

睡眠疾病的功能影像学研究进展

邱春 赵军 管一晖

【摘要】 睡眠疾病严重影响着人类的日常生活和健康, 然而其发病机制及病理改变尚不清楚。功能影像学为睡眠疾病的研究提供了较好的平台, 该文主要就几种常见的睡眠障碍疾病的功能影像学研究进展进行综述, 同时简要介绍各种疾病的临床表现、脑部结构异常及主要病理改变。

【关键词】 入睡和失眠障碍; 发作性睡病; 睡眠呼吸暂停综合征; 不宁腿综合征; 快动眼睡眠期行为障碍; 正电子发射断层显像术

Functional neuroimaging of sleep disorders QIU Chun, ZHAO Jun, GUAN Yi-hui. PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: GUAN Yi-hui, Email: guanyihui@hotmail.com

【Abstract】 Sleep disorders may affect the health and normal life of human badly. However, the pathophysiology underlying adult sleep disorders is still unclear. Functional neuroimaging can be used to investigate whether sleep disorders are associated with specific changes in brain structure or regional activity. This paper reviews functional brain imaging findings in major intrinsic sleep disorders (i.e., idiopathic insomnia, narcolepsy, and obstructive sleep apnea) and in abnormal motor behavior during sleep (i.e., periodic limb movement disorder and REM sleep behavior disorder). Metabolic/functional investigations (positron emission tomography, single photon emission computed tomography, functional magnetic resonance imaging) are mainly reviewed, as well as neuroanatomical assessments (voxel-based morphometry, magnetic resonance spectroscopy). Meanwhile, here are some brief introduction of different kinds of sleep disorders.

【Key words】 Sleep initiation and maintenance disorders; Narcolepsy; Sleep apnea syndrome; Restless legs syndrome; REM sleep behavior disorders; Positron emission-tomography

睡眠疾病严重威胁着人们的日常生活, 全球27%的人存在睡眠障碍, 这不仅威胁健康, 而且易引发各种意外事故, 因而成为严重的医学及社会问题。通过对睡眠心理和生理的研究, 各国学者联合制定了“睡眠疾病国际分类”^[1], 将睡眠疾病分为4大类(共88种): 睡眠失调(包括失眠、过度睡眠等)、深眠障碍(以睡眠期间骨骼肌和自主神经功能障碍为主)、伴发睡眠障碍的其他神经精神等疾患(如焦虑症、痴呆、慢性阻塞性肺病)、其他可能的睡眠疾患(如睡眠多汗症等)。常见的睡眠疾病包括失眠、睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、发作性睡病、快动眼睡眠期行为障碍(rapid eye move-

ment sleep behaviour disorders, RBD)等。

目前, 睡眠疾病主要通过临床表现、脑电图、多导睡眠图(polysomnography, PSG)及实验室检查等方法进行诊断。中枢神经系统功能影像学技术可以在活体状态下客观反映脑部细微结构、血流灌注、葡萄糖等物质代谢、神经递质及受体变化, 成为目前研究睡眠疾病的发病机制、病理改变及与其他神经系统疾病关系的重要手段。本文就常见的睡眠疾病的功能影像学研究进展进行综述。

1 睡眠疾病功能影像学研究方法概述

在过去的20余年里, 以PET为代表的功能影像学技术飞速发展, 成为了研究睡眠及睡眠疾病的重要手段, 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及SPECT近年来也被用于相关研究。PET和SPECT主要通过静脉注射不同的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.05.015

作者单位: 200235 上海, 复旦大学附属华山医院 PET 中心

通信作者: 管一晖 (Email: guanyihui@hotmail.com)

放射性显像剂,透过血脑屏障参与多种代谢过程,在脑部停留时体外进行探测和成像,可以反映脑部血流灌注、葡萄糖代谢、递质合成和储存、受体分布密度等情况^[2]。PET 分辨率高,主要利用 ^{15}O 标记的水 (H_2^{15}O)和 ^{18}F -FDG 进行灌注和葡萄糖显像。尽管分辨率不及 PET,但 SPECT 在脑血流灌注和多种神经递质及受体显像方面具有一定优势。较常规 T1 加权成像、T2 加权成像和质子加权成像,fMRI 在细微结构及分子水平显像方面具有显著优势。质子磁共振波谱分析(proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)技术反映脑部多种代谢物质和神经递质变化情况;弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)利用组织中水分子的自由热运动的各向异性的原理,探测组织的微观结构,是目前唯一可在活体显示脑白质纤维束的无创性成像方法;基于容积的磁共振形态测定(voxel-based MRI morphometry, VBM)技术用于分析脑部白质及灰质容积变化;血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)技术则根据血氧浓度与神经兴奋性的关系观察脑部灌注。

2 正常睡眠功能影像学研究

睡眠是大脑活动的主动过程,人类正常睡眠分为快速眼球运动(rapid eye movement, REM)睡眠和非快动眼(non-rapid eye movement, NREM)睡眠。REM 睡眠在成人中占整夜睡眠的 20%~25%,此时肌张力下降,以眼球快速随意运动为特征,常出现梦境,脑电图呈快速低电压改变,接近觉醒状态,与智力发育和记忆有关。NREM 睡眠以由浅入深的 4 个阶段为一个周期,此时副交感神经活动占优势,心率减慢,血压降低,胃肠活动增加,肌张力下降,其中第 3~4 阶段为俗称的深睡眠,脑电图呈典型的高幅慢波。NREM 睡眠与机体修复、免疫系统维持有关。

功能影像学对正常睡眠的研究不仅颠覆了部分传统概念,而且推动了睡眠生理功能研究的迅速发展^[3]。NREM 睡眠时,整个大脑兴奋性较觉醒时下降 40%^[4],脑干、丘脑、基底节、基底前脑,以及前额叶中部、前扣带回和楔前叶兴奋性减低明显,与 NREM 睡眠时机体修复有关;同时,某些特殊的皮层和皮层下结构则出现短暂兴奋,且与 NREM 睡眠时尖波和慢波的产生和调节有关^[5]。REM 睡眠

时全脑葡萄糖代谢与觉醒时类似,脑桥被盖、丘脑、基底前脑、边缘系统和颞枕皮质甚至出现兴奋性增加,而前额叶相对抑制,与 REM 睡眠的特点相符^[6];研究还发现睡眠时大脑依然可以获取和阅读外界信息,对觉醒时习得的知识进行再加工,对记忆进行系统性重组,有利于长期记忆的维持^[9]。

3 失眠的功能影像学研究

失眠主要表现为难以入睡、睡眠时间短、过早或间隙性觉醒,导致睡眠不足,白天出现各种功能障碍。短暂的失眠往往在应激状态下出现,排除诱发因素即可恢复;长期失眠则会引起精神抑郁,免疫力低下,甚至影响智力^[5]。失眠发病率达 10%~20%^[6]。脑电图示失眠患者大脑皮层过度活跃,尤其睡眠开始及 NREM 睡眠出现特征性 β 和 γ 波^[7],这可能是睡眠和觉醒促进系统失衡所致。可见,失眠患者睡眠时中枢神经系统兴奋性相对升高,一系列感觉认知功能未正常抑制。

Nofzinger 等^[8]使用 ^{18}F -FDG PET 研究发现,与正常人相比,失眠患者入睡阶段全脑葡萄糖代谢升高,觉醒至睡眠期代谢下降不明显,以上行网状系统、下丘脑、岛叶皮质、杏仁核、海马、前扣带回、前额叶内侧皮质明显;同时,丘脑呈现持续高代谢,说明其不断进行着感觉处理工作。而清醒时失眠患者双侧前额叶、左侧颞上回、顶叶和枕叶代谢则低于正常人,其中,前额叶代谢异常可能与注意力不集中和反应迟钝有关。由此可见,失眠患者脑部代谢的特点是睡眠时异常活跃而清醒时减低。Smith 等^[9]使用 SPECT 研究发现,失眠患者 NREM 睡眠时额叶内侧、枕叶、顶叶及基底节灌注减低,但未发现灌注增加脑区。该研究在首个 NREM 失眠期显像,灌注减低可能只反映首个 NREM 睡眠觉醒水平下降,无法反映之后 β 波更活跃的 NREM 睡眠情况;而且,患者显像时段晚于正常对照组,可能低估了灌注水平,这些研究设计的局限性可能导致了结果与上述 Nofzinger 等的研究有差异。因此,Smith 的研究结果不能否定失眠患者存在皮层觉醒水平升高的假说。随后,参与 Smith 研究的患者接受了认知行为治疗后再次运用相同方法显像,结果发现失眠患者的入睡时间至少缩短了 43%,全脑灌注增加 24%,以基底节区最为显著^[10]。作者认为,这种灌注升高可能反映了机体对睡眠平衡的

调整过程。

然而由于相关研究较少,结果缺乏广泛意义。Smith 的研究结果同时发现了皮层下结构(包括边缘系统和边缘旁系统)也参与了睡眠-觉醒的调节。而治疗前后的失眠脑功能显像在研究方法上需要进一步细化分类,如分为药物治疗组和心理干预组,从而更好地反映不同治疗方法的作用机制。

4 发作性睡病的功能影像学研究

发作性睡病主要表现为睡眠的突然发作、白天嗜睡、入睡幻觉、夜间不安、睡眠片段化、REM 睡眠异常以及与 REM 睡眠抑制过程相分离的猝倒和睡眠瘫痪,多由情绪激动诱发。几乎所有患者的白细胞抗原亚型 DQB1*0602 均呈阳性^[5],与下丘脑外侧产生下丘脑分泌素的神经元(称为 orexin 神经元)缺失有关^[11]。orexin 神经元投射广泛,接受谷氨酸兴奋性传入及 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、去甲肾上腺素的抑制性传入,参与维持觉醒、运动调节、耗能及交感神经兴奋。尸检证实发作性睡病患者 orexin 神经元 mRNA 及神经肽减少,而伴有猝倒发作的患者脑脊液检查普遍发现 orexin-A 下降^[5]。可见,发作性睡病是一种神经变性疾病,临床症状、脑电图、肌电图及脑脊液 orexin 测定有助于诊断。

早年,Overeem 等^[12]使用 VBM 技术未发现发作性睡病脑部结构异常;而后采用同样方法的研究却发现皮层灰质萎缩,以额叶及颞叶回明显^[13-14];Kaufmann 等^[14]还发现,全脑皮质萎缩程度与病程及治疗情况无关,皮层下结构无明显异常。Draganski 等^[15]的研究则发现下丘脑、小脑蚓部、颞上回和右侧伏核灰质减少,这些均为 orexin 神经元主要投射区域,因而可能是 orexin 神经元受损影响这些区域的次级神经元所致。Buskova 等^[16]的研究也证实了发作性睡病患者下丘脑灰质明显萎缩。利用 MRS 对发作性睡病患者脑部的 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)和肌酸(creatinine, Cr)及磷酸肌酸(phosphocreatinine, PCr)的研究发现,脑桥腹侧及下丘脑出现 NAA/Cr+PCr 峰下降^[17-18],这可能反映了神经元缺失,也可能是神经元兴奋性下降所致。相对而言,VBM 灵敏度较低,且 VBM 研究的样本量均较少,可能造成了结果不一致。

Joo 等^[19]对 24 例发作性睡病患者研究发现,PET 结果显示,清醒时双侧楔前叶、双侧下丘脑后

部及丘脑背侧中部葡萄糖代谢减低,SPECT 显像则观察到双侧下丘脑前部灌注减低^[20],由此认为发作性睡病患者清醒时中枢神经系统兴奋性减低。早年使用 ¹³³Xe 进行 SPECT 血流灌注显像还发现,清醒时发作性睡病患者脑干和小脑灌注减低,而入睡后多个脑区灌注明显增加,尤其是颞-顶叶,可能与视觉性梦境及入睡幻觉有关^[21]。曾有研究观察到发作性睡病患者清醒时与 REM 睡眠时脑部血流灌注无差异^[22],但因缺乏对照组,样本量较小,结果缺乏说服力。为了进一步分析猝倒这一特征性症状的复杂机制,Schwartz 等^[23]使用 fMRI 对 12 例(其中 6 例伴猝倒)发作性睡病患者研究发现,幽默图片可使患者下丘脑兴奋性下降而杏仁核兴奋性升高,说明下丘脑与杏仁核共同参与调节情绪,而尽管猝倒主要依靠脑桥以上结构控制,可能也需要下丘脑及杏仁核参与。与 REM 睡眠和清醒时比较,猝倒发作时边缘系统(包括杏仁核、岛叶和扣带回)和基底节、丘脑、前运动皮质、感觉运动皮质和脑干血流灌注增加,前额叶、枕叶灌注减低^[24]。其中,扣带回及杏仁核灌注增加与情绪诱发导致猝倒有关。有单例报道仅发现扣带回、眶额皮质及右侧壳核灌注增加^[25]。

利用 PET 和 SPECT 对发作性睡病脑部多种神经递质及受体进行了研究,结果发现,乙酰胆碱参与 REM 睡眠的调节,因而推测发作性睡病可能存在乙酰胆碱异常。但 PET 研究却未发现患者存在毒蕈碱型胆碱能受体异常^[26]。发作性睡病患者睡眠时 5-羟色胺抑制性受体(1A 受体)较清醒时上调^[27],但由于缺乏正常对照组,该结果只能说明 5-羟色胺的释放促进了觉醒,抑制了 REM 睡眠。尸检提示发作性睡病患者脑部多巴胺 D2 受体升高^[2]。有一项 SPECT 研究发现,纹状体 D2 受体与猝倒发作的频率和睡眠暴力行为具有相关性^[28],但该结果未得到其他影像学研究支持。Staedt 等^[29]发现发作性睡病患者与正常人 D2 受体无明显差异,但经刺激和(或)抗抑郁治疗 3 个月后,5 例患者中有 4 例出现了 D2 受体显著上调。Rinne 等^[30]的研究证实了未经治疗的发作性睡病患者脑部多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)与正常人并无差异。可见,尸检结果很可能是长期治疗所致,多巴胺能系统本身可能不参与发作性睡病的病理机制。

综上所述,发作性睡病与下丘脑 orexin 神经元

功能障碍有关,这一理论得到了为数不多的功能影像学研究的支持。清醒时患者下丘脑兴奋性减低,睡眠时各脑区兴奋性可能出现不同的改变,与发作时的行为、精神异常有关,不同神经递质及其受体是否参与发病尚不清楚。增加情绪刺激因素和区分多睡眠时相的方法是今后的研究趋势。

5 SAS

临床上,每晚7h睡眠中,每次呼吸暂停10s以上,反复发作30次以上称为病理性睡眠呼吸暂停,常伴缺氧。SAS分为阻塞型、中枢型、混合型3种,阻塞型SAS(obstructive SAS, OSAS)是指上呼吸道阻塞,而膈肌持续运动;中枢型SAS是指呼吸及膈肌运动均出现暂停;而混合型SAS则是先出现中枢型呼吸暂停,进而膈肌运动恢复而出现阻塞型呼吸暂停。其中以OSAS最常见,男性OSAS发病率为4%,女性为2%,60岁以上患者发病率高达25%^[5]。患者常“憋醒”而出现睡眠剥夺。缺氧和睡眠剥夺均会导致白天嗜睡,还与高血压、脑卒中、意外发生有关。OSAS的病理机制尚不清楚,可能为上呼吸道解剖狭窄和气道神经肌肉张力异常的共同结果^[31],也可能与低氧状态下肺泡化学和容积反射亢进有关^[32]。

OSAS的结构改变主要累及海马及额叶。Macey等^[33]利用VBM技术研究发现,OSAS患者认知和运动区灰质减少,包括额叶、颞叶、顶叶、前扣带回、海马和小脑;然而Morrell等^[34]使用同样方法仅显示左侧海马灰质减少;O'Donoghue等^[35]的研究则无阳性发现。¹H-MRS研究发现中度OSAS患者脑白质NAA/Cr峰较轻度患者和正常人明显减低^[36];患者额叶白质胆碱/Cr峰、NAA和胆碱均低于正常人^[37]。这些结果与OSAS执行功能障碍有关。Bartlett等^[38]还发现左侧海马Cr下降,与OSAS严重程度和认知受损程度具有相关性。研究者还利用fMRI对OSAS患者进行了学习和记忆任务下的研究。Thomas等^[39]采用口头记忆任务法进行研究,结果发现OSAS患者记忆力下降,前额叶腹外侧灌注减低,与缺氧与否无关;治疗后患者睡眠症状改善,但前额叶低灌注无明显变化。Ayalon等^[40]采用学习和记忆任务进行研究,结果发现患者学习能力与正常人无差别,但学习时会动用额外的脑区,包括双侧额下回、额中回、扣带回、丘脑和小脑,提示

OSAS出现了相应的代偿机制,这种脑部表现与正常人睡眠剥夺后一致。Antczak等^[41]还对经过正压通气治疗后出现的顽固性嗜睡症状的患者进行了PET研究,结果提示前额叶葡萄糖代谢减低,考虑与低通气造成的低氧损伤有关。但由于样本量小,缺乏对照组,该结果特异度不高。

总之,功能影像学研究提示OSAS神经病理受损主要累及前额叶、前扣带回、海马及顶叶,这些变化可能与运动及认知功能障碍均有关。睡眠状态下使用PET及SPECT进行研究是OSAS今后研究的趋势。

6 RLS

RLS是一种以睡眠时为缓解不适而被迫活动肢体为主要临床表现的综合征,中年以上女性多见,发病率达到5%~20%^[5]。RLS以下肢受累为主,也可影响上肢、躯干甚至“幻肢”,主要表现为双下肢出现蚁行样及酸、麻、胀、痛等不适感,活动后可短暂缓解。睡眠时肢体突发抽动是该病较为客观的特征。RLS是由中枢神经系统发起的,可能还与外周神经系统有关。

RLS结构研究采用VBM及DTI技术。早年研究提示双侧丘脑后结节灰质增加^[42],这种改变可能是RLS本身的病理改变,也可能是多巴胺治疗所致,还可能反映持续的下肢感觉异常传入。新近多项相同方法的研究均未发现RLS患者脑部形态学异常^[43-45],推测功能及代谢异常是RLS更为特异的表现。

Bucher等^[46]利用BOLD技术对19例RLS患者清醒时的研究发现,当下肢出现不适时,双侧小脑和对侧丘脑灌注增加,与结构研究的结果部分相似;而出现下肢周期性运动感觉异常时,红核及网状结构附近的脑干也出现功能活跃;但皮层始终无明显变化。据此推测RLS主要是皮层下结构发起的一种非随意运动。此后,Margariti等^[44]在睡眠时进行了相同方法研究,结果发现高灌注区主要集中在纹状体-额叶-边缘系统,包括左侧原始运动及感觉皮层、左侧丘脑、左侧额下回、左侧前扣带回腹侧、右侧纹状体、右侧顶上及顶下小叶、前额叶、双侧小脑、中脑和脑桥,这些区域可能介导了RLS周期性被迫运动。

多巴胺制剂对RLS具有很好的疗效,推测

RLS 可能存在纹状体多巴胺功能下降, 但仅少许研究证实 RLS 纹状体多巴胺轻度减低^[2]。这种轻度减低是 RLS 的发病机制还是代偿性改变不得而知。症状发作间期脑内多巴胺可能产生间歇性波动, 导致阴性研究结果。SPECT 研究均未发现 RLS 患者与正常人 D2 受体的差别^[47-48], 可见, 无论对多巴胺制剂治疗是否有效^[47], RLS 多巴胺功能受损的靶点并非突触后 D2 受体。而 Cervenka 等^[49]使用 PET 对未经多巴胺制剂治疗的 RLS 患者研究发现, 纹状体 D2 受体增多, 提示内源性多巴胺减少, 与 SPECT 结果的差异可能与仪器分辨率提高、研究对象无药物干预有关。该研究同时还发现丘脑、岛叶和前扣带回也出现多巴胺功能增强^[49], 这些区域参与疼痛调节, 从而证实了 RLS 是一种躯体感觉障碍。此外, 利用 T2 加权 MRI 研究还观察到早发性 RLS 患者右侧苍白球及下丘脑出现铁沉积, 提示基底节功能受损^[44]。

总之, 大多数的研究表明 RLS 患者以皮层下功能异常为主, 纹状体多巴胺能系统可能受损, 部分皮层区域也存在着直接或间接灌注、代谢异常。RLS 与帕金森病(Parkinson disease, PD)的关系还有待深入研究。

7 RBD

RBD 以 REM 睡眠时骨骼肌失迟缓, 同时出现与梦境相关的言语或动作为特征, 发病率为 0.38%~0.50%^[50], 以 50 岁以上男性多见。特发性 RBD (idiopathic RBD, iRBD) 无伴发的神经系统疾病, 而继发性 RBD 则伴发于其他神经系统疾病, 主要包括发作性睡病、多种神经退行性疾病及急性或亚急性中枢神经系统病变。RBD 很可能是诸多神经退行性疾病的前驱表现, 尤其是 α -突触核蛋白病, 主要包括 PD、路易小体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB) 和多系统硬化 (multiple system atrophy, MSA)。RBD 主要与脑桥被盖的蓝斑下核与背外侧区功能障碍有关, 还可能与黑质-纹状体多巴胺能系统功能障碍有关, 涉及诸多核团及复杂的传导通路, 其具体机制尚不清楚。

应用 VBM 及 DTI 技术证实了 iRBD 患者脑干结构存在着细微异常^[51-53], 提示司职调节 REM 睡眠的脑干结构发生了神经退行性变。而 Unger 等^[51]还发现右侧黑质、双侧嗅觉区同样存在微小结构异

常, 这与早期 PD 单侧黑质-纹状体功能障碍伴随嗅觉减退相似。Ellmore 等^[54]观察到 iRBD 患者壳核萎缩, 甚至较早期 PD 患者更为明显, 提示 iRBD 纹状体发生了神经退行性变, 而早期 PD 可能出现了一定程度的代偿。iRBD 患者双侧小脑前叶、左侧海马旁回灰质明显萎缩的表现与 DLB 和 MSA 极为类似^[53]。可见, 脑干结构以外的异常改变多与神经退行性疾病具有相似之处。此外, 左侧颞叶微小结构异常^[51]、双侧海马灰质增加^[52]则可能与 RBD 记忆功能受损有关。早期 Miyamoto 等^[55]利用 MRS 技术观察到 1 例 iRBD 患者脑桥胆碱/Cr 峰升高, 然而 Iranzo 等^[56]对较大样本的研究却未发现 iRBD 患者脑桥被盖及中脑与正常人存在差异, 原因可能与 MRS 分辨率低或 iRBD 原发病灶位于脑桥以外区域 (如黑质、基底节及边缘系统) 等有关^[54]。

Shirakawa 等^[57]对男性 iRBD 患者研究发现, 额叶上部及脑桥血流灌注明显减低, 这可能与 REM 睡眠调节功能区异常有关。Mazza 等^[58]运用统计参数图分析发现, iRBD 患者脑桥、双侧壳核、右侧海马灌注增加, 额叶和颞-顶叶部分区域灌注减低, 这些灌注异常区域与 PD 脑部葡萄糖代谢改变区域一致。壳核高灌注可能是黑质纹状体功能改变的间接反应; 而运动皮层和前额叶低灌注提示相关运动功能障碍; 颞-顶低灌注可能是纹状体-丘脑环路异常导致传入神经阻滞所致。Hanyu 等^[59]则发现, iRBD 双侧顶枕皮质、边缘叶及小脑灌注下降, 与 PD、DLB 及 MSA 表现极为相似; 而未发现灌注升高脑区; PSG 结果、病程与灌注下降程度无明显相关性。综上可见, iRBD 患者出现血流灌注异常的脑区主要涉及脑桥、额叶运动皮层、楔前叶、颞叶 (海马、钩回) 及基底节区, 灌注增加或减低无特异性, 这可能与病情的严重程度、数据分析手段的差异有关。

REM 睡眠时的肌肉活动与 DAT 下降有关, 推测 DAT 下调可能是 RBD 的病理机制之一^[57]。研究证实, iRBD 患者纹状体 DAT 较正常人减低, 但高于 PD^[60-61]; 亚临床 RBD 患者 (出现 REM 睡眠肌张力不下降, 但 PSG 结果尚不满足 RBD 诊断标准) 也出现 DAT 减低, 但不及临床 RBD 明显^[62]。亚临床 RBD、临床 RBD 及 PD 的纹状体 DAT 下降存在渐进性趋势, 提示 iRBD 可能是 PD 的前驱表现。但也有研究未发现患者纹状体 DAT 与正常人存在

差异,或整体上无差异而仅壳核差异显著^[63]。DAT 出现不对称及明显下降的均为病程较长的患者,提示 DAT 异常可能与病程有关^[64],Iranzo 等^[65]经过 3 年随访发现,iRBD 患者双侧壳核及尾状核 DAT 逐渐下降,以壳核明显。但 RBD 严重程度与 DAT 密度却不存在相关性^[63],表明黑质纹状体多巴胺能系统仅是 iRBD 发病机制的一部分。Albin 等^[61]利用 PET 进行囊泡单胺转运体显像,结果显示 iRBD 患者纹状体多巴胺能神经元减少,以壳核后部明显,其次为尾状核及壳核前部中央。对有梦境演绎行为但未确诊 iRBD 的患者进行的 PET 研究^[66-67]提示其脑部葡萄糖代谢模式呈现多样性,分别与 DLB、阿尔茨海默病及 PD 相似,可能提示 iRBD 的不同转归。

上述影像学研究提示,RBD 脑干存在结构及功能异常,黑质纹状体功能减低,左右侧病变无明显差异。RBD 脑皮层及其他区域在结构及功能的异常表现则呈现多样性,并与多种神经退行性疾病的表现存在明显的相似性。

8 小结及展望

人类对睡眠及其相关疾病的认识相对不足,功能影像学方法的广泛应用极大地促进了睡眠与睡眠病理相关的研究。实时性和无创性为研究觉醒与睡眠期、睡眠的不同时相提供了可能。PET 葡萄糖代谢显像、SPECT 血流灌注显像是迄今较为成熟的研究方法,但由于其影响因素多、可控性差,因而对多种睡眠疾病的研究结果并不一致。这些不足可能需要通过区分睡眠时相、降低受试者异质性、扩大样本量、减少或增加刺激因素、优化图像分析方法等进行弥补。此外,不同显像剂的应用使 SPECT 和 PET 显像灵活多变,同时也给显像剂的制备增加了难度,产生了一定的局限性。作为长期以来睡眠疾病研究的核心技术,PET 与 SPECT 显像需要在广度和深度上发展,一方面,建立脑功能网络的概念,从整体角度开展研究;另一方面,充分利用自身显像剂方面的优势,根据研究需要,使用特殊的显像剂针对性地进行不同神经元、受体及递质的显像,从分子水平进行探索。

MRI 扫描的固有噪声等因素影响了其在睡眠疾病领域的研究,但其在神经系统显像方面的优势不容忽视,新近多种 MRI 技术已经逐渐被应用,

必将提供超越结构的更多有价值的信息。多种显像技术的联合运用也将谱写脑功能成像的新篇章,除了后期图像融合技术的进步,PET/MRI 商品化的进程也鼓舞人心。

总之,功能影像学方法的应用正在使人类对睡眠和睡眠疾病的认识不断颠覆和深入,对寻找睡眠疾病的有效治疗方法具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester(MN): American Sleep Disorders Association, 2000.
- [2] Hilker R, Burghaus L, Razai N, et al. Functional brain imaging in combined motor and sleep disorders. *J Neurol Sci*, 2006, 248 (1-2): 223-226.
- [3] Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, et al. Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, 2010, 33(12): 1589-1603.
- [4] Maquet P, Dive D, Salmon E, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res*, 1990, 513(1): 136-143.
- [5] 黄志力. 睡眠与睡眠障碍//孙凤艳. 神经生物学. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 328-331.
- [6] Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, et al. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*, 2008, 31(6): 777-794.
- [7] Perlis ML, Merica H, Smith MT, et al. Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev*, 2001, 5(5): 365-376.
- [8] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2126-2128.
- [9] Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, et al. Neuroimaging of NREM sleep in primary insomnia: a Tc-99-HMPAO single photon emission computed tomography study. *Sleep*, 2002, 25 (3): 325-335.
- [10] Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, et al. NREM sleep cerebral blood flow before and after behavior therapy for chronic primary insomnia: preliminary single photon emission computed tomography (SPECT) data. *Sleep Med*, 2005, 6(1): 93-94.
- [11] Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins(orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter. *Sleep Med Rev*, 2005, 9 (4): 253-268.
- [12] Overeem S, Steens SC, Good CD, et al. Voxel-based morphometry in hypocretin-deficient narcolepsy. *Sleep*, 2003, 26(1): 44-46.
- [13] Brenneis C, Brandauer E, Frauscher B, et al. Voxel-based morphometry in narcolepsy. *Sleep Med*, 2005, 6(6): 531-536.
- [14] Kaufmann C, Schuld A, Pollmacher T. Reduced cortical gray matter in narcolepsy: preliminary findings with voxel-based morphome-

- try. *Neurology*, 2002, 58(12): 1852–1855.
- [15] Draganski B, Geisler P, Hajak G, et al. Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat Med*, 2002, 8(4): 1186–1188.
- [16] Buskova J, Vaneckova M, Sonka K, et al. Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(6): 769–772.
- [17] Lodi R, Tonon C, Vignatelli L, et al. In vivo evidence of neuronal loss in the hypothalamus of narcoleptic patients. *Neurology*, 2004, 63(8): 1513–1515.
- [18] Ellis CM, Simmons A, Lemmens G, et al. Proton spectroscopy in the narcoleptic syndrome. Is there evidence of a brainstem lesion?. *Neurology*, 1998, 50(2 Suppl 1): S23–26.
- [19] Joo EY, Tae WS, Kim JH, et al. Glucose hypometabolism of hypothalamus and thalamus in narcolepsy. *Ann Neurol*, 2004, 56(3): 437–440.
- [20] Joo EY, Hong SB, Tae WS, et al. Cerebral perfusion abnormality in narcolepsy with cataplexy. *Neuroimage*, 2005, 28(2): 410–416.
- [21] Meyer JS, Sakai F, Karacan I, et al. Sleep apnea, narcolepsy, and dreaming: regional cerebral hemodynamics. *Ann Neurol*, 1980, 7(5): 479–485.
- [22] Asenbaum S, Zeithofer J, Saletu B, et al. Technetium-99m-HMPAO SPECT imaging of cerebral blood flow during REM sleep in narcoleptics. *J Nucl Med*, 1995, 36(7): 1150–1155.
- [23] Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 2008, 131(Pt 2): 514–522.
- [24] Hong SB, Tae WS, Joo EY. Cerebral perfusion changes during cataplexy in narcolepsy patients. *Neurology*, 2006, 66(11): 1747–1749.
- [25] Chabas D, Habert MO, Maksud P, et al. Functional imaging of cataplexy during status cataplecticus. *Sleep*, 2007, 30(2): 153–156.
- [26] Sudo Y, Sahara T, Honda Y, et al. Muscarinic cholinergic receptors in human narcolepsy: a PET study. *Neurology*, 1998, 51(5): 1297–1302.
- [27] Derry C, Benjamin C, Bladin P, et al. Increased serotonin receptor availability in human sleep: evidence from an [¹⁸F] MPPF PET study in narcolepsy. *Neuroimage*, 2006, 30(2): 341–348.
- [28] Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy. *Neurology*, 2003, 60(11): 1817–1819.
- [29] Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. [¹²³I]IBZM SPET analysis of dopamine D2 receptor occupancy in narcoleptic patients in the course of treatment. *Biol Psychiatry*, 1996, 39(2): 107–111.
- [30] Rinne JO, Hublin C, Nagren K, et al. Unchanged striatal dopamine transporter availability in narcolepsy: a PET study with [¹¹C]-CFT. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109(1): 52–55.
- [31] Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*, 2004, 27(5): 997–1019.
- [32] Mateika JH, Ellythy M. Chemoreflex control of ventilation is altered during wakefulness in humans with OSA. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 138(1): 45–57.
- [33] Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10): 1382–1387.
- [34] Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, et al. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2003, 4(5): 451–454.
- [35] O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, et al. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(10): 1185–1190.
- [36] Kamba M, Suto Y, Ohta Y, et al. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(1): 296–298.
- [37] Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J*, 2004, 24(6): 980–986.
- [38] Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2004, 5(6): 593–596.
- [39] Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, et al. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*, 2005, 98(6): 2234–2236.
- [40] Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, et al. Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*, 2006, 31(4): 1817–1825.
- [41] Antezak J, Popp R, Hajak G, et al. Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58 Suppl 5(Pt 1): S25–35.
- [42] Etgen T, Draganski B, Ilg C, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage*, 2005, 24(4): 1242–1247.
- [43] Rizzo G, Manners D, Vetrugno R, et al. Combined brain voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in idiopathic Restless Legs Syndrome patients. *Eur J Neurol*, 2012, 19(7): 1045–1049.
- [44] Margariti PN, Astrakas LG, Tsouli SG, et al. Investigation of unmedicated early onset restless legs syndrome by voxel-based morphometry, T2 relaxometry, and functional MR imaging during the night-time hours. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(4): 667–672.
- [45] Comley RA, Cervenka S, Palhagen SE, et al. A comparison of gray matter density in restless legs syndrome patients and matched controls using voxel-based morphometry. *J Neuroimaging*, 2012, 22(1): 28–32.
- [46] Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, et al. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restiess legs syndrome. *Ann Neurol*, 1997, 41(5): 639–645.
- [47] Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM

- SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*, 2001, 57(7): 1307-1309.
- [48] Tribl GG, Asenbaum S, Happe S, et al. Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(1): 55-60.
- [49] Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*, 2006, 129(Pt 8): 2017-2028.
- [50] 钟泽其, 张宗平, 唐向东. 快动眼睡眠行为障碍与神经退变性疾病的研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(4): 254-256.
- [51] Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 2010, 33(6): 767-773.
- [52] Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 400-407.
- [53] Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(2): 136-139.
- [54] Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ, et al. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(10): 645-649.
- [55] Miyamoto M, Miyamoto T, Kubo J, et al. Brainstem function in rapid eye movement sleep behavior disorder: the evaluation of brainstem function by proton MR spectroscopy (¹H-MRS). *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 54(3): 350-351.
- [56] Iranzo A, Santamaria J, Pujol J, et al. Brainstem proton magnetic resonance spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 2002, 25(8): 867-870.
- [57] Shirakawa S, Takeuchi N, Uchimura N, et al. Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 56(3): 291-292.
- [58] Mazza S, Soucy JP, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2006, 67(9): 1618-1622.
- Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 2011, 18(5): 784-788.
- Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, et al. Reduced striatal dopamine transporter in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Brain*, 2000, 123(Pt 6): 1155-1160.
- Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2000, 55(9): 1410-1412.
- Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep*, 2003, 26(5): 507-512.
- Kim YK, Yoon IY, Kim JM, et al. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 487-492.
- Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of idiopathic REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 2005, 128(Pt 1): 126-137.
- Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 797-805.
- Caselli RJ, Chen K, Bandy D, et al. A preliminary fluorodeoxy-glucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. *Sleep*, 2006, 29(5): 927-933.
- Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, et al. Diffuse occipital hypometabolism on [¹⁸F]-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies?. *Psychogeriatrics*, 2010, 10(3): 144-152.

(收稿日期: 2012-10-08)