

# 血管内栓塞治疗对脑动静脉畸形患者癫痫发作的影响

陈研修<sup>1</sup>, 陈德哲<sup>1</sup>, 赵立冬<sup>2</sup>, 陈伟<sup>3</sup>, 杨霞峰<sup>1</sup>, 姜桂生<sup>1</sup>

1. 聊城市人民医院脑科医院神经内科, 山东 聊城 252000; 2. 聊城市人民医院脑科医院影像科, 山东 聊城 252000;  
3. 聊城市人民医院脑科医院脑电监测中心, 山东 聊城 252000

**摘要:** **目的** 探讨血管内栓塞治疗对脑动静脉畸形(cAVM)患者癫痫发作的影响。**方法** 以回顾性分析方法选取 2008 年至 2015 年行介入栓塞治疗的 68 例幕上 cAVM 患者,对血管内栓塞后发生癫痫发作( $n=25$ )和未发生癫痫发作患者( $n=43$ )的一般资料、病史、cAVM 特征、治疗情况(栓塞部位、栓塞完整性及抗癫痫药物治疗)及脑电图和影像学资料进行比较分析。**结果** 68 例患者中,以脑出血起病者占 39.7%;68 例患者 cAVM Spetzler-Martin 分级中位数 2(范围 1~4);栓塞比例中位数为 90%(范围 50%~100%);术前有 47.1%(32/68)患者发生过癫痫;有 55.9%(38/68)患者脑电图异常;58.8%(40/68)患者术前应用过抗癫痫药物用于治疗或预防癫痫发作。术后癫痫发生率为 36.7%(25/68),术后发生癫痫中位时间为 7 d(范围 0.3~210 d),术后脑电图异常率为 42.6%(29/68)。其中有 13 例术前发生癫痫的患者术后未再出现癫痫发作。有 6 例患者术前无癫痫发作,而术后出现了癫痫发作。术后发生癫痫的患者 AVM 血管团直径明显大于术后未发生癫痫的患者( $P<0.01$ );栓塞比例低于术后未发生癫痫患者( $P<0.01$ )。术前发生癫痫的 32 例患者中血管内栓塞术后 1 个月内有 96.9%(31/32)患者存在灶周水肿,有 4 例出现灶周缺血性改变。术后癫痫发作形式有改变,全面发作者减少。**结论** 血管内栓塞治疗可能使有癫痫发作的 cAVM 患者获益。优化血管内栓塞及抗癫痫药治疗方案可能进一步改善患者癫痫发作预后。新发癫痫可能与栓塞治疗本身有关,栓塞治疗后继发的病灶周围水肿和炎性反应是可能的影响因素。

**关键词:** 脑动静脉畸形; 栓塞治疗; 癫痫发作; 脑电图

**中图分类号:** R 743.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1460-04

脑动静脉畸形(cerebral arteriovenous malformation, cAVM)患者中有 40% 病例合并癫痫,且脑电图异常率更高<sup>[1]</sup>。随着精确的显微手术和多模式栓塞治疗的进步,以往被认为无法治疗的动静脉畸形(AVM)得到了完全的栓塞治疗,使新发和复发的出血明显减少。尽管进行了栓塞治疗,原有癫痫的患者中仍有患者继续癫痫发作,影响其生活质量<sup>[2]</sup>。外科手术的患者有 6%~57% 出现新发癫痫发作,其中有 17% 患者出现致残性癫痫发作<sup>[3-4]</sup>。放射外科治疗后的 AVM 患者在术后 3 年的随访中发现有 22% 存在致残性癫痫发作<sup>[5]</sup>。尽管有学者对外科手术、放射外科治疗等措施以后癫痫的发生率和危险因素(预测因素)做过一些研究,但对于 cAVM 患者血管内栓塞治疗与癫痫的关系未做系统性分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对聊城市脑科医院 2008 年至 2015 年间行栓塞治疗的 68 例幕上 cAVM 患者的临床资料进行回顾性分析。入选标准为:经数字减影血管造影

(DSA)或颅脑 CT 血管成像(CTA)证实并行栓塞治疗的破裂或未破裂的幕上 AVM 患者。除外硬脑膜动静脉瘘、幕下和脊髓 AVM、颈外动脉供血的 AVM。  
**1.2 内科和血管内治疗** 既往有出血史的患者在手术前常规预防性抗癫痫治疗。栓塞手术前常规接受抗癫痫药物治疗的患者按照门诊剂量抗癫痫治疗。术前无癫痫发作的患者术后应用丙戊酸钠口服(400 mg, tid)预防癫痫发作。

造影和栓塞术由神经介入医生完成。神经介入医生、血管神经外科医生和放射外科医生术前进行充分评估,根据患者的临床状态、畸形血管的特征以及患者知情同意决定治疗方式。栓塞治疗是作为优化外科手术的辅助治疗或放射治疗前用于将病变直径控制在  $<3$  mm 内,情况适合者进行治愈性栓塞治疗。所有栓塞手术均在全麻下进行。应用德国西门子双向血管造影进行 DSA。通过经皮股动脉插入经典技术进行导管介入治疗。应用栓塞剂进行超选择栓塞。所有患者术后在神经科监护室进行监控。癫痫控制失败的患者应用地西洋 10~20 mg 静脉推注(儿童剂量为 0.25~0.5 mg/kg),必要时静脉微量泵入,达到治疗剂量以实现最佳控制水平,在此基础上调整抗癫痫药物。

1.3 临床治疗和影像学检查措施 记录年龄、性别、症状的基本信息,以及栓塞、放射治疗及外科手术治疗等详细细节。所有患者在栓塞术前及术后癫痫的症状表现、发作日期、发作的次数或频率、长期应用抗癫痫药、抗癫痫药的类型、应用时间长短和剂量均详细记录。随访人员在栓塞术后、外科手术或放射治疗后进行改良 Rinkin 评分。磁共振检查评估病灶及其周围变化。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。对于栓塞术后是否发生癫痫的患者进行人口学统计、临床特征、AVM 形态特征、治疗措施和改良 Rinkin 评分方面差异的分析,连续非正态分布的变量应用中位数(*M*)表示,组间比较应用 *U* 检验;二分类变量应用频数和百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 68 例 AVM 患者与癫痫发作相关临床表现的总体情况 68 例 AVM 患者以脑出血起病者占 39.7% (27/68),其中血管内栓塞后发生癫痫发作 25 例,未发生癫痫发作患者 43 例。68 例患者 cAVM Spetzler-Martin 分级中位数 2 (范围 1 ~ 4),栓塞比例中位数 90% (范围 50% ~ 100%)。患者 Spetzler-Martin 分级、术前发生癫痫、术前应用过抗癫痫药物、术后癫痫发生率等临床情况见表 1 ~ 3。此外,有 55.9% (38/68) 患者脑电图异常,术后发生癫痫中位时间为 7 d (范围 0.3 ~ 210 d)。术前癫痫发作患者 32 例中,单纯部分发作、复杂部分发作及全面发作分别为 21.9% (7/32)、40.6% (13/32)、37.5% (12/32)。

术前 32 例癫痫发作者中有 19 例 (59.4%) 术后继续有癫痫发作,单纯部分发作、复杂部分发作及全面发作的患者比例分别为 47.3% (9/19)、21.1% (4/19)、31.6% (6/19),术后单纯部分发作的比例较术前增高;13 例患者未再出现癫痫发作;有 6 例患者术前无癫痫发作,而术后出现了癫痫发作。术前发生癫痫的 32 例患者中血管内栓塞术后 1 个月内有 96.9% (31/32) 患者存在灶周水肿,有 4 例出现灶周缺血性改变。术前所有病例中采集长程视频脑电图异常为 55.9% (38/68),术后脑电图异常为 42.6% (29/68),未记录到支持新发癫痫病灶的脑电图表现。

2.2 术后发生癫痫和未发生癫痫的患者一般资料比较 术后癫痫发作患者 25 例中,男性 4 例,女性 21 例;年龄 21 ~ 53 岁,中位年龄 40 岁。术后无癫痫发作患者 43 例中,男性 6 例,女性 37 例;年龄 11 ~ 67 岁,中位年龄 34 岁。两组人口学统计资料比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.3 术后发生癫痫和未发生癫痫的患者临床病史及癫痫药物治疗比较 两组患者术前癫痫发生率有明显统计学差异 ( $\chi^2 = 13.29, P < 0.01$ ),其他发生率相近 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.4 术后发生癫痫的可能原因 术后发生癫痫的患者 AVM 血管团直径明显大于术后未发生癫痫的患者 ( $P < 0.01$ ),见表 2;栓塞比例低于术后未发生癫痫患者 ( $P < 0.01$ ),见表 3。提示 AVM 血管团直径偏大、栓塞治疗栓塞不完全是 AVM 术后发生癫痫的可能危险因素。由于没有收集应用栓塞剂种类及剂量的相关资料,无法评估术后癫痫发作与栓塞剂剂量的相关性以及不同的栓塞剂对癫痫发作的影响,今后可

表 1 68 例患者中术后有癫痫发作者与无发作者临床资料比较 例 (%)

| 组别         | 例数 | 蛛网膜下腔出血<br>( <i>n</i> = 7) | 脑内出血<br>( <i>n</i> = 27) | 术前神经功能缺损<br>( <i>n</i> = 19) | 术前癫痫<br>( <i>n</i> = 32) | 术前长期抗癫痫药物治疗<br>( <i>n</i> = 40) | 术前抗癫痫治疗种类<br>[ <i>M</i> , 范围] |
|------------|----|----------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 术后有癫痫发作    | 25 | 3 (12.0)                   | 7 (28.0)                 | 6 (24.0)                     | 19 (76.0)                | 16 (64.0)                       | 1 (0 ~ 1)                     |
| 术后无癫痫发作    | 43 | 4 (9.3)                    | 20 (46.5)                | 13 (30.2)                    | 13 (30.2)                | 24 (55.8)                       | 1 (0 ~ 2)                     |
| <i>P</i> 值 |    | $> 0.05$                   | $> 0.05$                 | $> 0.05$                     | $< 0.01$                 | $> 0.05$                        | $> 0.05$                      |

表 2 68 例患者中术后有癫痫发作者与无发作者 AVM 特征比较

| 组别         | 例数 | Spetzler-Martin 评分<br>[ <i>M</i> (范围)] | 直径<br>[ <i>n</i> = 68, mm, <i>M</i> (范围)] | 深静脉引流<br>[ <i>n</i> = 26, 例 (%) ] | 相关动脉瘤<br>[ <i>n</i> = 21, 例 (%) ] |
|------------|----|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 术后有癫痫发作    | 25 | 3 (1 ~ 5)                              | 40 (25 ~ 60)                              | 6 (24.0)                          | 8 (32.0)                          |
| 术后无癫痫发作    | 43 | 2 (1 ~ 4)                              | 28 (10 ~ 45)                              | 20 (46.5)                         | 13 (30.2)                         |
| <i>P</i> 值 |    | $> 0.05$                               | $< 0.01$                                  | $> 0.05$                          | $> 0.05$                          |

表 3 68 例患者中术后有癫痫发作者与无发作者治疗情况比较

| 组别         | 例数 | 栓塞治疗总数<br>[ <i>M</i> (范围)] | 注入血管的数量<br>[ <i>M</i> (范围)] | 最后栓塞比例<br>[% , <i>M</i> (范围)] | 栓塞后手术切除<br>[ <i>n</i> = 13, 例 (%) ] | 栓塞后放疗<br>[ <i>n</i> = 11, 例 (%) ] |
|------------|----|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 术后有癫痫发作    | 25 | 2.5 (1 ~ 4)                | 3 (1 ~ 4)                   | 80 (50 ~ 95)                  | 8 (32.0)                            | 7 (10.2)                          |
| 术后无癫痫发作    | 43 | 1.5 (1 ~ 4)                | 1 (1 ~ 4)                   | 90 (50 ~ 100)                 | 5 (11.6)                            | 4 (9.3)                           |
| <i>P</i> 值 |    | $> 0.05$                   | $> 0.05$                    | $< 0.01$                      | $> 0.05$                            | $> 0.05$                          |

以作进一步探讨。

**2.5 随访情况** 随访中无失访或死亡病例,25 例术后有癫痫发作患者栓塞术后 1 个月内或者在进行外科手术或放射治疗之前进行 MRI 检查。总的来说,32 例术前癫痫患者术后 1 个月 31 例患者均记录到病灶周围损伤性水肿。没有患者出现栓塞剂外溢到蛛网膜下腔。31 例患者中有 10 例经 MRI 证明水肿促发栓塞术后癫痫。6 例未找到明确癫痫发作病因的患者中 2 例 MRI 显示有水肿,而其余病例没有此种影像学表现。对比术前 MRI,这 2 例患者栓塞术后 1 d 就出现了水肿,5 个月后逐渐减轻,再次行栓塞治疗后 1 d 又出现了水肿现象。

### 3 讨论

AVM 是由于胚胎期脑血管异常发育而形成的先天性疾病,临床主要表现为出血、癫痫、头痛和进行性神经功能障碍<sup>[6]</sup>。以往的文献曾描述应用各种栓塞材料进行 cAVM 栓塞治疗的并发症,包括脑出血、缺血事件、神经功能缺损以及各种程序性并发症。近期许多文献报道,栓塞术后永久并发症发生率为 3.8%~8.5%,病死率为 0~3.2%<sup>[7-10]</sup>。目前国内关于 cAVM 血管内栓塞术后癫痫的研究并不多。

本文所进行血管内栓塞治疗的 68 例 AVM 患者中,有 25 例(36.7%)在栓塞治疗后出现癫痫发作,有 6 例(8.8%)患者为术后新发生癫痫。6 例患者中有 2 例未能明确新发癫痫发作的病因(如脑出血或者放射治疗、外科治疗)。因为在栓塞治疗前患者均行了预防性抗癫痫治疗。未经抗癫痫药物治疗的患者在栓塞术后癫痫发生率实际上可能会更高。有关描述各种栓塞材料应用后出现癫痫的文献很有限。Hoh 等<sup>[11]</sup>报道应用  $\alpha$  氰基丙烯酸正丁酯(nBCA)治疗的一组 AVM 患者中术后新发癫痫的比率为 5.7%。Fournier 等<sup>[12]</sup>更早些报告应用异丁基-氰基丙烯酸盐黏合剂和 nBCA 治疗 cAVM,4 例(8.2%)患者短时间内出现局灶性癫痫发作,很容易就得到了控制,这组患者 43%进行了术前抗癫痫治疗,术后发作频率有减少。我们统计的栓塞治疗后癫痫发作频率较之前报道要高。

在血管内栓塞术前有癫痫发作史的患者中,未发现在原有癫痫复发的同时出现新的致痫灶,未记录到支持新发癫痫病灶的脑电图表现。术前术后癫痫发作形式组成的变化可能提示患者通过血管内栓塞治疗获益。尽管应用抗癫痫药物治疗,术前有癫痫发作的患者术后仍有 59.4%发生癫痫发作。有一部分术后癫痫发作推迟到 3 个月以后,低水平的抗癫痫治疗

可能是术后癫痫复发的原因。依据我们的数据,不能对术前没有癫痫的患者进行预防性抗癫痫治疗的有效性做出评价。分次进行栓塞治疗的 2 例患者在术后 24 h 内 MRI 检查均显示随着介入治疗的完成有病灶周围的水肿,这种水肿可能对术后癫痫的发生起促进作用。由于整个队列并没有常规进行术前术后的 MRI 检查,不能证明栓塞治疗、灶周水肿和癫痫之间的因果关系,实际上 MRI 所见的灶周水肿也可能是癫痫发作的继发表现,而不是有明确原因的。组织学分析证明了栓塞剂可触发血管周围及血管内的炎症反应<sup>[13]</sup>。Natarajan 等<sup>[14]</sup>回顾了外科切除 AVM 前应用 Onyx 栓塞治疗的 22 例患者和应用 nBCA 治疗的 10 例患者,发现了相似的血管内及血管周围的炎症反应,除了慢性异物巨细胞增多还有血管坏死,这种变化在应用 Onyx 治疗与应用 nBCA 治疗的患者之间相比较为 54.5%/40% 和 59.1%/18.2%。Jahan 等<sup>[7]</sup>在应用 Onyx 栓塞治疗并手术切除的标本中发现了炎性改变的组织学证据。Cronqvist 等<sup>[15]</sup>应用 Onyx 和 nBCA 治疗的研究中,着重注意治疗后弥散像和灌注成像的表现,缺血及静脉周围的血栓形成事件比之前理解的要更多。栓塞治疗后病灶周围的缺血和水肿对癫痫发作有较确定的促进作用。尽管在本研究中,栓塞术后癫痫比较多见,但比较癫痫发作及未出现发作的患者,功能预后未发现明显差异。

cAVM 引起癫痫的病因迄今还不很清楚。目前有多种假说,包括神经元缺失,神经胶质细胞增殖和神经胶质细胞功能异常,神经递质水平变化,自由基形成,第二信使功能异常<sup>[16]</sup>等;之前的出血引起胶质细胞增多以及含铁血黄素沉积在皮质周围成为致痫因素<sup>[17]</sup>;病灶周围的神经化学变化,皮质周围的缺血、盗血现象<sup>[7]</sup>。Turjman 等<sup>[18]</sup>研究血管构筑因素与 cAVM 治疗前癫痫的相关性,发现位于额叶皮质、由大脑中动脉供血、没有动脉瘤、位于皮质的供血动脉、引流静脉迂曲扩张与癫痫的发生呈正相关。Hoh 等<sup>[11]</sup>研究存在 cAVM 和癫痫的患者之癫痫的临床预测因素及癫痫的预后,发现男性、年龄 > 65 岁、畸形血管直径 > 3 cm、颞叶 AVM 与永久的癫痫有关。可能是由于栓塞剂的渗透性,栓塞材料进入静脉后引起水肿和随后的癫痫发作<sup>[19]</sup>。我们没有观察到栓塞比例和 MRI 所见水肿与癫痫的确切相关性。虽然 cAVM 治疗效果的主要标志似乎是防止出血和癫痫发作几率得到改善。许多作者的研究证明外科手术和放射治疗尽管结果不尽相同,但能实现这样的目的,然而机制并未阐明<sup>[7]</sup>。血管团的手术切除从理论上应能消除癫痫的发生因素,然而仍有 8%~57%

的患者出现新发癫痫,这可能归因于手术切除后局部神经胶质过多症和含铁血黄素沉积形成致痫灶<sup>[7]</sup>。Baumann 等<sup>[20]</sup>发现海绵状血管瘤连同含铁血黄素沉积边缘一并切除,患者癫痫的预后较好。有学者提出放射性治疗可以诱发 AVM 内血栓形成从而减少盗血现象和癫痫发生率<sup>[5]</sup>。还有学者提出 AVM 周围的放射治疗可以抑制癫痫活动。放射性治疗的 AVM 患者中仍有 0~6.5% 出现新发癫痫。目前仍不清楚栓塞治疗与外科手术、放射治疗和不经任何治疗相比较,是否有更密切的癫痫发作相关性<sup>[21]</sup>。

综上所述,本研究提示 cAVM 患者的癫痫发作可能因为血管内栓塞治疗获益。优化血管内栓塞及抗癫痫药治疗方案可能进一步改善患者癫痫发作预后。但栓塞治疗 cAVM 后癫痫发作并不少见,新发癫痫可能与栓塞治疗本身有关,虽然机制不清楚,但栓塞治疗后继发的病灶周围水肿和炎性反应是可能的影响因素。进一步的研究可以帮助筛选出更具相容性的栓塞材料。

#### 参考文献

[1] Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation[J]. *Stroke*, 2000, 31(6):1307-1310.

[2] Osipov A, Koennecke HC, Hartmann A, et al. Seizures in cerebral arteriovenous malformations: type, clinical course, and medical management[J]. *Interv Neuroradiol*, 1997, 3(1):37-41.

[3] Piepgras DG, Sundt TM Jr, Ragoowansi AT, et al. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations[J]. *J Neurosurg*, 1993, 78(1):5-11.

[4] Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, et al. Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations[J]. *J Neurosurg*, 1990, 72(2):216-223.

[5] Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations[J]. *Neurology*, 2004, 63(4):683-687.

[6] 凌峰. 介入神经放射学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:104.

[7] Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, et al. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48(5):984-995.

[8] Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(7):589-597.

[9] Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, et al. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx)[J]. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1):99-106.

[10] van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx[J]. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(1):172-177.

[11] Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(2):303-309.

[12] Fournier D, TerBrugge KG, Willinsky R, et al. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 49 cases[J]. *J Neurosurg*, 1991, 75(2):228-233.

[13] Ayad M, Eskioğlu E, Mericle RA. Onyx: a unique neuroembolic agent[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2006, 3(6):705-715.

[14] Natarajan SK, Born D, Ghodke B, et al. Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate. Laboratory investigation [J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(1):105-113.

[15] Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, et al. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: procedural safety, complications, and results evaluated by MR imaging, including diffusion and perfusion imaging [J]. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27(1):162-176.

[16] Kraemer DL, Awad IA. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms[J]. *Epilepsia*, 1994, 35 Suppl 6:S30-43.

[17] Thorpe ML, Cordato DJ, Morgan MK, et al. Postoperative seizure outcome in a series of 114 patients with supratentorial arteriovenous malformations[J]. *J Clin Neurosci*, 2000, 7(2):107-111.

[18] Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, et al. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angiographic architectural characteristics[J]. *Am J Neuroradiol*, 1995, 16(2):345-350.

[19] Essig M, Wenz F, Schoenberg SO, et al. Arteriovenous malformations: assessment of gliotic and ischemic changes with fluid-attenuated inversion-recovery MRI[J]. *Invest Radiol*, 2000, 35(11):689-694.

[20] Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, et al. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(3):563-566.

[21] Yeh HS, Tew JM, Jr, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations[J]. *J Neurosurg*, 1993, 78(1):12-18.