

植入式神经电极对周围神经的力学和电学损害及其预防

张世民 俞光荣 刁颖敏

[关键词] 植入式神经电极;神经电刺激;周围神经;力学损害;电学损害;综述

中图分类号:R454.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)11-0678-02

[本文著录格式] 张世民,俞光荣,刁颖敏.植入式神经电极对周围神经的力学和电学损害及其预防[J].中国康复理论与实践,2004,10(11):678-679.

在体内植入永久性神经电极,通过神经电刺激(neurostimulation)恢复中枢神经系统损伤后的功能,或通过神经电调节(neuromodulation)恢复神经系统功能性紊乱的平衡,是国外近年来开展较多的治疗方法。但长时间电刺激对周围神经的安全性如何,如何避免发生神经损害,是值得关注的问题。近年,国外(尤其美国加州帕萨迪纳的亨廷顿医学研究所)在植入式刺激电极对周围神经的力学损害(由手术植入造成)和电学损害(由电刺激造成)方面进行了不少研究,为植入式神经假体的安全应用提供了科学依据。

1 植入式神经电极的临床应用

植入式神经电极作为神经假体的一部分已应用于临床。神经假体(neural prosthesis)是一类植入体内,用人工电刺激的方法帮助神经损伤后功能恢复的高科技电子装置^[1]。神经假体结构复杂,要求安全、耐用、小巧和高效,分为体内部分(电极、导线和皮下接收-刺激器)和体外部分(控制盒和发射器)。神经假体的工作原理属于功能性电刺激(FES)或功能性神经肌肉电刺激(FNS)的范畴。神经假体可按其功用分为3大类:①恢复运动功能的运动神经假体;②恢复感觉功能的感觉神经假体,如电子耳蜗、电子视网膜等;③恢复神经系统功能平衡的神经调理器,如迷走神经刺激器(治疗癫痫)、脊髓刺激器(治疗顽固性疼痛、肌肉痉挛、血管痉挛)、脑内刺激器(治疗顽固性疼痛、锥体外系疾病巴金森症)、骶神经调理器(InterStim,治疗排尿功能障碍)等。部分神经假体在我国也有临床应用和基础研究^[2-3]。

运动神经假体(motor neuroprosthesis)是一类用电刺激代替大脑的意识控制,恢复肌肉收缩功能的电子装置,在脊髓损伤患者中应用较多,如膈神经电刺激膈肌起搏恢复呼吸功能(1 500多例)、骶神经前根电刺激恢复盆腔器官的排泄功能(国际上已开展了2 000多例)、上肢神经假体(Freehand)恢复手的抓握功能(200多例)和下肢神经假体恢复站立行走功能(100例左右)等。这些运动神经假体有的已很成熟,在患者体内已连续使用了20多年,效果良好^[4]。植入神经假体恢复运动功能的先决条件是肌肉必须存在神经支配,即虽然失去了大脑的意识控制,但其脊髓神经细胞团没有坏死,且与靶肌肉的联系通路完整(即下运动神经元完好),电刺激引发的动作电位可沿神经轴突传导引起神经递质的释放,导致肌肉的收缩。

2 植入电极对神经的力学损害

2.1 表现与机理 在神经干上安放电极,需要手术游离神经,并将刺激电极固定在神经上。力学因素导致的神经损害性质基本相似,其机理主要为医源性神经卡压^[5]。组织学上表现为神经外膜下的纤维缔结组织增生而形成新月体,受卡压的边缘神经束出现轴突退变、消失和再生^[6]。

作者单位:1. 200065 上海市,同济大学附属同济医院骨科(张世民、俞光荣);2. 200092 上海市,同济大学生命科学与医学工程学院(刁颖敏)。作者简介:张世民(1965-),男,山东烟台人,博士,副教授。主要研究方向:创伤骨科与修复重建。

2.2 损害因素 植入式电极导致周围神经损害的机械力学因素,可分为以下方面^[7]:电极形状、手术创伤、术后水肿压迫、瘢痕增生、导线的牵拉张力、对神经血供的损害等。

目前对神经干电刺激多采用卡环电极和捆绑电极。圆形的神经卡环电极(cuff electrode)如果形状和大小与神经干不匹配,容易造成神经的直接卡压(如环太小)或反复滑动摩擦(如环太大)引起纤维组织增生后的卡压。因此,目前推荐使用与神经干直径匹配的螺旋形卡环电极^[8]。神经捆绑电极(banding electrode)需将其携带的硅胶膜片包绕神经干后进行捆绑缝合,将电极固定在神经干上。捆绑的松紧和硅胶膜片边缘对神经外膜的刺激摩擦也易造成神经卡压。

安放电极需游离神经,对其外膜血供可能有一定的影响,但神经内的血管丛非常丰富,其安全供养的长度为神经干直径的45倍,一般游离15cm对神经的血供并无影响。

游离神经时往往需将其牵拉抬起,研究发现,轻度牵拉(延长8%以内)对神经血供没有影响,但延长15%则能完全阻断其动静脉血供,而如果在30min以内解除牵拉,对神经功能亦无影响(Lundborg, 1973)。Larsen在兔胫神经安放长3cm的卡环电极,2周后检查发现,电极下及其远侧有27%的有髓纤维消失,但16周时其轴突数量即恢复正常,与对照侧无显著性差异^[9]。

2.3 预防 力学因素对神经干的损害主要与电极结构和手术操作有关^[5-9]。临床注意以下几点可防止损害的发生:①卡环电极的大小尤其环口应与神经干直径相匹配;②导线应足够长,并在体内皮下绕成一环,对防止导线牵拉神经有一定作用;③电极捆绑于神经干上应松紧适度;④离电极头不远处应将导线固定在骨或筋膜上,防止随身体活动而牵拉;⑤安放电极时不剥离神经外膜,减少对结缔组织的刺激,减少瘢痕增生。

3 植入电极对神经的电学损害

3.1 表现与机理 Agnew用损伤性的刺激波幅和频率对神经连续刺激数小时,7d之后即可看到有髓纤维的“早期轴突退变”(early axonal degeneration, EAD),组织学表现为:髓鞘崩解,塌入轴突间隙,形成髓鞘卵圆体^[10]。这与神经卡压主要形成外膜下新月体表现不同。Wurtz用电镜观察了电刺激后郎飞氏结的改变,发现有轴突外空泡分离髓鞘终末板层^[11]。这一改变可能是持续电刺激引起轴突外环境改变,如膜外钾离子聚集的累积结果。Agnew用猫研究了电学因素导致的EAD的最终转归,用频率50Hz、强度2.1-4.5mA的电流连续刺激坐骨神经8h,发现60d后仍有EAD的征象,超微结构观察,小部分在125d仍未恢复,但该损伤在所有动物均没有造成功能损害^[12]。

电刺激重复开启神经细胞膜的离子通道,使钙离子内流,干扰细胞内环境的稳定,改变细胞膜的通透性。电学因素引起周围神经损害的机理,有3种学说^[13]:①电流经过金属和体液界面时产生电化学反应(electrochemical reaction),如电解毒物等。近来的电极材料多采用铂铱等贵金属,电学稳定性极好,这方面的问题似已解决。②电流经过组织(细胞)时产生的与神经激活有关的损伤(activity related injury),如长时间高强

度的电流刺激引起的神经活动和神经细胞膜的去极化和超极化。目前这一观点得到许多实验的证实,如 Agnew 用局麻药阻断周围神经的动作电位,对电刺激引起的神经损害有明显的保护作用^[14]。③电场对神经细胞膜的电穿透损伤(electroporation),因为导致神经损害的电流都比其阈刺激高出许多倍。按照这一观点,电刺激引起的去极化和再极化应在直径粗大的神经纤维最为明显(阈值最低),但 McCreery 发现,中等直径的有髓神经纤维(3-9 μm)比粗大或细小的神经纤维更易出现电学损害,这与细胞膜电穿透损伤的观点不符^[15]。

3.2 损害因素 电刺激是通过发送刺激波来实现的。刺激波(pulse)的基本参数包括 4 个方面,即强度(amplitude,波幅)、频率(frequency)、波形(waveform)、波宽(pulse width),其他尚包括波间间隔、连续刺激或间断刺激、刺激时间(信号时间)和间隔时间(空号时间)等。为了探讨不同的电刺激参数对周围神经电学损害的影响,McCreery 在猫的 43 条坐骨神经安放相距 10 mm 的螺旋形卡环电极(铂电极),观察 EAD 的发生时间与程度。他发现,复合动作电位(compound action potential, CAP)的最早部分(α 电位)由最易兴奋的粗大的 I 类和 II 类传出纤维和粗大的传入纤维(直径 5-22 μm)组成;采用不同刺激强度、刺激频率和波形,进行连续 8 h 刺激后,于第 7 天进行组织学检查,结果发现:①当刺激频率为 20 Hz 时,即使刺激强度为产生 α 电位阈值的 8 倍,也无 EAD 征象出现;②当刺激频率为 50 Hz 或 100 Hz 时,超过 1 倍阈值即有 EAD 征象,且 100 Hz 组比 50 Hz 组的 EAD 更为明显;③当波宽为 100 μm 时,1 倍阈值即能引起 EAD;而波宽为 50 μm 时,需 2 倍阈值才能引起 EAD^[16]。这说明当刺激强度为 1 倍 α 阈值时,周期短的刺激波仅兴奋较粗的神经轴突,很少有较细的神经轴突被兴奋,因此总体被兴奋的轴突数也较周期长的刺激波为少。其临床意义是,当仅需兴奋 CAP 的 α 部分时(即粗大纤维,如肢体运动功能),通过减少波宽能提高电刺激的安全性。但当电刺激的目的是兴奋较细的神经纤维时(如排尿排便和勃起功能的副交感纤维),Fang 认为,增加刺激的波宽比增加刺激的波幅(即电压)安全性大^[17]。Gorman 发现,增加刺激波的波间间隔也能降低粗纤维在细纤维前被激活的倾向,对粗纤维有一定的保护作用^[18]。Rijkhoff 通过实验发现,改变刺激波的波形和进行不同的波形组合,也能选择性地激活细纤维而保护粗纤维^[19]。McCreery 发现,骤然升降的矩形方波(电流变化速率快)较变化缓慢的三角波和正弦波等更易引起神经兴奋,但三者对神经的损害并无差别^[20]。电刺激的持续时间对神经损害有很大的危险性。Agnew 在猫腓总神经发现,如果总的刺激时间不变,但每次连续刺激时间分别为 4 h、8 h 和 16 h,则随着连续刺激时间的增加,EAD 的数量显著增加^[13]。Agnew 还发现,用间断刺激法(信号 5 s,空号 5 s)刺激猫腓总神经 8 h,组织学没有 EAD 的表现,而用 50 Hz 持续刺激 8 h,则有大量 EAD 出现^[10]。

3.3 预防 影响神经损害的电学因素包括许多方面,如刺激模式(连续、间断)、连续刺激的时间长短、刺激波的频率、幅度、波宽、波形和波间间隔等。是否发生电学损害主要与一段时间内连续累积的刺激总量有关^[21]。临床电刺激中许多参数的模式和大小是获得功能所必需的,一般不能改变。值得注意的是,在已能获得所需功能的情况下,不要再增加刺激的频率和强度(包括波幅和波宽),因此各项参数的调试应从低向高逐渐进行,切忌过高。

[参考文献]

[1] Prochazka A, Mushahwar VK, McCreery DB. Neural prostheses[J]. J Physiol, 2001, 533: 99-109.
[2] 张世民,廖利民. 骶神经根电刺激与电调节治疗脊髓损伤后盆腔器

官排泄功能障碍[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(11): 669-672.
[3] 张世民,侯春林,顾玉东,等. 神经假体与脊髓损伤[J]. 中国临床康复, 2003, 7(8): 1300-1316.
[4] 张世民,宁志杰. 植入式电刺激膈肌起搏器恢复高位颈髓损伤的呼吸功能[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(7): 485-487.
[5] Thuroff JW, Schmidt RA, Bazeed MA, et al. Chronic stimulation of the sacral roots in dogs[J]. Eur J Urol, 1983, 9: 102-108.
[6] Yuen TGH, Agnew WF, Bullara LA. Histopathological evaluation of dog sacral nerve after chronic electrical stimulation for micturition[J]. Neurosurgery, 1984, 14: 449-455.
[7] Bhadra N, Peckham PH. Peripheral nerve stimulation for restoration of motor function[J]. J Clin Neurophysiol, 1997, 14: 378-393.
[8] Mortimer JT, Agnew WF, Horch K, et al. Perspective on new electrode technology for stimulating peripheral nerves with implantable motor prostheses[J]. IEEE Trans Rehabil Eng, 1995, 3: 145-154.
[9] Larsen JO, Thomsen M, Haughland M, et al. Degeneration and regeneration in rabbit peripheral nerve with long-term nerve cuff electrode implant: a stereological study of myelinated and unmyelinated axons[J]. Acta Neuropathol, 1998, 96: 365-378.
[10] Agnew WF, McCreery DB, Yuen TGH, et al. Histologic and physiologic evaluation of electrically stimulated peripheral nerve: consideration for the selection of parameters[J]. Ann Biomed Eng, 1989, 17: 39-60.
[11] Wurtz CC, Ellisman MH. Alterations in the ultrastructure of peripheral node of Ranvier associated with repetitive action potential propagation[J]. J Neurosci, 1986, 6: 3133-3143.
[12] Agnew WF, McCreery DB, Yuen TGH, et al. Evolution and resolution of stimulation-induced axonal injury in peripheral nerve[J]. Muscle Nerve, 1999, 22: 1393-1402.
[13] Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes[J]. Epilepsia, 1990, 31(suppl 2): 27-32.
[14] Agnew WF, McCreery DB, Yuen TGH, et al. Local anesthetic block protects against electrically-induced damage in peripheral nerve[J]. J Biomed Eng, 1990, 12: 301-308.
[15] McCreery DB, Yuen TGH, Agnew WF, et al. A quantitative computer-assisted morphometric analysis of stimulation-induced injury to myelinated fibers in a peripheral nerve[J]. J Neurosci Methods, 1997, 73: 159-168.
[16] McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, et al. Relation between stimulus amplitude, stimulus frequency, and neural damage during electrical stimulation of the sciatic nerve of the cat[J]. Med Biol Eng Comput, 1995, 33: 426-429.
[17] Fang ZP, Mortimer JT. Selective activation of small motor axons by quasitrapezoidal current pulse[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1991, 38: 168-174.
[18] Gorman PH, Mortimer JT. The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1983, 30: 407-414.
[19] Rijkhoff NJM, Holshimer J, Debruyne FMJ, et al. Modeling selective activation of small myelinated nerve fibers using a monopolar electrode[J]. Med Biol Eng Comput, 1995, 33: 762-768.
[20] McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, et al. Damage in peripheral nerve from continuous electrical stimulation: comparison of two waveform[J]. Med Biol Eng Comput, 1992, 30: 109-114.
[21] Weiner RL. Peripheral nerve neurostimulation[J]. Neurosurg Clin N Am, 2003, 14: 401-408.

(收稿日期:2004-04-30)