

中央 - 颞区棘波对 rolandic 癫痫患者认知功能的实时效应

一项 EEG-fMRI 研究

Fenglai Xiao, MD
Dongmei An, MD, PhD
Du Lei, PhD
Lei Li, MD
Sihan Chen, MD
Xintong Wu, MD, PhD
Tianhua Yang, MD, PhD
Jiechuan Ren, MD
Qiyong Gong, MD, PhD
Dong Zhou, MD, PhD

Correspondence to
Dr. Zhou:
zhoudong66@yahoo.de
or Dr. Gong:
qiyonggong@hmrc.org.cn

摘要

目的: 旨在明确中央 - 颞区棘波 (centrotemporal spikes, CTS) 对 rolandic 癫痫 (rolandic epilepsy, RE) 患者的语言、行为和认知功能的实时效应。

方法: 我们利用 3T MRI 扫描仪并运用同步脑电图联合功能磁共振 (EEG-fMRI) 对 22 例未用药 RE 患者进行评估。使用同步 EEG 刺激实验明确 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期, 并分析在这 3 期间中央颞区的动态功能连接网络图。

结果: 动态功能连接变化的分析结果提示双侧中央颞区与左侧额下回 (IFG; Broca 区) 间、左顶下叶和缘上回 (负责语言接收功能的区域) 间、右侧额下回和左侧尾状核间均呈现正相关。默认模式网络 (双侧额上回、左侧额中回、左颞中回和右楔前叶) 呈现负相关。

结论: 发作间期 CTS 直接损害 RE 患儿负责语言、行为和认知的功能脑网络。抑制痫样放电对于减轻 RE 患儿神经心理损害具有重要作用。 *Neurology*® 2016;86:544-551

术语

ANOVA = 方差分析; **BOLD** = 血氧水平依赖; **CTS** = 中央颞区棘波; **CSWS** = 慢波睡眠期持续棘波; **DMN** = 默认模式网络; **FDR** = 伪发现率; **FLS** = 灵活最小二乘法; **IED** = 发作间期痫样放电; **IFG** = 额下回; **IPL** = 顶下叶; **MR** = 磁共振; **RE** = 中央颞区癫痫; **ROL** = 中央颞区岛盖; **SMG** = 缘上回; **SPM** = 统计参数图。

良性 rolandic 癫痫 (rolandic epilepsy, RE) 是最常见的儿童期局灶性癫痫综合征, 良性病程且通常于青春期前缓解^[1]。然而, 在该疾病的病程中对认知功能的损害并非总是可逆的, 因此, 建议该疾病更名为 RE^[2]。频繁的发作间期的 rolandic 癫痫样放电 [主要为中央颞区棘波 (centrotemporal spikes, CTS)] 是患儿学习和行为障碍、语言发育迟缓和神经心理学测验较差的潜在危险因素^[3-7]。尽管认知功能损害可能与发作间期的 CTS 数量有关^[6,8], 但是, 目前尚不清楚发作间期 CTS 如何直接影响癫痫患者的语言、行为和认知功能。

人类大脑连接变化具有时间依赖性和动态性, 且与正在进行的节律活动相关^[9]。各种病理过程 (如癫痫样棘波) 导致的连接性破坏可能是癫痫患者认知功能受损的重要机制^[10]。动态跟踪技术已应用于识别不同认知状态下脑功能连接体的拓扑结构^[11] 以及疾病过程中不断演变的大脑网络^[12]。最近, 已有研究基于同步脑电图 (EEG) 联合功能磁共振 (fMRI) 技术在失神发作和儿童癫痫的痫样放电前期动态同步跟踪神经心理的变化, 并描述了发作间期痫样放电如何直接影响癫痫患儿的认知功能^[13,14]。

为了实时观察 CTS 的作用, 我们动态分析了 EEG 刺激实验所确认的 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期时的功能连接。我们假定发作间期 CTS 直接导致 RE 患儿的认知功能障碍。

补充数据见
at Neurology.org

From the Epilepsy Center, Department of Neurology (F.X., D.A., S.C., X.W., T.Y., J.R., D.Z.), and Huaxi MR Research Center, Department of Radiology (D.L., L.L., Q.G.), West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, PR China.

Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

方法 参与者。通过四川大学华西医院神经内科癫痫中心招募 73 例 RE 患儿。其中,筛选出 22 例患儿纳入本研究。纳入 / 排除标准详见 *Neurology*[®] 官网 *Neurology.org* 中的补充资料。

标准实验方案审批、注册、和患者知情同意。本项研究中的人体试验方案获得当地伦理标准委员会批准。患儿父母或法定监护人在参与本研究前均提供书面知情同意书。

数据获取。fMRI 期间脑电图 32 导 (国际 10/20 电极系统) 脑电记录,并在与磁共振 (magnetic resonance,MR) 兼容的 EEG 控制系统 BrainAmp-MR (Brain Products, 德国慕尼黑) 中将内置 5KV 电阻器的 Ag/AgCl 电极放置于受试者涂抹过导电膏的前后头部皮处。受试者背部脊柱左侧 4 cm 处放置一个单电极以去除心电伪迹。EEG 信道电极阻抗保持在 10 k Ω 以下,而 ECG 信道电极阻抗保持在 15 k Ω 以下。通过放置于屏蔽盒线头后部的高输入阻抗放大器进行数字转换并通过光纤与扫描室外的主机相连,在采样频率为 5,000 Hz 下采用 Recorder 软件 (Brain Products) 记录数据。在 250Hz 下采用低通滤波器在线滤除 MR 伪影。内置摄像机监控受试者状态,并确定受试者在扫描期间是否入睡。

使用德国西门子 3.0T MR 扫描仪 (Siemens Medical Systems, 德国埃兰根) 以及 8 通道头线圈采集 fMRI 数据。采用 T2 加权像梯度回波影像序列进行 fMRI (循环时间 / 回波时间 = 2,000/30 ms; 偏转角 = 90°; 30 层 / 卷; 层厚 5 mm (无切片间隙); 矩阵 = 64 × 64; 视野 = 240 mm × 240 mm; 体素大小 = 3.75 × 3.75 × 5 mm³)。每次扫描包含 200 个功能影像卷,总持续扫描时间 406 秒。扫描期间受试者需放松并闭上眼睛。使用泡沫固定于头的两侧避免移动,减少头部活动,保持患者舒适感。

EEG 分析。采用 Brain Vision Analyzer 2.0 软件 (Brain product 公司) 进行 EEG 离线数据处理,剔除 MRI 和心电伪影。由两名经过培训的脑电图技师独立阅片,并根据导联及波形标记间期痫样放电^[15]。当出现多棘波或重复棘波时,标记每个间期痫样放电的最早出现的峰值用作后续分析^[14]。当两位技师出现不同意见时,通过讨论达成共识。

fMRI 数据预处理。采用 DPARSF (<http://www.restfmri.net>) 和 SPf8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 工具包对 fMRI 数据进行预处理。为确保磁化平衡,每次采集的前 5 张影像被丢弃。所有数据经层间时间校正和头动校正。每例受试者头动的水平位移 < 3 mm 或在每个轴的角转动 < 3°。根据统计学参数图 (statistical parametric mapping,SPM) 将图像空间标准化后叠加至蒙特利尔神经科学研究所的标准模板上,并进行空间再采样 (3 × 3 × 3 mm³) 及空间平滑处理 (8 mm)。分析功能连接时,不使用空间平滑以避免形成伪局部空间相关性^[13]。

CTS 相关的血氧水平依赖 (blood oxygenation level-dependent,BOLD) 激活。为评估 CTS 相关的 BOLD 激活信号的空间模式,已经预处理过的 fMRI 时间序列按照不同组别进行统计分析,在这些不同组别中采用 SPM8 中内置的经典血流动力响应函数模型对每个 CTS 回归量进行卷积,这与以往脑功能磁共振成像研究相一致^[16,17]。运动调整参数用作为协变量。使用二级随机效应模型 (单样本 *t* 检验) 进行组间分析以确定不同患者显著 fMRI 变化的区域。为校正多项对比,伪发现率 (false discovery rate,FDR) 设定为 0.05。

动态功能连接 (functional connectivity, FC) 图分析。通过 DynamicBC 工具包评估 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期的动态 FC 变化^[18]。在此步骤之前,矫正 BOLD 数据以去除 6 个头动参数的影响和平均脑脊液 (Cerebro-Spinal Fluid,CSF)、白质和全脑信号的影响^[19]。使用时域带滤波 (0.01 ~ 0.08 Hz) 降低低频漂移和高频噪声的影响。选取通过自动化解剖标记获取的双侧中央颞区岛盖 (bilateral rolandic opercula,ROL) 作为 FC 分析的种子区。ROL 的选择是根据血流动力响应功能活性图 (图 e-1) 和以往的 EEG-fMRI 研究结果^[16,17]。我们采用滑动窗口相关方法和灵活最小二乘 (flexible least squares,FLS) 法评估动态 FC 变化^[20]。我们通过 DynamicBC 工具包中 FLS 方法计算在种子区的时间序列和其他体素间的相关图^[18]。FLS 法^[21]一般建立于创新方法存在一定程度的分布 (通常为正态分布) 的假设基础上,以避免参数的选择累及滑动窗口法^[18]。根据 EEG 记录获取的相关信息将动态相关图分解为 CTS 前期 (5 卷, CTS 前)、CTS 期和 CTS 后期 (5 卷, CTS 后)。根据我们的循环时间 (2,000 ms), 这 3 个时

表 1 22 例受试者的人口学特点和认知功能数据

患者	年龄	性别	持续时间 (月)	发作类型	发作次数	末次发作 (月份)	棘波数, n
1	9岁5个月	F	5	CPS	9	1	C3 T7 P7 (104); C4 T8 (72)
2	10岁2个月	M	5	SPS	10	1	C4 T8 (78)
3	10岁1个月	F	4	CPS	9	1	C3 T7 (64)
4	11岁7个月	F	6	SPS	8	5	C4 T8 (66)
5	9岁8个月	F	5	CPS	8	2	C4 F8 (90) T7 (60)
6	8岁2个月	M	12	CPS	1	2	C3 T7 (63)
7	14岁1个月	M	10	CPS	1	4	C4 T8 (69); C3 T7 (96)
8	10岁4个月	M	7	CPS	4	6	C3 (55)
9	9岁5个月	F	7	CPS	2	2	T7 (141)
10	10岁6个月	M	5	CPS	11	1	C3 T7 (114)
11	6岁3个月	F	5	SGTCS	8	2	C3 T7 (53)
12	10岁9个月	M	7	CPS	1	2	C3 T7 (55)
13	10岁5个月	M	8	SPS	3	5	FC6 (68)
14	11岁2个月	M	10	CPS	17	2	C4 T8 (147)
15	10岁2个月	F	9	SGTCS	1	1	F7 T7 (57)
16	10岁4个月	M	4	SGTCS	8	1	T7 (67)
17	10岁5个月	M	4	CPS	11	2	C3 (83)
18	9岁2个月	M	4	SPS	2	2	P7 (99)
19	11岁5个月	F	5	CPS	4	3	C3 P3 (82)
20	8岁3个月	F	8	CPS	8	3	T7 (51)
21	11岁8个月	F	6	SGTCS	4	1	R C4 F4 (177)
22	9岁3个月	F	6	SGTCS	3	2	C4 F4 (73)

缩略语: CPS = 复杂部分性发作; SGTCS = 继发性全身强直阵挛发作; SPS = 简单部分性发作。

间段涵盖了CTS相关的-10~10秒的范围,这与既往研究^[14]的建议一致。在随后的组间分析中,我们分别求得CTS前期、CTS期和CTS后期的FC图的平均数量,以解释不同的CTS时间段。

为确定组间每个FC图中的FC模式,通过组内比较,运用随机效应组分析(单样本*t*检验)评估动态FC。显著差异水平设为 $p < 0.005$ (未校正)并采用30个连续体素作为临界值。采用单因素方差分析(ANOVA)($p < 0.05$, FDR校正)确定受试者在CTS前期、CTS期和CTS后期的平均功能图的显著变化(费舍尔*r-z*转换后)。显著水平设为 $p < 0.005$ (AlphaSim校正),同时高阈值 $p < 0.001$ 和最小集群 = 30。根据ANOVA分析所获得的变化明显的脑区域作为后续Post Hoc分析的感兴趣区(3 mm球形半径)。

神经心理行为学评估。本研究采用中国修订版韦氏儿童智力量表对所有受试患儿进行总体评估。使用儿童行为

检查量表进行行为障碍评估。根据4分量表将所有患儿的教育受损程度进行分类(表e-1和补充资料2)

统计分析。分别计算FC变化(通过SPM8软件中的eigenvariate选项获取动态FC变化)、临床特点(病程和起病年龄)和神经心理学参数(全IQ、言语IQ和操作IQ)间的皮尔森相关系数,以获取CTS前期、CTS期和CTS后期的动态FC变化。考虑到这些分析是探索性的,所以 $p < 0.05$ (未校正)视为差异具有统计学意义。

结果 临床与认知结果。22例儿童(9例女孩和13例男孩)纳入本研究中。人口学和临床资料总结于表1。神经心理学数据见表e-2。

fMRI期间的BEG特点。每例患者所观察到的CTS类型见表1。fMRI期间所记录到的CTS的数量为51~177。对于每一个患者,所选择的

表 2 与中央颞区正相关的大脑区域

种子区 and 大脑区域	BA	MNI 坐标			t 值	p 值	集群大小 (体素)
		x	y	z			
左侧 ROL							
左侧中央前回和中央后回	4/5	-57	0	21	6.81	0.004	203
右下回, 三角部	45	54	33	12	5.76	0.014	52
左顶下小叶	39/40	-42	-42	48	5.21	0.004	41
左侧尾状核		-12	9	9	4.51	0.019	11
右侧 ROL							
右下回, 三角部	45	57	36	9	6.27	0.006	43
左额下回, 三角部	45	-39	24	18	8.00	0.017	37
左缘上回	40	-63	-45	24	8.08	0.023	57
右侧中央后回	5	33	-36	75	5.31	0.017	52

缩略语: BA = Brodmann 区; MNI = 蒙特利尔神经研究所; ROL = 中央颞区岛盖。

扫描期间的发作均与他们的常规 EEG 所记录的相似。

了动态 FC 图。图 2B 显示了与右侧 ROL 呈现正相关的区域。图 1C 显示了与右侧 ROL 负相关的区域。

动态 FC 变化。表 2 总结了与双侧中央颞区种子区正相关的区域。表 3 总结了与双侧中央颞区种子区负相关的区域。

FC 图与神经心理参数。言语 IQ 评分与 CTS 前期 ($r = 0.328, p = 0.034$) 和 CTS 后期 ($r = 0.362, p = 0.019$) 左缘上回区 (supramarginal gyrus, SMG) 和右侧 ROL 区的动态 FC 间存在显著相关性。CTS 前期, 操作 IQ 与左侧额下回、三角部和左侧 ROL 区域的动态 FC 呈显著负相关 ($r = -0.49, p = 0.036$)。

图 1 呈现了使用左 ROL 作为种子区时的动态 FC 图 (图 1A) 及其变化。图 1B 呈现了与左侧 ROL 呈现正相关的区域。当使用 $p < 0.005$ (AlphaSim 校正) 和 10 像素的程度阈值时, 左侧尾状核区域观察到它们的相关性。图 1C 显示与左侧 ROL 呈负相关的区域。

讨论 在一系列未用药的 RE 患儿中, 我们运用 EEG-fMRI 技术探讨棘波相关的功能网络的动态转

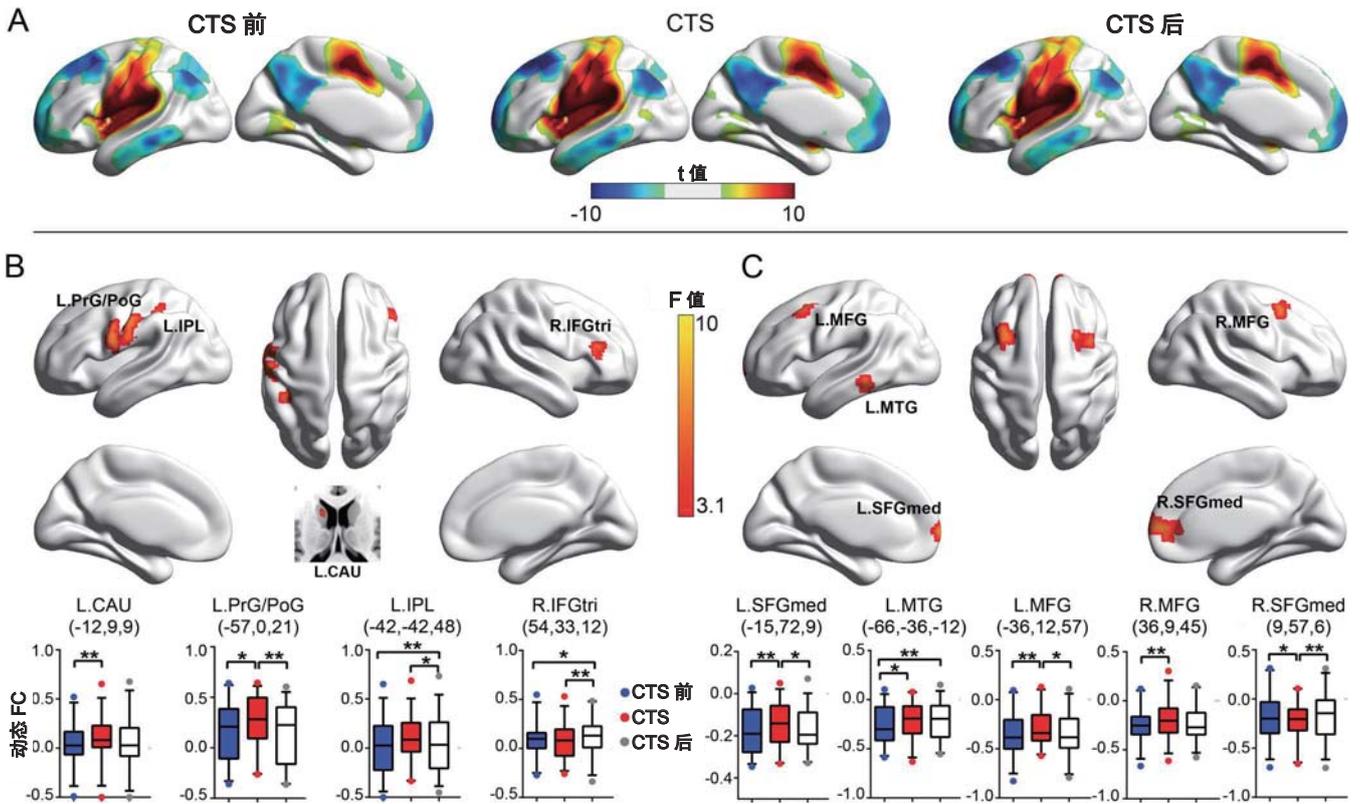
图 2 使用右侧 ROL 作为种子区。图 2A 呈现

表 3 与中央颞区负相关的大脑区域

种子区 and 大脑区域	BA	MNI 坐标			t 值	p 值	集群大小 (体素)
		x	y	z			
左侧 ROL							
左侧额中回	21	-66	-36	-12	5.01	0.009	44
右额上回, 中间部	10	9	57	6	6.11	0.011	109
左额下回, 中间部	39/40	-15	72	9	6.89	0.003	68
左额中回	6	-36	12	57	5.43	0.009	132
右侧 ROL							
右额中回	45	-54	-24	-9	6.33	0.044	86
左额上回, 中间部	10	-15	63	0	5.52	0.011	63
右额上回	10	18	51	24	4.56	0.026	34
左额中回	6	-33	12	45	6.47	0.012	71
右楔叶		6	-57	51	5.93	0.025	32

缩略语: BA = Brodmann 区; MNI = 蒙特利尔神经研究所; ROL = 中央颞区岛盖

图1 RE 癫痫中 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期左侧中央颞区网络的动态变化



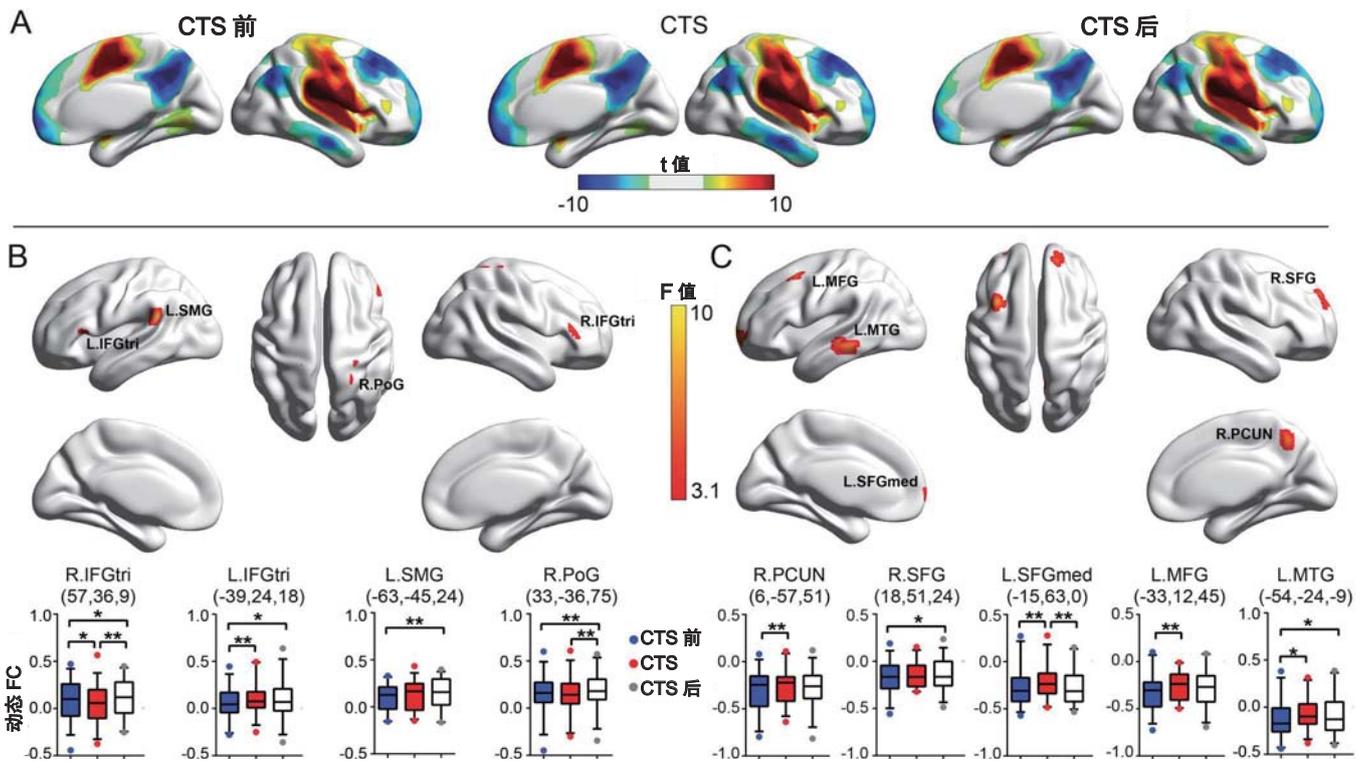
(A) 单样本 t 检验所得显著正相关 (暖色) 和负相关 (冷色) (未校正的高度阈值 $p < 0.005$, 程度阈值 $k = 30$ 体素)。结果显示为与 CTS 相关的 -10~10 秒范围内的 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期的脑凸面图。(B) 在 CTS 的 3 个阶段中央颞区网络呈显著正相关 (单因素方差分析, 伪发现率校正的高度阈值 $p < 0.05$, 范围阈值 $k = 30$ 体素)。脑凸表面呈现显著网络变化 (暖色)。柱状图显示为大脑区域 [左中央前回和中央后回 (PrG/PoG)、左尾状核 (CAU)、左顶下小叶 (IPL)、右额下回、三角部 (IFGtri)] 经 post hoc 检验的变化 ($*p < 0.05$, 未校正; $**p < 0.05$, Bonferroni 校正)。(C) 在 CTS 的 3 个阶段中央颞区网络呈显著负相关。脑凸表面呈显著网络变化 (冷色)。柱状图显示为大脑区域 [左额中回 (MFG)、右额中回 (MFG)、右额上回、左额中回 (MTG)、右额上回、中间部 (SFGmed)、左 SFGmed] 经 post hoc 检验的变化 ($*p < 0.05$, 未校正; $**p < 0.05$, Bonferroni 校正)。

换, 同时研究在 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期中外侧裂棘波、语言与认知相关的大脑区域的神经生理学相互作用。我们观察到在 RE 中, 脑区动态功能连接性增加与语言损害和行为障碍相关。同时, 我们注意到外侧裂区域和默认模式网络 (default mode network, DMN) 间呈现反相关的异常模式。

在 RE 中, 中央前、后回 FC 增加与痫样放电的位置和癫痫发作的症状相符, 这与以往的 EEG-fMRI 结果显示感觉运动皮质处存在局灶性棘波相关的 BOLD 信号变化相一致^[16,17]。RE 患儿在癫痫活跃阶段^[5]表现有轻度的语言障碍^[3]。在关于词语联想任务或静息 fMRI 研究中曾报道了 RE 患儿中语言网络的功能组织改变^[22,23]。在本研究中, 语言相关区域 (包括左侧额中回、左侧缘上回、左侧顶下小叶) 显示在 CTS 进展过程中双侧 ROL 存在正向动态 FC 变化。左侧额中回作为 Broca 区的核

心区域, 对于语言形成和词汇理解至关重要^[24]。左侧 IPL 连接言语感知和运动起始相关的大脑区域^[25]。CTS 对这些区域的一过性影响在 RE 患儿中体现为表达性语言障碍, 包括阅读、流畅性、语义和词汇知识^[3,5]。此外, 考虑到左侧 SMG 在语音处理中的重要作用^[26], 在此区域的 FC 存在显著改变可能导致患儿音韵障碍, 进而影响识字和随之而来的记忆问题和学习困难^[4]。有趣的是, 与左侧缘上回和左侧额下回的动态 FC 变化相关的神经生理学参数可能反映了 CTS 在 RE 患儿中对语言能力发展的影响。但是, 对于这些结果的解释必须谨慎, 因为在本文中 FC 变化是动态的且这些相关性未经修正。综上所述, 双侧中央颞区网络与这些区域间的一过性正向动态变化提示 CTS 对于 RE 患者在大脑语言功能相关区域有着短暂的干扰影响。我们在 CTS 前过程中观察到的动态语言相关脑结构可能代

图2 RE 癫痫中 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期右侧中央颞区网络的动态变化



(A) 单样本 t 检验所得显著正相关 (暖色) 和负相关 (冷色) (未校正的高度阈值 $p < 0.005$, 程度阈值 $k = 30$ 体素)。结果显示为与中央颞区相关的 -10-10 秒范围内的 CTS 前期、CTS 期和 CTS 后期的脑凸面图。(B) CTS 的 3 个阶段的中央颞区网络呈显著正相关 (单因素方差分析, 伪发现率校正的高度阈值 $p < 0.05$, 程度阈值 $k = 30$ 体素)。脑凸面图呈现了显著网络变化 (暖色)。柱状图显示为大脑区域 [左缘上回 (SMG)、右侧中央后回 (PoG)、左侧额下回、三角部 (IFGtri)、右 IFGtri] 经 post hoc 检验的变化 ($*p < 0.05$, 未校正; $**p < 0.05$, Bonferroni 校正)。(C) CTS 的 3 个阶段的中央颞区网络的显著负相关。脑凸面图呈显著网络变化 (冷色)。柱状图显示为大脑区域 [左额中回 (MFG)、右颞中回 (MTG)、右额上回、左额上回、中间部 (SFGmed)、右楔前叶 (PCUN)] 经 post hoc 检验的变化 ($*p < 0.05$, 未校正; $**p < 0.05$, Bonferroni 校正)。

表发作间期痫样放电在 RE 患儿对表达和理解相关的功能脑网络的短暂性和破坏性影响。

CTS 期间双侧 ROL 与右侧额下回间的高度相关性是本研究的另一个重要发现。当阈值降低时左侧尾状核表现出的 FC 传递模式与棘波时左侧 ROL 相似。在人体, 右侧额下回对于反应倾向和风险规避的抑制至关重要^[27]。尾状核作为基底节的一部分, 在执行功能和注意力方面有着重要的作用^[28]。行为、执行功能和注意力障碍是经常被报道的 RE 患者的认知功能损害^[29]。本研究中, CTS 期间, 右侧额下回和尾状核与双侧 ROL 的相关性增加提示患者发作间期的棘波对具有抑制、执行和注意力作用的结构有一过性作用。这种负面影响体现在患者父母^[6]或老师^[5,7]所描述的攻击行为、社会问题、注意问题、犯罪。此外, 高频率的 CTS 与注意、攻击和犯罪相关的症状加重相关^[5,6,30]。结构性 MRI 研究显示, 除 EEG 所示病灶区外, 与行为和注意功能有关的

额叶及顶叶区也受影响^[31,32]。我们的研究结果表明, CTS 对这些区域的直接影响与 RE 患儿的行为与注意力问题相关, 提示这可能是影响 RE 患者行为和注意力的潜在病理过程。

在 CTS 前期, 双侧 ROL、双侧额中、上回与左侧额中、颞中回、右侧楔前叶间的 FC 连接显著减少。这些区域被认为是构成 DMN 的一部分, 而 DMN 又为认知过程提供了一个良好的基线神经网络代谢环境, 其在静息状态时常规处于激活状态并受意识的影响^[33]。DMN 连接异常是引起多种神经精神疾病的发病机制^[34], 影响任务执行, 并导致意识波动^[35]。以往的 EEG-fMRI 研究数据表明, 在全面性癫痫^[10,13,36]和部分性癫痫^[37]中, 痫样放电均可导致 DMN 异常。失神性发作患者^[10,13]和颞叶癫痫患者^[37]的认知功能缺损与发作间期痫样放电时 DMN 的显著失活有关。RE 患者表现出的临床电活动与慢波睡眠期持续棘波 (continuous

spikes and waves during slow sleep, CSCW) 重叠, 这与近期 *GRIN2A* 突变的遗传学证据一致^[38,39]。CSWS 与各种精神运动和认知障碍有关^[38]。一项最新的 EEG-fMRI 研究证实, 随着 CSWS 过程中痫样放电的出现, DMN 的活动同时减少^[40], 表明此结构中棘波相关的失活干扰了认知过程。发作间期癫痫样放电的作用逐渐被重视, 遂有人提出癫痫干扰大脑功能连接基线, 导致认知功能缺损^[10,14]。我们的研究支持这样的假设, 即痫样放电对默认模式网络的抑制作用影响癫痫患者的认知功能^[10,13,14]。

但是, 本研究也存在一些不足。首先, 本研究的样本量相对较少。其次, CTS 不精确的视觉标记可引起在高频率上识别连接性改变的更大误差。此外, 本研究中均以标准的空间分辨率收集功能图像, 而今后的研究中应当追求更高的空间分辨率。本研究中运用的动态 FC 分析并不能阐明大脑活动是否参与以及如何参与 CTS 传播到其他脑区。评估有效连接(即具有因果关系、定向的信息流)的多模态研究可探究这些效应。

本研究中, 我们首次实时观察 CTS 对 RE 患儿语言、行为和认知功能的影响。结果显示发作间期的 CTS 对特定功能脑网络的影响与该疾病的一些临床和神经生理表现有关。这些结果也提示更加积极地使用药物抑制发作间期的 CTS 能够降低 RE 患儿神经生理功能障碍的风险

作者贡献

Dr. F. Xiao drafted and revised the manuscript. Dr. D. Lei was responsible for the data analysis. Drs. D. An, L. Li, S. Chen, X. Wu, T. Yang, and J. Ren were responsible for data acquisition and interpretation. Drs. Q. Gong and D. Zhou conceived and designed the study. Dr. Zhou critically revised the manuscript for important intellectual content.

致谢

The authors thank the children, the parents, and the guardians for participation.

研究资金

Supported by the National Natural Science Foundation (grants 81420108014, 81220108013, 81301186, 81371529, and 81301206), the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in the University of China (PCSIRT, grant no. IRT1272), and the National Key Technologies R&D Program of China (program no. 2012BAI01B03).

声明

F. Xiao, D. An, D. Lei, and L. Li report no disclosures relevant to the manuscript. S. Chen received grant or research support from the National Natural Science Foundation of China. X. Wu received grant or research support from the National Natural Science Foundation of China.

T. Yang and J. Ren report no disclosures relevant to the manuscript. Q. Gong received grant and research support from the National Key Technologies R&D Program of China and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team of the University of China. Dr. Gong received grant or research support from the National Natural Science Foundation of China. D. Zhou received grant or research support from the National Natural Science Foundation of China. Dr. Zhou serves as an editorial board member of *Neural Regeneration Research*, *Seizure*, and *Chinese Journal of Neurology*. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received June 22, 2015. Accepted in final form October 12, 2015.

参考文献

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
3. Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez MA, Khomsli A. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005;92:300–308.
4. Northcott E, Connolly AM, Berroya A, et al. Memory and phonological awareness in children with benign rolandic epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Res* 2007;75:57–62.
5. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:353–356.
6. Sarco DP, Boyer K, Lundy-Krigbaum SM, et al. Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy Behav* 2011;22:298–303.
7. Vökl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, Feucht M. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure* 2009;18:320–326.
8. Nicolai J, van der Linden I, Arends JB, et al. EEG characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2007;48:2093–2100.
9. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9673–9678.
10. Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:15236–15240.
11. Bassett DS, Wymbs NF, Porter MA, Mucha PJ, Carlson JM, Grafton ST. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7641–7646.
12. Tagliazucchi E, Laufs H. Multimodal imaging of dynamic functional connectivity. *Front Neurol* 2015;6:10.
13. Liao W, Zhang Z, Mantini D, et al. Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures. *Brain Struct Funct* 2014;219:2001–2015.
14. Ibrahim GM, Cassel D, Morgan BR, et al. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain* 2014;137:2690–2702.

15. Flanagan D, Abbott DF, Jackson GD. How wrong can we be? the effect of inaccurate mark-up of EEG/fMRI studies in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1637–1647.
16. Archer JS, Briellman RS, Abbott DF, Syngieniotis A, Wellard RM, Jackson GD. Benign epilepsy with centro-temporal spikes: spike triggered fMRI shows somatosensory cortex activity. *Epilepsia* 2003;44:200–204.
17. Masterton RAJ, Jackson GD, Abbott DF. Mapping brain activity using event-related independent components analysis (eICA): specific advantages for EEG-fMRI. *Neuroimage* 2013;70:164–174.
18. Liao W, Wu GR, Xu Q, et al. DynamicBC: a MATLAB toolbox for dynamic brain connectome analysis. *Brain Connect* 2014;4:780–790.
19. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700–711.
20. Hutchison RM, Womelsdorf T, Gati JS, Everling S, Menon RS. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2154–2177.
21. Hastie T, Tibshirani R. Varying-coefficient models. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1993;55:757–796.
22. Datta AN, Oser N, Bauder F, et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2013;54:487–494.
23. Besseling RM, Overvliet GM, Jansen JF, et al. Aberrant functional connectivity between motor and language networks in rolandic epilepsy. *Epilepsy Res* 2013;107:253–262.
24. Flinker A, Korzeniewska A, Shestyuk AY, et al. Redefining the role of Broca's area in speech. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:2871–2875.
25. Fridriksson J, Kjartansson O, Morgan PS, et al. Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *J Neurosci* 2010;30:11057–11061.
26. Hartwigsen G, Baumgaertner A, Price CJ, Koehnke M, Ulmer S, Siebner HR. Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:16494–16499.
27. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci* 2014;18:177–185.
28. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:464–476.
29. Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2015;45:85–91.
30. Kim EH, Yum MS, Kim HW, Ko TS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2014;37:54–58.
31. Pardoe HR, Berg AT, Archer JS, Fulbright RK, Jackson GD. A neurodevelopmental basis for BECTS: evidence from structural MRI. *Epilepsy Res* 2013;105:133–139.
32. Ciumas C, Saignavongs M, Iliski F, et al. White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain* 2014;137:1095–1106.
33. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124:1–38.
34. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279–296.
35. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, Sair HI, Stevens RD. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015;84:1272–1280.
36. Luo C, Li Q, Lai Y, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2011;32:438–449.
37. Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in “default mode” brain regions. *Hum Brain Mapp* 2006;28:1023–1032.
38. De Tiège X, Goldman S, Laureys S, et al. Regional cerebral glucose metabolism in epilepsies with continuous spikes and waves during sleep. *Neurology* 2004;63:853–857.
39. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067–1072.
40. Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010;133:2798–2813.

(肖波 审校)