

· 论 著 ·

神经心理评估和事件相关电位在偏头痛持续时间与频率和认知功能关系中的评估

秦晓云, 张占普, 窦长武, 高乃康

内蒙古医科大学附属医院神经外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: **目的** 通过检测偏头痛患者的事件相关电位以及神经心理评估,分析其发作持续时间以及发作频率对认知功能的影响。**方法** 回顾分析 2017 年 1 月至 12 月于神经科就诊的偏头痛患者 86 例,并选取 50 例健康者作为对照组。分析比较偏头痛组和对照组的一般临床特征(头痛评分、频率、发作时间、头痛病史)、神经心理评估(焦虑、抑郁)、事件相关电位(潜伏期、波幅)以及蒙特利尔认知功能评分(MoCA),并分析认知功能、事件相关电位与偏头痛患者临床特征的相关性。**结果** 两组受试者在年龄、性别比例、受教育程度和抑郁自评量表(SDS)评分间无统计学差异($P > 0.05$);偏头痛患者的焦虑自评量表(SAS)评分明显高于对照组($P < 0.05$)。偏头痛组患者的 MoCA 评分明显小于对照组,且其在命名、语言流畅性、抽象思维、延迟记忆以及定向力方面的认知功能评分明显小于对照组($P < 0.05$);偏头痛患者的 P3 潜伏期明显长于对照组($P < 0.05$)。MoCA 与头痛发作频率、头痛持续时间存在负相关性($r = -0.48, P < 0.05$; $r = -0.57, P < 0.01$);认知功能评分项目中,其中命名与头痛频率、头痛持续时间存在负相关($r = -0.37, P < 0.05$; $r = -0.56, P < 0.01$);抽象思维与头痛频率、头痛持续时间呈负相关($r = -0.49, P < 0.01$; $r = -0.45, P < 0.05$);延迟记忆、语言流畅性均与头痛持续时间呈负相关($r = -0.29, P < 0.05$; $r = -0.37, P < 0.05$);P3 波幅与 SAS 评分呈负相关($r = -0.47, P < 0.05$)。**结论** 偏头痛会使患者的认知功能下降,而认知功能障碍与头痛发作时间以及发作频率有关。

关键词: 偏头痛; 认知功能; 事件相关电位; 持续时间; 频率

中图分类号: R 747.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1153-04

Assessment of neuropsychological assessment and event-related potentials in the relationship between duration and frequency and cognitive function of migraine

QIN Xiao-yun, ZHANG Zhan-pu, DOU Chang-wu, GAO Nai-kang

Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Corresponding author: ZHANG Zhan-pu, E-mail: nyzzp@sina.com

Abstract: Objective To investigate the influence of onset time and frequency of migraine on cognitive function by way of detection of event-related potentials and neuropsychological assessment in migraine patients. **Methods** A total of 86 migraine patients who were treated at Department of Neurosurgery from January to December 2017 were selected as migraine group, and 50 healthy people were selected as control group at the same time. The general clinical features (headache score, frequency, onset time, headache history), neuropsychological assessment (anxiety, depression), event-related potential (latency, amplitude) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were analyzed retrospectively. The correlation between cognitive function, event-related potentials and clinical characteristics of migraine patients was analyzed. **Results** There were no significant differences in age, gender ratio, education degree and self-rating depression scale (SDS) in two groups (all $P > 0.05$). The self-rating anxiety scale (SAS) in migraine group were significant higher than that in control group ($P < 0.05$). The MoCA in migraine group were significantly lower than that in control group, and in which the scores in the naming, language fluency, abstract thinking, delayed memory and orientation power were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The latency of P3 in migraine group was significantly longer than that in control group ($P < 0.05$). MoCA was negatively correlated with headache duration and headache frequency ($r = -0.48, P < 0.05$; $r = -0.57, P < 0.01$). In MoCA, naming was negatively correlated with headache frequency and headache duration ($r =$

-0.37, $P < 0.05$; $r = -0.56, P < 0.01$), and abstract thinking was negatively correlated with headache frequency and headache duration ($r = -0.49, P < 0.01$; $r = -0.45, P < 0.05$), and delayed memory and language fluency were negatively correlated with headache duration ($r = -0.29, P < 0.05$; $r = -0.37, P < 0.05$), and P3 amplitude was negatively correlated with SAS ($r = -0.47, P < 0.05$). **Conclusion** Migraine could cause cognitive impairment, and cognitive impairment could be associated with the timing and frequency of headache attacks.

Key words: Migraine; Cognitive function; Event-related potential; Duration; Frequency

偏头痛是临床最常见的原发性头痛类型,全球的患病率约为 14.7%^[1]。偏头痛的临床特点为中重度搏动样头痛,头痛多为偏侧,一般持续 4~72 h,可伴有恶心、呕吐,发作期间对光、声刺激敏感,且日常活动亦可加重头痛,安静环境、休息可缓解症状^[2]。偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病^[3]。

偏头痛会增加血管疾病的发病风险,尤其是心血管疾病,而血管疾病是认知功能障碍的一大危险因素^[4]。另外,偏头痛会增加临床上脑部病变以及灰质损害的发病率影响认知功能^[3]。然而,偏头痛和认知功能之间的关系目前并未得到统一的结论。有研究表明,偏头痛患者在疾病发作期间出现轻微的认知异常以及注意力缺陷^[5]。然而也有研究表明,偏头痛患者在发作期间认知能力有所提高^[6]。一项纵向研究结果表明,偏头痛患者在用简易智力状态检查量表(MMSE)进行认知功能评价时,表现出轻微的认知功能缺损^[7]。还有研究表明,偏头痛患者与健康对照组之间的认知功能不存在统计学差异^[8]。由于偏头痛在人群中的发病率很高,探究偏头痛与认知功能之间的关系已经成为公共卫生的一大关注点。

事件相关电位(event-related potentials)测量不但客观、无创,而且可以研究神经基质以及认知功能特定的脑部区域,目前已经成为反映受试者认知功能最有价值的电生理指标之一^[9]。P3 是经典的事件相关电位主要成分,由于其易于记录且结果可靠,是目前评估各种神经疾病发作过程中大脑信息处理最常用的脑电波。本研究旨在描述偏头痛患者的认知能力和 P3 之间的关系,并试图通过 P3 的变化来预测认知能力的改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2017 年 1 月至 12 月于本院神经科就诊的偏头痛患者 86 例的临床资料,其中男性 29 例,女性 57 例;年龄 53~65 岁;无先兆偏头痛患者 61 例,有先兆偏头痛患者 25 例。要求入选患者进入研究前至少 24 h 内没有接受任何药物治疗,且处于偏头痛发作期间。同时选取 50 例健康且与偏头痛组患者年龄、性别匹配的作为对照组,其中男性

19 例,女性 31 例;年龄 55~63 岁。健康对照组无头痛或吸毒/酗酒史。两组对象视力/矫正视力正常,且排除文盲、抑郁症、中风或者脑损伤者,且在进入研究前提供书面知情同意书。本研究已通过本院伦理委员会认证批准。

1.2 诊断标准 根据“国际头痛疾病分类第三版(ICHD-3beta)”相关的诊断标准^[10],偏头痛可分为有先兆偏头痛和无先兆偏头痛两个亚型。(1)无先兆偏头痛。①头痛发作持续 4~72 h(未治疗或者治疗未成功)。②至少符合下列 4 项中的 2 项:单侧;搏动性;中-重度头痛;日常体力活动加重头痛或因头痛而避免日常活动。③发作过程中,至少符合下列 2 项中的 1 项:恶心和/或呕吐;畏光和畏声。④符合①~③标准的头痛至少发作 5 次。(2)有先兆偏头痛,①至少有 1 个可完全恢复的先兆症状:视觉;感觉;语音和/或语言;运动;脑干;视网膜。②至少符合下列 4 项中的 2 项:至少有 1 个先兆持续超过 5 min,和/或者 2 个或更多的症状连续发生;每个独立先兆症状持续 5~60 min;至少有一个先兆是单侧的;与先兆伴发或者在先兆出现 60 min 内出现头痛。③至少出现 2 次发作符合①~②标准。

1.3 评估指标 (1)认知功能评估:蒙特利尔认知评估量表(MoCA)能全面评估认知功能损害具有较高的敏感性。MoCA 由 7 个独立的认知功能项目组成,包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言流畅性、抽象思维、延迟记忆、定向力,共 28 个条目。评估最高得分为 30 分,以 26 分为筛选分界值,MoCA ≥ 26 分者正常。(2)事件相关电位:受试者在安静的电生理室内进行 P300 检查,受检者坐在软椅上,全身放松,保持头脑清醒、注意力集中。按照 10/20 国际脑电记录系统记录 Fz、Cz 以及 Pz 点的电极,并以双侧乳突电极的平均值作为参考电极,各电极与皮肤间的阻抗均小于 10 k Ω 。分析 P3 潜伏期和波幅。(3)偏头痛:①头痛持续时间;②头痛频率;③头痛疗效评分。见表 1。(4)应用抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)评估受试者的心理状况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用成组 t 检验;计数

表 1 偏头痛疗效评分表

临床表现	症状评分
头痛发作次数	0 分:无发作
	3 分:每月发作 2 次及以下
	6 分:每月发作 3~4 次
	9 分:每月发作 5 次及以上
头痛持续时间	0 分:无发作
	3 分:每月平均发作时间 ≤12 h
	6 分:每月平均发作时间 >12 h 且 ≤2 d
	9 分:每月平均发作时间 >2 d
头痛程度分级	0 分:不痛
	3 分:疼痛量表测定数字为 >0 且 ≤3.5
	6 分:疼痛量表测定数字为 >3.5 且 ≤6.5
	9 分:疼痛量表测定数字为 >6.5 且 ≤10
伴随症状	0 分:无
	3 分:伴有恶心、呕吐、畏光、怕声其中 1 项
	6 分:伴有恶心、呕吐、畏光、怕声其中 2 项
	9 分:伴有恶心、呕吐、畏光、怕声其中 3 项
其余症状	0 分:无症状
	1 分:有症状

资料比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 偏头痛组与对照组在性别、年龄以及受教育程度上均无统计学差异 ($P > 0.05$)。偏头痛组的头痛发作频率是 (3.7 ± 2.9) 次/月,每月头痛持续时间为 (25.1 ± 22.7) h,偏头痛患者的头痛评分为 (7.2 ± 1.9) 分,头痛史为 (12.3 ± 8.3) 年。偏头痛患者的 SAS 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$),SDS 评分两组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组认知功能的比较 根据 MoCA 从 7 个认知项目对认知功能损害进行评估,结果表明,偏头痛组患者的认知功能不正常 (MoCA < 26),与对照组之间存在统计学差异 ($P < 0.05$)。且偏头痛患者在命名、语言流畅性、抽象思维、延迟记忆以及定向力方面的认知功能明显不及对照组 ($P < 0.05$)。而在视空间与执行能力以及注意力这两个认知项目的测试中,两组受试者间的差异不明显 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组间 P3 潜伏期、波幅的比较 偏头痛组患者 P3 潜伏期明显长于对照组 ($P < 0.05$),且不同测试点间的电极潜伏期不同,潜伏期最长为额叶 (Cz) 的电极,最短是顶叶 (Pz) 的电极,但差异并不明显 ($P > 0.05$)。两组受试者各个电极测试点的 P3 波幅并无统计学差异 ($P > 0.05$),不同点之间的波幅不同,但是无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 偏头痛患者临床症状与认知功能、P3 之间的相关性 MoCA 与头痛发作频率、头痛持续时间存在负

相关性 ($P < 0.05, P < 0.01$)。认知功能评分项目中,其中命名与头痛频率、头痛持续时间存在负相关 ($P < 0.05, P < 0.01$);抽象思维与头痛频率、头痛持续时间呈负相关 ($P < 0.01, P < 0.05$);延迟记忆、语言流畅性均与头痛持续时间呈负相关 ($P < 0.05$);P3 波幅与 SAS 评分呈负相关 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 2 两组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	偏头痛组 (n=86)	对照组 (n=50)	P 值
性别(男/女,例)	29/57	19/31	>0.05
年龄(岁)	59.7 ± 2.5	58.7 ± 2.1	>0.05
受教育程度(年)	13.3 ± 3.8	13.6 ± 4.2	>0.05
头痛评分	7.2 ± 1.9	-	-
头痛频率(次/月)	3.7 ± 2.9	-	-
头痛持续时间(h/月)	25.1 ± 22.7	-	-
头痛史(年)	12.3 ± 8.3	-	-
SAS 评分	31.6 ± 7.9	24.3 ± 4.1	<0.05
SDS 评分	33.3 ± 8.4	29.6 ± 6.5	>0.05

表 3 偏头痛组与对照组 MoCA 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	偏头痛组 (n=86)	对照组 (n=50)	P 值
总分	22.6 ± 4.8	27.0 ± 2.1	<0.05
视空间与执行能力	3.3 ± 0.7	3.7 ± 0.9	>0.05
命名	2.5 ± 0.7	3.2 ± 0.8	<0.05
注意力	2.3 ± 0.9	3.1 ± 0.5	>0.05
语言流畅性	4.6 ± 1.3	5.9 ± 0.7	<0.05
抽象思维	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3	<0.05
延迟记忆	4.8 ± 2.1	5.7 ± 1.5	<0.05
定向力	5.3 ± 0.7	6.2 ± 0.5	<0.05

表 4 两组间 P3 潜伏期、波幅的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	测试点	偏头痛组 (n=86)	对照组 (n=50)	P 值
P3 潜伏期(ms)	Fz	421.5 ± 41.5	357.4 ± 13.4	<0.05
	Cz	423.2 ± 39.3	354.5 ± 18.3	<0.05
	Pz	419.7 ± 37.7	356.9 ± 19.5	<0.05
P3 波幅(μV)	Fz	8.7 ± 4.1	9.5 ± 3.6	>0.05
	Cz	9.1 ± 3.8	9.3 ± 3.1	>0.05
	Pz	9.6 ± 4.3	11.1 ± 4.8	>0.05

表 5 偏头痛患者临床症状与认知功能的相关性 (r 值)

项目	头痛 评分	头痛 频率	头痛持 续时间	头痛史	SDS	SAS
MoCA	-0.23	-0.48*	-0.57**	-0.11	-0.21	-0.17
视空间与执行能力	-0.05	-0.41	-0.33	-0.201	-0.16	-0.28
命名	-0.09	-0.37*	-0.56**	-0.19	-0.17	-0.17
注意力	-0.03	-0.16	-0.21	-0.13	-0.21	-0.15
语言流畅性	-0.29	-0.25	-0.37*	-0.17	-0.07	-0.19
抽象思维	-0.27	-0.49**	-0.45*	-0.02	-0.25	-0.27
延迟记忆	-0.17	0.03	-0.29*	0.04	0.13	0.01
定向力	0.31	-0.05	-0.19	0.06	0.27	0.16
P3 波幅	-0.08	0.11	-0.03	0.02	-0.25	-0.47*
P3 潜伏期	0.06	-0.17	-0.07	0.06	0.28	0.23

注: *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究表明,偏头痛患者的认知功能评分显著低于对照组,P3 潜伏期明显长于对照组,且偏头痛与认知功能损害相关。有研究发现,认知功能的 MoCA 评分差异,有 49% 归因于受试者的年龄及受教育程度^[11],此次研究通过与偏头痛患者年龄、受教育程度匹配来选取对照组,以此排除两个因素对认知功能的影响。通过症状自评量表(SCL-90)对受试者的心理状况(抑郁、焦虑)进行评估,结果偏头痛患者得分较高。有研究表明,即使是亚临床焦虑水平也会对认知功能产生负面影响^[12]。本研究通过计算发现 SDS、SAS 得分与认知功能测试各项评分无相关性,偏头痛患者认知功能较差的原因并不在于心理状况。

偏头痛患者发作的频率和发作持续的时间会直接影响患者的认知功能。有研究比较偏头痛患者在发作及未发作期间认知能力的变化,结果发现,患者在发作期间,表现出阅读理解速度、口头记忆及学习能力下降,但是与患者发作的疼痛程度以及持续时间无关^[13]。有研究对儿童和青少年偏头痛进行研究,发现两组患者除了表现出明显的反应时间延长之外,认知能力均在正常范围内^[14]。这项研究认为,对简单的视觉刺激反应时间延长可能是亚临床神经心理功能障碍的早期征兆,且反应时间延长与头痛发作频率显著相关。结合本研究结果,可支持神经心理异常是偏头痛患者的疾病结果,并且不可消除。

事件相关电位反映了认知过程中大脑的神经电生理变化,而 P3 是目前临床上研究最多、应用最广泛的电位^[9]。潜伏期和波幅被认为是认知能力的两个主要的电生理标记,潜伏期反映了刺激评估过程的时间,而波幅的大小主要取决于刺激的相关性、对刺激的关注、以往的相关记忆以及任务复杂性。本研究表明,偏头痛患者的 P3 潜伏期明显增加,表明患者认知处理时间延长。有研究表明,偏头痛患者的波幅明显下降,但潜伏期无任何变化^[15]。但也有研究认为偏头痛患者的 P3 潜伏期明显延长^[16],本研究结果与其一致。研究结果不同可能与研究纳入的病例存在差别有关。且本研究中,P3 潜伏期与偏头痛患者的各项临床特征不存在相关性。P3 潜伏期是一个敏感指数,受很多因素影响,它可能会受到偏头痛本身的影响,但不受任何一项偏头痛特征的影响。

临床上往往只关注偏头痛患者的疼痛,而忽视其认知功能的损害,本研究证实偏头痛患者的认知功能损害,可以为临床上尽早治疗和预防从而降低偏头痛患者的认知功能损害风险提供科学参考。

参考文献

- [1] Jenkins D. Break away: The new method for treating chronic headaches, migraines and TMJ without medication[J]. *Cranio*, 2016, 34(3): 213 - 214.
- [2] Deneris A, Rosati Allen P, Hart Hayes E, et al. Migraines in women: current evidence for management of episodic and chronic migraines[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2017, 62(3): 270 - 285.
- [3] 李慧, 吴艳华, 江善明, 等. 偏头痛大鼠的血浆代谢组学研究[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(12): 1716 - 1719.
- [4] Friedman DI. Your Loved One Has Migraines[J]. *Headache*, 2016, 56(8): 1368 - 1369.
- [5] Santangelo G, Russo A, Trojano L, et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 76.
- [6] Costa-Silva MA, Prado ACA, de Souza LC, et al. Cognitive functioning in adolescents with migraine[J]. *Dement Neuropsychol*, 2016, 10(1): 47 - 51.
- [7] Wang N, Huang HL, Zhou H, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 4913 - 4917.
- [8] Lo Buono V, Bonanno L, Corallo F, et al. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 72.
- [9] 刘卓, 李政, 徐运, 等. 事件相关电位 P300 预测脊髓小脑共济失调 3 型患者认知功能障碍的价值[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(12): 1553 - 1556.
- [10] Cousins S, Ridsdale L, Goldstein LH, et al. A pilot study of cognitive behavioural therapy and relaxation for migraine headache: a randomised controlled trial[J]. *J Neurol*, 2015, 262(12): 2764 - 2772.
- [11] Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Subjective cognitive symptoms during a migraine attack: a prospective study of a clinic-based sample[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(1): E137 - E150.
- [12] Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of cognitive behavioral therapy for the management of pediatric migraine[J]. *Headache*, 2017, 57(3): 349 - 362.
- [13] Foti M, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications[J]. *Neuro Sci*, 2017, 38(4): 553 - 562.
- [14] Kroon Van Diest AM, Ramsey RR, Kashikar-Zuck S, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results From the Cognitive-Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(10): 892 - 898.
- [15] Sable JJ, Patrick TA, Woody PL, et al. Auditory Event-Related Potentials in the Interictal Phase of Migraine Indicate Alterations in Automatic Attention[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2017, 42(4): 323 - 333.
- [16] Steppacher I, Schindler S, Kissler J. Higher, faster, worse? An event-related potentials study of affective picture processing in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(3): 249 - 257.