

脑深部电刺激术治疗 Meige 综合征抑郁和睡眠障碍非运动症状初探

郝庆沛 丁虎 刘如恩

【摘要】 目的 总结 Meige 综合征抑郁和睡眠障碍等非运动症状特点,初步探讨脑深部电刺激术对非运动症状的有效性。方法 采用脑深部电刺激术治疗 2019 年 2-5 月确诊的 Meige 综合征患者共计 12 例,分别于术前和术后 3、6、12 个月随访时评价抑郁[抑郁自评量表(SDS)]和睡眠障碍[匹兹堡睡眠质量指数(PQSI)]严重程度。结果 术前共计 9/12 例患者存在不同程度抑郁和睡眠障碍,术后 3、6 和 12 个月随访时,抑郁和睡眠障碍比例分别为 8/12 和 9/12 例、8/12 和 9/12 例、6/12 和 10/12 例,手术前后抑郁($\chi^2 = 3.102, P = 0.376$)和睡眠障碍($\chi^2 = 2.598, P = 0.458$)发生率差异无统计学意义。结论 Meige 综合征患者普遍存在抑郁和睡眠障碍,脑深部电刺激术对其非运动症状无明显改善作用。

【关键词】 Meige 综合征; 抑郁; 入睡和睡眠障碍; 深部脑刺激法

Deep brain stimulation for non-motor symptoms of depression and sleep disorders in Meige's syndrome

HAO Qing-pei, DING Hu, LIU Ru-en

Department of Neurosurgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: LIU Ru-en (Email: liuruen@pku.edu.cn)

【Abstract】 Objective To summarize the characteristics of non-motor symptoms of Meige's syndrome (MS), including depression and sleep disorders, and to explore the effect of deep brain stimulation (DBS) on these non-motor symptoms. **Methods** Twelve patients with MS treated with DBS were recruited from February to May 2019 in Department of Neurosurgery in Peking University People's Hospital. The Self-Rating Depression Scale (SDS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PQSI) were used to assess the depression and sleep disorders before surgery and 3, 6 and 12 months after surgery. **Results** Before surgery, 9 (9/12) patients had different degrees of depression and sleep disorders. At 3 months after surgery, 8 (8/12) patients had different degrees of depression and 9 (9/12) had different degrees of sleep disorders. At 6 months after surgery, 8 (8/12) patients had different degrees of depression and 9 (9/12) had different degrees of sleep disorders. At 12 months after surgery, 6 (6/12) patients had different degrees of depression and 10 (10/12) had different degrees of sleep disorders. There was no significant difference in the proportion of depression ($\chi^2 = 3.102, P = 0.376$) and sleep disorders ($\chi^2 = 2.598, P = 0.458$) before and after DBS. **Conclusions** Depression and sleep disorders are common in patients with MS, and there is no significant improvement after DBS.

【Key words】 Meige syndrome; Depression; Sleep initiation and maintenance disorders; Deep brain stimulation

This study was supported by Beijing Science and Technology Project (No. Z181100001518005).

Conflicts of interest: none declared

Meige 综合征是临床罕见的局部肌张力障碍性疾病,主要表现为眼睑痉挛、口下颌和颈部肌张力

障碍等症状与体征,女性多于男性^[1-2]。严重的眼睑痉挛等运动症状可使患者生活质量下降、社会功能减退^[3-5];然而情绪障碍、认知功能障碍、睡眠障碍、疼痛等非运动症状目前被认为是造成 Meige 综合征患者功能障碍和生活质量下降更为重要的影响因素^[6-13]。Meige 综合征的经典治疗方法主要针对运动症状的治疗,包括药物治疗、注射肉毒毒素、苍白

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.12.008

基金项目:北京市科技计划课题(项目编号:Z181100001518005)

作者单位:100044 北京大学人民医院神经外科

通讯作者:刘如恩,Email:liuruen@pku.edu.cn

球切开术和脑深部电刺激术(DBS)等^[1,14-16],较少关注非运动症状。北京大学人民医院神经外科近年采用脑深部电刺激术共治疗 12 例 Meige 综合征患者,笔者拟对其诊断与治疗经过进行回顾,并总结抑郁和睡眠障碍等非运动症状特点,初步探讨脑深部电刺激术对非运动症状的疗效,以为 Meige 综合征非运动症状的外科治疗提供依据。

对象与方法

一、观察对象

1. 纳入与排除标准 (1)特发性头颈部肌张力障碍,包括眼睑痉挛、下面部和口下颌肌张力障碍等,有或无颈部肌张力障碍。(2)经口服药物或注射肉毒毒素治疗仍存在严重功能障碍。(3)神经系统查体及头部 MRI 检查无异常。(4)经各项检查符合脑深部电刺激术适应证且无手术禁忌证。(5)排除以下情况:引起肌张力障碍的继发性原因;既往曾服用抗精神病药;存在重要脏器功能衰竭或其他手术禁忌证等高度手术风险;无法配合完成随访。

2. 一般资料 选择 2019 年 2-5 月在我院神经外科行脑深部电刺激术的 Meige 综合征患者 12 例,男性 4 例,女性 8 例;年龄为 36~71 岁,平均(56.17±10.90)岁;肌张力障碍发病年龄 31~63 岁,平均(48.50±9.74)岁;病程 2~15 年,平均为(7.67±3.77)年。临床症状与体征分别表现为眼睑痉挛型(3 例)、口-下颌痉挛型(1 例)、眼睑合并口-下颌痉挛型(5 例)以及其他型(3 例);可伴有不同程度的抑郁或睡眠障碍(9 例)。

二、治疗方法

1. 脑深部电刺激术 所有患者术前均行头部 CT 和 MRI 检查,并通过 Leksell SurgiPlan 手术计划系统(瑞典 Elekta 公司)将二者图像融合,获得双侧刺激靶点坐标并设计穿刺路径。患者半坐位,于局部麻醉下按照预先设定的穿刺路径植入双侧电极,连接 NeuroNav 微电极记录仪(美国 Alpha&Omega 公司),观察各神经核团放电模式以确保电极最终植入目标靶点,先预刺激观察电刺激疗效和相关不良反应,然后将 L301 或 L302 电极(北京品驰医疗设备有限公司)分别植入双侧靶点;于全身麻醉下将脉冲发生器植入左侧锁骨下皮下脂肪层,通过连接导线连接双侧电极和脉冲发生器。术后 1 个月在门诊行脉冲发生器开机,将不同电极触点、脉宽、刺激频率、电压排列组合,确定最适宜刺激参数,于术后 3、

6 和 12 个月定期随访,根据临床症状改善情况和电刺激相关不良反应调整刺激参数。

2. 手术前后抑郁和睡眠障碍评价 于术前以及术后 3、6 和 12 个月时,由同一位专业医师根据抑郁自评量表(SDS)和匹兹堡睡眠质量指数(PQSI)对患者行抑郁和睡眠障碍评价。(1)SDS 量表^[17]:共 20 条目,每项评分 0~4 分,计算粗评分后,×1.25(常数)并取其整数部分即为标准评分,总评分为 25~100 分,评分 ≤ 52 分者为无抑郁、53~62 分轻度抑郁、63~72 分中度抑郁、≥ 73 分重度抑郁。(2)PSQI 量表^[18]:包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍共 7 项条目,每项评分 0~3 分,总评分 21 分,其中 0~5 分为无睡眠障碍、6~10 分轻度睡眠障碍、11~15 分中度睡眠障碍、16~21 分重度睡眠障碍。

3. 安全性评价 于术后 2 周和随访过程中记录手术相关并发症(手术切口感染或愈合不良、导线长度过短等)和电刺激相关不良反应(短暂性肢体麻木、构音障碍等)。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。手术前后不同程度抑郁和睡眠障碍的比较采用非参数 Friedman 双向方差分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 12 例患者中仅 1 例于术中植入双侧电极后因过度紧张而强烈要求终止手术,返回病房,隔日方行脉冲发生器植入;其余患者均一次完成手术,手术过程顺利。刺激参数为:脉宽 90~170 μs ,平均(112.50±53.79) μs ;刺激频率 100~170 Hz,平均(131.00±40.66) Hz;电压 2.50~5.90 V,平均(4.37±1.27) V。

根据 SDS 评分,术前有 9 例存在抑郁(轻度 5 例、中度 4 例),术后 3 个月 8 例存在抑郁(轻度 4 例、中度 4 例),术后 6 个月有 8 例存在抑郁(轻度 5 例、中度 3 例),术后 12 个月有 6 例存在抑郁(轻度 3 例、中度 3 例);手术前后不同程度抑郁所占比例差异无统计学意义($P=0.376$,表 1)。根据 PSQI 评分,术前有 9 例存在睡眠障碍(轻度 3 例、中度 4 例、重度 2 例),术后 3 个月 9 例存在睡眠障碍(轻度 3 例、中度 3 例、重度 3 例),术后 6 个月有 9 例患者存在睡眠障碍(轻

表 1 手术前后不同程度抑郁发生率的比较(例)**Table 1.** Comparison of different degrees of depression before and after operation (case)

时间点	例数	无抑郁 (≤ 52分)	轻度抑郁 (53~62分)	中度抑郁 (63~72分)	重度抑郁 (≥ 73分)
术前	12	3/12	5/12	4/12	0/12
术后3个月	12	4/12	4/12	4/12	0/12
术后6个月	12	4/12	5/12	3/12	0/12
术后12个月	12	6/12	3/12	3/12	0/12

手术前后不同程度抑郁的比较采用非参数 Friedman 双向方差分析: $\chi^2 = 3.102, P = 0.376$

表 2 手术前后不同程度睡眠障碍发生率的比较(例)**Table 2.** Comparison of different degrees of sleep disorders before and after operation (case)

时间点	例数	无睡眠障碍 (0~5分)	轻度睡眠障碍 (6~10分)	中度睡眠障碍 (11~15分)	重度睡眠障碍 (16~21分)
术前	12	3/12	3/12	4/12	2/12
术后3个月	12	3/12	3/12	3/12	3/12
术后6个月	12	3/12	2/12	5/12	2/12
术后12个月	12	2/12	3/12	3/12	4/12

手术前后不同程度睡眠障碍的比较采用非参数 Friedman 双向方差分析: $\chi^2 = 2.598, P = 0.458$

度 2 例、中度 5 例、重度 2 例), 术后 12 个月 10 例存在睡眠障碍(轻度 3 例、中度 3 例、重度 4 例); 手术前后不同程度睡眠障碍所占比例差异亦无统计学意义($P = 0.458$, 表 2)。

术后 2 周时, 3/12 例患者出现手术相关不良反应, 1 例为胸部手术切口愈合不良, 经换药包扎、清创缝合愈合良好; 2 例因电极与脉冲发生器连接线过短而出现颈部牵扯感, 由于导线已经连接固定难以修正, 术后随着患者日常活动的增加, 牵扯感有所减轻, 但不会消失。1/12 例患者出现电刺激相关不良反应, 表现为构音障碍, 经调整刺激参数和电极触点后症状缓解。

讨 论

目前关于 Meige 综合征外科治疗的文献报道日益增多, 但鲜有针对其抑郁和睡眠障碍等非运动症状的临床研究^[12-13, 16]。本研究结果显示, Meige 综合征患者普遍存在抑郁和睡眠障碍等非运动症状, 本组 12 例患者中术前和术后 3、6、12 个月随访时, 分别有 9/12、8/12、8/12、6/12 例患者存在不同程度抑郁, 9/12、9/12、9/12、10/12 例存在不同程度睡眠障碍, 二者发生率明显高于健康人群^[9, 19-21]。本研究率先在国内报告脑深部电刺激术治疗 Meige 综合征非运动症状疗效, 但该治疗方法对抑郁和睡眠障碍并无明显改善作用, 与既往文献报道的脑深部电刺激术可改善帕金森病运动症状有所不同^[11, 14, 22]。

大量研究表明, 部分患者在长期饱受慢性疾病折磨时仍可过相对正常的生活, 而另一部分患者则出现心理疾病, 这种个体对慢性疾病反应的差异性可归结于: 身体疾病对心理社会功能的影响受多种因素影响, 包括疾病特征、个体特征和社会环境特征^[3, 5, 8, 20, 23]。在本研究所纳入的病例中, 部分患者出

现抑郁情绪主要是由于疾病导致的面部或颈部肌张力障碍影响其与周围人的沟通与交流, 自卑心理和生活质量下降而导致不同程度抑郁。大多数 Meige 综合征患者认为, 睡眠障碍是影响其生活质量的重要因素, 睡眠障碍严重者运动症状亦随之加重并因此而形成恶性循环, 但此类患者的日间困倦程度与健康人群无明显差异^[6-7, 24-25]。

Meige 综合征的发病机制尚未阐明, 推测可能与皮质-基底神经节-丘脑环路功能异常有关^[1-2], 但该神经环路是否与抑郁、睡眠障碍等的发病机制有关尚无明确结论。基底神经节与情绪变化密切相关, 所有涉及基底神经节的疾病如帕金森病、亨廷顿病等均伴有明显的情绪改变^[9, 13, 26-27], 但目前尚无法区分抑郁是由于基底神经节病变所致还是慢性病程所造成的心理影响, 笔者认为二者共同参与了抑郁的发生与发展。逾 50% 的局灶性肌张力障碍患者存在睡眠障碍, 但白天过度嗜睡(EDS)并不常见, 故推测睡眠障碍和肌张力障碍可能存在某些共同的发病机制^[12-13, 28-29]。长期睡眠障碍可引起脑组织内环境改变, 例如多巴胺能神经递质、褪黑素等分泌失调^[6, 28, 30], 导致眼睑痉挛等运动症状; 此外, 快速眼动睡眠期睡眠剥夺等也可影响神经突触的重塑^[31-32], 进而影响长时程增强电位在体内的诱导和维持; 鉴于失眠与抑郁之间存在的相关性, 失眠患者更易罹患抑郁^[12-13, 22, 27]。

本研究仅对脑深部电刺激术对 Meige 综合征患者抑郁和睡眠障碍非运动症状的有效性和安全性进行初步探讨, 存在一定局限性: 仅有 12 例病例, 样本量较小且抑郁和睡眠障碍评价指标相对单一; 部分患者合并有高血压、糖尿病等慢性基础病变, 不能排除这些疾病对抑郁和睡眠障碍的影响; 未采取盲法进行结果评价, 评估医师和患者均知晓病情和

手术情况。今后尚待积累更多病例、扩大样本量,采用多种抑郁和睡眠障碍评价方法,以期进行更加翔实的论证。

综上所述,随着各种针对 Meige 综合征治疗方法在临床应用,特别是脑深部电刺激术的开展,使 Meige 综合征运动症状的治疗有了长足的进步,未来研究和治疗目标应将运动症状与非运动症状并重,进一步评估口服药物、注射肉毒毒素、脑深部电刺激术等治疗方法是否可以有效改善抑郁和睡眠障碍等非运动症状,这对 Meige 综合征患者的整体管理具有重要临床意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27:468-476.
- [2] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update[J]. *Mov Disord*, 2013, 28:863-873.
- [3] Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T. Cervical dystonia and quality of life [J]. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116:589-592.
- [4] Uitti RJ. Treatment of Parkinson's disease: focus on quality of life issues[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1:34-36.
- [5] Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, Kostic VS. Quality of life in patients with focal dystonia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111:161-164.
- [6] Thase ME. Correlates and consequences of chronic insomnia [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2005, 27:100-112.
- [7] Silvestri R, De Domenico P, Di Rosa AE, Bramanti P, Serra S, Di Perri R. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders[J]. *Mov Disord*, 1990, 5:8-14.
- [8] Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2001, 16:507-510.
- [9] Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, Auff E. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management [J]. *Depress Anxiety*, 2002, 16:100-103.
- [10] Gündel H, Busch R, Ceballos - Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:1398-1400.
- [11] Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Biondi M, Berardelli A, Fabbrini G. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1/2):583-585.
- [12] Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20:405-408.
- [13] Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review[J]. *Mov Disord*, 2011, 26:1206-1217.
- [14] Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27:259-272.
- [15] Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156:173-177.
- [16] Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation[J]. *Mov Disord*, 2005, 20:1203-1205.
- [17] Zung WW. Factors influencing the self-rating depression scale [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1967, 16:543-547.
- [18] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28:193-213.
- [19] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the pittsburgh sleep quality index (PSQI)[J]. *Sleep*, 1991, 14:331-338.
- [20] Åkerstedt T, Hume K, Minors D, Waterhouse J. The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality[J]. *J Sleep Res*, 1994, 3:152-158.
- [21] Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE. Age-related sleep change: gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women[J]. *J Psychosom Res*, 2004, 56:503-510.
- [22] Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51:855-858.
- [23] Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE Collaborative Group. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia[J]? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:608-614.
- [24] Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases: occurrence and management [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15:369-378.
- [25] Bollu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson disease[J]. *Mo Med*, 2017, 114:381-386.
- [26] Zoons E, Tijssen MA, Dreissen YE, Speelman JD, Smit M, Booij J. The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44:1375-1382.
- [27] Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE 4th, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor[J]. *Mov Disord*, 2007, 22:666-672.
- [28] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn[J]. *Sleep Med Rev*, 2002, 6:97-111.
- [29] Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 26:95-107.
- [30] Maquet P, Phillips C. Functional brain imaging of human sleep [J]. *J Sleep Res*, 1998, 7 Suppl 1:42-47.
- [31] Frank MG. Sleep and synaptic plasticity in the developing and adult brain[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 25:123-149.
- [32] Douma EH, de Kloet ER. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108:48-77.

(收稿日期:2020-12-12)

(本文编辑:彭一帆)