

MRS observation on etiology of essential tremor

LIU Jia, SHEN Jia-lin*, XU Jian-rong, ZHOU Yan, LU Qing

(Department of Radiology, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai
Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the metabolic alterations in the cerebellar cortex of patients with essential tremor (ET) using magnetic resonance spectroscopy (MRS). **Methods** Eleven ET patients and 7 healthy controls underwent ¹H-MRS examination to measure levels of intracellular metabolites, including ratio of N-acetyl-L-aspartate (NAA) and total choline (Cho) to total creatine (Cr) in cerebellar cortex with a 3.0T Philips Achieva System. **Results** The mean (standard deviation) ipsilateral cerebellar cortical NAA/Cr decreased in ET patients compared with controls (0.78 ± 0.05 vs 0.90 ± 0.16 , $P=0.03$). There was no relationship between cerebellar cortical NAA/Cr and dominant arm tremor severity ($P>0.05$). **Conclusion** The reduction in cerebellar cortical NAA/Cr indicates that there is neuronal damage or loss in ET, suggesting that ET may be a neurodegenerative disease.

[Key words] Essential tremor; Magnetic resonance spectroscopy; Cerebellar cortex

磁共振波谱对特发性震颤的病因学观察

刘佳, 沈加林*, 许建荣, 周滢, 路青

(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 用磁共振波谱(MRS)观察特发性震颤(ET)患者小脑皮质代谢物变化情况。**方法** ET患者11例为病例组,健康人7名为对照组,对双侧小脑皮质进行磁共振波谱(MRS)检查,计算乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)比值,并对每例患者进行临床评分(Fahn-Tolosa-Marin)。**结果** 病例组同侧小脑皮质NAA/Cr较对照组减低(0.78 ± 0.05 , 0.90 ± 0.16 ; $P=0.03$)。病例组双侧小脑皮质代谢物比值与症状评分间无明显相关性。**结论** ET患者小脑皮质存在神经元的损伤或丢失,提示ET很可能是一种神经退行性疾病。

[关键词] 特发性震颤;磁共振波谱;小脑皮质

[中图分类号] R445.2; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2009)03-0366-03

特发性震颤(essential tremor, ET)是最常见的运动障碍性疾病之一^[1]。以往认为震颤是ET唯一的临床表现^[2]。最近,临床上认为ET并不以震颤为单一表现,部分患者还伴有认知功能损伤、显著的个性特征和行为变化,使该病更加复杂化和多样化^[3]。关于ET的组织病理学改变目前尚有争议,但一些研究表明小脑-丘脑-大脑运动皮层通路在ET中有重要作用^[4];ET患者小脑和红核有被激活的表现,而丘脑切除术和对于丘脑腹外侧核的深部刺激是治疗ET的有效方法^[2];以上发现提示在小脑-丘脑-大脑运动皮层环路上可能有神经元损伤或丢失的现象。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是目前惟一能无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术,最常见的是¹H-MRS在中枢神经系

统中的研究,检测的主要代谢物为N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-L-aspartate, NAA)、磷酸肌酸(creatine, Cr)和胆碱(choline, Cho)。目前一致认为NAA是神经元和轴突完整性的生化标志,它的下降表明检测部位的神经元功能失调或损伤丢失^[5-6]。本试验采用3.0T磁共振¹H-MRS技术来探讨小脑皮质是否存在神经元代谢情况的损伤及损伤程度与临床表现之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2007年12月—2008年5月在本院门诊诊断为ET的患者11例,其中男5例,女6例,右利手10名,左利手1名,年龄47~78岁,平均(61.8 ± 11.3)岁,病程0.5~23年;其中5例为双手同时起病;3例为单侧手起病,病程中症状逐渐向对侧手发展;另外3例仅左手震颤;11例中右手症状明显者4例,其余7例以左手震颤为主;7例无用药史,4例用药史均少于1年。所有患者均符合美国运动障碍学会和世界震颤研究组织提出的ET诊断标准^[2]。排除标

[作者简介] 刘佳(1982-),女,上海人,在读硕士。研究方向:头颈部神经及血管影像学。E-mail: amandaadnama@126.com

[通讯作者] 沈加林,上海交通大学医学院附属仁济医院,200127。

E-mail: shengarlin@sina.com.

[收稿日期] 2008-07-03 **[修回日期]** 2008-12-22

准:帕金森病、痴呆、肌张力异常和卒中,MR 检查发现颅内有关变性的患者。对照组 7 名,均为健康体检者,其中男 4 名,女 3 名,年龄 49~75 岁,平均(60.7 ± 10.6)岁,两组在年龄和性别方面差异无统计学意义。

1.2 检查方法 采用震颤临床评定量表(Fahn-Tolosa-Marin)对每例患者给予评分。MR 检查采用 Philips Achieva 3.0T 磁共振仪,检查序列包括常规头部平扫和波谱检查。全脑横断面 T1WI-FFE:TR/TE 331/2.3 ms,FOV 256 × 204 × 136, NEX 4,矩阵 512 × 326,层厚/间距 4/0 mm;全脑横断面 T2WI:TR/TE 3000/80 ms,FOV 240 × 205 × 136, NEX 2,矩阵 304 × 202,层厚/间距 4/0 mm;FLAIR:TR/TE 11000/120 ms,FOV 245 × 195 × 125, NEX 1,矩阵 256 × 75,层厚/间距 5.8/1.2 mm;DWI:TR/TE 5143/43 ms,FOV 230 × 230 × 135, NEX 1,矩阵 96 × 76,层厚/间距 3/0 mm。

波谱定位相采用 T1 反转恢复序列在横断面、矢状面和冠状面上进行薄层扫描,扫描参数为 T1WI-IR(TR/TE 2000/10 ms,FOV 260 × 222 × 90, NEX 1,矩阵 304 × 202,层厚/间距 3/0 mm;MRS 采用单体素点分辨波谱序列,TR/TE 2000/144 ms, NEX 128,体素放置于双侧小脑皮质的对称区域,体素容积为 12 mm × 10 mm × 8 mm。

1.3 图像处理 MR 系统自带波谱处理软件自动计算 NAA、Cho、Cr 的曲线下面积及 NAA/Cr、Cho/Cr 及 NAA/Cho 的比值。

1.4 统计学方法 采用 SAS 6.12 统计学软件,所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。病例组症状较明显肢体的同侧和对侧小脑皮质以及对侧小脑皮质代谢物值之间的比较、病例组患侧及对侧小脑皮质分别同对照组双侧小脑皮质代谢物比值的比较均采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组症状较明显肢体的同侧和对侧小脑皮质以及对

对照组双侧小脑皮质 NAA/Cr、Cho/Cr 及 NAA/Cho 比值间差异均无统计学意义(*P* > 0.05,表 1,2)。将病例组同侧及对侧小脑皮质的代谢物比值分别和对照组双侧小脑皮质代谢物比值比较,前两者 NAA/Cr 比值均较对照组减低(0.78 ± 0.05, 0.80 ± 0.09, 0.90 ± 0.16),但病例组同侧小脑皮质 NAA/Cr 值的减低有统计学意义(*P* < 0.05,表 3,图 1,2),其余各代谢物比值在两组间差异均无统计学意义。

表 1 ET 组双侧小脑皮质 MRS 分布情况(*n* = 11)

代谢物	同侧	对侧	<i>P</i> 值
NAA/Cr	0.78 ± 0.05	0.80 ± 0.09	0.68
Cho/Cr	0.78 ± 0.08	0.76 ± 0.13	0.61
NAA/Cho	1.02 ± 0.11	1.07 ± 0.20	0.34

表 2 对照组双侧小脑皮质 MRS 分布情况(*n* = 7)

代谢物	右侧	左侧	<i>P</i> 值
NAA/Cr	0.90 ± 0.13	0.89 ± 0.20	0.92
Cho/Cr	0.82 ± 0.12	0.81 ± 0.09	0.83
NAA/Cho	1.12 ± 0.25	1.12 ± 0.31	0.95

表 3 ET 组同侧及对侧小脑皮质分别与对照组比较

代谢物	对照组双侧均值	病例组同侧	病例组对侧
NAA/Cr	0.90 ± 0.16	0.78 ± 0.05*	0.80 ± 0.09
Cho/Cr	0.82 ± 0.12	0.78 ± 0.08	0.76 ± 0.13
NAA/Cho	1.12 ± 0.27	1.02 ± 0.11	1.07 ± 0.20

注:与对照组比较 * : *P* < 0.05

2.2 病例组同侧及对侧小脑皮质代谢物比值和 Fahn-Tolosa-Marin 评分之间无相关性(*P* > 0.05)。

3 讨论

人类病理性震颤包括静止性震颤、动作性震颤及意向性震颤,ET 是最常见的动作性震颤,通常表现为发生于上肢的频率在 4~12 Hz 左右的姿势性或运动性震颤,也可以累及头部及下肢,甚至引起声音的颤抖^[2]。

目前普遍认为小脑-丘脑-大脑运动皮层环路的病变在 ET 发生、发展中起重要作用。当小脑受到刺激后,皮层中的浦肯野细胞被激活,抑制从小脑齿状核和中间核向对侧丘脑腹外侧核发出的神经冲动,导致从丘脑腹外侧核到达大脑运动皮层的冲动减少,从而达到对运动的控制^[4]。当小脑皮层浦肯野细胞减少或丘脑神经核团发生病变时,对运动皮层的这种抑制作用就会受损,引起肢体震颤。一些 PET 和临床初步研究也显示,小脑皮质和丘脑可能是该病的病变所在部位。

近年来的一些关于 ET 的 MRS 研究

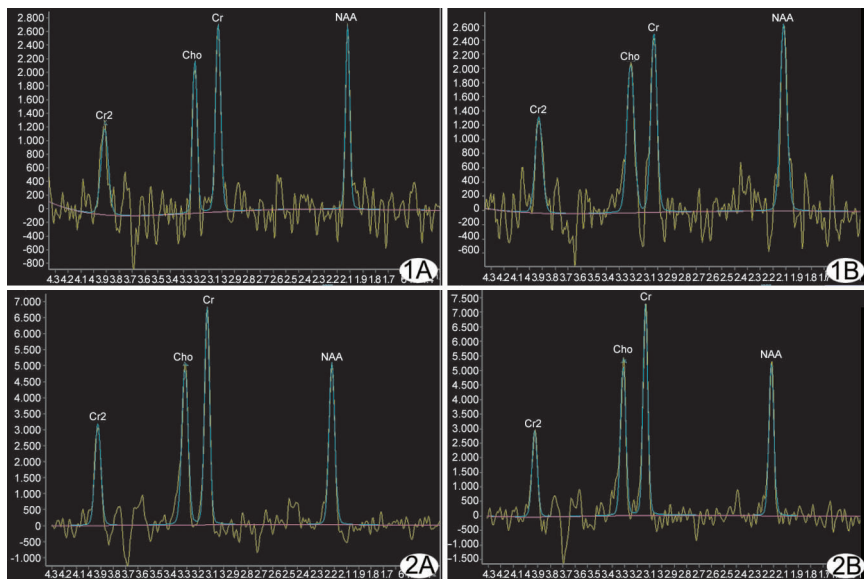


图 1 正常志愿者双侧小脑皮质波谱 A. 右侧; B. 左侧 图 2 ET 患者双侧小脑皮质波谱 A. 右侧; B. 左侧

大多采用的是多体素的方法,但三维多体素波谱需要用较大的相位梯度进行空间定位编码,对于每一个体素形状的控制不如单体素,容易受到体素外信号的影响和污染,并且采集过程需要重复多遍,十分耗时,所得到谱线的质量及稳定性不如单体素技术可靠,谱线的矫正、和拟也更复杂^[7]。目前认为 ET 是一种神经元退行性疾病,并没有明显的脑组织形态学改变,因此,如果采用单体素波谱(single voxel spectroscopy, SVS),体素摆放的位置十分关键。目前 ET 的病理组织学研究针对的主要部位是小脑皮质,Louis 等^[7]在对 ET 患者的尸检研究中发现,患者小脑皮质退变的蒲肯野细胞中,一种由于蒲肯野细胞轴突肿胀所造成、由走行方向杂乱的神经微丝缠绕成的 Torpedoes 结构显著增多,但无法明确 Torpedoes 的增加是否伴随着蒲肯野细胞的减少。Axelrad 等^[8]首次针对以上问题进行了研究,认为 ET 可以根据其是否在蓝斑结构中出現路易小体而被分为两个亚型。蓝斑中没有路易小体的患者小脑皮质中的 Torpedoes 结构相对明显增加,并且 Torpedoes 结构数量的增加的确伴随着蒲肯野细胞的减少,这一现象可能是小脑退行性改变的特点。这些研究结果都证明 ET 存在着小脑在结构和功能上的异常改变。在功能影像学方面,PET 研究发现 ET 患者双侧小脑在静息状态下的局部脑血流量升高,并且在震颤发作时更加明显^[2]。Louis 等^[9]将多体素波谱研究的重点放在观察患者双侧小脑皮质代谢物变化的对称性上,发现特发性震颤患者双侧小脑皮质代谢物变化较对称,这也从侧面说明该病在小脑的病变分布模式相仿、范围较弥散。尽管目前认为 ET 可能还与丘脑的病变有关,但大部分 MRS 研究均认为患者丘脑并未出现明显的代谢变化^[11-12],病理上也鲜有证据支持。鉴于以上考虑,本研究采用 SVS、将双侧小脑皮质作为研究重点、将体素放置于其对称区域进行重点探讨。

本研究发现 ET 患者症状较明显肢体的同侧和对侧小脑皮质 NAA/Cr 均较健康对照组双侧小脑皮质 NAA/Cr 均值减低,但只有同侧小脑皮质的代谢物与正常组之间的差异有统计学意义,ET 患者及对照组双侧小脑皮质的其他各代谢物比值(Cho/Cr、NAA/Cho)差异均无统计学意义。这与 Louis 等^[10]和 Pagan 等^[11]的研究结果有相同之处,后者发现病例组双侧小脑皮质 NAA/Cr 较正常对照组下降 19.9%,组间差异有统计学意义,且 ET 患者双侧小脑皮质 NAA/Cr 的比值与震颤较严重侧手的临床评分呈负相关。本组中 ET 患者同侧小脑皮质 NAA/Cr 值的减低可能是由于 NAA 的下降(代表神经元的丢失或损伤)或 Cr 的升高,或者两者变化同时存在所致。由于 Cr 被普遍认为是代表脑组织能量储备的生化标志,除了在颅脑损伤和一些罕见的先天性疾病中可以观察到它的变化外,其在颅内的含量一般比较稳定^[12],因此推测这一结果主要是由于 NAA 的下降引起,进一步支持了 ET 存在小脑皮质神经元损伤的看法。但本实验中患者震颤症状较明显肢体的对侧小脑皮质 NAA/Cr 的减低并无统计学意义,而且代谢物的变化和临床评分没有明显的相关性。ET 的症状通常先出现在一侧肢体(多为手部),以后逐渐累及对侧,因此其相应

的病理改变也不会仅累及一侧小脑皮质。造成以上结果可能由于本组样本量较小,且有 3 例患者仅单侧肢体出现症状,对侧小脑皮质的代谢情况可能尚未发生显著的改变,对整体结果造成了影响。

总之,ET 的确诊很大程度上依赖患者的临床表现,缺乏可靠的实验室数据。¹H-MRS 可以帮助了解 ET 患者脑代谢变化和该病发生的病理、生理机制,有可能成为帮助临床诊断 ET 的辅助手段之一。

[参考文献]

- [1] Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50 - 89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 815-820.
- [2] Wang XD, Chen SD, Zhang MY, et al. *Neurol degenerative disease*. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2006: 119.
王新德, 陈生弟, 张明圆, 等. 神经变性疾病. 北京: 人民军医出版社, 2006: 119.
- [3] Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20(4): 447-452.
- [4] Pinto AD, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology*, 2003, 60(12): 1985-1987.
- [5] Wei CS, Liu ZJ, Zhang JX, et al. Comparative study of metabolism of brain glioma and meningioma with two-dimensional multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy. *Chin J Med Imaging Technol*, 2003, 19(11): 1450-1452.
尉传社, 刘志军, 张俊祥, 等. 脑胶质瘤和脑膜瘤的二维多体素氢质子磁共振波谱. *中国医学影像技术*, 2003, 19(11): 1450-1452.
- [6] Yang ZH, Feng F, Wang XY, et al. *A guide to technique of magnetic resonance imaging*. Beijing: People's Military Medical Press, 2007: 337.
杨正汉, 冯逢, 王霄英, 等. 磁共振成像技术指南. 北京: 人民军医出版社, 2007: 337.
- [7] Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology*, 2006, 66(11): 1756-1759.
- [8] Axelrad JE, Louis ED, Lawrence S, et al. Reduced purkinje cell number in essential tremor. A postmortem study. *Arch Neurol*, 2008, 65(1): 101-107.
- [9] Louis ED, Shungu DC, Mao XL, et al. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1h magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology. *Movement Disorders*, 2004, 19(6): 672-677.
- [10] Louis ED, Shungu DC, Steven Chan, et al. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neuroscience Letters*, 2002, 333(1): 17-20.
- [11] Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, et al. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 2003, 2(2): 1344-1347.
- [12] Novotny EJ, Fulbright RK, Pearl PL, et al. Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. *Ann Neurol*, 2003, 54(Suppl 6): S25-S31.