

额叶胶质瘤相关癫痫患者白质纤维网络改变研究

梁宇超 周椿尧 王磊

【摘要】 目的 探讨额叶胶质瘤相关癫痫(FGRE)患者白质纤维束网络变化特点。方法 前瞻性收集 2014 年 1 月至 2017 年 12 月共 13 例额叶胶质瘤相关癫痫患者和 13 例正常对照者,行 MRI 常规扫描和扩散张量成像(DTI),采用基于纤维束示踪的空间统计学方法(TBSS)观察全脑白质纤维束网络改变。结果 与正常对照组相比,FGRE 组患者全脑平均扩散率(MD)值显著升高,在 3 个区块 13 条白质纤维束中存在显著变化(FWE 校正,均 $P < 0.05$);部分各向异性(FA)值变化区域与 MD 值大致相同,但是差异未达到统计学意义(FWE 校正, $P > 0.05$)。结论 额叶胶质瘤相关癫痫的发生与肿瘤外区域特定白质纤维束网络改变相关。通过 DTI 参数和 TBSS 分析可初步揭示额叶胶质瘤相关癫痫患者早期白质纤维束网络的变化,尤其是 MD 值可以成为预测癫痫风险的影像学指标。

【关键词】 神经胶质瘤; 额叶; 癫痫; 弥散张量成像

Study on changes of white matter fiber tracts network in patients with frontal glioma-related epilepsy

LIANG Yu-chao, ZHOU Chun-yao, WANG Lei

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: WANG Lei (Email: wanglei_tiantan@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes of white matter fiber tracts network in patients with frontal glioma-related epilepsy (FGRE). **Methods** Thirteen FGRE patients and 13 normal subjects were collected prospectively from January 2014 to December 2017. After collecting the whole brain MRI data, and diffusion tensor imaging (DTI) the tract-based spatial statistics (TBSS) analysis technique was used to find out the characteristics of white matter fiber tracts network changes in the whole brain area of FGRE patients. **Results** Compared with the normal group, the mean diffusivity (MD) values had significant changes in 3 index, including 13 fiber bundles (FWE correction, $P < 0.05$, for all) in FGRE group. The area of fractional anisotropy (FA) change was roughly the same as MD, but the difference did not reach statistical significance (FWE correction, $P > 0.05$). **Conclusions** The occurrence of FGRE is associated with changes in specific white matter fiber bundles outside the tumor area. DTI data and TBSS analysis are helpful to reveal the early changes of white matter fiber tracts network in FGRE patients. The change of MD value of corresponding fiber bundle can also be used as an imaging index to predict the risk of preoperative seizure in patients with FGRE.

【Key words】 Glioma; Frontal lobe; Epilepsy; Diffusion tensor imaging

This study was supported by Capital's Special Funds for Health Improvement and Research (No. CFH2018-2-1072).

Conflicts of interest: none declared

胶质瘤相关癫痫(GRE)定义为继发于胶质瘤的症状性癫痫发作,是低级别胶质瘤患者最常见的首发症状,有 65%~90%的低级别胶质瘤患者以癫痫

发作为首发症状。胶质瘤相关癫痫的发生涉及多种因素,包括肿瘤恶性程度(WHO 分级)^[1]、特异性肿瘤部位^[2]、突变型异柠檬酸脱氢酶(IDH)分型^[3-4]等多项临床指标。普遍认为,癫痫是肿瘤对局部正常脑组织侵袭破坏以及全脑功能紊乱共同导致的^[5-6],其中癫痫网络是近年癫痫研究的热点。多项脑网络有研究证实,癫痫患者存在多个脑全局网络属性改变^[7-9],同时,胶质瘤相关癫痫患者存在相似的脑全

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.009

基金项目:首都卫生发展科研专项基金资助项目(项目编号:CFH2018-2-1072)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

通讯作者:王磊,Email:wanglei_tiantan@163.com

局或局部网络属性异常^[10-12],且功能网络改变多伴随相关结构网络的变化,表现为主要白质纤维束异常,不仅发生于致痫灶邻近部位,亦可发生于远隔部位^[13-14]。目前尚缺乏关于肿瘤相关癫痫患者脑白质结构的研究。

扩散张量成像(DTI)是观察分析脑白质结构的重要方法,经数学建模运算后衍生出4种图谱,即部分各向异性(FA)、平均扩散率(MD)、轴向扩散率(AD)、径向扩散率(RD),为胶质瘤影像学研究提供了新的信息和指标。研究显示,许多常规MRI未见异常的脑白质区域存在FA值、MD值等多项DTI参数变化^[15-16],多认为与肿瘤侵袭、发展相关^[17]。上述研究主要侧重于对某一条或多条白质纤维束通路FA值、MD值等进行分析,而缺少整体的、体素水平的数据检验。针对全脑白质纤维束的基于纤维束示踪的空间统计学方法(TBSS)可以在体素水平对全脑主要白质纤维束通路损害情况进行比较分析^[18],从而在传统白质纤维束分析方法的基础上提高DTI参数的精确性和可靠性。本研究结合MRI常规扫描与DTI序列,通过TBSS法观察额叶胶质瘤相关癫痫(FGRE)患者全脑白质纤维束变化,为探讨胶质瘤相关癫痫的发生与发展机制提供影像学依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)术前头部MRI显示单侧额叶占位性病变。(2)均经外科手术切除并经术后病理学检查证实为胶质瘤。(3)癫痫的诊断参照2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)标准。(4)至少出现过1次癫痫发作。(5)年龄 ≥ 18 岁。(6)本研究经首都医科大学附属北京天坛医院道德伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)年龄 < 18 岁。(2)术前已接受放射治疗和(或)药物化疗,或者肿瘤组织穿刺活检术。(3)头部MRI显示病变侵犯颞叶、岛叶,或累及对侧大脑半球,或生长过大致明显中线移位。

3. 一般资料 (1)额叶胶质瘤相关癫痫组(FGRE组):选择2014年1月至2017年12月在首都医科大学附属北京天坛医院神经外科住院治疗的额叶胶质瘤相关癫痫患者共计13例,男性6例,女性7例;年龄29~54岁,平均 (40.10 ± 2.31) 岁。根据术前MRI常规扫描和DTI序列,肿瘤位于右侧额叶6例,左侧额叶7例;肿瘤体积 $24.20 \sim 61.50 \text{ mm}^3$,平

均 $(43.13 \pm 3.32) \text{ mm}^3$ 。所有患者均接受开颅肿瘤切除手术,术后病理诊断为星形细胞瘤9例,少突胶质细胞瘤4例;WHO II级8例,WHO III级5例。其中1例出现肿瘤相关认知功能障碍,表现为定向力、记忆力障碍。(2)正常对照组:选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共13例,男性7例,女性6例;年龄24~57岁,平均 (41.12 ± 2.23) 岁。两组受试者性别(Fisher确切概率法: $P = 0.29$)和年龄($t = 0.52, P = 0.31$)差异无统计学意义,具有可比性。

二、研究方法

1. MRI检查 FGRE组患者于术前1周、正常对照组于体格检查时行头部MRI检查,采用德国Siemens公司生产的MAGNETOM Prisma/Trio 3.0T MRI扫描仪,梯度场强为1000 mT/T,扫描序列包括T₁-三维磁化准备快速梯度回波(T₁-3D-MPRAGE)、T₂WI、T₂-FLAIR成像和DTI序列,范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(1)T₁-3D-MPRAGE序列:重复时间(TR)2300 ms、回波时间(TE)2.30 ms、反转时间(TI)1000 ms,翻转角(FA)9°,扫描视野(FOV)240 mm × 240 mm,矩阵256 × 256,体素1 mm × 1 mm × 1 mm,层厚1.20 mm、层间距为零,共192层,扫描时间为160 s。(2)T₂WI:重复时间为5000 ms、回波时间为105 ms,翻转角150°,扫描视野240 mm × 240 mm,矩阵256 × 256,层厚3 mm、层间距1 mm,共33层,扫描时间140 s。(3)T₂-FLAIR成像:重复时间5000 ms、回波时间387 ms、反转时间1100 ms,翻转角150°,扫描视野230 mm × 230 mm,矩阵128 × 128,层厚为2.50 mm、层间距1 mm,共192层,扫描时间180 s。(4)DTI序列:重复时间6000 ms、回波时间103 ms、反转时间900 ms,翻转角为75°,扫描视野220 mm × 220 mm,矩阵256 × 256,体素2 mm × 2 mm × 2 mm,向30个方向扩散,b值为1000 s/mm²,层厚1 mm、层间距为零,共75层,扫描时间480 s。

2. 数据预处理 采用Matlab 2014a软件(美国MathWorks公司)和基于FSL软件包(<https://fsl.fmrib.ac.uk/fsl/fslwiki>)开发的PANDA软件包(<http://www.nitrc.org/projects/panda>)进行数据预处理。将DICOM格式的数据在基于Matlab软件的SPM开源软件包内转换为NII格式,并进行涡流效应校正,基于体素水平的多梯度场强平均值计算,基于体素水平的4种DTI参数计算,并最终生成FA值、MD值、AD值和RD值。将图像配准至标准化FA图模板,配准范围x轴为-90~90、y轴为-126~

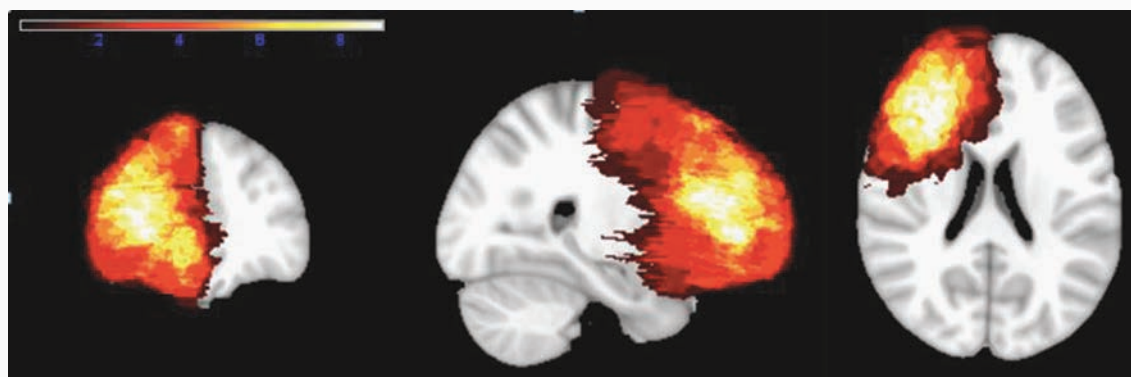


图1 FGRE组患者肿瘤相关兴趣区重叠后的累及区域

Figure 1 Involved area of tumor related ROIs in FGRE group after overlapped.

90°, z轴为-72~108,体素 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$,以半高全宽(FWHM)为4 mm进行高斯平滑。

3. 肿瘤相关兴趣区提取 采用MRICron软件(<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron>)将原始DICOM格式的数据转换为NIFTI格式。FGRE组在 T_2 WI图像上标出异常高信号区作为肿瘤相关兴趣区(ROI),对于位于左侧的肿瘤进行y轴翻转,使肿瘤相关兴趣区均位于右侧;再采用FSL软件包将肿瘤相关兴趣区图像配准至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)152标准模板;然后将FGRE组患者所有肿瘤相关兴趣区图像重叠在一起,在标准空间中描绘出所有病变累及范围;最后剔除所有病变累及区域,观察并分析剩余脑区白质纤维束的变化(图1)。

4. 基于TBSS法的白质纤维束分析 采用Pipeline系统工具箱自带的PANDA软件包对DTI数据进行预处理和分析。前期研究明确阐述了数据处理步骤和TBSS分析方法,实现了提取DTI数据的基本步骤,包括去头皮、校正涡流效应、平均多次采集,计算扩散张量和生成度量。进行TBSS分析前,所有左侧肿瘤图像的肿瘤掩模、标准化FA图像和标准化MD图像均在y轴中翻转,该步骤通过基于Matlab的体素轴对称变换算法实现。(1)FA值:参照文献[18]方法,将每例受试者的FA图像非线性配准至FSL软件自带的FMRIB_58_FA标准空间以获得配准后的FA图像,将所有受试者配准后的FA图像相加,取平均值,创建平均FA图模板并配准至MNI标准空间,生成平均FA图,同时调整FA骨架阈值(通常设定为0.20)以排除周围组织的干扰,再将每例受试者FA图投射至平均FA骨架图模板上,生

成个体化FA骨架图。采用FSL软件自带的Randomise软件包对FGRE组与正常对照组受试者白质纤维束FA骨架图进行置换检验,置换次数为5000,在无阈值簇增强(TFCE)水平行族错误率(FWE)校正,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。将上述比较结果叠加至ICBM-DTI-152白质纤维束图谱,定位异常的白质纤维束,并提取差异有统计学意义的体素个数。(2)MD值:采用FSL软件的tbss_non_FA命令将平均FA骨架图、个体化FA骨架图的FA值映射为相应的MD值,即获得MD骨架图,其统计分析方法同FA值。

5. 统计分析方法 采用Prism 7.0(GraphPad)统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用Fisher确切概率法。正态性检验行Kolmogorov-Smirnov检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的t检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

与正常对照组相比,FGRE组全脑平均MD值升高(FWE校正, $P < 0.05$),进一步分析MD值白质纤维束骨架的改变,MD值升高区块数量为3,包括区块1为额枕下束(右侧)、下纵束(右侧)、下纵束(左侧)、上纵束(右侧)、上纵束(左侧)、皮质脊髓束(右侧)、丘脑放射前(右侧)、胼胝体辐射线枕部、皮质脊髓束(左侧)、额枕下束(左侧)、钩状束(右侧);区块2为胼胝体辐射线额部、额枕下束(左侧)、丘脑放射前(左侧);区块3为胼胝体辐射线额部(图2,表1)。FGRE组与正常对照组受试者全脑平均FA值

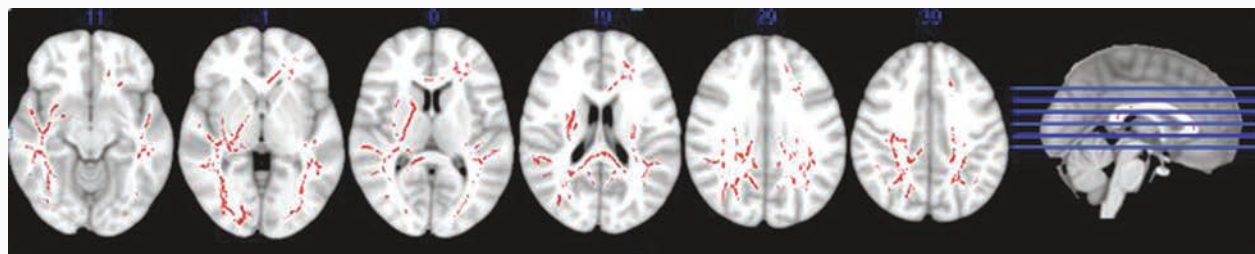


图2 DTI显示,FGRE组患者全脑平均MD值明显升高的白质纤维束
Figure 2 DTI showed white matter fiber tracts with significantly elevated mean MD value in FGRE group.

表1 FGRE组患者全脑平均MD值升高的白质纤维束*
Table 1. White matter fiber tracts with elevated mean MD of the whole brain in FGRE group*

区块	白质纤维束	体素数	区块	白质纤维束	体素数	
1	额枕下束(右侧)	750	2	皮质脊髓束(左侧)	197	
	下纵束(右侧)	642		额枕下束(左侧)	103	
	下纵束(左侧)	565		钩状束(右侧)	63	
	上纵束(右侧)	489		胼胝体辐射线额部	234	
	上纵束(左侧)	461		额枕下束(左侧)	139	
	皮质脊髓束(右侧)	387		丘脑辐射前(左侧)	128	
	丘脑辐射前(右侧)	223		3	胼胝体辐射线额部	350
	胼胝体辐射线枕部	212				

*FWE correction, $P < 0.05$; FWE 校正, $P < 0.05$

也存在类似变化,但在TFCE水平上经统计学检验后差异无统计学意义(FWE校正, $P > 0.05$)。

讨 论

本研究采用DTI技术绘制出额叶胶质瘤相关癫痫患者的肿瘤外区域白质纤维束结构图,结果显示,额叶胶质瘤患者肿瘤外区域有3个区块、13条白质纤维束的纤维骨架改变,且主要表现为MD值改变。

既往关于癫痫患者的DTI研究显示,MD值是较为精准的定量分析指标。颞叶癫痫患者MD值随白质纤维束与颞叶之间距离的增加而降低,表明这些改变对癫痫发作点的定位作用^[19]。而在之前的DTI在颞叶癫痫的研究中,MD值的改变更接近于脑电图上痫样放电的定位^[20]。与FA值相比,MD值是更准确定位癫痫发作侧别的影像学标志物^[21]。丘脑在颞叶癫痫中发挥重要作用,DTI研究显示,颞叶癫痫患者丘脑MD值有所变化,FA值则无明显变化^[22];而对于难治性颞叶癫痫患者,颞叶和致痫灶外均有FA值的改变,推测MD值有可能是预测潜在致痫灶的特异性影像学指标^[23]。晚近一项关于颞叶癫痫

患者术前DTI白质纤维束分析的研究显示,MD值可以更好地反映白质纤维束情况,并与术后预后相关。因此认为,MD值可以更准确地描述癫痫相关白质纤维束异常,与本研究结果相一致。

本研究结果显示,在肿瘤区域外,区块1的额枕下束(右侧)、下纵束(右侧)、下纵束(左侧)、上纵束(右侧)、上纵束(左侧)、皮质脊髓束(右侧)、丘脑放射前(右侧)、胼胝体辐射线枕部、皮质脊髓束(左侧)、额枕下束(左侧)、钩状束(右侧),区块2的胼胝体辐射线额部、额枕下束(左侧)、丘脑辐射前(左侧),以及区块3的胼胝体辐射线额部,MD值均升高。目前观点认为,白质纤维束MD值升高提示鞘磷脂层破坏或轴突密度减少^[24-25],白质骨架的这种损伤在癫痫的发生机制中发挥重要作用^[26-29],因此认为,额叶病变导致的癫痫可能与上述白质纤维束损伤有关。研究显示,MD值升高是由于数目减少、体积减小以及白质细胞外空间代偿性增加^[30],因此认为,额叶胶质瘤术前TBSS分析显示上述白质纤维束受累时,癫痫风险较高。

综上所述,DTI参数以及TBSS分析有助于监测额叶胶质瘤相关癫痫进展并探讨其发病机制,各项扩散张量指标均表现出不同的临床适用性,有助于揭示胶质瘤相关癫痫患者早期白质纤维束网络改变,尤其是MD值,可以作为预测癫痫风险的影像学指标。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas[J]. J Neurosurg, 2008, 108:227-235.
- [2] Wang Y, Qian T, You G, Peng X, Chen C, You Y, Yao K, Wu C, Ma J, Sha Z, Wang S, Jiang T. Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-

- based lesion-symptom mapping[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17:282-288.
- [3] Li Y, Shan X, Wu Z, Wang Y, Ling M, Fan X. IDH1 mutation is associated with a higher preoperative seizure incidence in low-grade glioma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Seizure*, 2018, 55:76-82.
- [4] Neal A, Kwan P, O'Brien TJ, Buckland ME, Gonzales M, Morokoff A. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78:30-36.
- [5] Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, Mandonnet E, Dezamis E, Psimaras D, Guyotat J, Peruzzi P, Page P, Gal B, Párraga E, Baron MH, Vlaicu M, Guillemin R, Devaux B, Duffau H, Taillandier L, Capelle L, Huberfeld G. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 2):449-462.
- [6] Prakash O, Lukiw WJ, Peruzzi F, Reiss K, Musto AE. Gliomas and seizures[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79:622-626.
- [7] Trimmel K, van Graan AL, Caciagli L, Haag A, Koepp MJ, Thompson PJ, Duncan JS. Left temporal lobe language network connectivity in temporal lobe epilepsy[J]. *Brain*, 2018, 141:2406-2418.
- [8] Burianová H, Faizo NL, Gray M, Hocking J, Galloway G, Reutens D. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 137:45-52.
- [9] Rosch R, Baldeweg T, Moeller F, Baier G. Network dynamics in the healthy and epileptic developing brain[J]. *Netw Neurosci*, 2018, 2:41-59.
- [10] Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Wakabayashi T. Use of network analysis to establish neurosurgical parameters in gliomas and epilepsy[J]. *Neurol Med Chirurg*, 2016, 56:158-169.
- [11] van Dellen E, Douw L, Hillebrand A, Ris - Hilgersom IH, Schoonheim MM, Baayen JC, De Witt Hamer PC, Velis DN, Klein M, Heimans JJ, Stam CJ, Reijneveld JC. MEG network differences between low - and high - grade glioma related to epilepsy and cognition[J]. *PLoS One*, 2012, 7:E50122.
- [12] van Dellen E, Douw L, Hillebrand A, de Witt Hamer PC, Baayen JC, Heimans JJ, Reijneveld JC, Stam CJ. Epilepsy surgery outcome and functional network alterations in longitudinal MEG: a minimum spanning tree analysis[J]. *Neuroimage*, 2014, 86:354-363.
- [13] Schoene-Bake JC, Faber J, Trautner P, Kaaden S, Tittgemeyer M, Elger CE, Weber B. Widespread affections of large fiber tracts in postoperative temporal lobe epilepsy[J]. *Neurol Image*, 2009, 46:569-576.
- [14] Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, Möddel G, Mohammadi S, Deppe K, Schiffbauer H, Kugel H, Keller SS, Ringelstein EB, Knecht S. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Neurology*, 2008, 71:1981-1985.
- [15] Kallenberg K, Goldmann T, Menke J, Strik H, Bock HC, Stockhammer F, Buhk JH, Frahm J, Dechent P, Knauth M. Glioma infiltration of the corpus callosum: early signs detected by DTI[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112:217-222.
- [16] Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, Choc M, Horemuzová J, Ferdová E, Kreuzberg B. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors[J]. *Europ J Radiol*, 2010, 74:428-436.
- [17] Gimenez U, Perles-Barbacaru AT, Millet A, Appaix F, El-Atifi M, Pernet-Gallay K, van der Sanden B, Berger F, Lahrech H. Microscopic DTI accurately identifies early glioma cell migration: correlation with multimodal imaging in a new glioma stem cell model[J]. *NMR Biomed*, 2016, 29:1553-1562.
- [18] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract - based spatial statistics: voxelwise analysis of multi - subject diffusion data[J]. *Neurol Image*, 2006, 31:1487-1505.
- [19] Concha L, Kim H, Bernasconi A, Bernhardt BC, Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 79:455-462.
- [20] Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 3):627-636.
- [21] Khan AR, Goubran M, de Ribaupierre S, Hammond RR, Burneo JG, Parent AG, Peters TM. Quantitative relaxometry and diffusion MRI for lateralization in MTS and non - MTS temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108:506-516.
- [22] Kim CH, Koo BB, Chung CK, Lee JM, Kim JS, Lee SK. Thalamic changes in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis: a diffusion tensor imaging study[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 90:21-27.
- [23] Keller SS, Glenn GR, Weber B, Kreilkamp BA, Jensen JH, Helpert JA, Wagner J, Barker GJ, Richardson MP, Bonilha L. Preoperative automated fibre quantification predicts postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy[J]. *Brain*, 2017, 140:68-82.
- [24] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review[J]. *NMR Biomed*, 2002, 15:435-455.
- [25] Gong J, Chang X, Jiang S, Klugah-Brown B, Tan S, Yao D, Luo C. Microstructural alterations of white matter in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 135:1-8.
- [26] von Podewils F, Runge U, Krüger S, Geithner J, Wang ZI, Khaw AV, Angermaier A, Gaida B, Domin M, Kessler C, Langner S. Diffusion tensor imaging abnormalities in photosensitive juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22:1192-1200.
- [27] Focke NK, Diederich C, Helms G, Nitsche MA, Lerche H, Paulus W. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion - tensor imaging alterations[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35:3332-3342.
- [28] Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR, Barker GJ, Thompson P, Kumari V, Stretton J, Duncan JS, Richardson MP, Koepp MJ. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link[J]. *Neurology*, 2012, 78:1555-1559.
- [29] Kim JB, Suh SI, Seo WK, Oh K, Koh SB, Kim JH. Altered thalamocortical functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55:592-600.
- [30] Kim SH, Lim SC, Kim W, Kwon OH, Jeon S, Lee JM, Shon YM. Extrafrontal structural changes in juvenile myoclonic epilepsy: a topographic analysis of combined structural and microstructural brain imaging[J]. *Seizure*, 2015, 30:124-131.

(收稿日期:2019-11-12)