

. 综 述 .

眶额皮质相关癫痫的研究进展

何文斌 综述 沈云娟 张新定 审校

【关键词】眶额皮质相关癫痫;癫痫症状学;癫痫术前评估;立体定向脑电图

【文章编号】1009-153X(2020)12-0886-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.1

眶额皮质(orbitofrontal cortex, OFC)位于额叶腹侧,包括眶回和直回,包含多达 20 个不同的构筑区域^[1],通过复杂的纤维束相互关联^[1,2]。OFC 通过纤维束与周围区域紧密相连,并与边缘结构如杏仁核、海马和扣带回等直接联系,接收来自所有感觉模式的输入,并在情感、决策、奖励处理等许多高阶理论中占有重要地位。Chibane 等^[3]认为眶额癫痫(orbitofrontal epilepsy, OFE)在 OFC 有一个明确的致痫灶,或无明确病灶但手术切除 OFC 后癫痫发作消失。1972 年,Tharp 等^[4]首次描述睡眠相关伴有恐惧、激动、尖叫或咒骂的刻板短暂攻击行为的癫痫发作。1985 年,Williamson 等^[5]用深部脑电记录证实发作源于额叶腹内侧。1989 年,国际抗癫痫联盟提出 OFC 发作为一种表现为运动及姿势性自动症伴有自主神经症状的复杂部分性发作^[6]。OFE 临床少见,缺乏特异性症状,因此,目前对其认识与研究不足,易被忽视^[7]。本文就 OFC 的解剖功能、纤维联系及 OFE 的特点和研究进展进行综述。

1 OFC 的解剖及纤维联系

1.1 OFC 的解剖和细胞构筑 OFC 由额叶腹侧一大片皮质组成,位于颅前窝,被嗅沟、眶内沟、眶外沟、眶横沟分为直回、眶内回、眶前回、眶外回和眶后回^[2,8],按 Brodmann 分区大致包括部分 10 区及 11、12、13、14、47 区等^[1],10、11 区位于眶前区,13 区位于中间区,14 区位于直回,47/12 区位于外侧区^[9]。研究发现,人类 OFC 的第 IV 层含有特征性的小金字塔形颗

粒细胞,并且其含量表现出很明显的从内后至前外的粒度梯度,即后区属无颗粒皮质,与岛皮质衔接,中间为过渡性的乏颗粒皮质,前区为完全颗粒皮质^[10,11]。

1.2 OFC 的纤维联系 研究发现,OFC 的纤维联系极其复杂,后区的无颗粒皮质接收来自嗅、味、视觉和躯体感觉皮层的输入,以及来自脑干和丘脑的内脏信号,通过皮质-皮质连接投射到颗粒皮质进一步处理,大多数感觉信息通过丘脑到达 OFC,而嗅觉经嗅球投射到嗅皮质后直接投射至后区无颗粒 OFC^[2,9]。OFC 还与包括杏仁核、内嗅皮质、海马和海马旁回在内的边缘系统有密切联系,后部无颗粒区也投射到下丘脑、导水管周围灰质、丘脑背内侧大细胞核和纹状体的中心部分,纹状体的这一区域投射出腹侧苍白球,至丘脑背内侧核的内侧,最后投射到 OFC,完成一个环路。OFC 与其它前额叶皮层如前扣带回等也有密集的相互联系,与岛叶、颞极、杏仁核在某种程度上构成一个影响自主活动的功能单元。另外,钩束直接连接前颞叶和 OFC,包含传入和传出纤维,腹侧部分将 OFC 与杏仁核、海马相连,而背侧部分连接颞叶皮质与额中回前部。

2 OFC 的生理功能

研究认为,OFC 是一个多功能的皮层区域,包括嗅、味、视觉和躯体感觉信息的处理,参与自主神经反应、自我监控、奖赏机制、决策、学习记忆、情绪和动机等调控,以及社会行为和精神状态的调节^[1,2,9,12]。当 OFC 损伤时,表现出一系列认知-情感障碍,刺激-奖励学习受损,情感表达识别受损,情感体验夸大以及神经精神障碍等^[13]。有研究指出,OFC 的内外侧和前后区存在功能差异,外侧主要接受感觉皮层的输入,包括视、味觉和躯体感觉信息,内侧与额叶腹内侧联系紧密,且与下丘脑、导水管周围灰质、杏仁核等密切联系,与内脏感觉、情绪等信息的

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.026

基金项目:兰州大学第二医院“萃英科技创新”临床拔尖技术研究(CY2018-BJ12)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院/第二临床医学院(何文斌);730030 兰州,兰州大学第二医院神经外科、神经外科实验室、兰州大学神经病学研究所(沈云娟、张新定)

通讯作者:张新定, E-mail: zhangxind@lzu.edu.cn

处理有关;前区表征复杂或抽象的刺激,后区表达简单、原始的刺激^[11,14]。早期,对 OFC 的功能研究主要局限于动物实验或病人观察,随着立体定向脑电图(stereotactic electroencephalogram, SEEG)的发展^[15],基于 SEEG 的皮质电刺激研究 OFC 的功能解剖定位成为可能^[13,16],不仅能进一步认识 OFC,而且对 OFE 的明确诊断和指导治疗至关重要。

3 OFE 的症状学

OFE 临床少见。早期放电局限于 OFC 时,临床多无可辨识的发作症状,电发作早于临床发作,发作期表现呈异质性,与其放电扩散模式相关^[17]。发作具有刻板性,最显著的是过度运动自动症,睡眠中多见、缺乏先兆或有头痛等非特异性先兆、内脏感觉先兆和非运动性发作等^[3,7]:①直回损伤或刺激时,可出现嗅觉功能障碍,如幻嗅或错嗅。②放电传至前额叶其它皮质或边缘系统(如扣带回)或皮质下结构时^[18],可出现情绪激惹、过度运动,如躁狂、挥舞、拍打、躁蹬、摇摆、逃跑、头眼偏向同侧或对侧、不对称的肌张力障碍等,发作扩散至杏仁核时产生伴有激情的动作。③放电传至岛盖或岛叶时^[19],可出现自主神经症状,如心率/律、呼吸节律的改变,消化系表现(如胃气上升感、恶心、腹部不适等),泌尿系表现(如排尿感、性欲和生殖器先兆、性和生殖器自动症等)、皮肤以及瞳孔的变化等。④放电传至颞叶内侧时,则愣神、似曾相识感、口咽和肢体自动症较为突出,并可能伴有幻视^[20]、幻听等。⑤其它难以描述的感觉(如不明确的气味、时间穿越感等)或躯体感觉(如身体刺痛、麻木、全身电击感等)、痴笑^[21]、撅嘴^[22]、怪异表情、恐惧/焦虑、幻味、发声、咒骂^[23]、秽语^[24]、行为停止和意识障碍、注意缺陷多动障碍^[7],以及精神运动性发作^[20]等。

总之,OFE 的症状多种多样,据其放电扩散特点大体可分为额叶型(以情绪激惹、过度运动为主)、颞叶型(以愣神、自主神经症状、肢体和口咽自动症为主)和其它型^[7],当出现与睡眠相关、无特异性先兆的过度运动发作、肢体和口咽自动症、额叶或颞叶演变性癫痫样放电时,应怀疑有 OFE 的可能。

4 OFE 的诊断和术前评估

眶额区是大脑中探究最少的区域之一,与额、颞、岛叶和边缘系统等具有复杂的联系。OFE 发作缺乏特异性,影像学常很难发现阳性病灶,头皮脑电图定位价值有限,这使得致痫灶定位到该区尤为困

难。为了提高 OFE 的手术效果,需基于 SEEG 的多模态癫痫外科评估体系探索 OFC 及其扩散区域,运用“解剖-电-临床”同一性理念分析致病网络。

4.1 OFE 的无创评估方法 以往研究表明,OFE 发作呈异质性,仅靠症状学很难定位发作起始区,神经影像学和电生理学成为必需^[3,7]。众所周知,OFC 脑沟型式密集多变,贴近颅底骨骼,后端有充满空气的鼻窦可使其变形,因此,常规 MRI 可能很难发现有显著病变的 OFE。Wang 等^[25]建议对疑似 OFE 病人应用影像后处理技术(如形态学分析、PET-MRI 融合等),以揭示细微的异常病灶。有些 OFE 病人 PET 表现为 OFC 低代谢,但这种低代谢常扩展到 OFC 以外区域,定位较为困难^[19,25]。

因 OFC 距皮层电极较远,所以 OFE 发作间-发作期的头皮脑电图记录仅提供有限的定位、定侧信息。主要分布于前头部,发作间可于双侧额、颞叶或额颞区看到同步棘波、慢波或棘慢波,振幅可不对称或一侧放电早,常缺乏侧向性;发作时,可弥漫分布或仅局限在单侧,多因肌电伪影难以判断。Chibane 等^[3]认为,在出现额侧优势、双侧同步的棘波或持续不对称振幅或一侧早发的棘慢波时,应怀疑有眶额起始;同样,一些病人有同侧颞叶棘波(尽管与额叶棘波或额颞棘波共存)和局灶发作性颞叶放电^[26]。

4.2 SEEG 在 OFE 术前评估中的应用 由于 OFC 位置深,加上颅骨的衰减作用,头皮脑电图缺乏清晰的发作表现而难以准确定位致痫灶,此时颅内电极(尤其 SEEG)有助于诊断 OFE^[27-29],SEEG 的优点是微创、精准、并发症少,经长时间监测采集颅内信号并行脑电信号后处理^[30](如时频分析、致病指数、高频振荡等),实现从动态和三维的角度研究致病网络,使其与症状学具有最佳的时空相关性;还可行皮质电刺激对 OFC 进行功能定位,这对评价 OFC 各个区域在癫痫症状产生或相关致病网络中的作用有所帮助。SEEG 电极放置要基于“解剖-电-临床”分析提出合理的致病网络假说,覆盖面要合理、足量,要有准确、安全的立体定向技术,关系着 SEEG 解读的正确与否,决定着手术的成败^[15]。OFC 与其它脑区联系广泛,因此 SEEG 电极放置应涉及 OFC 内外侧、前额、前颞、颞极、岛叶岛盖、扣带回等结构。

5 OFE 的治疗和预后

OFE 多为难治性癫痫,以外科治疗为主,精准的致痫灶定位对手术疗效至关重要^[31]。基于 SEEG 的

多模态癫痫外科评估体系在精确定位致痫灶中起到积极作用,可证实症状学的发生与发作扩散模式相关,不仅提高了致痫灶全切率,而且减少了术后并发症,从而改善病人的生活质量。另外,随着 SEEG 技术的发展,基于 SEEG 的射频热凝技术和皮质电刺激^[32]治疗 OFE 成为可能。Chibane 等^[3]报道 SEEG 在 OFE 致痫灶精准定位中发挥重要的作用,并且指导手术治疗获得了满意的疗效,术后 Engel 分级 I 级比例达到了 70% 以上,病理结果多数为局灶性皮质发育不良,多数病人术后记忆力和执行功能等显著改善、神经心理表现保持稳定。

综上所述,尽管 OFE 临床少见,但不容忽视,因 OFC 与其它脑区有广泛联系,结合以往文献病例特点,推测可能存在眶额-额叶、眶额-颞叶、眶额-岛叶和眶额-边缘系统等致痫网络,因此,眶额区是研究癫痫网络不可忽视的部位。目前尚无特殊的症状特点能定位到癫痫发作源于 OFC,头皮脑电图对其定位价值有限,影像学有时难以发现阳性病灶,应用 SEEG 并结合脑电后处理可以定位致痫灶并分析致痫网络,因此,一期无创评估考虑为额叶癫痫以及临床发作具有额颞岛叶症状,应常规于眶额区植入 SEEG 电极,这对诊断并手术治疗涉及 OFC 相关癫痫至关重要,同时对癫痫网络的研究也有一定的意义。

【参考文献】

- [1] Rudebeck PH, Rich EL. Orbitofrontal cortex [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(18): R1083-R1088.
- [2] Burks JD, Conner AK, Bonney PA, *et al*. Anatomy and white matter connections of the orbitofrontal gyrus [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(6): 1865-1872.
- [3] Chibane IS, Boucher O, Dubeau F, *et al*. Orbitofrontal epilepsy: case series and review of literature [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 32-38.
- [4] Tharp BR. Orbital frontal seizures: an unique electroencephalographic and clinical syndrome [J]. *Epilepsia*, 1972, 13(5): 627-642.
- [5] Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, *et al*. Complex partial seizures of frontal lobe origin [J]. *Ann Neurol*, 1985, 18(4): 497-504.
- [6] McGonigal A, Chauvel P. Frontal lobe epilepsy: seizure semiology and presurgical evaluation [J]. *Pract Neurol*, 2004, 4(5): 260-273.
- [7] 王薇薇,吴 逊. 眶额区癫痫—有待深入研究的癫痫类型 [J]. *癫痫杂志*, 2017, 3(1): 56-61.
- [8] Rodrigues TP, Rodrigues MA, Paz Dde A, *et al*. Orbitofrontal sulcal and gyrus pattern in human: an anatomical study [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(5): 431-444.
- [9] Liu H, Qin W, Qi H, *et al*. Parcellation of the human orbitofrontal cortex based on gray matter volume covariance [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(2): 538-548.
- [10] Carlén, M. What constitutes the prefrontal cortex [J]? *Science*, 2017, 358(6362): 478-482.
- [11] Noonan MP, Chau BKH, Rushworth MFS, *et al*. Contrasting effects of medial and lateral orbitofrontal cortex lesions on credit assignment and decision-making in humans [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(29): 7023-7035.
- [12] Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, *et al*. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(1): 1-11.
- [13] Fox KCR, Yih J, Raccia O, *et al*. Changes in subjective experience elicited by direct stimulation of the human orbitofrontal cortex [J]. *Neurology*, 2018, 91(16): 1519-1527.
- [14] 王子祥,刘振亮,李岩松. 人脑眶额皮质表征奖赏信息的进展[J]. *心理科学*, 2019, 42((5)): 1047-1053.
- [15] Gholipour T, Koubeissi MZ, Shields DC. Stereotactic electroencephalography [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 189 (105640): 1-7.
- [16] Britton JW. Electrical stimulation mapping with stereoelectroencephalography [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35(2): 110-114.
- [17] Smith JR, Sillay K, Winkler P, *et al*. Orbitofrontal epilepsy: electroclinical analysis of surgical cases and literature review [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2004, 82(1): 20-25.
- [18] Wang X, Hu W, Zhang K, *et al*. The anatomo-electrical network underlying hypermotor seizures [J]. *Front Neurol*, 2018, 9(243): 1-12.
- [19] Kriegel MF, Roberts DW, Jobst BC. Orbitofrontal and insular epilepsy [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 385-391.
- [20] La Vega-Talbot M, Duchowny M, Jayakar P. Orbitofrontal seizures presenting with ictal visual hallucinations and interictal psychosis [J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(1): 78-81.
- [21] Tran TP, Truong VT, Wilk M, *et al*. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 34-41.
- [22] Hayakawa I, Kubota M. Ictal pouting: kabuki visage or champagne de gendarme [J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(5): 410-412.

[23] Zhang X, Zhang G, Ma K, *et al.* A case of right orbitofrontal epilepsy featuring ictal swearing [J]. J Neurol Sci, 2019, 397: 1-3.

[24] Xu C, Ma K, Zhang X, *et al.* Ictal coprolalia occurs due to the activation of the temporal- orbitofrontal network in patients with epilepsy [J]. J Neurol Sci, 2020, 409(116634): 1-4.

[25] Wang ZI, Ristic AJ, Wong CH, *et al.* Neuroimaging characteristics of MRI-negative orbitofrontal epilepsy with focus on voxel- based morphometric MRI postprocessing [J]. Epilepsia, 2013, 54(12): 2195-2203.

[26] Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Delbeke D, *et al.* Orbito-frontal epilepsy masquerading as temporal lobe epilepsy-- a case report [J]. Seizure, 2001, 10(2): 134-138.

[27] Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeo T, Rocamora R, *et al.* Stereoelectroencephalography for refractory epileptic patients considered for surgery: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation [J]. Neurosurgery, 2019, 84(2): 326-338.

[28] Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, *et al.* Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre [J]. Brain, 2019, 142(9): 2688-2704.

[29] Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG) [J]. Neurophysiol Clin, 2018, 48(1): 5-13.

[30] Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, *et al.* Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis [J]. Epilepsia, 2017, 58(7): 1131-1147.

[31] Serletis D, Bulacio J, Alexopoulos A, *et al.* Tailored unilobar and multilobar resections for orbitofrontal-plus epilepsy [J]. Neurosurgery, 2014, 75(4): 388-397.

[32] Rao VR, Sellers KK, Wallace DL, *et al.* Direct electrical stimulation of lateral orbitofrontal cortex acutely improves mood in individuals with symptoms of depression [J]. Curr Biol, 2018, 28(24): 3893-3902.

(2020-01-01 收稿, 2020-03-27 修回)



(上接第 840 页)

[5] Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, *et al.* Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after sub-arachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial [J]. BMJ, 1989, 298(6674): 636-642.

[6] Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, *et al.* Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study [J]. BMJ, 2018, 360: 1-17.

[7] Yu H, Yang M, Zhan XB, *et al.* Ventriculoperitoneal shunt placement in poor- grade patients with chronic normal pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. Brain Inj, 2016, 30(1): 74-78.

[8] Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, *et al.* External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis [J]. Neurocrit Care, 2007, 6(3): 174-180.

[9] Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, *et al.* Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage [J]. Arch Neurol, 2005, 62(3): 410-416.

[10] Rass V, Helbok R. Early brain injury after poor-grade sub-arachnoid hemorrhage [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(10): 78.

[11] Pang JW, Peng JH, Yang P, *et al.* White matter injury in early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Cell Transplant, 2019, 28(1): 26-35.

[12] Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, *et al.* Cerebral autoregulation in the prediction of delayed cerebral ischemia and clinical outcome in poor- grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients [J]. Crit Care Med, 2018, 46(5): 774-780.

[13] V  th A, Kunze E, Roosen K, *et al.* Therapeutic aspects of brain tissue pO₂ monitoring after subarachnoid hemorrhage [J]. Acta Neurochir Suppl, 2002, 81(81): 307-309.

[14] Tykocki T, Czy M, Machaj M, *et al.* Comparison of the timing of intervention and treatment modality of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Br J Neurosurg, 2017, 31(4): 430-433.

[15] Oudshoorn SC, Rinkel GJE, Molyneux AJ, *et al.* Aneurysm treatment<24 versus 24- 72 h after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2014, 21(1): 4-13.

[16] Zhao B, Tan X, Zhao Y, *et al.* Variation in patient characteristics and outcomes between early and delayed surgery in poor- grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2016, 78(2): 224-231.

(2020-04-27 收稿, 2020-10-23 修回)