

Research Progress of Radionuclide Imaging in Rapid-Eye Movement Sleep Behavior Disorder (RBD)

Jingyi Ye, Xuan Zhang, Dandan Qiao, Dan Guo, Kaili Zhou, Xiaoning Wang, Rong Xue*

Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin
Email: 1964240552@qq.com, *xuerong1403@126.com

Received: Nov. 9th, 2018; accepted: Nov. 23rd, 2018; published: Nov. 30th, 2018

Abstract

Rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD) is a REM sleep parasomnia clinically characterized by muscle atonia, unpleasant dreams and vigorous behaviors (e.g. shouting punching or jumping out of bed) while sleeping. There was even a case cohort study showing that the patients who suffer idiopathic RBD would even have a risk of up to 92% to diagnose neurodegenerative diseases within 14 years, that is, IRBD could be a preclinical marker of neurodegenerative disease. In recent years, the research on imaging signs of the transformation of IRBD into related neurodegenerative diseases are on study. This article focuses on the study of PET and SPECT on RBD and neurodegenerative diseases to assist the early diagnosis and intervention of clinicians of related neurodegenerative diseases.

Keywords

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder, Neurodegenerative Disease, PET, SPECT, Treatment

核素显像在快速眼球运动期睡眠行为障碍中的研究进展

叶静怡, 张 轩, 乔丹丹, 郭 丹, 周凯丽, 王晓宁, 薛 蓉*

天津医科大学总医院神经内科, 天津
Email: 1964240552@qq.com, *xuerong1403@126.com

收稿日期: 2018年11月9日; 录用日期: 2018年11月23日; 发布日期: 2018年11月30日

*通讯作者。

文章引用: 叶静怡, 张轩, 乔丹丹, 郭丹, 周凯丽, 王晓宁, 薛蓉. 核素显像在快速眼球运动期睡眠行为障碍中的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2018, 7(4): 53-59. DOI: 10.12677/ijpn.2018.74009

摘要

快速眼球运动(REM rapid-eye-movement)期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)是一种由于REM睡眠期的正常肌肉失弛缓,而呈现出梦境相关的复杂运动的疾病,可表现为喊叫、怒骂、踢打,以及暴力相关的梦境。有病例队列研究随访发现,特发性RBD经时间进展14年后发展为神经变性病概率高达92%,即特发性RBD可作为神经变性病前驱症状。近年来,RBD与神经变性病之间的联系被大量的研究,关于RBD转化为相关神经变性病的特征性功能相关改变的影像标志研究也在进行中。本文从RBD的特点,RBD及神经变性病相关联系入手,回顾核素显像在RBD与神经变性病相关性研究过程中的表现及进展,从而找出有意义的核素显像手段从而帮助临床诊断治疗。

关键词

快速眼球运动期睡眠行为障碍,神经变性病,PET,SPECT治疗

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前睡眠相关疾病逐步被人们所重视,快速眼球运动期 REM (rapid-eye-movement)睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)已被人们逐步认知并及时救治。而 RBD 与神经变性病之间的联系也被挖掘,长期随访研究表明,RBD 为 α 突触核蛋白病,如帕金森病,路易体痴呆或者多系统萎缩等神经变性病的前驱症状。而 α 突触核蛋白病临床已发现并无特效治疗药物能缓解疾病进展,为寻找药物治疗新靶点大量研究展开,其中影像学对于神经变性病的研究也在进展,除头 MRI 外,单光子发射断层扫描(single photon emission computed tomography SPECT)和正电子发射断层扫描(Positron emission tomography PET)也逐步深入为神经变性病的诊断治疗提供新思路。本文从 RBD 的特点,RBD 及神经变性病相关联系入手,回顾核素显像在 RBD 与神经变性病相关性研究过程中的表现及进展,从而找出有意义的核素显像手段从而帮助临床诊断治疗。

2. RBD 及相关神经变性病

快速眼球运动(REM rapid-eye-movement)期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)是一种由于 REM 睡眠期的正常肌肉失弛缓,而呈现出明确的梦境行为演绎,多表现为喊叫、咒骂、击打,以及暴力相关的梦境,不伴脑电痫样放电。根据病因,可分为特发性 RBD 及继发性 RBD,当患者仅存在 RBD 症状,不合并任何神经系统疾病时称为特发性 RBD [1]。RBD 在普通人群中的流行率根据目前数据统计为 0.5%~2%,随着疾病普及数据应更高。

目前研究已表明 RBD 与神经变性病密不可分,2002 年 Schenck 等[2]首次提出 RBD 可能是某种神经变性病的早期症状,向人们揭示 RBD 并不只是一个干扰他人睡眠的疾病,可能存在更大的危险性。随后更多的临床实验[3][4][5][6]验证这一想法,有研究随访发现,特发性 RBD 经时间进展 14 年后发展为神经变性病概率高达 92%,而其中转变 α 突触核蛋白病,如帕金森病,路易体痴呆或者多系统萎缩等神经变性病可能性大。根据数据统计, α -突触核蛋白病患者存在高概率伴随 RBD 症状;帕金森病患者伴 RBD

症状概率为 16%~47%，多系统萎缩伴 RBD 症状概率为 100%，路易体痴呆伴 RBD 症状概率为 80%左右 [7] [8]。虽然至今为止，我们仍不能确定是否所有的特发性 RBD 都将转化为神经变性病，但研究 [9] 表明，对 20 名特发性 RBD 病人随访观察，RBD 患者均存在帕金森前驱症状，如嗅觉缺失，便秘，认知功能受损，直立性低血压，抑郁，不完全帕金森症状，影像学中的黑质高回声，多巴胺摄取减低等，而年纪相当的正常对照组中未出现，由此可推断，RBD 患者除了正常的生理功能退化之外还存在神经变性的影响。

但 RBD 并非总是发生于认知功能受损或 α -突触蛋白病发病前，多篇病例 [10] 报道表明存在患者以 α -突触蛋白病发病就诊，随后出现了 RBD 症状，考虑与疾病的亚型有关。关于 RBD 与神经变性病，特别是 α -突触蛋白病，相关联系的研究在不断展开。而若能在 IRBD 时期就预测出 RBD 患者可能转化为的神经变性病，进而辅以神经保护治疗，或许能延缓甚至停止疾病进程，虽然目前为止还没有确实有效的疾病修饰治疗的出现，但随着基因治疗技术及干细胞移植技术等新兴技术的提高，阻止神经变性病症状的进一步恶化并非全为泡影，因此在 RBD 时期找出可靠的提示性的神经影像学标志为目的，大量临床研究展开。

3. RBD 的主要影像学技术

目前睡眠相关疾病主要运用的影像学检查技术来看，主要应用不同序列的核磁共振成像(MRI)以及单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)等研究手段。而核磁共振成像包括功能磁共振成像(fMRI)，质子磁共振波谱分析(MRS)、扩散加权成像(DWI)、扩散张量成像(DTI)、血氧水平依赖(BOLD)、灌注加权成像(PWI)、磁敏感加权成像(SWI)、基于容积的磁共振形态测定(VBM)，基于形态变形的磁共振形态测定(DBM)，铁沉积，神经黑色素敏感 MRI 等技术 [11] [12]，其中功能核磁等研究多用于探索 RBD 的发病机制等 [12]。

而单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)等技术通过静脉注射不同的放射性显像剂，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，使我们不仅能了解神经系统复杂的形态学改变的同时，更获得脑组织血流，代谢，受体分布，认知功能及脑脊液循环改变等信息。PET 较 SPECT 提供更高的时间及空间分辨率。目前已知可通过 PET 检查早期推测诊断 PD 等神经变性疾病 [12]，由此可知单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子断层显像(PET)等技术在 IRBD 及 α -突触蛋白病中可能存在独特表现，但核素显像十分昂贵，尚不能广泛开展。

4. 核素显像在 RBD 诊断中的意义

目前研究认为调控 RBD 症状的主要核团位于脑桥，分别为 α -蓝斑旁核与背外侧被盖下核 [13]，1 例首发为 IRBD 患者最终转化为帕金森综合症的患者死后的尸检病理分析中黑质腹外侧存在 20%~30% 的神经元缺失，而在中脑，脑桥及杏仁核中发现路易小体沉积 [14]。侧面证实此为其调控中枢。为预测 RBD 患者可能转化为的神经变性病及发病机制的探索，关于 RBD 与神经变性病相关性的 PET 及 SPECT 研究大量展开。其中主要分为四类：多巴胺显像，脑代谢成像，以及脑灌注成像以及小胶质细胞显像等，其中以脑受体显像及脑代谢成像最为关键。

4.1. 多巴胺能显像

多巴胺能成像研究为目前 RBD 核素显像中研究最为广泛的，包括多巴胺递质，多巴胺转运蛋白及多巴胺受体显像。突触前膜的多巴胺转运蛋白显像主要方法为 [123 I]FP-CIT， [123 I]IPT 为示踪剂的 SPECT；探测突触后多巴胺受体显像的方法为以 D2 受体显像剂 [123 I]IBZM 为示踪剂的 SPECT。

其中突触前多巴胺能成像研究更多，其对 PD，DLB 及其相关神经变性疾病早期诊断及评估病情有

很大意义[12]。突触前膜多巴胺能成像是 IRBD 患者中阳性率约在 50%左右[15]。目前对其研究包括纵向研究及横断面研究。纵向研究主要通过长期随访观察, 研究 IRBD 与神经变性病相关性, 分析其转化成相关神经变性病的多巴胺能显像特点, 通过影像表达推断从 IRBD 发展为相关神经变性病的时间跨度。一 5 年随访 87 名 RBD 患者有 75%转化为神经变性病[15]。Iranzo 等人进行小样本队列研究 3 年随访研究发现, 转化为帕金森病的 RBD 患者纹状体区多巴胺摄取能力下降趋势, 并逐渐进展[16]。纵向研究为我们对 IRBD 疾病进展提高很好的警示作用, 也提示我们对于多巴胺能出现缺失的 IRBD 患者应在 5 年内及时进行疾病修饰性治疗, 以延缓疾病进展。

横断面研究中, 多个关于健康人群与 RBD 患者多巴胺能成像是的病例对照研究均已表明, RBD 患者纹状体突触前多巴胺水平降低, 而壳核及尾状核多巴胺缺失最为明显, 且壳核多巴胺能缺失多先于尾状核[14] [15]。Djang 等人使用 ^{123}I FP-CIT SPECT 研究发现, 帕金森病患者多巴胺能缺失最早出现在壳核背侧[16]。也有多个研究显示 PD 患者多存在纹状体突触前膜多巴胺能水平下降而突触后 D2 受体代谢无明显变化, 而多系统萎缩患者存在纹状体突触前及突触后多巴胺水平平均降低[17]。而用多巴胺转运分子作配体进行 SPECT 检查可用于辅助诊断 DLB, 多巴胺转运异常对于 DLB 诊断的敏感性超过 78%且特异性超过 90% [18]。上述数个实验均提示 RBD 可能存在某种起病机制通过作用于壳核及纹状体限制其多巴胺能释放从而逐步进展为 α -突触蛋白病。综上多巴胺能成像是对于帕金森等神经变变病的诊断有很大帮助。

4.2. 脑葡萄糖代谢成像是

脑代谢成像是神经变变病的研究中同样应用广泛。其中, ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG) PET 为其主要检测手法。目前未广泛开展, 阳性率不明。Holtbernd 等人进行 RBD 患者与健康人群小样本研究发现, 原发性 RBD 患者存在 PD 运动相关模式(PD-related pattern, PDRP)所在区域相重合的高代谢脑区包括脑干, 海马, 苍白球, 壳核及丘脑等, 并称原发性 RBD 患者与 PD 伴 RBD 患者相比, PDRP 代谢更低[19]。由此推测, 随着病情进展, RBD 转化为 PD 时存在 PDRP 相关脑区的代谢增高。WU P 等人运用 ^{18}F -FDG PET 分析 RBD 患者运动相关模式(RBD-related pattern, RBDRP), 发现 RBDRP 与 PDRP 相比, 两者存在多个重合脑区, RBDRP 存在海马与中脑代谢增高, PDRP 未出现; 同时将原发性 RBD 患者与 PD 患者对照分析时, 发现中重度 PD 患者较原发性 RBD 患者, RBDRP 代谢减低, 而 PDRP 代谢增加[20] [21]。综上可以推测, 随着 RBD 病程逐渐进展为 PD 过程中, RBDRP 相关脑区代谢降低而 PDRP 相关脑区代谢增多。进一步提示我们可以通过比较 RBDRP 与 PDRP 代谢信号强弱以推断疾病进程。以上临床研究从脑代谢方面侧面提示 RBD 患者为帕金森病的前驱症状。综上, 脑代谢成像是可能成为神经变变病的诊断及病情评估的有效标志。

4.3. 脑灌注成像是

脑灌注成像是对于 IRBD 及神经变变病之间相关联系并无明显特征变化, 但在 IRBD 患者认知功能损害有很大提示作用。大多数 RBD 相关研究采用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECD-SPECT 及 ^{123}I -IMP SPECT 以探究颅内血流灌注情况。目前 RBD 患者已被报道的存在的脑内灌注减低的部位包括额叶, 颞顶叶, 顶枕叶, 边缘叶及小脑等区域, 而灌注增加的区域包括海马, 脑干及壳核, 豆状核等区域[22] [23]。PD 及 DLB 患者据报道最多见的脑灌注增加部位为壳核及海马, 而灌注降低部位多为额叶。若 RBD 患者出现上述区域灌注异常, 可能提示随病情进展终可发展为 PD 或 DLB [9]。而 DLB 及认知功能受损的 PD 患者均可出现颞顶枕叶低灌注的情况。有研究者将实验分为健康人群及 RBD 伴或不伴认知功能受损三组, 通过 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECD-SPECT 检测, 结果为 RBD 组均出现额叶低灌注, 而 RBD 伴认知功能受损的患者同时存在颞顶枕叶的低灌注, 由此可推断出 RBD 患者若存在上述区域低灌注的情况存在认知功能受损的可能性大

[24]。总之，大量研究已证实脑灌注成像对于神经变性病与 RBD 之间关系的探查未能给出实质帮助，但对 RBD 患者症状的严重程度及未来认知功能是否受损等方面存在提示作用。

4.4. 小胶质细胞成像

小胶质细胞成像多反映颅内炎性情况。胶质细胞显像中最常用的放射物示踪剂为 ^{11}C -PK11195，作为转位蛋白 18 kDa (translocator protein 18 kDa, TSPO 18 kDa) 配体，以可反应颅内 TSPO 水平。TSPO 表达增高具有特异性，可反应颅内炎性情况。在多发性硬化，阿尔茨海默症等疾病中大脑中的 TSPO 表达明显上调，部分研究表明 AD 的神经炎症加速了其认知功能减退[25]。而关于 α -突触蛋白病与神经炎症的研究也在进行，多个关于 PD 与神经炎症关系的探索研究均发现，PD 患者通过 [^{11}C]-PK11195 PET，出现脑干包括脑桥及中脑的明显激活信号，除此之外还发现在基底节区，额颞叶，壳核及丘脑均发现激活信号。并且有关于 PD 患者的 4 年随访研究发现，PD 患者较 4 年前相比存在小胶质细胞激活范围的扩大，由中脑向其他脑区扩散[26] [27] [28]。关于 MSA 的临床研究中发现 MSA 患者存在脑桥，背外侧前额叶皮质，壳核，苍白球及黑质小胶质细胞表达增多[29]，关于 DLB 的研究也存在黑质及壳核小胶质表达增多，并伴随皮质区的广泛激活[30]，由此引发小胶质细胞激活所代表的神经炎症通路在 PD 等相关神经变性疾病发生发展的作用的思考。而 RBD 作为 α -突触蛋白病等神经变性病的前驱症状，而 RBD 作为 α -突触蛋白病等神经变性病的前驱症状，关于 RBD 时期的神经炎症研究也在进行，最新研究首次将 [^{11}C]-PK11195PET 与 ^{18}F -DOPA PET 相结合，用于 IRBD 发病机制的研究，结果发现 IRBD 患者黑质纹状体中可见明显小胶质细胞激活，且黑质激活信号明显高于纹状体，且伴随壳核多巴胺能的明显减低[31]，而 TSPO 高表达说明颅内神经炎症增加是否是神经变性病疾病进展途径，神经炎症主要对 IRBD 患者机体造成怎样损伤，神经炎症通路的靶点治疗对神经变性病疾病修饰治疗是否起效均还需临床探索。

以上研究中，多巴胺能研究开展最为广泛，所取得的成果也最为准确，脑代谢显像能对于 RBD 病情进展能进行精确评估，但 PET 及 SPECT 研究均存在实验样本量过少存在结果偏差且不具有代表性的缺点，需要进一步完善样本量从而让结果更加可靠。

5. 结论

随着研究不断进展，影像学研究成为疾病诊断治疗的利器，PET 及 SPECT 的发展为我们探究 RBD 与神经变性病之间关系提供精准的工。RBD 作为神经变性病的前期，通过突触前多巴胺能成像，RBD 即可出现纹状体区，壳核及尾状核多巴胺能水平的下降；脑代谢成像中可见 RBD 患者与 PD 等神经变性病患者均可出现特殊脑区的代谢异常，由此可知其同源性及其进展情况，也能看到核素显像在 RBD 疾病诊治中存在广泛前景。在未来治疗方向，如针对突触核蛋白病理生理学作用的某些药物研发，可应用于治疗原发性 RBD，延迟和阻止其发展。小胶质细胞激活介导的神经炎症目前也属于研究热点，神经炎症在神经变性病中所处位置及作用目前还未完全定论，因此，在未来也可从神经炎症介导途径方面入手找寻新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Iranzo, A., Santamaria, J. and Tolosa, E. (2016) Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder: Diagnosis, Management, and the Need for Neuroprotective Interventions. *Lancet Neurology*, **15**, 405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00057-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00057-0)
- [2] Schenck, C.H. and Mahowald, M.W. (2002) REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years after Its Formal Identification in Sleep. *Sleep*, **25**, 120-138. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>
- [3] Oertel, W.H., Depboylu, C., Krenzer, M., et al. (2014) REM Sleep Behavior Disorder as a Prodromal Stage of

α -Synucleinopathies: Symptoms, Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. *Der Nervenarzt*, **85**, 19-25. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3891-8>

- [4] Iranzo, A., Fernándezcarcos, A., Tolosa, E., *et al.* (2014) Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *Plos One*, **9**, e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>
- [5] Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaría, J., *et al.* (2006) Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder as an Early Marker for a Neurodegenerative Disorder: A Descriptive Study. *Lancet Neurology*, **5**, 572-577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8)
- [6] Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., *et al.* (2007) Pathophysiology of REM Sleep Behaviour Disorder and Relevance to Neurodegenerative Disease. *Brain*, **130**, 2770-2788. <https://doi.org/10.1093/brain/awm056>
- [7] Philipp, M., Klaus, S., Birgit, F., *et al.* (2015) Probable RBD and Association with Neurodegenerative Disease Markers: A Population-Based Study. *Movement Disorders*, **30**, 1417-1421. <https://doi.org/10.1002/mds.26350>
- [8] Mckeith, I.G., Boeve, B.F., Dickson, D.W., *et al.* (2017) Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies: Fourth Consensus Report of the DLB Consortium. *Neurology*, **89**, 88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- [9] Iranzo, A., *et al.* (2017) Characterization of Patients with Longstanding Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, **89**, 242-248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004121>
- [10] Mollenhauer, B., *et al.* (2013) Nonmotor and Diagnostic Findings in Subjects with *De Novo* Parkinson Disease of the DeNoPa Cohort. *Neurology*, **81**, 1226-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cbd5>
- [11] Unger, M.M., Belke, M., Menzler, K., *et al.* (2010) Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reveals Microstructural Changes in the Brainstem, Substantia Nigra, Olfactory Region, and Other Brain Regions. *Sleep*, **33**, 767-773.
- [12] Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., *et al.* (2016) The Coeruleus/Subcoeruleus Complex in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder. *Brain A Journal of Neurology*, **139**, 1180. <https://doi.org/10.1093/brain/aww006>
- [13] Iranzo, A., Gelpi, E., Tolosa, E., *et al.* (2014) Neuropathology of Prodromal Lewy Body Disease. *Movement Disorders*, **29**, 410-415. <https://doi.org/10.1002/mds.25825>
- [14] Arnaldi, D., Famà, F., De, C.F., *et al.* (2015) The Role of the Serotonergic System in REM Sleep Behavior Disorder. **38**, 1505-1509.
- [15] Djang, D.S., Janssen, M.J., Bohnen, N., Booij, J., Henderson, T.A., Herholz, K., *et al.* (2012) SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ¹²³I-Ioflupane SPECT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine*, **53**, 154e63.
- [16] Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomeña, F., *et al.* (2011) Serial Dopamine Transporter Imaging of Nigrostriatal Function in Patients with Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: A Prospective Study. *The Lancet Neurology*, **10**, 797-805. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70152-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70152-1)
- [17] Rupperecht, S., Walther, B., Gudziol, H., Steenbeck, J., Freesmeyer, M., Witte, O.W., *et al.* (2013) Clinical Markers of Early Nigrostriatal Neurodegeneration in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, **14**, 1064-1070. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.008>
- [18] Walker, R.W. and Walker, Z. (2009) Dopamine Transporter Single Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. *Movement Disorders*, **24**, S754-S759.
- [19] Holtbernd, F., Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Ma, Y., Tang, C.C., Feigin, A., *et al.* (2014) Abnormal Metabolic Network Activity in REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, **82**, 620-627. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000130>
- [20] Wu, P., Wang, J., Peng, S., Ma, Y., Zhang, H., Guan, Y., *et al.* (2013) Metabolic Brain Network in the Chinese Patients with Parkinson's Disease Based on (18)F-FDG PET Imaging. *Parkinsonism & Related Disorders*, **19**, 622-627. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.013>
- [21] Ge, J., Wu, P., Peng, S., *et al.* (2015) Assessing Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **35**, 2062. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.173>
- [22] Sakurai, H., Hanyu, H., Inoue, Y., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., *et al.* (2014) Longitudinal Study of Regional Cerebral Blood Flow in Elderly Patients with Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Geriatrics & Gerontology International*, **14**, 115-120. <https://doi.org/10.1111/ggi.12068>
- [23] Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., *et al.* (2011) Regional Cerebral Blood Flow Changes in Patients with Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *European Journal of Neurology*, **18**, 784-788. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03283.x>
- [24] Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J.P., Postuma, R.B., Dang-Vu, T.T., *et al.* (2012) Brain Perfusion Anomalies in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*,

- 27, 1255-1261. <https://doi.org/10.1002/mds.25034>
- [25] Karlstetter, M., Nothdurfter, C., Aslanidis, A., *et al.* (2014) Translocator Protein (18 kDa) (TSPO) Is Expressed in Reactive Retinal Microglia and Modulates Microglial Inflammation and Phagocytosis. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, 3. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-3>
- [26] Iranzo, A., Santamaria, J., Valldeoriola, F., *et al.* (2017) Dopamine Transporter Imaging Deficit Predicts Early Transition to Synucleinopathy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Annals of Neurology*, **82**, 419. <https://doi.org/10.1002/ana.25026>
- [27] Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., *et al.* (2000) Reduced Striatal Dopamine Transporters in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder. *Comparison with Parkinson's Disease and Controls*, **123**, 1155-1160.
- [28] Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., *et al.* (2003) 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. *Sleep*, **26**, 507-512. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.5.507>
- [29] Peall, K.J. and Robertson, N.R. (2016) Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder: A Potential Gateway to the Development of Disease-Modifying Treatments in Neurodegenerative Disorders. *Journal of Neurology*, **263**, 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8235-8>
- [30] Iannaccone, S., Cerami, C., Alessio, M., *et al.* (2013) *In Vivo* Microglia Activation in Very Early Dementia with Lewy Bodies, Comparison with Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **19**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.07.002>
- [31] Stokholm, M.G., Iranzo, A., Østergaard, K., *et al.* (2017) Assessment of Neuroinflammation in Patients with Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: A Case-Control Study. *Lancet Neurology*, **16**, 789-796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30173-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30173-4)

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-5788, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: ijpn@hanspub.org