

头部 MRI 阴性的颞叶内侧癫痫患者认知功能障碍研究

杨晓燕¹, 马临庆¹, 龙莉莉², 肖波²

1. 苏州高新区人民医院神经内科, 江苏省苏州市 215000

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 评估头部 MRI 阴性颞叶内侧癫痫 (MTLE) 患者认知功能受损特点。方法 回顾性分析 27 名头部 MRI 阴性的 MTLE 患者资料, 其中左侧 MTLE 14 例 (左侧 MTLE 组), 右侧 MTLE 13 例 (右侧 MTLE 组)。癫痫患者与性别、年龄和受教育程度严格匹配的 14 名健康对照者 (对照组) 均接受蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 和失礼识别任务的测评。结果 在 MoCA 得分方面, 两组 MTLE 患者的 MoCA 总分及各分项测试得分均低于对照组 ($P < 0.05$); 右侧 MTLE 组复制立方体得分低于左侧 MTLE 组和对照组 ($P < 0.05$); 右侧 MTLE 组的画钟试验得分低于左侧 MTLE 组 ($P < 0.05$); 左侧 MTLE 组句子复述、语言流畅性测试得分低于右侧 MTLE 组 ($P < 0.05$)。在失礼识别任务得分方面, 两组 MTLE 患者得分均低于对照组 ($P < 0.05$); 左侧 MTLE 组比右侧 MTLE 组更低 ($P < 0.05$)。结论 头部 MRI 阴性 MTLE 患者的一般认知功能及高级社会认知功能均受损。

关键词: 颞叶内侧癫痫; 认知功能障碍

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.010

A study of cognitive impairment in patients with brain MRI-negative medial temporal lobe epilepsy

YANG Xiao-Yan, MA Lin-Qing, LONG Li-Li, XIAO Bo. Department of Neurology, People's Hospital of Suzhou High-tech Zone, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Corresponding author: XIAO BO, Email: xiaobo201511@163.com

Abstract: Objective To evaluate the features of cognitive impairment in patients with brain magnetic resonance imaging (MRI)-negative medial temporal lobe epilepsy (MTLE). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 27 patients with brain MRI-negative MTLE (including 14 patients with left-sided MTLE [L-MTLE group] and 13 patients with right-sided MTLE [R-MTLE group]). A total of 14 healthy controls with well-matched sex, age, and education level were enrolled as control group. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to assess general cognitive function and faux pas recognition task was used to evaluate advanced social cognitive function. **Results** For MoCA scores, both MTLE groups had significantly lower MoCA total score and score of each item than the control group ($P < 0.05$); compared with the L-MTLE group, the R-MTLE group had significantly lower scores in cube copying test and clock drawing test and significantly higher scores in sentence repetition test and verbal fluency test (all $P < 0.05$); the R-MTLE group had a significantly lower score in cube copying test than the control group ($P < 0.05$). For faux pas recognition task score, both MTLE groups had a significantly lower score than the control group ($P < 0.05$), and the L-MTLE group had a significantly lower score than the R-MTLE group ($P < 0.05$). **Conclusions** The general cognitive function and advanced social cognitive function of MTLE patients with MRI-negative MTLE are impaired.

Key words: medial temporal lobe epilepsy; cognitive impairment

颞叶内侧癫痫 (medial temporal lobe epilepsy, MTLE) 是临床常见的一种难治性癫痫。大量临床

收稿日期: 2018-10-24; 修回日期: 2019-01-09

作者简介: 杨晓燕 (1980-), 女, 主治医师, 博士, 主要从事癫痫的研究。

通信作者: 肖波 (1962-), 男, 主任, 教授, 主要从事癫痫的研究。E-mail: xiaobo201511@163.com。

研究证实,MTLE 所致认知功能障碍的比例及程度远高于其他类型的癫痫及正常人群^[1,2]。既往研究发现在 MTLE 中,除了最常见的海马硬化相关的 MTLE 外,很大一部分 MTLE 患者的常规头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常^[3,4]。目前国内外对伴有海马硬化的 MTLE 的神经心理学方面有较多研究,但是关于头部 MRI 阴性的 MTLE 认知功能障碍的研究报道仍然较少。基于此种原因,本研究收集中国南方汉族人群中头部 MRI 阴性的 MTLE 患者的临床资料,采用神经心理学量表进行评估,比较 MTLE 患者组与正常对照组的认知功能状况,以及比较不同侧别的 MTLE 患者的认知功能受损特点。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

所有 27 例 MTLE 患者均来源于 2014 年 9 月 ~ 2016 年 12 月中南大学湘雅医院神经内科门诊。其中左侧 MTLE 14 例(左侧 MTLE 组),右侧 MTLE 13 例(右侧 MTLE 组),对照组为 14 名与 MTLE 患者相匹配的健康人。所有受试者受教育程度均为小学文化以上。教育程度(文盲记 1 分、小学记 2 分、初中记 3 分、高中或中专记 4 分、大专或本科以上记 5 分)。本研究已经通过中南大学湘雅医院伦理委员会审批。所有受试者均签署了知情同意书。所有受试者经过中国人利手评定标准^[5]评定为右利手。

MTLE 患者纳入标准:①患者病史、体格检查、脑电图与头部 MRI 检查结果均符合 2014 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)关于癫痫及癫痫综合征诊断标准,确诊为 MTLE。②具备典型颞叶内侧癫痫的发作类型:复杂部分性发作(complex partial seizure, CPS),或/和继发全面强直阵挛发作(secondary generalized tonic clonic seizure, SGTCS),并伴有上腹部感觉异常、恐惧等先兆,口咽及运动自动症等。③脑电图显示前或前中颞区单侧导联癫痫样放电。④头颅 MRI 平扫未见异常。⑤年龄 ≥ 16 岁,受教育程度小学文化程度以上。

排除标准:①具有典型的颞叶外侧型癫痫的临床表现:如听觉、前庭或复杂视幻觉;脑电图显示后或中后颞区癫痫样放电。②患者头颅 MRI 有单侧/双侧海马硬化、萎缩,或颞叶外侧病变,或任何脑部畸形、软化灶、肿瘤、血管等结构性病变。③

有晕厥、短暂性脑缺血发作、癔病发作、偏头痛等一过性脑功能障碍。④患有严重的内科疾病或精神障碍。⑤既往有酗酒史及长期使用抗癫痫药物以外的其他用药史。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 由经过统一诊断标准培训的临床医师对所有符合研究纳入标准的受试者,填写调查表,登记其一般资料和临床数据。

1.2.2 一般认知功能测评 采用中文蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行检测。MoCA 测试内容主要包括:视空间与执行力、命名、记忆、注意、语言、抽象概括、延迟记忆和定向力等,由 12 道题组成,共 30 个单项,测试时间约需要 10 分钟。每项回答正确得 1 分,回答错误或答不知道者评 0 分。量表总分范围为 0 ~ 30 分,以 26 分为临界值, < 26 分为认知功能障碍。

1.2.3 高级社会认知功能评估 采用失礼识别任务(faux pas recognition task)对高级社会认知功能进行评估。失礼识别任务是依据 Schacher^[6]的失礼识别任务改编,共包括 3 个小故事,故事中含有明确的社会失礼现象。所有的受试者默读故事,当受试者默读完每个故事后,需要判断故事中的人是否说了令人感到尴尬的话,而受试者需要正确理解失礼,并且能够推测其他人的心理状态,才能做出正确的答案。当受试者认为故事中的人物有伤害其他人的想法时,此回答判为错误。如果受试者不能识别故事中失礼的地方,那么受试者需要回答两个对照问题,我们以此来判断受试者是否具备理解故事情节的的能力。对于控制问题的得分并不算入最后得分。回答 3 个故事的相关问题的合计最高分是 18 分,测试过程中不为受试者提供正确答案,并且受试者回答问题没有时间限定。

1.3 质量控制及统计学方法

用 Excel 建库,应用 SPSS 13.0 软件,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 检验;显著性检验均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 MTLE 患者临床资料分析

27 名 MTLE 患者及 14 名对照者均顺利完成 MRI 检查以及神经心理学量表测试。两组 MTLE

及对对照组之间在研究对象的年龄、性别、受教育程度方面均无差异。两组 MTLE 患者的病程、首次发病年龄、发作频率、发作形式、使用 AED 种数、发热

惊厥史、家族史方面均互相匹配。两组 MTLE 的发作形式主要为复杂部分性发作,多伴口咽及手部自动症。见表 1。

表 1 左侧/右侧 MTLE 患者组与正常对照组的一般基本资料 [$n(\%)$; $\bar{x}\pm s$]

项目	左侧 MTLE 组($n=14$)	右侧 MTLE 组($n=13$)	对照组($n=14$)	$F(\chi^2, t, Z)$	P
男/女	6/8	6/7	7/7	0.144	0.931
平均年龄(岁)	30.21±11.36	30.77±15.02	32.00±13.39	0.066	0.936
平均受教育程度(分)	3.93±0.92	4.15±0.80	4.00±0.96	0.22	0.803
受教育程度范围(分)	2~5	3~5	2~5		
平均病程(年)	10.93±6.72	9.50±8.41		-0.489	0.629
平均首发年龄(岁)	19.29±10.64	21.27±18.04		0.351	0.728
平均发作频率(次/月)	5.00±7.98	7.38±10.91		0.652	0.521
发作形式					
CPS/CPS + SGTCS	12/2	12/1		0.297	0.586
抗癫痫药物种数	1(1, 2)	1(1, 2)		-1.146	0.252
发热惊厥史	0(0)	2(15.38)		2.326	0.127
家族史	1(7.14)	1(7.69)		0.003	0.957

注:抗癫痫药物包括卡马西平、奥卡西平、丙戊酸镁、丙戊酸钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦。

2.2 一般认知功能及高级社会认知功能测评结果

两组 MTLE 患者 MoCA 总分及分项测试中画钟试验、命名力、注意力、句子复述、抽象力、延迟回忆、定向力得分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。左侧 MTLE 组患者句子复述及语言流畅性测试得分明显低于右侧 MTLE 组 ($P < 0.05$);而右侧 MTLE 组复制立方体、画钟试验得分明显低于左侧

MTLE 组 ($P < 0.05$)。两组 MTLE 患者的命名力、注意力、抽象力、延迟回忆、定向力得分无明显差异。见表 2。

两组 MTLE 患者失礼识别任务得分均明显低于对照组 ($P < 0.05$),左侧 MTLE 组患者失礼识别任务得分明显低于右侧 MTLE 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 左侧/右侧 MTLE 患者和对照组在 MoCA 及失礼识别任务分数的比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	左侧 MTLE 组($n=14$)	右侧 MTLE 组($n=13$)	对照组($n=14$)	F	P
MoCA 总分	18.64±4.72 ^a	19.00±3.79 ^b	27.50±1.79	25.585	0.000
交替连线	0.79±0.43	0.69±0.48	0.93±0.27	1.205	0.311
复制立方体	0.86±0.36 ^c	0.46±0.52 ^{bc}	0.93±0.27	5.458	0.008
画钟	2.21±0.58 ^{ac}	1.46±0.66 ^{bc}	2.86±0.36	22.084	0.000
命名力	2.07±0.92 ^a	1.92±0.49 ^b	2.71±0.47	5.518	0.008
注意力	3.71±1.73 ^a	4.23±1.24 ^b	6.00±0.88	11.331	0.000
句子复述	0.64±0.74 ^{ac}	1.23±0.83 ^{bc}	1.93±0.27	13.396	0.000
语言流畅性	0.36±0.50 ^{ac}	0.85±0.38 ^c	0.86±0.36	6.477	0.004
抽象力	0.71±0.73 ^a	0.77±0.73 ^b	1.79±0.70	9.818	0.000
延迟回忆	1.93±1.14 ^a	2.15±0.69 ^b	3.64±0.50	17.736	0.000
定向力	5.36±0.63 ^a	5.23±0.60 ^b	5.86±0.36	5.086	0.011
失礼识别任务	3.29±2.02 ^{ac}	6.31±3.04 ^{bc}	13.29±3.65	41.488	0.000

注:a为左侧 MTLE 组与对照组比较, $P < 0.05$;b为右侧 MTLE 组与对照组比较, $P < 0.05$;c为左侧 MTLE 组与右侧 MTLE 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究通过采用神经心理学测评方法证实,中国南方汉族人群头部 MRI 阴性的 MTLE 患者认知功能受损,包括整体智力、语言、视空间能力、注意力、抽象力、记忆力、定向力等。MTLE 患者认知功

能不同方面受损程度的区别与癫痫放电起源侧别定位有着密切的关系。左侧 MTLE 患者主要表现为受优势侧半球支配的语言能力受损,右侧 MTLE 患者主要体现在受非优势侧半球所支配的视觉记忆、空间构造等非语言能力受损。认知功能是大脑

皮质的高级复杂活动的反应,认知功能通常是指感知、学习及思维等方面的能力,是人类正常的中枢神经系统的最基本功能。认知功能障碍常表现为智能下降、注意力缺陷、记忆力减退、计算力、学习功能下降等。研究证实伴有海马硬化的 MTLE 患者存在着明显的认知功能缺陷^[7,8],这与本研究结果一致。

不过,我们的研究结果也与既往其他研究结果之间存在一定差异。例如,Helmstaedter 等^[9]研究认为,相对于海马硬化的 MTLE 患者,头颅影像学无结构性病变的 MTLE 患者无明显记忆力下降,但是,在接受选择性杏仁核海马切除术或者标准 TLE 手术之后,记忆力减退较明显。这与我们的研究结果存在一定区别,我们推测这种差异可能与不同研究所入选的头颅常规 MRI 阴性的 MTLE 患者的不均质性有关,如不同的高热惊厥史、家族史、发作类型、病因、神经病理、起病年龄、发作频率、病程以及药物治疗等均可导致患者的认知功能受损程度不同。同时,本研究结果证实头部 MRI 阴性的左侧 MTLE 患者的语言功能障碍较右侧 MTLE 患者更明显。这与既往研究结果一致。既往通过对于 MTLE 患者进行前颞叶切除手术的术前认知功能评估发现,MTLE 患者术前就存在语言记忆能力受损,左侧海马切除可更加恶化患者的语言记忆功能^[10]。本研究证实左侧 MTLE 患者的语言功能障碍较右侧 MTLE 患者更明显,尤其表现在句子复述及语言流畅性方面,而两组 MTLE 患者命名功能受损程度类似。本研究又通过复制立方体、画钟测验证实放电起源于右侧的 MTLE 组比左侧 MTLE 组患者的视空间记忆功能减退更明显。既往研究也支持该结论^[11]。在进行人脸编码处理过程中,右侧 MTLE 患者的右侧海马激活程度越高,则相应的视觉记忆功能表现越好,并且,在进行右侧前颞叶切除术前,患者右侧海马前部被更大程度激活,则预示患者在接受手术后其视觉记忆功能受损会更明显,而术前右侧海马后部被更多激活则提示患者术后保留了相对较好的视觉记忆功能^[12]。但是,与既往研究不同的是,本研究交替连线测试中左侧及右侧 MTLE 患者的得分与对照组无明显差异,这可能与本研究收集的样本量较小有关,今后需要大样本多中心的研究进行深入分析。另外,本研究证实,MTLE 患者的抽象力、延迟回忆及定向力均受损。既往研究也证实了这一点^[13]。但是,目前对

于不同侧别 MTLE 患者抽象力、延迟回忆及定向力障碍的报道较少,这需要我们将来收集更多的病例,采用多中心大样本研究方法深入地分析。

值得注意的是,目前癫痫患者的高级社会认知功能障碍得到了国际上越来越多的关注,失礼识别能力是心灵理论能力的重要组成部分,也是评估 MTLE 患者社会认知功能是否受损的一项十分灵敏的指标^[14]。而目前尚未有专门针对头部 MRI 阴性 MTLE 患者高级社会认知功能障碍的报道。本研究应用失礼识别任务对 MTLE 患者的高级社会认知功能进行了评估,结果显示两组 MTLE 患者的失礼识别任务得分均明显低于正常对照组,这与既往的研究结果一致^[15]。例如,Wang 等^[14]通过对 67 名难治性 TLE 患者进行研究,评估心灵理论能力对于社会职业功能所产生的影响,所有患者接受了心灵理论能力的测试,包括错误信念、失礼识别、暗示故事、视觉卡通,并接受了 90 项症状自评量表测试及癫痫患者社会职业功能量表评估,结论认为心灵理论能力受损是难治性癫痫患者社会功能降低的较强预警因素,而心灵理论能力中的失礼识别能力受损可以导致 38% 的难治性 TLE 患者的社会功能障碍。因此,我们认为失礼识别能力受损程度能够较好地反应 MTLE 患者的高级社会认知功能障碍的程度。目前研究认为心智能力的正常发挥需要更多的认知成分参与其中。因此,我们认为 MTLE 患者严重的认知功能障碍促使患者的心智化能力受损^[16]。Amlerova 等^[17]发现患者的较低的智商是社会认知功能障碍的较强预警因子,而本研究中两组 MTLE 患者的整体智商 MoCA 得分相似,但左侧 MTLE 组的失礼识别功能障碍更严重。这与既往研究结果有一定差异,我们推测这可能与本研究中纳入的样本量较小有一定关系。此外,癫痫患者的病程、发作控制、发作类型等临床特点与其认知功能受损及抑郁共患病的严重程度密切相关^[18],这可能是今后研究分析的一个重点。

参 考 文 献

- [1] Fan X, Yan H, Shan Y, et al. Distinctive Structural and Effective Connectivity Changes of Semantic Cognition Network across Left and Right Mesial Temporal Lobe Epilepsy Patients [J]. Neural plasticity, 2016, 2016: 8583420.
- [2] Schacher M, Winkler R, Grunwald T, et al. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition [J]. Epilepsia, 2006, 47(12): 2141-2146.

- [3] Bell ML, Rao S, So EL, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2053-2060.
- [4] Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2004, 60(2-3): 179-186.
- [5] 李心天. 中国人的左右利手分布[J]. *心理学报*, 1983, 15(3): 268-275.
- [6] Tudesco Ide S, Vaz LJ, Mantoan MA, et al. Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(3): 223-228.
- [7] Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, et al. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan[J]. *Neurology*, 2010, 75(8): 705-711.
- [8] Dinkelacker V, Xin X, Baulac M, et al. Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 197-203.
- [9] Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery--results from MRI- and histopathology- negative patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(8): 1402-1408.
- [10] Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection[J]. *Neurology*, 2015, 84(15): 1512-1519.
- [11] Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1(1): 41-50.
- [12] Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M, et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 4): 1186-1199.
- [13] Oyegbile TO, VanMeter JW, Motamedi G, et al. Executive dysfunction is associated with an altered executive control network in pediatric temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 86: 145-152.
- [14] Wang WH, Shih YH, Yu HY, et al. Theory of mind and social functioning in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1117-1123.
- [15] Monti G, Meletti S. Emotion recognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 55: 280-293.
- [16] Realmuto S, Zummo L, Cerami C, et al. Social cognition dysfunctions in patients with epilepsy: Evidence from patients with temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 98-103.
- [17] Amlerova J, Cavanna AE, Bradac O, et al. Emotion recognition and social cognition in temporal lobe epilepsy and the effect of epilepsy surgery[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 36: 86-89.
- [18] 沈业茹,张婷,陈灵艳,等. 成人癫痫共患抑郁患者睡眠障碍的临床特点及其影响因素[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(6): 593-596.