

疼痛与认知功能相关研究进展

陈安然¹, 于翠翠²

¹滨州医学院, 山东 烟台

²烟台毓璜顶医院麻醉科, 山东 烟台

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

摘要

疼痛与认知系统之间密切相关, 认知障碍也被认为是疼痛的共病之一。疼痛患者常表现出注意力降低、学习和记忆能力受损、执行功能下降、更多的决策失误等认知功能下降。本文就疼痛、疼痛相关脑组织变化及疼痛的治疗对认知功能的影响予以综述, 为疼痛及认知障碍的预防及治疗提供依据。

关键词

疼痛, 认知功能, 海马体, 学习与记忆

Related Research Progress on Pain and Cognitive Function

Anran Chen¹, Cuicui Yu²

¹Binzhou Medical University, Yantai Shandong

²Department of Anesthesiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: Jan. 21st, 2022; accepted: Feb. 11th, 2022; published: Feb. 24th, 2022

Abstract

Pain is closely related to the cognitive system, and cognitive impairment is also considered as one of the comorbidities of pain. Patients with pain often show reduced attention, impaired learning and memory, reduced executive function, more decision-making errors and other cognitive declines. This article reviews pain, pain-related changes in brain tissue and the effects of pain treatment on cognitive function, providing evidence for the prevention and treatment of pain and cognitive impairment.

Keywords

Pain, Cognitive Function, Hippocampus, Learning and Memory

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着预期寿命的增加和生育率的下降,人口老龄化趋势逐步在全球流行,疼痛等年龄相关疾病的患病率明显增加[1],世界各国因此承担了高昂的健康成本[2]。有报道称,世界上高达45%的人口正被急性或慢性疼痛影响他们的日常生活,慢性疼痛患者使用医疗保健服务的频率几乎是其他人群的5倍[3]。认知与疼痛密切相关,疼痛通常被描述为一种不愉快的感官或情感体验,为了有意识地感知疼痛,认知处理变得势在必行[4]。另外,疼痛的评估也强烈依赖于认知[4]。大量证据表明,疼痛和认知神经系统之间密切相关且存在双向调节[4]。而认知功能障碍常被认为是疼痛体验的一种共病[5],且与老年人多次住院和死亡率增加相关[6]。因此深入了解疼痛与认知功能的相关性,并积极预防及治疗两大疾病状态,或许会使病理性疼痛及认知障碍类疾病,甚至是神经退行性疾病的发生率下降,从而改善人们生活质量,缓解社会负担。现就疼痛、疼痛相关脑组织变化及疼痛的治疗对认知功能的影响予以综述,以便为疼痛与认知障碍的临床预防及治疗提供理论依据。

2. 疼痛对认知功能的影响

2020年疼痛被国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)重新定义为“与实际或潜在组织损伤相关的一种不愉快的感官和情感体验”[7]。疼痛的形成依赖于脑组织内广泛分布的皮层及皮层下网络,称为“疼痛矩阵”,这个网络同样影响着注意力、记忆和执行功能等认知功能[8]。大多数情况下,疼痛作为一种对生存至关重要的早期预警和保护性信号,提醒身体正被或即将被危险因素所伤害,并促使人们采取行动以避免立即或持久的损伤[9]。当疼痛持续不缓解长达3个月以上或超过预期愈合期时,称为慢性疼痛[10]。慢性病理性疼痛逐渐成为一种主宰人类的日常生活的疾病状态,导致神经认知功能障碍,以及疼痛记忆的紊乱[11]。认知被定义为大脑获取、处理、存储和检索信息的能力。疼痛影响认知功能可表现在以下方面:注意力降低、学习和记忆能力受损、执行功能下降、更多的决策失误[5]。

2.1. 疼痛对注意力的影响

注意的本质是聚焦、集中意识,体现了个体处理信息的能力。Posner和他的同事基于行为和大脑成像的研究,提出注意力是一个复杂的认知过程,存在三种独立的大脑网络分别执行不同的注意力功能:预警、定向和执行控制[12]。而Mesulam则提出了注意力矩阵的概念,指出注意力依赖于一个由相互连接的多个脑区的神经元组成的弥散大脑网络,即注意力矩阵[4]。虽然意见不一,但不可否认的是,疼痛通路与注意力网络之间存在重叠[4][8],疼痛也影响着注意力相关表现。一项前瞻性队列研究表明,在接受关节镜手术的非老年人群中,术前慢性疼痛确实分散了术前注意力,降低了术后随访期间注意力和记忆能力的恢复[13]。在慢性内脏疼痛患者中,注意力和工作记忆部分受损[14]。实验表明,急性疼痛会导

致注意力分散, 进而对执行任务的能力产生负面影响[15]。疼痛所致药物滥用, 尤其是阿片类药物, 同样加剧注意力缺陷。曾有研究表明, 慢性腰背痛患者注意力受损和扣带回-额叶-顶叶组成的认知-注意网络的异常激活有关[16]。目前的证据表明, 急性和慢性疼痛, 均对注意力存在负面影响。

2.2. 疼痛对学习记忆的影响

学习与记忆是大多数生物赖以生存的调整行为以适应环境时空的变化的能力[17]。短阵剧烈的急性疼痛常通过强烈且终生的联想记忆, 促进对有害刺激的躲避及未来的避免[11]。长期以来, 海马体被认为是与学习和记忆有关的大脑核心区域, 且与长期外显记忆形成[4]和应对情绪压力有关。实验证实, 海马 CREB-pCREB→miR-466f-3p-MEF2A 轴的激活可正向调节近交系小鼠的空间学习和记忆能力及突触可塑性[18]。人类和动物研究表明, 在长期慢性疼痛的影响下, 海马的体积、结构及生化可塑性明显降低[4]。最近研究人员发现, 在小鼠疼痛模型中观察到海马神经发生减少和海马功能异常[19], 慢性疼痛可通过引发神经炎症反应, 致使血液中单核细胞和血浆 C-X-C 基序趋化因子 12 (C-X-C motif chemokine12, CXCL12) 水平升高, 从而使记忆力下降[20]。另有报道称, 神经病理性疼痛可能通过上调海马体中 CD95/CD95L 通路[21]或神经元活动调节的穿透素 2 (Neuronal activity-regulated Pentraxin 2, NPTX2) 的下调[22]导致学习和记忆障碍以及认知障碍。Mola Mohammadi 等人的研究从分子机制首次表明: Wistar 大鼠体内持续性的炎性疼痛可引起小胶质细胞依赖性脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和 BDNF 前体(pro-BDNF)的比率的增加, 从而使海马 CA1 区和齿状回中的神经元细胞凋亡, 进而损伤学习和空间记忆功能[23]。最近, Zhang L Q 及其团体在坐骨神经病理性疼痛小鼠模型中观察到, 胰高血糖素样肽-1 受体(Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)下调导致海马依赖性记忆受损, 而给予醋酸艾塞那肽(Ex-4, GLP-1R 激动剂)后可通过调节 AMPK/NF- κ B 通路, 改善神经炎症, 逆转海马突触内蛋白水平的下降, 从而改善记忆认知障碍[24]。与记忆相关的另一个关键脑区是杏仁核, 基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala, BLA)在糖皮质激素的作用下被激活, 对记忆的巩固产生影响[4]。近期有研究表明, 在硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)诱导的大鼠偏头痛模型中, 成年雄性 Wistar 大鼠 BLA 中增食欲素受体(orexin one receptors, Orx1R)的失活可能会增加偏头痛样症状, 并恶化空间和被动回避学习和记忆的能力[25]。长期疼痛使学习与记忆受损的相关机制一直是近年研究的热点, 具体机制的深入了解有助于相关治疗方案的优化。

2.3. 疼痛对执行功能和决策能力的影响

执行功能被定义为有效执行一项行动或行为所需的一组能力[26]。它是一种由额叶调节的高层次的认知过程, 有助于完成例如计划、思维控制、自我调节、目标导向行动及行动分析等在内的多项复杂神经活动, 指导日常行为并且允许人们实现独立和自我提升的生活。由于前额叶皮层同时负责执行功能和编码疼痛, 当这两个过程同时激活时, 可能会导致神经元资源的不均衡分布[27]。一项研究表明, 24 名志愿者在进行休闲活动时因肌肉骨骼损伤后出现急性疼痛, 损伤 72 小时内立即接受初步神经心理测试以及受伤后两周进行随访, 结果显示损伤所致急性疼痛使认知功能受损[27]。年龄相关认知能力下降、执行功能受损和处理速度下降与大脑灰质体积的减少相关, 而慢性疼痛综合征会使这些与年龄相关的灰质变化加速[4] [28]。同时, 大量证据表明, 慢性疼痛患者存在额叶(包括背外侧前额叶皮质及眶额皮质等)体积的减少, 这种额叶脑区的缺失与认知执行功能变化高度相关[4] [28]。决策能力在生活的许多领域都是必需的, 并且受到各种认知和情感因素的影响。既往曾有报道称, 慢性下腰痛患者的情绪决策受到一定程度的影响, 炎症性疼痛动物模型也显示, 在啮齿类动物的赌博任务中, 情绪决策能力受损[4]。近期通过一项由 1322 名志愿者参与的网上购物决策实验研究, 我们了解到处于疼痛状态的人比没有处于疼痛状态

的人在决策方面犯更多错误[29]。该研究的补充实验也表明,有疼痛史的参与者在现实生活中的决策中报告了更多的负面结果[29]。

2.4. 疼痛对信息处理速度的影响

全身广泛的疼痛与信息处理速度、注意力和记忆等方面的认知障碍相关[14]。纤维肌痛是一种病因不明的全身性慢性疼痛综合征,一般人群中的患病率约为1%~4% [30]。经近红外光谱测定实验证实,纤维肌痛患者运动皮层(motor cortex, MC)区域的信息处理速度降低,这与既往文献报道相同[31]。偏头痛会减慢大脑反应时间[14],疼痛性糖尿病神经病变患者精神运动效率会部分丧失,这会在一定程度上对影响信息处理速度。

3. 疼痛相关脑组织变化对认知功能的影响

近几年,神经影像学被广泛应用于疼痛与认知相关脑区的研究,大量实验数据显示疼痛和认知任务激活的大脑区域存在重叠。疼痛引起的大脑功能和结构变化会减少可用的认知资源,降低特定回路中认知功能的可用性[11]。前额叶皮质作为同时参与疼痛加工与认知处理的脑区,逐渐成为神经影像学的研究热点。有文献报道,急性和慢性疼痛期间,前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)内发生神经递质、基因表达、胶质细胞和神经炎症的变化,导致其结构、活性和连接性发生改变[28]。临床前研究表明,慢性疼痛引起的前额叶皮质亚区的功能和形态重组会导致认知功能障碍[32]。慢性疼痛也会引起大脑皮层灰质的变化,首先被观察到的是慢性背痛患者的前额叶和丘脑灰质减少[33]。皮层灰质体积与认知障碍患者的认知能力下降有关,研究证实与健康对照组或其他健康带状疱疹患者相比,带状疱疹后神经痛患者的额叶灰质体积减少[34],或许与较差的认知表现相关。

4. 疼痛的药物对认知功能的影响

疼痛的治疗目前仍是医务人员及患者所面临的不小的挑战。药物对大脑的影响,尤其是长期使用后,往往难以解释,或许会混淆疼痛对认知的具体影响的结论。有文献报道,慢性疼痛患者的认知缺陷或许由药物作用引起,例如镇痛药或用于治疗疼痛共病(抑郁症、焦虑症等)的药物[11]。但疼痛的药物疗法对认知功能的影响仍存在争议。

4.1. 阿片类药物

许多与认知处理相关的大脑区域都有阿片受体[14],因此关于长期使用阿片类药物治疗与神经功能之间产生相互作用的推测是相当合理的。尽管无意见统一的证据支撑,但患者与临床医生均倾向于相信阿片类药物的使用会损害认知功能这一说法。每种阿片类药物的化学结构、药代动力学和药效学存在差异,会导致不同的临床效应,包括对认知功能的影响。最近的一项 Meta 分析表明,吗啡会降低注意力、语言处理能力及精神运动速度;羟考酮可降低注意力、语言学习、工作记忆和协调能力;芬太尼降低协调能力和视觉运动速度;氢吗啡酮则会限制注意力[14]。可以看出,注意力减少是阿片类药物的共同特征。

4.2. 非甾体类消炎药

神经细胞长期处于炎症状态下会损害认知功能,其机制可能与前列腺素的直接损伤和前列腺素对淀粉样蛋白- β 的抑制有关。非甾体抗炎药可以通过抑制前列腺素的产生发挥抗炎反应。但有研究显示,过度使用非甾体类抗炎药物对慢性偏头痛患者的认知能力并无明显影响[35]。然而,近期一项研究对 GAAIN 数据库的四个数据集分析得出结论:非甾体抗炎药的使用与认知功能的改善在统计上有显著的联系。同时该研究称非甾体抗炎药可能对早期阿尔茨海默病有益[36],转录组数据显示,布洛芬治疗导致海马体中

中参与花生四烯酸代谢的4个基因(包括PPAR γ 、Cyp4a12b、Cyp2c66和Cyp2c37)上调,降低阿尔茨海默病发展的风险[36]。

5. 小结

临床及临床前研究表明疼痛和认知领域之间存在明确的联系。每一种疼痛相关的认知缺陷、二者之间潜在的神经机制、疼痛的相关治疗对认知的影响及机制仍有待阐明。未来的研究应该结合心理生理学、药理学和神经成像技术去评估慢性疼痛患者的认知效应。了解疼痛对认知任务的影响及确切机制是非常必要的,可以指导个体化的疼痛管理及治疗的要求。多模式的疼痛管理可以改善长期生活质量,促进患者康复,充分改善患者预后。

参考文献

- [1] Molton, I.R. and Terrill, A.L. (2014) Overview of Persistent Pain in Older Adults. *American Psychologist*, **69**, 197-207. <https://doi.org/10.1037/a0035794>
- [2] Power, R., Prado-Cabrero, A., Mulcahy, R., et al. (2019) The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Food Science and Technology*, **10**, 619-639. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-030125>
- [3] Orhurhu, V., Roberts, J. and Cohen, S.P. (2019) Ketamine in Acute and Chronic Pain Management. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [4] Khera, T. and Rangasamy, V. (2021) Cognition and Pain: A Review. *Frontiers in Psychology*, **12**, Article ID: 673962. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.673962>
- [5] Zheng, K. and Wang, X. (2019) Publications on the Association between Cognitive Function and Pain from 2000 to 2018: A Bibliometric Analysis Using CiteSpace. *Medical Science Monitor*, **25**, 8940-8951.
- [6] Toledo, C., Andrade, D.C., Diaz, H.S., et al. (2019) Neurocognitive Disorders in Heart Failure: Novel Pathophysiological Mechanisms Underpinning Memory Loss and Learning Impairment. *Molecular Neurobiology*, **56**, 8035-8051. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01655-0>
- [7] Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., et al. (2020) The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain*, **161**, 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- [8] Shigihara, Y., Hoshi, H., Fukasawa, K., et al. (2021) Resting-State Magnetoencephalography Reveals Neurobiological Bridges between Pain and Cognitive Impairment. *Pain and Therapy*, **10**, 349-361. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00213-0>
- [9] Lee, G.I. and Neumeister, M.W. (2020) Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in Plastic Surgery*, **47**, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.11.001>
- [10] Cravello, L., Di Santo, S., Varrassi, G., et al. (2019) Chronic Pain in the Elderly with Cognitive Decline: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, **8**, 53-65. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0111-7>
- [11] Phelps, C.E., Navratilova, E. and Porreca, F. (2021) Cognition in the Chronic Pain Experience: Preclinical Insights. *Trends in Cognitive Sciences*, **25**, 365-376. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.01.001>
- [12] De Souza Almeida, R., Faria, A. and Klein, R.M. (2021) On the Origins and Evolution of the Attention Network Tests. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **126**, 560-572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.028>
- [13] Gu, H., Deng, X., Lv, Y., et al. (2019) Preoperational Chronic Pain Impairs the Attention Ability before Surgery and Recovery of Attention and Memory Abilities after Surgery in Non-Elderly Patients. *Journal of Pain Research*, **12**, 151-158. <https://doi.org/10.2147/JPR.S178118>
- [14] Allegri, N., Mennuni, S., Rulli, E., et al. (2019) Systematic Review and Meta-Analysis on Neuropsychological Effects of Long-Term Use of Opioids in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Practice*, **19**, 328-343. <https://doi.org/10.1111/papr.12741>
- [15] Robison, M.K., Ellis, D.M., Pitaes, M.M., et al. (2021) Acute Pain Impairs Sustained Attention. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, **27**, 563-577. <https://doi.org/10.1037/xap0000356>
- [16] Zhang, L., Zhou, L., Ren, Q., et al. (2019) Evaluating Cortical Alterations in Patients with Chronic Back Pain Using Neuroimaging Techniques: Recent Advances and Perspectives. *Frontiers in Psychology*, **10**, Article No. 2527. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02527>

- [17] Dolcos, F., Katsumi, Y., Moore, M., *et al.* (2020) Neural Correlates of Emotion-Attention Interactions: From Perception, Learning, and Memory to Social Cognition, Individual Differences, and Training Interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **108**, 559-601. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.017>
- [18] Wang, I.F., Wang, Y., Yang, Y.H., *et al.* (2021) Activation of a Hippocampal CREB-pCREB-miRNA-MEF2 Axis Modulates Individual Variation of Spatial Learning and Memory Capability. *Cell Reports*, **36**, Article ID: 109477. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109477>
- [19] Apkarian, A.V., Mutso, A.A., Centeno, M.V., *et al.* (2016) Role of Adult Hippocampal Neurogenesis in Persistent Pain. *Pain*, **157**, 418-428. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000332>
- [20] Mai, C.L., Tan, Z., Xu, Y.N., *et al.* (2021) CXCL12-Mediated Monocyte Transmigration into Brain Perivascular Space Leads to Neuroinflammation and Memory Deficit in Neuropathic Pain. *Theranostics*, **11**, 1059-1078. <https://doi.org/10.7150/thno.44364>
- [21] Wang, L., Long, M., Wang, M., *et al.* (2020) Trigeminal Neuralgia Causes Neurodegeneration in Rats Associated with Upregulation of the CD95/CD95L Pathway. *Molecular Pain*, **16**, Article ID: 1744806920908092.
- [22] Wang, R., Man, Y., Zhou, M., *et al.* (2021) Neuropathic Pain-Induced Cognitive Dysfunction and Down-Regulation of Neuronal Pentraxin 2 in the Cortex and Hippocampus. *NeuroReport*, **32**, 274-283. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001584>
- [23] Mohammadi, M., Manaheji, H., Maghsoudi, N., *et al.* (2020) Microglia Dependent BDNF and proBDNF can Impair Spatial Memory Performance during Persistent Inflammatory Pain. *Behavioural Brain Research*, **390**, Article ID: 112683. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112683>
- [24] Zhang, L.Q., Zhang, W., Li, T., *et al.* (2021) GLP-1R Activation Ameliorated Novel-Object Recognition Memory Dysfunction via Regulating Hippocampal AMPK/NF-kappaB Pathway in Neuropathic Pain Mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, **182**, Article ID: 107463. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107463>
- [25] Askari-Zahabi, K., Abbasnejad, M., Kooshki, R., *et al.* (2021) Orexin One Receptors within the Basolateral Amygdala are Involved in the Modulation of Cognitive Deficits Associated with a Migraine-Like State in Rats. *Neurological Research*, **43**, 1087-1097. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1949687>
- [26] Elkana, O., Conti, Y., Heyman, O., *et al.* (2020) The Associations between Executive Functions and Different Aspects of Perceived Pain, beyond the Influence of Depression, in Rehabilitation Setting. *Neuropsychological Rehabilitation*, **30**, 1303-1317. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1574590>
- [27] Morogiello, J., Murray, N.G., Hunt, T.N., *et al.* (2019) The Effect of Acute Pain on Executive Function. *Journal of Clinical and Translational Research*, **4**, 113-121.
- [28] Ong, W.Y., Stohler, C.S. and Herr, D.R. (2019) Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular Neurobiology*, **56**, 1137-1166. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>
- [29] Attridge, N., Pickering, J., Inglis, M., *et al.* (2019) People in Pain Make Poorer Decisions. *Pain*, **160**, 1662-1669. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001542>
- [30] Wahlen, K., Ernberg, M., Kosek, E., *et al.* (2020) Significant Correlation between Plasma Proteome Profile and Pain Intensity, Sensitivity, and Psychological Distress in Women with Fibromyalgia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 12508. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69422-z>
- [31] Donadel, D.G., Zortea, M., Torres, I.L.S., *et al.* (2021) The Mapping of Cortical Activation by Near-Infrared Spectroscopy Might Be a Biomarker Related to the Severity of Fibromyalgia Symptoms. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15754. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94456-2>
- [32] Shiers, S., Mwirigi, J., Pradhan, G., *et al.* (2020) Reversal of Peripheral Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain and Cognitive Dysfunction via Genetic and Tomivosertib Targeting of MNK. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0537-y>
- [33] Sörös, P. and Bantel, C. (2020) Chronic Noncancer Pain Is Not Associated with Accelerated Brain Aging as Assessed by Structural Magnetic Resonance Imaging in Patients Treated in Specialized Outpatient Clinics. *Pain*, **161**, 641-650. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001756>
- [34] Cao, S., Fisher, D.W., Yu, T., *et al.* (2019) The Link between Chronic Pain and Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1608-z>
- [35] Cai, X., Xu, X., Zhang, A., *et al.* (2019) Cognitive Decline in Chronic Migraine with Nonsteroid Anti-Inflammation Drug Overuse: A Cross-Sectional Study. *Pain Research and Management*, **2019**, Article ID: 7307198.
- [36] Morris, R., Armbruster, K., Silva, J., *et al.* (2020) The Association between the Usage of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cognitive Status: Analysis of Longitudinal and Cross-Sectional Studies from the Global Alzheimer's Association Interactive Network and Transcriptomic Data. *Brain Sciences*, **10**, Article No. 961. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120961>