

连续脑电图监测在神经重症患者中的应用*

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 杨华俊 王越 孔朝红 刘丽萍 王群*, 北京 100050

关键词 连续脑电图; 神经重症; 脑功能; 癫痫; 脑损伤

中图分类号 R741.044

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180302

脑电图(electroencephalogram, EEG)是从颅外头皮或颅内记录到的局部神经元电活动的总和^[1]。由于脑电图是一种随时间变化的随机信号,因此即使脑内持续存在器质性病变,脑电图的异常也会因为时间和患者所处的状态不同而出现不同的改变。而应用连续脑电图监测(continuous EEG monitoring, CEEG)可将连续记录时间增加至至少 24 h,因此可以检测到常规脑电图较少能够捕捉到的阵发性异常^[1]。由于动态脑电图,尤其是在健侧包含了清醒期、各种活动状态下的脑波图形及睡眠脑电图形,以及干扰伪差等,因此近年来逐渐开始应用视频动态脑电图进行进一步的记录,以排除伪差等干扰因素。

20 世纪 50 年代脑电图技术开始应用于神经重症监护病房。动态连续脑电图监测已在癫痫患者的诊疗中应用广泛,此外,目前在脑血管病患者的诊疗中也有着重要意义。在 2004 年, Jordan 等^[2]发现当脑血流量由正常的 50~70 mL/(100 g·min)下降至 25~30 mL/(100 g·min)时,脑电图即可表现出形态学、频率及波幅的改变。脑电图可以灵敏地反映脑内代谢情况,对早期开始评价脑功能、判断预后等均有不可忽视的作用。随后,更多学者开始重视脑电图在神经重症监护病房中,重症脑功能损伤患者,特别是脑血管病重症患者中的应用。脑血管重症患者多有广泛大脑皮质神经元功能障碍,可导致严重的神经功能缺损、持续性低反应状态或植物状态,脑电图具有较好的时间分辨率及空间分辨率,能够实施动态监测,可以协助鉴别痫性及非痫性发作,敏感地发现脑功能变化,预测昏迷患者预后等。以下对动态连续脑电图在神经重症患者中的临床应用进行探讨。

脑功能评估技术

近年来,对于神经重症患者脑功能的评估方式主要包括以下几种:①临床观察;②神经影像学:目前包括计算机断层扫描、磁共振、正电子发射体层扫描等多种方法应用,但影像改变多出现在功能改变之后;③神经电生理评估:如脑电图、听觉诱发电位和段潜伏期体感诱发电位等;④生化标志物:如NSE、S100B等;⑤脑血流:多应用经颅多普勒超声等进行探测;⑥颅内压监测^[3]。

目前,除上述方法外,还有一些方法也广泛应用于临床。如压缩光谱分析(compressed spectral array, CSA),它是一种假三维图形显示技术,主要用于分析脑电图,横轴(X轴)表示脑波频率,纵轴(Y轴)表示时间过程,Z轴表示功率大小,可以实时连续观察不同频带功率与优势频率的变化。密度谱分析(density spectral array, DSA)也逐渐投入临床应用,密度谱分析是以脑电图为基础的一项通过计算机进行处理的参数^[4]。2012 年, Carson 等^[5]报道了 1 例应用 DSA 完善诊断的病例,患者既往被诊断为广泛性癫痫,在应用 DSA 研究后,更改诊断为成人亚临床脑电图节律异常。随后在 2016 年, Mieuget 等^[6]对有 NCSE 的昏迷患者进行了监测,发现动态脑电图条件受限时,使用 b-BIS(bilateral bispectral index)进行监测,用 DSA 分析可对非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus, NCSE)的监测起到一定作用。此外,还有多模态脑功能监测(multimodality monitoring, MMM)技术,它是近来逐渐兴起的一种监测实时脑生理功能的手段。Sang-Bae 等对多模态脑功能监测相关文献进行综述分析,认为它可以早期探查到脑生理功能的异常,尤其是对严重脑损伤的昏迷患者有明显作用^[7]。

上述脑功能评估技术国内外均有报道。而其中动态脑电图监测仍是目前应用较多,研究较热的技术手段之一。

* 基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2016-1-2011)

* 通信作者:王群, E-mail: qwang64@163.com

脑电图及其在脑功能评估方面的应用

1965 年, Hockaday^[8]首次报道 EEG 可以对心肺复苏后的昏迷患者预后进行较为可靠的判断, 为量化评价 EEG 的异常程度提供了依据, 其后, 许多学者对此进行了大量的研究和报道。

2004 年, Claassen 等^[9]在总结了大量资料进行分析后, 总结出动态脑电图监测出非惊厥性发作 (nonconvulsive seizures, NCS) 及 NCSE 等的原因。分析包括了共 570 名重症患者, 其中蛛网膜下腔出血 108 例, 有 19% 患者出现了亚临床发作及亚临床持续状态; 105 例原因不明的意识丧失患者中, 有 17% 患者出现各种形式的发作; 13% 的颅内出血患者出现了发作, 而 11% 缺血性脑卒中患者出现发作。可见动态脑电图可用于监测多种神经重症患者的亚临床性发作。在 2005 年, Chong 和 Hirsch^[10]对神经重症患者脑电监护进行了进一步综述分析, 表明 NICU 患者在进行连续脑电图监测可发现 NCS 及 NCSE 等, 并且这些异常脑电图可能提示对大脑有严重损伤。2015 年 Michel 等^[11]对 200 名 NICU 收治的患者住院期间连续脑电监测数据以及 3 个月随访数据进行分析, 发现在脑电监测期间发生 NCS 而无周期性偏侧癫痫样放电 (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs) 的患者约有 38% 在出院

后再次出现癫痫发作, 发生 PLEDs 但不伴 NCS 的患者中该比例为 17%, 而当脑电监测期间两者均有发生时, 该比例则上升至 48%。PLEDs、SIRPIDs、NCSE、GCSE 及 NCS 等均在发作期对神经有较严重的损伤, 见图 1。

连续癫痫发作 (epilepsia partialis continua, EPC), 非惊厥性发作 (nonconvulsive seizures, NCS), NCSE, 泛化的惊厥性癫痫持续状态 (generalized convulsive status epilepticus, GCSE), 抑制-暴发 (suppression-burst, S-B), 三相波 (triphasic waves, TW), 泛化的周期性癫痫样放电 (generalized periodic epileptiform discharges, GPEDs), 周期性偏侧癫痫样放电 (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs), 固有周期性偏侧癫痫样放电 (PLEDs proper), 诱发的周期性偏侧癫痫样放电 (PLEDs plus), 刺激诱发节律的、周期的或发作性放电 (stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges, SIRPIDs)。Y 轴为 2° 神经系统损伤的潜在风险, 提示是否应进行进一步治疗, X 轴对上述脑电图现象进行了发作间期与发作期的大致分类。

那么, 对于重症脑功能损伤患者, 我们是否可以通过常规脑电图监测到异常脑电波呢? 2004 年 Pandian 等^[12]对 105 名神经重症患者进行了短程脑电图监测, 结果提示 88.6% 患者可监测出脑电图的

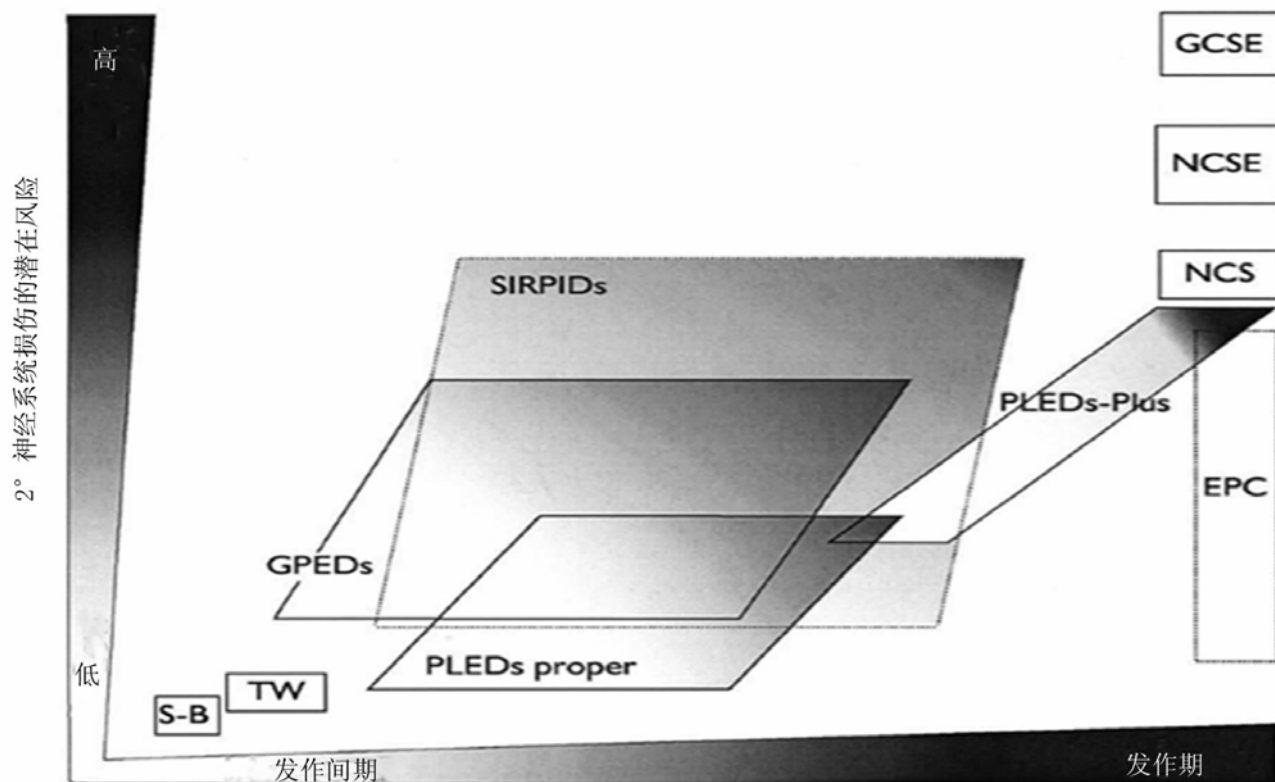


图1 多种发作期及间期的临床脑电图诊断^[10]

异常波,其中包括 PLED 及发作间期痫性损伤(interictal epileptiform discharge, IEDs)等;随后对这些患者延长脑电图监测时间,平均时间可达 2.9 d,结果提示 98% 患者可监测出脑电图的异常波。2004 年,美国一项纳入 570 例患者的回顾性分析提示,仅有 50% 的 NCS 出现在监测的前 60 min,可见对于神经重症患者,使用较长时间的脑电图监测能够更多地监测到异常波形^[9]。一项对神经重症监护病房意识障碍患者的研究显示 NCS/NCSE 在此类患者中是常见的脑电图异常放电形式,且其中 93.4% 的 NCS/NCSE 是在连续脑电监测的最初 24 h 内监测到的,提示对于意识障碍患者进行至少连续 24 h 的脑电监测对于诊断临床或临床下癫痫发作是必要的^[13]。而在无法进行连续脑电监测的情况下,在最初 24 h 进行多次重复短程脑电监测能够有效提高 NCS/NCSE 的检出率^[14]。脑电图的异常波形有时可对昏迷患者的病因进行提示。Husain 等^[15]在 2006 年进一步对有意识障碍的神经重症患者脑电图变化病因进行了探讨: β 波为主的昏迷主要由于镇静药物的过量使用; α 波为主的昏迷主要由于缺氧性脑病所致(呼吸、心跳骤停);三相波提示代谢性脑病;FIRDA 或者 OIRDA 提示脑积水;出现 GPED 伴肌阵挛时,考虑 CJD 及 SSPE;一侧衰减加上双侧额叶的 RDA 多为心源性发作所致。由此我们可以大致对各种意识障碍患者进行病因推测。

在脑血流降低时,脑电图多有改变,且其形态和频率变化与脑血流量的减少及神经元损伤程度相关。2004 年,Hirsch 等^[16]报道了一位 76 岁蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的患者,其 Hunt&Hess 评分为 3 级,患者同时伴有双侧中央额叶损伤。在持续刺激情况下,可诱发出明显的左侧大脑半球的发作性损伤。针对 SAH 患者,我们更应重视他们是否合并脑出血及血管痉挛等。Claassen 等^[17]在 2005 年发现定量脑电图中, α/δ 比值是最好的预测脑缺血及血管痉挛的方法。随后 Claassen 等继续对伴有高危迟发性脑缺血的 SAH 患者进行前瞻性病历分析,结果提示 66.7% 的迟发性脑缺血患者脑电图平均 α 波波幅减低,其中有 3 名患者早于临床 24~48 h 发现了迟发型缺血损伤^[17]。而 Rots 等^[18]则发现通过 α/δ 比值和 α 变异性观察迟发型脑缺血能够比 CT 出现明显征象或临床出现明显症状提前约 44 h。连续脑电监测在 SAH 患者的预后方面也具有提示意义。Claassen 等^[19]通

过对 756 例重症 SAH 患者进行长达 7 年的随访,发现连续脑电监测能够为重症 SAH 患者提供独立的预后信息,提示预后不良的因素包括周期性癫痫样放电、脑电图癫痫持续状态以及正常睡眠结构消失等。而 Rathakrishnan 等^[20]通过对 116 例蛛网膜下腔出血患者进行回顾性分析,发现癫痫样放电及脑电图反应性消失可以提示预后不良的情况。而对于重症缺血性卒中患者,动态脑电图监测发现的癫痫样活动与不良的神经功能预后存在相关性^[21]。另外有学者对急性缺血性卒中患者的动态脑电图监测数据进行定量分析,研究脑对称指数(brain symmetry index, BSI)与 NIHSS 评分的关系,发现 BSI 与急性缺血性卒中患者神经功能缺损程度相关,可能成为一种潜在的动态监测神经功能变化的手段^[22]。

在 2004 年,Hirsch 等^[16]报道了 1 例具有缺氧发作的 AD 患者,其连续动态脑电图监测发现由胸骨摩擦诱发出突出的广泛的周期性痫样损伤。2007 年,德国学者 Burghaus 等^[23]通过对 25 例大脑半球大面积梗死患者的脑电图进行前瞻性研究分析,发现当脑电图出现以 θ 、 β 为优势波时,预后多良好,当出现广泛的 δ 活动时则提示预后较差。2013 年,Su 等^[24]通过对 162 例大脑半球大面积脑梗死患者进行前瞻性分析,提示当脑电无反应,或出现区域性衰减且无 δ 波(regional attenuation without delta, RA-WOD),或暴发抑制模式、广泛抑制模式、癫痫样放电模式及 α/θ 昏迷模式均提示患者预后不良。

脑电图的分级标准

在 1965 年,为了对脑电图进行比较研究,Hockaday^[8]首次提出了脑电图分标准,此后一些学者根据临床情况对这一标准继续进行完善、改良及创新,以便于更好地评估病情和判断预后。Lavizzari 等^[25]提出了新的分级标准,见表 1,可以反映脑电图由正常过渡为异常的演变过程,在对 408 例昏迷患者的脑电图结果进行分析后,提示分级高者预后较差。随后,Synek^[26]首次将脑电图反应性纳入了分级标准,见表 2,他认为脑电图的反应性与患者预后相关,同时本次分级标准中对昏迷模式有了新的拓展,强调了 α/θ 昏迷等。1997 年,Young 等^[27]对脑电图分级标准进行了进一步修改,并建立分级指导原则,见表 3,他纳入了 100 例昏迷患者,随机双盲原则分为 2 组,对 Young 分级标准及 Synek 分级标准进行比较,结果提示 Young 分级标准是可行的,

当分级越高时,患者预后越差。

表 1 Lavizzari 分级标准^[25]

分级	脑电图表现
I 级	正常 α 波占优势,伴或不伴有 δ 、 θ 波
II 级	δ 、 θ 波为主,伴正常 α 活动
III 级	δ 、 θ 波为主,不伴正常 α 活动
IV 级	
A	低电压 δ 活动,可有短暂电静息期
B	单一形态无法反应的 α 活动占优势(α 昏迷)
C	广泛性周期性脑电图型,伴低电压背景活动
V 级	平坦波形脑电图(电压 $<10\mu\text{V}$)

表 2 Synek 分级标准^[26]

分级	脑电图表现
I 级	规律的 α 节律伴少量 θ 波,有反应性
II 级	支配性的 θ 波活动
A	有反应性
B	无反应性
III 级	弥漫的、规则或不规则的 δ 活动,有反应性
A	高幅、节律性的 δ 活动($150\mu\text{V}$)
B	纺锤波昏迷
C	低幅、弥漫的不规则的 δ 活动($50\mu\text{V}$),无反应性
D	中幅 δ/θ 混合波($100\sim150\mu\text{V}$),伴孤立的尖波
IV 级	暴发-抑制,无反应性
A	癫痫样活动(阵发性或普遍性多棘波或尖波)
B	α 昏迷
C	β 昏迷
D	低输出脑电图($<20\mu\text{V}$ 的 δ 波)
V 级	等电位($<2\mu\text{V}$),即电静息

表 3 Young 分级标准^[27]

分级	脑电图表现
I 级	δ/θ 波 $>50\%$ 的记录(非 θ 昏迷)
A	有反应性
B	无反应性
II 级	三相波昏迷
III 级	暴发-抑制
A	有癫痫样活动
B	无癫痫样活动
IV 级	α 昏迷/ θ 昏迷/纺锤波昏迷(无反应性)
V 级	癫痫样活动(非暴发-抑制)
A	广泛性
B	局造型或多发性
VI 级	抑制
A	$<20\mu\text{V}$ 或 $>10\mu\text{V}$
B	$<10\mu\text{V}$

目前许多学者将脑电图分级标准应用于临床各种病因导致的重症脑功能损伤患者的预后判断。王晓梅等^[28]对 40 例重症脑血管患者和 25 例复苏后缺氧性脑病患者进行动态脑电图监测后,通过应用 3 种不同分级标准进行预后评价,结果提示 Synek

分级标准预测准确率达 89.2%,而 Young 分级在缺血缺氧性脑病组评估准确率更好。

动态脑电图在神经重症患者脑功能评价中的应用

目前,危重症患者的脑电图监测已经受到广泛重视,在 2011 年,危重患者脑电图监测联盟成立^[29]。随后更多的医院加入,逐渐开始实行在神经重症监护病房中的脑电图监测。2010 年时,Abend 等^[30]为了考察重症患者的动态脑电图监测情况,对美国神经专科医生进行了调查,从不同方面总结了神经专科医生对重症患者的脑电监护情况。共有 330 位医生参与,其中 83% 的医生每个月至少应用一次动态脑电图监测,由于当时应用长程脑电监测指征尚不明确,虽然应用动态脑电图监测可以评估神经系统状况,但更多医生选择在患者有惊厥表现(89%)或不正常眼动(85%)时,应用动态脑电图监测。一旦确诊了 NCS 及 NCSE 后,更多人倾向于应用苯妥英、劳拉西泮或左乙拉西坦对患者进行救治。这也从另一个角度说明,虽然目前医生们普遍认可动态脑电图监测可以预测 NCS 及 NCSE 发作,然而在实际管理这一常见问题时,我们仍需要更多的规范化系统性研究,仍需要更多调查来明确规范的处理办法。

在 2015 年,中华医学会神经病学分会神经重症协作组曾撰写《神经重症监护病房脑电图监测规范推荐意见》,认为对于脑损伤后昏迷患者可选择发病后 1~7 d 开始短程脑电图监测(1b 级证据)^[31]。动态脑电监测持续时间至少应该达到 24~48 h,从而有效地应用于 NCS 的识别与治疗。

展 望

综上所述,动态脑电图监测提高了在神经重症监护病房识别 NCS 和 NCSE,从而有效诊断亚临床癫痫发作,并及时提供适当治疗,减少痫性发作所致脑损伤;对缺血缺氧造成神经元损伤极为敏感,可早期发现急性脑缺血,用于预测蛛网膜下腔出血合并脑血管痉挛的发生;帮助评估意识障碍的程度及分级,预测意识障碍患者的转归;而结合其它脑功能评估手段进行多模态脑功能监测不仅能够评价脑功能,还可以动态监测脑水肿、颅内压及颅内神经生化改变。未来动态脑电图监测将越来越广泛地应用于神经急危重症患者的诊疗,而研发精确和多参数的实时监测及报警脑缺血、痫性发作和其他神经系统事件的床旁监测系统是未来发展趋势。

参考文献

- 1 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 2006. 人民卫生出版社.
- 2 Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurophysiol, 2004, 21(5):341-352.
- 3 Jones SG, Schwartzbauer, Jia X. Brain monitoring in critically neurologically impaired patients[J]. Int J Mol Sci, 2016, 18(1):pii:E43.
- 4 Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, et al. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays[J]. Neurology, 2010, 75(17):1501-1508.
- 5 Carson RP, Abou-Khalil BW. Density spectral array analysis of SREDA during EEG-video monitoring[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(6):1096-1099.
- 6 Hernandez-Hernandez MA, Fernandez-Torre JL. Color density spectral array of bilateral bispectral index system: Electroencephalographic correlate in comatose patients with nonconvulsive status epilepticus[J]. Seizure, 2016, 34:18-25.
- 7 Ko SB. Multimodality monitoring in the neurointensive care unit: a special perspective for patients with stroke[J]. J Stroke, 2013, 15(2):99-108.
- 8 Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al. Electroencephalographic Changes in Acute Cerebral Anoxia from Cardiac or Respiratory Arrest[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1965, 18:575-586.
- 9 Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients[J]. Neurology, 2004, 62(10):1743-1748.
- 10 Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns[J]. J Clin Neurophysiol, 2005, 22(2):79-91.
- 11 Punia V, Garcia CG, Hantus S. Incidence of recurrent seizures following hospital discharge in patients with LPDs (PLEDs) and nonconvulsive seizures recorded on continuous EEG in the critical care setting[J]. Epilepsy Behav, 2015, 49:250-254.
- 12 Pandian JD, Cascino GD, So EL, et al. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome[J]. Arch Neurol, 2004, 61(7):1090-1094.
- 13 Altındağ E, Okudan ZV, Tavukçu Özkan S, et al. Electroencephalographic Patterns Recorded by Continuous EEG Monitoring in Patients with Change of Consciousness in the Neurological Intensive Care Unit[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54(2):168-174.
- 14 Fogang Y, Legros B, Depondt C, et al. Yield of repeated intermittent EEG for seizure detection in critically ill adults[J]. Neurophysiol Clin, 2017, 47(1):5-12.
- 15 Husain AM. Electroencephalographic assessment of coma[J]. J Clin Neurophysiol, 2006, 23(3):208-220.
- 16 Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, et al. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill[J]. Epilepsia, 2004, 45(2):109-123.
- 17 Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(12):2699-710.
- 18 Rots ML, van Putten MJ, Hoedemaekers CW, et al. Continuous EEG Monitoring for early detection of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: A pilot study[J]. Neurocrit Care, 2016, 24(2):207-216.
- 19 Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, et al. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2006, 4(2):103-112.
- 20 Rathakrishnan R, Gotman J, Dubeau F, et al. Using continuous electroencephalography in the management of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2011, 14(2):152-161.
- 21 Lima FO, Ricardo JAG, Coan AC, et al. Electroencephalography Patterns and Prognosis in Acute Ischemic Stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(3-4):128-134.
- 22 van Putten MJ, Tavy DL. Continuous quantitative EEG monitoring in hemispheric stroke patients using the brain symmetry index[J]. Stroke, 2004, 35(11):2489-2492.
- 23 Burghaus L, Hilker R, Dohmen C, et al. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course[J]? Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(1):45-49.
- 24 Su YY, Wang M, Chen WB, et al. Early prediction of poor outcome in severe hemispheric stroke by EEG patterns and gradings[J]. Neurol Res, 2013, 35(5):512-516.
- 25 Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest[J]. Eur Neurol, 1987, 26(3):161-170.
- 26 VM Synek. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults[J]. J Clin Neurophysiol, 1988, 5(2):161-174.
- 27 Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, et al. An electroencephalographic classification for coma[J]. Can J Neurol Sci, 1997, 24(4):320-325.
- 28 王晓梅, 宿英英. 重症脑功能损伤的脑电图分级标准研究[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(2):104-107.
- 29 Herman ST, Takeoka M, Hughes JR, et al. Electroencephalography in clinical epilepsy research[J]. Epilepsy Behav, 2011, 22(1):126-133.
- 30 Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, et al. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists[J]. Neurocrit Care, 2010, 12(3):382-389.
- 31 中华医学会神经病学分会神经重症协作组, 神经重症监护病房脑电图监测规范推荐意见[J]. 中华神经科杂志, 2015, 7:547-550.

(2018-06-08 收稿)