

不同程度情感障碍的耳鸣患者静息态功能磁共振成像特点的研究

王立志¹ 韩丽燕² 卫来¹ 王志强¹

[摘要] 目的:观察不同程度情感障碍的耳鸣患者与无耳鸣健康志愿者的静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)的差异,分析因耳鸣导致的不同程度情感障碍与脑功能变化的相关性。**方法:**选取曾参与前期研究的耳鸣患者19例,同时选取同期无耳鸣的健康志愿者15例作为对照。根据耳鸣致残量表得分将患者分为轻度组和重度组。耳鸣患者与健康志愿者均采集rs-fMRI,利用DPABI软件对结果分别进行局部一致性(ReHo)分析、低频波动振幅(ALFF)分析和低频波动分数振幅(fALFF)分析获得ReHo值、ALFF值和fALFF值。将轻度组与对照组、重度组与对照组的ReHo值、ALFF值和fALFF值分别行双样本 t 检验。**结果:**与对照组比较,轻度组左枕中回的fALFF值高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但ALFF值和ReHo值的差异无统计学意义;重度组右额上回、左额中回、左额下回三角部和左尾状核的ALFF值明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但2组fALFF值和ReHo值差异无统计学意义。**结论:**耳鸣导致的情感障碍程度不同时,脑功能异常区域不同。轻度情感障碍时可通过fALFF分析检出神经活动增高的脑区为左枕中回。重度情感障碍可通过ALFF分析检出神经活动增高的脑区为左额中回、右额上回、左额下回三角部、左尾状核。

[关键词] 耳鸣;情感障碍;静息态功能磁共振成像

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.004

[中图分类号] R764.45 **[文献标志码]** A

Characteristics of resting state functional magnetic resonance imaging in tinnitus patients with different degrees of affective disorder

WANG Lizhi¹ HAN Liyan² WEI Lai¹ WANG Zhiqiang¹

(¹Department of Otolaryngology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, 116001, China; ²Department of Otolaryngology, the People's Hospital of Xinzhou)

Corresponding author: WANG Zhiqiang, E-mail: wzqwlzwl@sohu.com

Abstract Objective: To analyze the correlation of the degree of affective disorder and brain function changes by comparing the differences of resting-state functional Magnetic Resonance Imaging(rs-fMRI) between healthy volunteers without tinnitus and patients with tinnitus. **Method:** A analysis of 19 patients with tinnitus and 15 healthy volunteers without tinnitus. The patients were divided into mild group and severe group according to tinnitus handicap inventory(THI). Rs-fMRI was collected and the regional homogeneity(ReHo) analysis, amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF) analysis, and fractional amplitude of low frequency fluctuation(fALFF) analysis of rs-fMRI were performed by DPABI software. Two-sample t -test of the ReHo value, ALFF value and fALFF value between the mild group and the control group, the severe group and the control group, were performed respectively. **Result:** The fALFF value of the left occipital gyrus in the mild group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$), but there is no statistically significant difference of ALFF value and ReHo value between two groups. The ALFF value of the middle temporal gyrus(left), superior frontal gyrus(right), inferior frontal gyrus pars triangularis(left) and caudate nucleus(left) in the severe group were higher than those of the control group. But there was no significant difference in the fALFF value and the ReHo value. **Conclusion:** Different severity of affective disorder in patients with tinnitus have different areas of brain function abnormalities. Mild group was detected by fALFF analysis and the active brain area was the left middle occipital region. Severe group was detected by ALFF analysis. The active brain regions were left middle

¹大连大学附属中山医院耳鼻喉科(辽宁大连,116001)

²忻州市人民医院耳鼻喉科

通信作者:王志强,E-mail:wzqwlzwl@sohu.com

[8] Booth KT, Kahrizi K, Najmabadi H, et al. Old gene, new phenotype: splice-altering variants in CEACAM16 cause recessive non-syndromic hearing impairment[J]. J Med Genet, 2018, 55(8):555-560.

[9] Dias A, Lezirovitz K, Nicastro FS, et al. Further evidence

for loss-of-function mutations in the CEACAM16 gene causing nonsyndromic autosomal recessive hearing loss in humans[J]. J Hum Genet, 2019, 64(3):257-260.

(收稿日期:2020-03-12)

temporal gyrus, right superior frontal gyrus, left inferior frontal gyrus pars triangularis, and left caudate nucleus.

Key words tinnitus; affective disorder; resting-state functional magnetic resonance imaging

耳鸣是指无相应的外界声源和电刺激的情况下耳内或颅内感受到声音的体验,这种体验可以没有影响,也可以导致负面情感如焦虑和抑郁,而负面情感又会加重耳鸣,明显影响生活质量,其严重程度与睡眠状况、有无听觉过敏及焦虑程度存在相关性,而与患者本身的年龄和病程以及耳鸣本身的特征参数之间无直接关系^[1]。有统计显示,约 34.37% 的耳鸣患者合并焦虑,并使耳鸣本身的残疾程度增加^[2]。目前耳鸣的严重程度评估主要以主观评价为主(如耳鸣致残量表)。随着功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的应用,发现负面情感时大脑有不同于其他情感的脑功能活跃区,耳鸣作为一种不良刺激,引起情感障碍时同样也会出现特定激活的脑功能区,所以 fMRI 有望成为耳鸣合并情感障碍时的客观观察指标。通过对国内文献检索发现,针对耳鸣的 fMRI 研究多应用局部一致性(regional homogeneity, ReHo)进行分析,个别应用了低频波动分数振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)分析^[3-4]。目前还没有分别针对耳鸣引起的不同程度情感障碍进行 fMRI 特点进行研究,也没有对同一个耳鸣患者的 fMRI 结果同时应用 ReHo、低频波动振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)和 fALFF 分析。所以本研究依据耳鸣引起的不同程度的情感障碍进行分组,并同时应用 ReHo、ALFF 和 fALFF 进行分析比较,旨在找到稳定的 fMRI 参数来客观评估耳鸣所致的情感障碍的严重程度,从而针对不同程度的情感障碍进行不同的治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2013-09—2018-12 于大连大学附属中山医院诊断为耳鸣的患者 19 例作为耳鸣组,其中男 10 例,女 9 例;年龄 36~81 岁,平均(54.74±13.69)岁;左侧 9 例,右侧 4 例,双侧 6 例,耳鸣病程为 1~240 个月。纳入标准:选取参与前期试验的听力正常的耳鸣患者,耳鸣为其第一主诉且合并不同程度的焦虑、抑郁等情感障碍;除耳鸣外无其他系统性疾病(如高血压、糖尿病等);汉族、右利手;表达能力及理解能力正常,能完成量表评估;外耳道通畅,鼓膜完整;声导抗为 A 型图,纯音听阈(0.5~4000 Hz)≤25 dB。排除标准:有颅脑外伤史;同时存在客观性耳鸣的患者;不适合行磁共振检查者(如体内金属植入体);行磁共振检查后发现颅内病变如肿瘤、出血及梗死等。

选取同期健康志愿者 15 例作为对照组,其中

男 9 例,女 6 例;年龄 38~78 岁,平均(56.33±12.29)岁。纳入标准:既往健康无疾病史;无耳鸣症状;外耳道通畅,鼓膜完整;汉族、右利手;表达能力及理解能力正常,能完成量表评估;声导抗为 A 型图,纯音听阈(0.5~4000 Hz)≤25 dB。排除标准:合并有心理精神疾病;有颅脑外伤史,不适合行磁共振检查者(如体内金属植入体);行磁共振检查后发现颅内病变如肿瘤、出血及梗死等。参与本研究的人员均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 耳鸣致残量表 采用耳鸣致残量表(THI)中文版^[5],共 25 项,满分 100 分。对耳鸣组采集 THI,因病例数量有限,故本研究将 1~36 分划分为轻度组共 9 例,>36~100 分为重度组共 10 例。

1.2.2 静息态功能磁共振成像 耳鸣组及对照组均采集静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)。

1.2.3 受试者准备 扫描时受试者戴泡沫耳塞和除噪耳机,头部固定,扫描过程中维持闭眼、安静、清醒且平静喘气,尽量避免思考。

1.2.4 图像采集(西门子 3.0T 磁共振成像仪)

静息态功能成像条件:33 层,TR 2000 ms,TE 30 ms,层厚 1 mm,翻转角度 90°,FOV 200 mm×200 mm,矩阵 64×64。采集 165 个期像。T1 加权采用 MP-RAGE,TR 2000 ms,TE 2.6 ms,翻转角度 90°,矩阵 256×256,FOV 240 mm×240 mm,层面内分辨率 1 mm×1 mm,层厚 1 mm,层间距 0 mm,层数 110。

1.2.5 数据处理 利用 DPABI 软件对 rs-fMRI 的原始资料进行数据预处理,依次行时间程矫正、头动矫正、空间标准化,并投射至标准大脑中,借助软件的滤波功能(0.01~0.1 Hz)过滤产生高频音的生理性噪声(如心跳声、呼吸声等),并给予去低频漂移。然后应用 ReHo 分析、ALFF 分析和 fALFF 分析,对获得的结果进行平滑,平滑核为(4,4,4),并除以全脑均值,从而获得经处理后的 ReHo 值、ALFF 值和 fALFF 值。

1.3 统计学方法

利用 DPABI 软件的统计功能,分别对轻度组与对照组、重度组与对照组的 ReHo 值、ALFF 值和 fALFF 值进行双样本 *t* 检验,结果进行 AlphaSim 校正,最后进行全脑功能成像。

2 结果

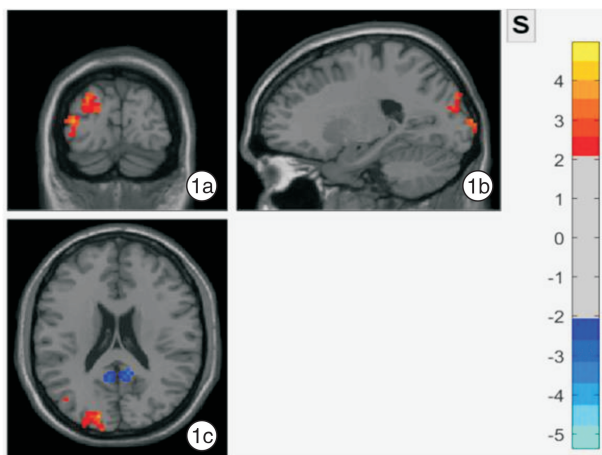
2.1 轻度组与对照组比较

轻度组 fALFF 值明显高于对照组的脑区为左枕中回,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度组与对照组的 ReHo 值和 ALFF 值比较,差异无统计学

意义。见图1。

2.2 重度组与对照组比较

重度组 ALFF 值明显高于对照组的脑区为右额上回、左颞中回、左额下回三角部和左尾状核,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表1,图2)。重度组与对照组的 ReHo 值和 fALFF 值比较,差异无统计学意义。

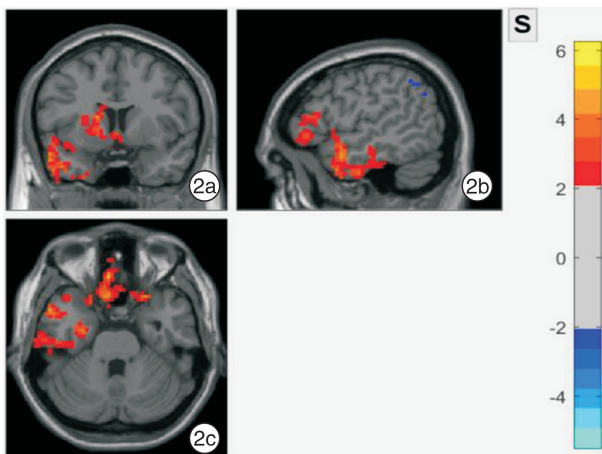


1a:冠状位;1b:矢状位;1c:水平位;右侧为 t 值。

图1 轻度组与对照组经 fALFF 分析及双样本 t 检验后的脑功能成像分布

表1 重度组与对照组比较 ALFF 值显著增高的脑区

脑区	t 值	各维度 MNI 峰值/mm			簇大小 (体素)
		X	Y	Z	
颞中回(左)	4.8467	-51	6	-24	536
额上回(右)	6.2413	12	60	0	887
额下回三角 部(左)	4.2976	-39	42	0	223
尾状核(左)	4.3337	-15	9	12	265



2a:冠状位;2b:矢状位;2c:水平位;右侧为 t 值。

图2 重度组与对照组经 ALFF 分析及双样本 t 检验后的脑功能成像分布

3 讨论

目前 rs-fMRI 主要包括 ReHo、ALFF 和 fALFF 3 种分析方法,结果分别以 ReHo 值、ALFF 值和 fALFF 值表示。其中 ReHo 分析可以反映某个体素和相邻体素变化的一致性,能够直接探讨局部大脑神经活动的时间同步性,间接表明脑区神经活动的相关区域。ALFF 分析是通过对大脑全部区域系统的进行观察与分析,评估患者的自发性神经活动和正常人的同一脑区是否存在差异,而 fALFF 分析是用来评估局部特定神经系统活动强度的。以上 3 种分析方法已较广泛地应用于神经精神疾病发病机制的研究中。

在对重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)女性患者的 rs-fMRI 研究中发现左枕中回与边缘皮质区域存在功能连接,并通过这种功能连接变化而参与 MDD 的认知偏差的形成^[6],在本研究中,轻度组患者在 fALFF 分析时发现左枕中回自发地神经活动明显高于健康对照组,由此可以推断,耳鸣时左枕中回通过与边缘皮质区域的联系进而对认知和情感产生轻度的负面影响。但与重度抑郁症的左枕中回 ALFF 降低不同的是,本研究中左枕中回的 fALFF 值升高,而 ALFF 值与健康对照组无明显差异。

颞中回在情感和社会认知方面有着重要作用,研究发现,在自闭症患者中颞中回的自发神经活动情况与正常人不同,认为颞中回参与社交活动的心理和动机^[7],在抑郁症患者中同样可以发现颞中回的自发性神经活动^[8],左颞中回的自发神经活动,以及与颞顶连接的变化也参与了强迫症和自闭症的症形成^[9-11]。从以上研究可以看出,颞中回的异常与多种情感障碍有关,在本研究中,重度组患者也可以发现左侧颞中回活跃信号,由此可以推断,左侧颞中回的异常活跃参与耳鸣引起的情感障碍,并且相对较重。

额回参与创造性认知,左额上回与感知压力有关,fMRI 发现左额上回 fALFF 与感受到的压力呈正相关^[12]。在青年双相情感障碍人群中,左额下回与双侧岛叶、前额叶腹外侧回、颞上回、壳核等神经网络功能紊乱^[13]。额下回也参与到临床焦虑的形成当中^[14]。与没有幻听的精神分裂症患者相比,有幻听的精神分裂症患者的左额下回与左颞中回联系明显下降^[15]。本研究中发现的右额上回和左侧额下回三角部也参与了耳鸣的情感障碍的形成。

通过 rs-fMRI 研究发现,耳鸣时尾状核与听皮层的功能连接增加,并且刺激尾状核,可改善部分患者的耳鸣的响度^[16]。由此可见,尾状核直接参与耳鸣的形成,在本研究中同样发现重度组尾状核的神经活动高于对照组。

因此,耳鸣时不同脑区的自发神经活动直接影响情感,或者通过影响认知、言语和听觉,间接影响情感。而且与轻度耳鸣相比,重度耳鸣时参与情感障碍形成的脑区更多,机制更复杂。

不过本研究的样本数量较少,无法对耳鸣进行更详细的分级,所以本研究结果相对粗略,如能有足够的样本数量进行更详细的分组,并且统计受试者治疗前后的 rs-fMRI 结果并进行对比,就能更加准确地判断耳鸣导致的不同程度情感障碍所涉及的脑区,医师也可以根据脑区来客观判断情感障碍的严重程度,并进行有针对性的治疗。

综上所述,耳鸣导致不同程度情感障碍时,rs-fMRI 可分析出的脑功能异常区域不同。轻度组通过 fALFF 分析检出神经活动增高的脑区为左枕中回。重度组通过 ALFF 分析检出神经活动增高的脑区为左颞中回、右额上回、左额下回三角部和左尾状核。

参考文献

- [1] 齐思涵,秦兆冰,陈秀兰,等. 影响慢性主观性耳鸣严重程度的相关因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014,22(4):367—370.
- [2] 徐建乐,郑芸,孟照莉,等. 耳鸣严重程度与焦虑的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012,26(16):729—732.
- [3] 蔡伟伟,区洁楹,梁健刚,等. 耳鸣静息态磁共振局部一致性研究[J]. 实用医学杂志, 2017,33(14):2329—2332.
- [4] 韩祺,刘代洪,王尧,等. 主观耳鸣患者大脑局部神经功能改变的静息态功能磁共振研究[J]. 磁共振成像, 2018,9(7):481—486.
- [5] 石秋兰,卜行宽,王俊国,等. 耳鸣致残量表中文版的研译与临床应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007,27(5):476—479.
- [6] Teng C, Zhou J, Ma H, et al. Abnormal resting state activity of left middle occipital gyrus and its functional connectivity in female patients with major depressive disorder[J]. BMC Psychiatry, 2018,18(1):370.
- [7] Assaf M, Hyatt CJ, Wong CG, et al. Mentalizing and motivation neural function during social interactions in autism spectrum disorders [J]. Neuroimage Clin, 2013,3:321—331.
- [8] Cheng C, Dong D, Jiang Y, et al. State-Related Alterations of Spontaneous Neural Activity in Current and Remitted Depression Revealed by Resting-State fMRI [J]. Front Psychol, 2019,10:245.
- [9] Fan J, Zhong M, Gan J, et al. Spontaneous neural activity in the right superior temporal gyrus and left middle temporal gyrus is associated with insight level in obsessive-compulsive disorder[J]. J Affect Disord, 2017,207:203—211.
- [10] Liu CH, Tang LR, Gao Y, et al. Resting-state mapping of neural signatures of vulnerability to depression relapse[J]. J Affect Disord, 2019,250:371—379.
- [11] Ogawa R, Kagitani-Shimono K, Matsuzaki J, et al. Abnormal cortical activation during silent reading in adolescents with autism spectrum disorder[J]. Brain Dev, 2019,41(3):234—244.
- [12] Wang S, Zhao Y, Zhang L, et al. Stress and the brain: Perceived stress mediates the impact of the superior frontal gyrus spontaneous activity on depressive symptoms in late adolescence[J]. Hum Brain Mapp, 2019,40(17):4982—4993.
- [13] Roberts G, Lord A, Frankland A, et al. Functional Dysconnection of the Inferior Frontal Gyrus in Young People With Bipolar Disorder or at Genetic High Risk [J]. Biol Psychiatry, 2017,81(8):718—727.
- [14] Cha J, DeDora D, Nedic S, et al. Clinically Anxious Individuals Show Disrupted Feedback between Inferior Frontal Gyrus and Prefrontal-Limbic Control Circuit [J]. J Neurosci, 2016,36(17):4708—4718.
- [15] Zhang L, Li B, Wang H, et al. Decreased middle temporal gyrus connectivity in the language network in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations[J]. Neurosci Lett, 2017,653:177—182.
- [16] Perez PL, Wang SS, Heath S, et al. Human caudate nucleus subdivisions in tinnitus modulation[J]. J Neurosurg, 2019;1—7.

(收稿日期:2020-02-26)