

帕金森氏病冻结步态的诊疗进展

郭树晨 李承晏

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)05-0379-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.022

冻结步态(Freezing of Gait, FOG)又称步态起始障碍、步态失用症、磁性吸引步态、滑动离合器步态,它是晚期帕金森氏病(Parkinson disease, PD)常见的一种症状,也是引起PD行动困难的一个重要原因,治疗难度大,现将近几年有关帕金森氏病冻结步态的诊疗进展进行综述,以提高临床医生对该病的认识,为诊断和治疗 FOG 提供参考。

1 流行病学

FOG 在 PD^[1]中最常见,通常见于中晚期 PD 患者。回顾性横断面研究表明,大约 7% 的 PD 患者在他们最初的 2 年内出现 FOG,28% 的患者在 5 年内出现,39% 的患者 10 年内出现,58% 的患者 10 年以后才出现^[2]。除 PD 外,50% 的血管性帕金森氏病(VP)会出现 FOG,研究还表明 45%~57% 的非典型性 PD 也常出现 FOG,其中 53% 的进行性核上性麻痹(Progressive supranuclear palsy, PSP)、54% 的多系统萎缩(Multiple system atrophy, MSA)、25% 的皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)和 54% 的路易体痴呆(Lewy bodies dementia, DLB)也会出现 FOG^[3]。

2 发病机制

Simon 等人认为冻结步态的出现是通过基底节的抑制性输出神经通路暂时性增加导致包括脑干结构、丘脑运动核在内的协调步态的活动减少来实现的。具体机制如下:人类步态的有效控制是通过脊髓、脑干、基底节、丘脑及大脑皮层等神经系统多层次的协调活动实现的。大脑皮层及丘脑通过与基底神经核的联系调控脑干结构控制步态,其中脑干的中脑运动区主要与运动的产生有关,而脑桥核背侧则与运动的突然终止有关。刺激基底节传出部位会导致脑干和丘脑结构的 GABA 能抑制,从而控制步态。在所有的基底节传出结构中 GPi(苍白球内侧)及 SNr(黑质网状部)对这些区域提供的传入性抑制联系最强,尾状核通过提供抑制通路控制 GPi 和 SNr,通过基底节输出结构的介导有效的“释放”GABA 能抑制剂,因此包括纹状体在内的任何活动减少会导致来自基底节的传出性抑制增加。正常情况下休息时基底节主要的输出结构 GPi 及 SNr 抑制控制步态的脑干结构如

中脑运动区(MLR)和脑桥核背侧(PPNd)及丘脑运动区,分别有效的制约信息流入脊髓及皮层;运动时皮层通过纹状体至基底节的传入减少或者通过丘脑底核促进抑制性传出,这样能够灵活、随意的控制运动的输出。而任何运动功能失调的产生都是由共同的神经通路引起,即丘脑底核。当一个神经区不能以适当的方式完成它的功能时就会产生冲突,引起把前辅助运动区和其他前额皮质与丘脑底核联系起来的基底节活动增加。丘脑底核发送很强的传出性兴奋至基底节的 GPi/SNr,这也就意味着任何增加丘脑底核神经元发放速率的因素都会直接导致 GPi/SNr 的 GABA 能神经元的释放速率增加,从而反过来抑制 MLR/ PPN。冻结步态时皮层-丘脑和皮层-纹状体系统受损,导致来自丘脑底核的谷氨酸能的传入性输入增加,从而使 GPi/SNr 的抑制性输出增加,反过来抑制 MLR/ PPN,最终导致冻结步态的发生。

3 PD 冻结步态的临床特征

FOG 被列为继运动迟缓、震颤、肌张力障碍和步态障碍后的第 5 个 PD 基本特征。常发生在步态起始、转弯及遇到障碍物或步行时同时执行其他任务(双重任务, dual-tasking)时。主要特征:(1)多在 PD 晚期的“关”期出现^[4], PD 早期就有步态异常而无震颤的患者出现冻结步态的机率更大^[2];(2)症状突然出现,患者感到双脚“粘在地面上”而躯干确要继续前行,单注意力集中或有外部刺激时可缓解 FOG 的发生^[5],一旦患者打破冻结,他们可以正常或接近正常的行走;(3)典型表现是患者感前脚粘在地板、后脚悬在空中,膝盖以 3~8HZ 的频率交替性振动;(4)常伴有“犹豫”的特征^[6]。患者在起步时(起步犹豫)、穿越狭窄过道时(紧张性犹豫)或转弯时(转弯犹豫)犹豫不定,不能形成有效的步态。因为突然出现及不可预测的本质,FOG 常导致患者摔倒及受伤^[7]。

4 FOG 的评估

FOG 是一种症状,关键是要在详细询问病史和神经系统检查的基础上对步态进行评估。有些 FOG 患者在检查室行走时似乎正常,这可能与诊室环境、医生的检查对患者的影响抑制了 FOG,但要求患者重复起步,或让患者在狭小的过道中行走,或让患者旋转,或在起步时同时进行其他工作(双重任务),如计算就可能诱发 FOG。旋转时有 FOG 患者表现为躯干及腿僵直地旋转(绕轴旋转),或者缓慢地移动脚

步。做双重任务测试时有 FOG 的患者容易摔倒,因为患者试图将两个任务都做好时难以同时兼顾,如计算时难以起步,不过停止计算后又可以起步^[7]。

FOG 根据左旋多巴的治疗效果进一步分类^[5]:PD 常表现为左旋多巴反应性冻结步态,仅在左旋多巴治疗时的“关”期出现(关期-冻结步态)。如果患者在用左旋多巴治疗过程中出现 FOG,可考虑以下 3 点:即伪冻结步态:由于左旋多巴的数量不足引起(有时是慌张步态的过渡状态);冻结步态:由左旋多巴本身引起,不用左旋多巴时患者不出现(或很少出现)FOG;顽固性冻结步态:FOG 不能通过左旋多巴得到改善,用或者不用左旋多巴效果一样。

5 FOG 的鉴别诊断

由于血管性帕金森病、单纯性运动不能、原发性进展性冻结步态都会出现 FOG,但是由于其病因及诊断的不同,因此上述几种疾病的临床特征及诊断如下,以资鉴别:

5.1 血管性帕金森病

血管性帕金森病通常是由累及基底节的腔隙性脑梗死或皮质下动脉硬化性脑病(Binswanger 病)累及 1 个以上的血管领域尤其是额叶白质引起^[8]。血管性帕金森病常见的特征是进展性的,而不是缓慢的、过程性的,无震颤、对左旋多巴治疗反应差并且有高血压病史且快速进展^[9]。100 年前已经清楚地认识到步态障碍尤其是冻结步态可能是血管性帕金森病的主要特征,并且常在疾病的早期出现^[9]。这种步态的特点^[3]:患者完全不能起步,他们的脚固定在地面上(即所谓的“磁性脚反应”)。此外,这些患者表现为仓促的倾向(慌忙),并且明显不伴有帕金森病的典型特征,如果是严重受影响的患者有向各个方向摔倒的倾向,他们的脚一直粘附于地面上直到他们摔倒。但是所有的患者在坐位或躺下时都能用他们的下肢执行简单的动作(如轻拍脚、踢球或做骑自行车或步行动作)。血管性帕金森病与帕金森病的区别在于宽基底及躯干性共济失调,无面具脸,成直立姿势而不伴有弯曲姿势及保护性反射保留。

5.2 单纯性运动不能

单纯性运动不能是一种综合征,首先被 Imai 等^[10]在 1970 年中期描述。它只出现冻结现象如冻结步态、写字过小及说话越说越快^[10],并且不伴有肌强直和震颤,运动时起步困难、慌张步态或冻结现象是其主要特征。主要临床特征包括运动不能、冻结步态和摔倒、写字过小、发音减低及对左旋多巴无效。并不是所有的患者都会出现 FOG。1990 年大量数据出现表明单纯性运动不能可能是 PSP 的另一种表型。一些研究证实后期出现的眼睑及动眼神经的改变与 PSP 的诊断一致^[11]。尽管这种综合征通常代表 PSP 的一种亚型,但似乎还有其他的病因,包括黑质苍白球变性^[12]、苍白球黑质丘脑下核变性(PNLD)^[13]、原发性中枢神经系统肿瘤^[13]、哈-斯病^[14]及缺血缺氧性损伤^[15]。

5.3 原发性进展性冻结步态

Achiron 等人^[16]将原发性进展性冻结步态(PPFG)描述为“单纯性的神经功能障碍”。冻结步态以单独的、持续的、进展性的综合征的形式存在没有任何临床和实验室证据表明其他已知的神经病学实体存在。他们不伴有动作迟缓、肌强直、震颤、眼球运动异常、认知障碍体征,对左旋多巴无反应。另外,患者在坐位或躺着的时候可以模仿走路运动,而不伴有冻结现象。原发性进展性冻结步态的诊断标准^[2]:(1)早期出现冻结步态(在他们发病的前 3 年内出现);(2)冻结步态是疾病的主要特征;(3)没有发现与 PD 诊断一致的临床证据或已知的帕金森叠加综合征;(4)临床评估或影像学或实验室数据没有发现认为其他诊断的依据如血管性疾病(VP);(5)不伴有运动障碍或用左旋多巴治疗不伴有症状波动。总之,PPFG 是一迟发性疾病并进展至顽固的类型。

6 治疗

FOG 的治疗原则与步态障碍的治疗基本相似。首先是寻找导致步态障碍的原因,进行病因学的干预,同时评价应用的药物,有些 FOG 是由药物的副作用引起;第二是寻找加重 FOG 的因素,如缓解 PD 的僵直会改善 FOG;第三是康复治疗,必要考虑使用辅助行走器具。

6.1 药物治疗

多巴胺能药物对部分 FOG 有效,特别是 PD 患者“关”期的冻结步态通常对多巴胺能治疗敏感。但左旋多巴能增加冻结步态的严重程度^[17],是否有效常取决于患者的病情和引起 FOG 的原因。Shoulson 等人^[18]研究表明在 PD 的早期阶段用司来吉兰治疗,可减少后期发展为冻结步态的可能性。

哌醋甲酯(MPH)常用于注意障碍的治疗。有研究^[19]表明进行 DBS(深部脑刺激)治疗的 PD 患者同时用 MPH,帕金森病评定量表显示 FOG 症状减轻及评分减少^[20],但最近的随机临床试验没有证实 MPH 有效,还有待进一步研究。

6.2 手术治疗

当药物治疗失败时可进行深部脑刺激(DBS)治疗。脑桥核(PPN)及丘脑底核(STN)是刺激干预最常见的靶点,丘脑底核高频刺激是阵发性损害丘脑底核的功能性输出^[21],能显著地减少手术后冻结步态的严重程度^[22]。然而,大量随访研究显示虽然能改善 FOG 的症状,但是随着时间的推移,FOG 的疗效并不能维持^[23]。Mazzone 等人^[24]认为双边刺激脑桥核对改善 FOG 有效,尤其是对丘脑底核刺激无效的患者。但是可能是由于对刺激的代偿性神经反应^[25],除了手术后有些改善外,随着时间的推移一些行 STN 及 PPN 治疗的患者逐渐残疾,这是 DBS 治疗 FOG 的主要缺陷。而且进行这项手术患者的选择也是相当重要的,也就意味着许多患者并不能从这种治疗中获益。

6.3 暗示及物理疗法

FOG 非侵入性治疗为更多的 FOG 患者提供了更多的

选择。其中一种是暗示疗法:把利于步态起始和/或步态持续的刺激因素表现出来^[26]。暗示可以是外部的(如视觉或听觉暗示),也可以使内部的(如提高认知/指令),它可为产生有效的步态类型提供代偿方法。这个领域的研究主要集中于改善步态(如步态频率、步速、步长等)而不是直接治疗 FOG 的发作。目前最一致的暗示是地面上水平线的放置,通过使用规律的视觉暗示带动下肢的摆动来改善步态类型。许多研究已经发现水平线强加于地面上对 FOG 发作短期内起着积极的作用^[27]。前已经在研究改良拐杖,它是在基本区域提供一个夹板或激光束^[28],患者跨过以消除 FOG 发作。然而,这种技术忽略了患者对多巴胺能状态的“开期”或“关期”,并且一旦拐杖去除,患者的表现会加重。

听觉暗示是通过提供节律性暗示来改善步速和起始步态^[29],从而改善 FOG。最全面的暗示性研究 RESCUE 试验^[30]显示,通过应用暗示治疗,FOG 患者的很多方面得到改善,FOG 的发生减少了 5.5%。然而,经过随访,训练诱导的步态改善并没有持续 6 周,这表明持续训练对维持治疗效果的重要性。研究显示 6 个月中 3 个月的力量与平衡的训练,再结合暗示性治疗能显著改善冻结步态^[31]。踩踏车也是改善步态类型的一种方法,这种治疗初步显示的结果似乎是有效的^[32]。这对改善这些步态类型的治疗提供很重要的证据。

7 结束语

由于 PD 步态障碍是患者生活质量及病死率的主要决定性因素,并且 FOG 在 PD 中晚期又很常见,因此应该受到较大的关注。有关 FOG 的病理生理学及发病机制尚不清楚,况且每一种治疗方法都有自己的局限性。对于临床医生来说,应尽可能地提高对帕金森氏病冻结步态的认识并且尽量的去尝试、创新新的治疗方法以改善患者的症状,从而提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. MOTOR BLOCKS IN PARKINSONS-DISEASE[J]. *Neurology*, 1992, 42(2):333-339.
- [2] Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD - Prospective assessment in the DATATOP cohort[J]. *Neurology*, 2001, 56(12):1712-1721.
- [3] Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism[J]. *Movement Disorders*, 2008, 23(2):S431-S438.
- [4] Macht M, Kaussner Y, Moeller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients[J]. *Movement Disorders*, 2007, 22(7):953-956.
- [5] Giladi N, Treating Freezing of Gait in Parkinsonism. Proposed working definition, and setting the stage[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(suppl 2):S423-S425.
- [6] Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8):734-744.
- [7] Alfonso F, Bastiaan R. Gait disorders[J]. *Neurology*, 2013, 19(5):1344-1383.
- [8] Rektor I, Rektorova I, Kubova D. Vascular parkinsonism-an update[C]. *J Neurol Sci*, 2006, 248(1-2):185-191.
- [9] Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(1):98-102.
- [10] Imai H, Narabayashi H, Sakata E. Pure akinesia and the later added supranuclear ophthalmoplegia[J]. *Adv Neurol*, 1987, 45:207-212.
- [11] Riley DE, Fogt N, Leigh RJ. The syndrome of 'pure akinesia' and its relationship to progressive supranuclear palsy[J]. *Neurology*, 1994, 44(6):1025-1029.
- [12] Katayama S, Watanabe C, Khoriyama T, et al. Slowly progressive L-DOPA nonresponsive pure akinesia due to nigropallidal degeneration: a clinicopathological case study[J]. *J Neurol Sci*, 1998, 161(2):169-172.
- [13] Yasuda M, Kawamata T, Komure O, et al. A mutation in the microtubule-associated protein tau in pallido-nigro-lusian degeneration[J]. *Neurology*, 1999, 53(4):864-868.
- [14] Molinuevo JL, Marti MJ, Blesa R, et al. Pure akinesia: An unusual phenotype of Hallervorden-Spatz syndrome[J]. *Movement Disorders*, 2003, 18(11):1351-1353.
- [15] F ve AP, F nelon G, Wallays C, et al. Axial motor disturbances after hypoxic lesions of the globus pallidus[J]. *Mov Disord*, 1993, 8(3):321-326.
- [16] Achiron A, Ziv I, Goren M, et al. Primary progressive freezing gait[J]. *Mov Disord*, 1993, 8(3):293-297.
- [17] Espay AJ, Fasano A, Van Nuenen B, et al. On state freezing of gait in Parkinson disease: A paradoxical levodopa-induced complication[J]. *Neurology*, 2012, 78(7):454-457.
- [18] Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(5):604-612.
- [19] Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7):589-596.
- [20] Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease A randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 2011, 76(14):1256-1262.
- [21] Miciocinovic S, Somayajula S, Chitnis SA. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2):163-171.
- [22] Niu L, Ji LY, Li JM, et al. Effect of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in parkinson's disease[J]. *Journal of International Medical Research*, 2012, 40(3):1108-1113.
- [23] Ricchi V, Zibetti M, Angrisano S, et al. Transient effects of 80Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: A15 months follow-up study[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):388-392.

高分辨率神经超声在周围神经压迫综合征中的诊断价值

朱明珍 王丽萍 卢祖能

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)05-0382-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.023

周围神经压迫综合征是单一周围神经的局灶性病变,即为单神经病或单发性单神经病,通常是因创伤、局部压迫、卡压等造成^[1]。目前,神经电生理仍是周围神经损伤诊断及病因分类的主要检查方法^[2]。但随着高分辨率超声技术的发展,目前已经能够通过超声技术获得清晰详细的外周神经结构图像。神经超声主要用于评估神经横截面积、沿神经走向的横截面积变化、神经内部回声变化、神经内部血流变化及神经形态改变。神经卡压病变最常见的表现为神经横截面积增加、血流信号增强、神经内部结构的回声被干扰和神经束的移动性降低。卡压神经病变时神经超声显示横截面积增加及血流增多与患者的临床表现和电生理的严重程度呈正相关,受卡压的神经近端横截面积增加的程度与疾病持续时间呈正相关^[3]。

大量的研究显示,高分辨率超声可以显示人体主要的外周神经图像。几乎所有的上肢主要神经如正中神经、尺神经和桡神经等;下肢主要神经如股神经、坐骨神经、腓神经(沿着腓骨处)等都可以通过高分辨率超声成像。此外,高分辨率超声可以评估从脊椎到锁骨之间的臂丛神经干,亦可以部分评估腋窝和锁骨之间的臂丛神经干。虽然很难操作,高分辨率超声波还可以显示上肢的腋神经及肌皮神经,下肢的隐

神经及股外侧皮神经。部分颅神经的颅外段如视神经、面神经、迷走神经和副神经也可以通过高分辨率超声成像^[4-6]。

1 外周神经的高分辨率超声图像特征

神经的正常超声图像特征:(1)横向扫描为边缘呈高回声的圆形或椭圆形的结节状结构,内有散在点状的低回声神经束结构,呈“蜂巢状”,沿神经动态扫描可获得全神经的连续性图像;纵向扫描呈较高回声的“条索状”结构,内有多条平行的均匀高低回声信号;(2)筋膜和神经的超声回声图像很相似,但横向扫描时无“蜂窝状”回声,纵向扫描无条索状平行的均匀高低回声信号^[4-6];必要时可轻轻晃动超声探头,观察回声信号改变;(3)神经周围肌腱的超声回声图像较神经略高,可沿肌腱寻找到有低回声的肌腹图像,在进行超声动态扫描时可发现肌腱的位置和粗细的改变^[3,6]。

周围神经受卡压损伤后的超声图像特征:(1)横向扫描显示卡压处神经早期可出现神经外膜回声增强、内部线性回声不均匀,随着压迫加重神经内部线性回声中断、“蜂巢状”回声结构模糊或消失、神经炎性肿胀与周围组织粘连;(2)纵向扫描显示卡压处神经变弯、变细,条状平行回声变模糊,而卡压处近段神经膨大、水肿、增粗,甚至成神经瘤。卡压处神经走行弯曲,粘连后可出现界限不清楚,较对侧明显增粗,而其周围组织也可发生不同程度改变^[4-6]。有研究归纳了临床常见周围神经压迫综合征的高分辨率神经超声的图像改

基金项目:湖北省卫计委重点项目(WJ2015MA007);武汉市科技局2015年应用基础研究计划项目(2015060101010047)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[朱明珍 王丽萍 卢祖能(通信作者)]

[24] Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease[J]. Neuroreport, 2005, 16(17): 1877-1881.

[25] Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. The Lancet Neurology, 2006, 5(7): 578-588.

[26] Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: A rehabilitation perspective[J]. Movement Disorders, 2008, 23(2): S475-S481.

[27] Griffin HJ, Greenlaw R, Limousin P, et al. The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2011, 258(6): 991-1000.

[28] Bunting-Perry L, Spindler M, Robinson KM, et al. Laser light visual cueing for freezing of gait in Parkinson disease: A pilot study with male participants[J]. J Rehabil Res Dev, 2013, 50

(2): 223-229.

[29] Spildooren J, Vercruysse S, Meyns P, et al. Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait[J]. Neuroscience, 2012, 207: 298-306.

[30] Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: The RESCUE trial[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(2): 134-140.

[31] Allen NE, Canning CG, Sherrington CA, et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in People with parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. Movement Disorders, 2010, 25(9): 1217-1225.

[32] Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in People with Parkinson's disease: a mini-review[J]. J Neural Transm, 2009, 116(3): 307-318.

(2016-03-28 收稿 2016-08-02 修回)