

# 特发性震颤患者静息态脑功能活动

银文杰 林 伟\* 牟 欣

(成都市第一人民医院 四川 成都 610037)

\* 通信作者: 林 伟 E-mail: yin-wenjie@163.com

**【摘要】** 目的 探索特发性震颤(ET)患者在静息态 fMRI 中的脑自发活动异常。方法 纳入 2015 年 6 月-2016 年 6 月在成都市第一人民医院就诊的 16 例 ET 患者为患者组,同期招募与患者组性别、年龄匹配的 16 例健康对照组。对两组进行静息态功能磁共振成像(fMRI)扫描,分析两组 fMRI 信号低频振幅(ALFF)的差异。结果 ①两组被试的年龄、性别差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。②与对照组相比,ET 患者组双侧中央前后回及辅助运动区的 ALFF 值增高,而双侧小脑半球及小脑蚓部的 ALFF 值降低,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ,FDR 校正);右侧小脑半球的 ALFF 值与患者病程呈负相关( $r = -0.643$ ,  $P = 0.007$ )。结论 静息态 fMRI 技术能有效检测 ET 患者的小脑-运动皮层环路异常,且震颤病程的加长可能会加重小脑自发性活动低频振荡特征的改变。

**【关键词】** 特发性震颤; 低频振幅; 静息态功能磁共振; 小脑

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.01.009

## Brain functional activity under resting – state of patients with essential tremor

Yin Wenjie, Lin Wei\*, Mou Xin

(Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610037, China)

\* Corresponding author: Lin Wei, E-mail: yin-wenjie@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the abnormal spontaneous brain activity of patients with essential tremor (ET) belowbased on resting – state functional magnetic resonance imaging(fMRI). **Methods** Sixteen patients with ET from Chengdu First People's Hospital from June 2015 to June 2016 were included as patients group. At the same time, 16 healthy controls with matched age and sex were recruited as control group. Resting – state fMRI scan were carried out on two groups. The difference of amplitudes of low frequency fluctuation (ALFF) between two groups were analyzed. **Results** The difference of age and gender was not statistically significant between two groups (all  $P > 0.05$ ). When compared with control group, patients group showed increased ALFF in the bilateral precentral gyrus, postcentral gyrus and supplementary motor area, while ALFF was decreased in the bilateral cerebellar hemisphere and cerebellar vermis (all  $P < 0.05$ ). In addition, the ALFF in the right cerebellar hemisphere was negatively associated with the duration of tremor ( $r = -0.643$ ,  $P = 0.007$ ). **Conclusion** Resting – state fMRI can effectively detect intrinsic activation abnormalities of cerebellum – cerebral cortex pathway in patients with ET. Furthermore, the duration of tremor may be related to the severity of the alterations of low frequency oscillation features of intrinsic activation in cerebellum of ET.

**【Keywords】** Essential tremor; Amplitudes of low frequency fluctuation; Resting state fMRI; Cerebellum

特发性震颤(essential tremor, ET)是一种病因尚不清楚的神经内科常见的运动障碍性疾病,可能与环境因素有关且有遗传倾向,其发病率随着年龄的增高而增大。近年来的研究已经提出 ET 患者中小脑-皮层下核团-皮层连接通路异常的观点<sup>[1]</sup>。静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已广泛应用于神经精神疾病脑活动异常的研究。本研究采用静息态 fMRI 技术探索 ET 患者的脑自发活动异常。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入 2015 年 6 月-2016 年 6 月于成都市第一

人民医院就诊的 ET 患者为患者组。纳入标准:①符合国际通行的 TIG(Tremor Investigation Group)中关于 ET 的诊断标准<sup>[2]</sup>;②新诊断且未服药者。排除标准:①磁共振检查无法进行(有金属植入物,幽闭恐惧症等)或不能配合者;②患严重躯体疾病、物质依赖和神经系统疾病者;③简易智能状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分 $<24$ 。符合入组标准且不符合排除标准者 16 例。其中男性 9 例,女性 7 例;平均年龄( $50.2 \pm 10.5$ )岁;震颤发病年龄( $39.9 \pm 8.5$ )岁,病程( $10.3 \pm 4.5$ )年。所有患者均有双手动作性震颤,5 例患者有头部静止性震颤。同期招募在成都市第一人民医院体检科招募与患者组年龄、性别匹配的 16 名健康者为对照组,排除标准同患者组。所有被试均在了解本研究目的和流程前提下签署知情同意书。本研究通过成

项目基金:国家重大科学仪器设备开发专项项目(2013YQ490859)

都市第一人民医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 磁共振成像扫描

采用 Philips Achieva 3.0T 磁共振扫描仪分别对两组被试进行扫描。扫描过程中用配套的泡沫垫固定头部,被试仰卧,并闭上双眼,尽量不作思考。扫描序列包括:①定位像;②T1 结构像[采用 SPGR 序列:层数 = 156,层厚/层间距 = 1/1mm,重建矩阵 = 256 × 256,FOV(视野) = 25.6 cm × 25.6 cm,TR(重复时间) / TE(回波时间) = 8.5/3.4ms,翻转角 = 12°];③静息态 fMRI 像[采用标准 EPI 序列:层数 = 35,层厚/层间距 = 4/4mm,重建矩阵 = 64 × 64,FOV(视野) = 24 cm × 24 cm,TR(重复时间) / TE(回波时间) = 2000/30ms,翻转角 = 90°],总共 8 分 30 秒。

### 1.3 数据处理

使用 SPM8 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)对获得的 255 个时间点的 fMRI 图像进行预处理。首先剔除前 5 个时间点以确保机器稳定性和被试对环境的适应;接下来进行头动校正,将头动平移 > 1 mm 和(或)转动 > 1°的数据剔除,然后配准到标准蒙特利尔(Montreal Neurological Institute, MNI)模板,并重新采样为 3 mm × 3 mm × 3 mm,再对图像数据以 4 mm × 4 mm × 4 mm 全宽半高(Full-Width at Half Maximum, FWHM)三维高斯平滑进行平滑处理;最后将预处理后的数据采用线性回归的方式去除其线性漂移。使用 REST 1.8 软件(<http://www.restfmri.net/forum/RESTV1.8>)计算每

个体素 fMRI 信号的低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)。将每个体素的 ALFF 值除以全脑平均 ALFF 值,以去除个体差异,即得到每个体素标准化后的 ALFF 值。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 18.0 进行统计分析。首先使用 Jarque - bera 测试对每个体素标准化后的 ALFF 值进行分布的正态性检验,对满足正态分布的体素进行统计分析。组间 ALFF 比较采用双样本 *t* 检验,采用 Pearson 相关分析方法进行相关分析。 $P < 0.05$  (FDR 校正)认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄( $P = 0.20$ )、性别( $P = 0.88$ )和 MMSE 评分( $P = 0.50$ )差异均无统计学意义。

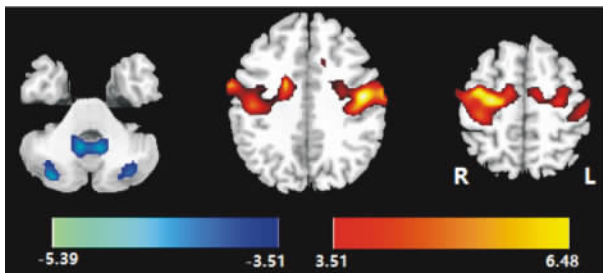
### 2.2 两组 ALFF 值比较

Jarque - bera 测试显示两组所有体素均符合正态分布。患者组双侧小脑半球及小脑蚓部的 ALFF 值低于对照组,而双侧中央前后回及辅助运动区的 ALFF 值高于对照组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , FDR 校正)。见图 1 和表 1。右侧小脑半球的 ALFF 值与患者病程散点图显示有线性趋势。见图 2。进一步相关分析显示右侧小脑半球的 ALFF 值与患者病程呈负相关( $r = -0.643$ ,  $P = 0.007$ )。

表 1 组间显著改变的 ALFF 值

脑 区	BA	MNI 坐标			体素个数	<i>t</i>	<i>P</i>
		X	Y	Z			
右侧中央前回	6	30	-15	66	1 014	6.48	$1.84 \times 10^{-7}$
右侧中央后回	4	36	-27	56		5.33	$4.58 \times 10^{-6}$
右侧辅助运动区	6	18	-9	62		4.43	$5.79 \times 10^{-5}$
左侧中央后回	3/4	-48	-12	39	384	5.05	$1.01 \times 10^{-5}$
左侧中央前回	6	-50	-8	45		4.86	$1.73 \times 10^{-5}$
右侧小脑蚓部	-	6	-54	-36	483	-5.39	$3.87 \times 10^{-6}$
左侧小脑半球	-	-17	-48	-45	85	-5.27	$5.43 \times 10^{-6}$
右侧小脑半球	-	34	-81	-33	63	-4.83	$1.88 \times 10^{-5}$

注:*t* 值为正代表患者组高于对照组,*t* 值为负代表对照组高于患者组



注: 红色代表患者 ALFF 值增高脑区 蓝色代表患者 ALFF 值降低脑区  
图 1 两组 ALFF 值差异图

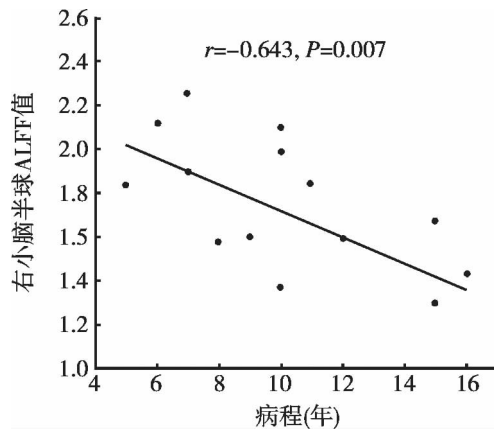


图 2 小脑 ALFF 值与病程散点图

### 3 讨 论

通常来说,基于血氧水平依赖(Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD)的 fMRI 成像技术主要是检测脑神经元活动氧代谢和脑血流量之间的耦合关系,而且来自静息态 fMRI 的 BOLD 信号的低频振荡特征能反映脑自发活动<sup>[3]</sup>。ALFF 通过计算 BOLD 信号的能量已广泛应用于神经精神疾病的脑活动评估<sup>[4-6]</sup>。本研究应用 ALFF 特征刻画了 ET 患者的自发脑活动,并在小脑和大脑皮层的运动区发现了 ALFF 值的改变。近年来,随着神经成像技术的发展,有研究者已基于神经成像的发现,在 ET 患者中提出了“震颤网络”概念,主要包括皮层运动区、橄榄核、红核和丘脑在内的皮层下核团和小脑<sup>[1]</sup>。与该概念一致,本研究在震颤网络的小脑和运动皮层发现 ET 患者自发脑活动的异常。Neely 等<sup>[7]</sup>通过任务 fMRI 研究发现,ET 患者的运动任务诱发皮层的运动皮层激活,而在小脑主要出现负激活,这与本研究发现的小脑和大脑运动皮层间相反的自发活动改变模式一致。

既往研究已发现 ET 患者的小脑运动功能异常<sup>[1, 8-9]</sup>。ET 患者的小脑蒲肯野细胞出现异常投射或凋亡,可能是该类患者运动异常的病理基础<sup>[8, 10]</sup>。有研究采用静息态 fMRI 探索 ET 患者脑活动的区域一致性,也在小脑区域发现了显著改变。

本研究发现侧小脑半球的 ALFF 值与病程呈负相关 ( $r = -0.643, P = 0.007$ ) 提示 ET 患者小脑自发活动的减低在长病程患者中更明显,进一步揭示小脑异常在 ET 患者中的重要性。

通常的观点认为运动皮层以及皮层下核团,如丘脑、橄榄核等的异常是 ET 的主要脑区。本研究结果也显示感觉运动皮层和辅助运动区具有较高的自发活动状态。Gallea 等<sup>[11]</sup>的研究也强调了作为运动调节器的辅助运动区在治疗震颤活动中的重要意义。但本研究未发现皮层下核团的自发活动异常,这并不能否定皮层下核团对震颤异常的贡献,可能是因为 ALFF 不是一个检测 ET 皮层下核团 BOLD 信号异常的指标。

综上所述,本研究利用静息态 fMRI 技术在 ET 患者中检测了小脑-运动皮层环路的自发振荡异常,提供了一个评估 ET 患者运动功能异常的非侵入性手段。在将来的研究中,应扩大样本量,以区分姿势性及运动性震颤的脑活动范式。

### 参考文献

- [1] Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, et al. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review [J]. Neuroimage Clin, 2014, 5: 217-231.
- [2] Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad Hoc scientific committee [J]. Mov Disord, 1998, 13 (Suppl 3): 2-23.
- [3] 尧德中, 罗程, 雷旭, 等. 脑成像与脑连接 [J]. 中国生物医学工程学报, 2011, 30(1): 6-10.
- [4] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI [J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
- [5] 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, 2016: 3547203.
- [6] 常鑫, 罗程, 侯昌月, 等. 阿立哌唑和利培酮对精神分裂症患者自发脑活动的不同影响 [J]. 四川精神卫生, 2015, 28(6): 492-495.
- [7] Neely KA, Kurani AS, Shukla P, et al. Functional brain activity relates to 0-3 and 3-8 Hz force oscillations in essential tremor [J]. Cereb Cortex, 2015, 25(11): 4191-4202.
- [8] Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(6): 613-622.
- [9] Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of essential tremor [J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(1): 61-64.
- [10] Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor [J]. Mov Disord, 2010, 25(5): 534-541.
- [11] Gallea C, Popa T, Garcia-Lorenzo D, et al. Intrinsic signature of essential tremor in the cerebello-frontal network [J]. Brain, 2015, 138(Pt 10): 2920-2933.

(收稿日期: 2016-12-11)

(本文编辑: 唐雪莉)