

基底神经节的书写功能

刘晓加 金梅 吴湖炳 陆兵勋 尹文刚

【摘要】 目的 通过葡萄糖代谢率比值的测定评价基底神经节在汉语书写中的作用,探讨其神经心理学机制。方法 10名大学本科一年级学生,以正电子发射计算机断层显像为检测手段,观察和比较受试者在假写状态及文字书写状态下基底神经节的葡萄糖代谢情况。结果 10名受试者在文字书写状态较假写状态,左侧豆状核差值(0.0435 ± 0.0396),右侧豆状核差值(0.0634 ± 0.0301),左侧尾状核差值(0.0463 ± 0.0384),右侧尾状核差值(0.0566 ± 0.0396),差异具有显著性(均 $P < 0.05$);双侧豆状核、尾状核的激活值差异无显著性(均 $P > 0.05$)。结论 双侧基底神经节均参与了汉语文字书写的过程。

【关键词】 书写; 基底神经节; 正电子发射计算机断层显像

The writing function of the basal ganglia LIU Xiao-jia, JIN Mei, WU Hu-bing, et al Department of Neurology, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】 Objective To evaluate its role in Chinese writing and investigate its neuropsychological mechanism by measuring the ratio of glucose metabolism on the basal ganglia. **Methods** 10 cases of healthy subjects, freshmen of undergraduate, aged from 18 to 24, were studied with positron emission tomography using ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose as tracer to observe and compare the glucose metabolism of basal ganglia during pseudo-writing and characters writing. **Results** During the process of characters writing in contrast to that of pseudo-writing in 10 subjects, a significant activation ($P < 0.05$) was showed in the left lentiform nucleus (0.0435 ± 0.0396), the right lentiform nucleus (0.0634 ± 0.0301), the left caudate nucleus (0.0463 ± 0.0384), the right caudate nucleus (0.0566 ± 0.0396). There is no significant difference between the two sides in the activation of the lentiform nucleus and caudate nucleus ($P > 0.05$). **Conclusion** The bilateral basal ganglia participates in the process of characters writing.

【Key words】 Writing; Basal ganglia; Positron emission tomography

长期以来,人们认为语言功能主要与大脑额叶、颞叶皮层有关。而近年临床发现,以基底神经节损害为主的一些神经系统疾病,如帕金森氏病、肝豆状核变性、亨廷顿氏舞蹈病等,均存在不同形式的语言障碍。由此推测,基底神经节很可能参与了大脑的语言功能^[1],甚至有作者认为基底神经节可以作为继 Broca、Wernicke区之后的“第三语言区”,具有很高的研究价值^[2]。目前的相关研究,一方面集中于基底神经节的口语能力,另一方面着眼于大脑半球各脑叶对书写功能的参与,而对基底神经节的书写功能的研究则成为上述两条研究途径的盲点。因此,我们以正常人为研究对象,以正电子发射型计算机断层显像(Positron Emission Tomography, PET)与计算机断层显像(Computer Tomography, CT)相结合的技术为手段,观察文字书写激活状态下基底神经节代谢的情况,分析基底神经节在汉语书写中的作用,探讨其神经心理学机制。

对象与方法

一、研究对象

选取健康志愿受试者 10 名,男性,年龄 18~24 岁,平均 20.1 岁,右利手,均为大学本科一年级学生,

无神经及精神系统疾病,艾森克人格测验筛选为稳定型或中间偏向稳定型。

二、研究方法

1. 实验程序:实验要求:所有受试者均进行 2 次 PET 扫描,期间各完成 1 次书写作业:第 1 次假写作业;第 2 次文字书写作业(3~5 d 后)。每次扫描前受试者需禁食 6 h 以上。实验程序:先进行书写作业 20 min,之后进行显像剂 ^{18}F -2-氟脱氧葡萄糖(^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ^{18}F -FDG)注射(根据身高、体重计算用量),继续书写 15 min,而后在安静、封闭视听状态下,平卧 45 min,随即进行 PET 扫描。每次扫描时间为 10~15 min。

2. PET 显像:使用医院 PET 中心的美国 GE 公司的 CT-PET scanner, PET 型号为 Advance,螺旋 CT 型号为 Light Speed(电压 140 kV,电流 200 mA);显像剂 ^{18}F -FDG 由美国 GE 公司的 PET-trace 回旋加速器及 MicroLab 自动合成系统合成,放化纯度 $> 95\%$ 。经三通管肘静脉注射 ^{18}F -FDG 222-296 MBq ($6 \sim 8 \text{ mCi}$),书写作业后平卧休息 45 min 再进行 ^{18}F -FDG 脑 3D 显像。采集过程中头部保持不动,采集时做好标识,以保证前后两次 PET 扫描脑定位相同和计数相近,以相同的处理条件进行采集和处理。显像时,首先进行 CT 显像,然后进行 Emission 显像,2 种显像患者的体位必须保持一致,经衰减校正后进行 3D 滤波反投影法重建,层

基金项目:国家自然科学基金(30370486)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经内科(刘晓加、金梅、陆兵勋),PET 中心(吴湖炳);中国科学院心理研究所(尹文刚)

厚 4.25mm,获得矢状、冠状及横断层图像,观察受试者假写状态及文字书写状态下基底神经节的葡萄糖代谢情况。

3 书写作业:假写作业:以书写姿势逐格涂黑稿纸空格,不产生文字;文字书写作业:在稿纸格内逐格书写文字,内容为当年高考作文。作业要求:受试者利手执 HB 铅笔书写,注意力集中在书写内容上,尽量除外生理、心理及环境的干扰;避免除书写外所有无关动作;笔画尽量不要出格;用力适中,写错字、笔划出格、笔尖折断时均不必处理,继续保持书写状态,直至作业结束。

4 数据处理:按美国加州大学医学院的方法,经 PET 中心有经验的医生对受试者的基底神经节(豆状核、尾状核)及小脑进行 RO I 设置(基底神经节及小脑根据其边缘来设置 RO I)作为葡萄糖代谢率;以小脑代谢率作为参照^[3-5],得出各区域的 RO I 单位面积放射性计数/小脑的 RO I 单位面积放射性计数,作为基底神经节区与小脑的 RO I 平均葡萄糖代谢率的比值,以此观察受试者假写和文字书写激活状态基底神经节葡萄糖代谢率的差别。

5 统计分析:统计软件采用 SPSS11.0 软件。各参数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,假写和文字书写激活状态基底神经节葡萄糖代谢与小脑比值的差别比较采用配对 *t* 检验;左右两侧基底神经节葡萄糖代谢与小脑比值的比较采用独立样本 *t* 检验。

结 果

一、假写状态的 PET 与文字书写状态的 PET 相比文字书写时¹⁸F-EDG 在左侧额中回、双侧尾状核及双侧豆状核呈浓聚状态,即其葡萄糖代谢率增高。

二、假写和文字书写激活状态下基底神经节区 RO I/小脑 RO I 值比较(表 1)

表 1 正常人假写状态和文字书写激活状态下基底神经节区 RO I/小脑 RO I 值比较(比值, $\bar{x} \pm s$)

部位	人数	假写	书写	差值	P 值
左侧豆状核	10	1.2817 $\pm$ 0.1200	1.3252 $\pm$ 0.1360	-0.0435 $\pm$ 0.0396	0.007
右侧豆状核	10	1.2702 $\pm$ 0.1438	1.3336 $\pm$ 0.1081	-0.0634 $\pm$ 0.0301	0.000
左侧尾状核	10	1.1973 $\pm$ 0.1013	1.2436 $\pm$ 0.1081	-0.0463 $\pm$ 0.0384	0.004
右侧尾状核	10	1.1937 $\pm$ 0.1143	1.2503 $\pm$ 0.1177	-0.0566 $\pm$ 0.0396	0.001

表 1 显示,双侧豆状核、尾状核文字书写激活值均较假写激活值高,两者差异有显著性($P < 0.01$)。

三、正常人文字书写状态下双侧基底神经节 RO I/小脑 RO I 值比较(表 2)

表 2 正常人文字书写状态下双侧基底神经节 RO I/小脑 RO I 值比较(比值, $\bar{x} \pm s$)

部位	人数	左侧	右侧	P 值
豆状核	10	1.3252 $\pm$ 0.1360	1.3336 $\pm$ 0.1081	0.940
尾状核	10	1.2436 $\pm$ 0.1081	1.2503 $\pm$ 0.1177	0.863

表 2 显示,激活状态下左右两侧基底神经节区 RO I/小脑 RO I 值(Means)比较:文字书写对双侧豆状核、尾状核的激活值差异无显著性($P < 0.05$)。

讨 论

功能神经影像学技术的长足发展,为揭示大脑奥秘打开了一扇崭新的窗口。PET 技术也被称为活体生化成像,是一种高灵敏度和高准确性的无创性检查,以功能显像见长,它可以在体外无创伤的看到生命的现象。人脑具有诸如感觉、运动、记忆、思维、语言等十分复杂的功能活动,PET 能够对多种脑功能活动进行定位,评价不同作业时脑代谢改变的程度,观察不同刺激作业下各脑区的相互协同作用,判断神经功能缺失与脑皮质损伤的关系。因此,选择 PET 技术作为书写的研究手段可以准确而有效地确定与书写相关脑区的具体部位并进行定量分析。葡萄糖代谢率是脑功能测定的常用指标,本实验是将假写与文字书写相比较,前者作为基线,观察后者葡萄糖代谢率的变化。然而,PET 能在分子水平成像,灵敏度高、特异性好,但解剖结构不清楚;而 PET-CT 融合扫描系统将 PET 和螺旋 CT 整合在一台机器中,将 PET 的功能图像和 CT 的解剖图像融合处理,可以显示具有典型清晰端面的两者融合的影像,这样能够使两种神经影像的结果优势互补,既能以生理常态反映活体基底神经节的功能状态,又能清楚显示基底神经节的解剖形态,更加准确、直观地反映与文字书写有关的神经结构。

本研究中我们设计的假写作业涵盖了书写行为中除文字产生之外的其它要素,如手动、眼动、视觉等。将文字书写作业的脑代谢图像与假写作业的脑代谢图像相比较,上述问题则最大限度地得到控制,以此可以排除视觉、眼动、指动等影响,将文字书写与初级运动效应区分开来,提取出确实与文字产生能力相关的变化部分,使研究结果尽可能地贴近客观事实。在文字书写作业中,我们要求受试者的书写方式为主动书写,内容限定为受试者当年入校的高考作文。主动书写是一个语言、记忆、理解、逻辑、思维、注意力等高级神经活动共同参与的深层次的书写过程。选择这一书写方式是为了避免抄写、看图书写存在的眼动移位等简单初级运动反射问题,及听写涉及的听觉反射等多项混杂因素,以保证书写行为中文字表达的单纯性。

基底神经节在种系发生和胚胎发育中,曾是某些动物,特别是鸟类的最高神经中枢,控制着下级中枢的活动。在哺乳类动物及人类中,由于大脑半球的发生、锥体系的发展,其地位发生改变,其功能不能与大脑皮质同日而语。所以长期以来,人们认为基底神经节是大脑皮层控制下调节运动功能的一个神经核团。然而,近年来有许多研究提示基底神经节与情感、学习、记忆、思维、口语、阅读等高级神经功能有关^[6-9],因此也很可能在汉语书写中扮演重要角色。

国外也有利用功能影像学手段对拼音文字书写进行研究,但是报道甚少,结论各异。Metter等^[10]用¹⁸F-PET显像用于比较 37例左侧半球损害包括 Broca区和深部半球结构、内囊、基底节损害的慢性失语症患者,在出现书写功能减退的同时,PET也显示出现左侧尾状核的代谢减少。另外,有作者^[11]对照正常受试者和书写痉挛的患者进行书写作业时的功能磁共振图像,发现前者对侧初级感觉运动皮层有显著激活,而后者除上述区域的激活外,还有对侧基底节和丘脑的激活,提示书写痉挛的患者基底节区输送到运动和前运动控制区的冲动增加,这说明书写功能的维持有赖于基底神经节。还有作者^[12]利用 PET研究发现,左侧尾状核或壳核病变,会出现相应的皮质区脑血流减少或代谢下降,可能是患者产生失写的病理基础。国内有一些临床报告,在基底神经节区脑血管意外的患者中发现汉语失写的症状,认为皮质下结构参与了言语的实质性过程^[13-16]。但是上述研究对于了解书写行为相关的人脑的动态变化是很有限的,只是从基底神经节损害后的病理状态下去推断其在正常状态下可能参与的书写过程、可能发生的神经机制,而这些书写功能障碍是由于基底神经节本身功能缺陷,还是其本身的神经传导通路受到破坏,或是由于皮层功能的失传出,亦或是由这些疾病常常伴有的其它脑组织损害所致?这些问题都叫人难以解释,究竟基底神经节本身是否具有书写的精确功能,则是本实验的目的所在。本研究选取的对象是正常人,结果发现,受试者在假写状态和文字书写激活状态下枕叶、额叶、基底神经节区均出现不同程度的激活,提示书写动作的完成需要多个不同脑区功能的协同配合。但值得注意的是,虽然同样是书写动作,受试者在文字书写状态下较假写状态下除了左侧额中回——传统的书写中枢 Exner区的明显激活外,双侧基底神经节的两个主要核团——尾状核、豆状核也有明显激活,且经配对 t检验,两组数值具有显著性差异,提示双侧尾状核、双侧豆状核都参与了汉语文字书写的实质性环节。Scholz等^[17]利用功能磁共振对书写作业进行研究,结果发现右利手者进行书写作业时左侧基底神经节较右侧明显激活。而本实验结果是左右两侧基底神经节在文字书写状态下未显示出明显的差异性,提示汉语文字处理与西方拼音文字处理时激活的脑区并不完全一致,这与汉字具有明显的图形特征有关。正常人进行汉字书写作业时,右侧半球主管的空间性视觉记忆、选择指向能力占据了重要的地位,有可能与左半球共同完成加工处理汉字的过程^[18,19]。皮层左侧优势与基底神经节双侧优势的差异,提示基底神经节在文字书写过程中担负了相对

独立的作用,而不仅仅是皮层功能传出的中转站^[20]。

总之,本实验通过 PET研究提供了人脑双侧尾状核、双侧豆状核与左额中回一起参与汉语文字书写过程的证据,提示基底神经节可能是书写行为的皮层下中枢,担负着相对独立的作用。这对全面认识基底神经节的生理功能具有重要的理论意义。

参考文献

- 1 Ullman MT. A neurocognitive perspective on language: the declarative/procedural model. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 717-726.
- 2 Martin LM, Hinojosa JA, Gomez JG, et al. An early electrophysiological sign of semantic processing in basal extrastriate areas. *Psychophysiology*, 2001, 38: 114-124.
- 3 Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, et al. 5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [¹⁸F]MPPF-PET study. *Brain*, 2004, 127: 900-913.
- 4 Peremans K, Audenaert K, Coopman F, et al. Regional binding index of the radiolabeled selective 5-HT2A antagonist 123 I-5-IR91150 in the normal canine brain imaged with single photon emission computed tomography. *Vet Radiol Ultrasound*, 2003, 44: 344-351.
- 5 Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990, 10: 458-466.
- 6 Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 2001, 411: 305-309.
- 7 Skeel RL, Crosson B, Nadeau SE, et al. Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2001, 39: 962-971.
- 8 Wildgruber D, Ackemann H, Grodd W. Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by MRI. *Neuroimage*, 2001, 13: 101-109.
- 9 Jemigan TL, Ostergaard AL, Fennema-Notestine C. Mesial temporal, diencephalic, and striatal contributions to deficits in single word reading, word priming, and recognition memory. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001, 7: 63-78.
- 10 Metter EJ, Kempler D, Jackson CA, et al. Cerebellar glucose metabolism in chronic aphasia. *Neurology*, 1987, 37: 1599-1606.
- 11 Preibisch C, Berg D, Hofmann E, et al. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol*, 2001, 248: 10-17.
- 12 杨天祝. 临床应用神经解剖. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 470-471.
- 13 李鸿智. 基底节病变的失写. *中华神经精神科杂志*, 1988, 16: 343-345.
- 14 林晓东. 基底节病变患者失语和失写一例. *中华老年医学杂志*, 1994, 13: 56-56.
- 15 谭梅尊. 伴严重失写的皮质下失语综合征. *临床神经病学杂志*, 1992, 5: 46-48.
- 16 金梅, 刘晓加, 陆兵勋, 等. 基底神经节区脑损害与汉语失写症关系的研究. *第一军医大学学报*, 2004, 24: 559-561.
- 17 Scholz VH, Flaherty AW, Kraft E, et al. Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. *Brain-Res*, 2000, 879: 204-215.
- 18 Hatta T. Recognition of Japanese kanji in the left and right visual fields. *Neuropsychologia*, 1977, 15: 685-688.
- 19 Tzeng QJ, Hung DL, Cotton B, et al. Visual intercalation effect in reading Chinese characters. *Nature*, 1979, 282: 499-501.
- 20 金梅, 刘晓加, 陆兵勋, 等. 基底神经节与皮质脑损害致汉语失写症对比研究. *中国行为医学科学*, 2005, 14: 872-874.

(收稿日期: 2005 - 08 - 29)

(本文编辑: 冯学泉)