

## 帕金森病患者脚桥核的神经电生理学研究进展

黎敏 综述 张旺明 审校

南方医科大学珠江医院神经外科, 广东省广州市 510282

**摘要:**近年来,脚桥核(PPN)在晚期帕金森病(PD)中的地位越来越被研究者所重视,本文主要在神经电生理学方面,综述了PPN的自身电活动特性、PPN与基底节核团之间以及与大脑皮质、脊髓之间的电生理联系。

**关键词:**帕金森病;脚桥核;电生理

帕金森病(Parkinson's disease, PD)晚期常出现姿势不稳/步态障碍(Postural instability/Gait disorder, PIGD)的轴性症状,常规治疗对轴性症状效果欠佳,临床发现低频电刺激脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)可有效改善晚期PD的轴性症状,作为脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)治疗PD的新靶点而成为研究热点,但其具体机制仍不明确,电生理学研究对阐明其机制具有重要作用<sup>[1]</sup>,对PPN的电生理学研究主要包括PPN自身的神经电活动,以及与相关核团电活动之间的联系,在此基础上探索PD状态下PPN及相关核团的电生理变化,以利于揭示轴性症状发生机制以及电刺激PPN改善轴性症状的原理。

### 1 脚桥核的电生理学特性

#### 1.1 PD中PPN放电频率和放电模式的变化

关于PPN的神经电活动较早期的实验研究主要关注PPN神经元的放电频率和放电模式。根据锋电位序列和放电间隔直方图可将PPN神经元的放电模式分为三大类:规则、不规则和爆发式放电。Breit等<sup>[2]</sup>、Jeon等<sup>[3]</sup>研究发现6-羟多巴胺(6-OHDA)建立的大鼠PD模型PPN神经元平均放电频率较正常大鼠显著增加,同时放电模式发生改变,不规则放电增多。PPN的电活动受丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)兴奋性输入和苍白球内侧部(internal globus pallidus, GPi)、黑质网状部(substantia nigra reticular, SNr)抑制性输入的共同调节,在PD状态下,STN和GPi/SNr活动均增加,因而PPN神经元平均放电频率增加,可能是STN对PPN的兴奋性作用相对更为重要的缘故<sup>[2]</sup>。在

6-OHDA所致大鼠PD模型,基底节各部位的放电模式出现异常、变得不规则,而PPN接受大量基底节的神经投射,PPN神经元的放电模式可能因基底节的异常驱动而发生改变,导致不规则放电增多<sup>[2,3]</sup>。因此,在PD状态下PPN神经元的电活动出现异常,其原因可能为PD状态下基底节电活动出现异常从而导致其下游的PPN电活动出现异常。另外,在PD发病机制中,线粒体功能异常为其重要环节<sup>[4]</sup>,Pienaar等<sup>[5]</sup>发现线粒体功能异常也存在于PD患者的PPN,线粒体异常导致PPN中的神经元亚群活动出现异常,进而导致PPN的功能活动异常。

PD发生后PPN的电活动出现异常改变,PPN-DBS能否使其异常电活动得以恢复?这一点目前仍未可知,但Schweder等<sup>[6]</sup>利用磁共振成像技术,发现对PD病人PPN长期低频电刺激后,PPN异常的功能连接趋于正常化,提示低频电刺激PPN具有神经重塑性的作用。

#### 1.2 PPN的振荡电活动

在PD病人上记录到的PPN电活动主要为局部场电位(local field potential, LFP),表现为振荡性的电位变化,根据振荡频率可分为 $\theta$ (4~7 Hz)、 $\alpha$ (8~13 Hz)、 $\beta$ (14~30 Hz)、 $\gamma$ (>30 Hz)四个频段,各相邻频段之间没有严格界限,并具有各自的功能和意义。

**1.2.1  $\alpha$ 振荡电活动** 许多研究者在PD病人PPN记录到 $\alpha$ 振荡电活动。Androulidakis等在清醒状态、坐位休息病人的PPN记录到 $\alpha$ 振荡,该振荡电活动只在服用左旋多巴后才明显出现,服药时功

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271250)

收稿日期:2014-11-21;修回日期:2015-01-19

作者简介:黎敏(1989-),男,在读硕士,主要从事脚桥核电刺激参与帕金森病步态调节神经环路机制的研究。

通讯作者:张旺明(1969-),男,医学博士,副教授,硕士生导师,主要从事DBS治疗帕金森病的研究。E-mail: wzhang@vip.126.com。

率显著高于不服药时。因此认为该振荡电活动是一种对 PD 病人有益的、具有生理作用的电活动<sup>[7]</sup>。增加病人数量后,Androulidakis 等<sup>[8]</sup>得到同样的结果,同时只有服用左旋多巴后,病人进行手部自主操作杆动作才记录到明显事件相关同步  $\alpha$  振荡,于动作开始前 3 秒出现,持续至结束后 2 秒,其功率在用药时显著高于不用药时;并且 PPN 的  $\alpha$  振荡与 EEG 反映的皮质相同频段电活动具有相关性,使用左旋多巴时相关性明显高于不用时,且呈双向相关。据此肯定了  $\alpha$  振荡具有生理作用的推测,而  $\alpha$  振荡先于自主动作出现持续数秒并与皮质双向相关,其很有可能在注意过程起重要作用,调节注意分配,抑制与目标行为无关的注意力分散,与皮质双向联系,保证目标行为的正常进行。低频电刺激 PPN 可能部分模拟这种自发电活动而改善 PD 症状。Thevathasan 等<sup>[9]</sup>发现  $\alpha$  频率振荡电活动主要出现在 PPN 的尾端 (caudal PPN region), PD 病人 PPN-DBS 效果最好的部位和记录到  $\alpha$  振荡最显著的部位相吻合;且  $\alpha$  振荡的功率与病人步行速度表现出正相关,出现冻僵步态 (gait freezing) 时  $\alpha$  振荡的功率显著下降,说明 PPN 的  $\alpha$  振荡促进步态的改善,这一改善作用仍被认为是  $\alpha$  振荡抑制不相干任务所致注意力分散,对注意过程具有重要作用。近来的两项研究<sup>[10,11]</sup>也得到了相似的结果,再次确认了 PPN 中  $\alpha$  振荡的促运动的作用,以及与步态和运动的相关性。

1.2.2  $\beta$  振荡电活动 Thevathasan 等<sup>[9]</sup>在 PD 病人 PPN 也记录到  $\beta$  振荡,其主要出现在 PPN 的头端 (rostral PPN region),  $\beta$  振荡的功率和步行速度无显著相关。Fraix 等<sup>[10]</sup>发现在服用左旋多巴后,  $\beta$  振荡的功率较服用前显著下降,并且 PD 病人进行踏步运动时,  $\beta$  振荡也出现减少。一般认为  $\beta$  振荡是人类帕金森病电生理的一个重要特征,基底节和皮质过多的  $\beta$  振荡引起皮质异常的运动输出导致帕金森的运动症状。上述研究中左旋多巴和踏步运动均使  $\beta$  振荡减少,说明 PPN 的  $\beta$  振荡可能也属于一种异常的振荡电活动。然而, Tsang 等<sup>[11]</sup>在 PD 病人进行腕、踝关节自主活动时记录到  $\beta$  振荡的事件相关去同步化,在服用左旋多巴后较不服用左旋多巴减少,说明服药后  $\beta$  振荡增多,提示  $\beta$  振荡在 PPN 可能具有和在基底节不同的作用,可能是促进运动的。上述不同报道的不同结果,可能是由于 PPN-DBS 手术的操作和植入电极的部位有差异,同

时病人病情的差异也可能造成影响。

1.2.3  $\theta$  振荡电活动 Tsang 等<sup>[11]</sup>用 PD 病人的 PPN-DBS 刺激电极记录其 PPN 的电活动时,不仅记录到  $\beta$  振荡,而且记录到了一种频率为 6 ~ 10 Hz 的振荡电活动,并把它归为  $\theta$  振荡电活动。在 PD 病人进行腕、踝关节的自主活动时,  $\theta$  振荡在 PPN 和感觉运动皮质具有很强的相关性,相位相关性分析表明  $\theta$  振荡在 PPN 和感觉运动皮质呈双向相关,运动前 PPN 的  $\theta$  振荡落后于感觉运动皮质,运动执行时 PPN 又领先于感觉运动皮质,提示运动准备阶段感觉运动皮质可能驱动 PPN,接着运动执行阶段又接受 PPN 的感觉信息反馈。PPN 的  $\theta$  振荡可能归属于连续监控感觉信息的皮质 - 脑干 - 丘脑 - 皮质系统。

1.2.4  $\gamma$  振荡电活动 最近 Fraix 等<sup>[10]</sup>首次报道在 PPN 记录到  $\gamma$  振荡电活动,多巴胺能药物和踏步运动使 PD 病人 PPN 的  $\gamma$  振荡电活动的功率减少,因此  $\gamma$  振荡电活动可能也是 PPN 区域的一种异常电活动;多巴胺能药物和运动使  $\alpha$  振荡电活动增加而  $\beta$ 、 $\gamma$  振荡电活动减少,推测 PD 步态障碍可能与 PPN 区域低频振荡电活动和高频振荡电活动的不平衡有关。

### 1.3 PPN 内神经元网络活动

最近一项研究显示 PPN 内部神经元之间存在同步的网络活动。Tattersall 等<sup>[12]</sup>在 PD 病人肢体被动运动和闭目想象步行两种状态下,均记录到 PPN 的电活动反应,说明 PPN 不仅和运动的执行有关,还和运动的计划有关;相关性分析显示许多神经元之间的放电活动存在显著相关性,提示 PPN 内神经元形成网络同步活动,并且形成网络同步活动的各神经元均在  $\alpha$  振荡电活动上呈现相位同步。在休息状态、肢体被动运动和闭目想象步行三种状态下,电活动具有相关性的神经元组合不同,并且后两种状态较休息状态,网络同步活动的各神经元  $\alpha$  振荡相位同步性下降,说明不同状态下形成了不同的神经网络活动,因此推测 PD 病人的步态起始障碍可能是 PPN 内正常神经网络活动遭到破坏所致<sup>[12]</sup>。

### 2 脚桥核与基底节核团的电生理联系

PPN 与基底节之间存在十分重要的神经纤维联系,其中 STN 和 GPi 是基底节中较重要的核团,较多研究者关注到 PPN 与这两个核团之间的电生理联系,进行了研究。

## 2.1 PPN 与 STN 的电生理联系

电刺激 STN 对 PPN 的影响。在 PD 病人电刺激 STN 在 PPN 记录到两种诱发电位:一种为短暂延迟 (<2 ms) 的诱发电位,一种为 40 ~ 45 ms 的中等延迟诱发电位;前者表明为 STN 到 PPN 直接的突触联系作用,后者表明 STN 和 PPN 之间存在多突触联系通路;并且在刺激同侧 STN 和刺激对侧 STN 时均可记录到 PPN 中等延迟诱发电位,表明 PPN 和双侧 STN 均存在联系<sup>[13]</sup>。

电刺激 PPN 对 STN 的影响。在 Alam 等<sup>[14]</sup>的研究中,低频电刺激 PD 大鼠 PPN 后,使原本增高的 STN 神经元放电频率下降,同时也能减少 STN 的  $\beta$  振荡电活动,而对正常大鼠没有影响。基底节的  $\beta$  振荡电活动被认为是 PD 状态下异常的电活动,STN 的  $\beta$  振荡在低频电刺激 PPN 后减少,说明电刺激 PPN 对 STN 具有调节作用,使其电活动趋向正常。这种调节可能是通过 PPN 到 STN 的胆碱能或谷氨酸能神经纤维发挥作用,也可能与  $\gamma$ -氨基丁酸能纤维有关。Park 等<sup>[15]</sup>的实验得出与 Alam 等<sup>[14]</sup>相似的结果,电刺激 PD 大鼠 PPN 后 STN 神经元放电频率下降,不规则放电神经元的放电频率在电刺激后下降,可能是 PPN 存在到 STN 的  $\gamma$ -氨基丁酸能投射,电刺激 PPN 时释放到 STN 的抑制性  $\gamma$ -氨基丁酸增多,使原本增高的 STN 神经元放电频率下降<sup>[15]</sup>。说明低频电刺激 PPN 确实能调节 STN 神经元的电活动,尽管确切的机制仍不明确。

## 2.2 PPN 与 GPi 的电生理联系

Zhang 等<sup>[16]</sup>研究发现高频电刺激 MPTP 所致帕金森猴的 GPi,导致 PPN 神经元的平均放电频率下降,这与 GPi 到 PPN 存在  $\gamma$ -氨基丁酸纤维投射相符,电刺激促进  $\gamma$ -氨基丁酸的释放,对 PPN 产生抑制。结合低频电刺激 PPN 能改善姿势、步态异常等帕金森轴性症状,Zhang 等<sup>[16]</sup>认为轴性症状的改善需要激活 PPN 增加其输出,而电刺激 GPi 将导致 PPN 的抑制,因此这可能是电刺激 GPi 对 PD 轴性症状效果不佳的原因。

## 3 脚桥核与大脑皮质、脊髓的电生理联系

除基底节外,PPN 与皮质、脊髓也存在广泛的神经纤维联系,PPN 与这些部位电生理联系的研究,对阐明 PD 状态下皮质和脊髓电活动变化,以及低频电刺激 PPN 改善 PD 症状的电生理原理具有重要意义。

## 3.1 PPN 与大脑皮质的电生理联系

低频电刺激 PPN 能增加 PD 病人皮质的代谢活动<sup>[17]</sup>,说明 PPN 与皮质也存在紧密联系。Valencia 等<sup>[18]</sup>通过记录大鼠运动皮质和 PPN 的局部场电位,分析皮质和 PPN 功率谱和相干性,在皮质和 PPN 均观察到低频  $\alpha$  和 高频  $\gamma$  的振荡电活动,在 PD 状态,皮质和 PPN 的  $\alpha$  振荡的相干性较正常状态增加,而  $\gamma$  振荡的相干性没有变化,但是在  $\gamma$  频段皮质和 PPN 相互作用的延迟时间缩短,在相互作用时皮质总是先于 PPN,皮质对 PPN 有引导作用。由此可知,皮质和 PPN 之间存在着密切的通讯关系,在慢性多巴胺神经元缺失后,这些通讯关系发生变化和异常,可能是 PPN 参与 PD 病理生理的基础之一。

## 3.2 PPN 与脊髓的电生理联系

霍夫曼反射阈值(Hoffman reflex threshold, HR)可以反映脊髓的兴奋性。Pierantozzi 等<sup>[19]</sup>报道 PD 病人的 HR 阈值较正常人增高,服用左旋多巴对 HR 阈值没有影响,而电刺激 PPN 可使 HR 阈值恢复正常,Rothwell 等<sup>[20]</sup>发现单个电刺激 PPN 对脊髓 HR 振幅没有影响,25 Hz 连续电刺激 PPN 可使脊髓 HR 振幅进行性增加并保持数分钟,说明 PPN 通过下行纤维投射对脊髓兴奋性的调节具有非常重要的作用<sup>[21]</sup>。

综上所述,目前电生理学研究对低频电刺激脚桥核改善帕金森病症状的原理仍无确切解释,今后可以在神经环路层面结合宏观行为学分析电活动的规律,结合神经化学等技术在细胞、分子微观层面分析产生电活动的机理,更好地揭示 DBS 的电生理机制。

### 参 考 文 献

- [1] Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C, et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord*, 2010, 25( Suppl 1): S71-S75.
- [2] Breit S, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL, et al. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces an increase of neuronal activity of the pedunculopontine nucleus, which is reversed by the lesion of the subthalamic nucleus in the rat. *Eur J Neurosci*, 2001, 14( 11): 1833-1842.
- [3] Jeon MF, Ha Y, Cho YH, et al. Effect of ipsilateral subthalamic nucleus lesioning in a rat parkinsonian model: study of behavior correlated with neuronal activity in the pedunculopontine nucleus. *J Neurosurg*, 2003, 99( 4): 762-767.

- [4] 马耀华,王雪晶,荆婧,等. 1-甲基-4-苯基吡啶离子调控线粒体自噬对线粒体氧化应激损伤的影响. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 489-493.
- [5] Pienaar IS, Elson JL, Racca C, et al. Mitochondrial abnormality associates with type-specific neuronal loss and cell morphology changes in the pedunculopontine nucleus in Parkinson disease. *Am J Pathol*, 2013, 183(6): 1826-1840.
- [6] Schweder PM, Joint C, Hansen PC, et al. Chronic pedunculopontine nucleus stimulation restores functional connectivity. *Neuroreport*, 2010, 21(17): 1065-1068.
- [7] Androulidakis AG, Khan S, Litvak V, et al. Local field potential recordings from the pedunculopontine nucleus in a Parkinsonian patient. *Neuroreport*, 2008, 19(1): 59-62.
- [8] Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, et al. Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2008, 211(1): 59-66.
- [9] Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, et al. Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain*, 2012, 135(Pt1): 148-160.
- [10] Fraix V, Bastin J, David O, et al. Pedunculopontine Nucleus Area Oscillations during Stance, Stepping and Freezing in Parkinson's Disease. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83919.
- [11] Tsang EW, Hamani C, Moro E, et al. Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. *Neurology*, 2010, 75(11): 950-959.
- [12] Tattersall TL, Stratton PG, Coyne TJ, et al. Imagined gait modulates neuronal network dynamics in the human pedunculopontine nucleus. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 449-454.
- [13] Neagu B, Tsang E, Mazzella F, et al. Pedunculopontine nucleus evoked potentials from subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2013, 250(12): 221-227.
- [14] Alam M, Heissler HE, Schwabe K, et al. Deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus modulates neuronal hyperactivity and enhanced beta oscillatory activity of the subthalamic nucleus in the rat 6-hydroxydopamine model. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 233-242.
- [15] Park E, Song I, Jang DP, et al. The effect of low frequency stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus on basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2014, 557(8): 16-21.
- [16] Zhang J, Wang ZI, Baker KB, et al. Effect of globus pallidus internus stimulation on neuronal activity in the pedunculopontine tegmental nucleus in the primate model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 575-580.
- [17] Ceravolo R, Brusa L, Galati S, et al. Low frequency stimulation of the nucleus tegmenti pedunculopontini increases cortical metabolism in parkinsonian patients. *Eur J Neurol*, 2011, 18(6): 842-849.
- [18] Valencia M, Chavez M, Artieda J, et al. Abnormal functional connectivity between motor cortex and pedunculopontine nucleus following chronic dopamine depletion. *J Neurophysiol*, 2014, 111: 434-440.
- [19] Pierantozzi M, Palmieri MG, Galati S, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm*, 2008, 115(5): 731-735.
- [20] Rothwell J, Tisch S, Di Lazzaro V, et al. Changes in motor cortex and spinal excitability following pedunculopontine nucleus stimulation in humans. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(12): 2806.
- [21] Scarnati E, Florio T, Capozzo A, et al. The pedunculopontine tegmental nucleus: implications for a role in modulating spinal cord motoneuron excitability. *J Neural Transm*, 2011, 118(10): 1409-1421.