

脑深部电刺激治疗帕金森病应用进展

周晓平

第二军医大学长海医院神经外科(上海 200433)

中图分类号: R742.5

文献标识码: C

文章编号: 1009-6604(2003)05-0378-02

近几年随着神经影像学、神经电生理及生物医学工程的迅速发展,帕金森病(Parkinson's disease, PD)的外科疗效有明显提高,脑深部电刺激(Deep brain stimulation, DBS)是目前治疗 PD 的一种先进有效方法,具有效果明显、手术安全、并发症少等优点。DBS 在帕金森病手术中除合理选择颅内靶点外,术后能根据病人的症状随时程控调节,以达到长期效果。20 世纪 90 年代后国内外相继开展该项技术治疗 PD。近 10 年来国外已作 DBS 手术 2 万多例次,国内自 1998 年以来已有 10 多家医院开展 DBS 手术,共作 200 多例。DBS 治疗 PD 的临床应用越来越受到人们重视。

一、DBS 的作用机理

尽管 DBS 手术治疗 PD 已在国内外广泛应用,但其机制仍不十分清楚。可能刺激不同的解剖结构有不同的机制。神经元电刺激有许多潜在效应,这与刺激的特性有关,通过与轴突或细胞而产生作用。一般认为刺激可减少或抑制电刺激附近神经元的细胞放电,直接抑制神经元细胞体兴奋或提高抑制性神经的突触兴奋,这些区域的刺激可能激活投射神经元的轴突或神经核的传入纤维,直接作用于传出纤维,作用于附近神经元的细胞,如刺激脑内常用的脑内核团中释放神经递质完成,使局部脑组织去极化阻滞,功能失活而发挥治疗作用,该刺激过程是一种抑制性作用^[1-3]。近几年来对 PD 外科手术的发展和脑内核团的解剖研究,认为 PD 由于多巴胺含量减少,使丘脑底核(Subthalamic nucleus, STN)的神经活性增加,从而诱导苍白球/黑质致密区(GP/SN)的兴奋活性增强,使丘脑减少对运动皮层的兴奋作用导致运动减少等症状,因此,STN-DBS 能有效控制 PD 的症状如震颤、僵直、运动迟缓、运动不能和异动症等。目前,临床上绝大多数患者都选择 STN 作为刺激靶点^[4]。

二、DBS 程控调节

DBS 程控中应遵循以下原则:1. 最大程度地控制临床症状;2. 尽可能减少副作用;3. 尽可能延长电池寿命。一般 PD 的刺激参数为电压 0 V~3 V,

脉宽 $60\mu\text{s} \sim 90\mu\text{s}$, 频率 150 Hz~185 Hz。在调节刺激参数时,应考虑一个重要技术特性:电压在 3.6V 以下时,电流损耗与电压成线性关系。在超过 3.6V 和 7.3V 时,由于触发脉冲发生器内的双倍和三倍电压回路,会导致电流损耗突然增加。这样,当电压从 3.6V 升至 3.7V 时,虽然临床疗效会有所改变,但电池损耗却成倍增加,电池寿命将减少 50%。因此,电压的设定不应超过 3.6V,而应先增加脉宽,如有必要可降低电压。脉冲发生器脉宽可在 $60\mu\text{s} \sim 450\mu\text{s}$ 的范围内调节。DBS 中丘脑脉宽参数为 $65\mu\text{s}$, 苍白球为 $75\mu\text{s}$ 。在进行 DBS 疗效测试时所选的最低脉宽为 $60\mu\text{s}$ 。目前临床应用脉宽参数认为丘脑底核为 $60\mu\text{s} \sim 90\mu\text{s}$, 丘脑为 $60\mu\text{s} \sim 120\mu\text{s}$, 苍白球较高,可达到 $210\mu\text{s}$ 。在最大电压水平时增加脉宽如仍不能得到满意的临床疗效,则意味着电极放置有误。如果电极放置错误,即使存在一定临床疗效且并无副作用出现,也应该考虑手术重新定位,否则电池耗电量会成倍增加,术后可能需经常更换脉冲发生器。

三、DBS 临床应用

(一) 丘脑腹中间核(Ventral intermediate nucleus, Vim)DBS 治疗 PD 慢性丘脑刺激是治疗难治性帕金森病震颤的先进方法,对缓解震颤有明显的效果。Vim DBS 从最初开始应用于 PD 震颤就收到良好的效果。根据最近的随访研究报道,39% 的病人接受治疗一侧震颤完全消失,50% 的病人接近于完全消失,88% 的病人疗效非常好^[6]。欧洲的多中心研究将 Vim DBS 治疗特发性震颤(Essential tremor, ET)和 PD 的各种研究结果进行逐项比较,认为 DBS 对 PD 的有效性更好。造成此差异的原因尚不清楚,可能与两种不同类型震颤的机理和解剖有关。Siegfried 等^[7]报道 DBS 治疗 40 例 PD,术后观察对震颤有良好的抑制作用,对双侧刺激无明显构音障碍等并发症,在所有手术病例中,安全性明显提高。Benabid 等^[6]最近介绍 117 例慢性电刺激的经验,包括 80 例 PD 术后随访,最长随访期超过 8 年。目前认为,慢性丘脑刺激对帕金森病震颤有很好的长期控制疗效,复发率低,在许多病例中,药量可以降低至稍稍低于疾病进展量。31.6% 的患者有微弱副作用,可

以被很好耐受,无永久并发症。在 59 例双侧植入中疗效显著。

(二) 苍白球内侧核(Globus pallidus ,par interna , Gpi)DBS 治疗 PD

自 1994 年应用 Gpi DBS 治疗 PD 以来,长期 Gpi 刺激后病人症状一般都能得到改善。与苍白球切开术相比,Gpi 明显对左旋多巴导致的运动障碍有效。在临床根据统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson's disease rating scale ,UPDRS)运动评分表研究报道,非用药评分改善 29% ~ 50% ,而用药评分则无显著的改善。双侧电刺激(31% ~ 50%)似乎比单侧电刺激(29% ~ 41%)效果更好^[6]。双侧 Gpi 刺激对左旋多巴导致的双侧运动障碍较一侧更为有效,病人能很好耐受,且无言语和神经和心理的损害。在所有被观察的病人中,发现运动障碍缓解的时间越长,伴随着运动障碍发作的持续时间和严重性也在减轻。Gpi DBS 的并发症一般短暂而轻微,除少见的外部植入系统的感染。与双侧苍白球切开术比较并发症非常少。

(三) STN DBS 治疗 PD

近几年来 PD 外科手术的发展,对脑内核团的解剖和生理功能有了进一步研究,认为 PD 由于多巴胺含量减少,使 STN 的神经活性增加,从而诱导 GP /SN 的兴奋活性增强,使丘脑减少对运动皮层的兴奋作用导致运动减少等症状,通过外科手术的方法降低 STN 的过度激活,降低从 STN 到许多靶点特别是黑质的谷氨酸能投射的活动。如果 STN 刺激能预防这种过度激活,那么 STN 手术治疗就可能有神经保护作用,并能减缓 PD 的进展。临床应用证明 STN - DBS 能有效控制 PD 的症状如震颤、僵直、运动迟缓、运动不能和异动症等,目前临床上多数患者选择 STN 作为刺激靶点。STN 刺激适应证是病人对左旋多巴反应良好,同时合并症状波动和异动症。STN 刺激除能缓解其它 PD 的运动症状外,对帕金森震颤也非常有效。如一侧 Vim 或 Gpi 手术失败后也可行 STN 刺激,但在设定刺激参数和调整左旋多巴量时会遇到困难,在这些病例中,建议使用双侧 STN 刺激。双侧 STN 刺激术对进展期的 PD 非常适合。如果电极在靶点的位置放置准确,治疗的效果非常明显,UPDRS 运动评分下降 60% ,关期阶段可以消失,病人的日常生活可不再需要照顾。当刺激时,关期的肌张力障碍立即缓解。开期的异动症和左旋多巴剂量明显降低。如果左旋多巴的剂量保持最小,STN 刺激的长期效果要优于 Gpi 刺激术。双侧 STN DBS 刺激可以明显改善 PD 的运动障碍。应用双侧 STN DBS 治疗重症 PD 的患者,经短期随访后,病人术后症状改善明显。双侧 STN 刺激适用于有严重感觉迟钝,并对药物无效的 PD 患者。

四、Gpi 和 STN DBS 的选择

近几年来研究表明,STN 刺激要优于 Gpi ,STN

万方数据

刺激后关期症状明显改善,同时左旋多巴用量下降,而 Gpi 刺激后左旋多巴用量基本稳定。临床研究发现,STN 刺激后药物使用量下降 65% ,而且电刺激量也明显较低,体现 STN 的 DBS 治疗价值,但 STN 术后需更多的调控,且与左旋多巴撤药有关的副反应发生率较高。在 Gpi DBS 和 STN DBS 双侧刺激的两组病人的治疗结果中并无明显的疗效和安全性不同,但在 STN DBS 组药物的使用量有所下降。

五、DBS 并发症

DBS 的目的是减轻病人的功能障碍,改善病人的生活质量。而且,DBS 是一种终生治疗,需要对病人进行终生的维护和随访,DBS 手术的每一步操作都有可能出现并发症,需要相应的治疗或最好能避免。DBS 常见并发症为与手术有关和与 DBS 设备有关的并发症,与手术有关并发症包括脑内出血、颅内感染、脑脊液漏,永久性或暂时性偏瘫、短暂性发音困难或构音障碍、眼球运动障碍和短暂性的感觉异常;与 DBS 设备有关的并发症包括硬件磨损、机械故障如导线折断、漏电、刺激器故障、电池故障。全美最大 DBS 治疗运动障碍性疾病小组报道发生并发症的因素,主要与植入材料有关。几乎有半数的病人需二次手术,因为电极位置放置不准、电极移动、导线折断和刺激器的功能障碍^[9]。这说明该项手术的复杂性,在把 DBS 作为常规手术前,必须掌握具备更广泛的专业知识和技能。

参 考 文 献

- 1 Gross RE , Lozano M. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* , 2000 , 22 : 247 - 258 .
- 2 Dostrovsky JO , Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* , 2002 , 17 (3 Suppl) : S63 - S68 .
- 3 Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation excitation or inhibition. *Mov Disord* , 2002 , 17 (3 Suppl) : S69 - S72 .
- 4 Strafella A , Ashby P , Munz M , et al. Inhibition voluntary activity by thalamic stimulation in humans : Relevance for the control of tremor. *Mov Disord* , 1997 , 12 : 727 - 737 .
- 5 Montgomery Jr EB , Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* , 2000 , 22 : 259 - 266 .
- 6 Benabid AL , Koudsie A , Pollak P , et al. Future prospects of brain stimulation. *Neurol Res* , 2000 , 22 : 237 - 246 .
- 7 Siegfried J , Taub E. Comparative study of complications of lesioning vs stimulation after stereotactic operations for movement disorders in a personal series from 1987 to 1997 (abstract). *Acta Neurochir* , 1998 , 140 : 839 - 842 .
- 8 Jahanshahi M , Ardouin CM , Brown RG , et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* , 2000 , 123 : 1142 - 1154 .
- 9 Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* , 2002 , 17 : 162 - 166 .

(收稿日期 2003 - 09 - 04)