

脑深部电刺激治疗肌张力障碍的疗效分析

杨张凯 王学廉 汪 鑫 李 楠 葛顺楠 陈 磊 曲 亮 李 洋

【摘要】目的 探讨脑深部电刺激(DBS)丘脑底核(STN)与苍白球内侧部(Gpi)治疗肌张力障碍的疗效。方法 采用STN-DBS与Gpi-DBS治疗肌张力障碍患者34例,术后1、3、6、12和24个月采用Burke-Fahn-Marsden(BFM)肌张力障碍量表评估疗效。结果 34例患者均顺利完成DBS,其中4例未获得缓解和1例因术后感染行二次手术取出刺激装置。29例患者二期手术开机后随访1~2年,症状均得到不同程度的改善,其中21例原发性患者疗效较好,术后BFM运动评分及残疾评分均较术前有明显改善( $P<0.05$ )。继发性患者行DBS术后上述两项评分有所下降,但较术前比较改善不明显。结论 STN-DBS与Gpi-DBS对原发性肌张力障碍患者疗效明显,对继发性患者疗效差。两个靶点刺激均可使肌张力障碍得到不同程度改善,患者STN-DBS比Gpi-DBS术后较早期获得改善。

【关键词】肌张力障碍;脑深部电刺激;丘脑底核;苍白球内侧部

【文章编号】1009-153X(2015)01-0021-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742; R 651.1\*1

Curative effect of deep brain stimulation of different targets on myodystonia

YANG Zhang-kai, WANG Xue-lian, WANG Xin, LI Nan, GE Shun-nan, CHEN Lei, QU Liang, LI Yang. Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】Objectives To compare the curative effect of deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN-DBS) with that of DBS of globus pallidus pars internus (Gpi-DBS) on myodystonia and to explore the DBS indications. Methods Of 21 patients with primary myodystonia, 10 were treated by Gpi-DBS and 11 by STN-DBS. Of 8 patients with secondary myodystonia, 4 were treated by Gpi-DBS and 4 by STN-DBS. Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scales (BFMDRS) were determined before the operation and 1, 3, 6, 12 and 24 months after the operation in all the patients in order to assess their curative effects on the myodystonia. Results BFMDRS scores were significantly lower after the operation than those before the operation in patients with primary myodystonia treated by Gpi-DBS or STN-DBS ( $P<0.05$ ). BFMDRS scores were significantly lower in the patients with primary myodystonia treated by STN-DBS than those in the patients with primary myodystonia treated by Gpi-DBS 1, 3 and 6 months after the operation ( $P<0.05$ ), but there was insignificantly difference in BFMDRS scores between both the groups 12 and 24 months after the operation ( $P>0.05$ ). BFMDRS scores were reduced by STN-DBS or Gpi-DBS in the patients with secondary myodystonia, but there was insignificantly difference between the preoperative BFMDRS scores and the postoperative BFMDRS scores ( $P>0.05$ ). Conclusions The curative effects of STN-DBS and Gpi-DBS on patients with primary myodystonia are good, but the curative effect of STN-DBS was significantly better than that of Gpi-DBS early after the operation in the patients with primary myodystonia.

【Key words】Myodystonia; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Globus pallidus pars internus

肌张力障碍是由多种原因引起的以全身或局部异常动作和(或)异常姿势为主要特征的一组临床综合征。在运动障碍性疾病中,肌张力障碍发病率仅次于帕金森综合征,是严重危害人类身心健康的一大顽疾。临床上,药物治疗肌张力障碍往往不能获得满意效果,而且药物治疗有很严重的副作用。部分局灶型或多灶型肌张力障碍患者局部注射肉毒素治疗后,也逐渐出现对药物的反应性降低或消失,甚

至出现对药物的抵抗;而且肉毒素治疗对全身型肌张力障碍患者几乎无效。因此这些药物难治性肌张力障碍患者最终寻求手术治疗。而周围神经及肌肉切断术及脑深部核团毁损术均可出现严重并发症,逐渐被临床所淘汰。随着功能神经外科研究的不断深入,脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)具有可逆、可调、可控性特点,已成为药物难治性肌张力障碍的主要手段。目前,临床上采用DBS治疗药物难治性肌张力障碍获得了一定效果,手术所选用的靶点主要为丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和苍白球内侧部(globus pallidus pars internal, Gpi)。我科从2004年12月至2013年6月采用

STN-DBS 及 Gpi-DBS 治疗肌张力障碍患者 34 例,现将报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 34 例患者中男性 19 例,女性 15 例;年龄 7~67 岁(平均 26.8 岁);病程 1~49 年(平均 12.5 年)。根据肌张力障碍病变累及范围分型:节段型 5 例,多灶型 6 例,全身型 20 例,偏身型 3 例。

1.2 病例特点 原发性肌张力障碍:无明确已知病因及遗传变性疾病,影像学(头颅 MRI)检查阴性,有或无家族史,本组 23 例;继发性肌张力障碍:有明确神经系统疾病或损伤的病史及危险因素存在,神经系统 MRI 检查可有异常信号改变,本组 11 例。所有患者均有程度不同的肌张力障碍症状,典型表现有头颈部、躯干及四肢扭转、肌张力增高,言语不清和(或)吞咽呛咳,伴有异常姿势及(或)动作等。

1.3 手术治疗 所有患者均经过正规药物和(或)肉毒素注射治疗无效,并且病情已严重影响到其学习、工作及生活。对于偏身型、仅累及身体一侧的肌张力障碍患者行单侧 DBS,对于累及身体双侧或伴有中轴症状的患者行双侧 DBS。DBS 装置(美国 Medtronic 公司):刺激电极(Model 3387-40/40s);导线(Lead 7482-51/66);脉冲发生器(双侧 Kinetra 7428 和单侧 Soletra 7426)。DBS 分为一期电极植入术及二期皮下脉冲发生器植入或电极拔除术。所有患者均分两期完成手术,时间间隔一周以内,目的旨在临时观察体外刺激效果以决定二期手术方式。其中 31 例患者先在全麻下安装 Leksell 立体定向手术框架,仅 2 例偏身型及 1 例节段型头颈部受累相对较轻的患者在局麻下安装框架。所有患者待安装立体定向头架完毕后行 64 排 CT、1.0 T 或 3.0 T MRI 扫描后根据 Surgiplan 手术计划系统重建影像并计算 STN 或 Gpi 靶点坐标,行电极植入术,手术切口为双额顶部半圆形切口,骨孔位置位于冠状缝前 2 cm、中线旁开 3 cm。STN 的定位坐标为:前联合-后联合连线下 4~6 mm,中点后方 1~3 mm,旁开 12~13 mm。Gpi 的定位坐标为:前联合-后联合连线下 4~6 mm,中点前 2 mm,旁开 18~22 mm。术中利用微电极记录测量电阻抗,对手术靶点进行功能定位。上述局麻患者术中行临时电刺激初步观察疗效及副作用。术后根据临时刺激的改善效果,最终 30 例行二期脉冲发生器植入手术,二期手术后 3 d 正式开机;4 例患者将电极拔出。

1.3.1 刺激触点与参数 一期手术后对两个靶点进行

疗效测试与参数设置。开机时电压从 1 V 开始刺激,以 0.5 V 逐渐增加,直至出现如头晕不适、视物不清等症状时停止,观察患者副作用及症状改善情况。刺激触点一般选择单负或双负,刺激参数一般选择电压 2~3.8 V,频率 90~180 Hz,脉宽 60~90 s。

1.3.2 术后程控与随访 正式开机后分别根据患者症状及改善程度对刺激参数及触点进行相应调整。

1.4 疗效评定 二期手术开机后 1、3、6、12、24 个月采用 Burke-Fahn-Marsden (BFM) 肌张力障碍评分量表进行评分,分为运动评分与残疾评分两部分内容。观察各期症状及生活能力方面的变化情况,并计算改善率,改善率=(术前 BFM 评分-术后 BFM 评分)/术前 BFM 评分 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析和 LSD-*t* 检验及 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术效果 34 例患者均顺利完成 DBS 手术。术后头颅 MRI 扫描示电极位置准确。一期手术后行临时电刺激观察发现 30 例患者均有不同程度的改善,主要表现为骨骼肌张力降低、痉挛减轻;言语、不自主运动和躯体扭转减轻不明显。4 例患者因未获得缓解(其中 1 例为原发性全身型患者、3 例为继发性患者)和 1 例原发性肌张力障碍患者植入脉冲发生器后感染而取出全套刺激装置。其余 29 例患者二期手术开机后随访 1~2 年,均得到不同程度的改善。术前和开机后各期治疗评分见表 1 及表 2。

2.1.1 BFM 评分结果 21 例原发性肌张力障碍患者采用 STN-DBS 或 Gpi-DBS 治疗后症状均有缓解,且随刺激时间延长,BFM 评分逐渐降低( $P < 0.05$ );8 例继发性肌张力障碍患者采用 STN-DBS 或 Gpi-DBS 治疗,BFM 评分总体呈下降趋势,但改善程度不显著( $P > 0.05$ ),提示 STN-DBS 或 Gpi-DBS 可能对于继发性肌张力障碍缓解较慢或疗效有限。

2.1.2 运动评分结果 原发性肌张力障碍患者 STN-DBS 与 Gpi-DBS 治疗后 1、3、6 月平均改善率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );术后 12、24 月患者运动评分平均改善率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.1.3 残疾评分结果 原发性肌力障碍患者术后 1 月 STN-DBS 与 Gpi-DBS 改善率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),术后 3、6、12、24 月改善率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。继发性患者行 STN-DBS 或 Gpi-DBS 术后运动评分和残疾评分改善都不明显

( $P>0.05$ )。

2.2 并发症 本组 19 例患者术后出现一过性高热,1 例患者术后 20 d 出现导线外露、皮肤破溃感染,考虑为排异反应。其余病人均未出现常见手术刺激相关并发症(术中测试疗效及副作用时可出现),如语言障碍、感觉异常、口周刺痛感及运动失调等<sup>[1]</sup>及硬件相关并发症如皮肤感染、破溃、脉冲发生器功能异常、皮下线路损坏、导线折断和移位等。

3 讨论

3.1 肌张力障碍发病机制及 DBS 干预机制 病理生理学研究发现,肌张力障碍患者存在神经系统不同水平功能学异常,其中基底节-丘脑-皮层环路的功能失调是肌张力障碍发病的主要环节。纹状体功能亢进导致了苍白球抑制功能的减低,进而导致丘脑皮层投射过度兴奋,使得皮层兴奋性增高,致使运动筹划紊乱和输出增加且不协调,由此影响脊髓和脑干中间神经元的兴奋性,使其抑制功能减弱和紊乱,最终引起肌肉的不自主过度收缩或运动的不协调。另一方面,感觉反馈功能的紊乱致使中枢神经系统不能及时调整运动的异常。目前,国外学者研究认为肌张力障碍主要以两种病理生理学异常为特点:感觉运动皮层系统的抑制机制中多个水平的兴奋性“减低”,以及脑干、脊髓水平感觉运动回路神经联系可塑性的“升高”<sup>[2]</sup>。环路中多水平神经结构功能失调及神经联系可塑性升高可能是产生主动肌与拮抗

肌同时持续、不协调收缩,并伴有邻近肌肉及远端肌肉的收缩,即所谓泛化现象的原因。本组 34 例患者中,有 13 例患者可见泛化现象,考虑与脑内多水平或多位点功能异常有关。

目前研究认为,DBS 在皮层-基底节环路中对所刺激的神经核可产生多种效应发挥治疗作用<sup>[3]</sup>,而这种效应取决于神经元的组成并对疗效产生一定影响。STN-DBS 或 GPi-DBS 能减少邻近神经元放电<sup>[4-6]</sup>,并对神经递质及神经胶质细胞的活动产生影响。STN-DBS 通过兴奋 STN-GPi 投射纤维从而增加 GPi 神经元的活动<sup>[7,8]</sup>;GPi-DBS 通过抑制 GPi-丘脑投射减少丘脑神经元的活动<sup>[9]</sup>。此外,新近研究表明,GPi-DBS 对 GPi 神经元可产生由兴奋和抑制组成的多相位反应<sup>[10-12]</sup>。DBS 通过电信号干预所刺激的神经核团及其邻近神经元与神经纤维的活动,改变了神经电信号的传导及神经递质的信息传递,进而对肢体的活动及协调性产生影响。其最终所产生的临床效应取决于刺激电极所在靶点的具体位置是否是支配整个感觉运动环路的“交通枢纽”,从而对运动及肌张力的改善起到相对全面、综合的作用。

有研究显示,对于原发性肌张力障碍选择 GPi 为刺激靶点时刺激电极位于其腹后侧疗效最好<sup>[13]</sup>。本组行 GPi 刺激的患者电极放置靠近或位于其腹后侧,术后有 4 例原发性患者疗效显著,术后随访 2 年改善率为 64%~92%,平均 82%。目前仍缺乏大样本数据支持,立体定向手术电极所在核团的精确位置

表 1 29 例肌张力障碍患者分别经 STN-DBS 和 GPi-DBS 治疗后不同时间 BFM 运动评分(分)

	术前	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月	术后 12 月	术后 24 月(n=23)
原发性+STN(n=11)	48.32±19.80	41.36±20.82	29.13±16.14 <sup>*</sup>	25.55±14.54 <sup>*#</sup>	21.18±14.04 <sup>*#</sup>	20.27±14.00 <sup>*#</sup>
原发性+Gpi(n=10)	48.80±15.09	46.65±13.97	40.80±13.39	33.75±12.02 <sup>*#</sup>	28.05±10.65 <sup>*#△</sup>	21.50±10.24 <sup>*#△</sup>
继发性+STN(n=4)	41.50±9.92	41.50±8.19	37.36±6.05	32.25±9.43	29.75±9.88	28.63±10.14
继发性+Gpi(n=4)	47.00±16.57	46.86±17.07	45.00±17.66	40.13±16.99	38.50±17.50	35.63±19.15

注:与术前比较,\* $P<0.05$ ;与术后 1 月比较,# $P<0.05$ ;与术后 3 月比较,△ $P<0.05$ ;STN:丘脑底核;Gpi:苍白球内侧部;DBS:脑深部电刺激;BFM: Burke-Fahn-Marsden 肌张力障碍评分量表

表 2 29 例肌张力障碍患者分别经 STN-DBS 和 GPi-DBS 治疗后不同时间 BFM 残疾评分(分)

	术前	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月	术后 12 月	术后 24 月(n=23)
原发性+STN(n=11)	17.36±6.10	15.45±6.38	12.36±5.10 <sup>*</sup>	10.64±4.72 <sup>*#</sup>	9.64±5.25 <sup>*#</sup>	9.55±5.57 <sup>*#</sup>
原发性+Gpi(n=10)	14.90±4.07	14.30±3.92	12.20±3.97	10.30±3.27 <sup>*#</sup>	8.70±2.63 <sup>*#△</sup>	8.60±2.76 <sup>*#△</sup>
继发性+STN(n=4)	13.25±2.63	12.75±4.11	10.00±2.16	9.25±2.87	8.00±2.00 <sup>*#</sup>	8.00±2.71 <sup>*#</sup>
继发性+Gpi(n=4)	14.00±5.23	13.25±3.40	12.25±3.30	10.00±2.45	9.25±2.36	9.00±2.45

注:与术前比较,\* $P<0.05$ ;与术后 1 月比较,# $P<0.05$ ;术后 3 月比较,△ $P<0.05$ ;STN:丘脑底核;Gpi:苍白球内侧部;DBS:脑深部电刺激;BFM: Burke-Fahn-Marsden 肌张力障碍评分量表



与疗效的关系尚需继续探讨。

3.2 手术适应症 文献[14]指出,对于儿童继发性肌张力障碍 DBS,治疗尚有争议;本病病程与手术预后呈负相关,提倡早期行 DBS 防止肢体畸形发生;年轻患者、原发性肌张力障碍或迟发型肌张力障碍 DBS 疗效较好;继发性患者手术应慎重。本研究也发现病程较长(>20 年)的患者术后改善甚微、继发性患者疗效差,这与国外报道一致。同时,通过分析比较本组病例术前与术后评分情况还发现,起病较晚(>40 岁)、病情进展迅速者疗效差。另外,本组病例中的年轻患者早期行手术治疗的效果比晚期手术治疗的患者好。

本研究认为对于全身型、半身型、多灶型、节段型肌张力障碍患者一经确诊应尽可能早期行 DBS 治疗;对于原发性肌张力障碍患者,尤其是病程较短的年轻(<40 岁)患者疗效好,继发性患者疗效较差。DBS 对于四肢症状的改善较躯体中轴的症状改善明显。

3.3 手术靶点选择 目前治疗肌张力障碍的手术靶点主要为 STN 及 GPi。本研究结果显示刺激 STN 显效较 GPi 快,但从长期(术后 1 年以后)改善率来看两者无明显差异。基于肌张力障碍疾病发病的复杂性,累及神经系统多个水平,同时在治疗其他运动障碍性经验的基础上,我们知道丘脑膜中核及丘脑腹嘴前核等对震颤、肌强直、异常运动等方面也有一定作用。国外有学者利用丘脑膜中核联合 GPi 治疗肌阵挛型肌张力障碍获得有效改善<sup>[15]</sup>。这将提示我们,对于复杂病例是否可通过改进手术方法,选择多靶点联合刺激,从而提高疗效。

#### 【参考文献】

- [1] Tagliati M, Krack P, Volkmann J, *et al.* Long-term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 1): S54-S62.
- [2] Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, *et al.* Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 10): 2871-2877.
- [3] Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS [J]? *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 33.
- [4] Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation

disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(6): 2268-2280.

- [5] Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, *et al.* High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra [J]. *Exp Brain Res*, 2010, 205(2): 251-261.
- [6] Moran A, Stein E, Tischler H, *et al.* Dynamic stereotypic responses of basal ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate [J]. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5: 21.
- [7] Reese R, Leblois A, Steigerwald F, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity [J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(2): 517-521.
- [8] Galati S, Mazzone P, Fedele E, *et al.* Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(11): 2923-2928.
- [9] Montgomery EJ. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity [J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(12): 2691-2702.
- [10] Erez Y, Czitron H, Mccairn K, *et al.* Short-term depression of synaptic transmission during stimulation in the globus pallidus of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated primates [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(24): 7797-7802.
- [11] Mccairn KW, Turner RS. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the parkinsonian primate: local entrainment and suppression of low-frequency oscillations [J]. *J Neurophysiol*, 2009, 101(4): 1941-1960.
- [12] Leblois A, Reese R, Labarre D, *et al.* Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(2): 288-298.
- [13] Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, *et al.* Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12): 1314-1319.
- [14] Albanese A. Deep brain stimulation for cervical dystonia [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 856-857.
- [15] Oropilla J Q, Diesta CC, Itthimathin P, *et al.* Both thalamic and pallidal deep brain stimulation for myoclonic dystonia [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(6): 1267-1270.

(2014-08-07 收稿, 2014-10-08 修回)