



电子、语音版

·临床研究·

表现为急性认知障碍的癫痫发作 3 例临床研究

韩璐桢¹, 刘玲凤^{1,2}, 杨倩^{1,2}, 侯颖², 赵琦², 张莹², 张美云²

1. 天津医科大学人民医院临床学院, 天津 300070

2. 天津市人民医院神经内科, 天津 300121

摘要: 该文报道了 3 例以急性认知障碍为主要表现的癫痫患者。3 例患者的首发症状均为急性认知障碍, 其中 2 例伴有其他类型发作, 如局灶知觉损害性认知性发作、局灶知觉损害性自动症发作、全面性强直-阵挛性发作, 1 例仅表现为认知性发作。3 例患者在发作间期认知障碍症状明显好转, 但神经量表评估均存在认知受损。3 例患者颅脑磁共振成像检查均可见大脑皮质及皮质下多发陈旧性梗死灶, 其中 2 例提示海马区域异常。脑电图均记录到痫样放电。3 例患者应用抗癫痫药后发作均减少, 1 例未再发作。随访发现, 2 例患者认知障碍未加重, 1 例患者发展为痴呆。对以急性认知障碍为主要表现的癫痫患者易被误诊或漏诊, 临床工作中应加以关注。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 52-59]

关键词: 癫痫; 短暂性癫痫性遗忘; 脑电图; 认知障碍

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.009

Epileptic seizures manifesting as acute cognitive impairment: An analysis of three cases

HAN Luhui¹, LIU Lingfeng^{1,2}, YANG Qian^{1,2}, HOU Ying², ZHAO Qi², ZHANG Ying², ZHANG Meiyun²

1. People's Hospital Clinical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Department of Neurology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: ZHANG Meiyun, Email: zmy22202@aliyun.com

Abstract: This article reports three patients with epilepsy who had the main manifestation of acute cognitive impairment. All three patients had the initial symptom of acute cognitive impairment, among whom two patients also had other types of seizures, such as cognitive seizures with focal perceptual impairment, automatic seizures with focal perceptual impairment, and generalized tonic-clonic seizures, and one patient only presented with cognitive seizures. Although all three patients had a significant improvement in cognitive impairment during the interictal period, neurological scale assessment still showed the presence of cognitive impairment. Magnetic resonance imaging for the three patients showed multiple old infarcts in the cerebral cortex and the subcortical region, with abnormalities in the hippocampus in two patients. Electroencephalography recorded epileptiform discharge in all patients. All three patients showed a reduction in seizures after the application of antiepileptic drugs, among whom one patient showed no recurrence of seizures. Follow-up showed that two patients did not have aggravation of cognitive impairment, and one patient progressed to dementia. Epileptic patients with the main manifestation of acute cognitive impairment may experience misdiagnosis or missed diagnosis, and such patients should be taken seriously in clinical practice. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 52-59]

Keywords: epilepsy; transient epileptic amnesia; electroencephalogram; cognitive impairment

基金项目: 天津市卫生健康科技项目(TJWJ2022ZD005)。

收稿日期: 2023-09-23; 修回日期: 2024-08-07

作者简介: 韩璐桢(1992—), 女, 硕士研究生在读, 主要从事帕金森及临床电生理研究。Email: 1451159533@qq.com。

通信作者: 张美云(1971—), 女, 医学博士, 主任医师, 研究生导师, 主要从事癫痫、痴呆和临床电生理研究。Email: zmy22202@aliyun.com。

认知障碍是神经科常见且复杂的一组症状,其蕴含了多样化的病因机制。这些病因涵盖了神经变性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病痴呆等)、脑血管疾病(如脑梗死、脑出血导致的血管性痴呆)、感染性疾病(如脑炎、艾滋病相关痴呆等)、内分泌疾病(如甲状腺功能减退或亢进引起的认知功能下降)、代谢性疾病(如维生素B₁₂缺乏、糖尿病相关认知障碍等)等。临床工作中急性起病的认知障碍患者,其病因诊断至关重要,决定了对患者的治疗及其预后。癫痫是大脑神经元过度同步化导致的短暂的神经功能异常,癫痫发作根据放电的部位和形式有多种表现形式。以急性起病的主要表现为认知障碍的患者往往就诊于非癫痫门诊,容易漏诊和误诊。现将天津市人民医院收治的3例以急性认知障碍为主要表现的癫痫发作患者的临床、影像和电生理特征进行分析,以提高临床工作中对该类癫痫患者的识别。

1 临床资料

1.1 病例1

患者,男性,65岁,因“间断出现认知功能障碍半年”由天津市人民医院神经内科收入住院。

患者入院前半年出现认知障碍,持续数小时自行缓解。发作时患者双眼发直、交流困难,不知妻子曾外出旅游购物,后反复出现认知障碍,发作时均表现为遗忘近期发生的事情,不认识以往熟悉的人和路,症状持续数小时至1 d左右自行缓解,每次发作时无意识不清、无双眼上吊、肢体抽搐,无咬牙和尿失禁,能回答简单问题,发作后对发作期情况不能回忆。发作间期反应慢,近记忆力略差。

既往患有高血压、冠心病、非胰岛素依赖型糖尿病,有肠息肉术后病史,否认家族遗传病史。

体格检查:神清,语言流畅,反应稍迟钝,近记忆力轻度下降,计算力、定向力可。颅神经检查(-),颈软,无抵抗。四肢肌力5级,肌张力正常,四肢腱反射(+),双侧病理征未引出,深浅感觉正常,共济稳准。

神经心理测评:简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)25分。实验室生化检查正常。

颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示多发性腔隙梗死灶和软化灶(图1)。

常规脑电图检查显示脑电背景为8~9 Hz的 α 节律,调节调幅可, α 节律前移,睁眼后 α 抑制,未见明显痫性放电。

诊断考虑为发作性认知障碍,原因待查。可能为阿尔茨海默病早期,患者影像学检查提示多发性脑梗死,不能除外血管性认知障碍,且症状有发作性和波动性特点,不排除路易体痴呆和癫痫。

给予改善循环代谢、控制血压和血糖、口服多奈哌齐改善认知功能,患者病情稳定出院。此后患者规律服用多奈哌齐,反应迟钝改善不明显,并出现情绪烦躁。出院后9个月,家属发现其于拂晓睡眠中间断出现不自主咬牙、咀嚼、双眼发直,持续4~5 min缓解。发作后有舌咬伤,神志恍惚,持续半小时至1 d左右缓解,症状与既往发作性认知障碍相似,再次住院治疗。

12 h视频脑电监测检查结果显示:未监测到临床癫痫发作,清醒期脑电背景节律为 α 节律,右侧前颞区频发高幅尖波。双极导联显示:右前颞呈“针锋相对”。

结合患者的临床表现与脑电监测结果,考虑诊断为:癫痫、局灶知觉损害性认知性发作、局灶知觉损害性自动症发作,表现为口咽自动症。

给予口服奥卡西平300 mg/次,每日3次。此后可监测到MMSE评分逐渐升高。1个月后随访患者无癫痫发作,认知功能较前恢复(MMSE提高到29分)。

但患者自行停用抗癫痫药后出现意识不清、四肢抽搐,每天发作4次,每次5~10 min。再次予奥卡西平口服后发作控制。

随访5年中,患者坚持服药,仅出现2次癫痫发作。复查脑电图3次,2次未见痫性放电,1次脑电图检查提示右前颞尖波。但5年之中,认知障碍却缓慢加重,并伴情绪急躁,不能控制,甚至出现幻觉,已不能配合完成相关量表评分。

1.2 病例2

患者,男性,43岁,因“认知功能减退、纳差、乏力1个月余”由天津市人民医院神经内科门诊收入住院。

入院前3 d被母亲发现记忆力减退,反应迟钝,语无伦次,答非所问,症状呈波动性,发作时不能说出自己工作单位的名称,不会简单计算,伴动作慢,双手不灵活,不会用手机。自诉1个月前上述症状开始间断出现。

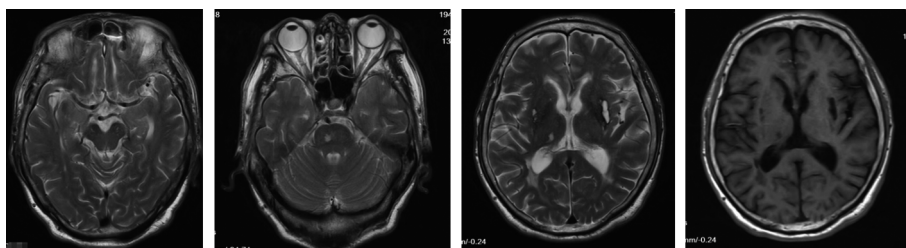


图1 病例1颅脑MRI检查图像:大脑皮质及皮质层下多发陈旧梗死灶,海马未见异常

既往有高血压病史;发现血糖高,未诊治。否认家族遗传病史。

入院体格检查:神清,语言流畅,反应迟钝,计算力、记忆力、理解力、定向力均减退,语言表达困难。颅神经检查正常,颈软,无抵抗。四肢肌力5级,肌张力正常,四肢腱反射(+),双侧病理征未引出,深浅感觉正常,共济稳准。

神经心理测评:MMSE评分15分。

实验室生化检查:空腹血糖 26.3 mmol/L;尿糖(+++),尿酮体(+);血尿素氮 10.4 mmol/L(偏低),血肌酐 141.2 μ mol/L(偏高);血总胆固醇 5.84 mmol/L(正常高值),血甘油三酯 2.24 mmol/L(偏高);免疫全项、肿瘤标志物、甲状腺功能7项、人类免疫缺陷病毒、梅毒检测均未见异常。

颅脑MRI示多发性腔隙灶伴部分软化灶、脑白质稀疏、脑萎缩(图2)。

考虑诊断为认知障碍,原因待查。血管性认知障碍或代谢性脑病的可能性大;2型糖尿病、酮症酸中毒。

给予改善脑循环、抗血小板、降糖,纠正酮症等治疗。但患者认知障碍无改善,入院第2天,突发意识不清、四肢

抽搐,咬舌,持续2 min后缓解。24 h动态脑电监测:共记录20次发作样异常放电,表现为左颞起始的低-中幅快节律,后发展为波及全脑的高幅棘慢综合波,持续约90 s,其间患者间断出现双眼发直,反应迟钝加重,录像显示无自主动作、抽搐、强直等表现。

结合患者临床表现及脑电图结果诊断为癫痫,局灶知觉损害性认知性发作、全面性强直-阵挛性发作。

给予德巴金持续静脉滴注,左乙拉西坦口服控制癫痫。癫痫发作得到控制,酮症酸中毒也已纠正,但认知障碍仍然存在。约1周后患者认知障碍明显好转,能交流,但记忆力减退仍存在,MMSE评分23分。复查脑电图:背景节律为 α 节律,调节调幅欠佳,散在较多慢波,未见明显放电。

出院后患者继续口服左乙拉西坦 500 mg/次,每日3次;德巴金 500 mg/次,每日3次。1个月后随访,血糖和血压控制可,未再抽搐,认知功能明显好转,能正常交流,MMSE评分29分。1年后随访,患者无发作,正常工作、交流。神经心理量表评估:MMSE评分30分,MoCA评分27分。复查脑电图未见痫性放电。

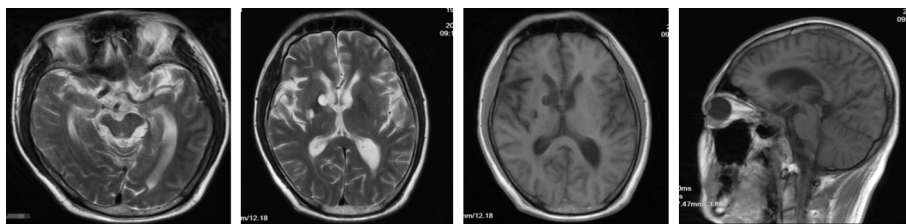


图2 病例2颅脑MRI检查图像:大脑皮质及皮质下多发陈旧梗死灶伴海马萎缩,颞叶内侧萎缩

1.3 病例3

患者,女性,61岁,因“认知功能障碍、交流困难半天”由天津市人民医院神经内科门诊收入住院。

患者入院前半天被家属发现言语表达困难,定向力、记忆力、计算力均下降,症状呈波动性,无肢体抖、动抽搐等。

既往左眼视力减退,仅可10 cm左右数指,右眼基本失明。否认家族遗传病史。

入院体格检查:神清,语言欠流利,反应迟钝,计算力、记忆力、理解力、定向力均减退。颅神经检查阴性,颈

软,无抵抗。四肢肌力5级,肌张力正常,四肢腱反射(+),双侧病理征未引出,深浅感觉正常,共济稳准。

神经心理测评:MMSE评分13分。

入院后实验室生化检查:随机血糖 15.9 mmol/L,血尿便常规、肝肾功能、电解质、血脂、同型半胱氨酸、免疫全项、肿瘤标志物、甲状腺功能7项、HIV病毒、梅毒检测均未见异常。

颅脑MRI示多发性腔隙灶、双侧侧脑室异常信号,考虑脱髓鞘改变(图3)。

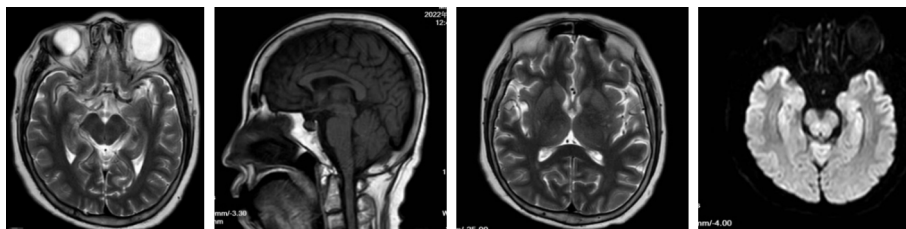


图3 病例3颅脑MRI检查图像:大脑皮质及皮下多发陈旧梗死灶伴海马钙化,DWI成像显示颞叶内侧、颞极皮质出现沿皮质的稍高信号

入院后进行 24 h 动态脑电监测(图 4)示:全导大量高-极高波幅尖慢暴发,尖慢波在额区最高;全导大量高波幅快节律发放,左侧波幅高于右侧,最长可持续约 100 min;全程脑电呈持续痫性放电,未见 α 节律,未见明显睡眠相关节律。录像显示患者无肢体抽搐、异常动作等。

诊断考虑为癫痫、局灶知觉损害性认知性发作、非惊厥性癫痫持续状态。

给予德巴金持续静脉滴注,口服左乙拉西坦控制癫痫。抗癫痫药治疗 1 周后患者认知障碍明显好转,可正常交流。神经心理测评:MMSE 评分 18 分(患者视力障碍,阅读、书写、结构能力评分项目不能配合完成),监测 MMSE 评分呈升高趋势。1 个月后复查脑电图示脑电背景为 8~9 Hz 的 α 节律,未见痫样放电。患者正常生活、交流,记忆力稍差,神经心理测评:MMSE 评分 22 分。

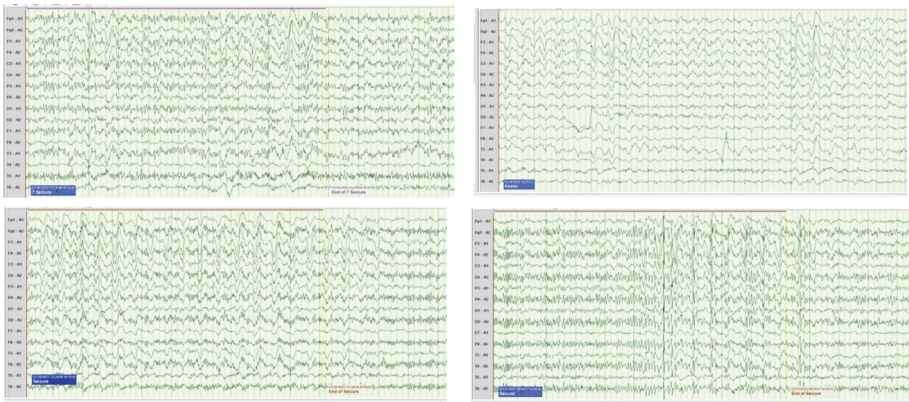


图 4 病例 3 发作期 24 h 动态脑电监测

2 病例资料总结(表 1)

本研究中的 3 例患者发病前无明显诱因,首发症状均为急性认知障碍。3 例患者中有记录的发作性认知障碍共 8 次,每次持续数小时到数天。发作时表现为认知障碍,发作间期认知障碍明显好转,日常交流基本正常,但神经量表评估显示均存在认知损害,其中 1 例患者认知障碍加重,已不能配合完成相关量表评分。3 例患者均有明显的癫痫发作的表现,病例 1 有颞叶癫痫发作,口咽自动症的表现,然后出现认知障碍,持续约 1 d 缓解;病例 2 在认知障碍后数天出现全身强直-阵挛性发作,持续 2 min 缓解;病例 3 未发现癫痫发作常见的表现,24 h 脑电监测检查可见痫性放电。

从脑电图记录癫痫放电与认知障碍的临床症状看,病例 1 最初仅表现为发作性认知障碍,持续时间数小时到

数天,后在数次认知功能障碍发作前发现愣神、口咽自动等颞叶癫痫的表现,认知障碍可能是癫痫发作后的一种表现,但持续时间明显长于常见的癫痫发作或发作后认知障碍的时间,应用抗癫痫药后认知功能有所恢复,但最终发展为痴呆;病例 2 在持续的认知障碍期间出现典型的全身强直阵挛发作,此后的脑电记录了 20 次癫痫样放电,并未出现抽搐、自动症等典型的癫痫发作表现,认知障碍是癫痫频繁发作的间期脑功能尚未恢复正常的表现;病例 3 在病史中未出现抽搐、自动症等常见的癫痫发作表现,但长程脑电监测,记录持续的癫痫放电,属于非惊厥性癫痫持续状态,表现为认知障碍。

3 例患者应用抗癫痫药后认知障碍均显著改善,恢复正常生活,癫痫发作有效控制。

表 1 患者的临床特征总结

项目	例 1	例 2	例 3
性别	男	男	女
年龄/岁	65	43	61
诱因	无	无	无
首发症状	急性认知障碍	急性认知障碍	急性认知障碍
持续时间	数小时至 1 d	数天	1~2 d
发作频率	1 个月数次	1 个月数次	仅发作 1 次
癫痫类型	局灶知觉损害性认知性发作,局灶知觉损害性自动症发作,全面强直-阵挛性发作	局灶知觉损害性认知性发作,全面强直-阵挛性发作	局灶知觉损害性认知性发作
是否诊断为 TEA	是	否	否
是否诊断为 NCSE	否	否	是

续表 1			
项目	例 1	例 2	例 3
发作间期神经心理评估	MMSE 评分 25 分	MMSE 评分 15 分	MMSE 评分 18 分
影像(头 MRI)	双侧基底节区、丘脑、脑桥腔隙性脑梗死、脑萎缩	大脑皮质及皮质下多发陈旧梗死灶,颞叶内侧萎缩	大脑皮质及皮质下多发陈旧梗死灶,DWI 颞叶内侧和颞极沿皮质稍高信号
发作期脑电图	未记录到发作期脑电图	左颞起始的低-中幅快节奏,后发展为波及全脑的高幅棘慢综合波	全导大量高-极高波幅尖慢暴发尖慢波在额区最高,全导大量高波幅快节奏发放,左侧波幅高于右侧
发作间期脑电图	脑电背景节律正常、右侧前颞区频发高幅尖波、双极导联:右前颞呈“针锋相对”	脑电背景可见少量慢波,未见异常放电	脑电背景节律正常,未见异常放电
治疗	奥卡西平	德巴金、左乙拉西坦	德巴金、左乙拉西坦
疗效	发作减少,认知功能改善	发作减少,认知功能明显好转,能正常交流	未发作,认知功能明显好转,能正常交流
预后	随访 5 年认知障碍明显加重,情绪急躁、摔东西、幻觉	随访 1 年认知障碍明显好转,能正常交流	随访 1 个月认知障碍明显好转,能正常交流

注:TEA=短暂性癫痫性遗忘;NCSE=非惊厥性癫痫持续状态;MRI=磁共振成像;MMSE=简易智力状态检查量表;DWI=弥散加权成像。

3 讨论

认知障碍是神经科常见症状,主要是注意力、记忆力、语言功能、执行力等 1 项或多项受损。按照起病方式分为慢性、亚急性、急性起病;按照病因分为神经变性病、脑血管病、感染、免疫、营养代谢等。本文介绍的 3 例患者均以急性认知障碍起病,经过临床表现及脑电图诊断为癫痫,经抗癫痫治疗,认知功能明显好转。

认知障碍与癫痫存在密切关系,非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus, NCSE)是一种特殊类型的癫痫持续状态,临床表现多样,最主要的临床表现为意识及精神行为改变,如反应迟钝、呆滞、易激惹,严重时表现为昏迷。此外,还有一些细微的症状,如凝视、反复眨眼、咀嚼等。发作时生活不能自理,不认识家人,发作后对发作无记忆,发作时间持续数小时至数天,极少数可持续数月余。发作可自行缓解,部分患者会反复发作^[1]。癫痫发作过程中可伴有不同程度的意识障碍。意识形成与特定意识功能的实现有赖于特定皮质和皮质下结构的相互作用。Blumenfeld 等^[2]将这些区域统称为“意识系统”,包括内侧额叶、扣带回、楔前叶、外侧额叶顶叶联合皮质脑区、丘脑、下丘脑、脑干等结构。当导致癫痫发作的异常超同步化电活动波及“意识系统”相关区域时,就会出现不同程度的意识障碍。当癫痫发作异常电活动涉及不同神经结构时,合并意识障碍的临床表现也不尽相同,可表现为意识水平和意识内容变化两个方面。Lüders 等^[3]总结了癫痫合并意识障碍的 5 类表现,包括伴有错觉或幻觉的先兆、认知障碍性发作、癫痫性谵妄、呆滞发作与癫痫性昏迷。仅有意识内容损害的现象在癫痫局灶起源发作中最为突出,比如局灶性癫痫发作患者可出现感觉异常、局部肢体运动性发作、发作性失语、视觉扭曲、情感异常或者痫性遗忘等异常临床表现,其中许多

患者可能存在意识内容损害,但仍能够对外界刺激作出反应,意识水平维持正常。

NCSE 的临床症状通常是非特异性的,不易被发觉,需结合脑电图进行正确诊断与评估^[4]。意识和行为的损害程度与脑电图放电有直接关系,放电最广泛且波幅最高时,意识和行为损伤最为严重。一些异常脑电图与临床表现并不完全一致,但脑电图上出现持续或反复的痫样波活动超过 30 min 是 NCSE 的标志性特征。因此,抗癫痫药治疗后临床症状和脑电图的改善是判断是否为 NCSE 的标准之一。但抗癫痫药治疗后临床症状和脑电图无改善并不能排除 NCSE^[5]。

本文中的 3 例患者均以急性认知障碍为首发症状,且发作时日常生活可自理,能够正常与他人交流。这些以认知障碍起病的癫痫患者与 NCSE 有类似之处,其中 1 例患者认知受损的同时可记录到脑电持续放电,可以归类于 NCSE。但另外 2 例在认知障碍发作时查脑电图未见持续癫痫样放电,尚不能归类于 NCSE,是一种延长的发作后认知受损状态。有研究总结了 8 例以急性认知障碍为首发症状的癫痫发作,并命名为“短暂性癫痫性遗忘(transient epileptic amnesia, TEA)”,TEA 为颞叶癫痫的一种特殊发作类型,可引起短暂性遗忘^[6]。有研究显示,老年认知障碍患者容易出现癫痫发作,癫痫发作的形式多为 NCSE,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者的癫痫发病率在各研究的报道中存在显著差异,其波动在 9%~64%,是同龄健康人的 6~10 倍,其中早发性 AD 患者更易发展为癫痫。AD 早期如出现短暂性认知功能障碍,可能是癫痫发作,虽然无抽搐症状。癫痫和亚临床癫痫患者在 5.5~6.8 年内有可能出现认知功能减退。55% 的 AD 和遗忘性认知障碍患者合并的癫痫是不抽搐的,而是短暂性认知症状,如失语、遗忘性拼写、感觉异

常、似曾相识等。因此,临床上急性起病表现为短暂发作性认知障碍的患者,应关注是否存在NCSE或TEA。

TEA多为男性,50岁后发病;无明显诱发因素,清醒时多发;每次发作的平均持续时间为30~60 min,发作频率从1年几次到1 d几次不等;主要表现为发作性遗忘和发作间期记忆力障碍。发作期记忆障碍有顺行性遗忘和逆行性遗忘两种形式,其他认知领域,如语言、执行力和判断力不受损害,可与他人适当交流,并且能够完成正在进行的事情。部分TEA患者在遗忘发作前或发作的同时可出现其他形式的癫痫发作,如幻嗅、咀嚼、呃嘴、愣神,部分仅以单纯遗忘发作为表现而不伴有其他类型的发作形式。发作间期认知障碍逐渐好转,记忆逐渐恢复,但是对刚刚发生的事情几乎不能回忆,如忘记刚刚说过的话等。在疾病早期,患者发作间期可无异常表现,随着发作次数增多,发作间期也出现记忆障碍,影响日常生活,但标准的神经心理测试并不能进行准确的评估^[7-10]。有研究提出,TEA的诊断标准包括:①反复出现的短暂性遗忘,有目击者证实;②典型发作期间除记忆功能受损外,其他的认知功能保留,有目击者证实;③具备癫痫诊断证据,如脑电图记录到癫痫样放电;同时可能出现其他癫痫发作形式(如呃舌或摸索等);抗癫痫药治疗后,患者症状减轻,显示出明确的疗效^[11]。本组3例患者均在没有明显诱因的情况下出现发作性遗忘,表现为不能回忆起近期发生的事情,以及对以往熟悉的人或事物感到陌生,但可以进行适当交流,症状持续数小时至数天不等。2例患者在病程中还出现其他癫痫发作形式,如不自主咬牙、咀嚼或肢体抽搐的运动症状,持续数分钟自行缓解,脑电图记录到异常放电,应用抗癫痫药治疗明显有效。病例1患者发作期间除记忆功能受损外,其他认知功能保留,应用抗癫痫药治疗后,患者MMSE评分升高,认知功能有恢复,符合以上诊断标准。病例2患者发作时认知障碍的程度比较严重,并且认知障碍损害范围比较广泛,时间、地点定向力、计算力、记忆力均受损,不满足诊断标准中第②条,不能诊断为TEA,同时发作期脑电图检查也未见持续癫痫样放电,不支持NCSE诊断。病例3患者表现为较广泛的认知障碍,无肢体抽搐等惊厥样癫痫发作表现,24 h动态脑电监测可见持续癫痫样放电,其发作形式属于NCSE。在发作间期,3例患者的认知障碍均有明显好转,日常生活交流可以基本恢复正常,但神经心理量表评估,均显示存在认知受损。

脑电图监测对于癫痫的诊断至关重要。TEA患者的脑电图约1/3可以记录到癫痫样放电,1/3为非特异性慢波,1/3为正常脑电图。一项大型病例组的研究显示,约30%~43%的病例常规脑电图显示正常,但是正常脑电图或非特异性异常脑电图并不能排除TEA的诊断^[12]。及时捕捉发作间期脑电图异常对TEA的早期识别至关重

要。本组病例中,3例患者的长程脑电图均记录到颞叶或颞叶起始波及全脑或全导联的癫痫样放电,其中1例患者发作间期长程脑电图记录到异常放电,2例患者发作间期常规脑电图未见异常。这提示,长程脑电图监测对于以急性认知障碍为首发症状的癫痫患者是一种有效的辅助检查手段。因此,临床上遇到急性起病表现为发作性认知障碍的患者,应尽早进行长程视频脑电监测。

颅脑MRI是一种非常用的神经成像技术,可发现颅脑的异常部位,检测与持续癫痫活动相关的变化。癫痫发作中表现为记忆障碍与颞叶癫痫中的海马体和杏仁核功能障碍有关。TEA影像学表现一般无特异性,一项有关TEA病例的研究发现,约1/4患者颅脑MRI异常,颞叶、海马为MRI扫描发现的最常见异常区域,包括颞叶内侧信号异常、海马结构缺失等。对TEA患者的颅脑MRI通过手动容量测定法进行分析发现,其双侧海马萎缩,体积轻度减少,约占海马总体积的8%。磁共振波谱成像扫描发现,颞叶内侧区域轻度代谢异常^[13]。功能磁共振成像研究发现,癫痫患者右侧大脑半球代谢降低,在右侧海马旁回后部、右侧颞顶结合部以及小脑最明显,并且右侧海马旁回后部与右侧颞中回的有效连接性下降,影响了记忆网络的功能连接性,这可能是TEA的发病基础^[14]。Butler等^[15]报道的病例中发现,患者初期MRI扫描未见异常,随着时间推移,MRI发现左侧海马区明显萎缩,但患者的记忆障碍是否与海马萎缩相关尚不能确定。本组病例中,3例患者颅脑MRI均可见多发陈旧腔隙性脑梗死,部位多在基底节区、丘脑、脑桥,且存在不同程度的脑萎缩,其中病例2颞叶内侧萎缩;病例3的DWI显示,颞叶内侧、颞极皮质出现沿皮质的稍高信号。3例患者发作期均存在认知障碍,发作间期认知障碍逐渐好转。经随访病例1最初的MRI未发现明显颞叶内侧异常,但其认知障碍逐渐加重,5年后出现显著痴呆伴精神症状;另外两例患者的MRI分别可见颞叶内侧萎缩及颞叶内侧、颞极皮质异常信号,经抗癫痫药治疗认知基本恢复正常水平,可独立完成日常活动,但随访时间较短,后续仍需对认知功能的变化作进一步随访。

癫痫的病因复杂,可为原发性中枢神经系统功能障碍(如脑外伤、脑血管病、脑炎及肿瘤等)和代谢紊乱或系统性疾病(如低血糖等)。NCSE多见于癫痫患者不适当停用或不规范服用抗癫痫药或者癫痫控制不佳^[16]。TEA的病因不清,包括AD、血管病、自身免疫等,一般认为是颞叶内侧区域异常,尤其是海马异常,其发作期和发作间期记忆障碍也高度提示颞叶内侧区域功能障碍。在一项颞叶癫痫的研究中发现,小胶质细胞形态的改变及其介导的促炎因子释放和钾离子电导增强等均可促进癫痫发生^[17]。其与AD相互关联,相互影响,有潜在共同发病机制。在AD和额颞叶痴呆患者的尸检中发现了海马硬化,

这导致了认知障碍,同时海马硬化也是颞叶癫痫的病理表现^[18]。除此之外, $A\beta$ 沉积、tau蛋白过度表达导致的神经网络兴奋性异常、遗传因素,以及参与认知障碍的各种酶类,如乙酰胆碱酯酶、蛋白磷酸酶2A等均与AD伴发癫痫有关^[19]。颞叶内侧区域、海马是中枢神经系统免疫相关疾病副肿瘤和非副肿瘤边缘脑炎的共同靶点,海马神经元丢失和胶质细胞增生是边缘性脑炎的常见病理学特征。在1例TEA患者的尸检中也曾发现这一病理特征^[20]。尽管如此,TEA的免疫驱动机制仍然是一个有待研究的问题。人们怀疑TEA与血管源性疾病相关,特别是脑小血管疾病的参与,海马局限性的小血管病变,如海马钙化是TEA的主要病因之一^[21]。尽管随着时间的推移,发作次数的增多,以及记忆障碍的持续存在,但TEA患者发展为痴呆的风险并不高^[22]。本组病例中,3例患者影像上均发现多发腔隙性梗死,血管性因素可能是主要病因,2例患者伴糖尿病,糖代谢紊乱也是需要考虑的因素。随着脑电监测技术的普及,临床工作中可能发现更多以认知障碍为主要表现的癫痫发作,在今后的临床工作中对认知发作类型癫痫的病因还需要进一步系统深入研究。

癫痫发作经抗癫痫药治疗后临床症状和脑电图均会有所改善。作为颞叶癫痫的一种特殊形式,TEA对抗癫痫药是敏感的,大多数患者应用抗癫痫药后发作频率显著降低,记忆障碍明显缓解^[23]。少数情况下,需要两种或以上抗癫痫药联合应用。在抗癫痫药的选择方面,要首选对认知功能影响小的抗癫痫药,其中左乙拉西坦和拉莫三嗪是常用药物。经过治疗后患者可有主观记忆的改善,但是发作间期记忆损害会持续存在。本组病例中,3例患者给予奥卡西平、德巴金和左乙拉西坦治疗,癫痫发作控制良好,脑电图痫性放电减少甚至消失,发作间期认知障碍症状明显好转,可完成基本的日常生活交流,但认知量表评估仍显示认知受损。

癫痫发作后的认知障碍在多数情况下可以完全可逆,但随时间推移,记忆力会有所下降^[24]。TEA预后不明确,虽然癫痫发作得到控制,但认知损害可能持续存在,甚至进展加重。曾有报道,1例TEA患者在发病16年后演变为AD^[25]。一项散发性AD自然史的研究显示, $A\beta$ 淀粉样沉积和细胞内异常磷酸化的tau蛋白聚集是AD的核心病理表现,且在出现认知障碍前的15~25年,大脑中 $A\beta$ 负荷已经开始增加,说明可能在TEA的首次癫痫发作时已经有 $A\beta$ 淀粉样沉积,并最终向AD演变^[26]。本组病例中,1例随访5年,偶有癫痫发作,多与停药相关,认知障碍逐渐进展,发展为痴呆伴精神症状。因此,TEA预后可能与病因密切相关,此类患者在关注癫痫发作的同时,应深入检查分析癫痫发作的病因,定期随访,严密监测患者的认知功能。

临床上以急性认知障碍起病的癫痫患者常被误诊为痴呆、脑血管疾病和功能性遗忘症,且常首先就诊于非癫痫门诊,导致漏诊和误诊。因此,对于发作性遗忘的患者,应详细询问病史,有针对性地进行神经量表评估和长程视频脑电监测,这对于尽早识别疾病尤为重要。

参 考 文 献

- [1] BRAVO P, VADDIPARTI A, HIRSCH LJ. Pharmacotherapy for nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus[J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 749-770.
- [2] BLUMENFELD H, MEADOR KJ. Consciousness as a useful concept in epilepsy classification[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1145-1150.
- [3] LÜDERS H, AMINA S, BAILEY C, et al. Proposal: different types of alteration and loss of consciousness in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1140-1144.
- [4] 王晶,刘德祥,周子枫. 非惊厥性癫痫持续状态的相关因素研究[J]. *中外医疗*, 2024, 43(10): 79-81, 85.
- [5] YANG Y, ZHANG SY, DUAN JF, et al. Acute visual impairment as a main presenting symptom of non-convulsive status epilepticus: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 51.
- [6] MAMENIŠKIENĖ R, PUTEIKIS K, JASIONIS A, et al. A review of accelerated long-term forgetting in epilepsy[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(12): 945.
- [7] 徐媛琴,冯涛. 短暂性癫痫性遗忘的临床随访研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(43): 47-48.
- [8] BAKER J, SAVAGE S, MILTON F, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia: a combined series of 115 cases and literature review[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab038.
- [9] MOSBAH A, TRAMONI E, GUEDJ E, et al. Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(5): 699-706.
- [10] ZEMAN A, BUTLER C. Transient epileptic amnesia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(6): 610-616.
- [11] 吴天晨,范刚启,惠振. 短暂性癫痫性遗忘症一例[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(11): 685-690.
- [12] 邱晓峰,刘璐,吴锡芬. 急性遗忘综合征的诊治进展[J]. *中外医疗*, 2021, 40(15): 195-198.
- [13] RAMANAN VK, MORRIS KA, GRAFF-RADFORD J, et al. Transient epileptic amnesia: a treatable cause of spells associated with persistent cognitive symptoms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 939.
- [14] MILTON F, BUTLER CR, BENATTAYALLAH A, et al. The neural basis of autobiographical memory deficits in transient epileptic amnesia[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(14): 3528-3541.
- [15] BUTLER CR, ZEMAN A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(9): 516-521.
- [16] WANG X, YANG F, CHEN BB, et al. Non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in neuro-intensive care

- unit[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 752-760.
- [17] 申佳,孙凡雅,狄政莉. 小胶质细胞在癫痫发作状态中的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(6): 57-62.
- [18] 许韬,陈阳美. 阿尔茨海默病和癫痫:异常兴奋的神经网络和病理学表现[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(10): 730-733.
- [19] GARG N, JOSHI R, MEDHI B. Cracking novel shared targets between epilepsy and Alzheimer's disease: need of the hour[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(4): 425-442.
- [20] SAVAGE SA, IRANI SR, LEITE MI, et al. NMDA receptor antibody encephalitis presenting as transient epileptic amnesia [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 327: 41-43.
- [21] BLAIN A, SELLAL F, PHILIPPI N, et al. Transient epileptic amnesia is significantly associated with discrete CA1 -located hippocampal calcifications but not with atrophic changes on brain imaging[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 176: 106736.
- [22] BURKHOLDER DB, JONES AL, JONES DT, et al. Frequent sleep - related bitemporal focal seizures in transient epileptic amnesia syndrome: Evidence from ictal video-EEG[J]. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 255-259.
- [23] ATHERTON KE, FILIPPINI N, ZEMAN AZJ, et al. Encoding-related brain activity and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia[J]. *Cortex*, 2019, 110: 127-140.
- [24] HELMSTAEDTER C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 8: 85-90.
- [25] CRETIN B, PHILIPPI N, SELLAL F, et al. Can the syndrome of transient epileptic amnesia be the first feature of Alzheimer's disease?[J]. *Seizure*, 2014, 23(10): 918-920.
- [26] 凌浩聪,巫昊洋,冯茂蕾,等. 早期生长反应因子1参与阿尔茨海默病发病的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(3): 97-101.

责任编辑:龚学民