

http: www. journals. zju. edu. cn/med

发作性运动诱发性运动障碍患者 运动功能的fMRI研究

祝一虹¹, 罗本燕², 阮凌翔², 王美豪³, 李建策³, 翁旭初^{1,4}, 陈宜张¹

(1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310009;
3. 温州医学院附属第一医院放射科, 浙江 温州 325000; 4. 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

[摘要] 目的: 比较发作性运动诱发性运动障碍(PKD)患者与正常被试者在运动准备和执行过程中大脑激活差异, 尤其是皮层下结构。方法: 利用事件相关功能磁共振成像(fMRI)技术, 结合运动准备和执行任务刺激, 使用AFNI软件的反卷积程序生成激活图。结果: PKD患者在运动准备阶段脑区激活较正常人少, 其中基底节无激活。执行阶段, 除双侧初级运动皮层, 其余脑区激活也较正常人少, 但不如准备阶段明显。结论: PKD患者在发作间歇期无论准备或执行运动任务, 大脑运动环路均表现异常功能状态。此类运动障碍的发生可能是抑制功能的减弱引起的。

[关键词] 磁共振成像/方法; 运动障碍/并发症; 运动准备; 运动执行; 发作性运动诱发性运动障碍; 功能磁共振成像

[中图分类号] R 338.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2006)02-0189-05

Study of paroxysmal kinesigenic dyskinesia with fMRI

ZHU Yi-hong, LUO Ben-yan, RUAN Ling-xiang, et al (College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] Objective: To detect the differences in subcortical structures between patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) and normal subjects during movement preparation and execution. **Methods:** The PKD patients performed a movement task, in which a CUE signal (preparation) indicated the movement sequence prior to the appearance of an imperative GO signal (execution). Event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) and 3dDeconvolve program of AFNI were used to estimate the hemodynamic response function and to generate activation maps. **Results:** During movement preparation, the activated brain areas in PKD patients were less than those of normal subject, and there was no activation in basal ganglia in PKD patients. During execution, the activation was also less in PKD patients except in bilateral M1. **Conclusion:** During intermission, abnormalities of the brain still exist in PKD patients when during preparing or performing movement. The movement circuit in the brain displays an unusual state. The attack may be caused by reducing of inhibition in brain areas.

收稿日期: 2005-02-23 修回日期: 2005-04-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(30250004, 30128005, and 30170325); 国家基础研究发展规划(973)项目(G1999054000); 浙江省卫生厅科研基金项目(2002B019)。

作者简介: 祝一虹(1973-), 女, 博士, 讲师, 主要研究方向为医学心理学和神经心理学; E-mail: rhzhu@hznc.com



[**Key words**] Magnetic resonance imaging/methods; Movement disorders/comp; Motor preparation; Motor execution; Paroxysmal kinesigenic dyskinesia; MRI

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2006, 35(2): 189- 193]

发作性运动诱发性运动障碍(PKD)是以突然运动触发异常不随意运动为特征的一种疾病,这种发作所表现的异常运动是突然的、短暂的、不可预知的,发作时无意识障碍,发作中、发作后不伴有脑电图异常^[1-2]。目前该病的病理生理学机制和诱发此发作的机制仍不清楚。由于其发作时的特点与癫痫非常相似及抗癫痫药物对其有治疗作用,有时也被考虑为癫痫的一种形式^[3]。也有作者称其为皮层下癫痫^[4],因为基底节通常被认为是疾病的起源部位^[5-6]。病理学研究发现一例PKD患者黑质呈轻微的不对称性^[7]。SPECT研究表明,在患者发作时,丘脑有不正常的高激活,这也许可以部分地解释该病的病因^[8]。丘脑是皮层下运动回路的一个必不可少的组成部分,与辅助运动区和运动前皮层有纤维联系,而他们在运动过程中较多参与运动的准备,并且与运动皮层有着密切的往返联系。由此可见,丘脑及其他皮层下神经结构是通过大脑皮层中与运动控制有关的区域间接实现其运动功能的。

我们以往的MRI研究表明,正常人在进行运动准备和运动执行过程中,均表现出相应的皮层下神经结构的激活^[9]。PKD患者在发作时可表现丘脑及基底神经节的异常激活^[8,10],在间歇状态下,患者执行普通运动任务是否也表现大脑各运动区尤其是皮层下脑区激活的异常尚不清楚。目前,我们仍无法利用MRI技术在诱发状态下记录患者的大脑活动,但我们完全可以研究发作间歇期PKD患者运动时脑区活动是否有异常。基于以上所述,本研究拟采用较为敏感的事件相关功能核磁共振研究技术,结合延时序列运动任务,分离运动的准备和执行,比较PKD患者和正常人在运动任务中激活的差异,以探讨PKD发生机制。由于PKD在临床上非常罕见,因此本研究仅选取了一例患者。

1 材料和方法

1.1 对象 PKD患者1例,男性,年龄21岁,

大学在读。1名健康志愿者作为对照,男性,19岁,大学在校学生。均为中文版标准问卷确定的右利手^[11],无精神神经病史,无色盲或色弱等。

1.2 任务执行 被试者舒适地躺在磁共振床体上,双手置于身体两侧,双眼注视屏幕上长方形。要求被试者在扫描过程中头不能动,在EPI扫描中,被试者不能转动眼球。利用美国亚利桑那大学Forster和Forster编写的DMDX软件编写刺激程序,刺激呈现时间精确到1ms。EPI扫描开始时,屏幕上首先呈现四个灰色的长方形,从左到右分别代表食指、中指、示指、小拇指。在每个准备序列,四个长方形依次变红,顺序随机,请被试者记住该顺序,但不能动手指。一定时间间隔后,为执行序列,四个长方形同时变绿,被试者以最快的速度按刚才记住的顺序作手指叩击运动。再间隔一定时间后,出现下一个准备序列。每个序列间隔时间不同,以防止被试者出现期待效应,范围在6s~18s之间。一次任务持续6min40s,然后再重复一次。

1.3 MRI设备和扫描方式 采用美国GE公司生产的Signa 1.5T全身超导型核磁共振成像系统,装备标准头线圈,EPI软硬件设备,软件版本Release 8.3。

二维结构像扫描: 采用自旋回波(Spin Echo, SE)序列,水平位, T1加权像,具体参数为TR/TE=380/9ms,层厚=5mm,间隔=1mm, FOV=240×240mm²,矩阵=256×192,层数=22,帧数=1帧/层。

功能像扫描: 采用梯度回波快速回波平面(Gradient-echo, Echo planner imaging, GRE-EPD)序列,水平位, T2加权像,具体参数为TR/TE=2000/50ms, Flip Angle=90°;层厚=5mm,间隔=1mm, FOV=240×240mm²,矩阵=64×64,层数=22,帧数=196帧/层,扫描时间=6min48s(前面自动略去四幅图像)。

三维结构像扫描: PKD患者使用SPGR序列,矢状位, T1加权, TR/TE=30/6ms, Flip

Angle= 35°,层厚= 1.3 mm,层数= 114,FOV = 240 × 240 mm²,矩阵= 256 × 256。正常被试者因机器故障,使用FSE序列,其余参数相同。

扫描时,先扫SE序列,以便功能像对齐。再扫ER I序列,前4幅图像机器自动略去,扫描范围包括整个皮层。最后扫三维结构像,用以定位及空间标准化。

1.4 数据分析 使用AFNI软件重建图像。矫正功能像的头动,然后与相应的结构像对齐,参照Talairach和Tournoux定义的标准坐标进行空间标准化^[12],最后将图像以3 mm的厚度重切,并进行Gaussian平滑(半高宽= 5 mm)。

利用反卷积和多元回归得出每个个体的激活图。计算每个像素点的血流反应,F值大于等于5.000($P < 9 \times 10^{-5}$)的像素点被定义为激活点。将包含激活信息的功能像覆盖在解剖图上生成激活图,用伪彩色标注激活强度。

为进一步明确患者和正常人各区域激活体积的差异,在Talairach和Tournoux标准坐标

下划定各运动脑区为感兴趣区,分别计算激活体积,以激活体素个数表示激活体积(27 mm³/每个体素)。

2 结果

图1显示PKD患者与正常被试者大脑激活情况比较。PKD患者和正常被试者在运动准备和执行阶段,双侧初级运动皮层(M1)、辅助运动区(SMA)、运动前区(PMC)、后顶叶皮层(PPC)均有激活。PKD患者双侧基底神经节(BG)在运动准备时未见激活,运动执行阶段激活;正常被试准备和执行都激活。从激活图上看,患者在运动准备阶段总的激活体积较正常人少,而在运动执行阶段与正常人相似(见图1)。患者和正常人各运动区激活体积见表1。从表上可知准备阶段,患者各脑区激活都不如正常被试多。执行阶段,患者双侧M1激活较正常人多;双侧SMA、PMC、PPC、BG较正常人激活少。

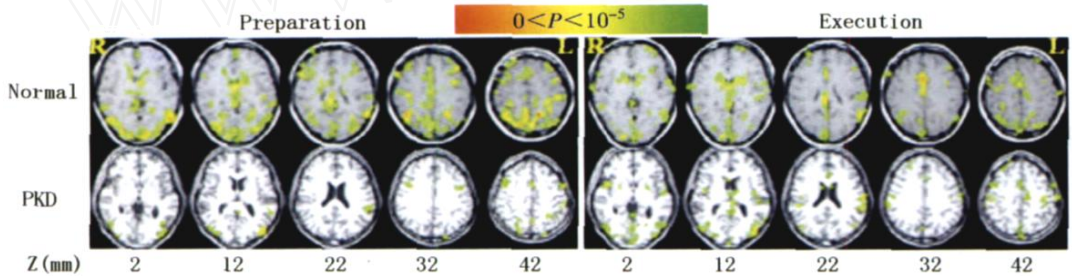


图1 PKD患者与正常被试者在运动准备和执行时大脑激活图

Fig 1 Activation map of PKD patient and normal control during motor preparation and execution

Z is the distance (mm) from the slice shown to the zero panel in the standard coordinates defined by Talairach and Tournoux atlas. Extension of activation is coded by pseudo-color.

表1 运动准备和执行阶段PKD患者和正常人各运动脑区激活体积(以体素个数表示)

Table 1 Activation volume of PKD patient and normal control during motor preparation and execution in motor areas (shown as the number of voxels)

	Bilateral M1	Bilateral SMA	Bilateral PMC	Bilateral PPC	Left BG	Right BG
Preparation (PKD)	77	61	98	410	0	0
Preparation (Normal)	139	267	220	990	93	51
Execution (PKD)	423	202	120	398	27	17
Execution (Normal)	284	265	159	506	133	79

3 讨论

本研究结果表明,正常被试者在运动准备和执行阶段激活了双侧M1、SMA、PMC、PPC、BG等区域,与我们先前的研究结果一致^[13]。PKD患者与正常人相比,在运动准备阶段激活减少明显,尤其是双侧基底神经节未见激活,而执行阶段除双侧M1激活较多,其余脑区也较正常人激活少,但差异不如准备阶段明显。

从病理学研究结果看,很多有症状的PKD患者有脑结构的损伤,如额叶病理性改变^[14-15],基底节钙化^[16],豆状核梗死^[5,17]等。对这些患者脑功能的研究也发现与正常人不同。一系列的电生理研究表明,PKD患者的短时皮层内抑制降低,经胼胝体早期抑制减少,第一时相脊髓交互抑制减少^[18]。其它一些研究发现这类患者基底节功能与正常人不同。磁共振波谱研究发现患者基底节功能异常,而丘脑和辅助运动区未见异常^[19]。继发性PKD患者的基底节环路代谢有异常^[20]。本研究发现,虽然患者的大脑未见病理性改变,但与正常人比较,在发作间歇期执行运动任务时其脑区激活减少,功能较正常人差。Hayashi等报道了3个PKD患者在发作后的局部大脑血流量(rCBF)的变化,其中两名患者为单侧发作,在对侧基底节有非常明显的rCBF增加^[10]。Kluge等研究了患者发作时和发作间歇的血流灌注,发现在发作时,额叶为低灌注,基底节也表现灌注减少,而小脑呈现高灌注,并且,在皮层的低灌注区,有一部分恰好接受来自背内侧丘脑核的投射,这也间接地反映了丘脑的激活应是降低的^[21]。这些结果表明,基底节的功能降低与PKD的发生密切相关^[10,21-22]。

那么PKD患者脑区功能的变化究竟更多地体现在运动的哪个阶段呢?本研究发现,运动的准备阶段,PKD患者的激活与正常人差异较大,而执行阶段差异并不很明显。准备阶段包含更多的认知操作过程,执行过程则主要是对肌肉关节运动的控制过程。因此,我们可以推测,在发作的间歇期,PKD患者运动功能的异常主要体现在运动的组织计划能力差,而对肌肉关节的控制相对正常。

基底节功能异常在PKD发作中被认为是关键的原因^[5-6]。本研究发现运动准备和执行阶段基底节激活都是减少的,准备阶段甚至没有激活,说明患者的基底节活动不明显,功能较正常人差,支持以往的研究结果^[8,10]。这种功能的减弱可能较多表现在抑制作用的减弱。文献报道此类患者大脑部分区域的抑制功能是减弱的^[18]。舞蹈症和投掷症是由于下丘脑核受损后,引起苍白球活动减低的结果,也就是丘脑对前运动皮层控制减弱的结果^[23]。对于PKD患者,如果皮层下运动回路抑制不充分,那么丘脑就会激活皮层运动区引起发作。有研究观察到PKD发作时丘脑等的血流增加或异常激活^[8],可能就是抑制能力的减少,从而诱发发作。在本研究中,我们利用MRI技术,发现患者在发作间歇期,准备和执行较为复杂的手指运动时,皮层和皮层下神经结构的激活均表现出与正常人的差异,说明患者在未发作的情况下,这些运动回路也处于异常状态。

虽然PKD的病因并不清楚,但是可以肯定的是患者的运动区功能较正常人差。遗憾的是由于PKD很难诱发,本研究未能获得发作期的数据。并且由于此类疾病非常罕见,被试者只有1名。PKD发作持续时间短暂,发作间歇期正常,发作时和发作后脑电图均表现正常,常规的神经影像检查也正常,这在很大程度上限制了人们对它更深入的研究。对多名PKD患者进行研究,在统计学上得出比较肯定的结果将是我们进一步研究的课题。

References

- [1] DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification [J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(4): 571- 579
- [2] LANCE JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes [J]. *Ann Neurol*, 1977, 2(4): 285- 293
- [3] GARELLO L, OTTONELLO GA, REGESTA G, et al. Familial paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. Report of a pharmacological trial in 2 cases [J]. *Eur Neurol*, 1983, 22(3): 217 - 221

- [4] SPILLER W G. Subcortical epilepsy [J]. **Brain**, 1927, 50: 171- 187.
- [5] DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J. Paroxysmal dyskinesia: clinical features and classification [J]. **Ann Neurol**, 1995, 38(4): 571- 579.
- [6] LOONG S C, ONG Y Y. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis Report of a case relieved by L-dopa [J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 1973, 36(6): 921- 924.
- [7] STEVENS H. Paroxysmal choreo-athetosis A form of epilepsy [J]. **Arch Neurol**, 1966, 14(4): 415- 420.
- [8] SHIRANE S, KOGURE D, MATSUDA H, et al. Increased ictal perfusion of the thalamus in paroxysmal kinesigenic dyskinesia [J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2001, 71(3): 408- 410.
- [9] CUI S Z, LI E Z, ZANG Y F, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements [J]. **Neuroreport**, 2000, 11(17): 17- 27.
- [10] HAYASHI R, HANYU N, YAHIKOZAWA H, et al. Ictal muscle discharge pattern and SPECT in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis [J]. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, 1997, 37(2): 89- 94.
- [11] LI Xian-tian (李心天). The distribution of left and right handedness in Chinese people [J]. **Acta Psychologica Sinica (心理学报)**, 1983, 15(3): 268- 275. (in Chinese)
- [12] TALARACH J, TOURNOUX P. A Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain [M]. **Thieme Stuttgart**, 1998.
- [13] ZHU Yi-hong, DI Hai-bo, WANG Mei-hao (祝一虹, 狄海波, 王美豪, 等), et al. Lateralized distribution of motor areas involved in voluntary movement [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences (浙江大学学报: 医学版)**, 2005, 34(6): 518- 522. (in Chinese)
- [14] RICHARDSON J C, HOWES J L, CELINSKI M J, et al. Kinesigenic choreoathetosis due to brain injury [J]. **Can J Neurol Sci**, 1987, 14(4): 626- 628.
- [15] GILROY J. Abnormal computed tomograms in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis [J]. **Arch Neurol**, 1982, 39(12): 779- 780.
- [16] TABAEE-ZADEH M J, FRAME B, KAPPHAHN K. Kinesigenic choreoathetosis and idiopathic hypoparathyroidism [J]. **N Engl J Med**, 1972, 286(14): 762- 763.
- [17] MERCHUT M P, BRUMLIK J. Painful tonic spasms caused by putaminal infarction [J]. **Stroke**, 1986, 17(6): 1319- 1321.
- [18] MURPHY, HUANG Y Z, GLIDF, et al. Abnormal cortical and spinal inhibition in paroxysmal kinesigenic dyskinesia [J]. **Brain**, 2005, 128(Pt 2): 291- 299.
- [19] KIMMO, M J H, CHOICG, et al. Proton MR spectroscopic findings in paroxysmal kinesigenic dyskinesia [J]. **Mov Disord**, 1998, 13(3): 570- 575.
- [20] PURIV, CHAUDHRY N. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia manifestation of hyperthyroidism [J]. **Neurol India**, 2004, 52(1): 102- 103.
- [21] KITAGAWA N, HAYASHIM, AKIGUCHI I, et al. Ictal ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in a case of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis [J]. **Rinsho Shinkeigaku**, 1998, 38(8): 767- 770.
- [22] KLUGE A, KETNER B, ZSCHENDERLEIN R, et al. Changes in perfusion pattern using ECD-SPECT indicate frontal lobe and cerebellar involvement in exercise-induced paroxysmal dystonia [J]. **Mov Disord**, 1998, 13(1): 125- 134.
- [23] CROSSMAN A R, SAMBROOK M A, JACKSON A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia [J]. **Brain**, 1984, 107(Pt 2): 579- 596.

[责任编辑 张荣连]