

青少年肌阵挛癫痫的小脑半球功能连接分析

贾晓燕, 叶国凤, 蒋思思, 何忠琼, 罗程*, 尧德中

(电子科技大学, 四川 成都 610054)

* 通信作者: 罗程 E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

【摘要】 目的 探讨青少年肌阵挛癫痫(JME)患者的小脑半球与大脑的功能连接特征。方法 采用横断面研究方法, 选取2014年3月-2015年12月在成都市新华社区卫生服务中心和成都市第一人民医院就诊的JME患者25例(患者组), 同期纳入26名健康对照者(对照组)。利用GE 3.0T磁共振采集两组静息态功能磁共振(fMRI)图像, 对双侧小脑半球的18个感兴趣区域(ROI)分别进行与大脑的功能连接分析, 分析JME患者各个感兴趣区与大脑功能连接的变化。结果 ①两组年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。②JME患者的小脑半球与颞、枕叶功能连接高于健康对照组, 而与额叶、默认模式网络(DMN)以及运动相关脑区的功能连接低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 小脑与额叶的功能连接降低, 可能与临床上JME患者额叶高波幅放电有关, 同时小脑与运动相关脑区的功能连接降低可能与JME患者的运动功能异常有关。

【关键词】 青少年肌阵挛癫痫; 小脑半球; 静息态功能磁共振; 功能连接

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.01.007

Analysis of cerebello - cerebral functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy

Jia Xiaoyan, Ye Guofeng, Jiang Sisi, He Zhongqiong, Luo Cheng*, Yao Dezhong

(University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

* Corresponding author: Luo Cheng, E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate characteristics of cerebello - cerebral functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy (JME). **Methods** A cross - sectional study, including 25 patients of Chengdu Xinhua Community Health Service Center and Chengdu First People's Hospital from March 2014 to December 2015, and 26 healthy controls, were performed. Resting - state functional magnetic resonance imaging of were scanned by GE 3.0T Magnetic Resonance for all subjects. Functional connectivity was calculated between 18 regions of interest (ROI) of the bilateral cerebellar hemisphere and cerebrum and then was evaluated for each ROI respectively. **Results** ① There was no significant difference in age or gender between the two groups ($P > 0.05$). ② The functional connectivity between the cerebellar hemisphere and the temporal lobe, occipital lobe of JME were higher than healthy control, while the functional connectivity between the cerebellar hemisphere and frontal lobe, default mode network, motor - related brain areas of JME were lower than healthy control. All the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreased functional connectivity in frontal lobe and cerebellum would be associated with the front central region discharge with high amplitude in the clinic and the decreased functional connectivity between the cerebellum and the motor - related brain areas is correlated with the motor dysfunction of JME.

【Keywords】 JME; Cerebellar hemisphere; Resting - state fMRI; Functional connectivity

青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)患者的临床发作通常表现为双侧、单次或重复多次、无节律的肌阵挛抽动, 还常伴有强直阵挛发作和不典型失神发作^[1], 约占全部癫痫的5%~11%^[2]。癫痫患者反复的癫痫发作、社会歧视、长期服药情况使其个人及家庭承受了沉重的负担。有研究显示, JME患者的运动系统存在明显损伤, 也有研究表明, 小脑对全面性癫痫的放电有一定调控作用^[3], 故小脑可能在JME的病理生理过程中扮演重要角色。然而, 目前很少有基于功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)专门研究JME脑

网络的报道。本研究应用静息态fMRI评估JME患者小脑半球与其全脑功能的连接特征, 以预测JME的发病情况, 对JME的研究提供可能的影像学标记。

1 对象与方法

1.1 对象

采用横断面研究方法, 患者组为2014年3月-2015年12月就诊于成都市第一人民医院和成都市新华社区卫生服务中心的JME患者。入组标准: ①均行常规脑电图检查, 并根据2001年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)^[4]

项目基金: 国家自然科学基金(81271547)

发布的诊断方案诊断为 JME 者; ②接受正规治疗者。排除标准: ①有神经系统疾病史、脑外伤或者物质滥用史者; ②有磁共振扫描禁忌者。符合入组标准且不符合排除标准共 25 例。同期在电子科技大学公开招募与患者组年龄、性别匹配的 26 名健康志愿者作为对照组。排除标准: ①有神经系统疾病史、脑外伤或者物质滥用史者; ②有磁共振扫描禁忌者。本研究通过电子科技大学信息医学研究中心伦理委员会审核, 所有受试对象及其家属均被告知该研究的详细过程, 均同意参与并签署知情同意书。

1.2 数据采集

功能磁共振数据采集在电子科技大学信息医学研究中心磁共振实验室完成, 采集仪器为 GEDIS-COVERYMR 750 3.0T 磁共振成像系统。静息态功能图像采集使用标准回波平面成像 (Echo planar imaging, EPI) 序列, 轴面扫描, 使用前联合-后联合连线定位。具体扫描参数: 重复时间 2 000 ms, 回波时间 30 ms, 翻转角度 90° , 分辨率 64×64 , 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 扫描层数 35 层, 层厚 4 mm, 扫描时间 8 分 30 秒。扫描过程中给被试佩戴降噪耳塞并用泡沫垫固定头部, 要求被试在整个扫描过程中闭上双眼, 不要睡着, 尽量不思考。

1.3 数据分析

利用 SPM8 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) 对静息态功能磁共振数据进行图像预处理。首先去除每个被试的前 5 组全脑功能图像, 以去除扫描初期磁场的的不稳定性影响, 然后进一步进行时间层矫正、头动校正 (Realign)、空间标准化 (Normalize) ($3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$), 接着对图像进行平滑 (Smooth, FWHM = 8 mm)、去线性漂移 (Detrend, 选取 no mask) 和低频滤波 (Filter) 0.01 ~ 0.08 Hz 处理。

本研究依据 AAL 脑分割模板选取小脑半球的 18 个亚区作为功能连接的感兴趣区域 (region of interest, ROI), 包括双侧小脑半球皮质脚 1 区、2 区, 以及小脑半球 3 区、4-5 联合区、6 区、7b 区、8 区、9 区、10 区。再基于 ROI 的功能连接分析, 评估患者组相对于健康对照组的小脑半球与大脑的功能连接改变。功能连接的计算过程: 首先提取平均种子区域内所有体素的时间序列, 然后计算平均时间序列和全脑每个体素时间序列的时间相关, 得到每个体素和种子点之间的时间相关系数, 最后将时间相关系数通过 Fisher-Z 变换转换为服从正态分布的 Z 值, 获

得全脑的功能连接图谱。

1.4 统计方法

使用 SPSS 18.0 对被试一般资料进行统计分析。组间年龄比较采用独立样本 *t* 检验, 两组性别比较采用 2×2 列联表的 χ^2 检验。对被试各 ROI 的组内功能连接网络模式分别作单样本 *t* 检验。基于组内结果构建出每组的显著功能连接模式二值化模板, 并取两组二值化模板的并集作为接下来的组间统计区域 (mask)。通过两独立样本双边 *t* 检验得出组间各 ROI 的全脑功能连接的差异脑区。组间和组内统计对比时, $P < 0.05$ (FDR 校正, 体素簇大于 27 个体素) 认为差异有统计学意义。为了避免单个被试对检验结果造成较大偏差, 采用“留一交叉验证法”对结果进行了稳定性检测。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

患者组男性 9 例, 女性 16 例; 平均年龄 (24.3 ± 9.3) 岁; 平均病程 (10.8 ± 6.8) 年。对照组男性 11 名, 女性 15 名; 年龄 (25.2 ± 7.2) 岁。*t* 检验显示两组年龄差异无统计学意义 ($P = 0.765$), 检验显示两组性别差异无统计学意义 ($P = 0.644$)。

2.2 两组连接分析比较

患者组的小脑皮质脚 1 区与双侧梭状回、枕中回、右侧颞下回功能连接高于对照组, 与左侧岛盖部颞下回、左侧内侧额上回、左侧辅助运动区、右侧额中回的功能连接低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, FDR 校正), 见图 1A 与表 1。小脑皮质脚 2 区与双侧枕中回、右侧中央前回、左侧楔前叶的功能连接患者组高于对照组, 与双侧内侧额上回、额中回的功能连接低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, FDR 校正), 见图 1B 与表 2。患者组小脑 6 区与双侧枕中回、角回的功能连接高于对照组, 与左侧内侧和旁扣带脑回、左侧辅助运动区、双侧脑岛的功能连接低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, FDR 校正), 见图 1C 与表 3。而患者组小脑 4-5 联合区、7b 区、8 区与大脑连接差异相对较少, 主要与辅助运动区功能连接低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, FDR 校正), 见表 4。小脑 3 区、9 区、10 区与全脑的功能连接基本无差异。两独立样本 *t* 检验结果与“留一法交叉验证”结果基本一致, 表明没有让实验结果造成较大偏差的实验被试。

表 1 患者组较对照组小脑脚 1 区功能连接差异的脑区

脑 区	半 球	MNI 坐标			体素个数	<i>t</i>	<i>P</i>
		X	Y	Z			
梭状回	左	-39	-42	-21	543	8.47	3.68×10^{-11}
梭状回	右	40	-54	-16	509	5.23	3.50×10^{-6}
枕中回	左	-27	-72	37	800	6.11	1.58×10^{-7}
枕中回	右	27	-70	32	484	6.17	1.28×10^{-7}
颞下回	右	47	-60	6	333	5.45	1.63×10^{-6}
内侧额上回	左	0	39	33	612	-6.81	1.31×10^{-8}
辅助运动区	左	-2	23	44	433	-5.34	2.38×10^{-6}
岛盖部额下回	左	-57	12	12	184	-4.96	8.88×10^{-6}
额中回	右	36	36	39	118	-4.50	4.20×10^{-5}

注: FDR 校验($P < 0.05$) ,体素数 >27; MNI ,蒙特利尔神经研究所

表 2 患者组较对照组小脑脚 2 区功能连接差异的脑区

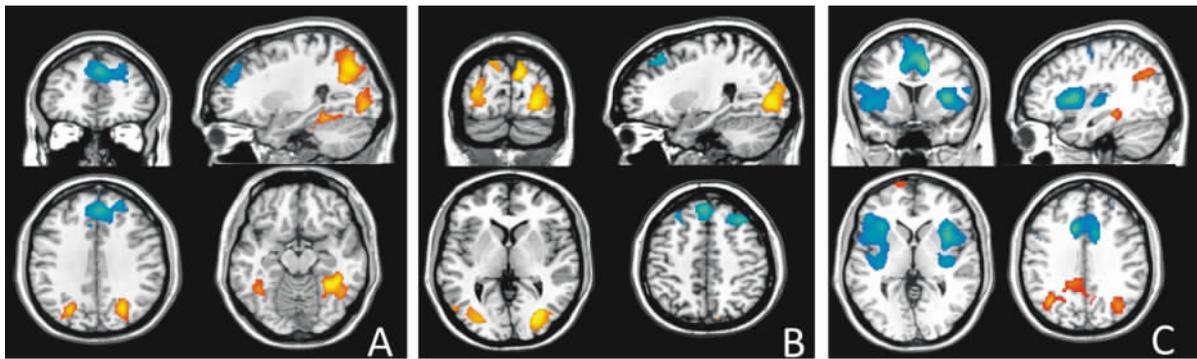
脑 区	半 球	MNI 坐标			体素个数	<i>t</i>	<i>P</i>
		X	Y	Z			
枕中回	左	-30	-78	3	595	6.84	1.17×10^{-8}
枕中回	右	33	-81	3	434	5.37	2.16×10^{-6}
楔叶	左	-9	-85	32	225	5.67	7.50×10^{-7}
中央后回	右	60	-10	42	821	3.88	3.12×10^{-4}
内侧额上回	左	-3	45	36	573	-5.97	2.60×10^{-7}
内侧额上回	右	3	45	36	584	-7.26	2.62×10^{-9}
额中回	左	-30	24	41	453	-5.20	3.88×10^{-6}
额中回	右	28	26	42	640	-4.46	4.78×10^{-5}

注: FDR 校验($P < 0.05$) ,体素数 >27; MNI ,蒙特利尔神经研究所

表 3 JME 患者较健康对照组与小脑 6 区功能连接差异的脑区

脑 区	半 球	MNI 坐标			体素个数	<i>t</i>	<i>P</i>
		X	Y	Z			
枕中回	左	-36	-63	31	386	5.46	1.57×10^{-6}
枕中回	右	40	-67	31	586	6.64	2.40×10^{-8}
角回	左	-42	-63	30	262	4.26	9.24×10^{-5}
角回	右	42	-63	30	373	5.23	3.50×10^{-6}
内侧和旁扣带脑回	左	-12	6	42	307	-9.91	2.72×10^{-13}
辅助运动区	左	-12	3	46	522	-9.37	1.67×10^{-12}
脑岛	左	-33	12	3	365	-7.91	2.62×10^{-10}
脑岛	右	36	22	3	353	-7.03	5.96×10^{-9}

注: FDR 校验($P < 0.05$) ,体素数 >27; MNI ,蒙特利尔神经研究所



注: 红色表示功能连接增强区域, 蓝色表示功能连接减弱区域; 图 A, 小脑皮质脚 1 区作为 ROI, 患者组较对照组的全脑功能连接差异脑区图; 图 B, 小脑皮质脚 2 区作为 ROI, 患者组较对照组的全脑功能连接差异脑区图; 图 C, 小脑 6 区作为 ROI, 患者组较对照组的全脑功能连接差异脑区图

图 1 JME 组较健康对照组功能连接差异脑区图

表 4 患者组较对照组小脑 4-5 区、7b 区、8 区功能连接差异的脑区

ROI	脑区	半球	MNI 坐标			体素个数	t	P
			X	Y	Z			
小脑 4-5 联合区	辅助运动区	左	-6	12	57	359	-4.46	4.78×10^{-5}
小脑 7b 区	辅助运动区	左	0	21	46	295	-5.33	2.48×10^{-6}
	额上回	左	-21	3	54	159	-4.39	6.04×10^{-5}
小脑 8 区	颞中回	左	-57	-9	-24	344	4.13	1.41×10^{-4}
	背外侧额上回	左	-15	3	57	152	-4.50	4.20×10^{-5}
	背外侧额上回	右	15	3	54	250	-5.56	1.11×10^{-6}
	辅助运动区	左	-15	-1	63	247	-5.16	4.46×10^{-6}
	辅助运动区	右	9	3	57	343	-5.07	6.08×10^{-6}

注: FDR 校验($P < 0.05$), 体素数 > 27 ; MNI, 蒙特利尔神经研究所

3 讨 论

JME 是一种特发性全面性癫痫综合症,被认为是一种遗传类疾病,但其具体机制仍不明确^[5]。近年来,基于 fMRI 的功能连接分析已广泛应用于临床研究^[6]。在家族性癫痫中研究小脑与大脑功能连接时发现,相较于健康对照组而言,家族性癫痫患者右侧小脑皮质脚 1 区与左侧额中回出现功能连接降低,体现该类癫痫患者小脑与默认模式网络(Default Mode Network, DMN) 的功能连接出现减弱的现象^[7]。在本研究中, JME 患者的小脑半球也与 DMN 功能连接显现出了显著降低,这反映了 JME 中小脑参与了 DMN 的异常。

有研究显示小脑与局灶性癫痫有关,在局灶性癫痫发作时有过度灌注现象^[8]。而在全面性癫痫发作中还会出现两侧小脑激活现象^[9]。在棘慢复合波发放的实验中发现小脑受累,人们开始认识到小脑神经元可能有助于棘慢复合波的节律发放^[10]。同时也有研究显示, JME 患者异常的丘脑-运动皮

层网络中的异常活动可能与癫痫活动的起源与传播有关^[11]。现有研究已利用正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等技术发现了 JME 患者额叶和丘脑的变化^[5],这些发现可能与脑电图上癫痫异常放电的额叶高波幅表现相关;同时有报道 JME 中丘脑和脑干结构的生化变化^[1]。本研究中, JME 患者的小脑与前额叶的功能连接降低,可能反映小脑对额叶的抑制作用有减弱,这也与临床 JME 的癫痫放电特征相一致。

通常的观点认为小脑主要参与运动相关功能,本研究发现的小脑与辅助运动区及脑岛的功能连接改变,应该参与了 JME 发作过程中的运动异常。经颅磁刺激作为一种常见的脑活动调节技术^[12],有研究者对额叶癫痫患者的大脑半球初级与次级运动皮层进行重复经颅磁刺激的研究,发现在患侧的初级和次

级运动皮层引起了较健侧低的抑制作用,说明癫痫病灶长期的癫样放电使初级和次级运动皮层的功能连接受到损伤^[13]。在利用脑电图/脑磁图对 IGE 进行研究时发现 JME 在脑岛、丘脑和额叶的中央和运动前区神经元活动增强,推测肌阵挛可能累及到丘脑-岛叶-运动区网络^[14]。本研究发现小脑半球脑区和大脑运动相关脑区,存在显著的功能连接降低,反映了 JME 患者的运动功能异常,特别是阵挛发作表现。

综上所述, JME 患者存在小脑半球区与额叶、运动相关皮层及 DMN 脑区等广泛皮层间的功能连接改变,提示小脑与全脑皮层间的功能耦合失调,在一定程度上反映了小脑对皮层癫痫放电的异常调节。静息态 fMRI 功能连接分析能够用于研究 JME 脑改变的机制。未来研究应更精细地划分各个脑区,探索 JME 患者的小脑-大脑功能耦合的细节改变,并结合神经认知功能测评,评估小脑在 JME 非运动功能异常中的作用。

参考文献

- [1] Anderson J, Hamandi K. Understanding juvenile myoclonic epilepsy: contributions from neuroimaging [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 94(3): 127-137.
- [2] Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed [J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79(928): 78-80.
- [3] Kros L, Eelkman Rooda OH, Spanke JK, et al. Cerebellar output controls generalized spike-and-wave discharge occurrence [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 1027-1049.
- [4] Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- [5] 杨飞, 罗程, 蒋思思, 等. 青少年肌阵挛癫痫脑网络的研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(7): 620-622.
- [6] 尧德中, 罗程, 雷旭, 等. 脑成像与脑连接 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2011, 30(1): 6-10.
- [7] Long L, Zeng LL, Song Y, et al. Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in benign adult familial myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 941-948.
- [8] Bohnen NI, O'Brien TJ, Mullan BP, et al. Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis [J]. *Epilepsia*, 1998, 39(6): 640-650.
- [9] Gotman J, Grova C, Bagshaw A, et al. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(42): 15236-15240.
- [10] Kandel A, Buzsáki G. Cerebellar neuronal activity correlates with spike and wave EEG patterns in the rat [J]. *Epilepsy Res*, 1993, 16(1): 1-9.
- [11] Jiang S, Luo C, Liu Z, et al. Altered local spontaneous brain activity in juvenile myoclonic epilepsy: a preliminary resting-state fMRI study [J]. *Neural Plast*, 2016: 3547203.
- [12] 罗程, 尧德中. 精神分裂症物理治疗机制及其神经成像研究进展 [J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(6): 481-487.
- [13] Kanaya T, Kyo S, Hamada K, et al. Adenoviral expression of p53 represses telomerase activity through down-regulation of human telomerase reverse transcriptase transcription [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1239-1247.
- [14] Stefan H, Paulini-Ruf A, Hopfengärtner R, et al. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3): 187-198.

(收稿日期: 2016-12-20)

(本文编辑: 唐雪莉)