

综述

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波认知障碍的多模态磁共振研究进展

谭浪姿 龙莉莉 综述 肖波 审校

(中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)患儿的认知障碍病因复杂,与异常的神经网络密切相关。脑结构和脑功能的多模态磁共振影像技术是研究癫痫认知障碍异常神经网络的强有力工具,可通过分析脑结构和脑功能相关的影像学特征,探索癫痫认知障碍的发生机制。该文就BECT患儿认知障碍在多模态磁共振方面的研究进展进行综述。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 528-532]

[关键词] 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波; 认知障碍; 多模态磁共振; 儿童

Research advances in multimodal magnetic resonance for cognitive impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes

TAN Lang-Zi, LONG Li-Li, XIAO Bo. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: xiaobo_xy@126.com)

Abstract: Cognitive impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECT) has complex etiologies and is closely associated abnormal neural networks. Multimodal magnetic resonance imaging of brain structure and function is a powerful tool for studying abnormal neural networks of cognitive impairment in epilepsy and can explore the pathogenesis of cognitive impairment in epilepsy at the level of brain structure and function by analyzing the imaging features of brain structure and function. This article reviews the research advances in multimodal magnetic resonance for cognitive impairment in children with BECT.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(5): 528-532]

Key words: Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; Cognitive impairment; Multimodal magnetic resonance imaging; Child

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT)是最常见的儿童癫痫综合征之一,约占学龄期儿童癫痫的24%^[1]。已有大量文献报道BECT患儿在语言^[2]、空间能力^[3]、短期记忆^[4]、精细运动^[5]、执行功能^[6-7]及注意^[6]等方面存在缺陷,即使无痫性发作,BECT患儿的认知障碍仍持续存在^[8],严重影响儿童的生活质量和正常社会生活。因此尽早全面客观地识别BECT患儿的认知障碍并予以早期干预尤为重要。研究BECT患儿脑结构和脑功能的损伤,可以帮助我们理解BECT患儿认知障碍的病理生理机制。本文将就关于BECT患儿认知

障碍的多模态磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)研究进展进行综述。

1 BECT认知障碍的经典诊断方法

认知评估的方法包括书写、访谈、量表评估等^[9]。目前BECT患儿认知障碍的诊断主要依据神经心理学量表评估结果^[10]。神经心理学量表评估需要受试者主动配合,因此,容易受年龄、教育程度、检测时精神状态和身体状况等因素影响,且量表内容是固定的,短期内重复评估时评估结果可信度会降低,一些记忆和执行功能量表

[收稿日期] 2020-02-03; **[接受日期]** 2020-04-01

[作者简介] 谭浪姿,女,硕士研究生。Email: xiaobo_xy@126.com。

评估的重测可信度甚至低于0.7^[11]。目前尚无针对BECT患儿认知障碍的特异性评估量表^[12]，而脑结构和脑功能MRI把认知障碍及脑结构和脑功能改变联系起来，将有可能在客观层面上发现特异度和灵敏度高的神经认知生物标志物，从而弥补传统认知评估方法的主观性缺陷^[13]，有利于进一步探索BECT患儿认知障碍的病理生理机制。

2 多模态MRI的定义及特点

多模态MRI即不同模态的高级序列MRI，主要包括血氧水平依赖功能MRI（blood-oxygen-level-dependent functional MRI, BOLD-fMRI）、扩散张量成像（diffusion tensor imaging, DTI）及MRI三维T1加权成像（three-dimensional T1 weighted imaging, 3D-T1WI）等，能够从结构、功能、代谢等多个角度体现神经组织细微改变^[14]，为探索BECT患儿认知障碍的病理机制提供新的思路。

大量研究表明癫痫患者受损的大脑区域远远超过了局部致痫灶的范围，累及广泛的功能及结构脑区^[15-17]。2010年国际抗癫痫联盟分类及命名委员会在痫性发作定义中提出了“网络”一词^[18]，从此，癫痫的研究正式进入了“癫痫网络”时代。无论是微观分子水平还是宏观水平，对癫痫的神经网络研究已成为学科热点。这为阐明BECT患儿认知障碍的发生机制提供了绝佳的切入点^[19]。

3 多模态MRI在BECT患儿认知障碍方面的脑结构研究

多模态MRI在BECT患儿认知障碍方面的脑结构研究，主要包括运用3D-T1WI及DTI进行皮质、皮质下结构和脑白质纤维分析。

3.1 皮质和皮质下结构

皮质包括额叶、颞叶、顶叶及枕叶等皮质，皮质下结构主要包括丘脑、杏仁核、海马、尾状核、豆状核等。皮质和皮质下结构在结构和功能上紧密连接，共同参与语言、注意力、工作记忆、视觉、情绪识别及社会认知等过程^[20-22]。但两者又各有侧重，如在工作记忆任务中，虽然皮质和皮质下结构均有激活，但右侧缘上回只在复杂任务中出现激活^[23]。

3D-T1WI可用于分析皮质和皮质下结构体积、皮质厚度、回旋度和复杂度等^[24-25]。BECT患儿中报道的皮质结构异常区域主要有额叶和颞叶^[26]。Kanemura等^[27]的3D-T1WI研究发现，具有学习和行为障碍的BECT患儿前额叶体积较正常对照明显缩小，当患儿的痫性发作控制后，其前额叶体积呈现出加速增长的趋势。这些研究结果提示，BECT患儿的前额叶发育不良可能与频繁的发作间期癫痫样放电（interictal epileptiform discharges, IED）和痫性发作有关，从而导致学习和行为障碍。以上研究提示BECT患儿的痫性发作和认知障碍或许是与发病机制在不同方面的表现。

而在皮质下结构中，新诊断BECT患儿的壳核体积异常早有报道^[28]。Shakeri等^[29]发现BECT患儿存在壳核和尾状核等皮质下结构的形态异常，其中左尾状核的体积与认知表现呈正相关，而壳核的形态改变和患儿的认知表现呈负相关。但由于相关文献数量较少、样本量小，因此皮质和皮质下结构在BECT患儿认知障碍中所扮演的具体角色及其相互作用仍有待进一步研究。

3.2 白质结构

DTI可以无创性显示脑白质纤维束结构。杨伟明^[30]的DTI研究显示BECT患儿存在以胼胝体为主的白质微结构异常。而Kim等^[31]对BECT患儿进行神经心理学评估及DTI扫描，结果显示BECT患儿左侧额枕上束及胼胝体结构异常与其注意力及语言障碍相关。Ciumas等^[32]的另一项研究还发现BECT患儿的认知障碍和脑白质微观结构改变程度与痫性发作持续时间呈正相关。这说明IED及痫性发作不仅会影响大脑的正常成熟发育，也会影响皮质下结构完整性，共同导致其认知障碍。

4 多模态MRI在BECT患儿认知障碍方面的脑功能研究

4.1 静息态功能MRI

静息态功能MRI（resting-state functional MRI, rs-fMRI）的BOLD信号为一种自发低频振荡，反映了大脑在静息状态下神经元自发同步化和内源性神经生理过程^[33]。目前关于BECT的静息态功能网络研究主要涉及默认模式网络、注意网络和语言网络。

4.1.1 默认模式网络 默认模式网络 (default mode network, DMN) 通常在个体清醒静息时激活, 在外界刺激时去激活^[34]。DMN 参与语义处理、情景记忆、社会认知和情感等多个过程。DMN 异常已被证实与广泛的神经精神类疾病相关, 如癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症等^[35], 并且也极有可能参与了 BECT 患儿认知和行为障碍的发生。

Ofer 等^[36]对 10 名 BECT 患儿进行神经心理学评估及 rs-fMRI 扫描, 利用功能连接和图论分析方法对静息网络进行分析, 发现左下顶叶的激活增多、DMN 子系统内正常功能连接受损与其认知损害相关。曲冰倩等^[37]的 rs-fMRI 研究则显示, BECT 患儿组在多个 DMN 的重要脑区显示出激活异常。提示 BECT 患儿 DMN 网络连接异常导致的刺激时失活障碍与认知损害有关。

4.1.2 注意网络 注意网络与 DMN 相反, 通常在外界刺激时激活, 提供自上而下的注意定向^[38]。多项 rs-fMRI 研究发现 BECT 患儿在背侧注意网络中表现为功能连接下降^[39-40], 而 BECT 患儿在腹侧注意网络则表现为功能连接增加^[40], 这可能反映了患者选择性注意控制的缺陷, 特别是注意分散性的增强^[38], 提示腹侧注意网络的病理性过度连接可能会加重注意力分散。

4.1.3 语言网络 使用局部一致性、Granger 因果分析 (Granger causality analysis, GCA) 及基于感兴趣区域 (regions of interest, ROI) 的功能连接分析均证实 BECT 患儿存在运动区与语言区的异常功能连接, 提示 BECT 患儿存在语言网络重塑^[41-43]。而 McGinnity 等^[44]发现 BECT 患儿在多个语言网络的关键脑区 (左侧额下回、左侧缘上回、右侧顶下小叶) 存在功能连接的显著降低, 反映 BECT 患儿语言网络偏侧化的延迟及异常脑功能网络连接的形, 从而导致语言功能损害。

4.2 任务态 fMRI

1988 年, Piccirilli 等^[45]使用任务态 fMRI 证实 BECT 患儿存在语言网络偏侧化。Oser 等^[46]对 BECT 患儿进行句子生成和阅读任务态 fMRI 试验, 患儿在句子生成任务时表现出 DMN 失活受阻, 这在 DMN 的关键区域楔前叶最为明显, 提示 BECT 患儿的语言障碍与 DMN 改变有关。Malfait 等^[47]发现在阅读理解任务态 fMRI 期间, BECT 患儿除

了激活左额下回和双侧颞叶区域, 还激活了左海马、楔前叶、左尾状核和壳核, 提示 BECT 患儿存在语言网络代偿性重塑。Ciumas 等^[48]的面孔识别 fMRI 发现, 任务期间 BECT 患儿组在双侧岛叶皮质, 尾状和长形核中的激活明显减少与其社会认知功能受损有关。

4.3 MRI 与其他技术的联合应用

在 BECT 认知研究领域, MRI 与其他技术的联合应用以 fMRI 与脑电图 (electroencephalogram, EEG) 的联合应用为主。EEG 的时间分辨率高, 但空间分辨率欠佳, 而 MRI 则相反, 空间分辨率高, 时间分辨率欠佳。1993 年 Alper 开始尝试整合 EEG 和 fMRI 来实现对脑的高时空精确观测, 自此 EEG-fMRI 在认知及致病灶定位领域得到了广泛运用^[49]。Lengler 等^[50]注意到在 IED 期间, BECT 患儿前额叶存在异常的 BOLD 信号变化, 这与既往研究中 BECT 患儿的执行功能 (与前额叶密切相关) 障碍相一致。最近有研究发现, BECT 患儿表现出与 IED 同步的 DMN 选择性受损, 可能与自我认知改变有关^[50]。Li 等^[39]的 EEG-fMRI 研究把 BECT 患儿分为 IED 组和无 IED 组, 发现两组均存在一致的 DMN 功能连接改变, 提示 IED 和反复痫性发作造成的脑功能网络改变是持续存在的。Xiao 等^[52]利用 EEG-fMRI 技术记录 BECT 患儿 IED 发放前后及期间脑网络功能连接变化, 动态功能连接分析显示, 双侧 Rolandic 区与左侧额下回、左顶上回和缘上回 (负责接受语言功能的区域)、右侧额下回和左侧尾状核之间功能连接增强, 并与双侧额上回、左额中回、左颞中回和右侧楔前叶连接减少。在 IED 发放期间, 双侧 Rolandic 区与这些语言网络区域之间的瞬时功能连接增强, 提示对 BECT 患儿语言网络产生了短暂的破坏性影响。这项研究揭示了 BECT 患儿语言网络功能连接改变及 IED 对 BECT 患儿语言网络的影响。

5 总结及展望

本文介绍了多模态 MRI 在 BECT 患儿认知障碍中的研究进展, 未来, 随着 MRI 分辨率的提升和后处理技术的开发, 脑细微结构和功能改变的检出率将显著提高, 及早的针对认知评估及康复训练可期实现, 患儿生活质量得以保障^[53]。BECT

认知的影像学不断丰富,将推动影像相关的认知障碍生物标志物评估标准的制定和实施,多模态MRI研究成果有望成为BECT认知障碍评估指南的依据之一,为临床医生对BECT患儿认知障碍诊疗方案的制定提供参考。

【参 考 文 献】

- [1] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 326-327.
- [2] Ma Y, Chen G, Wang Y, et al. Language dysfunction is associated with age of onset of benign epilepsy with centrotemporal spikes in children[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(3-4): 179-183.
- [3] Cheng D, Yan X, Gao Z, et al. Common and distinctive patterns of cognitive dysfunction in children with benign epilepsy syndromes[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 72: 36-41.e1.
- [4] Pal DK, Ferrie C, Addis L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe"[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(3): 252-288.
- [5] Vannest J, Tenney JR, Altaye M, et al. Impact of frequency and lateralization of interictal discharges on neuropsychological and fine motor status in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(8): e161-e167.
- [6] Eom S, Lee MK, Park JH, et al. The impact of a 35-week long-term exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(8): 985-990.
- [7] Lima EM, Rzezak P, Guimarães CA, et al. The executive profile of children with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes and temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 173-177.
- [8] Törnåge M, Sandberg EN, Lundberg S. Oromotor, word retrieval, and dichotic listening performance in young adults with previous Rolandic epilepsy[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 139-144.
- [9] 刘啸蔚, 陈涛, 张鹏, 等. 认知综合复杂性: 评估方法及相关研究[J]. *心理研究*, 2020, 13(1): 8-15.
- [10] Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 674-681.
- [11] Calamia M, Markon K, Tranel D. The robust reliability of neuropsychological measures: meta-analyses of test-retest correlations[J]. *Clin Neuropsychol*, 2013, 27(7): 1077-1105.
- [12] Hermann B, Loring DW, Wilson S. Paradigm shifts in the neuropsychology of epilepsy[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017, 23(9-10): 791-805.
- [13] Baxendale S, Thompson P. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2225-2230.
- [14] Hur YJ. Guideline for advanced neuroimaging in pediatric epilepsy[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63(3): 100-101.
- [15] Whelan CD, Altmann A, Botia JA, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study[J]. *Brain*, 2018, 141(2): 391-408.
- [16] Bao Y, He R, Zeng Q, et al. Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE)[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 44-49.
- [17] Ashraf-Ganjouei A, Rahmani F, Aarabi MH, et al. White matter correlates of disease duration in patients with temporal lobe epilepsy: updated review of literature[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6): 1209-1216.
- [18] 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[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- [19] Tóth K, Hofer KT, Kandrás Á, et al. Hyperexcitability of the network contributes to synchronization processes in the human epileptic neocortex[J]. *J Physiol*, 2018, 596(2): 317-342.
- [20] Eixarch E, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, et al. Motor and cortico-striatal-thalamic connectivity alterations in intrauterine growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(6): 725.e1-e9.
- [21] Skelin I, Kilianski S, McNaughton BL. Hippocampal coupling with cortical and subcortical structures in the context of memory consolidation[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 160: 21-31.
- [22] 胡家玮. 颞叶联合皮层参与听觉和视觉工作记忆的神经机制[D]. 上海: 华东师范大学, 2019.
- [23] 张斌, 张杰文, 张淑玲, 等. 正常人汉字工作记忆功能磁共振脑激活区改变的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(19): 5-9.
- [24] Rogdaki M, Gudbrandsen M, McCutcheon RA, et al. Magnitude and heterogeneity of brain structural abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020. doi: 10.1038/s41380-019-0638-3. Epub ahead of print.
- [25] Duret P, Samson F, Pinsard B, et al. Gyrification changes are related to cognitive strengths in autism[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 415-423.
- [26] Karalok ZS, Öztürk Z, Gunes A. Cortical thinning in benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) with or without attention-deficit/hyperactivity (ADHD)[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 68: 123-127.
- [27] Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, et al. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(2): 106-113.
- [28] Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1615-1622.
- [29] Shakeri M, Datta AN, Malfait D, et al. Sub-cortical brain morphometry and its relationship with cognition in rolandic epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 138: 39-45.
- [30] 杨伟明. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波全脑白质磁共振扩散张量成像研究[D]. 武汉: 江汉大学, 2019.
- [31] Kim SE, Lee JH, Chung HK, et al. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 708-717.

- [32] Ciumas C, Saignavongs M, Iliski F, et al. White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 4): 1095-1106.
- [33] Gauthier CJ, Fan AP. BOLD signal physiology: models and applications[J]. *Neuroimage*, 2019, 187: 116-127.
- [34] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447.
- [35] Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, et al. The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review[J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(1): 49-57.
- [36] Ofer I, Jacobs J, Jaiser N, et al. Cognitive and behavioral comorbidities in Rolandic epilepsy and their relation with default mode network's functional connectivity and organization[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 179-186.
- [37] 曲冰倩, 毓青, 燕鑫鑫, 等. 应用基于局部一致性、低频振幅、低频振幅分数的静息态功能磁共振成像对伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫认知功能的研究[J]. *癫痫杂志*, 2018, 4(6): 473-479.
- [38] Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 569-599.
- [39] Li R, Ji GJ, Yu Y, et al. Epileptic discharge related functional connectivity within and between networks in benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Int J Neural Syst*, 2017, 27(7): 1750018.
- [40] Xiao F, Li L, An D, et al. Altered attention networks in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a resting-state fMRI study[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 234-241.
- [41] 燕鑫鑫, 毓青, 郜玉婷, 等. 长程视频脑电结合静息态功能磁共振成像在儿童良性癫痫伴中央颞区棘波患者认知功能检测中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(19): 1474-1478.
- [42] Chen S, Fang J, An D, et al. The focal alteration and causal connectivity in children with new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5689.
- [43] Kim HJ, Lee JH, Park CH, et al. Role of language-related functional connectivity in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(1): 48-57.
- [44] McGinnity CJ, Smith AB, Yaakub SN, et al. Decreased functional connectivity within a language subnetwork in benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 214-225.
- [45] Piccirilli M, D'Alessandro P, Tiacchi C, et al. Language lateralization in children with benign partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1988, 29(1): 19-25.
- [46] Oser N, Hubacher M, Specht K, et al. Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 12-17.
- [47] Malfait D, Tucholka A, Mendizabal S, et al. fMRI brain response during sentence reading comprehension in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 117: 42-51.
- [48] Ciumas C, Laurent A, Saignavongs M, et al. Behavioral and fMRI responses to fearful faces are altered in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS)[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(10): 1716-1727.
- [49] Alper J. EEG + MRI: a sum greater than the parts[J]. *Science*, 1993, 261(5121): 559.
- [50] Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, et al. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(1): 29-38.
- [51] Bear JJ, Chapman KE, Tregellas JR. The epileptic network and cognition: what functional connectivity is teaching us about the childhood epilepsies[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1491-1507.
- [52] Xiao F, An D, Lei D, et al. Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: an EEG-fMRI study[J]. *Neurology*, 2016, 86(6): 544-551.
- [53] 马翠花. 认知行为干预对癫痫患儿适应行为及自尊水平的影响[J]. *临床护理杂志*, 2019, 18(6): 41-43.

(本文编辑: 王颖)