

脊髓电刺激术治疗遗传性脊髓小脑性共济失调 1 例 报道并文献复习

孙荣辉 宋 健 管江衡 徐国政 马廉亭

【摘要】目的 探讨脊髓电刺激术(SCS)治疗遗传性脊髓小脑共济失调(SCA)步态障碍的有效性及可行性。**方法** 回顾性分析 2021 年 7 月 SCS 治疗的 1 例 6 型遗传性 SCA(SCA-6 型)的临床资料,并结合文献进行复习。**结果** 成功实施 SCS,电极靶点设置在 T₉₋₁₁硬脊膜外间隙,在神经电生理监测下将电极调整至生理中线处。术后复查胸椎 CT 并三维重建示电极位置满意,术后 2 周开机行电刺激,制定个体化调控方案。术后 1 个月,开机状态下,病人步态不稳及平衡障碍明显改善。术后 7 个月,Tinetti 步态与平衡试验量表评分由术前 14 分提升到 24 分;Barthel 指数由 40 分提升至 80 分。术后 1 年,Tinetti 步态与平衡试验量表评分达到 25 分,Barthel 指数提升至 85 分。**结论** 我们探索性地将 SCS 应用于 SCA 病人,术后病人步态及平衡障碍显著改善。这为步态障碍病人提供了一种可行的、有效的治疗方式。由于目前国内尚无相关报道,这方面的经验尚少,需进一步开展多中心的临床随机对照研究,验证 SCS 治疗步态障碍的疗效,并探索最佳靶点位置、刺激参数等,以更好地帮助共济失调病人改善症状。

【关键词】 遗传性脊髓小脑共济失调;脊髓电刺激术;步态平衡障碍;疗效

【文章编号】 1009-153X(2022)07-0537-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.8; R 651.1[†]

Clinical efficacy of spinal cord stimulation for gait dysfunction in patients with hereditary spinocerebellar ataxia type 6: report of one case and literature review

SUN Rong-hui, SONG Jian, GUAN Jiang-heng, XU Guo-zheng, MA Lian-ting. Department of Neurosurgery, General Hospital of Central Theater Command, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of spinal cord stimulation (SCS) on gait disorders in the patients with hereditary spinocerebellar ataxia type 6 (SCA-6). **Methods** The clinical data of one patient with SCA-6 who underwent SCS on July 22, 2021 were analyzed retrospectively. The relative literatures were reviewed. **Results** SCS was successfully performed on the patient. Medtronic electrode was placed at the epidural T₉₋₁₁ level, and adjusted to the physiological midline under neuroelectrophysiological monitoring during the operation. Surgery was well-tolerated without complications. Postoperative CT scan and 3D reconstruction images of thoracic spine showed that the electrode position was satisfactory. Electrical stimulation was performed at 2 weeks after the operation, and individualized mode of stimulation was designed based on the patient's condition. A clinically meaningful improvement in gait and balance function of the patient was achieved on stimulation condition 1 month after the operation. Seven months after the operation, the Barthel index increased from 40 to 80, and the Tinetti score increased from 14 to 24. One year after the operation, the Tinetti score reached 25, and the Barthel index increased to 85. **Conclusions** We successfully applied SCS to one SCA patient, and the gait disorders of the patient were significantly improved after the operation. This provides a feasible and effective treatment for gait disorder patients. Since there is currently no relevant report in China, and there is little experience in this area, it is necessary to further conduct multi-center randomized controlled clinical trials to verify the efficacy of SCS for the gait disorders, and to explore the best target location, stimulation parameters, etc., in order to improve the symptoms of ataxia patients.

【Key words】 Hereditary spinocerebellar ataxia type 6; Spinal cord stimulation; Disturbances of stance and gait; Clinical efficacy

遗传性脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)是所有共济失调中最常见的一种。其发病机制尚不清楚,病变主要累及小脑,但脊髓及颅神

经也可受累。其遗传方式为常染色体显性遗传,男女发病率无明显差异。目前,SCA 尚无有效的治疗方法。2021 年 7 月应用脊髓电刺激术(spinal cord stimulation, SCS)治疗遗传性 SCA-6 型 1 例,取得良好的疗效,现结合文献报道如下。

1 病例资料

29 岁男性,因行走不稳、平衡差、易摔跤伴言语

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.003

作者单位:430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科
(孙荣辉、宋 健、管江衡、徐国政、马廉亭)

通讯作者:宋 健, E-mail: docsongjian@yahoo.com

不清、饮水呛咳 1 年、明显加重 2 个月于 2021 年 7 月 22 日入院。入院体格检查:步态异常(站立不稳,步态蹒跚,呈“醉酒步态”);平衡障碍(闭目难立征阳性、跟膝胫试验阳性);构音障碍(言语含糊不清;咽反射减退:饮水进食呛咳)。入院后头颅 MRI 平扫检查示小脑萎缩(图 1A、1B);MRI 灌注成像示双侧小脑半球灌注下降,左侧较右侧显著(图 1C)。经详细询问病史,发现病人家族有该疾病遗传史,考虑为遗传性共济失调,系常染色体显性遗传模式(图 2),经对病人及其父亲行基因检测对比发现均为 *CACNA1A* 基因杂合,结合病人症状、MRI 表现及基因检测结果最终确诊为遗传性 SCA-6 型。

给予康复理疗及药物对症治疗,未见明显疗效,病情仍持续进展。结合文献报道的相关治疗经验,并经过充分的讨论,决定选择 SCS 治疗,以改善病人共济失调步态及平衡障碍。经与病人及家属充分沟通并经医院伦理委员会同意后,行胸段脊髓电刺激+IPG 刺激器一期置入术。手术过程:胸背部 T₁₀₋₁₁ 水平逐层切开皮肤、肌肉,显露 T₁₀₋₁₁ 棘突;在 T₁₁ 椎板上咬开宽约 1 cm 骨窗,显露硬脊膜;将 medtronic656 电极置入 T₉₋₁₁ 硬膜外间隙,连接体外刺激器;刺激后,见双侧下肢肌电诱发对称,显示电极位于生理中线处,将电极出硬膜处采用船锚法固定;通过皮下隧道将电极延长线置入右侧腰部皮下,连接刺激电极线后,将刺激器置入右腰部皮肤囊袋内。

术后复查胸椎 CT 并三维重建示电极位置满意(图 1D~F),术后 2 周开机行电刺激,制定个体化调控方案,分侧设置不同刺激触点及参数。术后 1 个月,开机状态下,病人步态不稳及平衡障碍较术前改善,Tinetti 步态与平衡试验量表评分较术前明显提高。后期,根据病人症状调整电刺激参数,并辅以康复功能训练。术后 7 个月,Tinetti 步态与平衡试验量表评分由术前 14 分提升到 24 分;Barthel 指数由 40 分提升至 80 分。术后 1 年,Tinetti 步态与平衡试验量表评分达到 25 分,Barthel 指数提升至 85 分。

2 讨论

2.1 遗传性 SCA 的病理生理机制及诊断 随着对共济失调发病机制的研究深入,发现小脑在连接大脑皮层、脑干和脊髓的主要传导通路中发挥关键作用。小脑性共济失调表现为步态、躯干、四肢和语言障碍。小脑性共济失调步态的特征是不协调、姿势控制不佳、步幅长度可变性增加以及宽支撑底座和弯曲的躯干位置,这与辨距不良和轮替运动障碍有

关,病人无深感觉及前庭功能障碍^[1]。遗传性共济失调占神经遗传病的 10%~15%,遗传性 SCA 是遗传性共济失调的一种重要类型,多为常染色体显性遗传,具有高度遗传异质性和临床变异性。

SCA 主要表现为小脑性共济失调,可伴有构音障碍、震颤、锥体束征以及痴呆等。SCA 的首发症状多为行走不稳,逐渐出现言语欠清、饮水和进食呛咳^[2]。由于表现为小脑性共济失调的神经系统疾病有很多种,存在误诊可能。因此,首先要排除其他获得性共济失调,如颅脑损伤、感染等,还要与其他遗传性共济失调(遗传性痉挛性截瘫复杂型),及非遗传性共济失调(多系统萎缩、散发性成年起病型共济失调、橄榄桥小脑萎缩)进行鉴别诊断。

目前,SCA 有 40 多种亚型,除小脑共济失调外,由于致病基因不同,各亚型的临床特征也不尽相同,而且同一家族中不同病人变异很大,需依靠基因检测进行确诊及分型。与其他亚型相比,*CACNA1A* 基因是唯一一个已知的可导致 SCA-6 型的基因。SCA-6 型病人 *CACNA1A* 基因出现异常的 CAG 三核苷酸重复扩增,包含 19~33 个 CAG 重复。由于 SCA-6 型在所有 SCA 亚型中发病最晚,所以在成年发病的散发性共济失调病人发现的基因变异中导致 SCA 的基因(*CACNA1A*)变异最多^[3]。本文病例主要症状为小脑性共济失调,结合家族遗传病史,系遗传性共济失调,且为常染色体显性遗传方式,影像学检查发现小脑萎缩,因此考虑 SCA。经对病人和其父亲行基因检测对比发现,均为 *CACNA1A* 基因杂合。因此,结合病人症状、MRI 表现及基因检测结果最终确诊为遗传性 SCA-6 型。

2.2 治疗方法的选择 遗传性 SCA 病人在生理和心理上都受到极大的影响,步态和平衡障碍导致病人在日常行动中跌倒风险显著增加,严重影响日常生活,致残风险极高。这些病人往往在发病后逐渐丧失正常生活能力。目前,药物、康复治疗等常规治疗手段,效果甚微。文献报道,共济失调步态的治疗方法包括 SCS、经颅磁刺激、经颅电刺激等,但是这些治疗方法的疗效,尚无统一的结论。所以,在发生严重不可逆性神经退行性变之前,对共济失调障碍进行有效的干预治疗是未来研究的方向^[4]。

以往,SCS 主要被应用于治疗疼痛、微小意识状态促醒等。近年来,SCS 的适用范围逐渐拓宽,开始用于改善帕金森病病人的冻结步态。目前,SCS 治疗共济失调步态病人的经验较少,而且,靶点位置的选择,尚无统一意见,通常将靶点选择在胸段或颈段

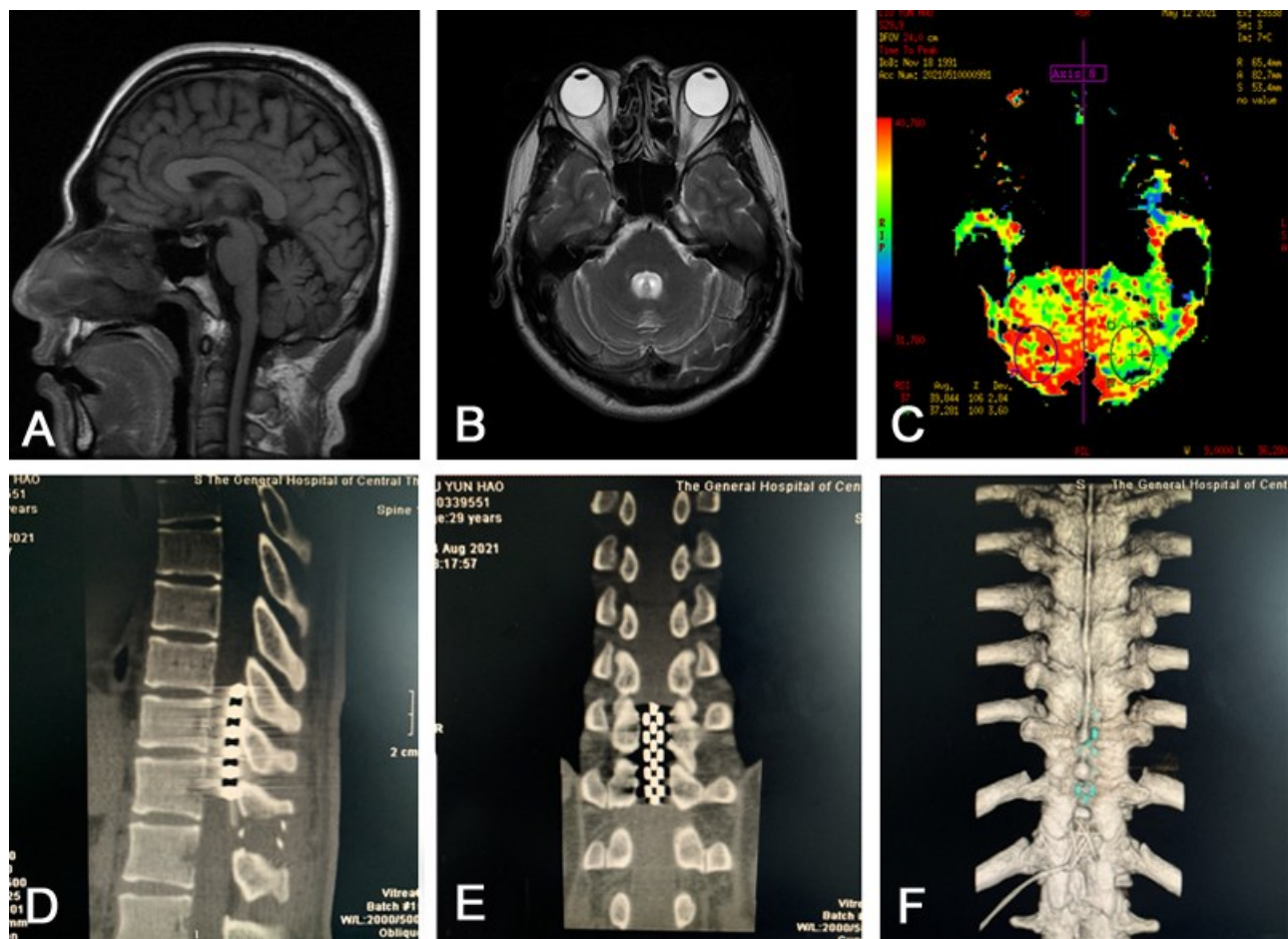


图1 遗传性脊髓小脑性共济失调髓电刺激术治疗前后影像表现

A、B. 术前MRI示两侧小脑半球体积缩小,第四脑室扩大,小脑池沟增宽;C. 术前MRI灌注成像显示双侧小脑半球灌注下降,左侧较右侧显著;
D~F. 术后腰椎CT并三维重建示电极位置满意

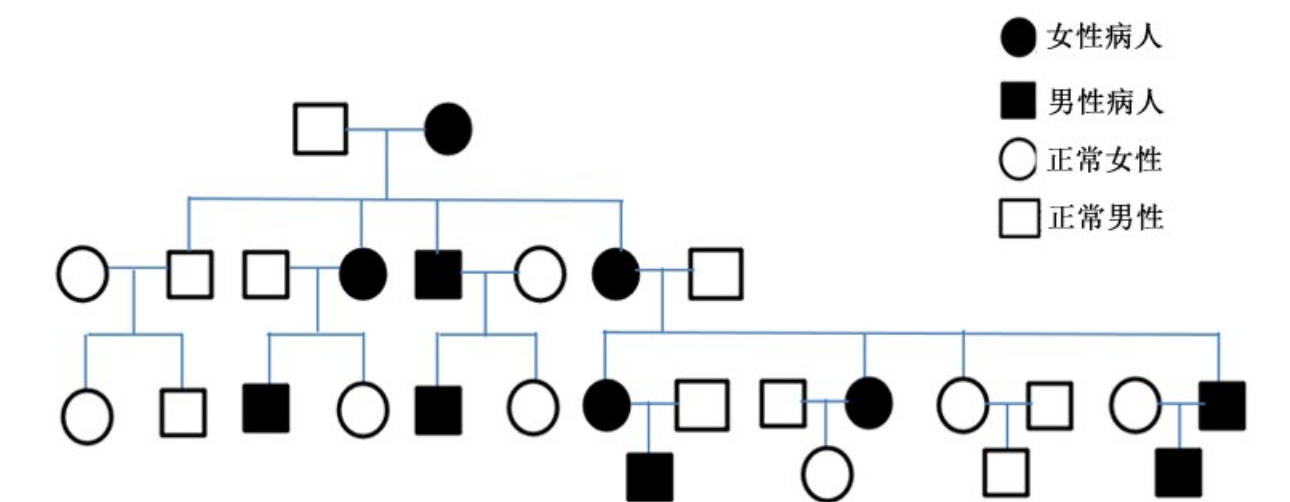


图2 本文遗传性脊髓小脑性共济失调病例疾病遗传家系图,为常染色体显性遗传方式

硬脊膜外。对于 SCS 的作用机制及程控参数,尚处于探讨阶段。Sidiropoulos 等^[5]报道 SCS 治疗 SCA-7 型,其电极放置在 T₁₁ 硬膜外节段,术后病人步态及共济平衡障碍症状改善。Samotus 等^[6]报道 SCS 治疗进行性核上型麻痹,术后病人的冻结和步态障碍明显改善。本文病例的电极放在 T₉₋₁₁ 硬脊膜外生理中线处,术后病人的步态及平衡障碍明显改善,取得显著的疗效。

2.3 SCS 的治疗机制及可能应用前景 目前,关于 SCS 的作用机制,有多种假说:①脊髓有神经元池,位于背角外侧的运动带(脊髓小脑腹侧束与背侧束),对其进行电刺激,可以启动类似步态的运动^[7];②调节后柱的本体感觉传入,激活上行通路,改善运动协调,阻断皮质-基底神经节-丘脑环路的异常 β 震荡,重建脊髓运动网络,恢复运动功能,促进神经营养因子分泌,缓解强直痉挛发作等^[8]。目前,SCS 电极靶点的位置,尚无统一的方案,研究数据多来源于脊髓损伤的动物模型,多数研究认为对于人类来说可能定位于高段脊髓水平^[9]。在刺激参数调控方面,通常认为改善步态和平衡障碍症状的有效刺激频率在 25~50 Hz^[10]。也有研究认为可选择高频短脉宽刺激(300 Hz/90 μ s),或选择低频刺激(30~60 Hz/300~400 μ s)^[11];刺激模式可选择爆发性刺激或强制性刺激。

我们长期开展 SCS 并积累了丰富的经验。在国外相关研究将 SCS 用于改善冻结和步态障碍病人症状的理论基础之上,经过充分的论证,创新地将 SCS 用于治疗遗传性 SCA-6 型病人,以改善步态障碍症状,取得了显著的疗效,术后 1 个月即可观察到病人步态不稳及平衡障碍改善;术后 7 个月,步态障碍及平衡失调症状均明显改善,Tinetti 步态与平衡试验量表评分明显提高;术后 1 年,病人已可基本生活自理,准备逐步回归到工作岗位中。

2.4 SCS 的技术难点 我们设置的靶点是 T₉₋₁₁ 硬膜外间隙,其技术难点是要将电极放置于生理中线。术中测试发现,当电极位于解剖中线时,体外刺激后,双下肢反应不一致。在术中电生理技术监测下调整电极位置,直至术中刺激示双下肢覆盖满意、双侧下肢肌电诱发对称,显示电极位于生理中线。

2.5 不足之处及展望 我们探索性地将 SCS 应用于治疗 SCA 病人,以改善步态及平衡障碍,疗效显著。这为步态障碍病人提供了一种可能改善其症状的有效治疗方式。由于目前国内尚无相关报道,这方面的经验尚少,需进一步开展多中心的临床随机对照研

究,验证 SCS 在治疗步态障碍中的疗效,并探索最佳靶点位置、刺激参数等,以更好地帮助共济失调病人改善症状。

【参考文献】

- [1] Buckley E, Mazzaà C, McNeill A. A systematic review of the gait characteristics associated with cerebellar ataxia [J]. *Gait Posture*, 2018, 60: 154-163.
- [2] Serrao M, Pierelli F, Ranavolo A, *et al.* Gait pattern in inherited cerebellar ataxias [J]. *Cerebellum* (London, England), 2012, 11(1): 194-211.
- [3] Ishiguro T, Ishikawa K, Takahashi M, *et al.* The carboxy-terminal fragment of alpha (1A) calcium channel preferentially aggregates in the cytoplasm of human spinocerebellar ataxia type 6 Purkinje cells [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(4): 447-464.
- [4] Cabaraux P, Agrawal SK, Cai H, *et al.* Consensus paper: Ataxic Gait [J]. *Cerebellum*, 2022. doi: 10.1007/s12311-022-01373-9. Online ahead of print.
- [5] Sidiropoulos C, Masani K, Mestre T, *et al.* Spinal cord stimulation for gait impairment in spinocerebellar ataxia 7 [J]. *J Neurol*, 2014, 261(3): 570-574.
- [6] Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in progressive supranuclear palsy patients [J]. *J Neurol*, 2021, 268(3): 989-996.
- [7] Yamaguchi T. Descending pathways eliciting forelimb stepping in the lateral funiculus: experimental studies with stimulation and lesion of the cervical cord in decerebrate cats [J]. *Brain Res*, 1986, 379(1): 125-136.
- [8] Hassan S, Amer S, Alwaki A, *et al.* A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 1155-1156.
- [9] Gerasimenko Y, Roy RR, Edgerton VR. Epidural stimulation: comparison of the spinal circuits that generate and control locomotion in rats, cats and humans [J]. *Exp Neurol*, 2008, 209, 417-425.
- [10] Jilge B, Minassian K, Rattay F, *et al.* Frequency-dependent selection of alternative spinal pathways with common periodic sensory input [J]. *Biol Cybern*, 2004, 91: 359-376.
- [11] Thevathasan W, Mazzone P, Jha A, *et al.* Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2010, 74: 1325-1327.

(2022-06-20 收稿)