文章编号:1003-2754(2023)08-0688-04　　doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2023.0157

帕金森病伴快动眼睡眠行为障碍的神经影像学研究进展

任　璐综述，　梁战华审校

摘　要： 快动眼睡眠行为障碍(RBD)是最具代表性的帕金森病(PD)伴随症状之一,研究表明其与运动及非运动症状的恶化相关,严重影响帕金森病患者预后及生活质量,然而目前帕金森合并 RBD(PD-RBD+)的发生机制仍不明确。随着近年来神经影像技术的发展,越来越多的研究关注 PD-RBD+的神经影像学改变,以期发现特异性影像学标志物,为该病的诊断及治疗提供相关证据,本文就 PD-RBD+相关神经影像学研究展开综述。

关键词： 帕金森病；　快动眼睡眠行为障碍；　神经影像技术

中图分类号:R742.5　　**文献标识码:**A

Research progress in neuroimaging in Parkinson disease with rapid eye movement sleep behavior disorder

REN Lu, LIANG Zhanhua. (*The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian* 116000, *China*)

Abstract: Rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD) is one of the most typical concomitant symptoms of Parkinson disease(PD). Studies have shown that RBD is related to the deterioration of motor and non-motor symptoms, which seriously affects the prognosis and quality of life of patients with PD. However, the pathogenesis of PD with RBD(PD-RBD+) remains unclear. With the development of neuroimaging techniques in recent years, more and more studies have focused on the neuroimaging changes of PD-RBD+ to identify specific imaging markers for the diagnosis and treatment of the disease. This article reviews the research on neuroimaging related to PD-RBD+.

Key words: Parkinson disease;　Rapid eye movement sleep behavior disorder;　Neuroimaging technology

帕金森病(Parkinson diease, PD)是一种影响患者活动能力的常见中枢神经系统退行性疾病,包含诸多的运动症状和非运动症状。快动眼睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是最具代表性的伴随症状之一,其主要临床特征为快动眼睡眠期骨骼肌迟缓消失,表现为梦境相关的暴力性动作、咒骂、喊叫等行为或情感反应[1,2],现有研究表明 RBD 可能会加重 PD 患者的其他症状:影响认知功能,导致运动症状加重,更易疲劳,甚至引发恶性意外事故,造成巨大损失[3]。RBD 可以出现在 PD 运动症状之前、之中、之后,当患者仅存在 RBD 症状,而不伴随其他神经系统相关疾病时称为特发性 RBD(iRBD)。但长期队列研究表明,高达 90%的 iRBD 患者会发展为 PD 及 PD 综合征等疾病[4,5],使 RBD 成为 PD 最强预测因子之一[6],因而 RBD 的早期诊断非常重要。

目前 RBD 的确切发病机制仍不清楚,现有研究发现,其可能与 REM 睡眠期间调节肌肉张力的脑干下部核团功能障碍有关[7,8]。此外,有学者认为与多巴胺能和胆碱能系统、血流灌注和葡萄糖代谢改变有关[9~11]。也有少量研究表明其可能涉及皮质功能障碍[12],目前越来越多的研究正在探索 RBD 相关的神经影像学标志,旨在为明确其发病机制提供依据。

神经影像技术包括结构成像、功能成像及分子成像,及分子代谢成像,目前常用的成像技术主要有:结构磁共振成像(MRI)、功能磁共振成像(fMRI)、正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层成像技术 SPECT 等。这些成像技术可依据被试者大脑结构、自发神经功能活动、代谢活动等改变研究探究大脑结构、功能及代谢活动中的病理机制,目前被广泛应用于帕金森病及 RBD 的研究当中,发挥了重要作用,为进一步的诊断及治疗提供了新的思路。本文将从结构、功能及分子成像三方面就 PD-RBD+研究展开综述。

1　结构成像

与 iRBD 研究相比,PD 伴 RBD(PD with RBD, PD-RBD+)研究相对较少,但近年来相关研究正逐年增加,经典的结构 MRI 及铁沉积相关的 MRI 被应用于 PD-RBD+相关研究中,发现 PD-RBD+患者大脑多区域灰质、白质密度改变。

收稿日期:2023-07-12;**修订日期:**2023-08-15

作者单位:(大连医科大学附属第一医院,辽宁 大连 116000)

通信作者:梁战华,E-mail:liangzhanhua@dmu.edu.cn

1.1 结构 MRI 诸多结构 MRI 研究表明脑干与 PD-RBD + 的发生关系密切:有研究发现 PD 伴 RBD 患者脑干中蓝斑核团神经黑色素信号强度降低[8],该结果与 iRBD 相关研究结果一致[13]。同样在另一项研究中,PD-RBD + 比不伴 RBD 的 PD 患者(PDwithout RBD,PD-RBD -)脑干和深部灰质结构中的体积减小,这种灰质丢失可能与 REM 睡眠期肌张力异常有关[7]。近期的一项研究也进一步揭示了 PD-RBD + 的神经退行性变模式表现为从脑干向皮质进展[14],但遗憾的是该研究没有设置健康对照组来评估正常老化带来的相关改变。

除脑干外,其他结构改变在 PD-RBD + 中也有相关报道,有研究使用基于全脑体素[15]和基于形变的[7]MRI 形态测量法,与 PD-RBD - 和健康对照相比,PD-RBD + 丘脑体积减小,该结果也与 iRBD 研究一致[16]。另一项研究发现,与 PD-RBD - 分组相比,PD-RBD + 患者小脑蚓部体积更高,该研究进一步发现该变化与 REM 睡眠期间的异常运动行为有关[17]。研究发现与 PD-RBD - 相比,PD-RBD + 左侧尾状核、苍白球和杏仁核变化更大。

1.2 铁沉积相关的 MRI 有研究者发现 iRBD 患者黑质皮质下铁沉积的磁敏感加权成像可能是一种潜在的诊断生物标志物,具有较高的准确性[18]。研究者在脑干的皮质下核团,即黑质和蓝斑中发现异常铁沉积,认为这是 iRBD 的病理生理特征[19]。但是在另一项研究中,没有发现铁沉积异常[20],这种差异可能是由于不同的技术来量化大脑中的铁,或者是所选感兴趣区域的差异。

结构 MRI 的相关研究结果提示,广泛的皮质及皮质下病变可能是 PD-RBD + 的发生机制,为 PD-RBD + 的进一步研究提供了方向和思路。铁沉积相关的 MRI 发现了 iRBD 患者脑干下皮质核团中的病理改变,考虑到 iRBD 与 PD-RBD + 存在逐步进展的关系,或许可以进一步探究 PD-RBD + 在铁沉积 MRI 下的相应改变。

2 功能成像

功能成像研究以功能磁共振成像(fMRI)为主,其通过血氧水平依赖性反应检测血氧的相关变化来测量大脑神经元活动,时间、空间分辨率高,目前已广泛应用于帕金森病领域的相关研究中。fMRI 研究主要包含静息态及任务态两类,使用的分析方法包括独立成分分析、图论及功能连接等。目前 PD-RBD + 相关 fMRI 研究以静息态 fMRI 为主,仅有两项关于 iRBD 的任务态 fMRI 研究。

2.1 静息态 fMRI 有研究表明,与 PD-RBD - 相比,PD-RBD + 扣带回皮质与颞叶、额叶、岛叶和丘脑区域之间的连通性降低[21],皮质-皮质、黑质-纹状体和纹状体-皮质功能连接中断[22,23],这些异常的功能连接可能与 PD-RBD + 的视觉-感知功能相关,与 RBD 带来的梦境及肢体运动等临床症状相吻合,也与更差的运动症状及认知表现、自主神经功能失调相关,有研究表明枕上回与顶上回功能连接的降低与认知呈正相关[17]。近期一项 3 年随访的纵向研究发现,与 PD-pRBD - 患者相比,PD-pRBD + 左侧 DLPFC 与内侧额极皮质之间的功能连接逐年减弱,且功能连接缺陷与执行功能呈正相关[24]。

2.2 任务态 fMRI 目前,针对 PD-RBD + 的任务态 fMRI 研究仍缺乏,对于 iRBD 的研究发现,由于皮质纹状体连接中断,在进行认知及运动双任务状态下,iRBD 患者出现双任务期缺陷,表现为平均步数时间更长。对照组在额顶网络和运动网络之间显示出更大的连通性,但 iRBD 患者在认知负荷的作用下,这种连通性的变化较小,差异表明即使认知需求较低,iRBD 患者仍需要招募认知网络来控制步态。其可能表明 RBD 早期认知能力下降的补偿机制[25]。另一项研究也有相似发现,与健康对照相比,iRBD 患者在额叶和躯体感觉区域的功能连接增加,这种功能连接的增加更差的运动症状、认知表现等有关。有学者认为募集额叶与躯体感觉区的连接通路有助于维持 iRBD 患者的运动功能[26]。

fMRI 的相关研究提示,早期与 PD-RBD + 相关的进行性前额叶皮质功能障碍或许可以为神经退行性疾病进展提供有效的亚型特异性生物标志物,这可能有助于揭示该疾病临床异质性的神经病理学机制,未来仍需要更多的 PD-RBD + 相关的功能影像学研究、任务态相关的 fMRI 及纵向研究。

3 分子代谢成像

相对于 iRBD 患者较丰富的研究,PD-RBD + 的分子影像学研究相对较少,主要集中在 PET 正电子发射断层显像技术(positron emission tomography,PET)及单光子发射计算机断层成像技术(single-photon emission computed tomography,SPECT),通过结合各种特异的显影剂反映分子代谢层面的相关活动,目前的研究表明,iRBD 和 PD-RBD + 患者中,多巴胺能和胆碱能系统、血液灌注和葡萄糖代谢都可能发生广泛的分子变化。

3.1 多巴胺系统异常 多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT)负责将多巴胺从突触间隙重新摄取回胞浆,通常使用 SPECT 显像,一项 DAT 研究发现,相对于 PD-RBD - 患者,PD-RBD + 在尾状核

的 DAT 结合量更低[27]。另一项队列研究也指出，PD-RBD + 在 4 年随访期内的 DAT 水平低于 PD-RBD −，且多巴胺能终末密度下降更快[28]与测量 DAT 活性一样，测量基底神经节内囊泡单胺转运体（VMAT2）的可以提供突触前黑质-纹状体去神经支配的相关变化，VMAT 相关研究发现 PD-RBD + 和 PD-RBD − 之间的 VMAT2 水平无显著性差异[9]，而另一项研究发现 PD-RBD − 组的运动症状严重程度与左侧尾状核的 VMAT2 水平之间存在负相关关系，在 PD-RBD + 没有这种表现[29]。

3.2　胆碱能系统的异常　有 PET 相关研究发现，与 PD-RBD − 相比，伴有 PD-RBD + 在新皮质、边缘区和丘脑区的胆碱能降低[9]，提示胆碱能系统可能与 PD-RBD + 的发生发展有密切关系，未来仍需进一步探索。

3.3　局部脑血流量变化　研究局部脑血流相关的 SPECT 研究目前集中在 iRBD，或许可以为 PD-RBD + 相关研究提供一些思路，有纵向研究发现，与健康对照相比，iRBD 患者在顶枕叶内侧区域、右侧后扣带回内显著降低[30]。另一项规模更大的纵向研表明，3 年内转化为 PD 的 iRBD 患者其基线海马区域脑血流量更高，且海马灌注增加与较差的运动和色觉评分相关[31]。

3.4　糖代谢的变化　多项研究发现，与健康对照相比，iRBD 降低了大脑后部尤其是枕叶的葡萄糖代谢[32~34]。有研究进一步发现伴 PD-RBD + 患者糖代谢与嗅觉功能呈负相关，而这种相关性在不伴 PD-RBD − 没有表现[35]。

3.5　5-羟色胺能系统的异常　很少有研究探讨 5-羟色胺能系统与 RBD 的关系，有研究者探究在 PD-RBD + 与 PD-RBD − 中 5-羟色胺转运体的可用性，试图揭示其特异性改变，但研究结果未发现明显差异[9]，其与 PD-RBD + 的发生是否相关仍有待进一步探索。

相对于对 iRBD 较为丰富的研究，PD-RBD + 的分子影像学研究相对较少。尽管如此，现有研究结果表明，在 PD-RBD + 和 iRBD 中，多巴胺能和胆碱能系统、血流灌注和葡萄糖代谢都可能发生广泛的分子变化。由于 iRBD 与 PD-RBD + 可能存在逐渐进展的关系，分析代谢相关的研究可能提供监测疾病进展的病理依据。但目前，相关研究仍存在矛盾与不足，且当前横断面研究居多，未来仍需要更多关于 PD-RBD + 分子代谢相关研究，尤其是纵向研究来探索 PD-RBD + 是否存在特异改变，来进一步寻找 PD-RBD + 分子靶点，以更广泛地了解 PD 中 RBD 的潜在病理生理学机制，为进一步诊疗及干预提供理论支持。

4　结　语

神经功能影像技术在帕金森病相关研究中应用前景可观，本文基于现有研究中多模态神经影像学证据对 PD-RBD + 的研究进行梳理，发现 iRBD 和 PD-RBD + 存在多巴胺能系统、胆碱能系统、血流灌注和葡萄糖代谢的改变。在脑干以外，发现结构和功能改变涉及黑质纹状体系统、边缘系统和皮质功能减退，提示 RBD 是一个多系统的神经退行性过程，这些研究结果有助于了解 PD-RBD + 的发生机制，但目前相关影像学研究仍处于初步阶段，未来仍需要更多尤其是纵向研究。在神经影像学技术选择方面，未来的研究中可以考虑神经成像技术的多模态联合，以期实现多角度的研究视角，进一步完善 PD-RBD + 相关研究，探索其潜在机制，并进一步为临床治疗及预防提供方向。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：任璐负责撰写论文、收集文献，梁战华负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

［参考文献］

[1] Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 11): 2770-2788.

[2] Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 405-419.

[3] Qin Z, Zhang L, Sun F, et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(10): 767-771.

[4] Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89741.

[5] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184: 15-54.

[6] Pagano G, De Micco R, Yousaf T, et al. REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease[J]. Neurology, 2018, 91(10): e894-e905.

[7] Boucetta S, Salimi A, Dadar M, et al. Structural brain alterations associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26782.

[8] García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease[J]. Brain, 2013, 136(Pt 7): 2120-

2129.

[9] Kotagal V, Albin RL, Müller MLTM, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2012, 71(4): 560-568.

[10] Mazza S, Soucy JP, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2006, 67(9): 1618-1622.

[11] Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, et al. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients[J]. Sleep, 2016, 39(1): 121-132.

[12] De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep[J]. Brain, 2007, 130(Pt 2): 450-456.

[13] Holtbernd F, Romanzetti S, Oertel WH, et al. Convergent patterns of structural brain changes in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease on behalf of the German rapid eye movement sleep behavior disorder study group[J]. Sleep, 2021, 44(3): zsaa199.

[14] Pyatigorskaya N, Yahia-Cherif L, Valabregue R, et al. Parkinson disease propagation using MRI biomarkers and partial least squares path modeling[J]. Neurology, 2021, 96(3): e460-e471.

[15] Salsone M, Cerasa A, Arabia G, et al. Reduced thalamic volume in Parkinson disease with REM sleep behavior disorder: volumetric study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(9): 1004-1008.

[16] Campabadal A, Segura B, Junque C, et al. Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: a systematic review of studies using neuroimaging software[J]. Sleep Med Rev, 2021, 59: 101495.

[17] Jiang X, Wu Z, Zhong M, et al. Abnormal gray matter volume and functional connectivity in Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Parkinsons Dis, 2021, 2021: 8851027.

[18] Frosini D, Cosottini M, Donatelli G, et al. Seven tesla MRI of the substantia nigra in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 43: 105-109.

[19] Biondetti E, Santin MD, Valabrègue R, et al. The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease[J]. Brain, 2021, 144(10): 3114-3125.

[20] Lee JH, Han YH, Cho JW, et al. Evaluation of brain iron content in idiopathic REM sleep behavior disorder using quantitative magnetic resonance imaging[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(7): 776-778.

[21] Oltra J, Campabadal A, Segura B, et al. Disrupted functional connectivity in PD with probable RBD and its cognitive correlates[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24351.

[22] Yamada G, Ueki Y, Oishi N, et al. Nigrostriatal dopaminergic dysfunction and altered functional connectivity in REM sleep behavior disorder with mild motor impairment[J]. Front Neurol, 2019, 10: 802.

[23] Dayan E, Browner N. Alterations in striato-thalamo-pallidal intrinsic functional connectivity as a prodrome of Parkinson's disease[J]. Neuroimage Clin, 2017, 16: 313-318.

[24] Jia X, Fan W, Wang Z, et al. Progressive prefrontal cortex dysfunction in Parkinson's disease with probable REM sleep behavior disorder: a 3-year longitudinal study[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 13: 750767.

[25] Ehgoetz Martens KA, Matar E, Shine JM, et al. The neural signature of impaired dual-tasking in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder patients[J]. Mov Disord, 2020, 35(9): 1596-1606.

[26] Heller J, Brcina N, Dogan I, et al. Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder(RBD)-A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration[J]. Sleep Med Rev, 2017, 34: 23-33.

[27] Arnaldi D, De Carli F, Picco A, et al. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(12): 3300-3305.

[28] Kim YE, Kim YJ, Hwang HS, et al. REM sleep behavior disorder in early Parkinson's disease predicts the rapid dopaminergic denervation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 80: 120-126.

[29] Valli M, Cho SS, Uribe C, et al. VMAT2 availability in Parkinson's disease with probable REM sleep behaviour disorder[J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 165.

[30] Mazza S, Soucy JP, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2006, 67(9): 1618-1622.

[31] Dang-Vu TT, Gagnon JF, Vendette M, et al. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2012, 79(24): 2302-2306.

[32] Han X, Wu P, Alberts I, et al. Characterizing the heterogeneous metabolic progression in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. Neuroimage Clin, 2020, 27: 102294.

[33] Meles SK, Renken RJ, Janzen A, et al. The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson disease[J]. J Nucl Med, 2018, 59(9): 1437-1444.

[34] Carli G, Caminiti SP, Galbiati A, et al. In-vivo signatures of neurodegeneration in isolated rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(7): 1285-1295.

[35] Shin JH, Lee JY, Kim YK, et al. Parkinson disease-related brain metabolic patterns and neurodegeneration in isolated REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2021, 97(4): e378-e388.

引证本文:任 璐,梁战华. 帕金森病伴快动眼睡眠行为障碍的神经影像学研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(8):688-691.