

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.011

热性惊厥临床和脑电图特征与日后癫痫发生关系的研究

陈 静, 郑 帼, 郭 虎, 黄燕军, 吴春风

(南京医科大学附属南京儿童医院神经内科, 南京 210008)

【摘 要】目的:探讨热性惊厥(Febrile seizures, FS)患儿脑电图(Electroencephalogram, EEG)特征,揭示 EEG 阵发性异常与日后发生癫痫的关系。方法:对我院儿科门诊和住院就诊的 165 例 FS 患儿于体温恢复正常后 7~20 d 进行视频脑电图(Video-electroencephalogram, VEEG)监测,EEG 结果根据阵发性出现棘慢波、尖波或棘波而定位,探讨 EEG 阵发性异常放电与 FS 患儿日后发生癫痫关系。结果:本组 165 例患儿 VEEG 异常 60 例(36.36%),其中 45 例日后发生癫痫。EEG 异常率与患者年龄、癫痫家族史、发热温度、FS 类型、发作类型、24 h 内发作超过 1 次及惊厥持续时间有密切关系。8 例广泛性棘慢波者日后发生癫痫的有 2 例(25%),14 例 Rolandic 区放电 9 例(64.3%)发生癫痫,21 例枕区放电的 18 例(85.7%)发生癫痫,17 例额区放电 16 例(94.1%)发生癫痫。与广泛性放电相比,额区放电的危险相关系数为 48.0。结论:额区阵发性异常放电的 FS 患儿日后发生癫痫的危险性更大。

【关键词】热性惊厥;视频脑电图;预后;癫痫;额区

【中国图书分类法分类号】R741.044

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-02-15

Relationship between clinical and electroencephalographic characteristics of febrile seizures and subsequent epilepsy

CHEN Jing, ZHENG Guo, GUO Hu, HUANG Yanjun, WU Chunfeng

(Department of Neurology, the Children's Hospital, Nanjing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the electroencephalographic characteristics of febrile seizures (FS) and to indicate the relationship between abnormality of electroencephalogram (EEG) and subsequent epilepsy occurrence. Methods: Totally 165 patients with FS were referred from the outpatient and inpatient department for video-electroencephalogram (VEEG) within 7~20 d after the seizure. VEEGs were classified as paroxysmally abnormal based on the presence of spikes, sharp waves or spike-wave complexes. The relationship between paroxysmally abnormal EEG and subsequent epilepsy occurrence was discussed. Results: Of the 165 patients with FS, 60 (36.36%) revealed paroxysmal abnormality on VEEG and 45 (75%) developed epilepsy. The abnormal rate of VEEG was closely related with age, family history of EP, fever temperature, FS type, types of seizures, more than one seizure within 24 h and the duration of seizures. Of the 8 patients with generalized paroxysmal spike and wave activity, 2 (25%) developed epilepsy. Of the 14 patients with rolandic discharge (RD), 9 (64.3%) developed epilepsy. Of the 21 patients with paroxysms in the occipital region, 18 (85.7%) developed epilepsy. Of the 17 patients with paroxysms in the frontal region, 16 (94.1%) developed epilepsy. Compared with generalized EEG foci, the relative risk (RR) for patients with frontal EEG foci was 48.0. Patients with frontal EEG paroxysms had significantly higher risk of developing epilepsy than those with paroxysms in other regions of EEG foci ($P=0.003$). Conclusion: These findings suggest that patients with FS presenting frontal paroxysmal EEG abnormalities may be at risk for epilepsy.

【Key words】febrile seizure; video-electroencephalogram; prognosis; epilepsy; frontal region

热性惊厥(Febrile seizures, FS)是小儿惊厥最常见的疾病,也是最有争议的发作性疾病。众多的前瞻性和回顾性研究发现不超过 10 min 或 15 min 的 FS 不会造成日后的癫痫和认知功能减退^[1,2]。FS 引起日后癫痫的几率仅 2%~5%,而在第 1 次 FS 发作后复发率约为 30%~40%^[3]。单纯性 FS 日后癫痫的

发生率约为 2%,而复杂性 FS 的发生率可达 4%~12%^[4]。

既往研究报道首次 FS 日后可能发生癫痫的危险因素有很多^[4],其中最重要的因素有部分性发作、长时间的发作和 1 次病程中有多次发作。但是,关于 FS 的预后仍有很大的争议。有研究表明,对头颅 CT 或 MRI 异常的 FS 患者在随访中大多诊断为癫痫^[5]。故影像学检查有利于发现脑内异常,如钙化和缺血性后遗症,对 FS 日后发生癫痫起到早期诊断和及时治疗作用。

作者介绍:陈 静(1971-),女,主治医师,博士,

研究方向:小儿神经系统疾病诊治。

通信作者:郑 帼,女,主任医师,Email:zhengzheng070@sina.com。

基金项目:江苏省南京市医学重点科技发展资助项目(编号:ZKX10024)。

脑电图(Electroencephalogram, EEG)在评估 FS 中的作用有限^[6,7],但是,对于 FS 年龄大的、有 FS 家族史的、复杂性 FS 或存在神经发育异常的儿童,其 EEG 发生异常的可能性更大^[8,9]。虽然这些儿童 EEG 异常,但临床意义仍不明确。FS 患儿 EEG 的异常报告率在 2%~86% 之间^[9,10]。如此大的差异的原因可能为:①不同作者选择研究对象的年龄和病情不同;②不同研究中对 EEG 异常的定义不同;③由于 FS 后进行 EEG 检查的时间不同。事实上,很多儿科神经科专家一致认为 FS 后有必要检查 EEG^[11]。但没有证据表明常规 EEG 可以预示日后发生癫痫,而且 EEG 在日后发生癫痫或 FS 是否复发的预示作用仍未得到足够的研究,仍有很大的争议。为此,本研究利用视频脑电图(Video-electroencephalogram, VEEG)这一动态连续的过程,针对 FS 患儿的 EEG 特征和阵发性异常放电来探讨 FS 不同脑区放电与日后癫痫发生的相关性,为 FS 日后发生癫痫的可能性提供有力的证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2008 年 7 月~2010 年 12 月于我院儿科门诊和住院就诊的 FS 患 165 例,男性 104 例(63.03%),女性 61 例(36.97%);年龄 ≤ 3 岁 53 例, >3 岁、 <6 岁 84 例, ≥ 6 岁 28 例;体温在 38℃~41.5℃ 之间,抽搐发作 1 次至数次;根据起病年龄、惊厥的严重程度、神经系统体征等将 FS 分为 2 型,其中单纯性为全身性发作,持续时间短暂,最长不超过 15 min,在 24 h 内无复发,发作后神经系统正常;复杂性为起病年龄在 6 个月内或 6 岁以上,体温 <38.5 ℃,惊厥持续时间超过 15 min,发作类型呈局灶性,或 24 h 内发作次数超过 1 次者。本组病例中单纯性发作 113 例,复杂性发作 52 例。所有病例进行详细的体格及神经系统检查。排除脑外伤及中枢神经系统感染,严重的全身性代谢紊乱如低钙血、低血镁、中毒等以及既往有过癫痫发作史者。

1.2 方法

VEEG 检查均于体温恢复正常后 7~20 d 进行,采用日本光电 EEG 9200 型脑电图仪,按国际 10~20 系统放置头皮电极,以双极 16 导联做单双极描记,双侧耳电极作为参考电极,描记时间为 4 h。不合作患儿口服 10%水合氯醛诱导睡眠或剥夺睡眠。EEG 描记包括清醒期-思睡期-睡眠期-清醒期过程。如果年龄允许常规给予间断闪光刺激和过度换气诱发试验。评阅 EEG 参照福山幸夫标准进行^[12]。

1.3 观察指标

对入选患儿的临床资料进行回顾性分析,按患儿性别、年龄、是否伴惊厥家族史、发热温度、FS 类型、发作类型和次数、惊厥持续时间、2 h 内发作次数、日后是否发生癫痫分组。比较 VEEG 检测异常率、对异常 EEG 结果进行分析,并对不同放电部位、临床资料与日后发生癫痫的关系进行相关性分析。

1.4 随访方法

(1)患儿在我院神经门诊随诊或再次入院复诊。(2)通过 FS 患儿随访调查问卷及电话询问的方式获得随访资料;首诊后每 3~6 个月随访 1 次,并进行 EEG 的复查,随访 1.5 年根据临床发作和 EEG 结果判断是否发生癫痫。

1.5 统计学处理

所有统计学分析均在 SPSS 16.0 软件上进行。对异常 EEG 及日后发生癫痫病例的临床资料分析进行单因素 χ^2 检验,当 $n < 40$ 或理论频数 < 5 时,用确切概率法进行分析,所有分析均采用双侧检验;对 EEG 放电部位与日后癫痫发生与否的关系、异常 EEG 及日后发生癫痫临床资料分析均采用 Logistic 回归分析方法得出(Odds ratio, OR)值,而后进行不同放电部位癫痫发生危险度、异常 EEG 及日后发生癫痫临床资料相关性的分析。

2 结果

2.1 EEG 与患儿临床特征的关系

本组 165 例患儿均符合 FS 入选标准,并行 VEEG 检查。VEEG 结果正常 105 例(63.64%),异常 60 例(36.36%),其中单纯性 113 例,复杂性 52 例。由表 1 结果显示,初发年龄大于 6 岁($P < 0.016$)、发热温度低于 38.5℃、复杂性 FS、部分性发作、有 EP 家族史、24 h 内发作超过 1 次及发作持续时间 > 15 min 者,VEEG 结果异常率明显高于对照组($P < 0.05$),按照发作次数、FS 家族史及是否睡眠中发作分组,VEEG 异常率在组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 VEEG 异常病例日后发生癫痫与患儿临床特征的关系

VEEG 异常病例日后发生癫痫和非癫痫的临床资料分析见表 2,结果显示 60 例 VEEG 为阵发性异常,其中 45 例(75%)日后发生癫痫,初发年龄 3 岁以上尤其是 6 岁以上和复杂性 FS 更易发生癫痫($P < 0.01$),而有 FS 或 EP 家族史、发作持续时间与日后癫痫发生无明显的相关性($P > 0.05$);同时根据相关性分析发现与日后发生癫痫相关的因素之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 异常 VEEG 结果分析

本组 165 例患儿 VEEG 结果:正常 105 例(60.20%),其中思睡期全面性混有小棘波的阵发性慢波活动 12 例;异常 60 例(39.80%),其中广泛性异常为全导阵发性 3~4 Hz 棘慢波 8 例,清醒和睡眠期均有放电;局灶性异常 53 例,其中枕区慢波或棘慢波 21 例,清醒和睡眠期均有放电;额区棘慢波或慢波 17 例,仅睡眠期放电;Rolandic 区放电 14 例,均在睡眠期放电;60 例无 1 例有光敏性。

2.4 VEEG 与患儿预后的关系

本组 165 例患儿首诊后每 3~6 个月随访 1 次,随访 1.5 年,全部病例获随访,其中 52 例(31.52%)转为癫痫,部分性发作 12 例,全面性发作 40 例。癫痫病例中枕区放电 18 例,额区放电 16 例,Rolandic 区放电 9 例,全面性棘慢波 2 例,而 EEG 正常 105 例中 7 例转为癫痫。VEEG 异常组癫痫发生率高于正常组,两组差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。VEEG 结果示枕区与额区阵发性异常放电均易于日后发生癫痫($P < 0.01$),但根据趋势性检验示额区阵发性异常更容易

日后发生癫痫(表 3)。所有转为癫痫患儿经口服抗癫痫药物, 0.5~1 年后随访 52 例患儿均无抽搐发作。

表 1 所有病人临床资料的比较

Tab.1 Comparison on the clinical data of all patients

组别	例数 (n)	VEEG 正常 (n=105)	VEEG 异常 (n=60)	χ^2 值	P 值
发病年龄 (岁)					
≤3	53	42	11	3.987(≤3 vs. >3, <6)	0.049
>3, <6	84	53	31	6.398(>3, <6 vs. ≥6)	0.011*
≥6	28	10	18	15.105(≤3 vs. ≥6)	<0.001*
FS 家族史					
有	67	37	29	2.575	0.109
无	98	67	31		
EP 家族史					
有	5	0	5	—	0.006*
无	160	105	55		
发热温度 (℃)					
<38.5	66	27	39	24.554	<0.001*
≥38.5	99	78	21		
FS 类型					
全身型	153	102	51	—	0.009*
局灶型	12	3	9		
发作次数 (次)					
1	35	24	11	1.350(1 vs. ≤3)	0.245
≤3	84	48	36	2.696(≤3 vs. >3)	0.101
>3	46	33	13	0.096(1 vs. >3)	0.757
发作时状态					
睡眠中	35	20	15	0.809	0.368
清醒期	130	85	45		
惊厥持续时间 (min)					
<15	154	102	52	—	0.019*
≥15	11	3	8		
24 h 内发作 次数					
1次	139	93	46	4.076	0.043*
>1次	26	12	14		
日后发生 癫痫					
是	52	9	43	—	<0.001*
否	113	96	17		

注:vs.,与…比较;* ,两两比较差异有统计学意义;—,理论频数小于 5 时,进行确切概率法(Fisher's)检验

3 讨 论

任何突发高热的颅外感染均可引起小儿 FS,是儿科常见的惊厥性疾病,其发病率为 2%~8%^[3]。其中

表 2 60 例 EEG 异常病人临床资料的比较

Tab.2 Comparison on the clinical data of 60 patients with EEG abnormality

	例数 (n)	非癫痫 (n=15)	癫痫 (n=45)	χ^2 值	P 值
初发年龄					
≤3	11	9	2	—(≤3 vs. >3, <6)	<0.001*
>3, <6	31	3	28	—(>3, <6 vs. ≥6)	0.656
≥6	18	3	15	—(≤3 vs. ≥6)	0.001*
发作类型					
简单	21	11	10	12.918	<0.001*
复杂	39	4	35		
FS 家族					
有	29	5	24	3.401	0.065
无	31	12	19		
EP 家族史					
有	5	1	4	—	0.329
无	55	14	41		
持续时间					
<15	52	12	40	—	0.40
≥15	8	3	5		

注:vs.,与…比较;* ,两两比较差异有统计学意义;—,理论频数小于 5 时进行确切概率法(Fisher's)检验

表 3 不同放电部位与日后转为癫痫的关系比较

Tab.3 Relationship between different localizations of paroxysmal discharge and subsequent development of epilepsy

癫痫放电 部位	例 数 (n)	非癫痫 (n=15)	癫痫 (n=45)	P 值	OR (CI)
广泛性	8	6	2		
Rolandic 区	14	5	9	0.088	5.4(0.78-37.51)
枕区	21	3	18	0.005	18.0(2.40-134.83)
额区	17	1	16	0.003	48.0(3.65-631.76)

最为关注的问题是日后是否发生自发性发作或癫痫。有研究发现,在已确诊的成年和儿童癫痫患者中,15%~20%的病例有 FS 史^[13]。但是,FS 如何影响自发性发作的发生尚不十分清楚。

FS 发作后 EEG 异常率的确切评估是很困难的,这是由于对 FS 的各个研究中在入选病人、检查 EEG 的时间以及对癫痫样放电的判断标准有所不同^[10]。EEG 对单纯性和复杂性 FS 的鉴别是否敏感还不十分清楚。有些作者认为复杂性 FS 患儿 EEG 阵发性异常放电明显增多^[14],另外一些作者如 Rantala 等^[15]却认为发作后 EEG 的阵发性异常并不能鉴别单纯性和复杂性 FS。有研究报道,76%的 FS 表现为 Rolandic 区放电以及有着 FS 病史并表现为 Rolandic 区放电的癫痫患儿,有惊厥性家族史,这提示遗传性因素起着重要的作用^[16]。阵发性 EEG 异常放电的定位与 FS 患儿是否日后发生癫痫之间的关系尚不十分清楚。

本研究发现,复杂性 FS 日后发生癫痫明显多于单纯性 FS。复杂性 FS EEG 的异常率明显高于单纯性,异常 EEG 是日后发生癫痫的重要危险因素。而且 EEG 额区阵发性放电日后发生癫痫的危险性较其他部位放电的患儿更大。虽然样本量不大,但资料表明对于额区阵发性放电的脑电图改变者来说,日后发生癫痫的可能性很大。EEG 额区阵发性放电是最危险因素。考虑到样本量不够大,FS 患儿额区阵发性放电与癫痫发生率的相关性有待于更多样本的研究。

有研究发现,需要外科治疗的颞叶癫痫患者常有 FS 病史,而定位于颞叶的癫痫患者是否与 FS 有明确关系还不十分清楚。Hamati-Haddad 等^[17]已经证实 FS 和颞叶癫痫有着密切关系,而 FS 与全面性癫痫之间的关系不密切。Chen 等^[18]研究结果已经证实突触前的持续的抑制性突触传递支持 FS 患儿的边缘叶系统的持续神经兴奋性。额叶是脑结构中最后发育完善的部位之一^[19],所以额部的功能表现为长时间的易感性,神经元和神经胶质细胞容易受多种因素,包括基因、激素和外界因素如感染、中毒和外伤等的影响^[20],提示额区阵发性放电与癫痫发生可能存在更密切联系。这些研究发现支持本研究结果,提示额叶阵发性 EEG 异常与日后发生癫痫存在着密切的联系。

而且,FS 的发病年龄与日后癫痫的发生关系密切。多次 EEG 检查结果可以看出 3 岁以下的 FS 患儿 EEG 阵发性异常很少,结果显示日后发生癫痫的 FS 患儿的发病年龄平均为 3.7 岁,这与文献报道癫痫样放电出现在 3 岁以上的 FS 患儿^[16]相一致。此结果表明 3 岁以上的 FS 患儿脑电图阵发性异常是日后发生癫痫的危险因素。但是由于样本量太小,还需要大样本的研究进一步验证。

有作者认为发作后早期的 EEG 对判断日后是否发生 FS 或无热惊厥发作无太大的作用^[7],且既往大量的研究资料发现 FS 患儿 EEG 阵发性异常的相关因素有年龄大、发作次数频繁和局灶性发作^[10]。但研究结果提示 EEG 额区阵发性 EEG 异常放电对 FS 日后是否发生癫痫更有参考价值。

总之,FS 虽然多数预后良好,但建议对复杂性 FS 患儿早期进行 EEG 监测,尤其是额区阵发放电可能会对其日后发生癫痫起着一定的预测作用,临床需要密切随访,是否需要预防性用药还有待进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Nelson K B, Ellenberg J H. Prognosis in children with febrile

seizures[J]. Pediatrics, 1978, 61(5): 720-727.

[2] Berg A T, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short term outcome[J]. Neurology, 1996, 47(2): 562-568.

[3] Camfield C, Camfield P. Febrile seizures[M]//In: Roger J, Bureau M, Dravet C H, et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 159-169.

[4] Paul S P, Nair J V, Hemming J. Complex febrile seizures in children[J]. Nurs Times, 2011, 107(40): 15.

[5] Yucel O, Aka S, Yazicioglu L, et al. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure[J]. Pediatr int, 2004, 46(4): 463-467.

[6] Koyama A, Matsui T, Sugisawa T. Febrile convulsions in northern Japan. A quantitative and qualitative analysis of EEG and clinical findings[J]. Acta Neurol Scand, 1991, 83(6): 411-417.

[7] Stores G. When does an EEG contribute to the management of febrile seizures[J]? Arch Dis Child, 1991, 66(4): 554-557.

[8] Auvin S, Desnoux B, Bellavoine V, et al. Febrile seizure: underlying mechanisms, consequences and management[J]. Arch Pediatr, 2010, 17(6): 686-687.

[9] Sadieir L G, Scheffer I E. Febrile seizures[J]. British Medical Journal, 2007, 334(7588): 307-311.

[10] Djurić M, K ravljanac R. Significance and the role of EEG in the diagnosis and treatment of febrile seizures[J]. Vojnosanit Pregl, 2011, 68(12): 1063-1067.

[11] Sofijancov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG[J]. Epilepsia, 1992, 33(1): 52-57.

[12] 福山幸夫. 小儿实用脑电图学[M]. 张书香. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 116-120.

Fusan X F. Pediatric practical electroencephalography[M]. Zhang S X. Beijing: People's Medical Publishing House, 1987: 116-120.

[13] Dubé C M, Brewster A L, Richichi C, et al. Fever, febrile seizures and epilepsy[J]. Trends Neurosci, 2007, 30(10): 490-496.

[14] Cantarin-Extremera V, Garcia-Peñas J J, Gutierrez-Solana L G, et al. Clinical electroencephalographic and genomic characteristics of patients with febrile seizures plus[J]. Rev Neurol, 2011, 52(7): 404-411.

[15] Rantala H, Uhari M, Tuokko H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions[J]. J Pediatr, 1990, 116(2): 195-199.

[16] Kajitani T, Ueoka K, Nakamura M, et al. Febrile convulsions and rolandic discharges[J]. Brain Dev, 1981, 3(4): 351-359.

[17] Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions[J]. Neurology, 1998, 50(4): 917-922.

[18] Chen K, Baram T Z, Soltesz I. Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits[J]. Nature Med, 1999, 5(8): 888-894.

[19] Fuster J M. The prefrontal cortex: anatomy physiology and neuropsychology of the frontal lobe[M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 6-11.

[20] Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, et al. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems[J]. Brain Dev, 2011, 33(2): 106-113.