

皮质下脑区书写能力的 PET-CT研究

金梅* 刘晓加*[®] 吴湖炳** 尹文刚

【摘要】 目的 本实验拟通过正常人的正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 研究, 检测皮质下脑区是否参与了汉语文字书写行为过程, 探讨其神经心理学机制。方法 选取 12 名志愿者 PET 检查前分别进行文字书写和假写书写任务, 观察两种状态下皮质下脑区激活情况。结果 12 名受试者在文字书写状态下, 双侧豆状核、双侧尾状核及双侧丘脑较假写状态下有明显激活, 差异呈显著性 ($P < 0.05$); 左右两侧基底神经节、左右两侧丘脑的激活值差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 皮质下脑区双侧基底神经节与双侧丘脑共同参与了汉语文字书写过程。

【关键词】 书写 皮质下脑区 正电子发射计算机断层显像

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A

The role of the subcortical regions in the Chinese writing a PET/CT study. JIN Mei, LIU Xiaojia, WU Hubing, YIN Wengang Department of Neurology, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China Tel: 020 - 61641965

【Abstract】 Objective With the help of positron emission tomography (PET) technique, we aim to clarify whether the subcortical regions are involved in the process of Chinese writing, and investigate its neuropsychological mechanism. **Methods** 12 healthy volunteers were instructed to undertake both pseudo-writing and characters writing before PET scanning and the activity of the subcortical regions was compared between these 2 tasks. **Results** During the process of characters writing, 12 subjects showed a significant activation on the bilateral lentiform nucleus, caudate nucleus and thalamus comparing with that of pseudo-writing ($P < 0.05$). There is no significant difference between the two sides in the activation of lentiform nucleus, caudate nucleus and thalamus ($P > 0.05$). **Conclusions** The bilateral basal ganglia and thalamus participates in the process of characters writing

【Key words】 writing subcortical regions positron emission tomography

传统上所谓典型失语综合征只提示纯皮质病变, 皮质下灰质结构在失语症中的作用仅被看作是白质损害的一种附带现象。对于丘脑、基底节区在语言产生上是否发挥作用、如何发挥作用的问题一直存在争论。实际上早在 1906 年 Marie 就提出语言不能区, 该区即包括丘脑和基底神经节的一部分。随着神经影像学的长足发展, 为我们临床进行失语、失写研究提供了极为便利的条件。为了深入研究皮质下结构究竟对语言产生的特殊形式——书写起到什么作用, 我们采用 PET 与 CT 相结合技术, 对 12 名正常志愿者进行文字书写测试, 观察皮质下结构激活情况, 探讨其神经心理学机制。

1 对象与方法

1.1 对象 健康志愿者 12 名, 男性 9 名, 女性 3 名, 年龄 17 ~ 25 岁, 平均 20.08 岁。所有受试者均来自南方医科大学本科一年级, 均为右利者, 艾森克人格测验筛选为稳定型或中间偏向稳定型, 排除神经及精神系统疾病、药物和酒精滥用者, 试验前 3 个月未服用任何药物。

1.2 方法

1.2.1 显像仪器及显像剂 采用南方医科大学南方医院 PET 中心 GE Advance Light Speed 型 PET-CT 扫描仪; 显像剂 18 氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ^{18}F -FDG) 由 GE PET trace 回旋加速器及 MicroLab 自动合成系统合成, 放化纯度 $> 95\%$ 。

1.2.2 实验要求 12 名受试者均进行先后 2 次 PET 扫描, 每次扫描前各完成一次书写作业: 第一次文字书写作业; 第二次假写作业^[1] (3 ~ 5 d 后)。实验程序: 先

为国家自然科学基金资助项目 (编号: 30370486)

* 南方医科大学南方医院神经内科 (广州 510510)

[®] 通讯作者: (E-mail: xiaojialiu@21cn.com)

** 南方医科大学南方医院 PET 中心

中国科学院心理研究所

进行书写作业 20 min,之后进行显像剂 ¹⁸F-FDG注射,继续书写 15 min,随即在视听封闭状态下平卧 45 min后进行 PET-CT显像。每次扫描时间为 12 min。

1.2.3 作业要求 受试者右手执 HB 铅笔在稿纸格内书写,注意力集中在书写内容上,尽量排除生理、心理等干扰;避免除书写外所有无关动作;笔划尽量不要出格;用力适中,写错字、笔划出格、笔尖折断时均不必处理,继续保持书写姿势,直至作业结束。作业内容:文字书写作业:在稿纸格内书写当年高考作文;假写作业:在格内涂黑,每个字格划 6~8条斜线。

1.2.4 显像方法 受试者实验前禁食 4~6 h,¹⁸F-FDG静脉注射剂量为 222~296 MBq(根据身高、体重计算用量)。每个床位首先进行 CT检查,然后进行发射显像,经衰减校正后进行 3D滤波反投影法重建,层厚 4.25 mm,获得横断层图像。采集过程中注意固定头部^[2],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。

1.2.5 图像分析 经 PET中心 2位以上有经验的医生在计算机显示屏上分析判断,同时在 FDG显像衰减校正后的文字书写和假写横断层图像上,勾划感兴趣区(regions of interest, ROI)。按美国加州大学医学院的方法,对受试者的豆状核、尾状核、丘脑及小脑进行 ROI设置,并以小脑代谢率作为参照^[3-5];以此得各区域的 ROI单位面积放射性计数/小脑的 ROI单位面积放射性计数,作为皮质下结构与小脑的 ROI平均葡萄糖代谢比值,以此观察受试者文字书写和假写激活状态皮质下结构葡萄糖代谢的差别。

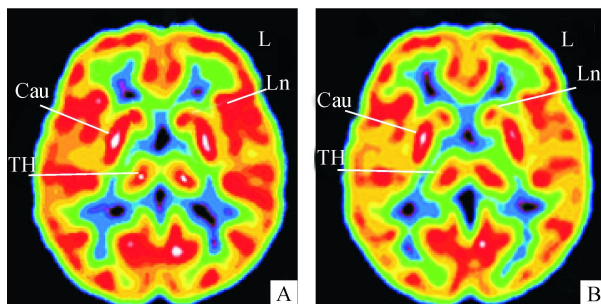
1.2.6 统计学处理 采用 SPSS 11.0软件。数据以

$\bar{x} \pm s$ 表示,文字书写和假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;左右两侧尾状核、豆状核、丘脑葡萄糖代谢与小脑比值的比较采用独立样本 *t*检验。

2 结果

2.1 正常人文字书写和假写激活状态下皮质下结构激活图像 见图 1,12名受试者在文字书写状态下,双侧豆状核、双侧尾状核及双侧丘脑较假写状态下有明显激活(见图 1)。

2.2 正常人文字书写和假写激活状态下皮质下结构 ROI/小脑 ROI值比较 见表 1。12名受试者在文字书写状态下,双侧豆状核、双侧尾状核及双侧丘脑较假写状态下皮质下结构 ROI/小脑 ROI值差异有统计学意义(*P* < 0.05)。



(A: characters writing; B: pseudo-writing; Ln: lentiform nucleus; Cau: caudate nucleus; TH: thalamus)

(A:文字书写; B:假写; Ln:豆状核; Cau:尾状核; TH:丘脑)

Fig 1 Comparison of activated brain areas during characters writing and pseudo-writing task

图 1 正常人文字书写和假写激活状态下皮质下脑区激活图形

Table 1 Comparison of subcortical brain structure ROI/cerebellum ROI value obtained by characters writing and pseudo-writing

表 1 正常人文字书写和假写激活状态下皮质下结构 ROI/小脑 ROI值比较

Cases 例数	Characters writing 书写	Pseudo-writing 假写	Differences 差值	$\bar{x} \pm s$ <i>P</i> value <i>P</i> 值
Left lentiform nucleus 左侧豆状核	12 1.3252 ± 0.1360	12 1.2816 ± 0.1200	0.0436 ± 0.0396	0.007
Right lentiform nucleus 右侧豆状核	12 1.3337 ± 0.1081	12 1.2701 ± 0.1438	0.0636 ± 0.0302	0.000
Left caudate nucleus 左侧尾状核	12 1.2438 ± 0.1081	12 1.1973 ± 0.1013	0.0465 ± 0.0385	0.004
Right caudate nucleus 右侧尾状核	12 1.2503 ± 0.1177	12 1.1936 ± 0.1143	0.0567 ± 0.0396	0.001
Left thalamus 左侧丘脑	12 1.2348 ± 0.1127	12 1.1964 ± 0.1036	0.0420 ± 0.0491	0.02
Right thalamus 右侧丘脑	12 1.2303 ± 0.1028	12 1.1854 ± 0.1111	0.0449 ± 0.047	0.01

2.3 正常人文字书写激活状态下左右两侧皮质下结构 RO I/小脑 RO I值比较 见表 2。在文字书写状态下,正常人左右两侧基底神经节、左右两侧丘脑的激活值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

Table 2 Comparison of bilateral subcortical brain structure RO I/cerebellum RO I value during characters writing

表 2 正常人文字书写状态下左右双侧皮质下

结构 RO I/小脑 RO I值比较

$\bar{x} \pm s$

	Cases	Left side	Right side	Pvalue
	例数	左侧	右侧	P值
Lentiform nucleus	12	1.3255 ± 0.1360	1.3335 ± 0.1081	0.94
豆状核				
Caudate nucleus	12	1.2436 ± 0.1081	1.2502 ± 0.1177	0.863
尾状核				
Thalamus	12	1.2383 ± 0.1127	1.2303 ± 0.1028	0.868
丘脑				

3 讨论

PET作为功能显像,可以在不影响内环境平衡的生理条件下,从激活状态的影像中,获得某一正常组织或病灶的血流灌注或物质代谢的活体生理参数,以此推断其功能状态;能对多种脑功能活动进行定位,评价不同作业时脑代谢改变程度,观察不同刺激作业下各脑区的相互协同,判断神经功能缺失与脑皮质损伤的关系;PET检查为示踪剂放射性的连续采集,短暂的高级和低级神经活动均不足以在脑内形成放射性浓集,因此不会干扰持续书写状态下的脑激活图像。PET的缺点在于结构显像不够精确,选择 PET与 CT相融合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。

书写行为的复杂性在于它涉及到视觉、眼动、手动、初级运动控制等要素,而它不同于口语表达的特殊性在于几乎身体的任何部位均可执行,因此书写能力的核心部分是文字的产生。该研究中我们设计的假写作业将这些问题最大限度地得到控制。假写作业包括书写行为中除文字产生之外的其它要素:在稿纸格内涂黑这一假写作业包括书写运动的手动、眼动、视觉、头动等等;将文字书写与假写作业脑代谢图像相比较,则可以消除因噪音、视觉、指动等的影响,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,因为简单的抄写及看图书写存在眼动移位等简单初级运动反射问题;相应地,听写涉及听觉反射等多项混杂因素,均可能干扰书写行为的表达。而主动书写是一个涵盖记忆、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,所以我们选取以高考作文为内容的主动书写。

近年来有许多研究提示皮质下基底神经节及丘脑与学习、记忆、口语、阅读等高级神经功能有关^[6,7]。国外功能影像学研究发现无论是基底神经节脑区的神经递质改变还是该区的血流变化都能直接或间接地对书写产生一定的影响:Perimutter JS利用 PET研究发现书写痉挛的患者体内标定多巴胺活性配体氟 18 螺环哌啶酮在壳核中的含量较正常人书写有持续减少,证实壳核内的神经递质维持正常时,书写动作才有可能维持^[8]。还有作者运用 PET显像比较内囊、基底节损害的慢性失语症患者葡萄糖代谢情况:这些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葡萄糖代谢减少^[9]。甚至有人认为皮质下损害产生失写的病理基础系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^[10]。由于皮质下与皮质的功能联系被阻断,使皮质区因失传入而发生功能和代谢下降^[11];有作者利用 MRI对照正常受试者和书写痉挛的患者进行书写作业,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与丘脑输送到运动和前运动控制区的冲动增加^[12],这说明书写功能的维持有赖于皮质下脑区。Odergren利用 PET同样发现书写痉挛患者书写时对侧丘脑有渐进性增强^[13]国内有作者通过对基底神经节病变患者进行汉语失写检查表^[14]检测,认为基底神经节病变的口语和书面语损害之间,既相互联系又各具特点,基底神经节参与言语和书写过程的神经心理学机制是有所差异的^[15]。还有一些个案报告,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^[16,17]。但是上述研究只是从皮质下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。因此,上述研究都无法解释究竟皮质下基底神经节、丘脑本身是否具有书写的精确功能。在本研究中,PET成像结果显示,12名受试者在假写状态和文字书写激活状态下枕叶、额叶、基底神经节区及丘脑均出现

不同程度的激活,验证了书写动作的完成需要各个不同脑组织的协同工作。但在文字书写激活状态下较假写状态下除左侧额中回外,双侧尾状核、双侧豆状核、双侧丘脑有明显激活,提示双侧尾状核、双侧豆状核、双侧丘脑都参与了文字产生活动。在本实验中,左右两侧基底神经节及左右两侧丘脑在文字书写状态下并未显示出明显差异性,与 Scholz^[18]报告的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的 M-R 结果不一致。提示汉字书写与拼音文字书写时激活的脑区可能有异,与文献报道“汉字语言处理与西方(字母)语言处理激活的脑区有异”^[19]相符,这与汉字具有明显的图形特征,在正常人进行书写作业时,右侧半球有可能一同参与了加工处理汉字过程有关^[20]。

总之,本实验通过 PET 研究证明了人脑双侧尾状核、双侧豆状核、双侧丘脑与前额叶一起参与了文字书写过程,基底神经节与丘脑可能是书写行为的皮层下中枢。

参 考 文 献

- 1 刘晓加,金梅,吴湖炳,等.基底神经节的书写功能.中国行为医学科学杂志,2006,15(4):294.
- 2 高翔,江澄川,吕传真,等.皮层语言功能的功能性磁共振定位研究.中国神经精神疾病杂志,2000,26(1):18.
- 3 Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, et al 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [¹⁸F]MPPF-PET study. Brain, 2004, 127(Pt 4):900.
- 4 Soriani-Lefevre MH, Hannequin D, Bakchine S, et al Evidence of bilateral temporal lobe involvement in primary progressive aphasia: a SPECT study. J Nucl Med, 2003, 44(7):1013.
- 5 Peremans K, Audenaert K, Coopman F, et al Regional binding index of the radiolabeled selective 5-HT_{2A} antagonist 123I-5-FR91150 in the normal canine brain imaged with single photon emission computed tomography. Vet Radiol Ultrasound, 2003, 44(3):344.
- 6 Young KA, Manave KF, Liang C, et al Reduced number of mediodorsal and anterior thalamus neurons in schizophrenia. Biological Psychiatry, 2000, 47(11):944.
- 7 Skee RL, Crosson B, Nadeau SE, et al Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. Neuropsychologia, 2001, 39(9):962.
- 8 Permuter JS, Stambuk MK, Markham J, et al Decreased [¹⁸F] spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. J Neurosci, 1997, 17(2):843.
- 9 Metter EJ, Kempler D, Jackson CA, et al Cerebellar glucose metabolism in chronic aphasia. Neurology, 1987, 37(10):1599.
- 10 Hillis AE, Barker PB, Wityk RJ, et al Variability in subcortical aphasia is due to variable sites of cortical hypoperfusion. Brain Lang, 2004, 89(3):524.
- 11 Takahashi W, Ohnuki Y, Ohta T, et al Mechanism of reduction of cortical blood flow in striatocapsular infarction: studies using iomazenil SPECT. NeuroImage, 1997, 6(2):75.
- 12 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(1):10.
- 13 Odegren T, Stone-Elander S, Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. Mov Disord, 1998, 13(3):497.
- 14 刘晓加,梁秀龄,陆兵勋,等.汉语失语检查法的制定和标准化.中国神经精神疾病杂志,1996,22(6):331.
- 15 刘晓加,戴蓉,邵明,等.基底节病变时语言障碍的书写特点.中国神经精神疾病杂志,2006,32(5):418.
- 16 李鸿智.基底节病变的失写.中华神经精神科杂志,1988,16(6):343.
- 17 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(1):56.
- 18 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(1-2):204.
- 19 Tun LH, Spinks JA, Cao JH, et al Brains activation in the processing of Chinese characters and words: a functional MRI study. Human Brain Mapp, 2000, 10(1):16.
- 20 Zeng QJ, Hung DL, Cotton B, et al Visual interalisation effect in reading Chinese characters. Nature, 1979, 282(5738):499.

(收稿日期:2006-10-28)

(责任编辑:丰岩清)