

. 综 述 .

弥漫性轴索损伤后认知功能障碍与神经网络的研究进展

郑锐哲 孙兆良 综述 冯东福 审校

【关键词】弥漫性轴索损伤;认知功能障碍;神经网络

【文章编号】1009-153X(2018)02-0132-03 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

认知过程需要大脑皮层和连接皮层的白质纤维束参与,任何引起大脑皮层和白质纤维束的损伤均可产生认知障碍^[1]。弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)可破坏大脑固有神经网络(intrinsic connectivity networks, ICNs)节点间的白质纤维连接,是 DAI 后认知功能障碍的病理基础。默认网络(default mode network, DMN)和凸显网络(salience network, SN)是 ICNs 的两大发现。DAI 后 DMN 和 SN 的变化影响大脑对认知功能的调控^[2]。本文就 DAI 后认知功能障碍与神经网络的研究进展进行综述。

1 神经网络与认知功能

神经网络包括从单个神经元和局部突触相互作用的微观神经网络,以及由数百万轴突组成的大白质束连接的区域的大规模网络。ICNs 属大规模网络的范畴,在高水平的认知活动如工作记忆和注意等方面起到重要的作用^[3]。神经影像学研究发现,ICNs 由一些具有时间相关性神经活动的脑区构成。ICNs 结构的潜在连通性反映白质束连接的区域可能具有相似的功能特性。与此同时,在多种认知功能障碍脑病中发现 ICNs 的结构破坏证据^[3]。DMN 是 ICNs 中最容易识别的网络,由大脑中较高的代谢活性和高度协调的活动的区域组成,主要节点位于后扣带回、楔前叶、大脑正中前额叶皮层、侧下顶叶和颞叶内侧结构。DMN 在人脑静息状态下表现为激活态,并且在认知活动中表现为负激活态。

研究表明,DMN 失活程度与认知负荷正相关,而 DMN 失活作用的钝化与认知功能障碍有关^[4]。SN 是大脑响应外部突出事件时被发现的网络,涵盖前扣带回/辅助运动区域、前岛叶,参与重要行为快速应答,并且调节其他网络的动态变化^[2]。SN 结构的完整性是实现 DMN 活动的有效监管的前提。

2 DAI 与神经网络

2.1 网络结构破坏 识别 DAI 后的区域分布是解释其导致认知功能障碍的关键。既往采用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术对 DAI 进行早期检测,发现 DAI 后皮质脊髓束、钩束、下纵束、上纵束和前冠状束的损伤与工作记忆障碍相关,钩束、下纵束、上纵束、前冠状束和扣带回的损伤与注意障碍相关^[5]。亦有学者发现,位于穹窿部的海马主要传出通路的损伤程度与外伤后常见的联想记忆损害有关^[6]。在 DMN 结构中,核心节点是后扣带回皮质(posterior cingulate cortex, PCC)和腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC)^[7]。有研究发现,DAI 后连接 PCC 与 VMPFC 的扣带束损伤与注意力障碍有关。同时,扣带束损伤的严重程度与注意力的恶化程度呈正相关^[4]。有学者发现 SN 中右前脑岛与中线前辅助运动区(背侧前扣带皮层)的白质纤维束损伤量可特定地预测 DMN 的功能异常^[8]。这表明 SN 的结构完整性是实现 DMN 的监管作用的前提。亦有研究显示,DAI 后的工作记忆任务障碍与 ICNs 中左侧和右侧额下回的结构连接中断有关^[9]。由此可见,DAI 引起的神经网络结构破坏是 DAI 后认知功能障碍的基础。

2.2 网络功能改变 功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)等技术的应用使神经网络中孤立节点的变化、节点间相互作用的变化(即变化的功能性连接)的研究成为可能。DAI 后神经网络在认知过程

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.02.026

基金项目:国家自然科学基金(81372047);上海市科委基金(16411971800)

作者单位:201999 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科(郑锐哲、孙兆良、冯东福);201999 上海,上海交通大学医学院创伤医学研究所(冯东福)

通讯作者:冯东福, E-mail: feng_df@yahoo.com

中既可以表现为功能连接的增加,亦可表现为功能连接的降低。纵使网络功能障碍模式复杂,但也出现了一些统一的原则。有研究发现,在脑外伤的大脑执行与注意力集中有关的任务时,DMN 中出现节点的异常活化,这种活化现象被视为一种代偿机制。而 DMN 本应表现为负载依赖性失活,因此可以认为,DMN 失活作用的失效现象与病人认知功能障碍有关。有学者进一步采用 PET 测量活化 DMN 节点表现为广泛的新陈代谢减少^[10]。同时,有研究发现,在进行认知活动时,ICNs 也存在节点的频繁增加激活的现象。这些研究结果表明 DAI 引起神经网络功能的变化并影响其所表现的认知功能。

2.3 复杂的网络活动 有效的认知功能取决于网络之间的正常协调活动。SN 的激活被当作为 DMN 活动弱化的信号,脑外伤引起 SN 和 DMN 间相互作用的异常^[8]。在认知行为的产生过程中,自动行为与受控行为的切换受到 SN 功能部分活化和 DMN 功能失活的调控。“认知控制模型”认为,突发事件引发的 SN 功能活化对其他神经网络变化(例如 DMN 的失活)实现精密调控。有学者采用停止信号测试研究发现随 SN 功能的改变,这种正常的调控作用也随之消失。这一发现支持“认知控制模型”,即 SN 功能的完整性是对 DMN 的失活作用有效控制的前提^[11]。DAI 后神经网络功能破坏对认知功能产生的影响是复杂多变的。最近,一项关于脑外伤后记忆障碍与网络功能的研究表明,创伤性遗忘系 DMN 和颞叶内侧结构的轴索中断所致,并指出这种变化以扣带束、海马旁回与后扣带回皮质更为显著^[12]。有动物实验发现,在保证双侧大脑半球功能完整性的前提下,切开胼胝体破坏跨半球之间的连接后,半球内的功能连接低下^[13]。因此,DAI 对神经网络功能的破坏,可能是神经网络功能原有的稳态平衡不能维持所致。

2.4 小世界网络改变 小世界理论认为,一些具有高度类聚特性脑区或神经元群依据局部单元特殊处理和全网络整体处理的需求,通过短路径功能连接以实现最佳平衡态^[14]。在小世界网络中,高度连接的脑区与 ICNs 的节点对应的脑区存在多个图标重叠,这种现象为神经网络间的相互作用提供解剖学基础^[15]。已有研究证实某些认知功能障碍疾病(阿尔茨海默病,精神分裂症等)存在小世界网络的破坏^[16]。有研究对外伤后的框架结构进行 fMRI 分析发现,外伤引起的轴索损伤是小世界网络连通性丧失的一个重要的因素,是导致 DAI 后注意和记忆障碍的原因^[17]。由于 DAI 引起白质纤维束的受损,使得在完成

认知活动相关的节点间连接所需的平均路径延长,导致网络功能效率的降低。同时,在神经网络中具有高度连接性的枢纽区域特别易受 DAI 的改变^[16]。这一研究为 DAI 引起 DMN 和 SN 功能的转变,进而产生认知功能障碍提供理论依据。

3 神经网络在 DAI 后认知功能障碍的应用

3.1 诊断应用 DTI 技术的应用为 DAI 后神经网络结构损伤的诊断奠定基础,DTI 技术可以检测 DAI 白质纤维束断裂和伴发微出血灶的病理过程,此外,有学者利用机器学习技术来检测 DAI 后复杂的白质损伤,发现 DAI 引起神经网络结构破坏的现象。最近,有学者在研究症状相关模块结构的拓扑变化与认知功能障碍的相关性时,发现神经网络结构的变化在 DAI 后认知功能障碍中起重要作用^[18]。在研究 DAI 认知障碍的产生过程中,还需要考虑到损伤对 ICNs 节点损伤和/或节点间连接的损伤。一方面,DAI 可以中断轴突运输、产生轴索球,而且通过小胶质细胞的激活触发炎症反应,这些改变将会导致神经退行性变性以及持续的炎症反应;另一方面,DAI 引起某些白质束损伤,如胼胝体,进而导致大片脑区之间的远程通信中断,破坏 ICNs 节点之间的相互作用。目前使用 ICNs 预测 DAI 认知障碍的过程包括以下三方面:首先,识别特定网络的结构和功能完整性;其次,评估 ICNs 结构或功能连接的强度;最后,选择与认知功能相关的节点评估节点间的相互作用^[16]。虽然损伤对 ICNs 产生影响是复杂多变的,但是神经网络的研究可以实现对认知功能损害预测。

3.2 治疗应用 刺激或抑制 ICNs 的节点连接以期改善预后是基于神经网络治疗的关键点^[10]。在刺激治疗过程中,对神经网络结构和功能的详细了解并据此来指导刺激的位置和参数是治疗的前提。倘若 SN 和 DMN 网络之间的相互作用发生异常,刺激位于 SN 的节点方可提高 SN 功能,进而使得 DMN 活动正常。既往有学者使用电生理技术来刺激 ICNs 特定的节点,在丘脑植入脑刺激性电极后改善外伤后意识状态^[19]。近年来,亦有学者采用无创方法如经颅磁刺激或经颅直流电刺激代替之前的有创操作^[20,21]。

既往报道多巴胺能药物可以作用于神经网络用作认知增强剂,在外伤后认知功能障碍的治疗中显著获益,而哌甲酯对外伤后工作注意障碍的治疗效果较差^[16]。改善 DAI 后的特定网络异常是神经网络在 DAI 认知功能障碍治疗中的应用的核心目标。在药物治疗过程中,根据其在网络功能上的作用选择药

物,不仅可以指导药物的选择,而且可以实现对药物治疗效果的评估。

总之,DAI 引起脑白质束连接的破坏影响大规模网络结构和功能。尽管神经网络结构和功能的变化阐释了 DAI 后认知功能障碍的生物学机制,但对于神经网络异常产生认知功能障碍的具体病理生理机制仍不清楚。基于神经网络完整性的研究为神经网络在 DAI 认知功能障碍中的作用的研究奠定了坚实的基础,并且指导 DAI 认知功能障碍新疗法的发展。与此同时,建立一套标准化的 DAI 后神经网络图像采集和分析方法成为影像学发展的新挑战。

【参考文献】

- [1] 戚 睿,冯东福. 弥漫性轴索损伤后认知功能障碍的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(12): 764-766.
- [2] Ham TE, Sharp DJ. How can investigation of network function inform rehabilitation after traumatic brain injury [J]? *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(6): 662-669.
- [3] Joo SH, Lim HK, Lee CU. Three large-scale functional brain networks from resting-state functional mri in subjects with different levels of cognitive impairment [J]. *Psychiatry Investig*, 2016, 13(1): 1-7.
- [4] Bonnelle V, Leech R, Kinnunen KM, *et al.* Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38): 13442-13451.
- [5] Gu L, Li J, Feng DF, *et al.* Detection of white matter lesions in the acute stage of diffuse axonal injury predicts long-term cognitive impairments: a clinical diffusion tensor imaging study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(1): 242-247.
- [6] Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, *et al.* White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 2): 449-463.
- [7] Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 1): 12-32.
- [8] Bonnelle V, Ham TE, Leech R, *et al.* Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(12): 4690-4695.
- [9] Kasahara M, Menon DK, Salmond CH, *et al.* Traumatic brain injury alters the functional brain network mediating working memory [J]. *Brain Inj*, 2011, 25(12): 1170-1187.
- [10] Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(3): 156-166.
- [11] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(34): 12569-12574.
- [12] De Simoni S, Grover PJ, Jenkins PO, *et al.* Disconnection between the default mode network and medial temporal lobes in post-traumatic amnesia [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt12): 3137-3150.
- [13] O'Reilly JX, Croxson PL, Jbabdi S, *et al.* Causal effect of disconnection lesions on interhemispheric functional connectivity in rhesus monkeys [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(34): 13982-13987.
- [14] Mears D, Pollard HB. Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease [J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(6): 590-605.
- [15] van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(36): 14489-14500.
- [16] Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(3): 156-166.
- [17] Pandit AS, Expert P, Lambiotte R, *et al.* Traumatic brain injury impairs small-world topology [J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1826-1833.
- [18] Mitra J, Shen KK, Ghose S, *et al.* Statistical machine learning to identify traumatic brain injury (TBI) from structural disconnections of white matter networks [J]. *Neuroimage*, 2016, 129: 247-259.
- [19] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, *et al.* Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.
- [20] Hara T, Abo M, Sasaki N, *et al.* Improvement of higher brain dysfunction after brain injury by repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: case report [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(13): 800-807.
- [21] O'Neil-Pirozzi TM, Doruk D, Thomson JM, *et al.* Immediate memory and electrophysiologic effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on neurotypical individuals and individuals with chronic traumatic brain injury: a pilot study [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127: 592-600.

(2017-08-25 收稿, 2017-12-23 修回)