

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.020

丘脑底核高频和低频电刺激治疗帕金森病的临床效果评价

陈宝友 刘爱彬 李建国 李 强 祝 捷

(武警后勤学院附属医院脑科医院神经外一科 天津 300162)

摘要 目的:观察和比较丘脑底核高频电刺激与低频电刺激治疗帕金森病(PD)的临床效果。**方法:**对入选的 31 名 PD 患者行双侧丘脑底核电刺激手术,术后 1 个月,在高频刺激条件下,进行 UPDRS 运动评分,同时对震颤、强直、运动迟缓、中轴症状进行评分;术后 6 个月,在关闭刺激、高频刺激和低频刺激三种刺激条件,同样进行相关评分。**结果:**术后 1 个月和术后 6 个月,除中轴症状外,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分均较术前明显降低($P<0.05$)。术后 6 个月,HFS、LFS 刺激条件下,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分均较 OFF 降低($P<0.05$),但中轴症状评分无明显降低($P>0.05$)。术后 6 个月,LFS 较 HFS,各项评分均无明显差异。**结论:**丘脑底核高频和低频电刺激均能改善 PD 的运动功能,对震颤、强直和运动迟缓疗效明显,但对中轴症状均无明显治疗效果。

关键词:帕金森病;丘脑底核;电刺激;高频;低频

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4479-03

Evaluation of the Clinical Efficacy of High and Low-frequency Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease

CHEN Bao-you, LIU Ai-bin, LI Jian-guo, LI Qiang, ZHU Jie

(Department of Neurosurgery, The affiliated Hospital of Houqin College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin, 300162)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical efficacy of High and low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (PD). **Methods:** 31 participants with bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus were tested during HFS for 1 month after surgery, and were tested off stimulation, during LFS, and during HFS for 6 months after surgery. The total motor UPDRS scores, tremor, rigidity, bradykinesia and axial subscores were quantitatively examined. **Results:** Compared with before surgery, HFS significantly reduced UPDRS motor scores, and tremor, rigidity, bradykinesia subscores, except axial subscores, at 1 month after surgery. When six months after surgery, the scores of the above tested items under HFS and LFS all were lower than under the OFF condition, except axial subscores. No differences between stimulation conditions were found for those scores. **Conclusion:** HFS and LFS both provided beneficial improvements in the motor function of PD, including tremor, rigidity, and bradykinesia, but didn't demonstrate to be effective in the treatment of axial symptoms.

Key words: Parkinson's disease; Subthalamic nucleus; Deep brain stimulation; High frequency stimulation; Low frequency stimulation

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4479-03

前言

长期药物治疗的疗效减退以及出现症状波动等严重并发症是帕金森病(parkinson's disease, PD)治疗中的棘手问题,适当的外科手术是近来发展迅速的有效的治疗方法之一^[1]。丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)深部脑电刺激(deep brain stimulation, DBS)较毁损手术更安全、疗效显著,具有非破坏性和可调控性,是目前治疗中晚期帕金森病的首选外科治疗方案^[2,3]。高频电刺激(high frequency stimulation, HFS)对肢体震颤、肌强直等有较好疗效,但对躯体性中轴症状如姿势步态异常、平衡障碍无明显疗效。低频电刺激(low frequency stimulation, LFS)

被认为可以更好地改善中轴症状,但仍存在较大争议。本研究旨在探讨双侧 STN-DBS 高频和低频刺激对 PD 患者的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年以来在我院进行 STN-DBS 的 PD 患者 31 例,其中男 22 例,女 9 例,平均年龄(53.8 ± 11.2)岁;病程 6-15 年,平均(8.4 ± 4.9)年。入选标准为:(1)明确诊断为原发性 PD,排除各种原因引起的继发性帕金森综合征和帕金森叠加综合征;(2)Hoehn 和 Yahr 分期 2-4 期;(3)左旋多巴制剂治疗有效,或曾经有效,随用药时间的延长疗效减退或出现症状波动如“开-关”现象而严重影响患者的生活质量;(4)美多巴冲击试验 UPDRS 运动评分改善 30%以上;(5)排除颅脑器质性病变或以往进行过颅脑手术者、严重的精神疾病、认知障碍及患有严重

作者简介:陈宝友(1972-),男,硕士,副主任医师,主要从事功能神经外科方向的研究, E-mail: chenbaoyou312@163.com

(收稿日期:2014-02-25 接受日期:2014-03-20)

的器质性疾病而不能耐受手术治疗者。行两侧 STN-DBS 术。

1.2 DBS 手术方法

术晨停药,局麻下安装 eksell-G 型定位仪,行头颅 MRI 扫描,图像三维处理后计算靶点坐标及电极植入角度、方向和入颅点。STN 的靶点位置位于 AC-PC 线中点后 2 mm,平面下 2~4 mm,中线旁开 12~13 mm。采用直径 1~2 μm 高阻抗微电极行术中电生理记录,阻抗为 150~400 k Ω ,滤波为 100~2000 Hz,微电极由定向仪配套的微推进器推进,所得电信号放大 2 万倍显示在监视器上,并同时转换为声音信号,进行功能定位。采用慢性 DBS 系统(Model3387, Medtronic, Inc, Minneapolis)的四个电极点的刺激电极植入。植入固定前先进行电刺激,分别刺激四个点,刺激效果满意后固定电极。固定电极后,植入体内刺激发生器,并测试设备参数正常,线路通畅。术后继续使用抗帕金森药物。

1.3 临床评估

术后 1 个月,在“关闭”PD 药物(测试前 12 小时断药)的情况下,开启刺激器进行程控,刺激参数一般选择频率 130~180 Hz(HFS),脉宽 60~90 μs ,电压 1.0~3.0V,进行 UPDRS 运动评分,同时对震颤、强直、运动迟缓、中轴症状(第 27~30 项)进行评分。术后 6 个月,同样在“关闭”PD 药物的情况下,分别给三种刺激条件:关闭刺激 (OFF) 即测试前至少关闭刺激 12 小时、HFS(>130Hz)和 LFS(60~80Hz),脉宽和电压维持基本相同,刺

激器开启后,让患者适应新的刺激条件,10 分钟后进行评估。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对两组数据结果进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,术前术后比较采用配对 t 检验,组间比较采用方差分析加 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床效果

术后 1 个月,观察记录 HFS 刺激状态下相关评分,除中轴症状外,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分较术前明显降低($P < 0.05$)。术后 6 个月,观察记录 OFF、HFS、LFS 三种刺激条件下相关评分,与术前比较,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分明显降低($P < 0.05$),中轴症状评分无明显降低。单因素方差分析显示各疗效指标评分在术后 6 个月三个不同刺激上有显著性差异($P < 0.05$),进一步行 q 检验显示术后 6 个月,HFS 较 OFF,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分明显降低($P < 0.05$),中轴症状评分无明显降低。术后 6 个月,LFS 较 OFF,UPDRS 运动评分和震颤、强直、运动迟缓评分降低($P < 0.05$),中轴症状评分无明显降低。术后 6 个月,LFS 较 HFS,各项评分均无明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同刺激下各临床指标评估的评分

Table 1 The scores of clinical indicator assessment with different stimuli

	Preoperative (Pre)	After a month (1-HFS)	After six months (6-OFF)	After six months (6-HFS)	After a month (6-LFS)
UPDRS motor	48.9 $\pm$ 1.3	28.3 $\pm$ 1.2*	28.6 $\pm$ 2.1*	23.2 $\pm$ 1.8*#	24.3 $\pm$ 1.6*#
Tremor	4.9 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 1.2*	3.6 $\pm$ 0.7*	1.7 $\pm$ 0.6*#	3.2 $\pm$ 0.5*#
Tonic	8.0 $\pm$ 1.3	4.5 $\pm$ 2.7*	7.2 $\pm$ 0.9*	4.2 $\pm$ 0.5*#	4.8 $\pm$ 0.6*#
Bradykinesia	23.5 $\pm$ 2.9	12.1 $\pm$ 2.7*	18.9 $\pm$ 1.5*	11.2 $\pm$ 1.3*#	12.5 $\pm$ 1.8*#
Axial symptoms	8.6 $\pm$ 0.7	8.4 $\pm$ 0.6	8.5 $\pm$ 0.5	8.2 $\pm$ 0.5	8.4 $\pm$ 0.5

注:与术前(Pre)相比,* $P < 0.05$;与术后 6 个月(6-OFF)组相比,# $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the preoperative (Pre), * $P < 0.05$; compared to 6 months after surgery (6-OFF) group, # $P < 0.05$.

2.2 不良反应

术中,未出现颅内出血、深部电极移位等并发症,1 例患者出现刺激器植入部位皮肤感染,予抗感染治疗及刺激器进行重新定位,2 例患者术后出现烦躁症状,予镇静处理后次日症状消失。

3 讨论

STN-DBS 利用脑立体定向技术在丘脑底核植入电极,脉冲式放电刺激局部抑制性神经递质的释放,类似靶区功能性毁损,提高兴奋性电位的阈值,从而纠正基底节环路神经元的异常兴奋和不规律放电,改善 PD 患者的症状,还能减少左旋多巴的用量^[49]。与毁损手术比较,其不良反应更少,且远期疗效更好^[7]。同时,DBS 是可控性的,可以通过刺激器体外调节各项参数,如频率、脉宽、电压来获得理想的治疗效果。

高频刺激(>130 Hz)是目前最常设定的刺激频率,已被广泛证明能有效改善 PD 患者的运动能力,尤其对震颤、强直、运动

缓慢有比较显著的效果^[89]。本研究对 HFS-DBS 术后 1 个月进行评分,与术前相比,患者震颤、强直和运动缓慢得到明显改善(Pre vs 1-HFS, $P < 0.001$),术后 6 个月仍有很好的治疗效果(Pre vs 6-HFS, $P < 0.001$; 6-OFF vs 6-HFS, $P < 0.001$),但是 HFS 对中轴症状如姿势步态异常、平衡障碍无明显疗效^[10,11]。长期随访研究(术后 4~10 年)显示 HFS 虽然明显改善震颤等运动功能,但同时也增加了步态和姿势平衡障碍的发生^[10,12]。

有研究指出,低频刺激(60~80Hz)能更好地改善 PD 患者的中轴症状^[13-15],也有研究发现 LFS 相对于 HFS 对中轴症状并没有更好的改善作用^[16-18]。本研究通过对比术后六月不同刺激条件下的相关评分发现,HFS 和 LFS 均显著改善震颤、强直和运动迟缓(HFS vs OFF, $P < 0.001$; LFS vs OFF, $P < 0.05$),二者无显著性差异(HFS vs LFS, $P > 0.05$);而对于中轴症状,二者均无明显疗效(HFS vs OFF, $P > 0.05$; LFS vs OFF, $P > 0.05$),且二者无显著性差异(HFS vs LFS, $P > 0.05$)。可见,频率为 60Hz 的低频刺激较之高频刺激并不能更好地改善中轴症状,但低频刺激同样可

以改善震颤、强直和运动迟缓等运动功能,且因为其有助于延长刺激器电池寿命,减少刺激器置换,可能有更好的应用前景。

本研究检测时间选定为术后 6 个月,主要是因为对于所有接受 STN-DBS 治疗的 PD 患者而言,开机后的前 6 个月是主要的调试时期,也是人与机器之间相互适应的过程。高频刺激是经过反复研究论证且目前已得到广泛应用和认可的成熟技术,而低频刺激仍处于探索阶段,因此开机后的前 6 个月仅使用高频刺激,并检测高频刺激下的数据,6 个月后才进行低频刺激的检测,采集数据进行比较。

术后 6 个月,在关闭条件下进行检测(6-OFF)不会导致临床症状明显地加重,术后 6 个月(6-OFF)的数据较术前(Pre)是明显降低的,与已有的大量研究证实高频刺激有很好的远期疗效趋势一致。因此,在术后 6 个月,即使在关闭状态下,患者的症状不会明显加重;同时,术后 6 个月关闭状态仅检测一次,不是长期保持这种状态,且入选患者本身就存在药物“关”期,对症状加重不会有很大影响。这与国外相关研究及其结果也是一致的^[19,20]。

受追踪随访时间所限,本研究仅对术后 6 个月进行了评估分析,且仅对不同刺激条件导致的短期急性改变进行评分,因而研究结果仅限于 LFS 对 PD 患者的短期急性影响,但进一步深入研究 LFS 对 PD 患者的长期影响仍十分重要。

参考文献(References)

- [1] Foltynie T, Hariz MI. Surgical management of Parkinson's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(6): 903-914
- [2] 张丽娟,李效义.丘脑底核在帕金森病中的作用及研究进展[J].首都医科大学学报, 2003, 24(3): 347-349
Zhang Li-juan, Li Xiao-yi. The role of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease and research progress [J]. Capital Medical University, 2003, 24(3): 347-349
- [3] 吴胜田,张建国.脑深部电刺激治疗原发性帕金森病[J].中华神经外科杂志, 2002, 18(1): 59-62
Wu Sheng-tian, Zhang Jian-guo. Deep brain stimulation treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. Journal of Neurosurgery, 2002, 18(1): 59-62
- [4] Wang T, Zhang QJ, Liu J. Firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons increases in a rodent model of Parkinsonism [J]. Neurosci Bull, 2009, (01): 15-20
- [5] 沈原,赵永波.帕金森病运动症状及其发生机制研究进展[J].脑与神经疾病杂志, 2011, 19(1): 79-80
Shen Yuan, Zhao Yong-bo. Advances in the pathogenesis of Parkinson's disease symptoms and sport [J]. Brain and Nervous Diseases, 2011, 19(1): 79-80
- [6] 王月平,王举磊,高国栋,等.帕金森病大鼠丘脑底核的时间相关性放电模式分析[J].神经解剖学杂志, 2007, 23(5): 485-488
Wang Yue-ping, Wang Ju-lei, Gao Guo-dong, et al. Subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a temporal correlation analysis of discharge mode [J]. Journal of Neuroanatomy, 2007, 23(5): 485-488
- [7] Pérez-Alcázar M, Jesús Nicolás M, Valencia M. Cortical oscillations scan using chirp-evoked potentials in 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease [J]. Brain Research, 2010, 1310: 58-67
- [8] Carron R, Chabardès S, Hammond C. Mechanisms of action of high-frequency deep brain stimulation. A review of the literature and current concepts [J]. Neurochirurgie, 2012, 58(4): 209-217
- [9] Li D, Cao C, Zhang J, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: 8 years of follow-up [J]. Transl Neurodegener, 2013, 24(1): 11
- [10] Carron R, Fraix V, Maineri C, et al. High frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus continuous subcutaneous apomorphine infusion therapy: a review. J Neural Transm [J]. 2011, 118(6): 915-924
- [11] Benabid AL, Chabardès S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1): 67-81
- [12] Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. Arch Neurol [J]. 2011, 68(12): 1550-1556
- [13] 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
- [14] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients [J]. Brain, 2011, 134(Pt 7): 2074-2084
- [15] Ricchi V, Zibetti M, Angrisano S, et al. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow-up study [J]. Brain Stimul, 2012, 5(3): 388-392
- [16] Moreau C, Defebvre L, Desté e A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology [J]. 2008, 71(2): 80-84
- [17] Brozova H, Barnaure I, Alterman RL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease [J]. Neurology, 2009, 72(8): 770
- [18] Sidiropoulos C, Walsh R, Meaney C, et al. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease [J]. J Neurol, 2013, 9[Epub ahead of print]
- [19] Stegemöller EL, Vallabhajosula S, Haq I, et al. Selective use of low frequency stimulation in Parkinson's disease based on presence of tremor [J]. Neuro Rehabilitation, 2013, 9[Epub ahead of print]
- [20] Chaturvedi A, Butson CR, Lempka SF. Patient-specific models of deep brain stimulation: Influence of field model complexity on neural activation predictions [J]. Brain Stimulation, 2010, 3(2): 65-67