future.

**[Key words]** intractable infantile spasm; epileptogenic zone; intracranial electroencephalogram

Supported by the National Natural Science Foundation of China (2010A264, 2010A265), the UCB Foundation of China Association Against Epilepsy (2011009). Corresponding author: An Ning, Tel: 86-23-68774210, E-mail: yangmeihua1223@yahoo.com.cn

**[基金项目]** 国家自然科学基金(2010A264,2010A265);中国抗癫痫协会-UCB基金(2011009)

**[通信作者]** 安宁,电话:(023)68774210,E-mail:yangmeihua1223@yahoo.com.cn

婴儿痉挛症(infantile spasm, IS)又名West综合征,1841年由英国小儿科医师West在观察自己儿子的症状后首先描述,1952年由Grib命名为West综合征,是儿童期最常见的癫痫性脑病。尽管传统的老药、不断问世的新药都在试图为IS的治疗寻求良方,但仍有40%左右的患儿表现为难治,存在严重的精神发育迟滞,成年后生活不能自理,表现为灾难性的预后<sup>[1-2]</sup>。IS通常被认为是全面性癫痫,脑电图表现为高度节律失调,全脑散乱放电,难于进行外科定位。颅内埋藏电极脑电图(intracranialelectroencephalogram, iEEG)自1939年penfield首次应用于癫痫定位以来,历经数十年的发展,越来越受到外科的青睐,被誉为癫痫外科定位的“金标准”,但在IS却鲜有尝试。本研究回顾性分析了2009-2011年间来我科做术前评估,无创性检查定位困难的18例IIS患者,占同期IS10%,行iEEG监测,结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组病例18例,来源于第三军医大学新桥医院全军癫痫诊治中心,其中男性12例,女性6例,年龄1~8岁,平均3.5岁,病史1~7年,平均3年。18例均表现为成串的痉挛性发作,同时伴有部分性发作8例,强直或强直-阵挛发作6例,肌阵挛发作5例。18例诊断或既往诊断为IS(West综合征),其中6例同时诊断为结节硬化症。以上病例均经正规抗癫痫药物治疗无效(至少两种一线抗癫痫药物治疗无效),大部分患者有血药浓度检测。癫痫发作频率每天1至数次,影像学检查有明确异常11例,可疑异常但不确定的和阴性者7例。脑电图10例典型高幅失律,8例表现为变异失律,其中包括阵发性失律3例,睡眠中失律仅5例。

### 1.2 定位方法

1.2.1 无创检查 所有患者首先行头皮脑电图(scale electroencephalogram, SEEG)检查包括24h动态脑电图及128导头皮视频脑电图检查,头皮视频脑电常规加做颞弓电极;所有的病例行MRI检查,部分患者加做CT、MRS、SPECT或PET-CT。神经心理学评估检查采用韦氏智力幼儿、儿童力量表及盖塞尔评分。

1.2.2 颅内电极检查及同步头皮脑电监测 所有的患儿家属签署了知情同意及手术同意书。18例均采用全麻,采用钻孔、20mm×30mm小骨窗及骨瓣开颅的方式植入电极,双侧钻孔或小骨窗13例,一侧骨瓣开颅+对侧钻孔5例。钻孔或小骨窗采用条状电极,开瓣采用栅状电极。14例并同时在头皮上加装头皮电极23导,采用美国Nicolet one和Bio-Logic脑电监测进行长程iEEG监测。本研究经过第三军医大学新桥医院伦理委员会评议通过。

### 1.3 统计学处理

本组将iEEG记录使用的条状与栅状电极对高幅失律的检测及发作期局灶起源进行了对比,采用统计软件SPSS 10.0进行分析。

## 2 结果

### 2.1 Video-iEEG 监测结果

电极埋置时间72~240h,平均132h;捕捉到自发性发作210次(其中痉挛发作以每串为1次),平均9次。18例患者均监测到手术3d后的痉挛发作,同时8例记录到部分性发作,6例捕获强直或强直-阵挛发作,5例有肌阵挛发作。iEEG的特点:iEEG与sEEG的波形相似,但波幅高于sEEG3~10倍。iEEG发作间期异常放电的形式包括棘/尖波、多棘波、棘/多棘-慢波、尖-慢复合波、短程尖波节律、慢波节律等。7例显示与sEEG相同的高幅失律,11例未见失律,表现为局灶异常或单侧发放。痉挛发作亦以阵发性低波幅快节律最多见,强直发作则以棘节律为主。具体结果见表1~2,波形特征见图1~2。发作初期iEEG表现为低波幅快节律最多见(15例),棘波节律(4例),尖波节律(3例),棘/尖-慢波(2例)。发作期9例明确为单侧局灶起源,特征为低波幅快节律,5例为双侧起源但以一侧优势,一侧优势即发作时在一侧的重复出现率大于或等于70%。发作期单侧局灶改变5例来源于栅状电极,4例来源于条状电极。高幅失律的检测,条状与栅状电极无统计学差异( $P>0.05$ ),发作期单侧局灶起源差异明显( $P<0.01$ ),见表2。随访结果见表3。4例定位困难放弃开颅,其中1例行VNS治疗。

表1 IS颅内、外脑电图对比分析(背景特征及间歇期发放)

EEG/特点	高幅失律 (全脑散乱发放)	后半球发放 (双枕-颞后)	单侧 (额枕)	局限性异常 (枕或额)
sEEG	18	0	0	0
iEEG	7	2	3	6

表2 iEEG发作期定位结果与颅内电极类型比较

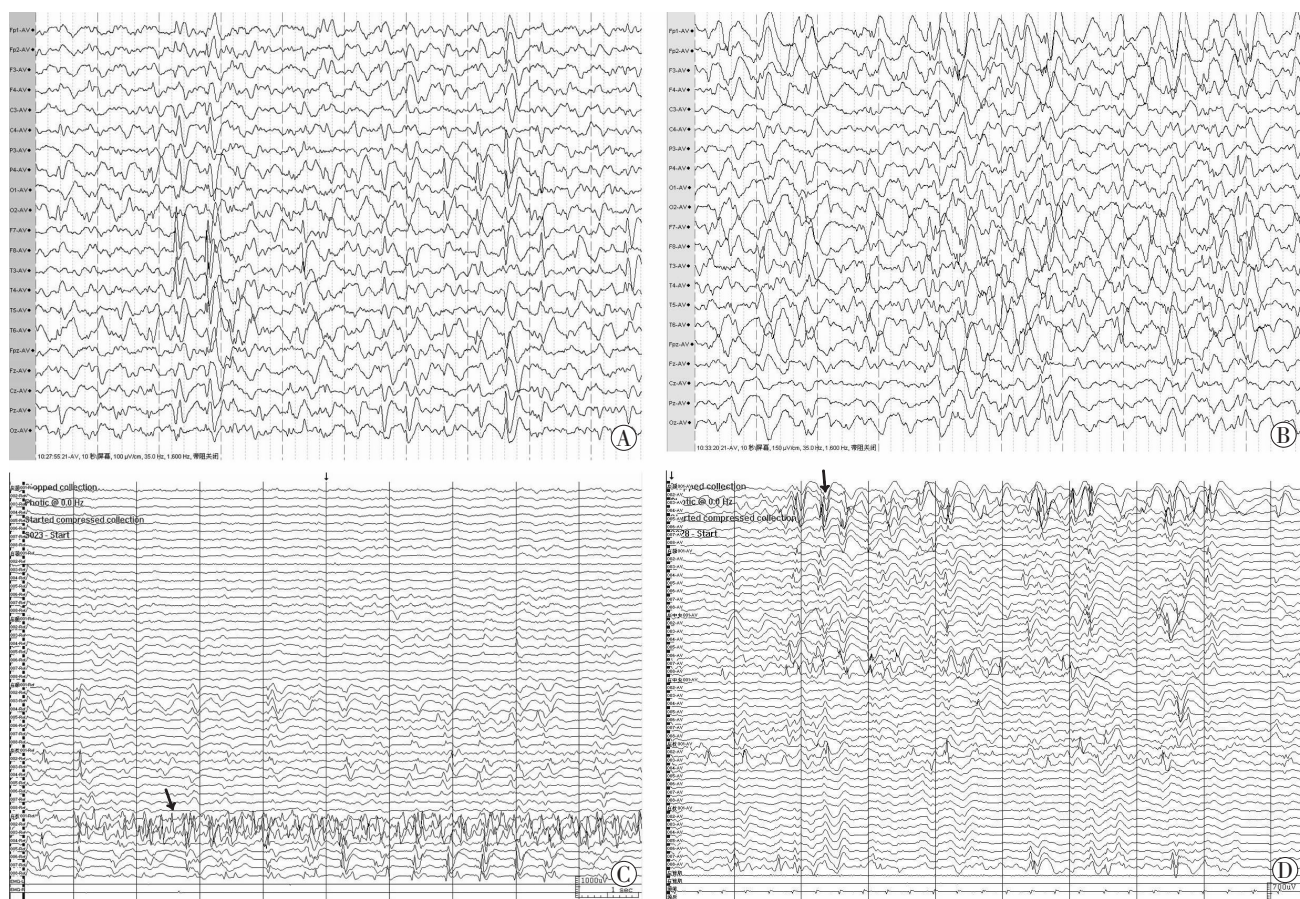
电极类型(双侧)	例数	高幅失律	单侧局灶起源
条状+条状	13	5	4
栅状+条状	5	2	5

### 2.2 手术方式、病理结果及术后疗效

9例行切除性手术,5例在切除病灶优势侧的同时加做胼胝体前部切开术。病理检查结果证实11例有明确异常,其中结节硬化6例及灰质异位和(或)局灶皮质发育不良5例,同时还伴有的异常包括动静脉畸形2例,钙化3例。术后随访1~3年,平均2年,疗效按Engel的标准评定见表3。术后无严重并发症发生。

表3 iEEG定位与随访疗效比较

iEEG定位	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV	合计
单侧局灶	7	2	0	0	9
双侧发放-一侧优势	1	1	3	0	5
合计	8	3	3	0	14



A, C: 男性, 2岁3个月, A: sEEG 显示变异失律、全脑发放, 偶右顶枕突出于其他区; C: iEEG 见右枕持续性局灶棘波、棘慢波节律; B, D: 女性, 1岁5个月, B: sEEG 显示典型高幅失律, 全脑发放; D: iEEG 见左额棘-慢波发放明显

图1 婴儿痉挛症的sEEG与iEEG波形特征比较(↑: 右额4~6点局灶起源伴右枕及左额扩散)

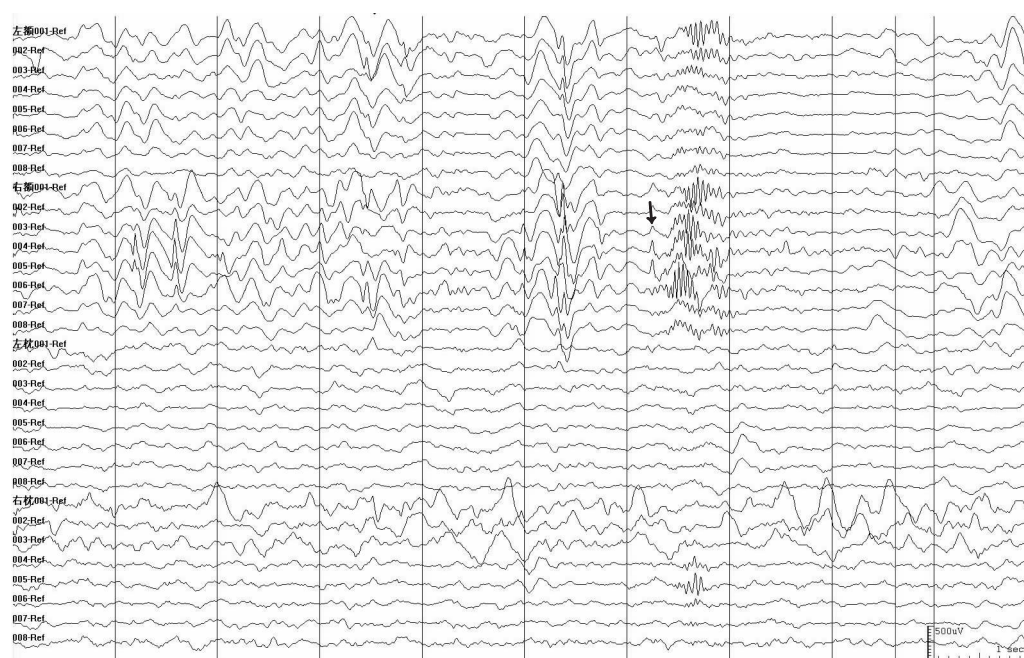


图2 痉挛发作期iEEG表现(↑: 右额4~6点局灶起源伴右枕及左额扩散)

### 3 讨论

自1841年West首次报道IS以来,人类对IS的认识及治疗经历了170余年的历史,目前达成共识的治疗方法主要有激素、抗癫痫药、生酮饮食及外科手术<sup>[3-4]</sup>。对于IS这类与年龄依赖相关的重症儿童癫痫性脑病,由于其特殊的发病年龄、未成熟的神经系统,以及处于持续变化的生长阶段等特点,造成了放电的多变性和复杂化<sup>[5]</sup>,sEEG上表现的高度节律失调,发作期的电抑制似乎构筑成IS定位一道难以逾越的屏障,sEEG定位显得尤为艰难。

iEEG被誉为最可靠的痫灶定位方法,它可以直接从皮层记录发作间期及发作期几乎没有失真的电信号<sup>[6]</sup>。一般认为6 cm<sup>2</sup>范围的皮层神经元同步放电才能在头皮导联被记录下来,对单个癫痫性棘波,这个估计较为精确,如果产生典型的头皮发作间期棘波的起源范围往往还要大,通常是20 cm<sup>2</sup>或更大范围的脑回皮质<sup>[7]</sup>。痉挛发作时由于头颈、胸部曲肌与伸肌的作用造成点头动作,对头皮导线的拉动伪迹较大,sEEG上看到的一过性慢活动有时候难以与拉动的干扰相区分。但颅内电极或深部电极具有明显优势,可以记录到几毫米范围内的电活动变化<sup>[8]</sup>,可以不受患儿活动时产生的伪差影响。本组病例运用颅内埋藏电极发现sEEG上表现的高度节律失调与iEEG与存在差别,18例IS,仅7例(38.9%)表现为额、颞及顶枕多区域的散乱放电、高度节律失调,而11例(61.1%)未见失律,呈现局限而恒定的枕区或额区发放,亦或相对集中于一侧半球或脑区,对于颅内、外高度失律出现的差别分析原因可能有3:①脑干与颅骨。尽管IS的发病机制目前还不尚清楚,但脑干可能是责任结构<sup>[9-10]</sup>,扮演着一个重要角色,婴幼儿大脑功能的不完善,脑干功能失调及其障碍可能是高度节律失调产生的主要原因,而颅骨的屏蔽效应更利于记录来自深部的脑干电活动,尽管颅骨效应让所有的EEG电位衰减,但表浅的电活动减少得更多,使深部的电活动相对更容易检出,颅骨产生的信号衰减作用反而扩大了深部电活动对表浅皮质的影响<sup>[7]</sup>。②症状性、隐源性与原发IS的发病机制存在差别。Haginoya等<sup>[11]</sup>通过发作期SPECT发现了一部分IS皮层局部高灌注,而另一部分表现为全脑广泛灌注的现象,提出了IS可能存在多种起源的假说,即皮层、皮层下结构。③电极覆盖的面积有限,也是存在差别的原因之一。理想化的全脑覆盖电极是不现实的,为了减少这种因素的影响,14例在记录iEEG的同时颅外安放头皮电极进行sEEG的同步采集,期望将影响减少到最小。

9例痉挛发作时sEEG表现的高幅慢活动、低电压抑制现象,iEEG显示的是阵发性低波幅快节奏,并与间歇期局限而恒定的发放区相吻合。其产生的可能原因亦有3:①局灶起源同步电活动神经元少,波幅太低,头皮难以描记到。头皮记录到的脑电活动通常只有皮层记录的几分之一到十几分之一<sup>[12]</sup>;②频率较快,被颅骨屏蔽掉。颅骨是一个和频率相关的过滤器,具有低频通过,而高频通常被屏蔽的特点;③头颅的空间平均特性以及IS的特有机制也可能是sEEG记录不到局灶电现象另一个可能原因。脑电信号在传出颅外的过程中被“模糊化”了,很多颅外看到的广泛放电通常是大脑整合过后的结果。IS的特有的网络机制可能使皮层的局灶放电笼罩在颅骨-脑干密织的大网内消失殆尽。

本组病例77.8%(14/18)能定位,并通过外科干预获得良好效果,效果优良(Engel I、II级)为78.6%,此结果说明了定位的准确性。虽然iEEG在定位上具有明确的优势,但对于IS我们必须慎重,婴幼儿头颅较小,配合程度差,必须使用全麻,风险性大。为了减少损伤,尽可能避免颅内血肿、感染等各种并发症发生,在设计电极方案时尽量打孔或小骨窗使用条状电极为主,为了力求准确,避免“管中窥豹”,双侧对称放置解剖学上的额、颞、顶及枕分区的中心地带,对于MRI上存在明确结构异常,但与sEEG及临床相矛盾的5例患儿,采用病灶侧开骨瓣放置栅状电极,对侧打孔使用条状电极进行对比记录,从我们的结果显示使用条状和栅状电极对检测高幅失律无明显差别,但对于发作期单侧局灶起源有显著差异,其主要原因可能是栅状电极覆盖的是有针对的区域,如MRI明确结构异常的地方,其次栅状电极覆盖的面积较大,易于捕捉局灶性起源的区域。

iEEG可以解决sEEG上定位的大部分难题,约78.8%能定位。对于sEEG上出现的高度节律失调也并非真正的全脑性放电,iEEG上表现的局灶性或单侧性改变提示症状性或隐源性IS及皮层起源的可能性,局灶性起源术后疗效较好(Engel I,7/9)此结果通过术后的病例性改变(11/14)得到证实,更进一步证明了iEEG定位的可靠性。iEEG可望未来成为认识和治疗IS路径之一,为外科干预提供证据,为IS发育赢得时机。

#### 参考文献:

- [1] Liu S Y, An N, Yang M H, et al. Surgical treatment for epilepsy in 17 children with tuberous sclerosis-related West syndrome[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 101(1/2): 36-45.
- [2] Lachhwani D K, Pestana E, Gupta A, et al. Identification of candi-

dates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis[J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1651-1654.

[3] Pellock J M, Hrachovy R, Shinnar S, *et al.* Infantile spasms; a U. S. consensus report [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.

[4] 陈莹, 张月华. 婴儿痉挛症的治疗和预后研究进展[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1): 65-70.

[5] 杨梅华, 黄轶, 刘仕勇, 等. 结节性硬化所致婴儿痉挛症发作期脑电局灶或一侧优势现象 31 例报告[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2011, 20(5): 286-291.

[6] Cho J H, Kang H C, Jung Y J, *et al.* Localization of ictal onset zones in Lennox-Gastaut syndrome (LGS) based on information theoretical time delay analysis of intracranial electroencephalography (iEEG) [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1/2): 78-86.

[7] Ebersole J S, Pedley T A. 现代临床脑电图学[M]. 中国抗癫痫协

会专家组, 译. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009; 24-25.

[8] 遇涛, 王玉平, 张国君. 长程颅内电极记录定位致痫灶的效果分析[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2003, 16(2): 81-83.

[9] 肖振国, 田心. 脑干功能失调产生高幅失律脑电的动态仿真研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2005, 24(3): 301-306.

[10] 田心, 陶华英, 宋毅军, 等. 婴儿痉挛症脑干信息传导障碍的混沌学研究[J]. *生物物理学报*, 2001, 17(1): 91-97.

[11] Haginoya K, Munakata M, Yokoyama H, *et al.* Mechanism of tonic spasms in West syndrome viewed from ictal SPECT findings [J]. *Brain Dev*, 2001, 23(7): 496-501.

[12] 王玉平. 颅内电极脑电图及其对癫痫灶的定位[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2003, 12(1): 57-60.

(收稿:2012-07-02;修回:2012-07-25)

(编辑 王红)

(上接 2248 页)

细胞,收集后用 ARMS 方法检测 EGFR 基因 18~21 外显子 29 个位点基因突变,结果显示 EGFR 基因存在 21 号外显子 L858R 位点突变。考虑患者年龄较大,无法耐受放、化疗,给予患者口服吉非替尼治疗,患者咳嗽、咳痰症状逐渐好转,胸闷、气短基本消失。2 个月后,复查胸部 CT 结果显示双肺结节明显缩小或消失,达部分缓解,肿瘤标记物癌胚抗原降至 3.2 ng/ml。

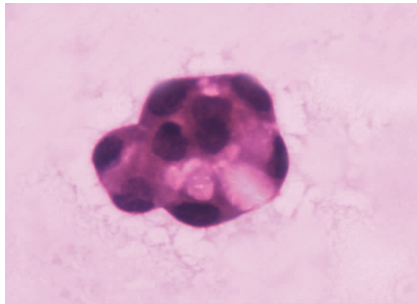


图1 老年非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞病理学变化 (HE×200)

## 2 讨论

早在 1869 年,澳大利亚医生 Ashworth<sup>[2]</sup> 通过显微镜观察到 1 例死于转移瘤的患者外周血中存在与原发肿瘤相似的细胞,被称为循环肿瘤细胞(circulation tumor cell, CTC)。人们对于 CTC 在肿瘤患者疗效评估、预后评价、肿瘤微转移的早期发现方面做了大量的工作<sup>[3-6]</sup>。上皮细胞通常表达上皮细胞黏附蛋白 EpCAM,而血细胞不表达,正常血液中亦无上皮细胞;90% 实体瘤来源于上皮细胞,去除表达 CD45 的白细胞后表达 EpCAM 分子的细胞即有可能是 CTC<sup>[7]</sup>。Kaiser<sup>[8]</sup> 认为 CTC 的检测将有可能指导临床实践。21 世纪肿瘤的治疗进入分子靶向个体化治疗时代,目前是通过检测原发肿瘤特殊的分子表型如 Her2、EGFR、K-ras 等基因表达状况来选择肿瘤的靶向药物。由于很多肿瘤患者早期不易发现,发现时多为中晚期,获取病理诊断较困难,尤其是老年患者。循环肿瘤细胞作为原发瘤与转移瘤之间的中间体,可以代表原发瘤的分子特性,循环肿瘤细胞以实时、无创、取材方便的液体活细胞学检查方法,为指导临床肿瘤个体化治疗提供了依据。

本研究通过免疫磁珠阴性及阳性选择筛出 CD45<sup>-</sup> EpCAM<sup>+</sup> 的细胞,HE 染色后镜下发现黏附成团的癌细胞,病理诊断为肺腺癌细胞,明确了诊断。进一步通过 ARMS 方法检测 EGFR 基因 18~21 外显子突变,发现存在 21 号外显子 L858R 位点突变,因为该患者年龄较大,无法耐受放、化疗,采用口服吉非替尼治疗,2 个月后临床症状基本消失,胸部 CT 示肿瘤明显缩小或消失,肿瘤标记物癌胚抗原降至正常水平,达到部分缓解,目前该患者仍口服吉非替尼,病情稳定。本研究为晚期非小细胞肺癌患者尤其是老年患者提供了一种无创的、指导肿瘤个体化治疗的细胞学诊断方法,将进一步在临床中应用。

## 参考文献:

[1] Jemal A, Murray T, Samuels A, *et al.* Cancer statistics, 2003 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53(1): 5-26.

[2] Ashworth T R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death [J]. *Aus Med J*, 1869, 14: 146-149.

[3] Pantel K, Brakenhoff R H, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(5): 329-340.

[4] Riethdorf S, Pantel K. Disseminated tumor cells in bone marrow and circulating tumor cells in blood of breast cancer patients; current state of detection and characterization [J]. *Pathobiology*, 2008, 75(2): 140-148.

[5] Smerage J B, Hayes D F. The prognostic implications of circulating tumor cells in patients with breast cancer [J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(2): 109-114.

[6] Matsusaka S, Chin K, Ogura M, *et al.* Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 1067-1071.

[7] Allard W J, Matera J, Miller M C, *et al.* Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6897-6904.

[8] Kaiser J. Medicine. Cancer's circulation problem [J]. *Science*, 2010, 327(5969): 1072-1074.

(收稿:2012-09-03;修回:2012-10-10)

(编辑 汪勤俭)