

难治性癫痫持续状态患者的脑电图特征

陈卫碧 宿英英 刘刚 姜梦迪 任国平

【摘要】 目的 探究难治性癫痫持续状态(RSE)患者的脑电图(EEG)特征。**方法** 将60例全面惊厥性癫痫持续状态(GCSE)患者根据抗癫痫药物(AEDs)疗效分为RSE和非难治性癫痫持续状态(NRSE),比较两组患者EEG模式的差异。**结果** 所有患者中,与NRSE组比较,RSE组患者发作期EEG呈持续性放电比例更高,差异具有统计学意义($OR=5.44$, $95\%CI=1.24\sim 23.96$, $P=0.04$)。50例EGG呈间歇性演变的患者中,与NRSE组比较,RSE组患者发作间歇期EEG呈周期性放电与痫样放电的比例较高,差异有统计学意义($OR=29.75$, 4.12 ; $95\%CI=3.19\sim 277.32$, $1.09\sim 15.58$; $P<0.05$);而RSE组患者发作后EEG为正常模式的比例较低,差异具有统计学意义($OR=0.11$, $95\%CI=0.01\sim 0.91$, $P=0.04$)。**结论** GCSE患者如EEG出现持续性放电、周期性放电、发作间期痫样放电,应引起临床的高度重视,给以强化抗惊厥治疗。

【关键词】 全面惊厥性癫痫持续状态; 难治性癫痫持续状态; 脑电图

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.002

Features of EEG patterns in patients with refractory status epilepticus CHEN Wei-bi, SU Ying-ying, LIU Gang, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective To analyze the features of electroencephalography (EEG) patterns in patients with refractory status epilepticus(RSE). **Methods** Sixty patients with Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) were divided into RSE group and non-RSE (NRSE) group according to the effect of anti-epileptic drugs (AEDs). EEG data was compared between two groups. **Results** In all patients, compared with NRSE group, patients in RSE group showed significantly higher proportion of persistent ictal activity in EEG ($OR=5.44$, $95\%CI=1.24\sim 23.96$, $P=0.04$). In 50 patients with intermittent change of EEG, compared with NRSE group, patients in RSE group showed significantly higher proportion of periodic discharges and interictal epileptiform discharges ($OR=29.75$, 4.12 ; $95\%CI=3.19\sim 277.32$, $1.09\sim 15.58$; $P<0.05$), and lower proportion of normalization after ictal ($OR=0.11$, $95\%CI=0.01\sim 0.91$, $P=0.04$). **Conclusions** Attention should be paid to EEG patterns of persistent ictal activity, occurrence of periodic discharges and interictal epileptiform discharges for the treatment of GCSE.

【Key words】 Generalized convulsive status epilepticus; Refractory status epilepticus; Electroencephalography

癫痫持续状态(Status Epilepticus, SE)是神经科急危重症,由于具有高发病率、高病死率和高致残率的特点,受到临床医师的普遍关注。其中应用足量的一、二线抗癫痫药物(Anti-Epileptic Drugs, AEDs),发作仍无法终止的,为难治性SE(Refractory Status Epilepticus, RSE)。RSE占SE的31%~43%,由于其药物治疗耐药,合并症发生率和病死率高,成为临床医生面临的棘手难题,如能早期识别RSE并采取积极干预,可以明显降低病死率和致残率,改善预后。长程脑电图(Electroencephalography, EEG)由于具有实时、无创、连续床旁监测的优点,目前被推荐应用于对SE发生和终止的判定,以及对AEDs治疗效果

的评价。对于SE发作间期呈现不同类型的EEG模式,其临床意义报道甚少且结论不一^[1-3]。本研究拟通过比较RSE和非RSE(NRSE)两组患者EEG模式的差异,探索RSE的EEG特征。

1 对象与方法

1.1 研究对象 来自2007年1月~2016年1月首都医科大学宣武医院神经内科收治的全面惊厥性癫痫持续状态(Generalized Convulsive Status Epilepticus, GCSE)患者。入组标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合GCSE临床诊断操作标准^[4],即一次全面惊厥性发作至少持续5 min,或2次以上惊厥发作而发作间期意识不能完全恢复。排除标准:(1)生命体征不稳定,心率 < 60 次/min,收缩压 < 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度 $< 90\%$;(2)严重慢性阻塞性肺病;(3)严重肝功能不全(血清ALT $>$ 正常值上限2倍);(4)孕妇及哺乳期妇女;(5)对苯二氮草类、丙戊酸类等药物过敏。

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7163218);北京医管局青苗计划基金项目(QML20160801)

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经内科

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 根据《成人抗癫痫持续状态治疗指南》^[5] 推荐意见, 结合中国实际情况(劳拉西泮和苯妥英钠), 采用静脉推注地西洋控制 GCSE 失败, 后续静脉持续输注地西洋或丙戊酸的初始治疗方案^[6] 进行治疗, 入组同时即给予持续 EEG 监测。

1.2.2 EEG 监测与判读 应用意大利 Micromed 公司生产的数字视频 EEG 仪, 按照国际 10-20 系统标准进行 EEG 监测: 低频滤波 0.5 Hz, 高频滤波 70 Hz。EEG 模式判读标准: (1) 根据阵发电活动是否伴随明显的发作间期分为持续性(图 1)和间歇性(图 2); (2) 发作期间 EEG 模式分类: ① 发作后 EEG 正常(图 3); ② 发作后慢波^[2](图 4); ③ 发作后低平^[2](图 5); ④ 周期性放电(Periodic Discharges, PDs)^[7](图 6, 7); ⑤ 爆发抑制^[7](图 8); ⑥ 发作间期痫样放电(图 9); 发作间期散在全

面(或局灶、多灶)的孤立性棘波、尖波、棘慢波、尖慢波, 频率大于 1 次/10 s^[8]。EEG 模式结果由两位专科医师分别判读, 把首次判读一致的结果以及首次不一致而经协商一致的结果作为最终判定结果。

1.2.3 结局评价 根据对 AEDs 的疗效, 将患者分为 RSE 组和 NRSE 组; RSE 组患者指经规范的初始治疗(一、二线 AEDs), GCSE 仍不能终止。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。正态性分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 并采用两独立样本均数比较的 *t* 检验。计数资料采用两样本率比较的 χ^2 检验, 计算比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者发作期 EEG 特征的比较 见表 1。排除 EEG 监测时临床发作已终止的 14 例患者, 剩余

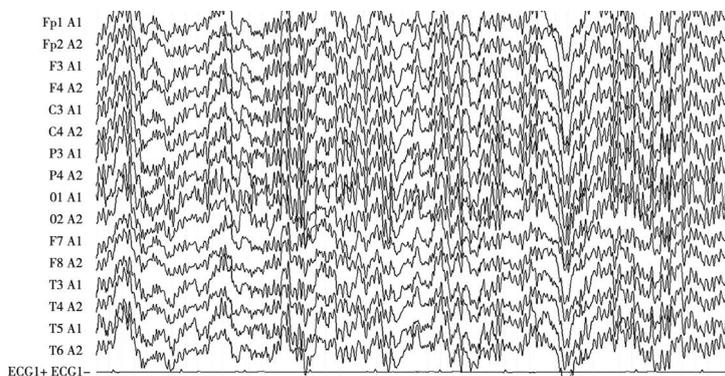


图 1 持续性发作

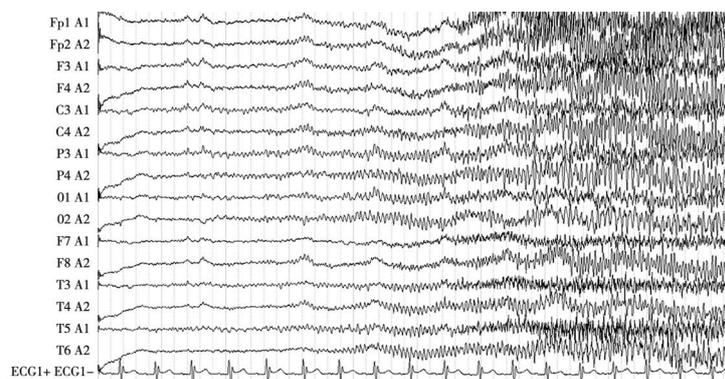


图 2 间歇性发作

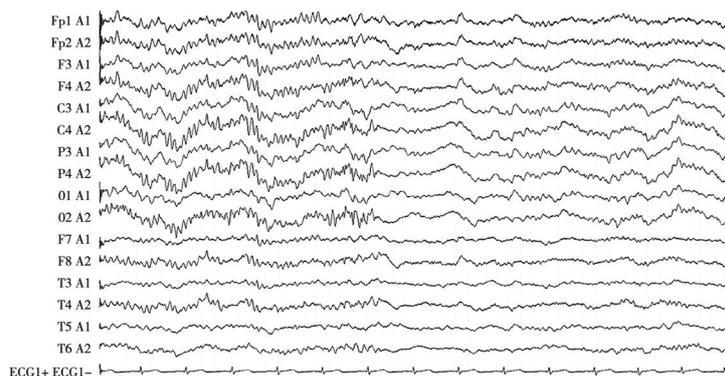


图 3 发作后正常

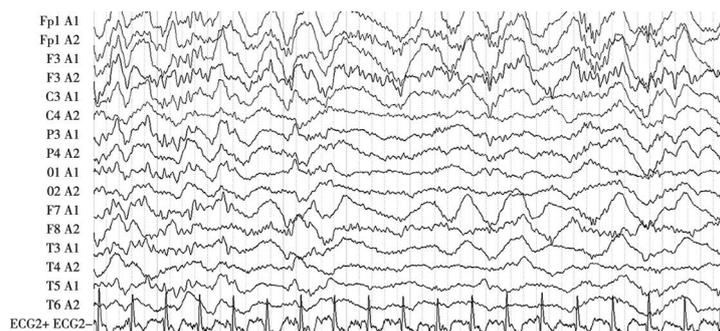


图4 发作后慢波

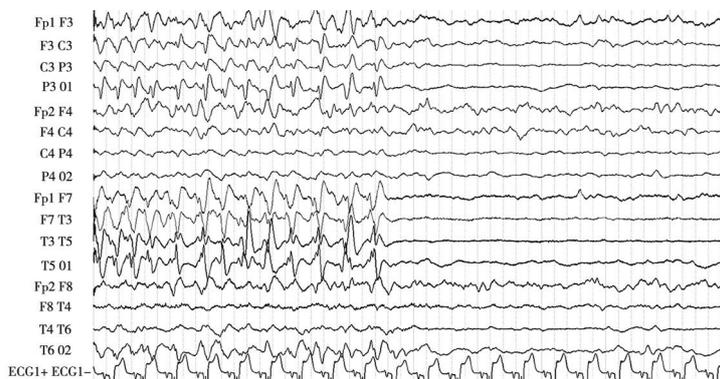


图5 发作后低平



图6 周期性放电[偏侧(右)]



图7 周期性放电(双侧)



图8 爆发抑制

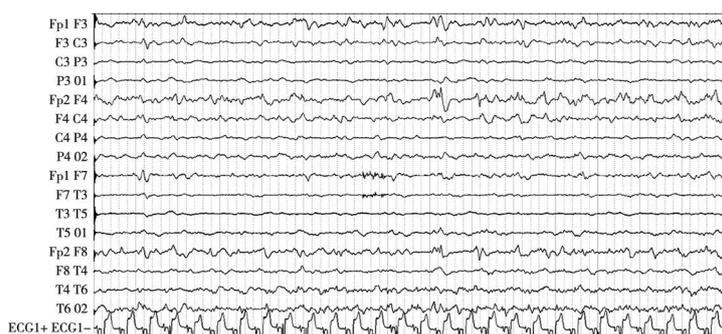


图9 发作间期痫样放电

60例均监测到发作期间EEG而纳入研究。其病因包括脑炎24例、癫痫相关疾病(既往有癫痫病史的患者感染后发热、AEDs血药浓度降低以及其他不明诱因作用下出现SE)的18例、脑血管病5例、缺氧性脑病2例、其他原因11例。与NRSE组(38例)相比, RSE组(22例)患者发作期的EEG模式呈持续性放电的比例更高, 差异具有统计学意义($OR=5.44$, $95\%CI=1.24\sim 23.96$, $P=0.04$)。

2.2 两组患者发作间期EEG特征比较 见表2。60例患者中, EEG呈持续性放电的为10例, 间歇性演变的为50例。与NRSE组(35例)比较, RSE组(15例)患者发作间期EEG呈PDs与痫样放电的比例较高, 差异有统计学意义($OR=29.75$, 4.12 ; $95\%CI=3.19\sim 277.32$, $1.09\sim 15.58$; $P < 0.05$); 而RSE组患者发作后EEG为正常模式的比例较低, 差异具有统计学意义($OR=0.11$, $95\%CI=0.01\sim 0.91$, $P=0.04$)。

3 讨论

SE是神经科急危重症, 即由于中枢神经系统兴奋/抑制失衡, 导致对痫性发作终止机制障碍, 出现异常持续的神经元痫性放电^[9]。针对SE进行持续EEG监测并开展EEG特征的临床价值研究, 具有一定挑战, 目前相关报道甚少。2013年的一项研究提示, 发作间期痫样放电、PDs和(或)非惊厥性SE与癫痫复发独立相关^[10]。在2012年美国神经电生理协会规范重症EEG术语^[7]之后, Alvarez等^[11]报道了持续EEG监测对于SE患者预后的预测价值, 提出背景EEG呈后头部为主的节律波或2期睡眠模式, 较节律性/周期性放电或发作本身的预后预测价值

表1 两组患者发作期EEG特征比较

项目	RSE组(n=22)	NRSE组(n=38)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	34 ± 17	44 ± 22	1.74	0.09
男性(例, %)	13 (59.1)	21 (55.3)	0.08	0.77
头颅影像(例, %)				
阳性	14(63.6)	21(55.3)	0.40	0.53
阴性	8(36.4)	17(44.7)		
发作方式(例, %)				
持续性	7(31.8)	3(7.9)	4.15	0.04
间歇性	15(68.2)	35(92.1)		

表2 两组患者发作间期EEG特征比较(例, %)

项目	RSE组(n=15)	NRSE组(n=35)	χ ² 值	P值
发作后正常	1(6.7)	14(40.0)	4.08	0.04
发作后慢波	5(33.3)	17(48.6)	0.99	0.32
发作后低平	2(13.3)	8(22.8)	0.15	0.70
PDs	7(46.7)	1(2.9)	11.91	< 0.01
爆发抑制	2(13.3)	0(0)	2.00	0.21
痫样放电	11(73.3)	14(40.0)	4.67	0.03

更高。本研究将持续EEG监测应用于SE, 通过发作间期特定EEG模式分析发现, RSE患者持续性电发作、PDs、发作间期痫样放电的比例较高, 而发作后正常的比例较低。

RSE患者EEG呈持续性电发作的比例更高, 可能与SE的发展演变有关。研究者根据EEG特点, 将SE分为5个阶段, 即散在痫性放电、痫性放电呈演变趋势、持续性痫性放电、持续性痫性放电合并平坦波、周期性放电。当大脑皮层呈持续痫性放电时, 提示SE进入中后期阶段。此时, 中枢神经系统兴奋/抑

制调节进一步失衡,即兴奋性氨基酸(谷氨酸等)能神经传递增加,抑制性氨基酸(γ -氨基丁酸等)能神经传递下降^[12];同时,AEDs多药耐药蛋白基因表达,出现对AEDs广泛耐药。Wang等^[13]通过地西洋联合苯巴比妥治疗匹鲁卡品制备的大鼠SE模型发现,EEG表现为孤立性痫性放电的药物干预成功率为100%,而发展至持续痫样放电时,药物干预成功率降至0。由此可见,当EEG出现持续性痫性放电时,提示SE对AEDs的耐受性上升,即演变成为RSE的可能性增大。

本研究中,发作后EEG恢复正常背景节律的共计15例,以NRSE居多(93%),且发作后EEG恢复背景节律的预后均良好,与Alvarez等^[11]报道的后头部节律消失与病死率相关,而恢复正常睡眠纺锤波与预后完全恢复相关的结论是一致的。Jaitly等^[2]对180例SE患者的EEG特征与预后的相关性进行分析,发现SE发作终止后EEG恢复正常与预后良好独立相关,且具备该模式的患者病死率和致残率均为0。本研究结果与上述研究一致,说明发作后EEG正常可能提示中枢神经系统对SE痫性活动的终止能力尚存,容易被AEDs终止,而此时的脑功能损伤尚不严重,预后较好。因此,提倡对SE尽早实施AEDs的治疗干预,逆转SE演变,规避RSE及其严重并发症或后遗症的发生。

PDs即痫样放电(棘波、尖波、棘慢波、尖慢波等),以一定间隔周期性反复出现在一侧或双侧大脑半球。既往研究提示,PDs可能与癫痫发作密切相关^[14],但SE期间PDs的临床意义尚未明确。本研究发现,PDs与初始AEDs疗效不佳有关,RSE患者出现PDs的比例更高。根据SE的EEG分期,PDs为SE终末期。PDs患者AEDs疗效差,可能与SE后期的特殊状态,如中枢的兴奋/抑制调节失衡、AEDs多药耐药蛋白产生等有关。PDs并非仅见于SE终末期,还可见于急性重症脑损伤。脑磁图相干源成像测量研究发现对于影像学上有局灶病灶的PDs患者,病灶周围存在致痫网络,PDs源于受损伤的大脑皮层或者临近区域^[15]。须注意,本研究发现的均为“PDs叠加”^[7],即PDs伴随阵发节律性痫样放电(图6),与痫性发作密切相关。研究发现,持续EEG如呈现波形尖锐、快波叠加或者本身具备较强节律的PDs,其发生痫性发作的概率更高^[7, 14-15]。本研究发现的PDs叠加模式,可能代表大脑皮层的高度兴奋性,应引起高度重视。

2007年美国癫痫协会的一项Meta分析显示,发作间期出现痫样放电的癫痫患者其临床发作复发率(49.5%)明显高于发作间期EEG正常的患者(27.4%)^[16],提示对于慢性癫痫患者非发作期痫样放电可能与皮层异常兴奋性相关。本研究发现GCSE急性期如存在发作间期痫样放电,可能提示皮层高度兴奋性和

异常兴奋点,其对于识别RSE、判定AED药物反应性,具有重要的临床价值。

综上,持续EEG监测是SE诊治过程的有利工具,不同EEG模式对于评估AEDs治疗SE的药物反应性或耐受性具有一定的临床意义,GCSE患者发作间期EEG如出现持续性放电、PDs、发作间期痫样放电,应引起临床的高度重视。由于数量受限,有待于扩大样本量进行其临床意义的再验证。

参 考 文 献

- [1] Nei M, Lee JM, Shanker VL, et al. The EEG and prognosis in status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 1999, 40(2): 157-163.
- [2] Jaitly R, Sgro JA, Towne AR, et al. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study [J]. *J Clin Neurophysiol*, 1997, 14(4): 326-334.
- [3] Kalita J, Misra UK, Patel R. Initial EEG in status epilepticus is helpful in predicting seizure recurrence [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 2006, 46(3): 139-144.
- [4] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 1999, 40(1): 120-122.
- [5] Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 348-355.
- [6] Chen WB, Gao R, Su YY, et al. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(12): 1391-1396.
- [7] Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30(1): 1-27.
- [8] Hirsch LJ. Classification of EEG patterns in patients with impaired consciousness [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 8: 21-24.
- [9] Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus [J]. *Seizure*, 2017, 44: 65-73.
- [10] Tian F, Su Y, Chen W, et al. RSE prediction by EEG patterns in adult GCSE patients [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1/2): 174-182.
- [11] Alvarez V, Drislane FW, Westover MB, et al. Characteristics and role in outcome prediction of continuous EEG after status epilepticus: A prospective observational cohort [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 933-941.
- [12] Wasterlain CG, Liu H, Naylor DE, et al. Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: The receptor trafficking hypothesis revisited [J]. *Epilepsia*, 2009, 50 Suppl 12: 16-18.
- [13] Wang NC, Good LB, Marsh ST, et al. EEG stages predict treatment response in experimental status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 949-952.
- [14] Kalamangalam GP, Slater JD. Periodic Lateralized Epileptiform Discharges and Afterdischarges: Common Dynamic Mechanisms [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2015, 32(4): 331-340.
- [15] Newey CR, Sahota P, Hantus S. Electrographic Features of Lateralized Periodic Discharges Stratify Risk in the Interictal-Ictal Continuum [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(4): 365-369.
- [16] Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2007, 69(21): 1996-2007.

(收稿日期: 2017-06-27)