

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.014.009
文章编号: 1005-8982 (2018) 014-0046-06

综述

特发性全面性癫痫多模态 fMRI 的研究进展

刘国浩¹, 杨娜², 吕贵文¹, 范国光¹

(1. 中国医科大学附属第一医院 放射科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 吉林医药学院附属医院 超声科, 吉林 吉林 132013)

摘要: 特发性全面性癫痫 (IGE) 是癫痫疾病中一组常见类型的统称, 包括全身强直阵挛发作、青少年肌阵挛性癫痫、儿童失神癫痫及青少年失神性癫痫等公认亚型。多模态功能磁共振成像技术可以检测 IGE 患者脑结构及功能的改变, 对于研究 IGE 的病因、对发作类型进行分类及判断认知功能改变等有重要的作用和意义。

关键词: 特发性全面性癫痫; 功能磁共振成像; 扩散张量成像; 功能连接

中图分类号: R816.1

文献标识码: A

Research progress of multi-mode functional magnetic resonance imaging of idiopathic generalized epilepsy

Guo-hao Liu¹, Na Yang², Gui-wen Lü¹, Guo-guang Fan¹

(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China; 2. Department of Ultrasonography, the Affiliated Hospital of Jilin Medical College, Jilin, Jilin 132013, China)

Abstract: Idiopathic generalized epilepsy is a general term for a series of common types of epilepsy, including some admitted subtypes, such as generalized tonic-clonic seizures, juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy and juvenile absence epilepsy. Multi-mode functional magnetic resonance imaging can detect the changes both in the brain structures and the functions of the idiopathic generalized epilepsy patients, and therefore has great significance for the study of the cause of the idiopathic generalized epilepsy, the classification of seizure and the judgement of the changes to cognitive functions, etc. Specialists have been carrying out a lot of researches on it, and the following is a summarizing statement of the research progress.

Keywords: idiopathic generalized epilepsy; functional magnetic resonance imaging; diffusion tensor imaging; functional connectivity

特发性全面性癫痫 (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 是癫痫中具有相似临床特征的几个常见类型的统称。特发性是指其除遗传易感性外无明确病因; 全面性是指其非局灶性发作的特点。IGE 公认的亚型包括: 全身强直阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizures, GTCS)、青少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME)、儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 及青少年失神性癫

痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 等。国际抗癫痫联盟 (international league against epilepsy, ILAE) 在 2010 年版的癫痫分类标准中, 强调了影像学在癫痫分类诊断中的重要作用^[1-2]。

1 研究 IGE 常用的 MRI 技术

目前, 用于研究 IGE 灰质和白质结构的 MRI 技术包括基于体素的形态测量法 (voxel-based

收稿日期: 2016-12-12

[通信作者] 范国光, E-mail: fanguog@sina.com

morphometry, VBM)、磁共振扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 及由 DTI 技术发展和延伸而来的磁共振扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 等^[3-5]。VBM 是一种形态学测量方法, 以自动全面分析的方式测量脑灰质的体积和成分, 以体素为基本单位的特点可以发现脑结构的细微变化。DTI 是一种非侵入性的神经成像技术, 可以通过检测水分子扩散的大小和方向来描述脑白质纤维束的走行。DKI 能够检测水分子非高斯方向的运动, 对于脑组织微结构的改变更加敏感。静息态功能磁共振 (resting-functional magnetic resonance imaging, Rs-fMRI) 是目前比较常用的研究脑功能连接改变的 MRI 技术^[6]。Rs-fMRI 是指受试者安静平卧, 避免进行有意识的思维活动, 以及不能进入睡眠状态时的功能磁共振成像。Rs-fMRI 常用数据分析方法包括: ①静息态脑活动分析法, 如低频波动振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、分数低频波动振幅法 (fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF), ALFF 和 fALFF 主要通过测量局部脑区活动强度, 寻找对应不同脑功能的具体脑区, 即从功能分化的角度进行研究, 此外还有局部一致性方法 (regional homogeneity, ReHo), ReHo 显示不同局部脑区的功能同步强度相关性^[7-9]。②功能连接 (functional connectivity, FC) 分析法: 感兴趣区分析 (region of interest, ROI) 的时间序列相关算法和独立成分分析法 (independent component analysis, ICA), FC 是基于脑功能活动的由多个不同脑区协同作用完成的功能整合来研究大脑活动的特点^[10]。③网络分析法: 小世界网络分析法、时间聚类分析法 (temporal clustering analysis, TCA), 以及网络图分析法等。

2 IGE 相关的解剖结构及其生理特点

丘脑是皮层及皮层下投射系统连接转换的重要中继结构^[11]。丘脑特定的中继核团做为关键节点将来源于边缘系统、小脑及基底节等结构不同传入神经的信息整合处理后传递到相应的大脑皮层, 因而推测其可以调节并控制痫性发作的易化、传播及扩散。DA SILVA BRAGA 等^[12]记录到额叶皮层刺激诱发棘波现象, 棘慢波放电的主要解剖来源是前扣带皮质和内侧面额叶。丘脑、额叶 2 个区域可能在癫痫样活动的点燃或传播中起重要的作用。痫性发作过程意识丧失可能是丘脑高灌注及额顶联合皮层反向灌注共同作用的

结果^[13]。推测丘脑-皮质环路功能障碍与 IGE 的发生关系密切。

豆状核发送和接收来自丘脑、苍白球及运动皮质的信息, 作为基底前脑一部分的苍白球接受同侧新纹状体、丘脑及大脑皮层来的纤维。由苍白球发出的投射纤维有苍白球-丘脑束以及连接丘脑底核、红核及黑质的神经纤维束。作为锥体外系的重要组成部分, 新旧纹状体的功能参与肢体的肌张力姿势反射。基底神经节的作用不仅体现在运动控制上, 而且也在更高的认知功能如强化学习和程序记忆中起重要作用。对基底神经节、大脑皮质及丘脑之间连接的解剖研究已经证明这些皮层下结构与皮质区通过独立的平行环路互连^[14]。

小脑参与运动控制的调节, 在运动皮层及其他运动相关皮层与小脑间存在多条神经通路, 并与丘脑和大脑皮质存在广泛的联系, 小脑接受许多来自感觉系统、大脑和脊髓等其他区域的神经传入, 这些传入进行整合从而对运动进行微调, 该功能的损伤不会导致瘫痪, 但对精细运动、平衡及姿势维持等功能带来影响。长期慢性癫痫可以引起主要累及小脑前叶或后叶的皮质萎缩, 这种结构改变伴有 Purkinje's 细胞数量的减少, 部分治疗癫痫药物也能导致 Purkinje's 细胞的损失。由于 Purkinje's 细胞是小脑皮层中能起抑制作用且唯一的传出神经元, 这种数量上的减少和损失将在一定程度上削弱其抑制功能的发挥。因此, 丘脑与小脑功能连接的减弱可能是这种抑制性神经元减少所造成的。小脑结构的改变可能会导致小脑功能改变。由此推测, 浦肯野细胞的数量减少将导致小脑与丘脑的功能连接相应减少, 丘脑的抑制作用在一定程度上减弱。在缺乏足够抑制作用的情况下, 丘脑皮层网络间的连接增强, 这种丘脑抑制作用的减弱可能会导致大脑皮质产生正常活动最终成为癫痫放电。正常人的丘脑与小脑的功能连接是正常的, 丘脑抑制作用能阻止正常周期性脑电活动模式转变成癫痫。既往多种动物模型证实, 采用小脑刺激可以在一定程度上控制某些癫痫发作, 也间接证明小脑输出神经元活动具有抑制作用^[15-16]。

3 结构磁共振在 IGE 中的研究

DU 等^[17]发现 IGE 患者颅脑结构中体积缩小的脑区包括左侧壳核、丘脑及双侧苍白球。KELLER 等^[18]在 JME 患者中也发现双侧壳核体积下降。KIM 等^[19]

发现 JME 患者双侧上额叶皮质体积增大,包括双侧额上回和双侧中央前回。有关 JME 的荟萃分析发现,双侧中央前回和前扣带回灰质体积增大,而双侧丘脑灰质体积减小^[20]。基于 MRI 皮层厚度的研究发现,GTCS 中丘脑和额中央顶区的萎缩具有相关性,可能表明在丘脑-额顶中央区存在皮层网络重构^[21]。后中线区的楔前叶皮层不仅与丘脑-额叶皮层网络内的全面癫痫放电强烈相关,而且在促进丘脑-皮质环路内的癫痫活动中发挥关键作用^[22]。TONDELLI 等^[23]对 24 例 JAE 患者进行研究发现,JAE 患者双侧额叶、前扣带及右中颞叶的灰质体积减小。这些研究表明,即使 IGE 亚型不同,成像技术和研究方法有差异,患者丘脑-皮层网络的异常连接可能是相似的。

KIM 等^[24]针对 JME 亦发现双侧额叶中上部、放射冠前部和上部,以及胼胝体膝部和体部的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)降低和平均弥散率(mean diffusion, MD)值升高。放射冠前部和上部是投射纤维,与内囊前、后肢一起,构成丘脑辐射的前部和上部,丘脑前辐射(anterior thalamic radiation, ATR)是背侧丘脑内的神经核团背内侧核及前核经内囊前肢投射到额叶、扣带回皮质的神经纤维束,如果发生改变,则反应丘脑与扣带回、双侧额叶的解剖连接发生损伤。FOCKE 等^[4]发现,JME 患者 FA 值降低的区域涉及双侧辅助运动区、胼胝体、皮质脊髓束及上纵束;MD 值升高的区域包括右侧胼周区、右侧皮质脊髓束、右侧丘脑前辐射、胼胝体及额枕束;连接双侧前额叶、辅助运动区和前运动区及初级运动皮层结构的联合纤维主要位于胼胝体膝和体部内。YANG 等^[25]在针对未治疗的 CAE 癫痫研究中利用 DTI 发现基底节-丘脑-皮层环路白质的异常,包括前额叶白质、前扣带回及双侧内囊后肢的 FA 值降低,双侧丘脑、胼胝体前部 FA 值升高,MD 值升高包括双侧壳核、内囊后肢及顶叶白质,前额叶白质和小脑半球后部白质中可以观察到 MD 值的增加,并且 MD 值与疾病的持续时间或发病年龄存在相关性。XIE 等^[26]以 GTCS 患者双侧丘脑及中脑 FA 值的降低,推测丘脑和中脑可能在 IGE 患者的意识受损中发挥关键作用。PENG 等^[27]发现左侧丘脑、右侧海马和右侧苍白球的 MD 值升高,双侧伏隔核 FA 值降低,右侧壳核、双侧伏隔核和右侧尾状核的体积萎缩。LEE 等^[5]使用 DKI 与 DTI 对比研究 IGE 患者发现,DKI 较 DTI 发现了更多的放射冠、丘脑后辐射、胼胝体及内囊前后肢的异常,但

是 DKI 的发现并不能覆盖 DTI。IGE 患者中 MK 的减少可能与增加细胞膜通透性相关。减少的 FA 反映微结构完整性的降低,可能是由于髓鞘和细胞膜的破坏,并且这种损伤通常由癫痫放电引起。结合上述研究结果认为,虽然目前 IGE 没有特定起源,双侧大脑半球广泛传播,但是放电造成的白质纤维束的损伤可能是不对称的,可能与优势半球的影响有关,或者 IGE 各亚型之间有着不同的特点。此外,目前研究虽然不能完全肯定,但是高度提示小脑白质完整性、相关脑区的纤维连接的受损与全身强直阵挛发作存在一定联系。

造成以上结果差异的原因可能有 IGE 的亚型不同、年龄差异所致白质成熟程度不一致,样本量较小、MRI 设备的差异、测量方法不同及采用手动 ROI 或后处理过程的缺陷或主观性等原因造成的偏倚等,解决这些问题可能需要改进方法、更多样本量和更多实验进行证实。

4 IGE 功能磁共振的改变

功能磁共振研究发现在失神发作未用药患者中,广泛棘慢波放电(generalized spike and wave discharges, GSWD)与双侧尾状核及皮质中的广泛性失活相关,CAE 患者的发作期和发作间期的 GSWD 与基底节-丘脑-皮质环路中的 BOLD 信号变化相关。发作期 GSWD 显示,丘脑的激活和皮层的广泛失活可能导致正常脑的默认状态的完全暂停,并在临床上表现为意识的突然丧失(失神发作)^[28]。JIANG 等^[9]发现 JME 患者在双侧丘脑和运动相关皮层区域 ReHo 升高,在小脑和枕叶 ReHo 值降低。KIM 等^[29]首先使用 VBM 技术发现 IGE 患者的丘脑前内侧灰质体积减小,然后以此为种子点进行 FC 分析,进一步发现其与两侧内侧前额叶皮层以及扣带回后部/楔前叶皮层的连接下降。FC 强度与疾病持续时间呈负相关,但与 IGE 患者的癫痫发作频率和认知功能无关。REKTOR 等^[30]使用 FC 技术,将种子点选在双侧壳核,发现其与双侧躯体运动皮层连接显著下降,间接说明参与基底节静息态网络(basal ganglia resting state network, BG-RSN)的区域连接性降低。YANG 等^[31]对 IGE-GTCS 患者使用镜像同伦连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)技术,发现在 IGE-GTCS 患者的双侧前扣带回和内侧前额叶 VMHC 增加,双侧丘脑、眶额叶皮质及小脑中的 VMHC 与疾

病持续时间呈负相关。WEI 等^[32]利用 Granger 因果发现 IGE-GTCS 患者从背外侧前额叶皮层到背侧前扣带皮层的功能连接增强。FC 主要用来描述各脑区功能的整合, ALFF 技术用来研究脑功能的分化, 寻找脑功能对应的具体脑区。JI 等^[33]利用功能连接的方法分离出皮质丘脑网络中几个关键节点。MCGILL 等^[34]使用 fALFF, 把丘脑分为 7 个亚区, 并且发现与前额叶的 fALFF 值下降有差异。

需要注意的是, fMRI 研究所揭示的功能连接上的异常, 不一定在形态学上都有改变。功能连接与解剖连接可能存在正相关, 反之并不成立。

5 IGE 影像遗传学进展

从传统的特发性全面性癫痫到癫痫性脑病和局灶性癫痫等许多癫痫病症中, 遗传因素可能发挥重要作用, 但癫痫发作的机制尚不完全清楚, 可能涉及大规模脑网络。研究发现, IGE 患者与无癫痫发作的一级亲属的头皮脑电图 6 ~ 9 Hz 区带均存在异常的脑网络特征, 这些异常脑网络拓扑可能是 IGE 遗传的内表型, 存在于未受癫痫发作影响的亲属及受影响的 IGE 患者中, 尽管其单独不足以导致癫痫发作^[35]。有研究者利用功能磁共振发现 JME 患者的无癫痫发作一级亲属在初级运动皮层和辅助运动区域显示异常的同步激活和功能连通性的改变与 JME 患者类似, 并且这种改变与药物或癫痫发作无关, 表明 JME 在发病和未发病的一级亲属间共享潜在的遗传风险, 为未来的影像遗传研究提供潜在的生物标志物^[36]。癫痫中的遗传测试目前仍然主要用于研究目的, 其作用在临床实践中应谨慎对待。

6 IGE 与认知障碍的关系

目前评估癫痫患者出现认知功能方面障碍的常见量表包括: 加拿大 NASREDDINE 等借鉴简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE), 于 2004 年年底制定的蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA), 用于快速筛查评定癫痫患者是否存在轻度认知功能异常 (mild cognitive impairment, MCI)。MoCA 在诊断 MCI 的信度和效度优于 MMSE。较为复杂的量表包括韦氏成人智力测验 (wechsler adult intelligence scale, WAIS) 和评估癫痫患者推理能力的图表样式的瑞文推理测验 (raven's progressive matrices, RPM) 等, 值得注意的

是 MoCA 和 WAIS 在评估 IGE 患者认知状态的使用过程中应尽量使用经过信度和效度检测的中国化量表, 以及根据不同年龄及居住地点选择不同的分量表, 尽量避免由于其他因素造成的结果偏倚^[37]。为避免痫性放电后短暂性认知功能障碍对结果造成影响, 结合临床实际, 测量时间与发作时间应间隔 >24 h, 量表的评估也应在磁共振扫描后, 并尽量避免同时进行多种量表的评估。IGE 对认知的影响通常被认为在正常范围内但低于一般人群。有研究表明, IGE 患者除了视觉空间思维能力之外的所有认知因素均降低^[38]。IGE 患者一般表现为非语言推理, 注意力和工作记忆等方面的认知障碍, 其一级亲属呈相似的改变, 但是 IGE 患者的表现比其一级亲属更加严重。JME 显示出反应抑制受损; CAE 和 JAE 患者没有发现言语流畅性的缺陷, 这与 JME 和 GTCS 不同^[39]。对癫痫患者认知功能的回顾性分析研究显示, 对于认知功能的影响最为明显的类型是 IGE-GTCS, 复杂或简单部分性发作对癫痫患者认知功能影响也较为明显^[40]。常用的抗癫痫药物有德巴金、妥泰及开浦兰等, 这些药物主要通过降低神经元的兴奋性发挥抗癫痫的作用, 但同时可能会对患者认知功能造成一定影响^[41]。使用 Rs-fMRI 和 DTI 进一步阐明认知功能障碍的神经解剖学基础, 可能有助于分子遗传研究和更准确地揭示 IGE 的病理生理学基础。

7 目前研究局限性与前景展望

所有关于癫痫的研究最重要方向都集中在癫痫起源的位置和异常放电的传播途径, 这对于癫痫的治疗有着重要意义, IGE 研究的难点就在于其全面性发作的特点以至于目前仍没有发现点燃的具体部位, 难于寻找病理灶和致痫灶以及痫性放电的传播途径, 因此只能采取药物治疗, 而不能采取外科治疗等手段来干预。对 IGE 的研究单一采用结构或功能 MRI 分析方法存在较多的局限和不足, 将上述方法进行有机融合是发展的方向, 为解释 IGE 发作的机制提供了一种非侵入性的研究方法, 但仍有很多不足。首先, 多数研究结果不能得出较为确凿的因果关系的论断, 新技术新方法缺乏稳定性。其次, IGE 的亚型不同、样本量的差异及药物因素的干扰均会对结果造成影响, 甚至出现相反的结论, 研究结果缺乏可重复性。DKI 虽然是用于检测白质异常的更灵敏的方法, MK 可以检测出比 FA 更多的神经损伤, 但目前 MK 的发现不能

覆盖 FA, 而且图像的质量容易受到运动和涡流伪影的影响。Rs-fMRI 数据的收集也易受磁敏感效应的影响。目前功能 MRI 后处理技术及分析方法不断涌现, 更加先进和严谨, 但是多数从事 IGE 研究采用的技术参数和分析方法都存在差异, 今后应注意 fMRI 技术指标的标准化, 合理采用正确的采集和分析方法, 便于数据的共享, 使研究结果具有可信性。随着神经科学及其相关基础学科等领域对 IGE 的研究进展, 采用多模态 MRI 技术并与同步脑电或正电子发射型计算机断层显像相结合, 借助新发展的数据分析技术, 针对 ILAE 提出的 IGE 新的分类标准和版本进行研究, 实现 IGE 精准诊断治疗的医学目标。

参 考 文 献:

- [1] BERG A T, MILLICHAP J J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2013, 19(3): 571-597.
- [2] CENDES F, THEODORE W H, BRINKMANN B H, et al. Neuroimaging of epilepsy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 136: 985-1014.
- [3] BRAGA A M, FUJISAO E K, VERDADE R C, et al. Investigation of the cingulate cortex in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1803-1811.
- [4] FOCKE N K, DIEDERICH C, HELMS G, et al. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion-tensor imaging alterations[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(7): 3332-3342.
- [5] LEE C Y, TABESH A, SPAMPINATO M V, et al. Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 148-155.
- [6] LANG S, DUNCAN N, NORTHOFF G. Resting-state functional magnetic resonance imaging: review of neurosurgical applications[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(5): 453-465.
- [7] WANG Z, ZHANG Z, LIAO W, et al. Frequency-dependent amplitude alterations of resting-state spontaneous fluctuations in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(5): 853-860.
- [8] TAKEUCHI H, TAKI Y, NOUCHI R, et al. Regional homogeneity, resting-state functional connectivity and amplitude of low frequency fluctuation associated with creativity measured by divergent thinking in a sex-specific manner[J]. *Neuroimage*, 2017, 152: 258-269.
- [9] 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*, 2015, 2016(5): 1-7.
- [10] LIU F, WANG Y, LI M, et al. Dynamic functional network connectivity in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizure[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(2): 957-973.
- [11] MOUSTAFA A A, MCMULLAN R D, ROSTRON B, et al. The thalamus as a relay station and gatekeeper: relevance to brain disorders[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(2): 203-218.
- [12] DA SILVA BRAGA A M, FUJISAO E K, BETTING L E. Analysis of generalized interictal discharges using quantitative EEG[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(10): 1740-1747.
- [13] BLUMENFELD H, VARGHESE G I, PURCARO M J, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 999-1012.
- [14] MIYACHI S. Cortico-basal ganglia circuits-parallel closed loops and convergent/divergent connections[J]. *Brain Nerve*, 2009, 61(4): 351-359.
- [15] RIJKERS K, MOERS-HORNIKX V M, HEMMES R J, et al. Sustained reduction of cerebellar activity in experimental epilepsy[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: DOI: 10.1155/2015/718591.
- [16] SAILLET S, LANGLOIS M, FEDDERSEN B, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies[J]. *Epileptic Disord*, 2009, 11(2): 100-112.
- [17] DU H, ZHANG Y, XIE B, et al. Regional atrophy of the basal ganglia and thalamus in idiopathic generalized epilepsy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(4): 817-821.
- [18] KELLER S S, AHRENS T, MOHAMMADI S, et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(9): 1715-1724.
- [19] KIM J H, LEE J K, KOH S B, et al. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a voxel-based morphometry study[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(4): 1132-1137.
- [20] CAO B, TANG Y, LI J, et al. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(3): 370-377.
- [21] BERNHARDT B C, ROZEN D A, WORSLEY K J, et al. Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: insights from MRI-based morphometric correlation analysis[J]. *Neuroimage*, 2009, 46(2): 373-381.
- [22] VAUDANO A E, LAUFS H, KIEBEL S J, et al. Causal hierarchy within the thalamo-cortical network in spike and wave discharges[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0006475.
- [23] TONDELLI M, VAUDANO A E, RUGGIERI A, et al. Cortical and subcortical brain alterations in juvenile absence epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 306-311.
- [24] KIM J H, SUH S I, PARK S Y, et al. Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1371-1378.
- [25] YANG T, GUO Z, LUO C, et al. White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naive childhood absence epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99(3): 267-273.
- [26] XIE F, XING W, WANG X, et al. Altered states of consciousness in epilepsy: a DTI study of the brain[J]. *Int J Neurosci*, 2016: 1-6.
- [27] PENG S J, HARNOD T, TSAI J Z, et al. Evaluation of subcortical

- grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 104.
- [28] LI Q, LUO C, YANG T, et al. EEG-fMRI study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 87(2-3): 160-168.
- [29] KIM J B, SUH S I, SEO W K, et al. Altered thalamocortical functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 592-600.
- [30] REKTOR I, TOMCIK J, MIKL M, et al. Association between the basal ganglia and large-scale brain networks in epilepsy[J]. *Brain Topogr*, 2013, 26(2): 355-362.
- [31] YANG T, REN J, LI Q, et al. Increased interhemispheric resting-state in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures: a resting-state fMRI study[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1299-1305.
- [32] WEI H, AN J, SHEN H, et al. Altered effective connectivity among core neurocognitive networks in idiopathic generalized epilepsy: an fMRI evidence[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 447.
- [33] JI G J, ZHANG Z, XU Q, et al. Identifying corticothalamic network epicenters in patients with idiopathic generalized epilepsy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(8): 1494-1500.
- [34] MCGILL M L, DEVINSKY O, WANG X, et al. Functional neuroimaging abnormalities in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 6: 455-462.
- [35] CHOWDHURY F A, WOLDMAN W, FITZGERALD T H, et al. Revealing a brain network endophenotype in families with idiopathic generalised epilepsy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0110136.
- [36] WANDSCHNEIDER B, CENTENO M, VOLLMAR C, et al. Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt9): 2469-2479.
- [37] 郭佳翔. 蒙特利尔认知评估量表中文版的初步应用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [38] LOUGHMAN A, BOWDEN S C, D'SOUZA W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 43: 20-34.
- [39] CHOWDHURY F A, ELWES R D, KOUTROUMANIDIS M, et al. Impaired cognitive function in idiopathic generalized epilepsy and unaffected family members: an epilepsy endophenotype[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 835-840.
- [40] THOMPSON P J, DUNCAN J S. Cognitive decline in severe intractable epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1780-1787.
- [41] RAMIREZ-GARCIA T, SERRANO-CASTRO P J, ALONSO-MORILLEJO E, et al. Cognitive profile of zonisamide and valproic acid in the treatment of idiopathic generalized epilepsy: a comparative observational study[J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1): 59-68.

(李科 编辑)