

## · 论 著 ·

## 交叉电脉冲在帕金森病 DBS 后程控中的应用

邵钰阳 杨鑫 聂盼 张修民 付锴 熊文平 柳雯 张继波 陈劲草 张捷

**【摘要】目的** 探讨交叉电脉冲(ILS)在帕金森病(PD)脑深部电刺激术(DBS)后传统刺激方式疗效不佳病人中的应用效果。**方法** 回顾性分析 2018 年 2 月至 2021 年 10 月丘脑底核(STN)-DBS 治疗的 12 例 PD 的临床资料。12 例 DBS 后应用传统刺激方式疗效不佳,使用 ILS(时间>6 个月)。使用 ILS 后随访 6~12 个月,采用统一帕金森病生活量表(UPDRS II)评分、运动量表(UPDRS III)评分、异动量表(UPDRS IV-A)评分评估疗效及左旋多巴等效日剂量(LED)评价药物使用情况。**结果** 与 ILS 前(药物关期)相比,使用 ILS 后(药物关期)UPDRS-II 评分、UPDRS IV-A 评分、UPDRS-III 评分总分均明显改善( $P<0.05$ ),LED 无明显变化( $P>0.05$ )。**结论** PD 病人 STN-DBS 后,在传统刺激模式症状改善不佳或出现刺激副反应时,ILS 可明显改善 PD 症状、减轻刺激相关副反应。

**【关键词】** 帕金森病;丘脑底核;脑深部电刺激术;交叉电脉冲;术后程控

**【文章编号】** 1009-153X(2022)11-0889-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.5; R 651.1<sup>†</sup>

#### Application of interleaving stimulation in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation

SHAO Yu-yang, YANG Xin, NIE Pan, ZHANG Xiu-min, FU Kai, XIONG Wen-ping, LIU Wen, ZHANG Ji-bo, CHEN Jin-cao, ZHANG Jie. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

**【Abstract】 Objective** To explore the application value of interleaving stimulation (ILS) in the postoperative programming of patients with Parkinson's disease (PD) after deep brain stimulation (DBS). **Methods** The clinical data of 12 patients with PD who received subthalamic nucleus (STN) DBS in Zhongnan Hospital of Wuhan University from February 2018 to October 2021 were retrospectively analyzed. Traditional stimulation was ineffective after DBS, and ILS was then used for more than 6 months. The clinical efficacy was evaluated by the Unified Parkinson's Disease Living Scale (UPDRS II), Exercise Scale (UPDRS III) and UPDRS IV-A and levodopa equivalent daily dose (LED) was used to evaluate the drug use 6~12 months after ILS. **Results** The UPDRS II score, the UPDRS III score and the UPDRS IV-A score were significantly improved after ILS ( $P<0.05$ ), and the LED did not significantly change ( $P>0.05$ ). **Conclusions** For PD patients after STN-DBS, ILS can significantly improve the symptoms and reduce the stimulation-related side reactions when the traditional stimulation was ineffective after DBS.

**【Key words】** Parkinson disease; Subthalamic nucleus; Deep brain stimulation; Interleaving stimulation; Postoperative programming

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年人的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)是治疗中晚期 PD 的有效方式<sup>[2]</sup>。术后程控是影响手术疗效的重要因素,多数病人使用传统刺激模式能获得满意的疗效,但部分病人症状改善不佳,或出现异动等刺激相关副反应。交叉电脉冲(interleaving stimulation, ILS)是一种新型的程控方法,通过在一根电极上设置两组刺

激参数,不同触点上刺激频率相同,电压、脉宽可以不同<sup>[3]</sup>,从而优化刺激电场,在改善 PD 症状的同时避免刺激引起的副反应。本文回顾性分析 2018 年 2 月至 2021 年 10 月接受 STN-DBS 且使用 ILS>6 个月的 12 例 PD 的临床资料,分析 ILS 的应用效果。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①PD 诊断明确且行 STN-DBS 治疗;②术后使用传统刺激方式症状改善不佳或出现刺激相关副反应;③ILS 使用时间>6 个月;④年龄<75 岁。排除标准:①其他原因引起的帕金森综合征或帕金森叠加综合征;②具有严重认知功能障碍无法配合程控随访;③合并严重脏器疾病;④年龄>75 岁。

1.2 一般资料 12 例中,男 3 例,女 9 例;DBS 年龄 43~

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.11.003

基金项目:科技部国家重点研发计划(2016YFC0105900)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院神经外科/功能神经外科中心(邵钰阳、杨鑫、聂盼、张修民、付锴、熊文平、柳雯、张继波、陈劲草、张捷)

通讯作者:张捷, E-mail: zhangjie8790@163.com

71岁,平均(59.25±9.16)岁;术前病程4~15年,平均(8.08±3.50)年;术前简易精神状态评价量表评分中位数28.50分(26.25~29.75分);术前H-Y分期2.0~5.0,平均(3.17±0.89);ILS使用时间6~12个月,平均(8.75±2.26)个月;术前统一帕金森病生活量表(UPDRS II)评分9~37分,平均(21.58±8.47)分;术前统一帕金森病生活量表运动量表(UPDRS III)评分评分24~74分,平均(41.08±14.06)分。

1.3 手术方法与术后程控 手术方法参见文献[4]。术后4周开机时,分别对各触点进行刺激测试。首先,采用单极刺激,脉宽60 μs,频率130 Hz,逐步调整电压并观察病人症状改善情况以及有无副反应,以确定最佳治疗窗及最佳治疗触点。对症状改善不佳或出现刺激相关副反应时,采用ILS:P1(Program 1)选择STN背外侧触点,逐渐调整电压、脉宽及频率,达到最大限度改善症状而不出现副反应;P2(Program 2)选择STN上方触点,逐渐调整参数以达到最佳治疗效果并不出现副反应。

1.4 观察指标 使用ILS后随访6~12个月,采用统一帕金森病生活量表(UPDRS II)评分、运动量表(UPDRS III)评分、并发症量表(异动症,UPDRS IV-A)评分评估疗效及左旋多巴等效日剂量(levodopa equivalent daily dose,LEDD)评价药物使用情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0软件处理;正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 $t$ 检验;非正态分布计量

资料采用中位数(上下四分位数)表示,使用Wilcoxon秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

与ILS前(药物关期)相比,使用ILS后(药物关期)UPDRS-II评分、UPDRS IV-A评分、UPDRS-III评分总分均明显改善( $P<0.05$ ,表1),LEDD无明显变化( $P>0.05$ ,表1)。UPDRS-III评分中言语及面部表情评分无明显变化( $P>0.05$ ,表2),UPDRS-III评分中震颤与僵硬评分、手脚活动评分、姿势与步态评分明显改善( $P<0.05$ ,表2)。

## 3 讨论

本文12例PD病人,STN-DBS后,采用传统程控方式,症状改善不佳或/和出现刺激相关副反应,改用ILS,病人异动症等刺激副反应明显减轻,震颤等症状明显改善。这表明传统刺激模式不能有效改善PD病人症状或引起刺激相关副反应时,ILS可作为一种新的程控治疗方案。ILS在两种临床场景中最高可能获益:一是不同的触点对特定症状有效,但每个症状需要的刺激强度不同;二是症状改善不完全,而进一步的电压增加受到副作用的限制<sup>[5]</sup>。ILS与传统程控方式(单极刺激、双单极刺激以及双极刺激)之间的主要区别在于:在2个以上的触点使用不同振幅、脉宽,产生独特的电流塑形,从而最大限度地

表1 12例帕金森病人ILS前后运动功能、异动及LEDD变化

评估指标	ILS前(药物关期)	ILS后(药物关期)	改善率(%)
UPDRS-II	11.83±4.22	5.42±2.50*	54(50~63)
UPDRS-III	17.67±8.51	9.92±5.47*	46(34~54)
UPDRS-IV(A)	4.33±2.25	2.17±1.94*	58(36~45)
LEDD(mg)	485.42±261.43	454.17±267.32	0(0~19)

注:与ILS前比较,\* $P<0.05$ ;ILS.交叉电脉冲;LEDD.左旋多巴等效日剂量;UPFRS-II.统一帕金森病评分量表-生活量表;UPFRS-III.统一帕金森病评分量表-运动量表;UPFRS-IV(A).统一帕金森病评分量表-并发症量表(异动症)

表2 12例帕金森病人ILS前后UPDRS-III各子项评分变化

评估指标	ILS前(药物关期)	ILS后(药物关期)	改善率(%)
言语	1.00(0~1.00)	1.00(0~1.00)	0
面部表情	1.00(1.00~1.00)	1.00(1.00~1.00)	0
震颤	1.00(0~2.00)	0(0~0.75)*	50(0~100)
僵硬	2.00(0.50~3.75)	1.00(0~2.00)*	29(0~67)
手脚活动	4.00(2.25~5.75)	2.50(1.00~4.00)*	36(21~67))
姿势与步态	5.00(3.25~8.00)	3.00(2.00~6.00)*	33(25~48)

注:与ILS前比较,\* $P<0.05$ ;ILS.交叉电脉冲;UPFRS-III.统一帕金森病评分量表-运动量表

刺激靶点核团并避免不需要刺激的区域,如内囊、内侧丘系等结构。这个特性在靶点核团较小(如STN)和电极位置欠佳时尤其有用<sup>[6]</sup>。我们认为 ILS 对以下几种情况的病人有益。

**3.1 异动症** 左旋多巴诱导的异动症是许多中晚期 PD 病人接受 DBS 治疗的重要原因,常见于女性及体重偏低的病人。STN 作为 PD 病人 DBS 治疗最常用的靶点,STN-DBS 尽管可以明显改善 PD 病人症状,但刺激诱发的异动症可能影响病人的生活质量。对应的一个策略是降低电压或/和减少多巴胺能药物,但在一些病人可能出现 PD 症状加重。另一种方法是采用 STN 上方的触点刺激来自苍白球内侧部的传导束(豆状核束),从而改善异动症<sup>[7]</sup>。Kern 等<sup>[8]</sup>发现,ILS 在 STN 上方触点通过刺激未定带(zona incerta, ZI),从而抑制异动症[触点坐标:Z=-0.9 mm,STN 上界的上方(3.34±2.45)mm]。采用 STN 上方触点的单极或双极方式刺激可能因 STN 背外侧(STN 感觉运动亚区)刺激不足而导致 PD 症状改善不佳,而常规的双负刺激因 2 个触点的刺激强度相同可能出现刺激过度诱发副反应。ILS 在 STN 背外侧触点和上方触点可以选择不同的电压/电流及脉宽刺激,从而既能够控制 PD 症状又能避免异动症。

本文 6 例异动症用第 2、3 或 2、4 触点组合方式,第 2 触点给予较低电压及脉宽(50  $\mu$ s)在不引起副反应的前提下,改善 PD 症状,第 3 或第 4 触点给予较高电压及脉宽(60~70  $\mu$ s);此 6 例病人刺激参数均是 P1 刺激强度小于 P2。文献报道 P1、P2 设置不一致,不同设置方式对于异动症改善效果需进一步验证。我们考虑 ILS 对异动症的改善可能与刺激 ZI 中的苍白球内侧部传导束及电场塑形两方面作用的结果。

**3.2 震颤控制不佳** 电压/电流是改善 STN-DBS 病人震颤最重要的因素,但其增加受到诱发副作用的限制。ZI 位于 STN 上方,刺激 ZI 可改善震颤,但对僵硬和运动迟缓的缓解作用微弱<sup>[9]</sup>。我们前期的研究发现,控制震颤所需刺激强度较改善僵硬、运动迟缓等所需刺激强度大<sup>[10]</sup>。如采用常规的双单极刺激,可能出现下方触点 STN 感觉运动亚区的刺激强度过大,诱发异动症等副反应。因此,ILS 在不同触点可采用不同的刺激强度,最上方的触点刺激 ZI 改善震颤,而用腹侧的触点刺激 STN 感觉运动亚区改善僵硬和运动迟缓。本文 6 例震颤改善不佳病人,均选择位于 STN 背外侧第 2 触点作为 P1,以位于 STN 上方的第 4 触点作为 P2,频率选择 125 Hz,震颤得到较好的控制。高频率对于震颤控制较好,这可能是因

为高频刺激使 STN 神经元发生去同步化,导致神经元放电模式改变,从而通过阻滞神经通路中异常信号传递而抑制震颤<sup>[11]</sup>。Franca 等<sup>[6]</sup>发现,ILS 在 STN-DBS 对 PD 震颤的控制存在个体差异。ILS 用于震颤控制时的参数设置有待进一步优化和总结。

**3.3 僵硬、动作缓慢改善不佳** 随着病情加重,PD 病人常常需要进一步增加刺激强度来改善症状<sup>[10]</sup>,而进一步刺激强度增加可能受到副作用的限制。本文 4 例运动迟缓及僵硬改善不佳,选用第 2、3 触点组合方式,在不引起副反应的前提下,第 2 触点给予较小刺激强度,第 3 触点可给予较大的电压、脉宽,通过塑形刺激电场,从而改善了僵硬及运动迟缓等症状,又避免了副反应。Wojtecki 等<sup>[12]</sup>应用 STN-DBS 治疗 PD 病人,用 ILS 在 2、4 触点设置不同的刺激强度,病人的僵硬、动作缓慢以及震颤得到控制,同时避免了双触点常规刺激时的构音困难。

**3.4 其他副反应** Zhang 等<sup>[13]</sup>研究表明构音障碍与左侧 STN 触点刺激相关,其中 2 例 PD 在使用单极或双单极刺激后均出现不同程度的构音障碍,通过使用左侧 STN 使用 ILS 向上调整刺激触点后,构音障碍改善。本文 1 例构音障碍病人将 2、3 双负改为 3、4 ILS 组合,减少对 STN 下方刺激,病人构音障碍好转。

本文属于回顾性研究,纳入病例较少,随访时间较短。与传统单极刺激相比,ILS 需消耗更多电量,对于非充电型脉冲发生器而言,使用 ILS 可能会缩短其使用寿命。目前 ILS 可设置最高频率为 125 Hz,对于需要更高频刺激病人则受到限制;由于 ILS 存在更多的触点组合,选择最佳组合会更耗时;将来,使用人工智能的程控技术有望提高程控效率。尽管如此,ILS 作为新型刺激方式,在提高 PD 病人 DBS 治疗效果、避免副反应上有积极的应用价值。

#### 【参考文献】

- [1] de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, *et al.* A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1997, 48(5): 1277-1281.
- [2] Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1529-1538.
- [3] Koeglsperger T, Palleis C, Hell F, *et al.* Deep brain stimulation programming for movement disorders: current concepts and evidence-based strategies [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 410.

(下转第 952 页)

[17] Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(1): 114-123.

[18] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, *et al.* Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.

[19] Duan H, Hao C, Fan Y, *et al.* The role of neuropeptide Y and aquaporin 4 in the pathogenesis of intestinal dysfunction caused by traumatic brain injury [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(2): 1006-1012.

[20] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203-209.

[21] Walson JL, Berkley JA. The impact of malnutrition on childhood infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(3): 231-236.

[22] Cheng Y, Wei Y, Yang W, *et al.* Ghrelin attenuates intestinal

barrier dysfunction following intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 17(12): E2032.

[23] Neren D, Johnson MD, Legon W, *et al.* Vagus nerve stimulation and other neuromodulation methods for treatment of traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(2): 308-319.

[24] Lang Y, Fu F, Sun D, *et al.* Labetalol prevents intestinal dysfunction induced by traumatic brain injury [J]. *Plos One*, 2015, 10(7): e0133215.

[26] Bo S, Chen H, Huan F, *et al.* The effects of lactobacillus acidophilus on the intestinal smooth muscle contraction through PKC/MLCK/MLC signaling pathway in TBI mouse model [J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0128214.

[25] Brenner LA, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, *et al.* Growing literature but limited evidence: a systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 57-67.

(2020-09-14 收稿, 2020-11-29 修回)



(上接第 891 页)

[4] 杨鑫, 邵钰阳, 聂盼, 等. 脑深部电刺激术治疗毁损术后帕金森病的疗效 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(12): 904-906, 911.

[5] Miocinovic S, Khemani P, Whiddon R, *et al.* Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12): 1434-1437.

[6] Franca C, Barbosa ER, Iglesias R, *et al.* Interleaving stimulation in Parkinson disease: interesting to whom [J]. *World Neurosurg*, 2019, 130: e786-e793.

[7] Aquino CC, Duffley G, Hedges DM, *et al.* Interleaved deep brain stimulation for dyskinesia management in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1722-1727.

[8] Kern DS, Picillo M, Thompson JA, *et al.* Interleaving stimulation in Parkinson's disease, tremor, and dystonia [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2018, 6(6): 379-391.

[9] Blomstedt P, Stenmark Persson R, Hariz GM, *et al.* Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a

randomised blinded evaluation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 710-716.

[10] 陈礼道, 张修民, 聂盼, 等. 帕金森病丘脑底核脑深部电刺激术后程控分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(12): 210-215.

[11] Anderson TR, Hu B, Iremonger K, *et al.* Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(3): 841-850.

[12] Wojtecki L, Vesper J, Schnitzler A. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(4): 293-294.

[13] Zhang S, Zhou P, Jiang S, *et al.* Interleaving subthalamic nucleus deep brain stimulation to avoid side effects while achieving satisfactory motor benefits in Parkinson disease: a report of 12 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5575.

(2022-08-15 收稿, 2022-09-28 修回)