doi:10.11659/jjssx.04E020049

·综 述·

丘脑核团电刺激治疗病毒性脑炎后遗癫痫的研究进展

苟亚军[1],侯 智[2] (1.沙坪坝区人民医院神经外科,重庆 400030;2.陆军军医大学第二附属医院神经外科,重庆 400037)

[摘 要] 癫痫是严重威胁人类健康的重大疾病,其中病毒性脑炎后遗癫痫耐药率高、外科切除性手术疗效均不理想,目前尚缺乏令人满意的治疗方案。近年来,丘脑核团电刺激术因其在神经系统疾病中的有效性和相对安全性,正逐步应用于难治性癫痫的治疗。已知丘脑核团是神经网络的重要中转站,在整合边缘系统神经网络兴奋和抑制功能方面发挥关键作用;而病毒性脑炎所致脑损害也常累及边缘系统。近期研究发现丘脑核团电刺激对于病毒性脑炎后遗癫痫有显著且持久的疗效。因此,本文就丘脑核团电刺激治疗癫痫时核团的选择、刺激参数及并发症的研究进展进行综述,以期为其临床应用提供有益的参考。

[关键词] 脑深部电刺激;丘脑核团;病毒性脑炎后遗癫痫

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-04-10

Research progress of thalamic nucleus stimulation in the treatment of post viral encephalitis epilepsy

GOU Ya-jun[1], HOU Zhi[2] (1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China; 2. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Amry Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Epilepsy is a fatal disease that seriously threatens human health. The drug resistance rate of the post viral encephalitis epilepsy is high, and the efficacy of surgical resection is not satisfactory. At present, there is no satisfactory treatment plan. In recent years, thalamic nucleus stimulation is gradually being applied to the treatment of refractory epilepsy due to its effectiveness and relative safety in neurological diseases. It is well known that the thalamic nucleus is an important transfer station for neural network, and plays a key role in integrating the excitatory and inhibitory functions of the limbic system neural network. And the brain damage caused by viral encephalitis also often involves the limbic system. Recent studies have found that thalamic nucleus stimulation has a significant and lasting effect on post viral encephalitis epilepsy. Therefore, this paper reviews the research progress of nucleus selection, stimulation parameters and complications in the treatment of epilepsy by thalamic nucleus stimulation, in order to provide a useful reference for its clinical application.

Keywords: deep brain stimulation; thalamic nucleus; post viral encephalitis epilepsy

癫痫是一种严重威胁人类健康的神经系统疾病,世界卫生组织统计全球约有 5 000 万癫痫患者,在中国的患病率为 7‰,1 年内有发作的活动性癫痫患病率为 4.6‰,每年新发癫痫患者 40 万[1]。临床数据表明,新诊断的癫痫患者在接受合理、正规的抗癫痫药物治疗后,仍有约 30% 的患者控制不佳,成为药物难治性癫痫,需要外科手段治疗[2]。目前通过以症状学 + 电生理学 + 影像学为核心的癫痫灶综合定位手段,部分患者可经过手术切除致痫灶,取得满意的疗效。然而,41% ~53.3% 的患者即使进行了癫痫术前评估,也因痫性放电多灶性起源、癫痫灶位于重要功能区等情况无法进行切除性手术治疗,成为药物 + 手术双重难治性癫痫[3]。病毒性脑炎是一种引起脑实质损伤的

[基金项目] 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-msxmX0369)

[通信作者] 侯 智,E-mail:891430778@qq.com

[36] Chan WP, Lee TK, Cho JH, et al. Rufinamide pretreatment attenuates ischemia-reperfusion injury in the gerbil hippocampus[J]. Neurol Res, 2017, 39(11): 1 - 12. doi: 10.1080/01616412.2017.1362189.

[37] Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, et al. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: a prospective multi-center protocol-directed cohort study[J]. Circulation, 2018, 137(20): 2114 - 2124. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032054.

[38] Chen W, Bei M, Zhou D. Effect of Duloxetine on expression of astrocytes and microglia in spinal dorsal horn in a rat model of diabetic neuropathic pain[J]. Medical Forum, 2015, 22(1): 43 - 50. doi: 10.1093/pm/pnx125.

[39] Zhao J, Zhi YJ, Zhao H, et al. Efficacy and safety of Breviscapine Injection in treatment of diabetic nephropathy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(4): 833 - 844. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20181128.007.

[40] Liu HS, Shi HL, Huang F, et al. Astragaloside IV inhibits microglia activation via glucocorticoid receptor mediated signaling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 128 - 137. doi: 10.1038/srep19137.

(编辑:贺绍梅)

中枢神经系统感染性疾病,癫痫发作是病毒性脑炎患者最早的唯一临床表现,脑炎急性期(1~4 周内)癫痫发生率为 30%~48%,脑炎后遗远期癫痫发生率约为 25%[4]。现已证实,有超过 100 种病毒可引起病毒性脑炎,其中导致癫痫发生率最高的是单纯疱疹病毒(63%)和乙型脑炎病毒(46%)。病毒性脑炎后遗癫痫(post viral encephalitis epilepsy,PVEE)的药物抵抗率为 53.8%~72.5%,大多数患者处于无药可选的状态;另一方面,PVEE 的外科治疗效果差,因致痫灶弥漫、多灶而术前评估失败的 PVEE 患者高达 59.1%,来自欧洲的数据表明,60% 的 PVEE 患者因双侧海马或双侧记忆受损而无法进行外科手术治疗[5]。虽然近年来立体脑电图的临床开展提高了 PVEE 的可手术率与疗效,但仍有部分癫痫中心认为 PVEE 术前评估失败率高,切除术后疗效差[5]。丘脑核团电刺激在治疗癫痫中的广泛开展,使 PVEE 的治疗出现了更多的机会,本文综述了脑深部电刺激(deep brain stimulation,DBS)在难治性癫痫中的运用,以期为其临床应用提供参考。

1 DBS 治疗癫痫的历史和现状

早在 20 世纪 50 年代,学界就开始尝试将 DBS 应用于癫痫的治疗,DBS 最初的刺激靶点是小脑和丘脑前部,初步研究发现 DBS 治疗可减少癫痫发作、降低发病率,但这些研究结果没有量化,临床效果仍然不确定。上世纪 80 年代,陆续有数项丘脑 DBS 治疗癫痫的先驱性临床研究发表,证实丘脑 DBS 可有效改善癫痫患者的发作;此后一系列围绕丘脑 DBS 治疗癫痫的研究重燃了 DBS 治疗癫痫的信心,使丘脑 DBS 成为治疗难治性癫痫的一种选择。目前丘脑 DBS 已在欧盟、加拿大、澳大利亚、新西兰和以色列等国家和地区被批准用于治疗药物耐受性局部和继发全身性癫痫[6]。近期,丘脑 DBS 也在国内多个癫痫中心先后开展。

2 DBS 靶点的选择

DBS 靶点中疗效最为肯定的是丘脑前核[7],其次为丘脑中央内侧核和丘脑底核[8]。

2.1 丘脑前核

丘脑前核是边缘系统环路的一部分,其通过乳头丘脑束接受来自乳头体的纤维投射,再投射到扣带回、杏仁核、海马、眶额皮质和尾状核,建立了与纹状体边缘系统的联系,这一解剖特点使丘脑前核成为边缘系统神经网络的重要中转站,在整合边缘系统神经网络兴奋和抑制功能方面发挥关键作用,这也被认为是丘脑前核深部电刺激治疗癫痫的结构基础[9]。由于病毒的嗜神经效应,PVEE 脑损害多位于海马、颞极等深部结构,丘脑、额叶内侧等中线旁结构亦常见累及,并伴有局部或多脑叶萎缩。因此,与迷走神经刺激术(vagal nerve stimulation,VNS)、小脑刺激等神经调控技术相比,丘脑前核深部电刺激涉及的脑结构与 PVEE 脑损伤结构重合度更高[4]。

丘脑前核是神经电刺激研究中最常用的靶点之一。上世纪 80 年代,Cooper 等[10]对 6 例难治性癫痫患者进行了丘脑前核电刺激治疗,结果显示癫痫发作频率减少大于 50%。Hodaie 等[11]对 5 例难治性癫痫患者行丘脑前核 DBS 治疗,随访 15 个月,结果显示癫痫发作频率平均减少 54%。由美国 17 个癫痫中心发起的丘脑前部核团刺激治疗癫痫(stimulation of the anterior nucleus of thmlamus for epilepsy,SANTE)临床试验,是丘脑前核 DBS 治疗药物难治性癫痫的第一项双盲随机对照临床试验,共纳入包含 PVEE 在内的 110 例患者,目前该研究组已公布随访 2 年[12]和 5 年[13]的临床疗效,结果显示在双盲阶段,刺激组对复杂部分性发作的改善为 36%,对照组为 12%;揭盲阶段的随访显示,术后 13 个月时发作频率平均减少 44%,术后 60 个月时发作频率平均减少 69%。Kim 等[14]报道了一项纳入 29 例 ANT-DBS 治疗药物难治性癫痫的临床研究,长达 11 年的随访结果表明,ANT-DBS 刺激后癫痫发作频率平均减少 61.8%(术后 3 年)~80.0%(术后 11 年),其中 1 年以上无发作的比率达到 13.8%。目前国内包括本中心(全军癫痫诊治中心)在内的多家癫痫中心已开展丘脑前核 DBS 治疗药物难治性癫痫。通过自身治疗经验、同行交流及文献回顾,我们认为丘脑前核 DBS 是一种创伤小、疗效确切、安全性高、患者耐受性好的难治性癫痫治疗手段。对于抗癫痫药物耐药且切除性手术困难的 PVEE 患者,丘脑前核电刺激已成为抗癫痫治疗体系中有益的备选手段。

2.2 丘脑中央内侧核

丘脑中央内侧核被认为是非特异性丘脑激活系统的一部分,影响大脑皮层广泛区域,并与基底节和岛叶皮层有很强的解剖学联系。经典电生理实验表明电刺激猫的丘脑中央内侧核可引起全脑放电去同步化。癫痫发作的特征是神经网络的同步性,因此同步性的中断可能是抑制癫痫发作的一种潜在途径,研究人员在 5 例难治性强直-阵挛性癫痫患者的丘脑中央内侧核双侧植入了 DBS 电极,每天刺激 2 h,周期为 1 min,0.8~2.0 mA,60~100 Hz,0.1 ms 脉冲,4 min 停止刺

激,交替刺激电极,在此干预下,全身性癫痫发作频率降低了80%以上[15]。为了进一步测试电刺激丘脑中央内侧核在癫痫治疗中的作用,Fisher等[16]对7例药物难治性癫痫患者行电刺激治疗,结果显示,刺激组患者癫痫发作频率相较基线水平下降约30%,非刺激组患者癫痫发作频率相对于基线水平下降仅8%,组间比较差异无统计学意义。一项单盲交叉研究发现,丘脑中央内侧核刺激对全身性癫痫发作有效(6例癫痫发作患者对治疗均有反应),但对额叶癫痫的疗效较差(5例额叶癫痫患者中,只有1例有反应);1例心脏骤停恢复的患者经丘脑中央内侧核刺激后癫痫持续状态立即终止[17]。在皮质发育不良患者中,丘脑中央内侧核刺激可使癫痫样脑电活动减弱,一项关于治疗11例难治性泛发性或额叶癫痫患者的文献报道也证实了丘脑中央内侧核刺激有利于控制全身性癫痫发作,但不利于部分性额叶癫痫发作[18]。

2.3 丘脑底核

丘脑底核是DBS运动障碍治疗的常用靶点,动物实验表明高频电刺激丘脑底核明显抑制了丘脑底核和黑质网状部神经元的兴奋性,黑质网状部中γ-氨基丁酸和谷氨酸水平明显增加,因此推测丘脑底核高频电刺激的作用机制可能是通过抑制丘脑底核和黑质网状部神经元的兴奋性,调节相关联核团的输出,抑制癫痫发作[19]。Charbades等[20]采用丘脑底核DBS治疗5例药物难治性癫痫患者,1例额叶癫痫患者发作无缓解,1例严重肌阵挛性癫痫患者发作频率减少约41.5%,其余3例部分性发作患者发作频率减少67%~80.7%。Wille等[21]采用丘脑底核/黑质网状部DBS治疗5例渐进性肌阵挛发作患者,术后随访12~42个月,患者的发作频率减少30%~100%。癫痫患者丘脑底核刺激初步使用强度为1.5~5.2V、频率130 Hz的脉冲,结果显示癫痫发作频率平均降低62%,其中3/5的患者反应良好。然而,随后的研究表明,只有大约50%的患者受益于该刺激[22]。但目前尚无关于刺激丘脑底核治疗癫痫的大型临床试验。

3 DBS的刺激参数选择

刺激参数,特别是频率,对刺激的效果有着深远的影响[6],其他重要刺激变量包括刺激幅度、恒压或恒流刺激、预设式电刺激或反馈式电刺激等。不同的刺激部位存在其独特的刺激参数,到目前为止,临床试验已经验证了部分参数的可行性,如丘脑前核刺激参数145 Hz、5 V、90 μs、1 min on/5 min off,丘脑正中核130 Hz、2~5 V、90~300 μs、连续刺激,丘脑底核130 Hz、1.5~5.2 V、60~90 μs、连续刺激[6,21],各种可能的参数强调了在临床试验之前进行实验室实验的必要性。

4 DBS治疗癫痫的并发症

尽管丘脑核团DBS治疗癫痫可出现部分副反应或并发症,长期的随访结果提示这些副反应并未对患者的日常生活产生影响[23],丘脑DBS治疗癫痫的并发症主要与颅内电极植入有关。有研究表明,癫痫患者DBS植入后随访5年,21%的患者出现电极植入位点疼痛,23%的患者曾出现感觉异常,13%的患者出现不同部位感染,9%的患者出现非特异性不适感,8%的患者出现刺激靶点漂移,8%的患者出现感知觉障碍,8%的患者曾产生自杀意念(13例患者中,10例既往患有抑郁症;1例自杀,经判断与治疗设备无关),7%的患者主诉记忆力减退,另有极少数患者描述曾出现眩晕、皮疹、精神行为异常等非特异性不适[24]。在前述SANTE试验随访中,4.5%的患者通过影像学检查发现颅内无症状性出血,无需特殊处理。短期随访发现少部分患者出现抑郁及记忆受损体验,然而长期随访提示丘脑核团DBS并未对癫痫患者抑郁及记忆产生直接影响[2]。

值得注意的是,最新的临床数据表明,电极植入操作本身亦可增加癫痫发作风险;在SANTE试验治疗阶段,有2例患者在5 V电压下出现癫痫持续状态,并通过降低电压来缓解。此外,丘脑DBS可干扰癫痫患者睡眠节律,以刺激电压依赖性的模式诱发电刺激相关性觉醒,进一步印证丘脑结构在睡眠觉醒中的核心作用[25-26]。

5 总结及展望

神经调控技术是一种新的治疗方法,是药物治疗的补充,具有灵活和可逆的优点。目前神经调控治疗主要是依靠电刺激的方式实现,通过电刺激改变癫痫样放电区域的神经电活动,或者通过对癫痫相关的神经网络中重要节点进行电刺激,电活动再通过神经网络传导,引起相应区域电活动改变,从而调控癫痫发作。作为神经调控的代表性技术,迷走神经刺激术已经应用于临床20余年,但由于其治疗模式单一,对不同类型的癫痫发作特异性不明显,总体疗效(尤其是对无发作状态的患者)尚不理想。随着学界对癫痫发病机制研究的深入,基于丘脑核团的神经调控技术在PVEE治疗中日益凸显其重要性。在临床实践中,不同患者的丘脑形态和体积不尽相同,此外随着年龄的增长和长期癫痫发作后的病理特点,丘脑核团可能出

现萎缩、移位等改变,为刺激电极的精准植入带来了困扰与挑战。我们目前将高分辨率的磁共振影像序列和术中O型臂(O-Arm)、CT 3D导航系统融合,有效地提高了靶点准确率、电极植入成功率。此外,近年来电生理、脑立体定向、影像学、电脑信息等技术的发展有利于我们探究癫痫的神经网络机制,进一步阐明DBS治疗癫痫的机制,对DBS的发展及应用起重大的推动作用。

[参考文献]

[1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册[M]. 人民卫生出版社,2015:11-12.

[2] 戴 莉,张彩英,常 红. 无创性癫痫病灶精准定位的研究进展[J]. 局解手术学杂志,2018,27(8):604-608. doi:10.11659/jjssx.03E018002.

[3] Jin P,Wu D,Li X,et al. Towards precision medicine in epilepsy surgery[J]. Ann Transl Med,2016,4(2):24. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.65.

[4] Singh TD,Fugate JE,Hocker SE,et al. Postencephalitic epilepsy:clinical characteristics and predictors[J]. Epilepsia,2015,56(1):133-138. doi:10.1111/epi.12879.

[5] Lin H,Wang YP,Li P,et al. Analysis of non-surgical candidates after presurgical evaluation for epilepsy surgery[J]. Zhonghua yi xue zha zhi,2010,90(31):2201-2204. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.31.010.

[6] Kaufmann E,Bartolomei F,Boon P,et al. European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drug-resistant epilepsy (a Delphi consensus)[J]. Seizure,2020,81:201-209. doi:10.1016/j.seizure.2020.08.015.

[7] Dell KL,Cook MJ,Maturana MI. Deep brain stimulation for epilepsy:biomarkers for optimization[J]. Curr Treat Options Neurol,2019,21(10):47. doi:10.1007/s11940-019-0590-1.

[8] Lehtimäki K,Möttönen T,Järventausta K,et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy[J]. Brain Stimul,2016,9(2):268-275. doi:10.1016/j.brs.2015.09.014.

[9] Jakobs M,Fomenko A,Lozano AM,et al. Cellular,molecular,and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments[J]. EMBO Mol Med,2019,11(4):e9575. doi:10.15252/emmm.201809575.

[10] Cooper IS,Upton AR. Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus[J]. Biol Psychiatry,1985,20(7):811-813. doi:10.1016/0006-3223(85)90164-7.

[11] Hodaie M,Wennberg RA,Dostrovsky JO,et al. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy[J]. Epilepsia,2002,43(6):603-608. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.26001.x.

[12] Fisher R,Salanova V,Witt T,et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy[J]. Epilepsia,2010,51(5):899-908. doi:10.11 11/j.1528-1167.2010.02536.x.

[13] Salanova V,Witt T,Worth R,et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. Neurology,2015,84(10):1017-1025. doi:10.1212/WNL.0000000000001334.

[14] Kim SH,Lim SC,Kim J,et al. Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy:a 11-year,single center experience[J]. Seizure,2017,52:154-161. doi:10.1016/j.seizure.2017.10.009.

[15] Velasco F,Velasco M,Ogarrio C,et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures:a preliminary report[J]. Epilepsia,1987,28(4):421-430. doi:10.1111/j.1528-1157.1987.tb03668.x.

[16] Fisher RS,Uematsu S,Krauss GL,et al. Placebo-controlled pilot study of centromedi - an thalamic stimulation in treatment of intractable seizures[J]. Epilepsia,2010,51(5):841-851. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb02192.x.

[17] Valentín A,Nguyen HQ,Skupenova AM,et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation in refractory status epilepticus[J]. Brain Stimul,2012,5(4):594-598. doi:10.1016/j.brs.2011.10.002.

[18] Valentín A,Navarrete EG,Chelvarajah R,et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies[J]. Epilepsia,2013,54(10):1823-1833. doi:10.1111/epi.12352.

[19] Zhang B,Chu J,Zhang J,et al. Change of extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in epileptic rats[J]. Stereotact Funct Neurosurg,2008,86(4):208-215. doi:10.1159/000131657.

[20] Charbades S. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus[J]. Epileptic Disorders,2002,4(Suppl 3):S83. doi:10.1016/S0920-1211(02)00135-3.

[21] Wille C,Steinhoff BJ,Altenmüller DM,et al. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood-report of five cases[J]. Epilepsia,2011,52(3):489-496. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02884.x.

[22] Capecci M,Ricciuti RA,Ortenzi A,et al. Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy:Long-term clinical and functional outcome of two cases[J]. Epilepsy Res,2012,98(2-3):135-139. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.08.017.

[23] TröSter AI,Meador KJ,Irwin CP,et al. Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy[J]. Seizure,2017,45:133-141. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.014.

[24] Markert MS,Fisher RS. Neuromodulation-science and practice in epilepsy:vagus nerve stimulation,thalamic deep brain stimulation,and responsive neuro stimulation[J]. Expert Rev Neurother,2019,19(1):17-29. doi:10.1080/14737175.2019.1554433.

[25] Atchley TJ,Elsayed GA,Sowers B,et al. Incidence and risk factors for seizures associ -ated with deep brain stimulation surgery[J]. J Neurosurg,2020:1-5. doi:10.3171/2020.5.JNS20125.

[26] Sobstyl M,Stapińska-Syniec A,Rylski M. Deep brain stimulation for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus[J]. Seizure,2020,81:58-62. doi:10.1016/j.seizure.2020.07.022.

(编辑:刘 艺)