

交叉性小脑神经机能联系不能的发生机制

梁盼 综述 陈伟建, 杨运俊 审核

【中图分类号】R742.82 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)06-0675-02

交叉性小脑神经机能联系不能(crossed cerebellar diaschisis, CCD)是幕上脑损伤后对侧小脑半球的继发性变化^[1], 临床表现为与原发病灶不相符合的定位体征。研究发现脑梗死患者损伤相关网络与康复相关网络在解剖结构上有重叠, 故一侧脑梗死后运动功能的恢复可由卒中后远隔部位脑组织功能所促进, 提示神经机能联系不能的恢复在脑梗死患者的康复中起关键作用^[2], 急性期脑梗死交叉侧小脑若出现明显的灌注减低, 往往提示较差的临床预后^[3]。正确认识这一现象可以更好地指导临床进行药物治疗以及疗效评价^[4]。早在 1980 年, Baron 和 Coworkers 就通过无创性的 150 连续吸入法联合 PET, 首次发现脑梗死患者对侧小脑半球血流量降低以及氧代谢率的下降, 证实 CCD 现象的存在^[5]。2002 年, Chakravarty^[6]报道了 2 例偏瘫综合征患者存在交叉性小脑萎缩现象, 使人类神经机能联系不能这一假说从形态学上得到了证实。但迄今为止, CCD 现象发生的确切机制还不甚清楚, 可能和以下因素有关^[7]: ①血流动力学改变; ②神经传导通路的抑制; ③迟发性神经元死亡。现就此内容分三部分叙述如下。

血流动力学改变

原发病灶区域低灌注作为幕上脑损伤后重要的继发性功能改变, 是否对 CCD 现象的发生造成影响还没有充分的证据。幕上脑组织损伤后可引起全脑血流的重新分配, 邻近区域发生的低灌注现象是缺血半暗带延伸的结果, 但不能充分解释远隔小脑的功能低下。累及大脑中动脉供血区(前额叶和颞叶)的损伤, 最终将导致皮质神经元神经活动抑制。神经活动尤其是突触活动与局部血流量的变化密切相关^[8]。神经活动抑制使得其偶联的局部血流量相应的发生改变, 但是出现功能抑制的小脑半球却保持着完整的血管反应性, 神经冲动传入的减少而引起相应的代谢减低区, 是由于动脉反应性收缩而引起的^[9]。早在 2001 年, Miyazawa 等^[10]对 30 例单侧幕上脑梗死患者采用¹³¹I-IMP SPECT 研究后发现 18 例(60%)患者对侧小脑半球处于低灌注状态。Sobesky 等^[4]通过 150 PET 技术对 19 例脑卒中患者分别在溶栓前及溶栓后 3h、24h 和 14d 检查后发现幕上低灌注的面积溶栓前为 25 cm³(中位值), 溶栓后 14d 降低至 0.1 cm³, 相应 CCD 的发生率也由 13.4%降至 6.1%, 因此他认为在脑梗死最初的几个小时, CCD 现象与幕上低灌注的程度密切相关, 急性期脑梗死后 CCD 的发生与幕上低灌注有关, 但是随着时间延长, CCD 的发生就与幕上低灌注无关, 可能与采取的治疗措施有关。Dodick 等^[11]认为低灌注在一定程度上与

CCD 的发生有关。而 Kim 却认为脑梗死区低灌注的程度与 CCD 现象的发生无关, 进一步将幕上脑梗死区低灌注的严重程度与 CCD 的程度做了相关性分析, 得出两者并无明显的统计学差异^[12]。Kamouchi 等^[5]认为涉及大脑中动脉供血区的脑组织低灌注与 CCD 的发生有关。尚有多数学者通过对人类及动物实验的研究后认为低灌注量不属于对 CCD 发展最重要的决定因素, 而是涉及大脑中动脉供血区(前额叶和颞叶)^[13]。

神经传导通路的抑制

神经传导通路的抑制较好地解释了 CCD 现象。皮质桥小脑束(corticopontocerebellar tract, CPC)神经纤维通道的抑制被认为 CCD 发生的解剖学基础^[14]。目前认为 CCD 是由于 CPC 神经传导通路中断所致^[1]。大脑皮质与对侧小脑半球之间最主要的神经纤维通路是 CPC 通路, 它由皮质到同侧脑桥的纤维和脑桥到对侧小脑的纤维组成^[14]。各种脑损伤造成此通路中断, 都可使皮质兴奋性冲动不能传至对侧小脑, 使对侧小脑出现功能抑制^[15]。局灶性脑损伤导致神经元轴索断裂或损伤后, 损伤区近侧轴突将发生华勒变性, 而损伤区远侧轴突将自近向远逐渐变性解体, 造成神经信号的传输障碍^[16]。另外有学者认为当幕上传入到对侧小脑神经冲动的减少时, CCD 现象也会发生^[13]。到目前为止多数学者认为对 CCD 严重程度的影响并不在于病灶的大小, 而是取决于原发损害对 CPC 通路的影响程度^[17]。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种用于描述水分子扩散方向特征的 MRI 技术, 它可以通过计算水分子的扩散程度和扩散方向间接地评价大脑白质纤维的完整性^[18]。水分子的扩散方向性可以用部分各向异性系数(fractional anisotropy, FA)来量化, 当脑组织某一部分由于退行性改变、炎症或血管病变发生神经元或轴突的丢失和损伤时, 便会出现信号的改变^[18]。Kim 等^[14]对 22 例慢性脑梗死患者行 DTI 和¹⁸F-FDG PET 检查后发现在 PET 图上 19 例(19/22, 86.4%)原发病灶 CPC 通路上的对侧小脑半球存在糖代谢异常, 进一步证明了 CCD 现象是由于神经传导通路抑制而导致的糖代谢减低。Fulham 采用¹H-MRS 对有 3 年 CCD 病史的患者检查后发现, 与正常组相比对侧小脑半球乙酰天门冬氨酸的信号强度明显减低。乙酰天门冬氨酸是一种神经元递质, CPC 通路上神经元的传入冲动减少, 将导致受影响侧小脑半球乙酰天门冬氨酸信号降低^[19]。

迟发性神经元死亡

目前研究表明迟发性神经元死亡与 CCD 发生关系密切。迟发性神经元死亡是指脑组织缺血缺氧后出现一种特殊的细胞死亡形式, 由天门冬氨酸受体介导的胞内 Ca²⁺超载所致, 早期表现为神经元肿胀, 晚期胞体皱缩、染色质靠近核膜边缘等^[20]。各种幕上脑损伤导致一定数量的迟发性神经元死亡, 均

作者单位: 325000 浙江, 温州医学院附属第一医院放射影像中心
作者简介: 梁盼(1985—), 男, 河南焦作人, 硕士研究生, 主要从事中枢神经系统影像学诊断工作。
通讯作者: 陈伟建, E-mail: liangpan.1@163.com
基金项目: 温州科技对外合作项目(H20090012); 浙江省医药卫生科技计划项目(2008B129); 浙江省卫生科技计划项目(2011KYB050); 温州市重大科研资助项目(Y20070038)。

可造成到达对侧小脑半球神经传入冲动减少,血流量降低到迟发性神经元死亡的阈值,引起受影响侧小脑半球功能重组。这不仅是脑组织对缺血缺氧的适应性反应,而且提示迟发性神经元死亡与 CCD 的发生存在不可忽视的作用。早在 1999 年, Ishihara 对 29 例慢性脑梗死患者研究后发现 CCD 的发生与运动区、运动前区的神经元缺失有关^[21]。Panahian 在制备大鼠缺血性脑梗死模型中发现大脑中动脉阻塞后 6h,胆绿素还原酶迅速增加(神经元坏死的标志),不仅幕上梗死核心区可见,小脑的浦肯野细胞亦可见^[21]。Welsh 等^[22]通过制备大鼠短暂性脑缺血模型发现由于来自下橄榄核的病理性突触输入,小脑浦肯野细胞会迅速死亡。Komaba 等^[12]通过 SPECT 扫描技术对 113 例脑梗死患者检查后发现对侧小脑半球血流量降低。由于神经元对缺血缺氧非常敏感,而 GABA 受体是神经元的特异性受体,如果采用 GABA 特异性配体(I-iomazenil, IMZ),就可反应神经元的功能状态。Muller 等^[23]对 21 例脑梗死 7~10d 的患者行 IMZ SPECT 检查后发现远隔小脑出现放射缺损区。研究表明急性 CCD 是一个功能传入神经阻滞的结果,而在亚急性期,神经元的变性可能有助于 CCD 的发生^[21]。Liu 等^[21]认为脑梗死后 CCD 的发生,可能会造成对侧小脑不可逆的损伤(传递性神经元变性)。Kim 等^[16]认为 CCD 的消退与慢性循环障碍无关,而与功能失活及随之而来的神经元变性有关。Kim 等^[14]认为幕上脑梗死后持续的对侧小脑糖代谢降低可能是神经元损害的结果。

总之,CCD 发生的确切机制尚不清晰,仍需进一步研究,但及早认识和处理 CCD 对于改善局灶性神经功能损害及功能恢复具有很大的帮助。

参考文献:

- [1] Lin DD, Kleinman JT, Wityk RJ, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute stroke detected by dynamic susceptibility contrast MR perfusion imaging[J]. *AJNR*, 2009, 30(4): 710-715.
- [2] Gharbawie OA, Whishaw IQ. Parallel stages of learning and recovery of skilled reaching after motor cortex stroke: "oppositions" organize normal and compensatory movements[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 175(2): 249-262.
- [3] Takasawa M, Watanabe M, Yamamoto S, et al. Prognostic value of subacute crossed cerebellar diaschisis: single-photon emission CT study in patients with middle cerebral artery territory infarct[J]. *AJNR*, 2002, 23(2): 189-193.
- [4] Sobesky J, Thiel A, Ghaemi M, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute human stroke: a PET study of serial changes and response to supratentorial reperfusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(12): 1685-1691.
- [5] Kamouchi M, Fujishima M, Saku Y, et al. Crossed cerebellar hypoperfusion in hyperacute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 225(1-2): 65-69.
- [6] Chakravarty A. Crossed cerebral-cerebellar diaschisis: MRI evaluation[J]. *Neurol India*, 2002, 50(3): 322-325.
- [7] 楚冰, 邵国富. 大鼠局灶性脑缺血后远隔区域病理形态改变[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(25): 3414-3415.
- [8] Devor A, Ulbert I, Dunn AK, et al. Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(10): 3822-3827.
- [9] Yamauchi H, Okazawa H, Sugimoto K, et al. The effect of deafferentation on cerebral blood flow response to acetazolamide[J]. *AJNR*, 2004, 25(1): 92-96.
- [10] Miyazawa N, Toyama K, Arbab AS, et al. Evaluation of crossed cerebellar diaschisis in 30 patients with major cerebral artery occlusion by means of quantitative I-123 IMP SPECT[J]. *Ann Nucl Med*, 2001, 15(6): 513-519.
- [11] Dodick DW, Roarke MC. Crossed cerebellar diaschisis during migraine with prolonged aura: a possible mechanism for cerebellar infarctions[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(1): 83-86.
- [12] Komaba Y, Mishina M, Utsumi K, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction: logistic regression analysis to control for confounding effects[J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 472-476.
- [13] Gold L, Lauritzen M. Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(11): 7699-7704.
- [14] Kim J, Lee SK, Lee JD, et al. Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study[J]. *AJNR*, 2005, 26(9): 2224-2228.
- [15] Rubin G, Levy EI, Scarrow AM, et al. Remote effects of acute ischemic stroke: a xenon CT cerebral blood flow study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(3): 221-228.
- [16] Kim SE, Lee MC. Cerebellar vasoreactivity in stroke patients with crossed cerebellar diaschisis assessed by acetazolamide and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(3): 416-420.
- [17] Serteser M, Ozben T, Gumuslu S, et al. Biochemical evidence of crossed cerebellar diaschisis in terms of nitric oxide indicators and lipid peroxidation products in rats during focal cerebral ischemia[J]. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103(1): 43-48.
- [18] 刘佳, 沈加林, 许建荣, 等. 磁共振弥散张量成像在特发性震颤中的应用[J]. *医学影像学杂志*, 2009, 19(2): 125-128.
- [19] Chu WJ, Mason GF, Pan JW, et al. Regional cerebral blood flow and magnetic resonance spectroscopic imaging findings in diaschisis from stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(5): 1243-1248.
- [20] 王子亮, 高艳, 吴爱群, 等. 内侧隔区损毁对海马 CA1 区迟发性神经元死亡的影响[J]. *河南医学研究*, 2002, 11(3): 202-205.
- [21] Liu Y, Karonen JO, Nuutinen J, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: a study with serial SPECT and MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10): 1724-1732.
- [22] Welsh JP, Yuen G, Placantonakis DG, et al. Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus[J]. *Adv Neurol*, 2002, 89(2): 331-359.
- [23] Muller V, Saur D, Klutmann S, et al. Experience with 123I-iomazenil SPECT in acute cerebral infarction[J]. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(12): 1191-1196.

(收稿日期: 2011-05-16 修回日期: 2011-08-23)