

临床研究

DOI:10.11699/cyxh20131130

幕上肿瘤周围皮层脑电特征、病理改变与癫痫的临床研究

周泽芳¹, 但 炜², 熊伟茗², 胡铁戈², 王 超², 谢延风², 石全红²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 第一分院神经内科; 2. 神经外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨幕上肿瘤继发癫痫患者皮层脑电异常放电脑组织脑电表现特征及病理学改变。**方法:**选择 36 例伴癫痫发作的非功能区幕上肿瘤患者,在术中皮层脑电(electrocorticography, ECoG)监护下行肿瘤切除+痫样放电组织切除术。将切除有痫样放电的脑皮质作为试验组,无痫样放电的显微镜下显示肿瘤周边正常的哑区组织或内减压脑组织作为对照组。分析试验组 ECoG 波型特点,比较试验组与对照组术后病理检查的结果。**结果:**(1)幕上肿瘤继发癫痫患者 ECoG 波型特点以间歇性多棘波最多,有 14 例(38.89%);其次分别为持续出现单个棘波;广泛棘尖波节律。(2)病理特点:36 例试验组痫样放电皮层脑组织病理改变以不可逆改变胶质瘤细胞和单纯胶质细胞增生为主,共 21 例(58.33%)。30 例对照组中仅 7 例(23.33%)出现胶质细胞增生。试验组胶质瘤或胶质增生明显高于对照组($P<0.05$)。(3)试验组 ECoG 波型特点与病理结果比较:持续性单个棘波,主要见于不可逆改变组,差异有统计学意义($P<0.05$);间歇性多棘波、广泛性高幅尖波节律可见于 2 组中,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**幕上肿瘤继发癫痫患者 ECoG 波型表现以持续出现单个棘波为主;异常放电脑组织的病理学改变多为胶质瘤细胞和胶质细胞增生;肿瘤周围 ECoG 反复出现极高幅持续性棘波脑皮质区应积极处理。

【关键词】幕上肿瘤;继发性癫痫;皮层脑电图;病理学**【中国图书分类法分类号】**R651.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-18

Clinical study of electroencephalogram features, pathological changes and epilepsy on the cortex around supratentorial tumors

ZHOU Zefang¹, DAN Wei², XIONG Weiming², HU Tieyi², WANG Chao², XIE Yanfeng², SHI Quanhong²

(1. Department of Neurology, The First Branch; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the electroencephalogram (EEG) features and pathological changes of brain tissue with EEG abnormalities in patients with supratentorial tumors complicated with secondary epilepsy. **Methods:** Totally 36 patients with nonfunctional area supratentorial tumors complicated with secondary epilepsy were enrolled. Tumor and epileptiform discharges resection under the electrocorticography (ECoG) monitoring were performed. The resected brain cortex with epileptic discharges was as defined as experimental group and normal dumb organization (parenthesis of tumor resection) without epileptic discharges under the microscope in the tumor surrounding or decompression brain tissue was defined as control group. Characteristics of ECoG wave in experimental group were analyzed and postoperative pathologic results in experimental group and control group were compared. **Results:** (1) Characteristics of ECoG wave in patients with supratentorial tumors: 14 cases (38.89%) showed intermittent polyspikes, followed by continuous spike and generalized sharp wave rhythm. (2) Pathological features: 21 cases (58.33%) in experimental group showed irreversible glioma cell and simple glial cell hyperplasia and only 7 out of 30 cases (23.33%) in control group found glial cell hyperplasia. Glioma or glial cell hyperplasia was significantly higher in experimental group than in control group ($P<0.05$). (3) Pathological results and characteristics of ECoG wave in experimental group: in nonreversible group: continuous single spike was mainly seen ($P<0.05$). Intermittent polyspikes and generalized high amplitude sharp wave rhythm can be seen both in two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** ECoG wave manifests mostly as continuous single spike in patients with supratentorial tumors complicated with secondary epilepsy. Pathological features of brain tissues with ECoG abnormalities are glioma cells and glial cell hyperplasia. Cerebral cortex around the tumor with recurring single high amplitude spikes, clusters multi-spikes and spike-sharp-wave rhythm of discharge in ECoG should be actively treated.

【Key words】supratentorial tumors; secondary epilepsy; electrocorticography (ECoG); pathology

作者介绍: 周泽芳, Email: 386193111@qq.com,

研究方向: 神经科疾病。

通信作者: 但 炜, Email: dan_wei@sina.com。

基金项目: 重庆市卫生局重点课题资助项目 (编号: 2012-1-008)。

幕上肿瘤与癫痫的关系一直不甚明了,因而其手术术式的选择一直存有争议。早些年 Matheison 提出肿瘤所致癫痫,其放电来源于活着神经元堆积,即所谓“包括性神经元”理论。根据这一理论,单纯行肿瘤切除,癫痫即会不治则愈^[1-2]。但陆续有文献报道即使肿瘤切除完全,术后仍有 32.7%~50.8% 伴发癫痫。后来有学者提出“皮层癫痫理论”,认为是肿瘤导致其周围边缘皮层神经元异常放电引起癫痫发作。故提出肿瘤切除+痫样放电区脑组织处理,可减少术后癫痫发作^[3]。目前随着核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术的发展,有学者^[4]应用功能 MRI 对原发性脑瘤所致癫痫进行研究,发现肿瘤边缘的形态正常脑组织具有较多的癫痫活动相关信号,似乎更支持“皮层癫痫理论”,因而更主张选择肿瘤切除+痫样放电区脑组织处理这种术式。然而 MRI 上肿瘤边缘有癫痫活动的形态正常脑组织在细胞形态上有无改变? 其产生的“癫痫活动”是一过性激惹? 还是细胞形态已有改变成为了引起癫痫发作的致病灶? 探明这一问题,无疑将会为作者是否处理肿瘤周围皮层癫痫放电的脑组织提供客观的依据。本研究拟在术中皮层脑电 (electrocorticogram, ECoG) 监测下,对肿瘤周围痫样放电的皮层脑组织进行病理学的研究,并探寻不同病理特点的痫样放电的脑电波型特征,为幕上肿瘤患者手术术式的选择提供循证的客观依据,并为进一步研究肿瘤的致病机理提供参考。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 1 月至 2011 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院神经外科住院经头颅 MRI 诊断为非功能区颅内占位患者 36 例,其中男性 21 例,女性 15 例;年龄 20~57 岁,平均 (36.3 ± 1.5) 岁。

1.2 临床表现

将胶质瘤细胞和胶质细胞增生的病理改变视为不可逆性改变组,单纯充血水肿视为可逆性改变组。36 例患者术前

均伴有癫痫发作。其发作类型为:单纯性部分发作 6 例,复杂性部分发作 18 例,全身强直阵挛发作 12 例。

1.3 术前脑电图、影像学检查及术后病检结果

术前均行 24 h 动态脑电图检查,采用上海博英公司 16 导动态脑电图记录仪,所有病例均按照国际 10/20 系统安放盘状电极,作 16 导单极导联采样 (F_{p1} 、 F_{p2} 、 F_3 、 F_4 、 C_3 、 C_4 、 P_3 、 P_4 、 O_1 、 O_2 、 F_7 、 F_8 、 T_3 、 T_4 、 T_5 、 T_6),耳电极为参考电极。发作间期痫性放电部位均与病灶同侧。头颅 MRI 检查提示颅内幕上占位病变,病变部位:主要选择未侵犯功能区的病例,其中额叶 19 例,颞叶 11 例,矢状窦旁 6 例。术后病理检查提示:星形细胞瘤 7 例 (I 级),星形细胞瘤 15 例 (II 级),少突胶质细胞瘤 8 例 (II 级),脑膜瘤 6 例。

1.4 ECoG 监测方式、手术术式及分组

36 例患者均选用静吸复合麻醉。使用美国 Nicolet BMS-5000 术中监护仪,打开硬脑膜后将 16 导或 32 导皮层电极置于术区行地毯式脑电监测,监测前停用丙泊酚 5~10 min,吸入麻醉药最小肺泡浓度 (minimal alveolar concentration, MAC) 值控制在 0.5 以下。在 ECoG 监测下,所有病例均行肿瘤切除+痫样放电皮层切除术。将切除的肿瘤周围有明显癫痫波非功能区皮层脑组织 36 例作为试验组;其中对于肿瘤靠近额极及颞极处的患者,同时行额极、颞极内减压切除,该部分脑组织无明显异常放电共 30 例作对照组,两者分别送病检。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件,对各组计数资料采用 χ^2 检验,对试验组两两比较时采用 Fisher 确切概率法,检验水准 α 取 0.05。

2 结果

2.1 36 例患者 ECoG 监测结果

36 例患者肿瘤切除前后术中 ECoG 的波形特点 (图 1): A:持续出现单个棘波 13 例 (13/36, 36.11%); B:间隙性多棘波 14 例 (14/36, 38.89%); C:广泛棘尖波节律 9 例 (9/36, 25.00%)。肿瘤切除后,残腔周围呈类同心圆似的不同部位均上述癫痫波未见明显减少,其距离肿瘤残腔边缘 1.5~6.0 cm,平均 2.5 cm。将痫样放电皮层组织切除送病理 (试验组)。同时其中有 10 例切除了离肿瘤中心约 2.5 cm 的额极无痫样放电的脑皮质组织及 3 例切除了离肿瘤中心约 2.5 cm 的无痫样放电的颞极的脑皮质组织作为对照组送病理检查。

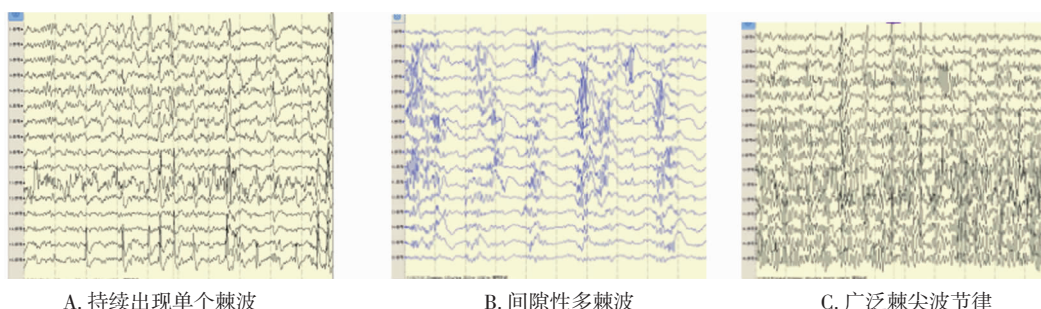


图 1 肿瘤周围皮层 ECoG 波型表现

Fig.1 ECoG wave manifestation in cortex around the tumor

2.2 36 例患者病理结果

痫样放电区脑组织(试验组)病理检查结果显示:13 例(13/36,36.11%)发现胶质瘤细胞,主要在血管、神经元周围及软脑膜下呈浸润性生长,不形成局部瘤团,未破坏脑组织本身的解剖结构,瘤细胞浸润部位正常神经组织轻度受损;8 例(8/36,22.22%)单纯胶质细胞增生;15 例(15/36,41.67%)患者仅有脑组织充血、水肿。见图 2。

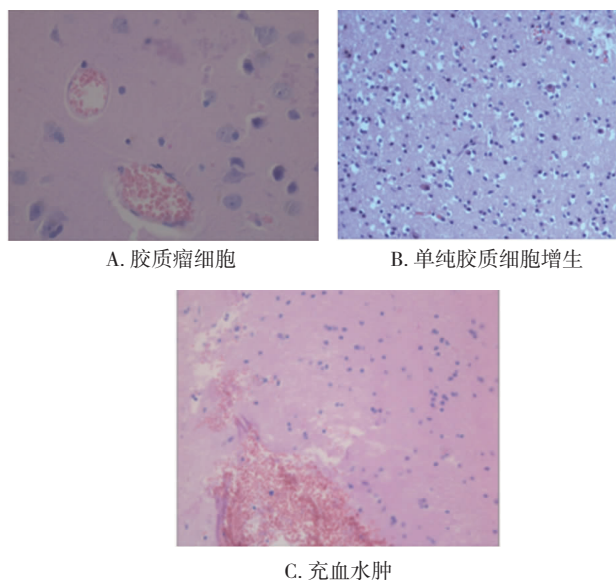


图 2 肿瘤周围皮层脑组织病理类型(HE,400×)

Fig.2 Pathological type of cortical brain tissue around the tumor (HE,400×)

对照组 30 例病理检查结果结果显示:7 例(23.33%)出现胶质细胞增生,14 例(46.67%)单纯充血水肿,9 例(30.00%)为正常脑组织。将胶质瘤细胞与胶质细胞增生的病理改变视为不可逆性改变组,而单纯充血水肿及正常组织视为可逆性改变组,其比较结果见表 1。

表 1 试验组与对照组病理检查结果的比较

Tab.1 Comparison of pathological results between treatment group and control group

分组	不可逆性改变 (n)	正常 + 可逆性 改变(n)	合计 (n)	不可逆性改 变率(%)
试验组	21	15	36	58.33
对照组	7	23	30	23.33
合计	28	38	66	42.42

由表 1 可见:试验组有 21 例(21/36,58.33%)术后病理检查显示为不可逆性改变明显高于对照组 7 例(7/30,23.33%, $\chi^2=8.207$, $P<0.05$)。

2.3 试验组不同病理结果与 ECoG 波型特点比较

将胶质瘤细胞和胶质细胞增生的病理改变视为不可逆性改变组,单纯充血水肿视为可逆性改变组。36 例病人癫痫样放电皮层脑组织的病理结果与 ECoG 波型比较见表 2。

由表 2 可见,试验组 ECoG 不同波型在不同病理组中出

现率不一致,差异有统计学意义($\chi^2=15.494$, $P<0.05$)。两两比较可知:持续性单个棘波主要见于不可逆改变组,有统计学差异($P<0.05$);而间隙性多棘波与广泛性高幅尖波节律两种波形无统计学差异($P>0.05$)。

表 2 试验组不同病理结果与 ECoG 波型特点比较

Tab.2 Comparison of different pathological results and ECoG characteristics in treatment group

ECoG波型	病理类型		合计
	不可逆改变组	可逆性改变组	
持续出现单个棘波	13	0	13
间隙性多棘波 ^a	6	8	14
广泛高幅棘尖波节律 ^{bc}	2	7	9
合计	21	15	36

注:a,与持续出现单个棘波相比, $P<0.05$;b,与持续出现单个棘波相比, $P<0.05$;c,与间隙性多棘波相比, $P>0.05$

3 讨论

幕上肿瘤常继发癫痫,Shamji 等^[5]报道其发生率在 30%左右。其外科手术术式一直存有争议,选择最大效果地控制癫痫发作而对患者造成最小的损害一直是神经外科医生的理想手术方式。因此是否处理肿瘤周围癫痫样放电是手术术式争论的焦点。本文对 36 例伴癫痫发作的非功能区的幕上肿瘤患者周围皮层癫痫样放电组织进行病理学研究,并分析不同 ECoG 的波型表现与病理学特点,以提供相关手术术式选择的依据。

本研究结果 2.1 显示,36 例患者肿瘤切除前后,ECoG 于术区地毯式监测见痫样放电均是位于肿瘤周围,其距离肿瘤残腔边缘 1.5~6.0 cm,平均 2.5 cm。病灶切除后瘤周皮层的癫痫放电不会因肿瘤的切除而消失。有资料显示^[6],肿瘤细胞并不产生棘波,虽然胶质瘤细胞可产生放电活动,但在肿瘤内还测不到棘波样放电。由此可见^[4]“功能 MRI 发现肿瘤边缘的形态正常脑组织具有较多的癫痫活动相关信号”在 ECoG 上也见异常电信号产生。本研究结果似乎更支持“皮层癫痫理论”。

本研究结果 2.2 可知,试验组 36 份痫样放电皮层组织 13 例(13/36,36.11%)发现胶质瘤细胞;8 例(8/36,22.22%)单纯胶质细胞增生;15 例(15/36,41.67%)患者仅有脑组织充血、水肿。试验组中无 1 例显示正常脑组织细胞。而对照组 3 例(23.08%)出现胶质细胞增生,6 例(46.15%)单纯充血水肿,4 例(30.77%)为正常脑组织。基于“星形胶质细胞长时间反复的异常高功能状态与癫痫的发展密切相关,

其对细胞外离子变化的缓冲缺陷可促成癫痫的发生^[7]”的理论,本研究将病理证实为胶质瘤、胶质增生等有胶质细胞参与的不可逆改变者归为一类,将病理学证实为局部脑皮质充血水肿的可逆性改变或正常脑皮质组织者归为另一类。由表 1 可见,试验组 36 份中有 21(58.33%)存在胶质细胞瘤及胶质细胞增生,与对照组比较,差异有统计学意义。由此可见,肿瘤周围痫样放电皮层胶质细胞明显多于非放电区皮层。文献报道胶质细胞的增生活化,可影响与癫痫发病相关的抑制性或兴奋性神经递质、细胞外离子浓度、特殊的细胞因子和腺苷以及神经元网络的过度同步化或兴奋性^[8],因而引起癫痫发作。本研究试验组中有 15 例(41.67%)患者仅有脑组织充血、水肿,其痫样放电也可能只是单纯的刺激性改变^[9]。

为了探讨不同脑电波型是否有不同的病理特点,本研究进一步将试验组 ECoG 波型特点与皮层痫样放脑组织病检结果进行分析,发现持续性单个棘波,主要见于不可逆改变组。间隙性多棘波、广泛性高幅尖波节律可见于两组改变中,经统计学分析无显著性差异;广泛性高幅尖波节律主要见于胶质瘤细胞组与脑组织充血、水肿组,本次研究未见于胶质细胞增生组。虽然间隙性多棘波在不同病理结果之间无统计学差异,但目测分析胶质细胞增生组与胶质瘤细胞组间隙性多棘波波幅及密度均较脑组织充血、水肿组高。由于此次样本量较小,以后将扩大样本量进一步做波幅与密度的定量分析。由此可见,ECoG 上如果出现 A 型波、B 型波波幅及密度均较高呈暴发出现时提示皮层脑组织病理可能有不可逆改变,作者建议在肿瘤切除后,如出现上述脑电表现,位于非功能区该部位皮层脑组织应予以切除;位于功能区时,应在保护神经功能的同时行低功率皮层热灼术以中断癫痫暴发活动的传播环路/投射束^[10]。而 ECoG 提示有成簇出现的波幅不高多棘波者或散在于背景中的单个棘尖波,量也不多可不予处理,尤其是位于功能区者,但建议术后予以抗癫痫药物,以减少术后癫痫发生。

综上所述,幕上肿瘤继发癫痫周围皮层脑组织

异常痫样放电,特别是 ECoG 上出现极高幅持续性棘波、暴发性间隙性多棘波,伴有胶质瘤或胶质细胞增生可能性极大,应积极处理。若低中幅多棘波或多棘波量不多,也可能是充血水肿仅选择肿瘤切除不予处理放电皮层,但围手术期应选用抗癫痫药物防治术后癫痫发生。

参 考 文 献

- [1] Mathieson G.Pathology of temporal lobe foci[J].AdvNeuro,1975,11:163-185.
- [2] Giulioni M,Galassi E,Zucchelli M,et al.Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children [J].Neurosurg,2005,102(s3):288-293.
- [3] Sandberg D I,Ragheb J,Dunoyer C,et al.Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors[J].Neurosurg Focus,2005,18(6A):E5.
- [4] 翟 辉,卢光明.原发性脑肿瘤所致癫痫症的结构与功能 MRI 分析[J].医学研究生学报,2010,23(2):157-160.
Zhai H,Lu G M.Structural and functional MRI study of secondary seizures from brain tumor[J].Journal of Medical Postgraduates,2010,23(2):157-160.
- [5] Shamji M F,Fric-Shamji E C,Benoit B G.Tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes[J].NeurosurgRev,2009,32(3):275-284.
- [6] Patt S,Steenbeek J,Hochstetter A,et al.Source localization and possible causes of interictal epileptic activity in tumor-associated epilepsy[J].Neurobiol Dis,2000,7(4):260-269.
- [7] Hinterkeuser S,Schroder W,Hager G,et al.Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances[J].Eur J Neurosci,2000,12(6):2087-2096.
- [8] 靳 哲,赵忠新.星形胶质细胞在癫痫发病中的作用研究[J].世界临床药物,2012,33(1):5-8.
- [9] Jin Z,Zhao Z X.Roles of astrocytes in epileptogenesis[J].World Clinical Drugs,2012,33(1):5-8.
- [9] Siegai A M.Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy[J].Neurosurg Rev,2004,27(1):1-18;discussion 19-21.
- [10] 张朝凤,谢竹青.皮质电图监测下手术治疗颅内结构性损害[J].现代电生理学杂志,2006,13(1):20-22.
Zhang Z F,Xie Z Q.The operative treatment on cerebral structural lesion under monitor of electrocorticogram[J].Journal of Modern Electrophysiology,2006,13(1):20-22.

(责任编辑:关蕴良)