

耳鸣相关脑区改变 PET/CT 脑代谢及灌注显像的初步研究

林美福 李瑞玉 陈文新 陈洪 戴红峰 林碧玉 郑昊 周硕 陈彩龙

【摘要】目的 研究耳鸣相关脑区的代谢及血流灌注变化,确定主观性耳鸣与神经中枢的对应关系。**方法** 应用 ^{18}F -FDG/ ^{13}N - $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ PET/CT 脑显像,采用 ROI 技术对 43 例耳鸣患者及 40 名健康对照者的显像结果进行分析。**结果** ^{18}F -FDG PET/CT 显像单侧葡萄糖代谢增高者共 24 例、32 个脑区;左侧特定的脑区位于颞上回、颞中回、缘上回等;右侧特定的脑区位于颞上回、颞中回等。其中有 24 个(75%)区域伴血流灌注增高。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像双侧葡萄糖代谢增高者共 10 例,左、右各 10 个脑区,非对称性分布,其中有 18 个(90%)区域伴血流灌注增高。5 例耳鸣患者代谢低于正常,特定脑区位于右侧颞上回、颞中回,相应脑区血流灌注低于正常。 ^{18}F -FDG 及 ^{13}N - $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ PET/CT 显像脑区代谢及灌注改变与耳鸣的侧别无关。**结论** 主观性耳鸣患者相关脑区的改变较广泛而不仅局限于听中枢,以糖代谢和血流灌注增高为主要表现,与耳鸣侧别无关;脑区葡萄糖代谢与脑血流灌注改变基本一致。

【关键词】 耳鸣;正电子发射断层显像术;葡萄糖代谢;血流灌注

Mapping tinnitus-related brain activation: a preliminary study by metabolic and perfusion PET/CT

Lin Meifu*, Li Ruiyu, Chen Wenxin, Chen Hong, Dai Hongfeng, Lin Biyu, Zheng Hao, Zhou Shuo, Chen Cailong. *Department of Nuclear Medicine, Provincial Clinical College, Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Chen Wenxin, Email: wenxinchzt@aliyun.com

【Abstract】 Objective This study aims to investigate regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow (rCBF) of tinnitus patients and to map specific foci sites of tinnitus perception in brain imaging. **Methods** ^{18}F -FDG and ^{13}N - $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ PET/CT brain imaging were performed on 43 tinnitus patients and 40 controls. Results were evaluated with visual analysis and ROI analysis by whole brain analyses. **Results** PET data demonstrated the asymmetric activation of the central system of tinnitus patients compared with controls. Twenty-four patients revealed increased metabolism of the unilateral hemisphere, including 32 brain areas prior to the left superior temporal gyrus, left middle temporal gyrus, left supramarginal gyrus, right superior temporal gyrus, and right middle temporal gyrus. In addition, 75% of the 32 areas revealed increased rCBF. Ten patients showed increased metabolism in bilateral hemispheres, including 20 brain areas (10 on each side); 90% of which revealed increased rCBF. Five patients showed reduced metabolism and rCBF of the unilateral hemisphere, including the right superior temporal gyrus and right middle temporal gyrus. Cortical activation was independent from tinnitus laterality. **Conclusions** Tinnitus perception may involve more brain areas than the auditory cortex, prior to increased glucose metabolism activity and rCBF. Cortical activation was independent from tinnitus laterality. Cerebral glucose metabolism was consistent with rCBF.

【Key words】 Tinnitus; Positron emission tomography; Glucose metabolism; Blood perfusion

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.004

基金项目:福建省自然科学基金(2012J01319)

作者单位:350001 福州,福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院核医学科(林美福,陈文新,戴红峰,周硕,陈彩龙),耳鼻咽喉科(李瑞玉,陈洪,林碧玉,郑昊)

通信作者:陈文新(Email: wenxinchzt@aliyun.com)

耳鸣是临床常见的症状或疾病,其发病机制尚不明确,目前尚无比较客观的指标判断耳鸣的存在及疗效。作为独特的分子影像技术,PET 以其优势应用于耳鸣的研究,为了解耳鸣与中枢神经系统活

动的关系提供了新的信息;但耳鸣患者相关脑区葡萄糖代谢变化的相关报道结论不一^[1],本研究拟对耳鸣患者脑代谢、灌注改变进行对比分析,确定主观性耳鸣与神经中枢的对应关系,希望为主观性耳鸣的客观诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

耳鸣患者:2011年10月至2014年7月于我院就诊的耳鸣患者43例。受试患者听力均正常,其中,男性23例、女性20例,年龄24~65岁,平均年龄46.8岁;病程2周~10年;其中左侧耳鸣者19例、右侧耳鸣者12例、双侧耳鸣者12例;均为右利手。

健康对照者:40名无耳鸣且听力正常的体检者作为健康对照者,其中,男性20名、女性20名,年龄25~65岁,平均年龄46岁;25~65岁每间隔10岁为一组,每组男、女各5名,共4组;均为右利手。

所有患者在纳入本研究前均签署知情同意书。所有受试者均无全身系统性疾病(如高血压、脑血管疾病、颈椎病、糖尿病、癫痫等),MRI或CT检查颅内未见占位性病变,中耳、内耳未见异常。耳镜检查外耳道及鼓膜正常。纯音测听各频率听阈在30 dB HL(HL为听力级)之内,A型鼓室图,鼓室压力及声顺值正常。

1.2 显像仪器及显像剂

显像仪器为美国GE公司生产的Discovery LS16 PET/CT。¹⁸F、¹³N-NH₃·H₂O由MINItrace加速器(美国GE公司)生产,显像剂¹⁸F-FDG由我院核医学科合成(美国GE公司Microlab全自动合成系统);放射化学纯度均>95%。

1.3 显像方法

行¹⁸F-FDG PET/CT检查的受试者空腹6h以上,在安静房间里平卧休息,保持清醒状态。用眼罩消除视觉输入,用泡沫耳塞堵塞双耳后,再外罩耳机消除环境噪声进行视听屏蔽30min,经肘静脉注射¹⁸F-FDG(注射剂量4.44 MBq/kg),静卧40min后行颅脑PET/CT检查,扫描参数为120kV、120mA,扫描层厚5mm,进床速度27mm, PET采用三维扫描,采集1个床位,10min/床位,图像重建采用有序子集最大期望值迭代法。CT数据采用512×

512矩阵,4.25mm层厚标准算法无间隔重建,通过Xeleris3工作站进行图像融合,分别得到横断面、矢状面及冠状面的CT、PET图像和PET/CT融合断层图像。¹⁸F-FDG PET/CT检查后3d内行¹³N-NH₃·H₂O血流灌注显像^[2],¹³N-NH₃·H₂O PET/CT检查前患者无须禁食,示踪剂注射剂量为7.40 MBq/kg,采用三维扫描,采集1个床位,10min/床位,其他条件同¹⁸F-FDG PET/CT。

1.4 结果分析及诊断标准

1.4.1 视觉判断

重建图像以冠状、矢状、水平断层像和三维容积像电影方式显示,由二位有经验的相关医师独立阅片。

1.4.2 半定量分析

根据视觉判断发现代谢或灌注异常的脑区,采用ROI技术测量ROI SUV_{max},并与对侧相应脑区对比。诊断标准:①单侧异常:局部(连续二个层面)SUV_{max}比对侧相应部位增高(或减低)10%以上;②双侧相同脑区异常:局部SUV_{max}比相邻脑皮质增高(或减低)20%以上。

2 结果

2.1 代谢及灌注增高

¹⁸F-FDG PET/CT显像单侧葡萄糖代谢增高者共24例、32个脑区;其中左侧葡萄糖代谢增高的脑区位于颞上回、颞中回、角回、缘上回;右侧代谢增高的脑区位于颞上回、颞中回、颞下回、额上回、额中回、中央后回及岛叶。代谢增高的32个脑区中共有24个(75%)脑区¹³N-NH₃·H₂O显像示灌注增高(图1),葡萄糖代谢增高区域范围较大。

¹⁸F-FDG PET/CT显像双侧都见葡萄糖代谢增高者共10例,左、右各10个脑区,非对称性分布,左侧位于颞上回、颞中回、颞横回、角回、缘上回、额下回;右侧位于颞上回、颞中回、颞下回、额下回。高代谢的20个脑区中有18个(90%)脑区¹³N-NH₃·H₂O显像示灌注增高,葡萄糖代谢增高区域范围较大。

本组葡萄糖代谢增高的耳鸣患者共34例,其中15例左侧耳鸣患者中,左、右各有11个脑区代谢增高,左侧11个脑区、右侧8个脑区灌注增高;10例右侧耳鸣患者中,左侧6个脑区、右侧13个

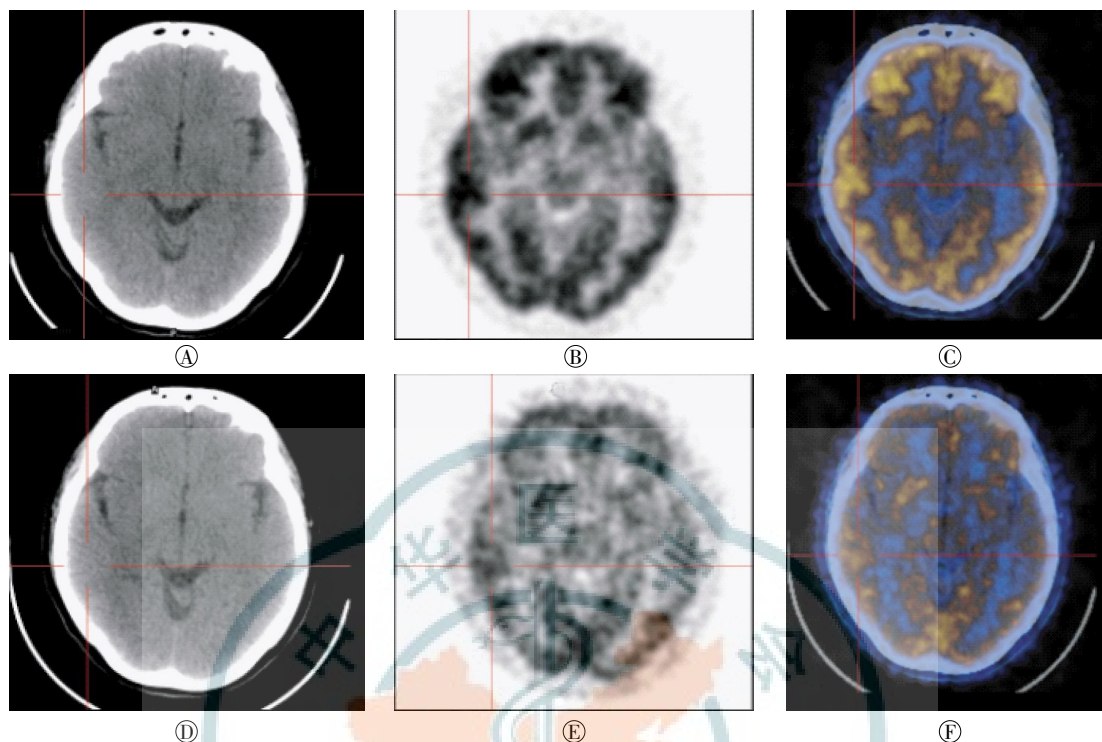


图 1 耳鸣患者脑葡萄糖代谢和血流灌注 PET/CT 图像。患者女性，38 岁，左侧耳鸣 1 年半。图中，A-C 为 ¹⁸F-FDG PET/CT 脑显像，右侧颞上回代谢较左侧增高，患侧与健侧 SUV_{max} 比值为 10.2/8.1=1.26，十字标示为葡萄糖代谢增高区。A：CT 图像，脑实质密度未见异常；B：PET 图像；C：PET/CT 融合图像。D-F 为 ¹³N-NH₃·H₂O PET/CT 脑显像，右侧颞上回血流灌注较左侧增高，患侧与健侧 SUV_{max} 比值为 3.9/3.0=1.3，十字标示为血流灌注增高区。D：CT 图像，脑实质密度未见异常；E：PET 图像；F：PET/CT 融合图像。

Fig.1 ¹⁸F-FDG and ¹³N-NH₃·H₂O PET/CT images of tinnitus-related brain activity

脑区代谢增高，左侧 6 个脑区、右侧 10 个脑区灌注增高；9 例双侧耳鸣患者中，左侧 4 个脑区、右侧 7 个脑区代谢增高，左侧 3 个脑区、右侧 4 个脑区灌注增高（表 1~表 3）。¹⁸F-FDG 及 ¹³N-NH₃·H₂O 显像脑区代谢及灌注改变与耳鸣的侧别无关。代谢与灌注增高的患侧与健侧 SUV 比值分别为 1.30±0.10、1.26±0.12，健康对照者的左侧与右侧 SUV 比值分别为 0.95±0.04、0.97±0.08，*t* 值分别为 2.410，2.783，*P* 值均<0.05。

表 1 左侧耳鸣患者 PET/CT 显像代谢或灌注增高脑区分布(n=15)

Table 1 Increased glucose metabolism or blood flow brain areas in the left tinnitus(n=15)

显像剂	脑区侧别	脑区受累数	代谢或灌注增高的脑区 (个)						
			颞上回	颞中回	颞下回	缘上回	角回	岛叶	额下回
¹⁸ F-FDG	左	11	3	3	-	3	1	-	1
	右	11	3	4	2	-	-	1	1
¹³ N-NH ₃ ·H ₂ O	左	11	3	3	-	3	1	-	1
	右	8	3	2	1	-	-	1	1

注：表中，“-”表示无此项数据。

表 2 右侧耳鸣患者 PET/CT 显像代谢或灌注增高脑区分布(n=10)

Table 2 Increased glucose metabolism or blood flow brain areas in the right tinnitus(n=10)

显像剂	脑区侧别	脑区受累数	代谢或灌注增高的脑区 (个)						
			颞上回	颞中回	缘上回	岛叶	颞上回	颞中回	中央后回
¹⁸ F-FDG	左	6	1	2	3	-	-	-	-
	右	13	7	2	-	1	1	1	1
¹³ N-NH ₃ ·H ₂ O	左	6	1	2	3	-	-	-	-
	右	10	6	1	-	-	1	1	1

注：表中，“-”表示无此项数据。

表 3 双侧耳鸣患者 PET/CT 显像代谢或灌注增高脑区分布(n=9)

Table 3 Increased glucose metabolism or blood flow areas in the bilateral tinnitus(n=9)

显像剂	脑区侧别	脑区受累数	代谢或灌注增高的脑区 (个)				
			颞上回	颞中回	颞下回	颞横回	角回
¹⁸ F-FDG	左	4	1	1	-	1	1
	右	7	3	3	1	-	-
¹³ N-NH ₃ ·H ₂ O	左	3	-	1	-	1	1
	右	4	2	2	-	-	-

注：表中，“-”表示无此项数据。

2.2 代谢及灌注正常

4例耳鸣患者的脑代谢及血流灌注均未见明显异常征象;其中,右侧及左侧耳鸣各1例,双侧耳鸣2例;耳鸣时间1~10年。

2.3 代谢及灌注减低

5例耳鸣患者代谢低于正常,特定脑区位于右侧颞上回、颞中回,相应脑区血流灌注低于正常;其中,左侧及双侧耳鸣各2例,右侧耳鸣1例,除1例双侧耳鸣脑区改变位于右侧颞上回、颞中回,其余4例脑区改变均位于右侧颞上回;耳鸣时间分别为2周、1个月、1年、4年、10年。

2.4 健康对照者

40例健康对照者脑PET显像示大脑皮层各叶、基底神经节、丘脑、小脑葡萄糖代谢与血流灌注均未见明显异常。

3 讨论

PET/CT在耳鸣方面的应用研究较少见报道。王洪田等^[3]和张金赫等^[4]认为耳鸣的相关高代谢脑区主要位于左半球的颞叶,这一结果不依赖于耳鸣的侧别,且与优势半球无关;而Mirz等^[5]的研究结果表明,与耳鸣相关的高代谢活动均表现在右半球。近年来也有研究发现,特发性耳鸣不单纯来源于听觉系统的异常,听觉相关的皮层可能会将非听觉刺激解读为听觉信息而导致耳鸣的发生;故对于耳鸣患者来说,¹⁸F-FDG除了听中枢的主要活动改变外,其他相关脑区可以出现葡萄糖代谢增高^[6]。本研究结果提示,耳鸣患者脑区葡萄糖代谢增高不仅多数累及双侧颞部,同时还可位于右侧颞上回、右侧颞中回、双侧颞下回、右侧中央后回以及左侧缘上回、角回、岛叶,提示与耳鸣相关的神经重塑性改变不仅局限于听觉中枢,还可涉及感觉和情感等非听觉系统(尤其是边缘系统)。“中枢高敏学说”认为,不同起源的耳鸣信号上传至听皮层被感知为耳鸣,同时耳鸣信号能被皮层下中枢传送到边缘系统和植物神经系统,最终形成耳鸣与不良情绪之间的恶性循环,因此还可见海马旁、海马、杏仁核等区域的兴奋性增高^[7]。边缘系统的激活同时启动了记忆过程,耳鸣信号被中枢存储为令人不愉快的信号,这些可以解释部分耳鸣患者的情感改变。因此,中枢的高敏性是长期严重耳鸣的重要机制。本研究结果也提示高代谢活动和局部脑血流增加的多

区域性和广泛性。Song等^[8]总结和整理了29篇耳鸣成像的研究报道,共157例耳鸣患者和29例对照者,使用激活可靠性估计Meta分析方法对汇总的脑检测结果(包括PET、功能MRI、脑磁图、定量脑电图)进行分析和比较,结果表明局部脑血量明显增高的脑区有双侧听觉皮层(以左侧颞中、双侧颞下为主)、左侧海马、左侧膝状体、左楔前叶、右侧颞下、右侧颞中、右角回等。部位的多样性体现了神经网络交互作用的复杂性。

本研究中4例患者脑葡萄糖代谢及血流灌注均正常;5例患者代谢及血流灌注低于正常,特定脑区位于右侧颞上回、颞中回,病程分别为2周至10年不等。以上征象说明主观耳鸣并非必然导致脑区代谢及血流的改变;而有脑区改变的耳鸣患者,脑葡萄糖代谢及血流灌注不但可以增高,也可能减低。由于耳鸣的病因复杂,较难排除内耳感受器及听神经损害等器质性因素,因此代谢活动、血流灌注的减低与耳鸣机制的关系尚有待探讨。

本研究采用同以往不同的实验设计,对耳鸣患者首先进行¹⁸F-FDG脑显像观察脑的葡萄糖代谢情况,3d内再次进行¹⁵N-NH₃·H₂O脑显像观察脑血流灌注情况。结果发现葡萄糖代谢增高的脑区血流灌注均有不同程度的增高,葡萄糖代谢正常的脑区血流灌注没有明显增高,葡萄糖代谢减低的脑区血流灌注减低,提示耳鸣患者相关脑区葡萄糖代谢与脑血流灌注改变基本一致。

传统理论认为,右利手的优势半球是左半球,而左利手的优势半球是右半球。耳鸣与左半球还是右半球相关,目前的文献存在较大争议,还有待深入研究^[3,5,8-11];本研究的所有受试者均为右利手,耳鸣的侧别不同,脑代谢、灌注活动改变表现在双侧半球,因此,耳鸣相关脑区改变可能与优势半球无关,与耳鸣侧别也无关,无论何侧耳鸣,也无论单侧耳鸣抑或双侧耳鸣,它们所涉及的脑区可能是一致的。

主观性耳鸣病因复杂,其发病机理复杂多样,由于目前对多数耳鸣患者无法进行分组,而将各种耳鸣混杂研究,对耳鸣临床疗效的评估很难获得确定的结果。本研究提示,耳鸣患者相关脑区葡萄糖代谢和血流灌注不但会增高,也可能减低或正常,脑区的改变不只位于听中枢且与耳鸣侧别无关。在研究耳鸣的方法中,PET/CT与功能MRI较定量脑

电图、脑磁图有更好的空间分辨率,定位更准确直观,而PET/CT较功能MRI噪声小,更适合用于有植入物、耳蜗疾病、幽闭综合征等的患者^[6],为耳鸣中枢机制研究提供了较大的发展空间。本研究将进一步依据PET/CT脑功能区域的异常改变分组,以统计参数图分析软件更准确地定位定量分析,并探讨功能区代谢、血流灌注改变与疗效的关系等,为探索耳鸣的发生机制和疗效评估提供客观的依据。

参 考 文 献

- [1] Adjamian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging[J]. *Hear Res*, 2009, 253(1-2): 15-31.
- [2] 李少林,王荣福.核医学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:166.
- [3] 王洪田,田嘉禾,尹大一,等.耳鸣相关脑区的正电子发射断层成像[J].*中华耳鼻咽喉科杂志*,2000,35(6):19-23,84.
- [4] 张金赫,尹吉林,王欣璐,等.耳鸣患者¹⁸F-FDG PET脑显像的初步分析[J].*广东医学*,2009,30(1):94-95.
- [5] Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, et al. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus[J]. *Hear Res*, 1999, 134(1-2): 133-144.
- [6] 李明,黄喆愨,左传涛,等.视听觉屏蔽对特发性耳鸣患者脑内葡萄糖代谢分布的影响[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2012,47(9):720-723.
- [7] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, et al. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(20): 8075-8080.
- [8] Song JJ, De Ridder D, Van de Heyning P, et al. Mapping tinnitus-related brain activation: an activation-likelihood estimation meta-analysis of PET studies[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(10): 1550-1557.
- [9] Langguth B, Eichhammer P, Kreuzer A, et al. The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus—first results from a PET study[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2006(556): 84-88.
- [10] Plewnia C, Reimold M, Najib A, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(3): 238-246.
- [11] Schecklmann M, Landgrebe M, Poepl TB, et al. Neural correlates of tinnitus duration and distress: a positron emission tomography study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(1): 233-240.

(收稿日期:2014-11-15)

·读者·作者·编者·

关于本刊2015年增加页码的通知

在主管、主办单位的领导下,在本刊编委及有关专家、教授的关怀和支持下,本刊质量不断提高,影响力不断扩大,投稿量也不断增加。由于版面限制,大量合格稿件无法及时刊登,影响了论文的时效性和先进性。为了满足读者和作者的要求,进一步缩短稿件刊出的周期,经报天津市新闻出版局等有关部门批准,本刊自2015年起,每期增加页码至72页,定价每期15元,全年90元。特此通知。欢迎广大读者积极投稿!

本刊编辑部