

癫痫患者深睡期血流动力学改变与认知功能障碍的关系

张飞飞¹, 高丽华², 丁一², 孙妍²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第980医院第一派驻门诊部, 河北 石家庄 050082

2. 中国人民解放军联勤保障部队第982医院神经内科, 河北 唐山 400000

摘要:目的 探究癫痫患者深睡期血流动力学参数与认知功能障碍关系。方法 选取2015年2月至2020年2月该院收治的102例癫痫患者作为癫痫组,按照蒙特利尔认知评估量表(MoCA)将患者分为认知障碍组(35例,MoCA<26分)和无认知障碍组(67例,MoCA≥26分),另选该院体检健康人员32例作为正常对照组。同步监测所有纳入对象深睡期(N3+N4期)脑电波及血流动力学变化,并分析其与患者认知功能的关系。结果 认知障碍组初发年龄低于无认知障碍组;病程、每月发作次数、全面发作比例高于无认知障碍组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。认知障碍组、无认知障碍组REM、N1期、N2期高于正常对照组;N3+N4期低于正常对照组($P<0.05$)。认知障碍组REM、N1期高于无认知障碍组;N3+N4期、TST低于无认知障碍组($P<0.05$)。认知障碍组深睡期发作期间痫样放电(IED)指数低于无认知障碍组;非快速动眼睡眠期棘波指数(SWI)高于无认知障碍组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。认知障碍组深睡期大脑中动脉平均血流速度(CBFV_m)、CBFV波动程度高于无认知障碍组和正常对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);无认知障碍组和正常对照组深睡期CBFV_m、CBFV波动程度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 癫痫患者深睡期存在明显的血流动力学变化,其中CBFV波动与患者认知功能下降有关。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 244-248]

关键词:癫痫;视频脑电图;深睡期;血流动力学;认知功能

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.03.007

Relationship between hemodynamic changes during deep sleep and cognitive impairment in patients with epilepsy

ZHANG Fei-Fei¹, GAO Li-Hua², DING Yi², SUN Yan²

1. First Outpatient Department, The 980th Hospital of the Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang, Hebei 050082, China

2. Department of Neurology, The 982th Hospital of the Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Tangshan, Hebei 400000, China

Corresponding author: SUN Yan, Email: sunyan197301@163.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between hemodynamic changes during deep sleep and cognitive impairment in patients with epilepsy. **Methods** One hundred and two patients with epilepsy who were admitted to the hospital from February 2015 to February 2020 were enrolled in epilepsy group, which was further divided into cognitive impairment group [$n=35$, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score<26] and non-cognitive impairment group ($n=67$, MoCA score ≥26); 32 healthy subjects who underwent physical examinations in the hospital were enrolled in normal control group. The brain waves and hemodynamic changes during deep sleep (N3+N4 stage) of all included subjects were monitored simultaneously, and their relationships with cognitive function were analyzed. **Results** The cognitive impairment group had significantly lower age of onset and significantly increased duration of disease, number of monthly seizures, and proportion of

收稿日期:2020-12-29;修回日期:2021-04-07

作者简介:张飞飞(1977-),女,本科,主治医师,主要研究方向:癫痫、脑电图。Email:lnihgnfe2155@163.com。该文主要负责人。

通信作者:孙妍(1973-),女,副主任医师,本科,主要从事脑血管病的研究。Email:sunyan197301@163.com。

generalized seizures compared with the non-cognitive impairment group ($P<0.05$). Compared with the normal control group, the cognitive impairment group and non-cognitive impairment group had significantly longer rapid eye movement (REM), N1, and N2 stages and a significantly shorter N3+N4 stage ($P<0.05$). The cognitive impairment group had significantly longer REM and N1 stages but significantly shorter N3+N4 stage and total sleep time compared with then on-cognitive impairment group ($P<0.05$). The cognitive impairment group had a significantly lower interictal epileptiform discharge index during deep sleep and a significantly higher spike-wave index during non-REM sleep compared with the non-cognitive impairment group ($P<0.05$). Compared with the non-cognitive impairment group and normal control group, the cognitive impairment group had significantly increased mean cerebral blood flow velocity (CBFVm) of the middle cerebral artery and degree of CBFV fluctuation during deep sleep ($P<0.05$); there were no significant differences in CBFVm and degree of CBFV fluctuation during deep sleep between the non-cognitive impairment group and the normal control group ($P>0.05$). **Conclusions** There are obvious hemodynamic changes during deep sleep in patients with epilepsy, and the CBFV fluctuation is associated with the decreased cognitive function of the patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(3): 244-248]

Keywords: epilepsy; video-electroencephalography; deep sleep; hemodynamics; cognitive function

癫痫是常见的中枢神经系统疾病,患者常因反复发作引发大脑神经元过度放电,导致认知功能减退^[1]。癫痫患者多伴有认知功能减退,主要表现为大脑注意力、记忆力、学习能力等功能障碍,对患者日常生活可产生较大影响。大量研究认为,癫痫患者发生认知功能障碍与发作期间痫样放电(IED)(如棘波、尖波、慢波等)损伤大脑神经功能有关,特别是睡眠诱发的持续棘慢波^[2]。而大脑认知功能依赖于其血流灌注量,癫痫放电过程可通过电生理失衡、神经递质改变等诱发大脑血流动力学变化。有学者在监测癫痫患者IED变化时发现,其内侧颞叶也同时出现血氧依赖水平变化,提示患者局部血流动力学变化可能与IED相关^[3]。经颅多普勒超声-视频脑电图(TCD-vEEG)是一种能同时监测血流动力学和脑电波变化的无创检查技术,可对脑部血流量变化及IED等脑电波异常变化进行有效识别和诊断^[4]。因此,本研究以我院收治的102例癫痫患者为研究对象,采用TCD-vEEG监测癫痫患者深睡期脑电波和血流动力学参数,探究癫痫患者IED-脑血流动力学-认知功能损伤之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年2月至2020年2月我院收治的102例癫痫患者。

纳入标准:①确诊为癫痫,参考2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定标准^[5];②年龄18岁以上;③能进行正常沟通交流,文化程度在初中及以上,能够正确理解本研究量表中的各项内容并做出应答;④患者知情并签署知情同意书。

排除标准:①存在影响睡眠及认知功能的原发性疾病及慢性病;②对酒精或成瘾性药物存在依赖性、存在认知、沟通或精神障碍;③存在脑外伤或脑组织器质性病变;④患者资料不全或检测依从性差。

纳入的患者按照蒙特利尔认知评估量表^[6](Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)将患者分为认知障碍组(35例, MoCA<26分)和无认知障碍组(67例, MoCA≥26分)。患者在填写MoCA量表时均精神状态良好、情绪稳定。

另选我院体检健康人员32例作为正常对照组。

1.2 研究方法

收集所有纳入对象临床资料,如性别、年龄、初发年龄、病程、每月发作次数、是否为全面性发作等,分析各组一般临床资料、睡眠结构、脑电图参数、脑血流动力学参数,并分析其对认知功能的影响。

所有患者采用经颅多普勒超声与长程视频脑电图同步监测。

采用标准10-20标准法放置电极,接地导线至Fpz,双侧耳后乳突部为参考电极,双眼旁各安放1个眼动电流图电极(50 μV, 阻抗<5 kΩ, 滤波0.5~70 Hz);在同块三角肌出安放2个肌电电极(滤波70~200 Hz, 采样率1 000 Hz)。

采用数字化脑电图仪(美国Bio-logic 32导视频脑电监测仪)记录清醒安静闭目下基本脑电图背景15 min及清醒期、睡眠期、睡眠至少进入N3期脑电图,以睡眠剥夺方式入睡,监测时间从晚上10时开始至次日上午10时,时间不低于10 h,并有患者亲属在场。

采用经颅多普勒仪(德国DWL2000型)经右侧颞窗探头监测大脑中动脉(MCA)的平均血流速度(MCBFV),所有信号与视频脑电图检测同步记录,病程呈一条MCBFV趋势变化曲线(图1)。

根据脑电图将MCBFV曲线划分为清醒期、轻睡期(N1-N2)、深睡期(N3+N4),并计算睡眠结构参数,如快速眼动期(REM)、N1-N4期、总睡眠时间(TST)等,并记录N2期IED指数、非快速动眼睡眠期棘波指数(SWI)、MCBFV峰值和谷值。

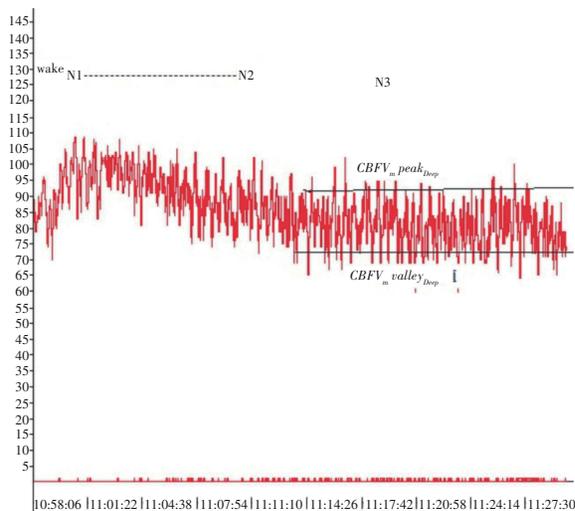


图1 MCBFV趋势变化曲线

$MCBFV_m = (\text{峰值} + \text{谷值}) / 2$, $MCBFV$ 波动程度 = $(\text{峰值} - \text{谷值}) / \text{谷值} \times 100\%$; 非快速动眼睡眠期棘波指数 (SWI) = 总棘慢波持续时间 / 总 NREM 睡眠时间。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件包统计数据。符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例和百分率 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较

各组性别、年龄、文化程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。认知障碍组初发年龄低于无认知障碍组;病程、每月发作次数、全面发作比率高于无认知障碍组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表1 各组一般临床资料比较

一般资料	认知障碍组 ($n=35$)	无认知障碍组 ($n=67$)	正常对照组 ($n=32$)	F/χ^2 值	P 值
男性 [$n(\%)$]	21(60.0)	40(59.7)	20(62.5)	0.075	0.963
年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	30.5 \pm 5.6	29.7 \pm 4.8	30.8 \pm 5.2	0.602	0.551
文化程度(初中/高中、职高/大专及以上)	12/19/6	25/39/13	10/17/5	0.737	0.482
初发年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	24.6 \pm 4.7	26.3 \pm 5.1	-	2.081	0.040
病程/年 ($\bar{x}\pm s$)	6.1 \pm 1.0	3.8 \pm 1.3	-	9.141	<0.001
每月发作次数/次 ($\bar{x}\pm s$)	3.5 \pm 1.1	2.3 \pm 0.7	-	6.712	<0.001
全面性发作 [$n(\%)$]	22(62.9)	18(26.9)	-	12.494	<0.001

2.2 各组睡眠结构比较

认知障碍组、无认知障碍组 REM、N1 期、N2 期高于正常对照组;N3+N4 期低于正常对照组 ($P < 0.05$)。认知障碍组 REM、N1 期高于无认知障碍组,N3+N4 期、TST 低于无认知障碍组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 各组睡眠结构比较 [min; ($\bar{x}\pm s$)]

睡眠结构	认知障碍组 ($n=35$)	无认知障碍组 ($n=67$)	正常对照组 ($n=32$)	F 值	P 值
TST	365.1 \pm 45.7 ^{①②}	406.2 \pm 37.5 ^①	400.2 \pm 39.1	3.257	0.004
REM	138.2 \pm 16.2 ^{①②}	112.4 \pm 10.7 ^①	99.1 \pm 12.5	5.360	<0.001
N1 期	20.7 \pm 4.3 ^{①②}	17.2 \pm 4.0 ^①	15.2 \pm 3.2	4.878	<0.001
N2 期	205.4 \pm 28.4 ^①	205.3 \pm 22.6 ^①	200.6 \pm 26.4	1.446	0.006
N3+N4 期	65.7 \pm 9.2 ^{①②}	90.6 \pm 14.3 ^①	100.4 \pm 12.6	5.724	<0.001

注:①与正常对照组比较, $P < 0.05$;②与无认知障碍组比较, $P < 0.05$

2.3 两组患者深睡期 SWI、IED 比较

认知障碍组深睡期 IED 指数低于无认知障碍组;SWI 高于无认知障碍组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组患者深睡期病样放电指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IED	SWI
认知障碍组	35	8.24 \pm 1.26	92.51 \pm 4.38
无认知障碍组	67	22.37 \pm 5.12	83.80 \pm 4.15
t 值		16.040	9.874
P 值		<0.001	<0.001

2.4 两组深睡期血流动力学参数比较

认知障碍组深睡期 $CBFV_m$ 、 $CBFV$ 波动程度高于无认知障碍组和正常对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。无认知障碍组和正常对照组深睡期 $CBFV_m$ 、 $CBFV$ 波动程度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表4 两组深睡期患者血流动力学参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	$CBFV_m$ (cm/s)	$CBFV$ 波动率/%
认知障碍组	67	100.43 \pm 18.57 ^①	22.04 \pm 7.23 ^①
无认知障碍组	35	91.35 \pm 17.26	16.82 \pm 7.34
正常对照组	32	91.24 \pm 18.23	17.02 \pm 5.24
F 值	-	4.257	7.058
P 值	-	0.001	0.000

注:①与无认知障碍组和正常对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

癫痫反复发作可对患者身心健康造成较大影响,其中对大脑功能损伤尤为严重^[7-8]。相关研究发现,临床30%以上癫痫患者可伴随认知功能障碍^[9],本研究纳入的癫痫患者中存在认知功能障碍率为34.3%(35/102),与相关报道相符。相关研究发现,睡眠结构紊乱、异常脑电活动、脑血流动力学变化均可对癫痫患者认知功能产生影响,且不同睡眠期和不同脑电状态患者的脑血流动力学变化不同^[10],而寻找影响患者认知功能的相关因素并探究其内在作用机制可能为改善癫痫患者预后提供一定参考依据。

相关研究发现,睡眠结构和睡眠质量异常变化可增加癫痫发作风险^[11]。本研究中也发现,与无认知障碍组和正常对照组相比,REM、N1期偏长,N3+N4期、TST偏短,提示伴认知障碍的癫痫患者出现明显的睡眠结构紊乱。而无认知障碍组REM、N1期、N2期高于正常对照组,N3+N4期低于对照组,提示癫痫患者即使无认知障碍也还存在睡眠结构的紊乱。目前已有研究发现癫痫患者的痫样放电和睡眠周期具有明显相关性,且与放电部位和发作类型与睡眠结构也密切相关^[12-13]。有学者研究发现,睡眠期IED与患者认知功能评分(ACE-R)相关,而清醒期IED与ACE-R无关,推测深睡期与浅睡期IED对患者认知功能影响也可能不同^[14]。因此本研究检测了癫痫患者深睡期脑电图和脑血流动力学变化发现,伴认知障碍患者出现明显的大脑痫样放电和大脑中动脉血流波动。癫痫患者睡眠期存在IED持续频繁发生,虽不伴发作,在病程中对大脑认知损伤却难以恢复;而大脑痫样放电不仅是引发癫痫发作的电生理基础,还是损伤患者认知功能的重要原因^[15]。本研究也发现,认知障碍组病程、每月发作次数、全面发作比例高于无认知障碍组,初发年龄低于无认知障碍组,提示认知障碍与癫痫发作次数和严重程度具有一定相关性,且年龄越小对患者大脑认知损伤越大。而认知障碍组深睡期IED指数偏低、SWI偏高也证实了这一点。睡眠中癫痫电持续状态(ESSES)是EEG中一种特殊的IED现象,可用SWI表示其放电数量^[16]。而IED指数可反映患者痫样放电的频率和强度,有学者研究发现IED与患者认知功能呈负相关,且IED为10%是患者认知功能受损的最低阈值^[17]。本研究发现,认知障碍组深睡期IED低于无认知障碍组,SWI高于无认知障碍组,提示认知障碍患者出现明显的痫样放电异常。

临床观察发现,异常的脑电活动程度与癫痫患者认知损伤程度并不绝对平行,提示除脑电活动以外存在其他影响神经损伤的因素。越来越多研究表明,神经血管耦联是神经元实现脑功能的重要过程,具体来说,大脑可通过神经元活动和相关血管耦联,引发局部脑部血流量和代谢情况变化从而影响认知活动,因此大脑血流动力

学变化也对患者认知功能起到重要影响^[18]。大脑功能依靠其脑血流灌注,正常人体从清醒至睡眠过程中经历脑血流动力学变化,其中浅睡期较清醒期血流速度增高,而随睡眠加深,大脑血流波动逐渐减小并下降至基线水平,深睡期时CBFV变化一般低于5%^[19-20]。而本研究中癫痫患者深睡期CBFV波动范围在8%~32%之间,且明显高于正常对照组,提示癫痫患者深睡期存在明显血流动力学波动。且癫痫患者的异常脑电活动主要集中的NREM睡眠期,表现为CBFV波动程度增加而引发MCBFV_m升高。而癫痫合并无认知障碍患者与正常人群深睡期CBFV_m、CBFV波动程度比较无显著差异,提示无认知障碍的癫痫患者CBFV变化不明显。NREM睡眠期在人体学习和记忆能力中起到重要作用,而此时时期过度的痫样放电活动可通过影响神经血管耦联机制从而对患者神经结构网络的正常形成起到负面作用,因而引发脑功能受损,可能是患者出现认知功能障碍的机制之一。

综上所述,本研究证实了睡眠中IED是引发癫痫患者出现认知损伤的重要原因,与正常人员相比,癫痫患者深睡期MCBFV_m升高和CBFV波动程度增加,提示持续IED可对脑血流动力学波动产生影响,从而损伤患者认知功能。然而,本研究尚有不足之处,脑电图和超声作为一种无创检查,存在准确度不足等问题,是否适合大范围推广和应用,需要进一步扩大样本、多中心进行研究。

参 考 文 献

- [1] 于晓赞,刘松岩,王立波,等. 临床下痫样放电对成人癫痫患者认知功能的影响[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 349-354.
- [2] 蒋萍,马勋泰,孟桃,等. 慢波睡眠期持续性棘慢波的癫痫患者的临床及脑电图特征分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 38(3): 159-162.
- [3] 王堂娟,吕维富,钱若兵,等. 难治性癫痫患者大脑局部一致性变化的fMRI研究[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(11): 1787-1790.
- [4] 李曼婷,韩珂,吴江. 联合应用经颅多普勒超声(TCD)及定量脑电图(qEEG)评估单侧大脑中动脉重度狭窄或闭塞者脑功能改变的临床价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(4): 300-305.
- [5] FISHER RS. The new classification of seizures by the international league against epilepsy 2017[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(6): 48.
- [6] KAUR A, EDLAND SD, PEAVY GM. The MoCA-memory index score: an efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2018, 32(2): 120-124.
- [7] 吴建坤,崔华伟,牛茜,等. 癫痫患者认知功能康复研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(5): 324-327.
- [8] 牛茜,崔华伟,王维平. 癫痫及抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(3): 356-359.

- [9] TAILBY C, KOWALCZYK MA, JACKSON GD. Cognitive impairment in epilepsy: the role of reduced network flexibility[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(1): 29-40.
- [10] 吴丹, 潘立平, 宋毅军. 癫痫伴认知功能障碍患者的睡眠结构变化[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(19): 1511-1513.
- [11] 刘晨慧, 宿长军. 睡眠障碍与癫痫[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(2): 134-137.
- [12] 宁泽淑, 张洁, 江志, 等. 癫痫夜间发作患儿痫样放电及睡眠结构特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(2): 124-127.
- [13] 赵宏伟, 刘畅, 张晓, 等. 伴有颞区痫样放电的REM睡眠行为异常1例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(1): 64-65.
- [14] 刘晓英, 应为娜, 胡昊, 等. 发作间期(痫)样放电与癫(痫)患者认知功能下降有关[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(2): 170-175.
- [15] BERMEO-OVALLE A. Cognitive problems in epilepsy: are interictal epileptiform discharges to blame? [J]. *Epilepsy Curr*, 2018, 18(1): 31-32.
- [16] 李陶乐, 刘磊, 许虹. 颞叶癫痫患者认知功能障碍影响因素与事件相关电位的关系[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2019, 28(8): 710-715.
- [17] 张洋, 樊庆雷, 茹珊, 等. 视频脑电图鉴别诊断癫痫患者睡眠障碍、认知障碍的临床价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(5): 894-897.
- [18] FORLIM CG, SIUGZDAITE R, YU Y, et al. Functional connectivity Hubs and thalamic hemodynamics in rolandic epilepsy[C]// *International Conference on Complex Networks and their Applications Complex Networks 2018: Complex Networks and Their Applications VII*, 813. Cham: Springer International Publishing, 2019: 627-638.
- [19] KAPILEVICH LV, YEZHOVA GS, ZAKHAROVA AN, et al. Brain bioelectrical activity and cerebral hemodynamics in athletes under combined cognitive and physical loading[J]. *Hum Physiol*, 2019, 45(2): 164-173.
- [20] 孔朝红, 王群. 癫痫的脑血流动力学研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(1): 98-101.

责任编辑: 龚学民