论著

文章编号:1000-5404(2013)15-1570-04

丙泊酚对癫痫发作患者致痫灶激化作用的研究

熊伟茗,但 炜,王 超,胡铁戈,谢延风,石全红 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[摘要] **目的** 观察静脉推注丙泊酚对皮层脑电图(electrocorticography,ECoG)波形的影响,探究其对幕上肿瘤伴癫痫患者致痫灶脑电活动的激化作用。**方法** 选择2011年4月至2012年2月我院神经外科60例幕上肿瘤伴癫痫发作患者为试验组,不伴癫痫发作的无皮质侵犯的深部肿瘤及动脉瘤患者40例为对照组。所有患者行常规静吸复合麻醉,硬脑膜切开后,停用丙泊酚10~15 min,最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)控制在0.3~0.4,脑电双频指数(bispectral index,BIS)控制在40~60,于术区行ECoG监测,于癫痫波明显处做标记,待脑电背景恢复后推注丙泊酚(0.1 mg/kg),以丙泊酚推注前2 min(时段A)与推注后至暴发抑制现象前(时段B)之间为自身对照比较的2个时间段,定量、定性比较各组ECoG癫痫波的变化。病灶切除后,术中麻醉重复上述过程,对试验组非功能区致痫灶行皮层切除或热凝癫痫波(处理组),对功能区致痫灶暂不处理(非处理组)。术后随访20~24个月,比较术后早期癫痫发生率、晚期癫痫控制率。**结果** ①硬脑膜切开后,试验组推注丙泊酚前后(时段A与B)棘波定量分析:棘波波幅分别为(347±30)、(479±27)μV,波幅增长幅度为1.2~1.6倍;棘波频率分别为(31±6)、(44±7)Hz,频率增加1.0~2.0倍;经配对t检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组棘波量化分析无统计学差异($P>0.05$)。试验组与对照组棘波定性比较:静推丙泊酚后,试验组棘波增强率为95.00%(57/60),对照组仅为10.00%(4/40),两组差异有统计学意义($\chi^2=72.89$,$P<0.05$)。②随访结果:处理组术后早期癫痫发作5例(13.89%,5/36),非处理组术后早期癫痫发作9例(42.86%,9/21)。差异有统计学意义($\chi^2=6.01$,$P<0.05$)。晚期癫痫控制率:处理组与非处理组分别为88.89%(Engel Ⅰ~Ⅱ级,32/36)及61.90%(Engel Ⅰ~Ⅱ级,13/21),差异有统计学意义($\chi^2=4.30$,$P<0.05$)。**结论** 小剂量静推丙泊酚对幕上肿瘤伴癫痫发作患者病灶周围皮层癫痫波有激化作用,可辅助定位致痫灶,指导术中致痫灶的有效处理,有利于提高晚期癫痫控制率。

[关键词] 丙泊酚;皮层脑电图;幕上肿瘤;继发性癫痫;激化
[中图法分类号] R741.044; R742.1; R971.2 [文献标志码] A

Intensification of propofol on epileptogenic focus in patients with epilepsy

Xiong Weiming, Dan Wei, Wang Chao, Hu Tieyi, Xie Yanfeng, Shi Quanhong (Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the intensification of propofol on electrical activity of epileptogenic focus of the secondary epilepsy in patients with supratentorial tumor by observing the effect of intravenous injection (iv) of propofol on the wave of electrocorticography (ECoG). **Methods** Patients with supratentorial tumors complicated with seizures were enrolled as a treatment group ($n=60$), and patients with deep tumors or aneurysm but no seizures were enrolled as a control group ($n=40$). All the patients underwent conventional inhalation anesthesia. After cerebral dura mater had been incised, the administration of propofol was stopped for 10 – 15 min to control minimum alveolar concentration (MAC) within 0.3 – 0.4 and bispectral index (BIS) within 40 – 60. ECoG monitoring was performed in the surgical area, and the site with prominent epileptic wave was marked. After the EEG background recovered, propofol (0.1 mg/kg) was injected. The changes of ECoG epileptic wave were quantitatively and qualitatively compared between the 2 groups in 2 min before injection of propofol (period A) and the burst of suppression (period B). After lesions had been incised, the anesthesia repeated the above processes. The treatment group was divided into a T group (epileptogenic focus in the non-functional areas) and a non-T group (epileptogenic focus in the functional areas). For the patients of the T group, the treatment was repeated until the residual epileptic waves disappeared, while for those of the non-T group, no treatment was carried out. The patients were followed up for 20 – 24 months to compare the incidence

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2012-1-008);国家临床重点专科建设项目([2011]170号)
[通信作者] 但 炜,E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130515.1353.002.html(2013-05-15)

of early postoperative epilepsy and the rate of seizure free. **Result** ① After incision of cerebral dura mater, the quantitative analysis of spike in period A and period B: The average volatility of spike was 347 ± 30 and 479 ± 27 mV in period A and period B, and the growth rate of volatility was about 1.20 – 1.60 times. The average frequency of spike was 31 ± 6 and 44 ± 7 Hz in period A and period B, and the growth rate of volatility was about 1.0 – 2.0 times. The paired *t*-test analysis showed the differences in the treatment group were significant ($P<0.05$), but the differences in the control group were not. Qualitative analysis of spike in period A and period B: After lesion incision, 57 of 60 spikes (95.00%) were intensified in the treatment group and 4 of 40 spikes (10.00%) were intensified in the control group, and the difference was significant between the 2 groups. ② Follow-up results: 5 of 36 patients (13.89%) in the T group and 9 of 21 patients (42.86%) in the non-T group had early postoperative seizures, but there was no significant difference between the 2 groups (Chi-square = 6.01, $P<0.05$). 32 of 36 patients (88.89%) in the T group and 13 of 21 patients (61.90%) in non-T group had Engel Ⅰ-Ⅱ, and there was significant difference between the 2 groups (Chi-square = 4.30, $P<0.05$). **Conclusion** There is intensification of intravenous injection of small doses of propofol on epileptogenic focus of the secondary epilepsy in patients with supratentorial tumor. It can assist positioning the epileptogenic focus, guide the treatment of epileptic foci during operation and increase the rate of seizure free.

[**Key words**] propofol; electrocorticography; supratentorial tumor; secondary epilepsy; intensification

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008) and the Project of National Clinical Key-discipline Construction ([2011] 170). Corresponding author: Dan Wei, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

丙泊酚是一种短效的麻醉剂,其半衰期在10~15 min,目前为神经外科麻醉诱导和维持的首选药[1]。但丙泊酚对中枢神经系统的影响一直存有争议,一方面,它对大脑皮层有抑制作用,可应用于控制癫痫持续状态[2];另一方面,它具有皮层兴奋作用[3],会诱发癫痫样放电导致癫痫发作。文献[4]报道其诱发痫样放电皮层仅针对癫痫源性皮层,在术中,因联合配伍应用肌松剂,故未引起临床发作[5]。此外,有报道称丙泊酚对皮层脑电图(electrocorticography,ECoG)波形除产生暴发抑制影响外,对棘波的频率也有增加作用[6]。但是否能利用这一特性辅助定位致痫灶,目前尚少见相关报道。本研究应用术中ECoG监测,观察小剂量静脉推注丙泊酚后脑电的变化,分析其对棘波的影响,探究其是否对皮层痫样放电有激化作用,以利用其对棘波强化作用辅助定位致痫灶,提高手术精准性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者术前被告知术中行ECoG监护及麻醉药物使用情况,签署知情同意书。术前均无严重合并症及手术病史,均行开颅手术。选取2011年4月至2012年2月本科60例幕上肿瘤伴癫痫发作患者为试验组,包括男性36例,女性24例,年龄17~68岁,平均44.4岁。纳入标准:①术前头颅CT或MRI证实有颅内占位;②以癫痫为首发或主要症状;③术前动态脑电图(ambulatory electroencephalography,AEEG)提示致痫灶与病变同侧。排除标准:①术前头颅CT或MRI未见明显改变;②无癫痫发作;③术前AEEG示致痫灶与病变不同侧。同时选取40例深部肿瘤及动脉瘤患者为对照组,包括男性22例,女性18例,年龄22~64岁,平均45.7岁。纳入标准:①术前头颅CT或MRI证实有颅内占位或动脉瘤;②无癫痫发作;③术中证实肿瘤未侵犯皮层。排除标准:①伴癫痫发作;②皮层受侵犯。

对试验组患者的年龄、性别、病程、病变部位、病理类型进行一致性检验,Kappa≥0.75,认为试验组患者之间有一致性。

1.2 影像学表现及病理分析

影像学表现:额叶30例,颞叶27例,顶叶7例,枕叶5例,鞍区占位6例,嗅沟5例;术后病理学证实:脑膜瘤37例,星形胶质细胞瘤14例,少突胶质细胞瘤13例,胶质母细胞瘤4例,类皮样囊肿3例,垂体腺瘤5例,颅咽管瘤4例;另有20例对照组患者为动脉瘤,其中前交通动脉瘤11例,后交通动脉瘤9例。

1.3 癫痫表现形式

60例试验组患者术前以癫痫为首发或主要症状,全身发作34例(强直-阵挛型13例,失神发作4例,强直型6例,阵挛型8例,痉挛发作3例),部分发作26例(单纯部分性发作9例,复杂部分性发作14例,由单纯部分性发作转为复杂部分性发作3例)。

1.4 脑电检查及观察指标

每例均作24 h 16导头皮AEEG检查,初步定位致痫灶。使用美国Nicolet BMS-5000术中监护仪于术中行ECoG检查。ECoG资料分析由长期从事神经电生理的专业人员完成。选取硬脑膜切开后停用丙泊酚10~15 min背景恢复后2 min(时段A)与推注完成后到暴发抑制现象出现前的时间段(时段B,如无暴发抑制现象出现,则取自丙泊酚推注至推注后2 min之间的时间段)为分析时段,随机选取A、B时段内任意30 s的所有棘波,采用自身对照,分析其个数、波幅、频率之间的变化。将静脉推注丙泊酚后ECoG中原有癫痫波的频率或波幅增加的现象称为强化。

1.5 麻醉方式

患者入室后监测心率(HR)、心电图(electrocardiogram,ECG)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、有创血压和脑电双频指数(bis-

pectral index,BIS)。1% 丁卡因喷洒咽喉部局麻后,靶控输注(TCI)丙泊酚血浆靶浓度(Cp)3~5 μg/mL、瑞芬太尼效应室靶浓度(Ce)4~6 ng/mL 和单次静脉给予维库溴铵 0.1 mg/kg 行全麻诱导插管,机械通气,监测 $P_{ET}CO_2$。术中维持 BIS 在 40~60。0.25% 罗哌卡因局部浸润后上三钉头架和切皮,TCI 丙泊酚,复合吸入七氟醚维持麻醉,其最低肺泡有效浓度(MAC)维持在 0.5~0.6。

打开硬脑膜后停用丙泊酚 10~15 min,MAC 维持在 0.3~0.4,其余麻醉药物用量不变。监测 ECoG,于癫痫波明显处做标记,之后继续观测 ECoG 5~10 min,待背景恢复后,推注 0.1 mg/kg 丙泊酚,观测 EcoG 5 min 左右。病灶切除后,术中麻醉重复上述过程,对致痫灶进行处理,直到目测癫痫波消失为止,术毕。监测结束后,麻醉用药恢复至监测前水平。

1.6 围手术期抗癫痫药物的使用及随访

患者入院排除禁忌证后(肝肾功能异常、急慢性肝炎病史及家族史),常规予以丙戊酸钠单药预防癫痫发作:口服德巴金 500 mg/次,2 次/d,于术前 1 d 停药。术后静脉德巴金注射液微量泵持续 1 mg/(kg·h)静脉泵入,进食后改为口服,用法同术前。对照组患者中如无癫痫发作一般于 2 周后经脑电检查,无明显痫样放电后停药,有癫痫发作者在发作停止 2 周后经脑电检查无明显痫样放电后停药。试验组患者术后长期服用抗癫痫药物,若术后癫痫发作完全停止,可于发作停止后 1~2 年停药。

对所有患者术后定期随访。癫痫术后远期癫痫控制率以 Engel 标准分级,以 Engel Ⅰ~Ⅱ为术后获得良好癫痫控制率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行配对 t 检验。

2 结果

2.1 硬脑膜切开后静推丙泊酚后试验组与对照组棘波定量、定性分析

2.1.1 定量分析 试验组 60 例伴癫痫发作的幕上肿瘤患者在丙泊酚推注前(时段 A)棘波波幅为(347±30)μV,丙泊酚推注后(时段 B)棘波波幅为(479±27)μV,增长 1.2~1.6 倍;时段 A 棘波频率为(31±6)Hz,时段 B 棘波频率为(44±7)Hz,增加 1.0~2.0 倍。对上述数据行配对 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。时段 A 共记录到棘波(1 013±109)个,时段 B 共记录到棘波(1 274±142)个,增加 1.0~1.6 倍,行配对 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。

对照组 40 例患者仅 7 例见散在棘波,时段 A 棘波波幅为(213±21)μV,时段 B 棘波波幅为(237±18)μV;时段 A 棘波频率为(20±3)Hz,时段 B 棘波频率为(30±5)Hz;时段 A 共记录到棘波(16±4)个,时段 B 共记录到棘波(22±3)个。对上述数据行配对 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.2 定性分析 试验组 60 例患者推注丙泊酚后,57 例(95.00%)患者癫痫波出现了增强,3 例(5.00%)无明显变化。对照组 40 例患者推注丙泊酚后,4 例(10.00%)ECoG 示单个棘、尖波略有增强,余 36 例(90.00%)无明显变化。2 组差异有统计学意义($\chi^2=72.89$,$P<0.05$)。

2.2 致痫灶处理方式及术后随访结果

术后随访 20~24 个月。病灶切除后,试验组 60 例患者中 57 例仍见癫痫波,其中 21 例癫痫波位于功能区,未予处理(非处理组),36 例(其中 2 例为病灶切除后癫痫波消失,但是静脉推注丙泊酚后癫痫波又强化出现的患者)癫痫波位于非功能区的患者,行皮层切除或热凝后,再次推注丙泊酚,对强化的癫痫波反复处理,直至目测癫痫波消失(处理组)。

处理组 36 例中 5 例患者(13.89%)术后出现了早期癫痫发作,非处理组 21 例中 9 例患者(42.86%)术后出现了早期癫痫发作,2 组差异有统计学意义($\chi^2=6.01$,$P<0.05$);术后远期癫痫控制率:处理组与非处理组分别为 88.89%(Engel Ⅰ~Ⅱ级,32/36)及 61.90%(Engel Ⅰ~Ⅱ级,13/21),2 组差异有统计学意义($\chi^2=4.30$,$P<0.05$)。

病灶切除后,对照组 40 例患者仅推注丙泊酚,不做任何处理。其中 6 例患者术后出现早期癫痫发作,在服用抗癫痫药物 3~7 d 后,癫痫样发作逐渐减少至消失。

3 讨论

颅内肿瘤继发癫痫是神经外科的常见病,幕上肿瘤继发癫痫尤为常见,其发生率可高达 30%~70%[7]。对于此类癫痫的治疗,目前国内外多主张病灶切除联合致痫灶处理[8],一般而言,多数癫痫发作可得到控制,但仍有 20%~30% 的患者术后遗留或新发癫痫[9]。尽管术中 ECoG 的应用明显提高了致痫灶的阳性率,但在全身麻醉状态下脑电活动受到抑制,一些致痫灶被隐匿起来,这可能会影响 ECoG 的检出率。而这些隐匿的致痫灶很可能是术后癫痫复发的原因[10]。因此,在术中找到这些隐匿的致痫灶十分必要。

丙泊酚作为神经外科手术麻醉的常用药,对皮层具有双重作用[3]。Kodaka 等[11]报道丙泊酚能激发癫痫患者产生发作波;亦有报道,丙泊酚会抑制脑电活动,对棘波有不同程度抑制[12]。可能是丙泊酚选择性地抑制皮层神经元离子电流和通道,使神经元表现出不同的活性[13]。我们在术中唤醒患者中偶然观察到推注丙泊酚有强化棘波的作用,因此设计本试验,深入探讨丙泊酚强化癫痫波的性质,拟利用其这一特性辅助术中定位致痫灶。

本研究中试验组在推注丙泊酚后(时段 B),ECoG 显示棘波波幅、频率明显高于停用丙泊酚时(时段 A),其增长幅度分别为 1.2~1.6 倍、1.0~2.0 倍,自身对照,统计学分析显示差异有统计学意义($P<0.05$);棘波个数虽有增多,但无统计学差异($P>0.05$)。Smith 等[14]对 20 例难治性癫痫患者的术中 ECoG 研究发现,推注丙泊酚对棘波有兴奋作用,会导致棘波波幅增大、数目增多,与本研究结论相似。对于此种现象,我们推测,癫痫源性皮层周围离子通道被过度激活,而丙泊酚可通过调节细胞外离子水平兴奋皮

层放电,导致癫痫源性皮层出现兴奋现象而对正常皮层无影响[15-16]。对照组7例见散在棘波,可能是深部病灶的刺激或麻醉药物的影响[17],但统计这7例推注丙泊酚后棘波频率、波幅及个数,与推注前相比变化均不显著($P>0.05$)。且进一步组间比较可知,推注丙泊酚后试验组棘波增强率明显高于对照组($P<0.05$)。Samra等[18]在研究丙泊酚对部分性癫痫的镇静作用时发现,丙泊酚不会诱导伪棘波的出现;更深入的研究指出,丙泊酚仅对癫痫源性棘波有兴奋作用,而对非癫痫源性区无强化作用[4,19]。

根据癫痫波是否位于功能区,本研究将试验组进一步分为处理组和非处理组。术后随访结果可知,处理组(13.89%)与非处理组(42.86%)术后早期癫痫发作率两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中亦有6例患者出现了早期癫痫发作,而试验组共有14例患者。众所周知,开颅术后早期癫痫的发生与较多因素相关,如病灶非全切、术中出血、皮层牵拉损伤等,即使术前无癫痫发作,术后早期也可能出现[20]。

至于晚期癫痫,处理组与非处理组术后晚期癫痫控制率分别为88.89%和61.90%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在处理组中,2例为病灶切除后癫痫波消失,推注丙泊酚后癫痫波重新出现的患者;另有15例为致痫灶处理后癫痫波消失,推注丙泊酚后癫痫波再次出现的患者,两者共占处理组患者的47.22%。这17例患者均系丙泊酚强化痫样放电后对致痫灶反复处理者,除1例术后Engel Ⅲ~Ⅳ外,其余均取得了良好的远期癫痫控制率(Engel Ⅰ~Ⅱ)。由此可见,丙泊酚作为一种常用的麻醉药物,通过改变其用药方式,可以辅助定位致痫灶,提高外科手术治疗癫痫的效果。

综上所述,小剂量推注丙泊酚对症状性癫痫患者周围皮层癫痫波有激化作用,且主要针对癫痫源性棘波,从术后随访也看出,处理后的癫痫控制率亦优于非处理组。因此,推注丙泊酚能辅助定位致痫灶及指导术中致痫灶的有效处理,有利于提高晚期癫痫控制率。

参考文献:

[1] Ravussin P, Strebel S. Propofol for neuroanesthesia[J]. Anaesthesist, 1995, 44(6): 405-9.
[2] Riviello J J Jr, Claassen J, LaRoche S M, *et al*. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts[J]. Neurocrit Care, 2013, 18(2): 193-200.
[3] Breshears J D, Roland J L, Sharma M, *et al*. Stable and dynamic cortical electrophysiology of induction and emergence with propofol anesthesia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(49): 21170-21175.
[4] Raith K, Steinberg T, Fischer A. Continuous electroencephalographic monitoring of status epilepticus in dogs and cats: 10 patients (2004-2005)[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2010, 20(4): 446-455.
[5] Schneider F, Herzer W, Schroeder H W, *et al*. Effects of propofol on electrocorticography in patients with intractable partial epilepsy[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2011, 23(2): 150-155.
[6] Soriano S G, Eldredge E A, Wang F K, *et al*. The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children[J]. Paediatr Anaesth, 2000, 10(1): 29-34.
[7] Van-Breemen M S, Wilms E B, Vecht C J. Seizure control in brain tumors[J]. Handb Clin Neurol, 2012, 104: 381-389.
[8] Shorvon S D. Etiologic classification of epilepsy[J]. Epilepsia, 2011, 52(6): 1052-1057.
[9] Tigaran S, Cascino G D, McClelland R L, *et al*. Acute postoperative seizures after frontal lobe cortical resection for intractable partial epilepsy[J]. Epilepsia, 2003, 44(6): 831-835.
[10] Cohen-Gadol A A, Britton J W, Collignon F P, *et al*. Nonlesional central lobule seizures: use of awake cortical mapping and subdural grid monitoring for resection of seizure focus[J]. J Neurosurg, 2003, 98(6): 1255-1262.
[11] Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, *et al*. Gender differences between predicted and measured propofol C(P50) for loss of consciousness[J]. J Clin Anesth, 2006, 18(7): 486-489.
[12] Gugino L D, Chabot R J, Prichep L S, *et al*. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane[J]. Br J Anaesth, 2001, 87(3): 421-428.
[13] Martella G, De-Persis C, Bonsi P, *et al*. Inhibition of persistent sodium current fraction and voltage-gated L-type calcium current by propofol in cortical neurons: implications for its antiepileptic activity[J]. Epilepsia, 2005, 46(5): 624-635.
[14] Smith M, Smith S J, Scott C A, *et al*. Activation of the electrocorticogram by propofol during surgery for epilepsy[J]. Br J Anaesth, 1996, 76(4): 499-502.
[15] Jiruska P, Csicsvari J, Powell A D, *et al*. High-frequency network activity, global increase in neuronal activity, and synchrony expansion precede epileptic seizures in vitro[J]. J Neurosci, 2010, 30(16): 5690-5701.
[16] Waszkielewicz A M, Gunia A, Szkaradek N, *et al*. Ion channels as drug targets in central nervous system disorders[J]. Curr Med Chem, 2013, 20(10): 1241-1285.
[17] Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes[J]. Paediatr Anaesth, 2005, 15(4): 266-274.
[18] Samra S K, Sneyd J R, Ross D A, *et al*. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy[J]. Anesthesiology, 1995, 82(4): 843-851.
[19] Zijlmans M, Huiskamp G M, Cremer O L, *et al*. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol[J]. Epilepsia, 2012, 53(10): 1799-1809.
[20] 但炜, 薛晓辉, 唐文渊, 等. 不伴癫痫发作的幕上占位病变患者的皮层脑电图特征与术后癫痫的研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(3): 285-287.

(**收稿**:2013-03-27;**修回**:2013-04-24)
(编辑 王小寒)