

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.07.002

论著·临床研究

儿童颞叶癫痫及特发性癫痫对 认知功能及情绪的影响

杨晓燕 龙莉莉 肖波

(中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 评估儿童颞叶癫痫及特发性癫痫对认知及情绪的影响,并探索影响认知的危险因素。**方法** 回顾性分析38例颞叶癫痫、40例特发性癫痫患儿资料,招募42例健康儿童为对照组,每位受试者均行以下神经心理测试:蒙特利尔认知测评量表(MoCA)、言语流畅性、数字广度、木块图、儿童社交焦虑量表(SASC)、儿童抑郁障碍自评量表(DSRSC)。**结果** 与对照组比较,颞叶癫痫组及特发性癫痫组MoCA、言语流畅性、数字广度、木块图得分均较低($P<0.05$);SASC、DSRSC得分均较高($P<0.05$)。颞叶癫痫组的MoCA、言语流畅性、数字广度、木块图得分均低于特发性癫痫组($P<0.05$),SASC、DSRSC得分高于特发性癫痫组($P<0.05$)。颞叶癫痫组的MoCA得分与SASC、DSRSC及发作频率呈负相关($r=-0.571, -0.529, -0.545, P<0.01$);特发性癫痫组的MoCA得分与SASC、DSRSC及发作频率呈负相关($r=-0.542, -0.487, -0.555, P<0.01$)。**结论** 颞叶癫痫、特发性癫痫患儿的整体认知及言语、记忆、执行功能均受损,合并焦虑抑郁,尤其以颞叶癫痫更明显。较高水平的焦虑、抑郁及发作频率是影响认知的危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 577-581]

[关键词] 颞叶癫痫;特发性癫痫;认知功能;焦虑;抑郁;儿童

Effects of temporal lobe epilepsy and idiopathic epilepsy on cognitive function and emotion in children

YANG Xiao-Yan, LONG Li-Li, XIAO Bo. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Xiao B, Email: xiaobo201511@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effects of temporal lobe epilepsy and idiopathic epilepsy on cognitive function and emotion in children and the risk factors for cognitive impairment. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 38 children with temporal lobe epilepsy and 40 children with idiopathic epilepsy. The controls were 42 healthy children. All subjects received the following neuropsychological tests: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale, verbal fluency test, digit span test, block design test, Social Anxiety Scale for Children (SASC), and Depression Self-rating Scale for Children (DSRSC). **Results** Compared with the control group, the temporal lobe epilepsy and idiopathic epilepsy groups showed significantly lower scores of MoCA, verbal fluency, digit span, and block design ($P<0.05$) and significantly higher scores on SASC and DSRSC ($P<0.05$). Compared with the idiopathic epilepsy group, the temporal lobe epilepsy group showed significantly lower scores of MoCA, verbal fluency, digit span, and block design ($P<0.05$) and significantly higher scores on SASC and DSRSC ($P<0.05$). In the temporal lobe epilepsy group, MoCA score was negatively correlated with SASC score, DSRSC score, and seizure frequency ($r=-0.571, -0.529$, and -0.545 respectively; $P<0.01$). In the idiopathic epilepsy group, MoCA score was also negatively correlated with SASC score, DSRSC score, and seizure frequency ($r=-0.542, -0.487$, and -0.555 respectively; $P<0.01$). **Conclusions** Children with temporal lobe epilepsy and idiopathic epilepsy show impaired whole cognition, verbal fluency, memory, and executive function and have anxiety and depression, which are more significant in children with temporal lobe epilepsy. High levels of anxiety, depression, and seizure frequency are risk factors for impaired cognitive function.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 577-581]

Key words: Temporal lobe epilepsy; Idiopathic epilepsy; Cognitive function; Anxiety; Depression; Child

[收稿日期] 2016-04-27; [接受日期] 2016-05-16

[作者简介] 杨晓燕,女,博士,主治医师。

[通信作者] 肖波,男,教授,主任医师。

认知受损和焦虑抑郁情绪障碍是癫痫患者面临的普遍而重要的并发症。国内外研究报道, 1/3 的癫痫患者有认知缺陷以及焦虑抑郁情绪障碍^[1-2]。认知受损是癫痫致残的最严重后果之一, 而焦虑抑郁情绪可以加重认知功能障碍, 是癫痫患者生活质量恶化的较强预警因素^[3]。目前国内对于成人癫痫的认知及焦虑抑郁情绪障碍有较多研究, 但对于儿童癫痫此类研究较少。

颞叶癫痫及特发性癫痫均是儿童及青少年中较常见的癫痫综合征^[4]。而颞叶癫痫患者是认知受损及合并焦虑抑郁情绪障碍的高危人群^[5-7]。据报道特发性癫痫患儿也存在注意力缺陷以及记忆、学习等认知功能受损^[8]。研究发现, 诸多因素影响癫痫患者认知功能, 主要包括病因、起病年龄、病程、发作类型、发作频率、发作间期癫痫样放电、抗癫痫药物及文化程度等^[9-14]。因此, 临床上对癫痫患者进行认知功能评估并深入分析影响认知功能的危险因素对于如何早期干预、提高患儿生活质量、改善预后具有重要意义。本研究将采用一系列神经心理测评量表评估颞叶癫痫及特发性癫痫患儿的认知功能及焦虑抑郁情绪, 并分析影响认知功能的危险因素。

1 资料与方法

1.1 病例选择

随机选取2014年9月至2016年4月中南大学湘雅医院癫痫专科门诊确诊为颞叶癫痫(38例)及特发性癫痫(40例)的8~14岁儿童作为研究对象。颞叶癫痫组平均 10.8 ± 2.2 岁, 特发性癫痫组平均 10.6 ± 2.0 岁。并随机选取42例年龄、性别、文化程度与病例组相匹配的体检儿童作为健康对照。本研究获得医院医学伦理委员会批准及患儿家长知情同意。

1.2 诊断标准

颞叶癫痫、特发性癫痫根据1989年国际抗癫痫联盟关于癫痫及癫痫综合征分类标准^[15]进行诊断。颞叶癫痫的临床特点: 如上腹部感觉异常、恐惧等先兆, 口咽及运动自动症, 或听觉、前庭、复杂视幻觉、梦样状态等先兆, 继之出现全面性发作等; 发作间期脑电图显示颞区导联癫痫样放电。特发性癫痫诊断标准: 发作形式仅为全面强

直阵挛发作; 发作间期脑电图提示广泛性4~5 Hz多棘慢综合波或多棘波发放。

排除标准: 头部影像学检查见结构性异常, 单侧或双侧海马硬化及萎缩; 伴影响智力的其他疾病或精神科疾病; 除了服用抗癫痫药物以外, 服用过其他影响智力的药物; 神经系统体查异常。

1.3 量表测评

由神经心理室医师完成。认知功能综合测评采用蒙特利尔认知测评量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)和儿童韦氏智力分量表(言语流畅性, 木块图, 数字广度)。焦虑抑郁情绪测评采用儿童社交焦虑量表(Social Anxiety Scale for Children, SASC), 儿童抑郁障碍自评量表(Depression Self-rating Scale for Children, DSRSC)。

1.4 临床资料收集

由癫痫专科医师采用问卷调查方式, 进行资料收集。所有入选的患者填写调查表, 内容主要包括人口学特征(性别、年龄、居住地、受教育程度)、患者的临床特征(发病年龄、病程、发作频率、抗癫痫用药种数等)、脑电图检查和神经影像学检查结果等。

1.5 统计学分析

所有数据处理应用SPSS 13.0软件完成。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间比较采用LSD检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距) $[P_{50} (P_{25}, P_{75})]$ 表示, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验, 组间比较采用Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用百分率(%)表示, 率的比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson 相关分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 受试者一般临床资料

健康对照组、颞叶癫痫组、特发性癫痫组之间, 患儿的年龄、性别、受教育程度差异无显著性($P > 0.05$), 见表1。颞叶癫痫组与特发性癫痫组患儿的发病年龄、病程、发作频率、抗癫痫用药种数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

表 1 颞叶癫痫组、特发性癫痫组和健康对照组的一般临床资料

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 月)
健康对照组	42	21/21	10.8 $\pm$ 2.1	67 $\pm$ 27
特发性癫痫组	40	20/20	10.6 $\pm$ 2.0	65 $\pm$ 28
颞叶癫痫组	38	20/18	10.8 $\pm$ 2.2	66 $\pm$ 29
$F(\chi^2)$ 值		(0.072)	0.171	0.056
P 值		0.965	0.843	0.945

表 2 颞叶癫痫与特发性癫痫患儿的临床特点比较

组别	例数	发病年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	发作频率 ($\bar{x} \pm s$, 次/年)	抗癫痫药 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, 种数]
颞叶癫痫组	38	7.2 $\pm$ 2.4	44 $\pm$ 20	4.1 $\pm$ 1.7	2(1,2)
特发性癫痫组	40	7.1 $\pm$ 2.1	44 $\pm$ 26	4.0 $\pm$ 1.8	2(1,2)
$t(Z)$ 值		0.467	-0.099	-0.311	(-0.198)
P 值		0.642	0.922	0.756	0.843

2.2 认知功能测评结果

颞叶癫痫组与特发性癫痫组患儿在 MoCA, 言语流畅性, 木块图, 数字广度测试均低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而颞叶癫痫组测试分低于特发性癫痫组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 健康对照组及颞叶癫痫、特发性癫痫组认知功能和焦虑抑郁情绪测评比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA	言语流畅性	数字广度
健康对照组	42	29.4 $\pm$ 0.8	16.2 $\pm$ 2.7	13.9 $\pm$ 2.2
特发性癫痫组	40	27.8 $\pm$ 1.0 ^a	13.8 $\pm$ 3.4 ^a	11.5 $\pm$ 2.8 ^a
颞叶癫痫组	38	27.2 $\pm$ 1.3 ^{a,b}	10.9 $\pm$ 3.9 ^{a,b}	9.5 $\pm$ 3.4 ^{a,b}
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
F 值		49.667	26.175	24.94

续表 3

组别	例数	木块图	SASC	DSRSC
健康对照组	42	36 $\pm$ 5	6.5 $\pm$ 2.4	6.6 $\pm$ 2.2
特发性癫痫组	40	29 $\pm$ 9 ^a	10.3 $\pm$ 2.8 ^a	10.7 $\pm$ 2.9 ^a
颞叶癫痫组	38	22 $\pm$ 10 ^{a,b}	11.7 $\pm$ 2.8 ^{a,b}	12.7 $\pm$ 3.3 ^{a,b}
F 值		26.997	41.707	47.572
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: [MoCA] 蒙特利尔认知评估量表; [SASC] 儿童社交焦虑量表; [DSRSC] 儿童抑郁障碍自评量表。a 示与健康对照组比较, $P < 0.01$; b 示与特发性癫痫组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 焦虑抑郁情绪测评结果

颞叶癫痫组与特发性癫痫组患儿的 SASC、DSRSC 得分均高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而颞叶癫痫组得分高于特发性癫痫组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 癫痫患儿认知功能与焦虑抑郁情绪、发病年龄、病程、发作频率及抗癫痫用药种数的相关性分析

颞叶癫痫组患儿的 MoCA 得分与 SASC、DSRSC、发作频率得分均呈负相关 ($r = -0.571, -0.529, -0.545, P < 0.001$)。特发性癫痫组患儿的 MoCA 得分与 SASC、DSRSC、发作频率得分呈负相关 ($r = -0.542, -0.487, -0.555, P < 0.01$)。颞叶癫痫患儿的 MoCA 得分与发病年龄、病程、抗癫痫用药种数及文化程度均无相关性 ($r = 0.23, 0.131, 0.214, -0.34, P > 0.05$)。特发性癫痫患儿的 MoCA 得分与发病年龄、病程、抗癫痫用药种数及文化程度亦无相关 ($r = 0.154, 0.212, 0.32, -0.25, P > 0.05$)。

3 讨论

颞叶皮层具有复杂而重要的认知功能, 一方面, 颞叶癫痫与海马等边缘系统的病变关系密切, 而海马参与了记忆、学习等认知功能的形成; 另一方面, 癫痫发作、发作间期样放电、抗癫痫药物、手术治疗等都可能对患者认知功能造成不利的影响。弥散张量成像研究发现, 命名和言语流畅性功能主要由额颞叶纤维组成的网络负责, 工作记忆主要由额顶叶和内侧颞叶网络负责正常运行。而在颞叶癫痫中, 这些认知网络均因癫痫发作或手术干预而遭到干扰破坏^[16]。有研究显示, 70% 的颞叶癫痫患者存在不同程度的记忆障碍, 30% 的颞叶癫痫患者智力低下^[17]。本研究认知功能测评结果证实, 儿童颞叶癫痫患者也存在明显认知功能受损, 与 Harden^[17] 研究相符。MoCA 量表评估的是整体认知功能, 言语流畅性、木块图、数字广度各项分测试则主要评估与额颞叶功能相关的言语、执行及记忆功能。本研究结果显示, 颞叶癫痫患儿的整体智能及言语、记忆、执行功能较健康儿童明显下降, 提示额颞叶认知网络普

遍受损。本研究结果亦提示特发性癫痫患儿的认知功能普遍轻度下降,这与既往研究结果存在差异。既往研究证实成人及儿童特发性癫痫患者均存在言语流畅性、逻辑推理、语言性工作记忆、注意力不足等认知缺陷^[8,18-19],但非语言性记忆能力未受到明显影响^[19]。本研究中,特发性癫痫组患儿的言语流畅性、语言性记忆(数字广度)及非语言性记忆(木块图)得分均低于健康对照组患儿,这可能与不同研究所选取的受试者人种及病程长短的不同有密切关系。因此还需要多中心大样本的研究进一步探索。再者,颞叶癫痫患儿认知功能下降比特发性癫痫患儿更严重,可能与主要负责学习、记忆等认知功能的内侧颞叶海马的受损密切相关,以往研究也证实了这一点^[20]。

而且,本研究结果提示颞叶癫痫患儿存在明显焦虑抑郁情绪障碍,这与其他研究结果相似^[21]。研究发现癫痫与抑郁焦虑情绪障碍存在共同的神经生物基础,即下丘脑-垂体-肾上腺轴的超兴奋性以及以五羟色胺与去甲肾上腺素为主的神经递质系统的紊乱。五羟色胺受体密度在颞叶和前额叶最高,临床及动物实验均证实大脑皮层 γ -氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA) 体功能依赖性的大幅度降低是颞叶癫痫脑功能改变的普遍特征^[22-24]。因此,我们认为颞叶癫痫患儿大脑皮层的 GABA 神经递质功能受损引发患儿情绪调控紊乱,出现抑郁焦虑等负面情绪。本研究结果显示特发性癫痫患儿也伴有一定程度焦虑抑郁,目前国内相关报道较少。影像学研究从宏观角度发现,与健康对照组比较,颞叶癫痫患者的海马体积缩小,特发性癫痫患者杏仁核体积缩小^[25],这可能是两组癫痫患者焦虑抑郁共患病的解剖基础。同时,本研究发现,颞叶癫痫患儿焦虑抑郁情绪障碍比特发性癫痫患儿更明显,这与既往研究结果相似^[26]。颞叶新皮层以及内侧结构,如海马、杏仁核等是认知和情绪调节的关键部位,而颞叶癫痫患者的痫样放电起源和传播均集中在颞区,而特发性癫痫痫样放电多无固定部位。临床研究也证实颞叶癫痫的认知及焦虑抑郁障碍程度均重于特发性癫痫^[20,26]。

本研究相关性分析提示,颞叶癫痫患儿 MoCA 得分与 SASC、DSRSC 得分呈负相关,即颞叶癫痫患儿的焦虑抑郁情绪可以加重认知功能障碍。既

往有研究针对颞叶癫痫患者的焦虑抑郁症状进行抗焦虑抑郁的认知和药物治疗,可以提高患者的生活质量并减少癫痫发作,这从反面证实了焦虑抑郁与认知功能呈负相关性^[16,27]。并且,本研究发现,颞叶癫痫组与特发性癫痫组患儿 MoCA 得分与发作频率呈负相关,这也与既往研究结果一致^[11],但患儿 MoCA 得分与发病年龄、文化程度、抗癫痫药物数量未发现相关性,这与既往研究^[9]不同,这可能与我们样本量较小有关,未来还需要进行大样本多中心研究。再者,我们未对患儿痫样放电频率对认知功能的影响进行研究,这在今后的研究中需要进一步分析。

综上所述,我们首次在国内评估了颞叶癫痫及特发性癫痫患儿的认知功能及合并焦虑抑郁情绪状况,证实这两组患儿均存在认知功能下降及合并较高水平的焦虑抑郁情绪,尤其在颞叶癫痫患儿表现最为明显。同时发现两组患儿合并的焦虑抑郁情绪可以加重认知功能损害。因此,对于癫痫患儿及早进行认知功能评估和焦虑抑郁情绪筛查,并进行相关干预治疗是非常必要的,这对改善癫痫患儿的生活质量及预后,具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 9-13.
- [2] Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 708-713.
- [3] Giovagnoli AR, Parente A, Tarallo A, et al. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1461-1468.
- [4] Cascino GD. When drugs and surgery don't work[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 9): 79-84.
- [5] 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.
- [6] Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(11): 663-672.
- [7] Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI, et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3): 477-485.
- [8] Chowdhury FA, Elwes RD, Koutroumanidis M, et al. Impaired cognitive function in idiopathic generalized epilepsy and unaffected family members: an epilepsy endophenotype[J].

- Epilepsia, 2014, 55(6): 835-840.
- [9] Irwin LG, Fortune DG. Risk factors for psychosis secondary to temporal lobe epilepsy: a systematic review[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014, 26(1): 5-23.
- [10] Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F, et al. Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects[J]. Epilepsia, 2011, 52(11): 1995-2002.
- [11] Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures[J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(Suppl 1): S21-S24.
- [12] Drane DL, Ojemann JG, Kim MS, et al. Interictal epileptiform discharge effects on neuropsychological assessment and epilepsy surgical planning[J]. Epilepsy Behav, 2016, 56: 131-138.
- [13] Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors[J]. CNS Drugs, 2009, 23(2): 121-137.
- [14] dos Santos EB, Tudesco Ide S, Caboclo LO, et al. Low educational level effects on the performance of healthy adults on a Neuropsychological Protocol suggested by the Commission on Neuropsychology of the Liga Brasileira de Epilepsia[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2011, 69(5): 778-784.
- [15] Anonymous. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy[J]. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399.
- [16] Orjuela-Rojas JM, Martínez-Juárez IE, Ruiz-Chow A, et al. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: A pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Epilepsy Behav, 2015, 51: 176-181.
- [17] Harden CL. New evidence supports cognitive decline in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Curr, 2007, 7(1): 12-14.
- [18] Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, et al. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(2): 126-132.
- [19] 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.
- [20] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2007, 75(2-3): 192-196.
- [21] Rocha L, Alonso-Vanegas M, Martinez-Juarez IE, et al. GABAergic alterations in neocortex of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: the potential impact of clinical factors[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 442.
- [22] Leroy C, Poisbeau P, Keller AF, et al. Pharmacological plasticity of GABA(A) receptors at dentate gyrus synapses in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. J Physiol, 2004, 557(Pt 2): 473-487.
- [23] Ragozzino D, Palma E, Di Angelantonio S, et al. Rundown of GABA type A receptors is a dysfunction associated with human drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(42): 15219-15223.
- [24] Goldberg H, Weinstock A, Bergsland N, et al. MRI segmentation analysis in temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy[J]. BMC Neurol, 2014, 14(1): 1-20.
- [25] Ertekin BA, Kulaksizoglu IB, Ertekin E, et al. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2009, 14(4): 634-639.
- [26] Crail-Melendez D, Herrera-Melo A, Martinez-Juarez IE, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study[J]. Epilepsy Behav, 2012, 23(1): 52-56.

(本文编辑: 俞燕)