

丘脑底核脑深部电刺激治疗帕金森病的功能显像实验研究

曹依群,周晓平^{1*},胡小吾¹,姜秀峰¹,张致峰²

(1. 第二军医大学长海医院神经外科,上海 200433;2. 长海医院核医学科)

[摘要] **目的:**通过 PET、SPECT 功能显像研究探讨丘脑底核(subthalamic nucleus,STN)脑深部电刺激(deep brain stimulation,DBS)对猴偏侧帕金森病(Parkinson disease,PD)模型纹状体区代谢的影响。**方法:**采用右侧颈内动脉注入 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)建立猴偏侧 PD 模型,行右侧 STN 脑深部电极植入术,给予慢性高频电刺激。在刺激前及刺激后 1、3 个月分别行 SPECT、PET 功能显像测定。**结果:**PD 模型猴在慢性高频电刺激下对侧肢体僵硬明显缓解,活动增多,步态稳定。SPECT 检查显示注药侧纹状体区的多巴胺转运体(DAT)特异摄取率在给予有效刺激后较术前增高,多巴胺 D₂受体(D₂R)的特异摄取率逐渐下降至接近正常侧水平。PET 检查提示在电极植入术前右侧基底节区放射性摄取浓度较左侧偏低,给予慢性高频电刺激 1 个月后复查提示右侧放射性摄取浓度稍高于左侧,但双侧均较低,3 个月时复查右侧放射性摄取浓度明显高于左侧。**结论:**STN DBS 可有效改善偏侧猴 PD 模型症状,通过刺激后纹状体区 DAT 升高,D₂R 逐渐下降,同时糖代谢提高。结果提示给予 STN 有效慢性高频电刺激可能提高了纹状体区的代谢活性。

[关键词] 丘脑底核;脑深部电刺激;帕金森病;多巴胺;SPECT

[中图分类号] R 742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0174-05

Functional imaging of Parkinson disease after treated by deep brain stimulation of subthalamic nucleus

CAO Yi-qun¹, ZHOU Xiao-ping^{1*}, HU Xiao-wu¹, JIANG Xiu-feng¹, ZHANG Zhi-feng² (1. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Changhai Hospital)

[ABSTRACT] **Objective:**To investigate the metabolism changes in corpus striatum of hemiparkinsonian monkeys after chronic high frequency stimulation in subthalamic nucleus (STN) by SPECT and PET imaging. **Methods:** Two hemiparkinsonian monkeys, induced by unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropy-rindine (MPTP), were implanted with stimulation electrodes in STN of lesioned side according to stereotaxic atlas of the monkey brain. SPECT and PET examination were performed before and 1, 3 months after stimulation. **Results:** PD symptoms of monkeys, including rigidity, bradykinesia and gait abnormality, were significantly improved. SPECT imaging indicated that dopamine transporter (DAT) binding to corpus striatum in stimulated side increased and D₂ receptor (D₂R) decreased to the level of unlesioned side after stimulating. PET imaging showed that right corpus striatum had lower density than left corpus striatum before stimulation. One month after chronic high frequency stimulation, bilateral corpus striatum had low density, but the right was slightly higher than that of the left;3 months after stimulation the right was obviously higher than the left. **Conclusion:** The symptoms of hemiparkinsonian monkeys can be obviously improved by STN deep brain stimulation(DBS). The increased DAT binding and glucose metabolism of corpus striatum in stimulated side and the decreased D₂R binding after stimulation suggest that the activity of striatal dopaminergic system may be promoted by STN DBS.

[KEY WORDS] subthalamic nucleus;deep brain stimulation;Parkinson disease; dopamine;SPECT

[Acad J Sec Mil Med Univ,2005,26(2):174-178]

丘脑底核(subthalamic nucleus,STN)脑深部电刺激(deep brain stimulation,DBS)对于治疗中晚期帕金森病(Parkinson disease,PD)有良好的疗效,延长了运动障碍缓解期,手术安全性高,术后并发症少,并且一部分患者术后可逐渐减少左旋多巴类药物的剂量。但 STN DBS 仍是一项有待于探索的领域,许多问题仍待解决。PD 的病理学改变主要是黑质纹状体系统多巴胺的减少伴有基底节神经核团的功能改变。纹状体区的代谢及多巴胺神经递

质在 PD 的病程及治疗中起到了重要作用。因此,本研究对猴 PD 模型 STN 给予长期慢性高频电刺激,观察纹状体区域的代谢变化,为临床提高治疗 PD 疗效,探索一种有效的方法延缓或阻止 PD 的病

[基金项目] 国家自然科学基金(30471776)。

[作者简介] 曹依群(1974-),男(汉族),博士,讲师。

E-mail:gem22@citiz.net

* Corresponding author. E-mail:zhouxpk@yahoo.com.cn

程提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 动物、试剂和仪器 实验动物由上海生理研究所提供,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)和阿朴吗啡(apomorphine, APO)购自美国Sigma公司,显像示踪剂由江苏无锡原子能医学研究所卫生部国家重点实验室提供。设备主要有日本成茂(Narishige)SN-2型猴立体定向仪、Simems E. CAM双探头SPECT显像仪,ADAC C-PET仪、Philips Integris 2000型数字减影血管造影机。

1.2 猴偏侧PD模型的建立 10岁龄以上健康恒河猴2只,麻醉后在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下,股动脉穿刺置管,超选右侧颈内动脉造影,造影管置入颈内动脉后,缓慢注入MPTP生理盐水(0.2 mg/ml)。1周后行为学观察发现猴自主运动明显减少,注药对侧肢体肌张力增高,运动迟缓,向患侧趴伏,步态不稳^[1]。在给予肌注APO后可诱发出特殊的向健侧的旋转动作,证实猴偏侧PD模型建立成功。

1.3 猴偏侧PD模型STN脑深部电刺激系统的植入 猴麻醉后固定于立体定向仪上,参照猴脑立体定向图谱^[2],以右侧STN核为靶点(猴M1: A 9.0 mm, R 4.3 mm, D 1.5 mm; 猴M2: A 9.0 mm, R 4.5 mm, D 1.2 mm),植入Medtronic 3389型脑深部刺激电极,同时在猴背部植入SOLETRA™ 7426型脉冲发生器,通过皮下Medtronic 7495型连接导线相连接。电极植入术后1周, MRI复查电极位置。打开脉冲发生器,调节刺激参数至猴PD样症状缓解,通过APO诱发旋转实验验证最佳的触点和刺激参数。在最佳的有效刺激参数下给予持续性高频电刺激。

1.4 SPECT检查 PD模型猴M1在电极植入术前和给予慢性高频电刺激症状改善稳定后1,3个月行SPECT检查,对脑内基底节区多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)及多巴胺D₂受体(D₂ receptor, D₂R)进行测定。仪器采用DAT显像示踪剂为^{99m}Tc-TRODAT-1, D₂R显像示踪剂为¹³¹I-epidepride。图像采集后经Butterworth滤波、反射投影和衰减校正处理,重建脑断层显像。选出最清晰的一帧纹状体横断面图像进行分析。在双侧纹状体(striatum, ST)最高信号区和枕叶(occipital cor-

tex, OC)、额叶(frontal cortex, FC)最低信号区设定相同形状和面积区域为感兴趣区(region of interest, ROI),计算机自动计算各ROI放射性计数,以(ST-OC)/OC、(ST-FC)/FC反映^{99m}Tc-TRODAT-1和¹³¹I-epidepride的特异性摄取率。

1.5 PET测定 PD模型猴M2在电极植入术前和给予慢性高频电刺激症状改善稳定后1,3个月行PET检查,功能显像剂为¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)检查模型猴的脑内葡萄糖代谢情况。在检查前1 h,静脉推注¹⁸F-FDG,40 min后采集静态图像。矩阵128×128,采集时间约50~70 min,采用Butterworth滤波反投影法重建图像。在横断层图像上连续两个层面或不同轴向切面的相应部位出现代谢异常为阳性结果,由两名医师共同判断,并进行分析。

2 结果

2.1 行为学观察 植入电极后的1周内动物均出现了对侧肢体运动功能的暂时性改善,但是1周后这种改善开始消失,对侧肢体活动又恢复到术前的状态。术后1周MRI复查提示电极在预定靶点位置。打开脉冲发生器,同时进行行为学观察及运动评分,调节刺激参数至猴PD样症状缓解,通过APO诱发旋转实验验证最佳触点和刺激参数(猴M1:触点3脉宽60 ms,频率130 Hz,电压1.7 V; 猴M2:触点2脉宽60 ms,频率130 Hz,电压1.5 V)。在给予有效刺激后猴整体活动明显增加,面部表情增多,左侧肢体僵硬缓解,活动较前灵活,可辅助右侧肢体进食,向右侧屈曲和趴伏的动作基本消失。有效的慢性高频电刺激可以完全抑制APO诱发的异常旋转运动。

2.2 SPECT检测

2.2.1 DAT的测定 猴M1在电极植入术前^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT检查提示猴右侧纹状体放射性摄取浓度明显低于左侧(图1),右侧纹状体区DAT特异性摄取率仅为左侧的20.7%(0.074/0.357)。给予慢性高频电刺激后1个月,右侧的特异性摄取率为左侧的78.7%(0.159/0.202),提示在有效刺激下右侧纹状体区DAT的放射性摄取浓度提高,3个月时复查,右侧的特异性摄取率为左侧的94.9%(0.208/0.219),提示右侧纹状体区DAT放射性摄取浓度较术前明显提高。检查结果见表1。

右侧纹状体区 D₂R 的放射性摄取浓度逐渐降至与正常侧接近的水平。因为 MPTP 制备的猴 PD 模型属于急性起病,因此 D₂R 的代偿性升高在观察期内(最长时间为 6 个月)始终存在,但在给予有效高频电刺激后,刺激侧的 D₂R 有明显的下降趋势,也证明了 STN 慢性高频电刺激对纹状体区的多巴胺代谢产生了影响。但 Hilker 等^[7]研究了 STN DBS 术后患者 D₂R 分布,没有发现放射性摄取浓度的变化,Thobois 等^[9]报道 STN DBS 的患者电极在开和关状态下 D₂R 放射性摄取浓度没有显著的差别。造成 D₂R 对 STN 高频电刺激结果差异的原因目前还不是很清楚,可能与检查方法和对结果的判定存在一定的区别有关。

多数研究发现 PD 纹状体与丘脑葡萄糖代谢减低,但有研究报道葡萄糖代谢增高或正常^[10]。本课题中偏侧猴 PD 模型在术前行 FDG PET 显像时均有患侧基底节区葡萄糖代谢较对侧减低,表明多巴胺神经元丧失后早期即有葡萄糖代谢减低,并能被 FDG PET 发现。在电极植入术后 1 周双侧纹状体区葡萄糖代谢均减低,此时尚未给予慢性高频电刺激,考虑与手术对脑组织的创伤引起脑组织代谢降低有关。给予电刺激后可以观察到右侧纹状体区的葡萄糖代谢明显提高。也有研究认为,帕金森病患者脑各部分葡萄糖代谢率与正常者无差异^[11]。这种不一致可能表明脑内糖代谢异常的原因复杂,多巴胺丢失可能不是主要原因,因为突触是脑内利用葡萄糖的主要部位,而 PD 神经纤维突触丧失量仅占纹状体总突触量的 20%。而人原发 PD 的生理病理变化复杂,常伴多种神经介质功能异常,因而作为 PD 非特异性指标的葡萄糖代谢改变呈多样化。

根据以上实验结果,STN DBS 可有效改善偏侧猴 PD 模型的症状,抑制 APO 诱导的特异性旋转运动。SPECT 检查结果可以推测 STN DBS 后刺激侧基底节区的 DA 代谢提高参与了对 PD 样症状的改善作用。但由于目前的研究资料尚少,STN DBS 治疗后基底节区 DA 的含量变化规律还需要进一步的探索和研究。

[参考文献]

- [1] Gomez-Mancilla B, Bedard PJ. Effect of chronic treatment with (+)-PHNO, a D₂ agonist in MPTP-treated monkeys[J]. *Exp Neurol*, 1992, 117(2): 185-188.
- [2] Snider RS, Lee JC. *A stereotaxic atlas of the monkey brain (macaca mulatta)* [M]. Chicago: The University of Chicago Press, 1961. A10. 5-A7. 0.
- [3] Benazzouz A, Boraud T, Feger J, et al. Alleviation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates; a comparison with L-dopa treatment[J]. *Mov Disord*, 1996, 11(6): 627-632.
- [4] Benazzouz A, Gross C, Feger 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.
- [5] Meissner W, Harnack D, Reese R, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats[J]. *J Neurochem*, 2003, 85(3): 601-609.
- [6] Meissner W, Harnack D, Paul G, et al. Deep brain stimulation of subthalamic neurons increases striatal dopamine metabolism and induces contralateral circling in freely moving 6-hydroxydopamine-lesioned rats[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(2): 105-108.
- [7] Hilker R, Voges J, Ghaemi M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(1): 41-48.
- [8] Nakajima T, Nimura T, Yamaguchi K, et al. The impact of stereotactic pallidal surgery on the dopamine D₂ receptor in Parkinson's disease: a positron emission tomography study [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(1): 57-63.
- [9] Thobois S, Fraix V, Savasta M, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation and striatal D₂ dopamine receptors in Parkinson's disease—a ¹¹C-raclopride PET study[J]. *J Neurol*, 2003, 250(10): 1219-1223.
- [10] Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al. Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with ¹⁸F-dopa and ¹⁸F-FDG[J]. *Ann Nucl Med*, 1997, 11(3): 251-257.
- [11] Arahata Y, Kato T, Tadokoro R, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Parkinson's disease[J]. *Nippon Rinsho*, 1997, 55(1): 222-226.

[收稿日期] 2004-11-12

[修回日期] 2004-12-16

[本文编辑] 曹 静