

Progress in the Diagnosis and Treatment of Non-Convulsive Status Epilepticus

Chanchan Miao, Xuejun Gao

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: yadxmcc@sina.com, gaouxuejun2001@sina.com

Received: May 23rd, 2019; accepted: Jun. 5th, 2019; published: Jun. 12th, 2019

Abstract

Non-convulsive status epilepticus (NCSE) was initially reported in patients with chronic seizures, but it has also been found to have increased frequency in other groups of patients, especially in critically ill patients. NCSE refers to large non-convulsive clinical symptoms caused by persistent EEG attacks, usually defined as >30 minutes. It is now recommended that the standard duration be reduced from 30 minutes to 5 minutes. In addition, it is not clear how much does electroencephalogram (EEG) electrical activity affect clinical damage or persistent neuronal injury. The diagnosis and treatment of NCE are not simple, depending on many factors, including clinical background, etiology, the results of EEG and the clinical status of the patients. In this paper, the research progress in the diagnosis and treatment of NCSE at home and abroad in recent years is reviewed.

Keywords

Non-Convulsive Epilepsy, Status Epilepticus, Clinical Characteristics, Antiepileptic Therapy

非惊厥性癫痫持续状态诊断治疗方面的研究进展

苗婵婵, 高学军

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: yadxmcc@sina.com, gaouxuejun2001@sina.com

收稿日期: 2019年5月23日; 录用日期: 2019年6月5日; 发布日期: 2019年6月12日

摘要

非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)最初是在慢性癫痫患者中报道的,但目前发现在其他患者的群体中出现的

频率也有所增加, 尤其是在危重患者中。NCSE是指持续性脑电发作导致大非惊厥性临床症状, 通常定义为> 30分钟。目前建议将持续时间的标准从30分钟缩短为5分钟。此外, 有一点并不是很清楚, 即脑电图上的电活动对临床损害或持续性的神经元损伤的影响程度如何。NSCE的诊断和治疗并不简单, 取决于很多因素, 包括临床背景、病因、EEG的结果和患者的临床状况。本文就近年来国内外对NCSE的诊断与治疗方面的研究进展进行综述。

关键词

非惊厥性癫痫, 癫痫持续状态, 临床特征, 抗癫痫治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. NCSE 的病因

NCSE 的病因复杂多样, 包括: 颞叶内侧硬化、结构性 - 代谢性病因(如皮质发育畸形、肿瘤、头部外伤、脑卒中)、多种遗传性局灶性癫痫。危重患者多继发于基础疾病: 包括蛛网膜下腔出血、癫痫、中枢神经系统感染、脑肿瘤、缺血性或出血性脑卒中、创伤性脑损伤、低氧/缺氧、以及中毒性 - 代谢性紊乱(包括脓毒症) [1] [2]。

2. NCSE 的分类及临床表现

2015 年 ILAE 癫痫分类标准将 NCSE 分为全面性 NCSE 和部分性 NCSE [3]。

1) 全身性 NCSE: 典型失神癫痫持续状态(absence status epilepticus, ASE)及非典型失神癫痫持续状态(atypical absence status epilepticus, AASE)。临床上以不同程度的意识模糊及精神行为迟缓为主要特征, 但通常没有昏迷, 部分患者可能出现自动症、微小惊厥发作(口周及眼肌痉挛)、自主神经症状等, 病程可持续数天。典型的 ASE 的 EEG 脑电图模式呈双侧同步棘-慢波放电, 频率为 2.5 Hz~5 Hz, 与典型的 ASE 相比, 其棘 - 慢波放电模式的频率较低, 约 1 Hz~2.5 Hz。

2) 部分性 NCSE: 又分为单纯部分性癫痫持续状态(Simple partial status epilepticus, ASE)、复杂部分性癫痫持续状态(Complex partial status epilepticus, CPSE)、微小发作癫痫持续状态(Subtle status epilepticus, SSE)。症状主要取决于脑部异常放电的部位, 可伴不同类型精神症状, SPSE 多无意识障碍, CPSE 常有意识受损或发作后意识模糊。SSE 主要指病情进展治疗无效的 CSE, 在明显的惊厥发作后, 患者出现持续微小的节律性抽搐, 以面部、口周、肢体远端肌肉抽搐为著, 且存在不同程度的意识障碍[4]。

此外还有边界状态和危重患者, 在一些临床情况下, EEG 中存在持续性部分性或全面性痫样放电的证据, 但人们无法理解 EEG 结果与临床表现的相关性, 或专家对这种相关性的意见并不一致, 称为边界状态。在没有任何临床癫痫发作活动的昏迷患者中, 约 8%~20%的患者监测期间的 EEG 发现与 NCSE 一致[5]。

3. NCSE 的诊断

NCSE 的诊断应以临床表现与脑电图检查相结合, 由于临床表现多样且不典型, 发作期 EEG 无特定模式, 至今仍然没有统一的诊断标准[6], 2013 年 ILAE 制定 Salzburg 协议[7], 指出 NCSE 患者 EEG 应符合以下标准: 癫痫样放电(棘波、多棘波、尖波、尖慢复合波) > 2.5 Hz, 或 < 2.5 Hz, 或节律性电活动(>0.5

Hz)。并有以下情况之一: ① 静脉使用抗癫痫药后 EEG 和临床症状改善; ② 上述 EEG 改变伴微小发作; ③ 典型的演变过程, 发作次数增加或发作类型改变。之后在 2015 年 ILAE 对 Salzburg 协议进行修订[3] 提出在诊断 NCSE 时要将脑电图与临床症状紧密结合, 更好的指导临床治疗。成人和儿童患者 NCSE 病因往往不同, 因此 EEG 表现形式大多有差异, 成人 NCSE 患者 EEG 可表现为局灶性或广泛性棘波、棘慢波、节律性慢波及周期性一侧性癫痫样放电(periodic lateralized epileptiform discharges, PLED)、广泛性周期性癫痫样放电(generalized periodic epileptic discharges, GPED)和三相波等, 异常放电可为频繁或持续性发放[8] [9]。由于 NCSE 的临床症状和体征多变且缺乏特异性, 根据有关专家报道, 述者认为在这些情况下, 应考虑常规考虑进行 EEG 检查:

1) 对于全面性惊厥性 SE 的患者, 通常预期其在癫痫发作的运动症状消失后逐渐清醒。如果患者的运动症状终止 10 分钟后意识水平还没有改善, 或惊厥停止后 30~60 分钟患者的精神状态仍然异常, 必须考虑 NSCE, 建议尽快行 EEG 检查。NCSE 也可出现在一次短暂的惊厥发作后[10]。

2) 对于意识混沌或昏迷的危重患者, NCSE 的诊断具有挑战性, 因为临床表现较为隐匿或存在轻微的肢体、面部或眼球的肌阵挛性运动, 而且因为患者的基础内科疾病或神经系统疾病似乎足以解释意识障碍的原因导致掩盖了 NCSE。实际上, 在危重患者中记录到的癫痫发作中, 约 75%通过临床表现并未发现, 只能通过 EEG 得到诊断[11]。

此外, 我们还可以借助实验室检查, 如催乳素在痫性发作后 10 min~20 min 达高峰, 60 min 后恢复到基线水平, 在临床中怀疑 1 是癫痫建议立刻抽血送检, 特别是 10 min~20 min 内有助于鉴别是全面强直阵挛发作、复杂部分性发作和心因性非痫性疾病; 神经元特异性烯醇化酶可作为癫痫后脑损伤的严重程度, 可进行预后的评估和指导用药; 还有癫痫患者脑脊液中的凝胶蛋白, 发作后其发生明显的变化, 与癫痫的持续时间有关[12]。

然而在临床中, 除了 EEG、实验室检查, 还需要影像学协助定位诊断, 如 MRS, 特别是 1H-MRS 最为常用。癫痫患者的主要病理改变是神经元细胞数减少伴功能紊乱和神经胶质细胞的增生, 1H-MRS 的表现与病理学相关, MRS 表现为 NAA 减少、Cho、Cr 和 MI 增加, NAA/(Cr + Cho)比值降低, 后者被称为定量诊断癫痫的敏感指标之一[13]。总之, 结合以上检查希望能尽快协助 NCSE 的诊断, 更好的指导临床治疗。

4. NCSE 的治疗

关于 NCSE 的治疗尚无统一的标准, 大多是建立在有限的临床经验和专家的意见上。但是与 GCSE 相比, 治疗上相对保守(主要是麻醉药品的选择上), 避免诱导或延长患者昏迷和和气管插管的时间。治疗的首要目标是在最短的时间内识别 NCSE, 并迅速终止癫痫的发作, 减少不可逆的脑损伤。

1) 快速评估和支持治疗: 对患者进行快速的神经系统检查, 以明确癫痫持续状态的类型, 如有可能还应明确病因。尽早的关注呼吸和循环, 必要时予以吸氧和机械通气。

2) 初始药物治疗: NCSE 是一种更异质性的疾病, 一旦拟诊 NCSE, 应根据基础疾病的病况以及患者的个体状况进行个体化治疗。治疗时把握多的剂量, 目前尚无统一的标准, 需要大量的临床实践。根据 2015 ILAE 的治疗建议[4], 苯二氮卓类是最常用的一线抗癫痫药, 可使用安定 5 mg~10 mg 静脉缓推(最大 5mg/分钟), 必要时可追加 20 mg (总量小于 200 mg)。也可使用劳拉西泮 4 mg~8 mg 静脉推注或氯硝安定 1 mg 静脉推注。在无静脉通路情况下, 可使用咪达唑仑 10 mg 肌注(老年或体重 < 50 kg 使用 5 mg), 必要时 10 分钟后可重复一次; 或安定 10 mg 纳肛(老年或体重 < 50 kg 者使用 5 mg), 必要时 10 分钟后可重复一次。但还研究表明丙戊酸盐可能是一种更好的选择[14]; 左乙拉西坦可能是另一种安全的药物, 但其疗效可能差[15]。患者对拉科酰胺的耐受性通常良好, 并且似乎有效, 但相关资料非常有限[16]。如果

NCSE 持续存在, 应重复给予劳拉西泮(0.1 mg/kg)和无镇静作用的静脉内 AED (如 5 mgPE/kg~10 mgPE/kg 的磷苯妥英, 最大累积剂量可达 30 mgPE/kg)。

3) 难治性癫痫: 给予两种或更多中治疗剂量的 AEDs, 但 SE 仍然持续存在, 需使用戊巴比妥钠、咪唑安定、异丙酚、硫喷妥钠等药物。推荐剂量为: 丙泊酚 2 mg/kg 缓慢静脉推注或滴注, 然后按 5 mg/kg·h~10 mg/kg·h 持续滴注, 根据癫痫波被抑制情况减量至 1 mg/kg·h~3 mg/kg·h; 硫喷妥钠 100 mg~200 mg 滴注 20 分钟后加 50 mg 静脉缓慢推注 q 2~3 分, 然后以 3 mg/kg·h~5 mg/kg·h 滴注以维持。不论采用何种药物, 在癫痫波发放控制至少 12 h 后才可缓慢减少药物剂量。如再次发现癫痫波发放, 则需要重新用麻醉剂。治疗过程中需进行持续脑电监测[17]。

4) Super-RSE 的治疗: 超级难治性癫痫, 目前仍处于临床探索阶段, 多为小规模的回溯性观察性研究, 可能有效的手段包括: 胺碘酮麻醉、吸入性麻醉、电休克、免疫调节、低温、外科手术、经颅磁刺激和生酮饮食等[18]。

5. 总结和展望

对于 SCE 的诊断和治疗均有相关的指南可供参考, 但 NCSE 因无惊厥发作且临床表现复杂隐秘, 常被漏诊或误诊, 延误治疗可能导致不可逆性脑损伤[19]。目前许多学者提出了不同的 NCSE 的诊断标准, 但均缺乏循证医学的证据, 诊断的准确性以及可靠性均不明确, 因此, ① 制定统一的 NCSE 的诊断标准是未来的挑战, 需要开展更多的多中心、前瞻性的 RCT 研究总结出针对 NCSE 治疗的标准, 以供临床医生治疗参考。② 总结出应积极进行抗癫痫治疗的临床病例以及脑电图表现形式及相关的检查, 以免错过治疗的最佳时间和过度治疗。③ 期望研究出不仅仅能控制痫性发作的药物, 且能靶向阻止疾病的进展从而终止癫痫发作的药物。随着临床医师的不断实践以及新药在临床试验中的开展, 相信 NCSE 会在治疗上得到质的飞越。

参考文献

- [1] Oddo, M., Garrea, E., Claassen, J., *et al.* (2009) Continuous Electroencephalography in the Medical Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine*, **37**, 2051-2056. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00604>
- [2] Kurtz, P., Gaspard, N., Wahl, A.S., *et al.* (2014) Continuous Electroencephalography in the Surgical Intensive Care Unit. *Intensive Care Medicine*, **40**, 228-234. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3149-8>
- [3] Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., *et al.* (2015) A Definition and Classification of Status Epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, **56**, 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- [4] Maganti, R., Gerber, P., Drees, C. and Chung, S. (2007) Nonconvulsive Status Epilepticus. *Epilepsy and Behavior*, **12**, 572-586. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.002>
- [5] Payne, E.T., Zhao, X.Y., Frndova, H., *et al.* (2014) Seizure Burden Is Independently Associated with Short Term Outcome in Critically Ill Children. *Brain*, **137**, 1429-1438. <https://doi.org/10.1093/brain/awu042>
- [6] Tu, T.M., Loh, N.K. and Tan, N.C. (2013) Clinical Risk Factors for Nonconvulsive Status Epilepticus during Emergent Electroencephalogram. *Seizure*, **22**, 794-797. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.019>
- [7] Beniczky, S., Hirsch, L.J., Kaplan, P.W., *et al.* (2013) Unified EEG Terminology and Criteria for Nonconvulsive Status Epilepticus. *Epilepsia*, **54**, 28-29. <https://doi.org/10.1111/epi.12270>
- [8] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 301-302.
- [9] Caseiato, S., Morano, A., Fattouch, J., *et al.* (2017) Ictal Pain in Focal Non-Convulsive Status Epilepticus. *Practical Neurology*, **17**, 400-402. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001623>
- [10] Shahwan, A., Bailey, C., Shekerdemian, L. and Harvey, A.S. (2010) The Prevalence of Seizures in Comatose Children in the Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Video-EEG Study. *Epilepsia*, **51**, 1198-1204. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02517.x>
- [11] Kennedy, J.D. and Gerard, E.E. (2012) Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **12**, 419-428. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0289-0>

- [12] 王学峰. 神经系统发作性疾病与癫痫[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 30-33.
- [13] 中国抗癫痫协会. 临床诊治指南癫痫病分册[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 95.
- [14] Yasiry, Z. and Shoron, S.D. (2014) The Relative Effectiveness of Five Antiepileptic Drugs in Treatment of Benzodiazepine Resistant Convulsive Status Eplilepticus: A Meta-Analysis of Published Studies. *Seizure*, **23**, 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.12.007>
- [15] Alvarez, V., Janeul, J.M., Burnand, B. and Rossetti, A.O. (2011) Second-Line Status Epilepticus Treatment: Comparison of Phenytoin, Valproate, and Levetiracetam. *Epilepsia*, **52**, 1292-1296. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x>
- [16] Hofler, J. and Trinka, E. (2013) Lacosamide as a New Treatment Option in Status Epilepticus. *Epilepsia*, **54**, 393-404. <https://doi.org/10.1111/epi.12058>
- [17] 孙一睿, 胡锦涛, 周良辅. 非惊厥性癫痫的诊断和治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 299-302.
- [18] Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., *et al.* (2016) Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, **16**, 48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
- [19] Holtkamp, M. and Meierkord, H. (2011) Nonconvulsive Status Epilepticus: A Diagnostic and Therapeutic Challenge in the Intensive Care Setting. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **4**, 169-181. <https://doi.org/10.1177/1756285611403826>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-5788, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ijpn@hanspub.org