

· 论 著 ·

立体定向手术治疗帕金森病的临床研究

周晓平*, 胡小吾, 姜秀峰, 王来兴, 曹依群, 郝 斌

(第二军医大学长海医院神经外科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 总结微电极导向立体定向技术行脑内核团毁损和脑深部电刺激(DBS)治疗帕金森病的临床经验。**方法:** 1999~2004年期间采用微电极导向立体定向毁损手术治疗帕金森病510例和DBS治疗帕金森病62例,其中脑核团毁损术组中行单侧苍白球腹后部毁损术(PVP)385例,丘脑腹中间核(Vim)毁损术91例,行同期同侧PVP和Vim毁损术12例,进行同期双侧PVP8例,分期双侧PVP10例,分期双侧PVP+Vim术4例。DBS组中,刺激靶点为丘脑底核(STN)61例和Vim1例,其中单侧31例,双侧31例。**结果:** 脑核团毁损组于术后进行UPDRS运动评分,在“关”状态下症状改善率为47.3%;在“开”状态下症状改善率为23.4%。开-关症状和异动症均消失。220例平均随访11.6个月,其中显效130例(59.9%),改善75例(34%),无效15例(6.8%)。DBS组术后UPDRS运动评分,在“关”状态下改善率为45.2%,在“开”状态下改善率为25.7%,平均随访11.8个月,其中40例于1个月内调整参数后再无调整,12例术后需再次调整参数。**结论:** 根据患者的症状合理选择不同的脑核团毁损靶点,可明显控制患者症状。DBS手术并发症少,术后可调节参数,已成为治疗帕金森病的重要手术方法。

[关键词] 帕金森病;微电极记录;苍白球毁损术;脑深部电刺激

[中图分类号] R 742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0198-04

Clinical application of stereotactic surgery for Parkinson disease

ZHOU Xiao-ping*, HU Xiao-wu, JIANG Xiu-feng, WANG Lai-xing, CAO Yi-qun, HAO Bin (Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To summarize the experience on clinical application of microelectrode-guided stereotactic pallidotomy or thalamotomy and deep brain stimulation for treatment of Parkinson disease. **Methods:** Five hundred and ten patients with Parkinson disease underwent pallidotomy or thalamotomy and 62 received deep brain stimulation from Apr. 1999 to Apr. 2004. Of these patients, 385 underwent unilateral pallidotomy, 10 underwent bilateral pallidotomy, 91 underwent thalamotomy, 12 underwent pallidotomy and thalamotomy, 8 underwent staged pallidotomy or thalamotomy, 4 underwent staged unilateral pallidotomy and contralateral thalamotomy. Sixty-one patients with Parkinson disease were treated with subthalamic nucleus(STN) stimulation and 1 patient with ventralis intermedialis nucleus (Vim) stimulation; thirty-one cases received bilateral stimulation of subthalamic nucleus and the other 31 cases received unilateral stimulation. The UPDRS scale was used to assess patients in “on”- and “off”-drug conditions before and after surgery. **Results:** The UPDRS motor scale improved by 45.2% under “on”-drug conditions by 25.7% under “off”-drug conditions after operation in pallidotomy group. The mean follow-up was 11.6 months in 220 cases. Excellent results were observed in 130(59.9%) cases, good results in 75(34%) cases, and ineffective in 15(6.8%) cases. In DBS group, UPDRS motor scores improved by 45.2% when the stimulation was turned on and by 25.7% when the stimulation was turned off. In 62 patients with a mean follow-up of 11.8 months, 12 cases had their stimulation parameters adjusted within 1 month and 40 cases need no adjustment. **Conclusion:** The different intracranial target should be chosen according to symptoms of the patients when performing pallidotomy or thalamotomy. DBS has less complications and has become an important treatment for Parkinson disease.

[KEY WORDS] Parkinson disease; microelectrode recording; pallidotomy; deep brain stimulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(2): 198-201]

近年来随着神经电生理技术、神经影像学和生物医学工程的发展,使帕金森病疗效有明显提高。目前临床应用的脑内靶点损毁术和脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)是治疗帕金森病的有效方法^[1~4],尤其后者在帕金森病手术中除合理选择颅内靶点外,手术后的DBS程控调节也是治疗帕金森病的重要环节,其临床疗效与术后程控调节有

密切关系。我科自1999年4月至2004年4月采用微电极导向立体定向毁损手术治疗帕金森病510例

[基金项目] 国家自然科学基金(30471776)。

[作者简介] 周晓平(1953-),男(汉族),硕士,教授、主任医师,博士生导师。

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

和用DBS治疗帕金森病62例,临床取得满意效果,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 毁损术组 全组510例中,男性312例,女性198例,年龄20~82岁,平均(59.9±9.8)岁。病史1.5~30年,平均(8.2±9.3)年。临床分型:震颤型91例,僵直型169例,震颤僵直型250例。行单侧苍白球腹后部毁损术(posteroventral pallidotomy, PVP)385例,单侧丘脑腹中间核(ventral thalamotomy, Vim)毁损术91例,行同期同侧PVP和Vim毁损术12例,进行同期双侧PVP8例,分期双侧PVP10例,分期一侧PVP、另一侧Vim毁损术4例。

1.1.2 电刺激组 全组62例中,男37例,女25例,年龄37~77岁,平均(67.1±8.6)岁。病史4~14年,平均(8.8±8.9)年。临床分型:震颤型10例,震颤僵直型45例,其中有明显“开-关”症状8例,异动症6例;行动缓慢型7例。电刺激靶点选择丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)61例和Vim1例,其中单侧31例,双侧31例。有10例曾行单侧苍白球腹后部毁损术,2例行丘脑腹外侧中间核毁损术,术后一侧肢体症状缓解,因另一侧肢体症状加重而入院手术,有4例在施行一侧STN DBS的同时,对侧行苍白球腹后部毁损术。

1.2 定位方法

1.2.1 MRI解剖定位 在局麻下安装CRW-FN立体定向头架,用1.0T或1.5T Siemens MRI扫描。先行自旋回波正中矢状位扫描,层厚2 mm,采集次数1,以获得正中矢状位图像。经过AC点和PC点,并与矢状位垂直进行断位回波自旋扫描,再作与断位平面、矢状位平面都垂直的冠状扫描,扫描参数同断位扫描。本组采用坐标和图像直接定位相结合^[5-6]。

1.2.2 微电极记录 采用FHC公司微电极和电生理记录系统。微电极阻抗为100~300 k Ω ,滤波范围下限为500 Hz,上限为2 kHz。由微推进器推进。电信号放大2万倍后实时显示在显示屏上。从靶点上10 mm开始记录细胞外放电,包括细胞自发电信号和诱发电信号。每个靶点记录1~3个针道,平均1.5个针道。用美国Grass公司Polyview软件对电信号进行分析。确认靶点边界、靶点内运动诱发细胞、震颤细胞及靶点周围重要结构。

1.3 手术方法

1.3.1 射频毁损 核团毁损术组采用美国Radi-
onics公司的RFG-3CF型射频仪,射频电极直径1.1 mm,尖端裸露2 mm。毁损前用200 Hz、0.2 ms脉冲刺激,诱发运动和感觉。靶点毁损区域安全阈值为 ≥ 0.7 mA诱发运动, ≥ 1.0 mA诱发感觉。综合微电极记录结果和射频电极刺激结果,确定最后毁损靶点坐标。先行45~60 $^{\circ}$ C,60 s毁损,毁损中不断观察疗效,如没有发生并发症,再进行80~85 $^{\circ}$ C,60 s,作为永久性毁损。PVP和Vim毁损都从底部开始,间隔1 mm,作5~8个毁损灶,如果效果不满意,坐标适当调整1~2 mm后再作一条毁损道。

1.3.2 植入刺激电极及脉冲发生器 电刺激组采用Medtronic电极及脉冲发生器,在植入脑内刺激电极后用体外临时刺激器调节参数,在刺激时不断观察症状改善情况,刺激参数电压一般为1.0~3.0 V,脉宽90 ms,频率160 Hz。在确认刺激有效后,将电极固定在颅骨塑料圈上,在固定电极时电极可能会向深部移动,本组常规在电极固定前和固定后用C臂机透视,确认电极有无移位。在全麻下于锁骨下方作5~6 cm长切口,将脉冲发生器植入胸部皮下,通过皮下延长导线与脑内电极连接。对术中无法观察刺激效果的患者,进行分次手术,连接体外临时刺激器观察疗效4~7 d,术后患者症状有明显改善,再在全麻下将脉冲发生器植入皮下。本组有30例作单侧STN电极植入,31例作双侧STN电极植入,其中10例行分次手术(术中测试震颤效果不满意1例,术中无法观察刺激效果4例,术前患者要求分次手术5例)。本组术后5 d开启植人性脉冲发生器,选择刺激触点单极或双极刺激。

1.4 疗效评估 在靶点毁损术前和术后1周“关”状态和“开”状态或脉冲发生器开启和关闭时分别进行统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)运动评分。计算毁损组运动改善率:(术前UPDRS运动评分-术后UPDRS运动评分) \div 术前UPDRS运动评分 $\times 100\%$;电刺激组运动改善:(脉冲发生器关闭时UPDRS运动评分-开启时UPDRS运动评分) \div 脉冲发生器关闭时UPDRS运动评分 $\times 100\%$ 。出院后进行门诊和家访。评价标准为显效:症状完全或基本消失;改善:症状有不同程度改善;无效:症状无明显变化。

2 结果

2.1 核团毁损组中术后UPDRS评分 本组于术

后1周UPDRS评分,在“关”状态下,术后症状改善率为47.3%,在“开”状态下,术后症状改善率38.7%。开-关症状和异动症均消失。本组有220例术后门诊或家访随访6~26个月、平均11.6个月。随访结果:显效130例(59.9%),改善75例(34%),无效15例(6.8%)。

2.2 刺激组术后UPDRS评分 刺激组中脉冲发生器开启后,对侧的肢体震颤和僵硬症状消失或明显缓解,动作灵活,步态好转,“开-关”症状消失或基本消除,“关”时间明显缩短,症状减轻。62例PD患者于术后2周打开脉冲发生器时UPDRS评分,在“关”状态下,症状改善率45.2%;在“开”状态下,症状改善率25.7%。42例患者多巴胺服用量减少1/3~2/3。本组术后随访1~28个月,平均11.8个月。术后有40例于1个月内调整参数后无再次调整,有22例术后因走路障碍、异动、震颤未完全控制等症状,需再次调整参数,其中调整电压14例,频率3例,电极触点3例,经调整参数后症状完全控制。

2.3 并发症 核团毁损组中发生颅内出血7例,其中手术治疗3例,保守治疗4例;轻度面瘫8例,构音障碍12例,吞咽困难2例,呃逆5例,精神异常2例,智力改变5例,轻瘫试验阳性6例,癫痫4例,同向视物模糊2例。刺激组中有16例在脉冲发生器开启一瞬间对侧肢体有轻度麻木,无其他不良反应和并发症。全组无病死率。

3 讨论

近年来随着帕金森病外科的发展和脑内核团的解剖研究^[1,3],认为帕金森病由于多巴胺含量减少,使STN的神经活性增加,从而诱导GP/SN的兴奋活性增强,使丘脑减少对运动皮层的兴奋作用导致运动减少等症状。对核团的损毁和电刺激可减少或抑制附近神经元的细胞放电,直接抑制神经元细胞体兴奋或提高抑制性神经的突触兴奋,这些区域的刺激可能激活投射神经元的轴突或神经核的传入纤维,直接作用于传出纤维,继而作用于附近神经元的细胞。

3.1 微电极记录应用价值 根据不同核团细胞存在不同放电形式,微电极能记录到一小群甚至单个神经元细胞外放电,能从细胞水平辨认结构并确定范围,为手术毁损靶点提供可靠依据^[4,5]。纹状体主要表现低频自发放电。GPe有两种不同的自发性电活动,大多数是高频放电[(50±21)Hz]夹杂短暂停顿,少数为低频放电[(18±12)Hz]夹杂高频爆破放电。GPi为高频放电,频率[(82±32)

Hz]比GPe高,很少有短暂停顿。一些患者存在运动诱发放电细胞。有时可发现放电节律与震颤节律相同的“震颤细胞”。髓板电极信号明显减小。视束:识别视束对靶点定位和避免手术引起视野缺损有重要意义。视束电位:从GP的腹后部进入视束电信号变化非常明显,表现无进一步细胞活动,电流背景杂音减小。微电极从丘脑背侧核进入腹侧核后表现背景噪音明显增大,但出腹侧核时,噪声又明显减小^[6]。STN核表现为高幅、高频放电特征,容易判断STN的上界和下界,从而确认靶点坐标,纠正由于术中脑脊液丢失、脑移位等引起的误差。Alterman等^[7]在132例微电极记录手术中发现针道更改率达98%,有12%患者针道更改与影像学靶点定位相差4mm,因此术中用微电极记录对减少靶点定位误差和减少视束并发症颇有意义。

3.2 核团毁损术疗效 目前认为毁损靶点位置与临床结果有明显关系,术中用微电极记录可准确记录苍白球内侧部和外侧部的细胞电生理波形,根据术中患者肢体改善情况选择毁损靶点位置。而毁损靶点范围大小与临床结果无明显关系。Eskandar等^[8]在苍白球毁损术中于术后立即作MRI检查,测量毁损靶点范围直径4~6mm,长径6~9mm,靶点体积40~150mm³,平均体积73mm³,术后3个月靶点体积明显减小,但临床效果满意,并发症少,因此认为毁损靶点体积大小与短期临床效果无明显相关。Gross等^[9]认为只要靶点位置准确,即使毁损靶点范围小,术后同样可获得满意的临床结果,而毁损靶点范围大能否有长期满意的临床结果还需作长期的临床随访。一般认为丘脑毁损靶点范围尽可能小,毁损靶点直径3~4mm大小既可达到消除震颤的目的,本组Vim毁损术均毁损一道,全部患者肢体震颤均消除。术后随访结果观察,PVP对帕金森患者多数症状都有效,但改善程度不一,对异动症、“开-关”症状及肌张力增高效果最好;对肌肉酸痛、震颤、步态、姿势、语言其次;对植物神经功能障碍无明显疗效。PVP对药物治疗反应较好的患者手术效果也较理想,Vim毁损术对药物治疗无效的震颤也有明显效果。

3.3 电刺激术疗效 近年来DBS在临床应用体现出该技术具有安全有效,并发症少的特点,术后可根据患者症状随时调节参数,长期控制患者症状。单侧STN刺激术主要对对侧肢体症状控制较为理想,适应单侧肢体症状或以单侧症状较为明显的患者,对有双侧肢体症状、轴性症状的患者需施行双侧刺激术^[9,10]。目前对双侧肢体症状的帕金森病不主

张作双侧 Vim 毁损,因双侧靶点的毁损术会引起许多术后并发症,而加重患者症状。在临床中表现为双侧肢体症状的帕金森病患者,经济条件允许,应积极作双侧深部电刺激术,对单侧已作过毁损术患者,应向患者推荐作深部电刺激,以减少术后并发症。本组有 10 例患者已作单侧苍白球腹后部毁损术,另一侧行刺激术后,双侧肢体症状得到控制,服药量也明显减少。本组以步态异常为主要症状的 1 例患者,进行单侧 STN 刺激术后,步态有改善,但不理想,如进行双侧 STN 刺激术效果可能更佳。本组有 12 例行双侧 STN 刺激术,术后无发生偏身投射现象、肌张力障碍、吞咽困难等并发症。DBS 术后并发症包括电极引起的颅内感染,电线断裂和电极移位等,其发生率为 3%~4%^[11],而这些并发症一般不会引起患者的严重伤残,引起的不良反应一般为可逆的,不会引起毁损术所引出的严重并发症。

[参考文献]

- [1] Benabid AL, Koudsie A, Pollak P, *et al.* Future prospects of brain stimulation[J]. *Neurol Res.* 2000, 22(2): 237-246.
- [2] Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, *et al.* Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations[J]. *J Neurosurg.* 2002, 97(2): 370-387.
- [3] Lozano AM. 脑深部电刺激治疗帕金森病[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2002, 28(1): 1-7.
- [4] 周晓平, 胡小吾, 王来兴, 等. 微电极导向立体定向手术治疗帕金森病[J]. *第二军医大学学报*, 2001, 22(8): 752-754.
- [5] 周晓平, 胡小吾, 王来兴, 等. 丘脑底核电刺激治疗帕金森病的临床应用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2004, 9(7): 295-297.
- [6] 胡小吾, 周晓平, 王来兴, 等. 苍白球腹后部毁损术中的靶点定位方法探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2001, 22(8): 755-757.
- [7] Alterman RL, Sterio D, Beric A, *et al.* Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: impact on target selection and complications[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(2): 315-323.
- [8] Eskandar EN, Shinobu LA, Penney LB, *et al.* Stereotactic pallidotomy performed without using microelectrode guidance in patients with Parkinson's disease: surgical technique and 2-year results[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(3): 375-383.
- [9] Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, *et al.* Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease[J]. *Brain*, 1999, 122: 405.
- [10] 胡小吾, 周晓平, 王来兴, 等. 双侧立体定向手术治疗帕金森病的疗效分析[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(1): 87-89.
- [11] Krack P, Batir A, Blercom NV, *et al.* Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1907-1915.

[收稿日期] 2004-08-02

[修回日期] 2004-12-20

[本文编辑] 邓晓群

Greater hypertrophy in right than left ventricles is associated with pulmonary vasculopathy in sinoaortic-denervated Wistar-Kyoto rats

Miao CY, Cai GJ, Tao X, Xie HH, Su DF (Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] 1. Biventricular hypertrophy has been described in a high blood pressure variability (BPV) model of sinoaortic-denervated (SAD) rats without systemic hypertension. To explore the possible involvement of the lung in SAD-induced right ventricular hypertrophy (RVH), we examined lung morphology, in addition to systemic haemodynamics and ventricle morphology, in Wistar-Kyoto rats 32 weeks after SAD. 2. In Wistar-Kyoto rats 32 weeks after SAD, there existed a substantial elevation in BPV, with no change in the average level of arterial pressure. Biventricular hypertrophy following SAD was characterized by a greater hypertrophy in right than left ventricles; both absolute and normalized right ventricular weights were significantly increased by 22 and 27%, respectively, and only normalized left ventricular weight was significantly increased by 12%. No infarcts were found in any ventricles examined. 3. In the lung, the most prominent change following SAD was pulmonary vasculopathy, including wall thickening, perivascular fibrosis and cell infiltration. In pulmonary arteries with an internal diameter of 70-130 microm, the external diameter, wall thickness and wall thickness to internal diameter ratio were increased in SAD compared with control rats. 4. There was no correlation between right and left ventricular weights. In contrast with BPV-correlated left ventricular weight, right ventricular weight was correlated with the wall thickness of the pulmonary artery, but not with BPV. 5. These findings suggest that greater RVH following SAD is associated with pulmonary vasculopathy, but is not secondary to the left ventricular problems or high BPV.

[*Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31(7): 450-455]