

脑深部电刺激治疗对帕金森病患者认知功能、抑郁和焦虑的影响

黄星星¹, 韩彦青², 马久红³, 王敏⁴, 王志琪¹

1. 山西医科大学, 山西省太原市 030001

2. 山西医科大学第二医院, 山西省太原市 030001

3. 山西省人民医院, 山西省太原市 030001

4. 山西省心血管病医院, 山西省太原市 030001

摘要:目的 探讨双侧丘脑底核脑深部电刺激治疗(STN-DBS)对帕金森病(PD)患者认知功能和抑郁、焦虑状态的影响。方法 连续收集16例拟行双侧STN-DBS的PD患者为实验组,在术前1周、术后1月和术后3月行认知功能、抑郁和焦虑状态评估。同期在门诊收集16例优化药物治疗的PD患者为对照组,在相同时间点行同样的神经心理量表评估。结果 实验组患者的MoCA评分与术前(20.69 ± 4.33)相比,在术后1月(19.81 ± 4.34)及术后3月(19.44 ± 5.35)均有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组患者的抑郁症状与术前(23.56 ± 14.60)相比,在术后1月(11.94 ± 6.16)及术后3月(7.38 ± 5.18)有明显改善($P < 0.05$)。实验组患者的焦虑症状与术前(22.13 ± 6.11)相比,在术后1月(15.13 ± 5.62)及术后3月(8.00 ± 6.76)有明显改善($P < 0.05$)。抑郁焦虑的改善在任何时期均与UPDRS-III无相关性($P > 0.05$)。结论 双侧STN-DBS治疗在术后3月时并不影响PD患者的总体认知功能,但各个认知域的改变需要更为详细的神经心理量表评估;双侧STN-DBS治疗在短期内可以显著改善PD患者的抑郁和焦虑症状,且抑郁和焦虑症状的改善与STN-DBS治疗后运动症状的改善无关。

关键词: 帕金森病; 脑深部电刺激术; 认知功能; 抑郁; 焦虑

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.011

Effects of deep brain stimulation on the cognition, depression, and anxiety of patients with Parkinson's disease

HUANG Xing-Xing, HAN Yan-Qing, MA Jiu-Hong, WANG Min, WANG Zhi-Qing. Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: HAN Yan-Qing, E-mail: chenhanyanqing@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) on the cognition, depression, and anxiety of patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Sixteen PD patients undergoing bilateral STN-DBS were consecutively enrolled as subjects and assigned to experimental group. The cognition, depression, and anxiety of the patients were evaluated at 1 week before surgery and 1 and 3 weeks after surgery. Sixteen PD patients undergoing optimized drug treatment within the same period were assigned to control group. The control group was evaluated by the same neuropsychological scales at the same time points as the experimental group. **Results** In the experimental group, the scores for Montreal Cognitive Assessment at 1 and 3 weeks after surgery were slightly lower than that at 1 week before surgery (19.81 ± 4.34 vs 20.69 ± 4.33 , $P > 0.05$; 19.44 ± 5.35 vs 20.69 ± 4.33 , $P > 0.05$); patients showed significant improvement in depression at 1 and 3 months after surgery (11.94 ± 6.16 vs 23.56 ± 14.60 , $P < 0.05$; 7.38 ± 5.18 vs 23.56 ± 14.60 , $P < 0.05$); patients also showed significant improvement in anxiety at 1 and 3 months after surgery (15.13 ± 5.62 vs 22.13 ± 6.11 , $P < 0.05$; 8.00 ± 6.76 vs 22.13 ± 6.11 , $P < 0.05$). The improvement in depression and anxiety was not correlated with UPDRS part III at any time point. **Conclusions** Bilateral STN-DBS does not affect the

收稿日期: 2018-02-22; 修回日期: 2018-04-19

作者简介: 黄星星(1992-), 女, 硕士研究生。

通信作者: 韩彦青(1974-), 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事记忆与运动障碍的基础与临床方面的研究。E-mail: chenhanyanqing@126.com。

global cognitive function of PD patients at 3 months after surgery. However, the changes in the cognitive domains require a more detailed assessment by the neuropsychological scales. Bilateral STN-DBS can significantly improve the depression and anxiety of PD patients in the short term. The improvement of depression and anxiety was not correlated with the improvement of motor symptoms at any time points.

Key words: Parkinson's disease; deep brain stimulation; cognition; depression; anxiety

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种进展性神经系统退行性疾病,其临床表现除了典型的运动症状,如行动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍外,许多患者仍然忍受着非运动症状的困扰,包括认知减退、抑郁和焦虑等,这些非运动症状严重影响着PD患者的生活质量^[1]。

双侧丘脑底核脑深部电刺激治疗(subthalamic nucleus deep brain stimulation, STN-DBS)可以显著改善中重度PD患者的运动症状和生活质量^[2],但对于非运动症状的影响仍有争议,本研究在PD患者行双侧丘脑底核脑深部刺激术前术后进行认知功能、抑郁和焦虑评估,探讨双侧STN-DBS对PD患者总体认知功能、抑郁和焦虑的影响。

1 对象与方法

1.1 实验对象

贯续收集2016年4月至2017年8月在山西省人民医院行双侧STN-DBS治疗的PD病人共16例为实验组,并进行跟踪随访。

入选标准:①符合特发性帕金森病的诊断^[3];②改良版的H&Y分级 ≥ 2.5 分;③术前头颅MRI正常;④美多巴冲击试验的术前改善率 $\geq 40\%$ 。

排除标准:①通过神经心理测试或由精神病学专家发现的任何精神疾病和痴呆;②头颅MRI提示有严重的皮质或皮质下萎缩和严重的缺血性改变;③正在服用抗焦虑或抗抑郁药物;④任何常规的外科禁忌症。

同期收集就诊于我院门诊的年龄、性别、病程、H&Y分级、UPDRS-II和UPDRS-III相匹配的药物治疗患者16例作为对照组,告知药物治疗的PD患者规律服药,需在医生指导下方能调整抗帕金森治疗药物的剂量,所有患者均签署知情同意书,本研究获得山西医科大学第二医院伦理委员会批准。

1.2 评估量表

1.2.1 运动症状和日常生活能力 统一PD评定量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)II、III部分。

1.2.2 认知功能 简易智能精神状态检查量表

(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。

1.2.3 抑郁症状 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale-17, HAMD-17)。

1.2.4 焦虑症状 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety scale, HAMA)。

1.2.5 左旋多巴等效剂量 计算每日左旋多巴等效剂量(daily levodopa equivalent dose, LED)^[4]。

1.3 评估时间点

为减少运动症状的影响,在左旋多巴治疗的“开期”进行认知功能、抑郁和焦虑评估;第一次评估在术前一周;第二次评估在术后一月进行;第三次评估在术后3月即开机2月时进行。对照组同期接受相同的神经心理学量表评估。

1.4 手术过程

实验组的患者均在磁共振成像的引导下行双侧STN-DBS治疗。在局麻下安装立体定向框架,行薄层MRI扫描,在轴位图像上定位STN的背侧部靶点,并计算靶点的坐标值。在冠状缝前2.5~3 cm钻孔。垂直于双侧中线。在术中通过清华微电极记录系统记录STN神经元的电生理信号,帮助准确定位目标。常规通过电刺激测试观察疗效和副作用。一旦获得满意的测试结果,将植入DBS电极(型号:L301),并修补钻孔。之后反复进行电刺激实验以确保疗效和消除副作用,然后在全麻下,皮下植入引线和植入式脉冲发生器。术后1月,脉冲发生器开机,并设置下面的参数范围:电压:0~10 V,步长0.1或0.05;脉宽:30~450 μs ,步长10;频率:2~250 Hz。

1.5 统计学分析

使用SPSS 19.0进行数据处理和统计分析。神经心理量表评估得分用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间数据通过两独立样本的t检验分析;双侧STN-DBS各时间点的数据处理用重复测量的方差分析,变量之间的相关性用Pearson关联系数。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间人口统计学资料比较

两组间在年龄、性别、受教育程度、H&Y 分级、UPDRS-Ⅲ和UPDRS-Ⅱ比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组间人口统计学资料比较 ($\bar{x} \pm s$)		
指标	对照组	实验组
年龄(岁)	65.94 ± 6.61	61.31 ± 8.46
性别(男/女)	6/10	8/8
病程(年)	6.38 ± 2.03	7.94 ± 3.89
受教育年限(年)	9.81 ± 2.43	9.75 ± 2.57
H&Y 分级	3.50 ± 0.80	3.53 ± 0.90
UPDRS-Ⅲ off	40.67 ± 2.69	41.13 ± 2.26
UPDRS-Ⅲ on	19.33 ± 1.45	19.40 ± 1.55
UPDRS-Ⅱ off	29.60 ± 5.04	29.47 ± 5.08
UPDRS-Ⅱ on	8.80 ± 1.57	9.20 ± 1.86

2.2 各时间点两组间量表评估

与对照组相比,实验组的HAMD-17和HAMA在术后1月及3月时有明显的改善($P<0.05$);而两组间MMSE和MoCA评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 各时间点两组间评估量表的比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	分组	术前1周	术后1月	术后3月
MMSE	实验组	24.81 ± 4.61	24.06 ± 4.81	25.19 ± 3.85
	对照组	22.81 ± 4.76	22.50 ± 4.41	22.13 ± 4.72
MoCA	实验组	20.69 ± 4.33	19.81 ± 4.34	19.44 ± 5.35
	对照组	19.50 ± 5.07	19.56 ± 5.03	18.94 ± 5.00
HAMD-17	实验组	23.56 ± 14.60	11.94 ± 6.16 ^{ab}	7.38 ± 5.18 ^{ab}
	对照组	18.75 ± 4.25	18.63 ± 3.61	18.94 ± 4.09
HAMA	实验组	22.13 ± 6.11	15.13 ± 5.62 ^{ab}	8.00 ± 6.76 ^{ab}
	对照组	20.31 ± 4.11	20.56 ± 3.72	20.56 ± 3.74

注:a表示与对照组相比, $P<0.05$;b表示与术前相比, $P<0.05$ 。

2.3 不同时间点实验组运动症状和日常生活能力及多巴胺等效剂量的改变

与术前1周相比,UPDRS-Ⅲ和UPDRS-Ⅱ在术后1月、术后3月均有显著改善($P<0.05$);与术前相比,术后服用的多巴胺等效剂量显著减少($P<0.05$)。见表3。

2.4 各时间点实验组认知功能、抑郁和焦虑的改变

与术前1周相比,MMSE和MoCA在术后1月和术后3月无明显改变($P>0.05$),但在术后3月时延迟回忆较术前1周改善($P<0.05$)。与术前1周相比,HAMD-17和HAMA在术后1月有明显改善($P<0.$

05),且持续到术后3月。见表4。

表3 实验组运动症状和日常生活能力的改善 ($\bar{x} \pm s$)			
项目	术前1周	术后1月	术后3月
UPDRS-Ⅲ off	41.13 ± 2.26	35.27 ± 2.46 ^a	21.13 ± 2.75 ^{ab}
UPDRS-Ⅲ on	19.40 ± 1.55	15.60 ± 1.59 ^a	13.47 ± 1.30 ^{ab}
UPDRS-Ⅱ off	29.47 ± 5.08	12.33 ± 1.95 ^a	8.87 ± 1.64 ^{ab}
UPDRS-Ⅱ on	9.20 ± 1.86	8.33 ± 1.40	6.93 ± 1.22 ^a
LED	1120.30 ± 280.06	832.50 ± 203.67 ^a	627.94 ± 203.21 ^a

注:a表示与术前相比, $P<0.05$;b表示与术后1月相比, $P<0.05$ 。

表 4 实验组各时点 MMSE 和 MoCA 各认知域的变化 ($\bar{x} \pm s$)				
项目		术前 1 周	术后 1 月	术后 3 月
MMSE	总分	24.81 ± 4.61	24.06 ± 4.81	25.19 ± 3.85
	时间定向力	4.31 ± 0.87	4.06 ± 1.06	4.37 ± 0.71
	地点定向力	4.8 ± 0.40	4.8 ± 0.54	4.6 ± 0.61
	时刻记忆	2.86 ± 0.50	2.94 ± 0.25	2.94 ± 0.25
	计算力	3.44 ± 1.55	3.1 ± 1.59	3.44 ± 1.55
	延迟回忆	2.19 ± 0.83	1.86 ± 1.02	2.13 ± 1.02 ^b
	语言能力	6.50 ± 1.90	6.31 ± 1.89	7.00 ± 1.46
	视空间	0.69 ± 0.48	0.63 ± 0.50	0.63 ± 0.50
MoCA	总分	20.69 ± 4.33	19.81 ± 4.34	19.44 ± 5.35
	视空间和执行能力	2.25 ± 1.29	2.12 ± 1.31	2.25 ± 1.29
	命名	2.31 ± 0.95	2.19 ± 0.98	2.06 ± 1.06
	注意力	2.06 ± 0.85	1.93 ± 0.85	1.88 ± 0.89
	计算力	2.44 ± 1.26	2.18 ± 1.17	2.06 ± 1.29
	语言能力	1.62 ± 0.81	1.56 ± 0.89	1.37 ± 1.02
	抽象能力	0.88 ± 0.81	0.87 ± 0.81	0.81 ± 0.75
	延迟回忆	1.69 ± 1.49	2.06 ± 1.73	2.56 ± 1.46 ^a
	时空定向力	5.81 ± 0.40	5.69 ± 0.60	5.44 ± 0.73

注:a表示与术前比, $P<0.05$;b表示与术后1月比, $P<0.05$ 。

2.5 实验组MMSE、MoCA、HAMA和HAMD-17与运动症状和日常生活能力之间的相关性分析

抑郁焦虑的改善在任何时期均与UPDRS-Ⅲ无相关性($P>0.05$)。见表5。

表5 UPDRS-Ⅲ和UPDRS-Ⅱ与实验组MMSE、MoCA、HAMA和HAMD-17之间的相关性

项目		术前	术后1月	术后3月
UPDRS-Ⅲ off	MMSE	-0.142	-0.051	-0.040
	MoCA	-0.039	-0.220	-0.028
	HAMD-17	-0.034	-0.159	0.128
	HAMA	-0.161	0.013	-0.189
UPDRS-Ⅱ off	MMSE	-0.144	0.032	-0.100
	MoCA	0.342	0.248	0.078
	HAMD-17	0.401	0.063	0.314
	HAMA	0.074	0.087	0.285

3 讨论

帕金森病是一种累及神经系统的退行性疾病,

发病机制尚不明确,研究提示血同型半胱氨酸可通过氧化应激等机制参与PD的发生发展^[5]。临床表现除了典型的运动症状外,还伴随一些非运动症状,如认知障碍、抑郁和焦虑等,这些非运动症状严重影响患者的生活质量^[6]。双侧STN-DBS可以显著改善PD患者的运动症状^[7]。但目前对于双侧STN-DBS治疗后,PD患者认知功能、抑郁和焦虑改变的研究结果之间差异较大,为此,在本研究中,我们动态观察双侧STN-DBS术前后PD患者的认知功能、抑郁和焦虑状态的变化。

本研究显示实验组和对照组患者MMSE和MoCA得分在术后1月、3月时均有下降趋势,与对照组相比,实验组MoCA评分的下降更为显著,但差异无统计学意义,提示在3个月时双侧STN-DBS对PD患者的认知功能无显著影响。Yamamoto等^[2]和Demeter等^[8]的研究结果与此相似。Troster等^[9]认为STN-DBS术后PD患者的认知功能是相对安全的,但会出现语言流畅性下降。与此相反,一项双侧STN-DBS患者与非手术治疗对照的研究发现36%的手术患者在术后1年后出现认知减退^[10]。双侧STN-DBS治疗后PD患者MoCA评分短期内下降的原因可能与以下因素相关:①疾病本身进展:早期PD的神经病理学研究证实轻度认知功能损害与额叶纹状体通路上多巴胺能递质缺失和上行胆碱能通路损害密切相关^[11];②DBS治疗的微损伤效应:有研究提示术中电极轨迹避免尾状核受损,而更多地选择前外侧通路可避免损伤认知功能^[12]。③刺激效应:DBS的介入可能会影响皮质-基底节环路,改变基底节向额叶的输出^[13],这一机制主要与语言流畅性减退相关。此外,本研究发现术后延迟回忆有所改善,但是也有研究证实STN-DBS术后延迟回忆并无改变^[14]或较术前减退^[15],这些研究结果的差异可能与用于评估认知功能量表之间敏感性的差异、随访时间不同有关。

本研究提示,与对照组相比,PD患者在接受双侧STN-DBS治疗后3月时抑郁症状可明显改善,而且抑郁症状的改善在任何时间点均与UPDRS-Ⅲ没有相关性。Birchall等^[4]的研究结果与此类似。双侧STN-DBS术后患者抑郁情绪的改善可能与多方面的因素有关:①双侧STN-DBS刺激改变大脑结构而影响患者情绪,DBS可以直接抑制STN的边缘亚区,间接影响了皮质-基底节环路,进而控制PD患者的抑郁症状^[16]。②STN-DBS也可以通过影

响其他的单胺能神经通路而调节PD患者的情绪,如含血清素的中缝核及含去甲肾上腺素的蓝斑核^[17]。此外,运动症状、睡眠质量及生活质量的改善和抗多巴胺药物的减少等因素也会影响PD患者的抑郁症状。

本研究显示,与对照组相比,PD患者在接受双侧STN-DBS治疗后3月时焦虑症状可明显改善,而且焦虑症状的改善在任何时间点均与UPDRS-Ⅲ没有相关性。与Fabbri等^[18]的研究结果相似。双侧STN-DBS治疗改善PD患者焦虑症状的原因可能是DBS的类苯丙胺样精神药物效应,这一效应与刺激丘脑内侧相关,与苍白球和纹状体的边缘系统、前额叶和扣带回皮质联系,模仿了左旋多巴的抗精神病效应^[19]。但有研究提示,焦虑症状在术后3月时会逐渐加重^[20],后期的加重可能与刺激参数的改变有关,特别是增加电压和脉冲宽度^[21],因此,在术前及术后调整刺激参数时均应评估患者的焦虑症状。

综上所述,双侧STN-DBS治疗在术后3月时并不影响PD患者的总体认知功能,但各个认知域的改变需要更为详细的神经心理量表评估;双侧STN-DBS治疗在短期内可以显著改善PD患者的抑郁和焦虑症状,且抑郁和焦虑症状的改善与双侧STN-DBS治疗后运动症状的改善无关。

4 不足与展望

本研究样本量较少,对照组年龄偏大,下一步有待扩大样本量,减少年龄等因素引起的偏倚;随访时间较短,应继续追踪,以观察双侧STN-DBS治疗对PD患者认知功能、抑郁和焦虑的长期影响。

参 考 文 献

- [1] Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2): 195-202.
- [2] Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, et al. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379: 18-21.
- [3] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [4] Birchall EL, Walker HC, Cutter G, et al. The effect of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on depression in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10

(3): 651-656.

- [5] 刘培茹. 高同型半胱氨酸血症与帕金森病认知功能的相关性研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(1): 30-33.
- [6] Serrano-Duenas M, Bravo R, Merchan T, et al. Fatigue in Parkinson's disease: Metric properties of the fatigue impact scale for daily use (D-FIS), and its impact on quality of life[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 169: 12-15.
- [7] Momin S, Mhlknecht P, Georgiev D, et al. Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation Frequency on Upper Limb Motor Function in Parkinson's Disease[J]. J Parkinson's Dis, 2018.
- [8] Demeter G, Valalik I, Pajkossy P, et al. The effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on executive functions: impaired verbal fluency and intact updating, planning and conflict resolution in Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2017, 647: 72-77.
- [9] Troster AI, Jankovic J, Tagliati M, et al. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2017, 32(3): 433-440.
- [10] Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, et al. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation[J]. Parkinsonism Related Disord, 2011, 17(5): 321-327.
- [11] Narayanan NS, Rodnitzky RL, Uc EY. Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease[J]. Rev Neurosci, 2013, 24(3): 267-278.
- [12] Witt K, Granert O, Daniels C, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial[J]. Brain, 2013, 136(Pt 7): 2109-2119.
- [13] Manes JL, Parkinson AL, Larson CR, et al. Connectivity of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars interna to regions within the speech network: a meta-analytic connectivity study[J]. Human Brain Mapping, 2014, 35(7): 3499-3516.
- [14] Tang V, Zhu CX, Chan D, et al. Evidence of improved immediate verbal memory and diminished category fluency following STN-DBS in Chinese-Cantonese patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2015, 36(8): 1371-1377.
- [15] Heo JH, Lee KM, Paek SH, et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease[J]. J Neurol Sci, 2008, 273(1-2): 19-24.
- [16] Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, et al. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(8): 952-954.
- [17] Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(3): 581-589.
- [18] Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Related Disord, 2017, 41: 113-117.
- [19] Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2003, 18(5): 524-530.
- [20] Chang C, Li N, Wu Y, et al. Associations between bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) and anxiety in Parkinson's disease patients: a controlled study[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(3): 316-325.
- [21] Greenhouse I, Gould S, Houser M, et al. Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in Parkinson's disease[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(3): 528-534.