

## 帕金森病脑深部电刺激术治疗的术后药物调整与程控配合

马羽 王运杰 张建国 张凯 张颖

**【摘要】** 目的 分析丘脑底核-脑深部电刺激术(STN-DBS)治疗帕金森病患者的术后程控工作及相关情况,为 STN-DBS 术后刺激参数的设置、药物的调整提供参考依据。方法 病例选自 2005 年 3 月至 2006 年 12 月在北京天坛医院接受双侧 STN-DBS 植入术治疗的 57 例帕金森病患者。分析手术前后药物的用量和调整情况,评估不同刺激参数对震颤、运动徐缓和僵直等 PD 运动症状的改善作用。结果 与术前相比 PD 患者 DBS 术后服用多巴胺类药物的剂量明显减少,术前平均 707.59mg,术后平均 253.62mg,平均减少 63%,其中 8 例不再服用左旋多巴类药物。刺激频率为 10Hz 时无治疗作用,130Hz 以上时症状可得到显著改善。除 3 例发生对侧肢体痉挛性收缩外,频率达到 185Hz 时能够获得最佳治疗效果。电压为 2V-3V 时可较好的改善运动,并随着电压值的增加治疗作用逐渐增强。结论 本研究证实 STN-DBS 是一种安全、有效的治疗帕金森病的方法,STN-DBS 能够显著减少左旋多巴类药物用量及药物引起的异动症、运动波动等并发症的发生。刺激电压是术后程控的主要调节参数。

**【关键词】** 帕金森病; 脑深部电刺激术; 术后程控

**Postoperative management of Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease** MA Yu\*, WANG Yun-jie, ZHANG Jian-guo, ZHANG Kai, ZHANG Ying. Department of Neurosurgery, \*The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China  
Corresponding author: WANG Yun-jie

**【Abstract】 Objective** To study the postoperative neurologic management of patients with deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) for Parkinson's disease and to define guidelines for setting stimulation parameters and adapting medication. **Methods** This study is a retrospective analysis on the pre- and post-operative conditions of antiparkinsonian medication and effects of variation in stimulation parameters on different syndromes of 57 PD patients underwent bilateral STN-DBS from January 2005 to December 2006. **Results** Most of the PD patients reduced the antiparkinsonian medication after treated with STN-DBS. And the 707.59mg of the preoperative dosage was reduced to 253.62mg postoperatively, and the average reduction is 63%. 8 cases did not need medication. The frequency of 10Hz has no curative effect. Above 130Hz could significantly ameliorate movement disorders. All except three achieved maximum benefit at 185Hz, who had contralateral hemibody muscle contractions. Voltages of 2V to 3V could progressively and significantly improve movement. **Conclusion** These results show that STN-DBS is an effective and safe method for treatment of PD. STN-DBS could replace levodopa and reduce the dosage of antiparkinsonian medication postoperatively, which result in the remarkable improvement of complications. The voltage is a critical parameter setting.

**【Key words】** Parkinson's disease; Deep brain stimulation; Postoperative management

脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)治疗帕金森病(PD)成功的关键主要取决于两个方面,一是术中准确的刺激靶点定位,二是术后平稳可

靠的程控过程。术后程控是一个繁琐的动态过程,在逐步调节刺激参数的同时相应地减少药物用量,以获得理想的治疗效果。本研究通过对 2005 年 3 月至 2006 年 12 月于北京天坛医院接受双侧 STN-DBS 植入术治疗的 57 例帕金森病患者,术后程控工作及相关情况的回顾性分析,寻求 STN-DBS 术后程控过程中可遵循的规律,为 STN-DBS 患者术后的程控工作提供参考。

基金项目:北京市科技新星计划(2004-B-26)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院神经外科(马羽、王运杰);首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(张建国、张凯);北京市神经外科研究所(张颖)

通讯作者:王运杰

## 资料与方法

1. 一般资料:本组男 33 例,女 24 例。年龄 28 ~ 76 岁,平均年龄( $59.6 \pm 9.6$ )岁,平均发病年龄( $42.55 \pm 12.35$ )岁。病程 5 ~ 20 年,平均( $8.1 \pm 6.6$ )年。

2. 手术方法:在局麻下安装立体定向框架,行 3.0T 高场强核磁共振成像系统扫描成像,并将图像传输到手术计划系统进行靶点坐标定位,确定电极植入坐标。全麻下双额钻孔,微电极记录系统对靶点核团进行精确功能定位,根据采集到的核团神经元放电的特点及针道长度确定电极最终植入点后,将脑深部刺激电极植入脑内。利用临时脉冲发生器进行预刺激,如在安全范围内患者症状能够得到显著改善,则在全麻下将双通道脉冲发生器植入右胸部锁骨下皮下,连接导线。术后 1.5TMRI 扫描成像确认电极位置,证实电极有无偏移,电极头端是否位于双侧 STN 内。

3. 研究方法:作者对 57 例 PD 患者术后程控过程及药物调整等相关情况进行了回顾性分析,本研究中的抗帕金森药物主要包括左旋多巴、多巴胺受体激动剂、COMT 抑制剂,并根据文献报道的换算公式: $100\text{mg}$  美多巴 =  $130\text{mg}$  美多巴缓释剂 =  $83\text{mg}$  左旋多巴 + 脱羧酶抑制剂(或 COMT 抑制剂) =  $1\text{mg}$  多巴胺受体激动剂,对美多巴等效剂量(modopar equivalent dose, MED)进行统计分析。

对其中的 20 例患者于术后 6 个月进行测试以观察不同刺激参数及其组合对 PD 主要运动症状的改善作用。对刺激的频率、波幅及电压三个刺激参数多种组合进行研究,将其中一参数设置为变量,另两个恒定不变。对每个刺激参数所进行评估的临床症状主要包括震颤、强直和运动徐缓。所有的评估均在患者未服药 12h 以上的情况下完成。

所有术前、术后情况评估均由同一神经科医师采用 UPDRS 评分系统对患者的运动、日常生活能力、Hoehn - Yahr 分期等进行评定,由多巴胺治疗引起的药物并发症,根据 UPDRS VI 评分进行判定。

## 结 果

STN - DBS 术后帕金森病患者的症状均得到显

著改善(表 1)。实施刺激治疗后的 1 - 6 个月间,多数患者抗 PD 药物会逐渐减量,最终选择剂量可维持 2 年以上。术后 1 年时抗帕金森药物用量约为术前的 57%,术后 2 年时为术前的 48%。57 例随访病例中,8 例不再服用相关药物;12 例药物用量与术前相同;37 例药物用量较术前减少,且其中的 5 例因手术的微毁损作用,术后药物就已减少并持续到开机后。

DBS 术前因长期大量服用多巴胺类药物引起的相关并发症,如剂末现象、“开、关”现象、异动症等也因开机后药物用量减少和刺激器的作用得到显著改善,不再服药的 8 例患者得到完全缓解。对术后 1 年以上的 10 例患者每天运动状况的调查结果显示,其症状最差时 UPDRS III 评分平均为( $23.5 \pm 9.4$ ),最好时为( $17.8 \pm 7.2$ ),二者比较无统计学意义( $t = 1.655, P > 0.05$ ),运动症状波动不再明显。

57 例患者最后随访时的平均有效刺激参数为:电压  $2.54\text{V}$  ( $1.3 \sim 3.2\text{V}$ ),频率  $145.70\text{Hz}$  ( $130 \sim 185\text{Hz}$ ),脉宽  $74.55\mu\text{s}$  ( $60 \sim 90\mu\text{s}$ )。平均最高耐受电压值为:( $3.75 \pm 0.84$ )V,高电压所引起的负反应表现为对侧肢体电击感、肌肉收缩和感觉异常等。6 个月内平均程控次数 4.5 次(1 ~ 8 次)。

接受测试的 20 例患者于关闭刺激器后主要疗效在 1 - 2h 以内消失,各种运动症状恢复到基础状态的时间不同。震颤恢复的最快,通常在以秒为单位的时间内出现;其次是肌肉僵直,在数十秒至数十分钟内出现;而运动迟缓的恢复则很慢,并且波动范围较大。

电压为 2 ~ 3V 时可较好的改善运动,并随着电压值的增加治疗作用逐渐增强。3V 和 3V 以上疗效区别不明显。刺激频率为 10Hz 时无治疗作用,50Hz 和 80Hz 以上时出现症状缓解,130 ~ 185Hz 时症状能够得到显著改善。除 3 例发生对侧肢体痉挛性收缩外,频率达到 185Hz 时震颤症状可得到最佳控制。增加刺激波幅能够提高对肌肉僵直的治疗效果,但震颤区别不明显。增加刺激脉宽虽能够使症状改善得到提高,但变化趋势不如刺激电压和频率显著,特别是对运动徐缓症状的改善作用。有 10%

表 1 57 例 PD 患者 DBS 治疗前后情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

	UPDRS III 评分		日常生活评分(ADL)	药物用量 MED(mg)	药物持续时间(min)
	未服药	服药			
术前	$53.1 \pm 13.2$	$28.5 \pm 16.2^*$	$32.6 \pm 7.8$	$707.59 \pm 386.95$	$137.3 \pm 32.6$
术后	$27.6 \pm 12.7^{**}$	$19.9 \pm 14.6^{**}$	$11.2 \pm 2.4^*$	$253.62 \pm 263.49^*$	$214.2 \pm 57.7^*$

注:与术前相比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

的患者无法耐受脉宽为  $120\mu\text{s}$  的刺激, 出现头晕、复视、恶心、呕吐以及肌肉收缩和动眼障碍等症状。

## 讨 论

帕金森病患者 DBS 术后 1 个月为刺激器开启时间, 即是开始给予高频刺激治疗的时间, 而后根据每个患者具体情况调整程控的次数和时间。对于所有接受 STN-DBS 治疗的帕金森患者来说, 开机后的 3-6 个月是主要的调试过程, 也是人与机器之间相互适应的过程, 在这期间随着刺激参数水平的不断增加, 需要逐渐减少抗 PD 药物的用量, 直至达到一个相互平衡和平稳的状态<sup>[1]</sup>, 即是以最小刺激强度和最少药物需要量获得最佳术后治疗效果的状态, 之后刺激参数水平及药物用量在较长一段时间内将会保持相对稳定。

已有许多文献报道了原发性帕金森病患者 STN-DBS 术后用药量减少<sup>[2,3]</sup>, 本研究也得到 STN-DBS 开机半年左右多数 PD 患者抗帕金森病药物用量较术前显著减少的结果, 而且最后的选择剂量至少可维持 2 年。药物用量主要从开机 2 周后开始缓慢减少, 经过 3-6 个月的调整期, 与刺激治疗配合达到平稳状态。也有部分患者术后用药没有减少, 继续维持术前药物用量水平, 可能与患者多年对抗 PD 药物的依赖有关。PD 是一种进展性疾病, 随着病程的延长会逐年增加其抗帕金森药物的用量<sup>[4]</sup>, 因此 PD 患者术后生活质量的显著提高而药物用量没有增加, 显现出 STN-DBS 的治疗优势。

为避免术中插入电极时对脑组织造成的微毁损作用对术后刺激疗效的影响, 一般于术后 1 个月开机。每侧刺激电极尖端有 4 个作用触点, 可根据每个患者的情况而选择其一或其二作为功能触点。开机时, 首先确定刺激模式, 而后调整刺激参数, 包括电压、频率和脉宽, 同时观察治疗效果和副反应以最终确定最佳刺激参数组合。

本研究结果显示随着刺激电压的增加对帕金森病的三个主要症状震颤、强直、运动徐缓的改善逐渐增强, 直至出现副作用。单极刺激作用呈辐射状递减式的电流扩布, 围绕功能触点形成一个近于球形的空间<sup>[5,6]</sup>, 刺激电压越大, 电流扩布的范围也越大, 而易影响到 STN 周围的神经结构而产生副反应, 如肢体麻木、发音困难、头晕等。但有些副反应如某些认知、情感的反应却是因为 DBS 刺激作用到 STN 内的非运动区, 一些猴和人的研究已证实<sup>[7]</sup>

STN 的联合和边缘系统功能区位于其腹侧和中间部份。STN-DBS 治疗频率为 130~185Hz, 频率低于 50Hz 时的刺激对运动徐缓和震颤无缓解作用, 说明刺激频率也是 STN-DBS 治疗 PD 的重要参数。Rizzone 等<sup>[8]</sup>报道频率为 10Hz 和 50Hz 时会使震颤加重, 这有助于理解 DBS 的作用机制。而高频刺激的疗效与频率间的关系更为复杂。与作者研究结果相似, 文献报道 5Hz 刺激加重运动徐缓, 33Hz 则会缓解强直症状, 高于 50Hz 的刺激能够改善震颤和运动徐缓, 而 130Hz 至 185Hz 的刺激作用区别不显著。DBS 通过高频刺激 STN 产生了与损毁 STN 相似的抑制作用。低频刺激会使临床症状加重, 可能是低频的刺激同步激活了 STN 神经元群, 而高频刺激则可能因抑制了神经元的兴奋性或使 STN 神经元去同步化改变了放电模式, 阻滞了神经通路中异常信号的传递而具有治疗功能。在刺激脉宽与疗效的研究中发现, 增加刺激脉宽会增加刺激的扩布范围, 因此较高的刺激脉宽较容易引起不良反应。增加刺激脉宽, 其疗效改变不明显且会增加电池能耗。因此在进行程控时, 通常将脉宽设为最低 ( $60\mu\text{s}$ ), 有助于延长电池寿命。

## 参 考 文 献

- [1] Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: postoperative management, programming, and rehabilitation. *J Neurosci Nurs*, 2005, 37:108-114.
- [2] Moro E, Scerrati M, Romito A, et al. Chroic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, 1999, 53:85-99.
- [3] Charles PD, Padaliya BB, Newman WJ, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2004, 10:475-479.
- [4] Rascol O, Payoux P, Ory F, et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol*, 2003, 53:S3-S15.
- [5] Rank JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, 1975, 98:410-440.
- [6] Tehovnik EJ. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Meth*, 1996, 65:1-17.
- [7] Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*, 2001, 124:1777-1790.
- [8] Rizzone M, Lanotte M, Tavella A, et al. Deep brain stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71:215-219.

(收稿: 2007-01-10 修回: 2007-06-01)

(本文编辑: 陈玉平)