

偏头痛前驱期影像学研究进展

郑泽华 肖哲曼

【中图分类号】 R747.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)02-0192-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.02.021

偏头痛是一种具有高度致残性的原发性头痛,严重影响患者日常功能。偏头痛的头痛发作通常为中至重度的搏动性疼痛,常存在恶心、呕吐、畏光和畏声等伴随症状,给患者带来不同程度的痛苦体验。近年来,前驱期(Premonitory phase; Prodromal phase)一段最长可持续48 h的、发生在有先兆偏头痛先兆出现前和无先兆偏头痛头痛前的症状期^[1],逐渐受到重视。前驱期表型已经在成人和儿童中得到证实,且认为其中部分前驱症状具有预测头痛发作的能力,如畏光、打哈欠、嗜睡、颈强直、视力模糊^[2-6]。

既往有少数药物研究已经尝试前驱期给药以阻断偏头痛急性发作,口服那拉曲普坦2.5 mg可明显降低头痛发作率,且减轻头痛程度^[7]。然而,若想在偏头痛前驱期开展超早期治疗中止或减轻疼痛,则有必要深入了解前驱期潜在的神经生物学机制。电生理学已经发现偏头痛患者前驱期存在电信号异常^[8-9]。近年不断发展的神经影像学也对偏头痛起源作出了一系列猜想和探索。本研究将综述目前已有的前驱期影像学研究,为阐明偏头痛病理生理学机制提供进一步支持。

1 脑灌注成像

正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)与同位素标记技术共同应用是近年来兴起的一种较为敏感的脑血流灌注评估技术,在偏头痛前驱期中已进行了数项相关研究。

既往已证实硝酸甘油(Nitroglycerin, GTN)是较为可靠的人工偏头痛触发剂;进一步研究证实 GTN 不仅能诱导偏头痛发作,还可以诱导稳定的偏头痛前驱症状^[10]。Maniyar 等人对存在明确前驱期的偏头痛患者静脉输注 GTN 以诱发头痛,随后进行 H₂ 15O 标记的 PET 成像,发现前驱期下丘脑后外侧、中脑被盖区、导水管周围灰质(Periaqueductal gray, PAG)、背侧桥脑和额颞枕叶皮质区域中存在激活,并强调了下丘脑的激活在前驱症状中的作用^[11]。此后,又在具有特定前驱症状的患者中用相同方法进行成像,以揭示前驱期症状学可能的神经机制。

在前驱期畏光患者中发现与基线相比,患者前驱期纹状体外视觉区(Extrastriate visual areas, BA18)、右侧楔前叶、双侧额叶皮层等视觉系统组分发生显著激活。相较于无畏

光患者,前驱期畏光患者 BA18 和右侧中央前回(right precentral gyrus, BA4)发生显著激活。在所有患者前驱期均观察到蓝斑(Locus coeruleus, LC)、PAG、丘脑枕核等区域血流灌注增加^[12]。此结果一方面说明了前驱期偏头痛患者视觉皮质不依赖于伤害传入的中枢性激活;另一方面,LC, PAG 等区域是脑内已知的疼痛调节位点^[13-15],这些部位的前驱期激活或许暗示偏头痛发作早期痛觉敏感性的增加。

同一作者使用相同的方法研究了恶心作为前驱症状的脑起源^[16]。恶心组延髓背侧髓质和 PAG 区血流灌注明显增加,而无恶心组不存在此种激活。延髓背侧髓质内包括孤束核、迷走神经运动背核和疑核,均被认为与介导恶心的回路密切相关。因此,与畏光相同,偏头痛前驱期恶心是中枢驱动症状,而与疼痛和三叉神经激活无关。此外,该研究还观察到无论前驱期有无恶心,所有患者前驱期下丘脑均存在激活。

脑灌注成像为揭示偏头痛前驱症状起源提供了有力的影像学支持,然而捕捉特定前驱症状具有一定困难性,且 PET 成像的空间分辨率可能无法达到预期标准,这都为开展进一步工作增加了一定难度。未来仍需要大量更加精细的特定前驱症状相关的灌注成像研究,以揭示前驱期不同症状学的特异性脑功能变化和前驱期共同激活机制。

2 功能磁共振成像

既往已有功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究比较了偏头痛患者和健康受试者在三叉神经疼痛处理过程中的脑反应性,发现三叉神经脊束核在发作间期对伤害性刺激表现出周期性改变,虽然在发作期以外激活水平较低,但在发作前(偏头痛前 12~48 h)活动增加至与对照组相似^[17],据此可以预测偏头痛的发作。值得注意的是,该研究中所定义的发作前期时间窗与前驱期有所重合,前驱期脑功能变化在后续研究中已得到进一步证实。另一项研究对偏头痛患者和健康对照进行偏头痛周期不同时期的 fMRI 扫描,并对口面部施加伤害性刺激后评估脑干功能,发现感知的疼痛强度在发作间期增加,然后在下一次偏头痛发作前急剧下降。在偏头痛发作间期与对照相比,急性口面部疼痛与双侧 PAG 的激活显著降低有关,然后在头痛发作前 24 h 内此区域的激活急剧增加至对照水平^[18]。同样,仅在头痛发作前 24 h 内接受伤害性刺激后三叉神经脊束核区域的信号强度显著增加。头痛前疼痛敏感性的增高、内源性疼痛调节回路功能失调都暗示偏头痛发作中脑功能的周期性变化,这可能是前驱期后头痛发生的原

基金项目:国家自然科学基金(No. 81971055)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[郑泽华 肖哲曼(通信作者)]

因。

此后, Marciszewski 等人使用扩散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWI) 的脑干特异性分析进一步探讨偏头痛发作前脑干疼痛处理区域的结构改变^[19]。弥散张量成像 (Diffusion tensor imaging, DTI) 显示, 发作间期三叉神经脊束核、背侧桥脑和 PAG/楔状核 (Cuneiform nucleus, CNF) 的平均扩散率 (Mean diffusivity, MD) 更高, 而在偏头痛发生前 24 h 内恢复至对照水平。这种解剖结构变化与前期工作得出的结论基本保持一致。最近的一项研究发现, 虽然偏头痛患者发作间期与对照组的静息活动变异性相似, 但偏头痛发生前 24 h 在三叉神经脊束核和背侧桥脑区域的脑干变异性显著增加, 且这种增加与区域一致性的增加有关^[20]。这项结果进一步支持了偏头痛前驱期区域性脑干功能障碍与偏头痛神经生物学相关的假说。

在双盲随机对照实验中在 GTN 诱发的前驱期双侧丘脑与右侧楔前叶和楔区之间发现显著正向功能耦合; 前驱期还与脑桥和边缘系统之间由正到负的方向变化相关^[21]。另一项对照实验探究了偏头痛发作间期、发作前期和发作期次慢震荡活动、区域一质性和连接强度的差异, 发现偏头痛发生前脑干和下丘脑次慢震荡活动增加, 包括三叉神经脊束核、背侧桥脑和下丘脑, 并且这种变化一直持续到头痛期。此外, 这些部位在偏头痛发生前也表现出更高的连接强度和区域一致性^[22]。以上变化仅出现在偏头痛前驱期, 而此时患者不会感到疼痛, 且不会发生在偏头痛的其他时期。

对 1 例偏头痛患者进行连续 30 d 的 fMRI 扫描, 发现下丘脑在偏头痛发作前 24 h 即发生激活, 且在此期间下丘脑与三叉神经脊束核和既往认为的“偏头痛触发器” (背侧桥脑) 之间的功能耦合发生改变。由此提出, 偏头痛始动因素可能来自下丘脑-脑干功能连接改变^[23], 对既往以脑干激活为核心的“偏头痛触发器”进行了进一步拓展, 强调了下丘脑在偏头痛前驱期的重要性。同一位作者随后对 9 例发作性偏头痛患者进行连续 30 d 的静息态 fMRI 扫描, 然后进行感兴趣区 (Region of interest, ROI) 的连接网络分析, 发现右侧伏隔核与左侧杏仁核、左侧海马、左侧海马旁回之间的功能连接增强, 在偏头痛发作前期起到重要作用。在发作前期右侧伏隔核与背侧桥脑的功能耦合增强, 而在发作期背侧桥脑与下丘脑之间的功能耦合更强^[24]。这些结果再次印证了多巴胺能通路、背侧桥脑和下丘脑在偏头痛发生和发展中的重要作用。同一作者的另一项研究聚焦于下丘脑在偏头痛周期中的激活, 发现下丘脑激活仅发生在偏头痛开始前 48 h 内, 而不会在更早的时间发生激活^[25]。下丘脑的前驱期激活也与既往研究结果保持一致^[11,16]。

最近的研究采用了血氧水平依赖性 (Blood oxygen level-dependent, BOLD) fMRI 方法对下丘脑区域活动进行了检测, 发现 GTN 诱导的头痛患者对葡萄糖的 BOLD 反应恢复更快; 自发性头痛发作之前 BOLD 的恢复反应也更加迅速^[26]。这项新的临床证据表明, 在诱发性和自发性偏头痛发作的临床前阶段下丘脑神经元功能发生改变。

3 影像学改变与前驱症状

由前述神经影像学研究发现, 尽管研究者们采用了

不同的成像技术和监测时间窗, 各影像学研究的结论却存在惊人的重合。一方面, 下丘脑、三叉神经脊束核、背侧桥脑、PAG 等区域均在前驱期观察到不同程度的激活。这些区域的功能改变可能与患者前驱症状存在诸多关联。下丘脑具有重要的内分泌功能, 且参与调节体温、睡眠、摄食、内脏活动等。前驱期下丘脑功能障碍可能参与介导疲劳、打哈欠、失眠等前驱症状。既往已证实边缘系统涉及行为、记忆和情绪调控^[27], 其功能改变可能参与激惹、抑郁、焦虑等前驱症状的发生。影像学与症状学之间的良好关联性为揭示各前驱症状的产生机制提供了进一步证据; 另一方面, 诸多影像学研究均提示偏头痛发作间期、前驱期和发作期影像学表现存在周期性变化。许多脑网络功能改变在发作前 24~48 h 即开始出现。运用数学模型的方法表征偏头痛各个阶段特点, 从前驱期进入头痛期时或许存在某种伤害性阈值, 当触发刺激强度高于阈值时即出现头痛, 而前驱期即提示即将达到阈值的临界状态^[28]。若能以神经影像学标志物帮助确定由前驱期进入头痛期的具体时间, 则有望对偏头痛患者进行超早期治疗。

4 结束语

随着神经成像技术的进步和发展, 近年来对偏头痛前驱期的影像学研究也逐渐增加。背侧桥脑、下丘脑、PAG、三叉神经脊束核、丘脑等区域均存在前驱期激活, 且与症状学表现之间存在较高的一致性。未来仍需更多前驱期影像学研究以进一步明确偏头痛前驱期病理生理学变化。

参 考 文 献

- [1] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study[J]. Neurology, 2003, 60(6): 935-940.
- [3] Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service[J]. J Headache Pain, 2016, 17(1): 94.
- [4] Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons[J]. Cephalalgia, 2016, 36(10): 951-959.
- [5] Jacobs H, Pakalnis A. Premonitory symptoms in episodic and chronic migraine from a pediatric headache clinic[J]. Pediatr Neurol, 2019, 97(undefined): 26-29.
- [6] Gago-Veiga AB, Pagán J, Henares K, et al. To what extent are patients with migraine able to predict attacks? [J]. J Pain Res, 2018, 11: 2083-2094.
- [7] Luciani R, Carter D, Mannix L, et al. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan[J]. Cephalalgia, 2000, 20(2): 122-126.
- [8] Martins IP, Westerfield M, Lopes M, et al. Brain state monitoring for the future prediction of migraine attacks[J]. Cephalalgia, 2020, 40(3): 255-265.
- [9] Sand T, Zhitniy N, White LR, et al. Visual evoked potential

- latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(5): 1020-1027.
- [10] Karsan N, Bose PR, Thompson C, et al. Headache and non-headache symptoms provoked by nitroglycerin in migraineurs: A human pharmacological triggering study[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(8): 828-841.
- [11] Maniyar FH, Sprenger T, Monteith TA, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks[J]. *Brain*, 2014, 137(1): 232-241.
- [12] Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, et al. Photoc hypersensitivity in the premonitory phase of migraine—a positron emission tomography study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(9): 1178-1183.
- [13] Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, et al. Noradrenergic locus coeruleus pathways in pain modulation [J]. *Neuroscience*, 2016, 338: 93-113.
- [14] Chen Z, Chen X, Liu M, et al. Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 36.
- [15] Chen Z, Chen X, Liu M, et al. Volume expansion of periaqueductal gray in episodic migraine: a pilot MRI structural imaging study[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 83.
- [16] Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, et al. The origin of nausea in migraine-A PET study[J]. *J Headache Pain*, 2014, 15(1): 84.
- [17] Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks [J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(6): 1937-1943.
- [18] Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, et al. Changes in brainstem pain modulation circuitry function over the migraine cycle[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(49): 10479-10488.
- [19] Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, et al. Fluctuating regional brainstem diffusion imaging measures of microstructure across the migraine cycle [J]. *eNeuro*, 2019, 6(4): ENEURO.0005-ENEU19. 2019.
- [20] Meylakh N, Marciszewski KK, Di Pietro F, et al. Brainstem functional oscillations across the migraine cycle: A longitudinal investigation[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30(8): 102630.
- [21] Karsan N, Bose PR, Odaly O, et al. Alterations in functional connectivity during different phases of the triggered migraine attack[J]. *Headache*, 2020, 60(7): 1244-1258.
- [22] Meylakh N, Marciszewski KK, Di Pietro F, et al. Deep in the brain: Changes in subcortical function immediately preceding a migraine attack[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(6): 2651-2663.
- [23] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. *Brain*, 2016, 139(7): 1987-1993.
- [24] Schulte LH, Menz MM, Haaker J, et al. The migraineur's brain networks: Continuous resting state fMRI over 30 days [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(14): 1614-1621.
- [25] Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal neuroimaging over 30 Days: temporal characteristics of migraine [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(4): 646-651.
- [26] Van Oosterhout W, Van Opstal AM, Schoonman GG, et al. Hypothalamic functional MRI activity in the initiation phase of spontaneous and glyceryl trinitrate-induced migraine attacks [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(3): 5189-5202.
- [27] Catani M, Dell'acqua F, thiebaut D S M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1724-1737.
- [28] Dahlem M, Kurths J, Ferrari MD, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(7): 627-630.

(2021-07-12 收稿)

(上接第 191 页)

- [40] 王东旭, 冯涛. 帕金森病肠道起源学说的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 349-352.
- [41] Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(1): S445-S446.
- [42] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805-820.
- [43] Uemura N, Yagi H, Uemura MT, et al. Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 21.
- [44] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932.
- [45] Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(1): 20-32.
- [46] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease[Z], 2016.
- [47] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease[Z], 2016.
- [48] Best L, Ghaderi C, Pavese N, et al. New and old TSPO PET radioligands for imaging brain microglial activation in neurodegenerative disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(5): 24.
- [49] Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8421.
- [50] Lindestam AC, Dhanwani R, Pham J, et al. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1875.
- [51] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Schapira AH, et al. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated α -synuclein release and transmission[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(3): 360-367.
- [52] Stuenkel A, Kunadt M, Kruse N, et al. Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 481-494.

(2021-08-19 收稿)