

胼胝体切开术治疗具有跌倒发作的 药物难治性癫痫的研究进展

李尚霖 王薇薇 吴逊

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)06-0468-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.023

伴有跌倒发作(drop attack)的药物难治性癫痫不但治疗困难而且对患者生活质量带来很多负面的影响。一些早期发病的癫痫性脑病例如 Lennox-Gastaut(LG)综合征以及继发性全面性痫性发作均可导致跌倒发作,可能表现为突然的张力丧失(失张力发作)或者是全身张力的显著升高(强直样癫痫或者是全面强直-阵挛的最初阶段)。这些类型的癫痫发作可能导致患者突然跌倒,从而导致外伤并严重限制日常活动。罹患此类癫痫的患者常常因为频繁的癫痫发作对大脑功能造成损伤或是多种抗癫痫药物的副作用等导致认知功能的下降,从而影响患者生活质量。因此,探究此类可引起跌倒发作的难治性癫痫的治疗具有重要的意义。一般来讲,当抗癫痫药物使用剂量以及种类已经达到最大时癫痫发作仍然控制欠佳,并且在神经电生理及影像学检查均没有明确的局灶性病灶,可以考虑应用胼胝体切开术缓解癫痫的发作频率及程度。本研究综合胼胝体切开术相关文献以探究胼胝体切开术对于治疗具有跌倒发作的癫痫效果。

1 具有跌倒发作的癫痫

具有跌倒发作的癫痫包括全面强直-阵挛发作、强直发作、不典型失神发作、肌阵挛发作、失张力发作等发作形式的药物难治性癫痫及一些癫痫综合征如 LG 综合征、Doose 综合征、Dravet 综合征等。由于很多类型的药物难治性癫痫没有明确的癫痫局灶起源,无法通过外科病灶切除手术治疗,因此治疗成为一大难题。

既往研究已经表明,胼胝体切开术可以比抗癫痫药物更好地控制癫痫及改善患者认知及生活质量^[1-10]。因此,为了减少跌倒发作的频率及程度,减少跌倒发作对患者带来的负面生活影响,目前对于罹患具有跌倒发作的药物难治性癫痫推荐采取姑息性手术方法——胼胝体切开术。

2 胼胝体切开术

胼胝体切开术是 1940 年由 Wagenen 和 Herren 首先用于治疗药物难治性癫痫的姑息疗法^[11]。胼胝体切开术通过切断胼胝体阻断大脑间联系,将癫痫放电局限于一侧大脑半球,使得两侧脑细胞的同步放电变为非同步放电,提高癫痫发作的阈值,从而达到减少甚至终止癫痫发作的效果^[12]。

随着手术不断改进,胼胝体切开术目前包括前额叶大脑半球间径路切断,胼胝体前 2/3 切断,全胼胝体切断、 γ 刀胼胝体损毁等^[13-16]。既往研究已经表明胼胝体切开术不仅对于治疗可以引起跌倒发作的癫痫有效,而且对于治疗其他类型的癫痫发作也有积极的作用^[17-19]。但是,胼胝体切开术也存在副作用及并发症包括手术并发症、离断综合征、语言功能损害、记忆损害、日常生活能力受损,有些术后可产生新的癫痫发作类型。很多研究表明,胼胝体切开术的手术致死率以及术后神经功能缺损发生率在儿童中较在成人中低(神经功能缺损发生率在儿童及成人分别为 6% 及 27%),这可能与儿童大脑的较强可塑性有关^[17]。

3 胼胝体切开术的疗效

3.1 痫性发作频率 总结近 3 年来最新文献均证实胼胝体切开术对于控制癫痫发作,尤其对跌倒发作有显著疗效。2013 年 Bower 等人回顾性分析了 1990~2011 年接受胼胝体切开术的 50 例药物难治性癫痫患者,评价术后疗效,发现胼胝体切开术对跌倒发作具有显著效果,而对于其他可导致跌倒发作的癫痫类型也有积极作用^[20];应用改良 Engel 分级进行评定,Ⅰ级为无发作,Ⅱ级为癫痫发作减少 95%,Ⅲ级癫痫发作减少 80%~94%,Ⅳ级发作减少不到 80%。50 例分为 3 组。第 1 组 28 人行胼胝体前 2/3 离断,第 2 组 17 例行胼胝体全部切开术,第 3 组 5 例行二期胼胝体全部切开术(即在胼胝体前部切开后再次接受胼胝体全部切开术),入组患者首次发作的年龄从 0~13 岁,中位年龄 1.5 岁(0.5~5)岁,手术中位年龄 17(9~27.8)岁,术后随访时间均在 3 年以上,中位时间 4.2(1.0~8.1)年,依据术前、术后癫痫发作频率计算 P 值,3 组患者均可见跌倒发作(drop attack)的显著减少(P 值分别为 <0.001 , <0.001 及 $P=0.20$),其中 40% 的患者完全缓解,64% 的患者术后癫痫发作频率下降至少 1 个 Engel 级。其他类型的癫痫发作频率在第 1 组及第 2 组患者中也显著下降(P 值分别为 0.0035 及 0.001),将 Engel 分级中 I~Ⅲ级(即缓解率 $>80\%$ 以上)视为有效,此效果在第 1、2、3 组出现的机率分别为 50%,59% 以及 80%。2013 年 Park 等人证实胼胝体切开术对于治疗药物难治性癫痫有一定效果,其中对于失张力发作的效果更为显著^[21]。他们随访了 1999~2012 年 15 例行胼胝体前部切开术的难治性症状性全面性癫痫的成年人,入选者均有跌倒发作,手术年龄从 19~33 岁,平均 25 岁,中位 27 岁,随访时间 7~

122 个月,平均 31 岁,中位 15 岁,通过抗癫痫药物使用情况及生活质量改善(QOL)来评价手术效果;在所有类型的癫痫发作总次数方面 5 例(33%)减少超过 60%,1 例(7%)介于 30%~60%,9 例(60%)小于 30%,而在失张力发作频率方面 7 例(47%)减少超过 60%,3 例(20%)30%~60%,5 例(33%)减少不到 30%。2013 年 Ali A 等人对 18 例患有 LG 综合征行胼胝体切开术的患者(14 例男性,4 例女性)进行随访,其中 11 例患者(61.6%)术后 1 年癫痫发作减少 85%,而 2 年后 66.6%患者得到缓解,38.8%患者胼胝体切开 1 年后无严重发作,术后 2 年 33.3%患者跌倒发作消失;16.6%术后 1 年无任何类型的发作。2014 年 Lee 等人回顾分析儿童癫痫性脑病,入组 95 例难治性癫痫脑病的儿童(其中 64 例男孩,31 例女孩),其中 LG 综合征 76 例,West 综合征 19 例,所有患儿均接受了癫痫手术,包括脑叶切除(41 例)、大脑半球切除(13 例)以及胼胝体切开术(41 例)、采用 Engel 分级于术后 1 年评价效果,三种术式达到 Engel II 级的比例分别为 58.5%、69.2%及 26.8%;41 例行胼胝体切开术,术后 41.5%(17 例)临床达到 Engel I 或 II 级,14.6%(6 例)达到 Engel III 级^[22]。2014 年 Liang 等人通过前瞻性实验证明胼胝体前部切开术比抗癫痫药物更能有效控制癫痫发作、改善智商(IQ)及生活质量(QOL)^[10]。该实验入组 60 例 LG 综合征患者,依据监护人是否同意手术分至手术组或药物组,随访 1~5 年,对智商(IQ)及生活质量(QOL)进行评估,随访结果显示手术组癫痫完全控制比例在随访 1 年、2 年及 5 年分别为 17.4%、13.0%及 8.7%,药物组为 2.9%、5.9%及 2.9%,2 组比较有统计学差异,并且 2 年随访数据显示手术组患者的 IQ 及 QOL 评分均优于药物组。

癫痫发作频率影响患者生活质量及患者和亲属对于治疗效果的评价。2013 年 Iwasaki 等人发现父母对于患儿手术效果满意度的评价往往取决于癫痫发作次数减少的程度。既往研究表明一期(胼胝体完全切开术在一开始进行称一期,行部分切开后再次接受全部切开手术时称二期胼胝体完全切开术)行胼胝体完全切开术的患者完全无癫痫发作的比例不到 10%,但 Iwasaki 等人随访发现早期行胼胝体切开术的患儿完全无癫痫发作的比例可达到 25%,患儿家属的满意度较高。他们通过问卷调查方式随访了 2008~2011 年行胼胝体全部切开术后的 16 例婴儿期或儿童期早期癫痫发病的患儿的术后癫痫发作情况,随访时间 6~45 个月,中位随访时间 24 个月,其中 25%患者完全无癫痫发作,而跌倒发作可减少 50%^[23]。

虽然很多研究探索了胼胝体切开术的效果,但是他们绝大多数是回顾性研究。值得一提的是,2014 年 Broman 等人对胼胝体切开术治疗效果进行了前瞻性研究,结果提示无论采取何种手术方式,在短期及长期随访中胼胝体切开术对于跌倒发作均有显著效果;研究从瑞典 6 个研究中心搜集 1995~2007 年接受胼胝体切开术的患者随访至少 2 年以上,共 31 例;患者癫痫发作类型包括全面强直-阵挛、失张力、强直发作、跌倒发作、LG 综合征等,接受手术的年龄从 2.5~41.8 岁,平均年龄 13.3 岁,中位年龄 10.8 岁,其中行胼胝体全部切开术 11 例,胼胝体前部切开术 19 例,胼胝体后

部切开术 1 例;随访 2 年,统计所有类型癫痫发作情况发现 31 例中有 6.5%(2 例)术后完全无癫痫发作,癫痫发作频率减少>75%,50%~75%及 0~50%的比例分别为 16.1%(5 例),16.1%(5 例)及 51.6%(16 例),2 例术后癫痫发作增多;存在跌倒发作的 18 例(强直或失张力发作)中 66.7%(12 例)患者癫痫发作频率减低,其中 9 例癫痫发作频率减少>50%;长期随访 5 或 10 年,平均每月癫痫发作次数比术前减少 68.0%,7.7%(2 例)患者完全无痫性发作;对于有跌倒发作的患儿,手术效果更为显著,其中 55.6%(10 例)患者完全无发作,88.9%患者发作频率减少>50%,而其他类型的发作如阵挛及强直-阵挛发作的 14 例患者中长期随访 35.8%(5 例)无发作,35.7%(5 例)可见发作频率较少,28.6%(4 例)发作频率增加^[24]。

3.2 癫痫用药改变 Broman 等人的多中心前瞻性研究证实胼胝体切开术可以显著减少癫痫发作频率,但患者手术前后癫痫药物的使用种类并没有显著变化^[24]。此外,2013 年 Park 等人研究同样表明入组的 12 个患者(60%)在癫痫药物使用方面没有改变^[21]。

3.3 可能影响手术预后的因素 2014 年 Kasasbeh 等人的研究提示不同的术式对于控制不同癫痫发作类型有一定影响。他们通过回顾性研究比较了 58 例药物难治性癫痫患者(手术时年龄在 3~22 岁),总结了胼胝体切开术的效果,根据术前及术后痫性发作频率计算 P 值,发现胼胝体前 2/3 切开术对减少失神发作($P=0.03$)、起立不能发作($P=0.03$)有效,二期胼胝体全部切开术(行胼胝体前部切开术后再行胼胝体全部切开术)对减少全面强直-阵挛发作($P=0.03$)、肌阵挛发作($P=0.03$)及站立不能发作($P=0.005$)有效,一期行胼胝体全部切开术对失神($P=0.002$)、站立不能发作($P<0.0001$)、肌阵挛($P=0.007$)及复杂部分发作($P=0.008$)有效^[25]。2013 年 Bower 等人研究提示胼胝体前部切开、一期行胼胝体全部切开及二期行胼胝体全部切开均可减少跌倒发作频率,三种术式 P 值分别为 $P<0.001$, $P<0.001$, $P=0.02$,而前两种术式对于减少其他类型的发作(肌阵挛发作、失神发作、继发性全面性发作、复杂部分性、简单部分性发作等)有效(P 值分别为 0.0035 及 0.001)^[20]。此外,Broman 等人研究提示癫痫控制效果与术前 IQ 水平无相关性,但与手术时患儿年龄有关,手术时年龄越小,治疗癫痫的效果越好^[24]。同样,Bower 等人的研究也表明手术疗效与手术时的年龄存在相关性,术时年龄越小,术后疗效越好($P=0.043$)^[20]。

3.4 胼胝体切开术与迷走神经刺激效果的比较 2013 年 Cukiert 等人对 2006~2007 年的 24 个 LG 综合征患者进行胼胝体切开术(1 组),2008~2009 年 20 例患者行 3.0 mA 强度(30 Hz,500 μ s)的迷走神经刺激(2 组),这些患者有 LG 综合征或似 Lennox 型的全面性发作,研究显示完全无癫痫发作在胼胝体切除患者组为 10%,而在迷走神经刺激组为 0,所有患者中 85%诉有注意力及生活质量的改善;手术前后 2 组不同类型发作的频率变化如下:强直发作 1 组术前为 8.4 ± 4.9 ,术后为 6.9 ± 2.3 ,2 组分别为 8.6 ± 6.1 , 7.8 ± 5.9 ;失张力发作 1 组分别为 10.0 ± 5.7 及 1.2 ± 1.2 ,2 组为

9.3±5.2及11.6±3.8;肌阵挛发作1组分别为37.0±18.0及26.0±16.8,2组为27.0±18.2及5.3±5.1;全面强直-阵挛发作1组分别为7.0±3.5及2.9±2.4,2组为8.0±6.2及2.0±0.3;不典型失神发作1组分别为25.0±9.7及4.2±2.4,2组为15.0±8.1及7.6±7.2;研究显示胼胝体切开术及迷走神经刺激术对于改善非典型失神发作、全面强直阵挛发作及强直发作无明显差别,胼胝体切开术对减少失张力发作更有效($P=0.001$),而迷走神经刺激对于减少肌阵挛癫痫发作效果较好($P=0.011$)^[26]。

4 胼胝体切开术的并发症(离断综合征、偏瘫、认知功能减退)

以往研究显示,胼胝体切开术的副作用包括离断综合征、语言损害、记忆减退等,它们大多是短暂的,但也可能成为永久性的^[17,27]。2013年Bower等人的研究显示50例手术后感染的发生率为2%(1例),神经系统副作用的发生率为12%(6例),其中绝大多数为短暂性的偏瘫6%(3例),4%(2例)出现了离断综合征^[20]。Park等人的研究中接受胼胝体切开术的患者(15例)均未出现离断综合征^[21]。既往研究表明离断综合征发生与胼胝体切开的范围无关,它的发生可能与年龄相关,年龄越大,发生离断综合征的风险越高^[28-31]。Bower等人研究也提示出现神经系统副作用的患者多为成年期接受胼胝体切开术患者。这些研究结果均提示,早期行胼胝体切开术有助于减轻手术并发症。

参 考 文 献

- [1] Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(1): 67-71.
- [2] Mamelak AN, Barbaro NM, Walker JA, et al. Corpus callosotomy - a quantitative study of the extent of resection, seizure control and neuropsychological outcome [J]. *J Neurosurg*, 1993, 79(5): 688-695.
- [3] Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy[J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2009, 18(2): 124-128.
- [4] Gates JR, Rosenfeld WE, Maxwell RE, et al. Response of multiple seizure types to corpus callosum section[J]. *Epilepsia*, 1987, 28(1): 28-34.
- [5] Jalilian L, Limbrick DD, Steger-May K, et al. Complete versus anterior two-thirds corpus callosotomy in children: analysis of outcome[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6(3): 257-266.
- [6] Spencer SS, Spencer DD, Sass K, et al. Anterior, total, and two-stage corpus callosum section: differential and incremental seizure responses[J]. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 561-567.
- [7] Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(2): 332-342.
- [8] Purves SJ, Wada JA, Woodhurst WB, et al. Results of anterior corpus callosum section in 24 patients with medically intractable seizures[J]. *Neurology*, 1988, 38(8): 1194-1201.
- [9] Nordgren RE, Reeves AG, Viguera AC, et al. Corpus callosotomy for intractable seizures in the pediatric age group[J]. *Arch Neurol*, 1991, 48(4): 364-372.
- [10] Liang SL, Zhang SH, Hu XH, et al. Anterior corpus callosotomy in school-aged children with Lennox-Gastaut syndrome: A prospective study[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2014, 18(6): 670-676.
- [11] Van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum - Relation to spread of an epileptic attack[J]. *Arch Neurol Psychiatry*, 1940, 44(4): 740-759.
- [12] 江澄川, 汪业汉, 张可成, 等. 现代功能神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2004: 319-322.
- [13] Maxwell RE, Gates JR, Gumnit RJ. Corpus callosotomy at the University of Minnesota Surgical treatment of the epilepsies [M]. New York: Raven Press, 1986: 659-666.
- [14] Marino JR. Surgery for epilepsy[J]. Selective partial microsurgical callosotomy for intractable multiform seizures: criteria for clinical selection and results. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48: 404-407.
- [15] Feichtinger M, Schroettner O, Eder HA, et al. Efficacy and safety of radiosurgical callosotomy: A retrospective analysis [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1184-1191.
- [16] Eder HG, Feichtinger M, Pieper T, et al. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(8): 1012-7.
- [17] Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(1): 67-71.
- [18] Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients-clinical article[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110: 332-342.
- [19] Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy[J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2009, 18(2): 124-128.
- [20] Bower RS, Wirrell E, Nwojo M, et al. Seizure outcomes after corpus callosotomy for drop attacks[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(6): 993-1000.
- [21] Park MS, Nakagawa E, Schoenberg MR, et al. Outcome of corpus callosotomy in adults[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 28(2): 181-184.
- [22] Lee YJ, Lee JS, Kang HC, et al. Outcomes of epilepsy surgery in childhood-onset epileptic encephalopathy [J]. *Brain Dev*, 2014, 36(6): 496-504.
- [23] Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, et al. Parental satisfaction and seizure outcome after corpus callosotomy in patients with infantile of early childhood onset epilepsy[J]. *Seizure*, 2013, 22(4): 303-305.
- [24] Stigsdotter-Broman L, Olsson I, Flink RA, et al. Long-term follow-up after callosotomy-A prospective, population based, observational study[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 316-321.
- [25] Kasasbeh AS, Smyth MD, Steger-May K, et al. Outcomes after anterior or complete corpus callosotomy in children[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74: 17-28.
- [26] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, et al. Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings[J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2013, 22(5): 396-400.
- [27] Aa AP, Sharan A, Nei M, et al. Corpus callosotomy[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(2): 271-278.

-
- [28] Jalilian L, Limbrick J, Steger-May KA, et al. Complete versus anterior two-thirds corpus callosotomy in children: analysis of outcome Clinical article[J]. J Neurosurg Pediatr, 2010, 6(3): 257-266.
- [29] Andersen B, Rogvi-Hansen B, Kruse-Larsen C, et al. Corpus callosotomy: seizure and psychosocial outcome[J]. A 39-month follow-up of 20 patients. Epilepsy Res, 1996, 23(1): 77-85.
- [30] Sorenson JM, Wheless JW, Baum GJ, et al. Corpus callosotomy for medically intractable seizures[J]. Pediatr Neurosurg, 1997, 27(5): 260-267.
- [31] Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes[J]. Epilepsia, 2006, 47(2): 371-374.

(2016-03-06 收稿)