

nytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2009, 84 (2-3): 201-209.

- [24] Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy;

an open-label study. *Epileptic Disord*, 2008, 10 (1): 31-34.

- [25] Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res*, 2006, 69 (2): 129-134.

原发性震颤的病理研究进展

陈帅 综述 陈生弟 审校

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科、上海交通大学医学院神经病学研究所, 上海市 200025

摘 要:作为常见的神经系统疾病,原发性震颤(ET)在临床上早被认识,但其发病机制一直未被明确。ET 先前被认为没有相关的脑结构性病变。近年来开展的尸解病理发现大部分病人小脑中存在浦肯野细胞轴突肿胀,浦肯野细胞丢失及异位等明确的病理变化。小部分病人脑中干中存在路易体沉积。已有较多的临床和实验研究支持小脑功能系统与 ET 相关,不断丰富的临床病理发现将促进我们对发病机制的认识。

关键词:原发性震颤;病理;发病机制

原发性震颤(essential tremor, ET)是最常见的神经系统疾病之一。临床上以上肢动作性震颤为主,可伴有头部、发音震颤,但下肢一般很少累及。人群确切患病率因研究方法不同差异较大,在欧洲的一项研究中,40 岁以上人群中患病率为 4%,并且随着年龄增加而增加^[1]。ET 在临床上早被认识,但是其发病机制一直未被明确。先前普遍认为该病没有明确相关的脑结构性病变,可能仅是功能代谢性疾病,尸解研究极少开展。近年来开展的尸检病理研究革新了以往的研究手段,以系统的量化分析和纳入对照原则,对病理变化进行免疫组化等方法定性。逐步增多的病理结果提示 ET 患者中存在明确的脑部结构改变。本文回顾了近 5 年来 ET 的病理研究进展及其与发病机制的相关性。

1 ET 的病理发现过程

2004 年之前仅有约 20 例 ET 患者的尸解病理报道,且未获得明确的病理改变证据。2004 年,加拿大 Rajput 等^[2]报道了 20 例患者(最初的 6 例病理解剖报道和后来增补的 14 例),也未获得明确的病理改变证据,但强调了其中几例有轻微的小脑改变。2003 年开始在美国 NIH 的资助下, Louis^[3]

领导的 ET 中心脑库(ETCBR)在纽约成立,并开展了多例尸检病理检查,他们采用了统一的组织处理方法,主要对小脑和脑干显微镜下多个结构改变进行了极为严格的定量分析,研究中同时包含正常对照组、AD 对照组和 PD 对照组。结果发现了 ET 患者的病理改变主要在小脑、蓝斑部位,约 75% 的 ET 患者小脑中存在结构性改变,被称为“小脑型 ET (cerebellar ET)”,另 25% 的患者脑中干中存在路易体沉积。Shill^[4]领导的亚利桑那研究组的工作支持了 Louis 领导的纽约研究组的研究结果,其研究主要发现脑中干中存在路易体沉积。目前,ET 病理研究主要由上述加拿大、美国的纽约和亚利桑那三个研究组完成。

2 ET 的病理研究

2.1 小脑浦肯野细胞的病理变化

2.1.1 浦肯野细胞轴突肿胀 Louis 等^[5]在最初 10 例 ET 和 12 例对照的研究中发现有 4 例患者的小脑部位存在浦肯野细胞轴突肿胀的特异性改变,被命名为“torpedoes”(鱼雷),鱼雷为浦肯野细胞近端轴突的圆形肿胀。鱼雷数目较正常对照增多 10 倍左右, Bergmann 胶质细胞也有增多。2007 年

收稿日期:2011-07-22;修回日期:2011-09-08

作者简介:陈帅,男(1988-),硕士研究生,主要从事神经变性疾病的基础与临床研究。

Louis 等^[6]在 33 例 ET 患者的扩大研究中发现小脑型 ET 中鱼雷数目为年龄匹配对照组和路易体型 ET 的 7 倍。鱼雷在电镜下表现为纺锤样轴突肿胀,由大量无序的直径 10 ~ 12 nm 的神经丝构成,这些神经丝的病理性过度沉积被认为是轴突肿胀的基础。鱼雷在发病机制中的意义尚未明了,它在小脑共济失调、副肿瘤性小脑共济失调患者中曾被报道过。鱼雷可能为浦肯野细胞轴突损伤的标记,也可能为轴突损伤后修复的标志。神经丝病理性聚集可能导致轴突水肿,影响轴突的物质转运,最终损伤神经元^[7]。同时,在对照组中发现的鱼雷数目并不随年龄老化而增加。鱼雷也在其他神经变性疾病(帕金森病、阿尔茨海默病)中较正常增多 2 ~ 3 倍,但程度远小于 ET 患者^[8]。

2.1.2 浦肯野细胞丢失 理论上浦肯野轴突肿胀可能会进一步影响浦肯野细胞的存活。而三个系列研究中均发现有浦肯野细胞丢失。加拿大和亚利桑那研究组发现有些 ET 患者中浦肯野细胞有明显丢失^[2,4],但未做进一步的定量分析。纽约研究组最初的研究在部分患者中发现浦肯野细胞丢失,但疾病对照组之间无明显差别。2007 年采用免疫组化方法量化浦肯野细胞线性密度,结果发现控制混杂因素后,小脑型 ET 中浦肯野细胞数目较匹配对照组减少 30% ~ 40%^[9],且发病年龄越大者,其病程进展越快,伴随的小脑变性改变亦明显^[10]。

2.1.3 异位浦肯野细胞及毛状篮网 纽约研究组早期的研究发现 ET 患者脑中存在浦肯野细胞异位至分子层。2010 年其对 35 例 ET、32 例对照重点进行了异位浦肯野细胞的分析,发现 ET 患者脑中异位浦肯野细胞数目较正常对照组增多 3 ~ 4 倍。ET 组小脑中残存的浦肯野细胞数目越少,异位的浦肯野细胞数目亦越多^[11]。正常情况下浦肯野细胞处于颗粒层和分子层之间,占据浦肯野细胞层。分子层由浦肯野细胞树突、下橄榄核攀行纤维、颗粒细胞平行纤维及中间神经元等构成。浦肯野细胞丢失理论上可能导致其他的改变,后果之一可为原本由浦肯野细胞致密树突所占据的分子层结构的空余。分子层的结构在不断的动态调整中,如上述浦肯野细胞的丢失导致分子层纤维模式改变,可能为导致浦肯野细胞的移位的原因。与此同时,纽约研究组在一项 37 例 ET 的研究中,重点观察了篮状细胞轴突。篮状细胞为 GABA 能抑制性中间神经元,其轴突形成网状结构包绕浦肯野胞体

发挥抑制性作用。结果发现 25% 的小脑型 ET 中存在异常密度和缠结的篮状细胞轴突纤维丛称为“hairy baskets”(毛状篮网)。毛状篮网成因未明,一个解释为原本包绕受损伤或死亡浦肯野细胞的篮状细胞轴突的重组聚集^[12]。最近纽约研究组对颗粒细胞的平行纤维数目及密度进行检测,没有发现平行纤维在 ET 病人和正常对照中存在差异^[13]。

2.2 路易体形成

一些研究组报道了 ET 患者脑中存在路易体沉积。加拿大研究组在 20 例 ET 脑中未发现脑干路易体的存在,但作者未细述 α -synuclein 的染色方法及切片层次^[2]。亚利桑那研究组发现 24 例 ET 脑中有 3 例存在路易体沉积,其中 2 例在蓝斑有沉积,且都存在中重度的蓝斑神经元丢失。而 21 例对照组中有 2 例存在路易体沉积,均累及新皮质。两组患者路易体沉积的出现率并无明显差异^[3]。纽约研究组发现约 25% (8/33) 的 ET 脑干部位存在路易体沉积,且存在路易体沉积的 ET 脑中无上述小脑的病理性改变,提示这类 ET 可能为另一种 ET 病理类型—路易体型 ET。纽约研究组发现大多数存在路易体沉积的脑标本中,路易体沉积部位以蓝斑为主,脑干极少存在,在其余脑部位中则不存在。在有些标本中,存在路易体沉积伴随着蓝斑神经细胞的丢失。其中有两例路易体广泛沉积在脑干及其他脑区,符合 PD 的病理诊断标准。一个患者被诊断为 ET-PD;另一个患者则在后期出现静止性震颤。虽然对照组中有 9.5% 存在蓝斑路易体轻微沉积,但是程度远小于 ET 患者中的中重度沉积^[6]。在扩大样本研究中,两例符合 PD 病理标准的病例被排除后,40 例 ET 中有 6 例 (15%) 存在脑干路易体^[8]。最近在 9 例临床上表现有静止性震颤的 ET 患者尸检病理检测中发现存在上述小脑病理性改变,而无脑干路易体沉积,提示表现有静止性震颤的 ET 患者中并未有潜在的黑质路易体沉积^[14]。显然,ET 患者组病理结果具有复杂性、异质性。不同研究所采用的标本处理及分析方法不同,需要更多的证据来明确 ET 患者中路易体沉积在脑干尤其蓝斑部位。

正如路易体在部分正常老年人脑干中存在,其在 ET 患者中的存在亦不排除老化因素所致的可能。但在纽约研究组的研究结果提示的对照组中极少存在路易体和 ET 患者蓝斑中存在显著的路易体沉积,是通过特别病理取材方法和严格定量分析

后得出的。路易体存在的部位也有区别,在一项对 1241 例正常老年人尸检病理研究中,路易体虽在一些个体中存在,但主要累及迷走神经背核,只有 1 例存在于蓝斑。以上提示路易体在 ET 患者中的存在有别于正常老年人,其独立于正常老化过程^[15]。蓝斑为中枢去甲肾上腺素的主要产生部位,其主要的传出连接为浦肯野细胞。蓝斑神经元与浦肯野细胞的联系对浦肯野细胞的正常功能维持和抑制性输出有重要意义^[16]。因此 ET 患者中蓝斑的病变可能导致浦肯野细胞的 GABA 能抑制性输出减少。

3 ET 病理与发病机制的关系

长期以来,对 ET 的确切病理生理机制的了解并不清楚。很多实验研究支持 ET 与特定的神经网络相关。该网络包含丘脑、大脑感觉运动皮质、小脑,下橄榄核等,构成小脑-丘脑-大脑皮质通路。不正常的内源性中枢振荡可能为震颤的起源^[17]。

ET 的临床研究也提示该网络的异常。已有报道多例 ET 患者在发生小脑出血、梗死、及丘脑病变后姿势性震颤消失。临床上,ET 患者可出现提示小脑受累的意向性震颤、步态共济异常和眼球运动异常^[18-20]。深部脑刺激术可有效改善 ET 的震颤,作用靶点为丘脑中间腹侧核,其接受小脑的传入信息。现代神经影像学检测技术,如功能磁共振(fMRI)检测可显示小脑半球的激活状态;正电子发射断层扫描(PET)显示小脑半球的局部血流量增加;弥散张量成像(DTI)、基于体素的形态测量学均显示小脑功能、代谢、结构上的异常^[21]。以上神经网络的病变或功能改变,支持了 ET 中小脑-丘脑-大脑皮质这条通路的参与。

在震颤动物模型中,骆驼蓬碱(harmaline)可以诱导短暂的类似姿势性震颤,机制为骆驼蓬碱可使下橄榄核细胞同步化并节律性发放冲动至小脑^[22],而下橄榄核细胞中 $\text{Ca}_v 3.1$ 通道被认为参与了起搏,骆驼蓬碱通过对 $\text{Ca}_v 3.1$ 通道的抑制使下橄榄核向小脑同步放电增强, $\text{Ca}_v 3.1$ 通道缺失时,骆驼蓬碱相应作用消失^[23]。下橄榄核解剖上通过攀行纤维投射到浦肯野细胞,引起兴奋性刺激。下橄榄核-小脑通路的功能异常可能为产生震颤的原因。因此下橄榄核被认为是可能的振荡起源点。另一常用动物模型为 $\text{GABA}_{\text{A}\alpha 1}$ 受体亚基基因敲除的小鼠可表现出 ET 的类似症状,且治疗 ET 的药物可缓解该震颤。该模型中,小脑浦肯野细胞对突

触来源及外源性 GABA 的反应性缺失^[24]。生理情况下,GABA 能抑制性浦肯野细胞纤维投射到深部小脑核团,减弱其到丘脑的兴奋性输出,进而减弱丘脑-皮质的兴奋。以上两种常用模型均涉及干扰正常的小脑浦肯野细胞功能。

以往对 ET 的发病机制的认识多来自实验和相关临床及影像学知识,提示 ET 为涉及小脑功能系统(小脑及传入传出路径)异常的一种疾病。近期尸检病理证明 ET 脑中存在特征性的小脑结构性改变。存在上述特征性小脑改变的脑中,并未在其余脑部位发现特别的结构改变。临床及实验研究结果与病理发现相符。病理改变主要集中在小脑部位浦肯野细胞,但并不局限于浦肯野细胞,还包括其功能网络(如篮状细胞,蓝斑等)。并且病理上受损伤的浦肯野细胞越多(鱼雷数目越多),浦肯野细胞数目越少;异位越多,残余浦肯野细胞越少,以及毛状篮网与鱼雷的相关性均提示,这些镜下改变并非孤立的、随机的,结构改变的关联可能暗示与发病机制上的关联。小脑改变是否就是导致 ET 的直接原因及确切机制仍需进一步证实。

4 总结和展望

近五年 ET 的脑组织尸解病理结果正不断的积累,这些结果明确了 ET 中存在着结构性改变。但是,这些结果来源于有限的 ET 患者,ET 临床上的多样性和初步病理研究结果的异质性提示 ET 可能为一组异质性疾病。对病理改变的“小脑型 ET”和“路易体型 ET”初步分类,仍有待更多的病理证据。不断丰富的临床病理发现将促进我们对 ET 发病机制的认识,进而对 ET 的诊疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurological exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*, 2003, 61(12): 1804-1807.
- [2] Rajput A, Robinson CA, Rajput AH, et al. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*, 2004, 62(6): 932-936.
- [3] Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive postmortem inquiry. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6): 613-622.
- [4] Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*, 2008, 70(16): 1452-1455.
- [5] Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, et al. Neuropathologic

- findings in essential tremor. *Neurology*, 2006, 66(11): 1756-1759.
- [6] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 2007, 130(12): 3297-3307.
- [7] Louis ED, Yi H, Erickson-Davis C, et al. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett*, 2009, 450(3): 287-291.
- [8] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1600-1605.
- [9] Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*, 2008, 65(1): 101-107.
- [10] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Older onset essential tremor: more rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1606-1612.
- [11] Kuo SH, Erickson-Davis C, Gillman A, et al. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Epub 2010 Aug 27.
- [12] Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel JPG, et al. "Hairy baskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69(3): 262-271.
- [13] Kuo SH, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Parallel fiber counts and parallel fiber integrated density are similar in essential tremor cases and controls. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(2): 287-289.
- [14] Louis ED, Asabere N, Agnew A, et al. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(3): 261-265.
- [15] Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(7): 742-749.
- [16] Moises HC, Woodward DJ. Potentiation of GABA inhibitory action in cerebellum by locus coeruleus stimulation. *Brain Res*, 1980, 182(2): 327-344.
- [17] Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord*, 2002, 3(Suppl 17): S41-48.
- [18] Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: prevalence and association with disease duration. *Mov Disord*, 2009, 24(4): 626-627.
- [19] Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*, 1994, 9: 193-196.
- [20] Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 2003, 126(6): 1319-1332.
- [21] Draganski B, Bhatia KP. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(4): 413-419.
- [22] Miwa H. Rodent models of tremor. *Cerebellum*, 2007, 6(1): 66-72.
- [23] Park YG, Park HY, Lee CJ, et al. Cav3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(23): 10731-10736.
- [24] Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, et al. Genetic essential tremor in gammaaminobutyric acid A receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 774-779.

经颅磁刺激治疗神经系统疾病的研究进展

魏强, 陈先文 综述 汪凯 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽省合肥市 230022

摘要: 经颅磁刺激(TMS)是一种可以对大脑皮质、脊髓神经根及周围神经进行无创电刺激的技术,可以通过改变神经元兴奋性进而调节大脑皮质各区域的功能。近10余年来,许多研究者尝试运用这一技术治疗神经疾病,包括运动障碍疾病、脑卒中、癫痫、耳鸣、神经痛、抑郁症、偏头痛等。本文在此简介经颅磁刺激的原理,并对其在治疗神经疾病中的研究进展进行综述。

关键词: 经颅磁刺激; 运动诱发电位; 治疗; 帕金森病; 癫痫

收稿日期: 2011-06-11; 修回日期: 2011-09-13

作者简介: 魏强(1989-), 男, 硕士研究生。

通讯作者: 汪凯(1964-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事神经心理学的研究。E-mail: wangkai1964@126.com。