

· 综 述 ·

# 脑深部电刺激术治疗帕金森病新进展

陈宇昆 综述 王学廉 审校

【关键词】 帕金森病;脑深部电刺激术;治疗;新进展

【文章编号】 1009-153X(2018)01-0056-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.5; R 651.1\*1

帕金森病是第二大进展性退行性神经系统疾病,特征表现为静止性震颤、僵直、运动迟缓和姿势不稳等运动功能障碍<sup>[1]</sup>。在过去的半个世纪里,左旋多巴药物替代治疗是治疗帕金森病的金标准<sup>[2]</sup>,但是随着病程进展,而且药效随之减退,长期服药可导致异动症和波动现象<sup>[3]</sup>。在 20 世纪 80 年代末期,结合对基底节环路和帕金森病病理生理的认识,Benabid 等<sup>[4]</sup>发现脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)可改善帕金森病运动症状。由于具有微创、可逆、可调节等优点,DBS 已成为一种有效的治疗帕金森病的手术方式,但传统 DBS 仍存在一些不足,比如传统靶点对帕金森病姿势不稳、步态及平衡障碍疗效较差;核团定位精准度尚待进一步提高;手术步骤繁多,费时;刺激方式单一,难以全面改善症状且有副作用;程控过程增加病人及家庭负担。基于新靶点、精确定位、更新手术方式、优化硬件和程控方面的发展,DBS 的疗效进一步提高,副反应减少。

## 1 新靶点研究进展

帕金森病主要症状为震颤、僵直和运动迟缓。除了三大主症外,疾病进展期还会出现如步态障碍、姿势不稳、吞咽障碍和语言困难等中线症状。DBS 传统刺激靶点如丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和内侧苍白球(internal globus pallidus, GPi)对缓解四肢震颤、僵直和运动迟缓症状效果好,但对治疗中线症状疗效缺乏证据,还可能损害中线功能<sup>[4]</sup>。脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)在维持运动中起到一定作用,DBS 刺激 PPN 可改善冻结步态等中线症状<sup>[5]</sup>。PPN 已作为 DBS 刺激 GPi 和 STN 失败

后改善步态和姿势的靶点之一。目前,该靶点还未获 FDA 批准用于治疗帕金森病,由于 DBS 刺激 PPN 具体机制不清楚,疗效不确定,仍需大样本临床试验验证。

## 2 靶点定位方法进展

因 STN 核团小、形状不规则,和黑质相接近,术中精确定位 STN 靶点位置极其重要。随着影像学 and 影像融合技术的发展,结合新型 MRI 序列可使靶点核团定位更精准,并降低因刺激而产生的副作用。

2.1 磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI) 是利用组织间磁敏感差异使磁敏感效应较强的物质(静脉血管、钙化、铁沉积等)呈现低信号改变。SWI 已经被证明是优于 T<sub>2</sub> 序列观察 STN 核团的一种方式。SWI 在 DBS 应用的另一个优势是能可视化大脑深静脉进而协助制定手术路径,避免术中损伤小血管<sup>[6]</sup>。但 SWI 也有缺点,因局部电场的不均匀性,特别是在高磁场强度下,可使图像信号丢失、失真,使 STN 边缘较实际核团变大模糊,不能准确显示 STN 边界。

2.2 定量磁敏感成像(quantitative magnetic susceptibility imaging, QSM) 是一种图像后处理技术,相比于传统成像技术,其图像可更准确清晰地显示组织结构,相比于 SWI 可减少伪影,清楚划定 STN 和黑质边界,并且可明显降低 STN 核团周围的伪影<sup>[7]</sup>。由于图像后处理技术要求高,计算时间长,QSM 还未用于术前手术计划定位。

2.3 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI) 是一种利用水分子在纤维束中运动各向异性的原理,可视化纤维束的结构,用于脑部手术的术前计划和术后评估,对非可视靶点如丘脑腹中间核(ventro-intermediate nucleus, Vim)可间接通过观察核团周围纤维束来改善症状<sup>[8]</sup>。DTI 可评价电极触点刺激作用范围和纤维束的空间关系,选择最佳刺激靶点和

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.01.024

作者单位:710038 西安,空军军医大学唐都医院神经外科(陈宇昆、王学廉)

通讯作者:王学廉,E-mail: tdwxlian@126.com

参数,达到最佳治疗效果。

### 3 DBS 手术方式进展

成功刺激 STN 治疗帕金森病取决于电极是否处于最优位置。应用实时 MRI、术中超声和机器人等辅助方式的引导可精确刺激最佳位置。

3.1 术中 MRI 可在整个手术过程中反复实时监测电极位置和计划设计穿刺路径,实现实时引导。实时 MRI 可看见探头尖端和靶点位置关系,可以防止在脑脊液流出后引起的偏倚<sup>[9]</sup>。有研究报道用此方法和用传统的微电极记录手术方法对比疗效基本相同<sup>[10]</sup>,术中 MRI 可在全麻下进行,可省却电生理记录时间并降低技术要求。

3.2 术中超声 因术中 MRI 设备沉重、价格贵,使用不方便,经颅超声可实现随时移动并且无创定位,还可以用术中实时超声融合 MRI 确定靶点位置<sup>[11]</sup>,不足的是经颅超声精度相对较差,但是相比于术中 MRI 作为一种可移动的,价格低廉的设备,未来发展前景很大。

3.3 机器人手术 是一种结合影像导航定位由机器人臂代替人手操作的手术方式。传统手术存在的问题为术中更换靶点或变换坐标时,需手动调整框架坐标,而且手动操作定位精度受限缺少实时定位。机器人手术系统优势为坐标变换由机器人臂完成,不需人工手动调节减少人为误差并缩短手术时间<sup>[12]</sup>。

### 4 DBS 刺激硬件进展

4.1 反馈式刺激 也称为自适应刺激,是一种根据颅内生物学标记和外部行为提供反馈信号的特征变化实时调整电极触点参数。因疾病会随时间变化,反馈式刺激可根据病人的症状波动实时调整进而优化症状控制,还可以减少重复程控次数和节省电量<sup>[13]</sup>。

4.2 方向性刺激 由于电极除了刺激核团的区域外,还容易刺激到临近的周围组织,刺激后可能会产生如强直性肌肉收缩、斜视、感觉异常等副作用。出现这种刺激相关副反应可影响 DBS 对运作症状的治疗,方向性电极可根据个体化治疗,刺激 STN 核团运动相关区域,避免刺激周围正常核团降低副作用<sup>[14]</sup>。

### 5 DBS 程控进展

5.1 无线远程程控模式 通过医院内的远程程控中心,连接到病人家中数字摄像机,可在线观察病人症状,与病人对话交流;还可以用远程程控软件发送指令通过互联网传送到病人家中的体外程控仪来变换

程控参数。无线远程程控优势可以减轻术后帕金森病人反复前往医院就诊程控的行动负担,降低帕金森病人和陪护人员的远程旅行和就诊费用,病人在家中能够获得及时的程控。

5.2 低频刺激 这种刺激模式可改善帕金森病人吞咽和冻结步态,一项双盲研究发现低频刺激相对于高频刺激可显著改善吞咽功能<sup>[15]</sup>。DBS 通常刺激频率设定为 130~185 Hz。研究表明 60 Hz 低频刺激相对于常规 130 Hz 高频刺激可以改善冻结步态和构音症状的中线症状<sup>[16]</sup>。

5.3 变频刺激 低频刺激对包括步态在内的中轴症状改善明显,但对典型的帕金森病运动症状如震颤、僵直改善差;高频刺激对典型的运动症状改善效果好,但对中线症状效果不明显。采用变频刺激,可克服高频和低频刺激的缺点,保留各自优点,更全面的控制帕金森病运动症状<sup>[17]</sup>。

综上所述,DBS 作为一种治疗帕金森病的手术方式,如何更有效并安全的治疗运动症状是我们所要探索的问题,结合新的靶点、更精确的定位方式、更便捷的手术方式、更优化的刺激硬件和更好的程控方式待于完善,并需要多学科之间配合,并还需要更多的试验支持。

#### 【参考文献】

- [1] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, *et al.* Evidence-based medical review update—pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004 [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(5): 523–39.
- [2] Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23 (Suppl 3): S497–508.
- [3] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, *et al.* Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease [J]. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50(1–6): 344–346.
- [4] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(5): 429–442.
- [5] Jha A, Litvak V, Taulu S *et al.* Functional connectivity of the pedunculopontine nucleus and surrounding region in parkinson's disease [J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(1): 54–67.
- [6] Hertel F, Husch A, Doooms G, *et al.* Susceptibility-weighted MRI for deep brain stimulation: potentials in trajectory

planning [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2015, 93(5): 303-308.

[7] Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1): 96-105.

[8] Schlaier J, Anthofer J, Steib K, *et al.* Deep brain stimulation for essential tremor: targeting the dentato-rubro-thalamic tract [J]? *Neuromodulation*, 2015, 18(2): 105-112.

[9] Chabardes S, Isnard S, Castrioto A, *et al.* Surgical implantation of STN-DBS leads using intraoperative MRI guidance: technique, accuracy, and clinical benefit at 1-year follow-up [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(4): 729-737.

[10] Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, *et al.* Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(12): 1419-25.

[11] Ahmadi SA, Milletari F, Navab N, *et al.* 3D transcranial ultrasound as a novel intra-operative imaging technique for DBS surgery: a feasibility study [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2015, 10(6): 891-900.

[12] Eljamel MS. Robotic neurological surgery applications:

accuracy and consistency or pure fantasy [J]? *Stereotact Funct Neurosurg*, 2009, 87(2): 88-93.

[13] Carron R, Chaillet A, Filipchuk A, *et al.* Closing the loop of deep brain stimulation [J]. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 112.

[14] Keane M, Deyo S, Abosch A, *et al.* Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor [J]. *J Neural Eng*, 2012, 9(4): 046005.

[15] Xie T, Vigil J, Mac Cracken E, *et al.* Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD [J]. *Neurology*, 2015, 27, 84(4): 415-420.

[16] Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(10): 1015-1017.

[17] Jia F, Hu W, Zhang J, *et al.* Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: rationale and hypothesis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 39: 27-30.

(2017-04-12 收稿, 2017-07-05 修回)

(上接第 22 页)

【参考文献】

[1] 徐廷伟, 敖祥生, 秦永芳, 等. 神经外科患者术后颅内感染危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(8): 1758-1760.

[2] 王东梅. 不同器械消毒管理方式对神经外科手术感染危险因素的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(2): 139-140.

[3] 高尚, 任艳峰, 刘运喜, 等. 神经外科患者 I 类切口手术部位感染危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(23): 5872-5873, 5879.

[4] 雷琳, 刘旭, 范红, 等. 神经外科老年患者术后医院感染病原菌分布及耐药性监测 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(8): 1982-1984.

[5] Liu Y, Liu Y, Wang P, *et al.* Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of postoperative hand infection with a skin defect in diabetes mellitus: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6): 1857-1862.

[6] 刘荣华, 段奎甲. 颅脑术后颅内感染相关危险因素分析

[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(6): 407-409.

[7] 李耀军, 文凌娟, 杨艳兵, 等. 45 例呼吸机相关性肺炎感染病原菌变迁及抗感染疗效分析 [J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2015, 8(3): 321-324.

[8] Sartelli M, Catena F, Cocolini F, *et al.* Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literature's guidelines [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 865-871.

[9] 乔建华, 海燕. 内镜下经蝶入路切除垂体腺瘤术后颅内感染的危险因素分析 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(6): 413-415.

[10] 黄定桂, 陆桂皎, 施雅文, 等. 普通外科腹腔镜手术患者切口感染监测 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(11): 746-748.

[11] 陈珊珊, 汪玉勤, 黄海桃, 等. 妇产科腹部手术切口感染的危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(8): 2024-2026.

[12] 唐莉, 聂杰, 龚自力. 脑出血围手术期感染的危险因素及预防对策 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(5): 70-71.

(2017-08-23 收稿, 2017-10-19 修回)