

前庭性偏头痛患者脑灰质体积异常研究

王淑青¹ 李滢² 王明慧² 阎文静¹ 刘学军² 王海萍¹

(青岛大学附属医院,山东 青岛 266003; 1 神经内科; 2 放射科)

[摘要] **目的** 探索前庭性偏头痛患者脑灰质体积的变化,进一步研究前庭性偏头痛的发病机制。**方法** 选取前庭性偏头痛患者 20 例为病例组,另选取年龄、性别、受教育程度匹配良好的 20 例健康人为对照组。应用基于体素的形态测量(VBM)方法分析比较两组研究对象全脑灰质体积的差异。**结果** 与对照组相比,前庭性偏头痛患者灰质体积减小的脑区包括右侧颞上回和右侧中央后回($t=3.817,4.049, P<0.001$);前庭性偏头痛患者灰质体积增大的脑区包括右侧颞中回、右侧缘上回、右侧补充运动区($t=-4.627\sim-3.907, P<0.001$)。**结论** 前庭性偏头痛患者的疼痛相关脑区和涉及多感觉前庭处理脑区均发现灰质体积异常,这应该是前庭性偏头痛的神经生物学因素之一。

[关键词] 前庭疾病;偏头痛;灰质;磁共振成像

[中图分类号] R747.2;R445.2

[文献标志码] A

ABNORMAL GRAY MATTER VOLUME IN PATIENTS WITH VESTIBULAR MIGRAINE WANG Shuqing, LI Ying, WANG Minghui, YAN Wenjing, LIU Xuejun, WANG Haiping (Department of Internal Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the change in gray matter volume in patients with vestibular migraine (VM) and the pathogenesis of VM. **Methods** A total of 20 patients with VM were enrolled as case group, and 20 healthy individuals matched for age, sex, and educational level were enrolled as control group. Voxel-based morphometry was used to analyze and compare gray matter volume between the two groups. **Results** Compared with the control group, the case group had a significant reduction in gray matter volume in the right superior temporal gyrus and the right posterior central gyrus ($t=3.817,4.049, P<0.001$), as well as a significant increase in gray matter volume in the right middle temporal gyrus, the right supramarginal gyrus, and the right supplementary motor area ($t=-4.627\sim-3.907, P<0.001$). **Conclusion** In patients with VM, abnormal gray matter volume is observed in the pain-related regions and the multisensory vestibular processing regions, which may be one of the neurobiological factors for VM.

[KEY WORDS] Vestibular diseases; Migraine; Gray matter; Magnetic resonance imaging

前庭性偏头痛(VM)是一种中枢性的前庭疾病^[1],是以前庭症状为特征的神经功能障碍,该病于 2013 年被编入 IHS 国际头痛分类第 3 版^[2]分类中。VM 患病率相对较高,是引起发作性眩晕的常见原因之一^[3],但因其临床表现具有多样性,故诊出率相对较低。目前,VM 的发病机制尚不明确,有待进一步探讨。

基于体素的形态测量(VBM)是一种完全自动化、无偏倚的全脑技术,可在活体中观察脑部组织成分的密度或体积^[4],国内外学者已广泛利用该技术观察神经精神疾病患者的脑部结构变化,如阿尔茨海默病^[5-6]、癫痫^[7-8]、双相情感障碍^[9-10]等,也有较多研究通过采用此方法确认偏头痛患者是否存在脑灰质异常^[11]。目前国内外学者对 VM 患者的脑灰质研究较少,故本研究采用 VBM 方法探讨 VM 患者与健康对照组的脑灰质体积差异,为进一步探索

VM 的神经生物学机制提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 10 月—2018 年 6 月于我院神经内科门诊就医的 VM 患者 20 例(病例组),其中男 4 例,女 16 例。患者前庭症状发作持续的时间主要为数分钟到数小时,其中 16 例 VM 患者偏头痛症状出现数年后眩晕症状才开始出现,4 例患者偏头痛与眩晕症状同时出现。在眩晕发作的同时,16 例患者有偏头痛,10 例患者出现畏声症状,12 例患者出现畏光,4 例患者出现视觉先兆。病例组每月平均发作次数为(3.62 ± 3.48)次,偏头痛病程为(13.25 ± 8.31)年,VM 病程为(6.95 ± 4.57)年,疼痛视觉模拟评分(VAS)为 5.75 ± 1.07 。纳入标准:①符合 2013 年 IHS 国际头痛分类第 3 版中 VM 的诊断标准;②年龄 18~60 岁;③右利手;④患者处在发作间期,即在扫描前 3 d 内、扫描当天及扫描后 3 d 均无头痛和头晕发作;⑤无其他神经系统疾病史、高血压史、

[收稿日期] 2019-02-26; **[修订日期]** 2019-03-28

[基金项目] 青岛市民生科技计划项目(17-3-3-18-nsh)

[通讯作者] 王海萍,Email:wanghaiping999@163.com

糖尿病病史或其他代谢紊乱史、结缔组织或自身免疫性疾病史、经药物治疗的精神疾病病史、任何其他类型的原发性或继发性头痛史；⑤无 MRI 检查禁忌证及常规 MRI 扫描大脑无异常信号。选择同时期于本院体检的年龄、性别及受教育程度与病例组相匹配的健康者 20 例为对照组，男 4 例，女 16 例。纳入标准：体格检查正常，既往无偏头痛、头晕家族史、神经系统损害史；右利手；常规 MRI 平扫未见异常。两组排除标准：①有酒精、尼古丁或药物滥用史，1 年内有预防性用药史；②女性受试者妊娠或处于月经期；③汉密尔顿抑郁量表、焦虑量表得分未在正常范围内。两组受试者年龄、受教育程度比较均无统计学差异($P>0.05$)。所有研究对象均知情同意参与本研究并签署同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 扫描准备 使用 GE Signa 3.0 T 超导型磁共振扫描仪，在标准 8 通道头线圈内完成扫描。受试者仰卧，海绵垫固定头部，避免身体任何部位活动。所有纳入对象首先进行常规 MRI 平扫，并由 2 名有经验的放射科医师共同检查图像，排除存在脑组织异常信号的受试者。

1.2.2 扫描参数采集标准 全脑高分辨率 3D 图像

(T_1 加权像，MP-RAGE 序列)，参数为 $TR=5.6\text{ ms}$ ， $TE=1.7\text{ ms}$ ，flip angle 9° ，层厚 1.0 mm ，层数 256，图像的矩阵为 256×256 ，体素大小为 $0.9\text{ mm}\times0.9\text{ mm}\times0.9\text{ mm}$ ，FOV 为 $256\text{ mm}\times256\text{ mm}$ 。

1.2.3 数据的处理 在 Matlab 2014b 平台上，采用 SPM 8 对 3D MP-RAGE 序列 T_1 WI 数据进行预处理，将原始图像的 DICOM 格式转变成 NIFTI 格式。在 SPM 8 下运行 VBM 8 软件，进行图像的灰质、白质、脑脊液结构分割，将分割出来的灰质结构标准化，然后配准到美国蒙特利尔神经研究所 MNI 空间模板；再采用半高全宽 (FWHM) 三维高斯核 ($8\text{ mm}\times8\text{ mm}\times8\text{ mm}$) 对所得图像进行空间平滑，从而减少配准偏差、提高图像的信噪比。

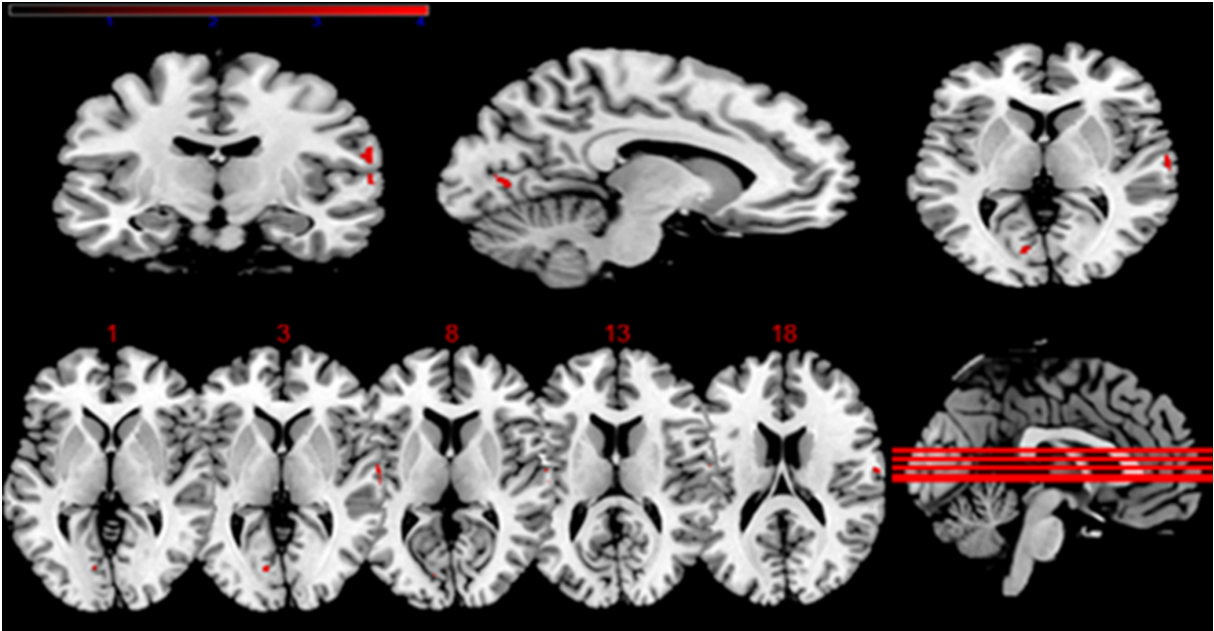
2 结 果

2.1 两组灰质体积比较

与对照组相比，病例组灰质体积减小的脑区包括右侧颞上回和右侧中央后回 ($t=3.817、4.049$ ， $P<0.001$)；病例组灰质体积增大的脑区包括右侧颞中回、右侧缘上回以及右侧补充运动区 ($t=-4.627\sim-3.907$ ， $P<0.001$)。见表 1。与对照组相比，病例组灰质体积变化脑区见图 1、2。

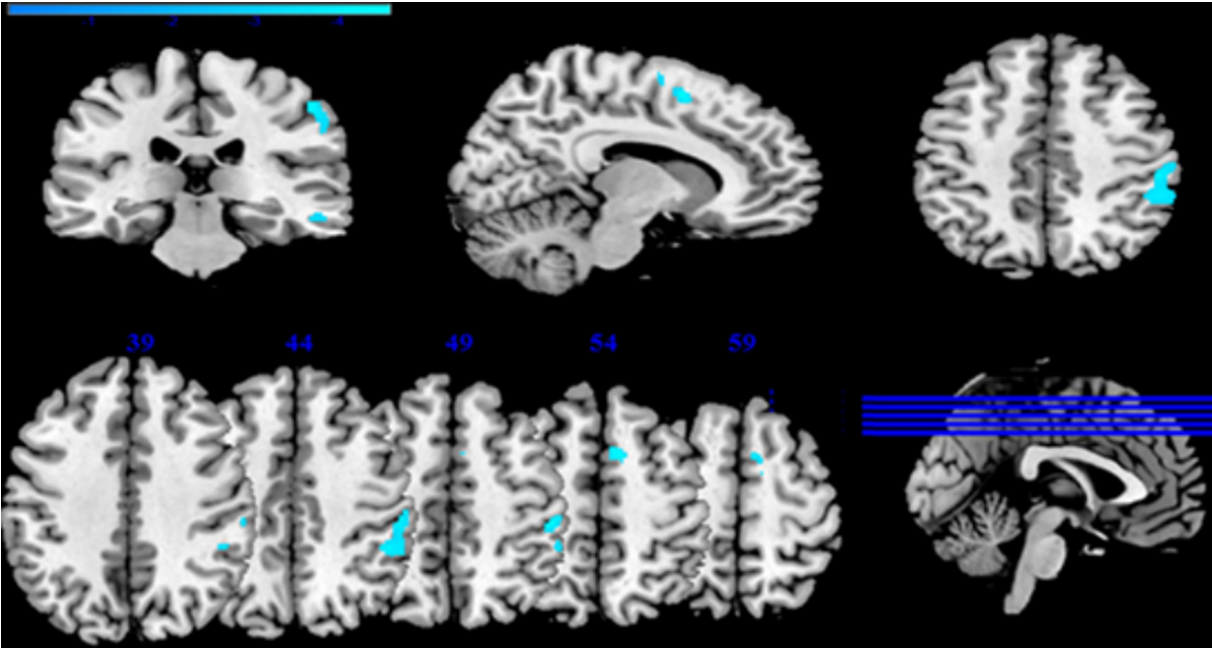
表 1 两组不同脑区灰质体积比较 ($V/\text{mm}^3, \bar{x}\pm s$)

组别	右侧颞上回	右侧中央后回	右侧颞中回	右侧缘上回	右侧补充运动区
对照组	0.425 ± 0.072	0.518 ± 0.079	0.487 ± 0.069	0.454 ± 0.057	0.460 ± 0.048
病例组	0.342 ± 0.062	0.418 ± 0.089	0.587 ± 0.091	0.562 ± 0.084	0.544 ± 0.080



注：红色横线表示对应层数：73、75、80、85、90；灰质体积差异区域按红色标度显示（根据 t 值进行颜色编码）。

图 1 病例组与对照组相比灰质体积显著减少的脑区



注:蓝色横线表示对应层数:111、116、121、126、131;灰质体积差异区域按浅蓝色标度显示(根据 t 值进行颜色编码)。

图 2 病例组与对照组相比灰质体积显著增加的脑区

2.2 两组灰质体积差异分析

病例组和对照组比较,灰质体积差异最显著的部位在右侧中央后回,以年龄作为控制变量,将病例组右侧中央后回的灰质体积分别与月发作频率、VM 病程、偏头痛病程做偏相关分析,结果显示灰质体积值分别与月发作频率、VM 病程、偏头痛病程无关($P>0.05$)。

3 讨 论

本研究中 VM 患者的灰质体积变化主要在右侧大脑,说明 VM 疾病的发生可能与右侧大脑有关,也可能是由于本研究的研究对象均为右利手,左侧大脑由于长期使用和锻炼而功能良好,能够保持相对稳定的灰质体积,而右侧大脑受 VM 病理生理学机制的影响,其相关脑区灰质体积发生变化。国内外学者研究证实,人类大脑存在一个广泛的皮质反应网络参与前庭信号的处理^[12-13],颞上回、中央后回、缘上回、补充运动区均属于此网络,且前庭皮质反应网络具有右侧不对称性^[14],这与本研究中发现的 VM 患者灰质体积变化主要发生在右侧大脑的结果相一致。

研究显示,大脑颞上回参与中枢前庭信息的处理,是眩晕信息处理的主要脑区^[15]。临床研究显示,颞上回存在病变的患者会出现前庭信息处理障碍^[16-17]。神经元之间的结构连接是脑功能性连接的基础^[18],脑组织中神经元结构改变时会引起该脑区

相应的功能发生变化,本研究中 VM 患者的颞上回灰质体积减少,这可能与患者长期频繁应用颞上回使得此区域灰质受损有关,这将进一步导致患者中枢前庭信息处理障碍。

研究显示,对健康受试者进行前庭刺激时,会激活与平衡和空间导航相关的复杂脑区网络,主要包括颞上回、顶下小叶、中央后回、前扣带回和海马区等^[19]。其中,中央后回还是躯体感觉的重要中枢,与疼痛密切相关^[20]。本研究中 VM 患者右侧中央后回灰质体积减少,可能是大脑对长期疼痛、不平衡感刺激生物应答的结果,这可能导致稳定的感觉输入失衡。然而,本研究未发现病例组右侧中央后回的灰质体积与病程及发作频率有显著相关关系,关于中央后回与 VM 生物学之间有何关联仍需进一步研究。

本研究 VM 患者与健康对照者相比,右侧补充运动区、右侧缘上回和颞中回灰质体积增加。其中右侧补充运动区和右侧缘上回脑区是痛觉产生矩阵中的核心脑区,也是产生镇痛作用的核心脑区^[21]。补充运动区参与空间定位和运动知觉产生,当电刺激该脑区时患者会产生不稳感和失衡感^[22]。缘上回属于视觉-前庭皮质网络的一部分^[13,23],可以被前庭信号所激活^[19],VM 患者在川流不息的马路、琳琅满目的商场等具有复杂视觉刺激的环境中易出现眩晕,可能与此脑区灰质体积改变有关。此外,颞中回是初级感觉通路相关的脑区,与其他多感觉皮质

区域紧密相连,参与形成多感觉整合网络^[24]。这三个脑区灰质体积增加,可能是因为患者长期经受疼痛刺激和前庭刺激导致神经元损伤,随后自身出现代偿性增生,以纠正感觉调节功能障碍。

综上所述,本研究结果显示,VM 患者疼痛相关脑区和涉及多感觉前庭处理的脑区的灰质体积出现异常,说明这些脑区灰质体积变化是 VM 疾病的特征,这应该是 VM 的神经生物学因素之一。当然本研究与既往研究结果^[25-26]对比显示,部分灰质异常脑区存在一定差异性,这可能是由于样本的质量、数量或样本的异质性等原因导致,后续需要增加样本量,可纳入偏头痛患者进行更深入的研究。为了得到更多的可靠的影像学信息,本课题组将对 VM 病例进行随访,根据临床表现的变化进行纵向影像学追踪研究,希望能从影像学角度为 VM 的诊断、治疗以及神经病理学研究提供一些新见解。

[参考文献]

- [1] FURMAN J M, MARCUS D A, BALABAN C D. Vestibular migraine: Clinical aspects and pathophysiology [J]. *Lancet Neurol*, 2013,12(7):706-715.
- [2] HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013,33(9):629-808.
- [3] BALOH R W. Migraine-associated vertigo [J]. *Cephalalgia*, 2010,17(4):487-487.
- [4] HU W, GUO J, CHEN N, et al. A meta-analysis of voxel-based morphometric studies on migraine [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(3):4311-4319.
- [5] 陈蕊森,夏军,陈建良,等. 基于 VBM 的 AD 患者整体认知水平与脑灰质容积关系的横断面研究 [J]. *CT 理论与应用研究*, 2018,27(6):709-717.
- [6] MOON C M, SHIN I S, JEONG G W. Alterations in white matter volume and its correlation with neuropsychological scales in patients with Alzheimer's disease: A DARTEL-based voxel-based morphometry study [J]. *Acta Radiol*, 2017,58(2):204-210.
- [7] 吕丹妮,高玉军,李亚平,等. 应用 VBM-DARTEL 方法研究颞叶癫痫患者脑灰质和白质及与执行功能的关系 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018,29(4):229-233.
- [8] MUELLER S G, LAXER K D, CASHDOLLAR N, et al. Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis [J]. *Epilepsia*, 2006,47(5):900-907.
- [9] MATSUO K. Neural mechanism of major depressive disorder and bipolar disorder in voxel-based morphometric studies [J]. *Brain Nerve*, 2017,69(5):519-527.
- [10] 曹龙龙,王静娟,聂彬彬,等. 双相情感障碍 I 型患者脑灰质体

- 积变化的偏侧性 [J]. *四川精神卫生*, 2018,31(3):209-213.
- [11] DAI Z, ZHONG J, XIAO P, et al. Gray matter correlates of migraine and gender effect: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies [J]. *Neuroscience*, 2015,299:88-96.
- [12] DIETERICH M. Functional brain imaging: A window into the visuo-vestibular systems [J]. *Curr Opin Neurol*, 2007,20(1):12-18.
- [13] 龚霞,黄魏宁,王志,等. 功能性磁共振成像对人类前庭皮质定位的应用性研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006,41(10):731-735.
- [14] HASHIMOTO T, TAOKA M, OBAYASHI S, et al. Modulation of cortical vestibular processing by somatosensory inputs in the posterior insula [J]. *Brain Inj*, 2013,27(13-14):1685-1691.
- [15] DAVID O, BASTIN J, CHABARDÈS S, et al. Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients [J]. *Front Syst Neurosci*, 2010,4:148.
- [16] AOKI M. The impaired subjective perception of verticality independent of peripheral vestibular function in dizzy elderly with orthostatic hypotension [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017,29(4):647-653.
- [17] TANAKA S, HONDA M, HANAKAWA T, et al. Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules [J]. *Cereb Cortex*, 2010,20(9):2114-2121.
- [18] 梅明金,聂坤,熊冬生,等. 帕金森病多模态磁共振成像和基于图论的复杂网络分析法研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017,17(1):14-17.
- [19] 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(9):1399-1402.
- [20] 丁文龙. 系统解剖学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2016.
- [21] 禹智波,彭婧,黎海涛,等. 偏头痛患者发作间期磁共振脑局部一致性研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2015,37(21):2190-2194.
- [22] MAILLARD L, VIGNAL J P, ANXIONNAT R, et al. Semiologic value of ictal autoscopy [J]. *Epilepsia*, 2004,45(4):391-394.
- [23] BEN-SHABAT E, MATYAS T A, PELL G S, et al. The right supramarginal gyrus is important for proprioception in healthy and stroke-affected participants: A functional MRI study [J]. *Front Neurol*, 2015,6:248.
- [24] HELMCHEN C, YE Z, SPRENGER A, et al. Changes in resting-state fMRI in vestibular neuritis [J]. *Brain Struct Funct*, 2014,219(6):1889-1900.
- [25] OBERMANN M, WURTHMANN S, STEINBERG B S, et al. Central vestibular system modulation in vestibular migraine [J]. *Cephalalgia*, 2014,34(13):1053-1061.
- [26] MESSINA R, ROCCA M A, COLOMBO B, et al. Structural brain abnormalities in patients with vestibular migraine [J]. *J Neurol*, 2017,264(2):295-303.

(本文编辑 耿波 厉建强)