·述评·

脑卒中患者的脑功能检测及脑刺激新技术

吴毅
复旦大学附属华山医院,上海　200040
通信作者:吴毅,Email:wuyi4000@163.com

【摘要】 脑卒中是我国发病率、致死率和致残率较高的疾病。脑卒中患者的症状主要以多种功能障碍为主。目前,脑卒中功能评定大都是针对功能障碍外在表现较为主观的量表评定,脑功能的检测仍需要继续探索,形成和主观量表并行的两组康复检测方法。脑刺激技术丰富了临床康复治疗方案,配合传统康复训练可提高康复疗效。

【关键词】 脑卒中; 经颅磁刺激; 功能核磁共振成像; 正电子放射断层扫描; 近红外光谱技术; 经颅直流电刺激

基金项目:上海市科委科研计划项目(17411953900);国家自然科学基金资助(81672242)

Fund program: Scientific Research Planning Project of Shanghai Science & Technology Committee (17411953900); National Natural Science Foundation of China(81672242)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.02.001

脑卒中是一组突然起病,以局灶性神经功能缺失为共同特征的急性脑血管疾病,包括脑出血、脑梗死和蛛网膜下腔出血。脑卒中患者常遗留认知、言语、吞咽、运动、感觉及平衡等方面的功能障碍,上述障碍影响了大部分脑卒中患者的日常生活能力,给个人、家庭和社会带来沉重的负担[1]。

一、脑功能检测新技术在脑卒中患者中的应用

精准的康复评定有利于临床医生与康复治疗师为患者制订个性化的康复方案,设立阶段性康复目标,有利于合理地分配医疗资源。目前常用于临床的非侵入性脑功能检测技术有经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子放射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)。

TMS 的基本原理是通过放置在头部上方的线圈快速充放电,产生的磁场可以透过颅骨,再在目标区域产生感应电流,进而调节神经元活动。有研究证实,TMS 可用于运动和语言的皮质功能区定位[2-4]。一项针对 20 个临床研究的 Meta 分析发现,使用 TMS 描绘脑卒中后患者手部运动功能的脑区,用以指导脑刺激技术,可以获得更大的收益[5]。此外,通过 fMRI 与 TMS 相结合的手段,可以明显提高 TMS 的空间分辨率。Lorca-Puls 等[6]将 fMRI 与 TMS 相结合来判断脑卒中后语言障碍患者的长期预后,其预测精度高于仅使用 TMS 或仅使用 fMRI,可以更细化地解释为何部分脑卒中后患者的预后比类似损伤的患者更佳。

狭义的 fMRI 即指血氧水平依赖-功能性核磁共振成像(blood oxygenation level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI),其基于含氧血红蛋白与脱氧血红蛋白顺磁性的不同以及神经元活动时需氧量增加的原理,可以反映大脑各功能脑区的活动变化。Marshall 等[7]在对 23 例脑卒中患者的研究中,分析发现急性期(48 h 内)的任务相关功能性磁共振成像可以预测 3 个月后的上肢功能恢复水平(通过 Fugl-Meyer 评分衡量),并且通过图像分析发现,患侧中央后回和扣带回皮质与上肢功能恢复密切相关,图像中该区高度激活的患者上肢功能恢复水平更佳。此外,脑卒中后 Fugl-Meyer 评分小于 20 的患者,也可通过 fMRI 中信号的高低,辨别出有望获得更好预后的群体。fMRI 具有无创、无电离辐射、空间分辨率高等优点,但是要注意的是,fMRI 是一种间接测量的方法,其所得的 BOLD 信号高低主要取决于局灶血管中的脱氧血红蛋白浓度,间接反映局部神经元的活动强弱。Schaechter 等[8]的一项 BOLD-fMRI临床研究表明,针灸对于脑卒中后慢性期偏瘫患者有积极作用,而且手功能的恢复与患侧大脑的激活量成正比。对于康复医学科医师而言,BOLD-fMRI 不仅有助于预判患者的预后,还可用于研究一些康复特色治疗手段(如作业治疗、物理治疗等),以此判定该项手段所激活的脑区,从而推断其中的神经机制。

PET 是近年来比较先进的影像学技术,通过捕获放射性同位素湮灭时产生的光子,来获得该物质(如葡萄糖、水等)在器官中的浓聚情况及代谢水平等信息。缺

血性脑卒中患者的预后与缺血-再灌注有关,^{15}O 标记的水分子($H_2{}^{15}O$-PET)可以用于测量脑血流量等血流动力学指标[9],^{18}氟代脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)可以用于测量各脑区对葡萄糖代谢的能力,有助于确定脑卒中后功能障碍患者病灶的位置和病变的程度[10]。尽管 PET 有望从功能水平上识别脑卒中后复发的高危人群[11],判断脑区功能损伤的程度,在一定程度上预测患者的预后,但是由于其操作的复杂性,以及同位素的辐射性,在目前的临床环境下很难推广使用。

近年来,新兴的近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)作为一种无创神经影像检查工具,在神经康复领域开始崭露头角。fNIRS 可以穿透一定深度的组织,再通过计算组织内含氧血红蛋白与去氧血红蛋白对近红外光吸收的差异,从而获得组织代谢强弱程度。fNIRS 在神经康复领域不仅可以作为功能性神经影像学工具研究脑损伤后功能恢复的机制,还可以作为一种辅助治疗工具,联合脑-机接口等技术改善脑卒中患者的功能。fNIS 具有方便操作、可以在日常环境下采集皮质信号等优点,此外与 fMRI、PET 等相比,被测者不需要固定一个姿势,更适合用于研究一些动态的过程,在步态分析[12]、骑行运动[13]、运动想象[14]等方面更具优势,受试者也可以在日常环境中接受检测,配合度更高,接受度更好。与 fMRI 相比,fNIRS 时间分辨率更高,可以更完整地刻画血氧和血容量的动态变化。

虽然非侵入性脑功能检测已广泛用于脑卒中康复的机制和疗效研究,但是目前仍存在以下问题:①目前的研究病例样本量少,将来需要进行更大范围的研究;②受设备限制多,易受干扰,fNIRS 的检测和刺激范围多局限于大脑皮质,深部结构难以探测;③fNIRS 的空间分辨率仍不够高(大约在 10~20 mm)[15],在用于检测脑功能连接时会影响结果的精确度,但是其依然是一项非常具有潜力的技术,可以结合传统的量表评定,探究运动想象、双重任务、言语治疗等康复技术在脑卒中患者康复过程中的生理特性与潜在机制。

二、脑刺激新技术在脑卒中患者中的应用

皮质可塑性是指大脑皮质根据外在环境变化而进行自我修饰的适应能力,以 TMS 与经颅直流电刺激为代表的非侵入性脑刺激技术可以通过调控皮质的兴奋性,来改善脑卒中患者的功能障碍,以期帮助患者获得更好的预后。

单脉冲 TMS 可以作为一种神经功能检测手段,而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)则可以通过调节皮质兴奋性,用于神经系统疾病的治疗,低频率的脉冲(<1 Hz)能降低神经元兴奋性,高频率的脉冲(>3 Hz)能增加神经元的兴奋性[16]。除了短暂脑皮质兴奋(或)抑制的改变,rTMS还可产生长时程的皮质可塑性改变,这种延迟效应可能与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体活化增加有关[17]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种通过恒定、低强度的直流电(1~2 mA)调节大脑皮质神经元兴奋性的技术,研究证明,阳极 tDCS 可以提高皮质神经元的兴奋性,阴极 tDCS 则对神经元具有抑制作用。

目前 TMS 和 tDCS 已被用于脑卒中后失语[18]、上肢运动障碍[19-20]、吞咽障碍[21]患者的康复,但是其治疗效果个体差异较大,尚未形成公认的可供临床大规模使用的操作规范,操作过程仍处于经验化的状态。而且脑卒中患者病灶的大小、位置、严重程度因人而异,如何调节各项刺激参数(如刺激位点、刺激时程、刺激强度等)仍待进一步的探索。

三、小结

脑卒中患者的预后有赖于有效而精准的康复治疗,目前这些新兴的非侵入性技术不仅可以作为检测工具评定康复手段的有效性,也可以作为一种新兴的治疗手段改善脑卒中患者的预后。但是其仍存在诸多不足,需要在临床使用过程中不断对其检测程序和治疗参数进行优化,在反复验证之后确定一个公认的标准。

参 考 文 献

[1] 吴毅. 脑卒中精准康复[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(3): 161-165. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.03.001.

[2] Säisänen L, Könönen M, Julkunen P, et al. Non-invasive preoperative localization of primary motor cortex in epilepsy surgery by navigated transcranial magnetic stimulation[J]. Epilepsy Res, 2010, 92(2-3): 134-144. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.08.013.

[3] Ille S, Sollmann N, Hauck T, et al. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation[J]. J Neurosurg, 2015, 123(1): 212-225. DOI: 10.3171/2014.9.JNS14929.

[4] Sollmann N, Kubitscheck A, Maurer S, et al. Preoperative language mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor imaging fiber tracking and their comparison to intraoperative stimulation[J]. Neuroradiology, 2016, 58(8): 807-818. DOI: 10.1007/s00234-016-1685-y.

[5] Lüdemann-Podubecká J, Nowak DA. Mapping cortical hand motor representation using TMS: a method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 69(1): 239-251. DOI: 10.1016/j.neubiorev.

2016.07.006.

[6] Lorca-Puls DL, Gajardo-Vidal A, Seghier ML, et al. Using transcranial magnetic stimulation of the undamaged brain to identify lesion sites that predict language outcome after stroke[J]. Brain, 2017,140(6):1729-1742.DOI:10.1093/brain/awx087.

[7] Marshall RS, Zarahn E, Alon L, et al. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke[J]. Ann Neurol, 2009,65(5):596-602.DOI:10.1002/ana.21636.

[8] Schaechter JD, Connell BD, Stason WB, et al. Correlated change in upper limb function and motor cortex activation after verum and sham acupuncture in patients with chronic stroke[J]. J Altern Complement Med, 2007,13(5):527-532.DOI:10.1089/acm.2007.6316.

[9] Ouchi Y, Nobezawa S, Yoshikawa E, et al. Postural effects on brain hemodynamics in unilateral cerebral artery occlusive disease: a positron emission tomography study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(9): 1058-1066. DOI: 10. 1097/00004647-200109000-00003.

[10] Kuhl DE, Phelps ME, Kowell AP, et al. Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: mapping by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3[J]. Ann Neurol, 1980,8(1):47-60.

[11] Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence[J]. Ann Neurol, 2012,71(5):709-718. DOI:10.1002/ana.23553.

[12] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study[J]. Neuroimage,2001,14(5):1186-1192.DOI:10.1006/nimg.2001.0905.

[13] Lin PY, Chen JJ, Lin SI. The cortical control of cycling exercise in stroke patients: an fNIRS study[J]. Hum Brain Mapp, 2013,34(10):2381-2390.DOI:10.1002/hbm.22072.

[14] Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study[J]. Stroke, 2013,44(4):1091-1098.DOI:10.1161/STROKEAHA.111.674507.

[15] Niu H, Wang J, Zhao T, et al. Revealing topological organization of human brain functional networks with resting-state functional near infrared spectroscopy[J]. PLoS One, 2012,7(9):e45771. DOI:10.1371/journal.pone.0045771.

[16] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015,58(4):208-213. DOI: 10. 1016/j. rehab. 2015.05.005.

[17] Teo JT, Swayne OB, Rothwell JC. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(7): 1649-1651. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2007.04.010.

[18] Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia[J]. Neuropsychol Rev, 2011, 21(3): 288-301. DOI: 10. 1007/s11065-011-9181-y.

[19] Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Rothhardt S, et al. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014,47(1):245-259.DOI:10.1016/j.neubiorev.2014.07.022.

[20] Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke[J]. Prog Brain Res, 2015,218(1):281-311.DOI:10.1016/bs.pbr.2014.12.001.

[21] Barwood CH, Murdoch BE. rTMS as a treatment for neurogenic communication and swallowing disorders[J]. Acta Neurol Scand, 2013,127(2):77-91.DOI:10.1111/j.1600-0404.2012.01710.x.

(修回日期:2018-12-20)

(本文编辑:凌　琛)

· 外刊撷英 ·

Neurofilament light protein and risk of mild cognitive impairment

BACKGROUND AND OBJECTIVE Prognostic markers for Alzheimer's disease have included cerebral spinal fluid amyloid-beta 42 (Aβ-42), total tau (T-Tau) and phosphorus related tau (P-Tau). Two more recently identified biomarkers are neurofilament light protein (NFL) and neurogranin (NG). NFL is thought to be a marker for subcortical largecaliber axonal degeneration, while NG is believed to be a biomarker for synaptic dysfunction and/or loss. This study investigated whether cerebral spinal fluid levels of NFL and NG are biomarkers of mild cognitive impairment (MCI).

METHODS Subjects were a subset of participants in the Mayo Clinic Study of Aging. Data were obtained from 648 individuals without cognitive impairment, all with at least one year of follow-up with cognitive testing. Cerebral spinal fluid was taken by lumbar puncture, with AB42, T-tau, Ptau, NFL and NG measured. The CSF results were compared with the development of MCI at follow-up.

RESULTS Data were obtained for 648 patients with an average age of 72.3 years. At a median follow-up of 3.8 years, 14.8% progressed to MCI. Those who progressed to MCI were more frequently carriers of an APOE epsilon allele ($P=0.02$). Compared with the lowest quartile of CSF NFL, the highest quartile was associated with a 2.9-fold increased risk of MCI. There was no significant association between increased CSF T-Tau, PTau or NG and the risk of MCI.

CONCLUSION This prospective study of community dwelling, elderly individuals without cognitive impairment found that elevated levels of neurofilament light protein in the cerebrospinal fluid are associated with an increased risk of developing mild cognitive impairment.

【摘自:Kern S, Syrjanen JA, Blennow K, et al. Association of cerebral spinal fluid neurofilament light protein with risk of mild cognitive impairment among individuals without cognitive impairment. JAMA Neurol,2018,doi:10.1001/jamaneurol,2018,3459.】