

“难定位”难治性癫痫的临床病理特点及难定位原因分析

李承俊¹ 林元相¹ 王丰¹ 王行富² 姚培森¹ 余良宏¹ 康德智¹

¹福建医科大学附属第一医院神经外科,福州 350005;²福建医科大学附属第一医院病理科,福州 350005

通信作者:林元相,Email:lyx99070@163.com

【摘要】目的 总结“难定位”难治性癫痫患者的临床病理类型特点,并探讨其较难定位的原因。**方法** 回顾性分析2010年1月至2018年12月于福建医科大学附属第一医院神经外科经侵袭性颅内电图(iEEG)监测后行致痫灶切除的58例患者的临床资料,总结“难定位”难治性癫痫患者的临床病理类型特点及病变脑叶,根据Engel分级评估患者预后,使用单因素分析和多因素Logistic回归分析探讨影响皮质发育不良(MCD)相关“难定位”难治性癫痫的预后的相关因素。**结果** 58例中,MCD 47例[轻微皮质发育不良(mMCD)12例,局灶性皮质发育不良(FCD)35例],其他11例;MCD中,通过单因素分析发现术前磁共振阳性、致痫灶完全切除的患者预后更佳($P<0.05$),多因素分析发现致痫灶完全切除是影响MCD术后疗效的独立影响因素($P=0.013$,Wald $\chi^2=6.149$,95%CI 0.07~0.56);MCD中,18例为单脑叶病变,29例为多脑叶病变,两组在疗效上的差异无统计学意义($P=0.511$)。**结论** MCD尤其是FCD是“难定位”难治性癫痫的主要病理类型;多脑叶病理改变尤其是多脑叶MCD是导致“难定位”难治性癫痫较难定位致痫灶的主要原因,而通过有效使用iEEG精确定位致痫灶及功能区可使多数该类患者在致痫灶切除术后获得满意疗效。

【关键词】 癫痫; 大脑皮质; 颅内脑电图; 致痫灶; 皮质发育不良

基金项目:福建省教育厅中青年教育科研项目(JAT190201);福建医科大学教授发展基金(JS15014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191115-02481

Clinicopathologic characteristics and causes of difficulty in locating the “difficult to locate” intractable epilepsy

Li Chengjun¹, Lin Yuanxiang¹, Wang Feng¹, Wang Xingfu², Yao Peisen¹, Yu Lianghong¹, Kang Dezhi¹

¹Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China;²Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: Lin Yuanxiang, Email:lyx99070@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinicopathological characteristics of “difficult to locate” intractable epilepsy patients, and investigate the causes of difficulty in their location. **Method** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 58 patients who underwent resection of the epileptogenic zones after intracranial electroencephalography (iEEG) detection at the Department of Neurosurgery of the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from January 2010 to December 2018. Clinicopathological characteristics and lesion lobes of “difficult to locate” intractable epilepsy were summarized. The prognosis of patients was assessed according to Engel grading. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to investigate the relevant factors affecting the prognosis of patients with “difficult to locate” intractable epilepsy related to malformation of cortical development(MCD). **Results** Among the 58 patients, there were 47 cases of MCD (12 cases with mild malformation of cortical development (mMCD), 35 cases with focal cortical dysplasia (FCD)), and 11 cases of other types. Among the 47 MCD cases, univariate analysis showed that patients with preoperative magnetic resonance imaging(MRI) positive and completed resection of the epileptogenic zones had better prognosis ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that completed resection of epileptogenic zones was an independent factor affecting the

postoperative efficacy of MCD ($P=0.013$, Wald $\chi^2=6.149$, 95%CI: 0.07–0.56). And among the 47 MCD cases, 18 cases were with mono-lobar lesions and 29 cases were with multi-lobar lesions, however, there was no significant difference of the efficacy between the two groups ($P=0.511$). **Conclusions** MCD, especially FCD, is the main pathological types of patients with “difficult to locate” intractable epilepsy. Multi-lobar pathological changes, especially multi-lobar MCD, are the main reasons of being difficult to locate, however, accurate locating of epileptogenic zones and functional areas via effective use of iEEG can achieve satisfactory efficacy in these patients after resection of the epileptogenic zones.

【Key words】 Epilepsy; Cerebral cortex; Intracranial electroencephalography; Epileptogenic zones; Malformation of cortical development

Fund program: Scientific Research Project on Middle and Young Teacher Education, Fujian Provincial Education Department (JAT190201); Professor Development Fund of Fujian Medical University (JS15014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191115-02481

据报道,排在难治性癫痫(intractable epilepsy, IE)患者术后病理类型前三名的分别是合并海马硬化的颞叶内侧病变、脑肿瘤以及皮质发育不良(malformation of cortical development, MCD)。其中,海马硬化为成人难治性癫痫最主要的病理类型,MCD为儿童难治性癫痫最常见的病理类型^[1-3],但临床上,IE患者可分为两种情况,一种是术前非侵袭性评估方法例如头皮视频脑电图(VEEG)、磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)等便可准确定位致痫灶及功能区,另一种是需要经侵袭性颅内脑电图(intracranial electroencephalography, iEEG)监测确定致痫灶及功能区的难治性癫痫,本研究将后者称为“难定位”难治性癫痫,临床上主要见于:(1)无创性评估不能明确致痫灶的位置;(2)无创性评估的结果如发作症状学、VEEG与影像学检查结果之间相互矛盾;(3)无创性评估得出的致痫灶位置与重要功能区关系密切^[4-5]。而国内外较少关于“难定位”难治性癫痫的病理特点、无创评估较难定位的原因的报道,本研究选取行iEEG监测后行致痫灶切除术的共58例病例的临床资料,总结“难定位”难治性癫痫患者的临床病理类型特点,并分析其较难定位的原因。

对象与方法

一、对象

回顾性收集福建医科大学附属第一医院神经外科2010年1月至2018年12月行iEEG监测后行致痫灶切除术的共58例患者的临床一般资料。其中,男39例,女19例,发病年龄(13±9)岁(发病年

龄≤14岁40例),手术时年龄(24±11)岁(手术时年龄≤14岁9例),病程(12±8)年,曾明确有高热惊厥史4例,头部外伤史9例,脑部手术史6例,癫痫切除史3例,脑炎史2例,术前磁共振阴性23例,术前VEEG皆有阳性发现。

本研究得到了医院伦理审查委员会的批准(闽医大附一伦理医研[2019]137),符合《赫尔辛基宣言》的道德标准。根据国家法律或其授权的法定代理人(如果患者无法签署)处获取知情同意书。

二、方法

1. 术前评估:所有患者术前均详细地询问癫痫发作病史,并且按照国际分类标准进行初步的癫痫临床诊断分类,然后全部完善MRI、磁共振波谱(MRS)、VEEG、SPECT或PET-CT检查,对仍无法明确致痫灶或与功能区关系的“难定位”难治性癫痫患者个体化选择iEEG监测来进一步精确定位致痫灶与功能区,其中8例患者提示致痫灶与功能区重叠。

2. 致痫灶切除:术中有效结合皮质脑电图(intraoperative cortical electroencephalogram, ECoG),即在切除术前评估明确的致痫灶后,继续使用ECoG监测已经暴露的脑皮质区,若发现成簇性癫痫样异常放电波,则在保证功能区完整的情况下予以切除对应的异常放电脑组织,直到ECoG未监测到成簇性癫痫样异常放电波为止,若遇到异常放电脑组织与功能区关系密切时,则采用多处软脑膜下横切术或热灼术来最大程度地阻断癫痫放电的传播。

3. 术后病理及病变脑叶情况:手术切除的标本行常规石蜡切片检查及免疫组织化学染色,由病理科医师做病理诊断,对于病理为局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)的按照2011年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy,

ILAE)制定的最新FCD分类标准^[6]进行分类。并根据术中所见及术后病理检查结果收集患者病变脑叶情况,并注意排除半侧巨脑回畸形。

4. 术后疗效随访:术后皆定期随访6个月以上,随访方式采用门诊随访及电话随访相结合的方式,术后疗效以Engel标准进行疗效分级,设定Engel I级+II级为有效,Engel III级+IV级为疗效不好;Engel I级为完全满意,Engel II级、III级和IV级为不完全满意。

三、统计学方法

本研究为回顾性队列研究。使用SPSS-18.0统计软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验法。将MCD相关“难定位”难治性癫痫患者以术后疗效为准分为疗效完全满意组(Engel I级)与不完全满意组(Engel II级、III级和IV级),采用单因素分析方法分析可能的影响因素如性别、发病年龄、手术时年龄、致痫灶完全切除、磁共振阳性等与术后疗效的相关性,而后将各变量纳入多因素分析,以术后疗效为因变量,其余变量为协变量,采用多因素Logistic回归分析筛选影响MCD相关“难定位”难治性癫痫术后疗效的独立因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、术后病理

58例中,MCD 47例,其中,轻微皮质发育不良(micro-malformation of cortical development, mMCD) 12例,FCD 35例,FCD I型8例(FCD I b型7例、FCD I c型1例),FCD II型15例(FCD II a型13例、FCD II b型2例),FCD III型12例(FCD III a型7例、FCD III b型1例、FCD III c型3例、FCD III d型1例);其他11例,其中单纯海马硬化2例、海马硬化合并灰质异位1例、海马硬化合并瘢痕脑回1例、结节性硬化1例、包涵体脑病1例、脑穿通畸形1例、脑外伤后改变1例、瘢痕脑回1例、无显著病理改变2例。

二、术后疗效分析

58例中,50例获得满意疗效(Engel I + II),总有效率86.2%(50/58);MCD中,mMCD 12例,有效率10/12,FCD I型8例,有效率8/8,FCD II型15例,有效率13/15,FCD III型12例,有效率9/12。

将47例MCD分为疗效完全满意(Engel I级)组34例和疗效不完全满意组13例,两组患者性别、

发病年龄、手术时年龄、致痫灶是否完全切除、mMCD+FCD I型、FCD II型+FCD III型、病变脑叶情况、磁共振阳性情况及颞叶有无病变情况对比详见表1。通过单因素分析发现,术前磁共振阳性、致痫灶完全切除的患者预后更佳($P < 0.05$);以术后疗效为因变量其余变量为协变量的Logistic回归分析显示致痫灶完全切除是术后疗效的独立预后影响因素($P = 0.013$, Wald $\chi^2 = 6.149$, 95%CI 0.07~0.56)。MCD中疗效满意组与不完全满意组预后影响因素的单因素对比分析结果见表1。

表1 MCD中疗效完全满意组与不完全满意组预后影响因素单因素分析结果(例)

影响因素	完全满意组 (n=34)	不完全满意组 (n=13)	χ^2 值	P值
性别			0.041	0.840
男	22	8		
女	12	5		
发病年龄(岁)			0.354	0.552
≤14	24	8		
>14	10	5		
手术时年龄(岁)			0.467	0.495
≤14	5	3		
>14	29	10		
致痫灶完全切除			7.875	0.005
是	32	8		
否	2	5		
病理类型			0.123	0.726
mMCD+FCD I型	15	5		
FCD II型+FCD III型	19	8		
病变脑叶数目			0.431	0.511
单脑叶病变	14	4		
多脑叶病变	20	9		
磁共振表现			4.108	0.043
磁共振阴性	10	8		
磁共振阳性	24	5		
颞叶有无病变			0.431	0.511
有病变	20	9		
无病变	14	4		

注:MCD为皮质发育不良;mMCD为轻微皮质发育不良;FCD为局灶性皮质发育不良

三、病变脑叶情况

47例MCD中,18例为单脑叶病变,29例为多脑叶病变,可以观察到多脑叶MCD病变明显多于单脑叶MCD病变。单脑叶MCD中14例疗效完全满意(Engel I级),有效率14/18,多脑叶MCD中20例疗效完全满意,有效率69.0%(20/29),单脑叶

MCD 的疗效高于多脑叶 MCD,但目前两者在疗效上的差异无统计学意义($\chi^2=0.431, P=0.511$)。29 例多脑叶病变中,病变位于额叶、颞叶 10 例,额叶、顶叶 3 例,颞叶、顶叶 6 例,顶叶、枕叶 1 例,额叶、顶叶、枕叶 1 例,额叶、颞叶、枕叶 5 例,额叶、颞叶、顶叶 2 例,颞叶、顶叶、枕叶 1 例。MCD 患者病变位置信息情况详见表 2。

表 2 MCD 患者的病变部位信息(例)

病理分型	例数	额叶	颞叶	顶叶	枕叶	多脑叶
mMCD	12	3	0	1	0	8
FCD I a	0	0	0	0	0	0
FCD I b	7	2	0	1	0	4
FCD I c	1	0	0	0	0	1
FCD II a	13	3	1	1	0	8
FCD II b	2	1	0	0	0	1
FCD III a	7	0	2	0	0	5
FCD III b	1	0	1	0	0	0
FCD III c	3	1	1	0	0	1
FCD III d	1	0	0	0	0	1
合计	47	10	5	3	0	29

注:MCD 为皮质发育不良;mMCD 为轻微皮质发育不良;FCD 为局灶性皮质发育不良

讨 论

Blumcke 等^[1]总结了 25 年来自 12 个欧洲国家 36 个癫痫中心共 9 523 例药物难治性癫痫术后病理诊断结果,发现排在前三名的分别是合并海马硬化的颞叶内侧病变(36.4%)、脑肿瘤(23.6%)以及 MCD(19.8%),其中海马硬化为成人最主要的病理类型,MCD 为儿童最常见的病理类型,其他单中心研究的结果也与之大同小异^[2-3],但这些文献皆为统一描述所有药物难治性癫痫的术后病理类型特点,而针对其中的“难定位”难治性癫痫患者的术后病理特点较少见到针对性的报道,本研究发现与文献所报道的所有难治性癫痫术后病理的排名不同,MCD 远超过单纯海马硬化、脑肿瘤成为“难定位”难治性癫痫患者中最主要的病理类型(47 例占 81.0%),其中 FCD 依旧占据主要地位(35 例占 74.4%)。有趣的是 47 例 MCD 中,有 32 例(68.1%)患者于儿童时期起病,这与文献报道的 MCD 患者中的主要起病年龄相同^[1],而剩下的 11 例患者的病理结果就散在分布在单纯海马硬化、双重病理、结节性硬化、包涵体脑病、脑外伤等病理改变中,无集中性特点。

本研究发现在 35 例 FCD 中,FCD I 型 8 例,术后疗效 100%,FCD II 型 15 例,术后有效率 86.7% 和 FCD III 型 12 例,术后有效率 75%,从中可初步观察到 FCD I 型疗效好,而 FCD II 型、FCD III 型术后疗效逐渐降低,但此现象与文献报道的难治性癫痫中 FCD I 型术后疗效略低于 FCD II 型和 FCD III 型并不相同^[7-8]。我们认为,在所有药物难治性癫痫患者中,通过术前无创性评估便能准确定位致痫灶及功能区的难治性癫痫患者始终占据主要地位,而这类患者一般又多仅存在单个脑叶的病变,故而,对于此类患者而言,FCD II 型及 FCD III 型病理类型就意味着更高的术前磁共振阳性率及局部脑电图异常率,而术前这两项无创性评估的阳性率越高,便对致痫灶的精确定位的指导作用越强^[9],也往往预示着更高的手术疗效^[8-10],但不同于此类易定位致痫灶的难治性癫痫患者的是,本研究发现,“难定位”难治性癫痫患者中多脑叶病变占据了主要地位,例如,47 例 MCD 中,多脑叶 29 例明显高于单脑叶的 18 例,所以单纯从病理角度分析疗效是不可取的,因为根据研究报道^[10-11],致痫灶是否完全切除才是 MCD 患者术后疗效的决定性因素,这与本研究的结论一致,而 MCD 的病理分型对术后疗效影响并不显著,本研究分析也并未发现 MCD 的分型对术后疗效有显著影响。故此,当患者存在多脑叶病变时,术中残留致痫灶的可能性升高,从而对外科医师完全切除全部致痫灶带来了巨大挑战。本研究中有 13 例 MCD 患者术后癫痫发作未完全缓解,我们考虑与存在潜在的致痫灶未完全切除密切相关。

此外,还可以从术后角度去了解这类患者术前使用无创性评估手段难以定位致痫灶的原因,即正是因为这类癫痫患者的主要病理改变为 MCD,术前磁共振等检查阳性率偏低或仅有轻微改变^[9],以及病变普遍位于多个脑叶,才导致术前无创性检查手段难以准确定位全部致痫灶,故临床上,当怀疑患者存在多脑叶病变时,如术前出现两种及以上放电起源不同的发作形式、术前影像学阳性病灶与症状学及电生理结果相互矛盾等情况,临床医师就需要考虑使用 iEEG 监测来进一步精确定位致痫灶及功能区^[4-5]。本研究结果中多脑叶病变虽明显多于单脑叶病变,但两组术后疗效差异并无统计学意义,这或是由于病例数的不足所导致,但也可从疗效无差异的结果中初步得出结论,即对于“难定位”难治性癫痫患者术前有效地选择 iEEG 监测方案来

进一步精确定位致痫灶及功能区指导完全切除致痫灶可使多数患者在致痫灶切除术后获得满意疗效。

MCD 尤其 FCD 是“难定位”难治性癫痫患者的主要病理类型;多脑叶病理改变尤其是多脑叶 MCD 是导致难治性癫痫患者较难定位致痫灶的主要原因,而通过有效使用 iEEG 精确定位致痫灶及功能区可使多数该类患者在致痫灶切除术后获得满意疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1648-1656. DOI: 10.1056 / NEJMoa1703784.

[2] 段泽君, 姚坤, 周健, 等. 822 例手术治疗难治性癫痫相关的病理学特征回顾分析[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(10): 673-678. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.10.003.

[3] Schmeiser B, Wagner K, Schulze-Bonhage A, et al. Surgical treatment of mesiotemporal lobe epilepsy: which approach is favorable? [J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(6): 992-1004. DOI: 10.1093/neuros/nyx138.

[4] Hupalo M, Wojcik R, Jaskolski DJ. Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(3):201-207. DOI:

10.1016/j.pjnns.2017.02.002.

[5] Katz JS, Abel TJ. Stereoelectroencephalography versus subdural electrodes for localization of the epileptogenic zone: what is the evidence? [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1): 59-66. DOI: 10.1007/s13311-018-00703-2.

[6] Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.

[7] Xue H, Cai L, Dong S, et al. Clinical characteristics and post-surgical outcomes of focal cortical dysplasia subtypes[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 23: 68-72. DOI: 10.1016 / j. jocn.2015.04.022.

[8] Isler C, Kucukyuruk B, Ozkara C, et al. Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 136: 130-136. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.008.

[9] Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, et al. Non-invasive evaluation for epilepsy surgery[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(10): 632-640. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0186.

[10] Jin B, Wang J, Zhou J, et al. A longitudinal study of surgical outcome of pharmacoresistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia[J]. *J Neurol*, 2016, 263(12):2403-2410. DOI: 10.1007/s00415-016-8274-1.

[11] Muthaffar O, Puka K, Rubinger L, et al. Reoperation after failed resective epilepsy surgery in children[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(2): 134-140. DOI: 10.3171 / 2017.3. PEDS16722.

(收稿日期:2019-11-15)

(本文编辑:朱瑶)

·文献速览·

移位的跟骨关节内骨折延期治疗同样可以获得满意疗效和解剖复位

Swords M, Shank J, Fraticelli N, et al. Late treatment of displaced intra-articular calcaneus fractures: successful management with anatomic reduction[J]. *J Orthop Trauma*, 2020, 34 (Suppl 1) :S21-S25. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001694.

为评价经外侧延长切口行切开复位内固定术(ORIF)治疗延期跟骨关节内骨折的效果,回顾性分析了在 Harborview 医学中心创伤骨科诊治的 20 例行切开复位内固定术治疗有移位的跟骨关节内骨折损伤术后 25 d 的病例资料。选取病例中跟骨骨折分型包括 OTA/AO 82-B 和 82-C 型, 20 例患者均经外侧延长切口入路行 ORIF, 评价指标包括: X 线中测量术前、术后和末次随访的 Bohler 角并与健侧相比; 以肌肉骨骼功能评估(MFA)功能结局。结果显示, 所纳入 20 例患者从外伤至行 ORIF 的时间为 33.4 d(26~58 d)。18 例(90%)患者获得平均 26.1(12.5~100)个月的随访。在随访患者中, 跟骨关节面塌陷者有 11 例(OTA/AO 82-C 型), 舌型骨折者 7 例(OTA/AO 82-B 型)。延迟就诊的原因包括

转院不及时(11 例)、多发伤引起的伤后血流动力学不稳定(2 例)、骨折后肢体过度肿胀(2 例)和败血症(1 例)。患肢外伤后 Bohler 角平均为 10.9°, 术后矫正为平均 33.3°, 末次随访时降至平均 28.1°。对侧肢体的 Bohler 角平均为 32.3°。患肢平均 MFA 为 16.5 分(1~34 分)。随访中无伤口感染及需要行距下关节融合术病例。

经外侧延长切口行 ORIF 治疗延期的跟骨关节内骨折伴移位的患者是一种安全可行的方法。经验丰富的外科医生可通过此类手术显著纠正 Bohler 角, 患肢最终达到满意的肌肉骨骼功能水平, 同时并发症发生率较低。

(肖发娇编译 上海市同济医院足踝外科)