

小儿癫痫的诊断与治疗进展

王艺,孙道开

(复旦大学附属儿科医院神经内科,上海 200032)

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)04-0341-04

随着现代医学进展,小儿癫痫在诊断上不仅能根据病史、临床发作及脑电图改变进行癫痫与癫痫综合征的分类,而且能对一些癫痫与癫痫综合征进行基因的诊断。在治疗上可根据不同癫痫类型选择适当的抗癫痫药物,并进行血药浓度的监测指导,而且能通过手术等方法治疗,这些都大大提高了癫痫的控制率。

1 诊断

正确的诊断是正确治疗的关键。小儿癫痫的诊断过程中存在三方面的问题:错将非癫痫性发作诊断为癫痫;由于病史资料和检查资料不足而导致癫痫分类的错误;由于临床症状的交叉而导致癫痫综合征的诊断错误。针对这些问题,一些新技术和临床研究相继出现,对癫痫的诊断也渐深入。

1.1 临床发作的诊断

在临床上,发作性疾病表现可分为癫痫发作和非癫痫性发作。诊断癫痫性发作时必须除外非癫痫性发作。许多疾病表现为突然的意识状态、知觉、反应力、行为、姿势、肌张力、感觉、自主神经功能的异常,晕厥、偏头痛、低血糖、发作性睡眠、猝倒等,均可以突然发生,呈阵发性的脑功能改变,而不伴有痫性放电,称为非癫痫性发作(Non-epileptic events, NEE),见表 1。

这些非癫痫性发作为常见的临床发作性疾病,在小儿中占 10%~20%,在新生儿中也占一定比例,Mastrangelo 等^[1]分析 174 例临床怀疑为惊厥发作的新生儿,癫痫占 36%,非癫痫发作占 20%。

表 1 非癫痫性发作的临床分类

躯体性	心理性
晕厥/猝倒	心理障碍
脑血管病(TIA,偏头痛)	情感性擦腿、屏气发作
阵发性内分泌障碍	发作性习惯性抽动、发怒、惊恐
睡眠障碍	癔病性发作
夜惊、梦游症、梦话、遗尿、睡病	头痛、腹痛、过度换气
呼吸暂停	精神病性发作
多发性抽动	非癫痫性强直发作
胃食道反流	

非癫痫性发作为临床癫痫鉴别诊断的难点,也是一部分诊断为癫痫的病人应用抗癫痫药物治疗不佳的原因之一。文献报道^[2]在非癫痫性发作中,有 10%~23%的患儿被诊断为癫痫,5%~20%被诊断为难治性癫痫,应引起临床医生的重视。

在诊断过程中应详细询问临床发作的病史,包括发作时的环境因素和患儿的生长发育情况,努力寻找引起发作的原因;详细的体格检查和脑电图检查对鉴别诊断至关重要,特别是视频脑电图(Video-EEG)检查,癫痫发作(EE)时在 V-EEG 可见同步发作期的痫性放电,而非癫痫性发作(NEE)则无此改变,故对二者的鉴别有很大价值。Barry^[3]运用 V-EEG 对 87 例临床发作性疾病进行诊断和随访,发现有 21.9%的癫痫和躯体性发作病人被误诊为非癫痫性发作,另有 39.1%的精神性非惊厥发作病人被误诊为癫痫或躯体性发作。Parra^[4]根据睡眠诱导临床发作与持续视频脑电图监测有无痫性放电相结合来鉴别 EE 与 NEE,提出其诊断 NEE 的敏感度为 77%,特异度为 95%。

[收稿日期] 2001-03-27; [修回日期] 2001-07-14
[作者简介] 王艺(1965-),女,硕士,副主任医师。

随着 V-EEG 应用的不断扩大,临床医生对非癫痫发作的认识也在不断的提高,但同时也应强调,在临床发作性疾病的诊断中,也要防止将一些非典型性的癫痫发作,特别是复杂部分性癫痫发作误诊为非癫痫性发作。二者的鉴别要点见表 2^[5]。

表 2 癫痫发作与非癫痫性发作的鉴别要点

癫痫发作	非癫痫性发作
发作的形式常常一致	往往与精神因素、心理和情感因素有关
发作后有疲乏、头痛	发作形式多样,大多不一致,牙关紧闭或尿失禁罕见
EEG 常常能同步记录到癫痫放电	发作后头痛、疲乏少见,大多对发作有记忆
抗癫痫药物有效	EEG 无病性放电
	抗癫痫药物无效

值得注意的是,约有 8 % ~ 10 % 的健康儿童可有轻度、非特异性的脑电背景活动异常,2 % ~ 3 % 可出现癫痫样图形,部分儿童有家庭性 EEG 异常,但这些儿童临床上无癫痫发作,不应诊断为癫痫。

1.2 癫痫持续状态的诊断与分类

癫痫持续状态是指癫痫发作持续 30 min 以上,或反复发作,且发作间期意识不能恢复,癫痫持续状态的分类见表 3。

表 3 癫痫持续状态的分类

癫痫持续状态	惊厥性	非惊厥性
全身性	全身强直-阵挛性发作	失神发作
	(原发性/继发性)	(典型/不典型)
	强直性发作	失张力性发作
	阵挛性发作	
部分性	肌阵挛性发作	
	简单部分性发作	复杂部分性发作
	部分性发作持续状态	
其他	睡眠癫痫持续状态	

(1)睡眠慢波相的持续棘-慢波状态(CSWS):又称睡眠中癫痫性脑电持续状态(ESES),在国际癫痫分类中属既有全身性发作、又有部分性发作类型。近年来研究表明 CSWS 并非一独立的癫痫综合征,而是可由许多癫痫发作类型所共有的脑电图改变。Veggiotti^[6]对 32 名脑电图表现 CSWS 患者的研究发现,34 % 的病人为典型 CSWS 发作,即有全身和部分性大发作;也可见于获得性癫痫性失语(LKS)、获得性 Opercular 综合征、其他症状性癫痫以及抗癫痫药物的不恰当运用,并认为不应将 CSWS 作为一种癫痫综合征,而应将其作为一个脑电图表现;本院曾报道^[7,8]CSWS 有 8 例见于睡眠慢波相中央区-颞

中部癫痫状态和 1 例见于获得性失语性癫痫;刘氏等^[9]用 24 h 动态 EEG 和 V-EEG 对 12 例有 CSWS 的患儿进行的研究表明:CSWS 可出现在中央颞区棘波的小儿良性癫痫(BECT)、儿童不典型良性部分性癫痫、BECT 伴语言和口部运动障碍、LKS、Lennox-Gastaut 综合征(LGS)、Rett's 综合征和孤独症样行为伴精神发育倒退。大量研究表明:睡眠慢波期大量持续棘慢波发放往往造成患儿行为、智能、认知和语言等的明显障碍或倒退。

(2)非惊厥性癫痫持续状态:非惊厥性癫痫持续状态约占小儿癫痫状态的 25 %,国内孙氏等^[10~12]先后对此进行过分析和报道。非惊厥性癫痫持续状态主要涉及典型失神、非典型失神或复杂部分性癫痫状态,可由全身性与部分性发作发展而来,其共同的特点为意识模糊、发作期 EEG 脑电背景活动变慢,同时伴有病性放电,而发作间期 EEG 脑电活动增快。在这种状态下,患儿没有严重的运动性发作,但有意识改变和认知异常,复杂部分性癫痫状态可导致永久性认知、记忆功能障碍。这种发作状态常常不为临床医生和脑电图医生所认识。诊断复杂部分性癫痫状态的标准有^[13]: 临床表现为复杂部分性发作,有意识障碍、精神错乱及行为的改变,伴自动症和运动现象,持续时间 30 min 以上或连续多次发作,间歇期仍有意识障碍和精神症状持续者。发作期脑电图有基本电活动变慢,一侧或两侧颞部有异常改变;发作间期脑电图提示一侧或两侧颞部有病样放电。应用抗癫痫药物可使临床表现和脑电图好转。

1.3 视频脑电图(V-EEG)与动态脑电图(A-EEG)的应用

脑电图在诊断癫痫、提供惊厥证据和帮助进行癫痫和癫痫综合征分类方面起着非常重要的作用,

同时对首次惊厥后的复发以及抗癫痫药物的撤药提供依据。视频脑电图监测大大提高了临床医生在鉴别临床非癫痫性的发作、术前确定局灶性癫痫的定位以及诊断某些癫痫综合征的能力。动态脑电图的应用使癫痫诊断的阳性率有了进一步的提高,也可鉴别一些睡眠过度 and 觉醒-睡眠周期中的疾病。但其在小儿中的应用操作要求较高,需去除伪迹,且检测成本也较高。

尽管 V-EEG 与 A-EEG 在国内已开始逐步得到应用,但癫痫首先还是根据常规脑电图来作为诊断和发作分类的基本依据,通过常规脑电图的检查,辅

以睡眠诱发、过度换气、光刺激等,可以使绝大多数的癫痫患儿诊断明确,并指导癫痫的治疗,在临床发作需要作进一步鉴别、术前需进一步明确病灶部位或癫痫难治时可考虑 V-EEG 和 A-EEG 运用,临床医生应掌握好新的脑电图技术应用的指征。

1.4 基因诊断

目前,对一些癫痫与癫痫综合征的相关位点已有了很大进展,不仅为癫痫的病因学诊断提供了实验证据,也为今后进行基因治疗奠定基础。表 4 中列出了研究已明确的癫痫与癫痫综合征相关基因位点^[19]。

表 4 癫痫与癫痫综合征相关基因位点

癫痫与癫痫综合征	基因位点
儿童失神伴有或不伴有全身强直-阵挛性发作	8p24
儿童失神与青少年肌阵挛性癫痫	1p32 - 33
热性惊厥	2q23 - 24
家族性热性惊厥	8q13 - 21;19q12 - 13
家族性全身性发作的热性惊厥附加症	2q21 - q33
原发性全身性发作	3p14.2 - 12
青少年肌阵挛性癫痫	6p11;6q24;15q
婴儿痉挛	Xp11.4 - Xpter
伴有中央区-颞部病性放电的良性局灶性癫痫	15q14
夜间发生的额叶癫痫	20q13.2 - q13.3;15q24
家族性多灶性部分性癫痫	2q
颞叶癫痫	10q
新生儿良性家族性惊厥	20q13.3;8q24

2 治疗

癫痫治疗的目标在于控制发作、改善脑功能、提高生命质量、增强适应能力、促进生长和发育。

2.1 癫痫药物的选择

抗癫痫药物的正确选择取决于癫痫诊断的正确和发作类型的正确分类。丙戊酸钠和卡马西平已成为传统抗癫痫药物中最常用的首选药。随着对抗癫痫药物作用机制、药代动力学和药效学研究的不断深入,以及新型抗癫痫药物的不断问世,药物的选择有了新的变化。结合药物的不良反应,抗癫痫药物的选择日趋简化。图 1 所示的即为目前小儿癫痫治疗药物的总的原则^[14~16]。部分性发作和全身性大发作的病例可选用抗惊厥性药物如卡马西平、苯巴比

妥、加巴喷丁、氨基烯酸、泰加必等外,同时任何发作类型均可选用广谱抗癫痫药物如丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯等。

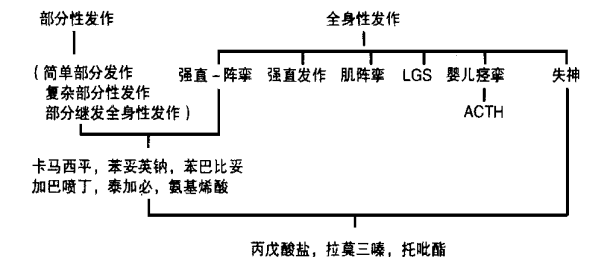


图 1 目前抗癫痫药物选择的原则

2.2 难治性癫痫的治疗

难治性癫痫是指在正确诊断前提下,经过规范的抗癫痫药物治疗半年以上,发作减少不足 50 % 者;频繁而严重的发作;伴有智能低下等。包括 Ohtahara 综合征、婴儿痉挛、Lennox-Gastaut 综合征、婴儿严重肌阵挛性发作和症状性部分性发作。

在出现治疗不顺利,发作控制不良时,首先应考虑的是:癫痫的诊断是否正确,必须排除非癫痫性的临床发作;发作的分类是否正确;药物选择是否恰当;用药是否规则,药物的剂量是否足够,是否已达到治疗的有效血药浓度。只有在排除了以上情况后才能考虑为难治性。

难治性癫痫的治疗主要以抗癫痫药物的治疗为主,新的抗癫痫药物的不断问世和临床的不断应用,使得难治性的癫痫病人获得了控制的机会。

近 10 年来,婴儿痉挛症可选用大剂量丙戊酸钠每日 60 ~ 80 mg/kg、大剂量维生素 B₆ 每日 100 ~ 300 mg/kg、丙戊酸钠 + 硝基安定(或氯硝基安定),或丙戊酸钠 + 托吡酯、拉莫三嗪等;对结节性硬化引起的婴儿痉挛症,可选用氨基烯酸、托吡酯等治疗;Lennox-Gastaut 综合征可选用丙戊酸钠 + 氯硝基安定或托吡酯、婴儿严重肌阵挛性发作可选用托吡酯 + 氯硝基安定或丙戊酸钠进行治疗。

在传统抗癫痫药物不能控制的部分性发作中,有关新的抗癫痫药的临床试验在儿童中不断开展。托吡酯、拉莫三嗪、加巴喷丁、奥卡西平等添加治疗有效,最近已有了单药治疗有效的证据。

CSWS 的治疗尚在研究中,丙戊酸、地西泮和氯硝西泮对多数患儿有效,肾上腺皮质激素对 LKS 有效,而卡马西平、苯妥英钠疗效不佳,甚至可导致发作加剧或出现新的发作类型。

非惊厥性癫痫持续状态虽不会导致危及生命的全身并发症,但临床仍应积极处理。失神性癫痫状态主张静脉应用地西泮及其衍生物,而不用苯妥英钠、卡马西平和巴比妥类。复杂部分性癫痫状态的治疗与全身性强直-阵挛发作癫痫状态相似。不典型失神持续状态可用丙戊酸钠和氯硝基安定治疗。

[参 考 文 献]

[1] Mastrangelo M, Faldini P, Serge P, et al. Non-epileptic paroxys-

tic events in the neonatal period, neonatal convulsion and epilepsy [J]. Boll Lgea Ital Epilepsia, 1998, 2 (102): 343 - 344. (abstract)

[2] Krumholz A. Non-epileptic seizures: diagnosis and management [J]. Neurology, 1999, 53 (suppl 2): S76 - S83.

[3] Barry JJ, Atzman O, Morrell MJ. Discriminating between epileptic and nonepileptic events: the utility of hypnotic seizure induction [J]. Epilepsia, 2000, 41 (1): 81 - 84.

[4] Parra J, Iriarte J, Kanner AM. Are we overusing the diagnosis of psychogenic non-epileptic events [J]? Seizure, 1999, 8 (4): 223 - 227.

[5] Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan E, et al. Postictal symptoms help distinguish patients with epileptic seizures from those with non-epileptic seizures [J]. Seizure, 1999, 8 (3): 149 - 151.

[6] Veggiotti P, Becaria F, Guerrini R, et al. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome of EEG pattern [J]? Epilepsia, 1999, 40 (11): 1593 - 1601.

[7] 陈天兰,孙道开. 儿童睡眠中癫痫性脑电持续状态 [J]. 中国实用儿科临床杂志, 1999, 14 (1): 34 - 35.

[8] 陈天兰,金佩娟,孙道开. 睡眠慢波相中央区-颞中部癫痫状态 8 例报告 [J]. 中华儿科杂志, 1994, 32 (4): 251.

[9] 刘晓燕,秦炯,包新华,等. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床及脑电特征研究 [J]. 中华实用儿科杂志, 2000, 15 (5): 285 - 287.

[10] 孙道开. 非惊厥性癫痫持续状态 [J]. 小儿急救医学, 1994, 3 (1): 17 - 18.

[11] 周水珍. 非惊厥性癫痫持续状态的临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33 (5): 290 - 291.

[12] 王艺,张瑾,孙道开. 惊厥性与非惊厥性癫痫持续状态的临床研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2000, 15 (2): 103 - 104.

[13] Stores G, Zaiwalla Z, Styles E, et al. Non-convulsive status epilepticus [J]. Arch Dis Child, 1995, 73 (1): 106 - 111.

[14] Lima JM. The new drug and the strategies to manage epilepsy [J]. Curr Pharm Des, 2000, 6 (8): 873 - 878.

[15] Pellock JM. Managing pediatric epilepsy syndrome with new antiepileptic drugs [J]. Pediatrics, 1999, 104 (5 - 1): 1106 - 1116.

[16] Pellock JM, Appleton R. USE of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy [J]. Epilepsia, 1999, 40 (Suppl 6): S29 - 38.

[17] Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev, 2000, 22 (2): 75 - 80.

[18] Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y, et al. Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy [J]. Brain Dev, 2000, 22 (4): 230 - 233.

[19] Fong GCY, Fong JKY. Recent advances in the diagnosis and management of epilepsy [J]. Hong Kong Med J, 2001, 7 (1): 73 - 84.

(本文编辑:吉耕中)