论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201503020

# 青少年肌阵挛性癫痫初诊患者的 fMRI 研究

王天成[1],凡振玉[1],王学峰[2],刘光耀[3],宋文君[1],刘亚青[1],武治军[1],石 蓓[1] (730030 兰州,兰州大学第二医院:癫痫中心[1],核磁共振科[3];400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科[2])

[摘要] **目的** 运用 fMRI 研究新诊断青少年肌阵挛性癫痫患者静息态下的神经网络,探讨其认知功能损伤的病理生理机制。**方法** 对纳入研究的 23 例新诊断 JME 患者及 23 例健康对照组进行全脑 rs-fMRI 数据采集,采用 fALFF 法分析 JME 患者及健康对照组静息态下脑功能活动特点,并构建脑功能网络分析 JME 患者的脑网络异常;同时采集 JME 患者及健康对照组的全脑 3D $T_1$WI 图像,采用基于曲面的皮层形态学方法,观察 JME 患者及健康对照组皮层厚度的差异。**结果** 与健康对照组相比较,JME 患者 fALFF 减低的区域主要分布于左侧内侧额上回、右侧顶下小叶脑区,fALFF 增高的区域主要分布于右侧梭状回、左侧中央前回、左侧中央后回。ReHo 值增加的脑区为左侧颞下回、右侧中央前回,ReHo 值降低的脑区为左侧前扣带回、左侧额叶中部。左眶额部 Hub 节点消失。皮层厚度减少的区域位于右角回、右颞中回及右颞下回。差异具有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 新诊断青少年肌阵挛性癫痫患者静息态下存在一个额颞叶丘脑皮层网络,这个病理性神经网络对于正常的生理性神经网络功能构成抑制甚至破坏,导致了 JME 患者在记忆力、注意力和执行能力上的障碍。

[关键词] 青少年肌阵挛性癫痫;功能核磁共振;静息态;神经网络
[中图法分类号] R445.2;R741.02;R742.1 [文献标志码] A

# Functional magnetic resonance imaging of newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy

Wang Tiancheng[1], Fan Zhenyu[1], Wang Xuefeng[2], Liu Guangyao[3], Song Wenjun[1], Liu Yaqing[1], Wu Zhijun[1], Shi Bei[1] ([1]Epilepsy Center, [3]MRI Department, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730030; [2]Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To research the resting-state neutral networks in the newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy (JME) by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and explore the pathophysiological mechanism of cognitive impairment. **Methods** Twenty-three JME patients and twenty-three healthy controls were recruited, and the whole brain data were collected by resting-state fMRI. Fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) was used to analyze the resting-state brain activity in the JME patients and healthy controls, and the brain function networks were constructed to analyze abnormal brain networks in the JME patients. The whole brain 3D $T_1$WI images of the JME patients and healthy controls were also collected, and the cortex thickness difference between the JME patients and healthy controls was observed with curved surface-based cortex morphology method. **Results** Compared with the healthy controls, the JME patients had lower fALFF values at the left medial superior frontal gyrus and right inferior parietal lobule, and higher fALFF values at the right fusiform, left precentral gyrus, and left postcentral gyrus. The higher regional homogeneity (ReHo) values were distributed at the left inferior temporal gyrus and right precentral gyrus, while the lower ReHo values were distributed at the left anterior cingulate cortex and left frontal central. The left orbital frontal Hub region disappeared. The cortical thickness of the right angular gyrus, right middle temporal gyrus and right inferior temporal gyrus was decreased. The differences were statistically significant

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(1107RJZA095)
[通信作者] 王天成,E-mail:814984027@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150722.0904.005.html(2015-07-22)

($P<0.01$). **Conclusion** The frontotemporal thalamocortical network appears in the newly diagnosed JME patients in the resting state, and this pathological neural network suppresses or even destroys the function of normal physiological neural networks, leading to cognitive impairment in memory, attention and execution.

[**Key words**] juvenile myoclonic epilepsy; functional magnetic resonance imaging; resting-state; neutral network

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (1107RJZA095). Corresponding author: Wang Tiancheng, E-mail: 814984027@qq.com

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)已越来越多地应用于大脑静息态时的自发神经活动研究,通过对大脑静息态的研究,可以反映出疾病状态下的脑功能情况,这对研究脑疾病的病理生理机制及临床诊断治疗具有深远的意义。青少年肌阵挛性癫痫(juvenile myoclonic epilepsy,JME)是常见的特发性全面性癫痫综合征,常规影像学检查通常无异常,但高级影像检查发现其额叶皮层和丘脑存在结构和功能上的异常,神经心理学研究显示JME患者具有认知障碍[1]。此前我们的研究证实新诊断JME患者在服用抗癫痫药物以前已经存在一些认知功能的损害,主要表现在记忆、注意和执行能力上[2]。本研究主要是运用fMRI研究新诊断青少年肌阵挛性癫痫患者静息态下的神经网络,探讨影响其认知功能损伤的病理生理机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本次研究选取了2014年5-9月在兰州大学第二医院神经内科癫痫门诊就诊的23例青少年肌阵挛性癫痫患者作为研究组,男性16例,女性7例,年龄16~34岁,平均19岁;病程3个月至8年,平均2.4年。入组标准:诊断符合1989年国际抗癫痫联盟癫痫和癫痫综合征的定义;初次就诊并且未经抗癫痫药物治疗的青少年肌阵挛性癫痫患者;年龄大于16岁;性别不限;教育程度初中或中专以上;右利手。同时选取23例来自中学、大学的学生以及本单位的职工或家属作为健康对照组。研究组与对照组在性别、年龄及文化程度等一般资料方面上,差异无统计学意义($P>0.05$)。本次研究的研究内容均向受试者交代清楚,所有受试者已签署知情同意书,研究获得兰州大学第二医院医学伦理委员会审核通过。

### 1.2 数据采集

使用兰州大学第二医院Siemens Verio 3.0T MRI,采集受试者的全脑静息态及3D $T_1$WI数据。首先,将被试者头颅固定在专用头线圈内并保持不动,嘱受试者在扫描时安静、闭目、放松,不要有特定的思维活动。然后,使用静音耳塞防止噪音干扰。使用梯度回波-平面回波成像(gradient echo-echo planar imaging,GRE-EPI)序列作为rs-fMRI数据的扫描序列,具体扫描参数设置如下:TR=2 000 ms,TE=30 ms,FOV 240 mm×240 mm,层厚4.0 mm,层数33层,层间距0.40 mm,矩阵64×64,反转角90°,扫描时间6 min 40 s,共采集200个时间点。3D解剖序列采用3D MR-RAGE序列采集矢状面数据,扫描范围包括全脑,关键扫描参数如下:TR:1 900 ms,TE:30 ms,TI:900 ms,FOV:256×230,层数:192层,层厚:0.9 mm,矩阵:256×256。所有被试扫描任务由兰州大学第二医院核磁共振科fMRI小组成员负责完成,并进行原始数据的备份与整理。

### 1.3 数据预处理

使用在CentOS 6.5操作系统上运行的MATLAB R2010b,以及基于Matlab运行的DPARSF和REST软件进行功能磁共振数据的预处理。预处理具体过程如下:①为了使核磁信号尽可能的稳定,我们剔除了被试前的10个时间点信号,而对剩下的190个时间点信号做进一步数据分析;②时间层校正;③头动校正;④空间标准化;⑤平滑;⑥去线性漂移;⑦低频滤波。

### 1.4 统计学分析

采用功能磁共振专用软件自带的统计学分析工具进行。对两组受试者的比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation,fALFF)、局部一致性(regional homogeneity,ReHo)脑图结果分别进行双样本$t$检验,采用AlphaSim($P<0.01$)对处理结果进行校正,然后将结果叠加在MNI 152(Ch2)标准TIWI模板上进行显示,以此获得与正常对照组相比,JME组fALFF、ReHo发生改变的脑区,记录每个簇中差异最大点的MNI坐标及其$t$值。对皮层厚度使用双样本$t$检验进行统计学分析,分析结果经过FDR校正($P<0.05$),利用SurfStat软件进行做图及结果的显示。

## 2 结果

### 2.1 JME组与正常对照组的fALFF值比较

两样本$t$检验结果显示,与正常对照组相比较,JME患者fALFF减低的区域主要分布于左侧内侧额上回、右侧顶下小叶脑区(图1中红色区域)。fALFF增高的区域主要分布于右侧梭状回、左侧中央前回、左侧中央后回(图1中蓝色区域)。差异具有统计学意义($P<0.01$)。结果见表1、图1。

**表1 JME组较正常对照组fALFF增高及降低的脑区**

| AAL分区 | MNI坐标 | | | 体素数目 | peak | *P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | X | Y | Z | | | |
| fALFF增高脑区 | | | | | | |
| 右侧梭状回 | 42 | -18 | -36 | 31 | -4.295 9 | 0.000 |
| 左侧中央前回 | -36 | -12 | 54 | 33 | -4.264 2 | 0.000 |
| 左侧中央后回 | -36 | -33 | 60 | 35 | -5.019 4 | 0.000 |
| fALFF降低脑区 | | | | | | |
| 左侧内侧额上回 | 0 | 39 | 24 | 208 | 5.707 5 | 0.000 |
| 右侧顶下小叶 | 57 | -27 | 36 | 44 | 3.986 9 | 0.000 |

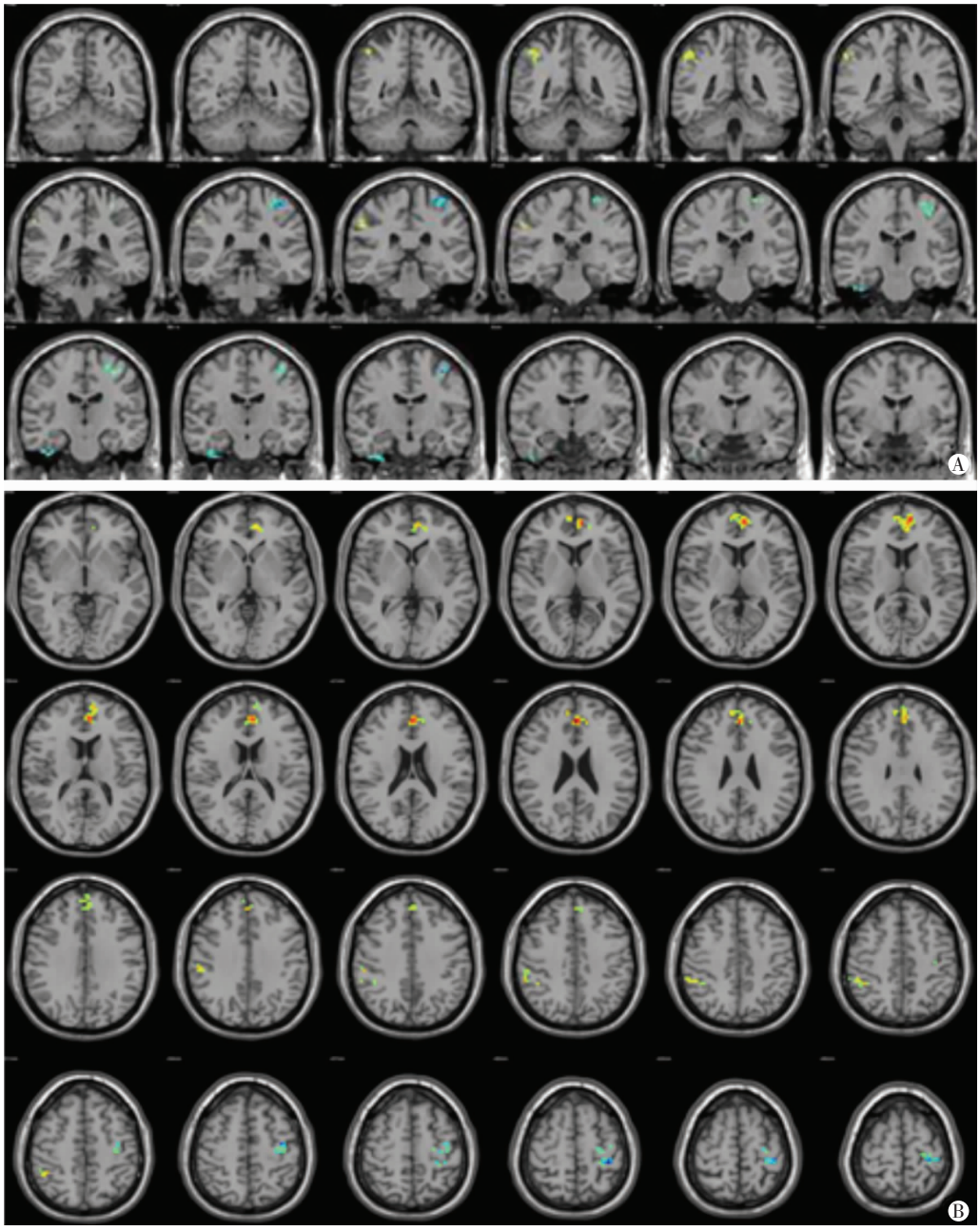
AAL分区:Anatomical Automatical Labeling,解剖自动化标示;MNI坐标:蒙特利尔神经科学研究所标注脑坐标,X,Y,Z表示峰值体素在MNI坐标系中的坐标;Peak:在*t*检验中的T值的峰值,即在一个簇中,最大的统计差异存在的体素

2.2 JME组与正常对照组的ReHo值比较

两样本*t*检验结果显示,与正常对照组相比较,JME患者ReHo值增加的脑区为左侧颞下回、右侧中央前回及右侧中央旁小叶(图2中蓝色区域),而ReHo值降低的脑区为左侧前扣带回、左侧额叶中部(图2中红色区域)。差异具有统计学意义($P<0.01$)。结果见表2、图2。

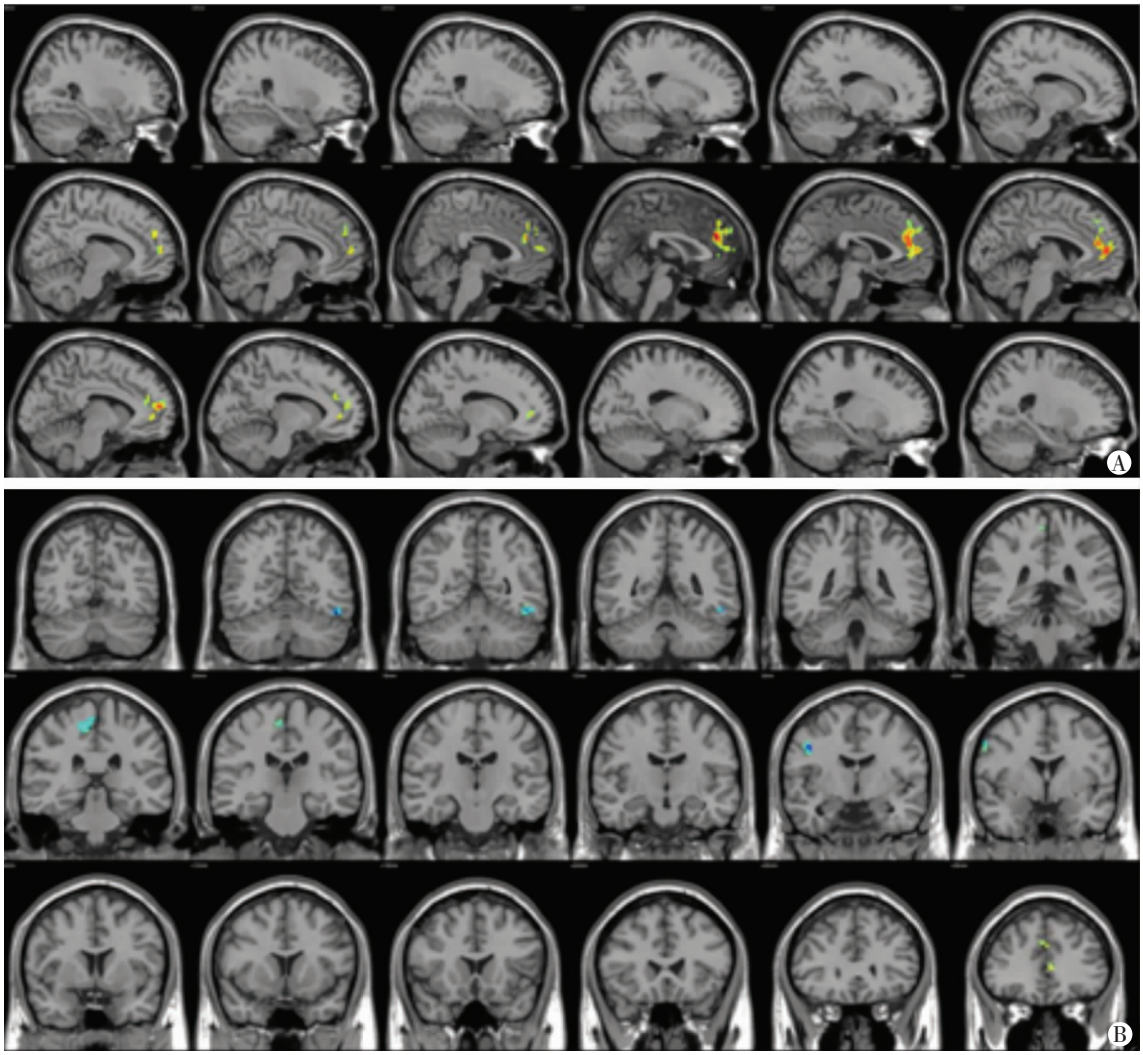
2.3 JME组和正常对照组的脑功能网络对比

为了考察网络的中心节点,需要选择一个确定的稀疏度阈值,我们选择s=17%,因为在这个稀疏度下,青少年肌阵挛癫痫患者的平均聚类系数从高于正




A:冠状面;B:水平面

**图1 JME组fALFF值增高和减低区域的功能磁共振成像表现**



A:矢状面,JME 患者 ReHo 值降低的脑区;B:冠状面,JME 患者 ReHo 值增加的脑区

**图 2　JME 组 ReHo 值增高和减低区域的功能磁共振成像表现**

常对照组变为低于正常对照组。在 17% 的稀疏度阈值下,我们研究发现与正常对照组相比,JME 患者中 hub 点是消失的,其具体位置位于左侧前额叶内侧面,眶额回(图 3)。

**表 2　JME 组较正常对照组 ReHo 值增高及降低的脑区**

| AAL 分区 | MNI 坐标 | | | 体素数目 | peak | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | X | Y | Z | | | |
| ReHo 增加脑区 | | | | | | |
| 左侧颞下回 | 42 | −57 | −15 | 28 | −4.472 | 0.000 |
| 右侧中央前回 | 45 | −6 | 33 | 27 | −3.938 8 | 0.000 |
| 右侧中央旁小叶 | 6 | −27 | 57 | 28 | −4.040 1 | 0.000 |
| ReHo 降低脑区 | | | | | | |
| 左侧前扣带回 | −3 | 54 | 9 | 136 | 5.707 5 | 0.000 |
| 左侧额叶中部 | −36 | 54 | 21 | 36 | 4.085 1 | 0.000 |

2.4　JME 组和正常对照组的皮层厚度分析

双样本 *t* 检验对 JME 组和正常对照组人的皮层厚度进行统计学分析,分析结果经过 FDR 校正($P < 0.05$),JME 组皮层厚度与正常对照组相比,存在显著差异的减低区域为右角回、右颞中回、右颞下回(图 4 中紫色区域)。

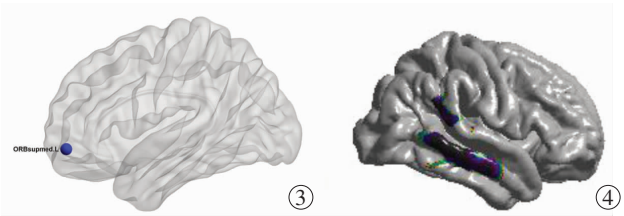


**图 3　JME 患者消失并有显著性差异的 hub 节点**

**图 4　JME 组皮层厚度减低的区域**

## 3 讨论

静息态通常情况下被定义为:受试者安静、闭目,平静呼吸,保持身体不动,不进行特定的思维活动,无明确的输入或输出因素影响。研究静息态 fMRI 常用的方法有:ALFF、fALFF、ReHo、基于曲面的皮层形态学方法及脑网络分析法等。目前研究发现,至少有6种静息态网络,其中默认网络由 Raichle 等[3]提出,默认网络主司人脑的认知、注意及记忆等重要功能,其独特的活动特点与情景记忆的提取、环境的监控以及认知和情感过程有关。

本研究结果发现,与正常对照组相比较,JME 患者 fALFF 增高的区域主要分布于右侧梭状回、左侧中央前回、左侧中央后回,fALFF 减低的区域主要分布于左侧内侧额上回、右侧顶下小叶脑区;ReHo 值降低的脑区为左侧前扣带回、左侧额叶中部,ReHo 值增加的脑区为左侧颞下回、右侧中央前回。fALFF 反映局部脑区整体活动的同步性,其增高提示这些部位的脑神经自发活动增加,反之,脑神经自发活动减低;ReHo 可反映脑区局部体素间时间序列上的一致性,ReHo 值增高,提示此区域神经活动同步性较正常人高,反之,神经活动同步性降低。分析原因可能为痫性放电抑制了默认网络的功能,或癫痫反复发作形成病理性神经环路,而病理性神经网络的产生又破坏了生理性神经网络的稳定性,导致正常脑功能受到影响,相应区域的脑神经自发活动及同步性减低。而 fALFF 及 ReHo 值增高的区域可能是由于痫性放电传播致相应脑区的皮层兴奋性增高所致。

本研究还发现 JME 患者的 Hub 节点消失,同时右角回、右颞中回及右颞下回的皮层厚度减少,原因可能与 JME 患者的额颞叶丘脑皮层网络有关。对大脑结构神经网络的研究分析显示 JME 组与对照组共享的 Hub 点主要位于联合皮质区,而值得注意的是 JME 组有更多的脑区被视为 Hub 点,其中包括眶额回、旁中央小叶、颞中回及颞下回等[4]。Holmes 等[5]认为 JME 患者起始放电从某种意义上说并非是双侧同步的,其放电的起始及传播过程中都有限定的局灶性皮层网络,主要包括额叶和颞叶皮层,在额叶皮层中眶额区尤为关键,在对 JME 患者的研究中发现所有患者的痫性放电区域都含有眶额回,其中5例患者还位于颞叶内侧底部,认为 JME 患者存在着额颞叶丘脑皮层网络,而在癫痫发作时有局灶皮层区驱动着丘脑皮层环路,尤其强调了眶额回在 JME 患者痫性放电网络激活中的重要性,眶额回在调节丘脑网状核以及丘脑皮层环路中起到很重要的作用,刺激眶额回能够引起丘脑皮层环路的募集反应,而切除眶额回则丘脑皮层募集反应也随之消失。同时,有研究发现 JME 患者的额叶及颞叶皮层灰质厚度变薄,丘脑有萎缩[6]。基于体素的形态测量学(VBM)研究发现 JME 患者双侧丘脑体积明显减少,容量和形状分析技术揭示其丘脑存在萎缩改变[7]。磁共振弥散加权成像(DWI)研究证明 JME 患者的丘脑前部和前额皮层白质减少[8]。Meta 分析也表明 JME 患者双侧丘脑的灰质体积减少,丘脑皮层环路与 JME 的发病机制有关[9]。这些研究在佐证 JME 患者额颞叶丘脑皮层网络存在的同时,也反应出网络中存在有微结构异常。Kim 等[10]研究认为额叶白质以及与额叶紧密连接的胼胝体完整性的微结构异常与 JME 患者额叶丘脑神经网络异常有关,与认知障碍有关。而 Hattingen 等[11]发现 JME 患者丘脑皮层网络异常与额叶和丘脑区 γ-氨基丁酸的浓度变化有关。O'Muircheartaigh 等[12]研究发现 JME 患者存在异常的丘脑皮层结构和功能连接,而异常连接的程度与频繁发作患者疾病的严重程度有关,JEM 患者丘脑皮层网络的结构和功能连接降低,这与其认知功能异常有关。因此,我们认为 JME 患者存在额颞叶丘脑皮层网络,该网络的异常与认知障碍有关,同时,该网络的存在使得颞叶在癫痫反复发作及痫性放电起始和传播过程中引起损伤,体现在功能核磁共振上即为皮层厚度减少。

在 JME 患者中消失的 hub 点,其具体位置位于左侧前额叶内侧面,眶额回,此区域属于布罗德曼 BA11 区,主司思维和知觉、信息的记忆和回忆、解决问题、情绪管理等。Hub 节点消失证明此区域网络连接降低,网络效率受损,分析原因可能为:由于眶额回在 JME 患者额颞叶丘脑皮层网络中具有极其重要的地位,当额颞叶丘脑皮层网络在癫痫反复发作及痫性放电下出现微结构异常时,一方面与眶额回有密切联系的生理性神经网络连接降低,另一方面又形成了病理性的神经网络,而病理性神经网络的形成又会对生理性神经网络构成抑制,甚至破坏。当与 Hub 节点相关的网络连接降低、网络效率受损时,患者的思维、知觉、记忆、回忆、解决问题及情绪管理等功能调节能力下降,这可能与 JME 患者的认知功能降低有关,也为我们理解 JME 认知功能受损提供新的途径。

因此,青少年肌阵挛癫痫患者的功能核磁共振研

究表明:①JME患者局部脑区的神经自发活动及同步性存在异常;②JME患者的局部皮层厚度有减少,主要位于右角回、右颞中回及右颞下回;③JME患者的局部区域的网络连接降低、网络效率受损,主要位于眶额回。而这些异常导致了JME患者的正常脑功能受到影响,出现了认知功能障碍,也进一步验证了新诊断JME患者在用抗癫痫药物前已经存在一些认知功能的损害。

**参考文献:**

[1] Wandschneider B, Thompson P J, Vollmar C, *et al*. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data [J]. Epilepsia, 2012, 53(12): 2091 – 2098.

[2] 王天成, 王为民, 罗福民, 等. 新诊断青少年肌阵挛性癫痫患者的认知功能研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(36): 4077 – 4079.

[3] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, *et al*. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(2): 676 – 682.

[4] Caeyenberghs K, Powell H W, Thomas R H, *et al*. Hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a network analysis[J]. Neuroimage Clin, 2014, 7: 98 – 104.

[5] Holmes M D, Quiring J, Tucker D M. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks[J]. Neuroimage, 2010, 49(1): 80 – 93.

[6] Kim J H, Lee J K, Ko S B, *et al*. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a voxel-based morphometry study[J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1132 – 1137.

[7] Saini J, Sinha S, Bagepally B S, *et al*. Subcortical structural abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy (JME): MR volumetry and vertex based analysis[J]. Seizure, 2013, 22(3): 230 – 235.

[8] Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, *et al*. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Neurology, 2008, 71 (24): 1981 – 1985.

[9] Cao B, Tang Y, Li J, *et al*. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2013, 106(3): 370 – 377.

[10] Kim J H, Suh S I, Park S Y, *et al*. Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Epilepsia, 2012, 53(8): 1371 – 1378.

[11] Hattingen E, Luckerath C, Pellikan S, *et al*. Frontal and thalamic changes of GABA concentration indicate dysfunction of thalamofrontal networks in juvenile myoclonic epilepsy [J]. Epilepsia, 2014, 55(7): 1030 – 1037.

[12] O'Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker G J, *et al*. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Brain, 2012, 135(Pt 12): 3635 – 3644.

(**收稿**:2015-03-03;**修回**:2015-04-30)

(编辑 王小寒)