

Analysis of the Clinical Research Progress of Neonatal Convulsion

Mengxiao Yan Yanqiu Wu*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Neonatal convulsion is one of the most common neurological emergencies in the early postnatal life. Neonatal convulsion is the most common disease because of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, in recent years with the development of perinatal medicine and neonatal intensive care diagnosis and treatment technology, the incidence of neonatal hypoxia ischemic encephalopathy gradually decline, with the development of modern medicine, amplitude integration of electroencephalography and the application of genetic detection technology, some imperceptible cause of the incidence of increasing. Defining the cause as early as possible is important for later guidance treatment, reducing the risk of brain injury, and reducing epilepsy and neurological damage. This review is mainly a preliminary summary of the etiology, clinical manifestations, diagnostic basis and treatment of neonatal convulsion at home and abroad in recent years.

Keywords

neonatal convulsion; etiology; clinical features; diagnosis; treatment

新生儿惊厥临床研究进展分析

严梦晓 武彦秋*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

新生儿惊厥是新生儿出生后早期最常见的神经系统急症之一。新生儿惊厥最常见的病因为新生儿缺氧缺血性脑病,近年来随着围产医学及新生儿重症监护诊疗技术的发展,临床中新生儿缺氧缺血性脑病的发病率逐渐下降,随着现代医学的发展,振幅整合脑电图及基因检测技术的应用,一些不易察觉的病因的发病率逐渐增加。尽早地明确病因对于后期的指导治疗、降低脑损伤的风险,减少癫痫和神经功能损伤具有重要意义。本次综述主要是就国内外近几年关于新生儿惊厥发病的病因、临床表现、诊断依据及治疗做个初步的总结。

关键词

新生儿惊厥; 病因; 临床特点; 诊断; 治疗

1 新生儿惊厥研究现状

新生儿惊厥发作是皮质神经元的异常、过度、同步放电,导致大脑损伤。据最新研究报告,新生儿惊厥发生率约1%~3%^[1]。尽管围产医学及新生儿重症监护医学得到发展,但新生儿惊厥发作患儿的死亡率仍高达20%^[2]。新生儿惊厥常被定义为急性症状性或诱发性惊厥发作。急性症状性惊厥发作实际上被定义为由急性脑损伤引起的,如卒中、创伤或中枢神经系统感染,而诱发性惊厥发作被定义为由代谢或感

染引起的短暂的、可逆的脑改变^[3]。还有一部分不太常见的发作称为非诱发性惊厥发作,是针对在没有潜在的致病条件或超过急性症状性癫痫发作的时间间隔的情况下发生的发作^[4]。可继发于脑结构异常,如脑皮质发育异常和产前缺血性病变^[5,6];也可继发于遗传性疾病,如离子通道病。连续脑电图监测是诊断新生儿惊厥发作的金标准^[7]。针对高危新生儿群体,如缺氧缺血性脑病、脑卒中等,可从连续脑电图中得以明确诊断,从而减少抗惊厥药物的使用和住院时间。新生儿时期出现惊厥,需考虑其严重性,寻找病因,针对病因用药,需警惕反复惊厥对大脑产生永久影响。尽早识别惊厥发作、寻找潜在病因并及时给予治疗可大大降低新生儿惊厥发作的严重程度及远期损伤。

【作者简介】严梦晓(1996-),女,中国江苏淮安人,在读硕士,住院规培医师,从事儿科及新生儿研究。

【通讯作者】武彦秋(1973-),女,中国河北承德人,硕士,副主任医师,从事早产儿管理、新生儿重症监护和急救、新生儿窒息复苏、高危新生儿出院后随访及儿童生长发育监测研究。

2 新生儿惊厥的病因

新生儿惊厥发作是新生儿重症监护病房最常见的神经系统症状,其病因具有多样性,临床中最常见的是缺氧缺血性脑病,其他已知的病因中包括脑卒中、颅内出血、癫痫、

脑血管畸形、脑发育畸形、感染、代谢性疾病、遗传因素以及不明原因的惊厥^[8-11]。脑室内出血是早产儿最常见的病因，但由于新生儿诊疗技术的改善，这些病例在过去几十年中急剧减少^[12]。还有的新生儿惊厥并非急性症状性惊厥，而是被诊断为新生儿癫痫。这些患儿多与脑结构发育异常、遗传及代谢性疾病有关^[13]。ILAE认为有两种新生儿起病的癫痫综合征^[14]，即早期婴儿癫痫性脑病伴爆发抑制（Ohtahara综合征）和早期肌阵挛性脑病。它们是高度难治性的，预后不良^[15]。还有一些自限性家族性新生儿癫痫，与两种钾通道基因变异有关，如KCNQ2或KCNQ3，以及其相关的基因变异等^[16]。大多数良性家族性新生儿癫痫患者发育正常，但有一些患儿在早期出现明显的智力残疾^[17]。临床中，头颅核磁共振或者头颅Ct可用于识别脑发育畸形及颅内出血等器质性病变^[18]。感染性因素所致的新生儿惊厥如不能被尽早识别并加以治疗，可能会比颅内出血等病变所致的新生儿惊厥时间更加持久，代谢紊乱所致的新生儿惊厥初期不易被察觉，临床医师应注意完善血常规、生化、影像学及腰椎穿刺等检查去明确病因，从而对症用药，从而避免远期不良的预后。

3 新生儿惊厥临床表现

新生儿中枢神经系统发育不成熟，症状明显的发作只存在于少数新生儿。临床上大多数新生儿惊厥是无症状的，新生儿无法表达惊厥相关的感觉现象，只有当惊厥波传达到大脑皮层时，新生儿才会产生相关的刻板运动。因此大多数新生儿惊厥是依靠脑电图的异常来定义的。无明显临床症状的惊厥发作称为仅脑电图发作或亚临床惊厥发作。在新生儿中，这种发作形式很常见。新生儿惊厥发作的形式有很多。根据不同的发作形式可分为阵挛型、肌阵挛型、微小型、强直型以及亚临床型^[19]。阵挛性发作通常为一个或多个肌肉群的节律性运动，交替性收缩及舒张。阵挛性发作的频率为每秒1~3次。强直性发作的特征是一个或多个肌群持续性收缩，导致屈伸僵直。肌阵挛发作是单次或多次快速抽搐；需引起注意的是大多数新生儿肌阵挛不是惊厥发作，而鉴别往往需要脑电图。另一种细微的发作即微小型发作，临床中很难监测到。可表现为眼球运动，如眼球强直性水平斜视，眼球震颤，眼球固定直视，凝视等。有些新生儿表现为口腔-面部异常，如咂嘴、吸吮、吞咽等。这些动作很难与新生儿的生理性动作区分开来。微小型发作还包括自主神经症状包括心率增快、呼吸暂停等。在足月新生儿中，不明原因的呼吸暂停应高度警惕惊厥发作。

4 新生儿惊厥诊断

惊厥发作在新生儿期发病率较高，是神经功能障碍的主要表现。具有高危因素的新生儿惊厥发作的风险增加，超过一半的惊厥发作是亚临床的。一些新生儿惊厥发作仅凭临床观察难以确诊^[20]。一些新生儿表现出频繁的阵发性

运动，如紧张不安、快速眼球不自主运动和与睡眠有关的肌阵挛，这些都可以误诊为惊厥发作^[21]。在危重症新生儿中尤其需要注意。Malone等研究通过临床医师在分析具有临床病史及视频记录的前提下，以脑电图分析结果去证实临床医师诊断精确性，其结果正确率在微小发作中最低仅32%，阵挛性发作正确率最高仅66%^[22]。因为其症状学不像年龄较大的儿童那样清晰，对于临床诊疗需要通过脑电图或aEEG进行确认^[23]。新生儿神经系统处于不断完善的过程，脑电图的发育特征与其孕周、出生后日龄相关^[24]。持续脑电图监测是发现新生儿惊厥发作、及时开始治疗并监测治疗成功是否的最重要的技术^[25]，但是连续脑电图监测是比较昂贵、耗时，而且它需要特别熟练的医务人员在新生儿重症监护病房全天候使用。因此新生儿病房中越来越多应用的是振幅整合脑电图，可用于协助诊断新生儿惊厥，对患儿的脑发育、脑功能，是否存在脑损伤以及远期的预后进行初步的评估，对于临床医师评估患儿病情发挥了巨大的作用。

新生儿aEEG包括觉醒-睡眠周期、背景活动是否连续、发育成熟度及对EEG刺激的反应。杜琨等在研究中提到足月新生儿惊厥异常aEEG表现主要有不连续正常电压，不成熟睡眠-觉醒周期、无睡眠-觉醒周期，惊厥反复发作、单次发作；对于缺氧缺血性脑病异常aEEG表现为有连续性低电压、爆发-抑制、不连续正常电压，无睡眠-觉醒周期及不成熟睡眠-觉醒周期，惊厥反复发作、单次发作；同时作者提及新生儿高胆红素血症异常aEEG表现为睡眠-觉醒周期不成熟、无睡眠-觉醒周期，有单次惊厥发作；针对早产儿主要监测aEEG连续性及睡眠-觉醒周期的变化。早产儿由于脑血管发育不成熟，生发基质的存在，容易发生脑血流灌注的改变，从而产生电生理活动改变，可出现颅内出血等脑部病变，可在aEEG上表现为不连续的电活动，爆发抑制，惊厥样电活动等。

5 新生儿惊厥治疗

新生儿惊厥作为NICU最常见的神经系统急症之一，十几年来治疗方案却没有太大的变化。因个体差异不同，抗惊厥药物的疗效不能尽如人意。采用了标准治疗方法，但超过一半的新生儿在服用抗惊厥药物后仍会持续惊厥发作。目前新生儿常用的抗惊厥药物包括苯巴比妥、苯妥英钠和磷苯妥英、苯二氮草类。世界卫生组织强烈推荐将苯巴比妥作为新生儿惊厥发作的一线治疗药物，并将其作为大多数机构的标准治疗方案。有研究表明苯巴比妥治疗新生儿惊厥要优于苯妥英钠及左乙拉西坦，但是其呼吸抑制、低血压等副作用仍需得到重视。总的来说，当前研究认为苯巴比妥对新生儿未成熟大脑有负面影响，Cochrane数据库得出不建议有惊厥发作风险的婴儿预防性使用苯巴比妥。其他如苯妥英钠、利多卡因、左乙拉西坦等二线药物

仍未有国际共识，不建议作为治疗新生儿惊厥的首选药物。有学者指出托吡酯、布美他尼等亦可用于治疗新生儿惊厥^[18]，但是相关的研究较少，暂不支持用于临床治疗。

6 结语

随着诊疗技术的发展，新生儿惊厥的病因谱可能出现了改变，对于新生儿惊厥的治疗，早期识别及尽早治疗对患儿的远期预后至关重要。熟悉常见的惊厥病因，学会新生儿惊厥临床特点及脑电图的识别，掌握新生儿惊厥的一线治疗方案对临床医生不可或缺。希望现代医学的发展可以为新生儿惊厥患儿的整体治疗带来惊喜。

参考文献

- [1] Acar DB, Bulbul A, Uslu S. Current Overview of Neonatal Convulsions[J]. Sisi Etfal Hastan Tip Bul,2019,53(1):1-6.
- [2] Poston JM, Rebholz A. Neonatal Seizures: Core Concepts[J]. Neonatal Netw,2021,40(6):362-368.
- [3] Gunawardane N, Fields M. Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures: to Treat or Not to Treat?[J]. Curr Treat Options Neurol,2018,20(10):41.
- [4] Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure[J]. Epilepsia,2010(51):671-675.
- [5] Kadish NE, Bast T, Reuner G, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: predictors of seizure freedom and cognitive development[J]. Neurosurgery, 2019,84:E368-377.
- [6] Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate[J]. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures Epilepsia,2021,62(3):615-628.
- [7] Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2013(18):185-191.
- [8] Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: clinical management[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018,23(3):204-212.
- [9] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. Epilepsia, 2017(58):512-521.
- [10] Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy[J]. Pediatr Neurol, 2012(47):317-323.
- [11] Axen EJT, Olson HE. Neonatal epilepsy genetics[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018,23(3):197-203.
- [12] Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy[J]. Epilepsia, 2015(56):685-691.
- [13] 李露莹,陈锦.新生儿癫痫病因、临床表现及脑电图特点概述[J]. 癫痫杂志,2023,9(2):156-159.
- [14] Nguyen T, Wusthoff CJ. Clinical manifestations of neonatal seizures[J]. Pediatr Int, 2021,63(6):631-635.
- [15] Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management[J]. Semin Neurol, 2020,40(2):246-256.
- [16] Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015,20(3):149-153.
- [17] 韩焯,符娜,秦炯.脑电图在新生儿惊厥诊断中的应用[J].癫痫杂志,2018,4(3):234-237.
- [18] Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates[J]. J Clin Neurophysiol, 2011(28):611-617.
- [19] Nagarajan L, Ghosh S. Role of the video EEG in neonates with seizures. Neonatal seizures curr. Manag[J]. UK: Future chall. London, Mac Keith Press,2016.
- [20] 杜琨,高瑾,邱丽玲,等.309例新生儿振幅整合脑电图分析[J].中国中西医结合儿科学,2021,13(5):413-416.
- [21] Ziobro JM, Eschbach K, Shellhaas RA. Novel Therapeutics for Neonatal Seizures[J]. Neurotherapeutics,2021,18(3):1564-1581.
- [22] Glass HC, Soul JS, Chu CJ, et al. Response to antiseizure medications in neonates with acute symptomatic seizures[J]. Epilepsia, 2019(60):e20-e24.
- [23] WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO Department of Maternal Newborn Child and Adolescent Health, OASI Department of Mental Retardation Unit of Neurology and Clinical Neurophysiopathology[J]. Guidelines on neonatal seizures. World Health Organ, 2011.
- [24] Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial[J]. Pediatrics [Internet]. 2020(145):e20193182.
- [25] Young L, Berg M, Soll R. Prophylactic barbiturate use for the prevention of morbidity and mortality following perinatal asphyxia[J]. Cochrane Database Syst. Rev.[Internet]; 2016:5(5):CD001240.