

电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护

董为伟

(重庆医科大学神经病学研究所, 重庆 400016)

[摘要] 电刺激小脑顶核为一种重要的条件性中枢神经源性神经保护途径, 文章介绍了中枢神经源性神经保护及其机制, 神经保护特点及所涉及的解剖部位; 重点讨论电刺激小脑顶核对缺血性脑损伤的神经保护机理, 并展望其临床应用及研究前景。

[关键词] 神经保护; 条件性; 小脑顶核; 电刺激; 脑缺血

哺乳类动物的大脑是全身耗氧及耗能最多的器官, 而其能源及氧储备又最少, 必须依赖连续的血供获得氧与葡萄糖的供应, 方能保证其正常功能。一旦血流中断, 即使是相对短暂及不完全的, 也会严重影响脑的功能, 甚至导致神经元不可逆性损害。但是, 一些动物在特殊情况下, 例如, 潜水性哺乳动物海豚等能长期耐受水下低氧生活; 动物冬眠时, 脑组织可长期处于低血流及低代谢状态。说明在高等动物中枢神经系统内存在复杂的反射性神经保护机制, 在局部脑血流 (rCBF) 降到生理必须阈值以下之前, 通过这一系列反射, 对全身循环加以调整, 从而实现机体的自我神经保护。

近十余年来, 由于电刺激小脑顶核 (FNS) 导致神经保护途径的发现, 国内外学者围绕中枢神经源性神经保护机制进行了一系列研究, 尤其借助于经典的神经生理学方法、神经核团毁损、神经纤维示踪术, 结合现代分子生物学、免疫组织细胞化学等技术, 研究取得了重要的成果。研究证实, 哺乳类动物体内至少存在两种中枢神经源性神经保护机制。

(1) 氧保存反射 又名反射性中枢神经源性血管舒张 (Reflex central neurogenic vasodilation)。缺

氧可直接兴奋延髓头端腹外侧核 (RVLM) 的氧敏感区神经元, 导致快速的反射性脑血管舒张; 骨骼肌、皮肤及胃肠等部位的血管床收缩, 体循环血压升高, 从而使局部脑血流增加。氧保存反射实际上是颅内外循环血液重新分布的结果^[1]。该反射一旦被激活便迅速传遍全脑和心脏, 其作用依赖于局部及全身循环机能的完整, 在存在局灶性或广泛性脑血管病变时, 则病变部位甚至全脑的神经保护反射消失。

(2) 条件性中枢神经源性神经保护 (conditioned central neurogenic neuroprotection, CCNN) 条件性中枢神经源性神经保护是机体本身固有的, 受内外环境刺激后被激活, 使大脑对缺血、缺氧等伤害性刺激的耐受性增高, 并可持续一段时间的一种自身保护机制。它是通过激活一系列神经反射而产生的神经保护反应, 其典型代表即 FNS 后, 脑组织对后续发生的局灶性或全脑性缺血性损伤的耐受程度明显增强, 产生维持一定时间的脑保护作用。

Reis 等观察到, 动物在冬眠或潜水时, 机体处于缺血、缺氧状态, 小脑顶核神经元兴奋性持续升高。电刺激小脑顶核后端, 可出现全身血压升高及

[收稿日期] 2001-07-19; **修回日期** 2001-08-06

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目 (39730170); 国家自然科学基金面上项目 (39370261)

[作者简介] 董为伟 (1935-), 男, 浙江鄞县人, 重庆医科大学神经病学研究所所长, 教授, 博士生导师

脑皮层局部血流量增高氧保存反射表现。在造成大鼠永久性大脑中动脉闭塞 (MCAo) 模型之前, 预先 FNS 1h, 可使其脑梗塞体积缩小约 50%, 肢体功能恢复明显改善, 而刺激 RVLM、小脑齿状核 (DN) 及小脑白质等部位, 虽可诱导氧保存反射, 但都不能使 MCAo 所致的脑梗塞体积缩小。我们的研究发现, 只要在大鼠 MCAo 后 6h 内给予 FNS, 均可使梗塞体积减少, 并减轻脑水肿的发生^[2]。提示 CCNN 具有部位特异性, 小脑顶核及其相关神经通路是 CCNN 的重要途径。

1 条件性中枢神经源性神经保护的特点

1.1 机制的复杂性

虽然 FNS 导致脑血流的改善对缺血缺氧性脑损害具有一定的神经保护作用, 但脑血流的改善仅发生于电刺激期间, 呈一过性; 而 FNS 后 24h, 再行一侧 MCAo, 此时并无全身平均动脉压及 rCBF 的增高, 但脑梗塞体积仍能缩小 58%。另外, 虽然刺激 RVLM 可诱导氧保存反射, 导致平均动脉压及 rCBF 升高, 但对同时及 24h 后 MCAo 所引起的脑梗塞体积却无明显改善效应。说明中枢性神经源性神经保护作用与 rCBF 及平均动脉压的升高关系不大, 存在其它更重要的机制。

1.2 可预置性

预先激活 CCNN 机制, 在随后较长的一段时间内, 脑组织对发生的缺血、缺氧性损伤具有明显耐受性。预先 FNS 1h, 可使随后 10d 内 MCAo 所致的大鼠脑梗塞体积均明显缩小。FNS 后 1~3d, 神经保护作用最强, 梗塞缩小可达到 58%; 刺激后第 7d, 梗塞体积可缩小 26%; 超过 14d 则无明显神经保护作用。因此, 预先 FNS, 可产生预置性脑保护作用。

1.3 对多种性质的损害均具有神经保护作用

FNS 除对脑缺血缺氧具有明显的神经保护作用外, 对兴奋毒性物质引起的损害也具有显著神经保护作用。如 FNS 可使兴奋毒性药物鹅膏氨酸 (IBO) 所致的基底节坏死体积减小 80%, 而刺激邻近的小脑 DN 则不能获得同样的效果^[1]。FNS 介导的兴奋毒性抑制作用可能与降低谷氨酸的受体结合能力有关, 但具体影响环节及作用方式有待进一步研究。

1.4 保护范围的广泛性

FNS 不仅对局灶性脑缺血有神经保护作用, 而且也可使大鼠全脑缺血所致的大脑皮层、海马 CA₁ 及 CA₄ 区迟发性神经元死亡减少达 40%~60% (见表 1)。对基底节兴奋毒性损害也具有明显神经保护作用^[1]。

表 1 各组不同部位神经元丧失百分比/% (x±SD)

Table 1 Percentage of neuronal loss in various area of each group (x±SD)

组别	n	皮层	CA ₁	CA ₄
对照组	7	29.8±6.5	91.2±2.3	24.4±5.3
预刺激组	8	14.3±4.2*	54.9±10.4*	12.6±4.8*

与对照组相比, *p<0.05

2 CCNN 的解剖生理基础

迄今在人小脑外伤患者及大鼠、小鼠、兔、猴等动物均已证实存在中枢神经源性神经保护机制。FNS 可产生 CCNN, 而电刺激近顶核的结构如小脑齿状核、小脑白质则不能引起类似反应。此外, 对 RVLM 进行刺激虽可引起全身平均动脉压升高、脑血管扩张及局部脑血流升高, 但不能产生 CCNN。

小脑顶核位于第四脑室顶部。由肾上腺素能的固有神经元及过路神经纤维所构成, CCNN 为固有神经元所介导, 而过路神经纤维与 FNS 所引起的血压升高、血管反射性扩张及脑血流增加有关 (顶核加压反应)。如果预先用 IBO 注入双侧小脑顶核, 使其固有神经元发生兴奋毒性损害反应而坏死, 则 FNS 所产生的对兴奋毒性及缺血性损害的神经保护作用消失^[1]。

3 CCNN 的可能机理

3.1 抑制病灶周围电活动

局灶性脑缺血除导致缺血中心区脑组织坏死外, 尚可造成缺血半暗带区神经元膜电位不稳定, 出现反复发作的不规则去极化, 形成梗塞周围去极化波 (peri-infarction depolarizing waves, PIDs), 使半暗带区神经元能量进一步耗竭, 缺血性损伤进一步加重。研究表明, PIDs 出现的数量及频率与梗塞体积呈正比。PIDs 不只在皮层, 也出现在半暗带所包含的基底节及海马等部位, 而在皮层, PIDs 的传播方式与皮层扩布性抑制 (cortical

spreading depression, CSD) 相似, 由 NMDA 受体所介导, 可被 NMDA 受体拮抗剂 MK - 801 抑制^[3]。FNS 可使脑梗塞诱发的 PIDs 延迟出现, 且其数量及频率减少一半以上, 说明 FNS 对 PIDs 的产生有明显抑制作用^[4]。

PIDs 的出现与神经元膜上 K_{ATP}^+ 通道活性有关^[3]。预先 FNS 1h, 可使大脑皮层神经元膜上 K_{ATP}^+ 通道开放时间延长, 细胞外钾离子流入细胞内增加, 神经元胞膜静息电位升高 (膜超极化), 兴奋性下降, 使 PIDs 或 CSD 的产生及传导均受抑制, 从而减少脑组织能量的消耗。如果预先使用优降糖阻断 K_{ATP}^+ 通道, 可部分取消 FNS 对 MCAo 的神经保护作用。另外, FNS 还可通过增加皮层细胞膜电位的阈值, 减少痫样放电。

3.2 抑制缺血区脑组织白细胞浸润

我们采用大鼠线栓 MCAo 再灌注模型研究表明, 无论在 MCAo 之前或 MCAo 后用 FNS, 均可使脑缺血体积得到不同程度的缩小。在 MCAo 后立即进行电刺激, 可使梗塞体积缩小 52%, 而 4.5h 后电刺激可使梗塞体积缩小 16%, 同时还观察到, 病灶区白细胞浸润减轻, 水肿减轻。在大鼠脑出血 (胶原酶法) 模型应用 FNS, 亦发现血肿周围脑缺血减轻, 水肿减轻, 白细胞浸润减少^[2]。

3.3 抑制神经元兴奋毒性损害

缺血及缺氧可使大量的谷氨酸等兴奋性神经递质释放到细胞外, 激活神经元膜上的 NMDA 受体, 使 Ca^{2+} 过度内流, 细胞出现 Ca^{2+} 超载, 造成神经元死亡。全脑缺血后, 海马 CA₁ 区神经元迟发性死亡及脑局灶性缺血半暗带内神经元死亡均与此有关。谷氨酸 NMDA 受体选择性拮抗剂 MK801, 可阻断 NMDA 受体通道, 减轻兴奋毒性损害, 从而有效抑制海马 CA₁ 区迟发性神经元坏死及半暗带区神经元的丧失^[5]。我们的研究表明, FNS 可使大鼠 MCAo 再灌注缺血半暗带细胞外谷氨酸含量明显下降 (图 1), 提示 FNS 也可通过抑制谷氨酸的释放, 介导其神经保护作用。

3.4 下调 nNOS 的表达

脑缺血早期, 谷氨酸释放增加, 激活 NMDA 受体, 使 nNOS 表达增加, NO 合成增多。NO 是介导神经元损伤的重要介质。观察显示, FNS 能显著抑制 Glu 的释放及 nNOS mRNA 的表达, 减轻神经元的病理损伤 (图 2~3)。

3.5 抑制钙蛋白酶的活性

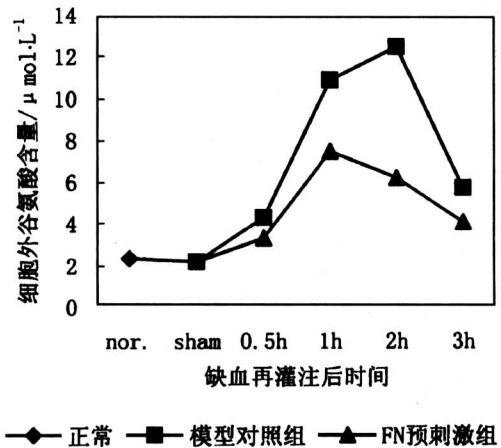


图 1 FNS 对局灶性缺血再灌注缺血半暗带区细胞外谷氨酸含量的影响

Fig.1 Effect of RNS on extracellular content of glutamate in ischemic penumbra after reperfusion of focal ischemia

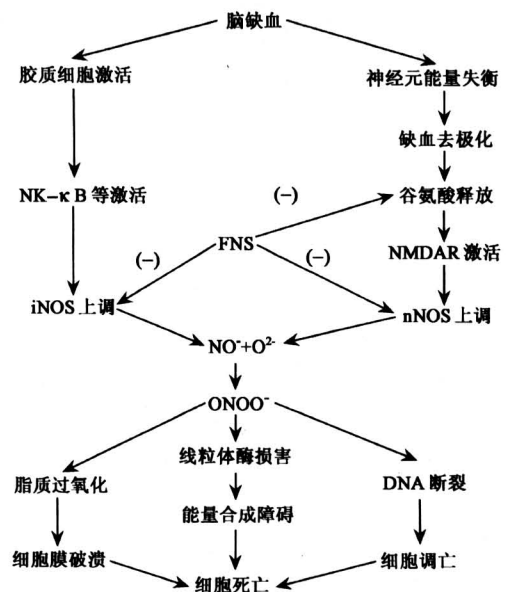


图 2 FNS 对脑缺血所致谷氨酸及 nNOS 神经损伤作用的影响

Fig.2 Effect of FNS on neuronal injury of glutamate and nNOS in cerebral ischemia

钙蛋白酶是介导急、慢性神经元变性的共同通路, 它的过度激活主要引起神经元坏死。脑缺血可使钙离子大量内流入神经元, 钙蛋白酶被过度激活, 导致其底物如细胞骨架蛋白的严重降解, 神经元出现破溃、坏死。我们的研究显示, FNS 可明

显抑制大鼠 MCAo 诱导的钙蛋白酶的激活，其底物脑血影蛋白的降解显著降低（图 4），神经元死亡数量减少和延迟。

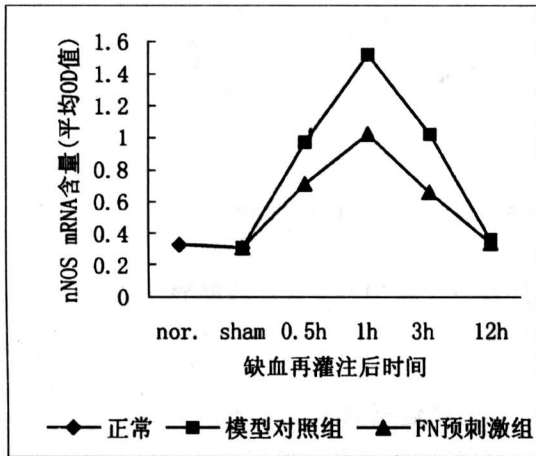


图 3 FNS 对局灶性脑缺血再灌注半暗带 nNOS mRNA 表达的影响

Fig.3 Effect of FNS on expression of nNOS mRNA in penumbra of reperfusion of focal ischemia

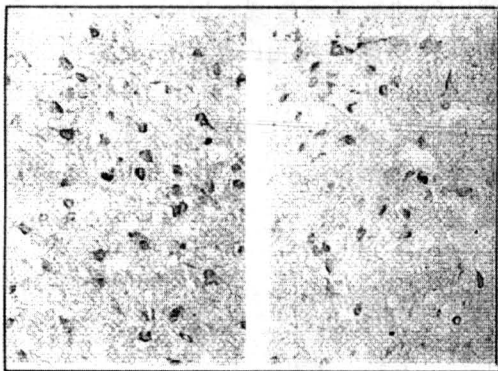


图 4 大鼠 MCAo 后 3h 对照组 (左) 和 FNS 组 (右) 脑血影蛋白降解产物免疫组化表现

Fig.4 Effect of FNS on immunoreactivity of brain spectrin degradation product in rats after 3 hours of MCAo

3.6 抑制神经元凋亡

脑缺血半暗带区神经元的死亡主要为凋亡。凋亡过程由细胞死亡基因启动及诱导，多种细胞外信息传递可参与其调节过程。细胞内参与凋亡过程的因子非常复杂，但无论何种途径引发细胞凋亡，最终都须激活 Caspase - 3，因而 Caspase - 3 成为凋亡的最后通路，被称为凋亡启动及执行因子，它可降

解核内多种底物蛋白（如对 DNA 有修复功能的 Park 蛋白、细胞周期调节因子、DNA 结合蛋白及 bcl - 2 蛋白家族等），使这些蛋白失活，导致 DNA 裂解，最终细胞发生死亡。激活的 Caspase - 3 具有自身激活功能，从而产生瀑布式放大效应。当核内出现激活的 Caspase - 3 时，标志着细胞将不可避免地走向凋亡。如果阻断 Caspase - 3 活性，则可阻遏细胞凋亡的发生。我们的研究显示，FNS 可使脑缺血半暗带内凋亡神经元数量降低 50% 以上，使细胞凋亡发生的高峰时间推迟约 1 倍。进一步采用 RT - PCR 荧光定量研究观察到，FNS 可抑制大鼠缺血半暗带区脑组织 Caspase - 3 mRNA 的表达（降低约 63%），使凋亡抑制因子（rlAP）mRNA 表达增加约 133%，提示 FNS 可通过阻断凋亡的启动和执行过程，抑制脑缺血半暗带区神经元的凋亡，而起神经保护作用。

我们的另一研究显示^[6]，大鼠 FNS 后 1，4，7d MCAo 再灌注，均可显著抑制缺血脑组织神经元型蛋白激酶 C - δ（nPKCδ）的表达。由于缺血再灌注脑损伤区 nPKCδ 蛋白的表达与神经元凋亡分布一致，体外研究也提示 nPKCδ 的激活可诱导小鼠颗粒细胞细胞周期蛋白 D1 在细胞核内的表达和聚集，导致细胞周期的终止和细胞的凋亡。说明 FNS 对 nPKCδ 表达的抑制也可能参与抑制细胞凋亡的机制。

3.7 抑制脑血管炎症反应

另一个与缺血性神经坏死有关的机理是缺血诱导的脑内微血管免疫炎症反应。全脑和局灶性脑缺血均可激发炎症反应，导致继发性炎性脑损害。炎症反应主要为微血管内皮细胞分泌的内皮细胞粘附分子（ECAM - 1）及诱导型一氧化氮合酶（iNOS）所介导。而 ECAM - 1 及 iNOS 的表达与核因子 κB（NF - κB）的活性增高密切相关，热休克蛋白 - 70（HSP70）可抑制 iNOS 的表达及 NF - κB 的活性，并可抑制巨噬细胞和小胶质细胞的激活。有研究显示，FNS 可抑制基底节微量注射白介素 β（IL - β）所致的炎性白细胞聚集，缩短白细胞迁移的距离^[7]。我们的研究发现，FNS 后 1，4，7d，缺血再灌注区脑组织 NF - κB 的表达皆明显下降，而 HSP70 则上调（图 5~7）。对离体血管的研究发现，FNS 后 8~12h，脑微血管 ECAM - 1 及 iNOS mRNA 的表达均降低约 50%^[1]。

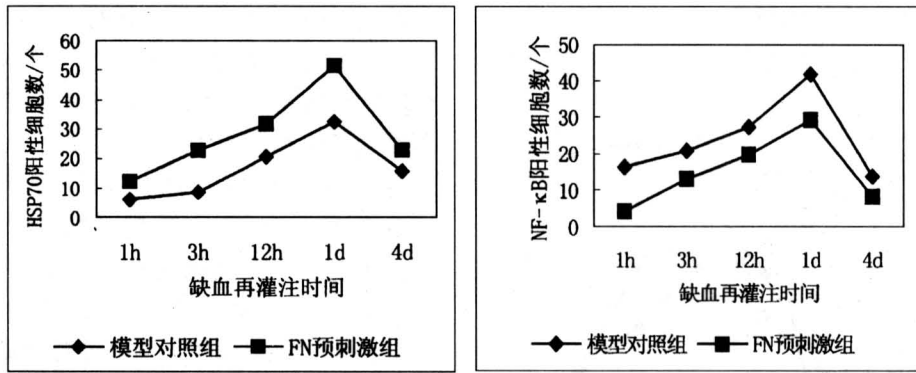


图5 FNS对脑缺血再灌注后缺血区脑组织HSP70及NF-κB表达的影响

Fig.5 Effect of FNS on expression of hsp70 and NF-κB during reperfusion of focal ischemia

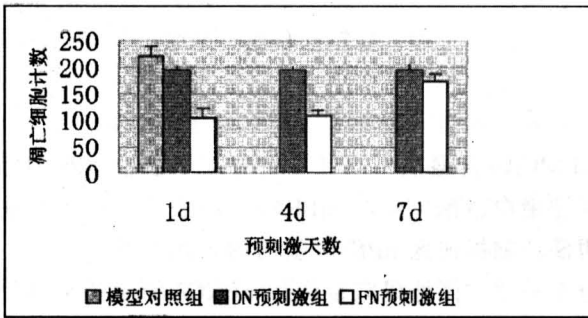


图6 FNS对脑缺血再灌注后神经元凋亡的影响

Fig.6 Effect of FNS on neuronal apoptosis in reperfusion of cerebral ischemia

3.8 促进神经组织的结构重建

局灶性脑缺血其缺血中心区脑组织产生不可逆性坏死，从而遗留永久性的功能缺损。由于神经元不能再生，它仅具有可塑性，脑组织的代偿通过两个方面：1) 功能代偿：即功能相关或邻近区域的脑组织通过功能调整，代偿部分缺损区神经功能。2) 结构修复：主要为残存的神经元突起发芽、生长，轴突延长，到达失支配部位，从而达到功能重建。我们的动物实验发现，FNS可使大鼠脑梗塞恢复期病灶周围神经元内生长相关蛋白（growth associated protein, GAP-43）mRNA表达明显提高，提示该部位神经纤维的再生活跃。这种中、后期的神经纤维再生对患者肢体运动功能的恢复有促进作用。

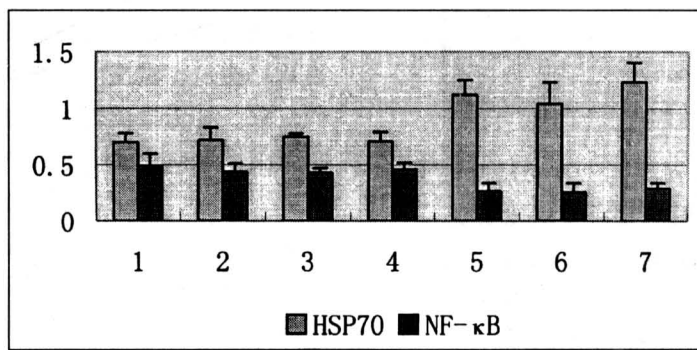


图7 HSP70, NF-κB表达与神经保护关系

Fig.7 The relationship between expression of HSP70 and NF-κB and neuroprotection

急性脑卒中后所表现的运动障碍一方面与顶叶皮层及皮层下锥体束纤维损伤有关；另一方面，也与卒中后广泛存在的皮层下传导阻滞有关，而5-

羟色胺（5-HT）、肾上腺素等部分兴奋性递质等可解除这种抑制，从而改善运动传导，促进肢体功能恢复。我们的动物实验已证实，FNS可明显增

加脑梗塞动物的大脑皮层、海马及下丘脑等部位含 5-HT 的神经元的数量, 使神经元 5-HT 的合成增多, 从而明显改善实验大鼠的神经功能。我们还对 69 例急性脑卒中患者进行了临床观察, 发现 FNS 可明显提高患者近期的肢体运动功能, 且中枢内运动传导速度明显提高, 临床预后亦明显优于对照组。

3.9 改善认知功能

慢性脑缺血模型大鼠智力出现明显障碍, 表现为学习、记忆受损, 类似人类血管性痴呆的表现。我们应用间歇性多次 FNS, 发现可减轻及延缓大鼠慢性脑缺血所致智力障碍, 其学习及记忆能力明显优于对照组, 病理学检查发现皮层、海马神经元数量明显多于对照组。我们的实验研究还发现, FNS 可使皮层、海马区 5-HT 阳性神经元明显增加。5-HT 是兴奋性神经递质, 对增强记忆、提高学习能力及运动功能有重要作用。临床上, 我们应用脑循环功能治疗仪刺激小脑, 治疗不同原因智能减退病人, 观察到可改善病人的智能评分及 40Hz 脑电图及脑电混沌 (Chaos) 分维值 (表 2~3)。

表 2 FNS 治疗痴呆与轻度认知障碍患者的疗效 (X±SD)

Table 2 Effect of FNS on mild cognitive handicap (X±SD)

	疗效总评	疗效指数	n
痴呆组	3.07±0.88	1.93±0.88	15
轻度认知障碍组	2.07±0.88*	2.93±0.88*	15
综合	2.57±1.01	2.43±1.01	30

与痴呆组相比, *p<0.01

表 3 FNS 对颞区 40Hz ERP 和 Chaos 的影响 (X±SD, n=15)

Table 3 Effect of FNS on 40Hz ERP and chaos in temporal region (X±SD, n=15)

	TA 增加率	D2 增加率
治疗前	35.4±16.2	19.1±11.7
治疗后	48.5±19.5**	25.8±13.2*

与治疗前相比, * p<0.05, ** p<0, 01

表 4 FNS 对脑卒中患者 HRV 的影响 (X±SD, n=40)

Table 4 Effect of FNS on HRV in patients with stroke (X±SD, n=40)

	刺激前	刺激后
LF	1313.08±665.07	2606.05±1428.59*
HF	2368.65±1550.66	3953.57±1331.32*
FD	1.25±0.23	1.51±0.27*

与刺激前相比, *p<0.05

4 临床应用及前景

尽管 FNS 的神经保护作用在 20 世纪 80 年代已被发现, 但直到近 10 年, 对其保护作用机制的认识才得到逐渐深化, 并开始得到临床重视。我们利用其原理研制的脑循环功能治疗仪 (又称小脑电刺激仪, CVFT), 采用生物仿生电流, 模拟实验性小脑顶核电刺激, 无创、安全, 在临床上应用于治疗脑卒中^[6-9]、脑外伤^[10]、视网膜中央动脉阻塞^[11]等均取得预期疗效, 并观察到可改进老年患者的认知功能, 防治偏头痛等。我们以往的研究表明, 脑卒中患者急性期心脏副交感神经活性下降, 而交感神经活动增强, 这种变化可能与脑源性猝死有关^[12]。最近, 我们对 40 例脑卒中患者应用 CVFT 治疗, 观察到患者心率变异指数 (HRV) 的异常有明显改善, 心脏副交感神经活动显著增强, HRV 混沌分维指数 (FD) 有明显提高 (表 4), 提示脑卒中患者的心脏自主神经功能紊乱得到改善, 因而可能对防止脑源性猝死的发生具有重要意义。根据上述临床观察初步结果, 说明 FNS 诱导的 CCNN 的原理, 值得在临床上推广应用。

鉴于 CCNN 的预置性脑保护作用, 有理由设想 CCNN 的机制可用于脑卒中高危人群, 进行一级及二级预防, 以降低脑卒中的发生率, 减轻发病的严重程度, 延长治疗时间窗, 并可改善患者预后。对人口老化导致的增龄性认知功能减退及血管性或老年性痴呆的预防和治疗, 也可能具有潜在应用前景。这些均值得在高危人群中进行预防性研究和实践。

参考文献

- [1] Reis D J, Golanov E V, Galea E, et al. Central neurogenic neuroprotection: central nervous systems that pro-

- tect the brain from hypoxia and ischemia[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1997,19(835):168~186
- [2] 夏一鲁,罗勇,董为伟,等. 电刺激小脑顶核对脑卒中大鼠的治疗作用与机制[J]. *中风与神经疾病杂志*, 1999,16(1): 3~5
- [3] Golanov E V, Christensen J D, Reis D J. Role of potassium channels in the central neurogenic neuroprotection elicited by cerebellar stimulation in rat[J]. *Brain Res*, 1999,842(2):496~500
- [4] Golanov E V, Reis D J. Neuroprotective electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus attenuates expression of periinfarction depolarizing waves(PIDS) and inhibits cortical spreading depression[J]. *Brain Res*, 1999, 818(2):304~15
- [5] Glickstein S B, Golanov E V and Reis D J. Intrinsic neurons of fastigial nucleus mediate neurogenic neuroprotection against excitotoxic and ischemic neuronal injury in rat[J]. *J Neurosci*, 1999,19(10):412~54
- [6] 余刚,董为伟,彭国光,等. 预刺激小脑顶核对脑缺血神经元凋亡的防治作用[J]. *现代康复*, 2001,5(1): 60~61
- [7] Galea E, Glickstein S B, Feinstein D L, et al. Stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits interleukin-1beta-induced cerebrovascular inflammation [J]. *Am J Physiol*, 1998,275(6 Pt 2):H2053~63
- [8] 杨军,张拥波,董为伟,等. 电刺激小脑治疗脑血管疾病的疗效初步观察[J]. *临床神经病学杂志*, 1997, 10(6): 370~372
- [9] 冯爱玉,宋承伟,杨红,等. 急性脑梗死电刺激小脑对肢体运动功能恢复的疗效[J]. *第二军医大学学报*, 1999,20(10): 817~818
- [10] 吴方霞,张强,宋素君,等. 小脑顶核电刺激对脑外伤患者脑血流速度和颅内压的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2000,17(3): 147~148
- [11] 王红,张虹,王菲,等. 电刺激小脑顶核治疗视网膜中央动脉阻塞疗效的观察[J]. *卒中与神经疾病*, 2000, 7(3): 170~172
- [12] 李长清,董为伟. 大脑半球卒中患者的心脏自主神经活性与心电图改变[J]. *中国神经精神病学杂志*, 1996,22(3):164~166

Fastigial Nucleus Electrical Stimulation and Central Neurogenic Neuroprotection

Dong Weiwei

(*Institute of neurology of Chongqing medical university, Chongqing 400016, China*)

[Abstract] Brain can protect itself from ischemia and/or hypoxia by two distinct mechanisms which probably involve two separate systems of neurons in the CNS. The first one mediates a reflex neurogenic neuroprotection, which is associated with oxygen-sensitive sympathoexcitatory reticulospinal neurons of rostral ventrolateral medulla oblongata. It can be excited within seconds by reduction in blood flow or oxygen and initiate an oxygen conserving reflex. The second is conditioned central neurogenic neuroprotection, which is represented in intrinsic neurons in cerebellar fastigial nucleus. It can be initiated by electrical excitation of intrinsic neurons of fastigial nucleus and afford a persisting for almost two weeks neuroprotection. This mode of neuroprotection is not restricted to focal ischemia, it also protects the brain against global ischemia and excitotoxic cell injury. The neuroprotective mechanism of the system is associated with reduced excitability of cortical neurons, inhibition of the onset of necrosis and apoptosis of ischemic neurons, reduced expression of many detrimental factors including Caspase-3 and NF-kappaB, and reduced immunoreactivity of cerebral microvessels. Fastigial nucleus stimulation can also promote the recovery of neurological deficits and can somewhat improve the cognitive function. Some preliminary observations of clinical application of fastigial nucleus electrical stimulation on protecting neurons from ischemic injury and treating patients with stroke are presented. Recommendations of further research on fastigial nucleus stimulation before its broad clinical practice are provided.

[Key words] neuroprotection; conditioned; fastigial nucleus; stimulation; cerebral ischemia