

引用本文:吴盈盈,曹立,钟平.癫痫相关认知功能障碍的机制与评估[J].安徽医药,2023,27(4):637-640.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.001.



◇ 综述 ◇

癫痫相关认知功能障碍的机制与评估

吴盈盈¹,曹立²,钟平¹

作者单位:¹安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)神经内科,安徽 宿州 234000;

²上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海 200233

通信作者:钟平,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为癫痫与神经电生理学,Email:drzp1966@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81870889)

摘要: 癫痫是神经科常见且较严重的一种慢性疾病,其中70%~80%的癫痫病人存在认知功能障碍。认知功能障碍是指注意力、记忆力以及计算能力等的下降。目前,癫痫病人认知障碍的影响因素基本明确,但其认知功能障碍的发病机制尚未完全阐明。认知功能障碍早期诊断有助于病人的后续治疗,改善生活质量。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态评价量表(MMSE)、事件相关电位(P300)以及功能磁共振成像(fMRI)等均为癫痫病人认知障碍水平的常用评估方法。该研究对癫痫认知障碍的机制及常用的评估方法进行综述。

关键词: 癫痫; 认知功能障碍; 事件相关电位; 功能磁共振成像

The mechanism and evaluation of epilepsy related cognitive dysfunction

WU Yingying¹, CAO Li², ZHONG Ping¹

*Author Affiliations:*¹Department of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University(Suzhou Municipal Hospital), Suzhou, Anhui 234000, China;²Department of Neurology, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Abstract: Epilepsy is a common and serious disease in neurology, among which 70%-80% of patients with chronic epilepsy have cognitive impairment. Cognitive impairment is a decline in attention, memory and numeracy. At present, the influencing factors of cognitive impairment in patients with epilepsy are basically clear but the pathogenesis of cognitive dysfunction has not been fully clarified. Early recognition of the extent of cognitive impairment is helpful for subsequent treatment and thus improve the quality of life of patients. Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Simple Intelligent Mental State Scale (MMSE), Event Related Potential (P300) and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) are commonly used to assess the level of cognitive impairment in patients with epilepsy. The study reviews the mechanism and evaluation of epilepsy related cognitive dysfunction.

Key words: Epilepsy; Cognitive dysfunction; Event-related potential; fMRI

癫痫是脑内局部兴奋性过高的神经元高度同步化异常放电所致的脑功能障碍,是常见且较为严重的神经系统疾病,其发病率与病死率都很高^[1],研究发现全世界约7 000万人患有癫痫,其在<1岁的婴儿和>50岁的老年人中发病率最高^[2]。认知障碍是指记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等功能中的一项或多项受损。癫痫病人出现认知功能障碍的原因主要有两个方面:一方面是癫痫共患认知障碍,另一方面是癫痫发作所致认知障碍。

目前,癫痫病人发生认知功能障碍的影响因素已基本明确而发病机制尚未完全明确。有研究发现癫痫相关认知障碍可能与海马硬化、递质传递异常以及氧化应激等损害有关^[3]。存在认知功能障碍会对癫痫病人带来一定的生活负担。因此,及时明

确诊断并治疗认知功能障碍可减轻病人及家属的负担具有重要意义。目前蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态评价量表(MMSE)、事件相关电位(P300)以及功能磁共振成像(fMRI)均是用于评估癫痫病人认知障碍水平的常用方法。

癫痫病人发生认知障碍的影响因素主要有:(1)癫痫病因及类型。不同类型的癫痫对认知的影响不同。根据病因学将癫痫可分为:症状性癫痫、特发性癫痫以及隐源性癫痫。症状性癫痫影响认知取决于病变的位置和性质^[4]。特发性癫痫与遗传因素密切相关^[5]。隐源性癫痫引起认知障碍尚不明确^[6]。在发作类型中,复杂部分性发作和由部分性发作继发的全面强直阵挛性发作容易引起认知障碍,其中后者所引起的认知障碍较严重^[7]。(2)发病年龄。认知障碍大多从

癫痫的开始就存在^[8]。研究表明癫痫无论是部分性发作还是全面性发作,癫痫发作越早的儿童认知功能越差^[9]。(3)发作频率与持续时间 颞叶癫痫的发作频率和持续时间与海马萎缩和认知障碍呈正相关,可能是通过继发性神经元代谢和结构退化所引起^[4]。(4)社会心理因素。癫痫病人患抑郁症的可能性是人群中发病的4~5倍,长期的抑郁情绪导致病人适应社会的能力下降,从而引起认知功能障碍。(5)治疗因素。研究发现抗癫痫药物 AEDs 和外科手术对认知功能均会产生一定的负面作用,这与药物药理作用、术前准备及手术方式等均有一定的关系^[10]。

1 癫痫相关认知障碍的机制

癫痫相关认知功能障碍的机制目前尚未完全阐明,研究普遍认为癫痫相关认知障碍的机制非常复杂,主要有以下几个主流观点:海马硬化、神经递质异常、氧化应激和线粒体功能障碍、痫样放电、炎症因子、CREB和转录因子 Δ fosB、细胞因子、基因学等。

1.1 海马硬化 癫痫所致认知功能障碍的一个重要机制是海马硬化^[11]。海马是脑的边缘系统中非常重要的结构,与学习、记忆以及认知功能等有关。海马硬化主要表现为 CA1 和 CA3 的神经元丧失和神经胶质细胞增生^[12]。长期的癫痫发作或者癫痫反复发作可导致海马区神经元凋亡和坏死,使海马区结构发生硬化而引起认知障碍,且海马硬化也是颞叶癫痫最常见的原因^[13]。研究发现认知障碍主要与海马中的小胶质细胞的增生有关,而非星形胶质细胞^[14]。

1.2 GABA 能神经递质异常 GABA 能神经元通过调节海马回路的功能导致癫痫发作和神经行为异常。有研究发现 GABAAR 和 GABABR 激动剂能增强癫痫发作,研究发现 γ -氨基丁酸受体亚单位 β 3 (GABRB3) 参与癫痫的发病机制并影响认知障碍可能是由于 GABRB3 在丘脑网状核和皮层中表达,在丘脑皮层回路中起着重要作用,而丘脑皮层回路对感觉处理至关重要^[3],因此神经递质的异常是癫痫病人发生认知障碍的机制之一。

1.3 氧化应激和线粒体功能障碍 氧化应激和线粒体功能障碍是导致认知功能障碍的因素^[15]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生引起细胞大分子氧化水平升高,最终导致细胞功能障碍和细胞死亡。ROS 诱导的神经元死亡或潜在的神经元凋亡过程对控制学习和记忆过程的大脑区域(如海马体)产生有害影响^[16]。脑细胞能量主要来源于有氧氧化,当癫痫发作时氧气供应减少,细胞进行了无氧代谢,产生能量不足以供应脑细胞,使得脑细胞发生缺氧坏死,从而影响认知功能。另

外,氧化损伤衍生的 ROS 产物是炎症反应、小胶质细胞活化和炎症因子释放的关键触发器,神经元氧化应激和脑源性神经营养因子的表达,导致神经元可塑性和记忆力下降^[17]。

1.4 痫样放电 研究发现认知功能障碍与夜间脑电图中尖波频率或持续的慢波病灶和痫样放电有关^[18]。研究认为睡眠在认知表现和行为的神经网络的神经重塑中发挥重要作用,特别是儿童。在睡眠期脑电图上检测到的持续痫样放电活动可破坏正常的睡眠结构,干扰了正常睡眠中慢波的活动,影响慢波时发生的记忆巩固^[19]。

1.5 炎症因子 癫痫相关认知障碍可能与炎症因子中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)- 1β 、IL-6 有关^[20]。癫痫反复发作可诱发小胶质细胞释放炎症因子,炎症因子中的 TNF- α 、IL- 1β 和 IL-6 均可通过影响神经发生来损害认知功能^[21], IL- 1β 还可通过影响海马长时程增强效应(LTP)引起认知功能损害, IL-6 可通过影响突触可塑性引起认知功能的损害^[22-23]。

1.6 CREB 和转录因子 Δ fosB 转录因子应答元件结合蛋白(cAMP)应答原件结合蛋白(CREB)在记忆形成的过程中起到重要的作用。CREB 在大脑神经元可塑性和长期记忆形成中的主要作用是促进空间记忆的形成, CREB 可以调节基因的转录,包括脑源性神经营养因子、活性调节的细胞骨架蛋白(activity-regulated cytoskeleton, Arc)和介导短期和长期记忆形成的 c-fos。反复癫痫发作可引起 CREB 下调,从而引起认知功能障碍^[17]。因此,推测 CREB 下调可能参与了颞叶癫痫(TLE)相关记忆损伤的发病机制。

钙结合蛋白是神经钙信号和海马功能的关键调节器。在癫痫发作后,转录因子 Δ fosB 在海马齿状回中结合并触发钙结合蛋白基因启动子上的组蛋白去乙酰化,并下调钙结合蛋白(Calb1)基因转录,从而抑制 Calb1 的表达,最终损害认知能力。在此过程中, Δ fosB 能够长期抑制调控突触传递、可塑性、认知和癫痫发作相关病理的基因,比如 c-fos 基因, c-fos 基因在突触可塑性中起到重要作用, Δ fosB 可抑制 c-fos 基因的表达,从而引起认知功能障碍^[24]。之外, Δ fosB 的半衰期较长使得 Δ fosB 发生了细胞核内积聚,因此即使在癫痫发作间期仍存在认知障碍^[25]。

1.7 基因学 研究对癫痫病人及其家属通过基因学检查发现基因突变是癫痫病人发生认知障碍的一个潜在因素^[20]。例如, Dravet 综合征(Dravet syndrome, DS)是由 SCN1A 基因突变所致 I 型电压门控钠通道(Nav 1.1)的功能丧失的一种综合征,而 Nav 1.1 是大

脑中所表达的四个钠通道的其中一个,对启动和传播神经元信息至关重要。研究发现关于DS病人发生认知功能障碍的机制主要有两个方面:①癫痫发作本身所致认知功能障碍;②Nav 1.1功能丧失减弱了参与信息处理的神经网络的正常功能。研究发现在小鼠中,Nav 1.1功能丧失会影响海马和皮层中GABA能神经元的神经元高频放电的能力^[26-28]。

2 认知障碍常用评估方法学

2.1 简易精神状态评价量表(MMSE)与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)

简易精神状态评价量表(MMSE)与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)均是认知筛查工具,具有较高的特异度和灵敏度,可用于检测认知障碍。MMSE特异度高于MoCA,研究发现MMSE更适用于严重的认知功能障碍。与MMSE相比,MoCA对执行功能、语言能力和视觉空间处理的评估更为严格^[29]。国外一篇Meta分析发现在反映认知功能上MoCA灵敏度高于MMSE^[30]。研究发现MoCA相较于MMSE更适合老年轻度认知功能障碍的病人^[31]。有研究发现MoCA与MMSE之间具有一定的分数对换,MMSE中的0~21分、22~27分、28~30分对应MoCA中的0~13分、14~22分、23~30分^[32]。

2.2 事件相关电位(P300)

事件相关电位(event-related potential, ERP)是评估神经精神病人认知功能非常有用的临床和研究工具。事件相关电位直接反映皮层神经元的活动并提供特定水平的的时间分辨率。Sutton等^[33]在1965年首次描述了P300。随后,陆续有研究发现了ERP可用于评估各种疾病(如癫痫、帕金森、脑梗死)所致的认知功能障碍^[34]。P300振幅的主要决定因素是罕见刺激的主观概率。P300波形是认知活动的标志,在出现不常见的听觉,视觉或体感刺激后的250~500 ms内出现^[35]。P300的潜伏时间,振幅和地形的变化与广泛的疾病和脑损伤的临床发现高度相关。由于P300反映了注意力和记忆过程,因此已主要用于研究与年龄有关的认知功能障碍^[36]。P300通过听觉或者视觉来诱发,研究发现听觉P300在全身性和局灶性癫痫中均显著延迟,而视觉P300仅在全身性癫痫组中被延迟。这表明大脑中存在不同的视觉和听觉处理系统的可能性,并且听觉P300更易感^[37]。除此之外,研究发现在全面性癫痫病人中P300潜伏期的延长最为明显,表明认知障碍在全身性癫痫中最为严重^[34]。关于抗癫痫药治疗对P300电位的影响存在争议,有研究认为AEDs不影响P300电位的反应^[37],但部分研究认为AEDs可导致P300潜伏期延长和振幅降低^[34]。

2.3 功能磁共振成像(fMRI)

功能磁共振成像(fMRI)是一种非侵入性方法,可通过有限但仍然非

常明显的细节来定位脑部功能^[38],可在认知任务期间提供对大脑功能的敏感测量^[39]。由于许多癫痫病人没有宏观结构的磁共振成像(MRI)异常,认知障碍的潜在基础可能在微观结构或功能水平上被发现。对认知障碍癫痫病人的fMRI研究主要集中在记忆任务期间的大脑激活。fMRI可以测量不同精神状态相关的大脑激活,可反映脑功能网络异常增强或减弱,可用于探索大脑激活与认知功能之间的关系。

3 结论

癫痫相关认知功能障碍的发病机制尚未完全阐明^[40]。癫痫病人认知功能障碍的患病率估计达到70%~80%^[24]。癫痫认知功能障碍的早期诊断和干预对病人改善生活质量至关重要。通过主观的MMSE与MoCA以及客观的P300与fMRI对癫痫病人进行认知功能评估,可及时了解病人认知功能以便及时对认知功能障碍问题进行早期干预。

参考文献

- [1] HELMSTAEDTER C, WITT JA. Epilepsy and cognition - a bidirectional relationship?[J]. *Seizure*, 2017, 49:83-89.
- [2] THIJS RD, SURGES R, O'BRIEN TJ, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [3] ZHU L, CHEN L, XU P, et al. Genetic and molecular basis of epilepsy-related cognitive dysfunction [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 104(Pt A): 106848.DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106848.
- [4] JAFARPOUR S, HODGEMAN RM, DE MARCHI CAPELETTO C, et al. New-onset status epilepticus in pediatric patients: causes, characteristics, and outcomes [J]. *Pediatric Neurology*, 2018, 80:61-69.
- [5] JOHANNESSEN KM, LIU Y, KOKO M, et al. Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications [J]. *Brain: a Journal of Neurology*, 2021, 145(9):2991-3009.
- [6] PERUCCA P, BAHLO M, BERKOVIC SF. The genetics of epilepsy [J]. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2020, 21:205-230.
- [7] KARAASLAN Ö, HAMAMC M. Cognitive impairment profile differences in patients with psychogenic non-epileptic seizures and epilepsy patients with generalized seizures [J]. *Neurological Research*, 2020, 42(3): 179-188.
- [8] BEGHI E, EPILEPSY BEGHI M. antiepileptic drugs and dementia [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2020, 33(2): 191-197.
- [9] BASTOS F, CROSS JH. Epilepsy [J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2020, 174(3):137-158.
- [10] BAXENDALE S. The cognitive costs, contraindications and complications of epilepsy surgery in adults [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2020, 33(2): 207-212.
- [11] AULICKÁ S, ČESKÁ K, ŠÁNA J, et al. Cytokine-chemokine profiles in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis [J]. *Epilepsy Research*, 2022, 180:106858.DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106858.
- [12] CID E, MARQUEZ-GALERA A, VALERO M, et al. Sublayer-

- and cell-type-specific neurodegenerative transcriptional trajectories in hippocampal sclerosis [M]. *Cell Reports*, 2021, 35(10): 109229. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109229.
- [13] VINTI V, DELL'ISOLA GB, TASCINI G, et al. Temporal lobe epilepsy and psychiatric comorbidity [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 775-781.
- [14] TOSCANO ECB, VIEIRA É LM, PORTELA A, et al. Microgliosis is associated with visual memory decline in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: a clinicopathologic study [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 102: 106643. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106643.
- [15] IONESCU-TUCKER A, COTMAN CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Aging*, 2021, 107: 86-95.
- [16] MERLINI M, RAFALSKI VA, RIOS CORONADO PE, et al. Fibrinogen induces microglia-mediated spine elimination and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model [J]. *Neuron*, 2019, 101(6): 1099-1108.
- [17] XING J, HAN D, XU D, et al. CREB protects against temporal lobe epilepsy associated with cognitive impairment by controlling oxidative neuronal damage [J]. *Neuro-Degenerative Diseases*, 2019, 19(5/6): 225-237.
- [18] CHENG D, YAN X, XU K, et al. The effect of interictal epileptiform discharges on cognitive and academic performance in children with idiopathic epilepsy [J]. *BMC neurology*, 2020, 20(1): 233.
- [19] VAN DEN MUNCKHOF B, ARZIMANOGLU A, PERUCCA E, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*) [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 957.
- [20] ARAKI T, IKEGAYA Y, KOYAMA R. The effects of microglia- and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease [J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2020, 54(5): 5880-5901.
- [21] AREND J, KEGLER A, CAPRARA ALF, et al. Depressive, inflammatory, and metabolic factors associated with cognitive impairment in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 86: 49-57.
- [22] WILLIS EF, MACDONALD KPA, NGUYEN QH, et al. Repopulating microglia promote brain repair in an IL-6-dependent manner [J/OL]. *Cell*, 2020, 180(5): 833-846. e816. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.013.
- [23] 尹江宁, 张鸿. 癫痫对患者认知影响的研究现状及进展 [J]. *癫痫杂志*, 2019, 5(3): 200-204.
- [24] CORBETT BF, YOU JC, ZHANG X, et al. Δ FosB regulates gene expression and cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Reports*, 2017, 20(2): 344-355.
- [25] YOU JC, MURALIDHARAN K, PARK JW, et al. Epigenetic suppression of hippocampal calbindin-D28k by Δ FosB drives seizure-related cognitive deficits [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(11): 1377-1383.
- [26] COLASANTE G, LIGNANI G, BRUSCO S, et al. dCas9-based Scn1a gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in dravet syndrome mice [J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2020, 28(1): 235-253.
- [27] ALMOG Y, FADILA S, BRUSEL M, et al. Developmental alterations in firing properties of hippocampal CA1 inhibitory and excitatory neurons in a mouse model of Dravet syndrome [J]. *Neurobiology of Disease*, 2021, 148: 105209. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105209.
- [28] 何娟, 戴园园. 钠离子通道相关基因突变致儿童癫痫 17 例的临床特征及致病基因谱 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(6): 1198-1203.
- [29] PINTO TCC, MACHADO L, BULGACOV TM, et al. Is the montreal cognitive assessment (MoCA) screening superior to the minimal state examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in the elderly? [J]. *International Psychogeriatrics*, 2019, 31(4): 491-504.
- [30] SIQUEIRA GSA, HAGEMANN PMS, COELHO DS, et al. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review [J/OL]. *The Gerontologist*, 2019, 59(6): e743-e763. DOI: 10.1093/geront/gny126.
- [31] DAUTZENBERG G, LIJMER J, BEEKMAN A. Diagnostic accuracy of the montreal cognitive assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: determining cutoff scores in clinical practice. Avoiding spectrum bias caused by healthy controls [J]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2020, 35(3): 261-269.
- [32] YANG H, YIM D, PARK MH. Converting from the montreal cognitive assessment to the mini-mental state examination-2 [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254055. DOI: 10.1371/journal.pone.0254055.
- [33] SUTTON S, BRAREN M, ZUBIN J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty [J]. *Science (New York)*, 1965, 150(3700): 1187-1188.
- [34] ZHONG R, LI M, CHEN Q, et al. The P300 event-related potential component and cognitive impairment in epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 943.
- [35] POLICH J. 50+ years of P300: where are we now? [J/OL]. *Psychophysiology*, 2020, 57(7): e13616. DOI: 10.1111/psyp.13616.
- [36] SOWNDHARARAJAN K, KIM M, DEEPA P, et al. Application of the P300 event-related potential in the diagnosis of epilepsy disorder: a review [J]. *Scientia Pharmaceutica*, 2018, 86(2): 10.
- [37] GUPTA S, PRASAD A, SINGH R, et al. Auditory and visual P300 responses in early cognitive assessment of children and adolescents with epilepsy [J]. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 2020, 15(1): 9-14.
- [38] WEGRZYŃ M, AUST J, BARNSTORF L, et al. Thought experiment: decoding cognitive processes from the fMRI data of one individual [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204338. DOI: 10.1371/journal.pone.0204338.
- [39] DE BLASI B, CACIAGLI L, STORTI SF, et al. Noise removal in resting-state and task fMRI: functional connectivity and activation maps [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2020, 17(4): 046040. DOI: 10.1088/1741-2552/aba5cc.
- [40] CAVACO BM, CANAFF L, NOLIN-LAPALME A, et al. Homozygous calcium-sensing receptor polymorphism R544Q presents as hypocalcemic hypoparathyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(8): 2879-2888.