

前庭性偏头痛神经通路的功能性核磁研究

于焕新¹ 李海艳¹ 印志娴¹ 张金玲¹ 刘钢¹

[摘要] 目的:探索前庭性偏头痛(VM)患者的异常神经通路,并定位其功能区,以推断其可能的发病机制。方法:对 VM 组(20 例)、无先兆的偏头痛(MwoA)组(20 例)和健康对照组(20 例)分别进行冷水灌耳试验,选择刺激时以及刺激间歇期的全脑血氧饱和度依赖的功能核磁共振成像(BOLD fMRI),获取 VM 组、MwoA 组及健康对照组的激活区,进行组间对比。结果:所有试验对象冷水灌耳试验后,多处皮层及皮层下区域激活,顶叶、颞叶、岛叶皮质、扣带回、丘脑、尾状核区、视辐射、楔前叶均观察到 BOLD 信号明显改变。对比发现 VM 患者的丘脑背内外侧核区正激活,枕颞内侧回皮质负激活($P < 0.05$)。结论:fMRI 能较客观清晰地反应脑部各功能区活动情况;VM 患者发病机制为丘脑背内外侧区及枕颞内侧回皮质异常激活,在前庭感觉通路传递过程中与痛觉通路产生交叉。

[关键词] 前庭性偏头痛;功能性核磁共振;脑功能区

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.12.003

[中图分类号] R747.2 [文献标志码] A

The fMRI research of vestibular migraine neural pathways

YU Huanxin LI Haiyan YIN Zhixian ZHANG Jinling LIU Gang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin, 300350, China)

Corresponding author: YU Huanxin, E-mail: yuhuanxin55@163.com

Abstract Objective: To investigate the abnormal functional response of neural pathways of vestibular migraine (VM) patients, located the functional area, and inferred the possible mechanism. **Method:** Twenty patients of VM, 20 of migraine without aura (MwoA), and 20 of healthy controls (HC), underwent whole-brain blood oxygen level-dependent (BOLD) fMRI during ear irrigation with cold water. We chose the stimulation image and the diapauses stimulation image. Analyses explored functional area with BOLD signal change of the three groups. **Result:** We observed task-positive BOLD signal change in cortical and subcortical pattern in response to ear irrigation of all participants. Such as parietal lobe, temporal lobe, insular lobe, cingulate gyrus, thalamus, caudate nucleus, optic radiation, precuneus. VM patients showed a significantly task-negative in thalamic and fusiform gyrus in comparison with the other groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** fMRI could response the respective functional area objectively. We inferred the possible mechanism of VM was abnormal activation of thalamus and fusiform gyrus, produced crossing between the vestibular sensory pathway conduction and the pain conduction.

Key words vestibular migraine; fMRI; brain functional region

偏头痛与眩晕常伴随出现,是导致阵发性眩晕的常见原因,其在人群中的发病率为 1%,多数为女性^[1]。2012 年德国柏林巴拉尼协会前庭病分类委员会与国际头痛协会的偏头痛分类小组委员会共同制定了前庭性偏头痛(VM)的诊断标准,于 2013 年发表在国际头痛疾病分类(ICHD)第 3 版的附录中^[2]。然而,VM 的病理生理机制仍不清楚,缺乏客观依据。有研究显示,VM 发作期 fMRI 检查可见广泛的前庭处理网络。本研究的目的是探讨发作间歇期 VM 组和无先兆的偏头痛(MwoA)组以及健康对照组在行冷水灌耳的前庭刺激时全脑血氧饱和度依赖的功能核磁共振成像(BOLD fMRI)观察到的脑内功能区反应,为揭示 VM 的病理生理机制提供一定的客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取天津市环湖医院神经内科、疼痛科及耳鼻喉科接诊的 VM 患者(VM 组)及 MwoA 患者(MwoA 组)各 20 例。VM 组男 4 例,女 16 例,平均年龄(35.2 ± 3.39)岁;MwoA 组男 4 例,女 16 例,平均年龄(32.4 ± 5.14)岁。另选取健康志愿者(健康对照组)20 例,均无偏头痛、慢性疼痛的遗传家族史,无吸毒史或神经、精神或系统性疾病,性别及年龄与试验组相匹配,且均为右利手,其中男 4 例,女 16 例,平均年龄(30.4 ± 3.23)岁。

入选标准:① VM 组和 MwoA 组患者均符合 ICHD 第 3 版中 VM、MwoA 的诊断标准;② 均为右利手,且没有神经、心理及系统性疾病;③ VM 及 MwoA 患者均在发作间歇期,至少停药 3 d 再行 fMRI 检查,且没有行偏头痛、头晕及眩晕的预防性

¹天津市环湖医院耳鼻咽喉头颈外科(天津,300350)
通信作者:于焕新, E-mail: yuhuanxin55@163.com

药物治疗;④由同一位前庭功能检查者对所有人进行视频眼震电图检查,确定温度试验能引起前庭眼震,所有试验者行核磁共振检查排除异常影像。

本研究获天津环湖医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

设定前庭刺激^[3]:在行 fMRI 扫描之前清除耳垢。左耳灌注 0℃ 冷水 15 s。水通过注射器注入到一个不含空气的塑料管(4 mm 外径),插入外耳道,但不是阻塞外耳道本身。一个阀门控制灌注,流出的水收集在塑料袋中。

受试者准备:受试者的头被真空垫固定以减少人为活动。受试者用专用的耳塞堵塞左耳以防止声音干扰,带上遮光眼罩,在黑暗的环境中保持睁眼。

扫描参数:采用西门子 3.0 T 磁共振机器,扫描线圈为标准 8 通道头颅线圈。以大脑前后联合的连线作为扫描基线进行扫描,TR/TE 2 000 ms/30 ms,FOV 240 mm×240 mm,FA 90°,每个 fMRI 扫描序列的总时间为 375 s,采集 180 册。层厚 3 mm,层间距 0 mm。记录刺激时的时刻为前庭刺激后 4 s(大脑产生诱发的潜伏期),刺激后期保持 300 s 的扫描。在第 2 次扫描时,塑料管依然放在外耳道里,但是整个过程没有前庭温度刺激。

数据处理:采用统计参数图(statistical parametric mapping)进行处理。进行头动校正、配准、空间标准化及平滑化等预处理^[4]。

1.3 统计学方法

采用 SPM 8.0 统计软件进行统计处理,组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 AlphaSim 校正多重比较,团块大小采用体素数表示,体素数 > 15 个,阈值 *P* < 0.001 为有意义的激活区,激活信号最高值 *t* 为研究参数,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有受试者,冷水前庭刺激引起双侧大脑多处皮层及皮层下区域信号显著增强,顶叶、颞叶、岛叶皮质、扣带回、丘脑、尾状核区、视辐射、楔前叶均观察到 BOLD 信号明显改变(图 1)。

三组结果对比分析发现丘脑及枕颞叶的不同反应(图 2)。VM 组在丘脑背内外侧核活动较 MwoA 组和健康对照组信号正激活,枕颞内侧回皮质负激活。丘脑背内外侧核 *t* = 3.56,峰值坐标为 *X* = -9, *Y* = 3, *Z* = 10, 阈值 *P* = 0.000,与 MwoA 组和健康对照组比较,VM 组丘脑背内外侧区明显激活(AlphaSim 校正,团块大小 > 15 个体素,*P* < 0.05,见图 1 和表 1),MwoA 组和健康对照组无明显差异(表 2)。VM 组与 MwoA 组和健康对照组比较枕颞内侧回皮质信号负激活,

t = -2.76,峰值坐标为 *X* = 60, *Y* = -3, *Z* = -27, 阈值 *P* = 0.000((AlphaSim 校正,团块大小 > 15 个体素,*P* < 0.05,见图 1 和表 1),MwoA 组和健康对照组无明显差异(表 2)。

表 1 fMRI 数据分析

激活区域	峰值坐标			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>		
顶下小叶	-66	-27	33	2.66	0.004
缘上回	57	-54	33	3.18	0.628
楔前叶	18	-60	39	2.74	0.003
中央前回	60	-3	27	2.63	0.005
扣带回	-15	-27	33	3.00	0.002
视辐射	25	-20	20	2.30	0.006
丘脑	-9	3	10	3.56	0.000
尾状核	-11	6	8	2.57	0.002
枕颞内侧	60	-3	-27	-2.76	0.000
胼胝体	51	30	24	2.96	0.002

表 2 三组激活区 *t* 值比较

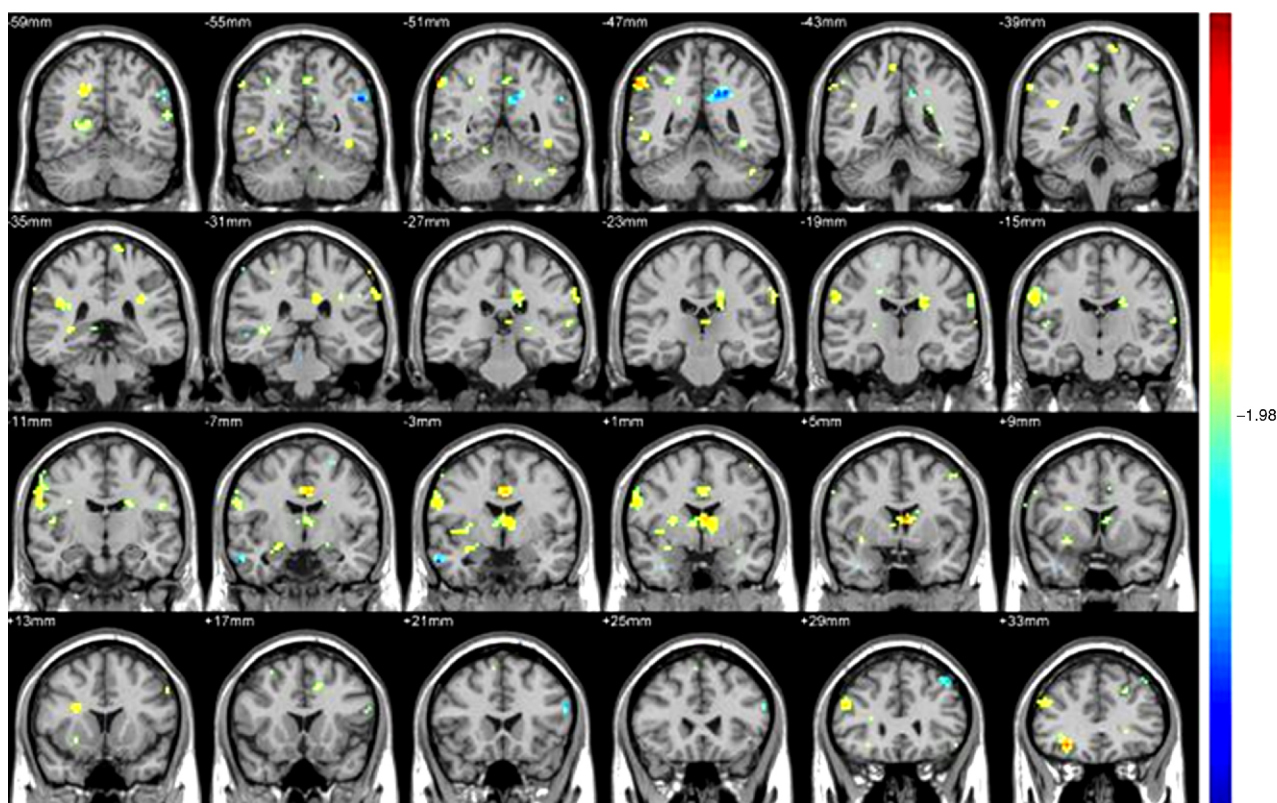
组别	<i>t</i> 值	
	丘脑背内外侧区	枕颞内侧区
VM 组	3.43±0.51	-2.63±0.35
MwoA 组	0.96±0.22 ¹⁾	-0.49±0.24 ¹⁾
健康对照组	-	-

与 VM 组比较,¹⁾ *P* < 0.01。

3 讨论

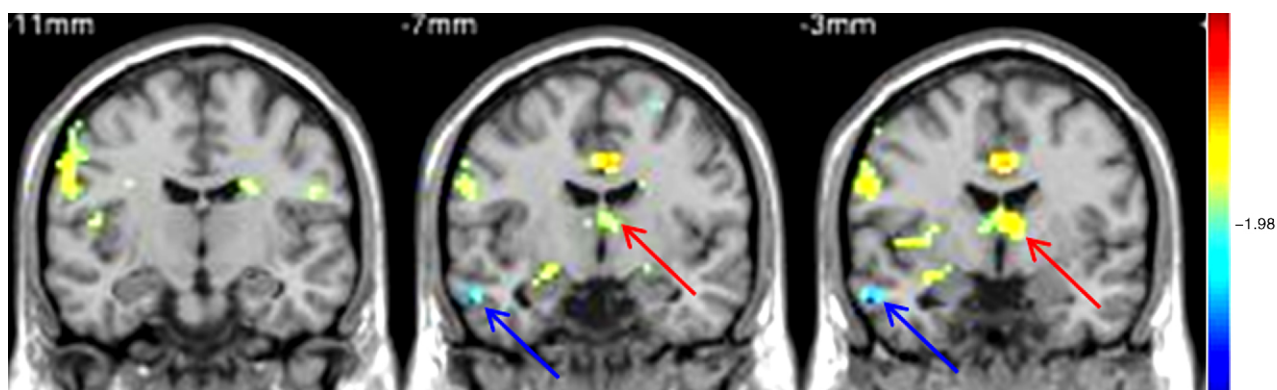
关于 VM 病理机制的相关研究多种多样,也提出相应的理论,比如皮质传播抑制学说,通过位于后部岛叶和颞顶交界部位的多种感觉皮质区域对前庭信号进行加工处理而产生前庭症状;再比如三叉神经前庭蜗神经反射机制理论,在血管周围作用于血管的神经肽的作用位点位于迷路血管三叉神经分支,随着三叉神经纤维传入参与三叉神经-血管系统,激活三叉神经前庭蜗神经反射引起神经炎症,随后内耳血浆蛋白溢出,释放眼震递质,引起持续的激活,致敏三叉神经初级传入神经元,脑干前庭神经核和调节三叉神经痛觉传入的结构相互作用^[5]可解释 VM 症状。

在脑内功能传导通路方面,近年兴起的功能成像在前庭中枢系统(包括顶叶皮质、脑干、小脑和基底神经节)阐明大脑功能网方面有开创性的作用,早在 20 世纪就有 2 项独立的研究证实前庭受电流刺激时,中央或靠近中央的丘脑核有反应^[6-7]。有较多研究对发作期患者进行 fMRI 检查,静息态的 fMRI 主要表现为不同于正常人的反应通路。Teggi 等^[8]对发作期的 VM 进行静息态 fMRI 研究,发现 VM 存在多区域脑功能区联合激活



所有受试者在顶叶、颞叶、岛叶皮质、扣带回、丘脑、尾状核区、视辐射、楔前叶区有显著正激活信号；在枕颞内侧回皮质有负激活信号。

图 1 前庭温度刺激试验所见



在温度试验刺激中,VM 患者在丘脑可见显著信号激活(红色箭头),枕颞内侧区信号负激活(蓝色箭头)($P < 0.05$)。

图 2 丘脑及枕颞叶的不同反应

(BA40,BA31/5),枕叶区和额颞区激活减少,如海马旁区,负责空间记忆和导航定位功能。有研究发现 VM 患者发作期颞-顶-岛区和双侧丘脑区代谢旺盛,表明前庭-丘脑-皮质通路激活^[9]。VM 前庭刺激后出现丘脑功能区异常,其强度与偏头痛频率有关^[10]。中枢前庭功能异常可能有助于理解 VM 的病理生理, Obermann 等^[6]应用磁共振成像进行基于体素的形态学测量,VM 的上下中部(MT/V5)颞回灰质体积减少,扣带回、背外侧前额、岛叶、顶枕叶皮质减少,病程和与疼痛和前庭症状相关的灰质体积无关,头痛程度与前额皮质体积无关,表

明 VM 患者可能存在多种感觉来调控前庭的感觉以及中枢神经系统的补偿。

有研究发现,VM 患者发作间歇期进行前庭功能检查提示其对前庭刺激的反应表现为正常的反应^[7],而发作间歇期的 fMRI 研究尚未见大量报道,发作间歇期对前庭刺激的脑内传导通路与正常人和单纯的 MwoA 患者比较是否有异同,可为进一步解释 VM 的发病机制提供部分证据。由此我们选取处于发作间歇期的 VM 患者及偏头痛患者、健康志愿者进行同样的前庭刺激,并观察分析其中的联系。

前庭冷水刺激后 3 组试验对象均出现较多皮层及皮层下脑区激活,如顶叶、颞叶、岛叶皮质、扣带回、丘脑、尾状核区、视辐射、楔前叶区,这与多数学者研究的结果基本相似^[7,11],存在的差异考虑为测量方法或刺激形式等影响。

本研究发现在 VM 患者丘脑背内外侧核有着异常的激活,与偏头痛患者的 fMRI 相似^[12]。丘脑是感觉从脑干到皮质传输的关键结构,在疼痛处理和调控皮质兴奋性方面起关键性作用,丘脑背内侧参与长期疼痛记忆,丘脑背外侧核是外周前庭刺激的二级神经投射系统经过前庭丘脑束上升传导至皮质的中继核,这与相关学者提出的 VM 患者发作期前庭-丘脑-皮质通路激活的结果相似^[11]。我们认为 VM 患者可能在前庭感觉传导通路上与痛觉通路产生交叉。丘脑区神经元的敏化促使局限的偏头痛转换为多元式的触摸痛和痛觉过敏。

本研究表明 VM 患者在发作间期前庭刺激后的 fMRI 显示枕颞内侧区皮质负激活。枕颞内侧区主要负责视觉处理,失去视力后会扩大激活范围来利用视觉中枢里的闲置网络,有研究发现 VM 患者中约 90.5% 发作期中枢性眼球运动异常^[13],我们考虑可能是多种感觉系统如视眼动系统与前庭感觉系统间的交互抑制所致。

VM 患者在发作期对外界刺激高反应性可能源于丘脑内异常的调节机制,在传导前庭感觉通路上与偏头痛感觉传导通路产生交叉,而产生前庭伴/不伴偏头痛症状,枕颞内侧区皮质负激活现象可能为视眼动系统对前庭感觉系统间的抑制。发作间期丘脑及枕颞区功能的异常可能与 VM 的长期反复发作,丘脑及枕颞区不断接受前庭伴或不伴疼痛信息刺激有关。我们的研究尚有一定的局限性,样本量较小,还需要进一步对 VM 进行分型研究,比如是否伴有先兆症状,激活程度与病程之间是否有相关性等。

参考文献

[1] NEUHAUSER H K, RADTKE A, VON BREVERN M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life[J]. *Neurology*, 2006, 67: 1028 - 1033.

[2] HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF

THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version)[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 629 - 808.

- [3] RUSSO A, MARCELLI V, ESPOSITO F, et al. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. *Neurology*, 2014, 82: 2120 - 2126.
- [4] 王红,于春水,张敬,等.利用功能磁共振成像对皮质下脑梗死运动功能恢复机制的研究[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(5): 527 - 530.
- [5] ESPINOSA-SANCHEZ J M, LOPEZ-ESCAMEZ J A. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 12 - 12.
- [6] OBERMANN M, WURTHMANN S, STEINBERG B S, et al. Central vestibular system modulation in vestibular migraine [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 1053 - 1061.
- [7] BOLDINGH M I, LJØSTAD U, MYGLAND Å, et al. Comparison of interictal vestibular function in vestibular migraine vs migraine without vertigo[J]. *Headache*, 2013, 53: 1123 - 1133.
- [8] TEGGI R, COLOMBO B, ROCCA M A, et al. A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 1399 - 1402.
- [9] SHIN J H, KIM Y K, KIM H J. Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 58 - 67.
- [10] RUSSO A, MARCELLI V, ESPOSITO F, et al. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. *Neurology*, 2014, 82: 2120 - 2126.
- [11] SHIN J H, KIM Y K, KIM H J, et al. Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 58 - 67.
- [12] 张茜,王志红,耿左军,等.无先兆偏头痛发作间期的静息态功能磁共振研究[J].*脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(2): 88 - 91.
- [13] NEUGEBAUER H, ADRION C, GLASER M, et al. Long-term changes of central ocular motor signs in patients with vestibular migraine [J]. *Eur Neurol*, 2013, 69: 102 - 107.

(收稿日期: 2016-12-28)