



第一届全国脑深部刺激 (DBS) 学术研讨会

论文汇编

福建·福州 2005 年 5 月 21 日~22 日

主办: 中华医学会神经外科学分会
中华神经外科学会 立体定向
和功能性 神经外科专业委员会
承办: 南京军区福州总医院
美敦力医疗用品技术服务(上海)有限公司

目 录

深部脑刺激在功能性神经外科中的应用	汪业汉 陈海宁(1)
丘脑底核脑深部电刺激治疗帕金森病的临床 SPECT 随访	曹依群 周晓平 张致峰 等(5)
偏侧猴帕金森病模型的脑深部电刺激研究	曹依群 周晓平 胡小吾 等(8)
脑深部电刺激动物模型的建立	曹依群 周晓平 胡小吾 等(11)
双侧丘脑底核脑深部刺激系统治疗帕金森病	胡小吾 周晓平 王来兴 等(15)
脑深部电刺激治疗帕金森病的程控调节	周晓平 胡小吾 姜秀峰 等(18)
神经导航技术在脑深部电刺激治疗帕金森病中的作用	崔高宇 吴 南 冯 华 等(21)
脑深部电刺激术的电极移位	占世坤 孙伯民 沈建康(23)
DBS 治疗锥体外系疾病效果与反应	喻 廉 汪业汉 凌至培 等(26)
DBS 戒断阿片药物精神依赖的临床报道(附 3 月随访结果)	周洪语 徐纪文 王桂松 等(28)
双侧丘脑底核刺激治疗原发性肌张力障碍	孙伯民 占世昆 孙成彦 等(34)
丘脑底核深部电极刺激术治疗帕金森病:电极触点与临床症状改善相关性研究	庄 平 李勇杰 李建宇 等(34)
局限性肌张力障碍的手术治疗分析	张宇清 李勇杰 石长青 等(35)
脑深部电刺激术治疗肌张力障碍	李建宇 李勇杰 张国君 等(35)
脑深部电刺激术治疗震颤	李建宇 石长青 张宇清 等(36)
毁损术联合对侧丘脑底核刺激术与同期双侧丘脑底核刺激术治疗帕金森病:疗效和安全性的比较	石长青 李勇杰 张宇清(37)
脑深部电刺激治疗原发性帕金森病的随访报告	张建国 张 凯 初君盛 等(37)
DBS 刺激参数在帕金森病治疗中的作用	马 羽 张建国 胡文翰 等(38)
毁损术后脑深部电刺激治疗帕金森病 16 例报道	张 凯 张建国 杨岸超 等(38)
丘脑底核电刺激治疗继发性肌张力障碍	张建国 张 凯 初君盛 等(39)
微电极导向电生理定位技术在脑深部电刺激治疗帕金森病手术中的应用	王 伟(39)
双侧丘脑底核脑深部刺激术治疗帕金森病 13 例总结	刘承勇 杨开军 漆松涛(40)
深部电刺激治疗帕金森病研究现状(摘要)	李建国综述(40)
中华神经外科学会 立体定向和功能性神经外科专业学组提供“DBS 治疗适应证、禁忌证、术前术中术后注意事项”(草案)供参考	(41)

深部脑刺激在功能性神经外科中的应用

汪业汉 陈海宁

安徽省立医院 安徽省立体定向神经外科研究所

脑深部电刺激应用于临床已数十年,1987年 Benabid 将脑深部电刺激技术来治疗 PD,经过近 20 余年的发展,这一技术已得到了广泛的应用,应用病种也在增多,在此作一简介。

一、帕金森病

帕金森病是中枢神经系统常见的慢性退行性疾病,临床表现为静止性震颤、运动缓慢和肌僵直等。其病变部位在基底神经节。法国 Benabid 在进行丘脑毁损手术时,电刺激 Vim 核并配合微电极记录时发现,高频刺激(大于 100Hz)Vim 核时可抑制震颤,而刺激停止后,震颤又再次出现。因此 1987 年 Benabid 开始用丘脑腹外侧核电刺激技术来治疗震颤,经过 10 余年的发展,这一技术已得到了临床广泛的应用。

对于帕金森病的治疗是行内科治疗还是外科治疗,数年前仍有争论。1997 年,在第十二届世界功能性立体定向神经外科大会上,Amano K 等强调帕金森氏病应用左旋多巴和 Pergolide(协良行)联合治疗可取得的良好效果,指出外科治疗仍为本病治疗的最后选择。我们认为 PD 病人在不愿接受内科治疗或药物治疗无效或药物产生严重毒副作用时可选择外科治疗。

深部脑刺激的优越性:传统的苍白球内侧部(Gpi)和丘脑毁损术的结果是造成局部脑组织的毁损,短期疗效显著。随着瘢痕形成和胶质增生,疗效会逐渐降低。这种手术仅对毁损灶的对侧有效,若行双侧手术则相当危险,且术后造成的暂时性或永久性的神经功能缺损,如偏瘫、语言障碍、感觉障碍、视野缺损等高达 20%~25%。而 DBS 的损伤范围小、可行双侧手术、永久性并发症的发生率不超过 1%,且可通过改变刺激参数的方式来获得长期疗效,减少并发症。DBS 的突出优点是:疗效时间长、可逆的和可调节的,双侧手术是安全的。

根据 PD 病的病理生理特点与毁损术相似,目前进行 DBS 手术的常用特定靶点是:丘脑腹中间核(Vim),苍白球内侧核(Gpi)和丘脑底核(STN)。

Vim 核是目前被认为治疗 PD 病人震颤的最好靶点。Vim 核的破坏能彻底消除病人的震颤。对 Vim 核进行刺激时,表现为震颤幅度降低。但是该靶点对 PD 病人的运动减少,运动不能和异常步态等症状改善欠佳,对僵直几乎无效,甚至加重。

GPI 的 DBS 文献报道较少。传统的 Gpi 可对 PD 病人的运动缓慢、运动不能、开关现象、僵硬步态、姿势不稳等症状疗效较好,尤其对左旋多巴所致的运动障碍最被肯定。但该靶点对震颤的改善作用不如 Vim 核。Gpi 的电刺激术在 1992 年开始应用于临床,对改善肢体僵硬、震颤、异动症等有效,对运动不能和步态的改善各家报道不一。

STN 刺激术在 1993 年开始应用于临床,是 DBS 的最理想刺激靶点,目前大约有 95% 的患者都选择 STN 作为刺激靶点。STN 电刺激对震颤和僵直效果最好,对运动缓慢和异动症效果其次,对步态、姿势和平衡障碍效果较差,对吞咽、语言等症状无明显效果。

DBS 的病人选择条件与毁损治疗的条件相似。适应证:所有 PD 病人在接受外科治疗前均已进行了适当的药物治疗,当药物治疗无效或出现严重毒副作用时应考虑药物治疗;所有病人应对左旋多巴治疗有效。禁忌证:所有不适应立体定向手术的病人都不适用于 DBS 治疗,如凝血机制异常,顽固性不能控制的高血压等。对智力处于临界状态的病人,在双侧 STN 的 DBS 治疗后有变为不可逆痴呆的风险,且这种智力的恶化是不可逆的,也是不可调的。这种风险对 69 岁以上的老年病人发生率会更高。因此双侧 STN 的术前智力测定是必要的。

术中靶点的准确定位是治疗本病的关键。传统的靶点定位方法是在确定了 AC-PC 后,利用神经核团

的解剖图谱的解剖坐标来确定 STN 的靶点坐标。STN 的解剖靶点是: $X = 12\text{mm}$; $Y = -2\text{mm}$; $Z = -4\text{mm}$ 。这种方法往往会因为病人实际靶点的个体差异而使术中靶点定位的准确性出现差异。在一些病人中,术中要进行多次穿刺才能找到满意的靶点,这就增加了病人的脑损伤及颅内出血的发生几率。随着 MRI 技术的发展,有研究者采用 MRI 冠状位快速成像法,使 STN 及其周围结构清晰显示在 MRI 图像上,使 STN 核直视化、个体化,即使在 STN 核显示不佳的情况下也能通过其周围的结构如红核、AC-PC 等结构而确定 STN 的准确位置,避免了术中的反复穿刺,减少脑内的穿刺通道,因而也减少了脑损伤及颅内出血的发生几率。

DBS 刺激器大致由三部分组成,即植入电极、皮下接收器、体刺激器。目前世界上大多使用的 DBS 植入电极为美国 Medtronic 公司生产的四接触点植入电极,电极直径为 1.27mm ,每个接触点长为 1.5mm ,间隔 1.5mm ,术中要求将电极的远端放置于靶点上。刺激通常在术后第二周开始,目的是排除电极对靶点的机械性毁损所导致的效果。大多数作者认为的刺激参数是:频率: $130 \sim 160\text{Hz}$;脉宽: $90 \sim 120\mu\text{s}$;电压: $2 \sim 4\text{V}$ 。PD 的症状改善往往在刺激后 $1 \sim 3$ 秒后出现。

在靶点的毁损或刺激手术中,通过粗电极刺激,测阻抗和各种诱发电等技术,可进一步验证靶点,增加毁损的信心,提高手术疗效。同样,微电极描记也能起到一定的作用。但是在实际手术中不是所有的 PD 病人都能记录到有参考价值的电生理学信号,相当比例的 PD 病人不能够记录到典型的细胞外放电规律,尤其是单针道记录,更难达到目的。因此微电极记录只能在部分 PD 病人中起到进一步确认靶点的作用。然而在各治疗中心的回顾性资料中,从单纯的疗效上分析,术中是否应用微电极记录技术并无显著性差异,且因为增加了穿刺通道而增加了手术并发症包括出血的出现几率。同时因为采用了微电极记录,增加了手术时间和脑脊液丢失,也增加了脑移位的风险。P. Cintas M. 等发现,典型的 STN 电活动在 STN 理论靶点上 $1.9 \pm 1.3\text{mm}$ 处开始出现(平均值)。当进行微电极刺激时,在 STN 靶点上 $1.5 \pm 1.3\text{mm}$ 处刺激可见列僵直完全消失,他们得出的结论认为术中的微电极记录并不能找到最佳的 DBS 刺激靶点。

二、慢性顽固性疼痛

慢性顽固性疼痛是一种较剧烈或持久的,常常难以治愈的疼痛。这种疼痛虽经反复应用止痛剂或其他非外科性镇痛方法治疗,甚至长期使用麻醉药品止痛,直至成瘾亦难奏效,在精神和经济上对病人造成严重损害。

Kummar 将疼痛分为两大类:感受伤害性疼痛(nociceptive pain, NCP)和神经病性疼痛(neuropathic pain, NPP),这对 DBS 有很大的指导意义。

1、感受伤害性疼痛(NCP) 来自于身体支撑组织及肌纤维内的外周伤害感受器的激活,表现为弥散的,位于中线部的疼痛,常为双侧性分布。

2、神经病性疼痛(NPP) 由从外周神经到脊髓结构中任一处的损害引起,常表现为局限性的、位于体表的灼烧样痛,且常是单侧性的,这可通过吗啡-纳络酮实验可区别:通常情况下疼痛可被吗啡缓解,且这种止痛效果可被纳络酮拮抗,被称为感受伤害性疼痛(NCP);对吗啡耐药者称为神经病性疼痛(NPP);吗啡能部分缓解病人的疼痛并可被纳络酮逆转,且纳络酮不会产生撤退症状时,这种病人的疼痛被称为是混合性的。

通过刺激丘脑腹后核、内侧丘系、内囊或丘脑放射实现的,其适用于神经病性疼痛(NPP)。以导水管和脑室周围灰质刺激(periaqueductal and periventricular gray stimulation, PAGS/PVGS)治疗疼痛的临床应用。这种方法适用于感受伤害性疼痛(NCP)。

以下是不同靶点的刺激术

1、导水管周围灰质(PAG)刺激术:靶点范围:AC-PC 线上方 3mm 至下方 7mm ,后联合前方 3mm 至后方 2mm ,中线旁 $2 \sim 3\text{mm}$ 。刺激频率 $25 \sim 50\text{Hz}$;电压 $1 \sim 5\text{V}$;波幅 $0.1 \sim 0.5\text{ms}$ 。

2、第三脑室后壁旁灰质(PVG)刺激术:靶点范围:AC-PC 线上方 $0 \sim 8\text{mm}$;后联合前方 $2 \sim 8\text{mm}$;中线旁 3mm 。刺激参数与上同。

3、内囊后肢(PCI)刺激术:靶点范围:AC-PC 线上方 $0 \sim 4\text{mm}$;AC-PC 线中点后方 $8 \sim 14\text{mm}$;中线旁 $23 \sim 27\text{mm}$ 。刺激参数为方脉冲、 50Hz 、波宽 0.25ms 。当刺激强度是 0.7mA 时,刺激区可出现轻度麻木和震动感;强度达 1.5mA 时能引起对侧肢体运动。电刺激 5 分钟后自发疼痛和感觉异常消失,疗效能够维持

4~12 小时,重复刺激有效。

4、尾状核头部(HCD)刺激术:靶点在室间孔前 12mm、上 11mm、中线旁 16mm。刺激参数 3~5 Hz、波宽 0.3ms、电压 3~5V。每次刺激 5~10 分钟后即生效,刺激 20~45 分钟可获得满意镇痛效果。

5、丘脑腹后核(VP, Vc)刺激术:靶点在 AC-PC 线上方 0.5mm;后联合前方 4~8mm;中线旁 10~14mm。刺激参数为双极方脉冲,波宽 0.5~2ms、频率 5~20 Hz、波幅 0.8~1.2V。

其他的刺激靶点还有丘脑中央中核(CM)和束旁核(Pf)、杏仁核、视上核、隔区、桥脑中缝核、丘脑下部核。

三、顽固性癫痫

顽固性癫痫的治疗方法很多,外科的治疗方法有:癫痫灶切除术、前颞叶切除术、海马杏仁核切除术、大脑半球切除术等。20 世纪 40 年代后开始使用立体定向手术来治疗顽固性癫痫,其选择的靶点主要是苍白球、丘脑、内囊、杏仁核和 Forel-H 区等,部分病人取得一定疗效。1985 年,Cooper 和 Upton 开始使用慢性丘脑刺激术治疗顽固性癫痫。随后 Velasco 和 Sussman 也开始了这项工作,并取得了一定的疗效。目前使用较多的核团是丘脑中央中核(CM)。

1、慢性丘脑刺激术

慢性丘脑刺激术治疗癫痫的机制目前尚未完全清楚,可能的机制是:①丘脑是人脑中联系皮质下结构与皮质的一个重要中继站,大脑皮层的同步化与去同步化被相同的非特异性丘脑皮质通路所调控。同时,丘脑是癫痫发生及扩散环路中的一个重要环节,尤其是在颞叶癫痫中。②在大鼠的实验中发现患有癫痫的大鼠丘脑的神经元的活性远远低于正常的大鼠,但是通过诱发电刺激可升高其丘脑的神经元活性。③丘脑与基底核、小脑、皮质运动区的紧密联系,可能会引起丘脑在癫痫的发作中调节运动输出。④在动物和临床中发现,进行丘脑的毁损,尤其是毁损丘脑的外侧和腹外侧时,能够抑制癫痫的发作。

慢性电刺激 CM 核的中心靶点坐标是:AC-PC 上方 2~3mm;PC 点前方 5mm;AC-PC 线旁开 9mm。双侧刺激疗效高于单侧,因此手术应在双侧 CM 核置入电极。

慢性丘脑刺激术的适应证:(1)严重的药物难治性癫痫,正规的药物治疗 2 年无效或疗效差,每月仍发作 4 次以上。(2)脑电图描记提示弥漫性脑电波异常,或异常脑电波起源于双侧。(3)CT、MRI 提示颅内无占位性病变。(4)智商应大于 70。

慢性丘脑刺激术的禁忌证:(1)年老体弱不能耐受麻醉和手术者,或者有严重的心、肺、肝、肾功能障碍者。(2)智力低下(小于 70)或有精神异常者。(3)颅内无占位性病变或有局部脑发育不全者。(4)严重的脑萎缩、脑室扩大或有脑穿通畸形者。(5)头皮或锁骨下皮肤有破溃或感染者。

2、小脑齿状核刺激术(cerebellar dentate nucleus stimulation, CDNS)

Codkevskii 等对癫痫猫进行 CDNS,抑制了痫样放电,Sramka 等对难治性癫痫病人进行高频 CDNS,显著抑制了病人发作间期的癫痫活动并中断了癫痫放电。谭启富等人使用的脉冲刺激波宽为 0.5~2.0ms;频率:5~15Hz;电压:1.0~3.0V。刺激周期为开、闭各交替 8min,可以 24 小时连续刺激,也可以只在白天刺激而夜间停止刺激。

四、其它疾病应用 DBS

目前,临床上应用 DBS 对其它锥体外系疾病有扭转痉挛、舞蹈病、痉挛斜颈等;疼痛方面有特殊面痛;还有应用 DBS 刺激脑干特殊部位治疗植物人,促进清醒等尝试,因病例少无法评价。

DBS 与毁损手术相比,具有可调整性、可逆性,能同期进行双侧脑内手术,具有安全、并发症少等优点。目前已广泛应用于运动障碍性疾病的治疗,包括帕金森病、特发性震颤、意向性震颤等,其主要的刺激靶点为:丘脑腹中间核(Vim),苍白球内侧部(Gpi)和丘脑底核(STN)。

通过十多年的临床实践,丘脑 Vim 核刺激治疗帕金森病震颤和特发性震颤已得到充分的肯定。Benabid 报道了 100 多例丘脑 DBS 长期治疗的随访结果,大部分病人随访时间达 8 年以上,其结果显示 85% 的病病人的震颤得到明显的控制。只有少数病人随着治疗年限的增加而有减低疗效出现耐受现象。对特发性震颤,多组研究显示 90% 的病例能达到满意的结果,约 50% 左右的病人震颤完全消失,大部分病人的生活质量得

到明显改善。Vim-DBS 治疗帕金森病的静止性震颤和特发震颤是一种安全、有效的方法,长期随访其震颤控制率达 80% 以上,刺激的耐受现象可通过调整刺激参数来改善并达到持久有效的治疗效果。

苍白球慢性电刺激术的效果与电极在 Gpi 内的位置有关,位置不同其刺激效果也不一样,刺激苍白球腹侧部分,可以减轻帕金森病的肌僵直和由左旋多巴引起的多动症,而加重步态障碍和运动缓慢;而刺激苍白球 Gpi 的背侧部分则可以改善步态,僵直和运动缓慢,对左旋多巴引起的多动症无效。

STN-DBS 治疗帕金森病的效果已被许多作者所证实。STN 刺激:①可减少 UPDRS 评分 50%~60% (在停止服药的状态下)。②STN-DBS 刺激时在服药状态下对 UPDRS 评分改善不明显。③所有帕金森病的基本症状包括震颤、僵直、运动缓慢、异动症及中线症状等均能得到明显改善。④STN-DBS 的抗震颤效果与 Vim-DBS 所达到的抑制效果相似。⑤STN-DBS 刺激可减少 L-dopa 服药量约 40%~60%。⑥可以明显改善 L-多巴诱导的异动症。⑦由于上述良好的治疗效果,使得病人的日常生活能力明显提高,改善和提高了病人的生活质量。⑧STN-DBS 刺激年轻病人的效果较好,特别是关期的运动不能、强直、震颤、步态、平衡和关期肌张力障碍都有改善。双侧的 STN 刺激可改善大多数手术前对左旋多巴有反应的中线症状。凌至培等通过 26 例术中刺激比较,电极在 STN 核(团)内的不同位置与刺激效果的关系指出:STN 核(团)内中上外侧部(背外侧部)刺激是改善病人症状的最佳位置,而电极过深、过外易引起语言障碍或肢体麻木。由于 STN 的体积较小,定位困难,且邻近有重要结构,我们不主张采用毁损方法,而 STN-DBS 具有可逆性和可调节性的优点,是目前治疗帕金森病的首选方法。

深部脑刺激术的并发症主要表现在三个方面:①与手术相关的并发症,主要有颅内出血、癫痫、意识障碍等。②植入装置相关的并发症,主要有电极折断、局部感染、皮肤溃疡等。③治疗相关的并发症,是由高频刺激引起的暂时性的副作用,其症状取决于刺激参数和电极的位置,它可以通过调整刺激参数的大小和刺激的触点来调整。DBS 临床应用引起持久的神经功能缺损相对少见。DBS 治疗病种正在日渐增大,得到术者、患者、家属认可。

丘脑底核脑深部电刺激治疗帕金森病的临床 SPECT 随访

曹依群 周晓平 张致峰 胡小吾 姜秀峰

第二军医大学附属长海医院 神经外科 核医学科 上海 200433

【摘要】目的 探讨丘脑底核脑深部电刺激(STN DBS)治疗帕金森病(PD)患者症状的改善及单光子放射计算机断层扫描(SPECT)的影像学变化。**方法** 4例施行单侧 STN DBS 患者术前和给予电刺激后进行帕金森病综合评分(UPDRS)和 SPECT 测定。**结果** STN DBS 术后临床症状明显改善,UPDRS 运动评分缓解 60%。3 例改善良好的患者 SPECT 检查提示纹状体区域多巴胺转运体(DAT)含量较术前提前,另 1 例疗效欠佳的患者 DAT 含量降低,所有的患者多巴胺 D₂ 受体(D₂R)检测与术前无明显差异。**结论** STN DBS 可以明显改善 PD 患者的临床症状,SPECT 检查显示刺激侧纹状体区 DAT 含量的升高提示 STN DBS 可能改善了多巴胺的代谢,而这种改善可能是 STN DBS 缓解 PD 症状的作用机制之一。

【关键词】 丘脑底核;脑深部电刺激;帕金森病;单光子放射计算机断层扫描

The follow-up and SPECT study of patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation of the subthalamic nucleus CAO Yiqun, ZHOU Xiaoping, ZHANG Zhifeng, HU Xiaowu, JIANG Xiufeng. Department of Neurosurgery Nuclear Medicine Changhai Hospital, Second Military Medical University Shanghai 200433.

【Abstract】 Objective To investigate the effect of deep brain stimulation of subthalamic nucleus (STN DBS) on Parkinson's disease (PD) patients with data of follow-up and single photon emission computed tomography (SPECT) examination. **Methods** 4 patients were be studied before and after unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) and SPECT. **Result** Clinical symptoms were significantly improved in 4 patients after STN DBS, and motor scores decreased by 60%. SPECT studies showed that the dopamine transporter (DAT) binding of corpus striatum increased in three patients with good outcome, and decreased in one patient without improvement after STN DBS. The D₂ receptor (D₂R) binding of corpus striatum had no obvious change in all patients. **Conclusion** STN DBS significantly improve symptoms of PD patients. SPECT manifest that DAT binding of corpus striatum increase after STN DBS. The possible increase of the metabolism of dopamine in striatum by STN DBS may play a role in mechanism of STN DBS.

【Key words】 Subthalamic nucleus, Deep brain stimulation, Parkinson's disease, Single photon emission computed tomography

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's disease, PD)有良好的疗效,但作用机制目前仍未阐明。由于多巴胺神经递质在 PD 的病程及治疗中起到了重要的作用,因此通过对 STN DBS 治疗后纹状体区的多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)及多巴胺 D₂ 受体(D₂ receptor, D₂R)含量的变化,分析 STN DBS 对纹状体区多巴胺神经递质的代谢影响,对阐明其作用机制有重要的意义。我科自 2000 年以来,已成功地进行 STN DBS 手术治疗帕金森病(Parkinson's disease, PD)60 余例,本研究对其中 4 例施行单侧 STN DBS 的患者进行了运动评分和 SPECT 随访,通过对 STN DBS 治疗后纹状体区的 DAT 及 D₂R 含量的变化,分析 STN DBS 治疗对纹状体区多巴胺神经递质的代谢影响。

一、对象和方法

1. 一般资料:4 例患者中男性 3 例,女性 1 例,年龄 52~69 岁,平均年龄 61.25 岁,病程最短为 5 年,最长 15 年,平均 9.2 年,所有病例口服左旋多巴类药物有效(以美多巴为主),术前均行单光子放射计算机断层扫描(Single photon emission computed tomography,SPECT)检查,术后最长随访期 1 年。3 例患者双侧肢体震颤伴有僵硬,其中 2 例以左侧较重,1 例为右侧较重,另 1 例患者仅有左侧肢体震颤伴有僵硬。4 例中有 2 例曾施行过一侧苍白球毁损术。全部病例术前均在未服药及服药状态时给予帕金森病综合评分(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)评分,术后分别在关机和开机状态下评分。

2. SPECT 检查:4 例患者分别于术前及术后半年和 1 年行⁹⁹Tc^m-Trodar - 1 和¹³¹I-Epidopride SPECT 测定,所有检查均在未服药情况下测定,以排除药物的影响,术后均在电极开状态下进行。仪器采用 SIMEMS 公司 E.CAM 双探头 SPECT 显像仪。图像采集后经 Butter-worth 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。

二、结果

1. 临床症状:STN DBS 术后 3 例患者电极植入对侧肢体临床症状明显改善,包括不自主抖动、僵硬和运动迟缓等症状,UPDRS 运动评分缓解 60%,开状态时间延长,关状态时的运动障碍也有明显改善,口服抗帕金森类药物的剂量较术前下降 20%~50%。有 1 例患者在术中发现不自主抖动有缓解,但肢体仍有僵硬感,术后经反复调整刺激参数,对侧肢体不自主抖动明显改善,但僵硬感不能完全缓解。

2. SPECT 检测:术前 SPECT 检查提示所有患者纹状体区 DAT 放射性摄取浓度明显降低,以症状较重侧肢体对侧纹状体区降低更明显,D₂R 放射性摄取浓度可看到有明显的降低,分布不均匀。病例 1、3 术前的 SPECT 检查提示双侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度降低,右侧降低较左侧明显,双侧纹状体区 D₂R 放射性摄取浓度明显降低,右侧降低较左侧明显(病例 3 检查结果见图 2);病例 4 术前 DAT 放射性摄取浓度为左侧降低更明显,双侧纹状体区 D₂R 放射性摄取浓度明显降低。3 例在术后 UPDRS 评分改善良好,术后半年的 SPECT 检查提示刺激侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度较术前增高,双侧纹状体区 D₂R 放射性摄取浓度较术前无明显改变。病例 2 改善程度上不如其他 3 例(见图 1),术前 SPECT 检查提示右侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度较左侧明显降低,而右侧 D₂R 放射性摄取浓度较左侧高,术后 1 年 SPECT 检查提示双侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度较术前降低,而右侧 D₂R 的放射性摄取浓度轻度高于左侧。

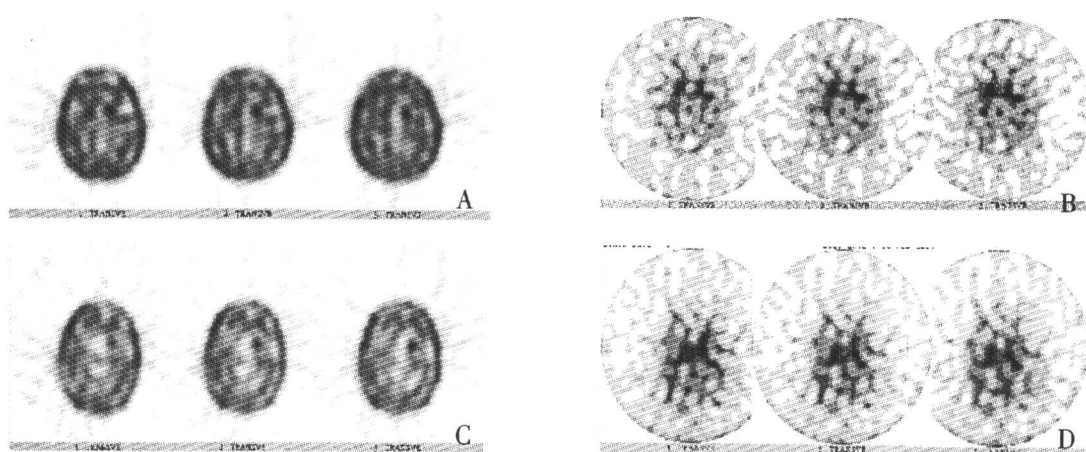


图 1:病例 2 SPECT 检查

Fig 1 SPECT scans of case 2

A: The right DAT binding of corpus striatum was less than the left before stimulation; B: The right D₂R binding of corpus striatum was more than the left before stimulation; C: 1 year after stimulation the right DAT binding of corpus striatum decreased; D: 1 year after stimulation the D₂R binding of corpus striatum have no obvious change.

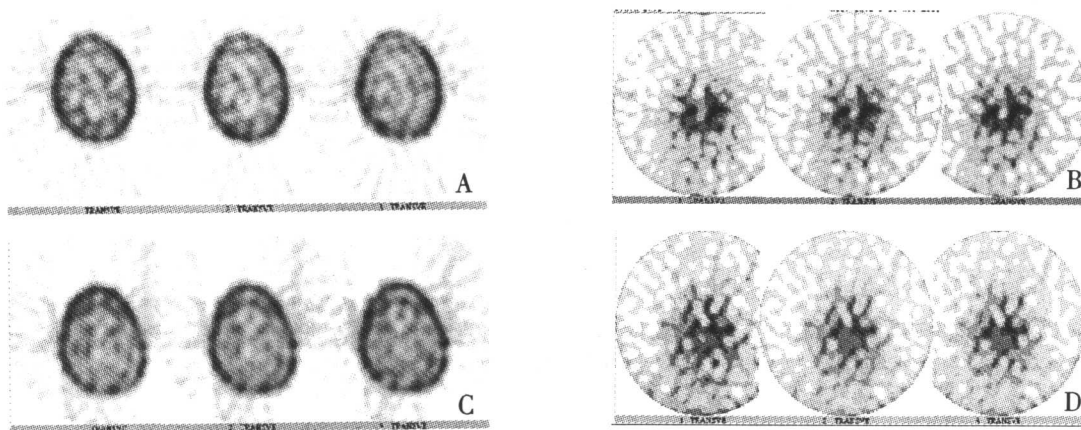


图 2:病例 3 SPECT 检查

Fig 2 SPECT scans of case 3

A: The right DAT binding of corpus striatum was less than the left before stimulation; B: The right D2R binding of corpus striatum was less than the left before stimulation; C: 6 months after stimulation the right DAT binding of corpus striatum increased; D: 6 months after stimulation the D2R binding of corpus striatum have no obvious change.

三、讨论

近年来,关于 STN DBS 临床治疗的研究日趋增多,这些结果显示 STN DBS 能明显改善 PD 的所有症状,患者 URPDS 运动评分均显著改善^[1,2],而认知和行为评分未受影响^[3,4],并可减轻左旋多巴所致异动症^[5~7]。单侧 STN DBS 主要改善对侧肢体的症状,适用于以一侧症状为主的患者,但由于单侧刺激后还需继续使用药物来控制同侧症状,术后口服左旋多巴剂量的下降会使另一侧的症状变的更加明显。

多巴胺作为神经递质在管理和控制运动、动机和意识中起重要作用。多巴胺神经元主要位于中脑,向纹状体投射,与运动的始动和执行有关。同位素功能影像学检查的使用,使我们对多巴胺能神经递质系统的认识有了提高。目前对于 STN DBS 术后脑内功能影像随访研究资料尚少。根据本研究结果显示术前双侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度降低,病变较重侧降低较对侧明显,双侧纹状体区 D₂R 放射性摄取浓度明显降低,症状改善良好的患者术后刺激侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度较术前有所增高,1 例疗效欠佳的患者刺激侧纹状体区 DAT 放射性摄取浓度较术前降低更明显,所有病例双侧纹状体区 D₂R 放射性摄取浓度较术前无明显改变。目前对于 STN DBS 后 DAT 变化的临床随访资料较少,有学者通过 PET 研究发现 D₂R 受体在刺激器开和关状态下没有差别^[8,9]。DAT 的改变较 D₂R 要明显的多,可能与中晚期 PD 患者纹状体内多巴胺大量短缺和长期的耗竭,D₂R 处在一种抑制和低反应性状态有关。因此我们认为 DAT 作为一种监测治疗后纹状体区多巴胺代谢的观察指标敏感性要更高。临床改善较好的患者在有效刺激后 SPECT 检查提示刺激侧纹状体多巴胺转运体的含量增高,这可能提示了该区域的多巴胺代谢得到了提高,对 STN DBS 的长期效果及与未给予刺激的对照研究进一步开展。

参考文献:

- 1 Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease[J]. Neurology, 1998, 51(3): 850~855.
- 2 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.
- 3 Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 1998, 339(16): 1105~1111.

- 4 Krack P, Benazzouz A, Pollak P, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation[J]. *Mov Disord*, 1998. 13(6):907~914.
- 5 Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation[J]. *Lancet* 1995, 345(8942):91~95.
- 6 Krack P, Pollak P, Hoffman D, et al. Subthalamic nucleus or international pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease[J]. *Brain* 1998. 121(3):451~457.
- 7 周晓平, 胡小吾, 王来兴, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病的临床应用[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2003;16(4):187~190.
- 8 Abosch A, Kapur S, Lang AE, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease does not produce striatal dopamine release[J]. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1095~102.
- 9 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.

偏侧猴帕金森病模型的脑深部电刺激研究

曹依群 周晓平 胡小吾 姜秀峰 张致峰

第二军医大学长海医院 神经外科 核医学科 上海 200433

【摘要】目的 探讨丘脑底核脑深部电刺激(STN DBS)对纹状体多巴胺代谢的影响。**方法** 2只偏侧帕金森病(PD)猴模型,在电极植入术前及电刺激后1、3个月分别行单光子放射计算机断层扫描(SPECT)测定脑内巴胺转运体(DAT)及多巴胺 D₂ 受体(D₂R)的含量;利用高效液相色谱分析(HPLC-ECD)检测脑脊液中多巴胺及其代谢产物的含量和变化。**结果** 偏侧 PD 模型猴在深部脑刺激下症状明显缓解, SPECT 显示在有效刺激后纹状体区 DAT 特异性摄取率增高, D₂R 特异性摄取率下降。脑脊液中多巴胺及其代谢产物的含量与术前相比无明显差异。**结论** STN DBS 可有效改善偏侧猴 PD 模型的症状。SPECT 提示有效电刺激 STN 提高了纹状体区多巴胺代谢活性。

【关键词】 丘脑底核;脑深部电刺激;帕金森病;猴;多巴胺;SPECT

Deep brain stimulation of subthalamic nucleus in the hemiparkinsonian monkeys Cao yiqun, Zhou Xiaoping, Hu Xiaowu, Jiang Xiufeng, Zhang Zhifeng. *Department of Neurosurgery and Nuclear medicine, Shanghai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China.*

【Abstract】 Objective To investigate the change of striatal dopaminergic system of hemiparkinsonian monkeys treated by deep brain stimulation (DBS) in subthalamic nucleus (STN). **Methods** Two hemiparkinsonian monkeys were implanted stimulating electrodes in right STN according to stereotaxic atlas of the monkey brain. single photon emission computed tomography (SPECT) examination were performed at 1, 3 month after being stimulated. The dopamine and its metabolites in cerebrospinal fluid were tested by high performance liquid chromatography and electrochemical detection(HPLC-ECD). **Result** Symptoms of hemiparkinsonian monkeys significantly improved after STN DBS. SPECT examination indicated dopamine transporter (DAT) binding of corpus striatum in stimulated side increased, and D₂ receptor (D₂R) decreased to the level of normal side. HPLC-ECD demonstrated that there was no change in the dopamine and its metabolites of cerebrospinal fluid compared to pre-stimulation. **Conclusion** After stimulation, the symptoms of hemiparkinsonian monkeys improved obviously by STN DBS. SPECT examination indicated that activity of striatal dopaminergic system may be promoted by chronic high frequency stimulation.

【Key words】 subthalamic nucleus; deep brain stimulation; Parkinson's disease; monkey; dopamine; SPECT

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's disease,PD)有良好的疗效,手术安全性高,术后并发症少。但 STN DBS 有许多问题仍待解决。多巴胺神经递质在 PD 的病程及治疗中起到了重要的作用。因此,本研究采用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶(1-methy-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropy-rindine MPTP)灵长类动物模型,对 STN 给予长期慢性高频电刺激,以观察 STN DBS 治疗后纹状体多巴胺神经递质的代谢变化。

一、材料和方法

1.猴偏侧 PD 模型的建立:健康恒河猴 2 只,通过介入方法于右侧颈内动脉缓慢注入 MPTP(1mg/Kg)。1 周后猴注药对侧肢体自主运动明显减少,运动迟缓,1 个月后运动障碍评分^[1]在 6 分以上,阿朴吗啡可诱发出向健侧的旋转运动。

2.脑深部电刺激系统的植入:猴麻醉后固定于日本成茂 SN-2 型猴立体定向仪上,参照猴脑立体定向图谱^[2],以右侧 STN 核为靶点植入脑深部刺激电极系统。

3.单光子放射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography,SPECT)检查:术前和电刺激后 1、3 个月对脑内多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT)及多巴胺 D₂ 受体(D₂ receptor,D₂R)进行测定。DAT 显像示踪剂为⁹⁹Tc^m-Trodar-1,D₂R 显像示踪剂为¹³¹I-epidepride。图像采集后重建脑断层显像,选出最清晰的一帧纹状体横断面图像进行分析。

4.脑脊液内多巴胺及其代谢产物的测定

在制备猴 PD 模型前后及给予慢性高频电刺激后每 2 周行腰椎间隙穿刺,留取脑脊液标本,高效液相色谱分析法对多巴胺及其代谢产物 3,4-二羟苯乙酸,高香草酸含量测定。

二、结果

1.运动功能:植入电极一周后打开脉冲发生器,调节刺激参数至猴 PD 样症状缓解,阿朴吗啡诱发旋转实验对最佳触点和刺激参数进行验证(猴 M1:触点 3 脉宽 60ms 频率 130Hz 电压 1.7V;猴 M2:触点 2 脉宽 60ms 频率 130Hz 电压 1.5V)。

2.SPECT 检测:

2.1 DAT 测定:术前猴右侧纹状体区 DAT 特异性摄取率仅为左侧的 19.7%。慢性高频电刺激后 1 个月,上升为 8.7%,3 个月时复查上升为 94.9%,提示在有效刺激下右侧纹状体区 DAT 的放射性摄取浓度逐渐提高。(图 1)

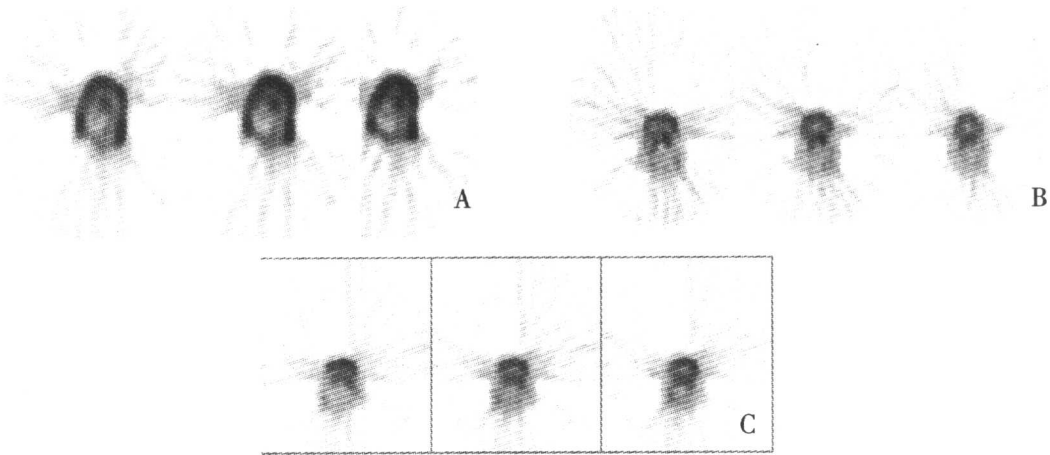


图 1 猴 STN DBS 前后 ⁹⁹Tc^m-Trodar-1 SPECT 检查结果
Fig 1 ⁹⁹Tc^m-Trodar-1 SPECT scans of the hemiparkinsonian monkey before and after deep brain stimulation of subthalamic nucleus

A: The right DAT binding of corpus striatum was less than the left before stimulation;B:1 month after stimulation the right DAT binding of corpus striatum increased;C:3 months after stimulation the right DAT

binding of corpus striatum increased obviously.

2.2 多巴胺 D_2 受体的测定(图 2):电极植入术前 ^{131}I -epidepride SPECT 检查提示猴右侧纹状体区 $D_2\text{R}$ 特异性摄取率大约为左侧的 4 倍。给予慢性高频电刺激后 1 个月为左侧的 1.44 倍,3 个月时为左侧的 1.23 倍,提示在有效刺激下右侧纹状体区 $D_2\text{R}$ 的放射性摄取浓度逐渐降至接近正常侧水平。

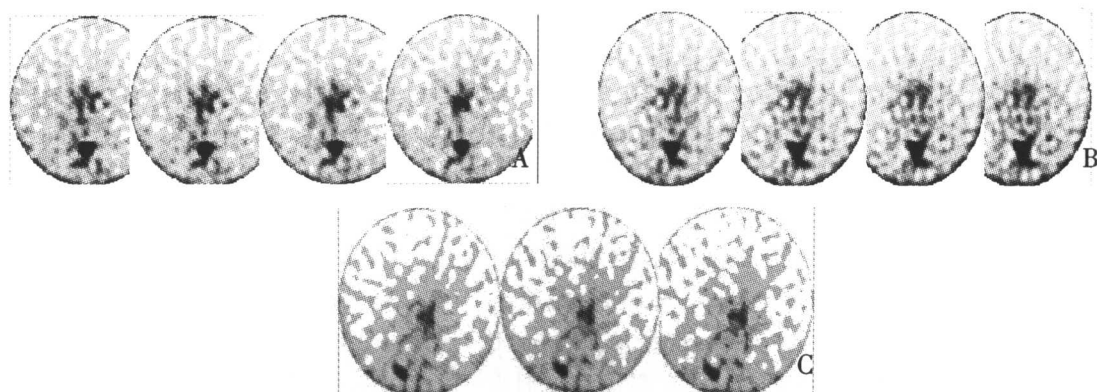


图 2 猴 DBS 术前后 ^{131}I -epidepride SPECT 检查结果

Fig 2 ^{131}I -epidepride SPECT scans of the hemiparkinsonian monkey before and after deep brain stimulation of subthalamic nucleus

A: The right $D_2\text{R}$ binding of corpus striatum was more than the left before stimulation; B: 1 month after stimulation the right $D_2\text{R}$ binding of corpus striatum decreased; C: 3 months after stimulation the right $D_2\text{R}$ binding of corpus striatum decreased to the level of unstimulated side.

2.3 脑脊液中多巴胺及其代谢产物的含量

给予 MPTP 后脑脊液内多巴胺及其代谢产物在 1 周后迅速降低,平均下降 98% 以上,并且一直保持在较低的水平。在给予电刺激后 6 个月内,脑脊液中多巴胺及其代谢产物的含量无明显变化。

三、讨论

目前将电极植入动物 STN 进行长期慢性刺激的实验研究尚未见有报道。本课题采用猴偏侧 PD 模型,植入脑深部刺激电极,给予 STN 长期慢性高频电刺激。在植入电极后的一周内动物出现了双侧肢体运动功能暂时性的改善,考虑是由于电极植入对组织的轻微损伤作用导致了 STN 的一过性功能障碍。本组动物在给予有效电刺激后,PD 样症状明显缓解。阿朴吗啡旋转实验可很好地验证刺激参数的有效性。Benazzouz 等^[3,4]报道 2 只 MPTP 偏侧猴 PD 模型,给予高频电刺激后僵硬和运动迟缓等症状明显缓解,与左旋多巴疗效相同。

STN DBS 是否提高了纹状体多巴胺的含量或代谢水平,目前关于这方面的研究尚少且结果不一。有学者^[5]利用微透析技术发现高频电刺激 STN 可以增加纹状体多巴胺的释放和代谢。但也有人认为 STN DBS 并不能增加纹状体区的多巴胺代谢^[6]。因为 MPTP 制备的猴 PD 模型属于急性起病,DAT 明显下降,短期内 $D_2\text{R}$ 有代偿性升高,本课题中发现右侧 DAT 放射性摄取浓度较电刺激前有明显地提高。 $D_2\text{R}$ 有明显的下降趋势,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。Thobois 等^[7]报道 STN DBS 的患者电极在开和关状态下 $D_2\text{R}$ 放射性摄取浓度没有显著的差别。并且本研究中也观察到在电刺激后出现脑脊液内多巴胺及其代谢产物的上升。造成结果差异的原因可能与检查方法和对结果的判定方法有关。

STN DBS 可有效的改善偏侧猴 PD 模型的症状,SPECT 检查结果提示电刺激后纹状体多巴胺代谢提高。由于目前的研究资料尚少,STN DBS 治疗后纹状体多巴胺代谢的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 R S, Lee J C. A stereotaxic atlas of the monkey brain (macaca mulatta) [M]. the university of Chicago press, Chicago, Illinois. 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 Neuro sci*, 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 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.
- 7 Thobois S, Fraix V, Savasta M, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation and striatal D₂ dopamine receptors in Parkinson's disease - A [(11)C]-raclopride PET study[J]. *J Neurol*. 2003; 250(10): 1219~1223.

脑深部电刺激动物模型的建立

曹依群 周晓平 胡小吾 姜秀峰

第二军医大学长海医院神经外科 上海 200433

【摘要】 目的 通过猴偏侧帕金森病(Parkinson disease, PD)模型丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)系统的植入对脑深部电刺激动物模型的制备进行了探讨。**方法** 2只猴偏侧PD模型,按照猴脑立体定向图谱在右侧STN植入脑深部刺激电极,并同期皮下植入脉冲发生器。术后复查头颅X线平片和MRI,调整刺激参数后给予慢性高频电刺激,并观察运动症状改善。**结果** 2只偏侧猴PD模型成功的同期植入DBS系统,术后的症状观察和阿朴吗啡(apomorphine, APO)诱发旋转实验证实STN慢性高频电刺激有效的缓解了猴PD样症状。**结论** 通过立体定向技术同期将DBS系统植入动物体内,可以有效的建立DBS动物模型,为DBS在神经疾病的应用研究提供了良好的实验基础。

【关键词】 脑深部电刺激;动物模型;猴;帕金森病;丘脑底核

Animal models of deep brain stimulation Cao Yiqun, Zhou xiaoping, Hu xiaowu, Jiang Xiufeng. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the establishment of animal models of deep brain stimulation (DBS) by implanting the system of DBS in right subthalamic nucleus(STN) of hemiparkinsonian monkeys. **Methods** Two hemiparkinsonian monkeys were implanted with DBS leads in right STN according to stereotaxic atlas of the monkey brain. The pulse generators were implanted subcutaneously in back of monkeys simultaneously. The examination of MRI and X plain film, regulation of stimulation parameters and the examination of behavioral effects of DBS were performed after surgery. **Results** Two hemiparkinsonian monkeys were implanted with DBS systems successfully. Behavioral observation and APO-induced rotation test indicate that PD symptoms of monkeys significantly improved after chronic high frequency stimulation of STN. **Conclusion** Animal models of DBS can be established by the system of DBS including of leads and pulse generators implanted simultaneously in animal models, which are important tools in experimental research of neurological disorders treated by DBS.

【Key Words】 deep brain stimulation; animal model; monkey; Parkinson disease; subthalamic nucleus

脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)已经成为治疗功能性神经系统疾病的有效治疗手段,尤其是在中晚期帕金森病(Parkinson disease, PD)、震颤性疾病、肌张力障碍性疾病的应用,在临床取得了良好的疗效^{[1][c1]},并且具有安全性高、可逆性和可调节性的优势,随着研究的深入,DBS可以应用到更多的功能性疾病当中,例如强迫症、癫痫及药物成瘾的心理依赖戒断治疗等^{[2][c2]}。但是由于DBS的机理目前尚未完全阐明,许多问题有待进一步研究,包括DBS的神经作用机制、适应症、禁忌症和可能带来的副作用以及DBS治疗的长期疗效的观察等。动物模型为研究工作提供了良好的基础,目前关于DBS的动物实验研究所用的高频电刺激均为短期结果,关于长期慢性高频电刺激的动物模型少,如果将电极刺激系统植入动物体内,这样可以对动物模型进行长期慢性高频电刺激研究,将对DBS的研究工作提供更加准确和接近临床的研究数据,为临床脑深部电刺激的开展奠定理论基础。因此本研究以DBS在猴偏侧PD模型中的应用为例,在猴STN行单侧DBS系统植入术,对DBS动物模型的制作方法和评估进行探讨。

一、材料和方法

1. 动物、试剂和仪器 实验动物采用恒河猴2只(上海生理研究所提供),均为雄性,10岁以上,体重6.7~7.4Kg,采用血管内介入方法右侧颈内动脉注入1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)(购自美国Sigma公司),制备猴偏侧PD模型^{[3][c3]},术后逐渐出现左侧肢体活动减少、肌张力增高等PD样模型症状,阿朴吗啡(apomorphine, APO)诱发旋转实验阳性,观察3个月未出现PD症状自动恢复的情况。脑深部电刺激系统(购自美国Medtronic公司)由三部分组成:3389型脑深部刺激电极,7495型连接导线,7426型脉冲发生器。立体定向仪采用日本成茂(NARISHIGE)SN-2型。该立体定向仪以三个互相垂直的标准平面为三维坐标系统基础。这三个标准平面的汇合点就是三维坐标系的零点。立体定向图谱采用芝加哥大学出版社1961年出版的猴脑立体定向图谱^{[4][c4]},与日本成茂SN-2型立体定向仪的使用定位方法相符合。各猴的STN核靶点定位参数根据每只猴的头颅结构大小不同作了适当调整。

2. DBS系统植入 氯胺酮100mg及安定10mg肌肉注射基础麻醉后,2.5%硫喷妥钠生理盐水溶液2ml/30min静推维持麻醉,头、颈及右侧背部备皮,将猴头部固定于立体定向头架上,将耳棒插入外耳道,使两侧耳棒读数相等,牙托将上颌抬起,压眶板抵住眶下缘最低点。猴头部右侧中线旁开5mm处,做一2cm长直切口,颅骨钻一5mm颅孔,将DBS电极固定于立体定向仪上,以右侧STN为靶点(猴M1:A 9.0mm R 4.3mm D 1.5mm;猴M2:A 9.0mm R 4.5mm D 1.2mm)调整确定各坐标参数,并在校正仪上校对参数无误后,缓慢将电极插入至预定靶点,骨孔处用医用耳脑胶封闭,骨窗周围预先固定钛钉两枚,用牙科水泥将电极固定,在背部作一纵形切口,长约8cm,与头部切口处作一皮下隧道,将连接导线穿过,连接电极后,将多余导线盘至背部切口皮下,作一袋状囊,7426型脉冲发生器埋入皮下,导线正确连接到刺激器后,分层缝合各个切口。在脑深部电极植入术后行X线及MRI检查以明确电极位置。MRI检查前先关闭脉冲发生器,以防脉冲发生器损坏。

3. 刺激参数调整 脑深部电极植入术后二周,打开脉冲发生器,选择刺激的触点和参数,在常用参数(脉宽60~120ms;频率130~185Hz;电压2.5~3.5V)的基础上,选取脉宽60ms、频率130Hz,电压由1.0V开始逐渐增加,在不同的触点和刺激参数下观察运动情况,同时结合APO诱发旋转试验确定最适合的刺激参数,进行长期慢性刺激。

二、结果

1. 行为学观察 2只偏侧猴PD模型成功的同期植入DBS系统,植入电极后的一周内均出现了双侧肢体的运动功能暂时性的改善,但是一周后这种改善开始消失,对侧肢体活动又恢复到了术前的状态。猴M1背部埋置脉冲发生器的部位在术后出现了积液,经反复抽吸,加压包扎,一周后积液完全吸收,对脉冲发生器未造成不良影响。经行为观察和阿朴吗啡实验证实猴M1在触点3,电压在1.7~2.0V单极刺激时PD样症状明显缓解,猴M2在触点2电压1.5~2.0V时和触点1电压1.7V~2V时疗效最佳,APO诱发旋转运动完全消失,没有出现其他的副作用,因此,猴M1选用触点3电压1.7V作为刺激参数,猴M2选用触点2电压1.5V为刺激参数。

2. X线及MRI扫描 植入电极后一周,猴头部及背部切口完全愈合,行X线检查,可见电极及脉冲发生器均在预定位置,电极在颅内无弯曲,连接导线与脉冲发生器在皮下无移位打折(见图1)。

猴 M1、M2 在电极植入术后 1 周及 1、3 个月行头颅 MRI 检查。MRI 扫描前确认脉冲发生器处于关闭状态,T1 及 T2 加权像上刺激电极的 4 个触点清晰可见。1 周时检查结果提示,在电极靠近皮层处,有局部脑组织水肿,电极顶端周边脑组织也有轻度水肿(见图2),1 个月后复查电极周围脑组织水肿消失,3 个月时复查结果相同。猴 M2 的电极位置较理想,触点 3 的下端,触点 2、1 均在 STN 核内,术后在靶点周围也有轻度的脑组织水肿,1 个月后复查水肿消失。

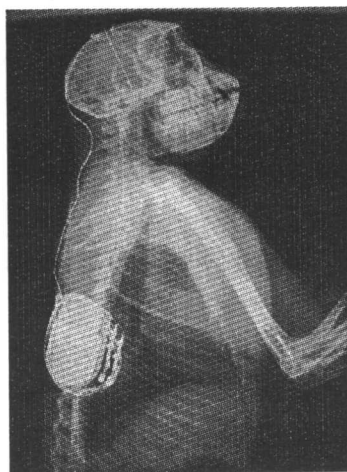


图1 DBS系统植入术后一周平片

Fig 1 X-ray picture at 1 week after DBS system implanted

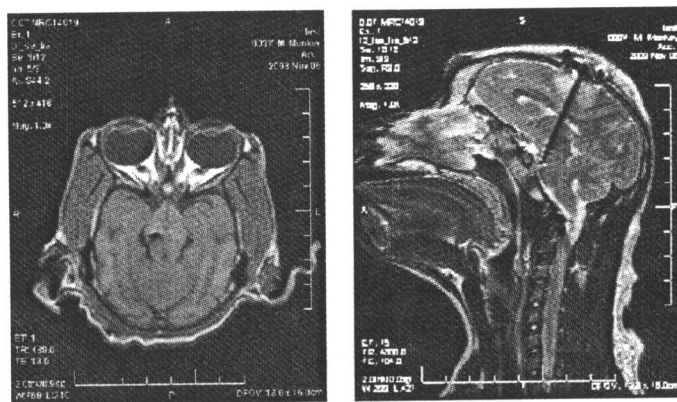


图2 DBS系统植入术后一周MRI片

Fig 2 MRI pictures at 1 week after DBS system implanted

三、讨论

目前,虽然有许多学者进行了动物模型高频电刺激的实验研究^{[cyq5][5,6,7]},但是将电极植入动物模型进行长期慢性刺激的报道尚少。由于脑深部高频电刺激多数均为长期植入患者体内,故对长期疗效和副作用的观察和研究就显的更加重要和迫切。本课题通过猴偏侧 PD 模型的 STN 核 DBS 刺激系统的植入对动物模型的脑深部电刺激模型进行了探讨。通过术后的症状观察和 APO 旋转实验证实 DBS 模型制备成功。本实验采用的 DBS 治疗系统,包括 Medtronic 3389 型脑深部刺激电极,Medtronic 7495 型连接导线,SOLE-TRATM 7426 型脉冲发生器。Medtronic 3389 型脑深部刺激电极直径为 1.27mm,前端有 4 个触点,每个触点 1.5mm,触点之间间隔 0.5mm,有效刺激区域可达到 7.5mm,电极与脉冲发生器之间通过导线连接,Medtronic 7452 型脉冲发生器提供单侧电极或双侧电刺激,刺激的参数可以由程控仪在体外进行调整。根

据猴立体定向图谱,猴的 STN 核一般在 $3.5 \times 3.0 \times 1.5\text{mm}^3$,因此,只要立体定向靶点定位准确,应该至少有 1 到 2 个触点在 STN 核团内,这样可以采用单触点单极给予有效刺激。并且本研究中均选用老年恒河猴,头颅的体积一般比幼年猴要大,有利于放置脑深部刺激电极。目前已经有按照脑体积比例制备的脑深部电极刺激系统应用于动物模型研究中^[8],并且有学者对动物研究所用的电极材料进行了研究,认为含铁质的电极不宜使用^{[9][6][7]}。

动物用的立体定向头架无法采用 MRI 影像学辅助立体定向靶点定位,CT 成像对脑内核团的分辨率差,并且动物的脑体积远较人小,因此无法采用 CT 影像学辅助定位。本研究中根据猴脑立体定向图谱定位猴脑内核团靶点,由于图谱与实际实验动物在物种和头颅体积大小等方面的差异,靠经验来判断靶点位置参数的修改数值,也可能带来一定的误差。立体定向图谱结合脑内核团的微电极电生理定位是比较准确确定靶点位置的一种方法,但需要一定的仪器设备,由于电极针的反复穿刺,产生颅内出血等并发症的机率也相应增大,并且在麻醉情况下动物脑内核团的电生理信号可能会发生一定改变,手术时间也会因此而延长,所以利用电生理技术进行实验动物脑内靶点的确认和定位还需要进一步的研究和探索。目前已经有学者将微电极靶点定位应用到动物模型的制作中^[8]。

根据猴脑立体定向图谱,猴 M1 的 STN 核靶点定位坐标为:A:9.0mm R:4.5mm D:1.5mm。经术后 MRI 证实电极位置偏深,电极顶端已接近中脑腹侧部,只有触点 3 和触点 2 的上半部分位于 STN 核内。术后的参数测试也证实了这一点,在触点 3、2 处对症状的控制较好,触点 1、0 的效果较差,甚至出现了平衡功能下降,肢体抽搐等副作用。考虑到猴脑图谱和实际所用的动物存在一定的误差,猴 M2 植入电极时,根据实际情况对靶点进行了调整,深度减少了 0.3mm,由于猴 M2 较猴 M1 的头颅直径稍大,所以靶点靠右侧 0.2mm,这样电极与 STN 核的接触点更多,经术后 MRI 证实触点 3 的下端,触点 2 均在 STN 核内,给予慢性高频电刺激后症状也得到了明显的缓解。电极位置偏差可能于以下原因有关:(1)由于猴脑立体定向图谱与实际动物之间的差异造成的误差;(2)在固定电极时由于挤压的作用,电极向下滑动。(3)由于猴颅骨骨板较薄,无法使用电极配套的固定帽,牙科水泥固定不牢靠,术后出现电极的松动和移位。未避免以上情况的发生,在以后动物的电极植入过程中进行了改进,如修正靶点位置、操作动作轻柔、用钛合金连接片固定电极。

通过立体定向技术同期将 DBS 系统植入动物体内可以建立长期慢性高频电刺激的动物模型,为探讨 DBS 的作用机制,DBS 治疗神经疾病的适应症,禁忌症和长期的疗效,副作用等的基础研究提供了良好的实验基础。

参考文献:

- 1 Sanghera MK, Desaloms JM, Stewart RM. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease - a team perspective. *J Neurosci Nurs*. 2004;36(6):301~311.
- 2 Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):75~288.
- 3 Collier TJ, Steece-Collier K, Kordower JH, et al. Primate models of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2003 Oct;183(2):258~62.
- 4 Snider R S, Lee J C. A stereotaxic atlas of the monkey brain (macaca mulatta)[M]. the university of Chicago press, 1961, A10.5~A7.0.
- 5 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. *Mov Disord*. 1996;11(6):627~632.
- 6 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. *Eur J Neuro sci*, 1993;5(4):382~389.
- 7 Gao DM, Benazzouz A, Piallat B, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses experimental resting tremor in the monkey. *Neuroscience*. 1999;88(1):201~212.
- 8 Gimsa J, Habel B, Schreiber U, et al. Choosing electrodes for deep brain stimulation experiments-electrochemical considerations. *J Neurosci Methods*. 2005;30;142(2):251~65.
- 9 Elder CM, Hashimoto T, Zhang J, et al. Chronic implantation of deep brain stimulation leads in animal models of neurological disorders. *J Neurosci Methods*. 2005;142(1):11~16.

双侧丘脑底核脑深部刺激系统治疗帕金森病

胡小吾 周晓平 王来兴 姜秀峰 徐波涛 曹依群 金爱国

第二军医大学附属长海医院神经外科 上海 200433

【摘要】 目的 总结双侧脑深部刺激(DBS)系统治疗帕金森病(PD)的手术方法和效果。**方法** 以肢体、头面部震颤为主要症状者4例,以强直为主要症状者6例,以震颤和强直为主要症状者9例,以强直、震颤、步态异常为主要症状者7例,以强直、步态异常为主要症状者2例,以乏力、强直为主要症状者2例,以姿势稳定性差和肌强直为主要症状者1例。其中伴有明显“开-关”症状7例,异动症3例。对具有双侧症状的31例帕金森病患者进行了同期双侧丘脑底核DBS治疗。采用磁共振扫描结合微电极记录技术进行靶点定位。术后用UPDRS运动评分评价刺激效果。**结果** 术中刺激副作用测试分别在0~3触点、0~1触点和2~3触点,用1~8V电压刺激,观察刺激副作用。在6~8V出现头昏、麻木、恶心等不适感觉及语言不流畅有15侧;在2.5~4V出现同向凝视2侧,在6~8V出现同向凝视4侧。在2.5~4V出现肢体异动4侧,在5~8V出现肢体异动8侧。31例PD患者术后随访3个月~3年,平均6.3个月。脉冲发生器开启时,在“关”状态下,UPDRS运动评分平均改善率62.3%,其中对左旋多巴类药物反应敏感者改善率达75.5%;在“开”状态下,UPDRS运动评分改善率24.2%,未发现任何并发症。**结论** 双侧丘脑底核脑深部刺激器刺激可明显改善PD患者运动功能较为理想的治疗方法。

大多数帕金森病(Parkinson's disease, PD)具有双侧肢体症状或轴性症状,以往的苍白球腹后部毁损术和丘脑腹外侧核毁损术通常只能作一侧,同期或分期双侧毁损术并发症很高,目前临床已很少应用。自2000年以来,我们采用同期双侧丘脑底核(STN)双通道脑深部刺激(Deep Brain Stimulator, DBS)系统(俗称“一拖二”)治疗13例具有双侧肢体症状或有轴性症状的帕金森病患者,取得满意效果,现报道如下。

一、临床资料与方法

1. 一般资料:本组31例中,男25例,女16例,年龄56~77岁,平均67.1岁。病史4~14年,平均8.8年。以肢体、头面部震颤为主要症状者4例,以强直为主要症状者6例,以震颤和强直为主要症状者9例,以强直、震颤、步态异常为主要症状者7例,以强直、步态异常为主要症状者2例,以乏力、强直为主要症状者2例,以姿势稳定性差和肌强直为主要症状者1例。其中伴有明显“开-关”症状7例,异动症3例。

2. 手术前根据患者对左旋多巴类药物反应情况分为3类:高度敏感6例,服用左旋多巴类药物后0.5~2小时内出现药性,症状可达到完全消除或大部分消除,但药性持续时间短,仅1~3小时;中度敏感15例,服用左旋多巴类药物后症状部分缓解,患者能感觉出左旋多巴类药物的药性作用;低度敏感10例,患者虽然长期服用左旋多巴类药物,但疗效不明显。

3. 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。先进行正中矢状位T1加权自旋回波扫描,然后以AC-PC线为中心,平行于AC-PC线、并与矢状位垂直,进行断位T2加权或质子加权自旋回波扫描,再作与断位平面、矢状位平面都垂直的冠状位T2加权或质子加权自旋回波扫描。在T2加权图像,STN为可视性,表现低信号。

4. 坐标计算:采用图像直接定位和坐标值定位相结合的方法计算靶点坐标,即参考STN的大致坐标值: $X=12\sim13\text{mm}$, $Y=-2\sim-4\text{mm}$, $Z=-4\sim-6\text{mm}$,在AC-PC平面下4mm断位像、原点下2mm冠状位像,根据MRI图像显示的STN核团,靶点选择在STN核的下极中心并略为偏外,计算靶点坐值,再在正中矢状位和AC-PC平面,用坐标值计算STN的靶点坐标,把4组坐标值适当平均后作为解剖定位坐标值。

5. 植入电极,测试刺激效果:先在双额钻孔,采用FHC公司微电极记录系统,记录细胞外放电。电信号放大2万倍后实时显示在显示屏上,同时将电信号转换成声音输出。在微电极进入STN时,不规则的低幅