

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.01.0071

• 综述 •

## 快速的长时遗忘在癫痫中的研究进展

柴长风, 张秀天, 毕晓莹\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

**[摘要]** 近年来越来越多的研究发现癫痫患者存在一种新型的遗忘形式——快速的长时遗忘(ALF), 即初始的学习和记忆正常, 但会在随后的几天或几周出现异常。虽然ALF从发现至今已经近30年, 但仍有很多问题不明确。本文就ALF定义、神经生物学基础、影响因素、在其他疾病中的研究、目前文献中的评定方法进行综述。

**[关键词]** 快速的长时遗忘; 癫痫; 发作; 神经生物学

**[中图分类号]** R 742.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2021)01-0071-04

### Accelerated long-term forgetting in epilepsy: recent progress

CHAI Chang-feng, ZHANG Xiu-tian, BI Xiao-ying\*

Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** In recent years many studies have found that epilepsy patients had a new form of forgetting—accelerated long-term forgetting (ALF), with normal initial learning and memory, becoming abnormal in the following days or weeks. Although it has been nearly 30 years since ALF's discovery, there are still many problems to be understood. This paper reviews the definition, neurobiological basis, influencing factors, involvement in other diseases and current evaluation methods of ALF.

**[Key words]** accelerated long-term forgetting; epilepsy; seizures; neurobiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(1): 71-74]

癫痫患者就诊时常主诉存在记忆障碍, 尤其是颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者<sup>[1]</sup>, 但是患者的客观神经心理测验量表(间隔时间通常为30 min)得分与实际情况一致性很差, 甚至许多患者的得分处于平均水平或高于平均水平<sup>[2]</sup>。近年来, 多个报道描述了癫痫患者的一种新型遗忘形式——快速的长时遗忘(accelerated long-term forgetting, ALF), 这种遗忘形式的特点是遗忘只在很长一段时期后才表现出来, 而初始的学习和记忆却正常。研究表明, TLE患者记忆障碍主要是ALF和/或自传体记忆障碍<sup>[3]</sup>, 两者均与保持其他认知功能正常、维持良好的家庭关系和职业稳定有关<sup>[4]</sup>。短暂性癫痫性遗忘(transient epileptic amnesia, TEA)是一种以反复发作的孤立性记忆丧失(或称短暂性遗忘)为主要表现的癫痫综合征, 是TLE的一种特殊发作类型。TEA发作时, 可仅表现为记忆丧失, 而其他认知功能正常, 约有44%的TEA患者存在ALF<sup>[5]</sup>。本文对ALF的定

义、神经生物学基础、影响因素、在其他疾病中的研究、评定方法等进行综述。

### 1 ALF的定义

早在1993年有病例报道提出, 评定癫痫患者的记忆问题时, 初始检测结束后通常需要隔段时间再次检测才能发现其存在的记忆问题<sup>[6]</sup>, 之后的研究也逐渐证实这个结论, 而且这种现象在癫痫患者中尤为明显<sup>[5]</sup>。初期这种遗忘被称为长期遗忘(long-term amnesia)<sup>[7]</sup>, 2000年Blake等<sup>[8]</sup>提出“加速遗忘(accelerated forgetting)”, 从而渐渐被人们所熟知。目前ALF的定义为: 标准记忆测试时未发现记忆受损(初始的学习和记忆编码无异常), 但是几天或几周后复测时则表现为过度的记忆损伤(随后的几天或几周患者遗忘的速度非常快)<sup>[9]</sup>。ALF在学习后的不同时间均能够被检测到, 最早从24 h开始, 甚至晚到6周<sup>[7]</sup>, 而且通常伴随远记忆的减退<sup>[1]</sup>。

**[收稿日期]** 2020-02-06

**[接受日期]** 2020-05-11

**[作者简介]** 柴长风, 硕士, 副主任医师. E-mail: chaicf0206@126.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: bxiaoying616@sina.com

## 2 ALF 的神经生物学基础

ALF 的发生归因于记忆巩固的异常。记忆之所以能够长期存储并逐渐稳定,主要是通过突触和皮质系统水平的整合,而这个整合过程可能会持续数周、数月甚至数年。ALF 的神经生物学基础尚不清楚,目前主要有两大理论。一种理论是标准模型理论,提出内侧颞叶参与了最初的记忆巩固,但随着时间推移,记忆被重组;新皮质参与这一过程,且这一过程独立于内侧颞叶<sup>[10]</sup>。Mayes 等<sup>[11]</sup>区分了快速和缓慢的长期记忆巩固过程。快速记忆巩固过程涉及一定数量大脑皮质间的相互作用,且由内侧颞叶结构如海马介导。ALF 的出现说明记忆快速巩固失败,这可能是由于内侧颞叶的轻微损伤或异常电活动导致海马与皮质系统之间失联结造成的。相反,缓慢的记忆巩固过程依赖于一个稳定的颞叶新皮质环境,允许海马与皮质之间的反复连接和同步激活海马-新皮质。Audrain 和 McAndrews<sup>[12]</sup>及 Hoefijzers 等<sup>[13]</sup>用静息态 MRI 测定海马和其他脑区之间的相互联结,结果说明记忆的持久存在依赖海马与新皮质的相互作用。Atherton 等<sup>[14]</sup>测定 TEA 患者的短期和长期记忆发现,患者单词列表测试结果提示 ALF。对于 TEA 患者而言,随后遗忘的出现与编码的左侧海马的激活减少有关。

另一种理论是多条通道理论,提出内侧颞叶一直参与记忆的稳定和检索,每段记忆的重新激活都会在内侧颞叶和新皮质中产生一条新的轨迹<sup>[15]</sup>。当记忆未被重新激活,或这条轨迹被破坏时,则不能从内侧颞叶和新皮质轨道痕迹受益,就会产生遗忘。总体而言,记忆的破坏是因为结构损伤和/或癫痫电活动导致记忆巩固过程受损<sup>[11]</sup>。但是也有不一致的地方,如在非癫痫性疾病、认知功能下降中也有类似发现,这些疾病不存在结构损伤和/或癫痫电活动<sup>[16-17]</sup>,因此目前发生 ALF 的神经生物学基础仍不明确。

## 3 ALF 的影响因素

3.1 癫痫临床发作或亚临床发作的电活动<sup>[18]</sup> TEA 患者就诊时经常主诉“那段记忆像被抹掉一样”,但是经过抗癫痫治疗后记忆会得到提高。Blake 等<sup>[8]</sup>发现,长时记忆功能与癫痫发作频率无关。有学者通过瑞氏听觉性言语学习测验发现 TLE 术后患者存在明显的 ALF,30 min 的延迟回忆完全正常,但是1周后的延迟回忆则受损;频繁癫痫发作并不影响 ALF,而与患者的学习能力和短期延迟回忆表

现差有关<sup>[19]</sup>。但是,该研究并未排除亚临床癫痫发作,且未能区分是术前结构损伤还是手术损伤所致。Gascoigne 等<sup>[20]</sup>对 20 例遗传性全面性癫痫儿童随访了 2~3 年,用加利福尼亚言语学习测验测定 ALF。在随访期间,很多儿童的癫痫发作减少甚至完全缓解,但是 ALF 却没有改善,基线癫痫的严重程度、癫痫的早期发作和基线 ALF 的严重程度均是随访期预测 ALF 的指标。以上研究结果表明,癫痫发作似乎并不导致 ALF,相反,广泛性皮质损伤可能与 ALF 密切相关,因为这种损伤降低了长期记忆保存的能力。但是,目前仍缺少一项关键的测试以排除癫痫临床发作或亚临床发作电活动对 ALF 的影响。

3.2 大脑结构损伤或潜在的大脑损伤 左右大脑半球的致痫灶是否对 ALF 造成影响仍不明确,有报道认为病灶部位对 ALF 无影响<sup>[21]</sup>,也有学者采用言语记忆方法测试发现病灶位于左侧大脑半球而不是右侧对 ALF 有影响<sup>[8]</sup>。一项与 ALF 有关的研究表明,与健康对照组相比,确诊和疑似边缘性脑炎患者 30 min 自由回忆未受损而 1 周后复测受损(A)、记忆缺失超过绝对值(B)、记忆缺失百分比超过 1 个标准差(C)的发生率分别为 31%、42%、67%;病灶位于左侧大脑半球,言语记忆在 C 类患者中更常见,而 A 类患者抗体阴性的脑炎更常见, B 类患者海马硬化更少见<sup>[22]</sup>。与之不同的是,Polat 等<sup>[23]</sup>发现,与健康对照组和右侧海马切除组相比,左侧海马切除组 TLE 患者在超过 30 min 的回忆测试中,听觉性言语学习测验和逻辑记忆均下降。

3.3 抗癫痫药物 Jansari 等<sup>[24]</sup>在拉莫三嗪治疗前和治疗 6 个月后评定癫痫患者 ALF,发现治疗 6 个月后癫痫发作频率减少,但 ALF 仍持续存在。但 Savage 等<sup>[25]</sup>认为,TEA 患者患病 10 年后的 ALF 将逐渐减弱,且在使用抗癫痫药物控制后情景性自传体记忆有所恢复。

所有的抗癫痫药物均与患者的认知功能损害有关<sup>[26]</sup>,多种抗癫痫药物联合使用时,患者在逆行记忆回忆测试中的表现更差<sup>[27]</sup>。也有文献报道称无论一种抗癫痫药物单独使用或是多药联合,对记忆的长期保留并没有影响<sup>[28]</sup>。由此表明抗癫痫药物和 ALF 之间的关联仍不明确。

3.4 同时存在的心理问题 癫痫患者共患的焦虑和/或抑郁对其就业、社交生活、自尊和对未来的希望都有影响,因此患者就诊时普遍主诉的记忆问题暴露了其可能同时处于焦虑和/或抑郁状态<sup>[29]</sup>,因此在接诊癫痫患者时不仅要评估其主观记忆问题,还需

评估焦虑和/或抑郁状态。但是, 这些因素在ALF中是否起决定性作用仍不明确<sup>[1]</sup>。有学者用医院焦虑和抑郁量表调查发现, 癫痫患者同时存在的心理问题对其长期记忆并没有影响<sup>[30]</sup>。

#### 4 ALF在其他疾病中的研究

ALF是一种记忆巩固功能的破坏, 而不是学习能力的缺失, 通常被认为是TLE的特征<sup>[3]</sup>, 在特发性癫痫、脑外伤、主观认知功能下降、轻度认知功能下降和阿尔茨海默病中也有发生<sup>[19,20,31-32]</sup>。研究发现, 短暂性脑缺血发作或小卒中患者客观神经心理测验未发现执行功能异常, 但患者主诉的主观记忆下降可能也是由ALF导致<sup>[33]</sup>。

#### 5 ALF的评定方法

从理论上讲, 对ALF的研究可为探索健康人脑中长期记忆的成功保持过程提供新的神经心理学视角<sup>[34]</sup>。尽管学者们已经意识到ALF的重要性, 但是其评定方法仍没有达成一致。

Baddeley等<sup>[35]</sup>提出犯罪测试(口头测试)和四扇门测试(视觉测试)以评定ALF。犯罪测试主要记录4个相对温和的犯罪过程, 测试罪犯、罪行、受害人(年龄和性别)、国籍与犯罪地点5个要素, 共设80个问题, 分成4组, 每组20个问题, 每组测试是这4个犯罪过程的混合测试。受试者首先完成1组即时测试, 然后分别在1d、1周和1个月后再次对不同问题进行测试。四扇门测试包括4个有关门的场景, 每个场景包括5个特征: 门的特征、门的颜色、门周边的颜色、门上面有什么、门前面有什么, 共设80个问题。这种测试避免了同一种测试在不同的测试时间内被反复使用。

Hoefijzers等<sup>[13]</sup>对TEA患者使用可以控制的偶然事件记忆测试方法。在开始试验前, 测试者以对话方式向主诉有ALF的TEA患者和无主诉ALF的TEA对照受试者讲述一则详细、有趣的故事, 然后(预先告知)在30 min内和延迟1周后使用回忆和强制选择识别问题进行测试。在30 min内, TEA患者和对照组之间的回忆测试无明显差异; 但是1周后, TEA患者的回忆和识别测试都有损害。在这2个延迟时间间隔内, 患者的识别测试得分比回忆测试得分下降更多。因此, 他们认为这类方法可能对检测ALF较灵敏。

Helmstaedter等<sup>[22]</sup>检测了确诊和疑似边缘性脑炎合并局灶性癫痫患者的ALF, 并从3个方面比较ALF: (1) 30 min回忆未受损, 而1周回忆受损;

(2) 30 min到1周回忆下降的绝对值与健康对照组相比大于1个标准差; (3) 30 min到1周回忆下降的百分比与健康对照组相比大于1个标准差。总体而言, 在间隔时间内癫痫发作对ALF无影响, 且ALF与病因为边缘性脑炎的相关性更强, 提示临床上接诊晚发性局灶性癫痫患者, 如出现轻微的记忆受损应警惕边缘性脑炎的可能。

#### 6 结 语

ALF从发现至今尽管已经近30年, 但是对于其神经生理学机制、影响因素、理想的评定方法等仍不明确, 未来的ALF研究将永远受益于改进的、可比的方法, 我们也希望对ALF的研究更加深入, 使之遵循神经心理学的传统研究, 在科学上富有成果, 在临床上有用。

#### [参 考 文 献]

- [1] BUTLER C R, ZEMAN A Z. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 9): 2243-2263.
- [2] PIAZZINI A, CANEVINI M P, MAGGIORI G, CANGER R. The perception of memory failures in patients with epilepsy[J]. *Eur J Neurol*, 2001, 8: 613-620.
- [3] SAVAGE S A, BUTLER C R, HODGES J R, ZEMAN A Z. Transient epileptic amnesia over twenty years: long-term follow-up of a case series with three detailed reports[J]. *Seizure*, 2016, 43: 48-55.
- [4] LEMESLE B, PLANTON M, PAGÈS B, PARIENTE J. Accelerated long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy: one entity or two? [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(7/8): 498-505.
- [5] BUTLER C R, GRAHAM K S, HODGES J R, KAPUR N, WARDLAW J M, ZEMAN A Z. The syndrome of transient epileptic amnesia[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61: 587-598.
- [6] DE RENZI E, LUCHELLI F. Dense retrograde amnesia, intact learning capability and abnormal forgetting rate: a consolidation deficit? [J]. *Cortex*, 1993, 29: 449-466.
- [7] KAPUR N, SCHOLEY K, MOORE E, BARKER S, BRICE J, THOMPSON S, et al. Long-term retention deficits in two cases of disproportionate retrograde amnesia[J]. *J Cogn Neurosci*, 1996, 8: 416-434.
- [8] BLAKE R V, WROE S J, BREEN E K, MCCARTHY R A. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 3): 472-483.
- [9] BARTSCH T, BUTLER C. Transient amnesic syndromes[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9: 86-97.
- [10] SQUIRE L R, ALVAREZ P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective[J].

- Curr Opin Neurobiol, 1995, 5: 169-177.
- [11] MAYES A R, ISAAC C L, HOLDSTOCK J S, CARIGA P, GUMMER A, ROBERTS N. Long-term amnesia: a review and detailed illustrative case study[J]. Cortex, 2003, 39(4/5): 567-603.
  - [12] AUDRAIN S, MCANDREWS M P. Cognitive and functional correlates of accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy[J]. Cortex, 2019, 110: 101-114.
  - [13] HOEFEIJZERS S, ZEMAN A, DELLA SALA S, DEWAR M. Capturing real-life forgetting in transient epileptic amnesia via an incidental memory test[J]. Cortex, 2019, 110: 47-57.
  - [14] ATHERTON K E, FILIPPINI N, ZEMAN A Z J, NOBRE A C, BUTLER C R. Encoding-related brain activity and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia[J]. Cortex, 2019, 110: 127-140.
  - [15] NADEL L, MOSCOVITCH M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex[J]. Curr Opin Neurobiol, 1997, 7: 217-227.
  - [16] GEURTS S, VAN DER WERF S P, KESSELS R P. Accelerated forgetting? An evaluation on the use of long-term forgetting rates in patients with memory problems[J/OL]. Front Psychol, 2015, 6: 752. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00752.
  - [17] WESTON P S J, NICHOLAS J M, HENLEY S M D, LIANG Y, MACPHERSON K, DONNACHIE E, et al. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study[J]. Lancet Neurol, 2018, 17: 123-132.
  - [18] MAMENISKIENE R, JATUZIS D, KAUBRYS G, BUDRYS V. The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2006, 8: 278-288.
  - [19] VISSER M, FORN C, GÓMEZ-IBÁÑEZ A, ROSELL-NEGRE P, VILLANUEVA V, ÁVILA C. Accelerated long-term forgetting in resected and seizure-free temporal lobe epilepsy patients[J]. Cortex, 2019, 110: 80-91.
  - [20] GASCOIGNE M B, SMITH M L, BARTON B, WEBSTER R, GILL D, LAH S. Accelerated long-term forgetting and behavioural difficulties in children with epilepsy[J]. Cortex, 2019, 110: 92-100.
  - [21] MARTIN R C, LORING D W, MEADOR K J, LEE G P, THRASH N, ARENA J G. Impaired long-term retention despite normal verbal learning in patients with temporal lobe dysfunction[J]. Neuropsychology, 1991, 5: 3-12.
  - [22] HELMSTAEDTER C, WINTER B, MELZER N, LOHMANN H, WITT J A. Accelerated long-term forgetting in focal epilepsies with special consideration given to patients with diagnosed and suspected limbic encephalitis[J]. Cortex, 2019, 110: 58-68.
  - [23] POLAT B, YILMAZ N H, MANTAR N, CADIRCI F, SITRAVA S, OZMANSUR E N, et al. Accelerated long-term forgetting after amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy[J]. J Clin Neurosci, 2020, 72: 43-49.
  - [24] JANSARI A S, DAVIS K, MCGIBBON T, FIRMINGER S, KAPUR N. When "long-term memory" no longer means "forever": analysis of accelerated long-term forgetting in a patient with temporal lobe epilepsy[J]. Neuropsychologia, 2010, 48: 1707-1715.
  - [25] SAVAGE S, HOEFEIJZERS S, MILTON F, STREATFIELD C, DEWAR M, ZEMAN A. The evolution of accelerated long-term forgetting: evidence from the TIME study[J]. Cortex, 2019, 110: 16-36.
  - [26] HESSEN E, LOSSIUS M I, REINVANG I, GJERSTAD L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy[J]. Epilepsia, 2006, 47: 2038-2045.
  - [27] LAH S, LEE T, GRAYSON S, MILLER L. Effects of temporal lobe epilepsy on retrograde memory[J]. Epilepsia, 2006, 47: 615-625.
  - [28] FITZGERALD Z, MOHAMED A, RICCI M, THAYER Z, MILLER L. Accelerated long-term forgetting: a newly identified memory impairment in epilepsy[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20: 1486-1491.
  - [29] GAUFFIN H, FLENSNER G, LANDTBLOM A M. Living with epilepsy accompanied by cognitive difficulties: young adults' experiences[J]. Epilepsy Behav, 2011, 22: 750-758.
  - [30] BUTLER C R, ZEMAN A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2008, 4: 516-521.
  - [31] MUHLERT N, GRÜNEWALD R A, HUNKIN N M, REUBER M, HOWELL S, REYNDERS H, et al. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe but not idiopathic generalised epilepsy[J]. Neuropsychologia, 2011, 49: 2417-2426.
  - [32] LAH S, GOTT C, PARRY L, BLACK C, EPPS A, GASCOIGNE M. Selective, age-related autobiographical memory deficits in children with severe traumatic brain injury[J]. J Neuropsychol, 2019, 13: 253-271.
  - [33] GEURTS S, VAN DER WERF S P, KWA V I H, KESSELS R P C. Accelerated long-term forgetting after TIA or minor stroke: a more sensitive measure for detecting subtle memory dysfunction? [J]. Cortex, 2019, 110: 150-156.
  - [34] BUTLER C, GILBOA A, MILLER L. Accelerated long-term forgetting[J]. Cortex, 2019, 110: 1-4.
  - [35] BADDELEY A, ATKINSON A, KEMP S, ALLEN R. The problem of detecting long-term forgetting: evidence from the crimes test and the four doors test[J]. Cortex, 2019, 110: 69-79.