

# 特发性快速眼球运动睡眠行为障碍患者认知脑区灰质体积的改变

王泓力 张亚萌 周瑶 白莹莹 李中林 尤阳 秦玉龙 张杰文 张红菊

**【摘要】目的** 通过对特发性快速眼球运动睡眠行为障碍(iRBD)患者认知脑区改变的探索,寻找其与帕金森病(PD)患者大脑形态改变的异同,为两者的联系提供依据。**方法** 对14例iRBD患者、12例PD患者及8名健康人(CON组)进行认知心理测评(复杂图形测试、临摹及回忆、符号-数字转换测试、连线测试、画钟测试、数字广度测验)及磁共振检查,采用基于体素形态学的研究技术进行分析。**结果** iRBD组及PD组患者的数字符号转换测试、连线测验测试2与CON组之间的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),iRBD组与PD组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与CON组比较,iRBD组与PD组患者的右顶叶及左枕叶体积均缩小( $P < 0.05$ ),但iRBD组与PD组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PD组右枕叶较CON组体积减小( $P < 0.05$ )。**结论** iRBD患者及PD患者均出现注意力及执行功能等认知能力下降,并且都出现右顶叶和枕叶萎缩,提示两者的认知损害存在相似的病理基础。

**【关键词】** REM睡眠行为障碍; 帕金森病; 顶叶; 枕叶; 神经心理学; 磁共振成像

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.012

**Changes of volume of cognition associated gray matter in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder** WANG Hong-li, ZHANG Ya-meng, ZHOU Yao, et al. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

**【Key words】** REM sleep behavior disorder; Parkinson disease; Parietal lobe; Occipital lobe; Neuropsychology; Magnetic resonance imaging

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201601022)

作者单位:450003 郑州大学人民医院 河南省人民医院神经内科(王泓力、张亚萌、周瑶、白莹莹、张杰文、张红菊), PET-CT中心(李中林、尤阳);郑州大学(王泓力);解放军信息工程大学(秦玉龙)

通讯作者:张杰文 Email:zhangjiawen9900@126.com;张红菊 Email:hongjuz@sina.com

学资料及相关的辅助检查,但笔者将持续关注该人群的生存质量。对神经梅毒患者的最佳治疗方法,有待于大样本研究进一步探索。

## 参 考 文 献

- [1] Jantzen SU, Ferrea S, Langebner T, et al. Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy, and course of three patients[J]. J Neurol, 2012, 259(4): 720-728.
- [2] 龚向东,岳晓丽,腾菲,等.2000-2013年中国梅毒流行特征与趋势分析[J].中华皮肤科杂志,2014,47(5):310-315.
- [3] Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review[J]. CNS Neurosci Ther, 2010, 16(5): e157-e168.
- [4] 张明园,何燕玲.精神科量表评定手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2015:306-309.
- [5] 陈勇,顾红岩,张玲,等.117例神经梅毒临床流行病学特征分析[J].中国艾滋病性病,2015,21(10):879-883.
- [6] Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, et al. Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature[J]. Int J Dermatol, 2014, 53(7): 812-819.
- [7] Xiang T, Li G, Xiao L, et al. Neuroimaging of six neurosyphilis cases mimicking viral encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2013, 334(1/2): 164-166.
- [8] Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Bull World Health Organ, 2013, 91(3): 217-226.
- [9] Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL, et al. Neurosyphilis presenting as mania[J]. Bipolar Disord, 2012, 14(3): 309-312.
- [10] 兰智勇,胡伟明,祝云龙.以精神症状为主要表现的麻痹性痴呆病例分析[J].上海预防医学,2014,26(10):576-578.
- [11] Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 Suppl 3: S73-S76.
- [12] 周义东,王绪轶.长沙市芙蓉区美沙酮门诊海洛因依赖人群HIV、HCV和梅毒感染状况调查[J].国际精神病学杂志,2011,38(3):129-131.

(收稿日期:2017-03-01)

快速眼球运动睡眠行为障碍(Rapid eye movement sleep Behavior Disorder, RBD)是指患者在快速眼球运动睡眠期出现失张力障碍,且伴有梦境相关的异常行为。特发性RBD(Idiopathic RBD, iRBD)具有转化为神经退行性疾病的高风险,特别是 $\alpha$ 突触核蛋白病,且转化风险与病程成正比<sup>[1]</sup>。研究发现,iRBD更易转化成帕金森病(Parkinson Disease, PD)<sup>[1]</sup>,iRBD与PD的临床伴发率为15%~46%,多导睡眠监测下伴发率为46%~58%,男性高于女性<sup>[2-3]</sup>。目前iRBD被视为PD较为特异的临床前期<sup>[4]</sup>,本研究拟通过神经影像技术结合认知心理测评,评价iRBD与PD认知损害的病理基础。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 iRBD组 收集2015~2016年就诊于郑州大学人民医院神经内科门诊的患者,以夜间睡眠行为异常为主诉,应用RBD筛查问卷(RBDQ-HK)筛查,并经视频多导睡眠监测确认,符合2014年ICSD-3的诊断标准<sup>[5]</sup>,筛选出14例iRBD患者。

1.1.2 PD组 收集同期我院神经内科门诊及病房的患者,严格按照英国伦敦脑库PD的诊断标准<sup>[6]</sup>,且经视频多导睡眠监测检查确认未合并RBD,筛选出12例PD患者。

1.1.3 对照组(CON组) 排除精神疾病史及其他疾病史,性别、年龄与以上两组相匹配的8名健康人。

1.1.4 排除标准 (1)患其他中枢神经系统或周围神经系统疾病的患者,如脑梗死、癫痫等;(2)继发性RBD或伴有PD的RBD患者;(3)帕金森综合征患者,帕金森叠加综合征患者;(4)患严重内科疾病的患者,如心、肝、肺、肾功能不全;(5)有不可摘除的假牙及牙齿金属填充物、心脏起搏器、神经刺激器、金属动脉夹等其他磁共振检查禁忌者。

所有受试者均享有知情权并签署知情同意书,本研究得到本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 视频多导睡眠监测 对3组受试者分别进行两夜的睡眠监测,第1夜为适应,第2夜为测试。

1.2.2 认知心理测评 对3组受试者分别进行认知心理测评,包括复杂图形测试(Complex Figure Test, CFT)、临摹及回忆、符号-数字转换测试(Symbol Digital Modalities Test, SDMT)、连线测试(Trail Making Test, TMT)、画钟测试(Clock Drawing Task, CDT)、数字广度测验(Digit Span Test, DST)。测评顺序相同,按照规范化流程进行。需尽量避免受试者疲劳,可间歇性行量表测试,但间隔时间不宜过长,尽量在同一天内完成。

1.2.3 磁共振检查 应用美国GE Discovery MR 750扫描仪对受试者进行头部磁共振结构扫描,以排除脑部结构异常者。扫描前受试者均静坐休息30 min,嘱受试者在扫描过程中放松,尽量避免任何思考及任务。扫描时受试者用海绵垫固定头部、戴避光眼罩及耳塞、保持清醒、安静仰卧于检查床,使用8通道颅脑线圈。扫描序列包括3D T1快速梯度自旋回波序列(Fast Spoiled Gradient Recalled, FSPGR)功能磁共振成像。T1-FSPGR采集参数为TR=8.2 ms, TE=3.2 ms, TI=450 ms, FOV=24 cm×24 cm,矩阵=256×256,层厚1 mm,采集次数=1,扫描层数156层。

1.2.4 VBM数据处理 基于Matlab 6.5的VBM 8软件,采用加拿大蒙特利尔神经病研究所(MNI)模板对图像数据进行空间标准化,选用SPM自带的组织检验模板TPM进行统计处理。将标准化后的图像进行平滑处理以提高图像的信噪比(FWHM为8 mm),最后采用双样本 $t$ 检验等方法进行统计分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计分析。对3组受试者的临床资料及认知能量表数据进行正态检验,正态分布且方差齐的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态或方差不齐时采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布且符合方差齐性的数据比较采用方差分析;非正态分布数据采用单因素非参数(Kruskal-Wallis,  $K-W$ )检验,并进行两组间比较。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组受试者的人口学资料及临床信息 见表1。3组受试者的年龄、性别、受教育程度的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),iRBD组及PD组病程的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 3组受试者认知功能的比较 见表2。3组受试者的SDMT和TMT测试2评分差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与CON组比较,iRBD组、PD组患者的SDMT评分较低,TMT测试2评分较高,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而PD组与iRBD组间的评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 3组受试者影像学检查的比较 见表3,图1~3(见本期封三)。iRBD组患者较CON组灰质体积减小的脑区有左枕叶( $P < 0.01$ )、右顶叶( $P < 0.05$ ),PD组较CON组灰质体积减小的脑区有左、右枕叶( $P < 0.05$ )及右顶叶( $P < 0.01$ )。iRBD组与PD组患者的左枕叶、右顶叶体积比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 3组受试者人口学及临床资料的比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	受教育程度(年, $\bar{x} \pm s$ )	男性(例, %)	病程(年, $\bar{x} \pm s$ )
iRBD组	14	63.29 ± 7.76	10.28 ± 3.29	11(78.6)	5.07 ± 3.79
PD组	12	56.33 ± 9.65	8.58 ± 2.97	9(75.0)	3.92 ± 3.29
CON组	8	61.62 ± 9.98	10.89 ± 2.03	6(75.0)	-
<i>F/t</i> 值		135.486	1.761	0.027	0.017
<i>P</i> 值		0.066	0.194	0.897	0.419

表2 3组受试者认知心理测评得分的比较[分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	CFT临摹	CFT回忆	SDMT	TMT练习1	TMT测试1
iRBD组	14	33.00(30.75, 34.00)	16.00(11.25, 20.50)	22.00(19.50, 28.00)*	17.50(11.38, 29.00)	87.50(68.50, 122.50)
PD组	12	34.00(30.50, 36.00)	15.50(9.25, 24.00)	19.50(15.25, 38.50)*	19.50(16.00, 24.75)	94.00(65.50, 125.00)
CON组	8	35.00(34.00, 36.00)	18.00(16.00, 26.00)	34.00(32.25, 26.75)	16.00(13.5, 17.75)	73.00(58.50, 94.75)
<i>H</i> 值		6.278	3.050	9.899	6.10	1.227
<i>P</i> 值		0.09	0.38	0.02	0.11	0.31

  

组别	例数	TMT练习2	TMT测试2	CDT	DST
iRBD组	14	56.00(24.50, 60.00)*	200.00(158.25, 213.50)	3.00(3.00, 3.00)	5.00(4.00, 6.25)
PD组	12	35.00(21.50, 47.50)*	210.00(147.75, 263.25)	3.00(2.00, 3.00)	6.00(4.00, 6.00)
CON组	8	34.50(30.35, 40.00)	110.50(100.50, 126.00)	3.00(3.00, 3.00)	6.00(5.00, 6.00)
<i>H</i> 值		1.219	12.19	2.989	4.766
<i>P</i> 值		0.75	0.01	0.39	0.19

注:与CON组比较\* $P < 0.05$ 

表3 3组受试者顶、枕叶灰质体积的比较

组别	脑区	MIN坐标			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		X	Y	Z		
iRBD组比	右枕叶	12	-88	0	-0.9311	> 0.05
CON组	右顶叶	30	-70	36	-2.7387	< 0.05
	左枕叶	-25	-80	22	-3.4405	< 0.01
PD组比	右枕叶	12	-88	0	-2.8209	< 0.05
CON组	右顶叶	30	-70	36	-3.2771	< 0.01
	左枕叶	-25	-80	22	-2.2568	< 0.05
PD组比	右枕叶	12	-88	0	-1.1293	> 0.05
iRBD组	右顶叶	30	-70	36	-0.8784	> 0.05
	左枕叶	-25	-80	22	-0.3978	> 0.05

### 3 讨论

iRBD的发病率随年龄增长逐渐增加,且易转化为 $\alpha$ 突触核蛋白病,特别是PD。有纵向研究显示,PD患者的RBD先于运动症状出现甚至长达数十年<sup>[7]</sup>。此外,有研究显示38%的iRBD患者在初步诊断后约3.7年会出现帕金森综合征等类似症状<sup>[8]</sup>。目前研究认为,iRBD是PD的早期生物学标志物<sup>[9-10]</sup>,但缺乏客观检查证据。近年来功能影像学发展迅速,基于体素的形态学技术可以精确地检测出局部脑区体积的变化,因此,笔者利用VBM技术结合认知功能测评,寻找iRBD与PD异常结构相似的证据。

顶枕叶相关的认知功能主要包括视空间及视觉记忆等。本研究显示,与顶枕叶相关的认知功能量表测验中,iRBD患者及PD患者的SDMT、TMT测试2评分均比健康人差,但iRBD患者与PD患者无明显

差异。SDMT主要反映患者执行能力和注意力的改变,TMT测试2主要反映执行能力,因此iRBD患者与PD患者执行能力与注意力明显受损,视空间能力相对完好。这与Terzaghi等<sup>[11]</sup>的研究结果相符,与Fantini等<sup>[12]</sup>的研究结果不同。这种差异可能受患者病程的影响,本研究受试者病程在5年左右,而有些研究的受试者病程在10年左右<sup>[11-13]</sup>。也可能与受教育程度的差异有关,本研究受试者的受教育程度约为10年,上海华山医院的研究约为12年<sup>[14]</sup>,因此得到了类似的结论,即iRBD患者认知受损主要表现在SDMT测试中;也有研究纳入的iRBD患者平均受教育程度为6~8年,并得到了认知功能保留相对完好的结论<sup>[11-12]</sup>;也有学者认为,这种认知功能受损区域的差异可能是由于RBD存在不同亚型造成<sup>[15]</sup>,且PD患者认知受损的类型也存在差异<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,与健康对照组相比iRBD患者左枕叶和右顶叶体积减小,PD患者左、右枕叶及右顶叶体积减小;既往也有类似的报道<sup>[15]</sup>。早期Eidelberg等<sup>[16]</sup>发现PD患者的顶枕部葡萄糖代谢减低。Mazza等<sup>[17]</sup>对iRBD患者和PD患者进行脑灌注研究,结果显示iRBD及PD患者均出现顶叶及枕叶区域血流减少。这些研究间接支持了本研究的结果。目前PD患者认知功能受损的病理基础仍有争议,可能与皮层路易小体的沉积有关,也可能包括神经递质的缺失<sup>[18-19]</sup>。研究显示AD样病理改变最为常见<sup>[20]</sup>。本项研究中iRBD患者与PD患者的顶枕叶体积萎缩

与相关认知功能评分下降的结果也是整体相符的。本研究结果显示, iRBD患者与PD患者上述脑区的萎缩程度具有一致性, 也为iRBD可能是PD临床前期提供了解剖学证据。有研究发现, 约95%的痴呆患者早期会出现iRBD症状<sup>[21-22]</sup>, 并且认为楔前叶、顶下小叶灰质体积下降可作为预测痴呆的结构影像标记; 另一项研究显示, 合并RBD的PD患者较不合并RBD的PD患者认知功能损害更严重<sup>[23]</sup>。

总之, iRBD及PD患者均存在注意力及执行功能等认知功能损害, 并且两者均出现顶枕叶区组织萎缩, 影像学检查结果为临床行为异常提供了证据。iRBD与PD患者结构影像损害部位的一致性, 为两者为同一种疾病的两个状态提供了证据。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Claassen DO, Josepha KA, Ahlsgog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century[ J ]. *Neurology*, 2010, 75(6): 494-499.
- [ 2 ] Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease[ J ]. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 11: S23-S29.
- [ 3 ] Cantuti-Castelvetri I, Keller-McGandy C, Bouzou B, et al. Effects of gender on nigral gene expression and parkinson disease [ J ]. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(3): 606-614.
- [ 4 ] Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease[ J ]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 469-482.
- [ 5 ] Marion MH, Qurashi M, Marshall G, et al. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease?[ J ]. *J Neurol*, 2008, 255(2): 192-196.
- [ 6 ] Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease[ J ]. *Neuroimage*, 2004, 21(4): 1 443-1 451.
- [ 7 ] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[ J ]. *Neurology*, 2009, 72(15): 1 296-1 300.
- [ 8 ] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[ J ]. *Neurology*, 1996, 46(2): 388-393.
- [ 9 ] 冯斌, 石正洪, 栗静, 等. 帕金森病相关睡眠障碍的研究进展 [ J ]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(2): 221-224.
- [ 10 ] Kim YE, Jeon BS, Paek SH, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder after bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease[ J ]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(2): 315-319.
- [ 11 ] Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease?[ J ]. *Sleep Med*, 2008, 9(4): 343-351.
- [ 12 ] Fantini ML, Farini E, Ortelli P, et al. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder[ J ]. *Sleep*, 2011, 34(5): 619-625.
- [ 13 ] Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, et al. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist?[ J ]. *Neurology*, 2004, 62(1): 41-45.
- [ 14 ] 赵简, 于欢, 郭起浩, 等. 帕金森病患者认知功能特点及合并快动眼睡眠障碍对认知功能的影响 [ J ]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(3): 306-311.
- [ 15 ] Ford AH, Duncan GW, Firbank MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging study[ J ]. *Mov Disord*, 2013, 28(6): 832-836.
- [ 16 ] Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al. The metabolic topography of parkinsonism[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(5): 783-801.
- [ 17 ] 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): 1 618-1 622.
- [ 18 ] Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? [ J ]. *Mov Disord*, 2003, 18 Suppl 6: S63-S71.
- [ 19 ] Burn DJ. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? [ J ]. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): 361-365.
- [ 20 ] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease[ J ]. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1 689-1 707; 1 837.
- [ 21 ] Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP[ J ]. *Sleep*, 2002, 25(2): 120-138.
- [ 22 ] Prasad K, Wiriyasaputra L, Ng A, et al. White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort[ J ]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(6): 431-434.
- [ 23 ] 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): 3 300-3 305.

(收稿日期: 2017-03-13)