

· 临床研究 ·

基于脑磁图的theta频段儿童失神癫痫功能连接研究

陈奇琦¹, 苗爱亮², 王小姗^{2*}

¹南京医科大学附属脑科医院脑磁图室, ²神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:应用脑磁图(magnetoencephalography, MEG)研究儿童失神癫痫与健康儿童脑网络功能连接的差异。方法:使用MEG记录15例儿童失神癫痫患者和15例正常健康儿童的静息态数据,直接在传感器空间构造脑网络,分析theta频段的脑功能连接。结果:相比健康对照组,儿童失神癫痫组在theta频段呈现显著增强的全局性平均功能连接和局域性平均功能连接,主要分布在右侧顶区、顶-中央区 and 中央-额区。结论:在theta频段,儿童失神癫痫患者存在脑网络功能连接的异常,特别是右侧的前头部呈现局域性功能连接增强。MEG可以进行儿童失神癫痫脑网络功能连接特征的研究。

[关键词] 脑磁图;功能连接;儿童失神癫痫;脑网络

[中图分类号] R749.94

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)03-443-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200326

儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy, CAE)是一种有明显遗传倾向的有年龄依赖性的特发性癫痫^[1-2],发病高峰期为6~7岁,多见于女孩。表现为频繁的失神发作,每日可发作数次至数百次。发作时会出现5~30 s的意识丧失,然后自行恢复^[3]。CAE患病率占儿童癫痫的5%~15%,典型的脑电图表现为3 Hz或2.5~4.0 Hz双侧对称同步的棘慢波^[4-5]。约30%的儿童癫痫患者在发作间期存在注意力下降与认知问题,严重影响患者的正常生活和生长发育^[6]。但CAE的发病机制目前尚不明确,故对其进行深入研究尤为重要。

CAE通常认为是一种全面性癫痫^[7]。人类大脑可以看成是一个复杂的网络系统,脑区可以看成网络节点,脑区与脑区之间的信息交互可以看成网络节点之间的连接。脑网络功能连接是指空间上不同分布的脑区神经、生理活动的时间相关性。当两个脑区的神经活动存在同步性时,则称它们之间存在功能上的连接^[8]。功能连接分析已经被用于研究癫痫^[9]、阿尔茨海默病^[10]、帕金森病^[11]等疾病。在癫痫疾病研究中,theta频段(4~8 Hz)通常与疾病状态相关,因而被认为是重要的感兴趣频段^[12-13]。脑磁图(magnetoencephalography, MEG)是一种新兴技术,

能检测人脑发出的极其微弱的生物电磁场信号,相比脑电图(electroencephalogram, EEG)有着更好的空间分辨率(2 mm以内),相比磁共振(magnetic resonance imaging, MRI),有着更好的时间分辨率(<1 ms)。本文旨在应用MEG研究CAE在theta频段功能连接的变化,为临床上CAE的诊断和治疗提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2018年7月1日—2019年7月1日在南京医科大学附属脑科医院就诊的CAE患者15例,年龄(7.8±1.9)岁(5~11岁),男7例,女8例。入组标准如下:①临床诊断为典型失神癫痫,且符合国际抗癫痫委员会癫痫划分标准;②EEG显示双侧、对称约3 Hz的棘慢波(持续时间超过4 s);③临床神经系统检查、MRI检查均无异常;④未服用抗癫痫药物;⑤年龄大于4岁且小于12岁。排除标准如下:①体内有金属植入物;②有其他神经或精神疾病病史;③临床检查有系统性疾病;④MEG或MRI数据采集时不能保持头部静止者。被招募CAE患者的临床特征如表1所示。南京脑科医院教职工社区招募的15例健康儿童作为正常对照组,年龄(8.2±2.3)岁(4~12岁),男7例,女8例。所有健康被试者都接受了全面的神经和生理系统检查,没有神经或心理相关病史。在年龄和性别上,CAE组与健康对照组差异没有统计学意义。本研究获得南京医科大学附

[基金项目] 国家自然科学基金(81471324);江苏省卫生厅科技项目(H201443);南京市医学科技发展项目(ZKX11002)
*通信作者(Corresponding author), E-mail: lidou2005@126.com

表1 儿童失神癫痫患者的临床特征

编号	性别	年龄(岁)	左右利手	病程(月)	发作频率(次/d)
1	男	11.0	右	20	2~3
2	女	9.1	右	5	3~4
3	女	5.5	右	2	10~15
4	男	6.2	右	4	10~15
5	女	9.5	右	7	5~10
6	男	6.0	右	2	15~20
7	女	6.2	右	5	15~20
8	男	8.6	右	2	7~8
9	男	6.3	右	4	7~8
10	女	8.8	右	1	4~5
11	女	7.2	右	2	4~5
12	男	10.5	右	12	15~20
13	女	6.3	右	6	5~10
14	女	6.4	右	10	15~25
15	男	10.0	右	4	5~10

属脑科医院伦理委员会批准通过,所有被试者均由其监护人提供书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MEG数据采集

采用CTF公司275-信道全头型MEG系统(VSM Med Tech Systems Inc,加拿大)进行数据采集,要求被试者安静地仰卧在磁屏蔽室内,闭眼,保持清醒和头部静止。在记录开始之前,将定位线圈固定在被试的鼻根和左、右耳屏前方0.5 cm处。系统定位头部的精度能达到1 mm。每个采集周期为2 min,在采集周期开始和结束时记录被试者的头部位置信息,超过5 mm的移动,则废弃该组数据。每个被试者均采集了5个周期的数据,采集频率为300 Hz。采用三级梯度噪声衰减去除系统噪声。15例CAE患儿中有12例采集到了自发的失神发作,其余3例患儿通过过度换气诱发了失神发作。

1.2.2 脑网络分析

由两位癫痫专家进行数据分析,手工标注发作间期的棘波波峰。为避免发作间期棘波的影响,从远离棘波前、后10 s处选择数据,并使用独立成分分析(independent component analysis,ICA)方法去除眼电和心电伪迹。在选择的数据片段中,排除掉有明显肌电相关跳变伪迹的片段,从剩余的片段中,每个被试均抽取40个长度为3 s的片段,用于进一步分析。所有数据片段在4~8 Hz进行带通滤波。数据处理软件是基于Matlab(版本8.1, R2013a)软件平台的Fieldtrip工具包,下载网址: <http://www.ru.nl/>

neuroimaging/fieldtrip。

脑网络的构造采用无向、有权网络,在sensor空间进行,功能邻接矩阵的计算使用加权相位延迟指数(weighted phase lag index, WPLI)^[14],计算公式如下:

$$WPLI = \frac{|E\{\Im\{X\}\}|}{E\{|\Im\{X\}|\}} = \frac{|E\{\Im\{X\}\} \operatorname{sgn}(\Im\{X\})|}{E\{|\Im\{X\}|\}} \quad (1)$$

其中,X代表两个实值信号复数交叉谱非对角线的部分; $\Im\{X\}$ 代表交叉谱的虚部; $E\{\cdot\}$ 代表期望算子。WPLI的取值范围在0到1之间。

为了研究脑网络整体的功能连接强度,将每个被试者的邻接矩阵系数进行平均。为了研究组间网络局部区域的差异,首先按照CTF通道命名系统将全脑通道划分为左、右各5个区,包括:颞区、枕区、额区、顶区和中央区(中线的11个通道没有参与划分)。然后将区域内和区域间两两通道上的功能连接值进行平均,以获得区域内和区域间平均的功能连接值。

1.3 统计学方法

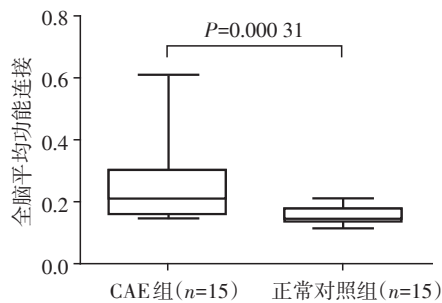
统计分析使用Matlab工具包或SPSS22.0软件。定量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间功能连接的差异采用Wilcoxon秩和方法(双尾)进行检验。区域间功能连接多重比较的假发现率通过Bonferroni方法进行校正,校正后 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

相比正常对照组,CAE组在theta频段,全脑平均的功能连接显著增强($P=0.00031$,图1)。为了显示两组功能连接的差异,对每组的功能连接进行了组平均,并以0.3为阈值,图2A、B分别显示每组平均大于0.3的功能连接。可以看出,相比正常对照组,CAE组在全脑范围内存在普遍增强的功能连接,尤其是右侧顶、中央、额区更为明显(图2A)。对于区域平均的功能连接,相比正常对照组,CAE组显著增强的区域分别位于右侧顶区(校正后 $P=0.03346$)、右侧顶-中央区(校正后 $P=0.01141$)和右侧中央-额区(校正后 $P=0.03346$,图2B)。

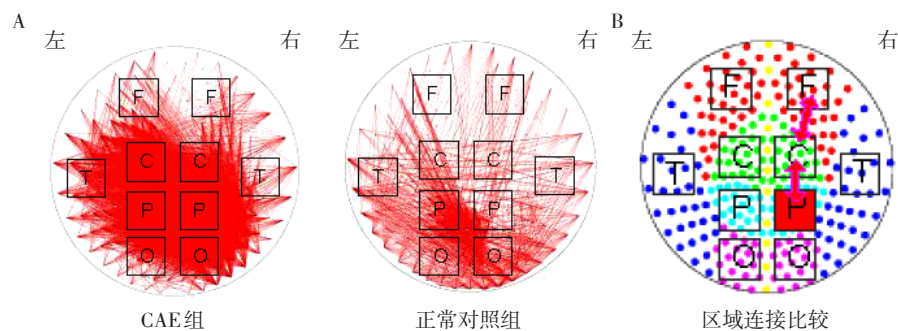
3 讨论

研究表明CAE属于全面性癫痫,在脑疾病的电生理研究中,不同的频段通常与不同的脑功能相关。脑功能分析结果往往是频率依赖的,即不同的



两组全脑平均功能连接相比,相比正常对照组,CAE组在全脑平均功能连接上有显著增强(Wilcoxon秩和检测,双尾, $P=0.00031$)。

图1 全脑功能连接对比图



A: 相比正常对照组,CAE组平均的功能连接明显增强;B: 相比正常对照组,CAE组区域平均功能连接,在右侧顶区、右侧顶-中央区 and 右侧中央-额区存在显著增强。F: 额区;C: 中央区;P: 顶区;T: 颞区;O: 枕区。

图2 功能连接区域分布差异图

证了我们先前的研究。CAE的一个重要诊断标准就是发作期3 Hz左右全脑双侧、对称的棘慢波发放^[17]。因此,在CAE的研究中,delta频段(1~4 Hz)被更多地关注。然而,发作期的数据采集相对困难,因此,已经有学者提出在发作间期,theta频段是更值得关注的频段。有研究使用EEG研究了癫痫患者的功能网络,结果表明theta频段的功能连接强度可以作为癫痫诊断的指标^[18]。

MEG是一种新的脑功能图像检测技术,可以直接测量脑细胞神经磁信号变化。与电信号不同,磁信号在穿过颅骨、脑脊液和脑组织的时候没有发生失真。MEG可以采集到全脑的生物电磁信号,并与MRI解剖结构影像叠加,形成可视化磁源性影像(magnetic source imaging, MSI),继而可以对癫痫灶进行精确定位。在MEG sensor空间构造脑网络,分析网络功能连接,该方法需要注意的问题是容积传导(volume conduction)。即同一个皮质源的电活动可以被多个电极或通道同时接收,从而形成电极或通道之间虚假的相关。为了克服容积传导问题,一些学者提出相位延迟方法^[14],即要求不同电极或通道上的信号在相位上要有时间延迟,时间延迟为零的两信号的功能连接计算结果将为零。本研究采

频段会与不同的疾病和功能相关^[15]。因此,针对具体的脑疾病,兴趣频段的选择极其重要。本课题组在此前用溯源的方法研究了CAE患者发作间期静息态的多个频段,结果显示1~4 Hz、4~8 Hz频段均有显著差异^[16]。源空间构造网络是基于溯源模型,不同的溯源模型可能会得出不同的影射结果。我们希望从更基础的数据着手,尝试避开溯源方法,直接使用传感器通道上记录的数据,在sensor空间采用WPLI^[14]构造脑网络,分析CAE患者发作间期的脑网络功能连接。而最终得到的结果也进一步佐

用WPLI作为网络功能连接的计算方法。与相位延迟指数(phase lag index, PLI)相比,WPLI被认为能更好地减少噪声干扰和增强相位同步性的统计能力^[14]。另一个克服容积传导效应的方法是,在分析网络功能连接时,在较大的(全脑或区域平均)级别上进行,而不是在单个通道或通道对上进行。类似的方法已经被用于研究阿尔茨海默病^[19]、帕金森病^[20]等。本研究结果显示,相比正常对照组,CAE组在theta频段有显著的全脑平均的功能连接的增强。且在右侧顶区、右侧顶-中央区 and 右侧中央-额区之间都有显著增强的功能连接。这种较大区域功能连接的改变,不能用容积传导的影响来解释。

课题组前期使用MEG数据研究了CAE的效应网络,研究发现delta和theta频段都存在显著的改变,且改变主要是存在于delta频段^[16]。本研究直接使用传感器通道上记录的数据,在sensor空间构造脑网络,在基础层面上分析网络功能连接。研究结果显示,相比正常对照组,CAE组在theta频段有显著的全脑平均的功能连接的增强。脑功能连接强度增强意味着CAE患者的脑网络存在异常的超同步,这种超同步可能易于诱发癫痫放电发作,特别是全面性发作。与本研究结果相一致,有研究使用EEG

和MRI数据分析了CAE发作间期无棘波的功能连接网络^[21],结果显示,相比正常对照组,CAE网络呈现显著增长的功能连接,尤其在与发作相关的脑区,如侧眶额皮层。CAE可能的起源部位包括:丘脑、内侧前额叶、后扣带回、楔前叶、内侧-下顶叶,但精确的起源位置仍然不清楚。有研究使用MEG分析了CAE发作的起源和传播,认为棘慢复合波起源于内侧前额叶,与本研究结果相近^[16]。本研究的区域分析结果显示,显著增强的区域功能连接分别分布在右侧顶区、右侧顶-中央区 and 右侧中央-额区之间。显著增强的区域功能连接都分布在右侧半球,这可能是因为左脑是优势半球,为避免语言和认知能力的下降,患者的大脑发生了重组,左侧大脑保存相对较好,而右侧大脑半球代偿性受损比较严重,特别是前头部供血比较集中的部位。然而CAE在theta频段,右侧半球显著增强的区域连接是否能作为临床预诊指标,需要进一步研究。

本研究尚存在一些局限性。首先,样本量较少,由于我们入组的是未服药的首发失神癫痫且脑电图有典型3 Hz棘慢波的儿童患者,因此病例收集相对困难,数据量较小,后期会扩充样本量,并对受试者进行长期随访、纵向比较。其次,采集和分析模态单一,目前仅分析了MEG的数据,后期将结合EEG或MRI进行多模态研究,进一步证实结果的可靠性。

综上所述,MEG在theta频段分析脑网络上具有一定优势,有助于区分CAE和健康儿童,特别是可以分析局域性的脑网络异常,可以为研究失神癫痫的机制提供依据。

[参考文献]

- [1] MIAO A, WANG Y, XIANG J, et al. Ictal source locations and cortico-thalamic connectivity in childhood absence epilepsy: associations with treatment response [J]. *Brain Topogr*, 2019, 32(1): 178-191
- [2] JUN Y H, EOM T H, KIM Y H, et al. Source localization of epileptiform discharges in childhood absence epilepsy using a distributed source model: a standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5): 993-1000
- [3] GADAD V, SINHA S, MARIYAPPA N, et al. Source analysis of epileptiform discharges in absence epilepsy using magnetoencephalography (MEG) [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 140: 46-52
- [4] TASHKANDI M, BAARMA D, TRICCO A C, et al. EEG of asymptomatic first-degree relatives of patients with juvenile myoclonic, childhood absence and rolandic epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 30-41
- [5] 姜雯雯, 王小珊. 儿童失神癫痫的研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5): 781-785
- [6] ROZENDAAL Y J, VAN LUIJTELAAR G, OSSENBLOK P P. Spatiotemporal mapping of interictal epileptiform discharges in human absence epilepsy: A MEG study [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 119: 67-76
- [7] YOUSSEFZADEH V, AGLER W, TENNEY J R, et al. Whole-brain MEG connectivity-based analyses reveals critical hubs in childhood absence epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 102-109
- [8] WANG B, MENG L. Functional brain network alterations in epilepsy: A magnetoencephalography study [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 62-69
- [9] LI HEGNER Y, MARQUETAND J, ELSHAHABI A, et al. Increased functional MEG connectivity as a hallmark of MRI-negative focal and generalized epilepsy [J]. *Brain Topogr*, 2018, 31(5): 863-874
- [10] DE FRUTOS-LUCAS J, LOPEZ-SANZ D, ZULUAGA P, et al. Physical activity effects on the individual alpha peak frequency of older adults with and without genetic risk factors for Alzheimer's disease: a MEG study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129: 1981-1989
- [11] CAO C Y, ZENG K, LI D Y, et al. Modulations on cortical oscillations by subthalamic deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: A MEG study [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 95-100
- [12] LI X, HOU Y, REN Y, et al. Alterations of theta oscillation in executive control in temporal lobe epilepsy patients [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 140: 148-154
- [13] MANLING G, JUNDAN G, YANGYANG X, et al. Transient reduction in theta power caused by interictal spikes in human temporal lobe epilepsy [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 4256-4259
- [14] VINCK M, OOSTENVELD R, VAN WINGERDEN M, et al. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias [J]. *Neuroimage*, 2011, 55(4): 1548-1565
- [15] VAUDANO A E, RUGGIERI A, AVANZINI P, et al. Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks [J]. *Brain*, 2017, 140(4): 981-997
- [16] WU C, XIANG J, JIANG W, et al. Altered effective connectivity network in childhood absence epilepsy: a multi-frequency MEG study [J]. *Brain Topogr*, 2017, 30(5):

(下转第460页)

asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5): 1294-1296

[54] HANSDOTTIR S, MONICK M M, LOVAN N, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state [J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 965-974

[55] TELCIAN A G, ZDRENGHEA M T, EDWARDS M R, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2017, 137: 93-101

[56] URASHIMA M, SEGAWA T, OKAZAKI M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1255-1260

[57] DURRANI S R, VISWANATHAN R K, BUSSE W W. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 439-448

[58] LAI G, WU C, HONG J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3)(1, 25-(OH)(2)D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *J Asthma*, 2013, 50(2): 133-140

[59] GUPTA A, SJOUKES A, RICHARDS D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1342-1349

[60] DAMERA G, FOGLE H W, LIM P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6): 1429-1441

[61] SONG Y, QI H, WU C. Effect of 1, 25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells [J]. *Respirology*, 2007, 12(4): 486-494

[62] BARIS S, KIYKIM A, OZEN A, et al. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite [J]. *Allergy*, 2014, 69(2): 246-253

[63] YADAV M, MITTAL K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(7): 650-654

[64] JOLLIFFE D A, GREENBERG L, HOOPER R L, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(11): 881-890

[65] TACHIMOTO H, MEZAWA H, SEGAWA T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Allergy*, 2016, 71(7): 1001-1009

[66] HIBBS A M, ROSS K, KERNS L A, et al. Effect of vitamin D supplementation on recurrent wheezing in black infants who were born preterm: the D-wheeze randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(20): 2086-2094

[67] KERLEY C P, HUTCHINSON K, CORMICAN L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(4): 404-412

[收稿日期] 2019-08-12

(上接第446页)
673-684

[17] JIANG W, WU C, XIANG J, et al. Dynamic neuromagnetic network changes of seizure termination in absence epilepsy: a magnetoencephalography study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 703

[18] DOUW L, DE GROOT M, VAN DELLEN E, et al. Functional connectivity is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10839

[19] STAM C J, JONES B F, MANSHANDEN I, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2006, 32(3): 1335-1344

[20] BOSBOOM J, STOFFERS D, WOLTERS E C, et al. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia [J]. *J Neural Transm*, 2009, 116(2): 193-202

[21] BAI X, GUO J, KILLORY B, et al. Resting functional connectivity between the hemispheres in childhood absence epilepsy [J]. *Neurology*, 2011, 76(23): 1960-1967

[收稿日期] 2019-08-28