

文章编号:1003-2754(2025)08-0722-05

doi: 10. 19845/j. cnki. zfyjbjzz. 2025. 0138

特发性伴中央颞区棘波癫痫谱系疾病患者的癫痫放电源的脑磁图分析研究

段亦然¹, 刘春燕², 张夏婷², 张礼萍³, 方方⁴, 陈春红⁴, 杨毅¹, 张拥波¹, 王玉平²

摘要: **目的** 采用先进的脑磁图(MEG)分析和评估特发性伴中央颞区棘波癫痫谱系疾病(IRES)中癫痫样放电的来源(简称放电源),以探讨其临床特征。**方法** 在这项基于脑磁图的前瞻性研究中,共招募70例IRES患者,其中包括53例伴有儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECTS)患者,12例儿童良性癫痫伴中央颞区棘波变异型(ABPE)患者,3例Landau-Kleffner综合征(LKS)患者和2例癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(CSWs)患者。每位患者独立收集10次癫痫样放电,进行MEG源分析。采用标准化低分辨率电磁断层扫描(sLORETA)对分布式源模型进行源定位。将脉冲源密度量化为振幅,并根据Desikan-Killiany图谱对脉冲源进行定位。分析了脑内放电源分布与临床表现的关系。**结果** IRES谱病中,BECTS、ABPE、LKS、CSWS的癫痫放电源分布位置有显著差异。CSWS的放电源分布密度在额叶、颞叶和扣带回前部较强,ABPE的放电源分布密度在额叶较强,而BECTS和LKS的放电源分布密度在颞叶较强。癫痫表型越严重,如继发性全面强直-阵挛发作(GTCS),在脑内的放电源分布密度越强,这与脑电图的表现一致。**结论** 本研究首次在IRES谱病中发现了不同的癫痫放电源。这些放电源密度分布可以解释IRES谱病的不同亚型的放电特征、认知和神经心理特征。

关键词: 癫痫; 谱系疾病; 脑磁图; 放电源

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

Source analysis of epileptiform discharges in idiopathic epilepsy with centrottemporal spikes: A study based on magnetoencephalography DUAN Yiran, LIU Chunyan, ZHANG Xiating et al. (Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective Idiopathic rolandic epilepsy syndrome (IRES) is the most common epilepsy syndrome in childhood, and its lesion site remains undetermined. This article aims to investigate the source of epileptiform discharges in IRES using magnetoencephalography (MEG). **Methods** A total of 70 patients with IRES were enrolled in this prospective MEG-based study, among whom there were 53 children with benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS), 12 children with atypical benign partial epilepsy (ABPE), 3 children with Landau-Kleffner syndrome (LKS), and 2 children with epileptic encephalopathy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep (CSWS). Epileptiform discharges were collected independently from each patient 10 times, and an MEG source analysis was performed. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography was used to perform source localization of the distributed source model. The spike source density was quantified into amplitude, and source location was determined according to the Desikan-Killiany atlas. The association between the distribution of spike source in brain and clinical manifestations was analyzed. **Results** In IRES, there were significant differences in the source locations of epilepsy discharge between BECTS, ABPE, LKS, and CSWS. The current source density of CSWS was stronger in the frontal lobe, the temporal lobe, and the anterior cingulate gyrus, while that of ABPE was stronger in the frontal lobe, and that of BECTS and LKS were stronger in the temporal lobe. The more severe phenotype of epilepsy, such as generalized tonic-clonic seizure, was associated with a stronger current source density in the brain, which was consistent with electroencephalography manifestations. **Conclusion** This study identifies different sources of epileptiform discharges in IRES. The density distribution of these spike sources may help to explain the discharge, cognitive, and neuropsychological characteristics in different subtypes of IRES.

Key words: Epilepsy; Spectrum disease; Magnetoencephalography; Spike source

2000年,Scheffer等^[1]根据大量的遗传学研究结果,提出了儿童最常见的癫痫综合征特发性罗兰癫痫综合征(idiopathic rolandic epilepsy syndrome, IRES)谱系。IRES的临床特征是:特发性局灶性癫痫发作易感性,罗兰区中央颞区尖波(centrottemporal sharp waves, CTSs),头部磁共振成像(MRI)正常。

收稿日期:2025-02-16;修订日期:2025-05-25

作者单位:(1. 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科,北京 100050;2. 首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053;3. 首都医科大学宣武医院儿科,北京 100053;4. 首都医科大学附属北京儿童医院神经内科,北京 100045)

通信作者:张拥波, E-mail: yongbozhang@ccmu. edu. cn; 王玉平, E-mail: mdwangyp@sina. cn

IRES的频谱包括具有中央颞叶尖波的良性癫痫(benign epilepsy with centroparietal sharp waves, BECTS)、非典型良性部分性癫痫(atypical benign partial epilepsy, ABPE)、Landau-Kleffner综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)和癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(continuous spikes and waves during sleep, CSWS)^[2,3]。BECTS属于谱系疾病的轻型,通常在青春期缓解。ABPE、LKS和CSWS属于临床谱系的严重型,表现出更严重的癫痫类型和(或)高度异常的脑电图,并表现出语言、行为和认知功能障碍^[4,5]。

中央颞区尖(棘)波放电(centroparietal sparks, CTS)是IRES的主要脑电图(electroencephalogram, EEG)特征,它在中央区之间传播,表明癫痫样活动更精确地起源于中央颞区的某部位。使用偶极子建模的脑磁图(magnetoencephalography, MEG)对于检测CTS的来源非常敏感,并且有助于定位癫痫发作的病灶^[6]。先前使用等效电流偶极子(equivalent current dipole, ECD)模型的研究表明,BECTS患者的CTS源定位于中央前运动皮质^[7]。2004年对BECTS患者进行的一项时空多重信号分类(multiple signal classification, MUSIC)研究表明,CTS源具有时空分布性,从中央沟周围的手指/手区向下传播至舌/口区^[8]。另一项研究表明,与ABPE相比,BECTS的CTS来源明显位于下方、前部和外侧,并且癫痫发作倾向于涉及BECTS的舌/口区和ABPE的手指/手区^[9]。一项MEG研究评估了CSWS儿童中致病灶,结果显示棘波偶极子出现在单侧中央颞区6例(38%),右侧缘上回(SMG)5例(31%),双侧中央颞区3例(19%),多个解剖位置2例(13%)^[10]。

虽然已有研究分析了CTS源在BECTS、ABPE或CSWS中的分布特征及其与不同临床症状的关系,但尚未对IRES谱病中CTS源的差异分布进行进一步研究。本文重点关注IRES谱病的CTS源,并评估哪些临床特征决定不同CTS源的可能性,旨在为IRES的发病机制提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2015—2023年,在首都医科大学宣武医院、首都医科大学附属北京友谊医院和首都医科大学附属北

京儿童医院纳入70例诊断为IRES的患者。所有患者均由具有特定专业知识的儿科癫痫学家、神经科医生和临床遗传学家进行评估。本研究由宣武医院伦理委员会评估,纳入本研究的患者必须符合以下纳入标准:(1)发病年龄在2~14岁之间;(2)局灶性发作主要是感觉运动发作和(或)继发于全身性强直阵挛发作;(3)脑电图显示CTS;(4)头部MRI未见结构性异常。排除标准:(1)患者有神经系统疾病、脑外伤或脑肿瘤病史;(2)严重内科疾病患者。回顾性收集癫痫患者的临床资料,包括人口统计学(年龄、性别、民族)、癫痫发作类型、癫痫发病年龄、癫痫符合学、发作频率、发展史、家族史、脑电图、脑磁图、核磁共振成像、癫痫治疗等。我们还回顾了神经精神症状、先天性异常和以前的基因测序结果。

1.2 MEG记录与分析

70例患者在磁屏蔽室用全头部306通道MEG系统(ElektaNeuromag®TRIUX™, 赫尔辛基)进行MEG记录。采用国际标准10-20制同时记录23通道脑电图。脑电图和脑磁图信号在1 000 Hz的频率下采样,在0.10~300 Hz之间进行带通滤波,并在清醒和睡眠状态下记录60 min。通过同时观察脑电图和脑磁图来识别癫痫样放电(epileptiform discharge, ED),重点关注持续时间、幅度、锐度和背景活动的存在。在每位患者中,独立选择6个癫痫样放电进行源分析,而不考虑总体数据中包含的尖波数量。在少数患者中,只有不到6个癫痫样放电,在这种情况下,这个患者的所有的癫痫样放电被选中来进行源分析。共收集69例患者308例癫痫样放电进行源定位。尖峰分布在尖波/多棘慢波-波复合体的峰值。我们采用公开的ICBM152头部模型和边界元法(BEM)建立信号传导模型。在单个患者MRI上使用源定位,并根据Talairach空间变换坐标,以便后续分析和比较患者之间的源分布。脑电流的图像模型由预处理后的MEG/EEG传感器时间序列得到。采用BESA Research 6.0中的低分辨率电磁脑断层扫描(LORETA)算法,选择分布式源成像模型进行源定位。基本原理是,我们预计在0~200 ms的兴趣时间窗内,多个大脑区域同时被激活^[11]。神经元活动以电流密度(1 A/mm^2)计算。从每位患者获得平均峰对应的5个负峰sLORETA数据,以确定平均峰电流源的解剖分布和范围。将峰值对应的尖峰源密度量

化为量级,并根据Desikan-Killiany图谱对尖峰源进行定位,比较不同临床表型的不同尖峰源分布位置。利用每个IRES患者亚组的平均放电源获得的MRI Talairach坐标在Talairach中推断大脑在半球和脑叶水平的位置。

2 结 果

2.1 IRES谱病脑磁图放电源分布

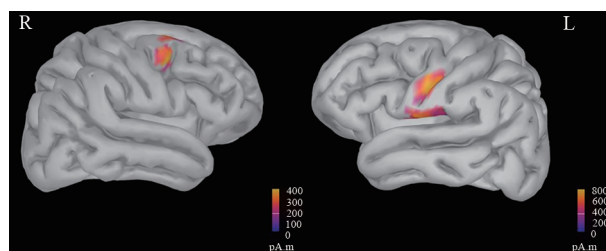
本研究对70例IRES谱患者进行MEG分析和源定位,探讨放电源位置与临床特征的关系,其中BECTS患者53例,ABPE患者12例,CSWS患者2例,LKS患者3例。结果如下:BECTS患者的放电源主要分布在右侧额中后回[即右侧额顶叶网络(额眼区)]和左侧中央前回(即感觉运动网络)(见图1)。ABPE患者的尖峰源分布在右侧中央前后回和额前中回(即右侧感觉运动网络和背外侧前额叶皮质,DLPFC),以及左侧中央前回和额后中回(即左侧感觉运动网络和额眼区)(见图2)。CSWS患者的放电源分布在右侧中央前回、中央后回、额叶后中回、上边缘回、颞下回[即右侧感觉运动网络、DLPFC、默认网络(内嗅皮质)]和左侧额叶中回(即左侧额叶眼区、DLPFC、默认网络)(见图3)。LKS患者的尖峰源分布于右侧前后回(即右侧感觉运动网络)、左侧中央前后回、颞后上回(即左侧感觉运动网络、颞后上回)(见图4)。

2.2 IRES谱病脑磁图放电源分布特点比较

根据通用图谱和Desikan-Killiany图谱定位每例患者的放电源,并将每个位置的放电源电流密度量化为电流幅值,在BECTS/ABPE/LKS/CSWS中进行比较(见图5)。

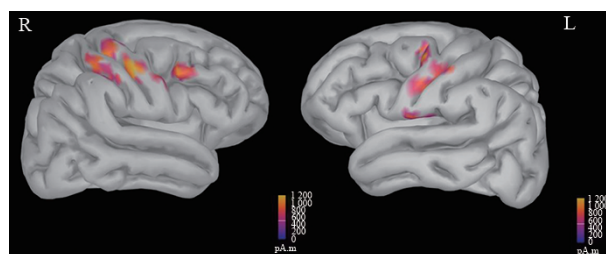
由图5可以看出,CSWS源电流幅值最大,即电流源密度最高,放电最强,而BECTS、ABPE和LKS电流源幅值较小,意味着放电较弱。图5显示:CSWS和ABPE放电在额叶最强,其次是颞叶、枕叶和顶叶。BECTS和LKS放电在颞叶最强,额叶次之。

它们的特点是:CSWS源的总体溯源幅值最大,尤其是在额叶处最大;ABPE溯源幅值位居第二,它的最大幅值在左侧眶额内侧回;BECTS的幅值位居第三,它的最大幅值在右颞极,且>CSWS;LKS的幅值位居第四,其最大幅值在左侧颞叶内嗅皮质,且>CSWS。



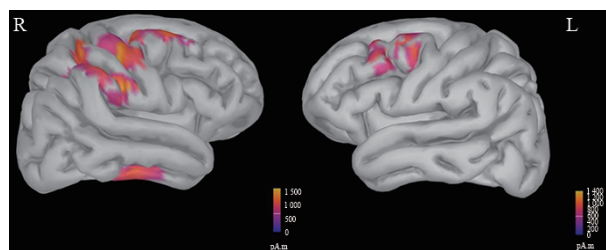
选取53例BECTS作为研究样本,黄色代表放电源密度最强点,红色代表放电源密度次强点。BECTS患者的放电源分布在右侧额中后回[即右侧额顶叶网络(额眼区)]和左侧中央前回(即感觉运动网络)。

图1 BECTS患者脑磁图放电源位置示意图



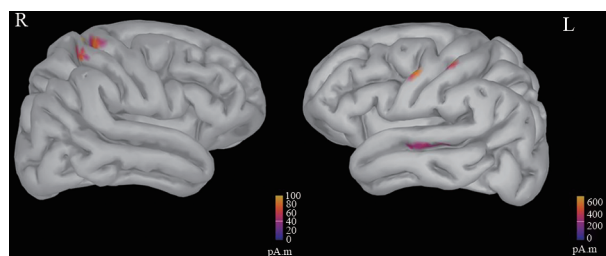
选取12例ABPE作为研究样本,黄色为放电源密度最强点,红色次之。ABPE患者的尖峰源分布在右侧中央前后回和额前中回(即右侧感觉运动网络和背外侧前额叶皮质,DLPFC),以及左侧中央前回和额后中回(即左侧感觉运动网络和额眼区)。

图2 ABPE患者脑磁图放电源位置示意图



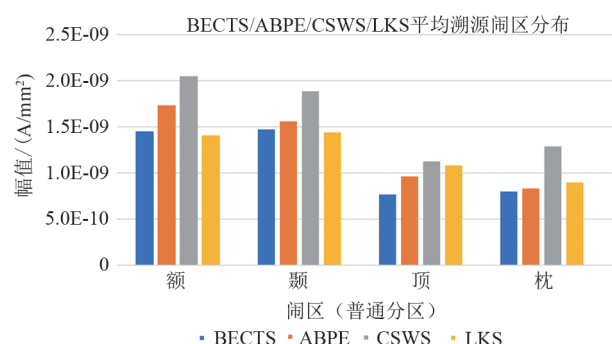
以2例CSWS为研究样本,黄色代表放电源密度最强点,红色次之。CSWS患者的放电源分布在右侧中央前回、中央后回、额叶后中回、上边缘回、颞下回[即右侧感觉运动网络、DLPFC、默认网络(内嗅皮质)]和左侧额叶中回(即左侧额叶眼区、DLPFC、默认网络)。

图3 CSWS患者脑磁图放电源位置示意图



以3例LKS为研究样本,黄色为放电源密度最强点,红色次之。LKS患者的尖峰源分布于右侧前后回(即右侧感觉运动网络)、左侧中央前后回、颞后上回(即左侧感觉运动网络、颞后上回)。

图4 LKS患者脑磁图放电源位置示意图



将 BECTS、ABPE、CSWS、LKS 患者脑异常放电的电流密度量化为电流幅值,在额颞顶枕四个脑区进行比较。

图 5 BECTS/ABPE/CSWS/LKS 平均溯源脑区(普通分区)分布

3 讨论

患者不同脑区的电流密度从高到低用从深到浅的颜色示意,规律如图 6 所示。

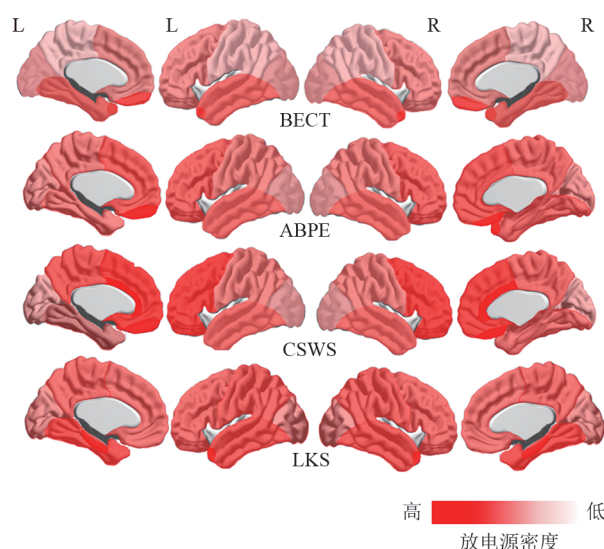


图 6 放电源密度源分布图

首先,在整体趋势中,CSWS 的放电源密度在总的趋势中最高。这可以解释该亚型在 IRES 谱系疾病中放电最强,认知能力下降最严重的现象,尤其是额叶、前扣带回后部和岛叶,明显强于 BECTS、ABPE 和 LKS。由于在 CSWS 中,额叶在认知和行为障碍中主导地位^[12]。岛叶皮质和扣带回是工作记忆、自我控制、情绪处理和社交等神经网络的重要组成部分^[13-16]。

其次,CSWS 和 ABPE 在额叶的放电源密度最高,而 BECTS 和 LKS 在颞叶的放电源密度最高。既

往研究认为,虽然 CSWS 和 LKS 的癫痫控制预后良好,但许多病例表现为认知能力下降和永久性神经心理功能障碍。在 CSWS 中,额叶更多地参与认知和行为障碍并占主导地位^[12]。在 LKS 中,发作性活动永久性地影响后颞区,导致听觉失认和语言缺陷^[12]。在 ABPE 中,不典型临床特征与额部放电范围持续时间显著相关。在 BECTS 中,局灶性异常主要发生在中颞区^[17]。这与本研究的结果一致,即 IRES 谱疾病亚型的较高电流密度可能解释了该疾病特征的认知和神经心理缺陷的多样性。

既往的研究证实,BECTS 主要依靠等效电流偶极子(equivalent current dipole,ECD)模型定位放电源,证明放电源主要位于中央区前后回,尤其是感觉运动皮质的下部^[18]。在 ABPE 中,采用 ECD 模型或动态统计参数映射(dynamic statistical parametric mapping,dSPM)对电流源进行定位,证实电流源主要广泛分布于中央-中颞区和外侧裂区,分布位置无特异性^[19]。在 CSWS 中,ECD 模型显示,电流源主要分布在顶叶缘上回(32%)和中央-中颞区(32%)^[10]。在 LKS 中,采用 ECD 模型或真实边界元头部和皮质模型定位电流源,主要电流源位于左侧外侧裂的内侧和外侧皮质^[20]。既往的研究大多使用 ECD 模型,其中球形头模型报道偶极子源定位的平均误差为 10~30 mm。这些简单的几何模型使计算解析变得高效,但缺乏对头部形状的适当表示,因此通常产生相对较差的结果^[21]。然而,本研究使用的 BEM 容积传导模型可以更准确地计算皮质源产生的头皮电场(或磁场),并且可以更精确地模拟个体大脑中三个节段均匀的头室的形状。一项将真实 BEM 模型与球形模型进行比较的研究发现,模拟 MEG 源偶极子的源定位误差降低了 2.5~12 mm^[22]。此外,BECTS、ABPE、LKS 和 CSWS 是一个连续的疾病谱系。以往的研究没有系统地分析整个 IRES 谱系疾病的放电源位置,而是单独分析谱系疾病某一亚型的放电源位置和临床特征,缺乏对全谱系疾病及其独特临床特征的完整认识。我们的研究整合了 IRES 谱系疾病各亚型的临床特点和其放电源位置,为全面了解这类特发性癫痫及其具体的临床特征奠定了基础。

伦理学声明: 本研究方案经首都医科大学宣武医院伦理委员会审批(批号:2017YFC0907702),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 段亦然负责论文设计、统计分析及论文撰写;刘春燕、杨毅负责统计学分析、绘制图表及论文修改;张夏婷、张礼萍、方方、陈春红负责数据收集、文献收集及论文修改;张拥波、王玉平进行拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Scheffer IE. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia[J]. *Epileptic Disord*, 2000, 2(Suppl 1): S19-S22.
- [2] Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: From the benign to the disabling[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(Suppl 2): 62-66.
- [3] 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.
- [4] Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 247-253.
- [5] Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9): 1067-1072.
- [6] Kharkar S, Knowlton R. Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 46: 19-26.
- [7] Lin YY, Shih YH, Chang KP, et al. MEG localization of rolandic spikes with respect to SI and SII cortices in benign rolandic epilepsy[J]. *Neuroimage*, 2003, 20(4): 2051-2061.
- [8] Huiskamp G, van der Meij W, van Huffelen A, et al. High resolution spatio-temporal EEG-MEG analysis of rolandic spikes[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2004, 21(2): 84-95.
- [9] Kakisaka Y, Iwasaki M, Haginoya K, et al. Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(5): 869-873.
- [10] Magara S, Komatsubara T, Hojo M, et al. The association of epileptic focus estimated by magnetoencephalography with cognitive function in non-lesional epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep (ECSWS) children[J]. *Brain Dev*, 2019, 41(2): 163-172.
- [11] Tadel F, Bock E, Niso G, et al. MEG/EEG group analysis with brainstorm[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 76.
- [12] Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2003, 20(6): 462-472.
- [13] Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2798-2813.
- [14] Halász P, Kelemen A, Clemens B, et al. The perisylvian epileptic network. A unifying concept[J]. *Ideggyogy Sz*, 2005, 58(1/2): 21-31.
- [15] 李国艳, 曹 咪, 刘 超, 等. 脑灰质异位症与癫痫的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 661-667.
- [16] 赵 丹, 史 博, 魏志玄, 等. 内侧前额叶皮质区核氧化还原蛋白对卒中后抑郁小鼠抑郁样行为的影响及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(6): 1606-1613.
- [17] Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, et al. Do sequential EEG changes predict atypical clinical features in rolandic epilepsy? [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(10): 912-917.
- [18] van der Meij W, Huiskamp GJ, Rutten GJ, et al. The existence of two sources in rolandic epilepsy: Confirmation with high resolution EEG, MEG and fMRI[J]. *Brain Topogr*, 2001, 13(4): 275-282.
- [19] Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, et al. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(1): 21-27.
- [20] Sobel DF, Aung M, Otsubo H, et al. Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(2): 301-307.
- [21] Zhang Z, Jewett DL, Goodwill G. Insidious errors in dipole parameters due to shell model misspecification using multiple time-points[J]. *Brain Topogr*, 1994, 6(4): 283-298.
- [22] Birot G, Spinelli L, Vulliémoz S, et al. Head model and electrical source imaging: A study of 38 epileptic patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 77-83.

引证本文:段亦然,刘春燕,张夏婷,等. 特发性伴中央颞区棘波癫痫谱系疾病患者的癫痫放电源的脑磁图分析研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(8): 722-726.