

功能磁共振成像在偏头痛患者中的研究进展

刘肖, 黄丽芳, 雷露, 吴旭, 卢祖能, 肖哲曼*

(武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430060)

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)01-0149-05

摘要: 偏头痛被列为最严重的慢性功能障碍性疾病之一, 长期反复发作其累积效应可引起进行性脑功能障碍。功能磁共振成像(fMRI) 因具有高空间分辨率的特点被广泛应用于评估偏头痛患者认知功能。偏头痛患者脑功能可通过 fMRI 局部脑血流量间接反映出来, 在偏头痛患者发作期或发作间期均存在相应脑区的活化或抑制。在皮质区已发现, 偏头痛患者颞叶区域较正常人呈现出明显的活化。就基底核区域而言, 基底核的活动随着偏头痛发作次数的增加而降低, 其中尾状核、壳核和苍白球区域对外界疼痛刺激表现出功能活性减低。此外, 就神经网络而言, 默认网络子系统属于疼痛连接体, 偏头痛患者默认网络核心区域之间的功能连接程度降低, 而默认网络与突显网络之间连接程度增加, 以此来转移头痛带来的不愉快感觉。

关键词: 偏头痛; 功能磁共振成像; 神经网络; 皮质; 基底核; 丘脑; 脑干

Advances in Research of Functional Magnetic Resonance Imaging in Migraine Patients LIU Xiao, HUANG Lifang, LEI Lu, WU Xu, LU Zuneng, XIAO Zheman. (Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Migraine is one of the most severe chronic neurovascular diseases, and the long-term repeated attacks can cause progressive brain dysfunction. The functional magnetic resonance imaging (fMRI) has already been widely used to evaluate the cognitive function of migraine patients due to its high spatial resolution. As for migraine sufferers, their brain function can be reflected indirectly by the fMRI local cerebral blood flow, and there is an activation or inhibition in the corresponding brain region in their attack stage or interictal stage. It has been found that in the cortical area the temporal region of migraine sufferers has significant activation compared with normal people. In the basal ganglia, the activity of the basal ganglia decreases as the increase of migraine attacks, while the caudate nucleus, putamen nucleus and globus pallidus show the reduced functional activity to the external pain and stimulus. In addition, in terms of neural networks, the default network subsystem is a part of the pain connector, and the default network core zones of migraine sufferers have reduced functional connectivity, while the connectivity between the default network and the highlighted network increases, so as to divert the unpleasant feeling derived from headache.

Key words: Migraine; Functional magnetic resonance imaging; Neural network; Cortex; Basal ganglia; Thalamus; Brain stem

偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病, 长期反复发作可引起进行性脑功能损害^[1]。偏头痛全球患病率约为 5%, 女性多见^[2]。目前世界卫生组织已将偏头痛与四肢截瘫、精神障碍和痴呆列为最严重的慢性功能障碍性疾病^[3]。偏头痛是临床常见的原发性头痛, 呈发作性, 多为偏侧, 常表现为中重度搏动样头痛, 一般持续 4 ~ 72 h, 可伴有恶心

呕吐、畏光、畏声、畏嗅等症状, 有家族遗传倾向, 影响患者日常生活和工作, 安静环境、休息可缓解疼痛^[4]。偏头痛的发作机制尚不明确, 一般认为是由大脑的血管舒缩功能障碍或原发性神经功能紊乱所引起, 不包括大脑结构上的异常。功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 的出现使在非侵入情况下获得高分辨率的大脑图像成为可能, 优化了观察人类大脑不同组织功能的方法, 促进了研究者对偏头痛患者大脑结构与功能进行更加广泛和深入的研究, 打破了临床中偏头痛患者的

脑成像仅能够排除继发性头痛的局限性。fMRI 能反映不同大脑区域的活化或抑制程度,现就 fMRI 在偏头痛患者中的研究进展予以综述。

1 fMRI 的原理

毛细血管内所运输的红细胞中含有血红蛋白,包括带氧分子的氧合血红蛋白和不带氧的脱氧血红蛋白。一方面脱氧血红蛋白具有比氧合血红蛋白横向弛豫时间(T₂)短的特性,另一方面,脱氧血红蛋白顺磁性较强破坏了局部主磁场的均匀性,使得局部脑组织的 T₂ 缩短,这两种效应共同作用使局部磁共振信号强度降低。激活区脱氧血红蛋白的相对含量降低和作用份额减小,使脑局部的信号强度增加,即获得激活区的功能图像。由于这种成像方法取决于局部血氧含量,故称为血氧水平依赖的磁共振成像(blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging, BOLD-MRI),这是 fMRI 的基础。当神经元活动增强时,相应的脑功能区血流量增加,脱氧血红蛋白的含量减低,导致 T₂ 加权像信号增强,即 T₂ 加权信号能反映局部神经元活动,从而显示不同神经网络或大脑区域的活化或抑制程度。

2 偏头痛患者不同神经网络与功能连接性的 fMRI 表现

人类三大神经网络包括默认网络、中心执行网络和突显网络^[5]。默认网络的特征是在静息态时活跃,而在有注意力导向或目标导向的任务态时被抑制。默认网络涉及内部处理过程,如自我参照和记忆巩固^[6]。在测量小鼠静息态时大脑功能行为时发现,任务性能降低发生在默认网络的节点之间,而不是运动皮质和躯体感觉皮质之间,这些特征与人类默认网络相似:静息态时活跃,而在认知相关任务态表现出抑制^[7]。为了证明默认网络参与记忆过程,Jin 等^[8]证明了小鼠在迷宫学习后默认网络连接增加,但在 1 周后减少,表明小鼠的默认网络可能参与早期记忆巩固。Matharu 等^[9]证明在偏头痛患者中,默认网络的子网络模块之间连接程度增加,而这些模块参与记忆过程,进一步说明偏头痛患者可能存在记忆力的下降。人体在静息状态下许多脑区存在自发性神经元功能活动,并在空间上形成不同的功能网络,而这些功能网络的动态协调活动可能与认知功能和执行功能密切相关^[10]。大多数功能连接分析是在大脑处于静息状态时进行的。同步低频

振荡被广泛应用于静息态 fMRI 技术,间接反映各大脑区域间的功能连接。在静息状态下,整个大脑的血氧水平依赖信号为连续的低频波动,在血氧水平依赖信号发生波动的两大脑区域间存在功能上的连接或交流^[9-10],这就为了解 fMRI 神经生理学基础、网络特征的行为相关性、疾病中表现出的网络连接缺陷等提供了可能。目前在大脑中已发现 3 种较公认的功能连接模式:①在功能模块内的双侧对称连通性。包括支配躯体感觉和运动的区域、视觉皮质、海马体和皮质下区域,如尾状核、丘脑、上视丘和下丘脑^[11]。②在中线上的连通性。包括扣带回和后皮质之间的区域^[12]。③跨功能模块的连通性。这是人类默认的网络连接方式。

对偏头痛患者的功能连接性研究显示,偏头痛患者大脑中有异常的功能组织结构^[10],主要表现在参与疼痛处理的区域。偏头痛发生次数与非典型功能连接活跃程度呈正相关,提示偏头痛发作与非典型功能连接的活跃程度存在直接关系^[10]。对比健康组,在偏头痛患者中非典型功能连接程度增加的脑区包括涉及疼痛感觉处理的区域(如躯体感觉皮质、后脑岛)、情感处理区域(如前脑岛、前扣带回皮质和杏仁核)、认知处理区域(如海马体、海马旁回、额叶皮质)和痛觉调节区域(如中脑灰质、楔状核)^[13]。此外,偏头痛患者静息状态下许多功能网络之间也表现出功能连接程度增加,包括突显网络、默认网络、中心执行网络、感觉运动网络和额顶注意网络^[13]。

Holle 等^[13]的研究结果表明,在偏头痛发作过程中,偏头痛的疼痛刺激导致默认网络核心区域之间的功能连接程度降低,而使默认网络与突显网络连接程度增加,以此作为对疼痛注意力转移的标记。这些发现支持了在偏头痛周期中功能连接动态改变的观点^[14]。然而,在偏头痛发作期,一些功能连接的活化或抑制可能会导致大脑功能的长期改变,从而促进偏头痛复发。如默认网络的子系统,无论是在自发的偏头痛还是在药物诱发偏头痛发作的情况下,其功能连接性均增加^[15],这在疼痛的解释和控制中起重要作用^[16]。此外,子系统不仅是默认网络的一部分,还属于疼痛连接体,在疼痛调制中,以此来转移头痛带来的不愉快感觉^[16],所以,在慢性偏头痛患者中,子系统与默认网络其他区域的功能连接

程度明显增加^[17-18]。

3 偏头痛患者不同大脑区域的 fMRI 表现

3.1 皮质区的变化 偏头痛患者视觉皮质的超兴奋性可能会诱发视觉先兆,此外,有先兆偏头痛患者的先兆表现以视觉症状最常见,因此 fMRI 任务态多选取视觉刺激。研究指出,通过视觉刺激来诱发大脑活动,偏头痛患者对此种刺激呈现出大脑活动反应增强的表现,偏头痛患者观看视觉刺激(如黑白条纹)时视觉皮质区有较高等度的激活^[1,6,17-18]。偏头痛患者有一个更大的感光区域(即与大脑激活区域相对应的更多的体素)^[1],进一步说明视觉皮质参与偏头痛过程。另一项研究比较了有先兆偏头痛、无先兆偏头痛患者和正常对照组视觉诱导模式下的的大脑活动,结果显示,有先兆偏头痛患者在初级视觉皮质和外侧膝状体的激活比无先兆偏头痛和健康对照组更强,无先兆偏头痛患者之间大脑活动无明显差异^[16]。这些结果支持了视觉皮质超兴奋性与先兆偏头痛有关的观点^[1,6,12],且偏头痛患者比正常对照组在颞叶的左前部分有更大程度的激活^[14]。

此外,热疼痛刺激诱导的方法也被广泛应用于 fMRI 任务态研究,通常“热”的设定标准因人而异,以引起中重度疼痛为标准,一般刺激偏头痛患者头部、面部及上肢皮肤。Chiapparini 等^[19]应用此技术在偏头痛患者四肢进行体外诱导的疼痛刺激,发现与健康正常组相比,偏头痛患者脑回和顶叶皮质区的活性降低,而在服用药物 6 个月后可恢复正常。这些区域构成了与疼痛的定位、强度和性质相关的边缘疼痛系统的一部分,这种正常化与头痛的改善有关。

Maleki 等^[20]研究了偏头痛患者海马区的结构与功能,与正常组及高频率偏头痛(平均 9 次/月)患者相比,低频率偏头痛(平均 2 次/月)患者海马体积更大。对于低频率偏头痛和高频率偏头痛组,海马体积均与偏头痛总发作次数呈负相关。这是由于在低频率偏头痛组中,更大海马体积会受到更多的刺激,从而可能使偏头痛发作频率越来越高。应用平面成像 fMRI,该研究还比较了海马体对疼痛感的反应,发现与低频率偏头痛组相比,高频率偏头痛组的激活更强烈。这种高频率偏头痛海马体体积更小却功能激活更大的现象可能是由兴奋性氨基酸(谷氨酸)引起的树突收缩所引起。此外,高频率

偏头痛组还显示出海马与几个疼痛处理区域之间的功能连接程度增加,包括颞极、脑岛等,提示海马功能障碍的发生与偏头痛发作频率的增加有关,在偏头痛患者中海马的结构和功能变化可能与疼痛刺激反应中海马的参与有关^[18-19]。

3.2 基底核区的变化 基底核区参与多种机体疼痛过程,其包括偏头痛疼痛形成过程。Schmitz 等^[15]采用视觉刺激的任务态 fMRI 采集偏头痛患者大脑图像,并与一组性别和年龄匹配的健康对照组相比较,发现偏头痛患者尾状核区域活化程度较正常组明显减低。

同时 Maleki 等^[20]使用 fMRI 比较了低频率偏头痛和高频率偏头痛患者任务态时基底核区活化或抑制情况。与低频率偏头痛组相比,高频率偏头痛组在尾状核、壳核及苍白球区域对外界疼痛刺激表现出更低的活性。因此,基底核的活动随着偏头痛发作次数的增加而降低^[21]。

Tedeschi 等^[10]研究了壳核病变患者大脑对疼痛的处理过程,发现与健康对照组相比,壳核病变患者表现出热痛敏感性降低,该类患者与疼痛相关的皮质活动普遍性降低,包括初级和高级躯体感觉皮质、脑岛、丘脑、壳核、小脑背外侧、前额叶皮质。此外,使用弥散张量成像序列可发现,在疼痛过程中激活的壳核不仅与涉及感觉或运动处理的皮质区域有关,还与注意力、记忆力和情感有关。这些数据表明,在疼痛相关的运动反应中,壳核和基底核均参与疼痛相关的感觉体验,而这是通过皮质-基底核-丘脑-皮质回路完成的。在此基础上,Faria 等^[21]发现,基底核对疼痛的反应性降低将导致偏头痛发作频率增加,这一现象可能最终参与慢性偏头痛的形成。在此之前,Faria 等^[21]使用正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)显示在硝酸甘油诱导下偏头痛患者壳核区域的激活,同时在急性丛集性头痛患者中也发现基底核的激活。因此,壳核区域可能涉及各种类型的原发性头痛,而偏头痛是临床最常见的原发性头痛。

3.3 丘脑的变化 丘脑参与深浅感觉传导通路,在疼痛存在时可表现出相应区域的活化或抑制。Bense 等^[22]对 12 例前庭型偏头痛患者进行 fMRI 检测,病例组(前庭型偏头痛和无先兆偏头痛)和健康组均给予前庭热刺激,前庭神经刺激可激活皮质和

皮质下区域,且参与前庭中枢的处理,以上两个活动均发生在大脑半球活动的区域。通过组间比较显示,只有在前庭型偏头痛的患者中丘脑活化才显著增加,且前庭型偏头痛的这一激活现象与偏头痛的发作频率有关。在前庭神经系统中,丘脑的中心作用已被 Bense 小组和 Tedeschi 小组的研究证实^[22-23],丘脑在痛感和前庭的整合和处理中起关键作用,被认为是这两个系统之间的一体化中转站,与前庭型偏头痛的发生有密切关系^[22-23]。

Matharu 等^[24]对慢性偏头痛患者进行了一项功能成像研究,受试者均佩戴枕神经刺激器,当枕神经刺激器处于“ON”状态时,偏头痛患者并没有诱发头痛产生,而出现一过性的感觉异常,此时功能成像上可在丘脑髓核区域观察到激活现象。当枕神经刺激器处于“OFF”状态时,偏头痛患者出现头痛体验,而没有出现感觉异常,此时在与疼痛相关的其他脑区可观察到激活现象,如前扣带回皮质脑血流量增加,提示此区域神经元的激活^[24]。因此,他们认为丘脑可能在偏头痛前驱期起重要作用。另一项 PET 研究发现,与健康人相比,偏头痛患者在双侧脑岛、双侧丘脑、眼窝前额皮质、腹侧纹状体区域的激活明显^[25]。因此,丘脑参与偏头痛疼痛过程,尤其体现在前庭性偏头痛中,且丘脑区域的激活与发作频率相关。

3.4 脑干的变化 脑干分为中脑、脑桥和延髓,其内部结构涉及多种传导感觉的核团及传导束。Weiller 等^[26]采用 fMRI 记录分析偏头痛患者大脑功能,首次发现偏头痛患者脑干区域的活化在使用疼痛药物治疗后仍持续存在,提示脑干区域受累可能涉及偏头痛形成过程中的重要环节,而不仅仅是对疼痛刺激所做出的应激反应。此外,该研究应用 PET 技术记录分析无先兆偏头痛患者的大脑功能,发现无先兆偏头痛患者扣带回、视觉皮质、听觉皮质和背侧脑桥大脑血流量明显增加,且在应用舒马曲坦治疗使发作终止后,皮质区域的激活程度明显降低,而脑干区激活持续存在,这使“脑干偏头痛发生器”理论得到了支持,即脑干在偏头痛发生和维持中起重要作用,Dahlbom^[27]研究结果与此一致。许多针对大脑兴趣区域的 fMRI 研究再次证实脑干在偏头痛患者中的疼痛反应机制,并认为脑干可能与偏头痛病例生理学机制有关^[23,26],脑干结构如蓝斑、

延髓、背外侧脑桥参与偏头痛发作^[26,28-30]。背外侧脑桥的活化在有无头痛发作时无差别,发作期与发作间期均持续存在,因此,背外侧脑桥可能是偏头痛发病机制中重要的大脑区域,且在慢性偏头痛患者中,背外侧脑桥可能存在持续功能失调。

4 小结

fMRI 研究一致表明,偏头痛的发生与非典型的大脑活动有关,是对疼痛、嗅觉刺激及视觉刺激所做出的反应,且偏头痛疼痛刺激对大脑功能损害有累积效应。非典型的大脑活动和功能连接涉及大脑的不同区域,这些大脑不同区域的活化或抑制可在 fMRI 上显示出来。目前已经发现偏头痛患者某些神经网络连接程度增加,皮质、基底核、丘脑、脑干某些区域血流量明显增加。研究偏头痛患者大脑不同区域特异活化或抑制情况,从而为临床诊断及鉴别诊断偏头痛提供另一项影像学辅助检查手段,此外根据不同活化的区域,进一步探讨该区域相对应的认知功能,指导偏头痛患者预防性治疗用药,以更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(6): 560-568.
- [2] Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine [J]. *Neurol Clin*, 2009, 27(2): 321.
- [3] Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(4): 354-361.
- [4] 黄婷婷, 汪凯. 偏头痛患者认知功能初步研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(10): 1529-1532.
- [5] Franklin TR, Wang Z, Shin J, et al. A VBM study demonstrating "apparent" effects of a single dose of medication on T1-weighted MRIs [J]. *Brain Struct Funct*, 2013, 218(1): 97-104.
- [6] Bennett CM, Wolford GL, Miller MB. The principled control of false positives in neuroimaging [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4(4): 417-422.
- [7] Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: A 3-T MRI study [J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1765-1770.
- [8] Jin C, Yuan K, Zhao L, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura [J]. *NMR Biome*, 2013, 26(1): 58-64.
- [9] Matharu MS, Good CD, May A, et al. No change in the structure of the brain in migraine: A voxel-based morphometric study [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 10(1): 53-57.
- [10] Tedeschi G, Russo A, Tessitore A. Relevance of functional neuroimaging studies for understanding migraine mechanisms [J].

- Expert Rev Neuro Ther, 2013, 13(3):275-285.
- [11] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—The methods[J]. Neuroimage, 2000, 11(6 Pt 1):805-821.
- [12] Eriksson SH, Free SL, Thom M, et al. Quantitative grey matter histological measures do not correlate with grey matter probability values from in vivo MRI in the temporal lobe[J]. J Neurosci Methods, 2009, 181(1):111-118.
- [13] Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache[J]. Cephalalgia, 2014, 34(10):806-812.
- [14] Schmitz N, Admiraalbehloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine[J]. Headache, 2008, 48(7):1044-1055.
- [15] Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients[J]. Neurosci Lett, 2008, 440(2):92-96.
- [16] Kim JH, Suh SI, Seol HY, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: A voxel-based morphometry study[J]. Cephalalgia, 2008, 28(6):598-604.
- [17] Tobias Schmidt-Wilcke MD, Stefanie Hierlmeier MD, Elke Leinisch MD. Altered Regional Brain Morphology in Patients With Chronic Facial Pain[J]. Headache, 2010, 50(8):1278-1285.
- [18] Chong CD, Schwedt TJ, Dodick DW. Migraine: What Imaging Reveals[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(7):1-10.
- [19] Chiapparini L, Ferraro S, Grazzi L, et al. Neuroimaging in chronic migraine[J]. J Neurol Sci, 2010, 31(1):19-22.
- [20] Maleki N, Becerra L, Brawn J, et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine[J]. Brain Struct Funct, 2013, 218(4):903-912.
- [21] Faria V, Erpelding N, Lebel A, et al. The migraine brain in transition: Girls vs boys[J]. Pain, 2015, 156(11):2212.
- [22] Bense S, Stephan T, Yousry TA, et al. Multisensory Cortical Signal Increases and Decreases During Vestibular Galvanic Stimulation (fMRI)[J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2):886-899.
- [23] Tedeschi G, Russo A, Tessitore A. Functional neuroimaging in migraine: Usefulness for the clinical neurologist[J]. Neurol Sci, 2012, 33(1):91-94.
- [24] Matharu MS, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study[J]. Brain, 2004, 127(1):220-230.
- [25] Leo AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex[J]. J Neurophysiol, 1944, 7(12):4531-4535.
- [26] Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks[J]. Nat Med, 1995, 1(7):658-660.
- [27] Dahlbom M. PET Imaging: Basics and New Trends[M]//Grupe C, Buvat I. Handbook of Particle Detection and Imaging. Berlin: Springer Heidelberg, 2012:935-971.
- [28] Denuelle M, Fabre NP, Chollet F, et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks[J]. Headache, 2007, 47(10):1418.
- [29] Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, et al. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies[J]. Headache, 2007, 47(7):996-1003.
- [30] Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate[J]. Brain, 2005, 128(4):932-939.

收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-10-31 编辑:相丹峰

(上接第 148 页)

- [37] 袁南兵. 三维超声体积测量研究进展[J]. 四川医学, 2015, 36(11):1602-1604.
- [38] 韩露, 赵海, 宫术娟. 二维超声与三维超声在甲状腺结节诊断中的应用[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(10):1149-1150.
- [39] 闫岩, 王志远, 石卫东. 三维超声对正常甲状腺血流的定量评价[J]. 中国社区医师, 2014, 30(19):115-116.
- [40] 鲁玉婷, 宋涛, 赵琴, 等. 三维能量多普勒血管成像及其定量参数在甲状腺结节诊断中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(9):769-771.
- [41] 马振, 刘雪玲, 雷蓓, 等. 三维能量多普勒超声对良恶性甲状腺肿瘤的鉴别诊断[J]. 西部医学, 2015, 27(4):574-576.

收稿日期:2018-08-10 修回日期:2018-09-25 编辑:李瑾