

# 双侧脑深部电刺激术治疗亨廷顿病一例并文献复习

刘伟杰 马羽 李景辉 张建国 万新华

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)又称慢性进行性舞蹈病,因 1872 年 George Huntington 对此病做了较为全面的描述,也阐明了其遗传形式而得名。亨廷顿病为常染色体显性遗传病,多为中年发病,起病隐匿,进展缓慢,以舞蹈样动作伴进行性认知障碍终至痴呆为该病的主要特征。治疗方面目前尚无阻止或延迟 HD 发生、发展的方法,只是对症的药物性治疗,而临床效果不确实且伴有明显的药物不良反应。近几年,人们也开始探索将脑深部电刺激术(DBS)应用于舞蹈病的治疗。虽然 2000 年 Cubo 等<sup>[1]</sup>报道了双侧苍白球(GPi)毁损术治疗 HD 患者的肌张力障碍症状未收到明显效果,但 2004 年<sup>[2]</sup>和 2006 年<sup>[3]</sup>加拿大的两个中心各报道了 1 例 GPi DBS 治疗 HD 取得良好的治疗效果,国内仅 1 例相关报道但未详细阐明疗效<sup>[4]</sup>。2007 年 9 月本中心成功地应用双侧 GPi DBS 治疗 HD 患者 1 例,报告如下。

## 病例报告

患者 女,46 岁。该患者 9 年前无明显诱因情况下左上肢间断出现不自主的异常运动,后发作频率增多逐渐表现为持续性;发病 1 年后累及右侧肢体及躯干,症状缓慢进展,逐渐加重;43 岁时因全身严重的舞蹈样症状无法行走,以左上肢为重,伴明显的言语障碍和吞咽困难,生活不能自理。有时表现出中度焦虑抑郁情绪,无明显认知障碍和自杀倾向;曾接受抗胆碱能类、苯二氮卓类药物、氟哌啶醇及安坦等多种药物的单独或联合应用治疗均未获得满意效果。该患者具有明确的家族史(图 1),父亲及大姐均死于该病。查体:身高正常,体质量过轻,明显消瘦;神志清楚,构音障碍,记忆力、计算力及理解力

均差;四肢肌力Ⅲ级,肌张力减低,四肢腱反射对称减低,左侧下肢 Chaddock's sign(+),右侧(-);四肢消瘦,无局限性萎缩,头阵发性不自主后仰,因四肢持续舞蹈样动作不能静坐及行走。Unified Huntington's Disease Rating Scale(UHDRS)统一评分量表<sup>[5]</sup>运动评分 87。辅助检查:头颅 MRI 示正常;余神经系统检查及实验室检查未见异常。

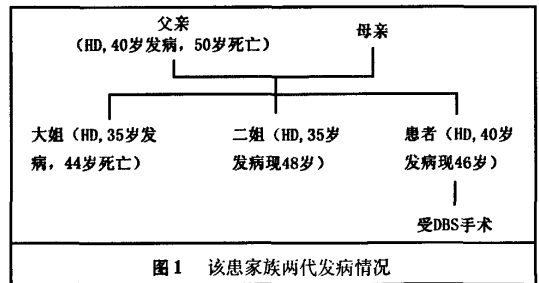


图 1 该患家族两代发病情况

2007 年 9 月对该 HD 患者实施了双侧 GPi 内侧部 DBS。因躯干及四肢的不自主运动无法控制,该患者于氯胺酮加安定全麻下安装 Leksell 头架,行 1.5T MRI 扫描并将图像传输到手术计划系统进行双侧 GPi 坐标定位,确定靶点坐标,前后联合连线(AC-PC)下 5 mm,中线旁开 21 mm,AC-PC 连线中点前 3 mm。全麻下双额钻孔,将 medtronic 3389 四触点电极植入脑内。全麻下未进行术中预刺激测试。术后 1.5T MRI 扫描成像确认电极位置,证实电极无偏移,头端位于双侧 GPi 内(图 2)。术后第 3 天给予体外临时刺激观察治疗效果,初始测试刺激参数:左侧 0~3+、2.9 V,右侧 0~7+、1.9 V,脉宽 60 μs,频率 130 Hz,随后依据症状改善情况逐渐增加刺激电压、脉宽和频率以增加刺激作用强度。刺激 10 d 后得到肯定疗效遂将双通道脉冲发生器(IPG)(Medtronic Inc, Kinetra)植入右胸部锁骨下皮下,连接导线。术后 2 d 开启 IPG 进行长期程控治疗。

## 结 果

给予体外临时刺激进行测试时,开启刺激器后

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.07.016

作者单位:132022 吉林市,吉林省吉化集团公司总医院神经外科(刘伟杰、李景辉);首都医科大学北京市神经外科研究所(马羽、张建国);北京协和医院神经内科(万新华)

通信作者:张建国

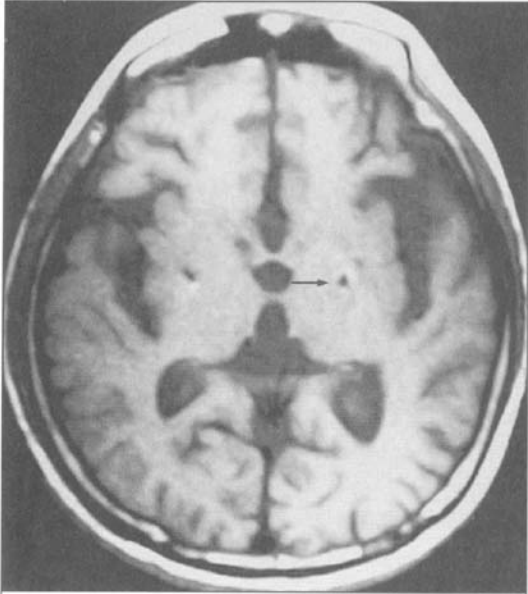


图 2 MRI 示双侧 DBS 电极头端位于该患 GPi 核团内 (箭头所示)

该患者的舞蹈样动作即刻得到缓解,动作幅度减少,运动频率降低,能够相对平静的平卧。初次程控所选择的刺激参数为:双侧均为单极刺激,频率 130 Hz,脉宽 60  $\mu$ s,右侧(0-,3+)刺激电压 1.5 V;左侧(4-,7+)刺激电压 2.9 V。随后连续刺激的 6 d 内,该患者舞蹈症状缓解情况稳定,双下肢不自主动作消失,右上肢偶尔出现抬举样动作较左上肢改善明显,左上肢表现出频繁的抽动样动作。四肢运动迟缓,UHDRS 运动评分 39,改善 55%。第 7 天时该患者的双上肢症状有所恢复而将刺激频率改为 90 Hz,左右刺激电压分别增加为 3.0 V 和 2.0 V 症状得到良好控制。于临时刺激后第 10 天植入永久刺激器。植体内永久刺激器后的 1 周内未给予刺激治疗,该患者舞蹈样动作恢复,双上肢动作幅度增大,频率增多,躯干和双下肢也出现轻微异常运动,但好于术前。术后开启刺激器进行程控,给予单极刺激,频率 135 Hz,脉宽 90  $\mu$ s,右侧(0-,C+)刺激电压 2.8 V;左侧(4-,C+)刺激电压 3.5 V,并于随后的 3 个月内逐步调整刺激参数以获得最佳控制效果。双侧均为随后的程控过程中逐步调整刺激参数,缓慢增加刺激强度,患者各种症状的改善也获得进一步提高,开机后 1 个月时,该患的(UHDRS)统一评分量表运动评分降至 32 分(改善达 63%),3 个月时至 29 分(改善达 67%)。持续刺激未引起任何不良反应,患者不再服用相关药物。

## 讨 论

功能神经外科在运动障碍性疾病治疗领域的应用越来越广泛。毁损 GPi 腹后部或丘脑底核(STN)对帕金森病相关的异动症、某些类型肌张力障碍以及运动增多型疾病均有一定疗效<sup>[6]</sup>。DBS 因其独特的优势已逐渐取代了毁损术,得到了更广泛发展,北京天坛医院功能神外中心也成功地应用 DBS 治疗了多例药物难治性肌张力障碍<sup>[7]</sup>,如以四肢多动为主要表现的 Hallervorden - Spatz Disease、共济失调型肌阵挛等疾病,均取得了良好疗效<sup>[8]</sup>。

2004 年 Moro 等<sup>[2]</sup>首次报道了 1 例实施双侧 GPi 治疗 HD 患者术后 8 个月时运动症状改善 31.4%,其中舞蹈样动作改善最为明显为 44%,其次为肌张力障碍改善 37.5%,运动迟缓 14.3%。随后,Hebb 等<sup>[3]</sup>也证实了双侧 GPi 不仅能够有效改善 HD 的运动症状,而且对患者情绪、体质量、体力以及日常生活能力的提高也具有显著作用。与此相似,本病例患者给予高频刺激后症状改善情况良好,1 个月时总体运动症状改善了 63%,舞蹈症、肌张力障碍、运动迟缓分别改善达 72%、54%、33%,患者基本能够自己进食。连续刺激 3 个月后,患者状态平稳,症状改善稳定,运动迟缓症状进一步得到改善。其长期疗效有待后续观察。

DBS 手术成功与否主要取决于几个方面:术前严格手术适应证的判断;正确手术策略的选择;术中精确的靶点定位;术后合理程控和客观的效果判断。但是,对于刺激频率的选择存在着差异。Moro 等<sup>[2]</sup>在测试过程中发现 40 Hz 和 130 Hz 的刺激均能够缓解舞蹈样动作,但 130 Hz 会加重运动不能症状。而多数病例选择 130 ~ 185 Hz 的高频刺激,且尝试低频刺激时显示无效,与未刺激治疗前相同。本病例最初选择刺激 185 Hz 时,右侧舞蹈症状得到 90% 的改善情况,但左侧虽有改善但不够理想。改为 130 Hz 时,各种症状控制比较满意,如再降低刺激频率,则症状恢复如术前。开机 10 d 后因左侧运动幅度有些增加,而将刺激参数调整为脉宽 90  $\mu$ s,频率 150 Hz,电压增加至 2.8 V 和 3.5 V,增加了电刺激的作用时间和作用强度,患者症状得到进一步改善,并未发现增加刺激频率与运动不能症状加重有明显的相关性。

一般认为是基底节环路中的尾状核和壳核内 GABA 能神经元缺失,使得整个基底节功能环路发生紊乱,其输出核团 GPi 和黑质网状部对下位运动

丘脑的抑制性调控减弱,进而运动丘脑发放至运动皮层的兴奋性冲动增加,为 HD 运动过多的基础<sup>[9]</sup>。高频刺激 GPi (>130 Hz)能够有效地控制舞蹈样动作,然而,刺激相同核团既能够治疗运动减少的帕金森病,也能改善运动增多的肌张力障碍性疾病,用抑制核团放电频率的理论解释尚有些疑惑。对此,Vitek 等<sup>[10]</sup>认为高频刺激改变了基底节环路内核团神经元的异常放电模式,调整了主要运动控制核团丘脑神经元放电的同步化水平。因而高频刺激可能通过修整 HD 患者 GPi 核团异常的兴奋性,使皮质-基底节-丘脑-皮质反馈环路的功能得以恢复正常,舞蹈样动作消失。

### 参 考 文 献

- [1] Cubo E, Shannon KM, Penn RD, et al. Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease. *Mov Disord*, 2006, 6:1248-1251.
- [2] Moro E, Lang AE, Strafella AP, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol*, 2004, 56:290-294.
- [3] Hebb MO, Garcia R, Gaudet P, et al. Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreathetosis in Huntington's disease; technical case report. *Neurosurgery*, 2006, 58:E383.
- [4] 胡小荪, 周晓平, 姜秀峰, 等. 脑深部刺激治疗运动障碍性疾病的并发症和不良反应分析(附 67 例报道). *上海医学*, 2006, 29:353-355.
- [5] Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord*, 1996, 11:136-142.
- [6] 陈焕林, 邵立民, 邵永良, 等. 微电极导向脑内核团毁损术治疗帕金森病. 立体定向和功能神经外科杂志, 2006, 19:49-50.
- [7] 张凯, 张建国, 马羽, 等. 丘脑底核电刺激治疗继发性肌张力障碍. *中华神经外科杂志*, 2006, 22:711-713.
- [8] 马羽, 张建国, 张凯, 等. 丘脑底核电刺激治疗 Hallervorden-Spatz 病一例及文献复习. *中华神经外科杂志*, 2008, 24:451-454.
- [9] 刘道宽, 等. 锥体外系疾病. 上海科技出版社, 2000:302-303.
- [10] Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol*, 1999, 46:22-35.

(收稿:2008-08-06 修回:2009-02-25)

(本文编辑:陈玉平)

## 丘脑长度比例法定位丘脑腹中间核毁损治疗帕金森病

张捷 赵时雨 黄雄 熊玉波 朱建艇 盛阳 谢腾 田志雄

丘脑腹中间核(ventral intermediate nucleus, Vim)是治疗帕金森病患者震颤症状最有效的靶点<sup>[1-5]</sup>。然而在影像学定位时,Vim 因无明显影像特征而不能直接测量<sup>[6]</sup>。无论是毁损还是深部脑刺激(DBS)治疗,精确的解剖定位是取得最佳疗效的前提<sup>[1,3,7-8]</sup>,而电生理学定位也有赖于准确的解剖定位。传统的解剖定位方法是通过测量前联合-后联合(AC-PC)的中点(原点)而间接推算 Vim<sup>[6]</sup>。我们尝试采用丘脑长度比例法直接在 MRI 轴位像测算 Vim,取得良好效果。为探讨这种定位方法的可行性,我们测量了与定位 Vim 有关的丘脑解剖参数、大脑解剖参数及 AC-PC 间距,并分析了

他们之间的相关性。

### 资料与方法

1. 一般资料:收集 2005 年 1 月至 2008 年 10 月帕金森病患者 50 例(73 次手术),其中双侧手术 23 例。男 31 例,女 19 例;年龄 36~73 岁,平均(50.6±8.5)岁;病程 2~19 年,平均(6.1±3.7)年;Y-H 分级 II 级 22 例,III 级 20 例,IV 级 8 例;震颤型 10 例,震颤强直型(震颤为主)40 例。

2. 框架安装与 MRI 扫描方法:采用 Leksell G 型脑立体定向仪。安装框架时,将框架基线与听眦线成向前下的 9°角,以便与 AC-PC 线平行<sup>[6]</sup>;应用 PHILIPPE 公司(Maconi)ECLIPSE 1.5T 磁共振仪进行 T1 矢状位(TR 300,TE 10,层厚 3 mm,层距 1 mm),质子像轴位(TR 2000,TE 20,层厚 3 mm,层距 1 mm)扫描,轴位扫描平面与框架基线平面平行。

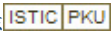
3. 靶点坐标的测算:采用轴位质子像 AC-PC

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.07.017

基金项目:湖北省自然科学基金(2006ABA251);湖北省卫生厅科研基金(JX3B23)

作者单位:430071,武汉大学中南医院神经外科(张捷、赵时雨、熊玉波、朱建艇、盛阳、谢腾),医学影像中心(黄雄、田志雄)

# 双侧脑深部电刺激术治疗亨廷顿病一例并文献复习

作者: [刘伟杰](#), [马羽](#), [李景辉](#), [张建国](#), [万新华](#)  
作者单位: [刘伟杰, 李景辉\(吉林省吉化集团公司总医院神经外科, 吉林市, 132022\)](#), [马羽, 张建国\(首都医科大学北京市神经外科研究所\)](#), [万新华\(北京协和医院神经内科\)](#)  
刊名: [中华神经外科杂志](#)   
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF NEUROSURGERY](#)  
年, 卷(期): 2009, 25(7)  
被引用次数: 2次

## 参考文献(10条)

1. [Cubo E, Shannon KM, Penn RD](#) [Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease](#) 2006
2. [Moro E, Lang AE, Strafella AP](#) [Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease](#) 2004
3. [Hebb MO, Garcia R, Gaudet P](#) [Bilateral stimulation of the globus pallidus intemus to treat choreathetosis in Huntington's disease: technical case report](#) 2006
4. [胡小吾, 周晓平, 姜秀峰](#) [脑深部刺激治疗运动障碍性疾病的并发症和不良反应分析\(附67例报道\)](#) [期刊论文]-[上海医学](#) 2006(6)
5. [Huntington Study Group](#) [Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency](#) 1996
6. [陈焕林, 邵立民, 邵永良](#) [微电极导向脑内核团毁损术治疗帕金森病](#) [期刊论文]-[立体定向和功能性神经外科杂志](#) 2006(1)
7. [张凯, 张建国, 马羽](#) [丘脑底核电刺激治疗继发性肌张力障碍](#) [期刊论文]-[中华神经外科杂志](#) 2006(12)
8. [马羽, 张建国, 张凯](#) [丘脑底核电刺激术治疗Hallervorden-Spatz病一例及文献复习](#) 2008
9. [刘道宽](#) [锥体外系疾病](#) 2000
10. [Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY](#) [Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemihallismus](#) 1999

## 本文读者也读过(10条)

1. [莫亚勤, 李麓芸, 卢光琇, MO Ya-Qin, LI Lu-Yun, LU Guang-Xiu](#) [亨廷顿病的基因诊断](#) [期刊论文]-[遗传](#) 2005, 27(6)
2. [冯一鸣, 张东友, 汪晶, 彭虹芬](#) [亨廷顿病的影像学表现](#) [期刊论文]-[临床放射学杂志](#) 2008, 27(10)
3. [骆爱萍, 叶珏, 李辉, 黄尚志](#) [采用\(CAG\)<sub>n</sub>多态性分析进行亨廷顿病鉴别诊断和症状前诊断](#) [期刊论文]-[中国医学科学院学报](#) 1998, 20(5)
4. [田士强, 张宇清, 李勇杰](#) [磁共振成像在亨廷顿病诊断中的应用价值](#) [期刊论文]-[中国神经精神疾病杂志](#) 2002, 28(6)
5. [王育新, 张本恕](#) [散发型亨廷顿病的临床表型及基因分析](#) [期刊论文]-[天津医药](#) 2010, 38(11)
6. [蔡美英, 严爱贞, 曾健, 王水良, 朱忠勇, 兰风华](#) [一个亨廷顿病家系的HTT基因诊断研究](#) [期刊论文]-[中华检验医学杂志](#) 2009, 32(6)
7. [刘振国, 王文安, LIU Zhen-guo, WANG Wen-an](#) [慢性进行性舞蹈病的临床特点及治疗进展](#) [期刊论文]-[中国现代神经疾病杂志](#) 2007, 7(1)
8. [王育新, 张本恕, WANG Yu-xin, ZHANG Ben-shu](#) [IT15基因CAG重复次数与亨廷顿病临床表型的相关性](#) [期刊论文]-[中华神经科杂志](#) 2007, 40(8)
9. [郭文](#) [亨廷顿病: 未被开启的市场前景辉煌](#) [会议论文]-2008
10. [刘媛, 沈滢, 李和, 王慧, 杨真荣, 陈燕, 唐艳平, Yuan LIU, Yan SHEN, He LI, Hui WANG, Zhen-Rong YANG, Yan CHEN, Yan-Ping TANG](#) [武汉地区CAG扩增突变致青少年发病的亨廷顿舞蹈病的家系分析](#) [期刊论文]-[神经科学通报\(英文版\)](#)

引证文献 (2条)

1. 王乃英, 张璟义 去皮层状态下两侧肢体肌痉挛程度的比较 [期刊论文] - 中西医结合心脑血管病杂志 2011 (6)
2. 张建国, 马羽 运动障碍疾病的外科治疗 [期刊论文] - 中国神经免疫学和神经病学杂志 2010 (3)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhsjwkz98200907013.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhsjwkz98200907013.aspx)