

Analysis of amplitude of low-frequency fluctuation in patients with anxiety after radiofrequency catheter ablation by resting state fMRI

YANG Jianping, LYU Guiwen*, LEI Yi, XIA Jun, LIN Fan

(Department of Radiology, the Second People's Hospital of Shenzhen, First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518023, China)

[Abstract] **Objective** To observe brain functional activity of patients with arrhythmia after radiofrequency ablation with amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF). **Methods** Twenty-six patients with anxiety disorder after radiofrequency catheter ablation (RFCA) were included as RFCA group. Age and sex matched twenty-six healthy volunteers were included as control group. The difference of ALFF between the two groups was analyzed by two-sample *t* test. Partial correlation between extracted values from dysfunctional brain regions and hamilton anxiety scale (HAMA) scores were investigated. **Results** Compared with control group, ALFF of left middle temporal gyrus, right putamen, left amygdala significantly increased, and left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), right praecuneus, left middle frontal gyrus and right middle occipital gyus significantly decreased in RFCA group (*Alphasim* correction, $P < 0.01$). ALFF values of left DLPFC were negatively correlated with HAMA scores ($r = -0.872$, $P = 0.013$). **Conclusion** The brain activity of RFCA patients in resting state is abnormal. ALFF can provide more evidences for the pathogenesis of the disease.

[Key words] Radiofrequency catheter ablation; Anxiety disorder; Amplitude of low-frequency fluctuation; Magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201702001

心律失常射频消融术后焦虑状态患者的静息态 MRI 低频振幅分析

杨建平, 吕贵文*, 雷 益, 夏 军, 林 帆

(深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院放射科, 广东 深圳 518023)

[摘要] **目的** 采用低频振幅(ALFF)观察心律失常射频消融术后出现焦虑状态患者的全脑功能活动。**方法** 收集符合纳入标准的 26 例心律失常射频消融术(RFCA)后焦虑状态患者作为 RFCA 组, 纳入同期年龄、性别相匹配的 26 名健康志愿者作为正常对照组, 2 组均行 fMRI, 对 2 组有差异脑区的 ALFF 进行双样本 *t* 检验, 提取有差异的脑区与汉密尔顿焦虑量表评分进行偏相关分析。**结果** 与正常对照组相比, RFCA 组左侧颞中回、右侧壳核、左侧杏仁核 ALFF 增高, 左侧前额叶背外侧皮层(DLPFC)、右侧楔前叶、左侧额中叶、右侧枕中叶 ALFF 减低差异有统计学意义(*Alphasim* 校正, $P < 0.01$)。左侧 DLPFC 的 ALFF 值与 HAMA 评分呈负相关($r = -0.872$, $P = 0.013$)。**结论** 心律失常射频消融术后焦虑状态患者在静息状态下存在脑功能的异常, ALFF 有助于为该疾病的发病机制提供更多证据。

[关键词] 射频消融; 焦虑症; 低频振幅; 磁共振成像

[中图分类号] R749.72; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2017)08-0472-04

[第一作者] 杨建平(1978—), 男, 江苏镇江人, 本科, 主治医师。研究方向: 中枢神经系统影像学。E-mail: 343411800@qq.com

[通信作者] 吕贵文, 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院放射科, 518023。E-mail: peterlgw@163.com

[收稿日期] 2017-02-03 **[修回日期]** 2017-05-31

心律失常是心源性猝死的主要原因,药物治疗易导致反复发作。因射频导管消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)治疗效果明显,已成为临床治疗恶性心律失常的主要手段^[1]。但 RFCA 术后会产生如焦虑等的心理疾患^[2]。焦虑可诱发冠状动脉痉挛、R-T 离散增加,心率变异性下降,从而影响患者术后的生活质量。目前对于心律失常 RFCA 后焦虑状态的发病原因缺乏全面了解。静息态功能磁共振(resting-state fMRI, rs-fMRI)是研究脑功能改变的常用工具,其通过测量自发低频(0.01~0.08 Hz)的 BOLD 时间相干性反映功能的连通性^[3]。低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是通过计算低频功率频谱的平方根,反映神经元活动^[4]。本研究通过 ALFF 技术观察心律失常 RFCA 后焦虑患者全脑功能的改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月—2016 年 10 月于我院心内科因房室返折性心动过速(atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT)、房室结返折性心动过速(atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT)及室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)接受 RFCA 治疗且资料齐全的心律失常患者 26 例(RFCA 组),男 14 例,女 12 例,年龄 36~47 岁,平均(39.5±6.5)岁。术前由 2 名心理科医师采用汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)检查,总分<7 分,即无焦虑症状;术后再次测试,总分均≥14 分,其中总分 14~<21 分为有焦虑症状(1 例),21~<29 分为有明显焦虑(12 例),≥29 分为有严重焦虑(13 例);患者均为右利手。RFCA 组 HAMA 评分平均(27.08±4.23)分,病程(19.31±3.24)天。排除标准:年龄<18 岁或>60 岁;合并严重心力衰竭、严重心脏瓣膜病、遗留神经系统症状的脑血管意外患者、头部有器质性病变者(如多发性脑梗死、脑出血、多发性硬化等疾病);既往有精神疾病病史(如焦虑症、抑郁症等)。

纳入同期年龄、性别相匹配的 26 名健康志愿者(正常对照组),由 2 名心理科医生采用 HAMA 量表检查,总分<7 分,排除既往有精神疾病病史,且均为右利手,男 13 名,女 13 名,年龄 34~46 岁,平均(38.8±7.8)岁。本研究经我院伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Trio 3.0T MR 仪,8 通道头部线圈。扫描前嘱受试者闭眼、清醒、尽量不思考,扫描时佩戴耳塞。静息态 BOLD-fMRI 采用梯度

回波平面成像脉冲序列,TR 900 ms,TE 48 ms,翻转角 90°,矩阵 256×256,FOV 250 mm×250 mm,共 30 层,层厚 4 mm,层间距 0.8 mm,共 240 个时间点。3D-T1WI 采用快速梯度回波(MPRAGE)序列,TR 900 ms,TE 2.48 ms,翻转角 9°,矩阵 256×256,FOV 250 mm×250 mm,共 192 层(矢状位扫描),层厚 1 mm,层间距 0.5 mm。T2WI:TR 6 000 ms,TE 93 ms,FOV 220 mm×220 mm,翻转角 120°,矩阵 320×320,共 30 层,层厚 5 mm,无间隔。

1.3 数据预处理 基于 Matlab R2010b 的操作界面,采用 DPABI 中 DPARSFA 4.1 软件对 BOLD 数据进行预处理。去除前 10 个时间点,进行时间校正,剔除头动大于 2 mm 或旋转角度超过 2°的患者,每个 T1 图像与功能图像配准,然后分割为灰质、白质和脑脊液,功能图像标准化到 MNI 标准空间,进行 3 mm×3 mm×3 mm 重采样,采用 6 mm 半高全宽进行平滑。将预处理图像做带通滤波,去除高频干扰及低频漂移,留取 0.01~0.08 Hz 滤波;为消除个体间 ALFF 差异,对全脑体素的 ALFF 值做标准化。为减少 BOLD 信号波动,对脑白质和脑脊液信号及 6 个头动参数文件行回归分析。

1.4 ALFF 分析 采用 REST 软件,将每个体素的 ALFF 值除以全脑平均 ALFF 值,获得标准化后 ALFF 值,体标准化的 ALFF 值经 REST 软件处理进入组内及组间分析。最终结果与 REST viewer 软件中 Ch2bet 模板叠加并以 brainnet 软件呈现。设定 2 组间有差异脑区的峰值点为 ROI,利用 REST 软件提取其 ALFF 值。

1.5 统计学分析 2 组静息状态下脑功能组内 ALFF 值的比较采用单样本 *t* 检验, $P<0.001$ 及体素数>13 为差异有统计学意义。2 组 ALFF 图比较采用 REST 软件行双样本 *t* 检验,采用 *Alphasim* 进行多重比较校正,以 $P<0.01$,团块体积>40 个体素为差异有统计学意义。有差异脑区的 ALFF 值与 HAMA 量表评分的相关性采用偏相关分析(控制年龄、性别), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组年龄($t=1.212$, $P=0.238$)和性别构成比($\chi^2=0.086$, $P=0.849$)差异均无统计学意义。

正常对照组(图 1A)显示以双侧后扣带/楔前叶为中心,包括双侧颞顶叶内侧皮层为主的脑默认网络(default mode network, DMN)区 ALFF 增高($t=5.29$, $P<0.001$,未校正),ALFF 降低差异无统计学意

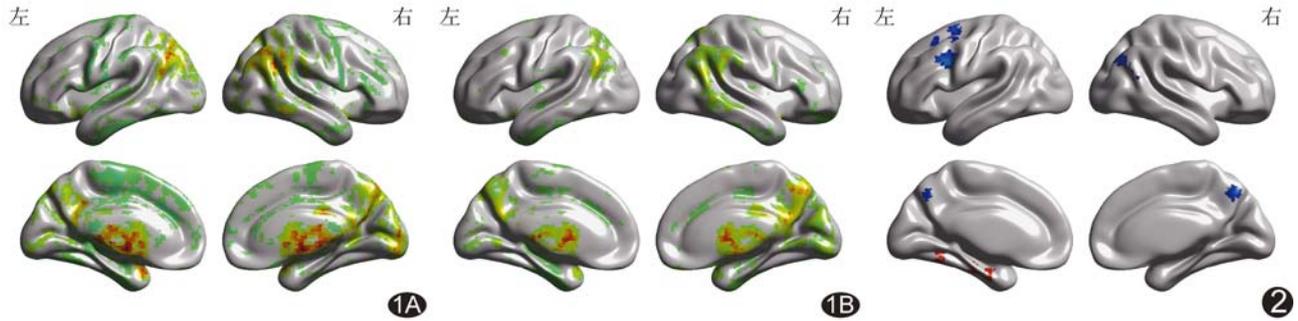


图 1 2 组内单样本 *t* 检验结果 A. 正常对照组, 红—黄色显示 ALFF 显著高于全脑平均值; B. RFCA 组, 红—黄色显示 ALFF 显著高于全脑平均值 图 2 2 组间双样本 *t* 检验结果 红色表示 ALFF 增高差异有统计学意义的脑区, 蓝色表示 ALFF 降低差异有统计学意义的脑区(Alphasim 校正, $P < 0.01$)

义; RFCA 组(图 1B)显示上述区域 ALFF 增高 ($t = 4.05, P < 0.001$, 未校正), 但较正常对照组区域范围明显减少。2 组 ALFF 增高差异有统计学的意义脑区包括左侧颞中叶、右侧壳核、左侧杏仁核, ALFF 降低差异有统计学意义的脑区包括左侧前额叶背外侧皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、右侧楔前叶、左侧额中叶、右侧枕中叶(Alphasim 校正, $P < 0.01$), 见表 1 和图 2。

表 1 RFCA 组与对照组组间双样本 *t* 检验结果

脑区	体素个数	MNI 峰值坐标			<i>t</i> 值
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
左侧颞中回	92	-39	-36	-24	4.16
右侧壳核	66	21	-4	8	3.23
左侧杏仁核	43	24	6	-15	3.04
左侧 DLPFC	89	-51	15	36	-4.02
右侧楔前叶	82	3	-66	45	-3.98
左侧额中叶	78	-27	24	51	-3.90
右侧枕中叶	72	54	-66	24	-3.35

注: Alphasim 校正, $P < 0.01$

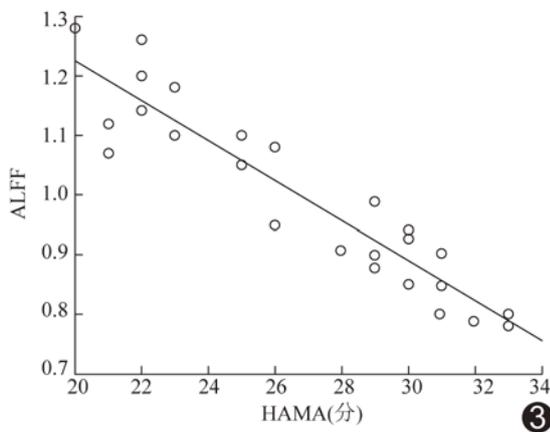


图 3 RFCA 组左侧 DLPFC 的 ALFF 值与 HAMA 量表评分的偏相关分析散点图

RFCA 组左侧 DLPFC 的 ALFF 值与 HAMA 量表评分呈负相关 ($r = -0.872, P = 0.013$; 图 3), 其余有差异脑区的 ALFF 值与 HAMA 量表评分均无相关性 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

心律失常是由于窦房结或窦房结以外激动异常, 其传导缓慢、阻滞或经异常通道传导, 从而导致心脏搏动的频率和(或)节律异常^[5]。抗心律失常药物往往很难根治恶性心律失常如 AVRT、AVNRT 和 VT, 易反复发作。RFCA 相比抗心律失常药物治疗确切且多可治愈, 已成为根治恶性心律失常的一线治疗方法。但有研究^[6]表明 RFCA 后患者由于躯体的变化与心理因素相互影响, 导致焦虑、抑郁症状的比例达 44%~68%, 其原因可能有: ①患者对不良事件发生概率、手术预后等焦虑; ②手术造成血压异常升高及导尿现象造成患者紧张、烦躁; ③患者对手术效果、使用器材、材料不满意; ④术后止血绷带过紧、穿刺点渗血、血肿等引发患者不适、紧张。目前对 RFCA 后焦虑症的发病原因缺乏全面了解。

rs-fMRI 技术可反映脑的自发神经元同步活动及神经生理过程, 并已用于对如精神分裂症^[7]等疾病的研究。ALFF 通过计算低频功率频谱的平方根, 检测 BOLD 信号中脑自发神经元的活动, 已应用于帕金森病、癫痫等疾病^[4,8]。ALFF 值的升高与减低, 可反映病理状态下脑区的异常。

本研究发现心律失常 RFCA 后焦虑状态患者杏仁核 ALFF 增高。杏仁核属皮层下边缘系统部分, 参与情感行为的形成、自助活动、内分泌整合过程, 且参与其他精神类疾病的调控^[9]。杏仁核是焦虑状态的发病及持续的基础, 杏仁核的异常与情绪记忆的编码以及信息处理的缺陷有关, 患者对负性情感刺激反应增

强,而对正性情感刺激反应减弱。研究^[10]发现,杏仁核的神经活动与抑郁症患者对阳性刺激的快感缺失显著相关,因此推测心律失常 RFCA 后焦虑状态患者倾向于注意负性刺激、阳性信息处理的减弱,可能与杏仁核的异常有关。本研究还发现壳核 ALFF 增高,壳核等纹状体与情绪和激励行为有关,动物实验^[11]发现杏仁核与纹状体有广泛的纤维连接,因此推测杏仁核和纹状体可能均为心律失常 RFCA 后焦虑状态快感缺失等的重要脑区。本研究亦发现心律失常 RFCA 后焦虑状态患者的左侧 DLPFC 异常,且与 HAMA 评分呈负相关,DLPFC 属于认知控制网络的一部分,在认知功能(包括注意和工作记忆)以及在情绪反应的调节中起重要作用^[12],DLPFC 被认为是焦虑状态中情绪调节神经机制的重要核心区域。心律失常 RFCA 后焦虑状态患者 DLPFC 的异常,可能反映其病理性神经元的损伤,这种可能性在 ALFF 值与 HAMA 评分的统计学相关性得到进一步的证实。研究^[13]发现,阵发性心房颤动、持续性心房颤动、室上性心动过速患者 RFCA 后第 2 天发生术后认知功能障碍的概率分别为 28%、27%、13%,术后 3 个月分别为 13%、20%、3%,表明 RFCA 可以导致术后认知功能障碍,且随后有改善的趋势。另外,楔前叶、额颞顶叶部分皮层区域 ALFF 减低,这些区域为 DMN 网络的一部分,目前静息状态下 DMN 的作用多认为与情景记忆及认知、情感过程有关^[14]。

本研究结果表明,心律失常 RFCA 后焦虑状态患者多个脑区网络存在异常,ALFF 的研究有助于解释其焦虑状态的病因和发病基础,但本研究仍存在局限性:样本量小,限制了统计的效力;使用 *AlphaSim* 校正,今后大样本研究时,可采用 FEW 校正。后续研究可联合 PET、DTI 等脑功能成像技术进一步探索更多脑区及网络连接的变化。

[参考文献]

- [1] Cupples SA, Paige-Dobson B, Armstrong D 3rd. Psychophysiological manifestations of anxiety in patients undergoing electrophysiology studies. *Heart Lung*, 1998,27(6):374-386.
- [2] 侯允天,李晓英,邓晓东,等.冠状动脉介入手术对老年冠心病患者心理状态的影响. *中国误诊学杂志*,2007,7(21):4952-4953.
- [3] Wang Z, Zhang Z, Liao W, et al. Frequency-dependent amplitude alterations of resting-state spontaneous fluctuations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014,108(5):853-860.
- [4] 吕贵文,范国光,金蓉,等. DKI 联合 ALFF 在全面特发性癫痫患者基底核-丘脑-皮层环路中的应用. *中国医学影像技术*,2016,32(5):692-696.
- [5] Yan J, She Q, Zhang Y, et al. The association between arrhythmia and helicobacter pylori infection: A meta-analysis of case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*, 2016,13(11):pii: E1139.
- [6] 田福利,魏万林,张二箭.心脏介入术后患者与焦虑抑郁症状. *中国循证心血管医学杂志*,2015,7(4):575-576.
- [7] 刘虎,范国光,徐克,等.低频振幅 fMRI 评价精神分裂症患者静息状态下脑功能活动. *中国医学影像技术*,2010,26(9):1659-1662.
- [8] Chen HM, Wang ZJ, Fang JP, et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of parkinson's disease: A resting-state fMRI study. *CNS Neurosci Ther*, 2015,21(10):855-866.
- [9] Bora E, Harrison BJ, Davey CG, et al. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychol Med*, 2012,9(4):274-282.
- [10] Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2005,58(11):843-853.
- [11] Kita H, Kitai ST. Amygdaloid projections to the frontal cortex and the striatum in the rat. *J Comp Neurol*, 1990,298(1):40-49.
- [12] Monk CS, Telzer EH, Mogg K, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2008,65(5):568-576.
- [13] Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(6):531-539.
- [14] Lois G, Wessa M. Differential association of default mode network connectivity and rumination in healthy individuals and remitted MDD patients. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2016,11(11):1792-1801.

[1] Cupples SA, Paige-Dobson B, Armstrong D 3rd. Psychophysio-