

· 临床研究 ·

脑电图背景活动对窒息足月新生儿预后评估的研究

陈妍¹, 王治平², 张志芳¹, 沈仲元³

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院; 2. 上海交通大学附属上海儿童医学中心; 3. 上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的 新生儿期最常见的脑损伤疾病为新生儿重度窒息后的缺氧缺血性脑病(HIE),可遗留神经系统后遗症。目前对新生儿HIE预后的判断方法除考虑异常围生期因素、常规神经系统体格检查外,只能依赖于颅内超声、CT、MRI等影像学方法,这些方法主要建立在解剖结构改变基础之上,而脑电图则能发现早期的脑功能异常。该研究的目的是通过对足月窒息新生儿脑电图背景活动的研究,检测并评估与窒息新生儿预后相关的参数,并根据数理原理得出并证明这些参数对预后判断的价值。**方法** 对80名生后24h至日龄<8d的足月新生儿(对照组31人,窒息组49人)脑电图进行平行对照的前瞻性分析,并在出院后对窒息组患儿进行6~12个月的随访。**结果** ①窒息患儿交替性脑电活动期平均阵发性放电间期延长,振幅降低,阵发性活动、异常尖波频率出现率和睡眠周期循环障碍的发生率增加。②对窒息患儿预后判断有重要意义的参数为胎龄、出生体重、脑电活动振幅均值、睡眠循环障碍、影像学异常改变、HIE分级。③出生24h后脑电图仍表现为平坦波或平坦波伴大量异常放电患儿预后极差。**结论** 脑电图背景活动是足月窒息新生儿预后判断的有效工具,如结合患儿脑电图背景活动及其胎龄、出生体重、影像学检查、HIE分级等临床指标,可使预后判断更为准确。

[中国当代儿科杂志,2007,9(5):425-428]

[关键词] 脑电图背景活动; 脑损伤; 窒息; 预后; 新生儿

[中图分类号] R722;741.044 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)05-0425-04

Prognostic value of electroencephalographic background patterns in full-term neonates with asphyxia

CHEN Yan, WANG Zhi-Ping, ZHANG Zhi-Fang, SHEN Zhong-Yuan. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Wang Z-P, Email: wangzhp2@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective Severe asphyxia during peripartum may lead to some sequela of the nervous system. Currently the neurologic outcome of asphyxiated neonates is assessed by using imaging techniques such as cranial ultrasound, CT and MRI except for evaluating perinatal abnormal factors and routine physical examinations of nervous system. These assessment approaches are based on the changes of anatomic structures of neonates. Electroencephalography (EEG) can show early abnormal cerebral functions. This study examined the EEG background activity and investigated the parameters associated with the prognostic assessment in full-term neonates with asphyxia. **Methods** A standard EEG was recorded in 49 asphyxiated full-term neonates aged from 24 hrs to 8 days. Of the 49 neonates, 14 had concurrent mild, 5 had moderate and 9 had severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Thirty-one aged-matched full-term neonates without asphyxia served as the control group. Forty-three of 49 asphyxiated neonates were followed-up for neurological development for 6-12 months. Important parameters associated with neurological prognosis were evaluated by the principle of data statistics. **Results** The mean interburst intervals was prolonged, the amplitude of brain electrical activity during all the states were lower, and the incidence of brief burst and sleep-wake cycle disturbance was higher in the asphyxiated group when compared with the control group ($P < 0.05$). In the follow-up, 4 infants had poor fine motor function and 7 showed retarded psychomotor development in the asphyxiated group. Gestational age, birth weight, amplitude of brain electrical activity, severity of HIE, occurrence of sleep-wake cycle disturbance and imaging abnormality were shown as important parameters for predicting neurological outcomes in asphyxiated neonates. The infants who EEG showed isoelectric tracings or isoelectric tracings accompanied with much abnormal discharge had very poor prognosis. **Conclusions** EEG background pattern is valuable in predicting neurological outcomes for term neonates with asphyxia. EEG in combination with clinic data such as gestational age, birth weight, imaging examination, and severity of HIE may provide an accurate evaluation of neurological outcome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(5):425-428]

Key words: Electroencephalographic background; Brain injury; Asphyxia; Prognosis; Neonate

[收稿日期]2007-03-19; [修回日期]2007-05-15

[作者简介]陈妍,女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿脑损伤。

[通讯作者]王治平,硕士生导师,主任医师,上海交通大学附属上海儿童医学中心特诊部。邮编:200127

随着新生儿监护技术日益成熟,新生儿存活率逐步提高。我国市区围生期新生儿死亡率已从上世纪90年代初的10.59%下降到2000年的5.89%^[1]。但存活新生儿大多存在神经系统后遗症。鉴于目前对新生儿预后的判断方法除考虑异常围生期因素、常规神经系统体格检查外,只能依赖于颅内超声、CT、MRI等影像学方法,这些方法主要建立在解剖结构改变基础之上,而脑电图则能发现早期的脑功能异常,这有助于临床医师及时发现那些可通过早期给予神经保护治疗而改善预后的患儿^[2-5]。

本研究是通过通过对足月窒息新生儿脑电图背景活动的研究,检测并评估与窒息新生儿预后相关的参数,并根据数理原理得出并证明这些参数对预后判断的价值。

1 对象与方法

1.1 受试者

1.1.1 窒息组 为2005年1~12月在我院儿内科新生儿病房住院,胎龄为37~43周,出生24h后至日龄<8d的足月适胎龄新生儿,共49名。由于目前国内外对新生儿窒息的诊断尚无统一标准,本研究通过参考部分国外文献将符合下列条件中任两项者选入^[6]:①胎儿监护有晚期减速或Ⅲ°污染羊水;②出生1min时Apgar评分<5分或生后最初2h持续性反应低下;③缺氧缺血性脑病和/或心肺功能衰竭使用人工通气。所有研究对象均排除神经系统疾患如脑发育畸形和先天性代谢性疾病。

对窒息组患儿依据临床表现进行HIE分度^[3],无HIE者21人(42.9%);轻度HIE 14人(28.6%);中度HIE 5人(10.2%);重度HIE 9人(18.4%);死亡3人(6.1%)。3例死亡患儿脑电图改变均为平坦波或平坦波伴大量异常放电,缺乏波形变化,无法对其脑电图中各参数进行统计分析,故分析时将其排除,予单独分析讨论。

1.1.2 对照组 为同期住院的头颅B超正常,无异常出生史,孕后胎龄及出生体重与窒息组相当的新生儿31例。住院疾病为轻微肺炎、轻度黄疸、轻度呕吐、先天性肾积水、吞入母血、症状性紫癜和血小板减少等非中枢神经系统疾患。

1.2 实验方法

1.2.1 脑电图检查 采用由上海群天医疗设备有限公司研发的便携式脑电监测仪(型号为PI-500A)。该检测仪使用干电池,有较强的抗干扰能力,因而适用于有大量电子仪器干扰的新生儿病房。

除按国际10-20系统(FP1、FP2、C3、C4、T3、T4、O1、O2)安放8导头皮电极、2导参考电极、2导接地电极外,还增添了8导脑外导联,包括左右眼动(EOG)、肌动(EMG)、呼吸及心电监测(EKG)。每次脑电图监测时间为1~2h,至少包括一个完整的睡眠周期。脑电图检查时间安排在中午或夜间,此时检查环境比较安静,无关操作少。所有对象均为自然睡眠,未应用镇静剂。

脑电图判读:对以下15项脑电图特征性参数进行分析^[2,5,7-11]。交替性脑电活动(TA)期最长阵发性放电间期(maximum duration of interburst intervals, Max TIBI)(s);TA期平均阵发性放电间期(mean duration of interburst intervals, mean TIBI)(s);TA期阵发性放电活动振幅均值(mean amplitude of burst in TA, mean B)(μV);TA期阵发性放电间期振幅均值(mean amplitude of IBI in TA)(μV);静态睡眠期(quiet sleep, QS)持续慢波睡眠振幅均值(mean amplitude of continuous slow wave sleep, mean CSWS)(μV);持续慢波睡眠(continuous pattern in quiet sleep, CSWS)在静态睡眠期中所占百分比;第一次动态睡眠(First active sleep, AS1)期的振幅均值(mean amplitude in AS1)(μV);再次动态睡眠(second active sleep, AS2)期的振幅均值(mean amplitude in AS2)(μV);清醒期振幅均值(mean amplitude in wake)(μV);清醒期前部节律紊乱(anterior dysrhythmia in wake, AD)(s/10 min);非静态睡眠期的阵发性活动:非静态睡眠期阵发性 δ 、 θ 活动持续2s以上;异常尖波:非静态睡眠期额部尖波、枕部棘波/尖波、Rolandic区正相尖波、颞部正相尖波;两侧活动对称性;成熟程度异常;睡眠周期异常(睡眠状态分辨不清、过渡睡眠过多、不稳定睡眠过多)。

1.2.2 其他辅助检查 所有入组者住院期间均接受头颅B超检查,或头颅CT或MRI检查。

1.3 随访

患儿出生后3~4个月和6~8个月时,分别至门诊随访,进行神经系统检查(发育评估),对EEG、头颅B超、CT、MRI异常者予复查。9个月予智能发育诊断性测验(Gesell发育量表)^[12]。

1.4 统计学方法

本研究采用SAS 6.12统计软件包中的多种软件程序进行数据分析,选用的显著性水平为 $P < 0.05$ 。研究中除采用 t 检验,非参数秩和检验外,还采用Bayes判别分析(Discriminant analysis)^[13]。

3 结果

2.1 窒息组与对照组临床指标、脑电图各项参数比较

2.1.1 两组临床指标比较 两组平均胎龄及体重间差异无显著性 $P > 0.05$, 具有良好的可比性。

2.1.2 脑电图各项参数比较 窒息组与对照组在 Mean TIBI 间差异有显著性 ($P < 0.05$); 在所有状态下脑电活动振幅均值间差异均存在显著性 ($P < 0.05$); 窒息组 39 ~ 40 周患儿脑电图中出现非静态睡眠期阵发性活动者增多 ($P < 0.05$); 37 ~ 38 周及 40 ~ 41 周患儿脑电图中异常尖波频率出现率增加; 睡眠周期循环障碍及影像学检查有异常表现的比例也有显著升高 ($P < 0.05$)。

2.2 预后分析

窒息组患儿 49 人, 死亡 3 人, 失随访 3 人, 随访者 43 人, 随访率 93.5%。其中 4 人精细运动差, 7 人精神运动发育落后。

将脑电图参数、患儿临床资料和医学影像学数据(头颅 B 超、CT、MRI) 同时与患儿预后建立方程, 利用 SAS 统计软件包的 STEPDISC 和 DISCRIM 过程, 遴选出对预后判断有意义的参数, 推导出一组预后判别函数, 最后进行组内评估, 判断该判别函数的正确性。

将窒息组新生儿各指标分别由变量 X1 ~ X17 表示(见表 1), 按预后将患者分为两组, A1 为预后不良组, A2 为预后良好组, 同时将对照组设置为 A3 组。

当设定 $P = 0.05$ 时, 窒息组通过逐步判别分析, 遴选出对预后判断有显著意义的变量为 X1、X2、X6、X13、X15、X16, 然后将选出的变量进一步作判别分析, 得到函数的常数项和参数系数, 建立判别函数:

表 1 窒息组变量 X1 ~ X17 分别代表的各项参数

| | |
|----------------------------------|---------------------------|
| X1: 胎龄(d) | X10: 清醒期振幅均值(μV) |
| X2: 体重(g) | X11: 阵发性活动 |
| X3: Max TIBI(s) | X12: 异常尖波频率 |
| X4: Mean TIBI(s) | X13: 睡眠周期障碍 |
| X5: TA 期阵发性高电位活动振幅均值(μV) | X14: 清醒期前部节律紊乱 |
| X6: TA 期阵发性活动间期振幅均值(μV) | X15: 影像学检查至少一项阳性为 1, 无为 2 |
| X7: 静态睡眠中持续慢波睡眠振幅均值(μV) | X16: HIE 分级 |
| X8: 第一次动态睡眠期(AS1)振幅均值(μV) | X17: 静态睡眠中 CSWS 所占百分比 |
| X9: 再次动态睡眠期(AS2)振幅均值(μV) | |

$$A1 = -251.31640 + 1.55830 \times X1 - 0.00104 \times X2 - 0.67063 \times X6 + 7.87892 \times X13 + 15.87036 \times X15 + 21.57216 \times X16$$

$$A2 = -223.03824 + 1.41370 \times X1 + 0.00161 \times X2 - 0.30189 \times X6 + 10.79419 \times X13 + 15.93112 \times X15 + 14.15647 \times X16$$

$$A3 = -226.10442 + 1.38125 \times X1 + 0.0003663 \times X2 - 0.08632 \times X6 + 13.65222 \times X13 + 18.75141 \times X15 + 13.91664 \times X16$$

将上述判别函数对患儿的预后进行组内考核, 正确率为 89.6%, 患儿预期预后与实际预后基本相符。

对所有入组新生儿各睡眠状态下脑电活动振幅均值进行相关性分析显示, 脑电活动各期振幅的相关性非常显著 ($P < 0.01$)。

3 讨论

脑电图背景活动和睡眠周期构成的正常与否对预后有着非常高的判断价值^[2], 对发现早期脑功能异常, 尤其是亚临床缺氧缺血性脑病患儿, 具有特殊价值^[3]。本研究显示窒息组患儿预后不良者占 30.4% (14/46), 与文献报道基本相符^[3,14]。

有研究指出生后 24 h 内脑电图异常的严重程度与预后无相关性, 因为生后 6 ~ 12 h 内脑电图背景活动严重异常的部分新生儿, 其脑电图可于生后 24 h 内迅速恢复为持续正常的脑电图, 对预后判断无重要价值^[15~19]。因此本研究中脑电图检查的时间均安排在出生 24 h 后至日龄 $< 8 d$ ^[20], 以排除可逆性急性损伤脑电图干扰的假象。

本研究发现: 窒息组患儿 TA 期 Mean TIBI 较对照组延长 ($P < 0.05$), 所有状态下的脑电活动振幅均值较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。胎龄为 39 ~ 40 周的窒息患儿其脑电图中阵发性活动的发生率增加 ($P < 0.05$), 在胎龄为 37 ~ 38 周和 41 ~ 42 周的患儿中异常尖波出现率增加, 提示窒息后患儿除大脑功能全面受到抑制外, 兴奋性也发生改变。

CSWS 在静态睡眠中所占百分比及 5 min 内动态睡眠和静态睡眠中刷状 δ 波数量这两项指标分别反映了患儿出生前大脑在宫内的发育情况, 即患儿出生时大脑发育的成熟程度^[2,4]。在本研究中该两项指标均在正常范围内, 这是因为患儿出生时的窒息为急性脑损伤, 并非慢性缺氧引起的脑发育迟缓。故该结论与上述观点相符。

对照组新生儿均有良好的睡眠周期, 睡眠障碍

发生率为0,窒息组患儿睡眠周期障碍的发生率高达41.9%(18/43),两者差异存在非常显著性($P < 0.01$)。而窒息组中约16.3%(7/43)的患儿无其他参数改变,仅表现睡眠周期障碍者均预后良好。因此作者认为,一旦患儿出现该参数异常,即可判断该患儿大脑很可能已受到损伤,而当患儿大脑遭受轻度损伤时,该参数即有可能异常,故该参数不失为一个推断患儿是否存在脑损伤的敏感指标。尽管临床和实验室方面还缺乏有力证据,但窒息患儿睡眠结构紊乱可能反映了患儿大脑在窒息后的一种自我调节。在窒息的急性应激状态后,虽然患儿在临床上只表现为轻至中度脑损伤,但作为一种调节,其大脑已出现了睡眠结构的改变^[8]。在高危儿中,稳定的觉醒与睡眠状态交替预示患儿远期预后较好,且越稳定预后越好^[2]。上述观点与本研究结论一致。因此睡眠脑电图的研究有助于正确认识那些尚未达到HIE诊断标准的新生儿脑损伤。

本研究发现,影响窒息患儿预后的因素为胎龄、体重、脑电活动振幅、是否出现睡眠周期障碍、影像学检查异常以及是否并发HIE和HIE分级,并建立了一组预后判别函数,对该组函数进行组内评估,其正确率为89.6%。本研究还显示窒息患儿脑电活动各期振幅的相关性非常好(均 $P < 0.01$),即当某一睡眠状态下脑电活动振幅降低时,所有状态下的脑电活动振幅均降低,因此TA期阵发性放电间期振幅均值可代表所有状态下脑电活动振幅均值。如果分别将患儿的临床与脑电图数据代入各自的判别函数中,可得3个A值,其中A值最大的组别即患儿最可能的预后。故该函数可能对临床医师判断窒息患儿预后有一定帮助。

窒息组患儿中死亡3例,其脑电活动分别表现为所有导联均为平坦波2例;平坦波伴大量异常放电1例。虽然研究中死亡病例数较少,但与成活患儿24h后无1例出现平坦波比较,可认为当患儿出生24h后脑电图仍表现为平坦波或部分平坦波伴大量异常放电时,预示患儿预后极差。

脑电图背景活动是足月窒息新生儿预后判断的有效工具,结合患儿脑电图背景活动及其胎龄、出生体重、影像学检查、HIE分级等临床指标,可使预后判断更为准确。

[参 考 文 献]

[1] 顾坚. 新生儿转运对降低苏州市围产新生儿死亡率研究——附525例转运分析[J]. GE 医疗杂志, 2004, (1):32-33.

[2] Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG[J]. J Clin Neurophysiol, 1993, 10(3):323-352.

[3] 韩玉昆, 许植之, 虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 117-124.

[4] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 297-405.

[5] Clancy RR, Bergqvist AG, Dlugos DJ. Current practice of clinical electroencephalography[M]. // John S, Timothy A, eds. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 160-234.

[6] Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy[J]. Pediatrics, 2003, 111(2):351-357.

[7] Scher MS, Steppe DA, Beggarly ME, Salerno DG, Banks DL. Neonatal EEG-sleep disruption mimicking hypoxic-ischemic encephalopathy after intrapartum asphyxia[J]. Sleep Med, 2002, 3(5):411-415.

[8] Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates[J]. Epilepsia, 1998, 39(5):545-551.

[9] Scher MS, Barabas RE, Barmada MA. Clinical examination findings in neonates with the absence of electrocerebral activity: an acute or chronic encephalopathic state? [J]. J Perinatol, 1996, 16(6):455-460.

[10] Menache CC, Bourgeois BF, Volpe JJ. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG[J]. Pediatr Neurol, 2002, 27(2):93-101.

[11] Douglass LM, Wu JY. Burst suppression electroencephalogram pattern in the newborn: predicting the outcome[J]. J Child Neurol, 2002, 17(6):403-408.

[12] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 1-23.

[13] 何清波, 苏炳华, 钱亢. 医学统计学及其软件包[M]. 上海: 科学技术文献出版社, 2002, 265-269.

[14] Florio P, Luisi S, Bruschetini M, Grutzfeld D, Dobrzanska A, Bruschetini P, et al. Cerebrospinal fluid activin a measurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Clin Chem, 2004, 50(12):2386-2389.

[15] Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Pediatrics, 2005, 115(2):327-332.

[16] Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(3):F245-251.

[17] Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 81(1):F19-23.

[18] Groenendaal F, de Vries LS. Selection of babies for intervention after birth asphyxia[J]. Semin Neonatol, 2000, 5(1):17-32.

[19] Lamblin MD, Andre M, Auzoux M, Bednarek N, Bour F, Charollais A, et al. Indications of electroencephalogram in the newborn[J]. Arch Pediatr, 2004, 11(7):829-833.

[20] Caravale B, Allemand F, Libenson MH. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression[J]. Pediatr Neurol, 2003, 29(1):18-25.

(本文编辑: 吉耕中)