DOI:10.16016/j.1000-5404.201510181

难治性癫痫患者全面性抽搐发作后全面脑电抑制相关的临床因素研究

周 超,但 炜,王 刚,张兆斯,谢延风,石全红,詹 彦 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[摘要] **目的** 通过分析难治性癫痫患者全面性抽搐发作(generalized convulsive seizures,GCS)的临床和视频脑电图资料,探讨影响发作后全面脑电抑制(postictal generalized EEG suppression,PGES)发生的临床因素。**方法** 回顾性分析于我院神经外科 2010 年 9 月至 2015 年 7 月就诊的 57 例难治性癫痫患者 96 次 GCS 的临床和视频脑电资料。比较 PGES(+)与 PGES(-)患者在性别、年龄、病因、致痫灶部位和 GCS 的发作频率、症状类型、持续时间、觉醒状态、吸氧等方面的差异,探讨影响 PGES 发生的临床因素。**结果** 24 例(42.1%)患者 36 次(37.5%)GCS 后出现 PGES,持续(45.4±38.5)s。颞叶癫痫比颞叶外癫痫 PGES 出现率高(70.6% *vs* 26.7%,$P=0.03$);PGES 的出现率在双侧对称强直伸展型 GCS 中比单纯阵挛型 GCS 和不对称强直型 GCS 高(48.2% *vs* 13.3% *vs* 28.0%,$P=0.02$);在睡眠中发作比清醒中高(47.1% *vs* 26.7%,$P=0.04$);在发作后朦胧静止状态比自由活动状态高(45.6% *vs* 0,$P<0.01$);在发作后早期吸氧比不吸氧低(20.6% *vs* 46.8%,$P=0.01$)。PGES(+)的发作比 PGES(-)的发作平均强直持续时间长[(10.7±6.6) *vs* (7.7±2.1)s,$P=0.03$],而性别、年龄、病因、GCS 发作频率与 PGES 的发生没有关联($P>0.05$)。**结论** 颞叶癫痫、双侧对称强直伸展型 GCS、睡眠中发作和发作后朦胧静止状态更易出现 PGES,而发作后早期吸氧可降低 PGES 的发生。

[关键词] 癫痫;发作;脑电抑制;影响因素
[中图法分类号] R181.32;R741.044;R742.1 [文献标志码] A

Clinical factors associated with postictal generalized EEG suppression after generalized convulsive seizures in patient with refractory epilepsy

Zhou Chao, Dan Wei, Wang Gang, Zhang Zhaosi, Xie Yanfeng, Shi Quanhong, Zhan Yan (Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical factors associated with postictal generalized EEG suppression (PGES) after generalized convulsive seizures (GCS) through analyzing clinical and video-electroencephalography (VEEG) data in patients with refractory epilepsy. **Methods** The clinical data and VEEG records of 96 GCS in 57 patients, who were monitored in our neurosurgery department from September 2010 to July 2015, were retrospectively reviewed. Differences of sex, age, aetiology, seizure focus, seizure frequency, seizure type of semiology, seizure duration, stage of wakefulness, and administration of oxygen between patients with PGES and patients without PGES were systematically analyzed. Enumeration data were assessed by *Chi* square test and measurement data were assessed by Mann-Whitney U test. **Results** PGES was observed in 36 (37.5%) patients and 24 (42.1%) GCSs. The duration of PGES was 45.4±38.5 s. The incidence of PGES in the temporal lobe epilepsy was higher than that outside the temporal lobe epilepsy (70.6% *vs* 26.7%, $P=0.03$). The incidence of PGES in tonic-clonic GCS with bilateral and symmetric tonic arm extension was higher than that in clonic GCS without tonic arm extension or flexion and that in GCS

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2012-1-008);国家临床重点专科建设项目[财社(2011)170 号]
[通信作者] 但 炜,E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160126.1536.027.html(2016-01-26)

with unilateral or asymmetric tonic arm extension or flexion (48.2% *vs* 13.3% *vs* 28.0%, $P=0.02$). The incidence of PGES in GCS during asleep period was higher than that during awake period (47.1% *vs* 26.7%, $P=0.04$). The incidence of PGES in unconsciousness or motionlessness was higher than that in consciousness or free movement at seizure ends (45.6% *vs* 0, $P<0.01$). The incidence of PGES after early administration of oxygen was lower than that not giving oxygen at seizure onset. (20.6% *vs* 46.8%, $P=0.01$). The mean duration of tonic phase of GCS with PGES was higher than that without PGES (10.7 ± 6.6, *vs* 7.7 ± 2.1 s, $P=0.03$). No statistical difference was observed in the other variables such as sex, age, aetiology and seizure frequency. **Conclusion** The incidence of PGES is more frequent in the temporal lobe epilepsy, tonic-clonic GCS with bilateral and symmetric tonic arm extension, GCS during asleep period, and unconsciousness or motionlessness at seizure ends. Early administration of oxygen can prevent the incidence of PGES.

[**Key words**] epilepsy; seizures; postictal generalized EEG suppression; influential factors

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008) and the National Clinical Key-discipline Construction Program of China (2011-170). Corresponding author: Dan Wei, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

癫痫发作后全面脑电抑制(postictal generalized EEG suppression, PGES)是指癫痫发作后全面脑电活动缺失,常出现在全面性抽搐发作(generalized convulsive seizures,GCS)之后,与癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)关系密切[1-2]。PGES 发生机制尚不清楚,有研究报道关于 PGES 发生的危险因素,如 GCS 的发作频率、持续时间等[3-5],但其结论仍存在争议。本研究拟通过分析难治性癫痫患者临床及癫痫发作期视频脑电图资料,从个人特征和癫痫发作特点探讨影响 PGES 的临床相关因素,分析其可能的机制,以指导临床更好地评估和预防 SUDEP 的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2010 年 9 月至 2015 年 7 月于重庆医科大学附属第一医院神经外科就诊的癫痫患者资料。纳入标准:①根据国际抗癫痫联盟共识,符合难治性癫痫诊断;②行长程视频脑电监测期间至少记录到 1 次 GCS;③临床、视频、脑电资料完整。排除标准:①糖尿病、肝性脑病、败血症等全身性疾病继发的颅内病变及颅内感染;②脑电检查近期服用镇静药。共筛选出 57 例患者 96 次 GCS 纳入研究。其中男性 32 例,女性 25 例。年龄 11~63(24.8±12.1)岁,首次癫痫发作年龄 4~63(15.5±14.4)岁,病程 1~29(8.9±7.7)年。病因类型:外伤性 15 例(明确头颅外伤史),脑组织结构损害 29 例(头颅 MRI、CT 等影像学检查阳性),特发性 13 例;致痫灶部位:颞叶 17 例,额叶 10 例,枕叶 3 例,顶叶 2 例,不能定位 24 例。发作类型:全面强直-阵挛性发作 62 次,全面强直发作 19 次,全面阵挛发作 15 次。

1.2 脑电数据采集

视频脑电资料采集使用美国 NicoletOne 视频脑电检测系统,电极按估计国际 10-20 系统放置。采用单极导联记录,根据需要加用蝶骨电极。脑电图分析参数设置:1.0~30 Hz,走纸速度 30 mm/s,灵敏度 10 μV/mm。

1.3 临床特点识别

PGES 定义采用 Lhatoo 等[1]提出的标准,即发作结束后 30 s 内出现的全脑头皮脑电振幅低于 10 μV,且持续时间 >20 s,排除肌肉、活动、呼吸及电极伪迹干扰。

发作各期起始时间标准:强直期起始时间为上肢剧烈伸展或屈曲后,强直姿势维持在固定位置;双侧肢体节律性震颤为强直期结束和阵挛期开始。

GCS 分型,根据 GCS 发作的症状特点将 GCS 分为以下 3 型[6-7]:GCS Ⅰ型,双侧对称性强直伸展型 GCS,发作起始后双上肢对称强直伸展,随后四肢阵挛抽搐。GCSⅡ型,单纯阵挛型 GCS,双侧对称四肢阵挛抽搐不伴强直伸展或屈曲。GCSⅢ型,不对称性强直阵挛型 GCS,不对称双上臂强直伸展(例如一侧上臂先于另一侧伸展 >5 s);或者单侧上肢强直伸展伴对称肢体强直屈曲;或者双上肢强直屈曲;或者单侧上肢强直伸展,随后四肢对称性阵挛抽搐。

1.4 分组

根据 PGES 有、无将患者或发作分为 PGES(+)组和 PGES(-)组,比较患者年龄、癫痫发作的起病年龄、病程时间和每次发作的持续时间,包括强直时间、阵挛时间、发作总持续时间的差异;根据患者个人特征:性别、病因(外伤性/脑组织结构病损性/特发性)、致痫灶部位(颞叶/颞叶外)、GCS 发作频率(此次入院前,>1 次/d,<1 次/d,>1 次/周,<1 次/周)和 GCS 发作特点:发作前觉醒状态(清醒/睡眠)、GCS 类型

(Ⅰ型/Ⅱ型/Ⅲ型)、发作早期吸氧(是/否,发作后立刻给予吸氧、吸痰防止窒息为早期吸氧)、发作后意识状态(朦胧静止/清醒活动)比较 PGES 发生情况。所有 VEEG 资料分析由两位长期从事神经电生理工作的专业人员结合脑电图及视频单独判断,若存在争议,则共同讨论决定。

1.5　统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对计数资料行 χ^2 检验,对计量资料行 Mann-Whitney U 检验。检验水平设置为 0.05。

2　结果

2.1　PGES 出现情况

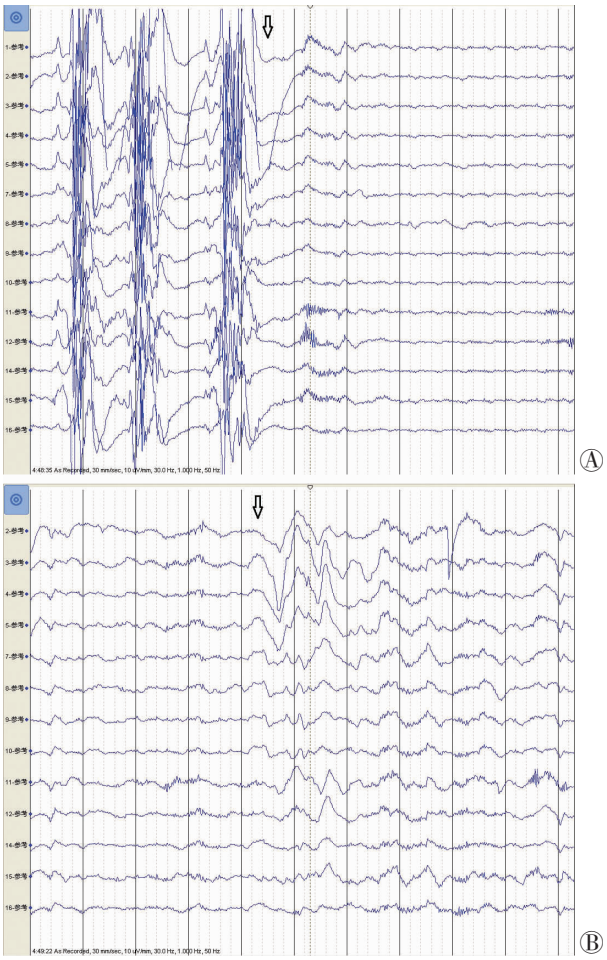
共计 24 例(42.1%)患者 36 次(37.5%)GCS 后出现 PGES 现象,持续时间 22 ~ 140(45.4 ± 38.5)s,PGES 结束后均以全面性慢波、局灶性慢波或间歇性放电形式恢复。图 1 为 1 例症状性癫痫患者 GCS 后出现 PGES。

2.2　PGES 与个人因素的关系

影响 PGES 发生的个人因素中,致痫灶部位差异具有统计学意义,即颞叶癫痫 PGES 出现率高于颞叶外癫痫($P=0.03$,$r=0.44$,$OR=6.60$, 95% CI:1.40 ~ 31.05)。其余变量性别、年龄、起病年龄、病程、病因类型、癫痫发作频率差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.3　PGES 与 GCS 发作因素的关系

影响 PGES 发生的发作因素中,GCS 类型、发作前觉醒状态、发作后意识状态、发作后早期吸氧、强直期持续时间差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$,表 2):不同类型 GCS 发作 PGES 出现率不同($\chi^2=7.44$,$P=0.02$);PGES 出现率在睡眠时发作高于清醒时发作($\chi^2=4.24$,$P=0.04$,$r=0.21$,$OR=2.44$, 95% CI: 1.04 ~ 5.78),发作后朦胧静止状态高于发作后即刻清醒活动状态($\chi^2=12.40$,$P<0.01$,$r=0.36$,$OR=0.54$,95% CI:0.45 ~ 0.67),发作后早期吸氧低于不吸氧($\chi^2=6.42$,$P=0.01$,$r=-0.26$,$OR=0.30$,95% CI:0.11 ~ 0.78);PGES(+)的发作比 PGES(-)的发作平均强直时间长($P=0.03$)。其余变量如阵挛持续时间、发作总持续时间差异无统计学意义($P>0.05$)。



A:阵挛结束后突发 PGES(↑);B:PGES 持续 47 s 后波幅逐渐升高,以慢波形式恢复(↑)

图 1　1 例 GCS 后出现 PGES 的患者脑电图表现

表 1　PGES 发生与个人因素的关系

组别	患者总数[例(%)]	性别[例(%)]		年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	起病年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	病程(年,$\bar{x}\pm s$)
		男性	女性			
PGES(+)	24(42.1)	14(43.8)	10(40.0)	23.8 ± 9.5	15.00 ± 10.10	7.8 ± 9.3
PGES(-)	33(57.9)	18(56.2)	15(60.0)	25.5 ± 14.1	15.73 ± 17.0	9.8 ± 6.5
P 值		0.78		1.00	0.27	0.35

组别	病因[例(%)]			癫痫发作频率[例(%)]			致痫灶部位[a][例(%)]	
	外伤性	脑组织结构病损性	特发性	>1 次/d	<1 次/d、>1 次/周	<1 次/周	颞叶	颞叶外
PGES(+)	8(53.3)	12(41.4)	4(30.8)	3(42.9)	11(50.0)	10(35.7)	12(70.6)	4(26.7)
PGES(-)	7(46.7)	17(58.6)	9(69.2)	4(57.1)	11(50.0)	18(64.3)	5(29.4)	11(73.3)
P 值	0.48			0.62			0.03	

a:57 例中有 32 例患者能确定致痫灶部位,采用 Fisher 精确概率法进行统计学分析

表 2 PGES 与 GCS 发作因素的关系

组别	总发作次数[例(%)]	GCS 类型[例(%)]			发作前觉醒状态[例(%)]		发作后意识状态[例(%)]		早期吸氧[例(%)]		强直时间($s,\bar{x}\pm s$)	阵挛时间($s,\bar{x}\pm s$)	总发作时间($s,\bar{x}\pm s$)
		Ⅰ型	Ⅱ型	Ⅲ型	睡眠	清醒	朦胧静止	清醒活动	无	有			
PGES(+)	36(37.5)	27(48.2)	2(13.3)	7(28.0)	24(47.1)	12(26.7)	36(45.6)	0(0.0)	29(46.8)	7(20.6)	10.7±6.6	41.8±36.9	81.9±31.1
PGES(−)	60(62.5)	29(51.8)	13(86.7)	18(72.0)	27(52.9)	33(73.3)	43(54.4)	17(100.0)	33(53.2)	27(79.4)	7.7±2.1	34.0±20.5	80.3±25.8
P 值		0.02			0.04		<0.01		0.01		0.03	0.78	0.68

3 讨论

SUDEP 是指癫痫患者出现的一种非创伤性、非溺水、非癫痫持续状态且尸检确定无引起死亡确切病因的突然的意外死亡,是癫痫患者最严重的并发症之一[8],在难治性癫痫患者中年发病率达到 3‰~9‰[9]。PGES 的发生与 SUDEP 关系密切,一项多中心合作研究报道,在其癫痫中心监测中发生 SUDEP 病例均出现 PGES 现象[2]。本研究回顾分析我院神经外科行长程视频脑电检测的难治性癫痫患者临床和发作视频脑电资料发现:24 例(42.1%)患者和 36 次(37.5%) GCS 发作后出现 PGES,通常在阵挛结束后突然出现,持续数十秒后以局灶性慢波、全面性慢波或间歇性放电形式恢复;颞叶癫痫、双侧对称强直伸展型 GCS、睡眠中发作、长时间强直和发作后朦胧静止状态时 PGES 出现率较高;而发作后早期吸氧的患者 PGES 的发生率较低。

本研究所纳入的难治性癫痫患者致痫灶的定位,是通过头颅 CT、MRI 等影像学检查,结合发作间期和发作前期脑电及症状学特点综合判定的,部分还结合了手术预后结果,致痫灶定位可靠。从结果 2.2 可见:在探讨 PGES 的发生与个人因素的关系中,致痫灶部位差异有统计学意义,颞叶癫痫比颞叶外癫痫患者 PGES 发生率高(70.6% *vs* 26.7%,$P=0.03$)。Englot 等[10]报道颞叶癫痫患者发作后更容易出现全面皮层抑制,从而导致发作后静止不动、意识朦胧或昏迷。本研究结果表明:所有出现 PGES 的 GCS 发作后患者均出现意识朦胧静止不动。据此,我们推测 PGES 形成可能和大脑抑制性神经网络活动有关,Lhatoo 等[1]和 Lamberts 等[5]的研究也支持这一观点。进一步观察还发现:睡眠中比清醒时的发作 PGES 出现率更高(47.1% *vs* 26.7%,$\chi^2=4.24$, $P=0.04$)。Steriade 等[11]报道睡眠可激活抑制性网络,这或许是 PGES 多发的原因之一。

一般认为 GCS 具有统一的表现形式,但 Jobst 等[6]和 Alexandre 等[7]表明 GCS 可根据不同症状表现区分为不同的临床类型:双侧对称性强直伸展型(Ⅰ型)、单纯阵挛型(Ⅱ型)、不对称性强直阵挛型(Ⅲ型)。本研究结果显示 PGES 的出现与 GCS 临床类型相关($P=0.02$)。GCS Ⅰ型中 PGES 出现率显著高于 GCS Ⅱ型(48.2% *vs* 13.3%,$\chi^2=5.96$,$P<0.017$,$r=0.29$,$OR=6.05$,95% *CI*:1.25~29.33),差异有统计学意义(Bonferroni 校正检验水平 $\alpha'=0.05/3=0.017$)。虽然 GCS Ⅰ型中 PGES 出现率高于 GCS Ⅲ型(48.2% *vs* 28.0%,$\chi^2=2.90$,$P>0.017$),GCS Ⅲ型高于 GCS Ⅱ型(28.0% *vs* 13.3%,$\chi^2=1.16$,$P>0.017$),但差异无统计学意义。这可能是由于 GCS Ⅰ型严格的纳入标准和视频分析的局限,如患者发作前处于侧卧位或卧位,这使得 GCS Ⅲ型或 GCS Ⅱ型中可能混有部分 GCS Ⅰ型。Jobst 等[6]报道不同的临床发作类型可能是由不同的电传导旁路的表现,我们推测 GCS Ⅰ型这种类似去大脑强直症状可能是由于脑干组织受影响,引起皮质-皮质下激活旁路中断,从而更容易出现全脑脑电活动压低的抑制状态。相反,GCS Ⅱ型和Ⅲ型所表现的不对称强直或阵挛症状则可能是由于双侧运动神经元和前运动神经元皮层受影响所致。

本研究结果显示强直时间长的发作,PGES 出现率更高[(10.7±6.6)s *vs* (7.7±2.1)s,$P=0.03$]。长时间强直发作可能使位于脑干的呼吸中枢抑制[12],引起大脑缺氧。Tao 等[4]研究认为长时间强直发作是 PGES 发生的独立危险因素,而 Lamberts 等[5]的研究却报道强直发作与 PGES 关系阴性结果。分析其纳入研究的数据发现:前者的研究中 18.5% 的癫痫发作缺乏强直期,即本研究所描述的 GCS Ⅱ型;后者的研究中全部发作均有强直发作,即本研究所描述的 GCS Ⅰ型或Ⅲ型。因此,我们推测这种差异更可能是由于不同研究之间 GCS 类型构成不同所引起,而且本研究所观察到的 GCS Ⅰ型发作 PGES 出现率更高这一结果也支持这种假设。

本研究结果显示:发作起始后早期吸氧的患者 PGES 发生率显著低于不吸氧的患者(20.6% *vs* 46.8%,$\chi^2=6.42$, $P=0.01$)。这与之前报道的 PGES 与发作前低氧血症的持续时间和严重程度相关[13-14]的结果一致,并且有研究报道:在癫痫监测中心所有发

生 SUDEP 的患者中都观察到了 PGES 伴随中枢性窒息现象[1]。尽管本研究中视频脑电监测的患者并未常规做血氧饱和监测,但我们观察到的早期吸氧可以显著降低 PGES 发生,可能提示 PGES 与低氧血症相关联。结合之前的研究[13-14],本研究认为 GCS 发作后严重的低氧血症可能是引起 PGES 发生的原因之一,发作后早期吸氧可减少 PGES 发生,降低 PGES 风险。

综上所述,本研究发现颞叶癫痫、双侧对称强直伸展型 GCS、睡眠中发作和发作后朦胧静止状态更易出现 PGES,而发作后早期吸氧可降低 PGES 的发生。临床上我们建议 GCS 发生时应尽早给予系统的吸氧护理,进行氧饱和检测,降低 SUDEP 风险。

参考文献:

[1] Lhatoo S D, Faulkner H J, Dembny K, *et al*. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy [J]. Ann Neurol, 2010, 68(6): 787-796. DOI: 10.1002/ana.22101

[2] Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo S D, *et al*. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 966-977. DOI: 10.1016/ S1474-4422(13)70214-X

[3] Moseley B D, DeGiorgio C M. The SUDEP Risk Inventory: Association with postictal generalized EEG suppression[J]. Epilepsy Res, 2015, 117: 82-84. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.006

[4] Tao J X, Yung I, Lee A, *et al*. Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression[J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 858-865. DOI: 10.1111/epi.12094

[5] Lamberts R J, Gaitatzis A, Sander J W, *et al*. Postictal generalized EEG suppression: an inconsistent finding in people with multiple seizures[J]. Neurology, 2013, 81(14): 1252-1256. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cbeb

[6] Jobst B C, Williamson P D, Neuschwander T B, *et al*. Secondarily generalized seizures in mesial temporal epilepsy: clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle[J]. Epilepsia, 2001, 42(10): 1279-1287.

[7] Alexandre V, Mercedes B, Valton L, *et al*. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures[J]. Neurology, 2015, 85(18): 1598-1603. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001949

[8] Nashef L, So E L, Ryvlin P, *et al*. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy[J]. Epilepsia, 2012, 53(2): 227-233. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x

[9] Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, *et al*. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors [J]. Epilepsia, 2005, 46(Suppl 11): 54-61.

[10] Englot D J, Yang L, Hamid H, *et al*. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity [J]. Brain, 2010, 133(Pt 12): 3764-3777. DOI: 10.1093/brain/awq316

[11] Steriade M, McCormick D A, Sejnowski T J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain[J]. Science, 1993, 262(5134): 679-685.

[12] Luders H O, Lhatoo S D. Textbook of epilepsy surgery: Secondary generalized tonic-clonic seizures[M]. United Kingdom: Informa Healthcare, 2008: 492-500.

[13] Moseley B D, So E, Wirrell E C, *et al*. Characteristics of postictal generalized EEG suppression in children[J]. Epilepsy Res, 2013, 106(1/2): 123-127. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.007

[14] Seyal M, Hardin K A, Bateman L M. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea[J]. Epilepsia, 2012, 53(5): 825-831. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03443.x

(收稿:2015-10-30;修回:2015-12-21)

(编辑 王小寒)