

儿童期失神癫痫静息态脑网络改变的脑电图联合功能磁共振成像研究

郑玲 张志强 王正阁 王茂雪 袁翠平 沈连芳 陈光辉 杨昉 谭启富 焦青 卢光明

【摘要】 目的 采用静息态功能磁共振(fMRI)脑网络分析技术对儿童失神发作时静息态脑网络的改变进行观察,旨在发现癫痫发作时患儿认知功能受损情况。方法 根据病例选择标准,共纳入 12 例诊断明确的失神发作患儿,采用同步脑电图-fMRI 技术采集 17 对弥漫性棘慢波综合发放和无发放状态下 fMRI 数据;以独立成分分析法分别观察丘脑、默认网络、背侧注意网络、中央执行网络和感知觉网络等 7 个静息态脑网络在不同状态下的表现情况。结果 配对 *t* 检验及相关分析结果提示,在弥漫性棘慢波综合发放状态下丘脑表现为脑电活动同步性增强,且其强度与弥漫性棘慢波综合发放持续时间呈正相关($r = 0.890, P = 0.000$);默认网络($r = -0.706, P = 0.000$)、背侧注意网络($r = -0.829, P = 0.000$)、中央执行网络($r = -0.905, P = 0.000$)等负责高级认知功能处理的静息态脑网络则表现为脑电活动同步性降低,并与弥漫性棘慢波综合发放持续时间呈负相关。而低级的感知觉网络的改变与弥漫性棘慢波综合发放无显著相关关系($P > 0.05$)。结论 本研究首次验证丘脑可能与儿童期失神癫痫弥漫性棘慢波综合发放有关,并首次提出,除默认网络功能外,儿童失神发作还可表现为注意力及执行控制能力等高级认知功能受损,而低级感知觉功能虽可能受累但不明显。这一发现有益于对儿童失神发作时意识受损的病理生理学机制的理解。

【关键词】 癫痫,失神性; 脑电描记术; 磁共振成像; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.011

EEG-fMRI study of resting-state networks in childhood absence epilepsy

ZHENG Ling¹, ZHANG Zhi-qiang¹, WANG Zheng-ge¹, WANG Mao-xue¹, YUAN Cui-ping¹, SHEN Lian-fang¹, CHEN Guang-hui², YANG Fang², TAN Qi-fu³, JIAO Qing¹, LU Guang-ming¹

¹Department of Medical Imaging, ²Department of Neurology, ³Department of Neurosurgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHANG Zhi-qiang (Email: zhangzq2001@126.com)

【Abstract】 **Objective** To observe the alterations of resting-state brain functional networks in childhood absence epilepsy (CAE) using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) analysis, and to explore the cognitive disorders of children in epileptic seizures. **Methods** According to case selection criteria, 12 children with absence seizure were selected, from whom 17 fMRI data with generalized slow-wave discharges (GSWD) and the matched data without discharges were collected by using electroencephalogram (EEG) - fMRI synchronization. Independent component analysis was used to investigate the alterations in different states of 7 resting-state networks including the thalamus, default-mode network, dorsal attention network, central execution network and perceptive networks. **Results** Paired *t*-test and correlation analysis were used for statistical analysis. The thalamus showed increased coherence of brain activity in GSWD state, and the increased coherence was positively correlated with the durations of GSWD ($r = 0.890, P = 0.000$). The default-mode network ($r = -0.706, P = 0.000$), dorsal attention network ($r = -0.829, P = 0.000$) and central execution network ($r = -0.905, P = 0.000$), which dealt with high-grade cognitive functions, showed decreased coherence, and the brain activity coherence in these networks were negatively correlated with GSWD durations. However, none of low-grade perceptive networks was found to have significant alteration in GSWD state. **Conclusion** The increased coherence of brain activity in the thalamus may be associated with the generation of GSWD in childhood absence epilepsy. Besides the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:30971019);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:30800264)

作者单位:210002 南京军区南京总医院医学影像科(郑玲、张

志强、王正阁、王茂雪、袁翠平、沈连芳、焦青、卢光明),神经内科(陈
光辉、杨昉),神经外科(谭启富)

通讯作者:张志强(Email:zhangzq2001@126.com)

default brain function, the processes of attention and cognitive execution may also be impaired in childhood absence epilepsy, while low-grade perceptive functions may not be greatly impacted. This study may contribute to the understanding of pathophysiological mechanism of impaired consciousness in childhood absence epilepsy.

【Key words】 Epilepsy, absence; Electroencephalography; Magnetic resonance imaging; Child

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No. 30971019); National Natural Science Foundation of China (No. 30800264)

失神发作(AS)是儿童最常见的原发性全面性发作类型,其临床特征表现为无抽搐性意识受损发作及正常脑电图背景下 3~5 Hz 的弥漫性棘慢波综合(GSWD)发放。失神发作时,患儿主要表现为醒觉、注意力等意识水平损害;而其他认知损害情况目前尚不清楚^[1-2]。失神发作患儿的无抽搐发作症状为 MRI 的应用研究带来了良好的机会^[3]。当前的血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI)可以对癫痫患者的脑功能受损情况进行无创、客观的高分辨力评价。尤其是近年开展的静息态功能磁共振成像(fMRI)脑网络分析技术,在无需特定任务执行或刺激的环境下即可对大脑的高级认知功能(如自我注意、控制)及低级感知觉进行评价^[4],该项技术业已成为一种良好的诊断工具用于癫痫的临床应用研究^[5]。本文则主要采用静息态 fMRI 技术,对患儿失神发作时的认知损害情况进行评价。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)临床诊断符合 1998 年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的失神发作标准,主要为不伴抽搐的短暂性意识障碍。(2)脑电图检查呈典型的正常背景下双侧弥漫性棘慢波综合发放的脑电活动。(3)不伴其他癫痫发作类型,如肌阵挛、强直-阵挛发作或部分性发作。(4)MRI 结构成像正常。(5)患者或患儿监护人知情并签署知情同意书。本研究得到南京军区南京总医院医学伦理委员会批准。

2. 一般资料 选择 2009 年 5 月-2011 年 10 月在南京军区南京总医院神经内科门诊就诊并明确诊断为失神发作的癫痫患儿共 12 例,其中男性 4 例,女性 8 例;年龄 5~18 岁,平均 9 岁;病程 1~10 年,平均 3.40 年;发作频率为每日数次至数十次。

二、研究方法

1. 数据采集 所有患儿均接受与脑电图同步的 MRI 检查。(1)脑电图检查:脑电图扫描仪为德国慕尼黑 Brain Product 公司生产的 Ag/AgCl 电极的 MRI

兼容 32 导联设备,放大盒置于 MRI 扫描仪内,数据通过光导纤维传至操作室计算机,以沙袋固定导线。Fz 电极作为参考电极,心电电极置于胸背部,采集频率为 5000 Hz。(2)MRI 扫描:患儿经安慰及训练后仰卧于 MRI 扫描床,呈清醒、安静状态,其父母于 MRI 扫描间内以协助监测患儿状况。MRI 扫描设备为德国 Siemens 公司生产的 Trio 3.0T 高场强超导 MRI 扫描仪,经 T₂*WI 单次激发回波平面成像(EPI)采集 BOLD-fMRI 数据,重复时间(TR)2000 ms,回波时间(TE)40 ms,翻转角(FA)80°,矩阵 64×64,扫描视野 24 cm×24 cm,层厚和层间距分别为 4.00 mm 和 0.40 mm。每次采集 500 个时间点,每例患者采集 2 次,共 2000 s。同时进行用于临床放射诊断的 T₁WI 及 T₂WI 结构像序列。通过 MRI 扫描仪与脑电图之间的同步导联线进行数据同步处理,仅在 BOLD-fMRI 序列扫描时进行脑电图数据采集。

2. 数据处理与分析 (1)数据处理:采用德国 Brain Product 公司提供的 Brain Vision Analyzer 2.0 软件进行脑电图数据处理,剔除 MRI 及心电伪影,由一名具有丰富临床经验的脑电图室技师阅片,标记弥漫性棘慢波综合发放导联、波形及起止时间等。采用 SPM8 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)对 BOLD-fMRI 数据进行空间预处理,经层间时间校正、头动校正后将第一个采集时间点的数据配准至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)305 标准坐标空间,再采样成 3 mm×3 mm×3 mm,最终采样全宽、半高均为 8 mm 各向同性的高斯核进行平滑。为了获得更为丰富的数据用于研究弥漫性棘慢波综合发放对大脑功能的影响,首先剔除一例无该波形的患儿数据,然后再将每段 500 个时间点的数据分为两段,每例患儿采集包含 4 段 250 个时间点的 fMRI 数据。同时,剔除头动过大(平动 > 1 mm、转动 > 1°)的数据段,经匹配后 11 例患儿共计获得 17 段包含弥漫性棘慢波综合发放的 fMRI 数据段,以及患儿脑内与之相匹配的无发放的 fMRI 数据段(每例患儿、每段弥漫性棘慢波综合发放的 fMRI 数据保

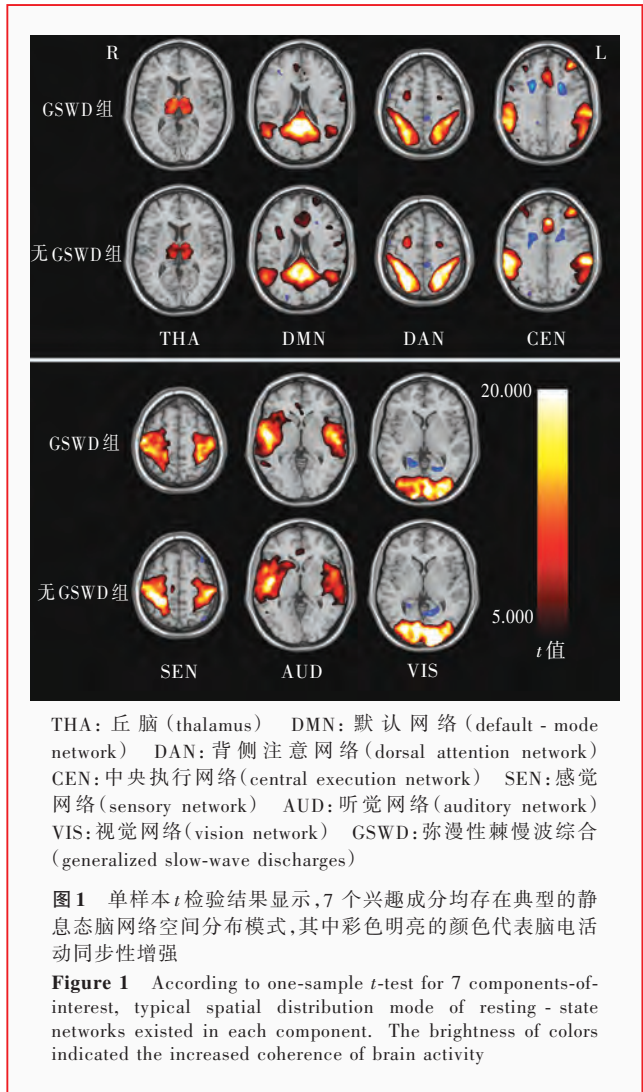
证有一段无发放数据相匹配),共两个亚组的数据。截取数据时,需保证在无发放数据段前 18 s 内无弥漫性棘慢波综合出现,而且每段数据中最短的癫痫放电发放时间 > 6 s。(2)数据分析:采用独立成分分析(ICA)的 fMRI 方法对静息态脑网络进行分析。通过 GIFT 软件 (<http://icatb.sourceforge.net/>),同时依据最小描述长度标准选择 38 个独立成分进行组间独立成分分析,剔除时间序列 > 0.10 Hz 的成分,根据标准空间模板相关方法^[6]共选取 7 个兴趣成分,其中 3 个高级认知功能网络包括前、后默认网络,背侧注意网络和中央执行网络;3 个低级感知觉网络分别为感觉、视觉和听觉网络;此外还有丘脑成分。提取每段数据的 7 个兴趣成分,两种状态(即弥漫性棘慢波综合发放和无发放)间同一空间成分的比较采用单样本 *t* 检验,选择代表静息态脑网络的空间成分再行配对 *t* 检验,比较弥漫性棘慢波综合发放状态与无发放状态各成分间的变化,以两组数据的单样本 *t* 检验结果作为遮盖模板,对配对 *t* 检验结果加以限制。根据配对 *t* 检验结果,对每一成分提取弥漫性棘慢波综合发放和无发放状态或两种状态差异的脑区内的功能连接值(*Z* 值),与弥漫性棘慢波综合发放持续时间进行相关分析(Pearson 相关),多重校验后以 $P \leq 0.05$ 为门限。

结 果

单样本 *t* 检验($P \leq 0.05$, FWE 校正)结果显示,在弥漫性棘慢波综合发放与无发放状态下,所选择的 7 个兴趣成分分别对应丘脑、默认网络、背侧注意网络、中央执行网络、感觉网络、听觉网络及视觉网络,每一成分均可见典型的静息态脑网络空间形态(图 1)。

进一步配对 *t* 检验可见在弥漫性棘慢波综合发放状态下脑网络空间改变形式(表 1,图 2),与无发放状态相比,发放状态下共有 5 个独立成分发生改变,主要表现为丘脑网络脑电活动同步性增强;3 个高级认知功能网络即默认网络、背侧注意网络和中央执行网络脑电活动均同步性降低;而在 3 个低级感知觉网络成分中,除了听觉网络呈现以不典型的同步性脑电活动增强为主的改变外,感觉网络和视觉网络成分无明显改变($P \leq 0.05$, FDR 校正)。

相关分析结果显示,丘脑脑电活动同步性与弥漫性棘慢波综合发放持续时间呈正相关($r = 0.890$,



$P = 0.000$),而默认网络($r = -0.706, P = 0.000$)、背侧注意网络($r = -0.829, P = 0.000$)及中央执行网络($r = -0.905, P = 0.000$)脑电活动降低程度与弥漫性棘慢波综合发放持续时间呈负相关。

讨 论

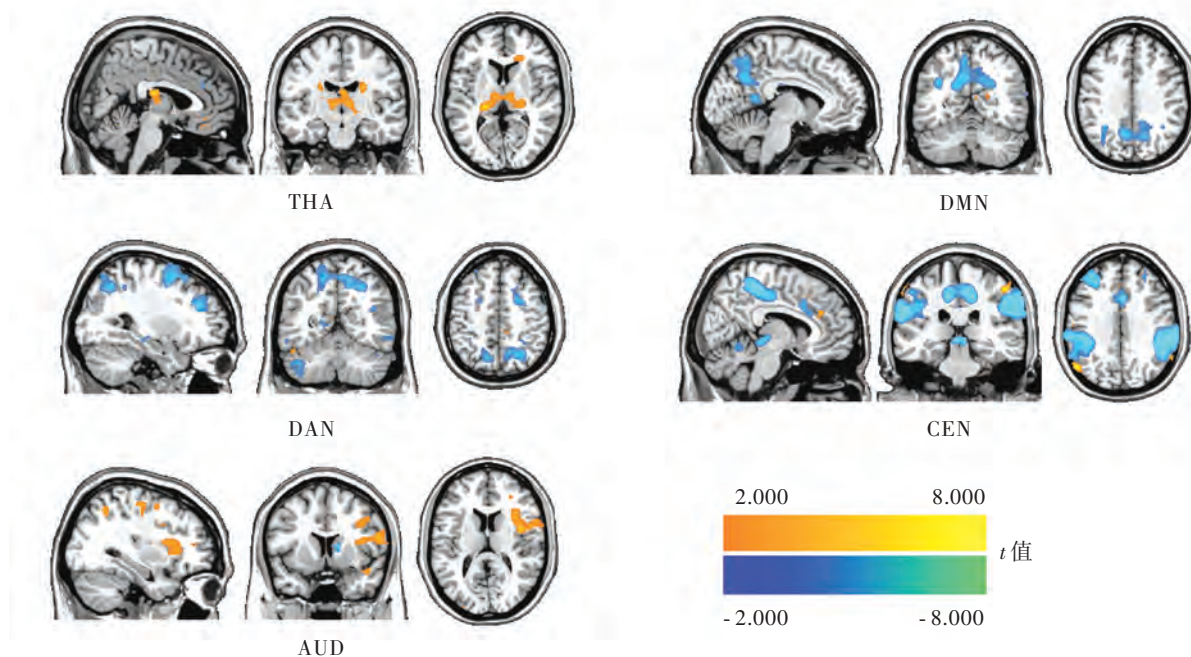
静息态 fMRI 脑网络分析技术是基于大脑即使在无任务执行和无刺激的状态下,亦可表现出内在的振荡活动的生理学机制。fMRI 可以记录 0.01 ~ 0.08 Hz 的低频振荡脑组织活动,而且不同脑区的内在低频振荡活动表现呈一定同步性,组成不同的静息态脑网络,其空间分布模式与任务态激活的结果保持一致;故认为静息态脑活动可以预测且能反映任务态脑认知功能的执行情况^[7]。研究显示,大脑至少有以下 6 种静息态脑网络,其中默认网络负责自我参考、监测环境及情节记忆等功能;背侧注意

表 1 弥漫性棘慢波综合发放与无发放状态下各静息态脑网络的配对 *t* 检验结果

Table 1. Paired *t*-test of each resting-state network between GSWD state and non-GSWD state

脑网络	脑区	极值点 MNI 坐标 (mm)			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	脑网络	脑区	极值点 MNI 坐标 (mm)			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		x	y	z					x	y	z		
丘脑	左侧丘脑	-9	-15	3	5.090	0.000	中央执行网络	右额眼区	18	3	57	-5.620	0.000
	右侧丘脑	12	-18	6	4.990	0.000		左顶下叶	-51	-42	42	-6.320	0.000
默认网络	后扣带回	-9	-60	33	-4.270	0.000	右顶下叶	57	-36	30	-7.990	0.000	
	内侧前额叶	-15	51	0	-3.530	0.000	旁中央叶	3	-42	57	-4.110	0.000	
	左角回	-51	56	33	-3.070	0.000	背侧前扣带回	3	18	30	-4.250	0.000	
	右角回	60	-57	25	-3.340	0.000	左外侧额叶	-42	36	15	-5.890	0.000	
	背侧注意网络	左顶下小叶	-12	-66	54	-4.420	0.000	右外侧额叶	51	45	15	-4.760	0.000
背侧注意网络	右顶下小叶	30	-69	57	-4.090	0.000	听觉网络	左颞上回	-54	-12	-9	6.110	0.000
	左额眼区	-24	3	54	-4.430	0.000	右颞上回	-54	-12	-9	3.230	0.000	

注: MNI, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所



THA: 丘脑(thalamus) DMN: 默认网络(default-mode network) DAN: 背侧注意网络(dorsal attention network)
CEN: 中央执行网络(central execution network) AUD: 听觉网络(auditory network)

图 2 弥漫性棘慢波综合发放和无发放状态下 7 个兴趣成分的配对 *t* 检验结果显示, 丘脑于发放状态时呈明显的脑电活动同步性增强(暖色), 听觉网络呈不典型脑电活动同步性增强, 而默认网络、背侧注意网络和中央执行网络脑电活动则同步性降低(冷色), 其他感知觉网络无明显改变

Figure 2 Based on paired *t*-test of each resting-state network between GSWD state and non-GSWD state, the thalamus showed obvious increased coherence of brain activity in GSWD state (warm color); auditory network showed atypical increased brain activity coherence; default-mode network, dorsal attention network and central execution network showed decreased coherence (cool color); other perceptive networks showed little alteration

网络负责自上而下的注意功能; 中央执行网络承担高级的需要注意参与的认知任务执行控制; 3 个感知觉网络则负责相应的感觉、视觉与听觉处理^[8]。

独立成分分析是一种数据驱动方法, 可以在无需先验理论假设的情况下将大脑静息态的内生活

动分解为若干个独立成分, 每项生理成分存在同步活动的脑网络, 如上述静息态脑网络^[9]。此外, 独立成分分析还可根据受试者的具体情况, 分别提取丘脑、基底节区等其他成分的脑电活动^[10]。目前独立成分分析已作为一种良好的研究方法应用于脑疾

病包括癫痫的 fMRI 研究^[11]。本研究采用独立成分分析方法对失神发作患儿的静息态脑网络改变进行观察,结果显示:与无发放状态相比,在弥漫性棘慢波综合发放状态下丘脑表现为脑电活动同步性增强,而且,这种同步性增强的脑组织活动与弥漫性棘慢波综合发放持续的时间呈正相关关系。此与采用传统的广义线性模型 fMRI 研究结果一致,即丘脑与弥漫性棘慢波综合脑电活动异常发放关系密切,这可能是失神发作产生的起源灶^[12-13]。此外,丘脑与弥漫性棘慢波综合发放持续时间呈负相关的默认网络脑电活动同步性下降,表明默认网络负责自我参考、环境监测、警觉等与意识程度相关的认知功能下降。失神发作与弥漫性棘慢波综合发放相关的默认网络脑区负激活也是传统广义线性模型 fMRI 最典型的表现,可能反映了与意识相关的脑高级认知功能的损害^[14],本研究通过独立成分分析方法得到与之相一致的结果。与此同时,在本研究中首次发现负责自上而下注意功能的背侧注意网络和负责执行控制的中央执行网络也表现为与弥漫性棘慢波综合发放相关的脑电活动同步性下降。虽然其他广义线性模型的研究亦曾报道过除丘脑和默认网络外的脑区血氧水平依赖信号负激活^[15],而且也有学者观察过情感网络及其相关的注意网络^[16],但我们首次将弥漫性棘慢波综合发放与背侧注意网络和中央执行网络的功能联系在一起,提示失神发作时弥漫性棘慢波综合发放对注意力和执行控制能力具有损害作用。本研究显示,低级感知觉网络在弥漫性棘慢波综合发放状态下无明显改变,可能提示失神发作时其功能受影响较小。根据 Blumenfeld^[1]的失神发作认知受损理论模型,失神发作主要表现为意识程度(如醒觉、注意)受损;但意识广度下的认知功能(如高级的记忆、情感及低级的感知觉、运动等)受损可能是独立存在,不一定表现为相同程度受累^[2]。本研究首次通过影像学证实失神发作可能以认知功能受损更为严重,而低级感知觉功能较少受累。

本研究尚存在一些不足:首先,受试患儿年龄较小,扫描时无法同时完成行为学试验,因而缺乏行为学数据;其次,独立成分分析系统尚存在成分分解不稳定等方法学缺陷;再次,我们仅观察了弥漫性棘慢波综合发放状态相比无发放状态脑影像学的改变,未采用正常儿童作为对照;但已有文献报道显示了无发放状态下儿童期失神癫痫患儿静

息态脑网络的异常^[10,16]。本研究通过采用联合脑电图-fMRI 诊断技术,首次将弥漫性棘慢波综合发放与失神发作静息态脑网络改变相联系,在一定程度上促进了对儿童失神发作时意识受损的病理生理学机制的理解。

参 考 文 献

- [1] Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol*, 2012, 11:814-826.
- [2] Yu L, Blumenfeld H. Theories of impaired consciousness in epilepsy. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1157:48-60.
- [3] Carney PW, Masterton RA, Harvey AS, et al. The core network in absence epilepsy: differences in cortical and thalamic BOLD response. *Neurology*, 2010, 75:904-911.
- [4] Laufs H, Lengler U, Hamandi K, et al. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia*, 2006, 47:444-448.
- [5] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J Neurol*, 2009, 256:1705-1713.
- [6] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:4637-4642.
- [7] Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14:180-190.
- [8] Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:15-28.
- [9] Lu GM, Zhang ZQ. Connectivity between resting-state brain function and MRI and its clinical application. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90:1441-1442. [卢光明, 张志强. 静息态脑功能连接磁共振成像技术及临床应用. *中华医学杂志*, 2010, 90:1441-1442.]
- [10] Luo C, Li Q, Xia Y, et al. Resting state basal ganglia network in idiopathic generalized epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33: 1279-1294.
- [11] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett*, 2009, 458:97-101.
- [12] Moeller F, LeVan P, Muhle H, et al. Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI. *Epilepsia*, 2010, 51:2000-2010.
- [13] Zhang H, Qian ZY, Lu GM, et al. Investigation of childhood absence seizures based on EEG correlated fMRI technology. *Sheng Wu Wu Li Xue Bao*, 2011, 27:167-174. [张浩, 钱志余, 卢光明, 等. 同步脑电-功能磁共振成像技术对儿童失神性癫痫的研究. *生物物理学报*, 2011, 27:167-174.]
- [14] Gotman J, Grova C, Bagshaw A, et al. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 15236-15240.
- [15] Bai X, Vestal M, Berman R, et al. Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 2010, 30:5884-5893.
- [16] Yang T, Luo C, Li Q, et al. Altered resting-state connectivity during interictal generalized spike-wave discharges in drug-naive childhood absence epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2012. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2012-09-19)