

儿童失神癫痫的默认模式网络的结构连接研究*

薛开庆¹⁾ 罗程^{1)**} 杨天华²⁾ 李其富³⁾ 周东²⁾ 尧德中¹⁾

¹⁾ 电子科技大学生命科学与技术学院, 神经信息教育部重点实验室, 成都 610054; ²⁾ 四川大学华西医院神经内科, 成都 610041;

³⁾ 海南医学院附属医院神经内科, 海口 570102)

摘要 大脑结构连接是其功能连接的物质基础. 已有研究表明, 失神癫痫患者默认模式网络(default mode network, DMN)中的功能连接发生了改变. 为了探索这些改变相应的结构基础, 对 11 名儿童失神癫痫患者和 12 名正常对照, 使用基于弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的纤维束追踪技术, 构建了每个被试 DMN 脑区间的纤维束连接. 结果表明, 在所有被试的 DMN 网络中一致发现后扣带/楔前叶到内侧前额叶、后扣带/楔前叶到左右双侧的内侧颞叶都存在纤维束连接. 通过两组间统计比较这些纤维束连接的平均长度、连接强度、平均部分各向异性(fractional anisotropic, FA)值和平均弥散度(mean diffusivity, MD)值等参数, 发现患者组的后扣带/楔前叶到内侧前额叶纤维束连接上的平均 FA 值及连接强度都显著降低, 而平均 MD 值显著增加, 并且其 FA 值与癫痫病程呈显著的负相关关系, 这些改变可能影响了患者 DMN 网络的功能连接. 本研究结果为 DMN 功能连接异常提供了相关的结构上的依据, 提示后扣带/楔前叶到内侧前额叶的连接异常可能在儿童失神癫痫中起着非常重要的作用.

关键词 失神癫痫, 默认模式网络, 结构连接, 弥散张量成像

学科分类号 R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00544

2001 年, Raichle 等^[1]首次提出了大脑功能的“默认模式”(default mode)假说. 2003 年, Greicius^[2]利用功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究了静息状态下这些默认脑区的功能连接性, 首次明确提出了默认模式网络(default mode network, DMN)的概念, 并对其进行了清晰的描述, 主要涉及后扣带和前扣带腹侧等脑区, 在静息状态下, 这些脑区保持明显的代谢活动, 但当执行认知任务时, 这些脑区反而表现为活动的降低. 现在普遍认为, DMN 网络主要关注与自身相关的心理行为, 如自传性记忆的再现、憧憬未来等任务. 先前的研究表明, 一些精神和神经性疾病中, DMN 脑区的激活和功能连接发生了改变, 例如阿尔茨海默病^[3]、精神分裂症^[4]、癫痫^[5-6]等. 现代的脑成像方法为脑复杂网络的研究提供了强大的技术支持^[7], 其中弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种较新的磁共振成像技术, 它利用水分子弥散特性来追踪白质纤维束在人脑中的走向, 从而可以构建脑白质结构网络. 平均弥散度

(mean diffusivity, MD)与部分各向异性(fractional anisotropic, FA)是 DTI 研究中常用的两个参数. 其中, MD 值反映水分子整体的弥散水平, 与弥散方向无关, 组织内所含自由水分子越多, MD 值越大. 而 FA 值既有大小又有方向, 在白质中水分子由于受到纤维的束缚, 更可能沿着纤维束弥散, 所以根据其主弥散方向可以追踪纤维束的走向, 因此 DTI 的研究不再只满足于某些局部区域上的微结构研究, 进而转向探测大脑纤维路径的走向和完整性. 近几年 DTI 技术发展迅速, 在各种神经和精神类疾病的研究及术前准备、术后康复中都得到了越来越广泛的应用^[8]. 2008 年, Greicius 等^[9]利用 fMRI 和 DTI 融合技术研究了年轻健康被试在静息状态下 DMN 网络的功能连接和结构连接, 初步探

* 国家自然科学基金资助项目(81271547, 81160166, 81100974).

** 通讯联系人.

Tel: 028-83201018, E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

收稿日期: 2012-12-25, 接受日期: 2013-04-11

索了 DMN 功能连接的结构基础。2011 年, Liao 等^[6]研究发现, 颞叶癫痫患者 DMN 网络的功能连接和结构连接异常, 并分析了这些功能与结构连接异常之间可能存在的联系。

失神癫痫是一种常见的全局性癫痫, 主要临床特征是频繁发作的、短暂的、非强直的意识丧失, 伴有双侧同步的 2.5~4 Hz 的全面棘慢波放电 (spike-and-wave discharge, SWD)。有人认为 SWD 可能对后扣带造成影响, 使后扣带及相关区域的活动降低(负激活), Gotman 等^[10]推测这一现象可能是由于这些脑区受到了 SWD 的抑制。失神发作时临床表现为短暂的意识障碍, 长期的失神发作可能导致记忆、言语等认知功能的损害, 这些损害可能进一步造成 DMN 功能改变。在我们先前的研究中, 利用静息态 fMRI 技术发现了儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 患者的 DMN 网络的功能连接性异常^[5]。本研究将在此基础上, 研究失神癫痫患者 DMN 网络的白质纤维连接, 希望发现其功能连接异常的物质结构基础, 即 DMN 脑区之间的纤维连接是否存在异常, 这些异常与功能

连接异常之间是怎样的关系, 以及这些异常与癫痫病程等临床参数之间有无相关性等。

1 材料与方法

1.1 被试

所有被试都来自于四川大学华西医院, 包括 11 个儿童失神癫痫患者 (男性 7 名, 年龄: (8.6 ± 2.0) 岁, 均为右利手) 和 12 个年龄及性别匹配的健康志愿者 (男性 7 名, 年龄: (8.5 ± 1.8) 岁, 均为右利手)。每名失神癫痫患者都严格按照国际抗癫痫联盟 ILAE 的标准来诊断, 具体来说, a. 所有患者首先接受 24 h 视频脑电监测, 在监测期间至少发现 2 次失神发作; b. 任何患者在常规 MRI 检查时没有发现脑组织异常。对健康志愿者要求没有患过任何神经精神疾病, 其家族也没有遗传性神经系统疾病, 并且常规 MRI 检查时也没有脑组织异常。在参与实验前, 通过与所有被试 (包括患者和志愿者) 及其父母充分沟通, 他们均签署了知情同意书。患者的临床资料如表 1 所示。

Table 1 Clinical data of CAE patients

NO.	Gender	Age(year)	Age onset(year)	Seizure frequency	Antiepileptic drugs	Frequency of SWDs(Hz)
1	M	10	5	2~3/d	None	2.5~3.5
2	M	7	4	15/d	VPA	3~3.5
3	M	11	9	7~8/d	None	3
4	M	5	2	Several/d	None	3
5	F	9	4	20/d	None	3
6	M	8	6	20/d	None	3
7	F	10	9	Several/d	TCM VPA	2~3
8	M	8	6	Several/d	None	2.5~3.5
9	F	7	4	Several/d	None	3
10	M	8	6	Several/d	None	2.5~3
11	F	12	9	2~5/d	VPA	3.5

CAE: Childhood absence epilepsy; SWD: Spike-and-wave discharge; M: Male; F: Female; d: Day; VPA: Valproic acid; TCM: Traditional Chinese medicine.

1.2 数据获取及预处理

MRI 数据使用 GE3.0T 扫描仪采集, 要求被试静息闭眼, 尽量避免头动。首先, 加权 3D-T1 像被采集 (156 层, $TR=8.5$ ms, $TE=3.4$ ms, 矩阵 = 512×512 , 反转角度 = 12° , $FOV=24$ cm $\times$ 24 cm)。其次, 获取 DTI 数据 (50 层, $TR=10\,000$ ms, $TE=79.7$ ms, $NEX=2$, 矩阵 = 256×256 , $FOV=24$ cm $\times$ 24 cm),

在每层的位置, 除 B0 像使用的是 $b=0$ s/mm² 外, 其他的采用单一 b 值 ($b=1\,000$ s/mm²), 并应用到 15 个梯度方向。

数据采集完成后, 由两名放射科专家仔细检查每个被试的 3D-T1 像和 DTI 像数据, 那些明显的头动过大 (>1 mm) 或机器设备造成伪迹的数据将被淘汰。随后, 对初步检查后的 DTI 数据, 使用

SPM8 工具包[<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>], 把 15 个弥散加权扫描(scan)对齐到第一个非加权的 B0 像($b = 0 \text{ s/mm}^2$)上, 进一步降低头动的影响.

1.3 DMN 脑区的确定

本研究利用了我们前期关于失神癫痫患者 DMN 功能连接的研究结果^[5], 确定了 DMN 脑区, 主要包括后扣带 / 楔前叶(posterior cingulate cortex/precuneus, PCC/PCUN)、双侧角回(angular gyrus, ANG)、双侧内侧颞叶(mesial temporal lobe, MTL, 包括海马、海马旁)、双侧颞下回(inferior temporal gyrus, ITG)和内侧前额叶(medial prefrontal cortex, MPFC)等 8 个脑区, 详细信息如表 2 所示.

Table 2 Brain regions in DMN

ROI	Hemisphere	MNI coordinates(x,y,z)	Brodmann's area
PCC/PCUN	L/R	-6, -54, 36	23, 26, 27, 30
ANG	L	-42, -66, 33	39, 40
	R	54, -63, 36	39, 40
MTL	L	-21, -15, -27	20, 30, 35, 36
	R	24, -9, -21	20, 30, 35, 36
ITG	L	-60, -12, -21	20, 21, 22, 38
	R	60, -3, -27	20, 21, 22, 38
MPFC	L/R	0, 54, -6	8, 9, 10, 11, 32

DMN: Default mode network; ROI: Region of interesting; MNI: Montreal neurological institute; PCC/PCUN: Posterior cingulate cortex/precuneus; ANG: Angular gyrus; MTL: Mesial temporal lobe; ITG: Inferior temporal gyrus; MPFC: Medial prefrontal cortex; L: Left; R: Right.

由于后面采用的白质纤维束的追踪方法是在每个被试个体 DTI 空间上完成的, 故而也要把标准 MNI 空间上的 DMN 脑区转换到个体 DTI 空间. 具体步骤: a. 将被试的 3D-T1 像配准到其个体的 DTI 空间; b. 将个体 DTI 空间上的 3D-T1 像配准到 MNI 的 T1 像上, 可以得到转换参数 T ; c. 利用转换参数 T 的逆变换 T^{-1} 将标准 MNI 空间上的 DMN 脑区转换变形到被试的个体 DTI 空间, 就得到了个体空间上的 DMN 脑区; d. 提取每个 DMN 脑区的平均 MD 值、平均 FA 值以及脑区的表面积.

1.4 DMN 脑区间的结构连接

首先, 利用预处理后的 DTI 数据进行全脑纤

维追踪. 在每个被试的个体空间上, 从任一像素开始追踪, 在追踪过程中, 如果某一体素的 $FA < 0.15$ 或者该体素的前进方向与下一体素的方向的夹角大于 35° 时, 这条追踪停止, 并转向下一个起始点尝试新的追踪, 直到完成全脑纤维追踪为止. 以上追踪是利用 Diffusion Tools 工具包[<http://trackvis.org/dtk>]完成的, 采用的追踪算法是 FACT(fiber assignment by continuous tracking).

然后, 利用个体 DMN 脑区和全脑纤维束追踪的结果可以判断脑区间的连接情况, 为了确保脑区与白质纤维的充分接触, 我们把脑区向脑白质中扩展了 $2 \sim 3 \text{ mm}$, 进而可以提取连接每对脑区的纤维束, 具体步骤是: a. 任意选择一个脑区, 找出连接这个脑区的所有纤维束; b. 从剩余的脑区中找出另外一个脑区, 排除那些没有连接这两个脑区的纤维束, 如果两个脑区之间存在直接连接, 其连接的纤维束就被提取出来了; c. 进一步考察连接这两个脑区纤维束的平均长度、连接强度、纤维束上的平均 FA 值和 MD 值等参数. 以上步骤主要利用工具软件 TrackVis 工具包(<http://www.trackvis.com>)完成. 重复上述步骤就可以完成 DMN 网络中所有脑区之间的连接情况.

如果把脑区看作网络的节点, 纤维束看作网络的边, 那么我们可以定义边 e 的长度和连接强度, 边的平均长度 $l(e)$ 可由式 (1) 定义^[11]:

$$l(e) = \frac{1}{|F_e|} \sum_{f \in F_e} l(f) \quad (1)$$

其中, f 表示连接两个脑区的纤维束, $l(f)$ 表示此纤维束的长度, F_e 表示连接两脑区纤维束的集合, $|F_e|$ 表示纤维束的条数.

边 e 的连接强度 $w(e)$ 可由式 (2) 定义^[11]:

$$w(e) = \frac{2}{S_i + S_j} \sum_{f \in F_e} \frac{1}{l(f)} \quad (2)$$

其中, S_i 和 S_j 表示有纤维束连接的两个脑区的表面积, 可见 $w(e)$ 实际描述的是两个脑区之间的一种连接密度.

1.5 统计学检验

首先把年龄作为协变量, 对正常对照和患者组 DMN 网络每个脑区的平均 MD 值和 FA 值, 对脑区间连接的每条纤维束的平均长度、连接强度、平均 FA 值和平均 MD 值进行了回归分析, 去除年龄因素的影响, 然后分别对这些参数进行双样本 T 检验.

2 结 果

2.1 DMN 脑区上的平均 MD 值及 FA 值

计算出每个被试的每个 DMN 脑区的平均 FA 值和 MD 值, 然后患者组与对照组进行统计比较, 结果没有在任何一个脑区上发现存在显著性差异 ($P > 0.1$).

2.2 DMN 中的白质连接

在本研究中, 综合考察所有被试 DMN 脑区间的纤维束连接情况, 发现有 3 对连接在全部被试 (包括正常对照组和患者组) 中都一致存在, 即 PCC/PCUN 到 MPFC 的连接和 PCC/PCUN 到左右双侧 MTL 的连接. 这个结果使用 BrainNet Viewer 工具包 (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>) 在图 1 中描绘.

因而本研究重点考察 PCC/PCUN 到 MPFC, PCC/PCUN 到左右双侧 MTL 这 3 对白质纤维束的连接情况. 图 2 使用 TrackVis 工具包直观地展示了一个被试的 PCC/PCUN 与 MPFC 之间的纤维束连接 (图 2a) 以及 PCC/PCUN 与左右双侧 MTL 的连接情况 (图 2b).

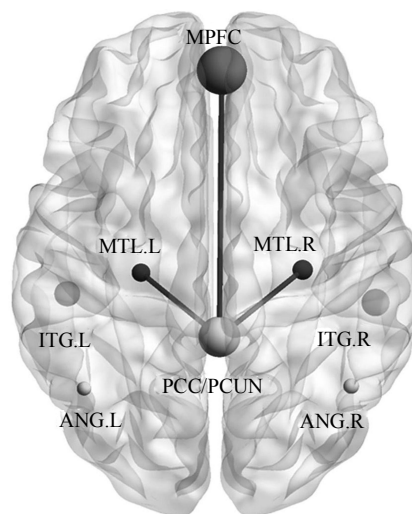


Fig. 1 Structural connectivity in DMN

Only three fiber tracts were detected in 8 regions in DMN across all subjects, *i.e.* from PCC/PCUN to MPFC, from PCC/PCUN to bilateral MTLs. The size of each node means the relative size of each region. Results were visualized using the BrainNet viewer (NKLCNL, Beijing Normal University). PCC/PCUN: Posterior cingulate cortex/precuneus; ANG: Angular gyrus; MTL: Mesial temporal lobe; ITG: Inferior temporal gyrus; MPFC: Medial prefrontal cortex; L: Left; R: Right.

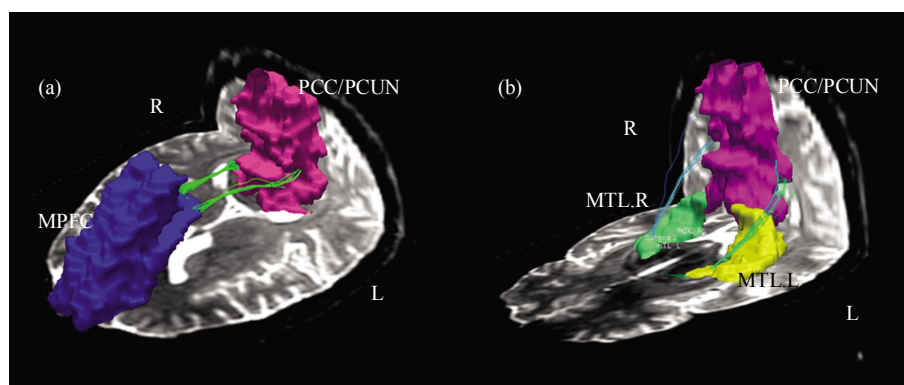


Fig. 2 Example of DTI fiber tractography on one subject

(a) The fiber tract connects the PCC/PCUN to MPFC. (b) The fiber tract connects the PCC/PCUN to bilateral MTLs. Results were visualized using the TrackVis tools. PCC/PCUN: Posterior cingulate cortex/precuneus; MTL: Mesial temporal lobe; ITG: Inferior temporal gyrus; MPFC: Medial prefrontal cortex; L: Left; R: Right.

进一步计算获得所有被试上述三对纤维束连接的平均长度、连接强度、平均 FA 值和 MD 值, 这些参数通过正常对照组和患者组的组间统计分析, 其结果如图 3 所示, 以下从 4 个方面分别来描述:

2.2.1 平均长度. 统计结果表明, 正常人与患者 DMN 网络中这几个脑区之间纤维束的连接长度没有发现存在显著差异, 如图 3a 所示.

2.2.2 连接强度. 统计结果发现, PCC/PCUN 与 MPFC 之间连接强度存在显著性差异, 患者组显著地较正常对照组低 ($P < 0.05$, Bonferroni 校正, 用 ** 号标记). PCC/PCUN 与右侧 MTL 的连接强度也存在差异, 患者组显著地较正常对照组低 ($P < 0.05$, 未校正, 用 * 号标记), 如图 3b 所示, 而其他纤维束上没有发现显著差异.

2.2.3 平均 FA 值. 统计结果仅发现在连接 PCC/PCUN 和 MPFC 扣带上的平均 FA 值存在组间显著性差异, 患者组的平均 FA 值显著地较对照组低 ($P < 0.05$, Bonferroni 校正, 用 ** 号标记), 如图 3c 所示.

2.2.4 平均 MD 值. 统计结果仅发现在连接 PCC/PCUN 和 MPFC 扣带上的平均 MD 值也存在组间显著性差异, 患者组的平均 MD 值显著地较对照组高 ($P < 0.05$, Bonferroni 校正, 用 ** 号标记), 如图 3d 所示.

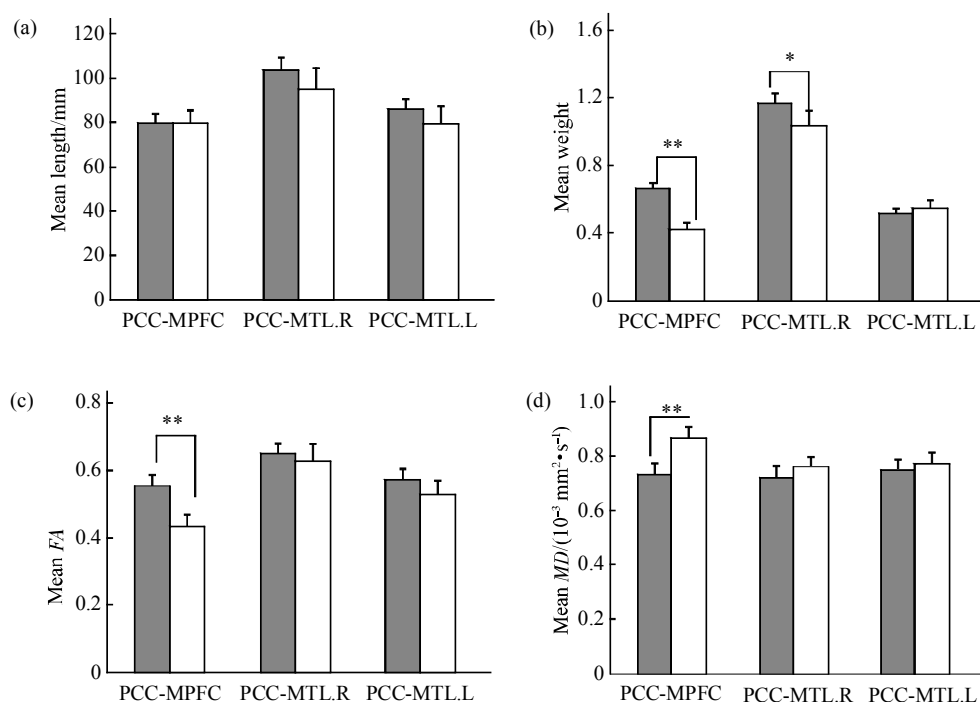


Fig. 3 Comparison of structural connectivity from PCC/PCUN to MPFC, bilateral MTLs between CAE patients and HC

Compared to the healthy controls, significantly decreased weight, FA and increased MD ($P < 0.05$, Bonferroni corrected, marked with **) were found in the tract connecting the PCC/PCUN to MPFC in CAE group. Decreased weight ($P < 0.05$, no corrected, marked with *) was found in the tract connecting the PCC/PCUN to right MTL. Error bars represent the standard deviation of the measurements. HC: Healthy controls; CAE: Childhood absence epilepsy; PCC/PCUN: Posterior cingulate cortex/precuneus; MPFC: Medial prefrontal cortex; MTL: Mesial temporal lobe; L: Left; R: Right; FA : Fractional anisotropy; MD : Mean diffusivity. ■: HC; □: CAE.

2.3 连接参数与患者病程之间的关系

我们也考察了患者 DMN 网络中这三对纤维束平均长度、连接强度、平均 FA 值和平均 MD 值分别与患者病程之间的关系. 结果仅发现患者 PCC/PCUN 到 MPFC 纤维束上的平均 FA 值与病程呈现显著的反相关关系 ($P=0.006$), 即病程越长, FA 值越低, 如图 4 所示.

3 讨 论

通常来说, 脑区之间长距离信号传递是通过白质纤维来实现的, 考察脑区间的白质纤维束连接, 有助于了解脑区间功能是如何集成的, 有助于探索疾病状态下脑结构和功能的改变情况. 本文利用

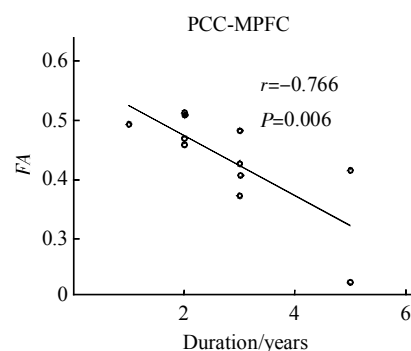


Fig. 4 Relationship between the mean FA values on the fiber bunches linking PCC/PCUN to MPFC and epilepsy duration (years)

PCC/PCUN: Posterior cingulate cortex/precuneus; MPFC: Medial prefrontal cortex; FA : Fractional anisotropy.

DTI 技术重点考察了儿童失神癫痫患者的 DMN 网络结构连接情况。失神癫痫患者通常都没有明显的脑器质性病变, 本研究中也未在患者的 DMN 网络的 8 个主要脑区发现形态学、平均 FA 值和 MD 值的显著改变。通过纤维束追踪, 发现有 3 对脑区间的白质纤维连接在所有被试中一致存在, 即 PCC/PCUN 与 MPFC, 以及 PCC/PCUN 到左右双侧 MTL, 这个结果与先前关于 DMN 结构连接的研究结果一致^[6, 12-13]。与正常对照组比较, 儿童失神癫痫患者的 PCC/PCUN 与 MPFC 间白质纤维束连接变弱, 并且该纤维束上的 FA 值与病程呈显著的负相关关系。结合我们前期利用 fMRI 在儿童失神癫痫中发现 DMN 功能连接降低的结果, 本研究为 DMN 功能连接异常提供了相应的结构基础, 进一步提示 PCC/PCUN 与 MPFC 之间的连接异常可能在儿童失神癫痫中起到了重要作用。

3.1 失神癫痫患者 DMN 网络的结构连接降低

先前研究表明, 在失神癫痫中考察大脑结构和功能网络对研究癫痫放电的起源、传播及网络拓扑特性有重要意义^[14], 网络中长距离的白质纤维连接对复杂神经系统尤其重要^[15]。从解剖学来讲, 连接 PCC/PCUN 到 MPFC 的白质纤维束是在大脑中早已证实存在的长距离连接^[16], 这个前后走行的长距离白质纤维束有利于全脑信息的整合。本研究中虽然每个患者的 PCC/PCUN 向 MPFC 追踪都发现存在白质纤维束连接, 但是此纤维束上平均 FA 值和连接强度都显著降低, 而平均 MD 值显著增加(图 3)。尽管一般认为失神癫痫不是典型的白质病变, 但已有研究表明癫痫中仍然存在白质异常或脱髓鞘的改变^[17], 特别是最近在大鼠失神癫痫模型上进行的一个 DTI 研究发现, 长期的癫痫放电可以引发区域上白纤维通路微结构的改变^[18]。本文从结构连接上发现患者 PCC/PCUN 到 MPFC 的白质纤维束的显著改变, 可能是由于长期失神发作放电造成了其微结构的损伤。

另外, 静息态的 fMRI 研究表明, DMN 网络中 PCC/PCUN 与 MPFC 之间的连接扮演着一个关键的角色^[9]。在失神癫痫中, PCC 可能受到发作放电的影响, 其活动的降低可能促使 SWD 发生, 最近研究认为 PCC 在癫痫发作中起了非常重要的作用, 并且提示 PCC 与 SWD 之间可能存在相互影响^[20]。同样, 部分来自 EEG 的研究结果发现, MPFC 及眶额叶也可能参与了失神癫痫放电^[21]。我们先前的研究表明失神癫痫患者的 DMN 网络功能

连接降低^[9], 本文研究发现失神癫痫患者中连接 PCC/PCUN 与 MPFC 的白质纤维束发生异常, 这可能正是功能连接降低的结构基础。结构连接的异常可能造成了功能连接的异常^[22], 这个结果有助于进一步理解失神癫痫放电的病理生理变化过程及相应神经认知功能障碍的原因。

3.2 连接与临床参数之间的关系

通过考察连接 PCC/PCUN 到 MPFC 纤维束的各种参数(平均长度、连接强度、平均 FA 值和平均 MD 值)与患者病程之间的关系, 发现其平均 FA 值与病程呈显著的反相关关系, 即病程越长, FA 值越低。这说明白质纤维束可能受到了失神发作的影响, 长期的发作放电或许对儿童失神癫痫患者的白质纤维的发育和修复功能造成一定的影响, 进一步影响了儿童认知等方面的功能。值得注意的是在本研究中, 儿童失神癫痫患者的年龄是 5~12 岁, 已有研究表明发育因素也会对网络连接造成影响, 所以尽管两组在年龄上是匹配的, 我们也采用回归分析的方法去除了年龄对结果的影响。

3.3 方法学的讨论

本文采用确定性纤维束追踪算法, 这种算法在纤维束交叉、分叉等情况下所得结果可能不够准确, 概率性追踪算法可以较好地解决这个问题, 在今后的研究中可以考虑采用概率追踪算法。另外, DMN 网络只是全脑网络中的一部分, 没有直接纤维束连接的脑区是通过其他纤维束和脑区中转联系起来的, 考察这种间接的连接路径和强度等参数也有重要意义, 在进一步工作中可以考虑这方面的问题。最后本研究仅有 11 名患者和 12 名对照组, 样本量较小, 今后随着更多的被试数据的采集, 可以获得更稳定的结果和可靠的结论。

4 结 论

本文通过比较儿童失神癫痫患者和对照组的 DMN 脑区间的连接参数, 证实了失神癫痫患者 DMN 网络的结构异常, 脑区间纤维束连接性能的降低, 这可能是 DMN 功能连接异常的结构基础, 结合 DTI 和 fMRI 的研究有助于进一步了解儿童失神癫痫病理生理变化的过程。

参 考 文 献

- [1] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, *et al.* A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(2): 676-682
- [2] Greicius M D. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad*

- Sci USA, 2002, **100**(1): 253–258
- [3] Greicius M D. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(13): 4637–4642
- [4] Garrity A, Pearlson G, McKiernan K, *et al.* Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Amer J Psychiat*, 2007, **164**(3): 450–457
- [5] Luo C, Li Q, Lai Y, *et al.* Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2011, **32**(3): 438–449
- [6] Liao W, Zhang Z, Pan Z, *et al.* Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRI and DTI. *Human Brain Mapping*, 2011, **32**(6): 883–895
- [7] 尧德中, 罗程, 雷旭, 等. 脑成像与脑连接. *中国生物医学工程学报*, 2011, **30**(1): 6–10
Yao D Z, Luo C, Lei X, *et al.* *Chin J Biomedical Engineering*, 2011, **30**(1): 6–10
- [8] Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, *et al.* Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *The Lancet Neurology*, 2008, **7**(8): 715–727
- [9] Greicius M D, Supekar K, Menon V, *et al.* Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 2008, **19**(1): 72–78
- [10] Gotman J, Grova C, Bagshaw A, *et al.* Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(42): 15236–15240
- [11] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, *et al.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 2008, **6**(7): 1479–1493
- [12] Qi R, Xu Q, Zhang L J, *et al.* Structural and functional abnormalities of default mode network in minimal hepatic encephalopathy: a study combining DTI and fMRI. *PLoS ONE*, 2012, **7**(7): 1–9
- [13] Hagmann P, Sporns O, Madan N, *et al.* White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(44): 19067–19072
- [14] Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**(5): 371–382
- [15] Kaiser M, Hilgetag C C. Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Computational Biology*, 2006, **2**(7): 805–815
- [16] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher L M, *et al.* Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 2004, **230**(1): 77–87
- [17] Luat A F, Chugani H T. Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia*, 2008, **49**(s3): 15–22.
- [18] Chahboune H, Mishra A, DeSalvo M, *et al.* DTI abnormalities in anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *NeuroImage*, 2009, **47**(2): 459–466
- [19] van den Heuvel M P, Stam C J, Boersma M, *et al.* Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage*, 2008, **43**(3): 528–539
- [20] Vaudano A E, Laufs H, Kiebel S J, *et al.* Causal hierarchy within the thalamo-cortical network in spike and wave discharges. *PLoS ONE*, 2009, **4**(8): 6475–6482
- [21] Tucker D M, Brown M, Luu P, *et al.* Discharges in ventromedial frontal cortex during absence spells. *Epilepsy Behavior*, 2007, **11**(4): 546–557
- [22] Zhang Z, Liao W, Chen H, *et al.* Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2011, **134**(10): 2912–2928

Disrupted Structural Connectivity of Default Mode Network in Childhood Absence Epilepsy*

XUE Kai-Qing¹⁾, LUO Cheng¹⁾, YANG Tian-Hua²⁾, LI Qi-Fu³⁾, ZHOU Dong²⁾, YAO De-Zhong^{1)**}

¹⁾ Key Laboratory for NeuroInformation of Ministry of Education, School of Life Science and Technology,
University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China;

²⁾ Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

³⁾ Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

Abstract The structural connectivity patterns of human brain are the underlying basis of functional connectivity. Abnormal functional connectivity in default mode network (DMN) has been uncovered in electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, which suggests that the abnormality might be related to the cognitive mental impairment and unconsciousness during absence seizures. However, so far, little is known about the structural connectivity in DMN about childhood absence epilepsy (CAE). In the present study, we hypothesize that the structural connectivity in DMN should be disrupted to respond to the altered brain function in CAE. To test the hypothesis, 11 patients with CAE and 12 age- and gender- matched healthy controls were recruited. We utilized diffusion tensor imaging tractography to map the anatomical structural connectivity of DMN. The fiber bundles among regions of DMN were built for each subject. Then, mean length, fractional anisotropic (*FA*), mean diffusivity (*MD*) and connection strength on fibers linking two brain regions were calculated. Further, these parameters were executed two-sample *t*-test between CAE group and health control group. Finally, we used Pearson's correlation coefficient to evaluate the relationship between these parameters and epilepsy duration (year). Both CAE and healthy control groups showed similar structural connectivity patterns in DMN. Among these fiber bundles, three were identified in all subjects, with one linking posterior cingulate cortex/precuneus to medial prefrontal cortex, and another two linking posterior cingulate cortex/precuneus to bilateral medial temporal lobes. Furthermore, the significantly decreased *FA* and connection strength, and increased *MD* in fiber bundles linking posterior cingulate cortex/precuneus to medial prefrontal cortex, were found in patients compared with the cases in healthy controls ($P < 0.05$, Bonferroni corrected). Predominantly, the *FA* values in fiber bundles linking posterior cingulate cortex/precuneus to medial prefrontal cortex were negatively correlated with the epilepsy duration ($P=0.006$). These findings might reflect the structural basis of the altered functional connectivity in DMN about absence epilepsy. Given that functional connectivity abnormality in our previous work, it is implied that the abnormal fiber connectivity from posterior cingulate cortex/precuneus to medial prefrontal cortex plays an important role in absence epilepsy. This may open up new avenues to understand the pathophysiological mechanisms of absence epilepsy.

Key words absence epilepsy, default mode network, structural connectivity, diffusion tensor imaging

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00544

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81271547, 81160166, 81100974).

**Corresponding author.

Tel: 86-28-83201018, E-mail: chengluc@uestc.edu.cn

Received: December 25, 2012 Accepted: April 11, 2013