

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170266

帕金森病功能神经外科发展历程及现状

吴 曦, 胡小吾

海军军医大学附属长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] 1890 年至今, 国内外专家采用神经外科技术对脑、脊髓或周围神经进行小范围的精确刺激或损毁, 从而改善帕金森病患者症状, 取得了较为显著的成效。本文较为系统地阐述了帕金森病功能神经外科治疗的靶通路从锥体系转变为锥体外系, 治疗的手段从毁损转变为神经调控的演变过程。

[关键词] 功能神经外科; 帕金森病; 治疗

[中图分类号] R 742.5 **[文献标志码]** A

Development and current situation of functional neurosurgery in treatment of Parkinson disease

WU Xi, HU Xiao-wu

Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] This paper reviewed the main achievements of functional neurosurgery in treatment of Parkinson disease from 1890 to this day. The target pathway of treatment has gradually evolved from some pyramidal system structures, such as cortex and spinal cord to nuclei of extrapyramidal system, and the treatment strategy has developed from target damage to neuromodulation.

[Key Words] functional neurosurgery; Parkinson disease; treatment

功能神经外科是一种通过使用神经外科操作技术, 对脑、脊髓或周围神经进行小范围的精确刺激或损毁, 从而改善患者症状的学科。帕金森病 (Parkinson disease, PD) 功能神经外科治疗因具有高科技、精准、低风险、高疗效的特点, 近年来已经成为 PD 治疗的重要手段。1890—1947 年为第一阶段的开放性功能神经外科, 1947 年至今为第二阶段的立体定向 (也称闭合性) 功能神经外科^[1]。这个过程承载了 100 多年来各国功能神经外科专家的不懈努力。本文简要梳理了 PD 经功能神经外科治疗的发展和演变过程。

1 开放性功能神经外科

第一阶段的手术中, 由于还没有立体定向手术技术, 神经外科医师必须通过开放性手术切除覆盖在目标脑结构表面的神经组织。虽然手术可以改善部分 PD 症状, 但是由于损伤大, 患者会遗留神经功能障碍。

1.1 早期探索 (1890—1939 年) 该阶段的医学对

运动控制的神经系统解剖和生理的认识非常有限, 缺乏良好的理论基础。而且由于通讯不发达, 学者之间联系较少, 手术多以自由探索为主。最早用于治疗 PD 的功能神经外科手术是 1890 年英国伦敦 Horsley^[2] 在 BMJ 杂志上报道的运动皮质切除技术。1912 年, 法国 Leriche^[3] 报道了皮质热凝治疗 PD 的技术。这些技术由于直接破坏了运动皮质, 因此震颤有一定改善, 但功能无好转。

该时期的更多学者尝试从脊髓入手治疗 PD, 认为运动传导通路可能出现了问题。1911 年 Foerster^[4] 报道了双侧颈 5、6、8 节段的神经后根切除术, 认为可以轻微改善手臂功能。但是其他医师在重复这一手术后, 并没有发现症状有明显改善, 因此该术式未被推广^[5]。与之相似的其他各类颈髓手术, 切除脊髓后索^[6]、前外侧索^[7]、红核脊髓束^[8]、交感神经椎间孔切开术和神经节切除术^[9] 均效果不佳。

有学者尝试小脑齿状核切除, 结果虽然改善了僵硬症状, 但是震颤症状反而加重^[10]。上述结果都

[收稿日期] 2017-03-29 **[接受日期]** 2017-10-27

[基金项目] 国家重点研发计划“数字诊疗装备研发”试点专项课题 (2016YFC0105900)。Supported by “Digital Equipment of Diagnosis and Treatment” Special Program of National Key Research and Development Plan (2016YFC0105900)。

[作者简介] 吴 曦, 博士, 讲师、主治医师。E-mail: wuxi_smmu@sina.com

提示,PD 的运动症状来源于上运动神经元或神经通路的病变。

1.2 对运动皮质和皮质脊髓束的干预(1937—1954 年) 随着对皮质脊髓束认识的逐渐加深,针对这一系统的探索成为了学者们的研究热点。1939 年,Bucy 和 Case^[11]切除 Brodmann's 区的 4 和 6 区,改善了 1 例外伤后遗症患者的静止性震颤和意向性震颤,患者残留有轻偏瘫。虽然患者不是 PD,但启发了其他神经外科医师。此后,有医师开展了诸如皮质电凝、皮质切除、皮质下切断等治疗方法,以治疗运动过多和震颤^[12-14]。但是到了 1950 年前后,皮质切除技术被逐渐否定,因为术后虽然 PD 的震颤症状获得改善,但是少动和僵硬的治疗效果不明显^[15],大部分患者术后的生活质量没有得到明显改善。此外,该术式需要用较多时间来鉴别患者个体特异性的运动皮质区域及供血动脉的变异,而较高的手术并发症发生率也导致这类手术难以被广泛接受。

随后学者们开始探索不同位置的皮质脊髓束横切术是否有效。1938 年开始的颈髓横切术^[16],经过随后 10 年的改进^[17-18],出现针对位于中脑的大脑脚进行的切除术^[19-20]。研究^[19-20]发现,手术切断中脑大脑脚的內中 1/3 部分可以抑制震颤,但是术后患者偏瘫率较高。因此,上述术式最终也被放弃。

切断脊髓腹侧的皮质脊髓束可以改善患者对侧肢体震颤与僵直症状,但会导致患者尿潴留、对侧肢体偏瘫、痛温觉减退、手术侧肩部疼痛等并发症^[20]。于是学者们意识到皮质脊髓束也不是治疗 PD 的适宜手术靶点。

1.3 对基底节及其输出信号的调节(1939—1949 年) 对基底节环路较为清晰的认识发生在 20 世纪 80 年代。但是,在这一阶段,学者对基底节功能的认识非常有限。1939 年,Meyers 首次经脑室入路对右侧基底节区的尾状核头部进行手术,并获得了较好的结果。但是其后来无法复制切除尾状核头的效果,所以开展了一系列“试验性的手术”,对不同的患者,选择性切除椎体外系的特定结构,如内囊前肢、苍白球纤维等。12 年后,Meyers^[15]发表了对 38 例患者随访 2 年的手术结果,发现在这些结构中,切除苍白球传出纤维治疗 PD 的震颤、僵硬症状效果最好,有效率 60%,但同时发现患者死亡率高达 15.7%。因此,该术式也被其他专家放弃,但是

苍白球从此进入了学者们的视野。

20 世纪 50 年代,苍白球和豆状核群仍然是功能神经外科医师的首选。经颞叶入路切除苍白球曾取得了较好的改善震颤和僵直的效果^[21],而经前穿质切除苍白球内侧部(internal globus pallidus, GPi)可以改善 65% 患者的震颤和僵直,死亡率仅 7.5%^[22]。研究^[23]在进行大脑脚切除过程中意外结扎脉络膜前动脉后,导致苍白球和苍白球传出纤维梗死,却发现进一步改善了手术效果。但是,由于这类手术残死率较高,也被放弃。GPi 及苍白球传出纤维仍然是立体定向功能神经外科的治疗靶点,其中 GPi 逐步成为立体定向毁损手术与脑深部电刺激手术(deep brain stimulation, DBS)的重要靶点。

2 闭合性功能神经外科

第二阶段的功能神经外科具备了微创的立体定向技术,在头上钻个小孔就可以对脑深部靶点进行精确的定位,这也为目前临床中使用的立体定向(闭合性)功能神经外科奠定了基础。具体术式有 DBS 和脑深部核团毁损技术。在胚胎组织移植和各种类型的干细胞移植治疗 PD 的手术中,可能会使用到立体定向技术,但是不属于功能神经外科范畴,因此本文未作阐述。

2.1 左旋多巴出现前的立体定向功能神经外科(1947—1969 年) 由于开放性功能神经外科的高残死率,一些中心开始尝试在非直视下对脑深部靶点进行微创治疗,这就需要立体定向技术。立体定向技术起源于 1906 年 Clarke 和 Horsley^[24]在研究猴小脑核团和传导束时发明的实验装置。1920 年前后,针对人类的立体定向仪问世并被文献记录^[18],但当时没有确立立体定向脑图谱,所以无法在人类身上使用。

最早的脑图谱来自于 1889 年俄国 Zernow 研发的“脑域测定器(Encephalometer)”^[25],是为了在人脑上开展解剖研究和神经手术研究用的。这种图谱进一步发展即为“脑形图”,该图谱可用来辅助穿刺皮质脓肿和肿瘤囊腔^[26]。但是在苏联红色革命之后,该技术被遗忘了^[25]。1952 年由美国的 Spiegel 和 Wycis 首次使用立体定向脑图谱。随着对立体定向脑图谱的进一步研究,使得通过立体定向技术精确到达脑深部核团成为可能^[27]。第二次

世界大战后, Spiegel 等^[28]根据脑中线结构周围结构,运用改良 Clarke-Horsley 定向仪在人体上开展了立体定向手术。这类手术主要是通过射频消融或冷冻核团达到毁损的效果,因此有时也称毁损术。这一技术很快就在美国^[29-30]、瑞典^[31]、法国^[32]、日本^[33]、德国^[34]开展起来。

GPi 及苍白球传出纤维再次被选作立体定向手术缓解 PD 僵直和震颤的靶点。但是苍白球传出纤维治疗震颤的效果并不理想^[35-37],而 GPi 毁损却能显著改善震颤、僵直和患者的整体运动症状^[38]。可惜这一结果在一段时间内没有获得足够的关注。在此期间, Hassler 和 Riechert^[39]为了避免误损坏苍白球周围的其他重要结构和富血管区域,尝试了丘脑腹外侧核团 Voa 和 Vop 毁损术,发现对患者震颤和僵直的改善效果很好,且并发症较少。1958 年 Cooper 和 Bravo 发现丘脑毁损术的效果优于苍白球,从而使丘脑毁损术在那个时代逐渐替代了苍白球。

除了 GPi,另一个重要靶点是 Spiegel 发现的丘脑底核。其尝试通过微小毁损逐步探索对 Forel's field H、丘脑底核、未定带的苍白球传出纤维和红核丘脑束进行干预^[40],使丘脑底核(STN)后来成为与 GPi 同样重要的靶点。

在 1969 年英国伯明翰的第 3 次 PD 座谈会后,开放性功能神经外科手术因其高并发症发生率被立体定向功能神经外科手术替代^[41],从而使手术致残率从 50%降到 10%,致死率从 17%~40%降至 1%^[42]。立体定向手术技术的结构靶点主要是丘脑腹外侧核,或者丘脑底核区域。该时期,各式各样的立体定向仪也不断涌现。但是,此时仍只有 12%~15%的 PD 患者的震颤和僵直症状可以获得 80%~90%的改善^[42],而少动症状仍没有获得明显改善,手术也并没有改变疾病的病程。

2.2 左旋多巴时代(1969 年后)

2.2.1 毁损术

1968 年左旋多巴被研发出来^[43],其显著的效果使其至今仍是 PD 药物治疗的金标准。大量的立体定向功能神经外科手术随即消失,PD 外科治疗变得“过时”并陷入了发展的瓶颈^[1]。1970 年代中期,随着对左旋多巴长期使用后的不良反应和时效性的认识^[44-46],立体定向手术又开始快速复兴,大量患者接受了丘脑腹外侧核毁损术。丘脑毁损术对震颤效果较理想,而对僵硬症状效果一

般,对动作迟缓效果较差^[47]。1985 年, Laitinen 转而以 1960 年代 Leksell 等瑞典专家采用的苍白球的腹后内侧部作为靶点,治疗不适合丘脑毁损的患者,获得了较好的效果^[48]。其发现,术后 81%的患者的震颤完全消失,僵硬和少动改善了 92%,药物引起的异动症和痛性肌张力障碍也获得改善。但是由于该术式有损伤视束的可能,所以其建议将靶点向外侧微调。同时,随着 PD 病理生理、基底节神经环路的研究进展及 CT、MRI 的出现,人们逐渐摒弃了具有创伤性的气脑造影和脑室造影的定位方法。随着微电极记录设备和宏电极刺激的应用,立体定向功能外科精确性进一步增高^[49]。这些临床研究和基础研究极大地推动了毁损术的发展,更在 20 世纪 90 年代形成一个高潮^[50-53]。

2.2.2 DBS 术

双侧的丘脑和苍白球毁损后,患者容易出现吞咽和语言障碍,所以毁损一般只应用于一侧,使另一侧不能得到很好的症状控制。DBS 是 20 世纪 60 年代就发明的脑深部电刺激系统,用于中枢性疼痛治疗。法国著名功能神经外科专家 Benabid 在丘脑 Vim 核团毁损时使用微电极记录,给予微电极高频电刺激,发现可以起到抑制震颤的效果。受到这一现象启发后,1987 年 Benabid 在 Vim 核团植入 DBS,取得了与毁损相似的治疗特发性震颤的良好效果^[54];通过设置合适的刺激参数,其几乎可以完全抑制 PD 和特发性震颤患者的震颤症状,而无毁损类似的并发症^[55]。1993 年, Benabid 团队^[56]首次报道了 STN-DBS 治疗 PD 的显著成效。研究^[57]发现, GPi-DBS 的震颤控制效果也较好。美国食品药品监督管理局(FDA)于 1998 年批准通过丘脑 DBS 治疗特发性震颤和 PD 震颤。1998 年,第 1 篇非盲法 STN-DBS 研究文献^[58]指出,其可以改善约 60%的运动症状并抑制药物引起的异动症;而双盲研究^[59]显示,其疗效显著。1999 年,研究^[60]对比了 STN 和 GPi 植入 DBS 的效果,发现运动症状改善效果相近。2001 年 1 项 STN-DBS 和 GPi-DBS 的回顾性疗效对比研究^[61]显示,在 PD 运动症状改善方面, STN 的效果优于 GPi (49% vs 37%)。2003 年,第 1 篇关于 STN-DBS 术后的长期随访文献显示,术后 5 年时 PD 患者仍能获得 50%的运动症状改善^[62]。美国 FDA 于 2003 年批准在 STN 和 GPi 进行 DBS 植入治疗 PD。2005 年,随机双盲试验^[63]显示,接受 STN-DBS 的

PD 患者的认知和行为并发症高于 GPi-DBS。2006 年,随机对照研究^[64]显示,STN-DBS 对于有左旋多巴运动并发症的中晚期 PD 患者,较单纯药物治疗有明显的优势。2009 年,随机对照研究^[65]显示,STN-DBS 和 GPi-DBS 对 PD 患者情绪和认知的影响没有明显差别。2010 年,大样本研究^[66]显示,STN-DBS 和 GPi-DBS 改善 PD 患者运动症状的差异不明显(25% vs 28%),但该研究结果的运动症状改善率明显低于其他研究。近期入组 128 例手术患者的前瞻性研究^[67-68]显示,STN-DBS(46%)比 GPi-DBS(26%)可以更好地改善 PD 患者的运动症状,在非运动症状和精神症状改善方面差异并不明显。

目前,DBS 治疗 PD 在全球已经应用于超过 14 000 例患者,在临床疗效研究、靶点选择、患者选择、神经网络等方面取得了较好的进展。STN-DBS 和 GPi-DBS 均能长期改善 PD 患者的震颤、僵直、少动症状,但均无法长期改善 PD 患者轴性症状(步态障碍、吞咽困难、语言障碍、平衡障碍)。因此,临床仍需进一步探索新靶点或联合靶点。随着对 PD 发病机制和各种神经环路认识的加深,程控技术、脉冲发生器的不断改进,功能神经外科会不断发展,从而提高 PD 的治疗效果。

参考文献

- [1] HURTIG H I, STERN M B. Thalamotomy for Parkinson's disease[J]. J Neurosurg, 1985,62(1):163-165.
- [2] HORSLEY V. Remarks on the surgery of the central nervous system[J]. Br Med J, 1890,2(1562):1286-1292.
- [3] LERICHE R. Über chirurgischen Eingriff bei Parkinsonscher Krankheit[J]. Neurolog Zentralbl, 1912,13:1093-1096.
- [4] FOERSTE R. Resection of the posterior spinal nerve-roots in the treatment of gastric crises and spastic paralysis[J]. Proc R Soc Med, 1911,4(Surg Sect):226-246.
- [5] POLLOCK L J, DAVIS L. Muscle tone in Parkinsonian states[J]. Arch Neurol, 1930,23:303-311.
- [6] PUUSEPP L. Cordotomia posterior lateralis (Fascic. Burdachi) on account of trembling and hypertonia of the muscle of the hand[J]. Folia Neuropathologiaestonia, 1930, 10:62.
- [7] PUTNAM T J. Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract[J]. Arch Neurol, 1938, 40: 1049-1050.
- [8] MEYERS R. Historical background and personal experiences: Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism [M]. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas publisher, 1958:229-270.
- [9] GARDNER W J, WILLIAMS G H JR. Interruption of the sympathetic nerve supply to the brain; effect on Parkinson's syndrome[J]. Arch Neurol Psychiatry, 1949, 61 (4): 413-421.
- [10] DELMAS-MARSALET P, VAN BOGAERT L. Sur un cas de myoclonies rythmiques continues déterminées par une intervention chirurgicale sur le tronc cérébral [J]. Rev Neurol, 64:728-740.
- [11] BUCY P C, CASE T J. Tremor: physiologic mechanism and abolition by surgical means[J]. Arch Neurol Psychiatry, 1939, 41(4):721-746.
- [12] KLEMMER R M. Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans and athetosis[J]. Arch Neurol Psychiatry, 1940, 44:926.
- [13] REID W L. Studies on the tremor-rigidity syndrome; surgical treatment of human subjects[J]. Med J Aust, 1948,2(17): 481-492.
- [14] TAKEBAYASHI T. 'T-tomy' a new technique in extrapyramidal surgery[J]. Med J Osaka Univ, 1951,2:4-8.
- [15] MEYERS R. Surgical experiments in the therapy of certain 'extrapyramidal' diseases: a current evaluation[J]. Acta Psychiatr Neurol Suppl, 1951,67:1-42.
- [16] PUTNAM T J. Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract[J]. Arch Neurol, 1938, 40: 1049-1050.
- [17] EBIN J. Combined lateral and ventral pyramidotomy in treatment of paralysis agitans[J]. Arch Neurol Psychiatry, 1949,62(1):27-47.
- [18] OLIVER L C. Surgery in Parkinson's disease; complete section of the lateral column of the spinal cord for tremor[J]. Lancet, 1950,1(6610): 847-848.
- [19] BUCY P C. The corticospinal tract and tremor. In: Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism [M]. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas publisher, 1958: 271-293.
- [20] MEYERS R. Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of the premotor fibers[J]. Arch Neurol, 1940,44:455-459.
- [21] FÉNELON F. Essais de traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immédiatement sous-striopallidales (anse lenticulaire)[J]. Rev Neurol, 1950,83:437-439.
- [22] GUIOT G, BRION S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale; technique et résultats [J]. Rev Neurol, 1953,89(6):578-580.
- [23] COOPER I S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism [J]. Psychiatr Q, 1953,27(2):317-319.
- [24] CLARKE R H, HORSLEY V. On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system

- (cerebellum)[J]. *Br Med J*, 1906, 2(2399):1799-1800.
- [25] KANDEL E I, SCHAVINSKY Y V. Stereotaxic apparatus and operations in Russia in the 19th century [J]. *J Neurosurg*, 1972, 37(4):407-411.
- [26] ROSSOLIMO G. Zur Symptomatologie und chirurgischen Behandlung einer eigenthümlichen Grosshirncyste[J]. *Deutsche Zeitschrift Für Nervenheilkunde*, 1895, 6(1-2):76-94.
- [27] SPIEGEL E A, WYCIS H T. Stereoecephalotomy (thalamic related procedures) part 1: methods and atlas of the human brain[M]. New York: Grune & Stratton, 1952; 5-20.
- [28] SPIEGEL E A, WYCIS H T, MARKS M, et al. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain[J]. *Science*, 1947, 106(2754):349-350.
- [29] JASPER H, HUNTER J. A stereotaxic instrument for man [C]. Exhibited at meeting of American Electroencephalographic Society, 1949, June 11-13.
- [30] HAYNE R, MEYERS R. An improved model of a human stereotaxic instrument [J]. *J Neurosurg*, 1950, 7(5): 463-466.
- [31] LEKSELL L. A stereotactic apparatus for intracerebral surgery [J]. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 1949, 99: 229-233.
- [32] TALAIRACH J, HÉCAEN H, DAVID M, et al. Recherches sur la coagulation thérapeutique des structures sous-corticales chez l'homme[J]. *Rev Neurol*, 1949, 81: 4-24.
- [33] NARABAYASHI H, OKUMA T. Procaine-oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism. Preliminary report [J]. *Psychiatr Neurol Japonica*, 1953, 56: 471-495.
- [34] RIECHERT T, WOLFF M. Über ein neues Zielgerät zur intrakraniellen elektrischen Ableitung und Ausschaltung[J]. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 1951, 186 (2):225-230.
- [35] NARABAYASHI H, OKUMA T, SHIKIHA S. Premier congrès international des sciences neurologiques Bruxelles [J]. *Acta Medica Belgica*, 1957:138-142.
- [36] SPIEGEL E A, WYCIS H T. Stereoecephalotomy, part 2: Methods and Atlas of the Human Brain[M]. New York: Grune & Stratton, 1962:8-30.
- [37] MUNDINGER F, RIECHERT T. Ergebnisse der stereotaktischen Hirnoperationen bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen auf Grund postoperativer und Langzeituntersuchungen [J]. *Deutsche Zeitschrift Für Nervenheilkunde*, 1961, 182(5):542-576.
- [38] SVENNILSON E, TORVIK A, LOWE R, et al. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases[J]. *Acta Psychiat Scand*, 1960, 35:358-377.
- [39] HASSLER R, RIECHERT T. Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen [J]. *Nervenarzt*, 1954, 25:441-447.
- [40] SPIEGEL E A, WYCIS H T, SZEKELY E G, et al. Campotomy in various extrapyramidal disorders [J]. *J Neurosurg*, 1963, 20:871-884.
- [41] SPIEGEL E A. Indications for stereoecephalotomies [J]. *Confin Neurol*, 1969, 31(1):5-10.
- [42] SPEELMAN J D, BOSCH D A. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective [J]. *Mov Disord*, 1998, 13(3):582-588.
- [43] COTZIAS G C, PAPAVALILIOU P S, GELLENE R. Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa [J]. *N Engl J Med*, 1969, 280(7):337-345.
- [44] SIEGFRIED J. Is the neurosurgical treatment of Parkinson's disease still indicated? [J]. *J Neural Transm Suppl*, 1980, (16):195-198.
- [45] VAN MANEN J, SPEELMAN J D, TANS R J. Indications for surgical treatment of Parkinson's disease after levodopa therapy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1984, 86(3):207-218.
- [46] NARABAYASHI H, YOKOCHI F, NAKAJIMA Y. Levodopa-induced dyskinesia and thalamotomy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(8):831-839.
- [47] MATSUMOTO K, ASANO T, BABA T, et al. Long-term follow-up results of bilateral thalamotomy for parkinsonism [J]. *Appl Neurophysiol*, 1976-1977, 39(3-4):257-260.
- [48] LAITINEN L V, BERGENHEIM A T, HARIZ M I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Neurosurg*, 1992, 76(1):53-61.
- [49] ALEXANDER G E, CRUTCHER M D, DELONG M R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions[J]. *Prog Brain Res*, 1990, 85:119-146.
- [50] BARON M S, VITEK J L, BAKAY R A, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40(3):355-366.
- [51] KISHORE A, TURNBULL I M, SNOW B J, et al. Efficacy, stability and predictors of outcome of pallidotomy for Parkinson's disease. Six-month follow-up with additional 1-year observations[J]. *Brain*, 1997, 120(Pt5):729-737.
- [52] NARABAYASHI H, MIYASHITA N, HATTORI Y, et al. Posteroventral pallidotomy: its effect on motor symptoms and scores of MMPI test in patients with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 1997, 3(1):7-20.
- [53] LOZANO A M, LANG A E, GALVEZ-JIMENEZ N, et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 1995, 346(8987):1383-1387.
- [54] BENABID A L, POLLAK P, LOUVEAU A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM

- thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease [J]. *Appl Neurophysiol*, 1987,50(1-6):344-346.
- [55] BENABID A L, POLLAK P, GERVASON C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus[J]. *Lancet*, 1991, 337 (8738):403-406.
- [56] POLLAK P, BENABID A L, GROSS C, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1993,149(3):175-176.
- [57] SIEGFRIED J, LIPPITZ B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all Parkinsonian symptoms[J]. *Neurosurgery*, 1994,35(6):1126-1129.
- [58] LIMOUSIN P, KRACK P, POLLAK P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (16): 1105-1111.
- [59] KUMAR R, LOZANO A M, KIM Y J, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1998,51(3): 850-855.
- [60] BURCHIEL K J, ANDERSON V C, FAVRE J , et al. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study[J]. *Neurosurgery*, 1999,45 (6):1375-1382.
- [61] Deep-brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, OBESO J A, OLANOW C W, RODRIGUEZ-OROZ M C, et al. 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(13):956-963.
- [62] 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[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1925-1934.
- [63] ANDERSON V C, BURCHIEL K J, HOGARTH P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2005,62(4):554-560.
- [64] 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.
- [65] OKUN M S, FERNANDEZ H H, WU S S, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial[J]. *Ann Neurol*, 2009,65(5):586-595.
- [66] FOLLETT K A, WEAVER F M, STERN M, et al. CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(22):2077-2091.
- [67] ODEKERKEN V J, VAN LAAR T, STAAL M J, et al. 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(1):37-44.
- [68] ODEKERKEN V J, BOEL J A, GEURTSSEN G J, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015,84(13):1355-1361.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军