

脑深部电刺激术治疗原发性全身性肌张力障碍(附 2 例报告)

马羽* 张凯** 葛明** 孟凡刚* 胡文瀚* 张建国***

【摘要】目的 探讨关于脑深部电刺激术治疗原发性全身性肌张力障碍疗效的影响因素。**方法** 评估病程、病情相似的 2 例原发性全身性肌张力障碍患者接受脑深部电刺激术治疗的术后疗效。病例 1: 8 岁发病, BMDRS 评分 100, 运动评分 80, 功能障碍评分 20, DYT1 基因突变阳性。病例 2: 18 岁发病, BMDRS 评分 98, 运动评分 71, 功能障碍评分 27, DYT1 基因突变阴性。**结果** 2 例患者术后症状均得到了改善, 给予刺激治疗 5 个月时病例 1 的 BMDRS 运动评分 功能评分分别为 38/32/6, 病例 2 分别为 66/44/22。病例 1 术后肌张力障碍症状改善的速度和程度均优于病例 2, 且病例 2 术后功能障碍改善较差。**结论** 脑深部电刺激术治疗原发性全身性肌张力障碍的术后疗效主要与手术时机有很大关系, 应早期手术。

【关键词】 脑深部电刺激术 原发性全身性肌张力障碍 术后疗效

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

Deep brain stimulation for primary generalized dystonia : 2 cases reports. MA Yu, ZHANG Kai, GE Ming, MENG Fangang, HU Wenhan, ZHANG Jianguo Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China Tel: 010 - 67096767.

【Abstract】Objective To investigate the impact of surgical timing on the outcome of deep brain stimulation for primary generalized dystonia **Methods** The outcomes following DBS for two primary generalized dystonic patients with similar disease duration and conditions were evaluated. Case 1 was DYT1 + with onset on 8 years old, and his BMDRS, movement and disability scores were 100, 80 and 20, respectively. Case 2 was DYT1 - with onset on 18 years old and his BMDRS movement and disability scores were 98, 71, and 27, respectively. **Results** The dystonic symptoms of both patients had been improved by deep brain stimulation. Five months following DBS, the BMDRS/movement/disability scores were 32/6/48 in case 1, and 66/44/22 in case 2, respectively. Case 1 achieved greater improvement than case 2 on disability scale. **Conclusions** Better outcome is associated with early DBS surgery in the course of primary generalized dystonia, suggesting DBS surgery should be considered early in the course of treatment of primary generalized dystonia

【Key words】 Deep brain stimulation Primary generalized dystonia Postoperative effects

肌张力障碍 (dystonia) 是肌肉过度收缩导致身体一部分或全部出现持续性扭转或姿势异常为主要表现的一组综合征。临床上肌张力障碍患者症状多样, 分类复杂。根据患病部位分为全身性或局灶性, 根据是否有明确发病原因可以分为原发性肌张力障碍和继发性肌张力障碍。原发性全身性肌张力障碍常为遗传性的^[1], 多与 DYT-1 基因突变有关, 传统的药物或肉毒毒素注射治疗疗效较差。近几年, 随着功能神经外科的

迅速发展, 脑深部电刺激术有成为其外科治疗的首选趋势。北京天坛医院应用脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 治疗了一些肌张力障碍患者, 取得了良好的治疗效果^[2]。其中, 2 例原发性全身性肌张力障碍患者术后症状虽然都得到了改善, 但改善的程度、恢复的速度存在着差异, 本文对此进行探讨, 为临床应用提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 病例资料

1.1.1 病例 1 患者男, 12 岁, 患病 4 年。8 岁时, 该患者无明显诱因写字出现左手轻度扭转, 发展为左脚趾弯转, 时常紧握, 当时程度不重, 运动不受影响。半

北京市科技新星计划课题资助 (编号: 2008 - B - 43)

* 首都医科大学附属北京市神经外科研究所 (北京 100050)

* 通讯作者 (E-mail: jgzhang@public3.bta.net.cn)

** 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

年后,逐渐出现颈部扭转,脊柱左偏,右腿不自主扭转。右脚外翻畸形,行走不稳,1年后逐渐发展到双下肢,患者不能行走,躺床上时双足不能平抬,白天紧张时加重,睡眠时减轻或消失,二便不受影响,曾服用盐酸苯海索、巴氯酚、氯硝安定等药物未得到明显改善。家族中无其他患此病者。2008年4月就诊于北京天坛医院时,该患者四肢躯干呈特殊姿势,颈部扭曲,面向右侧,头部转向侧,双手外扭,双腿弯曲,不能抬高,四肢肌张力可,肌力4级,不能直立静坐、站立不稳,行走不能,整体以右侧为重。共济运动差,指鼻试验不能,轮替试验不能,腱反射存在,病理征阴性。肌肉活检未见特征性病理改变,肌电图、脑电图未见异常。头及脊髓MRI扫描成像未见异常。DYTI基因突变阳性(DYTI+)。根据肌张力障碍评分量表(Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale, BMDRS)^[3]评分总分100分,其中运动评分量表(the movement scale)80分(max=120),功能障碍评分(disability scale)20分(max=30)。

1.1.2 病例2 患者男,23岁,患病5年。18岁时,该患无明显原因,轻度口吃,以后逐渐加重,说话困难,同时出现行走不稳,四肢活动障碍,症状逐渐加重。1年半前完全卧床,需要两边用人搀扶下地行走,单倒退时较前进轻松,四肢、头部有时有不自主运动及肌肉强直,说话和情绪激动时加重。1年前开始有轻度饮水呛咳,上述症状逐渐加重,患者生活完全无法自理。曾服用盐酸苯海索、氯硝安定等药物,但效果不佳。祖母、父亲、大伯、姑姑均患有此病,但均发病晚,较该患者症状轻。大伯、姑姑因此病于50多岁去世。2008年3月以说话困难,行走不稳,四肢活动障碍收入我院。入院时,患者神智清楚,言语不清,发音困难,精神尚可;双下肢肌肉萎缩,静止时无明显异常,说话或精神紧张时全身肌张力增高,头后仰,四肢有不自主运动,以右上肢及左下肢尤著,不能行走,腱反射正常,双手

指鼻、轮替无法完成,病理征阴性。肌肉活检未见特征性病理改变,肌电图、脑电图未见异常。头及脊髓MRI扫描成像未见异常。DYTI-1基因突变阴性(DYTI-)。根据肌张力障碍评分量表(BMDRS)评分总分98分,其中运动评分量表(the movement scale)71分(max=120),功能障碍评分(disability scale)27分(max=30)。

1.2 手术治疗 病例1于2008年5月5日接受双侧苍白球内侧部脑深部电刺激手术(globus pallidus interna-deep brain stimulation, GPi-DBS),病例2于2008年3月16日接受双侧丘脑底核脑深部电刺激(subthalamic nucleus-deep brain stimulation, STN-DBS)手术。术后均行1.5TMR扫描成像确认电极无偏移,电极头端位于双侧靶点核团内。术后10d开始给予高频刺激治疗。

2 结果

病例1在开始刺激后10d,躯干及双下肢症状有缓解表现。刺激1个月时,可以直立静坐,但不能行走,能够完成简单进食动作,坐位时双腿抬高可超过20cm。术后5个月时,该患者症状得到明显改善,脊柱侧弯消失,能够独立吃饭、写字和行走,左足畸形消失,抬腿走路恢复正常,右足外翻畸形也得到明显纠正,抬腿时表现出扭转姿势,不能独自蹬楼梯。病例2于术后10d时,能够说出“妈妈”或数字等简单词语,但四肢症状改善不明显,刺激1个月时,运动或精神紧张时头后仰及四肢不自主运动症状得到缓解,能够完成双手指鼻、轮替动作但比较缓慢,帮助下可以行走十余步。术后5个月时,可以说出简单句子。肢体症状改善更为明显,颈后仰症状消失,说话或精神紧张时四肢虽仍有不自主运动,但已能够完成吃饭、洗脸、穿衣等简单动作,辅以工具可以缓慢行走。BMDRS评分见表1。

Table 1 The changes in BMDRS and basic conditions of patients

表1 患者基本情况及肌张力障碍评分(BMDRS)改变情况

Onset age 发病年龄	Disease course 病程(年)	DYTI Expression DYTI	Treatment targets 治疗核团	BMDRS	One month with	Three month with	Five month With	
				preoperatively (M/D/T) 术前BMDRS (运/功/总)	stimulation (M/D/T) 刺激1个月 (运/功/总)	stimulation (M/D/T) 刺激3个月 (运/功/总)	stimulation (M/D/T) 刺激5个月 (运/功/总)	
Case 1 病例1	8岁	4	阳性	GPi	80/20/100	56/17/73	44/13/57	32/6/38
Case 2 病例2	18岁	5	阴性	STN	71/27/98	59/25/84	49/22/71	44/22/66

Notes: BMDRS: Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale肌张力障碍评分量表; M: movement BMDRS运动评分; D: disability BMDRS功能障碍评分; T: total score BMDRS总分

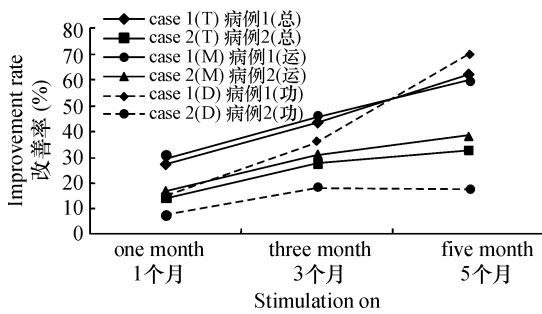


Fig 1 The improvements of BMDRS (M/D/T) in different postoperative period

图 1 患者 DBS 术后不同时期 BMDRS (运/功/总) 评分改善情况

3 讨论

DBS 最初只是用于帕金森病和特发性震颤的治疗, 仅是近几年才开始将其用于治疗肌张力障碍、抽动-秽语综合征等疾病。2003 年至今, 北京天坛医院应用 DBS 治疗了一些肌张力障碍患者, 积累经验的同时, 也不断在 DBS 的临床应用方面提出疑问。本文报道了术前病程 (4 年和 5 年)、病情 (BMDRS 评分为 100 和 98) 相似的两例原发性全身性肌张力障碍患者, 接受 DBS 治疗后症状改善的速度和程度存在较大差异 (图 1), 病例 1 明显好于病例 2。比较两例患者, 在病情和治疗上主要存在 4 点不同: 疾病类型: DYT1+ 与 DYT1-; 发病年龄: 8 岁与 18 岁; 病程进展: 功能障碍评分为 20 和 27 分, 病例 2 病程进展迅速, 功能障碍明显; 手术治疗靶点: STN 与 GPi。下面依此对其术后疗效差异原因进行探讨。

关于脑深部电刺激术治疗原发性肌张力障碍患者稍早的报道中, 有的中心认为原发性肌张力障碍中 DYT1+ 患者脑深部电刺激术后疗效要优于 DYT1- 者^[4], 与本文病例的术后结果相似 (图 1)。但 Ostrom 等^[5]综述并比较了 163 例 DYT1+ 和 127 例 DYT1- 的原发性肌张力障碍患者接受脑深部电刺激术的术后疗效, 发现 DYT1+ 组术后症状改善率为 22% ~ 85%, DYT1- 改善率为 21% ~ 73%, 二者虽有区别, 但没有统计学差异。因此他们认为并不能以是否存在 DYT1 突变基因来预期原发性肌张力障碍患者的 DBS 术后疗效, DBS 对二者具有相似的治疗效果。我们在临床应用中也发现 DBS 治疗成年发病的原发性节段性肌张力患者 (多为 DYT1-) 也可得到满意疗效, 改善率达 80% 以上^[6], 因此本文两例患者术后差异可能与此无关。本文病例 1 选择 GPi-DBS 而病例 2 选择了 STN-DBS, 二者的术后疗效差异是否与选择了不同的治疗靶点有关, 目前关于 DBS 治疗肌张力障碍的最佳治

疗靶点仍无定论。虽然丘脑-DBS 早在 1993 年就已用于治疗肌张力障碍^[7], 但其多数病例术后疗效并不理想, 仅对如书写痉挛一类的职业性肌张力障碍有一定效果^[8-9]。现今, 国际上治疗肌张力障碍疾病多选用苍白球内侧部 (GPi) 为治疗靶点, 文献报道已有 300 余例患者接受了 GPi-DBS 治疗, 改善率为 21% ~ 95%, 多数为 60% ~ 70%^[5]。近几年, 有一些中心 (尤其国内) 也应用丘脑底核 (STN) 脑深部电刺激术治疗肌张力障碍, 术后疗效虽有差异, 但多数取得较好的治疗效果, 有的改善可达 76% ~ 100%^[10], 疗效甚至优于 GPi-DBS。目前虽然 GPi-DBS 应用广泛, 但 STN-DBS 的临床价值也在探索之中, 对于谁是肌张力障碍的最佳治疗靶点尚缺乏有力的理论依据支持, 是某一核团可以作为所有类型肌张力障碍患者的最佳治疗靶点, 还是应根据不同的疾病类型选择不同的治疗核团, 这些都需要在今后的临床应用中进一步研究和探讨。

肌张力障碍患者的发病年龄与 DBS 术后疗效的关系也是近几年一直在讨论的热点之一。有人认为原发性肌张力障碍患者的发病年龄与 DBS 术后疗效没有明显相关性^[11]。Coubes 等^[12]也报道了对 31 例肌张力障碍患者的 DBS 术后长期随访研究, 结果显示未成年患者术后疗效要优于成年患者, 但并不认为与发病年龄有直接关系, 而是考虑疗效的差异主要是因为成年患者一般病程较长, 长期肌张力障碍症状引起的骨骼变形、姿势异常等情况在 DBS 术后较难得到改善, 影响功能障碍情况的恢复。本文中虽然病例 2 与病例 1 病程相近 (4 年和 5 年), 病情相似 (BMDRS 评分为 100 和 98), 但病例 2 患者功能障碍评分高 (27 分) (表 1)。该患发病以来, 病情发展迅速, 发病后 1 年半已卧床, 术前双腿肌肉萎缩明显, 双手关节变形, 这些因素应是影响其术后疗效的重要原因。不过, 临床上观察到 DBS 对于某些肌张力障碍患者的治疗效果会有延迟现象, 即患者症状在接受刺激治疗的一段时间 (数月) 后才能逐渐得到改善, 本文对两例病例的术后随访时间尚不足 1 年, 二者情况是否会随着刺激治疗时间的延长而发生变化, 这需要进行进一步的长期随访观察。

目前来看, 脑深部电刺激术治疗原发性全身性肌张力障碍的术后疗效主要与手术时机的选择有关, 特别是对于早发型肌张力障碍患者应早期接受手术, 阻止肢体变形, 影响功能恢复。

参 考 文 献

[1] 王玉平, 王惠军, 汤晓芙. 肌张力障碍的发病机制 [J]. 中华

神经科杂志, 2000, 12(33): 374 - 376

[2] Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, et al Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia[J]. Chin Med J, 2006, 119(24): 2069 - 2074.

[3] Comella CL, Leurgans S, Wu J, et al Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment[J]. Mov Disord, 2003, 18(3): 303 - 312.

[4] Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, et al Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(2): 145 - 150.

[5] Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation[J]. Neurotherapeutics, 2008, 5(2): 320 - 330.

[6] Zhang JG, Zhang K, Wang ZC. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia[J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(9): 789 - 792.

[7] Sellal F, Hirsch E, Barth P, et al A case of symptomatic hemi-dystonia improved by ventroposterolateral thalamic electrostimulation[J]. Mov Disord, 1993, 8(4): 515 - 518.

[8] Trottenberg T, Paul G, Meissner W, et al Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(4): 557 - 559.

[9] Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp[J]. J Neurosurg, 2007, 107(5): 977 - 982.

[10] Sun B, Chen S, Zhan S, et al Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia[J]. Acta Neurochir Suppl, 2007, 97 (Pt 2): 207 - 214.

[11] Alteman RL, Miravite J, Weisz D, et al Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia [J]. Neurology, 2007, 69(7): 681 - 688.

[12] Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al Electrical stimulation of the globus pallidus intemus in patients with primary generalized dystonia: long-term results[J]. J Neurosurg, 2004, 101(2): 189 - 194.

(收稿日期: 2009 - 01 - 06)

(责任编辑: 李立)

(上接第 211 页)

表 1 肥胖组和体重正常组患者各项指标比较

组别	n	男/女	年龄(岁)	发病年龄(岁)	病程(年)	氯氮平剂量(mg/d)	体质量指数(kg/m ²)	TNF- (mg/ml)
肥胖组	26	(20/6)	46.0 ± 3.6	22.9 ± 4.8	23.0 ± 4.7	219.2 ± 18.2	29.9 ± 1.5 ¹⁾	11.8 ± 2.6 ²⁾
正常组	76	(68/8)	48.3 ± 4.5	23.9 ± 6.0	24.3 ± 7.1	243.4 ± 300.9	21.4 ± 2.2	9.8 ± 1.8

1)与体重正常组比较,经协方差分析, $P < 0.01$; 2)与体重正常组比较,经协方差分析, $P < 0.05$ 。

统计学意义 ($F = 0.41, P = 0.52$)。见表 1。相关分析显示: TNF- 水平与 BMI 呈明显正相关 ($r = 0.24, P = 0.018$)。年龄、发病年龄和病程与 TNF- 水平无显著相关性 ($r = 0.04 \sim 0.69, P > 0.05$)。

2 讨论

一些动物实验表明: TNF- 促进体重增加, TNF- 敲基因鼠与野生鼠相比其脂肪累积少、体重增加少,并进一步推断 TNF- 与肥胖和糖尿病的胰岛素抵抗有关^[3]。人类基因研究也支持 TNF- 与肥胖和胰岛素抵抗有关,如对印第安人和法国高加索人的基因连锁研究显示 TNF- 和肥胖相关^[4],特别是在 TNF- 基因 p308 位点上鸟嘌呤和腺嘌呤的多态性与肥胖的关系已经在多种人群中得到证明^[5]。

许多研究报道,精神分裂症患者长期服用氯氮平可增加肥胖的发生^[6]。Baptista 等^[11]进一步证明非典型抗精神病药物导致体重增加,并能影响血浆的细胞因子如 TNF- 水平。Brand 等^[5]发现,在服用氯氮平治疗的病人中, TNF- 基因 G308A 基因型为 A/A 的病人 TNF- 水平升高更明显,体重增加也更明显。本研究结果也表明,氯氮平治疗中出现肥胖的精神分裂症患者较体重保持正常者血浆 TNF- 水平升高,且其升高程度与体质量指数呈弱正相关。上述研究提示 TNF- 水平升高可能与氯氮平导致的肥胖有关。但目前为止还没有正式发表的研究结果证明 TNF- 能直接导致肥胖,其调节体重的具体作用机制目前仍不清楚。

参 考 文 献

[1] Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, et al Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives[J]. Pharmacopsychiatry, 2002, 35(6): 205 - 219.

[2] Hinze-Selch D, Deuschle M, Weber B, et al Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight [J]. Psychopharmacology (Berl), 2000, 149(2): 163 - 169.

[3] Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function [J]. Nature, 1997, 389(6651): 610 - 614.

[4] Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, et al Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians[J]. Hypertension, 2000, 36(1): 14 - 19.

[5] Brand E, Schorr U, Kunz I, et al Tumor necrosis factor- α —308 G/A polymorphism in obese Caucasians [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(4): 581 - 585.

[6] 王从杰, 张志裙, 孙静, 等. 氯氮平和经典抗精神病药的长期治疗对患者体重、糖代谢及血脂的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(2): 65 - 68.

【中图分类号】 R749.3; R749.053 (收稿日期: 2008 - 09 - 26)

【文献标识码】 A (责任编辑: 曹莉萍)