

自适应脑深部电刺激术治疗运动障碍性疾病研究进展

孟凡刚 张建国

【摘要】 脑深部电刺激术是运动障碍性疾病最有效的治疗方法之一,但在疗效和不良反应等方面仍存局限性,可能是由于现有的刺激模式过于固定,无法进行个体化调整。根据大脑电生理活动触发电刺激的自适应脑深部电刺激术可以随临床症状的变化而调整刺激模式,初步证实其疗效更佳。本文阐述自适应脑深部电刺激术的电生理学标志物及其在运动障碍性疾病中的应用进展。

【关键词】 动作障碍; 深部脑刺激法; 电生理学; 综述

Adaptive deep brain stimulation for motor disorders

MENG Fan-gang^{1,2}, ZHANG Jian-guo¹

¹Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital; Beijing Neurosurgical Institute; Beijing Key Laboratory of Neurostimulation, Capital Medical University, Beijing 100070, China

²Chinese Institute for Brain Research, Beijing 102206, China

Corresponding author: ZHANG Jian-guo (Email: zjguo73@126.com)

【Abstract】 Deep brain stimulation (DBS) is one of the most effective treatment methods for movement disorders, but there are still limitations in efficacy and adverse reactions, which may be due to the existing stimulation mode is too fixed to adjust according to the individual situation of patients. Adaptive deep brain stimulation (aDBS) based on the level of brain electrophysiological activity can adjust the stimulation mode with the change of clinical symptoms, which is more effective. The preliminary study of aDBS confirms its effectiveness. This article describes the electrophysiological signals involved in aDBS and its application progress in movement disorders.

【Key words】 Movement disorders; Deep brain stimulation; Electrophysiology; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81971070), and Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (No. XMLX201833).

Conflicts of interest: none declared

脑深部电刺激术(DBS)用于治疗功能性神经系统疾病已有30余年历史,可有效缓解药物难治性运动障碍性疾病的症状与体征^[1-5]。传统开环脑深部电刺激术(cDBS)通常是将电极植入基底神经节-丘脑回路特定区域,并长期持续给予脉冲刺激,通过

干扰相应脑区的电生理活动而达到改善症状、缓解病情之目的,但是这种刺激模式与疾病的自然病程或药物引起的症状波动不相宜,常因不加选择地干扰大脑电生理活动而导致构音障碍、姿势障碍及感觉异常等不良反应。鉴于开环式电刺激模式存在弊端,2016年一种新型电刺激模式即闭环脑深部电刺激术问世并已在临床推广应用。与开环式电刺激不同,闭环式电刺激可根据不断变化的临床症状自主调整刺激参数以达到最佳治疗效果,故亦称之为自适应脑深部电刺激术(aDBS)^[6],该术式电极植入后无需额外的植入物或设备,且不良反应少、疗效良好^[2,6]。本文拟简要概述自适应脑深部电刺激

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81971070);北京市医院管理局临床医学发展专项(项目编号:XMLX201833)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科北京市神经外科研究所 神经电刺激研究与治疗北京市重点实验室(孟凡刚,张建国);102206 北京脑科学与类脑研究中心(孟凡刚)

通讯作者:张建国,Email:zjguo73@126.com

术相关电生理学标志物及其临床应用进展。

一、电生理学标志物

1. 局部场电位 既往研究表明,局部场电位(LFP)特征与多种疾病的临床症状相关,是目前研究和应用最多的电生理学标志物。例如,拟多巴胺类药物和(或)脑深部电刺激术通过降低丘脑底核(STN) β 频段(8~35 Hz)改善帕金森病运动迟缓和肌强直^[7],但对震颤无效^[8];而 θ 频段(3~8 Hz)降低则具有改善震颤的疗效,但需同时输入其他信号相互配合方能发挥治疗作用^[9];此外丘脑底核局部场电位还可以监测冻结步态、语音、运动症状等^[10]。局部场电位亦有其局限性, α 和 β 频段刺激信号的转导极易受静止性震颤、自主运动、运动伪影、警惕状态和睡眠、闭环式电刺激设备等日常生活的影响,难以区分疾病相关电生理信号^[11];而且并非所有患者均可在丘脑底核检出 β 频段,其功率变化也无法清晰反映所有帕金森病症状。尽管如此,目前的临床观察结果仍然认为基底节局部场电位是适用于闭环式电刺激的输入信号^[12]。有报道表明基于 β 频段局部场电位的闭环式电刺激对以运动迟缓症状为主的帕金森病患者有效,较开环式电刺激发放的刺激更少,并且有助于改善语言清晰度^[13]。此外,有研究表明,利用机器学习方法可将患者清醒和夜间期间丘脑底核局部场电位信号构建成自动睡眠阶段分类模型^[14]。低频(5~15 Hz)波段作为抽动秽语综合征(TS)患者的生物学标志物,与抽动严重程度以及对强迫症的长期治疗反应有关^[15]。为了实现局部场电位的临床应用,有待研发标准化技术以自动和有效解码输入信号,研发闭环式电刺激系统硬件和软件以获取各种频段或其他输入信号。Percept™ PC系美国Medtronic公司研发的可感知大脑信号并提供治疗刺激的设备,通过对刺激触点相邻触点进行刺激以测量局部场电位,并记录触点周围神经元总电生理活动,具有自主调整刺激参数、跟踪症状并将其与神经电生理学特征相关联等功效,同时还具备3.0T MRI兼容性、无线遥测、电池轻薄、使用期限长等优点。目前Percept™ PC治疗帕金森病、肌张力障碍、特发性震颤(ET)、慢性疼痛和癫痫等的有效性和安全性已经临床研究所证实^[16-20]。例如,采用Percept™ PC记录特发性震颤患者左侧丘脑腹中间核(Vim)局部场电位可以发现与任务态相同频率和超谐波频率的电生理活动,并且相干性分析表明,外周肌电图记录的震颤信号与Percept™ PC

记录的震颤频率和超谐波频率的局部场电位信号具有一致性,未来需进一步优化闭环式电刺激的临床疗效和附加价值,使得该系统可以更好地适应不同疾病的临床需求。

2. 皮质脑电图 皮质脑电图(ECoG)是临床研究和应用较多的电生理学标志物,尤以对癫痫的研究最为广泛^[21]。帕金森病病理学特征为黑质纹状体多巴胺能去神经支配导致的皮质-基底节回路过度活跃^[22],硬膜下网格电极皮质脑电图可以监测其所引起的皮质振荡。与特发性震颤相比,帕金森病患者静息状态下皮质 β 频段功率无明显变化,但在运动启动状态时则表现出较为明显的 β 频段功率去同步化;而且无论是静息状态还是运动启动状态均表现出较高的 γ 频段功率^[23]。与肌张力障碍患者和正常对照者相比,帕金森病患者静息状态下初级运动皮质(M1)区 β 频段相位与 γ 频段功率振幅耦合显著增强^[24],而在脑深部电刺激术治疗期间静息状态和运动启动状态M1区相位振幅耦合均减少^[23]。近期,有研究表明将皮质脑电信号与运动诱发的动作电位相结合进行闭环式电刺激有利于改善帕金森病患者的运动症状并减少不良反应^[25],与非自适应空间网络模型相比,对皮质脑电图网络活动采用自适应线性状态空间模型可显著改善皮质脑电图动态网络的预测性能,尤其是对于较低的潜在症状维度结构。上述结果表明,皮质脑电图是评估帕金森病治疗效果的潜在标志物。对非人灵长类动物(NHP)模型的研究显示,与开环式电刺激相比,针对M1区 β 频段电活动的苍白球内侧部(GPi)的闭环式电刺激对帕金森病运动症状的改善更有效^[26]。此外,皮质脑电图还可用于监测运动症状、步态特征如行走时间和速度,以及进行语音识别^[11]。值得注意的是,植入硬膜下网格电极可以增加颅内出血和感染的风险。由于皮质相位振幅耦合具有解码运动和行为的潜在能力,有着良好的应用前景,因此有必要进一步整合相位振幅耦合信息并针对不同频段的皮质信号研发分析算法,以进行特征分析和治疗^[27-28]。

3. 表面肌电图 表面肌电图(sEMG)可应用于震颤的检测和预测分析^[29],被认为是特发性震颤和震颤型帕金森病的潜在电生理学标志物。Graupe等^[30]采用表面肌电图监测1例特发性震颤患者行脑深部电刺激术时皮质频段的变化,并进行电刺激测试,术中共计采用4个频段功率(1~2、2~4、4~8和

8~16 Hz)对表面肌电信号进行滤波以及离散小波变换,发现 4~8 Hz 可预测震颤的启动时间;以 3 Hz 作为输入信号触发刺激可有效控制意向性震颤^[31]。Basu 等^[32]采用表面肌电图和加速度信号对 4 例帕金森病患者和 4 例特发性震颤患者进行预测分析,全部震颤启动均预测成功,灵敏度达 100%,预测总体准确率特发性震颤为 85.7%、帕金森病为 80.2%。基于表面肌电图的闭环式电刺激治疗特发性震颤和帕金森病可行、有效,但该项标志物用于检测运动迟缓和肌强直的证据目前尚不充分^[33],同时存在数据质量损失等问题,主要是由于患者需对表面肌电图的传感器进行自我管理,而且以无线方式处理信号并将其传输至脉冲发生器的过程中可能损耗电池寿命。由于以表面肌电图作为输入信号的条件尚不十分成熟,其用于自适应脑深部电刺激术电生理学标志物的前景有待进一步评估。

4. 神经化学信号 目前基于神经化学信号的闭环式电刺激尚处于早期研发阶段^[34]。在动物模型中记录神经化学信号是可行的,且多巴胺、血清素、谷氨酸和腺苷的表达变化与脑深部电刺激术之间具有一定的关联性^[35]。然而,人体神经化学信号、疾病特征与脑深部电刺激术之间的关系尚不明确。有个案报道采用金刚石电极及无线瞬时神经化学浓度传感系统记录丘脑腹中间核腺苷和多巴胺的浓度,证实了电极记录产生的信号与腺苷的释放具有一致性,其敏感性与碳纤维电极相当,同时解决了碳纤维电极易降解的劣势。

5. 可穿戴传感器 过去 10 余年间,通过可穿戴传感器监测帕金森病症状的研究取得重大进展,在预测震颤以及评估冻结步态、运动迟缓和肌强直方面显示出良好的应用前景^[11]。多项研究证实,基于可穿戴传感器的闭环式电刺激不仅可行而且有效,帕金森病患者居家应用可穿戴设备以持续评估其症状并不影响健康相关生活质量(HRQoL)^[36-37],但对运动迟缓的适用性尚不清楚。可穿戴传感器在闭环式电刺激中的应用很大程度依赖机器学习方法以区分症状和自主行为^[38],传感器信号处理和无线数据传输使可穿戴传感器和脉冲发生器的电池寿命缩短。因此对于震颤型帕金森病患者,应长期随访以进一步明确闭环式电刺激模式较开环式电刺激的优越性。

6. 帕金森病监测系统 无论是可穿戴传感器还是神经电生理监测均存在对运动症状主观体验和

非运动症状评估不足的缺陷。脑深部电刺激术后生活质量的改善取决于术前特定的帕金森病非运动症状,如情绪、无法解释的疼痛、尿频、尿急等^[39]。有研究显示,通过智能手机 APP 软件远程监控并调整开环式电刺激的程控参数是可行的^[40],而通过可穿戴传感器和相关记录区分帕金森病“开”期与“关”期,量化症状严重程度,监测拟多巴胺类药物治疗反应,判断是否需要调整药物治疗方案,可以整体监测疾病变化或进程^[41-43];提示可将运动症状和非运动症状的主观评估与客观输入信号相结合,采用多模式监测系统实现疾病变化与进程监测,以及程控参数的自主调整,特别是在脑深部电刺激术后早期,综合这些输入信号对调整程控参数具有重要意义,其临床可行性尚待进一步研究。

二、自适应脑深部电刺激术在运动障碍性疾病中的应用

1. 帕金森病 2012 年, Little 和 Brown^[44]报告首例自适应脑深部电刺激术病例;随后该团队对比分析基于单侧局部场电位 β 频段的丘脑底核闭环式电刺激与开环式电刺激的疗效和安全性,于丘脑底核记录到超过 β 频段阈值时触发单侧、高频刺激,结果显示,两种术式均可有效减轻帕金森病运动症状,但闭环式电刺激模式对运动症状的改善率较开环式电刺激提高 20%~30%^[12]。尽管该项研究观察时间仅有 10 分钟且刺激时间不足 5 分钟,但值得注意的是,在两种术式刺激参数相同的条件下,闭环式电刺激所需能量低于开环式;此外,由于试验装置的限制,该项研究并未全面评估运动症状对日常生活活动能力的影响^[12]。闭环式电刺激便携式设备的应用可以实现连续的自适应刺激模式,2 小时的按需刺激模式可以减少 50% 由左旋多巴诱导的异动症,证实其具有长时程(2 小时)监测和自由活动的优势^[45]。同样,基于 β 频段功率的双侧丘脑底核闭环式电刺激对运动症状和语言清晰度的改善率亦优于开环式电刺激^[46],同时还可以改善中轴症状,并可追踪不同药物种类和剂量产生的药物疗效的刺激参数,以减少药物不良反应和刺激时间^[47]。既往研究显示,常规连续刺激对帕金森病运动症状的改善无益,可引起一系列刺激不良反应^[48],这可能是由于脑深部电刺激术对病理和生理网络活动产生的抑制作用。目前,针对 β 频段的触发刺激可以保留生理网络活动,使整体网络性能优化^[46],未来需要进一步探究和优化各种刺激参数和算法,通

过大样本队列研究和随机对照试验证实其可行性及临床实用性。基于 β 频段的闭环式电刺激是目前临床应用较广泛、较成熟的治疗方式, β 频段降低可缓解帕金森患者的运动迟缓和肌强直症状, 但对震颤无效, 因此对于特发性震颤和帕金森病的震颤症状, 不同生物学标志物相结合可能更为有效。

2. 特发性震颤 尽管 β 频段功率与帕金森病震颤症状间无明显关联^[8], 但仍可在患者皮质-基底节回路中记录到震颤频率 (≤ 5 Hz) 及其谐波 (≤ 10 Hz) 电活动, 外置加速度装置也可记录到表面肌电震颤信号, 故震颤信号被认为是闭环式电刺激的潜在反馈信号^[49]。2013 年, Yamamoto 等^[31]首次采用外置加速度装置的闭环式电刺激治疗特发性震颤, 刺激电极置于双侧丘脑腹中间核和腹后核, 由三角肌记录到的肌电活动触发刺激, 发现闭环式电刺激模式可以显著减少意向性震颤; 尽管未与开环式电刺激进行比较, 但仍表明基于肌电图的按需刺激治疗特发性震颤具有较好的应用前景。2021 年, Cernera 等^[50]对比分析开环式电刺激与基于肌电图的闭环式电刺激治疗特发性震颤的疗效, 结果显示两种治疗方式具有相似的震颤抑制率, 但闭环式电刺激可以减少电池损耗, 以及姿势障碍、构音障碍等不良反应。Opri 等^[51]采用 Vim-DBS 治疗 3 例特发性震颤患者, 以单侧硬膜下皮质电极记录到的低频振荡 (LFO) 作为输入信号触发刺激, 结果表明闭环式电刺激的震颤抑制率比开环式电刺激提高 30%、能量损耗率减少 40%~70%; Ferleger 等^[52]的研究亦在震颤抑制率方面得出相似结论。上述研究结果提示, 可同时融合多种输入信号的闭环式电刺激智能设备是未来研究和发展方向。

3. 肌张力障碍 目前认为, 肌张力障碍患者苍白球内侧部局部场电位呈低频振荡, 其振荡幅度与症状严重程度呈正相关, 可被开环式电刺激迅速抑制^[53-54]。与脑深部电刺激术后早期相比, 慢性刺激有效的患者在静息状态下低频振荡显著降低, 即使暂停刺激, 其低频振荡幅度仍持续低于术前^[54], 但可缓慢增加^[55], 并与关闭刺激引起的肌张力障碍症状复发呈正相关, 表明开环式电刺激不仅可以抑制肌张力障碍症状, 而且可以降低低频振荡^[54]。然而, 脑深部电刺激术后并未观察到这种临床症状的快速变化, 推测可能是由于肌张力障碍对电刺激的反应较慢, 若根据低频振荡的变化随时调整刺激发放时间可能疗效更佳^[54]; 未来应研发闭环式电刺激

设备以探究抑制慢性低频振荡与肌张力障碍症状之间的关系。2021 年, Johnson 等^[56]通过感觉运动区皮质和丘脑底核局部场电位证实, θ 频段低频振荡在皮质-基底节回路中具有-一致性, 高频刺激可以减少 θ 频段爆发的持续时间、频率和高度。此外, 与开环式电刺激相比, 闭环式电刺激耗电量更小, 西多伦多痉挛性斜颈评分量表 (TWSTRS) 评分减少更显著^[56]。上述研究揭示了低频振荡在肌张力障碍中的病理生理学机制, 并且显示出皮质-基底节回路 θ 频段爆发作为自适应刺激输入信号的潜力。

4. 抽动秽语综合征 抽动秽语综合征是一组以抽动为特征的复杂疾病, 可伴随精神障碍, 常因一种或多种精神疾病共存而使病情变得复杂, 特别是注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、强迫症、冲动控制障碍、情绪障碍^[2]。目前脑深部电刺激术是治疗抽动秽语综合征的有效方法, 但针对部分难治性和症状严重患者的治疗仍具有挑战性。研究显示, 丘脑存在与抽动密切相关的局部场电位^[57], 在长期刺激和术后早期均可被记录到, 且无需额外的植入物^[58]。因此可以假设, 闭环式电刺激通过监测丘脑皮质网络活动判断抽动秽语综合征患者是否存在抽动及其相关病理活动^[59]。Molina 等^[60]报告 1 例接受 4 年中央中核-束旁核复合体 (CM-Pf) 开环式电刺激治疗的抽动秽语综合征患者, 于电池耗尽后更换为闭环式电刺激设备, 仅在中央中核-束旁核复合体发生抽动相关病理活动时才予以刺激, 植入后 1 年耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 和改良 RUSH 抽动量表评分较植入前分别提高 48% 和 64%, 表明闭环式电刺激较开环式电刺激更为有效, 而且预计闭环式电刺激可将平均电池使用寿命增加 63%, 可延长至 2.5 年。目前, 临床上对抽动秽语综合征的治疗仍以开环式电刺激为主, 针对闭环式电刺激的临床研究较少, 上述研究提示, 抽动秽语综合征患者行闭环式电刺激是可行的, 其有效性尚待大样本队列研究的验证。

三、展望

自适应脑深部电刺激术是运动障碍性疾病及其他精神疾病治疗领域的重大突破, 展示出疗效更佳的潜力, 也促进对疾病病理生理学机制的理解, 但长期应用的主要挑战仍悬而未决, 笔者认为, 对输入信号的临床研究应集中于不同疾病表型。由于不同输入信号与临床症状的相关性不同, 任何一种输入信号均无法完全覆盖所有的临床表型, 例

如,目前的帕金森病生物学标志物过于简单,无法解释皮质-皮质下动力学^[61]。值得注意的是,脑深部电刺激术生物学标志物的选择须确定其随时间变化的波动性和稳定性,要实现这一重大目标,必须选择和整合不同的输入信号。因此,神经内外科医师、工程师和计算机科学家之间日益增长的理论知识融合趋势即显得至关重要。越来越多的证据表明,自适应脑深部电刺激术不久即将进入临床实践,并可能为脑深部电刺激术领域带来更多进步;这些证据尚待在大规模临床研究中进一步证实,以便更好地了解自适应脑深部电刺激术的临床疗效和局限性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 234-242.
- [2] Xu W, Zhang C, Deeb W, Patel B, Wu Y, Voon V, Okun MS, Sun B. Deep brain stimulation for Tourette's syndrome [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9:4.
- [3] Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1:CD012405.
- [4] Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management [J]. *BMJ*, 2019, 366:l4485.
- [5] Jiang HJ, Zheng Z, Zhu JM. Research progress of closed-loop deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2019, 35:743-746.[蒋鸿杰, 郑喆, 朱君明. 闭环式脑深部电刺激术在帕金森病治疗中的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35:743-746.]
- [6] Beudel M, Brown P. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 Suppl 1:S123-126.
- [7] Giannicola G, Marceglia S, Rossi L, Mrakic-Spota S, Rampini P, Tamma F, Cogiamanian F, Barbieri S, Priori A. The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226:120-127.
- [8] Beudel M, Oswal A, Jha A, Foltynie T, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Litvak V. Oscillatory beta power correlates with akinesia-rigidity in the Parkinsonian subthalamic nucleus [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:174-175.
- [9] Shreve LA, Velisar A, Malekmohammadi M, Koop MM, Trager M, Quinn EJ, Hill BC, Blumenfeld Z, Kilbane C, Mantovani A, Henderson JM, Brontë-Stewart H. Subthalamic oscillations and phase amplitude coupling are greater in the more affected hemisphere in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128:128-137.
- [10] Syrkin - Nikolau J, Koop MM, Prieto T, Anidi C, Afzal MF, Velisar A, Blumenfeld Z, Martin T, Trager M, Bronte-Stewart H. Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 108:288-297.
- [11] Habets JGV, Heijmans M, Kuijf ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33:1834-1843.
- [12] Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, Foltynie T, Limousin P, Ashkan K, FitzGerald J, Green AL, Aziz TZ, Brown P. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74:449-457.
- [13] Piña-Fuentes D, van Dijk JMC, van Zijl JC, Moes HR, van Laar T, Oterdoom DLM, Little S, Brown P, Beudel M. Acute effects of adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:1507-1516.
- [14] Chen Y, Gong C, Hao H, Guo Y, Xu S, Zhang Y, Yi G, Cao X, Yang A, Meng F, Ye J, Liu H, Zhang J, Sui Y, Li L. Automatic sleep stage classification based on subthalamic local field potentials [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27: 118-128.
- [15] Marceglia S, Prenassi M, Galbiati TF, Porta M, Zekaj E, Priori A, Servello D. Thalamic local field potentials are related to long-term DBS effects in Tourette syndrome [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:578324.
- [16] Thenaisie Y, Palmisano C, Canessa A, Keulen BJ, Capetian P, Jiménez MC, Bally JF, Manferlotti E, Beccaria L, Zutt R, Courtine G, Bloch J, van der Gaag NA, Hoffmann CF, Moraud EM, Isaias IU, Contarino MF. Towards adaptive deep brain stimulation: clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing [J]. *J Neural Eng*, 2021, 18: 042002.
- [17] Nakajima A, Shimo Y, Fuse A, Tokugawa J, Hishii M, Iwamuro H, Memura A, Hattori N. Case report: chronic adaptive deep brain stimulation personalizing therapy based on Parkinsonian state [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:702961.
- [18] Rao VR. Chronic electroencephalography in epilepsy with a responsive neurostimulation device: current status and future prospects [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18:1093-1105.
- [19] Jimenez-Shahed J. Device profile of the percept PC deep brain stimulation system for the treatment of Parkinson's disease and related disorders [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18:319-332.
- [20] Buijink AWG, Piña-Fuentes DA, Stam MJ, Bot M, Schuurman PR, van den Munckhof P, van Rootselaar AF, de Bie RMA, Beudel M. Thalamic local field potentials recorded using the deep brain stimulation pulse generator [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2022, 7:103-106.
- [21] Skoch J, Adelson PD, Bhatia S, Greiner HM, Rydenhag B, Scavarda D, Mangano FT. Subdural grid and depth electrode monitoring in pediatric patients [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 Suppl 1: 56-65.
- [22] Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments [J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30:357-364.
- [23] Rowland NC, De Hemptinne C, Swann NC, Qasim S, Miocinovic S, Ostrem JL, Knight RT, Starr PA. Task-related activity in sensorimotor cortex in Parkinson's disease and essential tremor: changes in beta and gamma bands [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:512.
- [24] de Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, Garcia PA, Miller KJ, Ojemann JG, Ostrem JL, Galifianakis NB, Starr PA. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:4780-4785.
- [25] Connolly MJ, Cole ER, Isbaine F, de Hemptinne C, Starr PA, Willie JT, Gross RE, Miocinovic S. Multi-objective data-driven optimization for improving deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *J Neural Eng*, 2021, 18:046046.
- [26] Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN,

- Israel Z, Vaadia E, Bergman H. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism [J]. *Neuron*, 2011, 72:370-384.
- [27] Hwang BY, Salimpour Y, Tsehay YK, Anderson WS, Mills KA. Perspective: phase amplitude coupling-based phase-dependent neuromodulation in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:558967.
- [28] Gong R, Wegscheider M, Mühlberg C, Gast R, Fricke C, Rumpf JJ, Nikulin VV, Knösche TR, Classen J. Spatiotemporal features of β - γ phase-amplitude coupling in Parkinson's disease derived from scalp EEG[J]. *Brain*, 2021, 144:487-503.
- [29] Camara C, Warwick K, Bruña R, Aziz T, del Pozo F, Maestú F. A fuzzy inference system for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *J Med Syst*, 2015, 39:155.
- [30] Graupe D, Basu I, Tuninetti D, Vannemreddy P, Slavin KV. Adaptively controlling deep brain stimulation in essential tremor patient via surface electromyography[J]. *Neurol Res*, 2010, 32: 899-904.
- [31] Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, Yoshino H, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intention tremor[J]. *Neuromodulation*, 2013, 16:230-235.
- [32] Basu I, Graupe D, Tuninetti D, Shukla P, Slavin KV, Metman LV, Corcos DM. Pathological tremor prediction using surface electromyogram and acceleration: potential use in 'ON-OFF' demand driven deep brain stimulator design[J]. *J Neural Eng*, 2013, 10:036019.
- [33] Askari S, Zhang M, Won DS. An EMG-based system for continuous monitoring of clinical efficacy of Parkinson's disease treatments[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010:98-101.
- [34] Arlotti M, Rosa M, Marceglia S, Barbieri S, Priori A. The adaptive deep brain stimulation challenge [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28:12-17.
- [35] Rojas Cabrera JM, Price JB, Rusheen AE, Goyal A, Jondal D, Barath AS, Shin H, Chang SY, Bennet KE, Blaha CD, Lee KH, Oh Y. Advances in neurochemical measurements: a review of biomarkers and devices for the development of closed-loop deep brain stimulation systems[J]. *Rev Anal Chem*, 2020, 39:188-199.
- [36] Herron JA, Thompson MC, Brown T, Chizeck HJ, Ojemann JG, Ko AL. Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127:580-587.
- [37] van Uem JM, Isaacs T, Lewin A, Bresolin E, Salkovic D, Espay AJ, Matthews H, Maetzler W. A viewpoint on wearable technology-enabled measurement of wellbeing and health-related quality of life in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6:279-287.
- [38] Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: concepts, promises, pitfalls, and futures[J]. *Mov Disord*, 2016, 31:1314-1326.
- [39] Dafsari HS, Weiß L, Silverdale M, Rizos A, Reddy P, Ashkan K, Evans J, Reker P, Petry-Schmelzer JN, Samuel M, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Martinez-Martin P, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11:867-874.
- [40] Li D, Zhang C, Gault J, Wang W, Liu J, Shao M, Zhao Y, Zelji K, Gao G, Sun B. Remotely programmed deep brain stimulation of the bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary Parkinson disease: a randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a novel deep brain stimulation system [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95:174-182.
- [41] Ferreira JJ, Godinho C, Santos AT, Domingos J, Abreu D, Lobo R, Gonçalves N, Barra M, Larsen F, Fagerbakke Ø, Akeren I, Wangen H, Serrano JA, Weber P, Thoms A, Meckler S, Sollinger S, van Uem J, Hobert MA, Maier KS, Matthew H, Isaacs T, Duffen J, Graessner H, Maetzler W. Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: the SENSE-PARK feasibility and usability study[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:89.
- [42] Lakshminarayana R, Wang D, Burn D, Chaudhuri KR, Cummins G, Galtrey C, Hellman B, Pal S, Stamford J, Steiger M, Williams A; SMART-PD Investigators. Smartphone- and internet-assisted self-management and adherence tools to manage Parkinson's disease (SMART-PD): study protocol for a randomised controlled trial (v7; 15 August 2014) [J]. *Trials*, 2014, 15:374.
- [43] Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, Elson MJ, Spear KL, Glidden AM, Little MA, Terzis A, Dorsey ER, Saria S. Using smartphones and machine learning to quantify Parkinson disease severity: the mobile Parkinson disease score[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:876-880.
- [44] Little S, Brown P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]? *Ann NY Acad Sci*, 2012, 1265:9-24.
- [45] Rosa M, Arlotti M, Ardolino G, Cogiamanian F, Marceglia S, Di Fonzo A, Cortese F, Rampini PM, Priori A. Adaptive deep brain stimulation in a freely moving Parkinsonian patient [J]. *Mov Disord*, 2015, 30:1003-1005.
- [46] Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogoyan A, Cagnan H, Herz D, Bestmann S, Aziz T, Cheeran B, Zrinzo L, Hariz M, Hyam J, Limousin P, Foltynie T, Brown P. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87:1388-1389.
- [47] Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, Neal S, Cheeran B, Cagnan H, Gratwicke J, Aziz TZ, Pogoyan A, Brown P. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87:717-721.
- [48] Chen CC, Brücke C, Kempf F, Kupsch A, Lu CS, Lee ST, Tisch S, Limousin P, Hariz M, Brown P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: a two-edged sword[J]. *Curr Biol*, 2006, 16:R952-953.
- [49] Hirschmann J, Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Hartmann CJ, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A. Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage*, 2013, 68:203-213.
- [50] Cerner S, Alcantara JD, Opri E, Cagle JN, Eisinger RS, Boogaart Z, Pramanik L, Kelberman M, Patel B, Foote KD, Okun MS, Gunduz A. Wearable sensor-driven responsive deep brain stimulation for essential tremor [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14:1434-1443.
- [51] Opri E, Cerner S, Molina R, Eisinger RS, Cagle JN, Almeida L, Denison T, Okun MS, Foote KD, Gunduz A. Chronic embedded cortico-thalamic closed-loop deep brain stimulation for the treatment of essential tremor[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12:eaay7680.
- [52] Ferleger BI, Houston B, Thompson MC, Cooper SS, Sonnet KS, Ko AL, Herron JA, Chizeck HJ. Fully implanted adaptive deep

- brain stimulation in freely moving essential tremor patients[J]. J Neural Eng, 2020, 17:056026.
- [53] Piña-Fuentes D, van Dijk JMC, Drost G, van Zijl JC, van Laar T, Tijssen MAJ, Beudel M. Direct comparison of oscillatory activity in the motor system of Parkinson's disease and dystonia: a review of the literature and meta-analysis[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130:917-924.
- [54] Piña-Fuentes D, Beudel M, Van Zijl JC, Van Egmond ME, Oterdoom DLM, Van Dijk JMC, Tijssen MAJ. Low-frequency oscillation suppression in dystonia: implications for adaptive deep brain stimulation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 79: 105-109.
- [55] Scheller U, Lofredi R, van Wijk BCM, Saryyeva A, Krauss JK, Schneider GH, Kroneberg D, Krause P, Neumann WJ, Kühn AA. Pallidal low-frequency activity in dystonia after cessation of long-term deep brain stimulation[J]. Mov Disord, 2019, 34:1734-1739.
- [56] Johnson V, Wilt R, Gilron R, Anso J, Perrone R, Beudel M, Piña-Fuentes D, Saal J, Ostrem JL, Bledsoe I, Starr P, Little S. Embedded adaptive deep brain stimulation for cervical dystonia controlled by motor cortex theta oscillations[J]. Exp Neurol, 2021, 345:113825.
- [57] Bour LJ, Ackermans L, Foncke EM, Cath D, van der Linden C, Visser Vandewalle V, Tijssen MA. Tic related local field potentials in the thalamus and the effect of deep brain stimulation in Tourette syndrome: report of three cases[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126:1578-1588.
- [58] Marceglia S, Rosa M, Servello D, Porta M, Barbieri S, Moro E, Priori A. Adaptive Deep Brain Stimulation (aDBS) for Tourette syndrome[J]. Brain Sci, 2017, 8:4.
- [59] Shute JB, Okun MS, Opri E, Molina R, Rossi PJ, Martinez-Ramirez D, Foote KD, Gunduz A. Thalamocortical network activity enables chronic tic detection in humans with Tourette syndrome[J]. Neuroimage Clin, 2016, 12:165-172.
- [60] Molina R, Okun MS, Shute JB, Opri E, Rossi PJ, Martinez-Ramirez D, Foote KD, Gunduz A. Report of a patient undergoing chronic responsive deep brain stimulation for Tourette syndrome: proof of concept[J]. J Neurosurg, 2018, 129: 308-314.
- [61] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, Matthews K, McIntyre CC, Schlaepfer TE, Schulder M, Temel Y, Volkmann J, Krauss JK. Deep brain stimulation: current challenges and future directions[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:148-160.

(收稿日期:2022-04-20)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)
- 伴静止性震颤的特发性震颤
essential tremor associated with resting tremor(r-ET)
- 表面肌电图 surface electromyography(sEMG)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 苍白球内侧部 globus pallidus internus(GPi)
- 长读高通量测序 long read genome sequencing(LRS)
- 长节段横贯性脊髓炎
longitudinally extensive transverse myelitis(LETM)
- 长潜伏期反射 long latency reflex(LLR)
- 成簇的规律间隔的短回文重复序列
clustered regularly interspaced short palindromic repeats
(CRISPR)
- 持续气道正压通气
continuous positive airway pressure(CPAP)
- 抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)
- 初级运动皮质 primary motor cortex(M1)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 磁共振帕金森病指数
Magnetic Resonance Parkinsonism Index(MRPI)
- 磁共振引导激光间质热疗术
MR-guided laser interstitial thermal therapy(MRgLITT)
- 磁共振引导下聚焦超声
magnetic resonance-guided focused ultrasound(MRgFUS)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 单胺氧化酶B monoamine oxidase B(MAO-B)
- 单胺氧化酶抑制剂 monoamine oxidase inhibitor(MAOI)
- 单纯疱疹病毒2型 herpes simplex virus type 2(HSV-2)
- 单分子阵列分析 single molecule array(Simoa)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 低频振荡 low-frequency oscillations(LFO)
- 低频振荡振幅
amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)
- 第1秒用力呼气容积
forced expiratory volume in one second(FEV₁)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 动态磁敏感对比增强灌注成像
dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI
(DSC-MRI)
- 动态对比增强磁共振成像
dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)
- 短发夹RNA short hairpin RNA(shRNA)
- 对流增强给药 convection-enhanced delivery(CED)
- 多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)
- 多重连接依赖性探针扩增
multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)
- 多能干细胞 pluripotent stem cells(PSCs)
- 多器官功能障碍综合征
multiple organ dysfunction syndrome(MODS)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)