

论 著

基于脑卒中局灶性病变的失眠网络探究*

音大为¹ 何 野¹ 方义荣²
孙 文² 王 朋^{1,*}

1.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)医学影像科

2.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经内科 (安徽合肥 230001)

【摘要】目的 通过分析卒中局灶性病变与卒中后失眠的关系, 探讨卒中后失眠的神经解剖基础, 为卒中后失眠诊断与治疗提供新的思路。方法 本研究前瞻性纳入50名卒中患者为研究对象, 使用失眠严重程度指数量表对其失眠状况进行评估, 并将患者分为失眠组与非失眠组。使用体素病变症状映射来检验失眠与病变位置之间的关联。利用大型标准连接组数据集(N=1000)计算病变网络图, 检验其与失眠之间的联系, 并以此结果定位失眠网络。此外, 通过分析网络损伤分数与失眠程度之间的联系, 证明失眠网络的可靠性。结果 体素病变症状映射分析未发现任何病变体素与失眠显著相关。然而, 在病灶网络映射分析中, 病变位置映射到一个以右侧丘脑为核心的大脑网络, 该网络与失眠组患者局灶性病变的交叉程度显著高于非失眠组。结论 卒中后失眠患者的病变位置未能映射到任何脑区, 而是映射到一个特定的脑网络。该网络可能对卒中后失眠患者的早期诊断和治疗具有重要意义。

【关键词】急性缺血性脑卒中;
体素病变症状映射; 失眠; 病灶网络映射

【中图分类号】R256.23

【文献标识码】A

【基金项目】安徽省自然科学基金项目
(No. 2108085MH271)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.001

Study on Insomnia Network Based on Focal Lesions of Stroke*

YIN Da-wei¹, HE Ye¹, FANG Yi-rong², SUN Wen², WANG Peng^{1,*}.

1.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, Anhui Province, China

2.Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective This study investigates the relationship between focal brain lesions in stroke patients and post-stroke insomnia. By exploring the neuroanatomical basis of post-stroke insomnia, we aim to provide novel insights for its diagnosis and treatment. **Methods** This study prospectively enrolled 50 stroke patients. Insomnia severity was quantitatively assessed using Insomnia Severity Index Scale, categorizing patients into insomnia and non-insomnia groups. Employing voxel lesion symptom mapping, we examined the association between insomnia and lesion location. We calculated lesion network maps using a large standard connectome dataset (N=1000) to test for associations with insomnia. The results were then used to locate insomnia networks. Furthermore, we demonstrated the reliability of the insomnia network by analyzing the link between the network impairment score test and insomnia. **Results** Voxel lesion symptom mapping did not reveal significant associations between specific lesion voxels and insomnia. However, in lesion network mapping analysis, we found that lesion locations mapped to a brain network centered around the right thalamus. This network exhibited significantly greater overlap with focal lesions in insomnia patients compared to the non-insomnia group. **Conclusion** Lesion locations associated with insomnia fail to map to a specific brain region but do map to a specific brain network. This network may have prognostic utility in identifying patients at risk for poststroke insomnia and therapeutic utility in refining brain stimulation targets.

Keywords: Acute Ischemic Stroke; Voxel Lesion Symptom Mapping; Insomnia; Lesion Network Mapping

卒中患者的局灶性病变研究使我们可以从因果推断的角度深入探究神经精神症状的神经解剖基础^[1]。近几十年的研究已经揭示了大脑皮层特定区域的病变与失眠之间的紧密联系^[2]。这些病变定位研究对于卒中患者而言至关重要, 因为失眠不仅对他们的康复过程和生活质量造成严重影响^[3], 还可能增加卒中复发的风险^[4]。因此, 深入解析其发病机制对于卒中患者的早期预防和治疗策略制定具有重要意义。此外, 这些研究也为我们进一步了解原发性失眠的神经解剖学基础提供了线索, 有助于确定潜在的治疗靶点。然而, 各种基于局灶性病变的失眠定位结果并不太一致。比如早期病例报道曾指出脑桥损伤可能导致患者的正常睡眠模式受到严重破坏^[5], 随后的人群研究则发现额叶和丘脑损伤与卒中后失眠的发生有关^[3,5-6]。这些看似矛盾的发现可能源于一个重要的事实: 引起相似症状的病变可能并非局限于单一的大脑区域, 而是分布在整个脑网络中^[7]。此外, 局灶性病变引起的症状可能并非直接来源于病变位置本身, 而是与其功能相关的其他脑区, 这种现象被称为“神经机能联系失能”^[8]。

为了解决这些问题, 最近出现了一种创新的病变网络映射技术, 该技术能够综合考虑这些复杂因素, 并将其应用于基于病变的定位分析中^[9]。该技术利用大型健康受试者队列的连接组数据, 以病变位置作为静息态功能连通性分析的种子点, 进而计算出与每个病变相关的网络。通过比较不同患者群体的病变网络, 可以识别出与特定症状相关的大脑网络。这种技术已被证明有助于理解幻觉^[10]、妄想^[11]以及抑郁^[12]等各种神经精神障碍。

本研究旨在深入分析病变位置与卒中后失眠之间的关系。我们假设病变位置本身与卒中后失眠之间可能不存在显著的相关性, 但病变位置与其他脑区之间的静息态功能连通性可能与卒中后失眠的发生显著相关。

1 资料与方法

本研究对中国科学技术大学附属第一医院2021年4月至2022年2月期间收治的急性缺血性脑卒中患者进行了前瞻性筛查。所有患者均在卒中发病后2周内入院, 并随访3个月。

本研究纳入标准: 年龄≥18周岁; 首次卒中; 经磁共振证实的急性缺血性卒中; 脑卒中发病时间在2周内; 右利手; 签署书面知情同意书。随访患者的纳入标准: 3个月内无卒中复发、患者无躯体恶化无法随访的情况。排除标准: 有冷漠、焦虑、抑郁或其他精神障碍病史; 发病前三月出现严重失眠; 严重失语或理解障碍; MRI禁忌症; Mini-Mental State Examination (MMSE) 评分≤17分或无法完成量表; 图像质量问题不能满足分析。随访患者的排除标准: 3个月期间有卒中复发、患者有躯体恶化不能进行随访者、主观不愿意进行随访的患者。

1.1 基线评估及行为测试 收集人口统计学数据、既往病史和入院NIHSS评分, 根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估入院时的卒中严重程度。失眠状况采用失眠严重程度指数量表(insomnia severity index, ISI)进行评估。该量表由7个问题组成, 每题0-4分, 累计0-28分, 评分结果数值累计越高, 表明失眠症状越严重。在患

【第一作者】音大为, 男, 医师, 主要研究方向: 多模态磁共振成像。E-mail: david285595@163.com

【通讯作者】王 朋, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 多模态磁共振成像。E-mail: peng615wang@163.com

者出院后三个月使用失眠严重程度指数量表(insomnia severity indeex, ISI)评估其失眠状况。为了更准确地确定症状与病变部位的关联,本研究专注于极端情况。因此,排除了ISI评分在8-14分(亚临床失眠)的患者,并以14分为阈值,将患者分为卒中后无失眠组和卒中后失眠组。最终,共有50名患者被纳入研究。

本研究经中国科学技术大学第一附属医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。(伦理批件号:2021KY伦审第012号)

1.2 方法

1.2.1 MRI数据采集 所有患者在入院后使用3.0T MRI扫描仪(Discovery MR750W, GE医疗,美国)进行扫描。序列包括:T₁加权成像(T₁WI, TR=7.8ms, TE=3.2ms, Flip Angle=12°, Matrix=256×256, NEX=1, Bandwidth=31.25Hz, Voxel=1×1×1mm³)和T₂自由水抑制成像(T₂WI FLAIR, TR=5000ms, TE=115ms, Matrix=256×256, NEX=1, Bandwidth=62.50Hz, Voxel=1×1×1mm³)

1.2.2 图像预处理 利用ITK-SNAP软件(itksnap.org)的半自动功能,对高分辨率的FLAIR图像进行了病变分割,以生成病变掩膜。随后,根据病变掩膜损伤体素的数量乘以每个体素体积自动化计算梗死体积。采用ANTs软件包提供的线性和非线性配准技术,将病变掩膜精确地配准到MNI152 T1 1mm标准脑模板上。在配准过程中,进行了二值化处理,确保病变区域内的体素值设定为1,而非病变区域的体素值设定为0。最终,将所有病变掩膜叠加,形成了病变重叠图以直观展示病变分布情况。

1.2.3 基于体素的病变症状映射(VLSM) 为了确定是否存在与卒中后失眠相关的脑部病变体素,本研究使用R语言软件包LESYMAP(<https://github.com/dorianps/LESYMAP>),进行了基于体素的病变症状映射(VLSM)。控制病变大小作为协变量,通过单侧Brunner-Munzel检验,以检验卒中后失眠与非失眠组之间是否存在显著差异。单侧P<0.05被认为有统计学意义。

1.2.4 病变网络映射(LNM) 首先,为了确定可能受单个病变影响的大脑网络,我们将每个患者的病变掩膜都作为一个“种子点”,基于1000名健康受试者构成的标准连接体数据集^[13-14], (标准连接体数据库详细参数见<https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/ILXIKS>)利用CONN工具箱计算该种子点与其他大脑体素之间的静息状态功能连接强度,并进行Fischer-Z变换得到该种子点的全脑功能连接图。将基于标准连接体所得1000个功能连接图进行平均,最终得到每个患者病灶所产生的病变网络图。为了确定卒中后失眠和非失眠组之间病变网络的显著差异区域,利用PALM工具包对无阈值的病变网络图进行体素级别的双样本t检验提取重要体素(P<0.001)作为种子区域。利用标准连接体计算该区域与大脑其他部位的功能连接强度,得到全脑功能连接图。并对此图像进行单

样本t检验,以t值表示每个体素的连接强度,选定t值绝对值大于5的区域定义为“失眠网络”,见图1A。

1.2.5 可靠性测试 通过分析局灶性病变对失眠网络的破坏程度与患者失眠程度之间的关系,以验证失眠网络的可靠性。为此,本研究计算了每位受试者的“网络损伤分数”,以量化梗死对失眠网络的损伤程度。该分数是通过将失眠网络中与受试者病变重叠体素的强度(t值)相加计算而得出的。为了避免阈值选择带来的偏差,采用无阈值的失眠网络图计算网络损伤分数。通过检查失眠和无失眠组之间的网络损伤分数是否存在差异,以说明结果的可靠性。此外,鉴于失眠网络的定义基于二元分类,本研究将失眠评分视为连续性变量,通过Pearson相关分析,检验其与“网络损伤分数”之间是否存在相关性(图1B)。

1.2.6 统计学方法 本研究采用R语言进行统计分析。首先采用Shapiro-Wilk分析计量资料的正态性,服从正态分布的计量资料以平均值(标准差)表示,不服从正态分布的数据以中位数(四分位数)表示。2组间的连续变量资料的比较,采用Student's t检验。分类变量的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 人口统计学及临床资料信息 卒中患者共入组50例,其中失眠组22例,无失眠组28例。两组年龄、受教育程度差、梗死体积、入院NIHSS评分差异均无统计学意义(P>0.05);见表1。

2.2 VLSM分析结果 所有脑卒中患者的大脑重叠病变包括放射冠、中脑、颞叶、内囊、丘脑、苍白球、壳核、岛叶、枕叶和小脑。其中基底节区梗死占较大比率。所有的梗死灶的分布如图2所示。重叠病变的数量用不同的颜色表示,表示频率从蓝色到绿色不断增加,在VLSM分析中,未发现任何体素的病变与卒中后失眠存在显著相关性(图3A)。

2.3 LNM分析结果 利用标准连接组计算了每个病变位置与整个大脑之间的功能连接,得到病变网络图像(图3B)。与仅关注病变位置的分析不同,病变网络与卒中后失眠显著相关。具体来说,与非失眠组受试者相比,失眠组丘脑区域与病变的功能连接强度更低(17个体素存活, P<0.001, MNI坐标: x=14, y=-32, z=10)(图3B)。根据方法中对于失眠网络的定义,与丘脑区域的负相关功能连接定义了一个大脑网络,该网络包含了失眠患者的病变位置,同时避免与无失眠患者病变位置相交(图4)。通过比较失眠组与非失眠组的网络损伤分数,发现失眠组病变与失眠网络的交叉程度明显高于无失眠组(t=2.336, P=0.024, 图5A)。将失眠视为连续变量而不是二元变量的额外分析中,网络损伤分数是失眠严重程度的显著预测因子(r=0.3458, P=0.014, 图5B)。

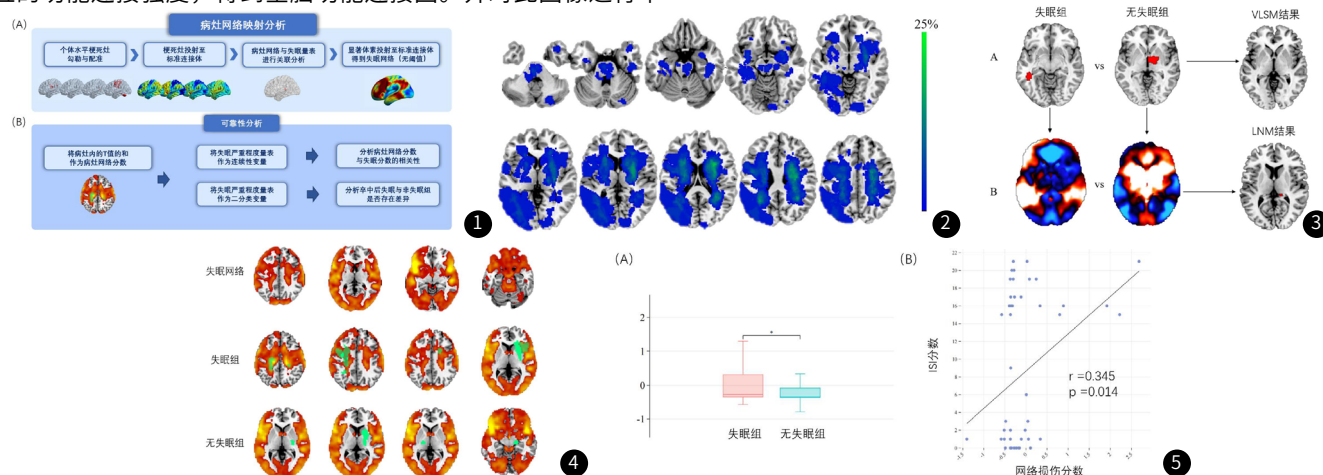


图1 方法学流程图;图2 病变重叠图(颜色越绿,代表该区域病灶重叠度越高)。

图3 病变位置与卒中后失眠的关系;3A:卒中患者的病变用红色描绘。基于体素的病变-症状映射未发现明显与失眠相关的受损体素。3B:使用1000名健康受试者的静息状态功能连通性数据计算每个病变位置与大脑其余部分的功能连通性(无阈值)。右侧丘脑区域与失眠患者病灶的功能连接低于与非失眠患者病灶的功能连接(用红色描绘;P<0.001)。

图4 失眠网络分布以及病灶重叠展示;使用连接组数据,我们检查了右侧丘脑区域的全脑功能连接(负功能连接),产生了失眠网络。根据定义,失眠患者的病变将更多的与该网络相交,而无失眠患者的病变则相反(样本病变以绿色显示)。

图5 网络损伤分数图;每个病变与失眠网络的相交,产生的网络损伤分数;A失眠患者的网络损伤分数显著高于无失眠患者。B卒中患者的网络损伤分数与ISI分数之间的相关性。

表1 两组一般人口学资料、量表评分以及卒中相关信息

	失眠 (N=22)	无失眠 (N=28)	P
年龄, 均值(SD)	54.8 (11.8)	55.4 (10.5)	0.843
女性,例(%)	9 (32.1%)	8 (36.4%)	0.990
教育≤ 12 年, 例 (%)	6 (27.3%)	10 (35.7%)	0.742
入院NIHSS, 均值(SD)	4.55 (2.94)	3.61 (3.10)	0.279
睡眠评分, 均值(SD)	17.5 (2.15)	1.14 (2.01)	<0.001
梗死体积, mm ³ , 均值(SD)	7396 (13353)	7715 (12256)	0.931

注: SD(标准差); NIHSS(美国国立卫生研究院卒中量表)

3 讨 论

本研究基于大脑损伤数据, 深入剖析了卒中后失眠的发生机制。值得注意的是, 我们发现病变部位本身与卒中后失眠的直接关联并不显著, 这一发现与先前的研究结果有所出入。然而, 进一步的分析却发现, 卒中后失眠患者的病变位置与右侧丘脑之间的功能连接显著降低。此外, 尽管主要结果是基于失眠的二元分类得出, 但将失眠视为连续性变量时, 这一结果依然成立。

VLSM分析未能揭示任何特定部位的局灶性损伤与卒中后失眠有明显关联。尽管随着样本量的增加, 部分病变体素与卒中后失眠的相关性可能会逐渐显现, 但在当前样本量有限的情况下, LNM分析为我们提供了更为深入的见解。它揭示了病变位置与大脑其他部分之间的功能连接降低与卒中后失眠显著相关。这一发现强调了在预测卒中后失眠时, 结合病灶网络信息的重要性, 与当前神经科学研究强调急性损伤造成的脑网络功能障碍在神经精神症状中扮演的关键角色相吻合^[7,11,15]。

在具体分析中, 本研究发现失眠患者的病变位置与右侧丘脑之间的功能连接性降低, 这一发现不仅先前研究中丘脑病变与失眠的关联相吻合^[5], 而且有助于理解为何多项研究未能发现丘脑病变与失眠之间的联系, 或者发现其他脑区的病变与失眠有明显相关性^[3]。本研究结果表明, 位于丘脑以及丘脑功能相关的病变均可能导致卒中后失眠。

本研究定义的失眠网络有效地涵盖了与失眠相关的病变部位, 病变位置与该网络的交叉为预测失眠的发生率和严重程度提供了有力依据。因此, 这一网络具有潜在的临床应用价值, 可用于识别卒中后失眠风险增加的患者。临床医生可根据患者的病变部位与失眠网络的重叠程度, 对高危患者进行早期评估和治疗。此外, 本研究的结果可能有助于制定原发性失眠的治疗策略。相关研究常常将背外侧前额叶、顶叶皮质、脑中缝核及M1区域常选为TMS治疗原发性失眠的靶点^[16], 但关于这些靶点以及刺激方式的选择一直存在争论^[17-18]。失眠网络不仅覆盖了这些区域, 并且提供了正负相关性、功能连接强度以及标准空间位置等信息。因此, 本研究所得到的失眠网络可能有助于完善靶点选择和刺激调节方式等具体治疗措施, 并开发针对大脑回路而不是单一大脑区域的神经调节策略。

尽管如此, 本研究存在着一定的局限性。首先, 较小的样本量导致统计效力下降, 这也可能是为何未发现病变与失眠之间有较强关联的原因之一。同时本研究未能深入探究失眠的亚型, 未来研究需扩大样本量, 以进一步验证本研究结果。此外, 由于LNM方法学上的限制, 本研究未能考虑遗传、社会状况、残疾程度等其他因素与梗死破坏的相互关系, 以及大脑损伤后发生的修复过程, 这些应在未来研究纳入考量。最后, 失眠网络对于治疗策略的启发有待进一步论证。在未来的研究中, 需要开展针对失眠患者的神经调控治疗试验, 以验证本研究结果的临床有效性。

综上所述, 本研究发现卒中后失眠患者的病变位置未能映射到特定的脑区, 而是映射到特定的脑网络, 该网络可能对预测患者卒中后失眠有重要作用, 并有助于完善脑刺激治疗的靶点选择与刺激方式, 具有一定临床应用的潜在价值。

参考文献

[1]Ulrike von Luxburg, Isabelle Guyon,Samy Bengio,et al.Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems[M].Curran Associates Inc.,Long Beach,California,U SA, 2017: 4768-4777.

[2]Koenigs M,Holliday J,Solomon J,et al.Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia[J].J Neurosci, 2010, 30 (47): 16041-16043.

[3]Khot SP,Morgenstern LB.Sleep and Stroke[J].Stroke, 2019, 50 (6): 1612-1617.

[4]Hermann DM,Bassetti CL.Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery[J].Neurology, 2016, 87 (13): 1407-1416.

[5]Hermann DM,Bassetti CL.Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke[J].Neurology, 2009, 73 (16): 1313-1322.

[6]Chen YK,Lu JY,Mok VC,et al.Clinical and radiologic correlates of insomnia symptoms in ischemic stroke patients[J].Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26 (5): 451-457.

[7]Boes AD,Prasad S,Liu H,et al.Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions[J].Brain, 2015, 138 (Pt 10): 3061-3075.

[8]Carrera E,Tononi G.Diaschisis: past, present, future[J].Brain, 2014, 137 (Pt 9): 2408-2422.

[9]Fox MD.Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome[J].N Engl J Med, 2018, 379 (23): 2237-2245.

[10]Kim NY,Hsu J,Talmasov D,et al.Lesions causing hallucinations localize to one common brain network[J].Mol Psychiatry, 2021, 26 (4): 1299-1309.

[11]Darby RR,Laganiere S,Pascual-Leone A,et al.Finding the imposter: brain connectivity of lesions causing delusional misidentifications[J].Brain, 2017, 140 (2): 497-507.

[12]Padmanabhan JL,Cooke D,Joutsa J,et al.A human depression circuit derived from focal brain lesions[J].Biol Psychiatry, 2019, 86 (10): 749-758.

[13]Yeo BT,Krienen FM,Sepulcre J,et al.The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity[J].J Neurophysiol, 2011, 106 (3): 1125-1165.

[14]Holmes AJ,Hollinshead MO,O'Keefe TM,et al.Brain Genomics Superstruct Project initial data release with structural,functional,and behavioral measures[J].Sci Data, 2015, 2: 150031.

[15]Siegel JS,Ramsey LE,Snyder AZ,et al.Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke[J].Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (30): E4367-E4376.

[16]柳亭, 吕东升, 唐瑛. 重复经颅磁刺激治疗失眠障碍机制的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2023 (2): 207-209, 214.

[17]Lanza G,Cantone M,Lanuza B,et al.Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation[J].Sleep Med Rev, 2015, 19: 39-50.

[18]Nardone R,Höller Y,Brigo F,et al.Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders:pathophysiologic insights[J].Sleep Med, 2013, 14 (11): 1047-1058.

(收稿日期: 2024-04-16)
(校对编辑: 韩敏求)