

· 胶质瘤专题 ·

神经电生理监测技术在功能区胶质瘤术中的应用

许 耿 路俊锋 杨 忠 施建斌 吴秋月 王 烨 庄冬晓 吴劲松

【摘要】目的 探讨神经电生理监测在功能区胶质瘤术中的应用价值。**方法** 对 2012 年 1 月至 2014 年 12 月术中行神经电生理监测的 738 例功能区胶质瘤的临床资料进行回顾性分析。**结果** 608 例在全麻下行术中神经电生理监测, 130 例在唤醒麻醉下行运动和或语言功能定位。所有病例术后近期运动障碍发生率为 11.7%, 远期为 3.8%; 语言区胶质瘤术后近期的失语率为 28.8%, 远期为 4.1%。术中 MRI 辅助下进行电生理监测 347 例, 全切率为 89.3%。全麻下 3.6% 的患者术中出现癫痫大发作; 唤醒麻醉下 2.3% 的患者出现一侧肢体或嘴角抽搐, 仅 1 例 (0.8%) 出现癫痫大发作。**结论** 根据胶质瘤所在的部位选择适当的术中神经电生理监测技术, 有助于最大程度切除肿瘤的同时, 保护患者的功能皮层和皮层下重要功能通路, 降低致残率, 提高远期生活质量。

【关键词】 胶质瘤; 脑功能区; 显微手术; 术中神经电生理监测; 疗效

【文章编号】 1009-153X(2016)06-0323-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Application of intraoperative neuroelectrophysiologic monitoring to gliomas resection in eloquent function brain regions

XU Geng, LU Jun-feng, YANG Zhong, SHI Jian-bin, WU Qiu-yue, WANG Ye, ZHUANG Dong-xiao, WU Jing-song. Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Shanghai Medical School, Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Objective To explore the value of intraoperative neuroelectrophysiologic monitoring (IONM) to the surgery for gliomas in eloquent function brain regions. **Method** The clinical data of 738 patients with gliomas in eloquent function brain regions, who underwent surgery under IONM from January, 2012 to December, 2014, were analyzed retrospectively. **Results** Of 738 patients, 608 underwent somatosensory evoked potential or motor evoked potential monitoring under general anesthesia and 130 did cortical and subcortical motor mapping or awake language mapping. Eighty-six patients (11.7%) suffered from early motor deficit after the surgery. Late motor deficit was observed in 28 patients (3.8%). Twenty-one patients (28.8%, 21/73) had early speech deficit and late speech deficit was only observed in 3 patients (4.1%, 3/73). The rate of gross total resection of the tumors was 89.3% in 738 patients. **Conclusions** IONM can be applied safely and effectively to the resection of gliomas in the eloquent function brain regions because it is helpful to the protection of the eloquent function cortexes and subcortical pathways and total resection of the tumors as possible in the patients with gliomas in eloquent function brain regions.

【Key words】 Gliomas; Eloquent-function brain region; Intraoperative neuroelectrophysiologic monitoring; Microsurgery

随着社会的进步和发展, 患者对颅脑手术后生活质量的要求日益增高。如何在进行各类神经外科手术的同时, 保护神经功能、降低手术风险是神经外科医生不断努力的方向和目标^[1-4]。术中神经电生理监测, 可实时地监测神经功能并提出风险预警, 已成为神经外科手术中功能保护最为可靠的技术。鉴于神经电生理监测对患者和神经外科的重要性, 神经电生理医师和专业技术人员现已成为手术团队不可

缺少的重要成员。通过神经电生理专业人员与外科医生的有效合作, 神经外科手术现已变得更加安全。我国术中神经电生理监测起步于 20 世纪 90 年代, 在近 10 年来得到了广泛地应用^[5]。我们近 6 年总计行术中电生理监测手术达 4 455 例。本文总结这些大样本中部分病例, 分析术中电生理监测在功能区脑胶质瘤手术中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2009 年 1 月至 2014 年 12 月在神经电生理监测辅助下进行手术 4 455 例, 其中功能区肿瘤 1 765 例 (含清醒麻醉 165 例), 听神经瘤 1 397 例, 颅内动脉瘤 438 例, 脊髓肿瘤 167 例, 脑干肿瘤 114 例, 癫痫灶切除术 128 例, 脑膜瘤 140 例, 颈静脉孔区肿瘤 120 例, 垂体腺瘤 30 例, 颈内动脉内膜斑块切除术

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.06.002
基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划(2014BAI04B05); 国家自然科学基金(81271517; 81401395)
作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院神经外科(许耿、路俊锋、杨忠、施建斌、吴秋月、王烨、庄冬晓、吴劲松)
通讯作者: 吴劲松, E-mail: wjsongc@126.com

44 例,圆锥马尾神经根切断 32 例,面肌痉挛 36 例,动静脉畸形 44 例。由于 2009~2011 年术后随访数据不完善,本文收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月连续收治的功能区胶质瘤 738 例(肿瘤涉及运动区和语言区及其通路),其中男 436 例,女 302 例;年龄 4~81 岁,平均(47.8 ± 14.4)岁。肿瘤位于额叶 386 例、颞叶 93 例、顶叶 159 例、岛叶 68 例、枕叶 32 例。头痛 233 例,癫痫发作 179 例,言语障碍 51 例,运动障碍 76 例,其他 299 例。28 例为复发,其余均为首次手术。

1.2 术中电生理监测方案选择 ①中央沟附近肿瘤首先采用躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potentials, SSEP)的位相倒置确定中央沟;②肿瘤深部临近锥体束时,将感觉诱发电位的条形皮质电极置于不影响手术操作的位置,进行经皮质电刺激运动诱发电位的连续监测,即通常所讲的持续运动诱发电位(motor evoked potential, MEP);③骨窗已暴露中央前回时,采用直接皮质电刺激(direct corticoelectrical stimulation, DCS)精确定位中央前回的运区;④深部肿瘤邻近锥体束,或根据导航显示邻近影像学纤维追踪的锥体束时,采用皮质下电刺激(direct subcortical stimulation, DsCS),明确切缘与运动传导通路的关系,定位锥体束的边界;⑤语言区肿瘤,如果满足唤醒麻醉的适应证,无禁忌证,则采用唤醒麻醉,进行唤醒麻醉下的语言定位。

采用唤醒麻醉的适应证^[6,7]:①功能区或涉及功能皮质及皮质下功能通路的病灶,主要是脑胶质瘤手术或癫痫手术,功能区主要指优势半球的语言区或双侧运动区;②年龄在 14 岁以上;③认知功能基本正常,术前无或轻度语言功能障碍且能够完成术前制定的任务;④同意接受唤醒麻醉手术。禁忌证:①年龄小于 14 岁(相对禁忌证);②严重的认知功能障碍或语言障碍,无法完成相应的任务;③梗阻性睡眠呼吸暂停综合征或严重脑水肿,术前评估颅内压过高;④由于恐惧等因素拒绝接受唤醒麻醉手术。

1.3 监测参数和方法 监护设备有 Medtronic-Eclipse(美国 Medtronic 公司)术中神经监测工作站 2 台和 Axon Eclipse 术中神经监测工作站 1 台(美国 Axon System 公司)。其主要附件包括:电刺激器;32 导前置放大器,TP300 耳塞,闪光刺激眼罩。

①SSEP、持续 MEP、运动 DCS 和 DsCS 的具体技术参数细节请参考文献[5,8]。②唤醒麻醉下的语言皮质定位:具体刺激参数参考上述文献。刺激语言区时,观察语言反应。语言常用的任务范式包括数数(1~50),图片命名(“这是……”)和单词阅读(这个

词汇是……)。刺激时间应当延长,通常设为 4 s。患者胸前置无线麦克风,便于应答清晰可辨,同时摄像头记录患者语言活动,并监测其面部抽搐情况。阳性结果判定标准:同一部位共刺激 3 次(非连续刺激),如果其中 2 次出现语言功能抑制(语言中断、命名障碍或失读)即认定为阳性区域;言语中断需要与构音障碍进行鉴别,构音障碍多是由于不随意肌肉的收缩引起(例如口唇或咽肌)。以消毒数字或字母标签标示阳性位点。当手术野皮层暴露范围仅有语言功能阴性区,不再为寻找阳性位点而扩大皮层显露。各种任务的呈现采用我院自行研发的“唤醒手术脑功能刺激系统”(专利号:201220303939.1),这为唤醒手术的任务提供了极大的方便^[7,8]。

1.4 术后评估 采用我院《脑胶质病案信息管理系统》内的数据,包括肿瘤的切除程度;术后近期(<1 个月)、远期(>3 个月)的运动和语言的障碍。术后运动障碍标准为术后肌力较术前下降 2 级或以上确定为运动功能障碍;术后语言障碍的评价标准为术后汉语失语症量表评分失语指数下降 10 分以上。

2 结果

2.1 术中电生理监测情况 本组 130 例(17.6%)行唤醒麻醉,其余均为全身麻醉。在唤醒麻醉中,主要用于运动区定位 54 例,语言功能区定位 76 例。SSEP 在所有中央沟附近手术病例(669 例)中均有应用,成功定位出中央沟 623 例,成功率为 93.1%。持续 MEP 成功应用 578 例,417 例(72.1%)术中 MEP 稳定(下降<50%或正常),135 例(23.4%)出现可逆性下降(下降波幅>50%后恢复;术后 79 例无功能障碍,49 例有一过性运动障碍,7 例有永久性障碍),另外 26 例(4.5%)出现不可逆的 MEP 丧失(波幅下降>50%未恢复或消失)。有 246 例行 DCS 运动皮层定位,有 154 例行术中 DsCS。语言皮层定位 76 例,其中 3 例因为配合困难或苏醒较差而无法完成语言任务,其余 73 例成功完成语言皮层定位。

2.2 术后神经功能评估 所有患者术后随访 5~41 个月;114 例术后出现近期运动障碍,近期致残率为 11.7%(86/738),远期致残率为 3.8%(28/738)。术后 21 例 1 个月内出现近期语言障碍,近期失语率 28.8%(21/73);随访至术后 3 个月,远期失语率为 4.1%(3/73)。

2.3 切除程度 347 例采用术中 MRI 辅助下神经电生理监测,故该部分病例肿瘤的切除程度是通过比较术前的 MRI 与手术末次扫描或术后 3 d 内 MRI(高级

别胶质瘤的 T₁WI 强化区和低级别胶质瘤的 T₂WI/FLAIR 高信号区)进行对比得到。其余病例由于缺乏完善的术后 MRI 资料,故无客观的评价依据,未进行统计。本组病例的全切率为 89.3%。

2.4 术后并发症 功能区胶质瘤的术中电生理监测最常见的并发症为术中癫痫。本组病例全麻状态下有 22 例(3.6%)皮质电刺激后出现癫痫大发作,用冰盐水处理后得以控制。唤醒麻醉有 3 例(2.3%)出现局灶癫痫,1 例(0.8%)出现癫痫大发作。

3 讨论

脑功能区胶质瘤面临最大的挑战就是脑功能定位与保护。“最大程度保护”的前提则是精确的脑功能定位。术中实时电刺激可定位并监护肿瘤侵及或毗邻的功能脑组织,从而避免术后出现失语、偏瘫、感觉障碍以及认知功能障碍。术中直接电刺激技术,既可行术中皮层功能定位,又可行皮层下神经传导束的功能监护与追踪,是目前脑功能区定位的金标准。De Witt Hamer 等^[9]进行一项荟萃分析(术中定位组与常规手术组)纳入 8 091 例成人幕上胶质瘤,结果显示术中定位组术后早期严重功能障碍率(36.0%)高于常规手术组(11.3%),这是由于采用术中电生理监测后手术切除更为积极;而术后晚期严重功能障碍率(3.4%)低于常规手术组(8.2%);此外,术中定位组肿瘤全切率(75%)高于常规手术组(58%);说明术中定位尽管会增加近期功能障碍率,但可以降低远期功能障碍率同时可以提高肿瘤全切率,从而使患者从生存期和远期功能保留中获益。

术中运动功能的精确保护,主要依赖 DCS、DsCS 和持续 MEP,分别进行皮层定位、皮层下定位以及运动通路的连续监测,其中运动的 DCS 和 DsCS 的价值已经得到了大量文献的证实^[10-12],总体上近期的运动障碍率差异较大,为 10%~50%。这可能与文献报道近期的定义不同有关。远期运动功能障碍率基本在 10%以下。本组术后近期和远期的运动障碍率低于文献报道,一方面是本组病例为最近 3 年的数据,文献中的大宗病例报道基本是 10 年前的数据结果;另一方面,本组病例的结果是综合了上述三项技术联合后的综合监测的结果。持续 MEP 主要用于涉及运动区以及运动传导通路的肿瘤手术,实时的监测运动通路的完整性。Krieg 等^[13]评价 115 例运动区胶质瘤的持续 MEP 的结果,技术成功率达 97.4%,其中 65.2%的病例术中 MEP 稳定,25.0%的病例出现下降波幅>50%后恢复,另外 9.8%的病例出现不可逆的

MEP 丧失。在 25.0%出现可逆性下降的病例中,术后 64.4%无功能障碍,32%有一过性的运动障碍,3.6%有永久性障碍。此后,他们又对 56 例运动区转移瘤的持续 MEP 结果进行分析,得到了相似的结论;他们认为波幅下降 80%作为警告标准与预后的相关性更好^[14]。Neuloh 等^[15]报道 73 例持续 MEP 在岛叶胶质瘤的应用价值,证实持续 MEP 在岛叶手术中是一项有效的运动通路功能完整性的警示指标。我们认为,持续 MEP 对于运动功能障碍具有较好地预测作用,但具体的预测价值仍有待进一步的证实。我们曾开展 DCsS 验证锥体束弥散张量成像可靠性的临床研究,结果表明两种技术的吻合度高达 92.9%^[16]。DsCS 是评判运动通路(锥体束)的金标准,而弥散张量成像可以与脑结构影像融合,提供直观的视觉反馈,用于导航手术。两种技术的联合应用效果更优越。

术中进行语言的精确定位主要通过 DCS 和 DsCS。Duffau 等^[10]通过回顾性分析两组大样本(一组采用直接皮层电刺激,另一组无任何功能定位)语言区低级别胶质瘤的切除率和致残率,认为直接皮质电刺激可显著提高全切除率(6.0% vs 25.4%),降低致残率(17.0% vs 6.5%)。2008 年,Sanai 等^[17]对 250 例胶质瘤进行语言定位后,术后近期(<1 个月)、远期(>3 个月)的失语率分别为 9.6%和 2.4%。我们前期(2012 年之前)的一组小样本的数据报道近期和远期的失语率分别为 16.7%和 6.7%。本组的结果优于前期的研究,一方面是随着经验的积累和技术的提高,更好的保护了语言区,另一方面,随着我们近年对语言功能研究的深入,通过联合功能磁共振以及弥散张量成像等多模态技术进行了术前语言功能定位和通路重建,更好的保护了语言通路。目前国内仍未见有进行皮层下电刺激进行语言通路的定位研究。Duffau 等^[18]于 2002 年首先报道了 DsCS 定位语言的白质纤维通路,他们在皮层/皮层下监测下对 30 例语言区低级别胶质瘤进行手术,并随访术后 MRI,得到以下结论:①皮层下电刺激在语言传导束的定位方面精确、可靠;②经 DsCS 反复确定的语言通路一般认为都是语言形成所必须的,因此应予以保护避免术后言语障碍。2008 年,我们再次报道大宗病例(115 例)的 DsCS 定位皮层下语言通路的手术,成功采用该技术鉴定了弓状束、下额枕束、胼胝体下束、额顶语音环路和来源于腹侧运动前区的纤维,这为进一步研究语言网络提供了可靠的功能解剖依据。此外,Bello 等^[19]也提出 DsCS 可能会影响到

低级别胶质瘤的全切率,增加了术后一过性言语障碍的发病率(69.3%),但是永久性言语障碍的发生率却较低(2.3%)。

总之,术中电生理监测的应用,使功能区胶质瘤的运动和语言功能得到了极大的保护,术后功能障碍率有了明显下降。但今后,仍有几项工作需要大力推动。一是技术上,需要逐步开展语言通路的皮质下电刺激、逐步开展高级认知的皮质定位,逐步开展术中电生理监测的标准化、规范化和质量控制;二是科学研究上,需要加大运动、语言以及高级认知的脑科学研究,通过神经外科医生科与大脑直接“交流”这一特有的优势和方法,促进脑认知科学的发展。

【参考文献】

- [1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012 精简版) [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(33): 2309-2313.
- [2] 周琪琪, 张小锋. 神经监测技术在临床手术中的应用[M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2005.
- [3] 窦万臣. 术中神经电生理监测[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [4] 陈正和, 陈忠平. 术中神经电生理监护对保护神经功能的应用[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2013, 11(3): 194-198.
- [5] 路俊锋, 吴劲松, 朱国行. 神经电生理学检查和术中应用 [M]. 见: 周良辅. 现代神经外科学. 第二版. 上海: 复旦大学出版社, 2015. 158-198.
- [6] 中国脑胶质瘤协作组. 唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术的专家共识[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2013, 18(3): 143-149.
- [7] 路俊锋, 章捷, 吴劲松, 等. 3.0 T 术中磁共振成像引导下唤醒麻醉联合术中语言皮质定位技术在语言区脑胶质瘤手术中的应用[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(8): 693-698.
- [8] Lu J, Wu J, Yao C, Zhuang D, *et al.* Awake language mapping and 3-Tesla intraoperative MRI-guided volumetric resection for gliomas in language areas [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(9): 1280-1287.
- [9] De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, *et al.* Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(20): 2559-2565.
- [10] Duffau H, Lopes M, Arthuis F, *et al.* Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(6): 845-851.
- [11] Carrabba G, Fava E, Giussani C, *et al.* Cortical and subcortical motor mapping in rolandic and perirolandic glioma surgery: impact on postoperative morbidity and extent of resection [J]. J Neurosurg Sci, 2007, 51(2): 45-51.
- [12] Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, *et al.* Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients [J]. J Neurosurg, 2004, 100(3): 369-375.
- [13] Krieg SM, Shiban E, Droese D, *et al.* Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery [J]. Neurosurgery, 2012, 70(5): 1060-1061.
- [14] Krieg SM, Schaffner M, Shiban E, *et al.* Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article [J]. J Neurosurg, 2013, 118(6): 1269-1278.
- [15] Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery [J]. J Neurosurg, 2007, 106(4): 582-592.
- [16] Zhu FP, Wu JS, Song YY, *et al.* Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study [J]. Neurosurgery, 2012, 71(6): 1170-1184.
- [17] Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection [J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 18-27.
- [18] Duffau H, Capelle L, Sichez N, *et al.* Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study [J]. Brain, 2002, 125(Pt 1): 199-214.
- [19] Bello L, Gambini A, Castellano A, *et al.* Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas [J]. Neuroimage, 2008, 39(1): 369-382.

(2015-10-23 收稿, 2016-04-14 修回)