

脑深部电刺激术治疗运动障碍性疾病现状与展望

牛朝诗 熊赤

【摘要】 脑深部电刺激术最早用于治疗特发性震颤,之后逐渐用于中晚期帕金森病、药物难治性肌张力障碍、其他类型震颤和抽动秽语综合征的治疗,可长期改善临床症状、提高生活质量,是近 30 余年运动障碍性疾病外科治疗的重大进展。然而脑深部电刺激术存在无法有效改善帕金森病中轴系统症状和继发性肌张力障碍等局限,以及诱发认知功能障碍和步态平衡障碍等不良事件。近年来,脑深部电刺激术刺激靶点和设备技术的革新进一步推动了该疗法在运动障碍性疾病中的应用。

【关键词】 帕金森病; 张力失调; 震颤; 多动秽语综合征; 杭廷顿病; 深部脑刺激法; 综述

The achievement and prospect of deep brain stimulation for the treatment of movement disorders

NIU Chao-shi, XIONG Chi

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China; Anhui Provincial Stereotactic Neurosurgical Institute; Anhui Province Key Laboratory of Brain Function and Brain Disease, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: NIU Chao-shi (Email: niuchaoshi@163.com)

【Abstract】 Deep brain stimulation (DBS) was first used in the treatment of essential tremor in 1987, and later used in the treatment of advanced Parkinson's disease (PD), drug-refractory dystonia, other types of tremor and Tourette's syndrome, which can reduce the clinical symptoms and improve quality of life of patients for a long time, as a major progress in surgical treatment of movement disorders in past 30 years. However, there are also limitations that can not effectively improve the axial system symptoms of PD, secondary dystonia, or related side effects such as cognitive impairment and balance disorder. In recent years, the exploration of new targets and innovation of DBS equipment have further promoted the treatment of DBS for movement disorders. This article reviews relevant research to provide clinical guidance.

【Key words】 Parkinson disease; Dystonia; Tremor; Tourette syndrome; Huntington disease; Deep brain stimulation; Review

This study was supported by the Special Fund Project of Central Government Guiding Local Science and Technology Innovation (No. 2019b07030001).

Conflicts of interest: none declared

脑深部电刺激术(DBS)通过电刺激脑内特定区域,调控异常神经环路,达到改善临床症状的疗效,属于神经调控疗法。脑深部电刺激术成功应用于运动障碍性疾病的治疗主要得益于以下三方面:

(1)运动障碍性疾病的外科治疗在 20 世纪自皮质切除发展至神经核团定向毁损。(2)20 世纪 80 年代以后基于动物实验和电生理学研究发展出神经环路机制,推测并验证了丘脑底核(STN)是帕金森病的有效靶核团。(3)Benabid 等^[1]于 1987 年意外发现高频电刺激丘脑可以非破坏性抑制帕金森病患者震颤症状,随后研发出可植入的神经刺激系统并逐渐扩展其适应证。

一、脑深部电刺激术治疗帕金森病

帕金森病是临床常见的神经变性病,也是脑深部电刺激术最常用且研究最深入的适应证,美国食

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.12.001

基金项目:中央引导地方科技创新专项项目(项目编号:2019b07030001)

作者单位:230001 合肥,中国科学技术大学附属第一医院神经外科 安徽省脑立体定向神经外科研究所 脑功能与脑疾病安徽省重点实验室

通讯作者:牛朝诗,Email:niuchaoshi@163.com

品与药品管理局(FDA)1997年批准其用于帕金森病震颤的治疗。多项高质量的随机对照试验(RCT)显示,与单纯药物治疗相比,药物联合脑深部电刺激术的患者短期和长期预后更佳,尤其是运动症状改善、药物“关”期缩短、异动症减少,生活质量显著提高^[2-4]。然而关于脑深部电刺激术对帕金森病非运动症状疗效的研究较少。国际运动障碍学会(MDS)非运动症状研究小组对丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)治疗帕金森病非运动症状疗效进行为期2年的随访观察发现,STN-DBS可以有效改善多种非运动症状,如睡眠障碍、尿失禁、出汗、嗅觉障碍等^[5];同时对疼痛^[6]和胃肠道症状^[7]也有效。脑深部电刺激术刺激丘脑底核腹内前侧非运动亚区可以改善帕金森病非运动症状^[8]。

目前,脑深部电刺激术治疗帕金森病的研究方向主要集中于以下三方面:(1)刺激靶点的选择。目前关于STN-DBS或苍白球内侧部脑深部电刺激术(GPi-DBS)的疗效孰优孰劣,尚未达成共识。2001年,*N Engl J Med*发表多中心、前瞻性、双盲交叉试验结果,证实STN-DBS和GPi-DBS均可有效改善帕金森病运动症状,且STN-DBS对运动症状的改善率高于、药物“开”期时间长于GPi-DBS^[9],此后,丘脑底核成为首选靶核团。后续开展的两项大规模随机对照试验对STN-DBS与GPi-DBS疗效和安全性进行对比分析,荷兰丘脑底核和苍白球刺激(NSTAP)研究显示,二者在改善患者生活功能、认知行为和情绪,以及不良事件发生率方面无显著差异,但STN-DBS对运动症状的改善率和左旋多巴等效剂量(LED)减少率均高于GPi-DBS,而GPi-DBS对异动症的改善率高于STN-DBS^[10];另一项研究则显示,二者在运动症状改善方面均无显著差异,但是STN-DBS可加重认知功能障碍和抑郁情绪且不良事件发生率增加^[11]。因此,脑深部电刺激术靶核团的选择仍存争议,临床需综合多种因素进行选择。(2)目前开展的脑深部电刺激术无法有效改善临床症状。步态障碍是中晚期帕金森病患者的常见症状,也是影响生活自理能力的重要因素,但无论是STN-DBS还是GPi-DBS恒频刺激,均不能明确改善步态障碍^[12]。脚桥核脑深部电刺激术(PPN-DBS)治疗帕金森病步态障碍可能有效^[13],变频刺激也可能改善步态障碍^[12],综合二者认为PPN-DBS联合变频刺激对帕金森病中轴系统症状有效,但尚缺乏多中心大样本临床研究的验证。(3)手术时机的选

择。2002年,FDA批准脑深部电刺激术用于药物疗效欠佳的中晚期帕金森病的治疗,患者术后虽较术前运动能力和生活质量显著改善,但生活质量仍较差,药物“关”期时多丧失工作能力和社交功能。EARLYSTIM试验以帕金森病伴早期(<4年)运动并发症患者为研究对象,探讨STN-DBS治疗早期帕金森病的风险-获益比,结果显示,与单纯药物治疗相比,药物联合STN-DBS患者获益更显著^[14]。基于该项研究,FDA于2016年批准脑深部电刺激术用于早期(病程>4年且近期出现运动并发症)帕金森病的治疗。因此,应以患者为中心进行适应证选择,将其社会属性纳入手术指征之一,对于青年患者可考虑早期手术以满足工作和社交需求。

二、脑深部电刺激术治疗肌张力障碍

肌张力障碍是位列帕金森病和特发性震颤(ET)后的第3位运动障碍性疾病,核心特征为肌肉不自主间歇性或持续性收缩导致的异常重复运动和(或)姿势异常,具有扭曲样、模式化特点,可并发震颤;随意动作可诱发或加重不自主动作和姿势异常,伴“溢出”肌肉的激活^[15]。肌张力障碍的临床异质性较强,2013年以前主要根据患者年龄、症状分布、病因进行分型分类;之后MDS从临床特征和病因两个维度重新梳理分类,临床特征主要包括发病年龄、症状分布、时间模式和变异性、伴随症状,病因主要包括病理性、遗传性或获得性、特发性^[16]。严重的肌张力障碍患者对药物和肉毒毒素疗效均欠佳,脑深部电刺激术是最后唯一的选择,但现有证据表明,仅部分患者治疗反应良好。术前准确预测疗效是确保患者获益的前提,应注意以下几方面。(1)病例选择:Volkman等^[17]采用GPi-DBS治疗原发性全身型或节段型肌张力障碍,以及难治性痉挛性斜颈^[18],疗效确切且安全性良好,为临床提供I类证据。此外,GPi-DBS治疗药物迟发性肌张力障碍^[19]、非DYT1基因型原发性全身型肌张力障碍、Meige综合征等也有较好疗效。其他获得性肌张力障碍如脑组织铁沉积神经变性病(NBIA)、神经棘红细胞增多症(NA),GPi-DBS对症状的改善率<30%,目前尚缺乏高质量的随机对照试验,故临床应用时应慎重。而伴随其他神经系统症状(如共济失调)的复杂型或复合型肌张力障碍通常无明显获益,不建议行脑深部电刺激术,除非以肌张力障碍为主要症状且亟待姑息性治疗如严重脑瘫方考虑脑深部电刺激术。(2)苍白球内侧部刺激部位:苍白球内侧

部体积较大,但不同区域疗效不同,定位难度大于丘脑底核,因此,精准定位苍白球内侧部有效区和功能区极其重要。一项晚近多中心临床研究显示,组织激活区域(VTA)体积和位置是肌张力障碍脑深部电刺激术疗效的重要影响因素,组织激活区域体积越大、越覆盖苍白球内侧部腹后侧和相邻腹侧白质纤维束,疗效越佳^[20]。(3)靶核团的选择:苍白球内侧部是肌张力障碍脑深部电刺激术的首选刺激核团。有医疗中心尝试采用STN-DBS治疗原发性全身型或节段型肌张力障碍^[21]、Meige综合征和痉挛性斜颈,短期疗效较好,目前尚缺乏对长期疗效的评价。

三、脑深部电刺激术治疗震颤

脑深部电刺激术问世以前,神经核团毁损术是致残性震颤的首选治疗方法,靶核团为丘脑腹中间核(Vim)且疗效显著,但是双侧丘脑毁损术可造成严重的构音障碍、共济失调等永久性不良事件。1987年,Benabid等^[1]率先采用丘脑腹中间核脑深部电刺激术(Vim-DBS)治疗震颤,发现其抑制震颤的效果与丘脑腹中间核毁损术相近,但永久性不良事件发生率和程度显著降低。此后,脑深部电刺激术迅速替代毁损术成为震颤的首选治疗方法。既往认为Vim-DBS对特发性震颤长期有效,但2019年的一项长达10年的随访研究显示,Vim-DBS疗效与术后时间呈负相关,且震颤恶化在电刺激“开”期更显著,表明特发性震颤患者对电刺激逐渐耐受^[22],这种延迟性疗效减退的发生率高达25%^[23]。双侧脑深部电刺激术改善头部或者躯干震颤的疗效优于单侧脑深部电刺激术,但双侧Vim-DBS可能导致进行性共济失调,考虑与刺激电流扩散传导、激活小脑结节有关^[24];而丘脑底区后部脑深部电刺激术(PSA-DBS)可以在术中避开小脑结节,可能是更好的靶核团^[24],尚待进一步研究。对于其他类型震颤,脑深部电刺激术通常有效,通过调控相关神经环路,尤其是小脑-丘脑-运动皮质神经网络以抑制震颤^[25]。Vim-DBS或PSA-DBS对神经性震颤、Holmes震颤均有效,对严重的原发性直立性震颤也部分有效。但是对于伴有其他严重神经系统体征的震颤综合征如小脑性震颤,脑深部电刺激术虽可改善震颤症状,但无法改善共济失调,亦无法恢复运动功能,故临床应用时应谨慎。

四、脑深部电刺激术治疗其他运动障碍性疾病

抽动秽语综合征(TS)是儿童期发病的神经系

统疾病,以动作性抽动、发声性抽动为主要临床症状,多伴有精神行为异常如情绪障碍、强迫症和破坏性行为。Zhang等^[26]采用GPi-DBS治疗13例难治性抽动秽语综合征患者,随访>3年,耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)平均改善率>50%。Martinez-Ramirez等^[27]认为,丘脑中央中核-束旁核复合体脑深部电刺激术(CM-PF-DBS)和GPi-DBS可以改善抽动秽语综合征的动作性和发声性抽动症状,但总体不良事件发生率较高,主要为电刺激引起的构音障碍和感觉异常。脑深部电刺激术还可以改善抽动秽语综合征患者的精神症状,苍白球前侧部脑深部电刺激术后4年仍有75%的患者YGTSS评分降低,其平均改善率达69.5%,而术前存在自残行为的患者术后动作性和发声性抽动症状完全消失^[28]。脑深部电刺激术治疗抽动秽语综合征具有良好的应用前景,但是目前尚缺乏高质量的随机对照试验,而且脑深部电刺激术治疗团队需吸纳精神科医师以系统评价患者精神症状。

亨廷顿病(HD)是常染色体显性遗传性锥体外系疾病,表现为进展性认知功能障碍、运动障碍和精神症状,舞蹈样动作是特征性运动症状。2018年的一项前瞻性临床研究纳入6例重度亨廷顿病患者,GPi-DBS治疗后随访1年,结果显示,舞蹈病评分显著降低,但统一亨廷顿病评价量表(UHDRS)总评分并未显著降低,表明脑深部电刺激术虽可减轻舞蹈样动作,但对认知功能障碍和精神症状并无明显改善作用,故临床应谨慎选择亨廷顿病患者作为脑深部电刺激术的适应证^[29]。

五、脑深部电刺激术设备及技术进展

脑深部电刺激术应用于临床后,早期设备和技术更新较慢,然而近年来有了快速进展,主要包括可充电式脉冲发生器(IPG),可减轻患者经济负担、缩短更换频次;恒流模式可提高电刺激稳定性^[30],但无法多极刺激限制其临床应用;交叉电脉冲在扩大刺激范围的同时可避免过度刺激某些区域导致的不良事件。2016年,国产脉冲发生器研发出变频刺激范式以规避恒流高频刺激可能产生的中轴系统症状,以及步态和平衡障碍。2020年,FDA批准通过美国Medtronic公司研发的新型脉冲发生器(Percept™ PC),可实现自感知和反馈性参数调控以及闭环刺激,应用于帕金森病时病理性 β 振荡是其感知的生理学标志物^[31],而后者被认为与帕金森病运动症状相关。闭环刺激可避免过度刺激而减轻

刺激相关不良事件、降低电耗和程控医师工作量,是近年脑深部电刺激术设备的重大进展。其后续发展方向为方向性电极的研发、个性化电极的制定、可视化程控以改善术后患者管理、高场强 MRI 兼容设备的研发等,以进一步推动脑深部电刺激术的临床应用。

脑深部电刺激术问世业已 30 余年,推动了运动障碍性疾病外科治疗的飞速发展,但在取得一系列临床效果的同时,也面临着许多亟待解决的难题,包括病例选择、刺激靶点选择和术后管理;同时脑深部电刺激术也为神经环路的研究提供了重要工具,使得功能神经外科医师可以兼顾脑深部电刺激术的应用及运动障碍性疾病的发病机制研究,进一步推动该疗法在运动障碍性疾病中的临床应用。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease [J]. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50:344-346.
- [2] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355:896-908.
- [3] Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomized, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:581-591.
- [4] Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Tröster AI, Vitek JL, Tagliati M; SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:140-149.
- [5] Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen J, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Evans J, Antonini A, Martinez-Martin P, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33:421-430.
- [6] Pellaprat J, Ory - Magne F, Canivet C, Simonetta - Moreau M, Lotterie JA, Radji F, Arbus C, Gerdelat A, Chaynes P, Brefel-Courbon C. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20:662-664.
- [7] Arai E, Arai M, Uchiyama T, Higuchi Y, Aoyagi K, Yamanaka Y, Yamamoto T, Nagano O, Shiina A, Maruoka D, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Imazeki F, Saeki N, Kuwabara S, Yokosuka O. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5):1478-1485.
- [8] Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, Dembek TA, Samuel M, Rizos A, Silverdale M, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Martinez-Martin P, Antonini A, Visser-Vandewalle V, Timmermann L; EUROPAR, IPMDS Non Motor PD Study Group. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11:904-912.
- [9] Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE; Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:956-963.
- [10] Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:37-44.
- [11] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:2077-2091.
- [12] Jia F, Wagle Shukla A, Hu W, Almeida L, Holanda V, Zhang J, Meng F, Okun MS, Li L. Deep brain stimulation at variable frequency to improve motor outcomes in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5:538-541.
- [13] Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease: a meta-analysis of individual patient data [J]. *World Neurosurg*, 2017, 102:72-78.
- [14] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory - Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade - Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:610-622.
- [15] Neurology Branch of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorder Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis of dystonia [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:8-12. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断中国专家共识]

- [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53:8-12.]
- [16] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update[J]. *Mov Disord*, 2013, 28:863-873.
- [17] Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R; DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:1029-1038.
- [18] Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Südmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Müller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinski M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm - Pettersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R; DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomized, sham - controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:875-884.
- [19] Gruber D, Südmeyer M, Deuschl G, Falk D, Krauss JK, Mueller J, Müller JU, Poewe W, Schneider GH, Schrader C, Vesper J, Volkmann J, Winter C, Kupsch A, Schnitzler A; DBS study group for dystonia. Neurostimulation in tardive dystonia/dyskinesia: a delayed start, sham stimulation - controlled randomized trial[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11:1368-1377.
- [20] Reich MM, Horn A, Lange F, Roothans J, Paschen S, Runge J, Wodarg F, Pozzi NG, Witt K, Nickl RC, Soussand L, Ewert S, Maltese V, Wittstock M, Schneider GH, Coenen V, Mahlknecht P, Poewe W, Eisner W, Helmers AK, Matthies C, Sturm V, Isaias IU, Krauss JK, Kühn AA, Deuschl G, Volkmann J. Probabilistic mapping of the antidystonic effect of pallidal neurostimulation: a multicentre imaging study[J]. *Brain*, 2019, 142:1386-1398.
- [21] Deng Z, Pan Y, Zhang C, Zhang J, Qiu X, Zhan S, Li D, Sun B. Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: a ten - year follow - up study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 55:103-110.
- [22] Paschen S, Forstenpointner J, Becktepe J, Heinzel S, Hellriegel H, Witt K, Helmers AK, Deuschl G. Long-term efficacy of deep brain stimulation for essential tremor: an observer-blinded study [J]. *Neurology*, 2019, 92:e1378-1386.
- [23] Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE 4th, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5):1455-1462.
- [24] Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, Musacchio T, Lopiano L, Lanotte M, Lehrke R, Buck AK, Volkmann J, Isaias IU. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy[J]? *Brain*, 2016, 139:2948-2956.
- [25] Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenbürger M, Urbach H, Mädler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neurosurgery*, 2014, 75:657-669.
- [26] Zhang JG, Ge Y, Stead M, Zhang K, Yan SS, Hu W, Meng FG. Long - term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89:1506-1514.
- [27] Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, Porta M, Servello D, Meng FG, Kuhn J, Huys D, Baldermann JC, Foltynie T, Hariz MI, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Silburn P, Coyne T, Mogilner AY, Pourfar MH, Khandhar SM, Auyeung M, Ostrem JL, Visser - Vandewalle V, Welter ML, Mallet L, Karachi C, Houeto JL, Klassen BT, Ackermans L, Kaido T, Temel Y, Gross RE, Walker HC, Lozano AM, Walter BL, Mari Z, Anderson WS, Changizi BK, Moro E, Zaubner SE, Schrock LE, Zhang JG, Hu W, Rizer K, Monari EH, Foote KD, Malaty IA, Deeb W, Gunduz A, Okun MS. Efficacy and safety of deep brain stimulation in Tourette syndrome: the International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:353-359.
- [28] Welter ML, Houeto JL, Worbe Y, Diallo MH, Hartmann A, Tezenas du Montcel S, Ansquer S, Thobois S, Fontaine D, Rouaud T, Cuny E, Karachi C, Mallet L; STIC study group. Long-term effects of anterior pallidal deep brain stimulation for tourette's syndrome[J]. *Mov Disord*, 2019, 34:586-588.
- [29] Zittel S, Tadic V, Moll CK, Bäumer T, Fellbrich A, Gulberti A, Rasche D, Brüggemann N, Tronnier V, Münchau A. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 51: 96-100.
- [30] Wolf ME, Klockziem M, Majewski O, Schulte DM, Krauss JK, Blahak C. Implementation of new technology in patients with chronic deep brain stimulation: switching from non-rechargeable constant voltage to rechargeable constant current stimulation [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2019, 97:362-368.
- [31] Torrecillos F, Tinkhauser G, Fischer P, Green AL, Aziz TZ, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Ashkan K, Brown P, Tan H. Modulation of beta bursts in the subthalamic nucleus predicts motor performance[J]. *J Neurosci*, 2018, 38:8905-8917.

(收稿日期:2020-12-18)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2021年第1期报道专题为脑血管病进展,重点内容包括:脑血流自动调节研究发展史;脑小血管病血流动力学损害研究进展;缺血性卒中病因学分类自动分析研究进展;症状性大脑中动脉粥样硬化性狭窄干预策略;急性缺血性卒中机械取栓术后血栓标本研究进展;衰弱合并脑血管病研究进展;缺血性卒中合并肺栓塞病例分析与研究进展;脑卒中后认知障碍及其与肠道菌群关系研究进展;偏头痛与卵圆孔未闭研究进展;基于脑电图的脑机接口在神经科学中的应用进展