

. 综 述 .

帕金森病脑深部电刺激术后期程控策略

陈礼道 综述 张 捷 审校

【关键词】 帕金森病;脑深部电刺激术;程控

【文章编号】 1009-153X(2018)07-0506-04

【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(Parkinson disease, PD)是一种中老年人常见的中枢神经系统退行性疾病,以静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势步态异常为主要临床特征。脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)已成为治疗中晚期PD的重要方法,可改善病人的运动症状、减轻左旋多巴制剂的副作用、提高病人的日常生活能力,并长期维持疗效^[1]。PD病人DBS治疗获得满意疗效需要:①术前评估与筛选;②术中电极精确植入;③术后个体化的程控。合理、规范化的术后程控以确定最佳参数,使病人症状得到最大的缓解。本文复习相关文献,对PD病人DBS后期程控策略进行综述。

1 程控相关的基本概念

1.1 恒压刺激和恒流刺激 目前脉冲刺激器具有恒压刺激和恒流刺激两种模式,恒压刺激即给予恒定的电压,电流可能随阻抗变化而变化,是目前普遍采用的刺激形式;恒流刺激模式即给予恒定的电流。恒流刺激与恒压刺激实际使用时的差异是前者不能设置双负触点刺激。恒流刺激可以更好地改善特发性震颤病人双侧上肢的震颤^[2]。

1.2 单极刺激与双极刺激 单极刺激是以脉冲发生器为正极,电极某一个触点为负极而发挥刺激效应;双极刺激是以电极的某两个触点分别为正、负极。双极刺激有别于双负或多负刺激,后者是以脉冲发生器为正极,电极的某两个或多个触点为负极。相对于双极刺激,单极刺激的刺激范围更广,如果电极位置不准确、偏差较大,单极刺激容易引起肢体麻

木、异动、痉挛等副反应,此时选择双极刺激可缩小刺激范围,从而减轻副反应。

1.3 治疗窗 是指选用一种刺激模式,在电压低于某一临界值时对症状无改善,高于某一临界值时出现副反应,两临界值之间的范围为治疗窗。

1.4 持续刺激模式与循环刺激模式 持续刺激模式是指刺激参数24 h恒定不变;而循环刺激模式是在指定的时间内刺激,包括:①间歇循环,即间歇刺激模式,如刺激5 min-停止5 s-刺激5 min-停止5 s……;②日循环,规定每天刺激的时间,如每天早上8:00开始刺激,每天晚上10:00停止刺激……。

1.5 交叉电脉冲 是在一侧电极上设计两组参数在不同触点上交替刺激,频率相同,电压、脉宽可不相同。交叉电脉冲可用于常规程控效果不佳的病人,通过两组程序交替刺激控制不同症状,也用于在疗效与不良反应间寻找平衡^[3]。

1.6 变频刺激 是通过不同频率交替刺激从而改善病人症状,目前主要用于对高频或低频均无效的冻结步态的治疗^[4]。丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)DBS治疗PD应用传统高频刺激一般可以较好改善僵硬、震颤等运动症状,而对于中线症状、冻结步态效果较差。低频可以较好改善部分病人中线症状、冻结步态^[5],但对震颤、僵直等症状改善不明显。通过变频刺激模式,选用高频、低频交替刺激,可较好控制PD的冻结步态等症状^[4]。

1.7 远程程控 远程程控是在常规程控的基础上,为了减少病人往返医院进行参数调整,为病人提供方便而设计的一种程控方式,程控医生通过互联网连接DBS设备医生端和病人端进行远程程控参数调整。目前,远程程控使用的模式有:①程控中心医生/程控电脑-互联网-外地医院辅助医生/程控电脑/病人^[6];②程控中心医生/程控电脑-互联网-外地病人。由于远程程控存在安全性风险,第一种模式更值得推广。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.07.021

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(陈礼道、张捷)

通讯作者:张 捷, E-mail: zhangjie8790@163.com

1.8 程序组 通过设置不同的刺激参数组合用于病人在不同情况下治疗需求的转换,有助于最佳刺激参数的确认,或刺激一段时间后出现疗效不佳时,更换另一组程序组以获得更好的疗效。

1.9 闭环刺激/自适应脑深部电刺激 根据疾病状态的波动以及药物作用的波动,通过感知脑内靶点病理理性局部场电位,实时地发放电刺激来抑制病理性神经活动,从而构建按需型 DBS,可减少刺激带来的副作用、提高刺激的疗效^[7]。

1.10 DBS 的作用机制 目前尚不完全明了,可能通过多个机制发挥作用,包括刺激引起的局部和网络范围内的电活动及神经化学的效应、对神经振荡活动的调节、突触可塑性,还可能与神经保护和神经发生有关^[8]。刺激的频率被认为是发挥临床疗效的关键因素,高频刺激产生功能性毁损效应,其机制的主要假设有:①电压依赖离子通道的失活从而阻断去极化使神经传递终止;②刺激抑制性输出而抑制突触传递;③刺激引起神经递质的耗竭而使突触功能障碍^[8]。

2 术后程控

2.1 开机时机 目前普遍采用术后 4 周左右开机。尚没有文献及数据反对早期开机,但术后的微毁损效应会影响对临床疗效的评估。此外,术中植入刺激电极及治疗电极导致周围脑组织水肿,阻抗不稳定,开机后容易出现异动症、头晕、肢体麻木等副反应。也有专家推荐早期程控可采用恒流刺激模式^[9]。对一些药物控制不佳的震颤病人,我们采用术后立即开机,病人症状得到很好改善。

2.2 开机流程 根据病人症状特点、结合术后影像了解的电极触点与核团关系等决定参数设置。在我们中心,所有病人术后 1 周均复查 1.5 T MRI,在 T₂ 像上了解电极位置,为开机提供参考。术后 1 个月在病人完全停药且药效过后,药物处于“关”期的情况下实施开机,便于准确观察刺激效果,开机前常规检测电池电压及电极阻抗^[10]。

程控过程中要找到病人的参考症状或病人主诉的主要症状,如无法确定时可考虑以肌张力作为参考。即使微小的变化,强直也易于被发现;强直的改善是迅速的,可随刺激开关重复出现。也可选震颤或步态作为参考症状。

2.3 刺激方式与触点选择 首选单极刺激,如果出现副反应,尝试用双极刺激,以限制刺激范围。如果病人症状改善不明显,尝试相邻两个触点的单极刺激

(双触点)。由于 DBS 刺激是由负极发挥效应,负极触点的选择非常重要,除了脉冲刺激器不能作为负极外,其余电极 4 个触点均可作为负极。Saint^[11]认为刺激 STN 的背外侧可获得满意疗效,且副作用少。通常情况下,最好的电极触点有最低的有效电压,而副反应出现时电压也是最高的。

2.4 参数设置 参数设置包括:电压或电流、频率、脉宽。电压/电流代表每次刺激的强度,频率代表每秒刺激的次数,脉宽为每次刺激的范围。开机时一般设定为脉宽 60 Hs,频率 130 Hz,根据病人的反应来调整电压,逐渐增加电压达到控制症状,每次增加 0.2~0.5 V。电压增加过高可能引起对侧肢体麻木或投掷样的运动障碍等。如果电压需要大于 3 V,可将脉宽增加;一般认为高电压、窄脉宽是较为理想的组合方式,对病人的症状改善最为有效^[12]。

2.5 长期随访程控 总体目标是以最小的刺激强度及药量获得最大的症状改善及防止副反应的发生。基本流程是要求病人在药物“关”期状态下进行程控,询问病人主观不适;进行体格检查,了解病人药物“关”期和开机状态下症状改善情况;测试电池电量、阻抗、目前参数设置;全面留好程控记录。有时短时间的程控后改善不明显或不稳定,可以适当观察后再做参数调整,必要时可复查 MRI 了解电极位置,排除因电极位置改变引起的疗效不佳。开机后服用药物时出现异动症状者,可适当地对药物进行减量^[13]。DBS 手术不以停药为目的,而以症状最大改善及副反应最少,即病人生活质量的提高为目标。

3 程控常见问题及对策

3.1 异动症 STN-DBS 治疗的 PD 病人在术后期程控过程中容易出现异动,为刺激器与药物协同作用所引起,常见于体重较轻的女性病人,尤其是术前就有异动症状。有时较低的电压即出现异动现象,提示电极的位置准确,预示运动症状会有较好的改善。异动症可通过减少帕金森药物(特别是左旋多巴类药物)、降低刺激电压、选用较高的刺激触点、将单极刺激改为双极刺激等方法来改善。

3.2 冻结步态 中晚期 PD 病人多伴有起步困难和冻结步态,高频刺激对于冻结步态改善效果较差。60 Hz 低频可以较好改善病人冻结步态^[5],但还有待进一步研究^[14]。从 130 Hz 调整到 60 Hz 后冻结步态、语言、吞咽明显改善,而对震颤的控制则有所下降^[15]。可尝试交叉电脉冲或变频刺激^[4,16]。

3.3 非运动症状 非运动症状种类繁多,包括神经精

神症状(如焦虑、抑郁、幻觉等)、睡眠障碍、自主神经功能障碍、胃肠道症状、疼痛、嗅觉减退等。STN 在解剖上分三个亚区,即背外侧感觉运动区、腹内侧边缘区以及二者之间的联合区,分别与运动、情感、协调相关^[17]。STN 的边缘区可能是非运动症状的解剖基础^[18]。Volkman 等^[19]认为术后抑郁的危险因素可能与术前存在抑郁病史、术后多巴胺能药物调整不当或减少过多过快及术后对生活改变的不适应。术前进行精神量表评分及详细询问精神病史,术后可适当恢复多巴胺能药物剂量,给予抗抑郁药物及心理治疗;对术后出现焦虑的病人可给予苯二氮卓类药物或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂^[20]。STN-DBS 可改善帕金森病病人的睡眠结构,片段性睡眠减少而提高夜间睡眠效率^[21]。STN-DBS 术后幻觉少见,常用程控方法有使用背侧(更高)触点、改单极刺激为双极刺激、交叉电脉冲等^[22],可辅以奥氮平、氯氮平等治疗^[23]。

4 术后药物调整

为了便于术中局麻下观察症状改善情况,术前常停药,在术后全麻苏醒后尽早恢复术前服用药物。术后 1 周内 DBS 的微毁损效应明显,可适当减少多巴胺能药物,随着微毁损效应的消失,逐渐恢复术前服药。术前异动明显的病人,术后适当减少多巴胺能药物剂量。术后早期病人出现嗜睡、谵妄、烦躁、精神状态差时,及时复查 CT,注意颅内出血或水肿反应,给予对症支持治疗。出现非术前精神异常症状,可给予抗精神类药物,并根据症状变化及时调整药物剂量或停药。开机后,根据症状改善情况,适当减少药物及剂量。如果 DBS 效果明显、稳定,可考虑减少 PD 药物的种类和剂量;STN-DBS 后,左旋多巴等效剂量通常可以减少 50%。通常半年内的多次调整使药物与 DBS 参数达到很好的协同作用。STN-DBS 治疗 PD 并不能延缓或阻止病情进展,在长期随访过程中,可能需要适当调整参数增加刺激强度或调整药物^[23,24]。

DBS 术后期控管理是 DBS 治疗过程的重要组成部分,我们认为,以下原则对临床程控工作有积极的参考意义:①循证医学原则,术后通过 CT/MRI 影像学了解电极位置,对触点选择有重要意义;测定阻抗、电池电压及时排除硬件故障;②最小原则,对帕金森病采用有效的最小刺激参数;③个体化原则,频率、脉宽、电压、单/双极、单/双触点、连续刺激/循环刺激因人而异。

【参考文献】

- [1] Fasano A, Romito LM, Daniele A, *et al.* Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants [J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2664-2676.
- [2] Wharen RE, Okun MS, Guthrie BL, *et al.* Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: a controlled clinical trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 40: 18-26.
- [3] Ramirez-Zamora A, Kahn M, Campbell J, *et al.* Interleaved programming of subthalamic deep brain stimulation to avoid adverse effects and preserve motor benefit in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2015, 262(3): 578-584.
- [4] 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.
- [5] Ramdhani R A, Patel A, Swope D, *et al.* Early use of 60 Hz frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a case series and review [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(8): 664-669.
- [6] 孟凡刚,陈 玥,陈 浩,等. 国产远程程控技术在运动障碍疾病中的临床应用研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(12): 1255-1257.
- [7] Little S, Pogossyan A, Neal S, *et al.* Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3): 449-457.
- [8] Ashkan K, Rogers P, Bergman H, *et al.* Insights into the mechanisms of deep brain stimulation [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 548-554.
- [9] Picillo M, Lozano AM, Kou N, *et al.* Programming deep brain stimulation for Parkinson's disease: the toronto western hospital algorithms [J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(3): 425-437.
- [10] Volkman J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Movement Disord*, 2006, 21(S14): S284-S289.
- [11] Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LC, *et al.* Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5): 1152-1166.
- [12] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病与运动障碍学组, 中国医师

协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会,等. 帕金森病脑深部电刺激疗法术后程控中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(12): 1192-1198.

[13] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, *et al.* Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues [J]. Arch Neurol, 2011, 68(2): 165.

[14] di Biase L, Fasano A. Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease: great expectation or false hope [J]? Movement Disord, 2016, 31(7): 962-967.

[15] 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.

[16] Brosius SN, Gonzalez CL, Shuresh J, *et al.* Reversible improvement in severe freezing of gait from Parkinson's disease with unilateral interleaved subthalamic brain stimulation [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(12): 1469-1470.

[17] Welter ML1, Schüpbach M, Czernecki V, *et al.* Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease [J]. Neurology, 2014, 82(15): 1352-1361.

[18] Wang X, Chang C, Geng N, *et al.* Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(8): 587-591.

[19] Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(9): 487-498.

[20] Voon V, Kubu C, Krack P, *et al.* Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues [J]. Movement Disord, 2006, 21(S14): S305-S327.

[21] Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, *et al.* Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients [J]. Sleep Medicine, 2004, 5(2): 207-210.

[22] Wu X, Qiu Y, Simfukwe K, *et al.* Programming for stimulation-induced transient nonmotor psychiatric symptoms after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's Disease [J]. Parkinson's Disease, 2017, 2017: 1-14.

[23] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J], 中华神经科杂志, 2014, 46(6): 428-433.

[24] Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, *et al.* Medical management of Parkinson's disease after initiation of deep brain stimulation [J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43(5): 626-634.

(2018-01-26 收稿, 2018-04-01 修回)

(上接第 483 页)

【参考文献】

[1] 邱蔚六. 口腔颌面外科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 348-358.

[2] Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, *et al.* Incidence of facial pain in the general population [J]. Pain, 2009, 147: 122-127.

[3] 王 燕, 华泽权, 李欣欣, 等. CT 三维成像精确定位卵圆孔行射频热凝治疗原发性三叉神经痛的疗效分析[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(7): 616-620.

[4] 张志愿. 口腔颌面外科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012. 405-420.

[5] 吴承远, 孟凡刚, 王宏伟, 等. 选择性射频热凝治疗三叉神经痛 1860 例临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2004, 20: 55-58.

[6] Racz G, Erdine S. Trigeminal ganglion procedures [M]. In: Raj P, ed. Textbook of Regional Anesthesia. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002. 801-808.

[7] 刘 垒, 吴承远, 于明光, 等. 三维 CT 导向卵圆孔精确定位射频热凝治疗三叉神经痛研[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 6: 323-326.

(2018-01-31 收稿, 2018-04-23 修回)