

心因性非癫痫性发作诊断与治疗进展

车向前 王刚 林国珍

【摘要】 心因性非癫痫性发作是常见的功能性神经系统疾病,具有复杂病因和临床特征。目前对其诊断主要基于病史和发作症状学,临床易漏诊或误诊,应注意与癫痫发作相鉴别,治疗目标是减少或完全消除发作。本文对心因性非癫痫性发作的临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗等最新进展进行综述,旨在提高临床识别率和治疗率,改善患者生活质量。

【关键词】 转换障碍; 神经症性障碍; 心理疗法; 综述

Progression on diagnosis and treatment of psychogenic nonepileptic seizure

CHE Xiang-qian¹, WANG Gang¹, LIN Guo-zhen²

¹Department of Neurology, ²Department of Clinical Psychiatry, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: LIN Guo-zhen (Email: lgz10354@rjh.com.cn)

【Abstract】 Psychogenic nonepileptic seizure (PNES) is a common functional neurological disorder with complex neuropsychiatric etiology and clinical characteristics. Its diagnosis is mainly based on medical history and symptomatology, which is easily to misdiagnosis in clinical practice. Pay attention to distinguish it from epilepsy, and reduce or completely eliminate seizures. This review introduces the latest advances from four aspects: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of PNES, to help clinicians diagnose and treat PNES effectively in clinical practice, improving patients' life quality.

【Key words】 Conversion disorder; Neurotic disorders; Psychotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81801045).

Conflicts of interest: none declared

心因性非癫痫性发作(PNES)是主观体验改变、不自主运动和自我控制能力下降的一种临床发作,类似癫痫发作、晕厥或其他阵发性疾病,但并非神经元过度同步化(如癫痫)或脑低灌注所引起,而是复杂神经精神功能障碍的结果。根据美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5),心因性非癫痫性发作被归为功能性神经系统疾病(FND);而根据国际疾病分类法-11(ICD-11)则归为分离性障碍(dissociative disorders)^[1-2]。流行病学调查显示,心因性非癫痫性发作的患病率为(2~33)/10万^[3],无论是发达国家还是发展中国家,癫痫门诊就诊的患

者中有5%~10%为心因性非癫痫性发作,特别是三级医院,这一比例可达20%~40%^[4]。心因性非癫痫性发作好发于女性,占60%~80%,而老年和智力障碍患者性别差异不明显,社会经济地位较低者更常见;高峰发病年龄为15~24岁和60岁以上,临床表现与发病年龄无明显关联性,各年龄阶段患者心理创伤暴露率均较高^[5];儿童患者的危险因素包括学业困难(46%)、家庭不睦(42%)、人际冲突(如被欺凌,25%),青少年患者通常与生活逆境、抑郁症相关,55岁以下成年女性既往可能有性虐待史,老年患者更有可能存在健康相关创伤经历^[6]。心因性非癫痫性发作的发病机制尚不明确,推测是由于个体经受的创伤导致心理压力超出应对能力所致。精神分析创始人弗洛伊德的潜意识冲突理论(unconscious conflict theory)认为,“本我”的许多冲动可以转化为躯体不适症状,并推测这一过程可能减少个体的焦虑并保护个体有意识的“自我”免受

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.05.010

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81801045)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(车向前、王刚),临床心理科(林国珍)

通讯作者:林国珍,Email:lgz10354@rjh.com.cn

痛苦的影响。尽管近年来心因性非癫痫性发作的诊断与治疗已取得显著进展^[7],但在临床实践中仍是具有挑战性的神经系统疾病之一,临床诊断率较低,病死率是普通人群的2.50倍,特别是30岁以下患者死亡风险是同龄人群的8倍^[8],近70%的患者接受治疗后仍无法控制发作。本文拟对心因性非癫痫性发作的临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗进展进行论述,以期提高临床识别率和治疗率,改善患者生活质量。

心因性非癫痫性发作前可有先兆症状[67.05% (173/258)],特别是女性患者更为常见,约占70%,包括头痛、头晕或眩晕、心悸、呼吸困难和肢体无力,甚至出现局灶性癫痫相关特征性先兆,如腹部不适(内侧颞叶癫痫)、听觉先兆(颞叶新皮质癫痫)、视物模糊(枕叶癫痫)等^[9]。但是上述症状与体征缺乏特异性,目前,已知至少有10种临床分类方法^[10]。2011年,Hubsch等^[11]总结52例心因性非癫痫性发作患者(145次发作)的临床特点,分为5种发作类型:(1)原始手势活动的肌张力障碍发作,占31.6%,发作持续时间约为5分钟,常伴肌张力障碍姿势并有强烈情绪内容(愤怒、恐惧)的运动行为。(2)保留对刺激反应能力的运动减少发作,占23.4%,发作持续时间不等,突发突止,对刺激有反应,可伴肢体或头部轻微运动。(3)假性晕厥,占16.9%,表现为发作性、短暂性意识丧失,可伴双侧震颤、肌阵挛。(4)过度运动延长性发作,占11.7%,发作持续时间超过5分钟,表现为躯干屈曲/伸展运动(角弓反张)或震颤,可伴感觉先兆、频繁过度通气。(5)轴性肌张力障碍过度发作,占16.4%,发作强烈且持续时间较长,通常伴有强直、发声或过度通气。2014年,Wadwekar等^[12]对54例患者发作特点进一步总结,并对Hubsch等的分类做出细微调整,在原有5种分类基础上增补了未分类发作,共6种类型,分别为原始手势活动的肌张力障碍发作、伴或不伴意识丧失的运动减少发作、伴或不伴过度通气的假性晕厥、伴过度通气的过度运动延长性发作、轴性肌张力障碍发作、未分类发作。2019年,Asadi-Pooya^[13]系统综述15篇文献计636例患者,将心因性非癫痫性发作分为3种类型:(1)运动性癫痫发作,包括强直、阵挛、肌张力障碍、局灶性或全面性运动、震颤、全身僵硬或头部摆动。(2)非运动性癫痫发作或自主神经性发作,表现为反应迟钝或主观症状,可有眼睑肌阵挛发作和远端肢体轻微震

颤。(3)混合性发作,包括其他形式的癫痫发作,需关注是否跌倒、意识丧失。2021年,Garg等^[14]分别采用上述临床分类方法对248例心因性非癫痫性发作患者计498次发作进行对比,发现Hubsch等的分类可对92.57%(461/498)的发作类型进行分类,Wadwekar等和Asadi-Pooya的分类则可以对所有发作类型进行分类。

心因性非癫痫性发作患者主诉症状时侧重描述自身情绪,而对发作细节的描述很少且十分模糊,发作形式多变,约有1/4患者主诉发作时间延长(数分钟或数小时)。视频脑电图(VEEG)是明确诊断的“金标准”^[14]。脑电监测显示,过度通气和间歇性光刺激可触发发作,语言暗示、太阳穴按摩或安慰剂注射也可诱发发作^[15],其中催眠暗示诱发发作的灵敏度为44%、特异度为95%^[16]。视频脑电图诊断心因性非癫痫性发作的原则为,至少2次脑电监测正常、每周至少2次发作、至少应用2种抗癫痫发作药物(ASM),其诊断的阳性预测值为85%^[17]。催乳素(PRL)是特异性较高的诊断标志物,为腺垂体分泌的多肽,下丘脑功能障碍可导致血清催乳素水平升高。研究显示,全面性强直-阵挛发作(GTCS)患者血清催乳素水平升高,具有较高的诊断特异性。以发作前6小时的血清催乳素水平作为基线,发作后10~20分钟催乳素水平升高区分伴意识障碍的全面性/局灶性发作与心因性非癫痫性发作的阳性预测值>93%(B级证据)^[18]。新近研究显示,发作后24小时内测定血清神经炎症相关蛋白如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-2(MCP-2)和肿瘤坏死因子受体-1(TNFR1)表达变化有助于区分心因性非癫痫性发作与癫痫发作,前者TRAIL和ICAM-1水平升高,而后者MCP-2和TNFR1水平升高^[19]。影像学检查可能存在脑软化灶或肿瘤等异常,但与心因性非癫痫性发作无关。fMRI研究已确定心因性非癫痫性发作的相关脑区,患者执行控制(额下回和顶叶皮质)、情绪(岛叶)和运动(中央前沟)脑区之间功能连接增强,特别是感觉运动网络、舌回、顶叶上回、壳核之间以及杏仁核与各脑区之间的功能连接更强^[20]。亦有研究显示,伴颅脑创伤的心因性非癫痫性发作患者左侧额下回和右侧小脑萎缩,左侧岛叶皮质沟回深度减少^[21]。尽管神经影像学特征不足以诊断心因性非癫痫性发作,但可为疾病的神经生物学基础研究提供依据,并构建神

表 1 心因性非癫痫性发作与癫痫发作的鉴别诊断^[24]**Table 1.** Clinical features associated with epileptic seizures and PNES^[24]

临床特征	心因性非癫痫性发作	癫痫发作
发作过程		
刻板性	缺乏一致性	存在一致性
睡眠中发作	少见	可见
假睡中发作	可见	少见
突发突止	可见,一般有消化过程	可见
发作时间	多变且更长	短暂
运动症状		
复杂运动	可见,如扭动、甩动	少见
不同步的身体运动	可见,如手臂交替阵挛	少见
不连续运动	可见	少见
骨盆前伸	可见	少见
身体长时间疲软	可见	少见
感觉和自主神经系统症状		
心率增快	不一定	发作期心率较基线增加 $\geq 30\%$ 可预测 97% 的癫痫发作
瞳孔变化	少见	常见瞳孔扩大
尿失禁	少见	更常见
伴随症状		
焦虑、呻吟、哭泣	更常见	少见
情绪化语言	包含更多的情绪,如悲伤或疼痛	单调、空洞的言语,如重复无意义的短语或声音
发作性口吃	更常见	少见
面部特征和损伤		
发作期闭眼	闭眼或强迫闭眼(对检查者撑开眼睑的抵抗力)	睁眼
发作期闭嘴	经常紧闭	强直阶段常呈张嘴状态
舌咬伤	舌尖、嘴唇或颊咬伤	舌侧面咬伤
发作后表现		
呼吸困难	少见	更常见
发作后头痛	少见	更常见
发作后疲劳	少见	更常见
可回忆发作期间事件	更常见	少见

神经网络模型的初始结构^[22]。SPECT 诊断心因性非癫痫性发作是新的研究领域,但 SPECT 检查费用昂贵且有放射性损伤,发作时 SPECT 通常无异常,近期有发作时顶叶皮质灌注减少的报道^[23]。心因性非癫痫性发作与癫痫发作的临床特征不同,临床上应注意对这两种发作类型的鉴别,以提高心因性非癫痫性发作的诊断准确性(表 1)^[24]。

心因性非癫痫性发作的治疗可分为 4 个阶段,即诊断沟通,评估诱发因素、促发因素和延续因素,心理教育,个体化精神/心理治疗,其目标是减少或完全消除发作并治疗显著影响生活质量的精神疾病。采取包括神经科、精神科和心理科在内的多学科

科诊疗模式(MDT)进行心理治疗,并由神经科医师从中协调,以增强患者对心理治疗和心理随访的依从性,否则患者可能因精神科或心理科参与治疗而感到被拒绝、抛弃或污名化^[25]。研究显示,仅有 50% 的功能性神经系统疾病患者愿意接受心理治疗。单纯心因性非癫痫性发作患者一经确诊应逐步停用抗癫痫发作药物,以避免停药诱发的癫痫发作;对于心因性非癫痫性发作合并癫痫发作的患者,应根据个体情况简化抗癫痫发作药物治疗方案,例如伴明显紧张、焦虑或抑郁的患者建议选择选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)如西酞普兰,此类药物不影响多巴胺能和去甲肾上腺素能通路,且与

其他药物相互作用较少,在此基础上以单药治疗为主;对于曾经历创伤性事件的患者,应侧重创伤修复治疗,如认知行为疗法(CBT)、眼动脱敏与再处理(EMDR)、催眠治疗;对于伴焦虑或抑郁的患者,建议予以SSRI、认知行为疗法^[26]。

综上所述,应首先识别心因性非癫痫性发作的临床特征;其次行脑电图检查,视频脑电图是诊断的“金标准”,如果临床发作前、发作时和发作后均无脑电图痫样放电,则支持心因性非癫痫性发作的诊断,但脑电图正常并不能排除癫痫发作,如单纯部分性发作和额叶癫痫发作的头皮脑电图也可以正常;最后,治疗目标是减少或完全消除心因性非癫痫性发作,提高患者生活质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Erro R, Brigo F, Trinka E, Turri G, Edwards MJ, Tinazzi M. Psychogenic nonepileptic seizures and movement disorders: a comparative review[J]. *Neurol Clin Pract*, 2016, 6:138-149.
- [2] Paola L, LaFrance WC Jr. Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES) classification: still "time for progress" [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021, 79:269-271.
- [3] Bermeo-Ovalle AC. Can treating patients with PNES lower the risk of sudden unexpected death[J]? *Epilepsy Curr*, 2021, 21:87-89.
- [4] Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 46:60-65.
- [5] Myers L, Trobliger R, Lancman M. Patients with late onset psychogenic non - epileptic seizures (PNES): how do they compare to those with younger onset[J]? *Seizure*, 2021, 88:153-157.
- [6] Myers L, Trobliger R, Bortnik K, Zeng R, Segal E, Lancman M. Dissociation and other clinical phenomena in youth with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) compared to youth with epilepsy[J]. *Seizure*, 2019, 70:49-55.
- [7] Li JP, Chen SD, Wang G. One hundred and fifty years of functional neurological disorder [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2023, 23:58-61.[李建平, 陈生弟, 王刚. 功能性神经系统疾病 150 年[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23:58-61.]
- [8] Nightscales R, McCartney L, Auvrez C, Tao G, Barnard S, Malpas CB, Perucca P, McIntosh A, Chen Z, Sivathamboo S, Ignatiadis S, Jones S, Adams S, Cook MJ, Kwan P, Velakoulis D, D'Souza W, Berkovic SF, O'Brien TJ. Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures[J]. *Neurology*, 2020, 95:e643-e652.
- [9] Asadi-Pooya AA, Bahrami Z. Auras in psychogenic nonepileptic seizures[J]. *Seizure*, 2019, 69:215-217.
- [10] De Paola L, LaFrance WC Jr. Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES) classification: still "time for progress" [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021, 79:269-271.
- [11] Hubsch C, Baumann C, Hingray C, Gospodaru N, Vignal JP, Vespignani H, Maillard L. Clinical classification of psychogenic non - epileptic seizures based on video - EEG analysis and automatic clustering [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:955-960.
- [12] Wadwekar V, Nair PP, Murgai A, Thirunavukkarasu S, Thazhath HK. Semiologic classification of psychogenic non epileptic seizures (PNES) based on video EEG analysis: do we need new classification systems[J]? *Seizure*, 2014, 23:222-226.
- [13] Asadi - Pooya AA. Semiological classification of psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review and a new proposal [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 100(Pa A):106412.
- [14] Garg D, Agarwal A, Malhotra V, Thacker AK, Singh AK, Singh MB, Srivastava AK. Classification and comparative analysis of psychogenic nonepileptic seizures (PNES) semiology based on video - electroencephalography (VEEG) [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 115:107697.
- [15] Gogia B, Rai PK, Matthys SA, Mong ER, Rodriguez R, Yassin A, Patel K, Patel C, Todd M. Use of noninvasive induction techniques in the diagnosis of PNES[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 99:106491.
- [16] Voon V, Brezing C, Gallea C, Ameli R, Roelofs K, LaFrance WC Jr, Hallett M. Emotional stimuli and motor conversion disorder[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 5):1526-1536.
- [17] LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 Suppl 1:53-67.
- [18] Gavvala JR, Schuele SU. New - onset seizure in adults and adolescents: a review[J]. *JAMA*, 2016, 316:2657-2668.
- [19] Gledhill JM, Brand EJ, Pollard JR, St Clair RD, Wallach TM, Crino PB. Association of epileptic and nonepileptic seizures and changes in circulating plasma proteins linked to neuroinflammation[J]. *Neurology*, 2021, 96:e1443-e1452.
- [20] Li R, Liu K, Ma XJ, Li ZQ, Duan XJ, An DM, Gong QY, Zhou D, Chen HF. Altered functional connectivity patterns of the insular subregions in psychogenic nonepileptic seizures [J]. *Brain Topogr*, 2015, 28:636-645.
- [21] Sharma AA, Goodman AM, Allendorfer JB, Philip NS, Correia S, LaFrance WC Jr, Szaflarski JP. Regional brain atrophy and aberrant cortical folding relate to anxiety and depression in patients with traumatic brain injury and psychogenic nonepileptic seizures[J]. *Epilepsia*, 2022, 63:222-236.
- [22] Szaflarski JP, LaFrance WC Jr. Psychogenic nonepileptic seizures (PNES) as a network disorder - evidence from neuroimaging of functional (psychogenic) neurological disorders [J]. *Epilepsy Curr*, 2018, 18:211-216.
- [23] Damián A, Legnani M, Rada D, Braga P, Scaramelli A, Ferrando R. SPECT activation patterns in psychogenic non - epileptic seizures in temporal lobe epilepsy patients [J]. *Seizure*, 2021, 90:110-116.
- [24] Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WC Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7:210-220.
- [25] Beimer NJ, LaFrance WC Jr. Evaluation and treatment of psychogenic nonepileptic seizures[J]. *Neurol Clin*, 2022, 40:799-820.
- [26] Lopez MR, LaFrance WC. Treatment of psychogenic nonepileptic seizures [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22:467-474.

(收稿日期:2023-03-14)

(本文编辑:彭一帆)