

癫痫发作预测研究进展

魏进莲, 黄丽华

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江杭州 310003)

关键词: 癫痫; 预测; 前驱症状; 诱因; 综述 doi:10.3969/j.issn.1671-9875.2019.06.012

中图分类号: R473.74

文献标识码: A

文章编号: 1671-9875(2019)06-0041-04

癫痫是脑细胞群过度放电导致神经功能紊乱, 以抽搐、意识丧失和肌肉痉挛为特征的疾病^[1]。癫痫突然发作, 易造成许多损伤, 如骨折、溺水、意外事故, 甚至发生癫痫持续状态或癫痫猝死(SUDEP)。癫痫发作期间, 患者的运动、行为、意识和感觉受到限制或出现异常。癫痫是全球第三大神经系统疾病, 据世界卫生组织 2017 年估计全世界癫痫患者超过了 5 000 万^[2], 我国癫痫患病率为 5‰^[3]。识别癫痫发作的前驱症状(prodromal symptoms, PS)和癫痫发作的诱因, 及时采取干预措施, 可以有效控制癫痫发作。研究显示癫痫发作前阶段的特点区别于其他阶段^[4], 癫痫发作预测的目的是为了使患者避免危险并获得安全状态。与癫痫发作治疗相比, 癫痫发作预测具有更大的意义。现将癫痫发作的前驱症状、癫痫诱因以及癫痫发作的预测、监测综述如下。

1 癫痫的前驱症状及诱因

1.1 识别前驱症状预测癫痫发作 大多数癫痫患者认为发病前 30 min 到几个小时有视力模糊、眩晕等前驱症状^[4]。这些微妙症状与其他症状不同, 是一种关于行为症状的神经组改变, 引起癫痫发作时行为、情绪和认知等的变化^[5]。癫痫发作可能经历 4 种不同的脑状态转换, 其中发作前状态转变到发作间期状态对应的是前驱症状状态^[5]。Scaramelli 等^[4]采用半结构化访谈了 100 例成人癫痫患者, 认为头痛、疼痛、脾气暴躁、睡眠障碍或交流障碍、排尿变化、口味改变等变化是前驱症状, 这些变化持续 4 h 至 1 d。Haut 等^[5]对比了 3 274 份患者的癫痫日记, 发现视力模糊、畏光、眩晕、激动、注意力不集中、饥饿/食物渴望、对噪声敏感、疲劳/疲倦、口渴、思考困难是前驱症状。我国徐海蛟^[6]总结了 43 例以眩晕为首发症状的癫痫

发作病历。因此, 及时识别前期症状, 可预测癫痫的发作。

1.2 辨别诱因预测癫痫发作 Ferlisi 等^[7]募集的 104 例癫痫患者中, 97% 认为至少有一种诱因, 最常见的诱因依次为压力、睡眠不足、疲劳和抗癫痫药物治疗依从性差。看电视、在电脑前工作等光敏性刺激也是诱因, 光敏性癫痫是患者枕区视皮层和辅助运动区之间的联系增加导致的^[8]。有研究者依据光敏感诱发癫痫特性构建了“光敏性癫痫模型”^[9]。颞叶外癫痫患者在睡眠过程中癫痫发作更频繁, 这与睡眠时相关激素分泌有关^[10]。Balamurugan 等^[11]访谈的 405 例癫痫患者中最常见的诱因依次是药物漏服、情绪压力、睡眠剥夺、疲劳、饥饿、发热和吸烟。婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征, DS)发作诱因依次为发热、感冒、洗澡、急性应激、体育锻炼, 其中体温升高是重要发作诱因^[12]。Verbeek 等^[13]的研究显示 DS 与光敏感也有关。Haut 等^[14]分析了 71 例癫痫患者的 15 635 份癫痫日记, 得出了 2 种癫痫发作诱因模型。诱因模型 1: 癫痫诱发因素与睡眠时间、压力和焦虑有关。诱因模型 2: 癫痫诱发因素与进行癫痫发作自我预测和睡眠不足有关, 而与压力、焦虑无相关性。在单因素分析中, 癫痫发作自我预测阳性是最强预测因子^[15]。在诱因当中, 许多人认为体育运动是刺激癫痫发作的诱因, 限制运动也是医生经常对癫痫患者提出的建议。有项研究在 33 例被建议避免运动的癫痫患者中, 发现仅有 6 例患者体育运动触发了癫痫发作^[16]。而有 10 例 8~12 岁癫痫患者进行 35 周的锻炼干预后, 发现患者在持续关注能力、认知、心理方面显著改善^[17]。同样地, Capovilla 等^[18]也认为从事体育运动对癫痫患者有积极的医疗作用, 因运动改善了大脑功能和抵抗了神经退行性病变^[19]。国际抗癫痫联盟倡议, 癫痫患者多进行体育锻炼^[1]。但有些运动如攀岩, 需要神经内科医生的谨慎性判断后才考虑运动^[18]。以上研究提示, 癫痫的诱因复杂多

作者简介: 魏进莲(1973—), 女, 本科, 硕士在读, 副主任护师。

收稿日期: 2018-12-03

通信作者: 黄丽华, lihuahuang818@zju.edu.cn

样,虽然最常见的是睡眠不足、疲劳和压力,但有时很难分辨实际诱发癫痫发作的单一因素,更多时候是多种因素共同作用的结果^[11]。有些患者诱因可能是不常见,需要根据自身情况,判断癫痫诱因可预测癫痫发作。

2 癫痫自我预测及仪器预测和监测

2.1 自我预测 Haut 等^[15]以患者报告研究结局(patient reported outcomes, PRO)作为主要观察指标,每天固定时间,间隔 12 h 在电子日记本(e-diary)上填写个人感觉日记进行癫痫发作预测。每次日记条目都以一个词干问题开始,“你现在感觉怎么样?”选项有“不预期发作”“预期发作”“目前正在发作”“从发作中恢复”。运用视觉模拟尺度方法判断情绪“如何”。选项根据情感环状模型 6 项内容(快乐、悲伤、轻松、紧张、活泼、无聊)选择 1 项。前驱症状(视力模糊、畏光、眩晕、情感、注意力不集中、饥饿/食物渴望、对噪声敏感、疲劳/疲倦、口渴、思考困难)选择 1 项填写。自我预测癫痫发作可能性判断:“几乎可以肯定(发生可能性 $\geq 95\%$)、很可能(发生可能性 $75\% \sim 94\%$)、相当可能(发生可能性 $50\% \sim 74\%$)、不大可能(发生可能性 $25\% \sim 49\%$)、可能性很小(发生可能性 $< 25\%$)”。总体而言,敏感性大于 30% ,特异性大于 83% ,患者年龄越大自我预测能力越强,每增加 1 岁使预测成功的可能性增加了 5.23% 。Chen 等^[20]通过癫痫管理网站(MEW Network)的 10 年数据分析也显示年龄越大控制越好。Maiwald 等^[21]使用 PDA(掌上电脑)对 Haut 等^[15]提出的癫痫日记中这种主观经验预测癫痫发作的敏感性和特异性进行前瞻性评估,在 5 周实验阶段癫痫发作 29 次预测了 12 次,敏感性为 41.4% ,与 Haut 等^[15]研究相符。有研究^[22]采用广义混合效应模型统计分析了癫痫预测模型,结果也是一致的。以上研究揭示了患者对癫痫发作的高度了解,并且在许多情况下能够做出准确的预测。也就是说,癫痫发作时,被患者事先预测可能性很大。

2.2 仪器预测

2.2.1 帽式头皮脑电图(EEG)信号预测 由美国加州旧金山的神经科技公司研发出附有 14 通道无线 EEG 电极(无线传感器)的神经头盔,14 个电极贴在头皮上,读取 EEG,发送到云服务器,判定患者状态,精确度为 94.6% ^[23]。我国梁振虎等^[24]利用智能手机 Android 平台设计了癫痫发作预测系统,从头皮采集到的 EEG 数据通过导线连接到

弹性腰带数据模块上,传到手机癫痫发作监控系统,手机再上传至服务器进行分析诊断。

2.2.2 床垫监测 MedPage 公司生产的两款夜间抽搐发作监测床垫 MP5 型和 ST-2 型, vEEG 监测到 69 次癫痫发作,而这两款床垫各监测到 1 次,性能令人失望^[25]。类似压电床垫^[26]监测仪在监测特发性全身性强直性发作(GTCS)预测值整体为 43% ,睡眠时为 100% 。我国辛毅等^[27]采用柔性聚偏氟乙烯(poly vinylidene fluoride, PVDF)压电薄膜传感器,把 PVDF 压电薄膜传感器放置于弹性织物(腰带、腕带)内部,当薄膜受到外力作用形变时,产生电荷量,获得数据,上传云端服务中心处理,进行预测。

2.2.3 穿戴式监测 穿戴式监测器大部分基于三轴加速度传感器制作而成。三轴加速度传感器体积小、重量轻(2 g),因此这些小型、轻便监视器像手环或手表一样可穿戴。

2.2.3.1 腕式及踝式监测 Kramer 等^[28]开发一种手镯癫痫报警器,提醒患者和家属识别特定癫痫发作的活动。“手镯”装有一个三轴加速度计和一个发射器组成的运动传感器,三轴运动数据传输到便携式计算机上进行分析,可监测到发作持续 30 s 以上的癫痫,并在 17 s 内发出报警,识别率为 91% 。还有像智能手表一样, $5 \sim 10\text{ s}$ 可检测手表佩戴身体部位(手腕、脚踝)的粗大运动,通过蓝牙链接发送信号到计算机、报警设备或智能电话上^[29]。Beniczky 等^[30]在丹麦护理中心也使用腕式监测器,患者可以在病房自由活动,护士同时监测数名患者,灵敏度平均为 91% 。

2.2.3.2 四肢监测 Borujeny^[31]使用三个 2D 加速度传感器安置在患者的右臂、左臂和左大腿检测癫痫发作,以无线网络为基础,可以确定患者的位置,然后向医院工作人员或患者家属发送报警信号,系统的灵敏度为 85% 。Luca 等^[32]曾报道基于加速度计传感器附在四肢,敏感度可达 80% 。

2.2.4 视频监测 Kalitzin 等^[33]通过室内红外摄像机记录移动物体产生的亮度变化,自动分割出视频中含运动型癫痫发作图像和信号,自动捕获癫痫发作,具有高度敏感性和特异性。

2.2.5 近红外光谱(NIRS)监测 Jeppesen 等^[34]试图使用 NIRS 方法监测癫痫发作时显著脑血流动力学变化探讨癫痫发作检测设备,形状像帽子,但效果不理想,认为目前 NIRS 方法不适合癫痫监测使用。

2.3 植入预测 少数难治性癫痫患者颅内植入神经刺激装置进行预测,如闭环神经刺激器(重 6 g)^[35]。在澳大利亚 15 例用于难治性癫痫患者的颅内脑电描记术,预测癫痫发作灵敏度为 65%~100%^[36]。美国对 37 例患者植入了颅内刺激预测系统,灵敏度为 69%,该研究也发现癫痫发作前期与发作期的信号有区别^[37]。Fisher^[38]对动物中研究发现,深部脑电极刺激能治疗难治性癫痫。由此可见,这种植入预测装置可作为治疗严重癫痫发作的措施之一。

2.4 心率变异预测癫痫发作 Romigi 等^[39]观察了 14 例颞叶癫痫患者发作期的心率变化情况,结果显示无论在发作前期、发作期、发作后期心率均有显著改变。癫痫发作前 5 min 心率持续升高,平均增加 20.1%,在发作接近 1 min 时,心率增加更为显著^[40]。Behbahani^[41]监测了患者睡眠开始 5 min、苏醒前 5 min、癫痫发作前 5 min 以及患者在这三种模式以外的 5 min 心率变化参数,癫痫发作前 5 min 心率变化明显不同于睡眠和苏醒变化。Hoyos—Osorio 等^[42]使用心电信号预测了癫痫发作,准确率为 94%。Moridani 等^[43]认为可以将心率变化信号作为癫痫发作的预测因子,使用心电信号代替脑电信号预测癫痫发作。Jeppesen 等^[44]使用洛伦兹散点图描绘了癫痫发作三种不同时间窗口引起四种心率曲线,成功预测了 17 次癫痫发作中的 13 次。运用洛伦兹散点图分析心率变化可以作为癫痫发作预测的良好手段之一^[45]。虽然 EEG 监测是癫痫发作监测的金标准,但 EEG 电极必须连接到头皮,患者不舒服,也不美观。随着现代科技的发展,通过心率变化预测癫痫的发作越来越准确,且记录心电图要比 EEG 方便,患者使用时也不影响外观。

3 结 语

癫痫预测一直是患者最关心的问题,同时也极具挑战性,主要是癫痫预测没有具体客观依据,诱因不明确,前驱症状不易被他人观察,对癫痫发作的预测带来不确定因素。目前已经研究出各种便携式癫痫监测设备供患者使用,使用适合的癫痫监测设备可以减轻患者和照顾者负担。虽然癫痫监测器灵敏度越来越高,但不能提前预测癫痫发生而及时采取措施。虽然基于心率变化预测癫痫发作使用方便、不影响日常活动等优点,但只能在癫痫发作前几分钟、甚至 1 min 提示,往往也来不及采取预防措施。综上所述,采取患者报告结

局指标判断癫痫诱因,识别前驱症状,预测癫痫发作的癫痫自我管理,对患者控制癫痫发作具有更重要意义。

参考文献:

- [1] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, et al. IL-AE official report; a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475—482.
- [2] World Health Organization. Epilepsy [news]. [2018—08—12]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- [3] 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(2): 161—164.
- [4] SCARAMELLI A, BRAGA P, AVELLANAL A, et al. Prodromal symptoms in epileptic patients: Clinical characterization of the pre-ictal phase[J]. *Seizure*, 2009, 18(4): 246—250.
- [5] HAUT S R, HALL C B, BORKOWSKI T, et al. Clinical features of the pre-ictal state: Mood changes and premonitory symptoms[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2012, 23(4): 415—421.
- [6] 徐海蛟. 以眩晕为首发症状的癫痫 43 例临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6): 90—91.
- [7] FERLISI M, SHORVON S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 33: 101—105.
- [8] MARTINS D, SILVA A, LEAL B. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives—A narrative review[J]. *Seizure*, 2017, 50: 209—218.
- [9] KASTELEIJN D, GENTON P, BRANDT C, et al. The ‘Photosensitivity Model’ is (also) a model for focal (partial) seizures[J]. *Epilepsy Research*, 2017, 133: 113—120.
- [10] ALBILTAGI M A. Childhood epilepsy and sleep[J]. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2014, 3(3): 45.
- [11] BALAMURUGAN E, AGGARWAL M, LAMBA A, et al. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy[J]. *Seizure*, 2013, 22(9): 743—747.
- [12] VERBEEK N E, WASSENAAR M, VAN CAMPEN J S, et al. Seizure precipitants in Dravet syndrome: What events and activities are specifically provocative compared with other epilepsies? [J]. *Epilepsy and Behavior*, 2015, 47: 39—44.
- [13] VERBEEK N, KASTELEIJN D, WASSENAAR M, et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(2): 323—330.
- [14] HAUT S R, HALL C B, MASUR J, et al. Seizure occurrence: precipitants and prediction[J]. *Neurology*, 2007, 69(20): 1905—1910.
- [15] HAUT S R, HALL C B, BORKOWSKI T, et al. Modeling seizure self-prediction: An e-diary study[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1960—1967.
- [16] STANUSZEK A, WNEKOWICZ E, KUZNIAK E, et al. Seizure—Precipitating factors in relation to medical recommendations[J]. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(12): 1569—1573.

- [17] EOM S, LEE M K, PARK J, et al. The Impact of a 35-week long-term exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy[J]. *Journal of Child Neurology*, 2016, 31(8): 985—990.
- [18] CAPOVILLA G, KAUFMAN K R, PERUCCA E, et al. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 6—12.
- [19] ARIDA R M, SCORZA F A, CAVALHEIRO E A. Role of physical exercise as complementary treatment for epilepsy and other brain disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(38): 6720—6725.
- [20] CHEN E, SAJATOVIC M, LIU H, et al. Demographic and clinical correlates of seizure frequency: findings from the managing epilepsy Well Network database[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2): 206—211.
- [21] MAIWALD T, BLUMBERG J, TIMMER J, et al. Are prodromes preictal events A prospective PDA-based study[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2011, 21(2): 184—188.
- [22] DUBOIS J M, BOYLAN L S, SHIYKO M, et al. Seizure prediction and recall[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2010, 18(1—2): 106—109.
- [23] SAREEN S, SOOD S K, GUPTA S K. An automatic prediction of epileptic seizures using cloud computing and wireless sensor networks[J]. *Journal of Medical Systems*, 2016, 40(11): 226.
- [24] 梁振虎, 吴书峰, 杨春林, 等. 基于 Android 系统的便携式癫痫发作智能监控系统[J]. *生物医学工程学杂志*, 2016, 33(1): 31—37.
- [25] FULTON S, POPPEL K V, MCGREGOR A, et al. Prospective study of 2 bed alarms for detection of nocturnal Seizures[J]. *Journal of Child Neurology*, 2013, 28(11): 1430—1433.
- [26] NARECHANIA A P, GARIC II, SEN—GUPTA I, et al. Assessment of a quasi—piezoelectric mattress monitor as a detection system for generalized convulsions[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2013, 28(2): 172—176.
- [27] 辛毅, 郭超, 凌振宝, 等. 基于压电薄膜传感器的穿戴式健康监测体域网系统[J]. *国防科技大学学报*, 2016, 38(6): 161—167.
- [28] KRAMER U, KIPERVASSER S, SHLITNER A, et al. A novel portable seizure detection alarm system: preliminary results[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(1): 36—38.
- [29] LOCKMAN J, FISHER R S, OLSON D M. Detection of seizure-like movements using a wrist accelerometer[J]. *Epilepsy and Behavior*, 2011, 20(4): 638—641.
- [30] BENICZKY S, POLSTER T, KJAER T W, et al. Detection of generalized tonic—clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(4): e58—e61.
- [31] BORUJENY G T, YAZDI M, KESHAVARZ—HADDAD A, et al. Detection of epileptic seizure using wireless sensor networks[J]. *J Med Signals Sens*, 2013, 3(2): 63—68.
- [32] LUCA S, KARSMARKERS P, CUPPENS K, et al. Detecting rare events using extreme value statistics applied to epileptic convulsions in children[J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2014, 60(2): 89—96.
- [33] KALITZIN S, PETKOV G, VELIS D, et al. Automatic segmentation of episodes containing epileptic clonic seizures in video sequences[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2012, 59(12): 3379—3385.
- [34] JEPPESEN J, BENICZKY S, JOHANSEN P, et al. Exploring the capability of wireless near infrared spectroscopy as a portable seizure detection device for epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2015, 26: 43—48.
- [35] KASSIRI H, TONEKABONI S, SALAM M T, et al. Closed—Loop neurostimulators: A survey and a seizure—predicting design example for intractable epilepsy treatment[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2017, 11(5): 1026—1040.
- [36] COOK M J, O'BRIEN T J, BERKOVIC S F, et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 563—571.
- [37] KIRAL—KORNEK I, ROY S, NURSE E, et al. Epileptic seizure prediction using big data and deep learning: toward a mobile system[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 103—111.
- [38] FISHER R S. Stimulation of the medial septum should benefit patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Medical Hypotheses*, 2015, 84(6): 543—550.
- [39] ROMIGI A, ALBANESE M, PLACIDI F, et al. Heart rate variability in untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy: Evidence for ictal sympathetic dysregulation[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 418—426.
- [40] JAYCHANDRAN R, CHAITANYA G, SATISHCHANDRA P, et al. Monitoring peri—ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit[J]. *Epilepsy Research*, 2016, 125: 10—18.
- [41] BEHBAHANI S, DABANLOO N J, NASRABADI A M, et al. Prediction of epileptic seizures based on heart rate variability[J]. *Technology and Health Care*, 2016, 24(6): 795—810.
- [42] HOYOS—OSORIO K, CASTANEDA—GONZALEZ J, DAZA—SANTACOLOMA G. Automatic epileptic seizure prediction based on scalp EEG and ECG signals[J]. *IEEE*, 2016, 16(1): 1—7.
- [43] MORIDANI M K, FARHADI H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction[J]. *Bratislava Medical Journal*, 2017, 118(1): 3—8.
- [44] JEPPESEN J, BENICZKY S, JOHANSEN P, et al. Detection of epileptic seizures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot[J]. *Seizure*, 2015, 24: 1—7.
- [45] JEPPESEN J, BENICZKY S, JOHANSEN P, et al. Using Lorenz plot and Cardiac Sympathetic Index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, 2014: 4563—4566.