

脑创伤患者睡眠障碍研究进展

李爱林 综述 王琼 审校

天津市神经外科研究所, 天津市 300060

摘要: 颅脑创伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 后睡眠障碍发病率高, 超过一半的 TBI 患者存在失眠, 大约 46% 的 TBI 患者存在睡眠中呼吸暂停、睡眠过度、嗜睡和周期性肢体运动等。下丘脑损伤导致的神经递质减少可能参与了过度睡眠的病理生理。依据睡眠障碍治疗指南可以有效治疗部分患者。促醒药物和中枢神经系统刺激疗法对嗜睡、睡眠时间延长和白天过度睡眠的疗效需要进一步研究。加强对睡眠时间延长和昼夜节律紊乱病理生理的多中心研究, 对有效治疗相关疾病具有重要意义。

关键词: TBI; 睡眠障碍

最近研究发现 TBI 后各种类型的睡眠障碍患病率高^[1-8], 睡眠障碍包括嗜睡、创伤后睡眠时间增加 (Post-Traumatic Hypersomnia, PTH)、睡眠中周期性肢体运动 (Periodic Limb Movements in sleep, PLMS) 和阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive Sleep Apnoea, OSA) 等。这些症状可能严重影响患者的生存质量。睡眠障碍导致认知功能障碍, 进一步加重 TBI 患者的预后。TBI 和睡眠障碍之间存在复杂的关系。嗜睡、失眠、OSA 和轮班工作睡眠障碍可以影响患者的日常行为, 增加交通事故和 TBI 的风险。加强对患病率逐步增高的睡眠功能障碍的研究, 尤其是 TBI 之前不存在睡眠功能障碍患者的研究具有重要意义。

1 脑创伤后睡眠障碍的流行病学

1.1 嗜睡

常用 ESS (the Epworth Sleepiness Scale, ESS) 评分对白天睡眠过多 (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) 的患者进行主观评估。ESS 评分根据患者对八项问题的回答, 将其睡眠状况分为 0 ~ 3 共四种状态。EDS 的患者 ESS 评分大于 10 分。多次睡眠潜伏期实验 (the Multiple Sleep Latency Test, MSLT) 是评价 EDS 的客观方法, EDS 的患者 MSLT 评分小于 10 分钟, 病理嗜睡的患者小于 5 分钟。

所有人群的抽样调查资料中, EDS 的患病率为 5% ~ 15% 不等^[9]。内科疾病患者 EDS 患病率为 31.4%^[10]。多项研究表明 TBI 后 EDS 普遍存在^[2,3], 一项对 87 名 TBI 患者的前瞻性多中心研究

表明^[2], EDS 的发病率为 25%。另一项 71 例 TBI 患者的研究发现^[11], 47% 的患者存在 EDS, 18.3% 的患者 MSLT 评分小于 5 分钟, 存在病理嗜睡。有作者回顾性研究了 54 名 TBI 患者^[3], 记录了所有患者的夜间多导睡眠图数据, 52% 的患者 ESS 评分大于 11 分, 再对 ESS 评分大于 11 分的 28 名患者行 MSLT 评分, 发现其存在严重的嗜睡。

TBI 患者伤前可能存在嗜睡, 且是 TBI 的风险因素之一。Verma 等的回顾性研究发现^[3], 32% (9/28) 的 TBI 患者存在嗜睡 (MSLT < 5 分钟)。这组患者仅有两例对 HLADRB1-15 和 DQB1*0602 治疗有效, 而特发性嗜睡的患者 85% 治疗有效。一项前瞻性多中心研究发现^[2], 6% 的 TBI 患者 MSLT 评分小于 10 分钟, 符合嗜睡的诊断标准, 远高于正常人群中嗜睡的发病率 (5.65%)。

PTH 指 TBI 后睡眠增加。其诊断标准为: ①睡眠过度发生在 TBI 之后; ②病史和夜间多导睡眠图可以排除其他原因引起的嗜睡; ③ MSLT 评分小于 10 分钟。TBI 患者在诊断 PTH 时应排除口服抗癫痫药物等因素。一项关于 184 例头颈外伤门诊患者的研究发现^[12], 49% 存在 PTH。另一项对住院康复治疗的 TBI 患者的研究发现, 30% 可以诊断为 PTH^[11]。唯一的一项前瞻性多中心研究, 以夜间多导睡眠图和 MSLT 评分为依据, 发现 PTH 患病率为 11%^[2]。

嗜睡与睡眠呼吸暂停 (Sleep-Disordered Breathing, SDB)。SDB 综合征是指包括 OSA 在内的不同

收稿日期: 2010-01-07; 修回日期: 2011-03-01

作者简介: 李爱林 (1969-), 男, 神经外科博士, 副主任医师, 从事颅脑创伤的基础及临床研究。

通信作者: 王琼, 女, 博士, 副研究员, 天津市神经外科研究所。

程度的睡眠呼吸障碍,上呼吸道抵抗综合征和中枢性睡眠窒息。TBI患者中最重要研究最多的是OSA,OSA指上呼吸道完全梗阻或不完全梗阻,患者持续地增加呼吸的强度来对抗增加的气道阻力,导致间断的低氧血症、睡眠中断、EDS或睡眠困难。文献报道TBI患者SDB发病率从23%~70%不等^[2,3,12],但都显著高于正常人群。一项前瞻性研究发现,SDB发病率为23%^[2],可能接近真实发病率。OSA常伴有记忆、执行力、注意力和反应能力等认知功能障碍。存在OSA的TBI患者比普通的TBI患者常有更严重的认知功能障碍,尤其是注意力和记忆功能障碍。

1.2 失眠

失眠指有足够的机会和时间睡眠,却在持续一定时期内入睡困难、睡眠持续时间变短和睡眠质量下降。30%的普通人群存在睡眠中断逐步增加,其中的10%影响日常活动。虽然EDS是TBI患者远期的重要症状,但TBI患者出院后近期最先出现的却是入睡和维持睡眠困难。即使轻型颅脑损伤的患者也可伴有睡眠质量下降和睡眠中断增加。有文献报道^[4,13,14],30%~50%的TBI门诊康复患者存在失眠,其中64%早醒,45%入睡困难。与骨折和其他创伤的患者相比,TBI患者更易出现入睡和睡眠维持困难。TBI后头痛和抑郁的患者常伴有失眠。头部打击伤本身可能也是睡眠障碍的原因。一项对轻型TBI患者的研究发现,头部打击伤占44%,位居致伤因素的第二位,46%的患者睡眠障碍达6个月^[2]。头部打击伤的患者,不能正常工作学习者显著增高,提示与交通事故相比,打击伤更易引起失眠^[4]。

1.3 昼夜节律失调

正常人群失眠患者中,仅少数存在昼夜节律失调。文献报道TBI后昼夜节律失调发病率差异较大。Kempf发现^[15]TBI后三年67%的患者存在睡眠节律紊乱。Ayalon的研究发现^[16],36%轻型颅脑创伤患者存在昼夜节律失调,52%为睡眠延迟综合征,其余为不规律睡眠觉醒模式(Irregular Sleep-wake Pattern, ISWP)。与睡眠延迟综合征(Delayed Sleep Phase Syndrome, DSPS)组相比ISWP组中的3名患者口腔温度周期振幅降低。

1.4 睡眠中周期性肢体运动

PLMS主要以非快相睡眠中下肢(有时上肢)缓慢而节律性运动为特征。表现为每隔5-90秒就有

持续0.5-5秒的节律性下肢收缩。目前,PLM指数(PLM index, PLMI),成人每小时超过15次(PLM index, PLMI),儿童每小时超过5次,即认为不正常,目前关于TBI的研究都以旧标准即PLMI大于6次每小时为准。TBI住院患者PLMS的患病率为25.4%^[11],门诊和住院TBI的患病率为7%^[2]。PLMS是失眠的原因之一。

1.5 异态睡眠和其他运动相关睡眠障碍

TBI后异态睡眠的报道很少,报道较多的是快动眼相睡眠行为障碍(REM Sleep Behaviour Disorder, RBD)。临床的快动眼睡眠行为障碍,会出现与梦的内容相关的强烈躯体运动,这种状态最多能持续到1分钟。最近有研究报道25%的TBI患者存在异态睡眠,但临床较常见的快动眼睡眠行为障碍仅占13%^[3]。

2 病理生理

没有关于TBI后与嗜睡有关的神经解剖定位的研究,TBI后下丘脑损伤造成促醒的神经递质减少可能是TBI后嗜睡的原因。有研究发现TBI患者下丘脑损伤普遍存在,脑脊液中组胺等水平降低。44名急性TBI患者,95%脑脊液中下丘脑分泌的激素降低,昏迷患者下丘脑分泌的激素水平最低^[17]。TBI后6个月,14名患者中4名下丘脑分泌的激素降低并伴有嗜睡,其他患者下丘脑分泌的激素水平正常^[7]。

脑脊液中组胺水平在PTH诊断中的作用仍不清楚。有文献报道,特发性嗜睡患者脑脊液中组胺水平降低,但OSA的患者无明显变化。嗜睡或不伴昏倒的患者脑脊液中组胺水平都降低。因为组胺由乳头核产生,提示应加强对TBI患者乳头核损伤的研究。嗜睡和TBI的关系仍有争议,目前普遍认为在TBI之前就存在遗传学基础。但也有作者对TBI之前就存在嗜睡的风险因素这一观点提出怀疑。SDB和TBI之间的关系复杂,伴有嗜睡并未做治疗的SDB患者易发交通事故并造成TBI。TBI后发生上呼吸道损伤又是创伤后OSA的原因。降低肌张力等治疗措施和超重、仰卧睡眠以及呼吸抑制都使TBI患者易发SDB。人身攻击和意外事故造成的心理创伤也是失眠的原因之一。心理生理失眠可能在TBI恢复期出现并持续到出院后。TBI后昼夜节律紊乱的机制可能有两个。首先,视交叉上核以及丘脑损伤可能引起昼夜节律紊乱,但目前仍缺乏证据。其次,长期住院和使用镇静催眠

药、止痛药物都可能导致昼夜节律紊乱,这也见于其他住院患者,尤其是重症监护患者,机械通气患者更多见。住院时间延长是否是昼夜节律紊乱的原因仍值得商榷,对42例轻型门诊TBI患者的研究发现,36%存在昼夜节律紊乱,住院时间对这组昼夜节律紊乱患者并无影响^[15]。

3 诊断和治疗

3.1 诊断

TBI后SDB和PTH患病率高,尤其是SDB可以造成进一步损伤,因此,TBI患者应行夜间多导睡眠图检查并行MSLT评分,如果夜间多导睡眠图检查发现明显的SDB,可不必行MSLT评分。但诊断嗜睡和PTH时必须行MSLT评分。因为,缺乏客观MSLT评分与主观ESS评分之间的相关性研究,以ESS评分为基础行夜间多导睡眠图检查并不可靠。

失眠的诊断往往依靠患者、亲属或护理人员提供的病史。但TBI后失眠的患者往往合并SDB、PLMS和昼夜节律紊乱,因此有必要行夜间多导睡眠图检查,目前,缺乏对TBI多导睡眠图检查的系统研究。

3.2 治疗

在睡眠实验室,当患者出现窒息和通气量降低时,使用持续正压通气可以有效治疗SDB,但伴随的过度睡眠和神经认知功能障碍却无明显改善。

Kaiser报道小剂量莫达非尼治疗TBI后PTH疗效显著^[18],但Castriotta报道疗效不明确^[19],结论并不一致,可能与两项研究样本量小有关。一项大样本研究发现^[20],中等剂量莫达非尼(250mg/天)有治疗作用,大剂量莫达非尼(400mg/天)无治疗作用,但该研究的患者都未行多导睡眠图检查。认知行为治疗对TBI后失眠的患者有效并能改善这些患者的情感状态。尽管有20%的TBI患者使用安眠药治疗失眠,但对这一课题并没有系统的研究。目前使用的药物包括褪黑激素受体激动剂ramelteon和非苯二氮类催眠药。扎来普隆14-30分钟起效,半衰期短仅一小时。Eszopiclone半衰期长达6小时,适合于维持睡眠时间。Ramelteon也适合于慢性失眠的患者长期使用,并且没有恶化SDB的潜在风险。唑吡坦30分钟起效,半衰期1.5~4.5小时并有缓释制剂。

总之,TBI患者易发各种类型的睡眠功能障碍,最常见的包括:OSA、PTH、嗜睡、睡眠节律紊乱和失眠。诊断时须行夜间多导睡眠图和MSLT评分

等客观检查。系统评估治疗TBI后合并各种睡眠功能障碍药物的疗效并做长期随访是将来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Wilde MC, Castriotta RJ, Lai JM, et al. Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88 (10): 1284-1288.
- [2] Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, et al. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3 (4): 349-356.
- [3] Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3 (4): 357-362.
- [4] Parcell DL, Ponsford JL, Rajaratnam SM, et al. Selfreported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87 (2): 278-285.
- [5] Parcell DL, Ponsford JL, Redman JR, et al. Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89 (5): 843-850.
- [6] Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2008, 22 (5): 381-386.
- [7] Baumann CR, Werth E, Stocker R, et al. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain*, 2007, 30 (Pt 7): 1873-1883.
- [8] Watson NF, Dikmen S, Machamer J, et al. Hypersomnia following traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3 (4): 363-368.
- [9] Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia (PA): Saunders, 2005: 626-647.
- [10] Stroe AF, Roth T, Jefferson C, et al. Comparative levels of excessive daytime sleepiness in common medical disorders. *Sleep Med*, 2010, 11 (9): 890-896.
- [11] Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, et al. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82 (11): 1526-1532.
- [12] Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, et al. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology*, 2000, 54 (3): 653-659.
- [13] Fichtenberg NL, Zafonte RD, Putnam S, et al. Insomnia in a post-acute brain injury sample. *Brain Inj*, 2002, 16 (3): 197-206.
- [14] Clinchot DM, Bogner J, Mysiw WJ, et al. Defining sleep

disturbance after brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77 (4): 291-295.

[15] Kempf J, Werth E, Kaiser PR, et al. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81 (12): 1402-1405.

[16] Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 2007, 68 (14): 1136-1140.

[17] Baumann CR, Stocker R, Imhof HG, et al. Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 2005, 65 (1): 147-149.

[18] Kaiser PR, Valko PO, Werth E, et al. Modafinil ameliorates excessive daytime sleepiness after traumatic brain injury. *Neurology*, 2010, 75 (20): 1780-1785.

[19] Castriotta RJ, Atanasov S, Wilde MC, et al. Treatment of sleep disorders after traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5 (2): 137-144.

[20] Jha A, Weintraub A, Allshouse A, et al. A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2008, 23 (1): 52-63.

头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者手术治疗探讨

曹毅¹ 高魏娜¹ 综述 高晋健² 审校

1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000;

2. 三六三医院神经外科, 四川 成都 610041

摘要:对于难治性癫痫患者行头颅 MRI 检查时,发现颞叶内侧硬化、皮层发育不全、肿瘤或血管畸形等疾病,其往往提示癫痫手术治疗后具有较好的疗效,一般可以达到 65% ~ 90% 以上的癫痫发作缓解率;故头颅 MRI 对发现难治性癫痫的病灶具有独特的诊断价值,尤其是颞叶癫痫。但仍有 20% ~ 30% 的癫痫患者,在高分辨率的 MRI 检查下不能发现任何异常;本文主要就头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者影像学认识、手术治疗的必要性及疗效等方面进行探讨。

关键词:难治性癫痫;正常头颅 MRI;外科治疗;预后

1 概述

1.1 头颅 MRI 在癫痫诊断中的作用及发现

随着影像学的发展, MRI 在难治性癫痫术前评估中已成为必不可少的诊断工具,不仅广泛应用于癫痫病灶的定位及定性,而且其检查结果可以帮助决定患者是否有手术指征,手术采取何种方式,是否需要行有创的脑电图检查,以及预测术后癫痫控制的疗效。癫痫患者行头颅 MRI 发现致痫病灶的灵敏性高低主要取决于 MRI 的分辨率和潜在的病变组织类型。经过一系列难治性癫痫患者外科手术证实: MRI 对病灶总体的灵敏性为 86%^[1];尤其在颞叶癫痫, MRI 对海马硬化灵敏性为 75% ~ 100%, 对肿瘤和血管畸形灵敏性则超过 95%^[2]。而临床实践工作中,在现有高分辨率 MRI 检查下仍有 20% ~ 30% 的难治性癫痫患者无任何影像

学异常表现,但癫痫发作的临床症状及神经电生理学提示大脑某处局灶性癫痫病灶的存在^[3];且术后病理学证实有局部的病理变化^[4-8];故我们将这部分患者称为头颅 MRI 正常表现的难治性癫痫患者。

1.2 癫痫的 MRI 扫描技术

目前对于正常头颅 MRI 表现的难治性癫痫影像学研究较少,为了明确一些潜在的致痫病灶,所有癫痫患者影像学诊断需要在 1.5T 或 3.0T 高磁场强度的 MRI 下进行,主要是对大脑病灶及时诊断,排除肿瘤、血管畸形等引起的继发性癫痫^[9]; MRI 扫描技术包括:冠状位 T1-SPGR、冠状位液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)、矢状位-T1 及水平位 T2 自旋回波序列扫描^[10];对于颞叶及内侧结构扫描技术包括: 1.6mm 层厚的冠状位-T1 扫描及

收稿日期:2011-01-20;修回日期:2011-03-28

作者简介:曹毅(1984-),男,医师. 泸州医学院神经外科专业在读硕士研究生,主要研究方向:顽固性癫痫的基础与临床研究。