

原发性失眠患者大脑结构磁共振成像研究

谢东东,程永欣,田时雨,崔永婷,王宪福,刘畅,薛婷,喻大华
内蒙古科技大学信息工程学院, 内蒙古 包头 014010

【摘要】对原发性失眠患者大脑灰质结构异常的脑区进行综述,主要包括海马、丘脑、前额叶和扣带回。从目前的研究成果来看还没有一个关于原发性失眠神经病理学的一致报道,然而这些分歧可能会激发一个更加结构化和系统化的失眠症神经影像学研究方法,为进一步探索原发性失眠的病理生理机制提供一些新的视角。

【关键词】原发性失眠;结构磁共振成像;综述

【中图分类号】R445.2;R814

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)11-1380-04

Structural magnetic resonance imaging of primary insomnia patients' brain regions

XIE Dongdong, CHENG Yongxin, TIAN Shiyu, CUI Yongting, WANG Xianfu, LIU Chang, XUE Ting, YU Dahua
School of Information Engineering, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Abstract: This article reviews the grey matter abnormalities in primary insomnia patients' brain regions, which mainly cover hippocampus, thalamus, prefrontal lobe and cingulate gyrus. According to the previous research results, there are still divergences on neuropathology of primary insomnia, which, however, may motivate a more structured and systematic approach to the neuroimaging of insomnia, thus providing some new perspectives for further exploration to the pathophysiological mechanism of primary insomnia.

Keywords: primary insomnia; structural magnetic resonance imaging; review

前言

原发性失眠具有早期易醒、睡眠质量下降、睡眠启动和维持困难等特点,伴有明显的白天功能损害且常伴有兴奋状态等特点^[1]。原发性失眠是心血管疾病发病和死亡的危险因素之一,这种发作可能与兴奋过度、昼夜节律紊乱和内分泌失调有关^[2]。过度觉醒理论是解释原发性失眠神经机制中使用最普遍的理论^[3]。基于该理论,结构核磁共振研究结果显示原发性失眠患者的神经解剖改变主要发生在海马、丘脑、前额叶以及扣带回。本文对原发性失眠患者的灰质结构异常脑区进行了梳理,从形态学的角度,为失眠的临床诊断提供参考价值。

1 海马体积差异

原发性失眠患者存在认知障碍^[4-5],并且在最近的神经心理学研究中发现,与正常对照组相比,原发性失眠患者表现出记忆缺陷^[6]。海马是边缘系统的一部分,与记忆储存等认知功能的调节有关。在睡眠剥夺的大鼠实验中发现海马神经元发生抑制的证据^[7-8]。这些发现意味着原发性失眠患者海马也可能发生结构上的变化。

有很多失眠的研究都关注海马的结构差异,但得出的结果却不尽相同。Riemann等^[9]是第一批采用结构神经影像学来研究睡眠正常组和原发性失眠患者之间神经解剖差异的研究者,发现与对照组相比,原发性失眠患者的海马灰质体积显著减少。然而,在进行校正后,这一发现并不显著。但是其他的一些研究都没能复制Riemann的结果。Winkelman等^[10]使用3.0特斯拉的核磁共振扫描了20名原发性失眠患者和15名健康志愿者海马区域,却没有发现两组脑区存在海马体积差异。然而,从先前的研究(失眠患者41人,对照组35人)选择出的两个独立样本发现在原发性失眠组双侧海马体积的减少与增加

【收稿日期】2020-05-15

【基金项目】国家自然科学基金(81571753, 81571751, 81871430, 81871426, 61771266);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划(NJYT-17-B11)

【作者简介】谢东东,硕士研究生,研究方向:医学图像处理, E-mail: 1554687114@qq.com

【通信作者】薛婷,博士,讲师,研究方向:医学图像处理, E-mail: xuet-ing41@imust.edu.cn

的认知评估量表分数存在相关。Noh等^[11]最近使用1.5特斯拉的核磁共振对40个被试进行扫描,与Winkelman等^[10]所发现的结果类似,除此之外,还发现原发性失眠患者的海马体积与失眠持续时间和多导睡眠图定义的觉醒指数呈负相关。在该研究中参与者还完成了一系列神经心理学测试,发现与对照组相比,原发性失眠患者在注意力、工作记忆、言语和视觉记忆测试的表现较差,推测海马体积降低可能与认知能力下降有关。Spiegelhalder等^[12]的研究也显示出各组之间海马体积的差异没有统计学意义。但是自我诊断的失眠症严重程度与左右海马灰质体积有负相关的趋势。最近的一项研究还观察到原发性失眠患者的两个海马灰质体积均高于对照组,然而这一发现在多重次比较校正后没有存活下来^[10]。

对海马结构的变化研究结果的不一致可能与样本数、研究方法以及对海马体积定义的不同有关。Riemann等^[9]和Noh等^[11]采用的是手工形态学分析方法,Winkelman等^[10]和Spiegelhalder等^[12]则采用基于表面的形态学分析方法。Riemann等^[9]计算海马体积时包括海马、海马神经纤维、海马伞和海马—杏仁核过渡区。而Noh等^[11]排除了海马伞和海马—杏仁核过渡区,Winkelman等^[10,14]只留下海马这一个区域。这种方法上的不一致可能在一定程度上导致了原发性失眠患者中海马体积变化程度的不一致。

2 丘脑体积差异

丘脑位于间脑的背侧,是上行网状激活系统的一个非常重要的部分。先前的研究已经证明丘脑神经元与睡眠纺锤波的产生以及睡眠和觉醒的调节有关^[15-16]。此外,丘脑在大脑皮层处于睡眠状态时会选择投射到大脑皮层的信息,以保护睡眠免受外界干扰^[17]。丘脑损伤患者有严重的失眠和孤立的纺锤波抑制^[18-20]。综上所述,这些发现表明丘脑在各种睡眠相关的生理现象中起着至关重要的作用,丘脑功能障碍可能与失眠的神经生物学机制有关。

Liu等^[21]对健康的大学生进行睡眠剥夺试验,正常状况下扫一次核磁,在72h睡眠剥夺后再扫一次核磁,为了验证睡眠剥夺降低丘脑灰质体积的假设,记录了11名健康男性青年在长时间睡眠剥夺前后的结构磁共振扫描结果。然后利用基于体素的形态计量学(Voxel-Based Morphometry, VBM)分析方法研究了睡眠剥夺后脑区灰质总量的变化,发现双侧丘脑灰质体积显著减少。Koo等^[22]对27名原发性失眠患者进行临床访谈以及睡眠和情绪问卷调查,使用

freesurfer软件包处理每个受试者的T₁结构图像,以获得皮质下结构的解剖组图。根据Shapira等^[23]提出的基于曲面的形状分析方法测量局部形状分析皮质下结构的表面萎缩,同样发现失眠患者丘脑呈现萎缩状态,且丘脑灰质体积的减少与神经心理学领域的认知功能下降有关。Li等^[24]研究结果与前人类似,使用freesurfer对76个被试的大脑进行表面形态测量,发现与对照组相比,原发性失眠症患者丘脑体积显著降低,然而没有发现双侧丘脑体积与临床变量有显著性相关。

越来越多的证据表明丘脑在唤醒功能中的作用是不可或缺的^[25]。睡眠的发生和维持是通过丘脑的抑制和激活的微妙平衡来调节^[26-27],双侧丘脑体积的减少为丘脑在原发性失眠中的作用提供了形态学证据。

3 前额叶体积差异

众所周知,前额叶区域参与高阶认知功能,包括决策和执行能力^[28-30]。决策对睡眠剥夺非常敏感^[31]。一项研究要求原发性失眠患者对警惕性任务做出决定,发现失眠症患者比正常对照组表现得更慢^[32]。此外,额叶中回与情绪调节相关并可能是帕金森病的抑郁症状发展的一个重要因素^[33-34]。因此,失眠状态可能与额中皮质灰质体积异常有关,从而引起认知和情绪功能障碍。

在一项病例对照研究中,使用优化的基于体素的形态计量学方法对24名无药物治疗的慢性原发性失眠症患者区域脑容量进行了比较,发现失眠症患者左侧眶额皮质灰质体积小于对照组^[35]。此外,还研究了失眠严重程度与脑区灰质体积的相关性,显示有负相关趋势但没有显著性相关。该研究首次应用VBM来定量评估原发性失眠症患者和对照组之间的大脑结构差异。之后Stoffers等^[36]报道了基于李代数微分同胚配准算法(Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra, DARTEL)下的失眠症患者左下眼眶前额容积减少。结果显示,在左侧眶额叶下部与脑岛交界的区域,灰质密度较低的受试者清晨醒来次数较多,但在开始和维持睡眠方面并不困难。这是第一个研究大脑结构与特定睡眠特征的相关性研究,这些特征可以转化为失眠患者的主诉。Joo等^[37]采用统一的分割模型和VBM分析的DARTEL方法,探讨了27名原发性失眠患者脑内灰质体积的变化。所有的VBM预处理和统计分析都是使用spm8软件以及vbm8工具箱进行的。研究发现与对照组相比,原发性失眠患者

在双侧背外侧前额叶(右侧额上回,左侧额中回,双侧额下回)灰质密度降低,左侧额中回灰质体积减少。且左侧额中回灰质密度与失眠严重程度量表、认知评估量表分数呈负相关。可能提示脑区前额叶灰质缺陷在一定程度能与原发性失眠患者的临床症状和认知功能障碍建立联系。Li等^[13]复制了前人的结果,研究采用DARTEL-VBM方法,使用更大的样本,共113个被试,发现灰质体积减少的簇主要位于双侧背外侧前额叶皮质,包括左额中回、左额下回,右侧额中回。然而Spiegelhalder等^[38]却得出了不同的结论,使用自动分割和模式识别方法并辅以灰质和白质体积的体素分析以分析磁共振图像,在研究的任何脑形态计量学变量中,没有观察到组间的显著差异。

4 扣带回体积差异

扣带皮层属于大脑情绪回路的一部分^[39],与行为、认知和情绪的调节有关,是一个混合型多功能脑区。扣带回的损害可引起一系列症状,包括注意缺陷障碍、植物性神经功能紊乱和情感淡漠^[40]。Nofzinger等^[41]和Perlis等^[42]确定扣带回是失眠神经生物学的一个重要区域。在相关的PET研究中,发现原发性失眠症患者从清醒到睡眠期间扣带回激活降低幅度小于对照组,与对照组相比,原发性失眠患者该区域 γ -氨基丁(γ -Aminobutyric Acid, GABA)的观察减少证实了这一发现^[43]。

Winkelman等^[14]回顾性分析两项独立研究收集的具有可比设计和样本特征的MRI数据^[14, 43],设定双侧扣带回为主要感兴趣区域。形态计量学分析显示,与健康对照组相比,两个独立的原发性失眠样本的双侧扣带回体积增大,此外,双侧前扣带回中体积的增加与睡眠开始潜伏期和认知评估量表分数呈正相关。也就是说,这个区域的体积越大,睡眠质量越差^[14]。扣带回被认为与认知和情绪处理有关^[44],双侧扣带回体积的改变与抑郁症有关^[45]。观察到右侧扣带回体积的增加和神经传递的改变可能与原发性失眠的情绪失调有关^[46]。最近的一项研究却得出了相反的结论,发现了原发性失眠患者扣带回灰质体积的减少^[47]。Li等^[13]使用DARTEL-VBM的方法证实了Li等^[47]的结论,原发性失眠患者双侧扣带回皮质的灰质体积减少,且与焦虑与抑郁自评量表分数呈负相关,表明了扣带回在情绪中起着重要作用。也就是说,扣带回中较小的灰质体积可能会导致较高程度焦虑和抑郁。因此,研究结果表明,扣带回皮质紊乱可能与睡眠有关,与抑郁和焦虑有关的负性

情绪有关,扣带回容量的减少可能是失眠引起负性情绪的一个重要原因。

5 小结与展望

近年来,国内外学者对原发性失眠患者大脑结构进行了较多研究,但笔者还没有收集到一个关于原发性失眠神经病理学的一致报道。结构研究结果要么相互矛盾要么需要复制。然而神经影像学发现的不一致性并没有让学者们对进一步的研究望而生畏。相反,数据上的分歧可能会激发一个更加结构化和系统化的失眠症神经影像学研究计划,使用平衡的样本、一致的诊断标准和方法论,充分的主观和客观睡眠测量,更大的样本量等。此外,新的成像方法可能会对原发性失眠症患者的大脑结构改变问题有所启发。

【参考文献】

- [1] BONNET M H, ARAND D L. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.
- [2] ROTH T, ROEHRS T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences[J]. *Clin Cornerstone*, 2003, 5(3): 5-15.
- [3] RIEMANN D, SPIEGELHALDER K, FEIGE B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 19-31.
- [4] FULDA S, SCHULZ H. Cognitive dysfunction in sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2001, 5(6): 423-445.
- [5] BACKHAUS J, JUNGHANS K, BORN J, et al. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(12): 1324-1330.
- [6] BOUTIN A, PINSARD B, BORÉ A, et al. Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation[J]. *NeuroImage*, 2018, 169: 419-430.
- [7] GUZMAN-MARIN R, SUNTSOVA N, METHIPPARA M, et al. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(8): 2111-2116.
- [8] HAIRSTON I S, LITTLE M T, SCANLON M D, et al. Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(6): 4224-4233.
- [9] RIEMANN D, VODERHOLZER U, SPIEGELHALDER K, et al. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study[J]. *Sleep*, 2007, 30(8): 955-958.
- [10] WINKELMAN J W, BENSON K L, BUXTON O M, et al. Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls: an MRI volumetric study at 3 tesla[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(6): 576-582.
- [11] NOH H J, JOO E Y, KIM S T, et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia[J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2): 130-138.
- [12] SPIEGELHALDER K, REGEN W, BAGLIONI C, et al. Insomnia does not appear to be associated with substantial structural brain changes[J]. *Sleep*, 2013, 36(5): 731-737.
- [13] LI M, YAN J H, LI S M, et al. Altered gray matter volume in primary

- insomnia patients: a DARTEL-VBM study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(6): 1759-1767.
- [14] WINKELMAN J W, PLANTE D T, SCHOERNING L, et al. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia [J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 991-998.
- [15] STERIADE M, DESCHENES M, DOMICH L, et al. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami[J]. *J Neurophysiol*, 1985, 54(6): 1473-1497.
- [16] SAPER C B, SCAMMELL T E, LU J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms[J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- [17] DEL FELICE A, FORMAGGIO E, STORTI S F, et al. The gating role of the thalamus to protect sleep: an f-MRI report[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(4): 447-449.
- [18] BRICOLO A. Insomnia after bilateral stereotactic thalamotomy in man [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1967, 30(2): 154-158.
- [19] SCHOTT B, MICHEL D, MOURET J, et al. Monoamines and the regulation of wakefulness. II. Lesional syndromes of the central nervous system[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1972, 127(1): 157-171.
- [20] LUGARESI E, MEDORI R, MONTAGNA P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(5): 997-1003.
- [21] LIU C L, KONG X Z, LIU X Y, et al. Long-term total sleep deprivation reduces thalamic gray matter volume in healthy men[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(5): 320-323.
- [22] KOO D L, SHIN J H, LIM J S, et al. Changes in subcortical shape and cognitive function in patients with chronic insomnia[J]. *Sleep Med*, 2017, 35: 23-26.
- [23] SHAPIRA L, SHAMIR A, COHEN-OR D. Consistent mesh partitioning and skeletonisation using the shape diameter function [J]. *Visual Comput*, 2008, 24: 249.
- [24] LI M, WANG R N, ZHAO M, et al. Abnormalities of thalamus volume and resting state functional connectivity in primary insomnia patients [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 13(5): 1193-1201.
- [25] COENEN V A, PANKSEPP J, HURWITZ T A, et al. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(2): 223-236.
- [26] ALTENA E, MICOULAUD-FRANCHI J A, GEOFFROY P A, et al. The bidirectional relation between emotional reactivity and sleep: from disruption to recovery [J]. *Behav Neurosci*, 2016, 130(3): 336-350.
- [27] PACE-SCHOTT E F, HOBSON J A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(8): 591-605.
- [28] GLÄSCHER J, ADOLPHS R, DAMASIO H, et al. Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(36): 14681-14686.
- [29] MC NAMEE D, RANGEL A, O'DOHERTY J P. Category-dependent and category-independent goal-value codes in human ventromedial prefrontal cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(4): 479-485.
- [30] SQUIRE R F, NOUDOOST B, SCHAFFER R J, et al. Prefrontal contributions to visual selective attention[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2013, 36: 451-466.
- [31] VENKATRAMAN V, CHUAH Y M, HUETTEL S A, et al. Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions[J]. *Sleep*, 2007, 30(5): 603-609.
- [32] ALTENA E, VAN DER WERF Y D, STRIJERS R L, et al. Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy[J]. *J Sleep Res* 2008, 17(3): 335-343.
- [33] PHILLIPS M L, DREVETS W C, RAUCH S L, et al. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(5): 504-514.
- [34] CARDOSO E F, MAIA F M, FREGNI F, et al. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(2): 467-472.
- [35] ALTENA E, VRENKEN H, VAN DER WERF Y D, et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): 182-185.
- [36] STOFFERS D, MOENS S, BENJAMINS J, et al. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints?[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 105.
- [37] JOO E Y, NOH H J, KIM J S, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 999-1007.
- [38] SPIEGELHALDER K, REGEN W, BAGLIONI C, et al. Insomnia does not appear to be associated with substantial structural brain changes[J]. *Sleep*, 2013, 36(6):731-737.
- [39] DAVIDSON R J, ABERCROMBIE H, NITSCHKE J B, et al. Regional brain function, emotion and disorders of emotion [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9(2): 228-234.
- [40] THOMAS M, SING H, BELENKY G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity [J]. *J Sleep Res*, 2010, 9(4): 335-352.
- [41] NOFZINGER E A, BUYSSE D J, GERMAIN A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2126-2128.
- [42] PERLIS M L, SMITH M T, ANDREWS P J, et al. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls[J]. *Sleep*, 2001, 24(1): 110-117.
- [43] PLANTE D T, JENSEN J E, WINKELMAN J W. The role of GABA in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2012, 35(6): 741.
- [44] BUSH G, LUU P, POSNER M I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex[J]. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4(6): 215-222.
- [45] KOOLSCHIJN P C, VAN HAREN N E, LENSVELT-MULDERS G, et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11): 3719-3935.
- [46] BAGLIONI C, SPIEGELHALDER K, LOMBARDO C, et al. Sleep and emotions: a focus on insomnia[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(4): 227-238.
- [47] LI G, ZHANG X Q, ZHANG J W, et al. Magnetic resonance study on the brain structure and resting-state brain functional connectivity in primary insomnia patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34): e11944.

(编辑:薛泽玲)