### ·综述·

## 基于不同刺激技术下的前庭皮质定位研究

#### 李响1,司丽红1,焉双梅2,杨旭1

作者单位

1. 航天中心医院 (北京大学航天 临床医学院)神 经内科 北京 100049 2.河北医科大学 第一医院眩晕中 心 石家庄 050030 基金项目 北京市海淀区卫 生健康发展科研 培育计划(No H

培育计划(No.H P2021-03-50703) 收稿日期 2021-05-06 通讯作者 杨旭 xuyanghangtian @163.com **摘要**前庭系统是人体平衡系统的重要组成部分。中枢前庭皮质的确切定位一直是研究的难点和焦点问题。近几十年,随着脑功能成像技术的迅速发展,尤其是功能性核磁共振成像技术以其无创性、无电离辐射性、可将功能成像与解剖细节结合起来等优点已被应用于前庭皮质的研究,并取得了许多成果。目前,有关前庭皮质研究主要是针对健康受试者和各类前庭疾病患者,基于直流电刺激、冷热刺激及视动性等刺激进行前庭皮质及其他感觉皮质的激活-失活模式的研究,以探讨相应的前庭皮质活动状态。在此背景下,现对不同刺激技术下的人类前庭皮质的定位及投射的相关研究进行综述。

关键词 前庭皮质;刺激;脑功能成像;顶-岛前庭皮质区

中图分类号 R741;R741.02;R651 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210612

本文引用格式:李响,司丽红,焉双梅,杨旭.基于不同刺激技术下的前庭皮质定位研究[J].神经损伤与功能重建,2022,17(4):222-224.

早在20世纪中叶,研究者开始从动物实验中探 索参与前庭信息处理的皮质结构。1949年,Walzl 等<sup>[1,2]</sup>的研究中通过刺激猫的前庭神经,首次发现可 在前薛氏上沟记录到动作电位。1951~1954年, Kempinsky等<sup>[1-5]</sup>对以上结果进行了验证。1965年, Beritashvili等<sup>[6]</sup>以狗作为实验动物,也发现了相似的 研究结果。20世纪80年代,一些学者通过灵长类动 物的电生理实验,发现前庭皮质呈网络状态广泛分 布,主要包括初级体感皮质、顶叶后区、额叶皮质、海 马和扣带回,其中位于岛叶/后岛叶皮质和外侧裂周 围的顶-岛前庭皮质(parieto-insular vestibular cortex, PIVC)构成前庭皮质的核心区域<sup>[1,7,8]</sup>。

在人类,早期前庭皮质的发现主要基于临床病 例报道。起初研究者发现在对一些有意识的癫痫患 者进行电刺激颞叶皮质、顶叶后皮质、躯体感觉皮质 和岛叶时,可引起相应的前庭觉反应[9.10]。近几十年, 功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术迅速发展,其具有时空分辨率 高、无侵入性、可重复性等优点,且时间和空间分辨 率均优于正电子发射断层成像术(positron emission tomography,PET),可为激活区的前庭皮质定位提供 准确可靠的依据,目前已成为最为有效、方便的脑功 能成像技术。1991年Belliveau等<sup>[1]</sup>首次进行了人脑 活动的fMRI研究。近年来,研究者基于温度刺激、 直流电刺激及强声刺激等前庭刺激技术和 fMRI 的 组合研究,已相继发现至少10个明显参与前庭信息 加工的脑区[11-15],广泛分布在颞顶叶交界区 (temporoparietal junction, TPJ)、后脑岛、躯体感觉皮 质(2v, 3av区)、顶内沟(intraparietal sulcus, IPS)、后 顶叶皮质(7区)、前脑岛、内侧颞叶上部(medial superior temporal area, MST)、内侧/外侧额叶皮质及 扣带回和海马<sup>116</sup>。基于此,我们对上述不同刺激技 术下的人类前庭皮质定位及投射的相关研究总结如 下。

# 1 冷热刺激(caloric vestibular stimulation, CVS)

CVS是常见的前庭功能检查方法,其机制是当 使用高于或低于正常体温的水灌入外耳道时,温度 会经鼓膜、鼓室等影响水平半规管,导致其内的淋巴 液比重发生改变,引起内淋巴液出现"热升冷降"的 对流现象,作用于嵴帽而使之发生偏斜,引起嵴帽内 毛细胞放电频率的改变,导致双侧前庭信息传入不 对称而发生眼震,同时受试者出现眩晕症状。

1996年, E. Vitte 等印最早将 CVS 与 fMRI 结合, 用12℃冷水刺激健康受试者的左侧外耳道,结果显 示海马呈现激活,推测海马与空间定向障碍和自我 旋转感有关。Naito等<sup>[18]</sup>对12例健康受试者双侧外 耳道进行冷热气体灌注并进行固视抑制,同时行 PET 扫描,结果发现视觉皮质、额叶眼动区、颞极和 小脑蚓部的活动与冷热诱发眼震的固视抑制呈正相 关,前扣带回、顶上小叶、楔叶和小脑蚓部的活动随 着CVS的重复而增加。在这些区域中,楔叶在温度 诱发眼震的固视抑制和适应过程中表现出显著的激 活,作者推测视觉皮质中的这个区域可能被调节前 庭眼反射的两种不同神经系统所共用。考虑到水的 磁化率伪影等问题,Fasold等<sup>19</sup>用5~7℃的冷氮气分 别对5例健康右利手受试者的双侧外耳道进行灌注 的同时进行fMRI扫描,结果发现激活的皮质网络是 一个可重复的右侧半球占优势的皮质反应网络,该 反应网络包括顶岛前庭皮质、中央沟周围及顶叶、颞 叶、枕叶和额叶等区域,这表明"前庭皮质"是一个分 布广泛的区域。同时在温度刺激过程中,激活的脑 区都表现出明显右侧优势偏向的前庭皮质反应网 络,这表明与空间定位反应有关的皮质反应网络具 有右侧优势性。我国学者王志<sup>[20]</sup>用0℃冰水进行前 庭刺激,同时行fMRI,结果显示双侧的辅助运动区、 双侧的中央旁小叶、右侧楔前叶、双侧扣带回、右侧 枕上回、右侧缘上回、右侧颞上回及颞下回、右侧舌

回及右侧小脑半球呈现激活,由此可以确定参与前庭性眩晕及 眼震的脑功能区。而且,绝大多数激活区均位于右侧半球,激活 区的偏侧性同前人所做的前庭脑功能实验非常吻合。然而,在 进行CVS的同

时行fMRI扫描,还能刺激到其他各种感觉系统。比如,进行灌注的水或气体的流动会产生大量噪音,从而导致听觉系统的共同激活。此外,对更高或更低温度的感知以及在极端情况下的疼痛是该方法的混杂因素。使用CVS需要注意这些混杂因素的存在。

#### 2 前庭电刺激(galvanic vestibular stimulation, GVS)

GVS是在前庭器官/神经附近施加直流或交流电刺激,目的 是在没有头部运动的情况下调节前庭末梢器官的活动,与主要 刺激半规管的CVS相比,GVS刺激受试者的半规管和耳石器传 入神经,同时刺激的电流强度还可以做相应的调整<sup>[21]</sup>。Elie等<sup>[22]</sup> 首先利用1Hz正弦直流电刺激的同时行fMRI扫描,研究表明, 在直流电刺激双侧乳突的皮肤时,在颞顶交界处、顶内沟及额叶 运动前区出现大片的激活区,这些区域与几种灵长类动物的多感 觉前庭区域密切对应,包括PIVC、3aV和2v区域。为了探究不 同频率交流电的前庭刺激对大脑激活模式的影响,Stephan等<sup>[23]</sup> 在振幅为±2.5 mA的正弦电流刺激的同时行fMRI扫描,结果发 现在5Hz的电流刺激下,仅在躯体感觉皮质有激活;而在1Hz 和2Hz的电流刺激期间,在缘上回、丘脑后外侧、小脑蚓部、后 脑叶及海马区域呈现正激活,这些区域代表着参与头部和身体 转动时前庭信息处理的脑区。

为了比较GVS期间大脑前庭皮质在H21SO-PET和fMRI中 的激活差异,以全面了解前庭皮质激活模式及其与其他感觉的 交互作用,Bense等[24]对19例健康受试者在GVS期间同时应用 混合 3T PET-MRI 扫描,同时在电极刺激处的皮肤使用利多卡 因凝胶局部麻醉,以排除痛觉等刺激对GVS期间皮质激活的干 扰。结果显示,PET和fMRI除了在上述前庭皮质的核心区域 一岛叶/后岛叶皮质以及PIVC均显示类似双侧激活模式外, 其他前庭相关区域也有相似的激活,如顶下小叶、额下回和前岛 叶。与运动系统相关的脑区,特别是扣带回视觉区、辅助运动区 和额叶眼区亦均有相似的激活模式。同时研究发现 PET 和 fMRI均在GVS期间出现次级视觉皮质(楔前叶)的双侧去激 活,提示前庭和视觉系统之间存在交互抑制作用,并认为众多感 觉系统之间的相互抑制作用是维持躯体空间定位和自身运动知 觉的基础。在前庭皮质的优势半球激活方面,PET显示在右侧 非优势半球出现明显的激活,与早期的结构以及功能像研究类 似,然而fMRI显示双侧前庭皮质对称激活,没有明显的优势偏 向。作者认为可能是由于神经反射的原因,而且PET和fMRI的 检测机理有所不同,故而有一定差异。虽然GVS期间行PET和 fMRI扫描在某些激活模式有少许差异,但两者共同印证了前庭 皮质的存在以及前庭-视觉的交互作用模式。因此,在未来的研 究中可以纳入更多样本进行多模态前庭皮质的影像学研究,以 揭示前庭疾病期间脑功能改变模式。

#### 3 视觉刺激(optkinetic stimulation)

视觉刺激多为通过视动刺激的方式来诱发视动性眼震,同 时行fMRI检查分析视觉、眼动及多感觉前庭皮质的激活-负激 活模式。由于视动刺激并不引起明显的眩晕,因此,视动刺激主 要被用来研究视眼动反射及视觉-前庭系统之间的相互作用,而 非前庭皮质对眩晕信息的处理。1998年, Dieterich等<sup>[25]</sup>在10例 右利手健康受试者接受水平和垂直小视野视觉刺激的同时行 fMRI,分析有无固视抑制的视动刺激的差异效应,其结果显示两 个半球中相同的多个视觉、眼动和前庭皮质和皮质下区域激活, 且每个半球的激活程度与刺激方向无关。并且视觉运动敏感 区、皮质眼动区和丘脑存在明显的右侧半球优势。Kikuch等<sup>[26]</sup> 通过fMRI也证实,在小视野视觉刺激期间发现双侧半球的视觉 关联区(MT/V5)、右半球视觉皮质、双侧顶上小叶和双侧额叶视 野区激活增加,而在双侧PIVC区域观察到去激活,这表明确实 存在视觉-前庭皮质的相互抑制作用。为了探究视觉-前庭系统 之间的相互抑制作用,Robert等[27]利用fMRI探究受试者在视觉 运动刺激和温度刺激期间大脑皮质激活的模式,作者将水平方 向移动的视觉刺激与右耳热量灌注相结合以产生前庭激活和视 觉运动,通过组合使受试者产生相同(一致)或相反反向(不一 致)的自我运动感知。研究结果发现在以上条件一致时,初级和 次级视觉皮质的激活增加;而以上条件不一致时,PIVC区域会 优先激活。作者推测这可能反映了该区域具有消除各输入感觉 之间冲突的功能。

#### 4 强声刺激(strong acoustic stimulation)

前庭诱发肌源性电位 (vestibular evoked myogenic potentials, VEMPs)主要通过给予短强声刺激球囊,研究耳石器 受刺激后的皮质激活模式。相较于其他刺激方式,强声刺激应 用于前庭研究的时间较晚。Miyamoto等<sup>[28]</sup>通过给予102 dB 短 促音刺激球囊,为排除听觉皮质激活的干扰,通过给予强度为 85 dB的弱短声刺激(此时不会激活球囊斑)作为对照组,同时 行fMRI。结果显示,与对照组相比,强声刺激组顶内沟、前额 叶、岛叶、前扣带回、后扣带回、中央后回、辅助运动区等激活,与 通过给予前庭CVS的激活的区域相似,表明半规管与球囊的信 息由相同的脑皮质区域处理。Schlindwein等[29]对健康受试者的 研究也进一步发现,刺激球囊后,前庭皮质的激活呈现双侧激活 模式,右侧半球优势。前庭神经投射主要是同侧,而纯粹的声学 刺激以相应的对侧为主,主要在左半球。在进行前庭刺激过程 中,研究人员还观察到其他一些感觉系统如本体觉、视觉和听觉 部分脑区的去激活<sup>[30,31]</sup>,而由视动刺激诱发头晕过程中的脑区激 活-去激活模式则是相反的:当顶叶、枕叶的视觉皮质区域有激 活时,多感觉前庭皮质(如核心区域PIVC)会产生去激活,其可 能是由于前庭觉和视觉两种感觉系统在大脑皮质上的"相互抑 制作用"引起的[32,33],这种多感觉的交互作用在解决各感觉传入 冲突时起着重要作用,可以调控转换优势感觉形式。以上发现 也印证了多感觉交互抑制作用是中枢神经系统的基本机制的假 说[34]。

#### 5 小结与展望

迄今为止,无论在动物还是在人类,除了视觉、听觉和躯体 感觉皮质,尚未发现特定的、单一模式的初级前庭皮质。确切地 说,目前所谓的"前庭皮质",只是指进行外周前庭刺激时,对来 自丘脑的前庭信息同时感应的多个皮质区域,是一个广泛分布 的多模态脑网络,且与视觉、躯体感觉、本体感觉和运动皮质有 一定的重叠。而且,这些所谓的"前庭皮质"在各脑区间的相互 作用,以及每个脑区如何整合多感觉传入的具体机制均尚不清 楚。总之,对于人类前庭皮质功能区的认识需要进行更多、更进 一步的研究。通过对这些皮质区域的深入研究能更好的解释一 些临床症状及疾病的发病机制。

#### 参考文献

 Ogawa S, Menon R S, Tank D W, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model[J]. Biophys J, 1993, 64: 803-812.

[2] Belliveau J W, Kennedy D N, Jr., McKinstry R C, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging[J]. Science, 1991, 254: 716-719.

[3] Fox P T, Raichle M E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83: 1140-1144.

[4] Buxton R B, Uludag K, Dubowitz D J, et al. Modeling the hemodynamic response to brain activation[J]. Neuroimage, 2004, 23 Suppl 1: S220-233.

[5] Ogawa S, Lee T M, Kay A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87: 9868-9872.

[6] Worsley K J, Liao C H, Aston J, et al. A general statistical analysis for fMRI data[J]. Neuroimage, 2002, 15: 1-15.

[7] Damoiseaux J S, Rombouts S A, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103: 13848-13853.

[8] Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89: 5675-5679.

[9] Friston K J, Frith C D, Turner R, et al. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI[J]. Neuroimage, 1995, 2: 157-165.

[10] Friston K J, Frith C D, Frackowiak R S, et al. Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach[J]. Neuroimage, 1995, 2: 166-172.

[11] Büchel C, Holmes A P, Rees G, et al. Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments[J]. NeuroImage, 1998, 8: 140-148.

[12] Friston K J, Stephan K M, Heather J D, et al. A multivariate analysis of evoked responses in EEG and MEG data[J]. Neuroimage, 1996, 3(3 Pt 1): 167-174.

[13] Buchel C, Wise R J, Mummery C J, et al. Nonlinear regression in parametric activation studies[J]. Neuroimage, 1996, 4: 60-66.

[14] Kiebel S J, Poline J B, Friston K J, et al. Robust smoothness estimation in statistical parametric maps using standardized residuals from

the general linear model[J]. Neuroimage, 1999, 10: 756-766.

[15] Friston K J, Holmes A P, Poline J B, et al. Analysis of fMRI time-series revisited[J]. Neuroimage, 1995, 2: 45-53.

[16] Worsley K J, Friston K J. Analysis of fMRI time-series revisited--again[J]. Neuroimage, 1995, 2: 173-181.

[17] Vitte E, Derosier C, Caritu Y, et al. Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study[J]. Exp Brain Res, 1996, 112: 523-526.

[18] Naito Y, Tateya I, Hirano S, et al. Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study[J]. Brain, 2003, 126(Pt 7): 1562-1578.

[19] Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, et al. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage, 2002, 17: 1384-1393.

[20] 王志, 陈敏, 龚霞, 等. 正常人前庭性旋晕的功能性磁共振研究[C]. 武汉:中华医学会第十三届全国放射学大会, 2006.

[21] Goldberg J M, Smith C E, Fernandez C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey[J]. J Neurophysiol, 1984, 51: 1236-1256.

[22] Lobel E, Kleine J F, Leroy-Willig A, et al. Cortical areas activated by bilateral galvanic vestibular stimulation[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 871: 313-323.

[23] Stephan T, Deutschlander A, Nolte A, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies[J]. Neuroimage, 2005, 26: 721-732.

[24] Becker-Bense S, Willoch F, Stephan T, et al. Direct comparison of activation maps during galvanic vestibular stimulation: A hybrid H2[15 O] PET-BOLD MRI activation study[J]. PLoS One, 2020, 15: e0233262.

[25] Dieterich M, Bucher S F, Seelos K C, et al. Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study [J]. Brain, 1998, 121(Pt 8): 1479-1495.

[26] Kikuchi M, Naito Y, Senda M, et al. Cortical activation during optokinetic stimulation - an fMRI study[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129: 440-443.

[27] Roberts R E, Ahmad H, Arshad Q, et al. Functional neuroimaging of visuo-vestibular interaction[J]. Brain Struct Funct, 2017, 222: 2329-2343.

[28] Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, et al. Saccular projections in the human cerebral cortex[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1039: 124-131.

[29] Schlindwein P, Mueller M, Bauermann T, et al. Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI[J]. Neuroimage, 2008, 39: 19-31.

[30] Ferre E R, Kaliuzhna M, Herbelin B, et al. Vestibular-somatosensory interactions: effects of passive whole-body rotation on somatosensory detection[J]. PLoS One, 2014, 9: e86379.

[31] Bense S, Stephan T, Yousry T A, et al. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI)[J]. J Neurophysiol, 2001, 85: 886-899.

[32] Becker-Bense S, Buchholz H G, zu Eulenburg P, et al. Ventral and dorsal streams processing visual motion perception (FDG-PET study)[J]. BMC Neurosci, 2012, 13: 81.

[33] Seemungal B M, Guzman-Lopez J, Arshad Q, et al. Vestibular activation differentially modulates human early visual cortex and V5/MT excitability and response entropy[J]. Cereb Cortex, 2013, 23: 12-19.

[34] Mysore S P, Knudsen E I. Reciprocal inhibition of inhibition: a circuit motif for flexible categorization in stimulus selection[J]. Neuron, 2012, 73: 193-205.

(本文编辑:唐颖馨)