

不同靶点脑深部电刺激治疗帕金森病患者的疗效特点

宋刚

【摘要】 帕金森病(PD)严重影响着中老年患者的生活质量,目前PD患者行脑深部电刺激术(DBS)的常用靶点包括丘脑腹中间核(Vim)、丘脑底核(STN)、苍白球内侧核(GPi)和桥脑脚核(PPN),由于Vim对PD患者症状的改善局限于震颤,目前已被STN和Gpi靶点所替代,这两个靶点解决了PD患者的震颤、僵硬、运动迟缓以及异动症的症状,近十几年来,PPN靶点的应用解决了PD患者步态失调和姿势不稳等中轴症状,现根据不同靶点DBS后PD患者症状改善情况进行综述。

【关键词】 帕金森病; 脑深部电刺激术; 丘脑腹中间核; 丘脑底核; 苍白球内侧核; 桥脑脚核; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.009

Characteristics of therapeutic effect of deep brain stimulation on different target spots in Parkinson disease patients SONG Gang. Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Thalamic ventralis intermedius nucleus; Subthalamic nucleus; Globus pallidus interna; Pedunculopontine nuclei; Review

帕金森病(Parkinson Disease, PD)是中老年人相对常见的神经系统退行性疾病,以静止性震颤、运动缓慢、肢体僵硬、步态障碍和姿势不稳为主要特点,研究发现PD的每年发病率正在逐年增高^[1],PD晚期患者生存质量差。

目前PD治疗方法主要包括药物和其他非药物辅助治疗,后者包括康复训练、外科手术治疗等,在药物治疗的初期,症状缓解较好,俗称“蜜月期”,但在一段时间后效果逐渐变差,随着病情发展,药物治疗的“时间窗”缩小,药量逐渐增大,伴随的药物不良反应越来越多,如“异动征”“开关现象”以及“剂末效应”等。患者生活质量明显下降,不能维持日常的生活能力。脑深部电刺激术(Deep Brain Stimulation, DBS)是通过高频放电,减低大脑皮层传递至下级运动神经元的冲动,从而改变患者的肌张力以缓解震颤、僵直等症状的治疗方式,对于中晚期PD的生活质量改善有明确的治疗意义。目前DBS治疗PD的主要靶点包括丘脑腹中间核(Thalamic Ventralis Intermedius Nucleus, Vim)、丘脑底核(Subthalamic Nucleus, STN)、苍白球内侧核(Globus

Pallidus Interna, GPi)、和桥脑脚核(Pedunculopontine Nuclei, PPN),但是在治疗PD患者的选择中均存在不同利弊,其对患者预后运动和非运动方面的疗效也不相同。本综述通过回顾既往的临床研究,总结不同DBS靶点治疗后患者的疗效。

1 Vim靶点的疗效分析

研究发现,Vim由具有引发同步震颤活动能力的神经元组成,因此认为破坏或刺激这些同步放电的神经元可以消除震颤^[2],Vim DBS最早用于临床治疗PD是在1987年,Benabid及其同事^[3-4]总结病例发现PD患者术后震颤控制效果良好,僵硬的改善程度一般,而对运动迟缓的症状没有改善,但研究证据级别较低,为单中心回顾性研究,也没有长期随访结论。因此,1997年,Koller^[5]报道了一多中心研究结果,通过对Vim进行DBS治疗PD震颤24例,随访1年发现患者对侧肢体震颤程度下降80%,而且随访5年发现对患者的震颤也有缓解^[6]。对于PD患者震颤以外的其他症状,如运动迟缓、肢体僵硬、步态不稳等症状,治疗效果则较差。一项总结了欧洲13个医学中心的111例震颤患者,经过Vim DBS治疗(其中74例PD患者),85%PD患者术后震颤可以明显缓解,PD患者肢体运动不能和肢体僵硬的症状中等程

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经外科

度改善,而且日常生活能力也有所改善,但是中轴症状并无改变^[7];该组病例随访6年,发现38例PD患者震颤症状能明显获益,但是中轴症状(言语、姿势和步态不稳)有所加重,与随访1年不同的是,随访6年后患者日常生活能力无改善^[8]。因此虽然没有高级别的研究证据,但是目前研究结果表明,PD患者Vim DBS对于震颤长期效果显著;而对于中轴症状来说,可能会随时间加重;另外,术后短期日常生活能力和生活质量会有改善^[9],但远期改善情况并不令人满意^[8]。

在Vim DBS术后情感认知方面,其改善情况各个研究中的结论并不一致。有研究认为DBS术后言语流畅性、记忆、行为、额叶功能方面并没有明显改善^[10],而Fields和Tröster^[11]评价了术后4个月患者的言语记忆和视觉情况,发现术后均有改善。另外该团队评价了刺激“开”“关”状态和药物服用、停药4种状态下患者的认知功能改变情况,发现开始刺激后语义流畅性有轻度改善,但是单词的即时回忆有所下降,因此,研究者认为Vim DBS能改善语义记忆,但是会阻碍情景记忆^[12]。Woods等^[9]也得出了相似的结论,他们随访了6例经Vim DBS的PD患者,发现术后1年患者学习、想象、言语记忆、情感调节和生活质量均有明显改善,初步证实了PD患者接受Vim DBS治疗后具有神经认知的安全性以及生活质量的改善。但是,以上关于Vim DBS术后认知情感的研究均为小样本结论,因此,还需要进一步研究证实Vim DBS对PD患者术后情感认知的影响。

2 GPi与STN靶点的疗效分析

由于Vim DBS治疗PD有一定局限性,新的靶点不断被开发,GPi和STN均在1993年用于治疗PD^[13]。关于STN和GPi两个治疗PD的刺激靶点,早期研究是通过1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)注射给猴,从而建立PD模型,人们发现此模型GPi和STN外侧MPTP显著增加^[14]。对病变部位进行高频刺激后,PD症状明显改善^[15]。但是关于DBS作用于靶点的作用机制目前仍不清楚,存在许多假说,有人认为能提高纹状体多巴胺的代谢活性;抑制谷氨酸神经纤维活性,降低兴奋性神经元的过度激活;也有人认为DBS能对整个神经网络放电形式有所影响^[16]。

20世纪90年代,STN-DBS用于治疗PD,随后证实了该靶点能显著改善PD患者运动功能^[17],也有研究证实GPi在运动功能方面也有类似作用^[18],一项Meta分析总结了31个STN DBS和14个GPi DBS研究之后,也得出两个靶点能显著改善PD患者运动功能,提高日常生活能力的结论。之后这些结论得到了许多高级别证据的支持^[19-20],多项RCT研究证

实STN DBS和GPi DBS在运动症状改善方面的显著作用^[21-23],但是对于两个靶点治疗PD孰优孰劣,仍无定论。St等^[24]通过Meta分析发现,GPi DBS联合左旋多巴对姿势和步态改善比STN DBS更好。但是有研究并没有得出类似的结论,Weaver等^[17]对使用帕金森病统一评分量表(UPDRS)进行DBS评价的研究进行Meta分析,发现术后运动功能显著改善,其中STN DBS改善情况要好于GPi DBS,但是差异无统计学意义;另外两者均能显著改善患者的日常生活能力,STN靶点患者药物用量明显减少,而GPi并没有变化,并且一些高级别的RCT研究也得出这一结论^[20]。因此,总体来说,大多数研究者认为STN DBS在运动功能方面优于GPi,而且STN DBS术后用药量显著减少;另外,研究认为STN DBS对左旋多巴导致的异动症也有很好疗效^[25],结合经济效益来说,刺激GPi靶点需要的电压量较大,耗能高,因此更多术者将STN作为PD首选治疗方案。

另外两个靶点术后关于非运动功能症状的改善情况,尤其是认知、精神症状和生活质量,也没有定论^[26]。其中Liu等^[20]对6项RCT研究进行的Meta分析,认为GPi DBS更能改善患者的精神症状。而也有RCT Meta分析得出了不同的结论,有研究者^[27]对4个随机对照研究的7篇文章(包括521例患者)进行了一项关于认知和精神作用比较的Meta分析,发现与GPi DBS相比,STN DBS术后认知方面包括注意力、工作记忆和反应速度、语音流畅性、学习和记忆以及总体认知情况有所下降;但是两组在生活质量或精神影响方面(例如抑郁和焦虑)的差异无统计学意义;最后作者认为在治疗PD患者的靶点选择上,应该重视STN DBS能使额叶-下皮层认知功能出现选择性下降这一现象;此外,相较于GPi DBS,STN DBS并不影响抑郁、焦虑及患者的生活质量。

3 PPN靶点的疗效分析

PPN分为致密部和分散部,其中致密部主要包括胆碱能神经元,而分散部主要包括胆碱能和谷氨酸能神经元,其中分散部的胆碱能和谷氨酸能神经元主要接受来自GPi和黑质网状部的 γ -氨基丁酸能投射,另外也接受来自STN的谷氨酸能投射,这就为PPN参与感觉和运动信息处理提供了解剖学基础。PD状态下PPN存在神经元变性,随着疾病进展,患者PPN内胆碱能神经元减少^[28],这一结论在动物试验中得到了证实,因此非多巴胺能系统也参与了PD发展过程^[29],尤其在中轴症状方面,但是目前关于PPN DBS如何改善中轴症状还不清楚。

步态失调和姿势不稳等中轴症状是晚期PD的主要症状,也是治疗难点,对于药物治疗以及Vim、

GPi 和 STN 等靶点来说,效果不尽人意;但目前对 PD 患者的 PPN 靶点逐渐展开了一些临床研究,发现 PPN 对步态失调和姿势不稳等中轴症状能显著改善。PPN DBS 最初是由 Mazzone 等^[30]报道,研究者对两例 PD 患者进行 PPN DBS,术后发现 PPN 靶点具有安全性以及在治疗步态和姿势不稳等中轴症状方具有有效性。近期 Golestanirad 等^[31]总结了 PPN DBS 的 10 项非随机对照研究数据,发现不论在药物“开”期还是在药物“关”期,PPN-DBS 均能够显著改善患者的步态或姿势异常、运动症状,但是并不能改善 PD 患者的冻结步态;因此,作者认为 PPN DBS 能够改善 PD 患者步态或姿势异常,但这些分析结果来自低级别的循证证据,因此还不能肯定 PPN DBS 适合大多数步态或姿势异常的 PD 患者。同时,PPN DBS 无法改善患者的冻结步态,所以不推荐 PPN DBS 作为伴有冻结步态 PD 患者的治疗。

关于 PPN 能否改善非运动功能症状,目前得到的证据很少。近期有研究认为 PPN DBS 能改善患者反应时间,但是样本量仅有 8 例,证据不足以证明该结论^[32]。也有个案或小样本报道该靶点能改善患者的额叶功能,改善认知(包括注意力、记忆力、语言)^[33-35],但是也有研究并没有得出这些结论^[36-37]。另外,还有研究报道该靶点能改善患者的睡眠和睡眠质量^[37-38],但是样本量也均较少,还需要进一步研究证实这些结论。

4 小结

总之,在运动症状方面,Vim 靶点虽然对震颤有效,但是由于该靶点对 PD 其他症状的改善比较有限,目前已基本不作为首选靶点;STN 和 GPi 对 PD 的运动症状均有明显效果,但大多数研究者认为 STN DBS 在运动功能方面优于 GPi,另外 STN DBS 对左旋多巴导致的异动症也有很好疗效,而 GPi 靶点经济成本较高,因此,STN 更适合作为首选治疗方案。但是其对认知、精神症状和生活质量的影响情况尚需进一步明确;新靶点 PPN 对 PD 患者的步态或姿势异常治疗具有安全性和有效性,而对伴有冻结步态 PD 患者治疗效果欠佳。在非运动症状方面,各个靶点对术后情感、认知、语言等方面改善情况各个研究结论并不一致。

Vim 和 PPN 靶点在非运动功能方面的研究证据较低,还需要进一步研究,而 STN 和 GPi 研究证据较高,GPi DBS 术后认知方面包括注意力、工作记忆和反应速度、语音流畅性、学习和记忆、以及总体认知情况优于 STN DBS,但生活质量或精神影响方面(例如抑郁和焦虑)没有差别,术者在选择患者时也应考虑这些非运动功能改变情况。

参 考 文 献

- [1] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(13): 1 583-1 590.
- [2] Lozano A, Hutchison W, Kiss Z, et al. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84(2): 194-202.
- [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] Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84(2): 203-214.
- [5] Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor[J]. *Ann Neurol*, 1997, 42(3): 292-299.
- [6] Rehncrona S, Johnels B, Widner H, et al. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(2): 163-170.
- [7] Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(3): 289-296.
- [8] Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(6): 694-699.
- [9] Woods SP, Fields JA, Lyons KE, et al. Neuropsychological and quality of life changes following unilateral thalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: a one-year follow-up[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, 143(12): 1 273-1 278.
- [10] Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus[J]. *J Neurosurg*, 1992, 77(1): 62-68.
- [11] Fields JA, Tröster AI. Cognitive outcomes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a review of initial studies and recommendations for future research[J]. *Brain Cogn*, 2000, 42(2): 268-293.
- [12] Tröster AI, Wilkinson SB, Fields JA, et al. Chronic electrical stimulation of the left ventrointermediate (Vim) thalamic nucleus for the treatment of pharmacotherapy-resistant Parkinson's disease: a differential impact on access to semantic and episodic memory?[J]. *Brain Cogn*, 1998, 38(2): 125-149.
- [13] Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1993, 149(3): 175-176.
- [14] Langston JW, Forno LS, Rebert CS, et al. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey[J]. *Brain Res*, 1984, 292(2): 390-394.
- [15] Benazzouz A, Gross C, Féger J, et al. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys[J]. *Eur J Neurosci*, 1993, 5(4): 382-389.
- [16] Hammond C, Ammari R, Bioulac B, et al. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation[J]. *Mov Disord*,

- 2008, 23(15): 2 111–2 121.
- [17] Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease; a metaanalysis of patient outcomes[J]. J Neurosurg, 2005, 103(6): 956–967.
- [18] Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, et al. Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson’s disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(13): 1 866–1 870.
- [19] Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, et al. Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Neurol, 2014, 261(11): 2 051–2 060.
- [20] Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease[J]. J Neurosurg, 2014, 121(3): 709–718.
- [21] Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(22): 2 077–2 091.
- [22] Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson’s disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial[J]. Ann Neurol, 2009, 65(5): 586–595.
- [23] Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. Arch Neurol, 2005, 62(4): 554–560.
- [24] St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD[J]. Neurology, 2010, 75(14): 1 292–1 299.
- [25] Kim JH, Chang WS, Jung HH, et al. Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease [J]. Yonsei Med J, 2015, 56(5): 1 316–1 321.
- [26] Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease[J]. Neurology, 2015, 84(13): 1 355–1 361.
- [27] Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, et al. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0 156 721.
- [28] Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunclopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation [J]. Brain, 2011, 134(Pt 1): 11–23.
- [29] Lieberman A, Krishnamurthi N. Is there room for non-dopaminergic treatment in Parkinson disease?[J]. J Neural Transm(Vienna), 2013, 120(2): 347–348.
- [30] Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunclopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson’s disease[J]. Neuroreport, 2005, 16(17): 1 877–1 881.
- [31] Golestanirad L, Elahi B, Graham SJ, et al. Efficacy and Safety of Pedunclopontine Nuclei (PPN) Deep Brain Stimulation in the Treatment of Gait Disorders: A Meta-Analysis of Clinical Studies [J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43(1): 120–126.
- [32] Fischer J, Schwiecker K, Bittner V, et al. Modulation of attentional processing by deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus region in patients with parkinsonian disorders [J]. Neuropsychology, 2015, 29(4): 632–637.
- [33] Costa A, Carlesimo GA, Caltagirone C, et al. Effects of deep brain stimulation of the pedunclopontine area on working memory tasks in patients with Parkinson’s disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(1): 64–67.
- [34] Alessandro S, Ceravolo R, Brusa L, et al. Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunclopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains [J]. J Neurol Sci, 2010, 289(1/2): 44–48.
- [35] Ricciardi L, Piano C, Rita BA, et al. Pedunclopontine nucleus stimulation in Parkinson’s disease dementia [J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(8): e35–e40.
- [36] Ferraye MU, Debû B, Fraix V, et al. Effects of pedunclopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson’s disease [J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 205–214.
- [37] Welter ML, Demain A, Ewenczyk C, et al. PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson’s disease: a double-blind, randomised study [J]. J Neurol, 2015, 262(6): 1 515–1 525.
- [38] Arnulf I, Ferraye M, Fraix V, et al. Sleep induced by stimulation in the human pedunclopontine nucleus area [J]. Ann Neurol, 2010, 67(4): 546–549.

(收稿日期: 2017-08-22)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊杂志官方网站www.ndmh.com首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部