

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.04.0439

• 综述 •

持续性姿势感知性眩晕的功能磁共振成像研究进展

陈超, 范存秀, 毕晓莹*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

[摘要] 持续性姿势感知性眩晕(PPPD)是临床上最常见的头晕类型之一,具有与焦虑、抑郁等情绪障碍密切相关和视觉依赖2个临床特点,但发病机制尚不明确,缺乏客观检查手段,极易误诊。近年来神经影像学技术的发展为进一步探究PPPD的病理生理机制提供了重要手段。本文通过分析近年PPPD患者静息态、任务态及结构功能磁共振成像的研究进展,发现PPPD的2个临床特点可能与相关脑区结构或功能变化有关,这为PPPD的诊疗提供了新的思路。

[关键词] 精神性头晕;持续性姿势感知性眩晕;慢性主观性头晕;神经影像学;功能磁共振成像

[中图分类号] R 441.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)04-0439-05

Functional magnetic resonance imaging in persistent postural-perceptual dizziness: an advance

CHEN Chao, FAN Cun-xiu, BI Xiao-ying*

Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is one of the most common types of dizziness in the clinic. It has two characteristics: close relation with emotional disorders (anxiety and depression) and visual dependence, but its pathogenesis is still not clear. Due to lack of objective examination methods, it is easy to be misdiagnosed. In recent years, the development of neuroimaging helps us to further explore the pathophysiological mechanism of PPPD. This paper reviews the progress in neuroimaging studies on resting-state functional magnetic resonance imaging, task-state functional magnetic resonance imaging, and structural functional magnetic resonance imaging in patients with PPPD. It is found that the two characteristics of PPPD may be related to the changes in structure or function of related brain areas, which provides new insights for the diagnosis and treatment of PPPD.

[Key words] psychogenic dizziness; persistent postural-perceptual dizziness; chronic subjective dizziness; neuroimaging; functional magnetic resonance imaging

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(4): 439-443]

在临床工作中,头晕是神经科门诊或急诊就诊的主要原因之一,其中持续性姿势感知性眩晕(persistent postural-perceptual dizziness, PPPD)占头晕的15%~50%;PPPD常继发于神经-耳科疾病、精神病或其他引起眩晕、不稳或头晕急性发作的疾病^[1-3]。然而,这些事件只是诱发而不是直接引起PPPD,PPPD发病的病理生理学机制尚不明确。PPPD患者多伴焦虑、抑郁等负面情绪,其不可预测的发作和严重植物神经紊乱加重了焦虑、抑郁,给患者造成巨大的生理和心理负担,甚

至使有些患者丧失行为能力^[4-6]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检查可以发现不同脑区的结构或功能改变,因此可利用fMRI揭示PPPD的病理生理学机制,以便对其进行早期诊断并提供可行的治疗方案。现从神经影像学的静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)、任务态功能磁共振成像(task-state functional magnetic resonance imaging, ts-fMRI)及结构fMRI 3个方面对PPPD的研究进展进行综述。

[收稿日期] 2019-09-03 **[接受日期]** 2019-12-18

[基金项目] 上海市卫生系统优秀人才培养计划(优秀学科带头人)(2018BR29),海军军医大学(第二军医大学)长海医院青年启动基金(2018QNA010)。Supported by Outstanding Talent Training Plan of Health System of Shanghai (2018BR29) and Youth Initial Fund of Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2018QNA010)。

[作者简介] 陈超,硕士生。E-mail: 15721570118@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161939, E-mail: bxy@sina.com

1 PPPD 概述

国际疾病分类第 11 版的草案明确定义了 PPPD, 其既往也称为恐惧性姿势性眩晕、空间运动不适、视觉眩晕、心因性步态障碍或慢性主观性头晕 (chronic subjective dizziness, CSD), 是涉及神经病学、耳科学和精神病学的复杂疾病^[2,7]。PPPD 的临床特点是感觉非旋转性眩晕和不稳, 一般持续至少 3 个月。PPPD 症状通常在坐姿转为直立、自身运动、暴露于复杂视觉环境 (如购物中心) 或执行精确视觉任务 (如从打印页面阅读) 时加剧^[8-10]。焦虑情绪对促进这些功能变化起着重要作用^[11]。首先, 神经质具有的焦虑相关人格特质是进展为 PPPD 的危险因素^[12]。其次, 发生急性前庭综合征后焦虑的严重程度在预测 3、6 和 12 个月后的持续性头晕方面优于前庭结构缺损程度^[13-15]。故可推测 PPPD 是因为前庭疾病、神经系统疾病或精神病引起眩晕发作或不平衡感后, 诱导了对姿势控制的非必要高需求及在空间定向上对视觉的过度依赖, 进而引起前庭中枢、视觉中枢和执行功能的适应不良, 最终产生持续的头部昏沉感。同时神经质或对躯体症状的高度焦虑可能参与或加重了这一过程, PPPD 的 fMRI 表现也证实了相关脑区的功能改变。

2 PPPD 的 rs-fMRI 变化

rs-fMRI 指被试者在静息状态下, 即在清醒、静止、不需要完成之前设计的认知任务时即可通过 fMRI 观察到自发的脑功能变化, 具有简单、易操作的优点, 近年来被广泛应用于脑功能及脑网络研究, 其主要研究指标有低频波动振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、区域均匀性 (regional homogeneity, REHO) 和功能连接性。

一项关于 rs-fMRI 的研究发现, PPPD 患者的右楔前叶和楔叶的 ALFF 和 REHO 值均明显降低, 进一步基于种子的功能连通性分析显示楔前叶、楔叶和左中央前回之间的功能连通性降低, 提示 PPPD 患者的楔叶和楔前叶的自发功能活动发生了改变, 可能导致视觉和前庭信息的异常整合, 在直立姿势、主动或被动运动中, 楔前叶和中央前回之间的功能连接性减弱可能与症状加重有关^[16]。比利时的一项研究发现, 视觉性眩晕患者 (视觉性眩

晕为 PPPD 的主要症状) 右侧中央区颞上回 (前庭皮质相关脑区) 的功能连接性降低, 枕极的功能连接性增强; 以前庭和视觉区域的中心为种子点进行分析发现, 视觉性眩晕患者丘脑、枕外侧皮质与小脑区域 (左侧小脑中央小叶 I 和 VI、双侧小脑脚 I 和 II) 及视觉联想区之间的功能连接性增强, 而视觉联想区与左海马旁回之间及丘脑与大部分右侧壳核之间的功能连接性均降低^[17]。该研究结果表明, 视觉性眩晕患者的视觉和前庭皮质网络发生变化, 这可能是典型的视觉性眩晕症状, 如当暴露于复杂视觉刺激时前庭症状恶化的基础。另有研究通过 rs-fMRI 观察了 PPPD 患者的全脑网络, 发现 PPPD 患者表现为: 下丘脑、左枕上外侧皮质与左侧中额回之间的连接增强, 而左侧海马与双侧中央皮质、左侧颞叶后部皮质、右侧岛叶皮质、双侧小脑叶 VI、右侧小脑叶 V 和左侧小脑脚 I 之间的连接减弱; 以前庭和视觉脑区为中心的种子分析发现, 左侧顶叶皮质和左枕外侧皮质之间及左侧视觉皮质和左颞极之间的连接增强。进一步将焦虑和抑郁作为协变量加以控制后, PPPD 患者的左侧海马与右侧额叶下回、双侧颞叶皮质、双侧岛叶皮质、双侧中央区颞叶皮质、左侧顶叶皮质、双侧枕叶和小脑之间的连接仍减弱^[18]。由此可见, PPPD 患者海马的前庭与视觉信息处理、空间认知和执行功能的大脑关键区域 (包括前庭皮质、枕叶、额叶下回、岛叶皮质和小脑) 之间的连接减弱, 患者的多感觉空间运动信息皮质整合能力可能显著下降, 存在空间认知缺陷。

总之, PPPD 患者以前庭 (如颞上回) 和视觉处理 (枕叶) 为中心的功能连接性增强, 额叶、枕叶网络连通性增强, 海马与小脑或丘脑、壳核之间的功能连接性减弱, 右楔前叶和楔叶的 ALFF 和 REHO 值均降低。

3 PPPD 的 ts-fMRI 变化

ts-fMRI 指被试者在进行 fMRI 检查的同时完成预先设计的可以激活特定脑区的任务, 从而观察感兴趣脑区在执行任务时的活动情况, 该技术已被用于多种神经精神性疾病。PPPD 患者的 ts-fMRI 研究主要采用声音刺激前庭和虚拟视觉刺激 2 种方式。

3.1 声音刺激前庭 fMRI 在 PPPD 中的应用 一项基于任务的 fMRI 研究利用声音诱发前庭刺激观察

CSD患者的大脑活动和功能连接性,与健康对照组在焦虑、抑郁、神经质和内向性方面相匹配后,CSD患者右后岛叶和邻近颞上回(占前庭皮质主导地位的2个部分)及左前岛叶延伸至左额叶皮质、左下额叶回、左前扣带回(所有调节本能刺激反应和情绪行为的区域)和左海马的局部功能减退,左前岛叶与右枕中皮质、左前扣带回皮质和右颞上回、左海马和右颞上回之间的连接也减弱;此外,CSD患者的前岛叶和枕中皮质之间的连接改变可能是患者更依赖视觉线索进行空间定向的基础^[19]。另一项研究发现,CSD患者神经质与脑桥、前庭小脑和纹状体旁皮质(视觉联想区)的活动呈正相关,与边缘上回(非显性前庭皮质的一部分)的活动呈负相关,也与脑桥和杏仁核、小脑前庭和杏仁核、额叶下回和上缘回、额叶下回和纹状体旁皮质之间的连接呈正相关;内向性与杏仁核活动呈正相关,与杏仁核和额叶下回之间的连接呈负相关^[20]。这些与人格有关的大脑活动变化可能代表了正常人姿势和凝视控制机制方面的威胁敏感性,也可能是前庭障碍患者焦虑相关发病的危险因素。

针对PPPD患者声音诱发前庭刺激的fMRI研究表明,患者的前岛叶和顶叶-岛叶前庭皮质、前岛和枕中皮质、海马和顶岛前庭皮质、前扣带回皮质和顶岛前庭皮质对声音诱发前庭刺激的激活降低,它们之间的连接也发生了改变。

3.2 虚拟视觉刺激fMRI在PPPD中的应用 使用虚拟现实过山车的视觉运动刺激研究发现,在比较垂直和水平运动试验中,区域脑活动和功能连接模式与五因素模型的人格特征(神经质、外倾性、经验开放性、宜人性和认真性)相关,神经质与左顶叶-岛叶前庭皮质区域和右杏仁核的脑活动呈正相关,表明焦虑相关人格特征的个体差异与在模拟垂直自我运动过程中视觉前庭和焦虑相关脑区活动和功能连接的变化显著相关^[21]。相对于水平运动,垂直运动时健康对照岛中央沟前壁活动增强,而PPPD患者未见此现象,然而PPPD患者的头晕障碍与视觉皮质(V1、V2和V3)的活动呈正相关。这一结果表明,对于PPPD患者,难以使用视觉判断重力对自身运动的影响可能不利于平衡控制,特别是同时过度依赖视觉刺激的患者;此外,与头晕障碍严重程度相关的视觉皮质活动增强可能是视觉依赖的神经相关因素^[22]。通过研究神经质和内向

性对PPPD患者视前庭神经网络功能影响的差异发现,在垂直和水平运动比较试验中,神经质与额叶下回的活动呈正相关,PPPD患者额叶下回和枕区连接较对照组增强,提示PPPD患者中神经质增加了神经网络的活动和连接性,这些神经网络在垂直运动过程中介导对视觉运动信号的注意,这一机制可能调节PPPD患者的视觉平衡控制^[23]。

总之,PPPD患者的头晕障碍严重程度与视觉皮质活动呈正相关,区域脑功能连接性与人格特征有关,神经质与皮质和皮质下前庭、视觉和焦虑系统的活动和连接性相关,同时调节本能刺激反应的大脑前部区域和处理空间运动信息的后部区域之间的连接减弱。

3.3 同时使用声音刺激前庭和虚拟视觉刺激fMRI在PPPD中的应用 使用视觉及前庭刺激诱导慢相眼球同向运动(与经典的头部转动相同)或反向运动,对继发于前庭神经炎康复后慢性主观性头晕患者和健康对照的大脑反应进行观察,结果显示在一致(同向运动)条件下,慢性主观性头晕患者和对照组的初级视觉皮质V1的粗体信号差异有统计学意义($P<0.05$),重要的是,V1中粗体信号的减少与经验证的临床问卷测量的功能状态呈负相关,表明前庭神经炎的中枢代偿和临床转归部分是由与早期视觉皮质相关的适应性机制介导的^[24]。

4 PPPD患者的脑结构fMRI变化

基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)是一种基于体素对脑结构MRI进行自动、全面、客观分析的技术,其可以对活体脑进行精确的形态学测量。VBM通过定量计算MRI中每个体素的脑皮质、白质密度或体积的变化来反映相应解剖结构的差异,从而评价异常脑区的结构改变。而基于表面的形态学测量(surface-based morphology, SBM)可以更清晰地区分关键神经解剖标志(皮质厚度、表面积和皮质折叠)在解剖结构改变中的作用。

VBM研究发现,PPPD患者颞叶、扣带回、中央前回、海马、前额叶背外侧皮质、尾状核、小脑皮质体积均减小;在视觉皮质、辅助运动区和躯体感觉处理结构中,病程与皮质体积呈负相关,这可能反映了病程中的适应不良机制^[25]。SBM研究发现,PPPD患者双侧多模前庭区(特别是后岛

叶皮质、边缘上回和颞上后回)皮质局部折叠指数(local gyrification index, LGI)较健康对照降低,并且 PPPD 患者的头晕严重程度与视觉区域 LGI 呈正相关,与右上顶叶皮质 LGI 呈负相关;这些结果证实 PPPD 患者存在前庭皮质的异常折叠,也反映 PPPD 患者头晕严重程度与视觉和体感空间相关区域皮质折叠之间的关系^[26]。上述 2 项研究证明, PPPD 患者存在前庭、视觉和体感系统多感官输入处理和整合相关皮质体积的减小和前庭皮质、视觉区域皮质的异常折叠。

5 小 结

PPPD 的发病机制不明确,神经影像学技术尤其 fMRI 的发展为研究 PPPD 的脑功能变化提供了重要手段。本文通过回顾 fMRI 应用于 PPPD 的相关研究,发现当大脑前庭输入信息时视觉反应会得到增强,即患者出现了相对前庭信息更依赖视觉的转变;焦虑相关的人格特征可能增加了头晕的易感性。这两点可能解释了 PPPD 的 2 个临床特征:与焦虑、抑郁等情绪障碍密切相关和视觉依赖。但目前有关 fMRI 应用于 PPPD 的研究较少,且存在样本量较小、设计不严谨、研究结果不一致等不足,需开展更多的大样本、设计严谨的研究以明确其发病机制。

[参 考 文 献]

- [1] STAAB J P, RUCKENSTEIN M J. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 133: 170-176.
- [2] DIETERICH M, STAAB J P. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30: 107-113.
- [3] STAAB J P, RUCKENSTEIN M J. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety[J]. Laryngoscope, 2003, 113: 1714-1718.
- [4] STAAB J P. Chronic subjective dizziness[J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(5 Neuro-otology): 1118-1141.
- [5] POPKIROV S, STAAB J P, STONE J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness[J]. Pract Neurol, 2018, 18: 5-13.
- [6] 眩晕急诊诊断与治疗专家共识(精神疾患相关性眩晕及其他原因所致的眩晕)[J]. 中国全科医学, 2018, 21: 1238.
- [7] STAAB J P, ECKHARDT-HENN A, HORII A, JACOB R, STRUPP M, BRANDT T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the Bárány Society[J]. J Vestib Res, 2017, 27: 191-208.
- [8] COUSINS S, CUTFIELD N J, KASKI D, PALLA A, SEEMUNGAL B M, GOLDING J F, et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis [J/OL]. PLoS One, 2014, 9: e105426. doi: 10.1371/journal.pone.0105426.
- [9] BROWN L A, GAGE W H, POLYCH M A, SLEIK R J, WINDER T R. Central set influences on gait. Age-dependent effects of postural threat[J]. Exp Brain Res, 2002, 145: 286-296.
- [10] BALABAN C D, JACOB R G. Background and history of the interface between anxiety and vertigo[J]. J Anxiety Disord, 2001, 15(1/2): 27-51.
- [11] STAAB J P, ROHE D E, EGGERS S D, SHEPARD N T. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness[J]. J Psychosom Res, 2014, 76: 80-83.
- [12] YAN Z, CUI L P, YU T, LIANG H, WANG Y, CHEN C. Analysis of the characteristics of persistent postural-perceptual dizziness: a clinical-based study in China[J]. Int J Audiol, 2017, 56: 33-37.
- [13] HEINRICHS N, EDLER C, ESKENS S, MIELCZAREK M M, MOSCHNER C. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder[J]. Psychosom Med, 2007, 69: 700-707.
- [14] COUSINS S, KASKI D, CUTFIELD N, ARSHAD Q, AHMAD H, GRETTY M A, et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4: 340-346.
- [15] GODEMANN F, SIEFERT K, HANTSCHKE-BRUGGEMANN M, HANTSCHKE-BRÜGGEMANN M, NEU P, STRÖHLE A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis—anxiety or a dysfunctional vestibular organ?[J]. J Psychiatr Res, 2005, 39: 529-534.
- [16] LI K, SI L, CUI B, LING X, SHEN B, YANG X. Altered spontaneous functional activity of the right precuneus and cuneus in patients with persistent postural-perceptual dizziness[J/OL]. Brain Imaging Behav, 2019. doi: 10.1007/s11682-019-00168-7.
- [17] VAN OMBERGEN A, HEINE L, JILLINGS S, ROBERTS R E, JEURISSEN B, VAN ROMPAEY V, et al. Altered functional brain connectivity in patients with visually induced dizziness[J]. Neuroimage Clin, 2017, 14: 538-545.
- [18] LEE J O, LEE E S, KIM J S. Altered brain function

- in persistent postural perceptual dizziness: a study on resting state functional connectivity[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 9: 3340-3353.
- [19] INDOVINA I, RICCELLI R, CHIARELLA G, PETROLO C, AUGIMERI A, GIOFRE L, et al. Role of the insula and vestibular system in patients with chronic subjective dizziness: an fMRI study using sound-evoked vestibular stimulation[J/OL]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 334. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00334.
- [20] INDOVINA I, RICCELLI R, STAAB J P, LACQUANITI F, PSDDSMONTI L. Personality traits modulate subcortical and cortical vestibular and anxiety responses to sound-evoked otolithic receptor stimulation[J]. *J Psychosom Res*, 2014, 77: 391-400.
- [21] RICCELLI R, INDOVINA I, STAAB J P, NIGRO S, AUGIMERI A, LACQUANITI F, et al. Neuroticism modulates brain visuo-vestibular and anxiety systems during a virtual rollercoaster task[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38: 715-726.
- [22] RICCELLI R, PASSAMONTI L, TOSCHI N, NIGRO S, CHIARELLA G, PETROLO C, et al. Altered insular and occipital responses to simulated vertical self-motion in patients with persistent postural-perceptual dizziness [J/OL]. *Front Neurol*, 2017, 8: 529. doi: 10.3389/fneur.2017.00529.
- [23] PASSAMONTI L, RICCELLI R, LACQUANITI F, STAAB J P, INDOVINA I. Brain responses to virtual reality visual motion stimulation are affected by neurotic personality traits in patients with persistent postural-perceptual dizziness[J]. *J Vestib Res*, 2018, 28(5/6): 369-378.
- [24] ROBERTS R E, AHMAD H, PATEL M, DIMA D, IBITOYE R, SHARIF M, et al. An fMRI study of visuo-vestibular interactions following vestibular neuritis[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 1010-1017.
- [25] WURTHMANN S, NAEGEL S, SCHULTE STEINBERG B, THEYSOHN N, DIENER H, KLEINSCHNITZ C, et al. Cerebral gray matter changes in persistent postural perceptual dizziness[J]. *J Psychosom Res*, 2017, 103: 95-101.
- [26] NIGRO S, INDOVINA I, RICCELLI R, CHIARELLA G, PETROLO C, LACQUANITI F, et al. Reduced cortical folding in multi-modal vestibular regions in persistent postural perceptual dizziness[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13: 798-809.

[本文编辑] 杨亚红

