

脑深部电刺激术治疗扭转痉挛及术后神经调控

王景 汪鑫 罗甜 李楠 王学廉 高国栋

【摘要】 **目的** 探讨脑深部电刺激术治疗扭转痉挛的有效性和安全性,以规范刺激参数调试方案。**方法** 分别采用丘脑底核电刺激术(10例)和苍白球内侧部电刺激术(3例)治疗13例原发性扭转痉挛患者,并进行刺激参数调试,Burke-Fahn-Marsden肌张力障碍量表评价扭转痉挛改善情况,记录手术相关并发症。**结果** 6例于开启刺激器后1~3 d,3例于1周后扭转痉挛症状改善率>60%,6个月后改善率>75%,1年后>85%;2例于开启刺激器后2个月出现扭转痉挛症状改善,6个月后改善率>60%,1年后>80%;1例于开启刺激器后出现扭转痉挛症状轻微改善,6个月后改善率为45%,1年后为75%。无一例发生手术相关不良反应。行双侧丘脑底核电刺激术者开启刺激器后6个月刺激参数为电压1.50~2.00 V,频率130~145 Hz,脉宽60~90 μ s;1年时刺激参数为电压2.00~2.50 V,频率130~150 Hz,脉宽60~90 μ s。行双侧苍白球内侧部电刺激术者开启刺激器后6个月刺激参数为电压2.50~2.80 V,频率130~160 Hz,脉宽60~90 μ s;1年时刺激参数为电压2.50~4.00 V,频率145~170 Hz,脉宽60~90 μ s。**结论** 丘脑底核电刺激术和苍白球内侧部电刺激术均可有效改善扭转痉挛症状且安全性良好,刺激参数调试应选择个体化程控参数。

【关键词】 张力障碍,变形性肌; 深部脑刺激法

Deep brain stimulation and neuromodulation for torsion dystonia

WANG Jing, WANG Xin, LUO Tian, LI Nan, WANG Xue-lian, GAO Guo-dong

Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shanxi, China

Corresponding authors: WANG Xue-lian (Email: tdwxlian@126.com); GAO Guo-dong (Email: gguodong@fmmu.edu.cn)

【Abstract】 **Objective** To discuss the curative effect and safety of deep brain stimulation (DBS) and neuromodulation in the treatment of patients with torsion dystonia. **Methods** Ten patients with torsion dystonia underwent subthalamic nucleus DBS (STN-DBS) and 3 patients with torsion dystonia underwent globus pallidus internus DBS (GPi-DBS). Regulate the stimulus parameters, evaluate the improvement of torsion dystonia by using Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) and record related adverse events. **Results** Among the 13 patients, 6 patients were improved by over 60% in 1-3 d and 3 patients one week after stimulation, and the improvement rate was >75% in 6 months and >85% in one year. Two patients showed improvement 2 months after stimulation, and the improvement rate was >60% in 6 months and >80% in one year. One patient showed slight improvement immediately after operation, and the improvement rate increased to 45% in 6 months and 75% in one year. One patient removed the stimulator. No adverse event related to the operation was found in all 13 patients. The stimulus parameters for STN-DBS were voltage 1.50-2.00 V, frequency 130-145 Hz, pulse width 60-90 μ s at 6 months postoperatively, and were voltage 2.00-2.50 V, frequency 130-150 Hz, pulse width 60-90 μ s at one year postoperatively. The stimulus parameters for GPi-DBS were voltage 2.50-2.80 V, frequency 130-160 Hz, pulse width 60-90 μ s at 6 months postoperatively, and were voltage 2.50-4.00 V, frequency 145-170 Hz, pulse width 60-90 μ s at one year postoperatively. **Conclusions** Both STN-DBS and GPi-DBS have good curative effect and safety in the treatment for torsion dystonia. Besides, patients should be treated with individual neuromodulation.

【Key words】 Dystonia musculorum deformans; Deep brain stimulation

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.007

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院神经外科

通讯作者:王学廉(Email:tdwxlian@126.com);高国栋(Email:gguodong@fmmu.edu.cn)

扭转痉挛是一组以躯干和(或)四肢发作性扭转性肌张力增高为表现的锥体外系疾病。好发于学龄期儿童和青少年。临床以围绕躯干缓慢而剧烈的旋转性不自主扭转为特点。病理改变主要为基底节、丘脑、大脑皮质神经元变性和尾状核、壳核神经变性。外科治疗方法主要是脑深部电刺激术(DBS)^[1],刺激靶点包括丘脑底核(STN)和苍白球内侧部(GPi)^[2-4]。近年来,第四军医大学唐都医院神经外科采用脑深部电刺激术治疗 13 例扭转痉挛患者,术后予神经调控,效果较好,现总结报告如下。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)均符合原发性扭转痉挛(PTD)的诊断标准^[5]。(2)神经系统检查除肌张力异常外,其余均正常。(3)头部 MRI 检查未见明显异常。(4)经多种药物治疗和(或)肉毒素注射治疗无效。(5)严重影响日常生活活动能力(ADL)和生活质量。(6)本研究经第四军医大学唐都医院道德伦理委员会审核批准,所有患者或其家长知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)继发性扭转痉挛患者。(2)存在各种继发性因素如产伤、颅脑创伤、抗精神病药物治疗史患者。(3)其他颅内疾病患者。(4)未经正规药物治疗患者。(5)存在常规手术禁忌证患者。

3. 一般资料 选择 2010 年 1 月-2013 年 10 月第四军医大学唐都医院神经外科明确诊断的原发性扭转痉挛患者共 13 例,男性 8 例,女性 5 例;年龄 7~52 岁,中位年龄为 12 岁;病程 2~49 年,中位病程为 8 年;均为散发性全身型扭转痉挛;服用药物为卡马西平(2 例)、氯硝西洋(3 例)、苯海索(6 例)、巴氯芬(3 例)、多巴丝肼(美多芭,2 例)、氟哌啶醇(2 例)、吡拉西坦(脑复康,1 例)、苯巴比妥(1 例)、复合维生素 B(1 例)。所有患者均行双侧脑深部电刺激术,刺激靶点为丘脑底核(10 例)和苍白球内侧部(3 例)。本组患者的临床资料参见表 1。

二、研究方法

1. 脑深部电刺激术 采取分期手术方式,一期行脑深部电极植入术,术后 2~7 d 予临时刺激器刺激,测试效果明显后行二期手术,植入连接线和脉冲发生器。(1)一期手术:采用立体定向双侧丘脑底核或苍白球内侧部电极植入术。所有患者均于局部麻醉下安装 Leksell 立体定位头架(瑞典 Elekta 公

司),行 3.0T MRI(美国 GE 公司)扫描,所获得的图像通过 Leksell SurgiPlan 10.1 软件(瑞典 Elekta 公司)进行刺激靶点定位。丘脑底核刺激靶点定位于前后连合下 4~6 mm、前后连合中点后 1 mm、中线旁开 12~14 mm 处;苍白球内侧部刺激靶点定位于前后连合下 4.50~5.00 mm、前后连合中点前 2.00~2.50 mm、中线旁开 18.50~19.50 mm 处。然后于全身麻醉下行双侧脑深部电极植入术,行丘脑底核电刺激术患者植入 3389 型脑深部电极(美国 Medtronic 公司)、行苍白球内侧部电刺激术者植入 3387 型脑深部电极(美国 Medtronic 公司)。(2)二期手术:根据一期术后临时刺激测试效果和患者满意度,行二期手术,于右侧耳后植入连接线,经皮下隧道连接,于胸前植入脉冲发生器。

2. 参数调试 刺激参数为:电压 2~3 V,频率 130~185 Hz,脉宽 60~90 μ s。并根据症状改善情况调整刺激电极触点和刺激参数,直至达到最理想的症状控制效果。

3. 疗效和安全性评价 (1)疗效评价:分别于临时刺激、术后 6 个月和 1 年采用 Burke-Fahn-Marsden 肌张力障碍量表(BFMDRS)^[6]评价患者扭转痉挛改善情况,计算公式为:改善率(%)=(术前评分-术后评分)/术前评分 \times 100%。(2)安全性评价:观察术中操作、临时刺激和术后刺激器不良反应。

结 果

13 例患者行临时刺激后扭转痉挛症状即刻获得缓解,表现为扭转程度减轻、异常姿势改善,其中例 5 自觉效果不明显,拔除电极,其余均行二期手术。6 例于开启刺激器后 1~3 d、3 例于 1 周后扭转痉挛症状改善率 $>$ 60%,均于 6 个月后症状改善率 $>$ 75%,1 年后改善率 $>$ 85%;2 例于开启刺激器后 2 个月开始出现扭转痉挛症状改善,6 个月后改善率 $>$ 60%,1 年后改善率 $>$ 80%;1 例于开启刺激器后开始出现扭转痉挛症状轻微改善,6 个月后改善率为 45%,1 年后改善率为 75%。无一例发生术中操作、临时刺激和术后刺激器不良反应。

行双侧丘脑底核电刺激术的患者开启刺激器后 6 个月时刺激参数:电压 1.50~2.00 V,频率 130~145 Hz,脉宽 60~90 μ s;开启刺激器后 1 年时刺激参数:电压 2.00~2.50 V,频率 130~150 Hz,脉宽 60~90 μ s。行双侧苍白球内侧部电刺激术的患者开启刺激器后 6 个月时刺激参数:电压 2.50~2.80 V,频

表 1 13 例原发性扭转痉挛患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 13 patients with primary torsion dystonia

Case	Sex	Age (year)	Duration (year)	Premedication	Operation	Target
1	Male	17	16	Carbamazepine, clonazepam, trihexyphenidyl	DBS	STN
2	Female	10	4	Trihexyphenidyl	DBS	STN
3	Female	25	2	Trihexyphenidyl, clonazepam, baclofen	DBS	STN
4	Male	10	5	Levodopa, benserazide, trihexyphenidyl	DBS	STN
5	Male	10	9	Trihexyphenidyl	DBS	STN
6	Male	12	11	Clonazepam	DBS	STN
7	Male	37	8	Carbamazepine	DBS	STN
8	Male	12	5	Haloperidol, baclofen, levodopa, benserazide	DBS	STN
9	Male	7	3	Haloperidol	DBS	STN
10	Female	13	5	Trihexyphenidyl	DBS	STN
11	Female	52	49	Piracetam, vitamin B	DBS	GPI
12	Male	23	22	Baclofen	DBS	GPI
13	Female	12	10	Phenobarbital	DBS	GPI

DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术; STN, subthalamic nucleus, 丘脑底核; GPI, globus pallidus internus, 苍白球内侧部

率 130 ~ 160 Hz, 脉宽 60 ~ 90 μ s; 开启刺激器后 1 年时刺激参数: 电压 2.50 ~ 4.00 V, 频率 145 ~ 170 Hz, 脉宽 60 ~ 90 μ s。

典型病例

患者 女性, 10 岁。主因四肢肌张力增高 4 年余, 于 2010 年 4 月 6 日入院。患者 4 年前无明显诱因突发四肢肌张力增高、扭转、活动不适。当地医院诊断为扭转痉挛, 予苯海索 2 mg/次 (3 次/d) 口服, 症状好转, 服药 1 年后疗效消失, 四肢肌张力持续增高、扭转加重。为求进一步治疗, 遂至我院就诊。体格检查: 四肢肌容积正常, 双侧肢体肌力 5 级、肌张力明显增高; 双侧 Hoffmann 征阴性, 双侧肱二头肌、肱三头肌腱反射正常, 双侧跟-膝-胫试验稳准, 双侧髌阵挛、踝阵挛阴性, 双侧 Babinski 征阴性, 双下肢深浅感觉对称存在。头部 MRI 检查无明显异常。临床诊断为扭转痉挛。BFMDRS 评分 85 分。于 2010 年 4 月施行双侧丘脑底核电刺激术 (<http://www.cjcn.org/index.php/cjcn/pages/view/v15102>), 未发生术中操作、临时刺激和术后刺激器不良反应。开启刺激器后 2 年, BFMDRS 评分为 20 分, 改善率为 77%, 至最后一次随访时 (2015 年 3 月) 临床症状仍稳定。

讨 论

明确诊断扭转痉挛和选择手术适应证是十分

重要的, 早期特别是 *DYT-1* 基因突变致扭转痉挛是最佳手术适应证^[7-8]。普遍认为, 节段型扭转痉挛患者多可获益于局部肉毒素注射, 故扭转痉挛的手术适应证主要是全身型、偏身型、节段型肌肉异常收缩所致的不自主运动和异常固定姿势; 肌肉长期收缩所致的疼痛; 症状进行性加重严重影响生活质量或危及生命^[9]。脑深部电刺激术并发症发生率为 1% ~ 3%^[10-13], 是目前治疗扭转痉挛最有效的方法之一。本研究 13 例原发性扭转痉挛患者分别采用双侧丘脑底核和苍白球内侧部电刺激术, 经 BFMDRS 评分, 开启刺激器后 1 年时症状改善率均达 75% ~ 85%。因此认为, 只要适应证选择恰当, 脑深部电刺激术治疗扭转痉挛的疗效是满意的。

采用脑深部电刺激术的扭转痉挛患者进行刺激参数调试时应选择个体化程控参数。所谓个体化程控参数是指刺激参数组合 (包括电压、频率、脉宽) 达到最佳刺激效果的同时, 产生最轻微不良反应且耗电量最低。本研究结果显示, 丘脑底核电刺激术程控参数的调整范围为: 电压 1.50 ~ 2.50 V, 频率 130 ~ 150 Hz, 脉宽 60 ~ 90 μ s; 苍白球内侧部电刺激术程控参数的调整范围为: 电压 2.50 ~ 4.00 V, 频率 130 ~ 170 Hz, 脉宽 60 ~ 90 μ s。据我们的经验, 频率和脉宽对刺激效果的影响较小, 若刺激电极位置准确, 初次刺激频率和脉宽一般为 130 Hz 和 60 μ s, 进行参数调试时, 脉宽和频率基本保持不变, 仅调试电压, 观察症状改变。而治疗作用的电压只是个

范围,一般选择相对较低的电压作为早期刺激电压。随着时间的推移,可出现刺激耐受现象,即症状反复或加重,则可再次调高电压。总体而言,丘脑底核电刺激术的刺激参数较苍白球内侧部电刺激术低,可能是由于丘脑底核体积小于苍白球内侧部,且前者对运动控制环路的影响大于后者,故丘脑底核电刺激术在电池耗能方面明显优于苍白球内侧部。

扭转痉挛是一组临床综合征,刺激靶点的选择应综合患者的临床特征,即所选择的靶点应该能够改善扭转痉挛患者的主要症状。目前对于扭转痉挛刺激靶点的选择,国内外尚存争议,国外多选择苍白球内侧部作为刺激靶点,国内则多选择丘脑底核。本研究结果显示,丘脑底核电刺激术和苍白球内侧部电刺激术均能有效控制扭转痉挛症状,丘脑底核和苍白球内侧部均可作为刺激靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhang JG. Ten - year development of functional neurosurgery. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:117-122. [张建国. 功能神经外科发展十年. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:117-122.]
- [2] Zhang C, Zhang JG, Zhang K, Ma Y, Ge M, Meng FG, Hu WH, Yang AC. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for treatment of primary dystonia. Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2012, 17:302-304. [张弢, 张建国, 张凯, 马羽, 葛明, 孟凡刚, 胡文瀚, 杨岸超. 丘脑底核电刺激术治疗原发性肌张力障碍. 中国微侵袭神经外科杂志, 2012, 17:302-304.]
- [3] Ostrem JL, Markun LC, Glass GA, Racine CA, Volz MH, Health SL, de Hemptinne C, Starr PA. Effect of frequency on subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20:432-438.
- [4] Schjerling L, Hjemind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. J Neurosurg, 2013, 119:1537-1545.
- [5] Wang L, Wan XH. Intepretation on "Guidelines for diagnosis and treatment of myodystonia". Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:216-220. [王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:216-220.]
- [6] Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology, 1985, 35:73-77.
- [7] Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the globus pallidus. Lancet, 2000, 355:2220-2221.
- [8] Wu YW, Chen SD. Research progress and diagnostic strategy of genetic pathogenesis of dystonia. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:568-573. [吴逸雯, 陈生弟. 肌张力障碍遗传学发病机制及诊断策略. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:568-573.]
- [9] Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. Mov Disord, 2002, 17:112-115.
- [10] Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 66:289-296.
- [11] Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, Kopell B. Complications of deep brain stimulation surgery. Stereotact Funct Neurosurg, 2001, 77:73-78.
- [12] Deep-brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med, 2001, 345:956-963.
- [13] Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware - related complications of deep brain stimulation. Neurosurgery, 2002, 50:1268-1276.

(收稿日期:2015-08-26)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- | | | |
|------------|--|--|
| 强迫症 | obsessive-compulsive disorders(OCD) | cribriform neuroepithelial tumor(CRINET) |
| 桥本脑病 | Hashimoto's encephalopathy(HE) | 上皮膜抗原 |
| 丘脑底核 | subthalamic nucleus(STN) | epithelial membrane antigen(EMA) |
| 丘脑腹中间核 | ventral intermediate nucleus(Vim) | 少突胶质细胞转录因子2 |
| 丘脑腹嘴核 | ventro-oral nucleus(Vo) | oligodendrocyte transcription factor-2(Olig-2) |
| 丘脑前核 | anterior thalamic nucleus(ATN) | 神经传导速度 |
| 丘脑中央中核 | centromedian nucleus(CM) | nerve conduction velocity(NCV) |
| 全面性强直-阵挛发作 | generalized tonic-clonic seizure(GTCS) | 神经棘红细胞增多症 |
| 人类免疫缺陷病毒 | human immunodeficiency virus(HIV) | neuroacanthocytosis(NA) |
| 日常生活活动能力 | activities of daily living(ADL) | 神经生长因子诱导基因A结合蛋白2 |
| 乳酸 | lactic acid(Lac) | nerve growth factor-induced gene A binding protein 2(NAB2) |
| 乳酸脱氢酶 | lactate dehydrogenase(LDH) | 神经微丝蛋白 |
| 筛状神经上皮肿瘤 | | neurofilament protein(NF) |
| | | 神经元核抗原 |
| | | neuronal nuclei(NeuN) |
| | | 世界神经调控学会 |
| | | International Neuromodulation Society(INS) |
| | | 世界卫生组织 |
| | | World Health Organization(WHO) |