

帕金森病脑深部刺激的新刺激模式：Theta 发放刺激

A New Stimulation Mode for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Theta Burst Stimulation

Martin A. Horn,¹ Alessandro Gulberti, PhD,^{1,2} Eileen Gülke, MD,¹ Carsten Buhmann, MD,¹ Christian Gerloff, MD,¹ Christian K.E. Moll, MD,² Wolfgang Hamel, MD,³ Jens Volkmann, MD,⁴ and Monika Pötter-Nerger, MD^{1*}

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Germany

²University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurophysiology and Pathophysiology, Hamburg, Germany

³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurosurgery, Hamburg, Germany

⁴University Hospital Würzburg, Department of Neurology, Würzburg, Germany

(translated by zang jie)

摘要：背景和目的：本研究的目的是评估 DBS 新模式化 theta 脉冲刺激算法的有效性和安全性，目的是扩大 PD 的治疗窗口和临床益处。方法：在这项单中心、随机、双盲、临床短期试验中，在 17 名 PD 患者中，将单侧常规丘脑下 DBS 与单侧模式化刺激算法与突发内高频或低频 theta 突发刺激进行了比较。结果：θ 爆发刺激没有出现严重的不良事件。在单极审查期间，传统的丘脑下 DBS 和高频 theta 脉冲刺激具有可比性，但低频 theta 脉冲刺激的不同之处在于需要更高的刺激幅度来减轻症状，但需要更大的治疗窗口。具有适应刺激幅度的高频和低频 theta 脉冲刺激可有效减轻 PD 症状，对运动不能和震颤有不同的影响，具体取决于 theta 脉冲刺激模式。结论：Theta 脉冲刺激是一种安全有效的刺激模式，具有潜在的未来应用机会。

关键词：深部脑刺激；帕金森病；丘脑底核；治疗窗宽度；θ 爆发刺激

STN 的 DBS(STN-DBS)是帕金森病(PD)的临床有效疗法¹⁻⁴。DBS 通常通过 STN 中的双侧电极以 130Hz 的频率连续传递矩形高频脉冲来应用。然而，使用这种传统的 DBS 模式，仍然存在术后问题，特别是在越来越多的手术 PD 患者的长期随访中，这需要在一段时间内进行 DBS 重新编程^{5,6}。对于从长远来看，特定的故障排除或预防 DBS 引起的副作用，新的关注焦点已成为 DBS 新算法的开发。

该项目的目的是通过使用模式化刺激技术评估新的 DBS 算法。在这个试点试验中，我们首先旨在评估 DBS 的 theta 脉冲刺激(TBS)算法的有效性和安全性。

材料和方法

该研究得到了汉堡医学委员会当地伦理委员会的批准(参考编号: PV5281)。所有参与者都签署了书面知情同意书。

设计

该研究是一项单中心、随机、双盲、临床短期试验，目的是比较单侧常规 STN-DBS(c-DBS)与 STN-DBS 的三种不同单侧模式刺激算法对更多患者症状的影响。受影响的对侧体侧。我们测试了：(1)突发内频率为 200Hz 的高频 TBS (HF-TBS)；(2)突发内频率为 50Hz 的低频 TBS(LF-TBS)；(3)低频 TBS，具有适应的、增加的刺激幅度 (aLF-TBS；图 1)。

所有三种模式化刺激形式均由 0.1 秒持续时间的刺激突发组成，在 5Hz，脉冲宽度为 60 μ s。刺激幅度在 c-DBS、HF-TBS 和 LF-TBS 期间保持恒定，但在 aLF-TBS 期间沿 TEED7 增加(传递的总能量：幅度 $2 \times$ 脉冲持续时间 \times 频率/阻抗)，导致可比较的 HF-TBS 和 aLF-TBS。

由于美敦力系统(美敦力，明尼阿波利斯，明尼苏达州)的编程选项有限，我们在恒压模式下进行刺激，这意味着在阴极输送微库仑的可重复性和组织中脉冲形式的可重复性可归因于容抗。

通过使用长期植入的 Medtronic 设备的循环模式来应用 TBS 刺激模式，周期性地打开和关闭 DBS 0.1 秒。通过应用于起搏器的表面肌电图电极记录刺激伪影。所有患者是多巴胺能药物过夜停药(MEDOFF)后进行测试。刺激条件在每项任务中随机分配，刺激条件之间的试验间隔为 30 分钟(图 1)。

参与者

17 名患者(5 名女性；年龄 64 岁 2 岁)患有晚期特发性 PD(病程：13.821.42 年；H&Y 分期：MED-ON 和 STN-DBS-ON 条件下的 2.70.11)参与了这项研究。

在以下情况下研究 PD 患者：(1)存在特发性 PD 在 H&Y2 至 4；(2)患者植入美敦力 ActivaPC/RC 起搏器；(3)术后情况稳定（术后 40.646.78 个月）；(4)在过去 4 周内存在未改变的多巴胺能药物。术后每日左旋多巴等效剂量为 624.1266.75mg（术前剂量的 45%）。

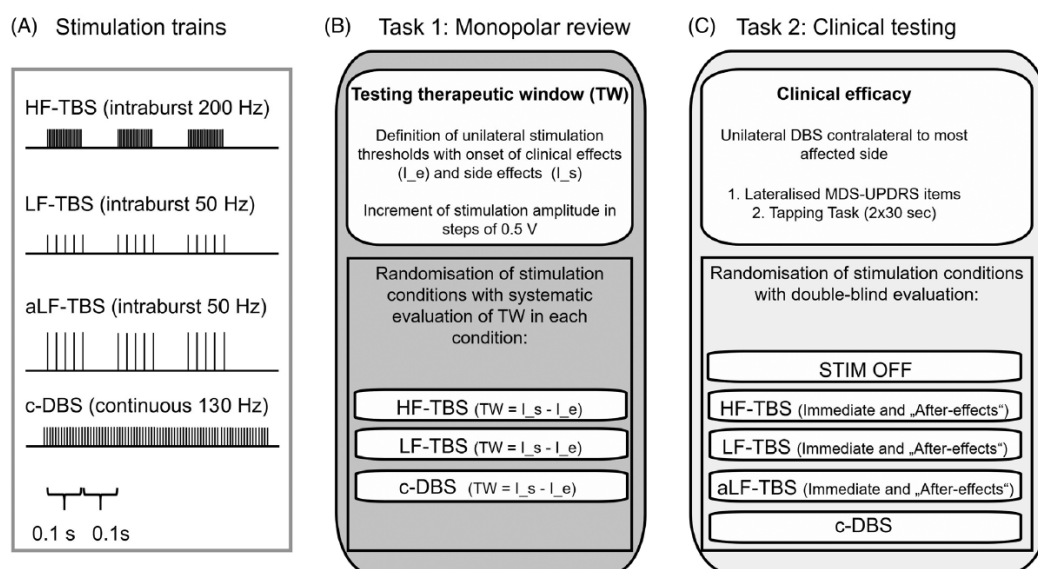


图 1. 实验设置。(A) 实验环节的刺激训练。c-DBS 以 130 Hz（最低行）应用。TBS 以循环模式应用，间隔为 0.1 秒，关闭和开启刺激。内爆频率从 200 Hz 不等，导致总频率为每秒 100 个刺激（HF-TBS，上排）到 50 Hz，每秒刺激总数为 25 个（LF-TBS 和 aLF-TBS，中间排）。(B) 任务 1 包括单极审查，以确定每种刺激模式的治疗窗口宽度。(C) 任务 2 包括使用 MDS-UPDRS 和客观敲击任务评估不同刺激模式的临床疗效。MDS-UPDRS，国际帕金森和运动障碍协会赞助的 UPDRS 修订版。

任务

任务 1：通过单极审查评估治疗窗口

在不同刺激中临床上最有效的电极接触处施加单侧刺激脉冲宽度为 60 μ s 的模式。通过以 0.5V 的步长逐渐增加电压直到 5 到 6V 来确定治疗窗口。提取刺激幅度，此时对僵硬的第一个和完整的临床效果和第一个副作用发生（图 1）。

任务 2：PD 运动症状的临床评估

任务 2 的目的是(1)评估 PD 患者单侧 TBS 的安全性和耐受性，(2)研究常规 STN-DBS 和三种不同 TBS 模式对临床 PD 运动症状的直接影响，和(3)评估对临床运动症状的潜在短期和长期持久后效。c-DBS 期间不同刺激条件下的刺激参数为 2.74 ± 0.12 V、60 μ s 和 130Hz；HF-TBS 期间为 2.74.12V、60 μ s 和内部突发 200Hz；LF-TBS 期间为 2.74.12V、60 μ s 和突发内 50Hz；aLF-TBS 期间为 5.48.24V、60 μ s 和突发内 50Hz。对国际帕金森和运动障碍协会赞助的 UPDRS

修订版(MDS-UPDRS)项目进行了录像评估（项目 3.3-3.8、3.15-3.18）。按照 CAPSIT（外科介入治疗核心评估计划）协议，在受影响较大的手的敲击板上执行定量敲击任务（2×30 秒）。8

统计分析

表 1 中的描述性统计包括均值的平均标准误差。对侧化总 UPDRS 和子项刚性、运动不能进行重复的一般线性模型方差分析(ANOVA)和受试者内因素刺激条件（STIMOFF、c-DBS、HF-TBS、LF-TBS 和 aLF-TBS），以及震颤和敲击性能。执行事后 Wilcoxon 符号秩检验以比较不同刺激条件的影响（IBMSPSS Statistics 20.0 版；SPSS,Inc., Chicago, IL）。

结果

所有刺激模式都是安全的，不会引起严重的不良事件。在 aLF-TBS 条件下，1 名患者主诉严重的运动不能，因此过早停止了这种刺激模式。

任务 1：单极审查和治疗窗口

三种刺激模式——c-DBS、HF-TBS 和 LF-TBS——在单极审查期间有所不同（表 1，上排）。虽然三种刺激模式之间对刚度产生第一个有意义影响的刺激强度没有显著差异，但在 HF-TBS 期间有降低所需刺激强度的趋势。在 LF-TBS 期间，5 名 PD 患者未完全恢复僵硬（80-100%），但在 HF-TBS 和 c-DBS 期间所有患者均未完全恢复。ANOVA 测试揭示了全刚性分辨率所需刺激幅度的显著差异（ $F=9.42$ ； $P=0.002$ ），与 c-DBS 或 HF-TBS 相比，LF-TBS 所需的刺激强度明显更高。副作用阈值在刺激条件（ANOVA， $F=8.97$ ； $P=0.003$ ）之间存在显著差异，LF-TBS 期间阈值不成比例地最高，导致与其他刺激模式（ANOVA， $F=5.13$ ； $P=0.021$ ）。

任务 2：PD 运动症状的临床评估

单侧应用四种刺激算法——c-DBS、HF-TBS、LF-TBS 和 aLF-TBS——揭示了对对侧临床 PD 症状的不同影响（表 1，下排）。

除了没有幅度调整的 LF-TBS 之外，与 STIMOFF 相比，STIMON 中的所有刺激条件都改善了总偏侧化 MDS-UPDRS 得分（方差分析， $F=8.95$ ； $P<0.001$ ）。在第二步中，我们将运动症状分为三个领域：僵硬、震颤和运动不能。方差分析测试揭示了所有三个域的所有刺激模式的总体影响（刚性， $F=7.19$ ； $P<0.001$ ；震颤， $F=3.25$ ； $P=0.05$ ；运动不能， $F=5.35$ ； $P=0.008$ ）。然而，TBS 刺激形式对不同 PD 症状的疗效各不相同。所有刺激条件都同样提高了刚度，c-DBS 和所有

三种 TBS 刺激形式之间没有显著差异。与 STIMOFF 相比，c-DBS 和 aLF-TBS 仅显著改善了运动不能，而 HF-TBS 或 LF-TBS 则没有。相反，与 STIMOFF 相比，c-DBS 和 HF-TBS 对震颤的改善程度相同，但 LF-TBS 或 aLF-TBS 则不然。因此，运动不能和震颤似乎被 TBS 不同地调制，这取决于相应 TBS 模式的爆发内频率。

通过标准化敲击任务对运动不能进行的量化证实了观察到的刺激效果的模式。方差分析显示刺激条件对敲击分数有显著影响 ($F=4.4$; $P=0.009$)，HF-TBS 和 c-DBS 的刺激效果更明显。

我们无法观察到 HF-TBS、LF-TBS 和 aLF-TBS 的刺激持续时间更长。应用特定的新模式刺激模式 20 到 30 分钟后，关闭 TBS，30 分钟后在实验关闭状态下重新评估运动症状。就 UPDRS 和敲击分数而言，初始 OFF 条件和后效 OFF 条件之间没有显著差异。

表 1. 任务 1 (上排) 中的单极结果和任务 2 (下排) 中不同刺激模式对临床症状的影响

	STIM OFF	c-DBS	LF-TBS	aLF-TBS	HF-TBS	ANOVA
Task 1: monopolar review/stimulation amplitude (V)						
Onset of rigidity reduction	Not applicable	0.93 ± 0.09	1.00 ± 0.13	Not applicable	0.76 ± 0.06	n.s.
Full rigidity resolution	Not applicable	2.74 ± 0.35	4.18 ± 0.53 ^a $P = 0.013$	Not applicable	2.47 ± 0.27	$F = 9.42$ $P = 0.002$
Onset side effects	Not applicable	4.93 ± 0.30	5.74 ± 0.24 ^a $P = 0.003$	Not applicable	4.78 ± 0.37	$F = 8.97$ $P = 0.003$
Therapeutic window	Not applicable	4.00 ± 0.30	4.74 ± 0.27 ^a $P = 0.008$	Not applicable	4.01 ± 0.38	$F = 5.13$ $P = 0.021$
Task 2: clinical effects/MDS-UPDRS						
Total lateralized score	16.35 ± 1.31	10.47 ± 1.08	14.47 ± 1.38 ^a $P < 0.001$	12.29 ± 1.15 ^a $P = 0.015$	12.53 ± 1.17 ^a $P = 0.007$	$F = 8.95$ $P < 0.001$
Akinesia	8.25 ± 1.08	5.25 ± 0.69	7.81 ± 0.90 ^a $P = 0.001$	6.08 ± 0.73 ^a $P = 0.02$	6.81 ± 0.82 ^a $P = 0.009$	$F = 5.35$ $P = 0.008$
Tremor	4.06 ± 0.78	2.65 ± 0.65	3.82 ± 0.73 ^a $P = 0.028$	3.21 ± 0.74	2.76 ± 0.63	$F = 3.25$ $P = 0.05$
Rigidity	3.94 ± 0.33	2.53 ± 0.33	2.94 ± 0.29	3.14 ± 0.27	2.97 ± 0.26	$F = 7.19$ $P < 0.001$

讨论

该项目的目的是评估新的模式 DBS 算法，目的是通过扩大治疗窗宽度来最大化 PD 的临床刺激效果。

该研究存在一些局限性。首先，考虑到神经生理机制的复杂性，TBS 模式的比较是困难的。从操作上讲，TEED 被用来尝试促进刺激模式之间的比较，认识到从比较中得出确切结论的困难。

其次，我们仅单方面应用 TBS。下一个计划的步骤是评估双侧 TBS 刺激的安全性并评估轴向症状。第三个限制是不同 TBS 模式的应用时间相对较短，约为 20 到 30 分钟，以确保研究在 1 天内可行。然而，与评估 MPTP 治疗的非人类灵长类动物⁹ 和 PD 患者的刺激持久效应的其他研究相比，这种短暂的刺激持续时间可能以观察到缺乏神经可塑性后效应为代价。¹⁰ 最后，观察到的“急性

效应”需要在慢性刺激期间和药物治疗期间的长期观察中复制 TBS 的”，以确保 TBS 作为一种合适的刺激模式在临床常规中的可行性。

虽然 DBS 的作用机制仍在讨论中，但最近有证据表明频率依赖性抑制突触可塑性是 DBS 的推定机制。¹¹ 关于 DBS 患者长期治疗的必要性，这将是一个在 STN 中诱导“有益可塑性”的理想目标。对神经元突触可塑性诱导的理解和机制的原理可以从在人类运动皮层使用经颅磁刺激(TMS)的研究中得出。^{12,13} TMS 的 TBS 已被证明在以下方面非常有效^{14,15} 尽管由于特定的神经解剖学和功能差异，将皮层刺激模式转移到皮层下 DBS 导联上存在限制，但有前景的 TMS 特征可以解释 STN-星展银行。TBS-TMS 应该调节脑源性神经营养因子或 cFOS 的表达，增加 GABA 能活性¹⁵ 并调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体活性¹⁴；然而，将这些机制转移到 STN-DBS 目前仍然是假设的。

先前研究的结果表明，DBS 模式变化可能会在 0.1 到 0.5 秒的爆发间时间范围内产生类似的临床结果。¹⁶ 具有低爆发内频率的 LF-TBS 可能已经下降到有效窗口之外，从而导致更高的所需剂量。

总之，这项短期、随机、双盲、临床试验通过证明安全性、效率和部分增强取决于 TBS 的治疗窗宽度，代表了开发新的、模式化的 DBS 刺激形式的第一步突发内频率。

致谢：这项工作得到了 DFSGFB936 项目 C8 的支持。

References

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
2. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–622.
3. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332–1337.
4. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl. 14):S290–S304.
5. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(Suppl. 14):S219–S237.
6. Pötter-Nerger M, Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1609–1615.
7. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol* 2005;58:168; author reply, 168–169.
8. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572–584.
9. Tass PA, Qin L, Hauptmann C, et al. Coordinated reset has sustained aftereffects in Parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 2012;72:816–820.
10. Adamchic I, Hauptmann C, Barnikol UB, et al. Coordinated reset neuromodulation for Parkinson's disease: proof-of-concept study. *Mov Disord* 2014;29:1679–1684.
11. Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, et al. Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain* 2018;141:177–190.
12. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003;148:1–16.
13. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2017;10:1–18.
14. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–206.
15. Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schonfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr* 2010;22:294–306.
16. Montgomery EB, Jr. Effect of subthalamic nucleus stimulation patterns on motor performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:167–171.