

# 术中直接皮质电刺激在功能区胶质瘤手术中的应用

王伟民 白红民 李天栋 林健 高寒 王丽敏 夏丽慧 谢学敏

**【摘要】** **目的** 探讨直接电刺激在脑功能区胶质瘤手术中的应用方法和临床意义。**方法** 对 2003 年 1 月-2012 年 1 月接受大脑功能区胶质瘤手术中行功能区直接电刺激的 157 例患者的临床资料进行回顾总结。**结果** 术中经皮质电刺激 4 例呈阴性,其余 153 例分别刺激出运动功能区皮质(139 例)、感觉功能区皮质(21 例)和语言相关功能区皮质(91 例);计数中断阳性区域主要位于左侧中央前回下方、额下回盖部、额下回三角部、额中回后部和额上回后部。术后 MRI 显示全切除 92 例(58.60%)、次全切除 55 例(35.03%)、部分切除 10 例(6.37%)。术后病理证实:低级别胶质瘤共 110 例(70.06%),包括星形细胞瘤 71 例、少突胶质细胞瘤 26 例和少突-星形细胞瘤 13 例;高级别胶质瘤 47 例(29.94%),分别为胶质母细胞瘤 19 例、间变性星形细胞瘤 15 例和间变性少突胶质细胞瘤 13 例。术后 53 例(33.76%)出现短暂性肢体运动障碍、39 例(24.84%)出现短暂性语言功能障碍,仅 4 例(2.55%)发生永久性神经功能障碍。**结论** 皮质电刺激技术是一种可靠无创的脑功能区定位方法,用于脑胶质瘤外科手术可最大程度并安全切除肿瘤。

**【关键词】** 大脑皮质; 电刺激; 神经胶质瘤; 监测,手术中; 麻醉,静脉; 清醒镇静

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.06.011

## Intraoperative direct electrical stimulations of central nervous system during surgery of gliomas near eloquent areas

WANG Wei-min, BAI Hong-min, LI Tian-dong, LIN Jian, GAO Han, WANG Li-min, XIA Li-hui, XIE Xue-min

Department of Neurosurgery, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

Corresponding author: WANG Wei-min (Email: gzwangwm@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To report our experiences of direct cortical stimulation in surgery of gliomas located in eloquent areas. **Methods** Clinical data of 157 patients with gliomas underwent awake craniotomy with the direct electrical stimulation for functional mapping of the eloquent areas were analysed retrospectively. **Results** Negative cortical stimulation was found in 4 patients, and positive cortical stimulation was achieved in 153 patients (97.45%). Four hundred and ninety-six cortical sites in 139 patients were detected for motor response by direct electrical stimulation, 70 sites in 21 patients for sensory, 112 sites in 91 patients for language (such as counting and naming). The positive areas of counting disturbance were mainly seen at the lower part of left precentral gyri operculum of left inferior frontal gyri, triangular part of left inferior frontal gyri, posterior part of left middle frontal gyri, and posterior part of left superior frontal gyri. Postoperative MRI showed 92 patients (58.60%) achieved total resection, 55 cases (35.03%) subtotal and 10 cases (6.37%) partial. One hundred and ten patients (70.06%) were diagnosed as having low grade gliomas, including 71 cases of astrocytoma, 26 cases of oligodendroglioma, and 13 cases of mixed astro - oligodendroglioma, 47 patients (29.94%) were high grade gliomas, including 19 cases of glioblastoma, 15 cases of anaplastic astrocytoma, and 13 cases of anaplastic oligodendroglioma. After operation 53 patients (33.76%) occurred transient postoperative paralysis, 39 patients (24.84%) transient language disturbance and 4 patients (2.55%) permanent neurological deficits. **Conclusion** Intraoperative direct electrical stimulation is a reliable, precise and safety method for functional mapping of the eloquent areas. This technique allows us to achieve 'maximal safety resection' in glioma surgery.

**【Key words】** Cerebral cortex; Electric stimulation; Glioma; Monitoring, intraoperative; Anesthesia, intravenous; Conscious sedation

**Fund Project:** the PLA Key High-tech Project (No. 2010Gxjs033)

进入 21 世纪以来,关注神经外科手术患者生存质量的研究逐渐增加,这是随着社会的进步、科学的发展和人们日益增加的对生活质量需求的结果。因此,直接皮质电刺激(DCES)技术作为目前最为准确可信的脑功能区定位方法,可以实时确定运动、感觉、语言,甚至记忆等脑功能的必须部位,从而提高胶质瘤的切除程度,同时降低永久性神经功能障碍的发生率<sup>[1-2]</sup>。广州军区广州总医院神经外科 2003 年 1 月-2012 年 1 月经神经外科手术共治疗 157 例大脑功能区胶质瘤患者,现总结报告术中直接皮质电刺激监测的临床经验。

## 对象与方法

### 一、观察对象

1. 纳入与排除标准 (1)年龄 16~70 岁。(2)术前影像学检查显示病变位于重要脑功能区,病变局限、适宜施行神经外科手术。(3)能够理解和配合术中任务。(4)自愿接受手术并签字。(5)术前影像学检查拟诊胶质瘤,病灶局限。(6)凡存在以下情况者均不纳入本研究:伴有严重神经功能障碍者;年龄 < 16 岁或 > 70 岁者;拒绝手术者;术前影像学检查显示病灶弥散,不宜接受外科手术治疗者。

2. 一般资料 根据纳入标准,共计选择 2003 年 1 月-2012 年 1 月在我院住院治疗并诊断明确的大脑功能区胶质瘤患者 157 例,男性 91 例,女性 66 例;年龄 16~70 岁,平均 37.46 岁;右利手 142 例(90.45%),左利手 8 例(5.09%),双利手 7 例(4.46%)。临床主要表现为癫痫发作(119 例,75.80%)、头痛(24 例,15.29%)、局灶性神经功能障碍(28 例,17.83%)和不完全性肢体运动障碍(16 例,10.19%),以及不完全性语言障碍(8 例,5.10%)、感觉障碍(6 例,3.82%)。头部 MRI 检查显示,病灶最大直径为 2~7 cm,均位于中央沟区或外侧裂周围;其中病灶位于左侧者 95 例,占 60.51%,位于右侧者 62 例,占 39.49%。

### 二、手术治疗

采取全身麻醉术中唤醒技术<sup>[3-5]</sup>。喉罩插管后行丙泊酚全身麻醉,靶浓度为 3~5  $\mu\text{g/ml}$ ,0.25%布比卡因或罗哌卡因(布比卡因总剂量 < 2 mg/kg)头皮局部麻醉和 2%利多卡因(10 ml)脑膜局部麻醉。切开硬脑膜后停用丙泊酚,唤醒患者,拔除喉罩,切除肿瘤后再次全身麻醉,插入喉罩。术中通过 B 超

(Acuson sequoia-512 彩色超声诊断仪,4C1 探头,扫描频率 3.50~5.00 MHz)和(或)MRI 神经导航仪(深圳安科高技术股份有限公司)确定病灶位置和范围,脑功能区直接皮质电刺激采用双极神经电刺激器,刺激频率为 60 Hz、脉冲持续时间 1 ms,刺激电流 0.50~10 mA,一般为 4~6 mA,每点刺激持续时间分别为运动和感觉任务 1 s、语言任务 4 s<sup>[6]</sup>。主要观察对侧肢体或面部诱发出动作(运动区),对侧肢体或面部诱发出异常感觉(感觉区),患者中断计数或阅读幻灯片、语言混乱及其他类型的语言障碍(语言区)。于唤醒状态下切除肿瘤,术中根据实时监测的语言、运动和感觉功能的变化,最大程度地切除肿瘤。

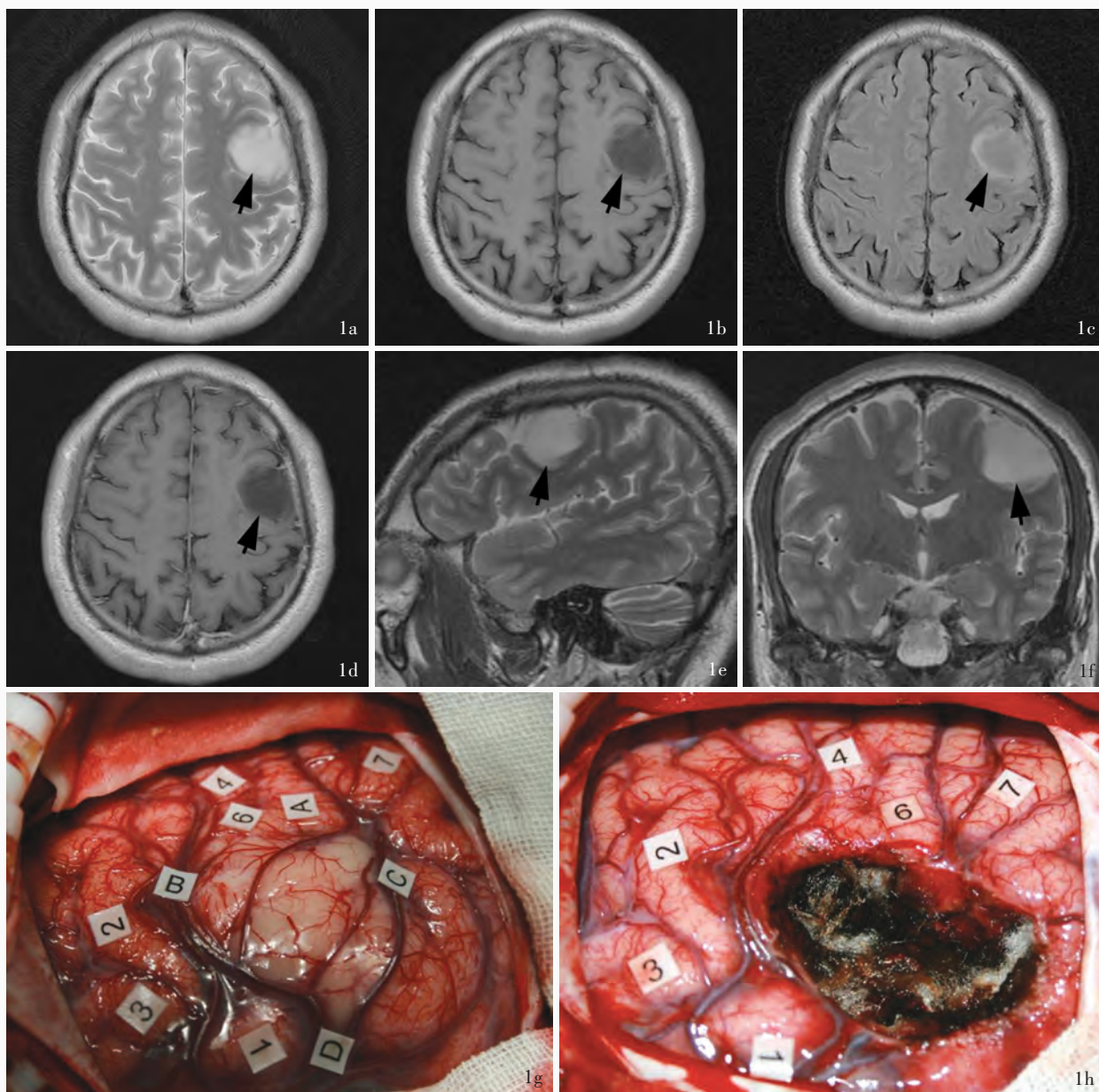
## 结 果

### 一、术中直接电刺激监测效果评价

当术中丙泊酚浓度降至 0.80~1.20  $\mu\text{g/ml}$  时,有 152 例患者(96.82%)唤醒程度较好,能够配合定位和术中任务;其余 5 例丙泊酚浓度降至 0.10  $\mu\text{g/ml}$  时仍不能唤醒,此 5 例为 2004 年 1 月前施行手术治疗的,术前曾应用苯巴比妥钠 0.10 g 肌肉注射。在唤醒麻醉状态下,本组有 4 例患者(2.55%)呈阴性刺激。当刺激电流强度达到 2~4 mA 时,有 153 例患者(97.45%)刺激出功能区皮质,其中 139 例患者(496 个阳性刺激点)出现面部、手或小腿运动发作、21 例(70 个阳性刺激点)出现脉冲异常感觉、91 例(112 个阳性刺激点)出现计数中断、命名错误或不能命名等语言障碍(图 1)。术后 72 h 内复查 MRI 显示病灶全切除者 92 例(58.60%);次全切除 55 例(35.03%);部分切除 10 例(6.37%)。所有患者中低级别胶质瘤共 110 例(70.06%),其中星形胶质细胞瘤 71 例、少突胶质细胞瘤 26 例、少突-星形细胞瘤 13 例;高级别胶质瘤 47 例(29.94%),分别为胶质母细胞瘤 19 例、间变性星形细胞瘤 15 例和间变性少突胶质细胞瘤 13 例。

### 二、术中不良反应

本组 157 例患者术中不良反应包括癫痫发作、颅内高压、寒战或不适感。(1)癫痫:15 例患者于术中电刺激诱发癫痫发作,经冰盐水冲洗皮质后 14 例发作得到控制,1 例经丙泊酚(40 mg)麻醉后发作消失。(2)顽固性颅内高压:本组有 1 例患者术中因严重脑膨出而引起运动区受压,导致术后永久性肢体



**图 1** 男性患者,41 岁。主因发作性失语伴肢体抽搐 2 年入院。术前 MRI 检查显示,左侧额叶低级别胶质瘤(箭头所示),术中于唤醒麻醉状态下直接电刺激定位运动区、语言区和感觉区皮质,B 超定位病灶,术后第 3 天患者逐渐出现运动性失语和右手肌力下降,1 个月后恢复正常 1a 术前横断面 T<sub>2</sub>WI 序列 1b 术前横断面 T<sub>2</sub>WI 序列 1c 术前横断面 FLAIR 序列 1d 术前横断面 T<sub>2</sub>WI 增强扫描 1e 术前矢状位 T<sub>2</sub>WI 序列 1f 术前冠状位 T<sub>2</sub>WI 序列 1g 术前直接电刺激阳性刺激点(1:拇指运动;2 和 3:手指感觉;4 和 6:口角运动;7:计数中断的 Broca 区;A:肿瘤后外侧界;B:肿瘤后内侧界;C:肿瘤前外侧界;D:肿瘤前内侧界) 1h 切除肿瘤病灶后直接电刺激阳性刺激点(1:拇指运动;2 和 3:手指感觉;4 和 6:口角运动;7:计数中断的 Broca 区)

**Figure 1** LWH, male, 41 years old, was admitted to hospital with main complaint of onset of aphasia associated with limb convulsions for 2 years. Preoperative axial T<sub>2</sub>-weighted image (Panel 1a), axial T<sub>2</sub>WI (Panel 1b), axial FLAIR (Panel 1c), axial T<sub>2</sub>-weighted gadolinium-enhanced T<sub>2</sub>WI (Panel 1d), sagittal T<sub>2</sub>WI (Panel 1e) and coronal T<sub>2</sub>WI (Panel 1f). MRI showed a left frontal low-grade glioma (arrows indicate). The patient underwent awake surgery with functional mapping by intraoperative direct electrical stimulation (Panel 1g and 1h) and tumor localization by ultrasonography. Panel 1g showed intraoperative view before resection, and panel 1h intraoperative view after resection. The numbers mark the essential functional sites detected by direct cortical electrical stimulations on awake patient: motor areas (1: fingers; 4 and 6: mouth); sensory areas (2 and 3: fingers); language area (7 speech arrest, Broca area). The patient experienced motor aphasia and paralysis of right hand 3 days after operation, and recovered to normal 1 month after surgery

功能障碍。(3)寒战:唤醒后在使用保温毯前有 21 例患者唤醒后出现寒战,由于影响脑功能区定位,经等待约 10 min 症状缓解后方可进行 B 超或 MRI 神经

导航定位。(4)不适感:本组无一例患者有难以忍受的疼痛经历,所有患者均无术中唤醒后严重疼痛主诉或术后疼痛回忆,术中不适感包括憋尿感(70 例,



44.59%)、口干(58例,36.94%)和轻微颞肌或脑膜疼痛(17例,10.83%)。

### 三、术后神经功能评价

157例患者术后无神经功能障碍者77例(49.04%)。短暂性神经功能障碍患者共92例(58.60%),肢体运动障碍者53例(33.76%),短暂性语言功能障碍者39例(24.84%),但均于术后2周至1个月神经功能恢复至术前水平。本组有4例患者术后发生永久性神经功能障碍,约占2.55%,其中有2例术后复查MRI显示内囊区域梗死,1例因术中脑膨出造成中央区受压而一侧肢体瘫痪,1例由于术中反复癫痫发作而引起“假阴性刺激”,术后左侧上肢瘫痪。

## 讨 论

大脑功能区病变的手术治疗是神经外科临床工作的难题之一,外科手术治疗的理想目标是在最大程度切除肿瘤的同时不损伤运动、语言及其他重要认知功能。然而,由于传统神经外科手术不能完全分辨和掌握脑功能区结构与病变之间的关系,极易在切除病灶时损伤脑的解剖结构。据统计,传统外科手术方法造成的永久性神经功能缺损并发症为13%~27%。另外,由于在脑功能区施行手术容易出现严重并发症,也使得外科医师常放弃对肿瘤病灶的全切除,而采取姑息性病灶切除方式,有文献报道对低级别胶质瘤的全切除率和次全切除率仅为43%<sup>[7-8]</sup>。最大限度切除病灶,同时尽可能保护正常脑功能,关系到患者术后生存质量,越来越受到临床重视。而此类手术的关键就是如何在术中实施准确的“脑功能区”和“病灶范围”定位。

### 一、术中直接电刺激的必要性

由于个体差异性 & 肿瘤占位效应,造成脑功能区推移和重塑,因此利用经典的解剖定位存在一定误差。虽然,正电子发射断层摄影术(PET)、功能磁共振成像(fMRI)、脑磁图等新型影像学检查方法可以进行感觉和运动皮质定位,但对复杂脑功能区的定位仍不能达到精准要求,其中fMRI定位语言功能区的灵敏度为59%~100%,而特异度仅为0~97%;而且这些检查方法不能于术中实时监测脑功能区的位置和进行脑白质纤维定位,虽然能够发现所有与某一功能有关的脑皮质区,但不能确定哪些部位是不能切除的部位<sup>[9]</sup>。目前准确而可信的脑功能区定位方法是术中皮质或皮质下直接电刺激技术,可

实时确定运动、感觉、语言,甚至记忆等脑功能相关部位,可于术中对大脑、脑干、脊髓皮质和皮质下功能区进行定位<sup>[10-11]</sup>。

### 二、术中直接电刺激简史

1870年,Fritsch和Hitzig首先应用直接电刺激技术定位犬的运动皮质区;1874年,美国神经外科医师Bartholow首先在脑疾病患者的神经外科手术中应用电极刺激技术,并记录到运动反应。此后随着麻醉技术的进步,加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)的Penfield详细描述了语言区、视觉区、听觉区等被定位的脑区,在此基础上建立了著名的“倒置小矮人”模型。此后直接电刺激技术在西方国家迅速推广,美国加州大学旧金山分校的Berger、法国的Duffau在中枢神经系统肿瘤手术中,尤其是脑低级别胶质瘤手术中应用直接电刺激技术,并进行了大量临床研究工作,将直接电刺激技术应用于皮质下通路的定位方面,为直接电刺激技术的推广做出了卓越贡献,使之成为神经外科功能区手术的必备技术之一<sup>[2,10-11]</sup>。2002年,广州军区广州总医院首先在国内应用直接皮质电刺激技术监测脑功能区病变进行术中定位,此项技术在经过四次全国范围的培训学习,逐步被神经外科医师接受并在临床推广应用<sup>[12-13]</sup>。

### 三、术中直接电刺激的主要方法及癫痫预防

直接电刺激是一种安全可信的定位方法,组织学检查未发现刺激部位发生炎症或其他损伤,随访研究也未发现明显并发症。但是,如果刺激方法不正确极易造成“假阳性”和“假阴性”结果,甚至诱发癫痫持续状态,影响手术操作,进一步导致患者术后永久性神经功能障碍。因此,术中直接电刺激过程中刺激方法正确与否、刺激参数设置是否合理至关重要<sup>[14]</sup>。我们对本组157例脑功能区胶质瘤患者采用双相方波,因正弦波会造成刺激过程中细胞膜产生适应性调节,所需刺激电流增大,造成假阳性结果或诱发癫痫发作,双相波可避免电流在细胞膜周围叠加,局部脑脊液中离子出现电离水解、产热,造成神经细胞损伤。刺激频率采用60Hz、刺激时间为1ms;刺激电流是根据脑电图监测出现后放电时的刺激大小确定,刺激强度通常为诱发后电位的电流减1mA,如诱发出的后电位的电流为5mA,则刺激电流为4mA,刺激电流通常先从1mA开始,以1mA递增,通常为2~4mA;刺激持续时间:运动和感觉任务约为1s、语言和认知任务约4s<sup>[10]</sup>。通过

临床实践,我们总结出避免诱发癫痫持续状态的方法:刺激频率不能太快、刺激持续时间不能太长、刺激电流不能太大,不能引起后放电、避免连续两次阳性刺激。术中如电刺激诱发癫痫持续状态,可采用冰盐水冲洗脑皮质,一般可终止发作。

#### 四、直接电刺激的意义

直接电刺激是一种可靠无创的脑功能区定位方法,为脑功能区胶质瘤的切除提供了一种新的手术理念,可促进脑功能区胶质瘤的手术模式由解剖模式向解剖-功能模式转变。直接皮质电刺激技术可使神经外科手术范围达到功能区边界而非解剖边界,有可能切除肿瘤浸润的瘤周组织。对低级别胶质瘤而言,可在保留患者功能的前提下,最大程度地切除肿瘤、延长患者生存期;而高级别胶质瘤,利用直接皮质电刺激可避免手术造成功能缺损,提高患者术后生存质量<sup>[15-19]</sup>。De Witt Hamer 等<sup>[2]</sup>对 90 篇文献共 8091 例幕上胶质瘤患者手术预后进行 Meta 分析,发现采用术中直接皮质电刺激监测的患者其远期严重神经功能缺失发生率为 3.40%,而未采取术中直接电刺激技术的患者远期严重病残率为 8.20%;而且术中直接电刺激患者,肿瘤全切除率和涉及病变功能区的比例明显提高。对本组病例的观察结果亦显示,在不降低肿瘤切除程度的前提下,虽然术后早期神经功能障碍发生率较高,约为 51%,但远期神经功能障碍发生率极低,仅 2.50%,提示可达到最大安全切除目的。

总之,皮质电刺激技术是一种可靠且无创的脑功能区定位方法,用于脑胶质瘤手术的术中监测可达到最大安全范围切除肿瘤,同时可为国人功能区脑皮质定位提供帮助。

#### 参 考 文 献

- [1] Wang WM, Bai HM, Li TD, et al. Contemporary techniques during surgery of gliomas in eloquent areas. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2007, 23:428-431.[王伟民, 白红民, 李天栋, 等. 脑功能区胶质瘤手术中的新技术. *中华神经外科杂志*, 2007, 23:428-431.]
- [2] De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2012, 30:2559-2565.
- [3] Bai HM, Wang WM, Li TD, et al. Three core techniques in surgery of neuroepithelial tumors in eloquent areas: awake anaesthesia, intra-operative direct electrical stimulation and ultrasonography. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:3035-3041.
- [4] Han RQ. Anesthesia for neurosurgery: present status and future perspective. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:400-401.[韩如泉. 神经麻醉:现状与展望. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:400-401.]
- [5] Han RQ, Cheng H, Wang DX. Present status of awake anesthesia in neurosurgery. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:406-411.[韩如泉, 程灏, 王德祥. 神经外科手术中唤醒麻醉现状. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:406-411.]
- [6] Bai HM, Wang WM, Li TD, et al. Application of intraoperative direct electrical stimulation in eloquent surgery: analysis of 86 consecutive cases. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2009, 14:289-291.[白红民, 王伟民, 李天栋, 等. 术中直接电刺激在功能区病变手术中的应用(附 86 例分析). *中国微创神经外科杂志*, 2009, 14:289-291.]
- [7] Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 2008, 62:753-764.
- [8] Han SJ, Sughrue ME. The rise and fall of "biopsy and radiate": a history of surgical nihilism in glioma treatment. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23:207-214.
- [9] Giussani C, Roux FE, Ojemann J, et al. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery*, 2010, 66:113-120.
- [10] Choi BD, Mehta AI, Batich KA, et al. The use of motor mapping to aid resection of eloquent gliomas. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23:215-225.
- [11] Lubrano V, Draper L, Roux FE. What makes surgical tumor resection feasible in Broca's area? Insights into intraoperative brain mapping. *Neurosurgery*, 2010, 66:868-875.
- [12] Wang WM, Shi C, Li TD, et al. Surgery of lesions in eloquent areas by functional mapping under awaking anaesthesia: clinical report of five cases. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2003, 8:245-249.[王伟民, 施冲, 李天栋, 等. 术中全麻唤醒下定位切除脑功能区病变(附 5 例报告). *中国微创神经外科杂志*, 2003, 8:245-249.]
- [13] Jiang T, Chen XZ, Xie J, et al. Intraoperative electrical stimulation for mapping of eloquent brain areas. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2005, 10:148-150.[江涛, 陈新忠, 谢坚, 等. 功能区胶质瘤的术中直接电刺激判断核心手术技术. *中国微创神经外科杂志*, 2005, 10:148-150.]
- [14] Mandonnet E, Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152:185-193.
- [15] Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery*, 2010, 66:523-528.
- [16] Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*, 2009, 64:836-845.
- [17] Sacko O, Lauwers - Cances V, Brauge D, et al. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery*, 2011, 68:1192-1198.
- [18] De Benedictis A, Moritz - Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low - grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*, 2010, 66:1074-1084.
- [19] Ilmberger J, Ruge M, Kreth FW, et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J Neurosurg*, 2008, 109:583-592.

(收稿日期:2012-10-30)