



电子、语音版

·综述·

连续脑电图监测在抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 脑炎中的临床应用价值

邓会芳, 王博, 孙婧, 王钦鹏, 梁成
兰州大学第二医院神经内科 ICU, 甘肃 兰州 730000

摘要: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体脑炎是一种罕见且严重的自身免疫性脑炎, 主要依靠血清及脑脊液中检测到抗 NMDA 受体抗体确诊, 但对其治疗效果和预后判断仍缺乏有效的监测指标。连续脑电图是一种临床上常用的监测大脑电活动的检查手段, 易于操作且成本较低, 在辅助抗 NMDA 受体脑炎患者的诊断、指导治疗及判断预后方面均有较高价值。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 65-68]

关键词: 连续脑电图; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: R741.044

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.011

Clinical value of continuous electroencephalographic monitoring in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

DENG Huifang, WANG Bo, SUN Jing, WANG Qinpeng, LIANG Cheng

ICU of Department of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: LIANG Cheng, Email: hongyan@126.com

Abstract: Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a rare and serious autoimmune encephalitis, which is mainly diagnosed based on the detection of anti-NMDA receptor antibodies in serum and cerebrospinal fluid, while there is still a lack of effective monitoring indicators for assessing its treatment outcome and prognosis. Continuous electroencephalography is a commonly used clinical test to monitor brain electrical activity and has the advantages of easy operation and low costs, showing a high value in assisting the diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis, guiding its treatment, and judging the prognosis of the patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 65-68]

Keywords: continuous electroencephalography; anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; diagnosis; treatment; prognosis

抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体脑炎是一种与抗 NMDA 受体抗体有关的自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE), 约占 AE 患者的 80%^[1]。该病呈现多阶段发展, 症状进行性加重, 约 77% 的患者需要重症监护治疗^[2]。Yuan 等^[3]根据 ¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层成像检查结果, 将抗 NMDA 受

体脑炎患者病程分为急性或亚急性期 (发病 5~6 周)、恢复早期 (发病 9~13 周)、恢复期 (发病 >20 周) 和复发期 (复发时) 共 4 期。早期诊断和治疗可显著改善患者预后, 但受到检测技术的限制, 许多地区无法实现抗 NMDA 受体脑炎的鉴定或特异性抗体的快速检测。连续脑电图 (continuous electroencephalography, cEEG) 监测是一种无

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (2021-0405-JCC-1549)。

收稿日期: 2023-11-14; 修回日期: 2024-07-02

作者简介: 邓会芳 (2000—), 女, 在读研究生, 主要从事神经重症方面的研究。

通信作者: 梁成 (1973—), 男, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事神经疑难危重症方面的研究。Email: hongyan@126.com。

创、持续及实时反映脑功能情况的技术^[4],在抗NMDA受体脑炎中的应用价值已经受到越来越多的关注。

1 cEEG辅助抗NMDA受体脑炎的诊断

在2012年, Schmitt等^[5]首次报道了30.4%(7/23例)的成人抗NMDA受体脑炎患者在EEG上具有极度 δ 刷(extreme delta brush, EDB)。EDB是指1~3 Hz的 δ 波波峰叠加有大量20~30 Hz的 β 波,被认为是抗NMDA受体脑炎在EEG上可能的特征性改变。目前EDB产生机制尚不清楚。有学者认为,在抗NMDA受体脑炎患者中,抗NMDA受体抗体降低了其介导的神经元调控水平,导致出现叠加的更快频率的脑波活动^[6]。EDB在重症患者中更容易出现,主要见于病程较长且严重的患者,EDB主要发生在急性期,在恢复期逐渐消失^[7]。同时, Jeannin-Mayer等^[8]认为,EDB不是由非随意运动引起的伪影,也不是镇静药物作用的结果。因此,EDB有助于抗NMDA受体脑炎的诊断,特别是可作为非典型病例早期诊断的依据。然而,一项研究显示,105例抗NMDA受体脑炎的儿童中大约7%的患儿cEEG中发现了EDB,显著低于成人1/3的发生率^[9]。这提示随着年龄的增大,EDB现象也更容易出现。然而,在颞叶内侧癫痫、缺氧缺血性脑病、脑肿瘤、代谢紊乱和氨甲蝶呤神经毒性的患者的cEEG中也发现了EDB^[10-11]。因此,单独出现EDB并不能作为抗NMDA受体脑炎诊断的标准,还需要结合患者实际情况以明确诊断。

弥漫性慢波是抗NMDA受体脑炎中最常见的EEG表现,可在80%抗NMDA受体脑炎患者的脑电图中出现^[12]。NMDA受体是一种离子型谷氨酸受体,分布于几乎所有脑组织中,具有许多不同结构的调节位点和高钙渗透性的配体门控通道,NMDA受体和NMDA受体的抗体相互结合导致细胞去极化缩短,进而导致EEG背景慢化^[13]。全面性节律性 δ 活动(generalized rhythmic delta activity, GRDA)是抗NMDA受体脑炎患者的慢波中研究最多的一种波形,可出现于该疾病各个时期。也有研究发现,GRDA可见于克-雅病、皮质下病变、弥漫性路易体病等影响基底节神经功能的疾病中^[14-15]。出现GRDA仅能提示神经功能损伤较重,其特异性较差^[16]。

后头部优势节律(posterior dominant rhythm, PDR)是在后枕部区域(T5~O1和T6~O2)观察到的一种特定的生理性节律。其通常表现为频率在8~13 Hz之间的 α 波活动,是一种波幅相对较高的波形。PDR在成年人的EEG中很常见,特别是在闭眼休息状态下表现为一种持续稳定的背景节律^[17-18]。PDR持续性差是指在监测期间,超过50%的时间内PDR里混合着波幅在20~50 μ V、频率在4~8 Hz的 θ 波或0.5~4 Hz的 δ 波。一项纳入60例患者的病例对照研究显示,PDR持续性差与AE显著相关,在抗NMDA受体脑炎中更具预测性。对于怀疑为抗

NMDA受体的自身免疫性脑炎的患者,cEEG发现PDR持续性好,排除抗NMDA脑炎的特异性可达到91.67%^[19]。

总之,cEEG中联合EDB、弥漫性慢波、PDR对抗NMDA受体脑炎的诊断有重要意义,出现急性或亚急性起病,以精神症状、异常运动、癫痫为主要症状的患者,可通过cEEG辅助诊断抗NMDA受体脑炎,在抗体检测结果回报之前予以对症治疗。

2 cEEG预测NMDA受体脑炎的预后

目前,EDB与患者预后的关系仍存在争议。一项研究表明,EDB与患者预后相关,患者脑电图出现EDB,其住院时间更长、预后更差^[20]。潘晓颖等^[21]的研究也表明,出现EDB提示病情重、预后差。然而,李华等^[22]的研究表明,抗NMDA受体脑炎患者脑电图出现EDB提示预后较好。Zhang等^[7]研究表明, β 波位于 δ 波峰之间而非波峰上时,患者的预后比EDB患者好。也有研究显示,在患病6个月和更长时间后随访抗NMDA受体脑炎的结局,有或无EDB的两组之间没有显著差异,表明EDB在预测不良预后方面没有特异性^[23]。综上,EDB可能与抗NMDA受体脑炎患者预后相关,但具体提示意义尚无明确定论,特别是对近期预后和远期预后之间的关系尚缺乏相关的研究,尚需大样本的研究验证相关结论。

在抗NMDA受体脑炎患者中,GRDA可见于20.5%的患者,该波形主要出现于疾病高峰期,常见于昏迷及重症患者,可反映病情的严重程度^[16]。脑电慢化程度和EDB在评估病情、预测预后结果上一致,EEG背景越慢病情越重、预后越差^[21]。

一项国内的抗NMDA受体脑炎患者脑电图记录的研究中,纳入了79例患者,急性期脑电图异常70例(88.6%),患者的意识加深、运动障碍、昏迷等症状与脑电图异常程度相关。EEG异常越严重的患者住院时间和重症监护室停留时间也越长^[23]。Yildirim等^[24]的研究表明,即使存在异常脑电活动,一侧大脑半球持续存在正常背景活动仍然提示预后较好,而缺乏正常背景活动的弥漫性异常脑电活动则与重度神经功能损伤及较差的预后相关。另一项研究显示,背景活动正常、多形性 δ 节律、痫样放电、疾病高峰期弥漫性 β 活动的患者6~24个月均有良好的预后^[25]。

目前,cEEG在评价抗NMDA受体脑炎预后方面仍存在很大的争议,在预后判断方面背景连续性比异常活动的提示意义更强。未来随着研究的进一步深入,cEEG将对患者预后的评价将更加精准可靠。

3 cEEG对抗NMDA受体脑炎治疗有指导意义

急性症状性癫痫发作是抗NMDA受体脑炎的常见症状。具体表现为复杂部分性癫痫发作、全身强直-阵挛性发作或癫痫持续状态^[26]。有研究表明,自身免疫性脑炎是新发难治性癫痫持续状态的最常见原因,通常免疫

治疗及一线、二线抗癫痫药物难以控制癫痫发作,需要持续重症医学病房监护^[27]。因此,不仅是终止癫痫持续状态的临床发作,而且要同时结束EEG上的痫样放电,很多惊厥性癫痫持续状态患者用药后表现为临床发作停止,但意识没有恢复,此时,cEEG检查可发现非惊厥性癫痫持续状态的存在^[28]。另外,目前难治性癫痫持续状态终止的要求为EEG上出现治疗性爆发-抑制模式或等电位曲线。可在cEEG监测下24~48 h持续给予麻醉药物进行诱导性人工深昏迷,以终止难治性癫痫持续状态发作。现有的临床证据表明,针对RSE优先选择麻醉药滴定到EEG出现爆发-抑制,爆发间隔大约为10 s为最佳^[29]。因此,脑电图对癫痫及癫痫持续状态的诊断和疗效评价具有重要作用。

同时,研究发现,自身免疫性脑炎可直接导致78%的患者继发非惊厥性癫痫持续状态^[30]。一项对125例新发难治性癫痫持续状态患者的研究显示,最常见的病因是自身免疫性脑炎(19%)和副肿瘤性脑炎(18%)(主要涉及抗NMDA受体脑炎)^[31]。Kirkpatrick等^[32]与Johnson等^[33]的研究结果表明,EDB和GRDA是非惊厥性癫痫持续状态表现出的波形。然而,Silva-Júnior等^[34]的研究表明,EDB与癫痫无关。多项研究结果显示,经过一系列抗癫痫治疗,并不能使EDB波形得到改善,并且EDB的频率、形态、位置缺乏明确的演变,因此,也不支持癫痫的起源^[35-36]。总之,EDB和GRDA在抗NMDA受体脑炎中的意义尚未完全阐明,需要大样本的研究来进一步验证其临床意义。

有研究发现,抗NMDA受体脑炎疾病的严重程度与抗NMDA受体抗体滴度水平高低相关,抗体滴度越高,疾病越严重。抗体的反复升高,是病情复发的高危因素^[37]。有研究结果显示,脑电图异常的程度与脑脊液中抗体滴度提升有关^[38]。脑脊液抗体滴度>1:10的患者脑电背景慢化程度越重,EEG越慢,免疫异常越重,疾病越严重。因此,临床上可通过cEEG评估免疫治疗效果,若cEEG慢化未得到改善,应考虑加强免疫治疗。同时该研究发现,合并肿瘤的患者出现 δ 刷的比例更高,因此当出现 δ 刷时应积极排查是否存在肿瘤^[7]。

4 总结

总之,cEEG监测在抗NMDA受体脑炎的诊断、指导治疗及判断预后等方面均有价值。目前,关于抗NMDA受体脑炎患者脑电图相关研究仍以回顾性研究为主,并且研究样本量较少,因此未来应开展前瞻性研究,适当扩大研究样本,并对患者进行长时程脑电图监测以了解治疗手段对脑电图模式的影响,以及不同阶段或不同治疗方案下脑电图特征的变化。未来可深入探索脑电图特征与抗NMDA受体脑炎患者不同临床表现(如认知功能、运动障碍等)之间的关系,这可以帮助确定特定脑电图模式

与疾病表现之间的相关性,从而为个体化治疗和管理提供更多依据。研究脑电图的潜在的复发波形,并且通过定期的EEG检查,临床医生可以了解患者神经元功能的长期恢复情况,并采取必要的支持措施。

参 考 文 献

- [1] 庞倩,董赞,柴晓洋,等. 抗NMDA受体脑炎影像学研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(6): 645-648.
- [2] NGUYEN L, WANG C. Anti - NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 7-21.
- [3] YUAN J, GUAN HZ, ZHOU XQ, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE: serial ¹⁸F - FDG PET/CT findings[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(5): 366-370.
- [4] 魏娜,张哲,刘婧伊,等. 连续脑电图监测在神经重症疾病中的应用进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(29): 2370-2373.
- [5] SCHMITT SE, PARGEON K, FRECHETTE ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti - NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [6] BEUTLER BD, MOODY AE, THOMAS JM, et al. Anti-N-methyl - D - aspartate receptor - associated encephalitis: a review of clinicopathologic hallmarks and multimodal imaging manifestations[J]. World J Radiol, 2024, 16(1): 1-8.
- [7] ZHANG Y, LIU G, JIANG MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti - NMDA receptor encephalitis patients in China[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(7): 1227-1233.
- [8] JEANNIN-MAYER S, ANDRÉ-OBADIA N, ROSENBERG S, et al. EEG analysis in anti - NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(2): 289-296.
- [9] HUANG QY, XIE Y, HU ZP, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis[J]. Brain Res, 2020, 1727: 146549.
- [10] BAYKAN B, GUNGOR TUNCER O, VANLI-YAVUZ EN, et al. Delta brush pattern is not unique to NMDAR encephalitis: evaluation of two independent long - term EEG cohorts[J]. Clin EEG Neurosci, 2018, 49(4): 278-284.
- [11] SCHMIDT LS, KJÆR TW, SCHMIEGELOW K, et al. EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(5): 795-797.
- [12] CARVAJAL FJ, MATTISON HA, CERPA W. Role of NMDA receptor-mediated glutamatergic signaling in chronic and acute neuropathologies[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 2701526.
- [13] 刘晓晓,郭莉琼,梁成. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者脑电图特点的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1): 118-123.
- [14] TRINKA E, LEITINGER M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus?[J]. Epilepsy Behav, 2015, 49: 203-222.

- [15] RODRIGUEZ RUIZ A, VLACHY J, LEE JW, et al. Association of periodic and rhythmic electroencephalographic patterns with seizures in critically ill patients[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 181-188.
- [16] 李宁虎,陈梓斌,李静,等. 抗NMDA受体脑炎临床及脑电图分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(14): 1554-1560.
- [17] HIRSCH LJ, FONG MWK, LEITINGER M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38(1): 1-29.
- [18] WU DC, JIANG L, HE RY, et al. Brain rhythmic abnormalities in convalescent patients with anti-NMDA receptor encephalitis: a resting-state EEG study[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1163772.
- [19] LIMOTAI C, DENLERTCHAIKUL C, SARAYA AW, et al. Predictive values and specificity of electroencephalographic findings in autoimmune encephalitis diagnosis[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 84: 29-36.
- [20] WANG JW, WANG K, WU DC, et al. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 353(1/2): 81-83.
- [21] 潘晓颖,陈国华,宁玉萍,等. 抗NMDA受体脑炎的脑电图特点及其临床评估价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(2): 293-297.
- [22] 李华,王晓慧,方方,等. 儿童抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床与脑电图分析[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(7): 510-514.
- [23] LIN N, HUANG Y, JIN LR, et al. Electroencephalogram and clinical characteristics and correlations in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2020, 51(1): 51-60.
- [24] YILDIRIM M, KONUSKAN B, YALNIZOGLU D, et al. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: a series of 12 patients[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 118-123.
- [25] GITIAUX C, SIMONNET H, EISERMANN M, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(12): 2354-2361.
- [26] 柴晓洋,王洁,庞倩,等. 自身免疫性脑炎相关性癫痫的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(2): 207-210.
- [27] GILLINDER L, BRITTON J. Autoimmune-associated seizures[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(2): 363-398.
- [28] 中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会. 终止癫痫持续状态发作的专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(7): 639-646.
- [29] SIEGLER JE, GALETTA S. Editors' note: association between induced burst suppression and clinical outcomes in patients with refractory status epilepticus: a 9-year cohort study[J]. *Neurology*, 2023, 101(6): 282.
- [30] RADA A, BIEN CG. What is autoimmune encephalitis-associated epilepsy? Proposal of a practical definition[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2249-2255.
- [31] GASPARD N, FOREMAN BP, ALVAREZ V, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome[J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1604-1613.
- [32] KIRKPATRICK MP, CLARKE CD, SONMEZTURK HH, et al. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 392-394.
- [33] JOHNSON N, HENRY C, FESSLER AJ, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus[J]. *Neurology*, 2010, 75(16): 1480-1482.
- [34] SILVA-JÚNIOR FPDA, CASTRO LHM, ANDRADE JQ, et al. Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-methyl-D-Aspartate receptor encephalitis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(8): 1541-1544.
- [35] CHANSON E, BICILLI É, LAUXEROIS M, et al. Anti-NMDA-R encephalitis: should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus?[J]. *Neurophysiol Clin*, 2016, 46(1): 17-25.
- [36] KADOYA M, ONOUE H, KADOYA A, et al. Refractory status epilepticus caused by anti-NMDA receptor encephalitis that markedly improved following combination therapy with rituximab and cyclophosphamide[J]. *Intern Med*, 2015, 54(2): 209-213.
- [37] 于春梅,屈晓,李娟,等. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体滴度分析及临床意义[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(9): 570-574.
- [38] 郑诺,刘晓鸣. 抗NMDA受体脑炎患儿临床表现、脑电图特征与脑脊液中抗体滴度的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(10): 1755-1758.

责任编辑:龚学民