

· 综述 ·

小儿脑性瘫痪合并癫痫的研究进展

赵阳 任永平 肖农

脑性瘫痪(cerebral palsy),简称脑瘫,是指一组持续存在的导致活动受限的运动和姿势发育障碍综合征,这种综合征是由于发育中的胎儿或婴儿脑部遭受非进行性损伤引起的。脑瘫的运动障碍常伴随感觉、认知、交流、感知和/或行为障碍,以及癫痫和继发性骨骼肌问题^[1]。对于脑瘫合并癫痫的患儿,癫痫的反复发作会进一步加重脑损伤,严重影响脑瘫患儿运动、认知等功能的恢复。正确认识脑瘫合并癫痫患儿的临床特点,及时正确的诊断和治疗,有助于改善脑瘫的预后,对脑瘫患儿的康复起着积极作用。本文就近年来国内、外对脑瘫合并癫痫的相关临床研究进展作一回顾总结。

小儿脑瘫合并癫痫的流行病学现状

癫痫在一般儿童中的患病率为 3%~6%,在脑瘫患儿中,不同的资料报告的癫痫发病率差异较大,为 15%~90%^[2-3],多在 35%~41%之间。Zelnik 等^[4]研究了 197 例脑瘫患儿,发现其中 65 例合并癫痫,所占研究人群的 33%。以上文献表明脑瘫患儿合并癫痫的几率明显高于普通儿童。

小儿脑瘫及其合并癫痫的发病原因

脑瘫的病因学一直是国内外研究的重点,只有找出脑瘫的确切病因,才能做到有效地预防和减少脑瘫的发生。目前认为,脑瘫的病因可分为以下 4 个方面,①产前因素:胎儿期感染、宫内缺氧、宫内发育畸形、先兆子痫、多胎妊娠等;②产时因素:早产、过期产、出生窒息、产伤、颅内出血及缺氧缺血性脑病、低出生体重、巨大胎儿等;③产后因素:新生儿颅内出血、胆红素脑病、新生儿低体重及新生儿感染;④遗传性因素。墨西哥和美国波士顿地区脑瘫患儿调查报告显示,缺氧缺血性脑病占脑瘫儿童病因的首位,其他病因包括早产、多胎、胎盘异常等^[5]。这些脑损伤同样也是儿童期症状性癫痫的病因。Rolón-Lacarrière 等^[6]的研究指出,脑瘫患儿合并癫痫的发生主要取决于脑损伤的病因及类型,其中病因包括缺氧缺血性脑病、脑发育畸形及其它原因;类型分为弥漫性脑损伤、局灶性脑损伤、神经基底核损伤、脑发育不全、脑积水、无明显异常等。陈军等^[7]研究了 279 例脑瘫患儿,发现新生儿期惊厥史、癫痫家族史、低出生体重、皮质损伤及存在合并症(尤其合并认知障碍)是脑瘫合并癫痫的危险因素。

在上述各种致病因素作用下,大脑发生原发性和继发性损伤,出现脑水肿、脑组织坏死,进而形成软化灶,引起大脑中枢神经元的高频、超同步化放电,引发癫痫。上述研究还表明脑瘫和癫痫两者之间往往有共同的病因和病理基础,可互为因果关系。

小儿脑瘫及其合并癫痫的临床特点

目前,国际上对脑瘫的分型尚无统一的标准,大多数认同脑瘫的临床分型为痉挛型、不随意运动型、共济失调型、肌张力低下型和混合型。痉挛型根据瘫痪部位又可分为单瘫、双瘫、偏瘫、三肢瘫和四肢瘫。根据国际抗癫痫联盟 1981 年提出的癫痫发作分类标准,并结合 2001 年国际抗癫痫联盟提出的新的癫痫发作类型方案^[8],癫痫发作的分类主要包括自限性发作、持续性发作及反射性发作,每种发作形式又有其具体分类。临床上,脑瘫合并癫痫有其独特的临床特点,集中表现在以下三个方面。

一、脑瘫分型与癫痫发作类型的关系

不同类型脑瘫,癫痫的发病率不同。Zelnik 等^[4]在对 197 例脑瘫患儿进行临床分析后发现,痉挛型脑瘫的癫痫发病率最高(34.1%),其次是共济失调型和肌张力低下型(7.7%),运动障碍型(4.6%)较低;其中痉挛型脑瘫中四肢瘫的癫痫发病率较高,为 49.2%,而偏瘫(27.7%)和双瘫(10.8%)合并癫痫发病率相对较低。Peduzzi 等^[9]研究了 110 例脑瘫患儿后发现,痉挛型偏瘫和四肢瘫的癫痫发病率较高,分别为 52%和 45%,痉挛型双瘫的癫痫发生率相对较低,为 32%。另一项研究显示,452 例脑瘫患儿中有 160 例发生了癫痫,痉挛型偏瘫的发生率最高,为 66%,其次是四肢瘫和双瘫^[10]。以上文献均显示痉挛型脑瘫尤其是四肢瘫、偏瘫型脑瘫合并癫痫的发病率偏高,可能与癫痫发作是大脑皮质神经元反复异常的阵发性超同步放电有关。痉挛型脑瘫病变部位在大脑皮质运动区和锥体束,故多见合并癫痫,而不随意运动型脑瘫主要病变在锥体外系(基底核区附近),共济失调型脑瘫主要病变在小脑,因而少见合并癫痫。

不同脑瘫类型中癫痫的发作类型亦有所不同。Zelnik 等^[4]研究了 65 例脑瘫合并癫痫患儿后发现,癫痫的发作类型以全面性强直阵挛发作(33.8%)和部分发作(29.2%)为主,其余发作类型较少,分别为失张力发作占 12.3%,婴儿痉挛症占 10.7%,混合发作占 7.6%,肌阵挛发作占 6.1%。Rahman 等^[11]研究了 60 例脑瘫合并癫痫患儿的癫痫发作类型,发现全面性强直阵挛发作最多见(66%),其次是肌阵挛发作(29%)和部分性发作(13%)。Senbil 等^[12]调查了 74 例脑瘫患儿,其中 31 例合并癫痫,脑瘫合并癫痫发生率高达 41.9%,其中全面性强直阵挛发作是最多见的类型(45.2%),其次是肌阵挛发作(16.2%)和部分发作(15.8%),而且痉挛型四肢瘫发生癫痫几率最高,为 60.5%。Aneja 等^[13]随访研究了 85 例脑瘫患儿,其中全面性强直阵挛发作占 32.9%,部分性发作占 24.7%。但 Carlsson 等^[14]对 55 例脑瘫合并癫痫患儿的调查结果显示,部分性发作以及部分继发全面性发作占 43.6%,全面性发作占 23.6%,不能分类发作占 18.1%,婴儿痉挛症占 14.5%,以部分性发作为主。上述文献表明,各种脑瘫类型的癫痫发作形式均以部分发作和全面性强直阵挛发作为主,其次为婴儿痉挛症。其主要原因可能

与脑瘫患儿常伴有脑部局灶性或多灶性损伤有关。

二、脑瘫合并癫痫的影像学特点

影像学研究证实,合并癫痫的脑瘫患儿存在更多的脑结构异常,其异常影像学表现更为普遍。Zelnik 等^[4]分析了 148 例脑瘫患儿影像学(CT 或 MRI)表现,将其分为癫痫组和无癫痫组,结果癫痫组影像学异常率为 83.6%,无癫痫组为 71.3%。其异常主要表现为:非特异性脑萎缩、脑发育畸形、脑灰质损伤(缺氧缺血性脑病、颅内出血、大脑中动脉区梗死等引起)、脑白质损伤(包括脑室旁白质软化)、脑积水、颅内出血等。需要指出的是,比较合并癫痫与未合并癫痫脑瘫患儿的影像学表现可发现:脑瘫患儿中以脑萎缩、灰质(或灰白质)损伤、脑积水者癫痫发生率高,分别为 18.0%、27.9% 和 8.2%;单纯白质损伤(包括脑室旁白质软化)、颅内出血(包括脑室内出血)和原因不明者癫痫发生率较低,分别为 16.4%、11.5% 和 11.5%。Carlsson 等^[14]的研究表明,脑瘫患儿中以感染或发育异常、灰质(或灰白质)损伤者合并癫痫的比例最高,表明癫痫的发生与脑损伤的范围及皮质病理损害有关;脑白质损伤者合并癫痫的比例较低,原因不明和黄疸者少见合并癫痫。Senbil 等^[12]研究了 74 例脑瘫患儿,分为癫痫组和无癫痫组,结果癫痫组影像学异常率为 74.2%,无癫痫组为 48.8%,常见的异常有脑萎缩、脑软化、脑室扩大、脑室旁白质软化或囊性损伤等。Kulak 和 Sobaniec^[15]报道了合并癫痫的脑瘫患儿脑 CT 异常率为 82.19%,明显高于无癫痫的脑瘫患儿(脑 CT 异常率为 48.2%)。

三、脑瘫合并癫痫的脑电图特点

脑电图对预测和确诊是否发生癫痫及对脑瘫的预后判断是不可缺少的检查手段。郭洪磊等^[16]将 208 例脑瘫患儿分为脑瘫伴癫痫组(84 例)和脑瘫不伴癫痫组(124 例),通过对比 2 组患儿脑电图,发现脑瘫伴癫痫患儿的脑电图异常率(80.95%)显著高于脑瘫不伴癫痫组(25.00%);局限性痫样放电在脑瘫合并癫痫患儿中最多见,脑电图异常率占 50.00%,其中局灶性放电与多灶性放电各占 25.00%;全面性痫样放电相对较少,为 30.95%,以高幅失律为主,占 22.62%。另外,在 124 例脑瘫不伴癫痫患儿中,有 31 例患儿脑电图存在痫样放电,仍以局限性痫样放电为主,占 16.94%,其次为全面性痫样放电,占 8.06%。Senbil 等^[12]将脑瘫合并癫痫与脑瘫不伴癫痫的患儿进行对照,发现脑瘫伴癫痫组全面性慢化、局灶性痫样放电、多灶性痫样放电的比例明显高于不伴癫痫组。Zafeiriou 等^[17]研究发现,脑瘫伴癫痫组脑电图的全面性慢化并局灶性痫样放电比例明显高于不伴癫痫组。由此可见,脑瘫合并癫痫患儿脑电图异常以局灶性痫样放电和多灶性痫样放电多见。

脑瘫患儿合并癫痫的处理对策

Jaseja^[18]认为,癫痫样放电使皮质神经元中 Ca 离子浓度升高,对兴奋毒性谷氨酸盐(excitotoxic glutamate)产生异常反应,可导致神经元的死亡,这种损害可使脑瘫患儿已经存在的皮质损伤进一步加重,预后不良。对于脑瘫合并癫痫患儿,迅速而有效地控制或减少癫痫发作,可减轻患儿脑功能的进一步损伤,是正常进行康复训练的前提,对脑瘫患儿的预后有积极作用。

脑瘫合并癫痫多为继发性癫痫,具有以下特点:①发作类型多,发病年龄早,往往存在癫痫综合征;②易转为难治性癫痫及癫痫持续状态;③癫痫常难控制,部分需 2 种或 2 种以上抗癫痫

药物治疗,剂量偏大,疗程较长。由于脑瘫合并癫痫患儿发病年龄较早,超过 50% 患儿首次癫痫发作在 1 岁以内,且常伴有精神运动发育迟滞^[11],对一些抗癫痫药物副作用的耐受性差,因此对抗癫痫药物的选择应谨慎。选药主要根据癫痫的发作类型、癫痫综合征、药物配伍疗效及药物副作用,选用能切断痫性放电向病灶周围扩散的药物^[19-21]。脑瘫患儿合并癫痫的用药方案尚无统一标准。目前临床应用的抗癫痫药物中,丙戊酸、苯二氮类、拉莫三嗪对抑制异常放电有一定作用。Wallace^[22]的报告指出,全面性或部分性发作一般首选口服丙戊酸(不包括婴儿痉挛症);对于失神发作、失张力发作、强直发作及肌阵挛发作,拉莫三嗪是较好的选择;托吡酯对部分性发作有较好的疗效,与拉莫三嗪联合作用对失张力发作有积极疗效,但托吡酯的副作用较多,故在脑瘫患儿中使用率不高;对于婴儿痉挛症患者,常应用类固醇激素,其副作用及疗效的暂时性是缺点;对激素无效者也可选用丙戊酸、拉莫三嗪、苯二氮卓类、托吡酯等单药或联合治疗。

在遇到下列情况时可以考虑外科手术治疗:药物难以控制、对生活质量 and 生长发育有明显影响、存在明确的癫痫病灶、外科手术的风险低。

目前研究表明,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)亦可应用于癫痫治疗。Pilato 等^[23]报道,经 TMS 治疗后,皮质的兴奋性减低,皮质的放电阈值明显升高,使肌阵挛临床发作及痫样放电明显减少,为临床上 TMS 治疗难治性癫痫奠定了理论基础。

总体来讲,对于脑瘫合并癫痫患儿,癫痫是可以得到有效控制的。Zafeiriou 等^[17]研究了 178 例脑瘫合并癫痫患儿,其中 65.2% 的癫痫症状可以得到完全控制;75.3% 的患儿停药后超过 3 年未发作,24.7% 的患儿药物控制较差,13.4% 的患儿癫痫控制 3 年后停药复发。Wallace^[21]报道指出,大约 30% 的双瘫患儿或偏瘫患儿的癫痫症状可被控制。另一项调查结果得出,135 例不同脑瘫类型的癫痫患儿中,23% 在停药 2 年后未发作^[24]。

临床下癫痫样放电对脑瘫患儿的影响及其处理

临床下癫痫样放电是指仅有脑电图上的癫痫样放电而不引起临床可见的癫痫发作,其对脑瘫患儿认知功能的影响是近年来研究的热点。近年应用特殊的神经心理学测试显示,36.2% ~ 50.0% 的临床下癫痫样放电可引起一过性认知功能损伤(transient cognitive impairment)。频繁且持续的癫痫样放电可使损伤作用累积,导致持续的认知功能损伤,可影响到患儿学业成绩和智力,早期发现并给予积极的治疗可避免这种损伤^[25]。Jaseja^[26]的研究显示,对癫痫样放电进行治疗或抑制其发作可有效改善脑瘫患儿的认知和行为问题,因此提出把抑制癫痫样放电作为改善脑瘫患儿预后的综合治疗计划中的重要一项。

脑瘫患儿伴发临床下癫痫样放电目前尚无统一用药标准,临床常选用对抑制异常放电有一定作用且副作用(特别是对认知功能损伤)相对较小的药物,如丙戊酸、拉莫三嗪、奥卡西平。但关于具体药物治疗的适应证、药物的选择、药物使用的疗程、治疗效果及远期预后等问题仍需进一步调查研究。

结 语

综上所述,脑瘫合并癫痫的发病率较高。癫痫的存在,会进一步加重脑损伤,是影响脑瘫患儿精神运动发育的高危因素。认识病因、掌握临床特征、控制发作是治疗脑瘫合并癫痫的基础。及时而有效地控制癫痫发作对脑瘫患儿的运动、认知等功能的恢复有积极的作用。关于治疗药物的选择、治疗效果及预后等问题还缺乏足够的临床资料,临床研究者还有很多工作要做。

参 考 文 献

- [1] Gad M, Bialik, Uri Givon. Cerebral palsy: classification and etiology. *Acta Orthop Traumatol*, 2009, 43: 77 – 80.
- [2] Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45: 371 – 376.
- [3] Pratibha S, Sujeet J, Narendra K, et al. Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*, 2003, 18: 174 – 179.
- [4] Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *J Eur Paediatr Neurol*, 2010, 14: 67 – 72.
- [5] Folkerth RD. The neuropathology of acquired pre- and perinatal brain injuries. *Semin Diagn Pathol*, 2007, 24: 48 – 57.
- [6] Rolón-Lacariere OG, Hernández-Cruz H, Tableros-Alcántara CM. Control of epilepsy in children and adolescents suffering from cerebral palsy, with respect to their etiology and cerebral lesion background. *Rev Neurol*, 2006, 43: 526 – 530.
- [7] 陈军, 侯梅, 王珂, 等. 脑性瘫痪伴发临床下癫痫样放电临床特征分析. *临床儿科杂志*, 2009, 27: 159 – 163.
- [8] 刘晓燕, 吴逊. *临床脑电图学*. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 246 – 248.
- [9] Peduzzi M, Defontaine E, Misson JP. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Rev Med Liege*, 2006, 61: 237 – 239.
- [10] Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, et al. Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*, 2003, 18: 174 – 179.
- [11] Rahman MM, Akhter S, Karim BA. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Mymensingh Med J*, 2004, 13: 67 – 70.
- [12] Senbil N, Sonel B, Aydin OF, et al. Epileptic and non-epileptic cerebral palsy: EEG and cranial imaging findings. *Brain Dev*, 2002, 24: 166 – 169.
- [13] Aneja S, Auja B, Taluja V, et al. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr*, 2001, 68: 111 – 115.
- [14] Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45: 371 – 376.
- [15] Kulak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain Dev*, 2003, 25: 499 – 506.
- [16] 郭洪磊, 侯梅, 王强. 脑性瘫痪合并癫痫的临床及脑电图分析. *中国康复理论与实践*, 2009, 15: 363 – 365.
- [17] Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*, 1999, 14: 289 – 294.
- [18] Jaseja H. Treatment of interictal epileptiform discharges in cerebral palsy patients without clinical epilepsy: hope for a better outcome in prognosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109: 221 – 224.
- [19] Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. *Lancet*, 2000, 365: 1623 – 1624.
- [20] Wallace SJ, Binnie CD, Brown SW, et al. Epilepsy—a guide to medical treatment. *Antiepileptic drugs. Hosp Med*, 1998, 59: 379 – 387.
- [21] Wallace SJ. Which anticonvulsant? *Curr Paediatr*, 2000, 10: 28 – 32.
- [22] Wallace SJ. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43: 713 – 717.
- [23] Pilato F, Dileone M, Capone F, et al. Unaffected motor cortex remodeling after hemispherectomy in an epileptic cerebral palsy patient. A TMS and fMRI study. *Epilepsy Res*, 2009, 85: 243 – 251.
- [24] Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39: 659 – 663.
- [25] Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? *Epilepsy Behav*, 2004, 5: 25 – 34.
- [26] Jaseja H. Cerebral palsy: interictal epileptiform discharges and cognitive impairment. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109: 549 – 552.

(修回日期: 2010-12-16)

(本文编辑: 吴 倩)

· 个案报道 ·

复发性周围性面瘫反复发作 15 次以上 1 例报道

周湘明 陈健云 栗先增

周围性面瘫是以颜面表情肌群的运动功能障碍为主要特征的一种周围神经系统常见病。临床上反复发作 2 次以上并不少见, 但复发 10 次以上的病例鲜见报道。2010 年 4 月我们接诊 1 例发作 15 次以上的周围性面瘫患者, 现报道如下。

一、临床资料

患者, 女, 35 岁, 已婚, 汉族, 甘肃籍。因“突发右面部板滞、口角左歪 2d”就诊, 病程中无发热、头痛、头晕、耳鸣等。患者于 18 岁时无特殊诱因发生右侧面瘫, 经当地医院常规治疗后痊愈。以后约每两年发作 1 次, 均为右侧, 春季多发, 秋冬少发, 经口服药物(具体药物不详)及针灸、超短波、中频电等常规处理, 基本都能在治疗 1~2 周痊愈, 无明显后遗症。2007 年生育后,