

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014091

文章编号: 1004-0374(2014)06-0650-07



孙伯民, 上海交通大学医学院附属瑞金医院功能神经外科主任, 医学博士, 硕士生导师。目前担任世界立体定向及功能神经外科学会 (WSSFN) 副主席, 亚洲立体定向功能神经外科学会 (AASSFN) 主席, 亚洲癫痫外科学会常委, 中国功能神经外科专家委员会副主任委员, 中华医师学会神经调控委员会副主任委员, 中国抗癫痫协会理事。课题组主要研究方向: (1) 研究强迫症及神经性厌食症的功能模型; (2) 研究内囊前肢毁损产生的脑功能变化; (3) 研究脑深部电刺激的机制及局部实时钙离子成像; (4) 研究手术治疗强迫谱系障碍对抉择、行为和认知功能的影响。

脑深部电刺激的临床应用

潘宜新, 孙伯民*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院功能神经外科, 上海 200025)

摘要: 脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是近 20 年来神经外科领域发展最迅猛的技术。DBS 是通过刺激发生器发出的高频电脉冲信号刺激脑神经核团或神经传导束来调节异常的神经环路。DBS 已经成为治疗特发性震颤、帕金森病、肌张力障碍等运动障碍病的常规手术方法。自 1997 年深部脑刺激通过美国 FDA 认证用于治疗特发性震颤以来, 已有超过数万名运动障碍患者接受该疗法, 而国内脑深部电刺激最早在 1999 年应用于帕金森病临床治疗, 迄今也有数千例患者接受了植入手术。近年, 脑起搏器的临床适应症不断扩大, 从最初的运动障碍病逐渐发展到治疗其他神经和精神疾病, 如抽动秽语综合征、强迫症、抑郁症、神经性厌食症、难治性疼痛、癫痫、植物状态和阿尔茨海默病等, 虽然 DBS 的治疗机理还不很清楚, 但可以预见未来 DBS 将成为众多神经和精神疾病的重要治疗方法。

关键词: 脑深部电刺激; 运动障碍病; 神经精神疾病; 癫痫; 难治性疼痛; 植物状态; 阿尔茨海默病

中图分类号: Q42; R454.1; R322.81 **文献标志码:** A

Clinical application of deep brain stimulation

PAN Yi-Xin, SUN Bo-Min*

(Department of Functional Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: Deep brain stimulation (DBS) has achieved great development in the field of neurosurgery technology during the past 20 years. DBS plays a role in the regulation of neuro-circle by sending high-frequency impulses to stimulate the brain nuclei or nerve conduction. DBS has been a common therapy in the treatment of essential tremor (ET), Parkinson's disease (PD) and dystonia. Tens of thousands of patients with movement disorders have undergone DBS therapy since its approval for ET treatment by FDA in 1997. In China, the first DBS was performed in PD patient in 1999. Since then, thousands of patients with movement disorders have received the DBS

收稿日期: 2014-03-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81271518)

*通信作者: E-mail: bominsun@sh163.net

implants. The indications of DBS have been expanded from the movement disorders to other neurological and psychiatric diseases, such as Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, depression, anorexia nervosa, refractory pain, epilepsy, vegetative state and Alzheimer's disease. Although the mechanism of DBS remains unclear, DBS will become an important alternative therapy for most neuropsychiatric disorders in future.

Key words: deep brain stimulation (DBS); movement disorder; neuropsychiatric disorder; epilepsy; refractory pain; vegetative state; Alzheimer's disease

脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是通过立体定向手术将刺激电极植入脑的深部神经核团或其他神经组织并进行电刺激, 从而改变相应核团或神经环路的兴奋性, 用来治疗某些神经精神疾病。在过去的 20 年, DBS 技术治疗飞速发展, 现在已经成为临床治疗帕金森病、特发性震颤和肌张力障碍等运动障碍病的重要疗法, 并扩展到治疗各种其他疾病, 如抽动秽语综合征、强迫症、抑郁症、神经性厌食症、难治性疼痛、癫痫、植物状态和阿尔茨海默病等。尽管 DBS 技术的具体作用机理还不甚明了, 但临床研究者仍在不断探索应用这种技术治疗一些新的手术适应症和选择新的最佳的刺激位置。

1 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD 是中枢神经系统常见的退行性疾病, 病变部位主要在黑质、纹状体、苍白球等基底节区, 临床主要表现为静止性震颤、运动缓慢、肌僵直和姿势反射异常等。早期帕金森病对药物较敏感, 但随着病情进展, 药物疗效逐渐减退, 并可出现药物不良反应, 如开-关现象、剂末现象和异动等。大约有 50% 患者最终对药物失去应答, 生活质量下降, 甚至失去生活自理能力。帕金森病外科治疗传统的方法是对苍白球和丘脑的某些核团进行毁损, 但这种手术只能做单侧, 改善对侧症状, 双侧手术则很容易造成术后暂时性或永久性的神经功能缺损, 即使是分期手术。丘脑 DBS 虽然可以改善震颤症状, 但较少改善其他 PD 症状。苍白球内侧核 (GPi) 和丘脑底核 (STN) 的过度活跃已经被认为是 PD 病理生理机制的重要部分。1994 年, Benabid 等^[1] 和 Siegfried 和 Lippitz^[2] 分别最早报道 GPi DBS 和 STN DBS 成功治疗 PD, 迄今全球已经有数万 PD 患者成功行 DBS 治疗。

众多系列报道都表明了 DBS 治疗 PD 的长期疗效。PD 患者的运动症状都可以通过双侧 GPi DBS 和 STN DBS 得到明显改善^[3-4]。Pahwa 等^[5] 的大型荟萃分析发现, 行 STN DBS 治疗的 PD 患者

运动症状较 GPi DBS 可以获得更好的改善, 但两者并没有统计学意义。对于药物导致的运动障碍, GPi DBS 直接改善左旋多巴导致的运动障碍, 而 STN DBS 是依靠药物剂量的减少达到改善目的^[6]。一些证据已经表明, STN DBS 较 GPi DBS 更容易导致神经认知并发症和需要更多的刺激参数调整, 但很多临床医生仍更喜欢选择 STN 作为治疗 PD 的靶点^[7]。虽然 DBS 治疗 PD 的机理还没有完全清楚, 但 DBS 已经成为进展性 PD 标准疗法的一部分。

2 特发性震颤(essential tremor, ET)

特发性震颤是一种最常见的病理性震颤, 通常主要影响上肢, 但也可累及头部、发声、舌头和下肢。ET 的患病率随年龄增长而增加, 很多患者都会有 ET 家族史。特发性震颤可以通过服用普萘洛尔和扑痫酮得到有效的治疗, 许多患者可显著减少震颤。丘脑是一个包含很多亚核团的神经核团, 立体定向丘脑毁损可以治疗 ET, 并报告有良好的长期疗效, 但丘脑毁损只能应用于单侧震颤。DBS 疗法最早用于 ET 治疗, 并且可以双侧同时植入, 其震颤控制的有效性 & 长期疗效均已获得肯定。1997 年, 美国 FDA 批准丘脑 DBS 应用于治疗特发性震颤和帕金森病相关的震颤。丘脑腹中间核 (Vim) 是最广泛认同的靶点, 70%~90% 的震颤患者可以通过丘脑 DBS 控制^[8-9]。丘脑切开术治疗头部和声音震颤效果差, 但双侧丘脑 DBS 可能获得更好的治疗效果。2014 年, Plaha 等^[10] 提出丘脑底核 (STN)、未定带或丘系前放射对于部分 ET 患者可能是更有效的靶点。总之, DBS 治疗 ET 是一种有效安全的方法。

3 肌张力障碍(dystonia)

肌张力障碍是一种临床综合征, 临床表现为不自主的肌肉收缩引起肢体或躯干的扭转、反复的运动或姿势异常, 主要病理生理基础是脑内基底节功能紊乱。除了多巴胺敏感型肌张力障碍, 多数肌张力障碍药物治疗效果差, 并常导致不能耐受的副作用。外科治疗最初是通过丘脑或 GPi 毁损术改善肌

张力障碍症状^[11]。丘脑腹中间核(Vim)^[12]和GPi电刺激^[13-14]治疗难治性原发性肌张力障碍,一般认为,这两个靶点电刺激治疗对于肌张力障碍都有效,但双盲前瞻性研究表明,GPi DBS对于原发性肌张力障碍可能是更好的选择^[15]。Sun等^[16]最早报道STN DBS治疗原发性肌张力障碍,并取得非常好的疗效,也就很快被其他中心验证。局灶型肌张力障碍(如Meige综合征、痉挛性斜颈等)也可以通过DBS获得缓解^[17-20]。

DBS也可用于治疗部分其他类型肌张力障碍,如外伤后、缺氧后、肌张力障碍叠加综合征和迟发性肌张力障碍(tardive dystonia, TD)同样获得一定疗效,特别是迟发性运动障碍可以获得完美疗效^[13-16,21]。Kurtis等^[22]发现,双侧GPi DBS治疗继发于ε-sarcoglyan基因突变的肌阵挛性肌张力障碍,可以获得明显的临床和神经生理学改善。脑铁积累性神经退行性病变(NBIA)代表一组罕见的,以脑内铁质积累为特点的神经退行性疾病,伴有严重的言语和吞咽困难以及疼痛、步态异常和呼吸协调障碍的全身性肌张力障碍是NBIA的一个突出症状。Timmermann等^[23]开展了双侧GPi DBS治疗继发于NBIA的肌张力障碍的多中心研究,结果发现2/3患者肌张力障碍严重程度评分获得20%以上的缓解,30%以上患者残疾障碍获得明显改善。这项队列研究表明,GPi DBS可能是治疗NBIA诱导的肌张力障碍的一种有效方法。

4 神经精神疾病

4.1 抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome, GTS)

GTS是一种最常发生在儿童期的神经精神疾病,其特点是蜂音、声音和运动抽动,其病理生理还知之甚少。在GTS患者中,症状严重程度和对治疗的反应差异很大。据报道,世界上近1%的儿童患有GTS^[24],其中许多儿童存在精神合并症,包括强迫症、焦虑症、抑郁症、注意缺陷症和自闭症。大多数GTS患者存在疾病自限性,一般发生在抽动严重程度高峰后,其特征是20岁后症状明显减少。自从20世纪50年代中期,外科毁损手术开始应用于治疗药物难治性GTS,丘脑、边缘系统、前额叶和小脑都可以作为靶点,但效果普遍差并有不同程度的并发症^[25-26]。DBS治疗GTS是有效的,很多报告显示患者术后抽动及精神症状明显减少,甚至消失^[27-33]。

Vandewalle等^[33]最早报道丘脑中央中核和腹嘴内侧核DBS治疗GTS,自那以后,丘脑、GPi、伏隔核(NAc)和内囊前肢都被作为靶点应用^[28,32,34]。虽然DBS手术是有效的治疗方法,但最佳的治疗靶点还不确定,因此,系统性研究和最佳靶点的选择是以后研究的重点。

4.2 强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)

OCD是一种以强迫思维和(或)动作为主要症状的精神疾病。治疗方法一般包括认知干预治疗和药物治疗,高达40%的患者的药物治疗效果不佳并明显影响生活质量^[35]。外科治疗主要是内囊前肢和扣带回神经毁损疗法,据报道约30%~70%患者可获得症状缓解^[35-37]。尽管具体的病理生理机制还不清楚,但皮质-基底节-丘脑-皮质环路的异常功能起重要作用。

在过去的10年间,DBS治疗OCD的小型系列研究逐渐被报道^[38-42],症状的改善主要通过Y-BOCS量表进行评估,最初的治疗靶点是内囊前肢。Mallet等^[42]报道,STN作为靶点治疗OCD取得好的疗效;伏隔核可作为治疗靶点^[43];连接眶额回和丘脑的丘脑枕也可作为治疗靶点^[39-40],但这个靶点仅报道一次,虽然这个研究没有严格对照,但发现所有患者的Y-BOCS评分至少减少35%以上。这些初步的研究表明,DBS对于严重的难治性OCD是一种可能的治疗选择。很明显,最佳的治疗靶点还没有确定,进一步的对照研究是必要的。自杀观念和轻躁狂等潜在严重并发症可能出现在DBS治疗OCD患者中,对于这类患者,多种治疗方法综合治疗是必要的。

4.3 抑郁症(depression)

抑郁症是最常见的精神疾病,尽管有抗抑郁药、电抽搐治疗和神经毁损手术治疗,但仍有20%患者对所有治疗干预反应不佳。2005年,Mayberg等^[44]报道6例患者行双侧胼胝体膝下DBS治疗抑郁症的经验,随访6个月,4例患者获得症状的持续缓解。Schlaepfer等^[45]报道3例患者行腹侧纹状体DBS治疗获得抑郁症状改善。虽然最佳的刺激靶点还没有定论,但DBS已经成为难治性抑郁症的一种治疗选择。

4.4 冲动行为(aggressive behavior)

对大多数药物治疗无反应的冲动和攻击行为是非常具有挑战性的。下丘脑毁损疗法已经被证明可以明显改善症状。最近,研究者报告了一些应用下丘脑后区刺激治疗有严重的侵略和暴力行为障碍患

者的经验。Kuhn 等^[46]证明了一例 22 岁妇女行双侧下丘脑 DBS 治疗后自残行为完全消失。Franzini 等^[47]报道 6 例存在严重暴力和攻击行为的患者接受下丘脑 DBS 治疗后 5 例患者出现明显改善。DBS 治疗侵略性行为障碍只是最初的经验, 仍有大量的工作需要开展。

4.5 肥胖、物质成瘾和神经性厌食

肥胖是一个日益重要的健康问题, DBS 已被应用于肥胖患者的治疗^[48-51]。外侧下丘脑和下丘脑腹内侧是大脑的食欲和饱感中枢, 最近的关注已经朝向大脑的奖励中心伏隔核 (NAc)^[48]。关于慢性刺激 NAc 的最新报道表明, 奖励中心的调整可能会影响饮食偏好。系统的分析报道已经表明, DBS 治疗肥胖已达到 83% 的成功率, 可以媲美目前的减肥外科手术。其他物质成瘾, 包括吸烟和酗酒, 采用伏隔核 DBS 治疗后症状改善^[52-53]。

神经性厌食 (anorexia nervosa, AN) 是以怕胖、盲目减肥、消瘦、闭经等为特征的一类难治性精神障碍。在欧洲年轻女性中, AN 患病率为 0.5%~1%, 死亡率高达 10%; 国内 AN 的发病也呈上升趋势。AN 可分为限食型和暴食/消除型两种临床亚型, 至今 AN 病因不明。目前主要治疗方法是精神行为疗法和药物治疗, 但仍有高于 30% 患者对治疗抵抗。数十年前就有报道提出, 神经性厌食症是强迫谱系的一种形式, 外科医师开始尝试应用外科手术来治疗, 主要方法是脑白质毁损术, 但精神外科毁损手术可能产生不可逆的人格改变等一些副作用。至今, DBS 治疗 AN 的报道有限^[54-58], 最早 DBS 治疗 AN 的经验来自于 DBS 治疗伴有厌食症状的抑郁症和强迫症患者, 术后患者厌食症状明显改善。Wu 等^[57]最早报道手术治疗 AN, 最初的结果显示 4 例青少年患者行 NAc DBS 治疗, 随访 38 个月, 平均体重增长 65%。2013 年, Lipsman 等^[58]报道 6 例成人难治性神经性厌食患者行双侧扣带回下部 (ACC) DBS 治疗的前瞻性研究, 4 例患者的情绪、焦虑、情绪调节和厌食相关的强迫症状获得改善; 此外, 随访 9 个月, 3 例患者身高体重比 (BMI) 获得提高。但 DBS 是否能成为治疗 AN 更有效的方法、是否存在最佳的刺激靶点仍需要更多的研究。

5 慢性疼痛

应用 DBS 治疗各种疼痛最初的焦点集中在导致神经病理性疼痛的丘脑感觉核、丘脑腹后外侧核和腹后中间核等最常用的靶区^[59]。随后的研究表明,

慢性刺激三脑室水平的导水管周围灰质区 (PAG) 和脑室周围灰质区 (PVG) 也是有效的^[60]。PAG 和 PVG 区逐渐成为治疗感受伤害性疼痛的治疗靶点, 丘脑腹后外侧核和腹后中间核 DBS 主要用于治疗神经病理性疼痛^[61]。最近的国际性研究已经报道, DBS 可以成功治疗各种不同的慢性疼痛症状。Hamani 等^[62]应用丘脑腹侧尾核和 PAG/PVG 区 DBS 治疗 21 例慢性疼痛患者, 其中 13 例患者行永久刺激器植入, 有 5 例获得长期缓解, 植入靶点均为丘脑亚核。Bittar 等^[63]报道 PAG/PVG 区 DBS 治疗幻肢痛非常有效。总之, DBS 已经成为难治性疼痛的一种治疗选择, 手术疗效关键在于适应症的选择。

6 头痛

丛集性头痛是一种反复循环发作的严重头痛, 有时一次发作持续几周或几个月, 约 20% 患者对药物治疗抵抗。2001 年, Leone 等^[64]最早报道下丘脑后区 DBS 治疗药物难治性丛集性头痛的疗效, 自那以后, 已经 50 多例患者接受下丘脑后区 DBS 治疗。一些其他靶点包括导水管周围灰质、下丘脑前区和联合下区。

Franzini 等^[47]报道下丘脑后区 DBS 治疗神经病理性三叉神经痛和多发性硬化导致的三叉神经痛的疗效, 其中 DBS 对神经病理性三叉神经痛无效, 而多发性硬化导致的三叉神经痛获得明显改善。Walcott 等^[65]报道了 1 例阵发性偏头痛患者行下丘脑后区 DBS 治疗后获得疼痛明显缓解。因此, DBS 可能对于一些难治性头痛障碍也是一种有效的治疗。

7 癫痫

癫痫是以脑神经元异常放电引起反复性发作为特征的神经系统常见疾病之一, 接近 1% 的成人和 5% 儿童被诊断或曾患过癫痫, 高于 30% 患者属于难治性癫痫。Cooper 等^[66]报道小脑电刺激治疗可以明显减少癫痫发作; Salzman 等^[67]报道小脑皮层刺激也可用于治疗难治性癫痫。丘脑中央中核 (CM) 和丘脑前核已经被提出作为 DBS 治疗癫痫的靶点。Andrade 等^[68]报道 8 例患者行双侧 DBS 治疗难治性癫痫 (其中 6 例患者行丘脑前核 DBS, 2 例刺激 CM), 然而 2 例行 CM DBS 患者未获得明显疗效, 6 例行丘脑前核 DBS 治疗的患者中有 5 例癫痫发作明显减少。随机双盲丘脑前核 DBS 治疗难治性癫痫的实验也表明, 丘脑前核是有效的刺激靶点。基

于这些研究, 欧洲已经批准丘脑前核 DBS 作为癫痫治疗的一种方法, 但美国 FDA 尚未通过。海马回也可以作为 DBS 治疗靶点, 主要应用于颞叶癫痫双侧海马为癫痫病灶患者。Velasco 等^[69] 最初报道行双侧海马回 DBS 刺激, 85% 的患者获得癫痫发作持续缓解。在一个长期回访研究中, Boon 等^[70] 报道 10 例行单侧海马回 DBS 患者未获得明显改善。一项关于神经刺激反应的随机双盲多中心假性刺激试验在美国正在研究中, 但要确立 DBS 治疗癫痫的未来作用还需要更多随机双盲多中心对照试验。

8 植物状态

因外伤等原因导致的持续植物状态 (persistent vegetative state, PVS) 或最小意识状态 (minimally conscious state, MCS) 已经成为 DBS 治疗的研究方向。早在 1950 年, 就有脑刺激治疗 PVC/MCS 的报道。2010 年, Yamamoto 等^[71] 报道 21 例外伤性或非外伤性脑损伤导致 PVC 或 MCS 患者行丘脑 CM-Pf 综合体 DBS 治疗的效果, 随访 8~19 个月, 其中 8 例患者意识及认知功能改善。2010 年, Sen 等^[72] 和 Lancioni 等^[73] 发表综述认为, 对于未来的研究和临床试验, DBS 可能成为 PVC/MCS 治疗的一种有效可行的选择。

9 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种进展性神经退行性疾病。最近一些数据显示, 这种疾病可能由皮质和皮质下通路完整性紊乱导致。Laxton 等^[74] 报道应用穹窿 / 下丘脑 DBS 治疗 6 例轻度 AD 患者的结果, 术后 6 月和 12 月行认知功能评估显示, 症状改善或疾病进展减缓, 但还不能凭借这个临床试验的结果就得出 DBS 对 AD 有效的结论。然而, 假如能打断或破坏 AD 的疾病自然进程, 任何可能的治疗选择都是应该值得探讨的。

10 总结

与传统手术相比, DBS 具有微创、可回复和可调节等优点, 因此, 有更好的发展前景。现在已经证明很多疾病可通过 DBS 疗法获得临床症状的改善, 但还有很多研究领域需要去探索。在过去的 20 年, 科学家们致力于 DBS 的研究, 如进一步阐明其作用机制、探索新的手术适应症、改进手术技术、探寻更多有效的刺激靶点等, 使其优良的效果和独特的价值在未来的神经精神系统疾病治疗中发

挥更大的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1994, 62(1-4): 76-84
- [2] Siegfried J, Lippitz B. Bilateral continuous electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all Parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*, 1994, 35(6): 1126-30
- [3] Weaver F, Follet W, Heck A, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a meta-analysis of patient outcomes. *J Neurosurg*, 2005, 103(6): 956-96
- [4] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2003, 349(20): 1925-34
- [5] Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, et al. Bilateral subthalamic stimulation with Parkinson's disease: long-term follow-up. *J Neurosurg*, 2003, 99(1): 71-7
- [6] Voges J, Koulousakis A, Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2): 171-84
- [7] Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, et al. Neurophysiological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 2000, 123(Pt 10): 2091-108
- [8] Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 2000, 342(7): 461-8
- [9] Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(3): 289-96
- [10] Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg*, 2004, 101(1): 48-54
- [11] Balas I, Kovacs NM, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord*, 2006, 21(1): 82-5
- [12] Kuncel AM, Turner DA, Ozelius LJ, et al. Myoclonus and tremor response to thalamic deep brain stimulation parameters in a patient with inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(3): 303-6
- [13] Sakoto W, Goto S, Shimazu H, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus on tardive dystonia. *Mov Disord*, 2008, 23(13): 1929-31
- [14] Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology*, 2005, 64(2): 344-6
- [15] Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*, 2006, 355(19): 1978-90
- [16] Sun B, Chen S, Zhan S, et al. Subthalamic nucleus

- stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2): 207-14
- [17] Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand*, 2008, 118(3): 198-202
- [18] Opherck C, Gruber C, Steude U, et al. Successful bilateral pallidal stimulation for Meige syndrome and spasmodic torticollis. *Neurology*, 2006, 66(4): E14
- [19] Ostrem JL, Marks WJ, Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord*, 2007, 22(13): 1885-91
- [20] Lyons MK, Birch BD, Hillman RA, et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2): E5
- [21] Loher TJ, Hasdemir MG, Burgunder G, et al. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia. *J Neurosurg*, 2000, 92(3): 457-60
- [22] Kurtis MM, San Luciano M, Yu Q, et al. Clinical and neurophysiological improvement of SGCE myoclonus-dystonia with GPi deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(2): 149-52
- [23] Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain*, 2010, 133(Pt 3): 701-12
- [24] Freeman RD, Fast DK, Burd L, et al. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(7): 436-47
- [25] Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2004, 19(1): 3-14
- [26] Babel TB, Warnke PC, Ostertag CB. Immediate and long term outcome after infrathalamic and thalamic lesioning for intractable Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70(5): 666-71
- [27] Bajwa RJ, de Lotbiniere AJ, King RA, et al. Deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2007, 22(9): 1346-50
- [28] Dehning S, Mehrkens JH, Müller N, et al. Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord*, 2008, 23(9): 1300-2
- [29] Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*, 2007, 107(11): 1004-14
- [30] Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*, 2008, 65(7): 952-7
- [31] Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg*, 2008, 79(2): 136-42
- [32] Neuner I, Podoll K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(4): e5-e6
- [33] Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*, 1999, 353(9154): 724
- [34] Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette syndrome. *J Neurol*, 2007, 254(7): 963-5
- [35] Mian MK, Campos M, Sheth SA, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2): E10
- [36] Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, et al. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or γ knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*, 1999, 44(3): 452-8; discussion 458-60
- [37] Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(2): 269-75
- [38] Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease: case report. *J Neurosurg*, 2004, 100(6): 1084-6
- [39] Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(6): 535-42
- [40] Huff W, Lenartz D, Schormann M. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(2): 137-43
- [41] Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferiorthalamic peduncle. *Neurosurgery*, 2009, 65(6 suppl): 203-9; discussion 209
- [42] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive compulsive disorder. *N Engl J Med*, 2008, 359(20): 2121-34
- [43] Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 1999, 354(9189): 1526
- [44] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, 45(5): 651-60
- [45] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(2): 368-77
- [46] Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al. Disappearance of self-aggressive behavior in a brain-injured patient after deep brain stimulation of the hypothalamus: technical case report. *Neurosurgery*, 2008, 62(5): E1182

- [47] Franzini A, Messina G, Cordella R, et al. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2): E13
- [48] Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, et al. Deep brain stimulation in the treatment of obesity: a review. *J Neurosurg*, 2008, 109(10): 625-34
- [49] Pisapia JM, Halpern CH, Williams NN, et al. Deep brain stimulation compared with bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a decision analysis study. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2): E15
- [50] Bannier S, Montaurier C, Derost PP, et al. Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term followup. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5): 484-8
- [51] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Neurosurg Focus*, 2008, 63(1): 119-23
- [52] Mantione M, van der Brink W, Schuurman PR, et al. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications: case report. *Neurosurgery*, 2010, 66(1): E218
- [53] Kuhn J, Lenartz D, Huff W, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(10): 1152-3
- [54] Barbier J, Gabriels L, Van LK, et al. Successful anterior capsulotomy in comorbid anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder: case report. *Neurosurgery*, 2011, 69(3): E745-51
- [55] Israel M, Steiger H, Kolivakis T, et al. Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(9): e53-54
- [56] McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, et al. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 2012, 73(9): e29-31
- [57] Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, et al. Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg*, 2012, 80(3-4): S29.e1-10
- [58] Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet*, 2013, 381(9875): 1361-70
- [59] Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB. Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg*, 1980, 52(4): 486-93
- [60] Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery*, 1977, 1(2): 199-202
- [61] Levy RM, Lamb S, Adams JE. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long-term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery*, 1987, 21(6): 885-93
- [62] Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain*, 2006, 125(1-2): 188-96
- [63] Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*, 2005, 12(5): 515-9
- [64] Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter for intractable cluster headache. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1428-9
- [65] Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurg*, 2009, 65(5): E997
- [66] Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol*, 1980, 43(3-5): 244-58
- [67] Salcman M, Defendini R, Correll J, et al. Neuropathological changes in cerebellar biopsies of epileptic patients. *Ann Neurol*, 1978, 3(1): 10-9
- [68] Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 2006, 66(10): 1571-3
- [69] Velasco F, Velasco M, Velasco AL, et al. Electrical stimulation for epilepsy: stimulation of hippocampal foci. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2001, 77(1-4): 223-7
- [70] Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(8): 1551-60
- [71] Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci*, 2010, 32(7):1145-51
- [72] Sen AN, Campbell PG, Yadla S, et al. Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness: a review of physiology, previous reports, and ethical considerations. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2): E14
- [73] Lancioni GE, Bosco A, Belardinelli MO, et al. An overview of intervention options for promoting adaptive behavior of persons with acquired brain injury and minimally conscious state. *Res Dev Disabil*, 2010, 31(6): 1121-34
- [74] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase 1 trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 521-34