

影响术后认知功能障碍发生的非外科疾病因素研究进展

王雅婷 仓静 方芳

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是指患者术后新发生的认知功能减退, 由于目前仍缺乏统一的认知能力评定量表^[1], 故对 POCD 的诊断缺乏统一的标准。POCD 是术后常见并发症之一。有研究表明, 非心脏手术患者术后 3 个月的 POCD 发生率 (9.9%) 明显高于健康的志愿者 (2.8%)^[2]。术后认知功能的损害不仅影响患者术后康复, 使患者过早丧失工作能力, 增加患者死亡率^[3], 还会对患者的家庭以及社会造成经济和精神负担, 这在老年患者中尤甚。随着我国乃至世界范围内人口老龄化日益严重, POCD 已受到广泛重视。

寻找并干预影响 POCD 发生的主要因素, 是降低 POCD 发生率和减轻其严重程度的关键。外科疾病相关因素, 如疾病类型、手术方式、手术时间、手术次数等, 并不受麻醉医师干预。而围术期的非外科因素, 如患者合并的内科疾病、麻醉方式、麻醉药物、麻醉深度、术后镇痛等, 才是麻醉医师可干预的靶点。故本文拟对近几年关于 POCD 非外科因素的临床研究作一综述, 为今后研究方向的选择提供思路。

术前因素

患者年龄与合并疾病 已有较多研究证实年龄与短期 (术后 1 周) 及长期 (术后 3 个月) POCD 的发生密切相关^[3~5]。这可能与老年患者较低的认知储备以及其对手术与麻醉带来的一系列应激反应的低耐受有关。另外, 老年患者常见的血管改变如动脉粥样硬化以及糖尿病相关血管病变等均可直接影响术中脑部的供血供氧, 从而导致 POCD。有研究表明, 术后出现神经系统并发症 (包括脑梗死、脑部缺血缺氧、谵妄、POCD、焦虑与抑郁) 的患者中, 脑血管疾病史、脑灌注异常等均为重要的危险因素^[6]。

已存在的认知损害 患者术前行存在的轻微认知障碍亦会增加其 POCD 的风险。无论是对心脏手术患者的研究^[7], 还是对髋关节置换手术患者的研究^[8], 均表明术前行已有认知损害的人群, 术后较其他人群更易发生认知进一步受损。

术中因素

麻醉方式 全身麻醉与区域阻滞影响 POCD 发生率的研究一直存在相悖结果。从 2000 年至今的 9 项比较全身麻醉与区域阻滞的研究中有 5 项研究表明全身麻醉比区域阻滞更易损害术后认知功能, 而其他 4 项研究则表明采用两种

麻醉方式后患者的 POCD 发生率差异无统计学意义。其中, 两项整形手术和一项泌尿外科手术的研究结果均为阴性^[9~11], 可能与这两类手术的 POCD 发生率低有关。而 POCD 发生率较高的有关全膝关节置换术的三项研究中, Rodriguez 等^[12]由于纳入样本量仅为 37 例而得出研究结果为阴性, 其余两项研究结果为阳性 (POCD 发生率: 全身麻醉 > 区域阻滞)。9 项研究均表明术后 3 个月两种麻醉方式的 POCD 发生率差异无统计学意义, 而所有阳性结果^[13~17]均发生在术后 7 d 内, Rasmussen 等^[13]的研究中发生在术后第 7 天, Kermayn 等^[14]、Liu 等^[15]和 Anwer 等^[16]的研究中则发生在术后第 3 天, Kudoh 等^[17]研究表明仅在术后第 1 天两种麻醉方式之间存在差异。这些研究结果提示即使全身麻醉比区域阻滞更易发生 POCD, 这种影响也是短暂而可恢复的。从这个角度而言, 刻板地选择区域阻滞的临床意义较为有限。

值得注意的是, Liu 等^[15]的研究表明, 除了认知改变的差异, 在术后早期区域阻滞患者较全身麻醉患者更少发生术后焦虑, 直至术后第 3 天两种患者情绪恢复情况趋于相同。这种情绪方面的差异可能与麻醉方式有关, 也可能是全麻患者得知自己的麻醉方式后产生焦虑 (该文章中并未提及设盲)。情绪的差异对认知的评估可能会造成一定影响, 这种一过性的情绪改变造成的短暂认知障碍, 可能是全身麻醉和区域阻滞麻醉患者术后认知结果不同的重要因素。

有研究比较全身麻醉+术后静脉镇痛与全身硬膜外复合麻醉+术后硬膜外镇痛, 两组区别为是否有区域神经阻滞的参与及术后镇痛方法不同, 结果表明术后第 7 天两组患者的认知测验差异无统计学意义^[18], 可见全身麻醉复合区域阻滞对 POCD 很可能没有影响。

麻醉药物 在全身麻醉中, 不同麻醉药物对 POCD 的影响亦有较多研究。Xie 等^[19]研究表明与阿尔茨海默病有关的 β 淀粉样蛋白 ($A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$) 与 tau 蛋白的比值与患者术后认知功能改变相关, 其比值越低, 术后认知恢复越差。随后研究者比较了腰麻、腰麻+地氟醚、腰麻+异氟醚三种不同的麻醉组合, 结果表明术后地氟醚组 $A\beta/\tau$ 低于异氟醚组^[20]。由于第二项研究并未利用认知量表直接测量, 仅利用生物样本检验结果进行认知结果的推测, 故该研究并不能得出确切的地氟醚与异氟醚对认知影响的比较结果。地氟醚与七氟醚^[21, 22]的比较研究表明分别应用两种药物术后认知差异无统计学意义, 仅在睁眼时间、拔管时间等方面存在细微差别。丙泊酚与七氟醚^[23]的比较研究中, 仅有一项研究表明七氟醚组更易产生术后认知下降, 因其随访时间过长 (两年), 期间患者可能新发脑梗死、阿尔茨海默病等, 故对

其结果的解读需谨慎。此外,其他研究无论是不同的吸入麻醉药联合静脉麻醉^[24],还是单药或多药联合镇静^[25],均未能表明有临床意义的阳性结果。

麻醉或镇静深度 一般来说,麻醉与镇静的深度与麻醉药物的使用剂量相关。过量的麻醉药物可能会改变中枢神经系统的代谢状态,而用药过少、麻醉过浅则可能导致术中知晓,造成患者应激状态,引起中枢炎症反应,从而影响认知情况。目前脑电双频指数(bispectral index, BIS)是唯一被美国食品药品监督管理局批准的评价麻醉深度的指标。推荐全麻患者的 BIS 应控制在 40~60^[26]。

Chan 等^[27]研究了 921 例接受非心脏手术的患者,结果表明全身麻醉 BIS 监测组(BIS 中位数为 53)与对照组(BIS 值对麻醉医师设盲, BIS 中位数为 36)比较不仅减少了丙泊酚和吸入麻醉药的用量,并且明显降低患者术后谵妄发生率及术后 3 个月的 POCD 发生率(10.2% VS 14.7%)。

类似的结果还发生在以下两项研究中。Ziegeler 等^[28]曾将 44 例需行全麻下肺叶切除术的患者分为低 BIS(35)组和高 BIS(50)组,结果表明高 BIS 组的患者术后 3 h 内认知恢复明显优于低 BIS 组。Shu 等^[29]曾将 192 例需全身麻醉下行妇科腹腔镜手术患者分为高 BIS(50~60)、中 BIS(40~50)和低 BIS(30~40)组,结果表明在术后第 1 天,无论是 MMSE 得分,还是 TMT 试验时间,中 BIS 组均优于其他两组。

然而也存在相反的研究结果。An 等^[30]将 96 例需行微血管减压术的面肌痉挛患者分为浅 BIS(55~65)与深 BIS(30~40)组。排除了两组间的疼痛差异后,研究表明在术后第 5 天深 BIS 组 POCD 发生率(10%)明显低于浅 BIS 组(27.5%)。这一结果似乎表明 BIS 值为 30~40 可以减少 POCD 的发生。但由于其样本量有限且手术属于脑外科范围,故对其试验结果的解读需谨慎。另外,还有研究比较 70 例需行全麻下非心脏择期手术患者^[31],结果表明术后 1 周内发生 POCD 和未发生 POCD 的两组间并无麻醉深度的不同,但这两组在术后 24 h 内给予阿片类药物的概率明显不同(34% vs. 78%),阿片总用量亦未提及。

在区域阻滞的镇静深度方面也有相应的研究。Sieber 等^[32]曾对 114 例需行蛛网膜下腔阻滞下的股骨颈骨折手术患者分别进行术中深镇静(BIS 50 左右)和浅镇静(BIS \geq 80),结果表明浅镇静不仅降低了术后谵妄的发生率(19% vs. 40%),也缩短了患者术后谵妄的持续时间[(0.5 \pm 1.5) d vs. (1.4 \pm 4.0) d]。而术后谵妄与 POCD 是存在相关性的。

脑氧饱和度监测 术中脑部缺血缺氧可以直接导致脑细胞代谢异常,从而引起 POCD。有研究表明术中缺氧是术后谵妄、POCD 等术后神经系统并发症的重要成因^[33]。利用近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)的经颅血氧饱和度监测仪,给麻醉医师提供了一个及时发现脑缺血缺氧的有效手段。

Trafidlo 等^[34]把因腰椎退化性关节炎而接受手术的患

者分为大脑氧饱和度监测组和不监测组,监测组患者大脑两侧血氧饱和度维持在基线水平的 80% 以上,结果表明监测组在 5 项术后认知检测中的成绩(术后 7 d 和术后 30 d)均比对照组有明显改善。但是该研究表明脑局部氧饱和度与 MAP 的波动并未保持一致性。这可用脑部血管的自我调节解释。然而这样的非绝对相关性提醒麻醉医师,升高后的动脉压并不一定意味着局部血氧的即刻改善,这也部分解释了未监测组为何在保持指尖氧饱和度与血压心率相对稳定的情况下,其术后认知状况差于监测组患者。Salazar 等^[35]亦得出了相似的结果。因此术中脑氧饱和度监测可准确有效地监测脑部氧供,使 POCD 高发人群从中获益。

不过,需要提及的是,能导致 POCD 的脑氧饱和度降低程度与降低时间尚不清楚。有研究曾对 50 例将行肩关节镜手术的患者进行脑部氧饱和度监测,发生了脑氧饱和度下降的 9 例患者术中脑氧饱和度下降次数均 \leq 4 次,且时间 \leq 5 min(仅一例患者除外,最长时间 8 min 3 s),但这 9 例患者与未发生脑氧饱和度下降的患者比较,在 11 项认知功能检测中并未表现出差异^[36]。

术后因素

疼痛与镇痛 研究表明术后疼痛是术后谵妄的重要危险因素^[37]。虑及术后谵妄与 POCD 的相关性,术后疼痛对 POCD 的潜在影响也需重视。除此之外,在相同的镇痛效果下,不同的术后镇痛方式和镇痛药物对认知功能的影响也会存在差异。

研究表明术后镇痛所用阿片类药物可能增加术后谵妄的风险;外周神经区域阻滞及非甾体类抗炎药物的使用可以减少术后镇痛所需阿片类药物的用量,从而可能降低 POCD 发生率。如持续腰丛阻滞联合氢化吗啡酮或持续股神经阻滞联合氢化吗啡酮^[38];关节腔内泵入布比卡因^[39];联合使用帕瑞昔布、伐地昔布^[43],这些研究结果均表明,多模式的镇痛方案比对照组使用的阿片类药物更少,且在术后 48 h 内多模式镇痛患者谵妄发生率降低,时间与空间的定向力更好^[41],多模式镇痛组的阿片相关综合征减少^[40]。需要提及的是,在之前提到的比较“全身麻醉+术后静脉镇痛与全身-硬膜外复合麻醉+术后硬膜外镇痛”的研究中^[18],术后 48 h 硬膜外镇痛组的镇痛效果优于静脉镇痛组,术后第 7 天两组镇痛效果差异无统计学意义。尽管术后第 7 天认知结果为阴性,但研究者并未比较两组患者术后 48 h(报道术后认知差异的高发时点)的认知情况,故笔者认为不能就此否定疼痛管理对术后认知功能的影响。

至于不同阿片类药物的联合使用,有研究比较了地佐辛联合布托啡诺与布托啡诺单药镇痛对 POCD 的影响^[41]。但除术后 6 h 外,研究结果并未表明两组之间有认知评估的差异。

此外,还有研究表明术后在蛛网膜下腔内注入地塞米松,可以加强镇痛效果,减少阿片类药物的使用,从而可能减少患者术后认知功能障碍的发生^[42]。这项研究目前处于初

步试验阶段,样本量也较小(加地塞米松组 17 例,未加地塞米松组 11 例),期待后期结果。

丰富环境 丰富环境是指对大脑的刺激,包括物理性刺激和社会性刺激。有研究认为更多的环境刺激可使大脑产生更多的突触和更复杂的树突^[43],从而帮助建立或恢复认知。Janssen 等^[44]研究表明,脑缺血的小鼠可以在丰富环境中提高神经行为功能与学习能力。该研究组还对 29 例脑中风患者施行非随机对照试验,并发现即使实验组的脑中风程度较对照组严重,但经过丰富环境后,实验组的认知恢复明显更优,且平素活动也较对照组更活跃^[45]。但目前尚未有丰富环境对 POCD 影响的研究。考虑到丰富环境对认知功能的锻炼机制,以及术中缺血对 POCD 的重要影响,丰富环境或许是干预 POCD 的重要方向。

小 结

综上所述,术前患者高龄、脑血管疾病、已有的轻微认知障碍均可能增加患者 POCD 发生的风险,这些因素尽管不可逆,但可提醒临床医师高度警惕 POCD 的发生,指导麻醉医师的术中决策。利用 BIS 监测维持患者术中适宜的麻醉深度,以及监测术中脑氧饱和度均有助于降低 POCD 发生的风险。全身麻醉与区域阻滞在 POCD 方面孰优孰劣尚无定论,而哪种麻醉药物更有利于避免 POCD 的发生亦缺乏证据。术后良好的镇痛可能有助于减少 POCD 的发生。外周神经阻滞或非甾体类抗炎药物通过多模式镇痛的途径可以有效减少阿片类药物的用量,亦可能降低 POCD 风险。患者的术后情绪对 POCD 产生影响,可能造成研究结果的假阳性,应受到广大研究者的注意。丰富环境可能成为术后认知的重要恢复手段。术中维持合适的 BIS 值、术中监测脑氧饱和度、术后多模式镇痛(即联合外周神经阻滞或非甾体类抗炎药物)有利于减少 POCD 发生,从而有助于减轻患者乃至社会的医疗负担。

参 考 文 献

- [1] Shoair OA, Grasso li MP, Lahaye LA, et al. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31(1): 30-36.
- [2] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [3] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- [4] Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 8-17.
- [5] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 18-30.
- [6] Xu B, Qiao Q, Chen M, et al. Relationship between neurological complications, cerebrovascular and cerebral perfusion following off-pump coronary artery bypass grafting. *Neurol Res*, 2015, 37(5): 421-426.
- [7] Messerotti Benvenuti S, Patron E, Zanatta P, et al. Preexisting cognitive status is associated with reduced behavioral functional capacity in patients 3 months after cardiac surgery: an extension study. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(4): 368-374.
- [8] Silbert B, Evered L, Scott DA, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology*, 2015, 122(6): 1224-1234.
- [9] Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledéser B, et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry*, 2001, 178: 360-366.
- [10] Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra E, et al. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(8): 640-646.
- [11] Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5): 784-791.
- [12] Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, et al. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications. *J Arthroplasty*, 2005, 20(6): 763-771.
- [13] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(3): 260-266.
- [14] Kermany MP, Soltani MH, Ahmadi K, et al. The impact of anesthetic techniques on cognitive functions after urological surgery. *Middle East J Anaesthesiol*, 2015, 23(1): 35-42.
- [15] Liu J, Yuan W, Wang X, et al. Peripheral nerve blocks versus general anesthesia for total knee replacement in elderly patients on the postoperative quality of recovery. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 341-350.
- [16] Anwer HM, Swelem SE, el-Sheshai A, et al. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients—general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia. *Middle East J Anaesthesiol*, 2006, 18(6): 1123-1138.
- [17] Kudoh A, Takase H, Takazawa T. A comparison of anesthetic quality in propofol-spinal anesthesia and propofol-fentanyl anesthesia for total knee arthroplasty in elderly patients. *J Clin Anesth*, 2004, 16(6): 405-410.
- [18] 潘丽峰,王东信,李军. 不同麻醉和镇痛方法对老年患者非心脏手术后早期认知功能的影响. *北京大学学报:医学版*, 2006, 38(5): 510-514.

- [19] Xie Z, McAuliffe S, Swain CA, et al. Cerebrospinal fluid $\alpha\beta$ to tau ratio and postoperative cognitive change. *Ann Surg*, 2013, 258(2): 364-369.
- [20] Zhang B, Tian M, Zheng H, et al. Effects of anesthetic isoflurane and desflurane on human cerebrospinal fluid $\text{A}\beta$ and tau level. *Anesthesiology*, 2013, 119(1): 52-60.
- [21] Deepak TS, Vadlamani S, Kumar KS, et al. Post-operative cognitive functions after general anesthesia with sevoflurane and desflurane in South Asian elderly. *Middle East J Anaesthesiol*, 2013, 22(2): 143-148.
- [22] Meineke M, Applegate RL, Rasmussen T, et al. Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general anesthesia in elderly patients: a randomized controlled trial. *Med Gas Res*, 2014, 4(1): 6.
- [23] Tang N, Ou C, Liu Y, et al. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *J Int Med Res*, 2014, 42(6): 1252-1261.
- [24] Bekker AY, Berklayd P, Osborn I, et al. The recovery of cognitive function after remifentanyl-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg*, 2000, 91(1): 117-122.
- [25] Padmanabhan U, Leslie K, Eer AS, et al. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. *Anesth Analg*, 2009, 109(5): 1448-1455.
- [26] Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 2000, 93(5): 1336-1344.
- [27] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 33-42.
- [28] Ziegeler S, Buchinger H, Bialas P, et al. Impact of depth of hypnosis on immediate postoperative cognitive function: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30(10): 641-642.
- [29] Shu AH, Wang Q, Chen XB, et al. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1883-1887.
- [30] An J, Fang Q, Huang C, et al. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23(1): 12-17.
- [31] Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, et al. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(2): 162-168.
- [32] Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(1): 18-26.
- [33] Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(6): 1856-1864; discussion 1864-1865.
- [34] Trafidło T, Gaszynski T, Gaszynski W, et al. Intraoperative monitoring of cerebral NIRS oximetry leads to better postoperative cognitive performance: a pilot study. *Int J Surg*, 2015, 16(Pt A): 23-30.
- [35] Salazar F, Doñate M, Boget T, et al. Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:58.
- [36] Salazar D, Sears BW, Aghdasi B, et al. Cerebral desaturation events during shoulder arthroscopy in the beach chair position: patient risk factors and neurocognitive effects. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(9): 1228-1235.
- [37] Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, et al. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg*, 2006, 102(4): 1267-1273.
- [38] Marino J, Russo J, Kenny M, et al. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(1): 29-37.
- [39] Goyal N, McKenzie J, Sharkey PF, et al. The 2012 Chitranjan Ranawat award: intraarticular analgesia after TKA reduces pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, prospective study. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(1): 64-75.
- [40] Langford RM, Joshi GP, Gan TJ, et al. Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(9): 577-590.
- [41] Ren BX, Zong J, Tang JC, et al. Effects of intravenous analgesia with combined dezocine and butorphanol on postoperative cognitive function in elderly patients. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5571-5576.
- [42] Livija Sakic, Dinko Tonkovic, Borna Josip Godan, et al. The influence of dexamethasone administration in spinal anesthesia for femur fracture on postoperative cognitive dysfunction. *Periodicum Biologorum*, 2015, 117(2): 281-285.
- [43] Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR, et al. The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 1964, 123: 111-120.
- [44] Janssen H, Bernhardt J, Collier JM, et al. An enriched environment improves sensorimotor function post-ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(9): 802-813.
- [45] Janssen H, Ada L, Bernhardt J, et al. An enriched environment increases activity in stroke patients undergoing rehabilitation in a mixed rehabilitation unit: a pilot non-randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*, 2014, 36(3): 255-262.