

Wada 试验在癫痫外科手术前评估中的应用

马云霞 刘献增 孙中生

1949 年日本神经科医师 Juhn Atsushi Wada 博士在治疗精神分裂人格障碍患者时发现颈内动脉注射异戊巴比妥麻醉一侧大脑半球可以鉴定出患者的语言功能优势半球,之后 Wada 博士和 Rasmussen 博士在癫痫患者术前评估时也使用此方法为患者语言优势半球定侧,取得了非常好的临床效果,此后颈内动脉内注射异戊巴比妥的步骤 (Intracarotid Amobarbital Procedure, IAP) 就常规用于难治性癫痫的术前评估以定位语言优势半球,后 IAP 又以其发明者 Wada 博士的名字为名,称为 Wada 试验^[1]。Wada 试验需要在 X 光的指引下由股动脉插入导管至一侧颈内动脉施脑血管造影,继之将异戊巴比妥钠或其他短效麻醉药通过导管分别注入到大脑半球的脑血管中,注射侧大脑半球被引入暂时性的睡眠状态之后测试对侧半球之语言、记忆和运动功能等。

一、Wada 试验基本程序

各癫痫中心的 Wada 测试程序在短效麻醉药的选择,语言测试方法和记忆测试方法、呈现内容等方面各有差异,但总的来说 Wada 测试包括以下几部分:

1. Wada 试验前用与正式 Wada 试验中性质相同但内容不同的材料评估患者的基线记忆水平,同时让患者熟悉 Wada 测试程序,避免由于不熟悉造成的混淆因素的影响。

2. 在药物注射前开始脑电图记录,并在整个测试过程中进行脑电图监测。

3. 经股动脉插入导管至一侧颈内动脉施脑血管造影,继之将短效麻醉药通过导管注入到大脑半球的脑血管中。

4. 呈现不同的材料评估患者运动、语言、记忆、决策等功能。

5. 20~45 min 后为对侧大脑半球施脑血管造影并注射麻醉药,通常先麻醉患者患侧大脑半球。

6. 在测试间隔,通过医学研究委员会制定的肌肉测试手册 (MMT) 评估患者上肢的运动强度。患者的运动强度通过注射药物后运动恢复至 3 级 (T3/5) 和 5 级 (T5/5) 的时间评价^[2]。

7. 根据 Wada 测试结果,评估患者运动功能、语言优势半球、非手术侧记忆功能等,并为是否适合手术治疗出具报告。

二、Wada 试验在癫痫外科手术前评估中的应用

Wada 测试最初只用于确定语言优势半球,但随着 Wada 试验在各癫痫中心的常规应用,研究者扩展出了 Wada 试验的多个功能,主要包括:

1. 语言优势半球定侧: Wada 试验用于癫痫患者术前语言优势半球定侧的原理: 如果麻醉侧一侧大脑半球且该侧大脑半球包含语言功能代表区时,麻醉该侧半球将会引起患者语言损伤; 如果注射侧半球没有语言功能区时则麻醉该侧半球不会影响患者的语言功能。Wada 试验中语言功能的评估可以利用部

分或者全部的语言元素: 患者的自动言语,理解力、命名、重复及读等。文献中右利手患者左半球语言功能占优为 70%~100%, 右半球语言功能占优为 0~10%, 双侧语言功占优为 0~28%; 左利手及双侧皆利的患者中左半球语言功能占优为 38%~70%, 右半球语言功能占优为 15%~60%; 双侧语言功能为 0~38%; 左利手的非左半球优势比率更高,而且明显高于正常人^[3]。

2. 颞叶切除术后患者的记忆功能预测: Wada 试验预测患者颞叶切除术后记忆功能的原理: 患者致痫灶同侧的大脑半球被注射麻醉药后,对侧大脑半球记忆测试失败时提示致痫灶侧颞叶切除术后患者剩余一侧大脑半球的海马可能不足以保证记忆功能的全面完好,也就是患者在术后失忆症的风险增加^[18]。除了预测颞叶切除患者术后顺行记忆外,也有一些研究涉及逆行记忆缺失和元记忆,前者的评估方法是注射前呈现材料及清醒后的再认测验,后者则包括让患者描述自己在 Wada 试验程序中的记忆状态^[4]。

3. 致痫灶定侧: Wada 试验在致痫灶定侧中的应用正是建立在 Wada 试验评估记忆功能时两侧大脑半球记忆成绩差异的基础上: 优势侧大脑半球行 Wada 试验的记忆成绩可以加 1 分以抵消麻醉药对语言功能的影响,右侧大脑半球 Wada 试验记忆成绩和左侧成绩之差小于 -1 表明右侧大脑半球记忆功能优于左侧,考虑致痫灶定位于左侧,如果分差大于 1,则左侧大脑半球记忆功能优于右侧,考虑致痫灶定位于右侧,如果两侧大脑半球的记忆测试成绩之差介于 -1 和 1 之间则认为致痫灶侧别不确定。研究表明致痫灶定位于右侧时正确率 97%~100%, 致痫灶定位于左侧时正确率为 90%~96.4%, 综合考虑致痫灶定侧准确性时正确率为 93%~98%, 这个方法明显好于发作期头皮脑电图的定侧准确率 (错误率为 18%)^[5]。后有研究显示得分介于 -1 和 1 之间的患者 IQ 较低,致痫灶更有可能是双侧性的,而综合 Wada 试验时两侧大脑半球记忆测试成绩的不对称和 MRI 海马测量体积的不对称可以决定大约 90% 的癫痫患者的致痫灶定侧问题^[6]。

4. 预测术后发作缓解: Wada 试验对术后癫痫发作减轻的预测是建立在在对致痫灶成功预测的基础上。Sperling^[7] 的研究认为两侧大脑半球 Wada 试验记忆成绩之差对致痫灶侧别预测结果 (正确与否) 和癫痫患者首次癫痫发作的年龄、有否颞叶肿瘤及韦氏记忆量表得分相比, Wada 试验记忆成绩的预测成绩最好,患者两侧记忆测验得分差愈大别大,术后发作控制愈好。

三、Wada 测试选择患者的标准

大约 80% 的国际癫痫中心会给所有进入术前评估阶段的难治性癫痫患者行 Wada 试验,而 15% 的癫痫中心只给双侧大脑病变的患者性 Wada 试验^[8]。蒙特利尔神经研究所行 Wada 试验的条件为: 患者为左利手或其有家族有左利手史; 有早期左侧半球损害的证据; 神经心理学测验结果和头皮脑电图监测结果不符; 双侧脑电图不正常; 或者神经心理学测验双侧记忆都损伤^[9]。

四、Wada 试验中短效麻醉药的选择

Wada 试验中短效麻醉药使用最多的是异戊巴比妥钠,文

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2010.12.031

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30470596)

作者单位: 100101 北京,中国科学院心理所,中国科学院研究生院 (马云霞、孙中生),北京大学人民医院神经内科 (刘献增)

通信作者: 刘献增, Email: mayx@psych.ac.cn

献报道中异戊巴比妥钠用量从 60 ~ 200mg 不等, 125mg 为常用用量; 一些中心根据患者体重决定短效麻醉药的用量, 但通过颈内动脉注射的异戊巴比妥并不是全身循环, 而是直接在大脑内循环, 体重和大脑重量之间的联系并不大, 所以以体重来决定药量并不科学。成年男性一般比成年女性大脑重 12% ~ 14%, 因此男性药剂用量要比女性多 12% ~ 14%; 如果病人智力迟滞, 年龄超过 50, 或 16 岁以下需要用量减少; 青春前期大于 9 岁的孩子用量大约 75mg; 而 4 ~ 9 岁的大约可以接受 60mg 的用量; 大动静脉畸形的患者, 药物剂量可以增加至 150mg^[10]。

有研究显示异戊巴比妥注射可能会加重患者的精神病症状, 而且十多年前在异戊巴比妥的使用上出现了两个问题, 一是 Wada 试验中异戊巴比妥有时会不起作用或作用非常有限, 因患者服用的抗癫痫药中含有抑制性碳酸酐酶成份, 对异戊巴比妥的抑制作用就会非常明显, 尤其是托吡酯和唑尼沙胺。曾经有个患者在停药 5 周后仍显示对异戊巴比妥的抑制作用。第二个问题是, 这些年来异戊巴比妥在世界范围内都比较短缺, 2001 年以后, 许多中心开始寻找异戊巴比妥的代替药物。美索比妥是最早使用的代替药物, 但其缺点是麻醉时间非常短, 经常需要追加剂量, 但也有其优点, 由于其药效时间短, 两侧 Wada 试验之间的间隔也较短, 使得测验更有效率^[11]。随后也有一些癫痫中心使用异丙酚, 油包水性状的异丙酚有呼吸抑制的并发症可能, 也不是一种好的选择^[11]。苯巴比妥也是一种选择, 但苯巴比妥在少数病人会引起困倦和混淆^[11]。

蒙特利尔神经研究所现使用一种咪唑类衍生物依托咪酯, 他们也采用了以往的 Wada 试验中不同的麻醉药使用方法即在注射初始剂量后以滴定维持大脑半球麻醉, 直到所有的刺激任务呈现完毕^[12]。

五、Wada 试验可能的并发症

Wada 试验的并发症一般不会超过 1%, 行 Wada 试验可见的并发症有脑病、发作、过敏反应、一过性脑缺血, 颈内动脉切开、导管位置的渗血、颞下颌关节脱位、呼吸抑制和呼吸暂停等, 而颈内动脉痉挛导致的偏瘫、中风可能发生在 Wada 试验之中或之后, 表现为一侧偏盲或偏瘫, 导管位置的渗血和感染一般发生在 Wada 试验结束后 2 ~ 4 天, 所有并发症中大约只有 17% 的并发症(所有病人中的 0.2%) 需要附加治疗, 老年患者更容易并发中风和颈内动脉切开, 而年轻患者在 Wada 试验中更容易发作^[13]。Wada 试验中使用异戊巴比妥引起脑病的概率大, 而使用美索比妥可能和发作增加有一定联系, 并发症的发生可能和 Wada 试验持续时间以及麻醉药的种类有关^[14]。

六、Wada 试验发展的新趋势

有些研究者认为内侧颞叶由脉络膜前动脉或大脑后动脉供血, 而颈内动脉注射致使 75% 的患者的内侧颞叶不会被麻醉, 而颞叶内侧结构在处理综合的记忆过程中非常重要^[7]。为了避免 Wada 程序的限制可以使用选择性的 Wada 试验和超选择性的 Wada 试验即直接把麻醉药灌注至内侧颞叶, 前者指大脑后动脉 Wada 试验, 导管要穿过基底动脉直到大脑后动脉脚段, 注射后对侧会偏盲及单侧感觉受损约 3-5 分钟, 所以用对侧感觉损伤评估药物发生作用后即进行记忆测验^[15]。而超选择的 Wada 试验则需要用临时的用球囊阻断颈内动脉至脉络丛动脉之间的血液供应或直接使用更细的导管从前脉络丛动脉直接插管。选择性和超选择的 Wada 试验虽可以避免混淆, 疏忽, 定向力障碍或失语等对记忆测评结果的影响, 但由于其高风险性在临床上使用并不多。

七、Wada 试验在我国发展的展望

Wada 试验作为癫痫术前评估方法在国外已有六十年历史, 在我国却只有少数的尝试性的工作^[17], 并没有在我国癫痫外科手术前评估中得到推广, 我们希望通过 Wada 试验的简单介绍, 引导 Wada 试验在癫痫术前评估中逐渐得到应用和普及。总之 Wada 试验在我国的发展方向有以下几点:

1. fMRI 在为语言功能定侧和预测术后记忆方面也有一定的成果, 其在评估语言优势半球方面 fMRI 和 Wada 试验有一定相关, 但 fMRI 语言优势半球测定中任务有很大的变动性, 而且 fMRI 研究中语言任务的激活区通常过于扩散, 对于传统左侧优势和非传统右侧优势或混合优势也没有成功的区分办法^[15]。尽管 fMRI 对记忆功能的研究显示, 如果在记忆任务中双侧内侧颞叶显示编码激活, 致痫灶对侧的结构可能已形成功能代偿, 而术后发作可能控制会好一些且术后记忆缺失也发生的相对少一些^[15]。但也有研究认为 fMRI 和 Wada 试验的不对称分数是不关联的, 可能表明两种方法所用预测结果的变量是不一样的^[16]。fMRI 作为独立的工具还是有种种缺陷, 未来的研究方向是使用 Wada 试验和 fMRI 等各种技术手段和联合为难治性癫痫患者术前评估更准确进行大脑功能定位, 进而发展无创性的技术代替 Wada 试验。

2. 在临床上年龄较小的儿童患者和智力低下患者由于配合度较差, 无法得到满意的 fMRI 影像学结果^[18], 而这两类患者关心的是致痫灶切除术后运动功能和语言功能是否会缺失, 因此 Wada 试验因其灭活一侧大脑半球的模拟损伤技术有其不可替代的优势, 这也是未来的研究方向之一。

3. 有关大脑半球切除术治疗各种半球病变伴偏瘫及顽固性癫痫的很多外科手术方法研究, 但在切除一侧大脑半球之前的大脑功能评估研究却不多, 大脑半球切除术常伴随着患者术后运动及知觉功能、语言功能、记忆功能的部分缺失, 因此为患者行 Wada 试验预测术后各项功能, 尤其是语言和运动功能的改变在于临床也是非常有意义的。

4. 蒙特利尔神经研究所使用依托咪酯后促生 Wada 程序发生了一定的变化, 可以从容完成预先确定的刺激呈现任务, 这种方法虽在临床上刚开始使用, 却有其不可比拟的优点, 在我国临床应用中值得推广。

5. 比较难治性癫痫患者和其他需要手术的获得性慢性神经疾病的患者的 Wada 试验成绩, 比如肿瘤和硬脑膜畸形患者术前 Wada 试验成绩和难治性癫痫患者术前 Wada 试验成绩的比较。

6. 术前利用 Wada 试验和其他技术在统计学和现象学上对患者术后的记忆水平进行分级。

7. 通过定量分析 Wada 试验期间的脑电图和发作间期癫痫患者的脑电图也许能为大脑功能提供一些有用的信息。

参 考 文 献

- [1] Aasly J, Silfvenius H. Evaluation of early and late presented tasks in the intracarotid Amytal test for epileptic patients. *Epilepsy Res*, 1990, 7:155-164.
- [2] Simkins-Bullock J. Beyond speech lateralization: a review of the variability, reliability, and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychol Rev*, 2000, 10:41-74.
- [3] Testa SM, Ward J, Crone NE, et al. Stimulus type affects Wada memory performance. *Epilepsy Behav*, 2008, 13:458-462.
- [4] Barr WB, Schaul N, Decker R, et al. Postoperative amnesia after "passing" memory testing during the intracarotid amytal procedure. *Epilepsia*, 1992, 33:138.

- [5] Mechanic-Hamilton D, Korczykowski M, Yushkevich PA, et al. Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009, 16:128-138.
- [6] Wieser HG, Müller S, Schiess R, et al. The anterior and posterior selective temporal lobe amobarbital tests; angiographic, clinical, electroencephalographic, PET, SPECT findings, and memory performance. *Brain Cogn*, 1997, 33:71-97.
- [7] Sperling MR, Saykin AJ, Glosser G, et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: the intracarotid amobarbital test. *Neurology*, 1994, 44:2325-2330.
- [8] Rausch R, Babb TL, Engel J Jr, et al. Memory following intracarotid amobarbital injection contralateral to hippocampal damage. *Arch Neurol*, 1989, 46:783-788.
- [9] Luders HO, Comair YG. 癫痫外科学. 王志刚, 等. 译. 济南: 山东科学技术出版社, 2003:502-510.
- [10] Kemp S, Wilkinson K, Caswell H, et al. The base rate of Wada test failure. *Epilepsy Behav*, 2008, 13:630-633.
- [11] Loddenkemper T, M? ddel G, Dinner DS, et al. Language assessment in Wada test; comparison of methohexital and amobarbital. *Seizure*, 2009, 18:656-659.
- [12] Jones-Gotman M. Neuropsychological techniques in the identification of epileptic foci. *Epilepsy Res*. 1992, Suppl 5:87-94.
- [13] 张伟, 周曙. 线索突出性强化前瞻记忆监控及任务切换的事件相关电位研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18:526-528.
- [14] Loddenkemper T, Morris HH, M? ddel G. Complications during the Wada test. *Epilepsy Behav*, 2008, 13:551-553.
- [15] Akanuma N, Koutroumanidis M, Adachi N, et al. Presurgical assessment of memory-related brain structures; the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure*, 2003, 12:346-358.
- [16] Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, et al. FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*, 2002, 17:447-460.
- [17] 孙克华, 谭启富, 潘云曦, 等. Wada 氏试验在癫痫手术前的应用价值. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 1994, 3:10-11.
- [18] 杨玉先, 叶红涛, 魏统国, 等. 精神运动性癫痫儿童记忆障碍的临床研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18:511-513.

(收稿日期:2010-03-22)

(本文编辑:冯学泉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献按 GB/T 7714-2005(《文后参考文献著录规则》)采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。标注应尽可能靠近有关引文,写在标点符号前。在同一处引用几条文献时,文献序号排放在 1 个方括号内,文献序号不连续时,用逗号分隔,连续时文献序号不必一一列出,用“*-*”的形式。应尽量避免引用摘要作为参考文献。

参考文献中的作者,1~3 名全部列出,3 名以上只列前 3 名,后加“等”或其他与之相应的文字(如西文加“et al”)。作者姓名一律姓氏在前,名字在后;外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点。外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 中的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。每年连续编码的期刊可不著录期号。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中)排列于文末。具体举例如下:

- [1] 陈清棠, 李晓东, 吴丽娟, 等. 慢性进行性眼外肌麻痹的遗传缺陷. *中华神经科杂志*, 1996, 29:262-265.
- [2] Versino M, Colnaghi S, Callieco R, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113:1464-1469.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第 1 版不著录)。

- [3] 陈世峻. 癫痫的遗传//沈鼎烈. 临床癫痫学. 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 1994:78-86.

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》。

- [4] 陈彪. 帕金森病[M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005.
- [5] 张作记. 行为医学量表手册[M/CD]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005:225-227.
- [6] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington:National Academy Press, 2001[2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(戚厚兴)