

· 帕金森病与运动障碍性疾病 ·

帕金森病的手术治疗

邵明

【关键词】 帕金森病； 神经外科手术； 电刺激疗法； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.011

帕金森病(PD)为常见于中老年人群的中枢神经系统变性疾病,以震颤、肌强直和运动减少为典型临床表现,其主要病理特征为黑质-纹状体系统多巴胺能神经元进行性变性、死亡。左旋多巴尚未研制用于临床之前,外科手术曾经是治疗帕金森病的主要方法。早期手术靶点包括大脑皮质、大脑脚、皮质脊髓束等,这些手术靶点在部分缓解帕金森病症状的同时,必然导致患者肢体瘫痪。1940年以后,由于外科医师的不懈努力,最终将手术靶点集中于基底节区,最后由 Cooper^[1]采用冷冻探针损毁苍白球获得成功;其间不断有其他苍白球损毁术治疗帕金森病获得成功的报道。但是,当时的苍白球损毁术对震颤症状的改善欠佳,Reichert对1例不仅运动迟缓和僵直而且震颤症状也戏剧性改善的帕金森病患者进行尸体解剖时发现,其手术靶点不在苍白球而在丘脑。由于震颤是当时帕金森病患者手术治疗的主要适应证,因此丘脑切开术很快取代苍白球损毁术^[1-2]。直至1970年,由于左旋多巴替代疗法治疗帕金森病获得成功,外科手术治疗帕金森病才很少有人问津了。

然而,至20世纪80年代末期,人们发现左旋多巴长期应用后疗效逐渐减退,并出现药物难以克服的异动症以及“开关”现象。同时,一系列高新技术应用于临床,又使人们对外科手术治疗帕金森病寄予了希望。值得一提的是,在此期间与以往损毁手术不同,Backlund等^[3]首先报告肾上腺髓质自体移植于帕金森病患者尾状核头部可以改善帕金森病症状与体征;但是尸体解剖未能发现移植物在体内存活^[4]。由于近期疗效不尽如人意,而且长期疗效尚未取得确切的证据,使肾上腺髓质自体移植术未

能进一步发展。与此同时,DeLong^[5]对基底节功能的研究,发展并完善了基底节功能环路模型,从而奠定了现代功能神经外科治疗帕金森病的基础。该模型较好地反映了经皮质、丘脑、苍白球和丘脑底核(STN)调节的运动环路的概念。对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)猴帕金森病模型的观察发现,损毁丘脑底核可以改善帕金森病动物的临床症状与体征^[6]。苍白球内侧部(GPi)接收丘脑底核的大多数传出纤维,Laitinen等^[7]证实苍白球内侧部切开术在帕金森病手术治疗中有着良好的效果,使得帕金森病手术治疗再度复兴。

一、关于损毁手术

苍白球内侧部旁贴内囊,下邻视神经,因此传统损毁手术易导致偏瘫或失明等并发症。由于微电极导向技术的应用,术者根据细胞放电频率、节律、幅度和噪音水平等项指标,分析判断电极位置,从而避免了影像学定位技术带来的误差^[8],使损毁手术的准确性大大提高。但是,经微电极对手术靶点进行功能确认的技术,在20世纪90年代末期引入中国,被谬传为“细胞刀”。目前认为,单侧苍白球内侧部损毁术可显著改善患者对侧肢体的震颤、僵直和行动迟缓等运动症状,手术后“关”状态时程明显缩短^[9-11]。但是帕金森病患者通常表现为双侧症状,需要双侧均行手术治疗,虽然损毁双侧苍白球内侧部可以更彻底地改善帕金森病症状,但是存在构音障碍、吞咽困难和平衡障碍并发症;而且对姿势性、体位性、左旋多巴反应较差的静止性震颤,以及起步困难、步僵等中线症状改善亦不理想^[12]。一般单侧手术疗效仅可持续约2年,而双侧手术的远期疗效较少见诸文献报道。我们曾对一组同一医疗中心的13例帕金森病双侧苍白球内侧部损毁术后患者进行为期5年的随访,结果显示,患者5年后除震颤外,其余症状均明显恶化,尤其还出现了

作者单位:510120 广州医学院第一附属医院神经内科,帕金森病与DBS治疗中心,Email:yimshao@yahoo.com.cn

吞咽障碍、平衡障碍等症状,左旋多巴剂量亦有所增加且疗效明显下降,表明损毁手术的疗效并不能持久。另外,丘脑切开术曾经是治疗帕金森病的主要外科手术,它在改善震颤方面具有不可替代的优势,尤其是对体位性震颤和左旋多巴无效的静止性震颤;但双侧丘脑切开术基本视为禁忌^[13],因其可以导致失语、智力障碍等严重并发症。该靶点基本不用于帕金森病的治疗。由于损毁手术并发症的风险和远期疗效欠佳,随着脑深部电刺激术(DBS)的应用,损毁手术又再次面临淘汰的境地。

二、关于脑深部电刺激术

脑深部电刺激术出现于 20 世纪中期,最先是应用丘脑电刺激术治疗慢性疼痛;1991 年,法国 Benabid 等^[14]应用丘脑深部电刺激术治疗震颤获得成功。随后,有多项研究报道丘脑底核电刺激术可以明显改善帕金森病患者的核心症状。目前,对帕金森病而言,治疗核团有丘脑底核、苍白球内侧部、丘脑腹中间核(Vim)3 个主要靶点^[15-18]。丘脑底核是目前脑深部电刺激术治疗帕金森病应用最多的神经核团,不仅能够明显改善僵直、震颤、运动迟缓等帕金森病核心症状,而且还可消除左旋多巴诱发的剂末现象、“开关”现象、冻结现象、“关”期异动症、双相异动症、药物峰值时异动症等运动并发症。但是,对于一些左旋多巴不能缓解的症状,脑深部电刺激术的疗效同样不能确定,例如对左旋多巴治疗无反应的吞咽困难、发音困难、性欲减退、便秘、尿失禁、认知损害、抑郁、精神症状和睡眠障碍等^[19-20]。以苍白球内侧部作为刺激靶点亦可产生上述疗效,其特殊优点,是对异动症的改善较丘脑底核更加明显,尤其适用于小剂量左旋多巴治疗即产生异动症的患者。其缺点是,苍白球体积较大,所消耗的电能也较大,电池寿命仅能维持约 3 年,对患者而言是一项沉重的经济负担;另外,苍白球内侧部电刺激术后左旋多巴的剂量不能减小^[21-22]。丘脑腹中间核是治疗特发性震颤的首选手术靶点。虽然它可以改善帕金森病患者的震颤症状,但对僵直、运动迟缓等症状无治疗作用,因此丘脑腹中间核电刺激术仅适用于以震颤症状为主且其他治疗靶点存在禁忌证的帕金森病患者。另外,对药物无法改善的震颤,如果僵直和运动迟缓不严重的患者亦可以考虑此靶点。对于步僵症状上述靶点均无明显改善作用者,最近国外有报道,可以脑桥核(PN)作为靶点,能够明显改善步僵症状^[23-24]。与损

毁手术不同,虽然脑深部电刺激术不能阻止疾病的进展,但由于电刺激的参数可以调节,因此其 5 年疗效是肯定的^[21,25-27]。

脑深部电刺激术虽然是微侵袭性,但也会有一些并发症发生。其主要手术并发症有:脑出血、电极偏离靶点、刺激电极与皮下导线连接处头皮切口破溃、胸部脉冲发生器植入处皮下感染、肢体异动、睁眼困难,植入材料排斥反应、体质量增加、发音低沉。据文献报道,少数患者还会出现抑郁、智力减退等精神方面的不良反应,但鲜有明显的致残性并发症和不良反应^[28]。

三、关于手术方式和时机的选择

帕金森病的手术治疗,学术界基本达成共识:脑深部电刺激术较损毁手术安全、有效、可调、不良反应少,目前基本不提倡施行损毁手术。根据我们的临床经验,手术时机应以出现帕金森病典型症状 5 年以上,经抗帕金森病药物治疗且左旋多巴剂量达 600 mg 症状控制仍不理想,按照 Hoehn-Yahr 分级无论“关”状态病情有多严重,只要“开”状态处于 III 期以前都是手术的最佳时期。随着持续多巴胺能刺激(CDS)治疗概念的深入^[29-31],过去药物治疗不能解决的运动波动症状,已经有了显著改善,因此手术之前还应评价以往治疗方案有无遵循“持续多巴胺能刺激”的原则。如果按照持续多巴胺能刺激原则进行药物调整仍然不能奏效,即可考虑施以手术治疗。手术之前严格筛选适应证是保证手术获得成功和疗效的关键。手术前需进行左旋多巴药物试验,采用足量左旋多巴冲击疗法,对患者药物疗效最佳时的状态进行帕金森病统一评价量表(UPDRS)评分,与其“关”状态的 UPDRS 评分进行比较,如果临床改善达 30% 以上,可以考虑手术治疗。另外,还有两点特别值得重视:一是病程,我们强调病程 5 年以上者方考虑手术治疗。其原因是,目前对于帕金森病的诊断并无“金标准”,主要根据患者的临床表现、对药物的反应及排除法进行诊断,而有部分帕金森叠加综合征患者其早期表现酷似帕金森病,因此时间往往是诊断帕金森病的重要指标之一。如果发病时间 5 年内的患者因药物疗效不理想而急于手术,恰恰说明其对药物反应欠佳,此时诊断帕金森病需慎重。另一是应特别注意头部 MRI T₂WI 的表现,多系统萎缩(MSA)患者基底节区呈现特征性高信号“线征”和脑干高信号“十字征”;进行性核上性麻痹(PSP)患者于矢状位可见中

脑明显萎缩,呈“蜂鸟征”^[32-33],这些征象均为手术治疗禁忌证。

四、关于手术后管理

需要指出的是,无论是损毁手术还是脑深部电刺激术,手术后均需继续服用抗帕金森病药物,但二者略有区别。前者仍需维持手术前的药物剂量,且随着对药物反应性的降低,药物剂量呈增加趋势;但是丘脑底核电刺激术后患者药物剂量可以减少约 50%,而苍白球内侧部电刺激术后药物剂量不减少。脑深部电刺激术后电刺激参数的调节必须与药物治疗相配合,才能取得良好效果。

总之,帕金森病患者的手术治疗是其整体治疗中的重要组成部分,在目前的手术技术和对该病的认知水平下,还只能作为药物治疗的补充手段,药物治疗仍然首选。但对药物治疗中后期出现的运动波动症状,脑深部电刺激术具有肯定的疗效。

参 考 文 献

- [1] Cooper IS. Cryogenic technique of thalamic surgery for parkinsonism and other involuntary disorders. *Prog Neurol Surg*, 1973, 5:159-188.
- [2] Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg*, 1986, 65:296-302.
- [3] Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism: first clinical trial. *J Neurosurg*, 1985, 62:169-173.
- [4] Hurtig H, Joyce J, Sladek JR Jr, et al. Postmortem analysis of adrenal - medullary - to - caudate autograft in a patient with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1989, 25:607-614.
- [5] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 1990, 13:281-285.
- [6] Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. Increased neuronal activity in the subthalamic nucleus of MPTP treated monkeys. *Mov Disord*, 1990, 5(Suppl 1):78.
- [7] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 1992, 76:53-61.
- [8] Lozano A, Hutchison W, Kiss Z, et al. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *J Neurosurg*, 1996, 84:194-202.
- [9] Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol*, 1996, 40:355-366.
- [10] Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology*, 1995, 45:753-761.
- [11] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1992, 58(1/4):14-21.
- [12] Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, et al. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1997, 337:1036-1042.
- [13] Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High - frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, 1997, 42:292-299.
- [14] Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long - term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 1991, 337:403-406.
- [15] Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, 1996, 84: 203-214.
- [16] Kumar R, Lang AE, Rodriguez - Oroz MC, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 2000, 55(12 Suppl 6):34-39.
- [17] 孟凡刚, 张建国. 我国功能神经外科的过去、现在和未来. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:205-208.
- [18] 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.
- [19] 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 Eng J Med*, 2001, 345:956-963.
- [20] Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 2005, 128(Pt 10):2240-2249.
- [21] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2003, 349:1925-1934.
- [22] Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg*, 2004, 101:195-200.
- [23] Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt 6):1596-1607.
- [24] Ostrem JL, Christine CW, Glass GA, et al. Pedunculo-pontine nucleus deep brain stimulation in a patient with primary progressive freezing gait disorder. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010, 88:51-55.
- [25] Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg*, 2005, 103:956-967.
- [26] Mazzone P, Brown P, DiLazzaro V, et al. Bilateral implantation in globus pallidus internus and in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuromodulation*, 2005, 8:1-6.
- [27] O'Sullivan D, Pell M. Long-term follow-up of DBS of thalamus for tremor and STN for Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 2009, 78(2/3):119-121.
- [28] Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2006, 84(5/6):248-251.
- [29] Wolters ECh. Deep brain stimulation and continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl:18-23.
- [30] Nyholm D. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl:13-17.
- [31] Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation: from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl: 24-28.
- [32] Ito S, Shirai W, Hattori T. Putaminal hyperintensity on T1-weighted MR imaging in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:689-692.
- [33] Arai K. MRI of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and multiple system atrophy. *J Neurol*, 2006, 253 (Suppl 3):25-29.