

闪光 + 噪音 = 老年痴呆新疗法

科学家通过调制大脑振荡治疗此类疾病

2015年3月, Li-Huei Tsai 在实验室为一些小鼠设立了一个微小的“迪斯科舞厅”。每天, Tsai 会让它们在仅由摇曳的闪光灯照亮的箱子中呆1个小时。这些被改造用于产生大脑中 β -淀粉样蛋白斑块(阿尔茨海默氏症的典型标志)的小鼠好奇地爬来爬去。当 Tsai 随后将它们解剖时, 和花费同样时间呆在黑暗中的同类相比, 参加迷你“舞会”的小鼠明显拥有较低水平的斑块。

Tsai 是美国麻省理工学院(MIT)神经科学家。她介绍说, 自己检查了结果, 并且再次进行了核实。“曾经很长一段时间, 我并不相信这一结果。”Tsai 团队成功利用闪烁的灯光清除了来自部分大脑的淀粉样蛋白。闪光灯被调整到40赫兹, 并且被用于操控这些啮齿类动物的脑波, 从而触发一系列消除斑块形成蛋白的生物学效应。尽管在阿尔茨海默氏症小鼠模型中获得的令人振奋的结果很难在人类身上复制, 但上述试验提供了一些诱人的可能性。“研究结果令人难以置信并且很可靠, 以至于其被完全理解需要一段时间。但我们知道, 需要找到一种在人类身上尝试相同事情的办法。”

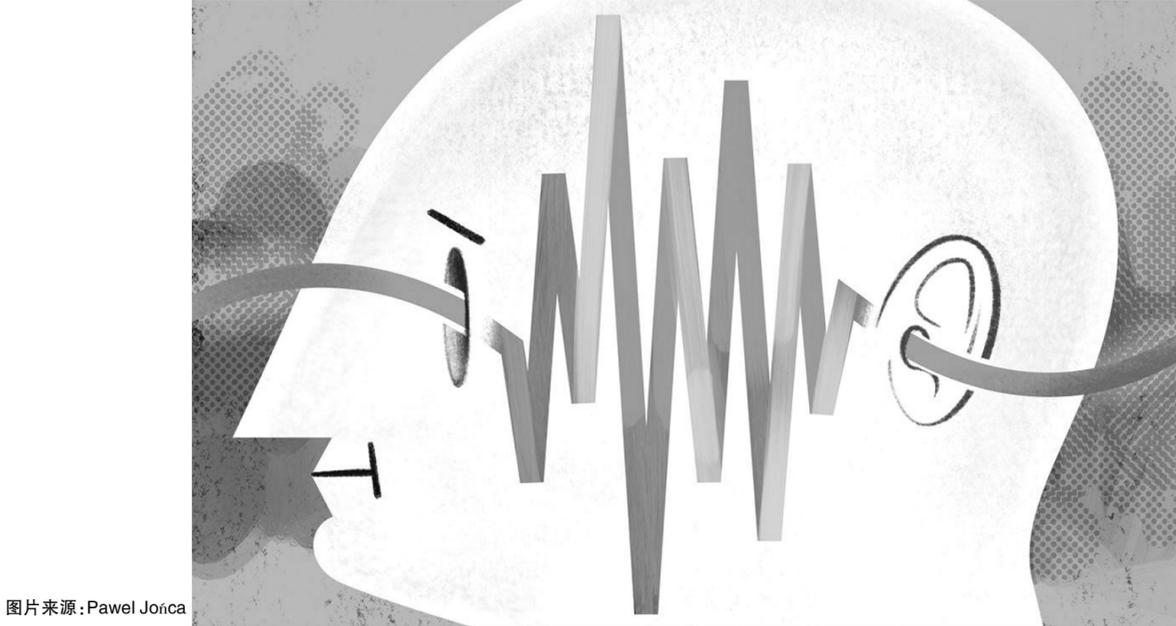
近100年前, 科学家辨别出持续在大脑中传送的一波又一波电活动。不过, 他们一直在努力为这些振荡分配一个在行为或大脑功能中所起的明确角色。研究将脑波同睡眠期间的记忆巩固强烈联系在一起, 并使其牵扯到处理记忆输入甚至是协调意识。然而, 并非每个人都相信脑波具有如此重要的意义。“目前, 我们真的不知道它们在做什么。”哥伦比亚大学神经科学家 Michael Shadlen 表示。

如今, 包括 Tsai 的发现在内, 越来越多的证据表明, 脑波同诸如阿尔茨海默氏症、帕金森氏病等神经系统疾病存在有意义的关联。最新工作提供了在不利用药物的情形下, 预防甚至逆转此类疾病所造成损伤的可能性。20余项临床试验正试图通过某种方式调解脑波——一些利用闪光灯或者有节奏的声音, 但大多数将电流直接应用于大脑或者头皮。它们的目标是治疗从失眠到精神分裂症以及经前焦虑症的所有相关疾病。

强大的脑波

神经元利用离子流入和流出每个细胞时创建的电脉冲进行交流。尽管单个放电神经元无法通过脑电图的电极捕捉到, 但当一群神经元同步重复放电时, 便会以穿过大脑的振荡电涟漪的形式表现出来。

在任何时间点上, 一种脑波往往占主导, 尽管其他类型也在某种程度上一直存在。长久以来, 科学家想知道, 如果有的话, 这种活动有何种用途。过去30年间, 一些线索开始浮现出来。例如, 1994年, 利用小鼠开展的试验发现, 睡眠期间发生的振荡活动的独特模式反映了此前学习期间的模式。科学家提出, 这些脑波或能帮助巩固记忆。



图片来源: Pawel Jonica

脑波似乎还影响意识知觉。来自加州大学伯克利分校的 Randolph Helfrich 和同事设计了一种利用名为经颅交流电刺激(tACS)的非侵入性技术增强或者减少伽马振荡的方法。通过调整这些振荡, 它们能影响一个人是否感知到垂直或者水平穿行的移动圆点视频。

这些振荡还为破解“捆绑问题”提供了潜在机制。“捆绑问题”是指大脑如何创建由触及感官的混乱的刺激物“交响曲”在任何时候产生的连贯体验。通过使大脑应对同一事件的神经元放电速率同步, 脑波可能确保同一个物体存在关联的所有相关信息在正确的时间到达正确的区域。加州大学伯克利分校认知神经科学家 Robert Knight 表示, 协调这些信号对于认知至关重要。“你无法仅祈祷它们会自我组织。”

健康振荡

不过, 这些振荡会在某些疾病中遭到破坏。例如, 对于帕金森氏病来说, 随着身体运动受到损伤, 大脑通常开始在运动区域表现出 β -波增加。在健康的大脑中, β -波在身体移动前是被抑制的。但在帕金森氏病中, 神经元似乎陷入了同步的活动模式。这带来了僵化和运动困难。在英国牛津大学研究帕金森氏病的 Peter Brown 介绍说, 目前针对该病症的治疗方法——深度大脑刺激和左旋多巴药物——可能通过减少 β -波发挥作用。

阿尔茨海默氏症患者则表现出伽马振荡的减少。因此, Tsai 和其他人想知道伽马波活动能否被修复, 以及这是否将对疾病产生任何影响。

他们从光遗传学入手。通过此项技术, 大脑细胞被改造, 从而可对一道闪光直接作出响应。2009年, Tsai 团队和当时也在 MIT 工作的 Christopher Moore 合作, 首次证明利用该技术向小鼠大脑特定部分驱动伽马振荡是可能的。

Tsai 和同事随后发现, 修复这些振荡能调动一系列生物学效应。它会启动导致小神经胶质细胞(大脑中的免疫细胞)改变形状的基因表达发生变化。这些细胞基本上进入“清道夫”模式, 从而更好地处理大脑中的有害毒物, 比如 β -淀粉样蛋白。美国国家神经障碍和中风研究所所长 Walter Koroshetz 介绍说, 同神经免疫联系起来的观点很新鲜且引人注目。“虽然类似于大脑中小神经胶质细胞这样的免疫细胞所起的作用非常重要, 但它们并未得到很好的理解。这是目前最热门的研究领域之一。”

迎来转机

无论如何, 人们对于利用神经调制而非药物治疗神经系统疾病, 显然变得越来越兴奋。“大量证据表明, 通过改变神经回路活动, 我们可以使帕金森氏病、慢性疼痛、强迫症和抑郁症得到改善。”美国国家心理健康研究所神经科学

家、精神病学家 Thomas Insel 表示, 这很重要, 因为迄今为止针对神经系统疾病的药物治疗一直缺乏特异性。Koroshetz 补充说, 资助机构正在急切地寻找具有创新性、非侵入性并且可迅速转移到人类身上的疗法。

与此同时, 西北大学神经学家 Phyllis Zee 和同事在健康老年人睡觉期间向他们发送了“粉红噪声”脉冲——听上去有点像瀑布的音频。他们尤其对诱发标志着深度睡眠的 δ 振荡感兴趣。这方面睡眠随着年龄渐长而减少, 并且同巩固记忆的能力下降相关。

目前, Zee 团队发现, 刺激增加了这种慢波的振幅, 并且同虚假治疗相比, 在回想起一天晚上学到的单词方面, 和25%~30%的改善存在关联。其团队正在开展一项临床试验, 旨在观察更长时间的音频刺激是否可能帮助人们改善轻度认知功能障碍。

尽管这些技术相对安全, 但也存在限制。例如, 神经反馈很容易学习, 但产生效应需要时间, 并且效果通常是短暂的。在利用磁或者音频刺激开展的试验中, 很难确切地指出大脑哪个区域受到了影响。“目前, 外部大脑刺激领域的研究还相对薄弱。”Knight 表示, 很多方法是开环的, 意味着它们并未追踪利用脑电图进行神经调制的影响。闭环会更加实际。像 Zee 开展的一些涉及神经反馈的试验已经在这样做。“我认为, 这个领域正迎来转机。”Knight 说, “它正在吸引一些严肃的研究。” (宗华编译)

拯救被劫持的大脑

化学家寻找抗成瘾新药



多巴胺阻断药物不仅可以针对药物成瘾, 还可以针对赌博或暴饮暴食等强迫性行为。 图片来源: KZENON

现有的成瘾药物大多数都试图对抗特定药物的影响。例如, 用于对抗阿片类成瘾的丁丙诺啡, 能与阿片受体结合, 同时通过触发多巴胺奖励系统, 满足一些成瘾者的渴望。但是使用丙诺啡的成瘾者仍然想要“真正的东西”, 他们经常会提高服用的阿片类药物剂量, 从而导致过量服用。

OV329 和其他化合物则从另一个方向介入。OV329 阻断了一种叫做 GABA-AT 的酶, 并将其分解为 GABA——一种抑制神经元触发的“抑制性”神经递质。由此产生的高水平 GABA

抑制了多巴胺的作用, 阻断了大脑奖励系统。

实际上, OV329 并不是第一个采取这种方式的药物。一种名为氨己烯酸的 GABA-AT 阻断药物已经上市, 它通过镇定过度活跃的神经元治疗癫痫。它也被研究作为一种抗成瘾药物的可能性。但由于这种药物对 GABA-AT 靶标束缚能力有限, 患者必须服用大剂量药物, 从而导致视网膜损伤。

2003年, Silverman 和同事发明了一种名为 CPP-115 的化合物, 它阻断 GABA-AT 的效果比氨己烯酸高 186 倍。催化剂制药公司正在测

试一种治疗婴儿痉挛的药物, 该公司已经在人体上进行了初步试验, 人们希望它也能帮助戒除毒瘾。

现在, 从30年前就开始从事癫痫和肌肉疼痛药物研发的 Silverman 取得了巨大成功。在1月30日发表在《美国化学会杂志》的一篇文章中, 该团队对 CPP-115 的结构进行了轻微调整, 创建了 OV329。

OV329 能比它的前身更紧密地结合在 GABA-AT 上, 这使它的效力提高了 10 倍。当研究人员将 OV329 给可卡因或尼古丁成瘾的老鼠使用时, 多巴胺峰值被中和, 药物阻断了上瘾的奖赏反应, 阻止了动物的自我给药。纽约大学医学院神经科学家 Stephen Dewey 表示: “这非常令人兴奋。”他曾领导过氨己烯酸试验, 现在正与 Silverman 合作。

其他化合物则通过阻断多巴胺受体(D3R), 从而更直接地靶向多巴胺奖励途径。影像学研究表明, 可卡因成瘾者大脑区域的 D3R 水平更高。近年来, 几项研究表明, D3R 阻断剂能显著降低动物自我给药的倾向。但不幸的是, 一些 D3R 阻滞剂也有缺陷, 例如化合物在体内的持续时间不够长。

但研究人员正在解决这个问题。例如, 去年, 美国国家药物滥用研究所药物化学家 Amy Hauck Newman 领导团队在《神经药理学》杂志上报道说, CAB2-015 和 BAK4-5.4 这两种 D3R 阻滞剂似乎都非常稳定和有效。当成瘾大鼠使用 D3R 受体阻滞剂时, 服药量明显减少。

Newman 说, 其团队在试验中发现了一种新化合物, 这种化合物对老鼠非常有效, 而非人类灵长类动物研究正在进行中。尽管这些化合物还处于早期阶段, 但阻断 D3R “是一种非常聪明的策略, 也是一种富有成效的方法。” (张章编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美政府拟钻探北极保护区



位于美国阿拉斯加州北海岸的北极国家野生动物保护区 图片来源: HILLEBRAND/USFWS

美国内政部官员迈出了允许在阿拉斯加州北极国家野生动物保护区(ANWR)进行钻探的第一步, 并发布了一份长达4页的环境评估报告, 为这个1900万英亩避难场所共有的石油和天然气租赁奠定了基础。

钻探将被限制在160万英亩的沿海平原上。据信, 该地区拥有大量的石油和天然气资源, 但也是北极熊和驯鹿等物种的栖息地。

“在沿海平原开发资源是满足国家能源需求和实现能源主导地位的一个重要方面。”内政部负责土地和矿产管理的助理部长 Joe Balash 说, “我期待着访问受影响最大的社区, 并听取他们的意见。”

根据一项具有里程碑意义的税收改革法案——该法案为 ANWR 的钻探打开了大门, 美国土地管理局(BLM)必须在2024年12月之前至少获得两份租赁合同。根据一份环境影响报告书(EIS), 这些租赁将发生在具有最高碳氢化合物潜力的保护区。

这一举动立即引起了激烈争论。阿拉斯加石油和天然气协会主席兼首席执行官 Kara Moriarty 说: “这只是一个漫长过程的第一步, ANWR 租赁不会在一夜之间发生。”

租赁反对者则批评这一过程过于迅速。荒野协会主席 Jamie Williams 说: “内政部正在采用一种不负责任的激进的钻探时间表, 这反映了特朗普政府急于将美国的公共土地移交给私营企业发展。但他们走上了不计后果的捷径, 严重践踏了公众的信任。”

总统特朗普在竞选时就表态支持页岩油, 称石油应该是美国能源政策的核心, 应减少对产油的监管, 并计划开放更多的离岸区域进行油气开采。2017年11月中旬, 参议院能源和自然资源委员会已经投票, 批准在阿拉斯加保护区内进行石油钻探, 这为美国开发北极圈地区油气资源进一步提供了支持。 (唐一尘)

自闭症研究先驱 曾与纳粹合作



自闭症研究先驱 Hans Asperger 曾与纳粹政权合作。 图片来源: CARO

奥地利医生 Hans Asperger 曾与纳粹政权进行了广泛合作, 并可能导致数十名儿童死亡。近日, 《分子自闭症》杂志公布了相关事件的可怕细节。Asperger 是自闭症早期研究人员之一, 他曾提出自闭症“光谱”的概念。

此次, 学者对 Asperger 与纳粹的联系, 以及他参与纳粹对某些残疾儿童进行安乐死的行为提出了质疑。

相关文章表明, Asperger 将数十名儿童转诊到维也纳的一家诊所, 在那里, 医生对儿童进行了实验, 或者杀死了他们。数据显示, 将近800名儿童在那里被杀害, 其中许多人是残疾人或病人。诊所工作人员给孩子们服用了巴比妥酸盐, 这通常导致他们死于肺炎。

针对这一消息, 一些专家表示, 应该摒弃“阿斯伯格综合征”这一同名医学术语。

美国宾夕法尼亚大学精神病学教授 David Mandell 指出, 《精神疾病诊断与统计手册》(DSM-5) 已经因为其他原因放弃了阿斯伯格综合征一词。他说: “阿斯伯格综合征被 DSM-5 遗弃了, 也许这些信息将是阻止它回来的最后一根稻草。”

但也有人表示, Asperger 的污点不足以抵消他对自闭症研究的贡献。“我不认为抹去历史是一个答案。”维也纳医科大学医学历史学家、新论文作者 Herwig Czech 说, “我们也必须在某种程度上认识到, 将一个人的名字用于命名一件事物, 并非全然是一种荣誉, 有时这只是一种承认。”

阿斯伯格综合征是神经发展障碍的一种, 可归类为孤独谱系障碍中的一类。在外界一般被认为是智能障碍的自闭症。该综合征在1981年正式进入医学词汇, 当时英国精神病学家 Lorna Wing 发现了 Asperger 在1944年发表的论文, 并推广了他的研究成果。1992年, 国际疾病分类(ICD)纳入了这种综合征, 两年后, DSM 也使用了这个名词。 (张章)