

帕金森病患者嗅觉障碍与嗅觉相关脑区结构变化关系的研究

丁晖 吴晓莉 张开元 范丰梅 朱朝喆 李坤成 陈彪

【摘要】 目的 利用基于体素的形态学分析(VBM)研究原发性帕金森病患者嗅觉相关脑区结构改变及其与嗅觉障碍之间的关系,探讨其作为早期诊断的可能性。方法 应用“五味嗅觉测试液”对 26 例诊断明确的早期原发性帕金森病患者进行嗅觉功能检测,并与年龄、病程和病情严重程度[帕金森病统一评价量表(UPDRS)]进行相关分析。磁化准备快速梯度回波序列获取三维结构图像,SPM5 软件后处理,通过配准、分割获得白质密度图像,经调试获得白质体积图像。结果 帕金森病组患者嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值分别为 0.66 ± 0.84 和 2.41 ± 0.74 ,显著高于对照组的 -0.64 ± 0.83 和 1.08 ± 0.54 ($Z = 4.455, P = 0.000; t = 4.898, P = 0.000$)。帕金森病组患者嗅觉功能与年龄(察觉阈值: $r_s = 0.199, P = 0.330$; 识别阈值: $r_s = 0.256, P = 0.207$)、病程(察觉阈值: $r_s = 0.123, P = 0.550$; 识别阈值: $r_s = 0.055, P = 0.789$)及 UPDRS III 评分(察觉阈值: $r_s = 0.229, P = 0.260$; 识别阈值: $r_s = 0.379, P = 0.056$)无明显相关性;UPDRS 总评分与嗅觉察觉阈值无相关性($r_s = 0.314, P = 0.118$),但与嗅觉识别阈值呈正相关($r_s = 0.397, P = 0.045$)。与对照组相比,原发性帕金森病组患者右侧枕叶(BA17~19 区)、左侧扣带回后部(BA23, 30, 31 区)、左侧枕叶(BA18, 19 区)和左侧中央旁小叶(BA3~5 区)白质密度,以及双侧枕叶(BA17~19 区)、左侧扣带回后部(BA23, 30, 31 区)和左侧中央旁小叶(BA3~5 区)白质体积均增加,且左侧扣带回后部白质密度增加与嗅觉识别阈值呈负相关($r_s = -0.496, P = 0.010$)。结论 原发性帕金森病患者嗅觉功能明显减退,但与年龄及病程均无相关性。有嗅觉减退的早期帕金森病患者其嗅觉相关脑区,尤其是神经纤维通过的白质脑区存在明显的病理变化,可能提示帕金森病患者嗅觉障碍是中枢神经变性的结果。与此同时,VBM 法作为一种客观分析方法,弥补了兴趣区分析法的缺点,可以广泛用于帕金森病或神经变性疾病的诊断分析。

【关键词】 帕金森病; 嗅觉障碍; 磁共振成像

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.012

Change of olfactory function associated structures in Parkinson's disease: a voxel - based morphometry study DING Hui, WU Xiaoli, ZHANG Kaiyuan, FAN Fengmei, ZHU Chaozhe, LI Kuncheng, CHAN Piu. Department of Neurobiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: CHAN Piu (Email: pbchan90@gmail.com)

【Abstract】 Objective To investigate the structural differences of olfactory associated brain areas between patients with Parkinson's disease (PD) and normal controls, and their relationship to olfactory dysfunction by voxel - based morphometry (VBM), and to explore the possibility for early diagnosis. **Methods** Olfactory detection threshold (DT) and olfactory identification threshold (IT) were determined

with "five odors olfactory detection arrays" kit provided by Chinese Academy of Sciences on 26 PD patients, and 26 age and gender matched healthy controls. The relationship between olfactory function and age or duration or severity degree [total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores] was analysed. The analysis of brain structures were performed at a

基金项目:国家高技术研究发展计划("863"计划)项目(项目编号:2006AA02A408);国家重点基础研究发展计划("973"计划)项目(项目编号:2006CB500701)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经生物研究室(丁晖、吴晓莉),放射科(张开元、李坤成),神经内科(陈彪);北京师范大学"认知神经科学与学习"国家重点实验室(范丰梅,朱朝喆)

丁晖、吴晓莉并列为本文第一作者

通信作者:陈彪(Email:pbchan90@gmail.com)

Siemens 3.0T by using magnetization prepared rapid gradient echo imaging (MPRAGE). The data were processed by using SPM5. **Results** The olfactory thresholds (DT and IT) of PD patients (0.66 ± 0.84 , 2.41 ± 0.74) were significantly higher than those of the controls (-0.64 ± 0.83 , 1.08 ± 0.54 ; $Z = 4.455$, $P = 0.000$; $t = 4.898$, $P = 0.000$). No significant correlations were seen between olfactory thresholds (DT and IT) and age (DT: $r_s = 0.199$, $P = 0.330$; IT: $r_s = 0.256$, $P = 0.207$) or duration (DT: $r_s = 0.123$, $P = 0.550$; IT: $r_s = 0.055$, $P = 0.789$) or UPDRS III scores (DT: $r_s = 0.229$, $P = 0.260$; IT: $r_s = 0.379$, $P = 0.056$) in all PD patients. Compared to controls, significant clusters of increased white matter density were found in bilateral occipital lobes (BA17-19), left posterior cingulate gyrus (BA23, 30, 31) and left paracentral lobule (BA3-5) in PD patients. Significant clusters of increased white matter volume included bilateral occipital lobes (BA17-19), left posterior cingulate gyrus (BA23, 30, 31) and left paracentral lobule (BA3-5). Meanwhile, there were negative relationship between the increase of white matter density in left posterior cingulate gyrus and olfactory IT ($r_s = 0.496$, $P = 0.010$). **Conclusion** The olfactory function was found significantly decreased in PD patients, and unrelated to age and duration. Changes of olfactory associated structures, particularly the white matter areas were found by using VBM in early PD with olfactory dysfunction. Our data suggest that early olfactory dysfunction in PD results from changes in the brain areas associated with processing olfaction. VBM can be widely used for the analysis of the diagnosis of PD or neurodegenerative diseases.

【Key words】 Parkinson disease; Olfaction disorders; Magnetic resonance imaging

帕金森病(PD)为临床常见的神经变性疾病,其发病机制是以中脑黑质多巴胺能神经元缺失和纹状体多巴胺水平降低为主要病理变化。多巴胺作为一种重要的神经递质,除了大量存在于黑质-纹状体系统外,还分布于嗅球、边缘系统等部位^[1]。多巴胺的这一分布特点,使人们对帕金森病嗅觉功能的研究产生了兴趣,随着对帕金森病研究的深入,越来越多的证据显示,有高达80%~90%帕金森病患者存在嗅觉功能受损^[2-3]。但是传统嗅觉检测方法的准确性受到许多客观因素的影响,而基于体素的形态学分析(VBM)可完全自动化、客观地进行全脑形态分析,定量计算局部灰质、白质体素大小和信号强度。目前,VBM法已被报道用于帕金森病伴幻觉或痴呆或抑郁的脑结构研究^[4-6],但迄今为止,尚无报道采用VBM法研究帕金森病嗅觉障碍脑白质结构改变及其与临床之间的相关性。在本研究中,我们通过VBM法观察早期帕金森病患者全脑白质结构的病理变化,分析此种变化对运动功能评分和嗅觉障碍有无影响,并探讨VBM法用于早期客观诊断帕金森病的临床价值。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)帕金森病诊断符合英国脑库诊断标准^[7],为早中期原发性帕金森病且Hoehn-Yahr分级1~3期。(2)右利手,并通过简易智能状态检查量表(MMSE)评分进行筛查,结合受教育程度排除智力障碍。(3)排除以下疾病:鼻腔或鼻

窦疾病或手术史、阻塞性肺部疾病、入组前3周呼吸系统感染(如感冒)史;存在影响嗅觉功能的其他神经精神疾病如阿尔茨海默病(AD)、多发性硬化(MS)、精神分裂症等;过敏史、内分泌功能紊乱或活动性肝炎;正在或近1个月内曾接受影响多巴胺转运体(DAT)结合或影响嗅觉功能的其他药物治疗,如单胺氧化酶(MAO)抑制药、雌激素、类固醇激素等;女性月经期或妊娠期。

2. 一般资料 (1)帕金森病组:根据上述标准,选择2007年7-10月在首都医科大学宣武医院神经内科运动障碍性疾病专科门诊就诊或住院治疗,且诊断明确的帕金森病患者共26例,男性12例,女性14例;年龄41~76岁,平均(58.96 ± 9.93)岁;自发病至最终明确诊断病程为2~29年,平均(6.57 ± 5.53)年;Hoehn-Yahr分级1~3期;帕金森病统一评价量表(UPDRS)总评分24~81分,平均(48.34 ± 13.82)分,其中UPDRS第3部分(UPDRS III)评分12.50~51.50分,平均(31.51 ± 8.98)分;平均MMSE评分(28.69 ± 1.49)分。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查,与帕金森病组患者年龄和性别相匹配的健康老年志愿者共计26例,男性12例,女性14例;年龄43~78岁,平均(58.88 ± 9.47)岁;平均MMSE评分(28.31 ± 1.97)分。由表1可见,两组受试者性别、年龄、MMSE评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),均衡可比。

二、研究方法

1. 嗅觉功能检测 采用中国科学院半导体研究所研制的“五味嗅觉测试液”检测两组受试者嗅觉

察觉阈值(DT)和嗅觉识别阈值(IT)^[8]。共包括 5 种气味,分别为酸味、香蕉味、薄荷味、花粉味和刺激的氨水味,每一种气味分为 6 个浓度(-2~3),依次由低到高于受试者鼻前 1 cm 处嗅闻,待察觉到气味但是尚不能鉴别出何种气味时,记为该受试者某一种气味的嗅觉察觉阈值,然后继续嗅闻高浓度气味,待受试者能够辨别并准确道出气味名称时,记为嗅觉识别阈值。最后,计算这 5 种气味嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值的平均值[DT=(DTa+DTb+DTc+DTd+DTe)/5, IT=(ITa+ITb+ITc+ITd+ITe)/5],所得分值即为该受试者的嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值。根据此试剂嗅觉判定标准,DT<1 判定为嗅觉在正常范围,DT≥1 判定为嗅觉减退。

2. MRI 检查 (1)检查方法:采用德国 Siemens 公司生产的 3.0T 超导 MRI 系统,常规 T₁WI 扫描排除缺血性脑血管病、中枢神经系统肿瘤、鼻窦炎和脑白质变性。三维磁化准备快速梯度回波序列(MPRAGE)进行全脑扫描,重复时间(TR)2000 ms,回波时间(TE)2.19 ms,反转角 9°,扫描层厚 1 mm,间隔 0 mm,视野 256 mm×224 mm,连续获得 176 层矢状位图像以覆盖全脑。(2)数据分析:图像数据由计算机工作站传送至数据处理系统,通过 Matlab 7.3 参数统计软件 SPM5 进行数据处理,经配准、分割获得脑白质密度图像,调试后形成脑白质体积图像,以便进一步分析脑白质体积绝对改变。然后,经平滑处理消除图像重建所产生的误差和细微脑白质结构差异所引起的误差^[9]。比较两组间脑白质体素

差异,即每一体素增加或减少的可能性,增加或减少的体素总数以 K 值表示,采用非线性方法将通用加拿大蒙特利尔神经研究所(MNI)人脑坐标转换为 Talairach 坐标,并将获得的 Talairach 坐标值输入 Talairach Daemon Client(Version 2.0)软件进行脑区判定^[10],根据 Brodmann(BA)52 分区法,每一脑区空间位置通过坐标值 x、y、z(单位:mm)表示,按照该坐标进行解剖定位并确定相关脑区。

3. 统计分析方法 (1)嗅觉功能检测结果应用 SPSS 12.0 统计软件进行计算与分析,经正态性检验对呈正态分布的数据行两独立样本的 t 检验;非正态分布数据采用秩和检验和 Spearman 秩相关分析。(2)MRI 参数应用 SPM5 统计软件,采用两样本独立 t 检验分析帕金森病组与对照组受试者脑白质密度基于体素的比较;对差异部位和临床评分之间进行 Spearman 秩相关分析。以 P≤0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

一、嗅觉功能检测及其影响因素

1. 病程对嗅觉功能的影响 如表 2 所示,帕金森病组患者嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值均高于对照组(P=0.000),而且帕金森病组患者嗅觉功能减退程度与病程无相关关系(察觉阈值:r_s=0.123, P=0.550;识别阈值:r_s=0.055, P=0.789)。表 3 结果显示,帕金森病病程≥4 年组与病程<4 年组患者嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值差异无统计学意义

表 1 帕金森病组与对照组受试者临床特点及嗅觉功能的比较

组别	例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	MMSE 评分 ($\bar{x} \pm s$)	Hoehn-Yahr 分级($\bar{x} \pm s$, 期)	UPDRS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	UPDRS III 评分 ($\bar{x} \pm s$)
		男	女						
对照组	26	12(46.15)	14(53.85)	58.88±9.47	—	28.31±1.97	—	—	—
帕金森病组	26	12(46.15)	14(53.85)	58.96±9.93	6.57±5.53	28.69±1.49	1.75±0.74	48.34±13.82	31.51±8.98
χ ² 或 t 值		0.000		0.029	—	0.793	—	—	—
P 值		1.000		0.977	—	0.432	—	—	—

注:MMSE,简易智能状态检查量表;UPDRS,帕金森病统一评价量表。“—”,此项无数据

表 2 帕金森病组与对照组受试者嗅觉功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	嗅觉察觉阈值	嗅觉识别阈值
对照组	26	-0.64±0.83	1.08±0.54
帕金森病组	26	0.66±0.84	2.41±0.74
Z 或 t 值		4.455	4.898
P 值		0.000	0.000

表 3 帕金森病病程≥4 年组与病程<4 年组患者嗅觉功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	嗅觉察觉阈值	嗅觉识别阈值
病程≥4 年组	18	0.76±0.91	2.40±0.74
病程<4 年组	8	0.43±0.68	2.45±0.80
Z 或 t 值		0.863	0.397
P 值		0.111	0.935

(均 $P > 0.05$)。

2. 年龄和 UPDRS 评分对嗅觉功能的影响 帕金森病组患者嗅觉察觉和识别能力均与年龄无相关关系(察觉阈值: $r_s = 0.199, P = 0.330$; 识别阈值: $r_s = 0.256, P = 0.207$); 而且 UPDRS III 评分与嗅觉察觉阈值和识别阈值(察觉阈值: $r_s = 0.229, P = 0.260$; 识别阈值: $r_s = 0.379, P = 0.056$)、UPDRS 总评分与嗅觉察觉阈值($r_s = 0.314, P = 0.118$)之间亦无相关性, 但 UPDRS 总评分与嗅觉识别阈值呈正相关($r_s = 0.397, P = 0.045$)。

二、影像学改变

1. 脑白质结构改变 如表 4、图 1 所示, 与对照组相比, 帕金森病组患者影像学检查脑白质体素改变最为明显部位所对应的 Talairach 坐标和加拿大蒙特利尔神经研究所人脑坐标下相应的 t 值, 分别表现为右侧枕叶、左侧扣带回后部、左侧枕叶和左侧中央旁小叶白质密度增加; 双侧枕叶、左侧扣带回后部和左侧中央旁小叶白质体积增加。

2. 脑白质结构改变对 UPDRS 评分和嗅觉功能的影响 对两组受试者脑白质结构改变与嗅觉功能之间进行的相关分析显示, 帕金森病组患者左侧扣带回后部(BA31 区)白质结构改变与嗅觉识别阈值呈负相关($r_s = -0.496, P = 0.010$); 而帕金森病组患者其他异常改变的脑区与嗅觉功能之间未发现具有统计学意义的相关性(均 $P > 0.05$)。

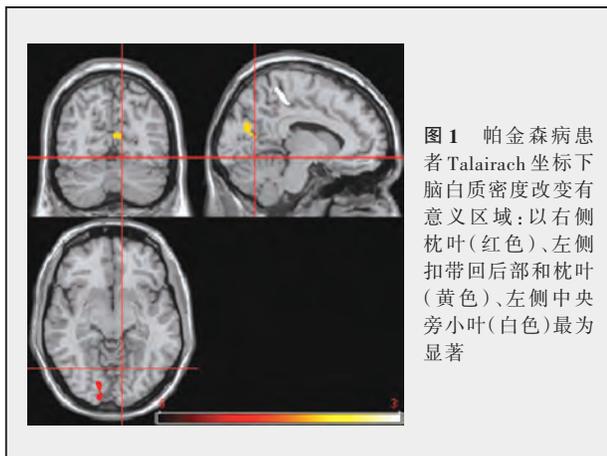


图 1 帕金森病患者 Talairach 坐标下脑白质密度改变有意义区域; 以右侧枕叶(红色)、左侧扣带回后部和枕叶(黄色)、左侧中央旁小叶(白色)最为显著

讨 论

嗅觉为一种特殊感觉, 嗅中枢分为初级嗅皮质(包括梨状皮质、前梨状区、前嗅区、杏仁周区和内嗅区)和次级嗅皮质(包括眶额皮质、丘脑背内侧核、下丘脑、杏仁核、海马), 嗅球与初级嗅皮质之间的往返纤维联系在气味的主观识别方面发挥主要作用, 眶额皮质、岛叶皮质通过丘脑背内侧核将嗅觉冲动与味觉、内脏感觉甚至视觉和一般躯体感觉整合在一起。由于存在这些丰富的神经网络, 因此嗅刺激会引起内脏反应和情绪活动^[11]。嗅球是嗅觉信号转导的重要中继站, 研究发现, 位于嗅球表浅部位的细胞表达酪氨酸羟化酶(TH)^[12], 表明这部分细胞以多巴胺作为神经递质。应用神经束路示踪技术显示梨状叶接受从中脑腹侧盖区、黑质-纹状体投射来的多巴胺能神经纤维, 且在梨状叶存在一定浓度的多巴胺和多巴胺受体, 可见多巴胺在嗅觉信号转导的不同水平发挥重要作用。帕金森病是由于中脑黑质多巴胺能神经元变性, 导致多巴胺减少所致, 这种联系使许多学者致力于帕金森病与嗅觉功能的研究。然而迄今为止, 对于帕金森病嗅觉功能减退的机制尚未阐明, 主要存在两种假说: 一种为外周机制, 认为环境中的致病因子通过嗅神经进入脑组织, 损伤嗅觉通路, 继而引起中脑黑质损伤出现帕金森病症状^[13]; 另一种即中枢机制, 认为帕金森病导致的中脑黑质神经元变性逆行性引起嗅觉通路变性, 从而诱发嗅觉障碍, 嗅觉功能减退是帕金森病神经变性的一部分^[14]。Mueller 等^[15]利用常规 MRI 对嗅球兴趣区(ROI)进行影像学观察, 发现帕金森病患者并不存在嗅球体积的减小, 根据嗅觉信号转导至嗅球的传入纤维减少随之嗅

表 4 帕金森病组与对照组受试者脑白质结构改变的比较

脑 区	BA (区)	Talairach 坐标(mm)			K 值	t 值
		x	y	z		
白质密度增加						
右侧枕叶:舌回,楔回	17~19	16	-83	-6	1907	4.554*
左侧扣带回后部	23,30,31	-3	-66	15	1383	4.947*
左侧枕叶:楔叶	18,19	-8	-40	57	1871	4.799*
左侧额叶:中央旁小叶	3~5	-8	-40	57	1871	4.799*
白质体积增加						
右侧枕叶:舌回,楔回	17~19	15	-83	-7	4276	5.032**
左侧枕叶:舌回,楔回	18,19	-15	-64	0	672	4.307*
左侧扣带回后部	23,30,31	-4	-68	16	1823	5.073**
左侧枕叶:楔叶	18,19	-4	-68	16	1823	5.073**
右侧枕叶:枕上回	19	34	-77	20	587	5.254**
左侧额叶:中央旁小叶	3~5	-6	-40	56	1392	4.789*

注: BA, Brodmann 52 分区; x、y、z, Talairach 坐标值; K 值, 团块体素总数; t 值, 加拿大蒙特利尔神经研究所人脑坐标下的 t 值。
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

球体积相应减小的关系,他认为原发性帕金森病患者嗅觉障碍并非嗅觉外周结构受损的结果,而是中枢神经病变的结果。

在本研究中,我们采用气味浓度梯度从嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值两方面进一步证实了在原发性帕金森病早期存在嗅觉障碍,尤其以嗅觉识别阈值增高更为明显,提示嗅觉识别阈值可能是更为敏感的帕金森病筛选指标;而且,嗅觉功能减退不受病程和年龄的影响,表明嗅觉功能减退在帕金森病早期即已存在。为了客观地了解原发性帕金森病患者脑白质结构改变,以及是否存在嗅觉功能相关性嗅皮质改变,探讨帕金森病嗅觉障碍的机制,我们采用VBM法对早期帕金森病嗅觉障碍患者的脑白质结构改变进行客观分析。结果显示,原发性帕金森病患者右侧枕叶(BA17~19区)、左侧扣带回后部(BA23,30,31区)、左侧枕叶(BA18,19区)和左侧中央旁小叶(BA3~5区)白质密度增加,双侧枕叶(BA17~19区)、左侧扣带回后部(BA23,30,31区)和左侧中央旁小叶(BA3~5区)白质体积增加。尽管这些结果并未显示嗅觉相关脑区存在影像学上的结构改变,但既往对正常受试者嗅刺激相关功能的影像学研究发现,存在枕叶和顶叶激活^[16-19];对帕金森病患者的功能影像学研究亦同样发现这些脑区在执行嗅觉任务中被激活^[20-21]。另外,扣带回在嗅觉命名过程中也存在激活^[16],这些功能影像学研究成果一致提示:枕叶、顶叶和扣带回改变可能参与嗅觉障碍。本研究所进行的相关分析显示,枕叶和顶叶与嗅觉功能不相关,左侧扣带回后部与嗅觉识别阈值呈负相关,即左侧扣带回后部白质密度越低,嗅觉识别阈值越高。表明枕叶和顶叶可能存在影响嗅觉功能的间接途径,而扣带回后部可能通过某些环路直接影响嗅觉识别能力。目前认为,扣带回是参与认知功能的部位之一,行为学研究显示其常参与环境特点改变的感知^[22],尤其扣带回后部是与学习记忆神经回路密切相关的脑白质结构,该部位损害可严重影响学习记忆能力^[23]。神经病理学研究亦表明,扣带回后部是阿尔茨海默病最早受累的脑区之一。在以往的许多嗅觉相关研究中亦同样显示了扣带回受累的证据^[24-25]。提示:扣带回后部与嗅觉识别能力相关,可能是因为涉及注意力和记忆力的关系。

本研究结果提示:嗅觉功能减退在帕金森病患者发病早期或亚临床期即可存在,而帕金森病

UPDRS运动评分(UPDRSⅢ评分)与嗅觉察觉阈值和嗅觉识别阈值均无明显相关性,而UPDRS总评分却与嗅觉识别阈值呈现一定的相关性,说明嗅觉障碍与患者的运动症状并无一定相关性,而更多与患者生活质量或非运动症状相关。应用VBM法从客观、自动化角度进一步揭示存在嗅觉障碍的早期帕金森病患者有嗅觉相关脑区的结构改变,其嗅觉相关脑区尤其是神经纤维通过的白质脑区有明显的病理变化,推测帕金森病患者嗅觉障碍可能是中枢神经变性的结果。本研究证实,VBM法是一种客观的分析方法,弥补了兴趣区分析法的缺点,可以广泛用于帕金森病或神经变性疾病的诊断分析。为了进一步了解帕金森病嗅觉障碍与疾病之间的关系,以及是否存在大脑皮质异常,尚有待进一步分析有嗅觉障碍帕金森病患者和无嗅觉障碍帕金森病患者间的脑区改变。

参 考 文 献

- [1] 陈彪,丁晖.应重视帕金森病的诊断与治疗.中国现代神经疾病杂志,2011,11:1-3.
- [2] Müller A, Reichmann H, Livermore A, et al. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm*, 2002, 109(5/6):805-811.
- [3] Doty RD, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurological signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 1988, 38:1237-1244.
- [4] Feldmann A, Illes Z, Kosztopanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*, 2008, 23:42-46.
- [5] Ibarretxe - Bilbao N, Ramirez - Ruiz B, Junque C, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:650-657.
- [6] Ibarretxe - Bilbao N, Ramirez - Ruiz B, Tolosa E, et al. Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. *J Neurol*, 2008, 255:1324-1331.
- [7] Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*, 1993, 39:165-172.
- [8] 孙安纳,柳端今,蔡新霞,等.五味试嗅液的研制及健康青年人嗅阈测试.中华耳鼻咽喉科杂志,1992,27:35-38.
- [9] Ashburner J, Friston KJ. Voxel - based morphometry: the methods. *Neuroimage*, 2000, 11(6 Pt 1):805-821.
- [10] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, 2000, 10:120-131.
- [11] Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Company, 1996: 675-680.
- [12] Descarries L, Lemay B, Dorcet G, et al. Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. *Neuroscience*, 1987, 21:807-824.
- [13] Doty RL, Singh A, Tetrud J, et al. Lack of major olfactory

- dysfunction in MPTP-induced parkinsonism. *Ann Neurol*, 1992, 32:97-100.
- [14] Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al. Olfactory functions in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, 1994, 44:266-268.
- [15] Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm*, 2005, 112:1363-1370.
- [16] Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, et al. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol*, 2000, 84:1656-1666.
- [17] Zald DH, Pardo JV. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol*, 2000, 36:165-181.
- [18] Shiino A, Morita Y, Ito R, et al. Functional MRI of the human brain responses to olfactory stimulation. *No Shinkei Geka*, 1999, 27:1105-1110.
- [19] Cerf-Ducastel B, Murphy C. FMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res*, 2003, 986(1/2):39-53.
- [20] Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:19-24.
- [21] Takeda A, Saito N, Baba T, et al. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2009, 289(1/2): 36-39.
- [22] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain*, 1995, 118(Pt 1):279-306.
- [23] 李玉华, 张忠阳, 殷胜利. 正常成人和阿尔茨海默病的扣带回后部质子磁共振频谱研究. *中国医学影像技术*, 2006, 22:64-66.
- [24] Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, et al. Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci*, 1999, 11:94-109.
- [25] Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, et al. Blind smell: brain activation induced by an undetected air-borne chemical. *Brain*, 1999, 122(Pt 2):209-217.

(收稿日期:2011-01-15)

《麻醉必会技术——疼痛医学》出版

由王保国教授主译的《麻醉必会技术——疼痛医学》(*Pain Medicine the Requisites in Anesthesiology*)已于2008年11月由人民卫生出版社出版。

该书既是麻醉科医师的必读基础书籍之一,也是神经科、骨科、内科、药剂科、介入科、康复科等临床医学各级医师的重要参考书。内容简明、实用,系统地介绍了疼痛的发生机制、临床评价、治疗方法和各种疼痛的特点,尤其是对目前尚未解决的问题和存在的争论亦明确提及。全书共22章,第1章介绍了疼痛通路和机制;第2~7章分别介绍了慢性疼痛和癌性疼痛患者的心理状态评价、慢性疼痛的心理治疗、药物治疗、慢性疼痛患者的康复治疗及临床评价;第8~10章介绍了椎管内药物治疗、局部麻醉药物、术后疼痛的临床治疗;第11~21章则论述了儿科疼痛、神经病理性疼痛、背部和颈部疼痛、复杂区域疼痛综合征、肌筋膜疼痛综合征、头痛、面部疼痛、中枢性疼痛、癌性疼痛及疼痛性疾病的概况、类型和治疗方法等;第22章介绍了神经系统电刺激的历史,并详细阐述了不同部位的电刺激。

全国各大书店均有销售,定价55.00元。邮购地址:北京市朝阳区潘家园南里19号世界医药图书大厦B座人民卫生出版社图书经营部或销售中心。邮政编码:100021。邮购电话:(010)67605754或59787385。

《神经调控手术学》出版

由栾国明教授和王保国教授主译的《神经调控手术学》(*Operative Neuromodulation*)已于2010年12月由海洋出版社出版。

神经调控技术发展迅速并涉及生物医学和生物技术等多学科领域。这一技术不但为患者提供了治疗方法的新选择和可能性,同时也能更好地理解神经系统是如何对其他系统进行调控的。这一领域的发展需要多学科领域的众多专家共同合作研究。国际神经调控学会(INS)的目标是“促进、传播及倡导神经调控的科学、教育、最佳实践和易接受的各个方面”。国际神经调控学会与国际功能电刺激学会合作共同促进电刺激治疗的研究、应用和理解,以便这一技术在医学领域更好地开展。世界神经科学联合会(WFNS)已经意识到这一领域的发展潜力,并且创建了神经调控委员会。而许多其他专业也在成立相应的神经调控委员会,与国际神经调控学会紧密合作,共同促进神经调控的发展。编写此书的目的是,便于在世界范围传播这一科学和临床领域的权威信息,促进和发展这一领域的临床实践和研究。而且,我们期望建立系统的生物医学并与神经调控相关领域的技术相结合,更希望能对神经调控的深入研究和实践起到积极的促进作用。

全国各大书店均有销售,定价180.00元。邮购地址:北京市海淀区大慧寺路8号海洋出版社。邮政编码:100081。

欢迎订阅 2011 年《中国现代神经疾病杂志》