

## ·综述·

## 猝倒型发作性睡病患者的神经影像学研究进展

王林林, 徐琳, 王晓宁, 薛蓉  
天津医科大学总医院, 天津 300052

**摘要:** 猝倒型发作性睡病是一种睡眠-觉醒障碍疾病, 发病可能与免疫、遗传、环境、感染、中枢神经系统退行性病变等因素有关, 近年来神经影像学技术的发展促进了我们对猝倒型发作性睡病生物学机制的理解。该文汇总了猝倒型发作性睡病患者最新的神经影像学进展, 以期阐明该病可能的神经影像学特征。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 74-76]

**关键词:** 发作性睡病; 猝倒; 神经影像学

中图分类号: R747.8

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.017

## Research advances in neuroimaging in patients with narcolepsy with cataplexy

WANG Lin-Lin, XU Lin, WANG Xiao-Ning, XUE Rong

Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: XUE Rong, Email: xuerong1403@126.com

**Abstract:** Narcolepsy with cataplexy is a sleep-wake disorder, which may be related to immunity, genetics, environment, infection, degeneration of the central nervous system, and other factors. In recent years, the development of neuroimaging techniques has advanced our understanding of the biological mechanism of narcolepsy with cataplexy. This article summarizes the latest neuroimaging advances in patients with narcolepsy with cataplexy, in order to clarify the possible neuroimaging features of the disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 74-76]

**Keywords:** narcolepsy; cataplexy; neuroimaging

猝倒型发作性睡病(narcolepsy, NC)是以日间嗜睡、猝倒发作、夜间睡眠障碍为特征的睡眠疾病, 在人群中的发生率为0.025%~0.050%, 发病高峰为10~19岁, 常由情绪刺激引起短暂的部分或全部的骨骼肌麻痹。超过98%的猝倒型NC患者HLA-DQB1\*06:02阳性, 由于多数HLA相关性疾病都是免疫介导的, 自然假说推测免疫反应参与损伤了下视丘神经元, 导致下视丘分泌素缺乏, 影响了觉醒过程, 这可能是NC患者的核心发病机制<sup>[1]</sup>。

## 1 猝倒型发作性睡病患者的结构影像学改变

### 1.1 猝倒型发作性睡病患者的3DT1改变

NC患者的常规磁共振没有显示出一致的宏观损伤, 但基于体素的形态计量学分析3DT1序列, 表明NC患者的下丘脑、额颞皮质、扣带回、海马均存在改变。目前, 研究指出NC患者的注意力和执行功能受到损害, 但保存了

完整的记忆力。Schaer等<sup>[2]</sup>发现NC患者背外侧前额叶皮质厚度增加, 可能是认知功能的代偿过程。已知, 下视丘分泌素可促进海马神经元的突触形成, 提高学习记忆能力。Tondelli等<sup>[3]</sup>发现儿童和青少年NC患者的右侧海马体积增大, 分析可能是病程中右半球受损产生的代偿过程。Kim等<sup>[4]</sup>发现海马CA1区的萎缩程度与日间嗜睡时间和快速眼动睡眠潜伏期相关, 推测CA1区萎缩可通过破坏海马-前额叶皮质的连接, 影响患者的执行功能, 日间嗜睡也可能影响认知。Kreckova等<sup>[5]</sup>发现海马受损局限于以连接记忆和情感体验为主的前海马, 导致前海马向杏仁核和前额叶输出异常, 当面对强烈情绪刺激时维持肌张力的脑干通路受到影响, 可能引起猝倒发作。Jeon等<sup>[6]</sup>在10年随访中发现, NC患者的前额叶、颞上叶、岛叶和扣带回明显变薄, 且发病年龄和伴随疾病与变薄

收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2020-12-17

作者简介: 王林林(1995-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经睡眠障碍方面研究。

通信作者: 薛蓉(1963-), 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事睡眠障碍、脑血管病等方面的研究。Email: xuerong1403@126.com。

的速度相关。

## 1.2 猝倒型发作性睡病患者的DTI改变

在磁共振弥散张量成像(DTI)中,各向异性分数(FA)减低反映神经纤维的完整性遭到破坏,表观/平均扩散系数(ADC/MD)升高反映了神经元的微观改变。Scherfner等<sup>[7]</sup>发现,NC患者眶额区、前扣带MD增加、FA减低,下丘脑、中脑及腹侧被盖区MD增加,这些研究提示NC患者的白质发生改变,且眶额区改变可能影响NC患者处理奖赏信息。Nakamura等<sup>[8]</sup>发现,猝倒型NC患者的情绪处理脑结构(左侧额下回、左侧杏仁核、海马旁回)的ADC明显升高,但非猝倒型NC患者和健康者未见上述改变,提示情绪刺激可引发猝倒,且不同类型的NC患者的发病机制可能不同。Park等<sup>[9]</sup>研究发现,猝倒型NC患者前扣带区、额叶、内囊前肢、胼胝体、左前丘脑的FA明显减低,提示猝倒型NC患者的丘脑—纹状体—额回路紊乱,因此白质破坏与猝倒可能密切相关。Tezer等<sup>[10]</sup>发现,NC患者的小脑半球、丘脑、胼胝体、左颞叶内侧的FA值明显减低,而仅有猝倒型NC患者的中脑FA值降低,可能是下视丘分泌素的降低影响了对脑干特定区域(如中脑)的正常投射,导致快速眼动睡眠期异常插入;左颞叶内侧受累可能与左杏仁核的复杂网络连接有关。Park等<sup>[11]</sup>报道了额枕下束、额顶颞枕叶联合束的FA降低。

## 2 猝倒型发作性睡病患者的功能影像学

### 2.1 猝倒型发作性睡病患者的fMRI改变

任务态/静息态功能磁共振通过评估血氧信号波动来反映有关脑活动的信息。Reiss等<sup>[12]</sup>发现,猝倒型NC患者的杏仁核、伏隔核和岛叶对幽默刺激反应更强,并发现1名刚经历过猝倒的NC患者的下丘脑活性下降,故推测情绪通路的过度激活可能引起下丘脑暂时失活,导致快速眼动睡眠期的插入。Ponz等<sup>[13]</sup>观察到猝倒型NC患者期望奖励时,多巴胺能神经元系统未发生改变;在获得奖励时,杏仁核和背侧纹状体的活动异常增加。Holst等<sup>[14]</sup>发现猝倒型NC患者面对食物时,背内侧前额叶皮质反应减弱和腹内侧前额叶皮质反应增强,导致患者的自控能力降低,所以猝倒型NC患者肥胖的发生可能与患者面对食物诱惑时产生的异常大脑信号相关。Witt等<sup>[15]</sup>发现,青少年猝倒型NC患者在执行言语记忆任务时,默认模式网络(DMN)显著失活,而左额中回活动没有减弱,推测NC患者口述的记忆缺陷,可能是一种认知资源失调。Vaudano等<sup>[16]</sup>发现,自发大笑时,非猝倒型较猝倒型NC患者左侧丘脑底核/中央带区显著激活,提示中央带可能预防情绪刺激诱发的猝倒。Drissi等<sup>[17]</sup>发现,休息时青少年猝倒型NC患者的微状态A持续时间的明显减少,可能与DMN的中断有关。Xiao等<sup>[18]</sup>的研究团队发现,NC患者额上回内侧、顶下小叶、缘上回的低频波动值降低。该团队<sup>[19]</sup>还发现,成人NC患者的执行和突显网络内

的功能连接减少,且左额皮质和左基底神经节之间的功能连接状态可作为严重程度参数之一。他们<sup>[20]</sup>还发现,青少年NC患者边缘系统和DMN之间的功能连接减少,与患者的主观嗜睡、抑郁等情绪障碍有关;小世界网络特性遭到的破坏,与患者的信息处理能力下降有关;表明了NC患者的大脑连接和拓扑特性与神经精神行为密切相关。Drissi等<sup>[21]</sup>发现,NC患者脑干吻侧网状结构中的黑色素水平降低,分析该结构可能是蓝斑。

### 2.2 猝倒型发作性睡病患者的PET/SPECT研究

正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)可以清楚地显示各脑区的物质代谢和血流灌注。Dauvilliers等<sup>[22]</sup>发现,清醒时NC患者的边缘系统(扣带回、楔叶和舌回)代谢增加;而治疗组NC患者的小脑、中央前(后)回、运动执行网络的代谢增高,提示了精神兴奋剂可激活运动区。Huang等<sup>[23]</sup>发现,与健康人相比,非猝倒型NC患者的梭状回、纹状体、海马、丘脑和小脑的高代谢明显低于猝倒型NC患者,额叶、后扣带回、角回及顶叶的低代谢也明显低于猝倒型NC患者,可能是非猝倒型NC患者的嗜睡、认知障碍等临床损害相对较轻的原因。

### 3 猝倒型发作性睡病患者的神经化学影像学改变

质子磁共振波谱(<sup>1</sup>H-MRS)可以对大脑代谢物进行定量分析,例如肌醇(mI)和肌酸(Cr)常用来作参比值。Kim等<sup>[24]</sup>发现,无夜间睡眠障碍的猝倒型发作性睡病患者前额叶皮质中的GABA明显升高,由于GABA的代谢产物 $\gamma$ -氨基丁酸可促进夜间慢波睡眠,推测其升高可能为猝倒型NC患者改善夜间睡眠的一种代偿机制。Poryazova等<sup>[25]</sup>在青少年猝倒型发作性睡病患者中发现,右杏仁核内mI/Cr减低,提出下丘脑—杏仁核的连接障碍可能是患者肌肉张力异常、觉醒困难和情绪障碍的原因。

## 4 讨论

NC患者的神经影像学显示,在下视丘神经元及下视丘分泌素的直接/间接投射区域发现了一些重复受损的改变,且某些区域具有特殊的意义。

### 4.1 下丘脑

产生下视丘分泌素的下视丘神经元位于下丘脑后外侧,可通过激活单胺能神经元来维持觉醒状态。因此,下丘脑受损可导致下视丘分泌素的缺乏,影响唤醒。

### 4.2 丘脑

下视丘神经元在丘脑的神经支配最为密集,且丘脑可处理大部分到达皮质的信息,参与维持清醒。因此,丘脑受损可能引起日间嗜睡。

### 4.3 杏仁核

杏仁核与下丘脑、额颞皮质中感觉调节区存在双向连接,参与情绪的处理。此外,杏仁核可投射到脑干区域,参与调节肌张力和睡眠—觉醒过程。因此,在强烈的

情绪刺激时,杏仁核异常活动可能参与了猝倒发作。

#### 4.4 前额叶

前额叶可受下视丘神经元通过促醒核团(如蓝斑)的间接投射,影响杏仁核的活动,参与认知、情绪及睡眠—觉醒等方面。因此,前额叶受损可能参与日间嗜睡和猝倒发作。

#### 4.5 奖赏系统

中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元的长时程增强效应依赖于下视丘神经元的激活,且下视丘神经元可以整合奖赏系统(伏隔核、脑岛、眶额区、杏仁核、下丘脑和脑干核团)的相关信息。因此,奖赏系统受损可能影响NC患者的奖励处理过程。

#### 5 展望

鉴于目前成像方法不够敏感、健康对照的选择标准、年龄差异和药物作用等原因,所有重复的结果仍有争议。因此,未来的神经影像学研究应集中于大样本多模式成像方法,并考虑年龄、病程、严重程度、人类白细胞抗原类型、脑脊液下视丘分泌素水平和药物摄入量等因素,更好地明确不同临床亚型与结构异常之间的联系,进一步揭示解剖学的病理机制,为患者制定个体化的治疗方案。

#### 参 考 文 献

- [1] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 519-539.
- [2] Schaer M, Poryazova R, Schwartz S, et al. Cortical morphometry in narcolepsy with cataplexy[J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(5): 487-494.
- [3] Tondelli M, Pizza F, Vaudano AE, et al. Cortical and subcortical brain changes in children and adolescents with narcolepsy type 1 [J]. *Sleep*, 2018, 41(2): zsx192.
- [4] Kim H, Suh S, Joo EY, et al. Morphological alterations in amygdalo-hippocampal substructures in narcolepsy patients with cataplexy[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(4): 984-994.
- [5] Křečková M, Kemlink D, Šonka K, et al. Anterior hippocampus volume loss in narcolepsy with cataplexy[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(4): e12785.
- [6] Jeon S, Cho JW, Kim H, et al. A five-year longitudinal study reveals progressive cortical thinning in narcolepsy and faster cortical thinning in relation to early-onset[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(1): 200-212.
- [7] Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in narcolepsy with cataplexy[J]. *Sleep*, 2012, 35(3): 345-351.
- [8] Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, et al. Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81059.
- [9] Park YK, Kwon OH, Joo EY, et al. White matter alterations in narcolepsy patients with cataplexy: tract-based spatial statistics [J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(2): 181-189.
- [10] Tezer FI, Erdal A, Gumusyayla S, et al. Differences in diffusion tensor imaging changes between narcolepsy with and without cataplexy[J]. *Sleep Med*, 2018, 52: 128-133.
- [11] Park HR, Kim HR, Seong JK, et al. Localizing deficits in white matter tracts of patients with narcolepsy with cataplexy: tract-specific statistical analysis[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(5): 1674-1681.
- [12] Reiss AL, Hoeft F, Tenforde AS, et al. Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy[J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2225.
- [13] Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 190-200.
- [14] van Holst RJ, Janssen LK, van Mierlo P, et al. Enhanced food-related responses in the ventral medial prefrontal cortex in narcolepsy type 1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16391.
- [15] Witt ST, Drissi NM, Tapper S, et al. Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(2): 411-424.
- [16] Vaudano AE, Pizza F, Talami F, et al. The neuronal network of laughing in young patients with untreated narcolepsy[J]. *Neurology*, 2019, 92(5): e504-e515.
- [17] Drissi NM, Szakács A, Witt ST, et al. Altered brain microstate dynamics in adolescents with narcolepsy[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 369.
- [18] XiaoFL, Lu C, Zhao DJ, et al. Recursive partitioning analysis of fractional low-frequency fluctuations in narcolepsy with cataplexy[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 936.
- [19] XiaoFL, Lu C, Zhao DJ, et al. Independent component analysis and graph theoretical analysis in patients with narcolepsy[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(4): 743-755.
- [20] XiaoFL, Spruyt K, Lu C, et al. Resting-state brain network topological properties and the correlation with neuropsychological assessment in adolescent narcolepsy[J]. *Sleep*, 2020, 43(8): zsa018.
- [21] Drissi NM, Warntjes M, Wessén A, et al. Structural anomaly in the reticular formation in narcolepsy type 1, suggesting lower levels of neuromelanin[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101875.
- [22] Dauvilliers Y, Comte F, Bayard S, et al. A brain PET study in patients with narcolepsy-cataplexy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(3): 344-348.
- [23] Huang YS, Liu FY, Lin CY, et al. Brain imaging and cognition in young narcoleptic patients[J]. *Sleep Med*, 2016, 24: 137-144.
- [24] Kim SJ, Lyoo IK, Lee YS, et al. Increased GABA levels in medial prefrontal cortex of young adults with narcolepsy[J]. *Sleep*, 2008, 31(3): 342-347.
- [25] Poryazova R, Schnepf B, Werth E, et al. Evidence for metabolic hypothalamo-amygdala dysfunction in narcolepsy[J]. *Sleep*, 2009, 32(5): 607-613.

责任编辑:龚学民