

抗NMDA受体脑炎的脑电图特点及其临床评估价值

潘晓颖¹, 陈国华², 宁玉萍^{2△}, 何增柳², 潘楠楠¹, 胡雅纯¹, 廖雪珍¹

1. 广州医科大学附属脑科医院 神经科 脑电图室 (广州 510000); 2. 广州医科大学附属脑科医院 神经内科 (广州 510000)

【摘要】目的 总结分析抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(抗NMDA受体脑炎)患者的脑电图特点,并探索脑电背景慢化分级、δ刷对临床评估的价值。**方法** 纳入52例抗NMDA受体脑炎患者临床资料,包括年龄、性别、起病形式、合并肿瘤情况、辅助检查(脑脊液抗NMDA受体抗体滴度、MRI报告和脑电图结果)、治疗情况和出院随访情况。分析不同临床特征患者的脑电背景异常程度(EEG)、δ刷情况。**结果** 52例患者中7例脑电图正常(14%),45例脑电图异常(87%),包括:轻度异常25例(48%),中度异常11例(21%),重度异常9例(17%)。6例出现δ刷(12%)。脑电图检查时病情轻组有32例(62%),病情重组有20例(38%)。随访1年后,预后良好组有45例(86%),预后不佳组有7例(14%)。脑电背景异常程度越重、出现δ刷提示病情重、需要ICU治疗、预后不佳的比例增高($P<0.01$)。脑电背景异常程度越重,CSF抗体滴度 $>1:10$ 的比例越高($P=0.035$),脑电背景异常程度越重,启动二线免疫治疗比例越高($P=0.008$)。合并肿瘤的患者出现δ刷的比例更高($P=0.012$)。首发病例较复发病例出现δ刷的概率更高($P=0.023$)。**结论** 脑电慢化程度和δ刷在评估病情、预测预后结果上一致,EEG越慢病情越重、预后越差,出现δ刷提示病情重、预后差。EEG慢化与抗NMDA受体脑炎的免疫状态相关,EEG越慢,免疫异常越重,临床上可动态检测患者的EEG以评估免疫治疗效果,若EEG慢化未改善应及早考虑加强免疫治疗。合并肿瘤的患者出现δ刷的比例更高,因此当出现δ刷时应积极排查肿瘤。

【关键词】 抗NMDA受体脑炎 脑电图背景活动 δ刷 脑脊液抗NMDA受体抗体滴度水平 改良的Rankin评分量表

Electroencephalogram Features of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Value for Clinical Assessment PAN Xiao-ying¹, CHEN Guo-hua², NING Yu-ping^{2△}, HE Zeng-liu², PAN Nan-nan¹, HU Ya-chun¹, LIAO Xue-zhen¹. 1. *Electroencephalogram Room, Department of Neurology, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China*; 2. *Department of Neurology, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China*

△ Corresponding author, E-mail: ningjenny@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the electroencephalogram (EEG) features of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDARE) and to study the clinical assessment value of the degree of EEG background slowing and the presence of δ brush. **Methods** We enrolled 52 patients with anti-NMDARE and collected their clinical data, including age, sex, form of disease onset, status of tumor comorbidity, auxiliary examination findings (cerebrospinal fluid [CSF] anti-methyl-D-aspartate receptor antibody titers, magnetic resonance imaging [MRI] reports, and EEG results), treatment status, and follow-up after discharge. The degree of EEG background abnormality and the presence of δ brush in the EEG of patients with different clinical features were analyzed. **Results** Among the 52 patients, 7 (14%) had normal EEG, and 45 (87%), abnormal EEG, including 25 (48%) with mild abnormalities, 11 (21%) with moderate abnormalities, and 9 (17%) with severe abnormalities. δ brush was seen in 6 (12%) patients. At the time of EEG, 32 (62%) patients were in the mild condition group and 20 (38%) patients were in the severe condition group. After 1 year of follow-up, there were 45 (86%) patients in the good prognosis group and 7 (14%) patients in the poor prognosis group. The exacerbation of EEG background abnormalities and the presence of δ brush were indications for an increase in the proportion of patients who were in severe condition, who needed ICU admission, and who had poor prognosis ($P<0.01$). The worse the EEG background abnormalities, the higher the proportion of CSF antibody titers $>1:10$ ($P=0.035$), and the higher the proportion of patients initiating second-line immunotherapy ($P=0.008$). The δ brush was seen a higher proportion in patients with comorbid tumors ($P=0.012$). The probability of δ brush presence was higher in the first-time diagnosis cases than that in recurrent cases ($P=0.023$). **Conclusions** The degree of EEG slowing and the presence of δ brush have shown consistent performance in assessing patients' condition and predicting prognosis. The slower the EEG, the more severe the disease, and the worse the prognosis. The presence of δ brush indicates severe disease and poor prognosis. EEG slowing is correlated with the immune status of patients with anti-NMDARE. The slower the EEG, the more severe the immune abnormalities. In clinical practice, patient EEG should be under dynamic monitoring in order to

evaluate the effect of immunotherapy. If EEG slowing is not improved, enhanced immunotherapy should be considered as early as possible. The δ brush is seen at a higher proportion in patients with comorbid tumors. Therefore, active efforts should be made to screen for tumors when δ brush is present.

【Key words】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis EEG background δ brush
Cerebrospinal fluid anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titer Modified Rankin scale

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(抗NMDA受体脑炎)是很常见的一种自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)^[1], 常见的临床症状为精神异常、认知下降、失语、癫痫、运动障碍及睡眠障碍等^[2-3], 易患人群为儿童和青年^[4], 常与肿瘤相关, 如卵巢畸胎瘤^[5], 这种情况多见于18岁以上女性患者。抗NMDA受体脑炎的症状和体征呈多样化, 诊断依据为在脑脊液检测中的谷氨酸受体(NMDA型)抗体IgG为阳性, 但脑脊液IgG抗体阴性仍不能完全排除AE的可能性^[6], 且CSF抗体结果反馈需时甚久^[7], 患者头颅MRI和脑脊液生化、常规等化验检查结果缺乏特异性改变^[8], 因此找到一个能协助快速诊断、评估治疗效果和预测预后的工具非常必要, 头皮脑电图以其方便性、快捷性和无创性已经被广泛运用到抗NMDA受体脑炎的诊疗过程中^[9]。目前国内关于抗NMDA受体脑炎脑电的大样本研究甚少, 本研究旨在总结分析抗NMDA受体脑炎患者的脑电图特点, 并探索脑电背景慢化分级、 δ 刷对临床评估的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入了从2018年1月-2021年10月于广州医科大学附属脑科医院神经内科诊断为抗NMDA受体脑炎的住院患者。所有被纳入的患者其脑脊液抗NMDA受体抗体为阳性。在住院期间至少进行过一次脑电图检查, 若有多次脑电图检查结果则选取脑电异常程度最高的一次。排除患有中枢神经系统恶性肿瘤、创伤性脑外伤和既往有明确精神疾病病史的患者。

1.2 研究方法

收集患者人口学特点和临床资料: 年龄、性别、起病形式、合并肿瘤情况、辅助检查(脑脊液抗NMDA受体抗体滴度、MRI报告和脑电图结果)、治疗情况和出院随访情况。分析脑电背景异常程度、 δ 刷与临床资料的关系。本研究符合2013年修订的《世界医学会赫尔辛基宣言》。本研究通过了广州医科大学附属脑科医院伦理委员会的批准。

1.2.1 脑电图背景活动慢化程度分级 本研究参考相关文献^[10-11]并结合长期的工作经验将脑电图背景活动慢化程度细分为4级。

① 正常: 后头部 α 节律为9~11 Hz, 背景节律中 θ 活动<15%, 可偶见少量 δ 活动(<5%)。

② 轻度异常: 背景节律中各导联出现稍多(15%~25%)的6~7 Hz非阵发 θ 活动; 或/和基本节律慢化, α 优势节律为8.5 Hz, 8~9 Hz, 枕区优势可仍保留。

③ 中度异常: 背景节律中各导联出现较多(25%~50%)的4~5 Hz非阵发 θ 活动。基本节律的频率减慢至 $\leq$ 8 Hz。可见少量散在 α 活动。

④ 重度异常: 全导联广泛 $\leq$ 3 Hz的 δ 活动节律性出现(generalized rhythmic delta activity, GRDA), 可伴有稍多4~5 Hz θ 活动, 几乎无 α 活动, 外界刺激脑电背景无明显变化。

与年龄相关的生理性慢波活动不纳入背景慢化分级评定里。脑电图所用到的术语和读图标准均符合国际脑电图和临床神经生理学学会联合会术语委员会的术语和定义^[12]。所有脑电结果均有两位中级以上脑电图医师审核。

1.2.2 特殊类型的脑电模式 记录分析所有患者脑电图中出现 δ 刷的情况。 δ 刷为GRDA基础上叠加爆发性20~30 Hz的 β 活动, 形似刷子故称 δ 刷。

1.2.3 MRI结果 MRI异常标准参照2016年Lancet Neurology发表的自身免疫性脑炎临床诊断标准: 在T2/FLAIR序列中出现异常高信号, 病灶多位于单/双侧内侧颞叶(边缘系统)或其他部位(多灶)的累计灰质或/和白质, 为炎症和脱髓鞘改变。

1.2.4 神经功能评分及患者分组 采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者神经功能恢复程度。0分: 神经功能完全恢复, 完全没有症状, 尽管可能会有轻微症状, 但患者无察觉到任何新发生的功能受限和症状; 1分: 神经功能轻微受损但未见明显残障, 能完成所有经常从事的职责和活动; 2分: 神经功能轻度受损, 不能完成所有以前能从事的活动, 但能生活自理; 3分: 神经功能中度受损, 日常生活需要他人协助, 但能独立行走; 4分: 神经功能中重度受损, 离开他人协助不能行走, 以及不能照顾自己的身体需要; 5分: 神经功能严重受损, 卧床不起、大小便失禁、须持续护理和照顾。

病情分组: 对入组患者行脑电图检查时根据mRS量表评分量表将患者分为病情轻组(EEG_mRS=0~2)和病情重组(EEG_mRS=3~5)。

预后分组: 对入组患者治疗出院后随访1年, 根据出院后1年时mRS评分将患者分为预后良好组(1Y_mRS=0~2)和预后不佳组(1Y_mRS=3~5)。

1.3 统计学方法

正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示。秩和检验用于计算脑电图背景活动慢化等级和一般资料的关系, 卡方检验计算 δ 刷与一般资料的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。使用SPSS 22.0软件进行统计分析。

2 结果

2.1 临床资料

52例患者被纳入本研究中, 年龄10~55岁, 平均年龄为(30.00±12.60)岁, 儿童(10~17岁)12例(23%); 成人(≥ 18 岁)40例(77%)。18例男性患者(35%), 34例女性患者(65%)。病程2~180 d, 中位数为14(7, 30) d。入组时5例(10%)为复发, 其余均为首发。4例患者合并肿瘤, 均为女性, 3例为成人, 1例为儿童。所有患者均接受一线免疫

治疗(激素或/和丙球冲击), 7例(14%)患者因一线免疫治疗效果不佳需要启动二线免疫治疗(环磷酰胺、利妥昔单抗等其他免疫抑制剂)。5例患者在住院期间需要转入ICU治疗或需要多次请ICU会诊协助治疗。

入组的52例患者中, 31例正常MRI(60%), 21例异常MRI(40%); 脑脊液抗NMDA受体抗体IgG滴度范围为1:1至1:32, CSF抗体滴度 $\leq 1:10$ 共30例(58%), CSF抗体滴度 $> 1:10$ 共22例(42%)。

脑电图检查时病情轻组有32例(62%), 病情重组有20例(38%)。随访1年后, 预后良好组有45例(86%), 预后不佳组有7例(14%)。

2.2 脑电结果

52例患者中7例脑电图正常(14%), 45例脑电图异常(86%), 包括: 轻度异常25例(48%), 中度异常11例(21%), 重度异常9例(17%), 6例有 δ 刷(12%)。9例重度异常EEG中7例为首发病例, 2例为复发, 其中6例 δ 刷均为为首发病例。首发病例较复发病例出现 δ 刷的概率更高($P=0.023$)。详见图1。

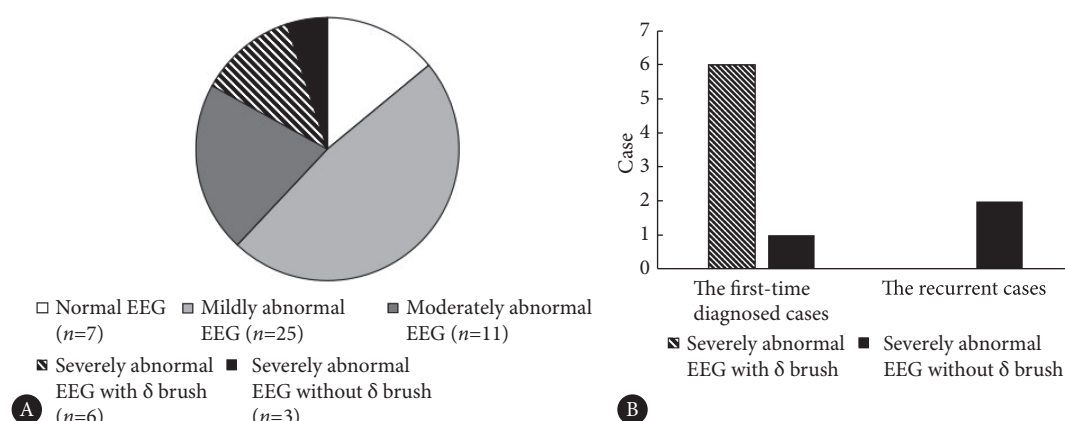


图1 52例抗NMDA受体脑炎患者的EEG结果构成比(A)和重度异常EEG合并 δ 刷情况(B)

Fig 1 Composition ratio of EEG results in 52 patients with anti-NMDARE (A) and the status of severely abnormal EEG combined with δ brush (B)

2.3 脑电与患者临床资料的关系

患者的脑电背景异常程度、有无 δ 刷在男性占比、成人占比、MRI异常上差异无统计学意义。脑电背景异常程度越重、出现 δ 刷提示病情重、需要ICU治疗、预后不佳的比例增高($P<0.01$)。脑电背景异常程度越重, CSF抗体滴度 $> 1:10$ 的比例越高($P=0.035$), 脑电背景异常程度越重, 启动二线免疫治疗比例越高($P=0.008$)。合并肿瘤的患者出现 δ 刷的比例越高($P=0.012$)。详见表1。

3 讨论

根据既往的文献报道, 抗NMDA受体脑炎最常见的脑电异常形式为背景活动慢化^[13], 脑电背景活动是安静

闭目放松情况下的脑电基本节律活动能反映患者的脑功能状态, EEG慢化说明大部分抗NMDA受体脑炎患者的脑功能存在不同程度的损伤^[14]。本研究分析了52例确诊为抗NMDA受体脑炎患者的脑电和临床资料, 结果显示87%的患者出现EEG慢化。按背景活动慢化程度划分为轻度、中度及重度异常, 依次为48%、21%和17%。6例患者出现 δ 刷(12%)。在AVILA等^[13]2020年的研究中, 80%的患者出现EEG慢化与本文相近, 轻、中、重度异常依次为4%、31%和45%。本文中纳入的患者病情较AVILA等研究中的患者轻, 本研究中38%(20例)患者mRS为3~5分, 而AVILA等研究中纳入的100%(45例)患者均为4~5分, 因此他的EEG中重度异常率占比更高, 进一步说明了

表 1 脑电背景活动慢化异常程度、δ刷与抗NMDA受体脑炎临床资料的分析结果
Table 1 Analysis of the degree of EEG slowing, δ brush and the clinical data of anti-NMDARE

Clinical data	Normal EEG (n=7)	Mildly abnormal EEG (n=25)	Moderately abnormal EEG (n=11)	Severely abnormal EEG (n=9)	Z	P	With δ brush (n=46)	Without δ brush (n=6)	χ ²	P
Male (n=18)	3 (43%)	10 (40%)	2 (18%)	3 (33%)	-0.927	0.354	16	2	0.005	0.944
Adult (≥18 yr.) (n=40)	6 (86%)	21 (84%)	8 (73%)	5 (56%)	-1.674	0.094	36	4	0.402	0.526
Severe illness (n=24)	1 (14%)	8 (32%)	6 (55%)	9 (100%)	-3.695	0.001	18	6	7.913	0.005
ICU admisson (n=5)	0	0	2 (18%)	3 (33%)	-2.908	0.004	2	3	12.728	<0.001
CSF antibody titer>1 : 10 (n=22)	2 (29%)	8 (32%)	6 (55%)	6 (67%)	-2.104	0.035	18	4	1.535	0.215
Abnormal MRI (n=21)	3 (43%)	10 (40%)	3 (27%)	5 (56%)	-0.190	0.850	19	2	0.140	0.708
Comorbid tumors (n=4)	0	1 (4%)	1 (9%)	2 (22%)	-1.765	0.078	2	2	6.280	0.012
Second-line immunotherapy (n=7)	0	1 (4%)	3 (27%)	3 (33%)	-2.660	0.008	5	2	2.299	0.129
Poor prognosis (n=7)	0	1 (4%)	2(18%)	4 (44%)	-2.943	0.003	4	3	7.773	0.005

EEG慢化程度与病情轻重相关。袁平乔等^[15]的研究中提出脑电图异常是影响患者临床症状复杂程度的预测因素(OR=2.620, P<0.05)。在MOISE等^[16]的研究中提出抗NMDA受体脑炎的重度异常率显著高于其他类型的AE(包括VGKC、GAD及CSF抗体阴性的可能AE)(P=0.000 1), EEG重度异常的患者预后更差(P=0.008 1), δ刷为抗NMDA受体脑炎EEG的特异性标志物(P=0.000 3)。本研究发现首发病例较复发病例出现δ刷的概率更高,这是以往研究未提及的。然而δ刷对预后评估存在争议性, MOISE及其他研究^[16-18]指出δ刷与预后差无关,也有不少研究指出δ刷提示预后差^[19-20],结论的不同是由于入组患者的病情轻重标准及预后评定标准不一。本研究随访时间比上述研究长,结果为脑电慢化程度和δ刷在评估病情、预测预后上一致,脑电背景慢化程度越重、出现δ刷提示病情越重、需要ICU治疗及随访1年预后不佳的可能性更大。

早期诊断、充分有效的免疫治疗、控制症状和去除病因是抗NMDA受体脑炎获取良好预后的有效办法^[21-22], EEG能否作为该病重要的诊疗评估手段值得深入探讨,但目前国内关于抗NMDA受体脑炎EEG与临床评估的研究甚少,本研究除了分析EEG与病情及预后的关系,还重点分析了EEG与抗NMDA受体脑炎相关的重要临床指标的关系,主要发现如下:CSF抗体滴度>1:10的患者脑电背景慢化程度越重;脑电背景慢化程度越重需要二线免疫治疗的占比增多。由此推测,脑电背景慢化程度与抗MND A受体脑炎的免疫状态相关, SCHMITT也提到过中枢神经系统免疫状态异常使神经元去极化时间延长从而EEG慢化^[19]。换句话说EEG越慢,免疫异常越重,临床上可动态检测患者的EEG以评估免疫治疗效果,若EEG慢化

未改善应及早考虑加强免疫治疗。另外一个有价值的发现是合并肿瘤的患者出现δ刷的比例更高,因此当出现δ刷时应积极排查肿瘤。综上所述, EEG是协助抗NMDA受体脑炎诊疗的重要手段,应予以充分利用。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] ENGEN K, AGARTZ I. Anti-NMDA receptor encephalitis. Tidsskr Nor Laegeforen, 2016, 136(11): 1006-1009. doi: 10.4045/tidsskr.15.0795.

[2] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识. 中华神经科杂志, 2017, 5(2): 91-98. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.

[3] 杨润楠, 葛汾汾, 蒋静文, 等. 自身免疫性脑炎患者的临床特征, 治疗和预后的回顾性研究. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 142-148. doi: 10.12182/20220160206.

[4] SCHEER S, JOHN R M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. J Pediatr Health Care, 2016, 30(4): 347-358. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004.

[5] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-Nmethyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36. doi: 10.1002/ana.21050.

[6] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol, 2016, 15: 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

[7] DALMAU J, GLEICHMAN A J, HUGHES E G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.

[8] BACCHI S, FRANKE K, WEWEGAMA D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor

- encephalitis: a systematic review. *J Clin Neurosci*, 2018, 52: 54–59. doi: 10.1016/j.jocn.2018.03.026.
- [9] VECIANA M, BECERRA J L, FOSSAS P, *et al*. EEG extreme delta brush: an ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 280–285. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.032.
- [10] 刘晓燕. 临床脑电图学(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2020: 87.
- [11] LUDERS H O, NOCHTARS A. *Atlas and classification of electroencephalography*. Philadelphia: WB Saunders Co., 2000.
- [12] HIRSCH L J, LAROCHE S M, GASPARD N, *et al*. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30: 1–27. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.
- [13] GÓMEZ ÁVILA F A, GONZÁLEZ-ARAGÓN M F, AVELLÁN Á M. EEG findings and releases from hospital for patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38(6): 530–535. doi: 10.1097/WNP.0000000000000720.
- [14] FOFF E P, TAPLINGER D, SUSKI J, *et al*. EEG findings may serve as a potential biomarker for anti-NMDA receptor encephalitis. *Clin EEG Neurosci*, 2017, 48(1): 48–53. doi: 10.1177/1550059416642660.
- [15] 袁平乔, 李佳, 张乐, 等. 抗NMDA受体脑炎患者临床表现、并发症及相关影响因素分析. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(6): 979–982.
- [16] MOISE A M, KARAKIS I, HERLOPIAN A, *et al*. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38(2): 124–129. doi: 10.1097/WNP.0000000000000654.
- [17] ZHANG Y, LIU G, JIANG M D, *et al*. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(7): 1227–1233. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.015.
- [18] FREUND B, RITZL E K. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2019, 332: 64–68. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010.
- [19] SCHMITT S E, PARGEON K, FRECHETTE E S, *et al*. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094–1100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.
- [20] SCHNEIDER R, BRÜNE M, BREUER T G, *et al*. Early multidisciplinary intensive-care therapy can improve outcome of severe anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with extreme delta brush. *Transl Neurosci*, 2019, 10(1): 241–243. doi: 10.1515/tnsci-2019-0039.
- [21] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, *et al*. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157–165. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [22] GABILONDO I, SAIZ A, GALAN L, *et al*. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 2011, 77(10): 996–999. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b.

(2022 – 11 – 18收稿, 2023 – 02 – 16修回)

编辑 汤 洁

