

# 脑深部电刺激治疗药物难治性癫痫的研究进展

杨骐 周洪语

**【摘要】** 目的 总结脑深部电刺激(DBS)治疗药物难治性癫痫的效果及研究现状。方法 使用关键词“deep brain stimulation”、“epilepsy”在PubMed、Ovid Medline 数据库查阅 2000—2014 年国外有关 DBS 治疗药物难治性癫痫的文献,进行归纳总结。结果 DBS 治疗癫痫的机制可能为电刺激大脑深部组织结构,调节大脑整体或局部电活动从而达到抗癫痫目的。基础与临床研究中常选择电刺激丘脑前核、海马、丘脑中央中核、尾状核等核团,可用于治疗全面性癫痫、多灶性癫痫、不能耐受传统手术及致痫灶位于功能区而无法切除的癫痫患者等。与传统切除性手术相比,DBS 治疗药物难治性癫痫具有微创、可逆、可调节、安全性高、术后并发症少等优点。结论 对于不适合传统切除性手术的药物难治性癫痫患者,DBS 可明显减少患者的发作频率,疗效值得肯定。

**【关键词】** 癫痫; 脑深部电刺激; 靶点

**Research progress on deep brain stimulation in the treatment of epilepsy** Yang Qi, Zhou Hongyu.  
Department of Functional Neurosurgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200002, China  
Corresponding author: Zhou Hongyu, Email: iamrains@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the effects of deep brain stimulation(DBS) in the treatment of refractory epilepsy. **Methods** Engaged in reading foreign references in recent years from 2000 to 2014, with the key words of "deep brain stimulation, epilepsy", which are related to deep brain stimulation for epilepsy at Pubmed and Ovid Medline database. **Results** The mechanism of DBS to prevent seizures is probably regulating cortical electric activities by stimulation of brain structures. Animal and clinical studies have stimulated anterior nucleus of the thalamus, hippocampus, centromedian nucleus, caudate nucleus and other sites, which are used to decrease seizures. Patients who have general seizure, multifocal nature of the ictal onset or not candidates for resective treatment are suitable for DBS. Compared with the resective surgery, DBS has many advantages, such as relative noninvasive, reversibility, high safety, alterable parameters and less complications. **Conclusions** DBS is a promising approach to prevent seizures for the patients who have refractory epilepsy but not candidates for resective surgery.

**【Key words】** Epilepsy; Deep brain stimulation; Target

癫痫患者在应用抗癫痫药物系统治疗后仍难以控制癫痫发作,称为药物难治性癫痫。针对这类患者,外科手术切除致痫灶可缓解大部分患者的症状,但还有一些患者不适合常规手术治疗,如致痫灶位于大脑重要功能区、多灶性癫痫、患者无法耐受手术等,在这些情况下神经电调控技术如脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激等为难治性癫痫患者的治疗提供了新的选择。

DBS 属神经电调控技术,已广泛应用于治疗帕金森病、扭转痉挛等运动障碍性疾病,目前也用于难治性癫痫、强迫症等治疗。DBS 通过立体定向技术将电极植入脑深部组织,通过一定频率和强度的电流刺激,调节脑组织的功能活动从而达到治疗目的。DBS 设备主要包括植入深部脑组织的电极与埋藏在胸前皮下的脉冲发生器,两者通过走行于皮下隧道的导线相连。

## 1 DBS 治疗癫痫的相关机制

痫性放电通常可沿以下解剖环路进行传播:(1)皮质丘脑环路,痫性放电从皮质运动区传向尾状核,再传向苍白球和丘脑;(2)乳头体环路,痫性放电从丘脑前核传向乳头体,再传向脑干;(3)Papez 环路,痫性放电从海马通过穹窿传向乳头体再到丘脑前核,继而传向扣带回,最后传回海马形成环路。若以上环路被痫性放电反复激动,临床上会出现癫痫发作<sup>[1]</sup>。Zumsteg 等<sup>[2]</sup>在研究中发现,刺激某些脑深部核团可以引起特定区域脑皮质电活动的改变(皮质反应),如刺激一侧丘脑前核可在同侧颞叶外侧皮质、岛叶、扣带回记录到皮质反应;刺激一侧丘脑背内侧核可在同侧眶额回、额叶内侧和外侧记录到皮质反应;刺激一侧丘脑中央中核则记录到同侧大脑半球广泛的皮质反应。DBS 通过刺激环路中的核团,调节干扰该核团的生理功能,影响大脑局部或整体的电活动,从而达到治疗难治性癫痫的目的。

## 2 DBS 治疗癫痫的常用靶点

在基础和临床研究中,常选用 Papez 环路中的结构如丘

脑前核和海马作为刺激靶点治疗药物难治性癫痫,因为电刺激这两者治疗难治性癫痫安全有效。丘脑中央中核和小脑的部分纤维投射于 Papez 环路<sup>[3]</sup>,也被不少研究者作为研究靶点。同时,还有学者对尾状核、脚桥核等抗癫痫作用做了研究和探讨。有研究显示,电刺激穹窿可减少痫样放电和减少癫痫发作的作用<sup>[4]</sup>,这为今后 DBS 治疗癫痫的靶点提供了更多选择。

## 2.1 丘脑前核

丘脑前核是目前研究较多的靶点之一。基础研究表明,丘脑前核广泛投射于扣带回,再从此处发出纤维投射于边缘系统和部分大脑皮层并影响大脑皮层的生理活动,将环路中的痫性放电放大并使之同步化,起到类似于继电器的功能<sup>[5]</sup>。丘脑前核通过 Papez 环路与海马紧密联系,腺苷可通过高表达于海马的 A1 受体降低海马神经元兴奋性,刺激丘脑前核可提高海马腺苷水平从而发挥明显的抗癫痫作用<sup>[6-8]</sup>。

在临床应用中, Lim 等<sup>[9]</sup>对 4 例癫痫患者进行长期随访研究(平均 43.8 个月),在治疗期间患者总的发作频率减少 49%,其中 1 例患者在服用抗癫痫药物的情况下有 15 个月无临床发作,患者均未出现神经功能和认知能力的损害。2010 年 Fisher 等<sup>[10]</sup>完成一项为期 2 年的大样本随机对照双盲试验,110 例患者在电极植入 1 个月后随机分为试验组与对照组,随后进行 3 个月的双盲对照试验(第一阶段),试验组给予 DBS 刺激治疗,对照组不予刺激;双盲试验结束后开启所有患者的 DBS 设备接受治疗(第二阶段)。第一阶段结果显示,试验组发作频率下降 40.4%,对照组下降 14.5%;在试验第二阶段的第 24 个月,患者总的发作频率减少 56%;有 54% 的患者发作频率减少 >50%,其中 14 例有 6 个月无临床发作;2 例患者出现短暂性电刺激引起的痫样发作;患者均未出现颅内出血和感染,认知功能未受影响,但试验组抑郁的发生率高于对照组。2012 年, Lee 等<sup>[11]</sup>对 15 名患者进行平均 27 个月的长期随访研究,在术后 3 个月及随访结束时患者发作频率分别下降 64.06% 和 70.51%。

## 2.2 海马

海马是最易发生癫痫活动的部位之一,也是研究较为深入及临床治疗常用的靶点之一。基础研究中, Toprani 等<sup>[12]</sup>发现,电刺激海马可引起海马神经细胞持续性超极化而降低其兴奋性。Rashid 等<sup>[13]</sup>发现,电刺激海马可明显减少自发性癫痫大鼠的发作频率。Chen 等<sup>[14]</sup>证实电刺激海马可减少海仁酸所致的癫痫发作并对其神经毒性有一定保护作用。

临床工作中发现,若颞叶癫痫患者致痫灶累及优势半球海马,手术后会记忆造成损害;若致痫灶累及双侧颞叶,通常不宜进行双侧手术。与手术切除致痫灶相比,电刺激海马具有可逆性、相对安全并很少损伤记忆和视觉功能的优点。Velasco 等<sup>[15]</sup>报道了 9 例患者电刺激海马的长期随访研究(随访 18 个月~7 年),结果显示癫痫发作频率明显下降,5 例 MRI 阴性的患者发作频率下降 >95%,4 例海马硬化患者发作频率下降 50%~70%。Tyrand 等<sup>[16]</sup>研究发现,刺激海马可明显减少海马硬化患者发作间期痫样放电。近年来, Boex 等<sup>[17]</sup>对 8 例难治性癫痫患者进行海马电刺激,随访 12~24 个月后发现 2 例患者在随访期间无发作,4 例患者发作

频率下降 >65%,其余 2 例无明显变化。Bondallaz 等<sup>[18]</sup>对 8 例颞叶癫痫患者进行海马电刺激治疗,6 例癫痫发作下降 >50%,其中 2 例患者在研究期间无癫痫发作,另 2 例发作频率下降不明显。Cukiert 等<sup>[19]</sup>对 9 例颞叶癫痫患者进行海马电刺激治疗,其中 7 例患者发作频率下降 >65%,2 例无明显变化;但值得注意的是,随访期间所有患者未再有全面强直阵挛发作出现。

## 2.3 丘脑中央中核

丘脑中央中核与包括颞叶内侧在内的多种皮层区域有广泛联系。Velasco 等<sup>[20-21]</sup>对 49 例患者行丘脑中央中核电刺激,全面强直阵挛发作、强直性发作和非典型失神发作的患者症状好转,而对其他发作类型效果不明显;随后对该研究组 13 例 Lennox-Gastaut 综合征患者进行随访研究,18 个月后患者总的发作频率降低 80%。Valentin 等<sup>[22]</sup>对 11 例患者行丘脑中央中核电刺激,随访期间 6 例全面性癫痫患者发作频率明显减少(其中 1 例无发作,1 例发作频率下降 >99%),而 5 例额叶癫痫患者中只有 2 例发作频率减少 >50%。以上结果提示,刺激丘脑中央中核在治疗全面性癫痫方面有显著疗效。

## 2.4 小脑

小脑是最早发现可用于治疗癫痫的 DBS 靶点之一。1941 年, Moruzzi 在动物实验中首先发现,刺激小脑皮质可以抑制甚至中止起源于大脑皮层的癫痫发作。Cooper 等则首先于 1973 年进行了临床实验,在受试的 34 例患者中有 18 例癫痫发作频率显著下降( $\geq 50\%$ )。Velasco 等<sup>[23]</sup>对 5 例患者进行随机对照试验,分试验组(3 例)和对照组(2 例),2 组均接受双侧小脑中上部皮质刺激,术后经过 1 个月的假性刺激期,随后进行 3 个月的双盲试验,试验组癫痫发作频率下降 33%,而对照组无明显变化。双盲试验结束后所有患者开启电刺激治疗,6 个月后患者癫痫发作频率平均下降 41%。

## 2.5 尾状核

Chkhenkeli 等<sup>[24]</sup>研究证实,低频刺激尾状核可以减少全面性癫痫、复杂性癫痫、继发全面性癫痫的发作,并可以抑制亚临床癫痫的放电。该作者曾对 38 例患者进行尾状核低频刺激,发现该方法可抑制颞叶新皮层和内侧结构局灶性放电,同时也可终止放电传播。

## 2.6 脚桥核

癫痫患者非快速动眼睡眠期易于出现癫痫发作,而在快速动眼睡眠期则会抑制癫痫活动。快速动眼睡眠由脚桥核胆碱能神经元支配,刺激脚桥核可以增强快速动眼睡眠的活动。利用脚桥核支配快速动眼睡眠的作用,刺激脚桥核有望成为 DBS 治疗癫痫的新靶点。

## 3 DBS 治疗癫痫的适应证和相关并发症

多数研究组常选择以下患者经行 DBS 治疗:年龄 >18 岁;足量应用 3 种或 3 种以上药物仍不能控制发作;致痫灶定位于中央区、语言区;多灶性癫痫,优势半球海马硬化或双侧海马硬化、全面性发作患者。以下患者则不宜行 DBS 治疗:未成年人;妊娠妇女;肿瘤患者;迷走神经刺激治疗期患者。

与常规切除性手术相比, DBS 具有微创、可逆性、可调节性、安全性高、术后并发症少等优点。DBS 相关的并发症虽

少有报道,但同样不可忽视,大致可归为以下三类<sup>[25]</sup>。

手术相关并发症:(1)颅内出血。手术本身及植入电极的数量与出血直接相关,并随着植入电极的数量增加而增加。(2)电极错位。刺激的有效性取决于准确的靶点定位。通常刺激靶点均为体积较小的脑深部核团,而植入靶点的电极直径约为 1.2 mm,手术操作不当会导致电极偏离靶点而影响治疗效果。

硬件相关并发症:(1)电极断裂。常发生在电极的颅骨固定装置处。(2)电极移位。通常因电极固定方法不恰当导致。若电极固定不牢固,头颈部的反复运动会牵引电极导致其移位。(3)感染和皮肤溃疡。

刺激相关并发症:(1)感觉运动异常。最为常见,如肢体活动障碍、言语障碍等。(2)精神异常。部分病例可见抑郁和躁狂。

#### 4 展望

新近研究表明,使用 DBS 治疗不适合常规手术的难治性癫痫的疗效值得肯定;但目前尚缺少大样本随机对照试验结果的支持,对于不同类型的癫痫,刺激靶点和刺激参数的选择也无统一论。然而,DBS 手术适应证相对较广,可选择的治疗靶点多样,患者的耐受性高,相信随着基础和临床研究的不断深入,DBS 治疗难治性癫痫会展示出广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhong XL, Yu JT, Zhang Q, et al. Deep brain stimulation for epilepsy in clinical practice and in animal models[J]. Brain Res Bull, 2011, 85(3-4): 81-88.
- [2] Zumsteg D, Lozano AM, Wieser HG, et al. Cortical activation with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1): 192-207.
- [3] Lega BC, Halpern CH, Jaggi JL, et al. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions[J]. Neurobiol Dis, 2010, 38(3): 354-360.
- [4] Koubeissi MZ, Kahriman E, Syed TU, et al. Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy[J]. Ann Neurol, 2013, 74(2): 223-231.
- [5] Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, et al. The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats[J]. Epilepsia, 2007, 48(2): 348-358.
- [6] Rosim FE, Persike DS, Nehlig A, et al. Differential neuroprotection by A<sub>1</sub> receptor activation and A<sub>2A</sub> receptor inhibition following pilocarpine-induced status epilepticus[J]. Epilepsy Behav, 2011, 22(2): 207-213.
- [7] Miranda MF, Hamani C, de Almeida AC, et al. Role of adenosine in the antiepileptic effects of deep brain stimulation[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 312.
- [8] Covolán L, de Almeida AC, Amorim B, et al. Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e97618.
- [9] Lim SN, Lee ST, Tsai YT, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study[J]. Epilepsia, 2007, 48(2): 342-347.
- [10] 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.
- [11] Lee KJ, Shon YM, Cho CB. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2012, 90(6): 379-385.
- [12] Toprani S, Durand DM. Long-lasting hyperpolarization underlies seizure reduction by low frequency deep brain electrical stimulation[J]. J Physiol, 2013, 591(Pt 22): 5765-5790.
- [13] Rashid S, Pho G, Czizler M, et al. Low frequency stimulation of ventral hippocampal commissures reduces seizures in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2012, 53(1): 147-156.
- [14] Chen N, Gao Y, Yan N, et al. High-frequency stimulation of the hippocampus protects against seizure activity and hippocampal neuronal apoptosis induced by kainic acid administration in macaques[J]. Neuroscience, 2014, 256: 370-378.
- [15] Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study[J]. Epilepsia, 2007, 48(10): 1895-1903.
- [16] Tyrand R, Seeck M, Spinelli L, et al. Effects of amygdala-hippocampal stimulation on interictal epileptic discharges[J]. Epilepsy Res, 2012, 99(1-2): 87-93.
- [17] Boëx C, Seeck M, Vulliémot S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy[J]. Seizure, 2011, 20(6): 485-490.
- [18] Bondallaz P, Boëx C, Rossetti AO, et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy[J]. Seizure, 2013, 22(5): 390-395.
- [19] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy[J]. Seizure, 2014, 23(1): 6-9.
- [20] Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures[J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(6): 495-513.
- [21] Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome[J]. Epilepsia, 2006, 47(7): 1203-1212.
- [22] Valentín A, García Navarrete E, 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.
- [23] Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures[J]. Epilepsia, 2005, 46(7): 1071-1081.
- [24] Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2004, 106(4): 318-329.

(收稿日期:2014-11-22)

(本文编辑:张萍)