

苍白球或丘脑毁损术后帕金森病脑深部电刺激术疗效分析及策略

梅加明 牛朝诗 熊赤 蒋曼丽 陈鹏

【摘要】 目的 探讨脑深部电刺激术治疗苍白球或丘脑毁损术后帕金森病的可行性与疗效,并分析其治疗策略。**方法** 选择 2013 年 12 月至 2019 年 12 月行神经核团毁损术后复发并再次行脑深部电刺激术的帕金森病患者共 9 例,观察术中、术后麻醉苏醒和随访期间不良事件,采用统一帕金森病评价量表(UPDRS)和日常生活活动力量表(ADL)评价患者运动症状和日常生活活动能力改善情况。**结果** 9 例患者分别行单侧(2 例)或双侧(7 例)丘脑底核电刺激术,于毁损灶同侧和对侧所记录到的细胞放电频率均在 400~500 Hz,无明显差异;术后症状均得到明显改善,以双侧丘脑底核电刺激术疗效更佳,无一例于术中或术后发生严重并发症。术前 UPDRS 评分为 115.56 ± 26.17 ,术后开机刺激 3 个月后评分为 32.56 ± 9.08 ,运动症状明显改善,手术前后评分差异具有统计学意义($t = 10.853, P = 0.000$);术前 ADL 评分为 38.56 ± 6.09 ,术后开机刺激 3 个月为 73.68 ± 19.07 ,术后日常生活活动能力明显改善($t = 10.850, P = 0.000$)。**结论** 对于单侧苍白球或丘脑毁损术后出现肢体僵直和(或)震颤症状的患者,只要丘脑底核解剖结构完整,择期行丘脑底核电刺激术安全有效,以双侧丘脑底核电刺激术效果更佳。

【关键词】 帕金森病; 深部脑刺激法; 苍白球; 丘脑底核; 立体定位技术

Therapeutic effect and strategy of deep brain stimulation on Parkinson's disease after pallidum or thalamus lesion

MEI Jia-ming, NIU Chao-shi, XIONG Chi, JIANG Man-li, CHEN Peng

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China; Anhui Provincial Stereotactic Neurosurgical Institute; Anhui Province Key Laboratory of Brain Function and Brain Disease, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: NIU Chao-shi (Email: niuchaoshi@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and efficacy of deep brain stimulation (DBS) in the treatment of Parkinson's disease (PD) after pallidum or thalamus lesion, and to analyze its therapeutic strategy. **Methods** From December 2013 to December 2019, nine patients with PD whose symptoms recurred after nuclear lesion and underwent DBS were selected. MRI combined with microelectrode recording (MER) technology was used to locate the target, and patients were treated with DBS. The adverse events during and after awake anesthesia and postoperative follow-up were observed to evaluate the safety of operation, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Activities of Daily Living Scale (ADL) were used to evaluate the improvement of postoperative symptoms and the efficacy of DBS. **Results** In this group of 9 patients, 2 patients were treated with unilateral subthalamic nucleus (STN)-DBS, the remaining 7 cases were treated with bilateral STN-DBS; the cell discharge frequency recorded on the ipsilateral and contralateral sides of the lesion was 400-500 Hz, without significant difference. There were no intraoperative and postoperative complications, and the symptoms of all patients were improved in varying degrees. After 3 months of stimulation, the UPDRS score of PD patients decreased from ($115.56 \pm$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.12.004

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0105901ASN);中央引导地方科技创新专项项目(项目编号:2019b07030001);中央引导地方科技发展专项项目(项目编号:2017070802D144);安徽省自然科学基金资助项目(项目编号:1708085MH189)

作者单位:230001 合肥,中国科学技术大学附属第一医院神经外科 安徽省脑立体定向神经外科研究所 脑功能与脑疾病安徽省重点实验室

通讯作者:牛朝诗,Email:niuchaoshi@163.com

26.17) score to (32.56 ± 9.08) score, the difference was statistically significant ($t = 10.853$, $P = 0.000$); and the ADL score increased from (38.56 ± 6.09) score to (73.68 ± 19.07) score, the difference was statistically significant ($t = 10.850$, $P = 0.000$). There was no postoperative complication. **Conclusions** For PD patients who had undergone unilateral pallidotomy or thalamus lesion, if limb stiffness/tremor symptoms exist, as long as the STN nuclei have complete anatomical structure, selective STN-DBS assisted by MER is safe and feasible, and bilateral STN-DBS would be better.

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Globus pallidus; Subthalamic nucleus; Stereotaxic techniques

This study was supported by the National Key Research and Development Project (No. 2016YFC0105901ASN), Special Fund Project of Central Government Guiding Local Science and Technology Innovation (No. 2019b07030001, 2017070802D144), and the Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 1708085MH189).

Conflicts of interest: none declared

脑深部电刺激术(DBS)和神经核团毁损术是目前治疗运动障碍性疾病的主要外科手术方法^[1]。既往研究显示,神经核团毁损术治疗运动障碍性疾病有效,但随着疾病进展,部分患者可因症状复发甚至加重而需接受进一步治疗^[2]。与神经核团毁损术相比,脑深部电刺激术具有手术损伤可逆、电极参数可调节等优点^[1-2],已逐渐成为神经核团毁损术后症状复发患者外科治疗的替代性选择。中国科学技术大学附属第一医院神经外科共对9例苍白球或丘脑毁损术后症状复发的帕金森病患者再次行脑深部电刺激术治疗,疗效满意,结果报告如下。

对象与方法

一、病例选择

1. 纳入与排除标准 (1)既往帕金森病诊断明确且经神经核团毁损术治疗。(2)神经核团毁损术后震颤和(或)僵直症状复发或加重,统一帕金森病评价量表(UPDRS)评分 ≥ 50 分。(3)年龄以 < 75 岁为宜,但经获益-风险比评估可将年龄条件放宽至80岁。(4)排除存在认知功能障碍无法配合手术、合并严重脑萎缩或恶性肿瘤、身体条件较差或伴凝血功能障碍,以及家属拒绝手术者。

2. 一般资料 选择2013年12月至2019年12月于我院神经外科行神经核团毁损术后症状复发并再次行脑深部电刺激术的帕金森病患者共9例,男性4例,女性5例;年龄47~76岁,平均为54.11岁;病程6~17年,平均为11年;两次手术间隔3个月至15年,平均3.62年;脑深部电刺激术后随访3个月至6.20年,平均2.40年。其中,行一侧丘脑腹中间核(Vim)毁损术者8例(左侧6例、右侧2例)、右侧丘

脑腹中间核毁损术和右侧苍白球内侧部(GPi)干细胞移植术1例,术后均未出现肢体功能障碍;症状复发后主要表现为肢体震颤(单侧6例、双侧3例)、肢体僵直(单侧1例、双侧8例)或步态迟缓(5例);术前Heohn-Yahr分期3级3例、4级6例。本组9例患者临床资料详见表1。

二、治疗方法

1. 脑深部电刺激术 患者晨起口服多巴丝肼250~500 mg,坐位、局部麻醉下安装Leksell头部立体定位仪(瑞典Elekta公司),采用德国Siemens公司生产的3.0T MRI扫描仪进行FLAIR成像扫描。然后根据MRI数据进行传统手工靶点计算,同时导入Leksell SurgiPlan手术计划系统(瑞典Elekta公司),计算靶点、规划穿刺路径,以减少MRI图像偏倚和人工误差,丘脑底核(STN)坐标参照前连合-后连合(AC-PC)、双侧中脑红核前缘切线与丘脑底核。保持颅骨骨孔位于术野最高点,以减少脑脊液流失。于局部麻醉下双侧颅骨钻孔,采用Leadpoint单通道微电极记录丘脑底核放电情况。测试微电极阻抗,将其置于距丘脑底核预定靶点之上10 mm,通过微推进器向靶点推进,每推进0.50 mm记录一次,直至到达预定靶点;测试微电极电生理数据使其与丘脑底核电信号特征相符、记录电极长度位于核团内 > 4.50 mm,拔出微电极,植入脑深部电刺激电极[美国Medtronic公司3389s型(2例)、北京品驰医疗设备有限公司L301型(7例)]、连接临时脉冲发生器测试阻抗及不良作用反应阈值,确认电极位置理想,予以固定。全身麻醉下于胸前皮下脂肪层植入脉冲发生器[美国Medtronic公司(2例)、北京品驰医疗设备有限公司(7例)],避开脑沟、脑室,沿脑回进行,严

表 1 9 例行脑深部电刺激术的帕金森病患者临床资料

Table 1. Clinical data of 9 PD patients with DBS

序号	性别	年龄(岁)	毁损核团	复发后症状与体征	术前 Heohn-Yahr 分期(级)	两次手术间隔时间
1	女性	66	左侧 Vim	左侧肢体震颤、双侧肢体僵直	4	3 年
2	男性	49	左侧 Vim	左侧肢体震颤、僵直	4	2 年
3	男性	56	右侧 Vim	双侧肢体震颤、僵直	3	3 年
4	男性	46	右侧 Vim	双侧肢体震颤、僵直、步态迟缓	4	2 年
5	女性	62	左侧 Vim	右侧肢体震颤、双侧肢体僵直	3	15 年
6	女性	63	左侧 Vim	左侧肢体震颤、双侧肢体僵直、步态迟缓	3	2 年
7	女性	56	左侧 Vim	双侧肢体震颤、僵直、步态迟缓	4	1 年
8	女性	76	左侧 Vim	左侧肢体震颤、双侧肢体僵直、步态迟缓	4	3 个月
9	男性	47	右侧 Vim 和右侧 GPi 干细胞移植	右侧肢体震颤、双侧肢体僵直、步态迟缓	4	3 年

Vim, ventral intermediate nucleus, 丘脑腹中间核; GPi, globus pallidus internus, 苍白球内侧部

格无菌操作,以减少术后出血、梗死及感染等并发症。于脑深部电刺激脉冲发生器植入后 4 周开机刺激,至少持续 3 个月,本组 9 例患者脑深部电刺激术所用仪器型号、靶点、坐标、刺激参数等详见表 2。

2. 疗效评价 分别于术前和术后 3 个月随访时对患者 UPDRS 和日常生活活动能力(ADL)进行评价。(1)UPDRS 评分:用于评价患者运动症状和非运动症状,总评分共 199 分,分值越高、帕金森病症状越严重。(2)ADL 评分:用于评价患者日常生活活动能力,100 分为生活能够自理,60~99 分为生活基本自理,<60 分为生活需要协助或依赖他人,评分越高、生活自理能力越好。(3)手术安全性:主要观察术中是否出现言语障碍、眼球活动障碍、偏瘫等,麻醉苏醒后肢体活动情况、有无颅内出血、梗死或癫痫发作等,随访期间有无症状复发、感染或死亡病例。

三、统计分析方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,手术前后疗效的比较采用配对 *t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、术中神经电生理信息

本组 9 例患者中,8 例首次手术均行单侧丘脑腹中间核毁损术,二次脑深部电刺激术时 2 例(例 1、例 2)顾虑电极植入风险,仅行单侧(右侧)丘脑底核电刺激术,其他 6 例均行双侧丘脑底核电刺激术,共记录丘脑底核电信号 16 侧;余 1 例(例 9)首次手术为右侧丘脑腹中间核毁损术和右侧苍白球内侧部干

细胞移植术,二次脑深部电刺激术靶点选择双侧丘脑底核(表 2)。经 Leadpoint 单通道微电极记录系统观察显示,于毁损灶同侧和对侧记录到的细胞放电频率均在 400~500 Hz,无明显差异,主要表现为背景噪音增高、高频及幅度不规则的密集簇状放电,肢体震颤患者术中可记录到典型的“震颤细胞”。

二、手术疗效

本组患者术中均未出现言语障碍、眼球活动障碍、偏瘫等症状;术后头部 CT 检查未见颅内出血或梗死,亦无癫痫发作病例;术后随访 3 个月至 6.20 年(平均 2.40 年)未见肢体震颤、僵直等症状复发,无感染及死亡病例。

所有患者术后症状均得到明显改善。2 例行右侧丘脑底核电刺激术患者,术后对侧肢体震颤、僵直症状明显缓解,但同侧肢体僵直、步态迟缓症状无改善;7 例行双侧丘脑底核电刺激术患者,术后双侧肢体震颤、僵直,以及毁损灶对侧肢体僵直症状均明显改善,而且步态改善程度明显优于单侧脑深部电刺激术者。9 例患者术前 UPDRS 评分为 99~168 分,平均评分 115.56 ± 26.17 ,术后开机刺激 3 个月后 UPDRS 评分为 28~56 分,平均评分 32.56 ± 9.08 ,临床症状明显改善($t = 10.853, P = 0.000$);术前 ADL 评分为 32~45 分,平均评分 38.56 ± 6.09 ,术后开机刺激 3 个月 ADL 评分为 66~94 分,平均评分 73.68 ± 19.07 ,日常生活活动能力得到改善($t = 10.850, P = 0.000$)。

讨 论

帕金森病患者可选择行神经核团毁损术,但随

表 2 9 例患者脑深部电刺激术所用设备及参数信息

Table 2. Equipment and parameter information of DBS of 9 patients

序号	产品型号	靶点	解剖坐标(mm)			Arc 值	Ring 值	刺激参数		
			x	y	z			电压(V)	脉宽(μ s)	频率(Hz)
1	Medtronic 3389s	右侧 STN	88.50	98.50	106.00	右侧 76°	右侧 63°	2.10	70	135
2	Medtronic 3389s	右侧 STN	88.00	97.50	104.50	右侧 72°	右侧 61°	1.90	70	130
3	PINS L301	双侧 STN	112.50/87.50	98.00	105.50	右侧 74° 左侧 106°	右侧 59° 左侧 60°	1.50	60	135
4	PINS L301	双侧 STN	111.50/88.50	97.50	105.00	右侧 76° 左侧 105°	右侧 60° 左侧 60°	1.80	60	130
5	PINS L301	双侧 STN	113.00/87.50	98.50	105.50	右侧 72° 左侧 107°	右侧 57° 左侧 59°	1.80	70	130
6	PINS L301	双侧 STN	112.50/87.50	98.00	106.00	右侧 73° 左侧 108°	右侧 63° 左侧 61°	1.50	60	135
7	PINS L301	双侧 STN	111.50/88.00	97.50	106.00	右侧 73° 左侧 106°	右侧 59° 左侧 61°	2.10	60	130
8	PINS L301	双侧 STN	112.00/88.00	98.00	105.50	右侧 75° 左侧 106°	右侧 59° 左侧 61°	1.60	70	135
9	PINS L301	双侧 STN	113.50/87.00	97.50	106.50	右侧 73° 左侧 107°	右侧 65° 左侧 63°	2.50	60	130

STN, subthalamic nucleus, 丘脑底核; Arc, 中线旁开角度; Ring, 前倾角度

着时间推移,部分患者可能症状复发,甚至伴随出现其他症状,对于此类患者能否再次行脑深部电刺激术,以及刺激靶点的选择成为争论的焦点。对本组病例的分析表明,既往行单侧神经核团毁损术的患者,当再度出现肢体僵直和(或)震颤症状时,只要丘脑底核解剖结构完整,择期在微电极记录辅助下再次行丘脑底核电刺激术安全可行,且以双侧丘脑底核电刺激术疗效最佳。

神经核团毁损术和脑深部电刺激术作为帕金森病的主要外科手术治疗方式,二者的区别在于针对疾病及具体症状选择的靶点不同^[2-3]。其中,单侧苍白球腹后侧毁损术(PVP)仍是治疗晚期帕金森病的首选,在非药物治疗状态下,术后UPDRS评分可改善28%、ADL评分改善25%,尤其是毁损对侧的运动障碍症状改善程度可高达77%,但缺点在于不能减少术后左旋多巴用药剂量,且对侧肢体运动模式也会受到严重影响^[3-5]。研究发现,82%的帕金森病患者在丘脑腹中间核毁损术后2年震颤症状可被完全抑制,但其僵直及步态症状无改善^[6],提示存在左旋多巴抵抗和震颤的显性帕金森病患者以单侧丘脑腹中间核毁损术治疗为宜。但有研究发现,超过20%的帕金森病患者双侧丘脑或苍白球毁损术后可出现声调降低、发声困难、构音障碍、吞咽困难或者平衡问题^[1,4],本组患者首次苍白球或丘脑毁损术后随着病情进展,震颤和(或)僵直症状再次复发,由此可见,无论苍白球或丘脑毁损术均具有一定的局

限性。

为了降低双侧神经核团毁损术的严重并发症发生率,Benabid等^[6]首次对既往行右侧丘脑腹中间核毁损术的帕金森病患者实施对侧丘脑腹中间核电刺激术,结果取得了与毁损术相当的疗效,且术后无严重并发症发生^[7],提示脑深部电刺激术已成为治疗既往神经核团毁损术后症状复发帕金森病患者的重要选择;而苍白球内侧部和丘脑底核则是电极植入最常用的两个刺激靶点,但二者孰优孰劣尚无定论^[8]。研究表明,丘脑底核电刺激术对震颤的疗效与丘脑腹中间核毁损术相当,且可改善僵直、运动迟缓及慌张步态,并减少术后左旋多巴用药剂量^[8-9];而苍白球内侧部电刺激术可于短期内改善运动障碍,但其高频刺激产生的“抑制左旋多巴效应”不仅不能减少左旋多巴的用药剂量,还会导致长期运动功能下降。与苍白球内侧部电刺激术相比,丘脑底核电刺激术除高频刺激抑制外,可同时减少多巴胺类药物用量,因此,即使在以震颤为主要症状的帕金森病患者中,选择丘脑底核作为刺激靶点的治疗效果仍优于丘脑或苍白球。苍白球内侧部电刺激术具有更强的抗肌张力失调作用^[9],若与左旋多巴联合应用尚能改善患者步态和姿势异常^[8],因此对于存在异动症、姿势不稳或步态困难的帕金森病患者,苍白球内侧部电刺激术可能是更好的选择。本组有5例合并步态迟缓患者,在药物“开”期症状有所改善,且本组9例患者均无异动症,

因此我们选择丘脑底核电刺激术。而对于合并严重肌张力失调,尤其是在药物“开”期有异动症的患者,若既往苍白球内侧部未损毁,则应首选苍白球内侧部电刺激术。此外,单侧丘脑底核电刺激术主要影响对侧肢体,术后需继续针对同侧肢体症状进行药物治疗,可能会导致对侧肢体运动障碍,这是由于左旋多巴和脑深部电刺激术对运动障碍产生的附加效应,且单侧刺激不能充分改善步态问题,对于此类患者同期行双侧丘脑底核电刺激术效果最佳。本组有 2 例行单侧丘脑底核电刺激术,术后同侧肢体僵直症状无改善,而其余 7 例同期行双侧丘脑底核手术的患者,术后双侧肢体症状均得到有效缓解。

虽然术中微电极记录存在危险性,但其仍是目前精确定义目标靶区边界的“金标准”。由于 MRI 存在图像失真现象,而微电极记录恰能与之互补。基于 MRI 图像的丘脑底核直接可视化联合电生理监测,有助于提高单纯依靠 AC-PC 解剖靶点计算靶向的准确性^[8-9]。研究显示,对于既往行苍白球或丘脑毁损术后症状复发的帕金森病患者,行双侧丘脑底核电刺激术时,若术中微电极记录显示毁损侧丘脑底核细胞放电频率和振幅明显低于对侧时^[2],则术中微电极记录对了解核团细胞放电具有实际意义。而本组 9 例患者毁损侧丘脑底核电信号与对侧相比未见异常,术后症状控制与术中微电极记录结果相一致,其原因可能为:毁损时存在细胞放电差异,随着时间延长病情加重,神经核团网络环路有可能被重组修复。

综上所述,对于单侧苍白球或丘脑毁损术后的帕金森病患者,如果未出现严重的肌张力失调且丘脑底核解剖结构完整,择期行丘脑底核电刺激术安全有效;术中采用微电极记录可精准定位并了解神经核团放电情况,尤以双侧丘脑底核电刺激术疗效

最佳。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Meng L, Zheng DL, Liu N, Li YM, Wang MW. Clinical observation on the effect of deep brain stimulation combined with drug therapy in the treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 17:121-126. [孟莉, 郑德利, 刘娜, 李艳敏, 王铭维. 脑深部电刺激术联合药物治疗原发性帕金森病疗效观察[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:121-126.]
- [2] Wang Y, Li P, Gong F, Gao Y, Xu YY, Wang W. Micro lesion effect of the globus pallidus internus with deep brain stimulation in Parkinson's disease patients[J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159:1727-1731.
- [3] Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 1997, 337:1036-1042.
- [4] Cahlan LD, Young RF, Li F. Radiosurgical pallidotomy for Parkinson's disease[J]. Prog Neurol Surg, 2018, 33:149-157.
- [5] Fayed ZY, Radwan H, Aziz M, Eid M, Mansour AH, Nosseir M, Anwer H, Elserry T, Abdel Ghany WA. Combined unilateral posteroventral pallidotomy and ventral intermediate nucleus thalamotomy in tremor - dominant Parkinson's disease versus posteroventral pallidotomy alone: a prospective comparative study[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2018, 96:264-269.
- [6] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease[J]. Appl Neurophysiol, 1987, 50(1-6):344-346.
- [7] Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, Seigneuret E, Alho EJ, Benabid AL, Moro E. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia[J]. Neurology, 2017, 89: 1416-1423.
- [8] Mirza S, Yazdani U, Dewey Iii R, Patel N, Dewey RB Jr, Miodinovic S, Chitnis S. Comparison of globus pallidus interna and subthalamic nucleus in deep brain stimulation for Parkinson disease: an institutional experience and review [J]. Parkinsons Dis, 2017:ID3410820.
- [9] Khabarova EA, Denisova NP, Dmitriev AB, Slavin KV, Verhagen Metman L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease with prior pallidotomy or thalamotomy[J]. Brain Sci, 2018, 8:66.

(收稿日期:2020-12-16)

(本文编辑:袁云)