

抽动秽语综合征患者对指运动的功能磁共振成像

黎桂平, 杨波, 张金山, 马林, 蔡幼詮, 祝望才, 孙仁荣, 廖凯兵

【摘要】 目的:分析抽动秽语综合征(TS)患者和正常对照组对指运动脑激活区的差异,初步探讨TS患者运动异常的可能机制。方法:14例TS患者和14例年龄性别匹配的健康志愿者(对照组),采用fMRI技术对比分析在复杂对指过程中TS患者和健康志愿者的脑激活特点,并比较其激活范围。结果:两组受试者顺次对指运动共同激活的脑区包括双侧小脑半球(同侧比对侧激活明显)、双侧的中央前后回(对侧大于同侧)、双侧顶上小叶、对侧扣带回和对侧额内侧回。两组受试者激活不同的脑区:TS组可见双侧丘脑和豆状核的激活;TS患者同侧小脑半球激活范围比正常组大,两者差异有显著性意义;TS患者双侧中央前后回的激活范围比正常组大:左手对指运动时,TS组右侧中央前后回体积为(6192.35±30.50)mm³,左侧中央前后回体积为(896.67±29.16)mm³;对照组右侧中央前后回体积为(2712.47±13.03)mm³,对照组左侧中央前后回体积为(920.91±41.27)mm³,两者差异有显著性意义(右侧中央前后回体积: $P<0.05$;左侧中央前后回体积: $P<0.05$);右手对指头运动时,TS组左侧中央前后回体积为(7057.03±15.83)mm³,右侧中央前后回体积为(862.35±24.10)mm³;对照组左侧中央前后回体积为(3493.67±17.40)mm³,右侧中央前后回体积为(572.20±24.57)mm³,两者差异有显著性意义(右侧中央前后回体积: $P<0.05$;左侧中央前后回体积: $P<0.05$)。双侧顶上小叶体积两组资料差异有显著性意义,TS患者大于正常组。结论:TS的发生是基底节、丘脑异常为主的多个脑区参与的疾病,丘脑、纹状体、大脑皮层在TS的发病机制可能是关键的结构和功能区。

【关键词】 抽动秽语综合征;丘脑;纹状体;功能磁共振成像

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)03-0280-05

Function MRI Study with Finger-taping Task in Tourette's Syndrome Patients LI Gui-ping, YANG Bo, ZHANG Jin-shan, et al. Department of Radiology, Hubei Xinhua Hospital, Wuhan 430015, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the differences of activation patterns in the brain of patients with Tourette's syndrome (TS) and control subjects during performance of complex finger-taping task, and to investigate the potential mechanism of the abnormal motor function in the patients with TS. **Methods:** Participants were fourteen patients with Tourette syndrome (TS group) and fourteen gender and age matched healthy volunteers with no history of physical, psychiatric or neurological disease (control group). Function MRI (fMRI) of the brain was performed during intermittent finger-taping task stimulation, and the characteristics of activation were evaluated. The areas and the volume of activation were compared between the two groups. **Results:** During the finger-tapping stimulation, the activated regions in the two groups were similar in bilateral cerebellum (ipsi-lateral more obvious than contralateral); bilateral gyri pre-and post-centralis (contralateral larger than ipsi-lateral); bilateral superior parietal gyrus, contralateral gyrus cinguli and contralateral medial frontal gyrus. There were different activation areas showed in the two groups: activation of bilateral thalamus and lenticular nuclei were showed in TS group; the volume of activated cerebellum in TS group was larger than that of control group, with significant difference ($P<0.05$). The activated areas in bilateral gyri pre-and post-centralis of TS group were larger than the control group. With the left finger taping movement, the volume of right gyri pre-and post-centralis were (6192.35±30.50)mm³, of left gyri pre-and post-centralis were (896.67±29.16)mm³ in TS group; and the volume of right gyri pre-and post-centralis were (2712.47±13.03)mm³, of left gyri pre-and post-centralis were (920.91±41.37)mm³ in control group, with significant statistical differences (right gyri pre-and post-centralis, $P<0.05$; left gyri pre-and post-centralis, $P<0.05$). With the right finger taping movement, the volume of left gyri pre-and post-centralis were (7057.03±15.83)mm³, of right gyri pre-and post-centralis were (862.35±24.10)mm³ in TS group; and the volume of left gyri pre-and post-centralis were (3493.67±17.40)mm³, of right gyri pre-and post-centralis were (572.20±24.57)mm³ in control group, with significant statistical differences (right gyri pre-and post-centralis, $P<0.05$; left gyri pre-post-centralis, $P<0.05$). Significant statistical differences were existed in the volume of bilateral superior parietal gyrus, with the TS group larger than the control group. **Conclusion:** Occurrence of TS is due to the abnormalities in multiple areas of brain, mainly located at basal ganglion and thalamus, the key structures and functional areas might be in thalamus, corpus striatum and cerebral cortex.

【Key words】 Tourette's syndrome; Thalamus; Corpus striatum; Functional magnetic resonance imaging

作者单位: 430015 武汉,湖北省新华医院放射科(黎桂平、祝望才、孙仁荣、廖凯兵);100853 北京,中国人民解放军总医院放射科(杨波、张金山、马林、蔡幼詮)

作者简介:黎桂平(1980—),女,湖北黄梅人,住院医师,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

抽动秽语综合症(Tourette's syndrome, TS)是一种以慢性不自主抽动和发声为特征的疾病^[1]。TS病因不明,有些学者认为TS的发病机制为包括基底节环路的原始运动神经环路功能障碍^[2]。目前认为皮层-纹状体-丘脑-皮层环路(cortex-striatum-thalamus-cortex, CSTC)是TS相关的神经解剖学基础。神经影像学揭示CSTC环路的一些部位存在异常,如基底节对称性的失衡、基底节体积的萎缩、特别是尾状核的体积缩小在TS病因和病理机制中有重要作用^[3]。国外学者采用SPECT、PET和fMRI对TS的认识、情感等方面做了许多研究,为TS的病因和病理生理机制的探讨提供了许多宝贵的依据^[4],但对TS患者运动功能的研究,特别是运动调节功能的研究还较少,本实验利用血氧水平依赖(blood-oxygen level dependent, Bold) fMRI技术对比研究TS患者与年龄性别相匹配的正常组的复杂对指运动的脑激活情况,为进一步理解和研究TS运动和运动调节异常的可能神经生理机制提供证据。

材料与方法

1. 研究对象

14例TS患者均为右利手,男10例,女4例,年龄9~24岁,平均年龄15.5岁。病程12个月~9年。所有患者均在知情同意的情况下接受全面体检和神经系统检查,符合美国精神病学会《精神神经病诊断统计手册》(第4版)^[1]的诊断标准,且无精神性疾病,排除神经系统其它疾病、广泛发育障碍、精神发育迟滞、其它原发的精神障碍,或其它可能影响脑结构和功能的不良生活习惯。所有患者神经系统检查和认知功能检查无明显异常,并完成左利手或右利手检查。应用耶鲁综合抽动严重程度评分量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)对患者症状严重程度进行评价,所有病例均经两名经验丰富的神经精神科教授确诊为TS。对照组为14例年龄、性别匹配的健康志愿者,均为右利手,无器质性病变和其它可能影响脑的结构和功能的不良生活习惯及药物滥用史。

实验对象的利手分类:根据“中国人利手分类标准”,所有入选者均进行包含以下10个项目的利手问卷回答,具体问题及判断标准:1. 执笔,2. 执筷,3. 掷东西,4. 刷牙,5. 执剪刀,6. 划火柴,7. 穿针,8. 握钉锤,9. 握球拍,10. 洗脸。如果10个项目全部都习用右手或左手,则为强右利手或强左利手。如果前6项都习用右手或左手,而后4项中任何1至4项用另一手,则为右利手或左利手。

2. 研究方法

使用GE 3.0T超导磁共振机,梯度场40 mT/m,

梯度切换率150 mT/(m·s);标准正交头颅线圈。fMRI扫描采用梯度回波平面回波序列,TR 3000 ms, TE 35 ms,翻转角90°,层厚3 mm,层间距0.5 mm,视野24 cm×24 cm,矩阵64×64,回波链长度1。三维T₁WI扫描使用3D-FSPGR序列,扫描范围覆盖全脑共计96层,TR 9 ms, TE 14 ms,翻转角20°,层厚1.3 mm,层间距0 mm,视野24 cm×24 cm,矩阵352×224,回波链长度1,扫描时间5min5s。

受试对象首先练习在提示下完成双手的对指运动,入选患者和对照组均能够以1~2次/秒的频率对指。提示者通过麦克风通知受试对象,提示其进行拇指与其它四指的对指运动的起始与停止。实验采取组块设计,采用运动-静止重复进行的模式,运动和静止之间有6秒钟的间隙时间以排除两种不同状态的重叠影响。为使机器达到稳定状态,第一次静止前有12 s的适应期,将起始150帧功能图像去除。每一次运动和静止各持续30 s,共6个循环,实验进行7min18s。实验时,受试者取仰卧位,头部固定,双手自然平放于身体两侧。要求拇指与其它手指对指时,两手幅度及频率一致,1~2次/秒,静止期间受试者静息不动,完全放松。

图像的后处理及数据分析:原始资料传输至PC机,采用SPM2软件进行数据分析。首先对功能图像进行头动校正,然后进行空间标准化和平滑处理,再对三维全脑像进行头动校正和空间标准化,并使两者图像匹配、叠加,生成统计参数图,获得每个激活区域的talairach坐标值(X、Y和Z轴,单位mm),采用Talairach Daemon Client软件进行脑区定位。对每个兴趣区精确定位后,计算每个激活区的体积,然后进行各种差异性检验。各脑区激活的平均体积(mm³),各激活区中心点的Talairach坐标(X轴从左到右,Y轴从前到后,Z轴从上到下),激活兴趣区体积的比较采用SPSS 11.5软件,进行独立样本t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结果

两组资料顺次对指运动共同激活的脑区包括双侧小脑半球(同侧比对侧激活明显)、双侧中央前后回(对侧大于同侧)、双侧顶上小叶、双侧扣带回、对侧额内侧回,双侧岛叶激活明显。

TS组还可见双侧丘脑和豆状核的激活(图1)。TS患者同侧小脑半球激活范围比正常组大(图2),两者差异有显著性意义(图2,表1);TS患者双侧中央前后回的激活范围比正常人大:左手对指运动时,TS组右侧中央前后回体积为(6192.35±30.50) mm³,左侧中央前后回体积为(896.67±29.16) mm³;对照组右

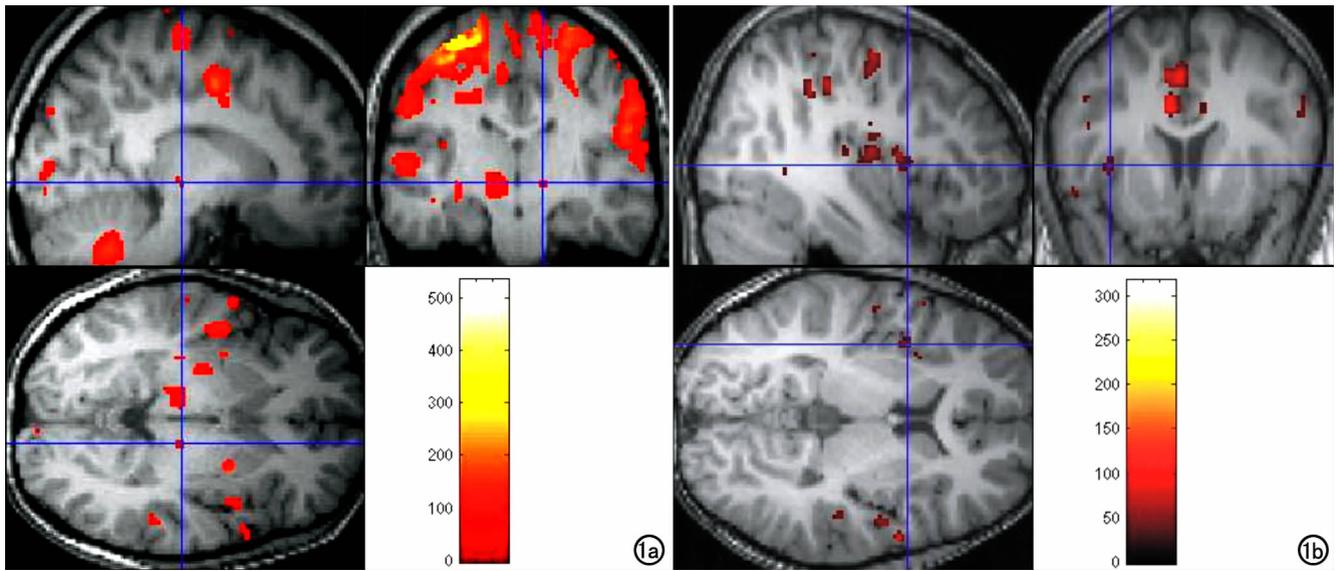


图1 fMRI。a) TS患者对指运动时双侧丘脑及豆状核的激活；b) 健康对照组未出现丘脑及豆状核的激活。

侧中央前后回体积为 $(2712.47 \pm 13.03) \text{ mm}^3$, 对照组左侧中央前后回体积为 $(920.91 \pm 41.27) \text{ mm}^3$, 两者有统计学差异(右侧中央前后回体积: $P < 0.05$; 左侧中央前后回体积: $P < 0.05$); 右手对指头运动时, TS组左侧中央前后回体积为 $(7057.03 \pm 15.83) \text{ mm}^3$, 右侧中央前后回体积为 $(862.35 \pm 24.10) \text{ mm}^3$; 对照组左侧中央前后回体积为 $(3493.67 \pm 17.40) \text{ mm}^3$, 右侧中央前后回体积为 $(572.20 \pm 24.57) \text{ mm}^3$, 两者有统计学差异(右侧中央前后回体积: $P < 0.05$; 左侧中央前后回体积: $P < 0.05$)。双侧顶上小叶体积在两组间差异有显著性意义, TS患者大于正常组(表1, 图3)。

讨论

丘脑和纹状体在TS的发病机制中有重要的作

用。丘脑是间脑中的最大部分, 对称性分布于第三脑室两侧, 为卵圆形的灰质复合体, 有多个独自分化的神经细胞群以及众多的传入传出纤维联系, 丘脑是外部信息传入大脑皮质的中间处理站, 其通过行使滤过作用, 防止杂乱过量的信息传入皮质(纹状体的GABA能神经元可以增强这一过程), 如果丘脑的滤过作用异常, 则可能出现思想和行为障碍; 同时, 丘脑起协调、整合作用。纹状体的内部结构上由两部分组成: striosome(或斑片)和基质, 基质中的中型多棘神经元(Medium spongy neuron, MSSN)接受感觉运动区, 运动皮层和前运动皮层, 前额皮层的神经支配; striosome结构中的MSSN接受眶额回, 扣带回前脚, 前额叶皮层背侧部的传入纤维, 投射到黑质及调节区^[5]。丘脑、豆状核在TS的发病机制中是通过皮质-基底节-丘脑-皮

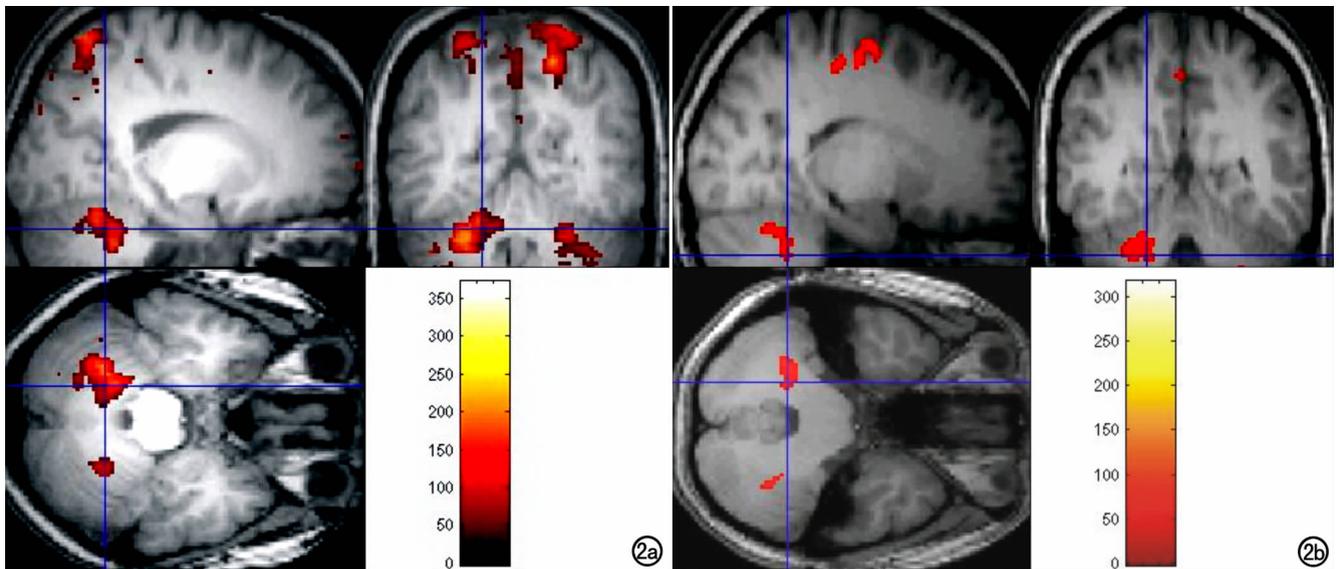


图2 fMRI。a) TS患者左手对指运动时双侧小脑激活(左较右激活范围大); b) 健康对照组左手对指运动时双侧小脑激活(左较右激活范围大), 但TS患者双侧激活范围更大。

表1 TS组和健康对照组双手对指运动各脑激活区体积测量结果

(mm³)

激活区	TS组体积		正常组体积	
	左手	右手	左手	右手
左额叶内侧回	—	2370.65±17.21	—	2147.29±13.82
右额叶内侧回	2224.02±21.07	—	1985.42±13.58	—
左中央前后回	896.67±29.16	7057.03±15.83	920.91±41.27	3493.67±17.40
右中央前后回	6192.35±30.50	862.35±24.10	2712.47±13.03	572.20±24.57
左顶上小叶	2437.25±29.18	7162.50±17.33	560.32±9.21	1752.71±21.33
右顶上小叶	7014.49±13.20	2560.15±20.12	1584.62±15.12	720.51±25.41
左岛叶	172.06±3.17	181.06±11.17	152.13±12.01	201.04±5.63
右岛叶	161.80±7.29	158.41±20.14	170.27±12.13	175.71±6.52
左丘脑	96.47±2.36	379.51±6.29	—	—
右丘脑	365.27±21.26	89.41±5.17	—	—
左豆状核	164.17±8.35	513.21±7.24	—	—
右豆状核	483.50±11.08	135.79±10.11	—	—
左扣带回	267.43±12.13	440.13±6.51	336.40±6.91	421.61±7.91
右扣带回	227.51±13.10	301.69±10.20	354.24±4.21	431.06±5.32
左小脑	3872.71±10.21	442.51±13.92	2962.38±17.14	288.51±17.32
右小脑	473.81±5.37	3728.63±12.30	386.36±20.27	3065.04±15.28

注：“—”表示无明显激活。

质通路相互联系。这个模型把大脑皮层和脑干是运动发生器,苍白球和黑质正常抑制性输出是制动器,当这种循环通路解剖和功能破坏或被打乱,则会引起自我调节和控制功能的紊乱,就会引起运动,行为障碍。当一个运动产生时,基底节的特定神经元激活,这些神经元是抑制性神经元,抑制苍白球和黑质的活动,使苍白球和黑质的抑制性输出减少,从而减少苍白球和黑质通过丘脑对大脑皮层的抑制,使运动持续进行。同时,底丘脑核的神经元激活苍白球和黑质外周的大部分神经元,这些外周神经元是抑制性神经元,作用于丘脑,使主动运动的拮抗运动受到抑制,结果是主动运动的增强和拮抗运动的抑制。在TS患者抽动障碍发生时,纹状体的某些神经元变得异常活跃,结果使苍白球和黑质抑制性输出减少,对运动皮层的抑制减

少,从而导致不自主的运动。纹状体特定神经元活性反复增高导致重复的刻板动作,而纹状体多处神经元的活性增高则导致多发的抽动。我们的研究结果TS患者丘脑和豆状核存在异常激活,而正常人对对照组并未出现丘脑和豆状核的激活,我们认为这些结构的激活有助于TS患者对指运动功能的完成,从另一方面也说明丘脑和豆状核可能参与了TS的发病机制。另外,需要特别指出的是在豆状核的激活中,壳核和苍白球的激活并无固定分布和呈现规律,14例TS患者中有壳核的激活11例,有苍白球激活的有7例,而且同时有壳核和苍白激活的3例。可能与这些结构的受损程度以及不同活性的神经递质的不同的有关,并可能是TS患者临床表现多样性的结构基础之一。

小脑不仅参与了TS患者运动辅助功能,可能还

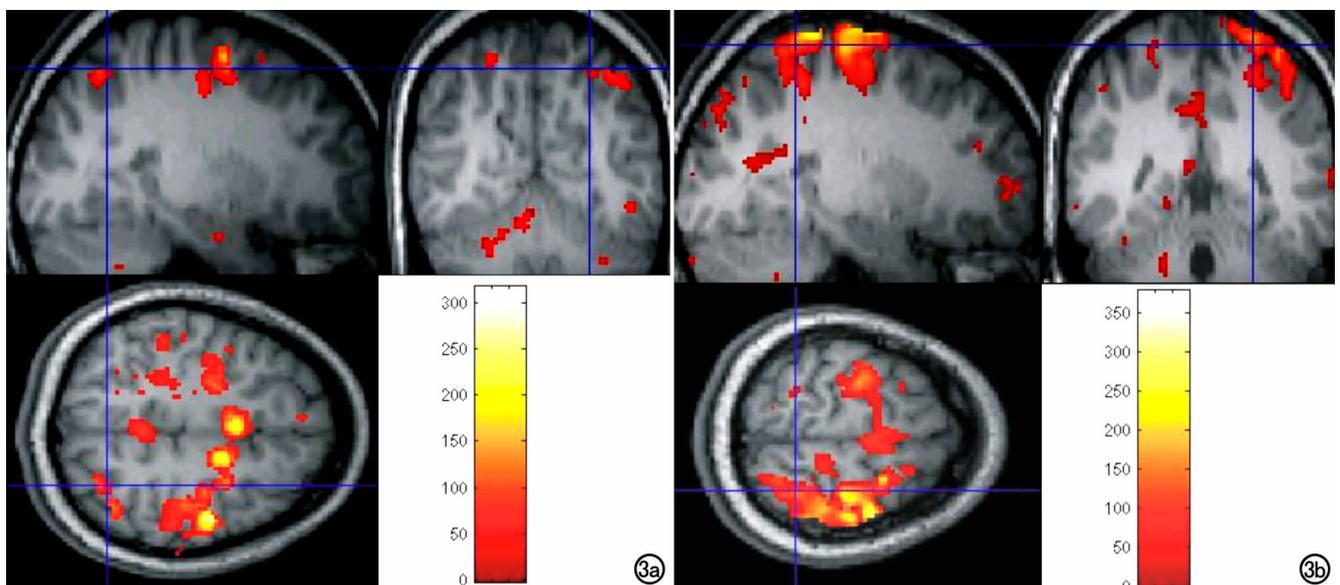


图3 fMRI。a) 对照组左手对指运动时双侧顶上小叶激活,且右侧大于左侧; b) TS患者左手对指运动时双侧顶上小叶激活,右侧大于左侧,且TS患者双侧顶上小叶的激活范围更大。

参与了 TS 的运动执行的感知和策划功能。TS 患者在执行较复杂的对指运动中,可引起双侧小脑半球的激活,以同侧为主,同侧初级运动区,双侧的辅助运动区激活,对侧的岛叶也可见激活。同侧小脑半球的激活范围 TS 患者比正常人大,对侧小脑激活范围无明显差异。文献报道在简单的对指运动中,仅仅同侧小脑半球被激活,在复杂的对指运动中,除了同侧小脑半球出现激活外,对侧小脑半球部也出现激活^[7]。我们的研究结果中 TS 患者和正常人都出现以同侧小脑半球激活为主的双侧小脑半球的激活,TS 患者和正常人都出现双侧小脑半球的激活上,这一点与文献^[7]报道一致;令人奇怪的是,与正常人比较,TS 患者同侧小脑半球的激活更明显,范围更大,这说明同侧小脑半球不仅参与支配同侧肢体的运动功能,可能也参与了运动的感知和策划功能,因为 TS 患者需要更多的外部信息和更长的反应时间去调整和完成复杂的对指运动^[8,9]。

额叶、顶叶皮层在 TS 的发病机制中功能复杂。额叶主要是支配注意、工作记忆等较高级的皮层功能^[10],额叶不同皮层结构在 TS 的发病中的作用存在差异:初级运动皮层的背侧部分支配躯干和四肢的活动;感觉运动皮层的腹侧部分支配脸,嘴和喉部肌肉的活动,而且感觉运动皮层的体积减小,TS 患者的抽动越明显;额叶腹外侧越薄 TS 患者的症状越严重与以前的假设这些区控制或调整 TS 患者的抽动症状相一致。顶叶皮层与在结构上,岛叶与顶叶皮层、前扣带回、运动区有着复杂广泛的神经联系^[11]。顶叶部分皮层、岛叶、扣带回是异样感觉和抽动发作前驱不适的结构和功能基础,简单的运动和声音抽动发作时,岛叶,扣带回,顶叶部分皮层构成特殊的抽动神经网络^[12]。我们的研究结果中,与正常人比较,双侧顶上小叶的激活范围 TS 患者大于正常人;同时,双侧的中央前后回的激活范围,TS 组大于对照组,两者存在显著性差异 ($P > 0.05$),这一点与 Deborah 等^[13-15]的研究结果一致。

总之,TS 的发生是丘脑,纹状体异常为主的多个脑区参与的疾病,丘脑、纹状体、大脑皮层在 TS 的发病机制可能是关键的结构和功能区。同时,丘脑、纹状体、大脑皮层、小脑结构和功能的异常在 TS 病因和病理机制中并不是独立的过程,而是即矛盾又统一。

参考文献:

- [1] Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment[J]. *Brain*, 2000, 123(3): 425-462.
- [2] Butler T, Stern E, Silbersweig D. Functional neuroimaging of tourette syndrome: advances and future directions[J]. *Adv Neurol*, 2006, 99(1): 115-129.
- [3] Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with tourette syndrome[J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1253-1258.
- [4] Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research[J]. *Trends Neurosci*, 2006, 29(3): 175-82.
- [5] Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia[J]. *Anu Rev Neurosci*, 1992, 15(6): 285-320.
- [6] Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, et al. Transcranial magnetic stimulation evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention deficit hyperactivity disorder scores in Tourette syndrome[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(12): 1597-1600.
- [7] Georgiou N, Bradshaw JL, Phillips JG, et al. Advance information and movement sequencing in Gilles de la Tourette's syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(2): 184-191.
- [8] Cui SZ, Li EZ, Zang YF, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(17): 3849-3853.
- [9] Gironell A, Rodriguez-Fornells A, Kulisevsky J, et al. Abnormalities of the acoustic startle reflex and reaction time in Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(8): 1366-1371.
- [10] Mesulam MM. A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 92(4): 42-52.
- [11] Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1996, 22(3): 229-244.
- [12] Cui SZ, Li EZ, Zang YF, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(17): 3849-3853.
- [13] Deborah J, Serrien, Arto C, Nirkko, et al. Movement control of manipulative tasks in patients with Gilles de la[J]. *Brain*, 2002, 125(2): 290-300.
- [14] Deborah J, Serrien, Michael Orth, Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence[J]. *Brain*, 2005, 128(1): 116-125.
- [15] Bharat Biswal, John L. Ulmer, Robert L. Abnormal cerebral activation associated with a motor task in tourette syndrome[J]. *AJNR*, 1998, 19(8): 1509-1512.

(收稿日期: 2009-09-18 修回日期: 2009-10-24)