

Amplitude of low-frequency fluctuation in resting-state spontaneous brain activity in children with idiopathic epilepsy

CHEN Jianqing^{1*}, WU Guohui¹, XIA Jixue², LI Guoying³, WANG Zhijiang⁴

(1. Department of Pediatrics, Shangrao People's Hospital, Shangrao 334000, China; 2. Department of Pediatrics, Shangrao County People's Hospital, Shangrao 334100, China; 3. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China; 4. Clinical Research Division, Peking University Sixth Hospital, National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective** To explore the features of the amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) in resting-state brain activity in children with idiopathic epilepsy (IE). **Methods** Totally 17 children with IE (IE group) and 14 matched controls (control group) were recruited. The structural and resting-state fMRI data were collected, and ALFF was computed with DPARSF software. The difference of ALFF between 2 groups was explored with the multivariate regression model, and the age and gender were considered as covariates. The correlation between ALFF and duration of disease was evaluated. **Results** Compared with control group, increased ALFF brain regions were observed in right brainstem, left cerebellum and parahippocampus in IE group, and reduced ALFF brain regions were observed in bilateral anterior cingulate gyrus, bilateral orbital frontal cortex, left superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, bilateral parietal lobule and bilateral angular gyrus (all $P < 0.05$, $3dClustSim$ corrected). The multivariate regression analysis showed that ALFF in the right brainstem was positively correlated with the duration of IE ($r = 0.82$, $P < 0.05$, $3dClustSim$ corrected). **Conclusion** The spontaneous brain activity in children with IE alters and associates with duration of disease. These findings may be evidences for elucidating potential neural mechanism of IE in childhood.

[Keywords] epilepsy, idiopathic; child; amplitude of low-frequency fluctuation; resting-state; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201806114

特发性癫痫患儿静息态自发神经活动 低频振荡振幅改变

陈健青^{1*}, 吴国辉¹, 夏际雪², 李国英³, 王志江⁴

(1. 上饶市人民医院儿科, 江西 上饶 334000; 2. 上饶县人民医院儿科, 江西 上饶 334100; 3. 江西医学高等专科学校第一附属医院儿科, 江西 上饶 334000; 4. 北京大学第六医院
临床研究室, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨特发性癫痫(IE)患儿的静息态自发神经活动低频振荡振幅(ALFF)改变。**方法** 收集 17 例 IE 患

[第一作者] 陈健青(1971—),女,江西上饶人,学士,主任医师。研究方向:儿童神经病学。

[通信作者] 陈健青,上饶市人民医院儿科,334000。E-mail: 732298494@qq.com

[收稿日期] 2018-06-21 **[修回日期]** 2018-11-06

儿(IE组)和14名性别、年龄等相匹配的健康儿童(对照组),采集其全脑结构和静息态fMRI数据,以DPARSF软件计算大脑静息态ALFF。采用多变量回归模型,比较2组间ALFF差异,分析ALFF与病程的相关性。**结果** 与对照组比较,IE组ALFF增高脑区包括右侧脑干、左侧小脑和左侧海马旁回;ALFF减低脑区包括双侧前扣带回、双侧眶回、左侧三角部额下回、左侧额中回、双侧顶下小叶、双侧角回($P < 0.05, 3dClustSim$ 校正)。多变量回归分析发现,右侧脑干ALFF值与病程呈正相关(最强显著相关体素点 $r = 0.82, P < 0.05, 3dClustSim$ 校正)。**结论** IE患儿静息态自发神经活动存在明显改变,且右侧脑干ALFF值与病程相关,为理解儿童IE的潜在神经机制提供了客观依据。

[关键词] 癫痫,特发性;儿童;低频振荡振幅;静息态;磁共振成像

[中图分类号] R742.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)02-0195-05

儿童癫痫是一类病因复杂、反复发作、暂时性脑功能紊乱所致的神经系统综合征,患病率约为3.45%^[1],以儿童期特发性癫痫(idiopathic epilepsy, IE)最常见。研究^[2-4]表明,约30%~40%IE患儿存在认知功能障碍,主要表现为注意力、记忆力以及执行功能等受损。既往对于成人的影像学研究^[5-6]发现大脑默认网络(default mode network, DMN)激活状态改变与癫痫发病密切相关,颞叶癫痫患者发作间期癫痫灶同侧DMN脑连接性增强,DMN脑区功能抑制与失神发作时意识丧失有关^[7-8];但对儿童期癫痫的潜在神经机制尚未完全明了。本研究采用静息态fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)技术探讨儿童期IE的自发神经活动改变,尝试揭示其潜在神经生物学机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年5月—2016年12月于上饶市人民医院就诊的30例IE患儿。纳入标准:①年龄2~14岁;②右利手;③符合国际抗癫痫联盟发布的IE诊断标准^[9];④检查时处于疾病稳定期,近12个月内无癫痫发作;⑤清醒状态下能配合MR检查,图像质量符合后处理要求。排除标准:①脑发育不良、神经系统感染、代谢性疾病、颅内出血及外伤等疾病导致的癫痫;②MR检查禁忌证。最终纳入17例IE患儿(IE组),男7例,女10例,年龄5~14岁,平均(8.9±3.1)岁。

同期招募年龄、性别、受教育程度与IE组相匹配的14名健康儿童为对照组,男8名,女6名,年龄3~14岁,平均(8.6±3.0)岁。纳入标准:①年龄2~14岁;②右利手;③无神经及精神系统疾病;④清醒状态下能配合MR检查,图像质量符合后处理要求。排除标准同IE组。本研究获上饶市人民医院医学伦理委员会批准,所有受试者家长均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用GE MR 750 3.0T MR扫描仪,8通道相控阵头线圈。为保证低龄儿童配合MR检查,检查前对其进行悉心介绍、指导参观,并给予心理辅导,检查时由家长陪同,保持与儿童肢体接触,全

程安抚,尽可能缓解儿童检查时的恐惧。检查时嘱受试者仰卧,头部摆放于自觉舒适的位置后予以适当固定,以橡皮塞减少噪音干扰。整个扫描过程中关灯,嘱受试者保持自然清醒状态,安静闭眼,尽量保持头部静止。

脑结构图像采用矢状位3D梯度回波T1WI,TR 8.2 ms,TE 3.2 ms,翻转角12°,TI 450 ms,层厚1 mm,无层间隔,FOV 220 mm×220 mm,矩阵220×220,共150层。fMRI采用轴位梯度回波-平面回波EPI序列,TR 2 000 ms,TE 40 ms,翻转角90°,FOV 220 mm×220 mm,矩阵128×128,层厚3 mm,无层间隔,共46层,扫描时间3 min 10 s。

1.3 图像处理 采用SPM12和DPARSF软件(<http://www.restfmri.net/forum/DPARSF>)对图像数据进行预处理。将DICOM格式图像转换为NIFTI格式,去除前10个时间点的图像,头动校正(三维平移小于3 mm,三维旋转小于3°)、空间标准化并重采样为3 mm×3 mm×3 mm大小的体素,空间平滑(半高全宽为4 mm×4 mm×4 mm)。对所有数据去噪、去线性漂移,进行回归分析,以降低头动(24个头动参数)、全局信号、脑白质和脑脊液信号的影响。滤波频率为0.01~0.10 Hz。

采用低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)作为大脑静息状态下局部自发神经活动程度的度量。对每个体素的时间序列行快速傅立叶变化(0.01~0.10 Hz),获得功率谱并将其开方,即为ALLF;将单体素的ALLF除以全脑所有体素的平均ALFF,获得标准化的ALFF(图1)。对所有受试者仅在大脑灰质区域(平均灰质概率图大于0.2)计算ALFF。

ALFF统计分析采用多变量回归模型,以年龄和性别为协变量比较IE组与对照组间ALFF的差异,采用AFNI软件包提供的3dClustSim工具(http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/3dClustSim.html),以10 000次迭代蒙特卡洛方法进

行体素间多重比较,以校正后单个体素阈值 $P < 0.05$ 、簇体素数 > 105 个为差异有统计学意义。计算 2 组间 ALFF 差异有统计学意义的脑区内每个体素的 ALFF 值(校正后),分析其与疾病病程的相关性,以校正后单个体素阈值 $P < 0.05$ 、簇体素数 > 14 个为差异有统计学意义。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数表示。IE 组与对照组间年龄比较采用独立样本 t 检验,性别比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

IE 组与对照组间性别($\chi^2 = 0.784, P = 0.479$)、年龄($t = 0.271, P = 0.788$)差异均无统计学意义。IE 组患者中,癫痫大发作 11 例,失神发作 2 例,局灶性发作 4 例;病程 6~156 个月,平均(56.52 ± 40.13)个月,其中 5 例 < 1 年,2 例 1~2 年,10 例 > 3 年;12 例接受药物治疗,其中 6 例接受单药治疗,6 例接受 2 种或 2 种以上药物治疗。

与对照组相比,IE 组 ALFF 增高脑区包括右侧脑干、左侧小脑和左侧海马旁回,ALFF 减低脑区包括双侧前扣带回、双侧眶回、左侧三角部额下回、左侧额中回、双侧顶下小叶及双侧角回,组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05 ,簇体素数 > 105 个,3dClustSim 校正,表 1、图 2)。

IE 组右侧脑干(MNI 坐标 $x = 6$ mm, $y = -33$ mm, $z = -15$ mm)ALFF 值与病程呈正相关(最强显著相关体素点 $r = 0.83$,簇体素数 > 14 个, $P < 0.05$,3dClustSim 校正,图 3)。

3 讨论

本研究中 IE 组患儿大脑自发神经活动特征明显不同于对照组,双侧前扣带回、眶回、顶下小叶、角回以及左侧三角部额下回、额中回等脑区自发神经活动显著减弱,而右侧脑干、左侧小脑和左侧海马旁回的自发神经活动显著增强。

在无任务的清醒静息状态下,脑内部分结构如后扣带回、楔前叶、顶下小叶、内侧额叶、外侧颞叶、前扣

表 1 IE 组与对照组间 ALFF 差异有统计学意义的脑区

脑区	MNI 坐标(mm)			t 值	簇体素数(个)
	x	y	z		
ALFF 增高脑区					
右侧脑干、左侧小脑、左侧海马旁回	-15	-18	-18	4.833 6	183
ALFF 减低脑区					
双侧前扣带回、双侧眶回	-3	39	0	-5.409 4	606
左侧三角部额下回、左侧额中回	-39	27	21	-3.916 1	109
双侧顶下小叶、双侧角回	-33	-57	15	-4.908 4	843

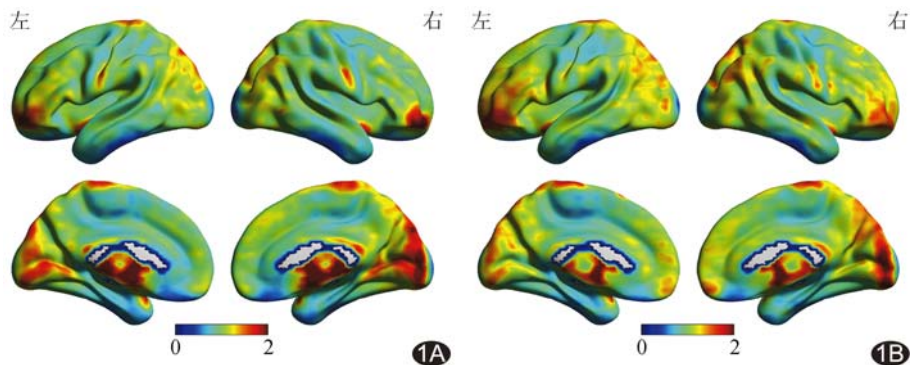


图 1 IE 组(A)及对照组(B)大脑平均 ALFF 图

带回及海马等可构成一个有组织的网络,并持续进行有序的功能活动,即 DMN,参与外部环境监测、情景记忆和自我评估等功能^[10]。本研究发现 IE 患儿 ALFF 减低区域多集中在 DMN 分布区域,提示 IE 患儿 DMN 可能受损,与针对成人患者的研究结果相似^[5-7],可能与癫痫长期反复发作引起脑功能网络连接损伤有关,并导致 IE 患儿认知功能障碍,主要表现为注意力不集中、记忆力差以及执行能力差等。

本研究中,与对照组相比,IE 患儿双侧前扣带回和顶下小叶区的 ALFF 值降低,这一结果与成年癫痫患者有所不同。王茂雪等^[11-12]研究成人全面强直阵挛癫痫和颞叶癫痫患者,发现在发作间期,ALFF 增强的脑区主要以前扣带回、双侧丘脑、基底核区、岛叶、小脑、脑干及海马旁回、海马等为主,而 ALFF 减低的脑区则以双侧楔前叶、内侧前额叶及后扣带回为主。针对儿童与成人患者的研究结果不一致,可能反映该疾病在成年期和儿童期起病的潜在神经机制有所不同,可能与大脑发育过程有关。前扣带回皮层在大脑高级功能如错误及冲突检测、保持注意力、情绪反应等过程中发挥着重要作用,与行为规划、执行调控、认知和情绪控制的关系均较为密切^[13-14]。本研究中 IE 患儿前扣带回自发脑活动明显减弱,提示可能存在大脑整合调控功能欠完整。

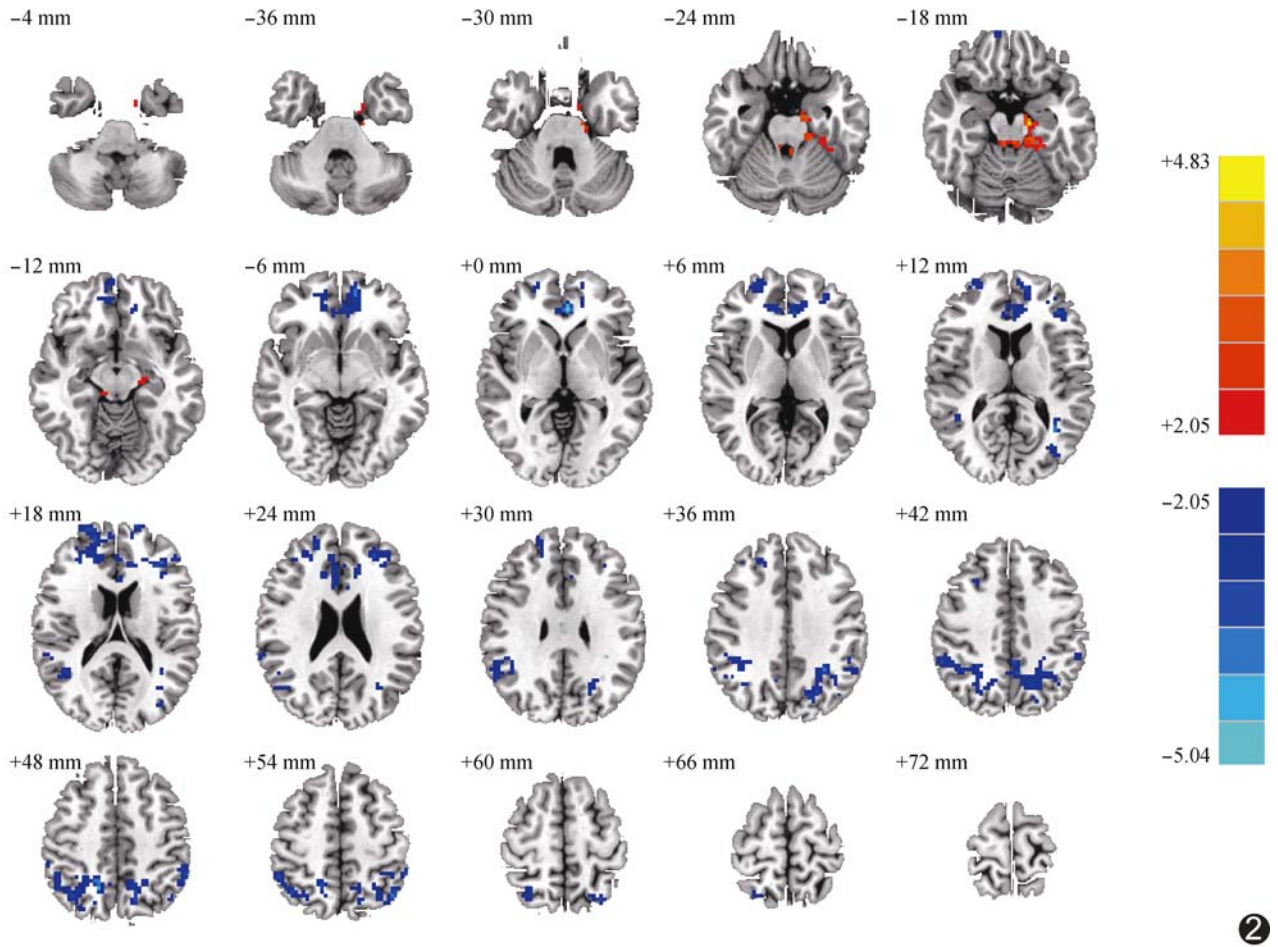


图 2 IE 组与对照组间 ALFF 有差异的脑区(红色为 ALFF 增高脑区,蓝色为降低脑区)

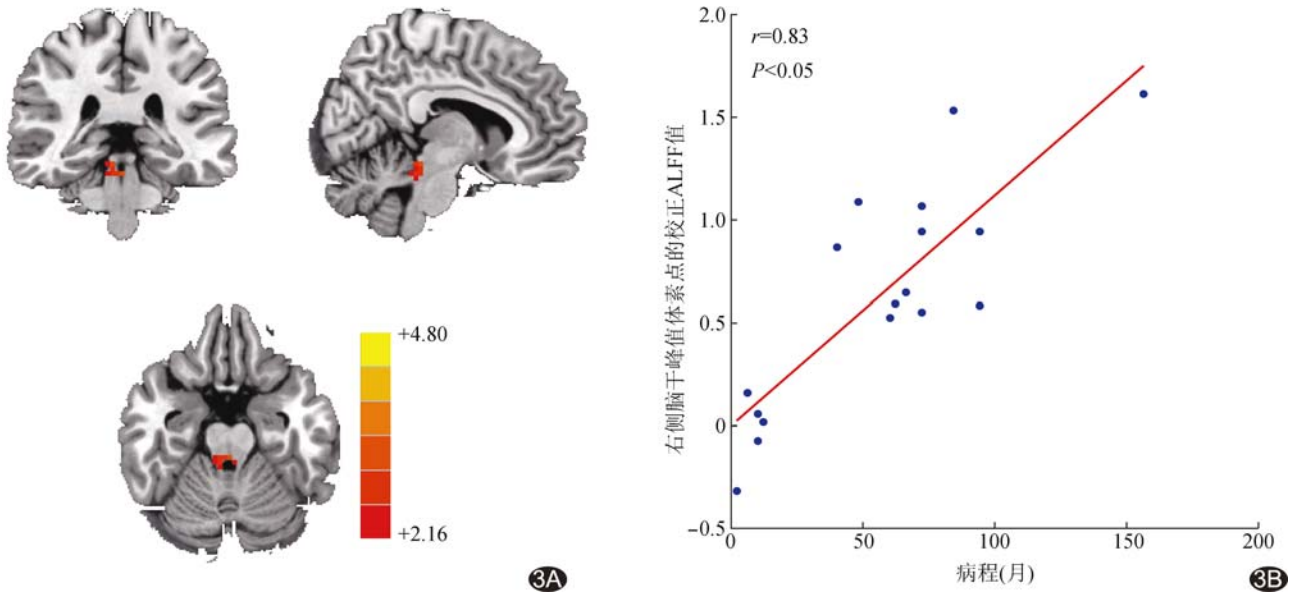


图 3 IE 组右侧脑干 ALFF 值与病程的相关性 A. 右侧脑干(红色)体素 ALFF 值; B. 相关性峰值散点图

本研究发现 IE 患儿右侧脑干自发神经活动 ALFF 值与病程呈正相关(最强显著相关体素点 $r=0.83$),提示病程越长,右侧脑干局部神经元自发放电活动就越强。这一结果可通过 Norden 等^[15]提出的

“网络抑制假说”加以解释。该假说认为癫痫发作时大脑皮层活动异常可能会破坏相关神经通路的功能,从而继发性抑制其他脑区的活动,这一交互影响尤其体现在皮层和皮层下结构(如脑干)之间。脑干本身并非癫痫病灶所在,而是更可能对皮层兴奋性起一定调节作用,从而影响惊厥阈。本研究结果在一定程度上支持皮层下结构在癫痫发展中的作用。

本研究为初步探索性研究,尚存在一定不足,如样本量有限以及患者用药情况个体差异较大等。目前尚难以依据药物治疗情况进行亚组分析。

综上所述,本研究发现 IE 患儿大脑自发神经活动与健康儿童不同,DMN 和前扣带回等脑区活动减弱,而小脑等区域活动增强,初步揭示了 IE 的潜在神经机制,为进一步探索认知功能的神经网络机制提供了线索。

[参考文献]

- [1] Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*, 2015, 17(2): 117-123.
- [2] Kang SH, Yum MS, Kim EH, et al. Cognitive function in childhood epilepsy: Importance of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurol*, 2015, 11(1): 20-25.
- [3] Vidaurre J, Twanow JDE. Attention deficit hyperactivity disorder and associated cognitive dysfunction in pediatric epilepsy. *Semi Pediatr Neurol*, 2017, 24(4): 282-291.
- [4] Cheng D, Yan X, Gao Z, et al. Common and distinctive patterns of cognitive dysfunction in children with benign epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol*, 2017, 72: 36-41.
- [5] Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, et al. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(3): 350-357.
- [6] Lopes R, Moeller F, Besson P, et al. Study on the relationships between intrinsic functional connectivity of the default mode network and transient epileptic activity. *Front Neurol*, 2014, 5: 201.
- [7] Moeller F, Siebner HR, Wolff S, et al. Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 1510-1519.
- [8] 郑玲, 张志强, 王正阁, 等. 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. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12(5): 558-562.
- [9] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [10] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682.
- [11] 王茂雪, 张志强, 王正阁, 等. 全面强直阵挛癫痫发作间期的静息态 fMRI 低频振幅研究. *中国医学影像技术*, 2011, 27(10): 1985-1989.
- [12] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(12): 1851-1861.
- [13] Dedovic K, Slavich GM, Muscatell KA, et al. Dorsal anterior cingulate cortex responses to repeated social evaluative feedback in young women with and without a history of depression. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 64.
- [14] Zhao Y, Song L, Ding J, et al. Left anterior temporal lobe and bilateral anterior cingulate cortex are semantic hub regions: Evidence from behavior-nodal degree mapping in brain-damaged patients. *J Neurosci*, 2017, 37(1): 141-151.
- [15] Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(3): 219-231.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数字的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。