

帕金森病脑深部电刺激疗法术后程控中国专家共识

中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组

中华医学会神经病学分会帕金森病与运动障碍学组

中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会

中国医师协会神经内科医师分会帕金森病与运动障碍专业委员会

中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组

脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 是治疗帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的重要方法。2012 年《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识》发布^[1-2], 规范了我国 DBS 疗法的适应证和流程, 加强了神经内科和神经外科之间的合作。近年来, 国内外在 PD 的诊断和治疗方面取得了较大进步。2015 年国际运动障碍病学会 (MDS) 制定了 PD 临床诊断新标准^[3], 我国也制定了《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》^[4] 和《中国帕金森病治疗指南 (第三版)》^[5], 规范了我国 PD 的诊断和治疗。

术后期控是 PD 患者 DBS 疗法的重要环节, 规范化的术后期控可以明确最佳刺激参数, 缓解患者的症状, 从而提高 PD 患者的生活质量。基于对 PD 患者 DBS 术后管理和程控重要性的认识, 为提高 DBS 疗法术后管理和程控水平, 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组、中华医学会神经病学分会帕金森病与运动障碍学组、中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会以及中国医师协会神经内科医师分会帕金森病与运动障碍专业委员会组织全国专家, 在充分复习国内外相关文献的基础上, 总结近年来 PD 的诊断和 DBS 疗法的最新研究成果, 结合专家组的临床经验, 讨论并制定了《帕金森病脑深部电刺激疗法术后期控中国专家共识》。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.12.002

基金项目: 国家“十三五”课题 (2016YFC0105900)

通信作者: 陈生弟, 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, Email: chen_sd@medmail.com.cn; 高国栋, 710038 西安, 第四军医大学唐都医院神经外科, Email: gguodong@fmmu.edu.cn; 冯涛, 100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, Email: happyft@sina.com; 张建国, 100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, Email: zjguo73@126.com

一、DBS 疗法的首次开机 (即第 1 次程控)

1. 开机时机: 对于首次开机程控的时机, 目前仍存在争议。建议于术后 2~4 周, 微毁损效应消退、电极阻抗相对稳定、患者的一般情况较好时开机。亦有一些中心在早期住院期间即开始程控刺激。早期程控刺激可以方便患者, 但存在 2 个重要偏倚因素: 微毁损效应和电极阻抗变化。恒流刺激模式可以动态地调整电压以适应电极组织接触面的阻抗变化, 能提供一个更稳定的刺激强度。因此也有学者推荐, 术后早期程控时可尝试采用恒流刺激模式^[6-7]。开机前告知患者可能存在异动症、头晕、肢体麻木等刺激相关并发症, 以获得患者的理解与配合。

2. 开机流程: DBS 程控是一个繁琐和费时的过程, 需要经验丰富的程控医生进行耐心地操作。推荐程控前复查 MRI (条件性安全的 MRI) 或 CT 薄层扫描以明确电极的位置。首次开机程控应在患者药物“关”期状态下实施, 以便于准确观察刺激效果, 确定每一个电极触点的治疗窗^[8-9]。一般先程控病情较重一侧肢体, 再程控较轻的一侧。结合患者的症状对相应触点进行逐个测试, 观察 DBS 的疗效和患者的不良反应情况。在增加电压过程中, 建议逐步增加 (每次 0.2~0.5 V), 以免引起患者的不适, 产生紧张情绪, 从而影响 DBS 的疗效。因前一个触点可能有残余效应, 在测试各触点时, 应有一定的时间间隔, 以免影响对下一个触点刺激疗效的观察和判定。建议程控医生参与或参考 DBS 术中电生理、临时测试反应等过程, 以便了解植入电极各个触点的位置, 从而便于程控。

开机时首先体外连接程控仪与脉冲发生器, 连接完成后, 录入患者的基本信息以及刺激器相关信息。测试电极线上对应各个触点的阻抗值, 确定通路连接完好, 同时也可选择测试触点进行预判。

首次开机流程图 1^[6]。

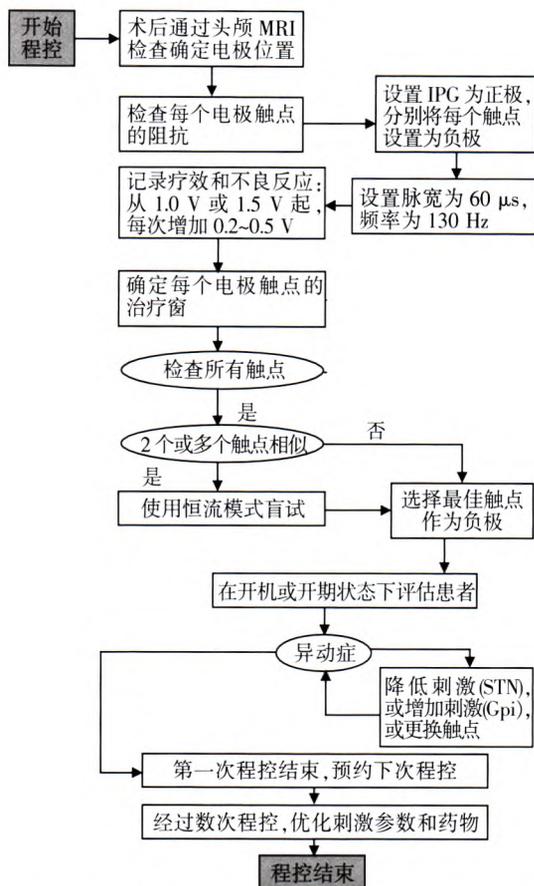


图 1 DBS 术后开机流程图 (IPG 为刺激脉冲发生器, STN 为丘脑底核, Gpi 为苍白球内侧部)

3. 参数的设定: 刺激模式首选单极刺激模式, 亦可根据患者病情, 选用双极刺激或双负刺激模式, 调整刺激参数(频率、脉宽、电压或电流), 并做好相关记录。虽然文献报道了常用的刺激参数, 但由于患者存在个体差异, 故不能简单套用。另外, 常用的刺激参数应该被视为程控的起点而非终点。开机时绝大多数开机参数设定为脉宽为 60 μs, 频率为 130 Hz, 根据患者的反应来调整电压, 逐级增加刺激电压以减少刺激诱发的运动障碍和行为方面的不良反应^[8,10]。

二、DBS 疗法的长期调控

1. 总体原则: 对前来程控的患者, 在详细询问其病史的基础上, 还应进行充分的查体、评估, 以明确其真实的、客观的状态, 排除患者心理因素的影响。PD 患者开机后 3~6 个月可能需要数次程控以优化刺激参数、电极触点并进行药物的调整^[11], 总体目标是缓解症状和防止不良反应, 原则上应以最小的刺激强度和最少的药物剂量获得临床症状最大程度的改善。

2. 参数的设置: 根据患者的情况选择单极刺激、双极刺激或双负刺激模式。初期绝大多数医生采用单极刺激模式, 较少使用其他刺激模式; 随着时间的推移, 使用双极、双负或其他刺激模式的比例会有增加。

DBS 疗法的频率较少超过 190 Hz, 脉宽较少超过 120 μs。使用原电池时, 电压一般不超过 3.6 V, 而可充电刺激器的电压则不受此限制。建议初始的刺激脉宽为 60 μs, 如增加电压至患者出现不良反应, 而其症状无明显改善时, 应适当增加脉宽, 同时降低电压来改善患者的临床症状。高脉宽意味着长时间刺激核团和周围结构, 可能会引起一些不良反应, 同时增加了能耗。通常高电压与窄脉宽的组合对患者症状的改善最为有效^[12]。当患者出现冻结步态等中线症状时, 可以尝试使用交叉电脉冲、程序组、低频刺激、变频刺激或其他刺激模式^[13-15]。

三、DBS 疗法的重要概念

1. 恒压刺激和恒流刺激: 目前脉冲发生器具有恒压刺激和恒流刺激 2 种模式。恒压刺激是指输出的电压固定不变, 电流随电阻的变化而变化; 恒流刺激是指输出的电流固定不变, 电压随电阻的变化而增减。恒流刺激与恒压刺激的最大差异是前者不能设置双负刺激。恒压刺激和恒流刺激模式对 PD 患者均有效^[16-17], 但仍需长期随访以明确两者对症状改善的差别^[18]。目前, 国内外多采用恒压刺激, 恒流刺激使用相对较少。一般认为, 术后短期内脑组织与电极界面阻抗变化较大, 必要时可尝试采用恒流刺激^[19]。

2. 交叉电脉冲: 交叉电脉冲刺激模式是在一侧电极上设置 2 组不同程序交替刺激, 这 2 组程序的频率相同, 但可有不同的触点组合、电压和脉宽。2 组程序的电脉冲交替刺激可规划刺激区域范围、规避不良反应, 这样的刺激模式称为交叉电脉冲。交叉电脉冲适用于常规程控方式疗效欠佳的患者^[20]。交叉电脉冲 2 个不同的触点刺激分别对不同的症状有较好的疗效, 但刺激时需要采用不同的电压值。该方法可用于治疗复杂的症状, 在疗效和不良反应之间寻找最佳平衡^[20-21]。交叉电脉冲对步态障碍^[22]、构音障碍^[23]可能有帮助。

3. 程序组: 程序组可用于满足患者不同情况下治疗需求的转换以及优化刺激模式的确认。(1) 满足患者在不同情况下的治疗需求。例如, 患者有时需要行走而无需讲话, 有时需要讲话而无需行走, 可分别设置程序组; 患者在睡眠状态下和日间活动状态下也可设置不同的程序组。通过设置不同的程序

组让患者自行切换,能够满足患者的各种治疗需求。

(2)寻找有效的刺激方案。通过“滴定”的方法,减少患者返回医院程控的次数,更快地找到最合适的治疗参数。患者或其看护者能够正确操作患者控制器是使用程序组的前提。如应用一段时间程序组后其疗效不佳,患者可自行转换至另一程序组。

4. 低频刺激:DBS 常规采用的高频刺激可明显改善 PD 患者部分运动症状,但对中线症状(如平衡功能、步态障碍、语言障碍和吞咽功能障碍)疗效不佳。近年有关低频刺激的临床研究也值得关注。有学者认为,与常规高频刺激相比,低频刺激可改善 PD 患者的吞咽功能、步态障碍以及中线症状^[14,24]。但也有研究发现,高频刺激与低频刺激对姿势控制和步态的影响无明显差异^[25]。因此,低频刺激对 PD 患者中线症状的改善仍需进一步研究^[26]。

5. 变频刺激:传统的电刺激采用恒频刺激,即对患者的大脑核团进行单一频率的电刺激。高频电刺激在临床中能够对 PD 患者的基本运动症状带来持续的、长期的改善,而对 PD 患者的中线症状如步态障碍的改善效果不佳,部分患者反而出现症状加重的情况。对于行丘脑底核脑深部电刺激术(subthalamic nucleus deep brain stimulation, STN-DBS)的 PD 患者,高频刺激改为低频刺激后,其步态障碍可相应改善,但震颤、僵直症状控制不佳。变频刺激是采用高频、低频或不同频率切换交替刺激核团,有助于改善步态障碍等症状^[13]。对于有步态障碍的患者,可以尝试应用变频刺激。

6. 远程程控:远程程控是程控医生通过互联网技术连接 DBS 设备的医生端和患者端进行远程参数调整。常规程控时,患者需要返回医院进行参数调整,给患者带来很大不便。远程程控技术缩短了时空距离,给患者、家属以及程控医生提供了便利,但同时也增加了不确定性。若远程程控效果欠佳,还应让患者返回医院进行面对面的程控。此外,远程程控存在一定的局限性和安全性风险,应酌情使用。

7. 患者程控仪:刺激器是可编程的,刺激参数和患者情况等信息可由程控医生在医用程控仪上进行设置。同时利用医用程控仪可设置患者的程控仪权限,患者可通过体外操作患者程控仪查看刺激器的开关状态、电池状态并在医生设置的范围内改变刺激参数。

8. 充电设置:对于体外充电刺激器,充电装置是不可或缺的。充电设备的安全性和有效性是刺激器

得以稳定工作的保障。目前的充电设备均为体外接触充电,通常设有温度感应装置,患者和家属应仔细阅读操作说明书,防止因充电产热而引起的皮肤灼伤,也应避免因忘记充电而导致过度放电,从而影响刺激器的使用寿命。

四、常见的问题和对策

必须明确,DBS 是 PD 药物治疗之外的一种有效补充手段。作为治疗 PD 的一种疗法,DBS 并不能改善 PD 患者所有的症状。DBS 对 PD 患者的肢体震颤、肌强直以及运动迟缓疗效较好,但对中线症状如姿势步态异常、平衡障碍、构音障碍、吞咽困难等症状则疗效欠佳,对认知障碍亦无效果。因此 PD 患者的一些症状在多次程控后仍无法解决。此时建议增加看护、进行康复训练。基于目前的医疗科技发展水平,医生和患者对 DBS 的预期疗效应有客观的认识。

1. 异动症:左旋多巴诱发异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID)包括剂峰异动、剂末异动以及双相异动^[27]。服药后血浆药物浓度高峰期出现的异动被称为剂峰异动,药物疗效未显现时或终末时出现的异动为剂末异动,2 种异动均存在为双相异动。STN-DBS 可诱发或加重剂峰异动。出现刺激引起的异动表明电极位置正确,预示着较好的改善。通常刺激诱发的异动在刺激数日或数月后会逐渐消失。异动可通过改变刺激电压或电流幅值、调整刺激触点、选择双极或其他刺激模式、或者调整药物来消除。苍白球内侧部脑深部电刺激术(globus pallidus internus deep brain stimulation, GPi-DBS)具有直接的抗异动症作用,而 STN-DBS 减轻剂峰异动的的作用与刺激位点有关,或与术后左旋多巴类药物的减量有关^[28]。建议对术前剂峰异动明显的患者在手术时选择苍白球内侧部(globus pallidus internus, GPi)为靶点。对于行 DBS 治疗的患者,其运动症状控制后,应逐渐减少左旋多巴和多巴胺受体激动剂的剂量以减少异动症的发生。开机后长期治疗期间应定期随访,尽可能维持 DBS 参数的稳定,调整抗 PD 药物时应注意“剂量滴定”原则。如异动症持续存在,可加用金刚烷胺治疗^[29]。

2. 头晕:PD 患者头晕的原因很多,可能是疾病自身、相关药物或 DBS 引起,也可能由其他疾病引起(如高血压病)。建议尝试减小电压或脉宽、更改刺激触点、改用双极刺激模式等方法处理。若关机后症状仍存在,可能是药物不良反应或其他疾病引起,建议通过调整药物或治疗相应疾病来控制。

3. 语言障碍:PD 患者在疾病进展过程中语言障碍会加重。对于术后出现语言障碍的患者,可尝试采取以下措施:(1)减小刺激电压、脉宽;(2)使用双极刺激;(3)更换电极触点;(4)降低频率;(5)交叉电脉冲;(6)变频刺激;(7)调整多巴胺能药物的剂量;(8)语言康复训练^[6]。但是,降低电压、脉宽、频率,更换触点或使用双极刺激等措施有可能降低对震颤和僵直的改善效果,应权衡利弊后使用。

4. 吞咽困难:吞咽困难属于轴性症状,是 PD 疾病进展中不可避免的症状之一,其引发的呼吸问题是 PD 患者死亡的主要原因之一。DBS 对吞咽困难的影响目前结论不一,尽管 STN-DBS 比 GPi-DBS 更易出现语言障碍,但直接对比 2 个靶点对吞咽功能影响的临床试验迄今未见报道,故缺乏临床随机对照试验证据。患者吞咽功能的下降更多是由于疾病的进展,而非 DBS 引起,故通过调整药物用法或程控刺激难以改善,应增加看护,必要时停止经口进食,改为鼻饲饮食,以防窒息^[30]。

5. 起步困难:PD 患者在疾病后期多会出现起步困难,调整药物剂量或增加药物可能有效;如患者术前服用左旋多巴类药物对起步困难有效,则 STN-DBS 或 GPi-DBS 治疗后步态困难也可能得到改善;交叉电脉冲、变频刺激对起步困难可能有效^[13],或通过增加物理治疗和康复锻炼改善。

6. 平衡障碍和步态障碍:在开机后长期治疗期间如患者的步态障碍加重,则需要适当增加药物剂量;如多巴胺能药物效果不佳,可考虑金刚烷胺等其他神经递质调控药物^[31]。STN-DBS 术后患者如出现冻结步态,应在减少刺激强度的同时增加复方多巴的剂量^[32]。对于出现平衡障碍的患者,在调整 DBS 参数和药物用法时,要注意维持双侧肢体肌张力的对称性,同时还要考虑异动症、体位性低血压等影响 PD 患者平衡功能的其他因素^[33]。在程控方面可尝试以下方法:(1)降低刺激电压;(2)更换电极触点,可尝试丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)偏腹侧的触点;(3)改变刺激频率;(4)变频刺激;(5)交叉电脉冲。

7. 疼痛:应鉴别疼痛为 PD 本身抑或其他疾病所引起。疼痛包括肌肉骨骼性疼痛、肌张力相关性疼痛、中枢性疼痛、神经根性疼痛和静坐不能性疼痛。不同类型的疼痛对多巴胺、DBS、康复等的反应不同。对于 PD 患者,可尝试采用低频刺激缓解疼痛^[34]。肌肉骨骼性疼痛多在服用治疗 PD 的药物后得到缓解,中枢性疼痛则可服用抗抑郁药物。有时

疼痛也可能是 PD 药物的不良反应,停药或调整给药方案后可改善疼痛^[35-36]。

8. 认知障碍:DBS 术后认知障碍的发生率约为 0.8%~5.1%^[29]。DBS 对认知功能的影响包括手术微损伤以及 DBS 刺激相关影响。DBS 电极路径中对基底节-丘脑-背侧前额叶环路的损伤可能导致认知功能下降^[37],电极路径中损伤尾状核头部可导致工作记忆和整体认知功能下降^[38]。GPi-DBS 术后较少出现认知功能下降^[39],STN-DBS 术后可能出现语音和语义流畅性下降^[40]。对 DBS 术后患者进行的系统认知评估应包括在 DBS 开机和关机 2 种状态下的认知评估^[29]。

对于 DBS 术后出现认知障碍的患者,应调整刺激触点和刺激参数^[41]。对于 STN-DBS,应调节刺激触点,避开 STN 非感觉-运动功能亚区^[42]。与低频刺激相比,高频刺激导致语言流畅程度下降的风险较高^[41],因此可尝试降低刺激频率。对于治疗 DBS 术后认知障碍的药物,可参考 PD 认知障碍的治疗原则^[29,43],可应用的药物包括胆碱酯酶抑制剂(卡巴拉汀和多奈哌齐)以及美金刚^[43-44]。对 PD 合并认知障碍的患者应加强看护^[45-46]。

9. 术后抑郁、焦虑和淡漠:DBS 术后发生抑郁的危险因素包括术前抑郁病史、快速或过度减少多巴胺能药物的剂量、难以适应手术带来的生活改变等^[47]。因此对于 DBS 术后抑郁患者可增加左旋多巴等效剂量,使用具有改善情绪作用的多巴胺受体激动剂(普拉克索)。当复方多巴、多巴胺受体激动剂无效时,应考虑 5-羟色胺再摄取抑制剂等抗抑郁药物以及心理治疗^[48-49]。DBS 高频刺激可能导致急性抑郁状态,一旦发生则需重新程控^[47]。

DBS 术后焦虑的治疗应依据 PD 合并焦虑的治疗原则^[50]。苯二氮草类药物是常用的药物,但要注意此类药物可能增加认知障碍、跌倒风险等。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂也可用于抗焦虑治疗。

DBS 术后淡漠的发生与术前非运动症状波动、焦虑、年轻患者以及冲动控制障碍等因素有关^[51-52]。对于 DBS 术后淡漠可使用选择性 D2 或 D3 受体激动剂(如吡贝地尔)改善症状^[53]。

五、DBS 术后口服药物的调整

由于脑起搏器是通过神经调控机制发挥作用,与药物作用机制不同,因此 PD 患者接受 DBS 治疗后其用药原则与术前没有原则性的差异。应遵照《中国帕金森病治疗指南(第三版)》,参考国际运动障碍疾病协会、美国神经病学学会、欧洲神经病学协

会联盟等的国际指南和推荐共识,同时需考虑 DBS 的疗效和潜在的不良反应风险,系统制定和调整用药方案。

DBS 术后分 2 个阶段,即术后早期阶段(围手术期和开机前期)和长期随访阶段(开机后期)。DBS 术后围手术期(术后 1 周内)包括术后当天、术后次日至术后 1 周。DBS 术后当天应在患者麻醉苏醒后尽快恢复应用术前服用的药物。药物剂量根据患者的术前情况而定。对术前 PD 运动症状显著的患者,建议维持术前复方多巴的药物剂量;由于 DBS 电极植入后的微毁损效应,可适当减少复方多巴的剂量;对于术前有异动症的患者,应减少复方多巴的剂量。由于术后患者近期可能出现谵妄、嗜睡、精神症状等的加重,对于复方多巴以外的其他抗 PD 药物,如非术前控制运动障碍的主要药物,可暂停使用以避免相应的不良反应。DBS 术后开机前期(术后 1~4 周),手术电极的微毁损效应逐渐消退,抗 PD 药物可逐渐恢复到接近术前用药方案。建议此时仍以复方多巴为主(特别是对于 >70 岁的 PD 患者、术前有轻度认知障碍或神经精神症状的患者),震颤为主的 PD 患者除外。抗 PD 药物的左旋多巴等效剂量应接近术前。对于术前有异动或术后仍有异动的患者,可考虑减少左旋多巴等效剂量;对于术前和术后剂末现象严重的 PD 患者,可以考虑适度增加左旋多巴等效剂量或者其他抗 PD 药物。

DBS 开机后长期治疗期间,在应用常规 DBS 参数后应根据患者运动障碍和非运动障碍症状的严重程度,决定治疗 PD 药物的种类和剂量。通常 STN-DBS 术后,左旋多巴等效剂量可减少 30%~50%^[17,40,54-55](I 级证据, A 级推荐)。如果常规 DBS 参数可较好地控制 PD 症状、患者可维持较好的生活质量、无显著 DBS 直接相关并发症,可以在医生指导下逐渐减少治疗 PD 药物的剂量和种类。如果 DBS 参数达到常用参数范围的上限(此时继续提高参数可能显著增加耗电等,可充电式 DBS 除外)或由于 DBS 相关不良反应无法提高 DBS 参数,可以考虑在 DBS 程控达到稳定状态后,再逐渐调整治疗 PD 的药物。所服用治疗 PD 药物的种类和剂量应参考患者的年龄、职业和生活需求、术后的运动症状、非运动症状(特别是认知状态和体位性低血压等)以及运动并发症等因素综合分析。

六、小结

PD 患者的术后程控是 DBS 疗法的重要组成部分,必须予以充分重视。尽管 DBS 已经应用近

30 年,但仍然缺乏系统的术后程控指南。此外,由于患者体质上的差异,同类病情的患者对刺激的反应可能存在差异,或同一患者在不同治疗阶段对 DBS 的敏感性亦可能存在差异。因此程控医生在调试过程中,产生了一些矛盾和无效的刺激参数组合,导致这些程控对患者并无意义。这些问题迫使我们寻找有效的程控方法以充分发挥 DBS 疗法的作用,从而提高患者的生活质量。DBS 术后患者应定期复诊,进行疗效评估并适当调整参数。建议有条件时建立程控数据库以替代目前使用的程控记录本,从而方便程控医生回溯和分享程控经验。近年来,一些 DBS 方面的新进展,例如方向性电极、反馈性电刺激的出现,部分产品可以进行软件升级,对程控的发展起到推动作用,可在医生指导下应用。必须明确的是,截至目前,不同型号的刺激器具有不同的功能,没有任何一种刺激器具有以上提及的所有功能。无论是程控医生,还是患者及其看护者在开机前均应仔细阅读 DBS 设备使用说明书,了解各自权限范围内的 DBS 设备性能,从而有利于程控的顺利进行,获得最佳疗效。

共识专家组成员(按姓氏笔画排序):万新华(中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院神经科)、王伟(四川大学华西医院神经外科)、王军(中国医科大学附属第一医院神经外科)、王坚(复旦大学附属华山医院神经内科)、王学廉(第四军医大学唐都医院神经外科)、王振福(中国人民解放军总医院神经内科)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、牛朝诗(安徽省立医院神经外科)、卢晓东(杭州师范大学附属医院神经内科)、冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、邬剑军(复旦大学附属华山医院神经内科)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科)、孙伯民(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、张世忠(南方医科大学珠江医院神经外科)、张宇清(首都医科大学宣武医院神经外科)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、陈玲(中山大学附属第一医院神经科)、陈海波(卫计委北京医院神经内科)、陈彪(首都医科大学宣武医院神经内科)、邵明(四川省八一康复中心)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院神经内科)、孟凡刚(首都医科大学,北京市神经外科研究所)、胡小吾

(第二军医大学附属长海医院神经外科)、徐淑军(山东大学齐鲁医院神经外科)、凌至培(中国人民解放军总医院神经外科)、高国栋(第四军医大学唐都医院神经外科)、郭毅(中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院神经外科)、陶英群(沈阳军区总医院神经外科)、章文斌(南京脑科医院神经外科)、商慧芳(四川大学华西医院神经内科)、梁战华(大连医科大学附属第一医院神经内科)、谢安木(青岛大学附属医院神经内科)、靳令经(同济大学附属同济医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(8):855-857. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2012. 08. 037.
- [2] 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 541-543. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2012. 07. 023.
- [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. DOI: 10. 1002/mds. 26424.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4):268-271. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2016. 04. 002.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, (6): 428-433. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2014. 06. 017.
- [6] Picillo M, Lozano AM, Kou N, et al. Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms[J]. Brain Stimul, 2016, 9(3):425-437. DOI: 10. 1016/j. brs. 2016. 02. 004.
- [7] Beaulieu-Boire I, Fasano A. Current or voltage? Another Shakespearean dilemma[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(6):887-888. DOI: 10. 1111/ene. 12537.
- [8] Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21 Suppl 14: S284-289. DOI: 10. 1002/mds. 20961.
- [9] Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues[J]. Mov Disord, 2006, 21 Suppl 14: S219-237. DOI: 10. 1002/mds. 20957.
- [10] Li P, Mao B, Shang H, et al. Pilot study on a fast postoperative programming approach to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease[J]. Neurol India, 2011, 59(5):669-673. DOI: 10. 4103/0028-3886. 86538.
- [11] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues[J]. Arch Neurol, 2011, 68(2):165. DOI: 10. 1001/archneurol. 2010. 260.
- [12] Moro E, Esselink RJ, Xie J, et al. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation[J]. Neurology, 2002, 59(5):706-713.
- [13] Jia F, Guo Y, Wan S, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(12):1471-1472. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2015. 10. 002.
- [14] Xie T, Vigil J, MacCracken E, et al. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD[J]. Neurology, 2015, 84(4):415-420. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001184.
- [15] Zibetti M, Moro E, Krishna V, et al. Low-frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: Long-term Outcome and Predictors[J]. Brain Stimul, 2016, 9(5):774-779. DOI: 10. 1016/j. brs. 2016. 04. 017.
- [16] de Noriega F R, Eitan R, Marmor O, et al. Constant Current versus Constant Voltage Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2015, 93(2):114-121. DOI: 10. 1159/000368443.
- [17] Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(2):140-149. DOI: 10. 1016/S1474-4422(11)70308-8.
- [18] Preda F, Cavandoli C, Lettieri C, et al. Switching from constant voltage to constant current in deep brain stimulation: a multicenter experience of mixed implants for movement disorders[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1):190-195. DOI: 10. 1111/ene. 12835.
- [19] Bronstein JM, Tagliati M, McIntyre C, et al. The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices[J]. Neuromodulation, 2015, 18(2):85-88; discussion 88-89. DOI: 10. 1111/ner. 12227.
- [20] Ramirez-Zamora A, Kahn M, Campbell J, et al. Interleaved programming of subthalamic deep brain stimulation to avoid adverse effects and preserve motor benefit in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2015, 262(3):578-584. DOI: 10. 1007/s00415-014-7605-3.
- [21] Wojtecki L, Vesper J, Schnitzler A. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(4):293-294. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2010. 12. 005.
- [22] Brosius SN, Gonzalez CL, Shuresh J, et al. Reversible improvement in severe freezing of gait from Parkinson's disease with unilateral interleaved subthalamic brain stimulation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(12):1469-1470. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2015. 09. 047.
- [23] Barbe MT, Dembek TA, Becker J, et al. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor[J]. Neurology, 2014, 82(7):614-619. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000000127.
- [24] Ramdhani RA, Patel A, Swope D, et al. Early Use of 60? Hz Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Series and Review[J]. Neuromodulation, 2015, 18(8):664-669. DOI: 10. 1111/ner. 12288.
- [25] Vallabhajosula S, Haq IU, Hwynn N, et al. Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in Parkinson's disease: a quantitative study[J]. Brain Stimul, 2015, 8(1):64-75. DOI: 10. 1016/j. brs. 2014. 10. 011.
- [26] di BL, Fasano A. Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease: Great expectation or false hope? [J]. Mov Disord, 2016, 31(7):962-967. DOI: 10. 1002/mds. 26658.
- [27] Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications[J]. Mov Disord, 2015, 30(1):80-89. DOI: 10. 1002/mds. 26125.
- [28] Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2014, 5:65. DOI: 10. 3389/fneur. 2014. 00065.

- [29] Odin P, Ray CK, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015,21(10):1133-1144. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.07.020.
- [30] Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, et al. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013,19(9):783-788. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.05.001.
- [31] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants [J]. *Brain*, 2010, 133(9):2664-2676. DOI: 10.1093/brain/awq221.
- [32] Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region[J]. *J Neurol Sci*, 2007,258(1/2):99-103. DOI: 10.1016/j.jns.2007.03.002.
- [33] Fasano A, Herzog J, Seifert E, et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait [J]. *Mov Disord*, 2011,26(5):844-851. DOI: 10.1002/mds.23583.
- [34] Belasen A, Rizvi K, Gee LE, et al. Effect of low-frequency deep brain stimulation on sensory thresholds in Parkinson's disease [J]. *J Neurosurg*, 2016; 1-7. DOI: 10.3171/2016.2.JNSI52231.
- [35] Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014,83(16):1403-1409. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000887.
- [36] Jung YJ, Kim HJ, Jeon BS, et al. An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2015,72(5):504-510. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.8.
- [37] Wu B, Han L, Sun BM, et al. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014,30(1):153-161. DOI: 10.1007/s12264-013-1389-9.
- [38] 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. DOI: 10.1093/brain/awt151.
- [39] Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, et al. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *PLoS One*, 2016,11(6):e0156721. DOI: 10.1371/journal.pone.0156721.
- [40] Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 116: 107-128. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00010-3.
- [41] Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation [J]. *Arch Neurol*, 2006,63(9):1273-1276. DOI: 10.1001/archneur.63.9.1273.
- [42] 赵学敏, 刘阳, 孟凡刚. 丘脑底核解剖学及相关研究的进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2016,32(3):304-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.03.019.
- [43] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review [J]. *JAMA*, 2014, 311(16):1670-1683. DOI: 10.1001/jama.2014.3654.
- [44] Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015,86(2):135-143. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
- [45] Kim HJ, Jeon BS, Paek SH, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2014,261(6):1090-1096. DOI: 10.1007/s00415-014-7321-z.
- [46] Combs HL, Folley BS, Berry DT, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25(4):439-454. DOI: 10.1007/s11065-015-9302-0.
- [47] Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(9):487-498. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.111.
- [48] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013,20(1):5-15. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- [49] Voon V, Kubu C, Krack P, et al. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues [J]. *Mov Disord*, 2006,21 Suppl 14:S305-327. DOI: 10.1002/mds.20963.
- [50] Mosley PE, Marsh R. The psychiatric and neuropsychiatric symptoms after subthalamic stimulation for Parkinson's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015,27(1):19-26. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.14040069.
- [51] Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation [J]. *Brain*, 2010,133(Pt 4):1111-1127. DOI: 10.1093/brain/awq032.
- [52] Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, et al. Medical Management of Parkinson's Disease after Initiation of Deep Brain Stimulation [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016,43(5):626-634. DOI: 10.1017/cjn.2016.274.
- [53] Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016,16(5):49. DOI: 10.1007/s11910-016-0647-4.
- [54] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(9):896-908. DOI: 10.1056/NEJMoa060281.
- [55] Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010,9(6):581-591. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70093-4.

(收稿:2016-10-19 修回:2016-11-10)

(本文编辑:刘岩红 孙丽娜)