



无创深部脑刺激在帕金森病治疗中的应用*

张玉凤^{1,2)} 王 玮^{1,2)} 陆子骏^{1,2)} 吕娇娇^{1,2)**} 刘 宇^{1)**}

(¹⁾ 上海体育大学运动健身科技省部共建教育部重点实验室, 上海 200438; ²⁾ 上海体育大学运动健康学院, 上海 200438)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 严重危害患者的独立性和生活质量, 给社会带来沉重负担。近年来, 无创深部脑刺激技术为 PD 患者提供了新的治疗选择, 主要包括相位干涉电场刺激、低强度经颅聚焦超声、经颅磁声刺激、非侵入性光遗传学调控、非侵入性磁电刺激等。这些技术通过非侵入性方式精准调控大脑深部区域的神经活动, 展现出改善 PD 患者运动症状的潜力。尽管已有一些初步研究显示其疗效, 但在刺激参数优化、个性化治疗方案的制定以及长期疗效评估方面仍面临挑战。未来的研究应着重于大规模临床试验的验证、设备的优化及技术的个性化应用, 以推动这些技术的临床转化, 为 PD 患者提供更安全、高效和个性化的治疗方案, 从而显著提升患者的生活质量。

关键词 帕金森病, 运动障碍, 无创深部脑刺激, 神经调控

中图分类号 R318, R743.9, R742.1

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0440

CSTR: 32369.14.pibb.20240440

1 帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默病的全球第二大常见神经退行性疾病, 主要表现为静止性震颤、僵硬、动作迟缓和姿势平衡障碍等运动症状, 以及认知障碍、睡眠障碍等非运动症状, 严重影响患者的独立性和生活质量^[1-2]。PD 的病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元的逐渐丧失, 导致纹状体多巴胺输入减少, 并引发一系列基底神经节回路的退化, 最终导致异常的基底神经节输出并产生主要的运动症状^[3-4]。基底神经节是大脑中负责运动控制的关键区域, 包括尾状核、壳核、苍白球、丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 等主要部分^[5]。正常情况下, 基底神经节通过 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能抑制性通路和谷氨酸能兴奋性通路之间的平衡来实现良好的运动控制^[3]。然而, 在 PD 患者中这种平衡被打破。纹状体中多巴胺的缺失导致其对苍白球外侧部 (external globus pallidus, GPe) 的抑制活动增强, 进而减少了对 STN 的抑制, 使得 STN 过度活跃, 并增加了对苍白球内侧部 (internal globus pallidus, GPi) 的谷氨酸能兴奋。同时, 纹状体对 GPi 的直接抑制作用减弱, 导致

GPi 对丘脑的抑制活动进一步增强。结果是 STN 和 GPi 都变得过度活跃, 导致丘脑-皮层投射受到抑制, 从而引起 PD 的各种运动症状^[3]。由于病因复杂, 目前缺乏安全有效的治疗方案。左旋多巴等多巴胺能替代疗法能够有效缓解大多数早期 PD 患者的运动症状, 但长期使用可能导致药物疗效减退, 并产生运动波动、异动症等运动并发症^[6]。因此, 探索药物以外的治疗手段对于提高 PD 患者的治疗效果和生活质量具有重要意义。

2 无创深部脑刺激

近年来, 神经调控技术的迅速发展为 PD 治疗提供了新的思路。其中, 深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 作为一种侵入性神经调控手段, 已获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准应用于 PD 治疗。通过精准立体定向手术, DBS 技术能够将电极植入至 STN 和 GPi 等关键脑区, 有效

* 国家自然科学基金 (11932013) 和上海体育大学研究生自主科研创新计划 (YJSCX-2024-028) 资助项目。

** 通讯联系人。

吕娇娇 Tel: 18516565889, E-mail: Ljj27@163.com

刘宇 Tel: 021-65507351, E-mail: yuliu@sus.edu.cn

收稿日期: 2024-10-21, 接受日期: 2025-01-21

缓解PD患者临床症状, 改善其生活质量^[7-9]。目前DBS机制尚不明确, 主要假说包括: a. 抑制病灶区域神经元的活动; b. 激活轴突并兴奋其投射区的神经元; c. 调控神经元及其网络的病理性神经振荡^[10-11]。尽管DBS在临床上取得了显著疗效, 但其适用范围通常仅限于中晚期PD患者, 且侵入性手术可能伴随出血、感染等风险。为解决这些问题, 研究者逐渐转向无创神经调控技术, 尝试通过非侵入性手段调节大脑深部结构, 以缓解PD的核心症状。这类技术通常基于声、光、电、磁等物理因子, 通过非侵入性方式调控大脑神经活动, 避免对浅层脑区干扰的同时实现对特定深部脑区的精准调节。目前, 诸如相位干涉电场刺激(temporal interference stimulation, TIs)、低强度经颅聚焦超声刺激(low intensity transcranial focused ultrasound stimulation, LITFUS)、经颅磁声刺激(transcranial magneto-acoustic stimulation, TMAS)等无创DBS技术, 在改善PD患者的运动和非运动症状方面展现出显著潜力。尽管初步临床研究已取得了一定的积极成果, 应用无创DBS技术仍面临诸多挑战, 包括刺激靶点的精确定位、刺激参数的优化以及个体化疗效的差异等问题。因此, 本文将系统总结无创DBS技术在PD治疗中的研究进展, 分析当前面临的问题, 并探讨其未来的应用前景, 以期为推动该领域的发展提供参考。

3 相位干涉电场刺激

2017年, Grossman等^[12]首次提出了TIs的概念并验证了其安全性和有效性。TIs通过两路频率略有差异的高频交流电叠加, 在目标区域形成低频包络波, 从而发挥刺激作用(图1)。基于神经元对高频正弦电场刺激不敏感的特性, Grossman等^[12]在小鼠目标靶区施加频率分别为2.0 kHz与2.01 kHz的两组高频交流电, 目标区域叠加产生的相干电场成功引发了类似于10 Hz经颅交流电刺激的神经活动。实验中使用c-fos标记物证明了TIs能够在海马区引发广泛的神经活动, 表明该技术能够使电流穿过浅层皮质, 实现深部脑区聚焦刺激^[12]。进一步研究还发现, 通过调整电极输入电流比例, TIs能够在不改变电极位置的情况下诱导小鼠产生不同的运动模式。此外, c-fos标记物结果表明, TIs不会对脑组织造成损伤, 说明该技术是一种安全且具聚焦性的无创DBS技术^[12]。

自Grossman等开创性研究以来, TIs技术已从

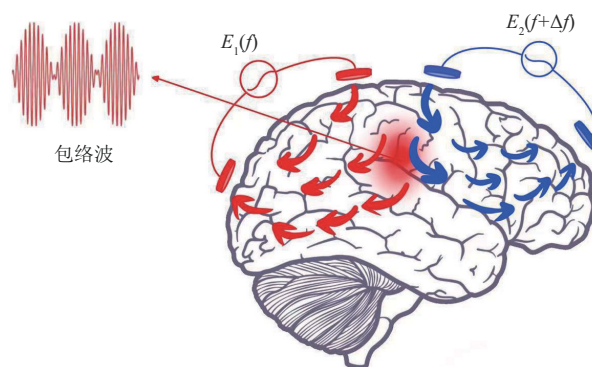


Fig. 1 Schematic diagram of temporal interference stimulation

图1 相位干涉电场刺激示意图

频率在kHz范围内稍有不同两个电场 E_1 、 E_2 输送至脑, 在深部脑区形成一个频率差值($\Delta f = E_1(f + \Delta f) - E_2(f)$)的包络波, 这一低频包络波可以在不影响浅层皮层的情况下精准聚焦地刺激大脑深部组织。

电场模拟与动物实验逐步走向人体研究。在早期阶段, 电场模拟研究主要用于优化刺激参数, 精确定位电场在大脑中的分布, 从而验证TIs在聚焦刺激深部脑区的潜力^[13-15]。随后, 动物实验则进一步确认了TIs在深部脑区调控神经活动的有效性与安全性^[16-18]。随着技术的不断发展与成熟, 研究逐渐向人体试验延伸。早期人体试验主要集中在浅层皮层, 如初级运动皮层(primary motor cortex, M1)区^[19-20]和额顶叶^[21]等。研究表明, TIs可有效改善运动功能与认知能力, 且未伴随严重的不良反应^[19-21]。近年来, 针对深部脑区的TIs研究逐渐出现。例如, Violante等^[22]研究表明, TIs应用于海马区可增强健康成年人的记忆功能。此外, 针对纹状体的 θ 频段的脉冲式TIs显著提升了老年人的运动学习能力, 并增强纹状体及相关运动网络的活动^[23]。

然而, 关于TIs在PD患者中的应用研究仍较为有限, 目前仅有两项相关研究可供参考^[24-25]。Liu等^[24]在一项猕猴实验中结合计算机模拟与脑内植入电极监测, 测量了TI电场的空间分布与强度。结果表明, TI电场在大脑深部区域可以产生足够强的电场, 进而实现对神经活动的亚阈值调控。在后续人体试验中, Liu等选取了3名运动障碍患者(包括PD和原发性震颤患者), 通过电极布置和模拟计算确定最优的电极组合, 并聚焦黑质区域进行刺激^[24]。研究结果显示, 频率差为130 Hz的TIs显著减少了PD患者的震颤症状, 尤其在静

止震颤的持续性与幅度上表现出显著改善。这些改善在刺激过程中和刺激后均得到了评估,且患者没有报告明显的不适或副作用^[24]。尽管这项研究初步验证了TIs作为非侵入性DBS技术在PD中的应用潜力,但由于样本量较小,其疗效仍需通过更大规模的临床试验加以验证。为弥补这一不足,本团队随后进行了更为严格的随机交叉对照试验,以验证TIs在PD患者中的安全性与有效性^[25]。研究以右侧GPi为靶区,采用1 300 Hz与1 430 Hz频率(频率差为130 Hz)进行20 min的刺激干预,并通过运动障碍学会-统一帕金森病评定量表第三部分(Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MDS-UPDRS-III)评分评估TIs对PD患者运动症状的影响。MDS-UPDRS-III是评估PD患者运动症状的标准量表,涵盖震颤、运动迟缓、僵直和姿势不稳等多个指

标,广泛应用于临床试验和患者管理中,用于量化运动症状的严重程度^[26]。结果显示,与假刺激相比,接受TIs治疗的PD患者运动症状显著改善,尤其在运动迟缓与震颤方面效果突出(图2)。在整个干预过程中,没有患者报告严重的副作用或不良反应^[25]。PD的典型病理特征之一是基底神经节神经元的过度同步化,而130 Hz的DBS频率已被广泛用于临床治疗,证明可以有效减轻这种病理性同步化^[27]。Liu和本团队的研究结果^[24-25]均支持130 Hz频率下TIs能够在PD患者中产生可观察的治疗效果,进一步证明了TIs作为一种非侵入性DBS技术在治疗PD中的潜力。尽管如此,目前TIs在PD患者中的应用还处于初步探索阶段,仍需进一步探究其安全性、有效方案及其作用机制,为治疗PD患者提供更有力的理论和临床依据。

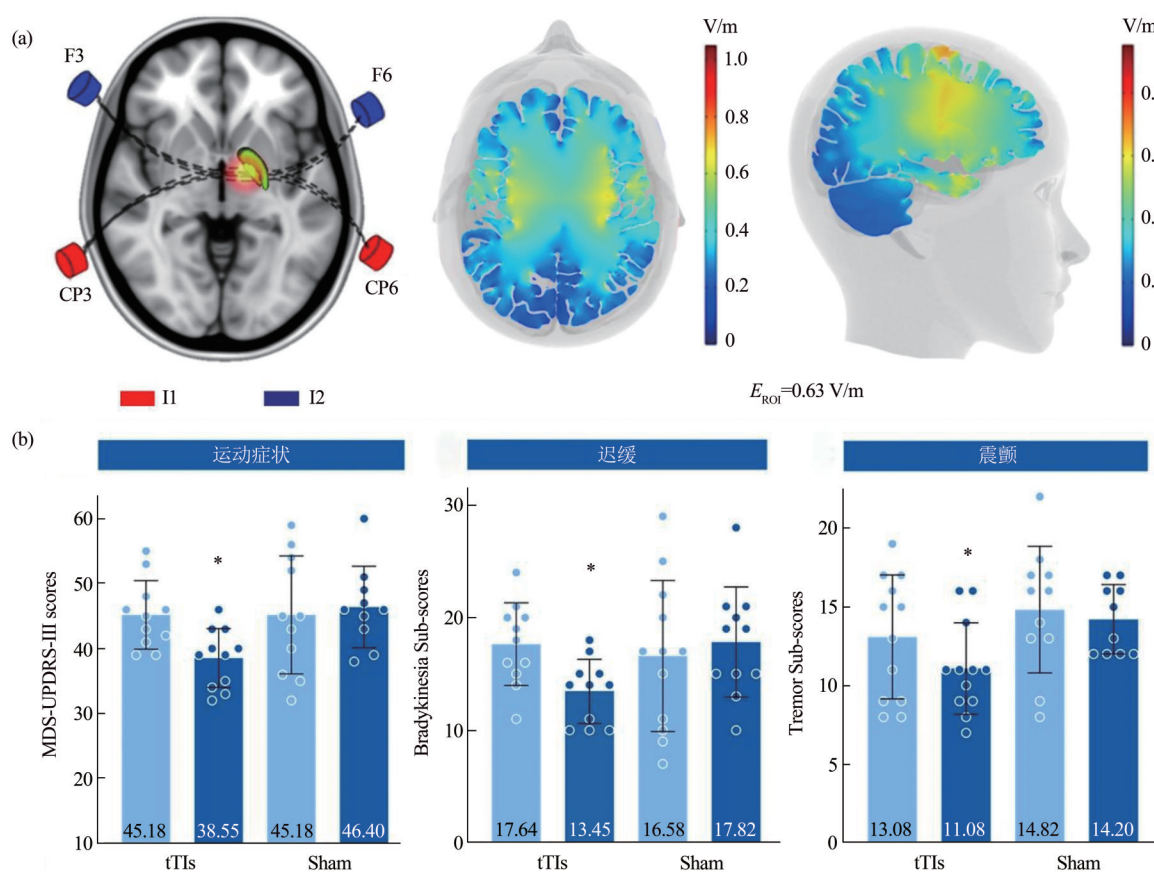


Fig. 2 Effects of TIs on the right globus pallidus in parkinson's disease patients (adapted from [25])

图2 右侧苍白球TIs对PD患者的影响(改自[25])

(a) 电刺激摆放位置及电场模拟图。第1路电极(11)置于10-20脑电定位系统的CP3和CP6位置;第2路电极(12)置于10-20脑电定位系统的F3和F6位置。 E_{ROI} 为感兴趣区(右侧苍白球内侧部)的场强。(b) TIs单次干预后对PD运动症状改善情况。与对照组相比,TIs治疗组的运动障碍学会-统一帕金森病评定量表第三部分(MDS-UPDRS-III)总评分显著降低($P=0.02$),且在迟缓($P=0.01$)和震颤($P=0.01$)两个分项评分上也显示出显著改善。tTIs为真刺激,Sham为假刺激。

4 低强度经颅聚焦超声刺激

LITFUS 通过将声能穿透颅骨传输至大脑的特定目标区域, 可以实现对神经的调控作用 (图3)。与高强度聚焦超声利用热效应进行不可逆的组织消融不同, LITFUS 通过组合几种关键性参数 (如基波频率、脉冲持续时间、占空比等) 生成不同刺激序列, 从而实现类似于传统经颅电刺激的可逆性神经调控^[28]。动物实验及人体研究均表明, LITFUS 具有良好的安全性^[29-30]。关于 LITFUS 的生物物理机制目前尚不完全清楚, 可能涉及机械效应及空化效应。机械效应主要是通过拉伸神经元细胞膜, 引起膜上活性分子构象的改变, 影响神经元细胞的去极化或超极化^[31-32]。空化效应是指通过超声波振荡形成微小气泡, 气泡在超声波作用下反复振荡, 进而激活细胞膜上的钠离子和钙离子的机械敏感性通道, 改变细胞的膜兴奋性^[33-34]。

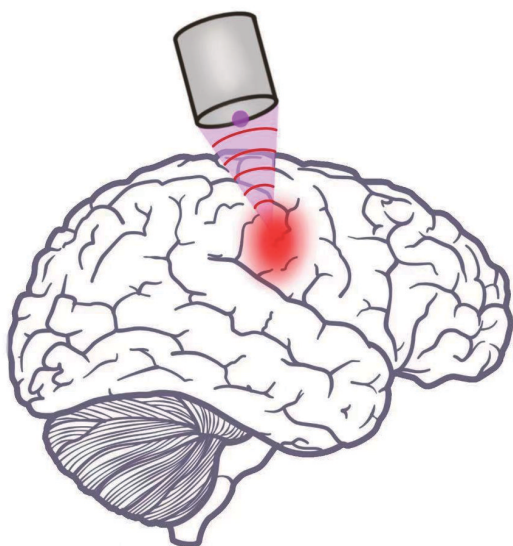


Fig. 3 Schematic diagram of low-intensity transcranial focused ultrasound stimulation (LITFUS)

图3 低强度经颅聚焦超声刺激示意图

低强度经颅聚焦超声刺激将低强度超声波非侵入性地穿透颅骨, 聚焦于大脑深部特定区域, 调控神经活动。

目前该领域研究仍以动物实验为主, 针对人体的试验相对有限。在健康人群中, 目标靶区包括 M1^[35-36]、前额叶^[37]、躯体感觉皮层^[38]、视觉皮层^[39], 以及一些深层结构如扣带回^[40]、STN^[41]、苍白球^[42]等。在临床患者研究中, LITFUS 的应用相对更少。大多研究集中在浅层脑区, 例如靶向

刺激额叶缓解疼痛^[43]和刺激 M1 改善 PD 症状^[44]。此外, LITFUS 也开始被用于患者深部脑区的刺激, 包括靶向刺激丘脑用于治疗意识障碍^[45]、刺激海马用于阿尔茨海默病^[46], 以及刺激杏仁核用于难治性广泛性焦虑障碍^[47]。

目前, 仅有 1 项初步临床试验关注 LITFUS 调控深部脑区 (黑质), 改善 PD 患者的运动和认知功能。Nicodemus 等^[46]于 2019 年利用 LITFUS 探究其对于 PD 患者运动与认知功能的影响。在这项开放性的临床试验中, 作者首先使用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和多普勒引导的组合方法来定位 PD 患者的黑质区域, 使用强度为 520 mW/cm 的 LITFUS 连续刺激 8 周, 1 次/周, 1 h/次。结果表明, LITFUS 干预后大多数患者的认知和运动功能稳定或有所改善, 同时未发现明显的不良反应^[46]。相较于 PD 患者的人体实验, 针对 PD 的小鼠研究更为广泛, 且深入探讨了其潜在机制。研究发现, LITFUS 能够在 PD 小鼠细胞和分子水平上产生神经调节效应, 促进神经营养因子的释放和表达、调节小胶质细胞的双向神经炎症、减轻氧化应激, 以及神经再生与修复^[48]。此外, 有研究将 LITFUS 与微泡 (microbubbles, MBs) 结合, 以利用其空化特性, 促进药物穿越血脑屏障并到达 PD 小鼠的大脑, 这一创新策略可能为 PD 治疗提供新的方向。

尽管目前缺乏大量人体研究证据来支持 LITFUS 在治疗 PD 方面的有效性, 但现有研究已经显示出 LITFUS 能够成功刺激健康个体和其他运动障碍患者的基底节区域, 如 STN 和苍白球。这些发现揭示了 LITFUS 在精确靶向深层脑区方面的潜力。未来的研究有望进一步探索 LITFUS 的这些潜在应用, 并推动其在 PD 临床治疗中的广泛应用^[48]。

5 其他无创深部脑刺激技术

相比较于上述两种相对成熟的无创 DBS, 还有一些脑调控手段仅停留在动物实验及计算机模拟阶段, 如 TMAS、非侵入性光遗传学和非侵入性电磁刺激。

TMAS 结合了经颅磁刺激和经颅超声刺激的优势, 在静态磁场中施加聚焦超声波, 利用超声波与静磁场的耦合作用产生瞬态电流, 从而调节神经元活动^[49]。研究发现, 这种刺激能够改善 PD 模型小鼠的海马神经可塑性, 包括提升长时程增强

(long-term potentiation, LTP) 和树突棘密度, 调节神经递质水平, 提高脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其相关信号通路蛋白质的水平^[50]。相关的模拟计算研究显示其能够抑制与PD运动障碍有关的异常振荡^[51]。这些发现为TMAS在PD治疗中的潜在应用提供了科学基础。

传统的光遗传学依赖病毒载体将光敏感离子通道基因直接注射到目标脑区, 并通过植入的光纤传递光激活这些基因表达的离子通道, 从而控制神经元活动。这一过程侵入性较强, 可能造成脑组织损伤^[52]。近年来, 非侵入性光遗传调控手段逐步兴起。其通过静脉注射将编码光敏感离子通道 (例如ChrimsonR) 的腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 与预先形成的MBs共同注入小鼠体内。然后, 使用聚焦超声波激活这些MBs, 使其在血管壁上施加机械力, 暂时性地打开血脑屏障, 从而使病毒载体能够精准地传递到目标靶区。在病毒载体完成基因表达后 (大约需要几周时间), 研究者通过红光穿透颅骨激活目标区域中的神经元, 实现远程神经调控^[53-55]。研究结果表明, 这种技术能够在小鼠大脑中实现深度达4 mm的神经元激活^[54]。尽管尚未有研究将其用于PD治疗, 但已有的证据显示, 这种方法在探索深部神经网络和治疗神经系统疾病中具备重要的潜力。

非侵入性电磁刺激也是一种新兴技术, 它利用磁电纳米颗粒 (magnetoelectric nanoparticles, MENs) 来无线控制大脑中的神经活动^[56]。这些纳米粒子可以通过静脉注射进入体内, 并在特定磁场引导下穿过血脑屏障, 精确定位于大脑的目标区域。低强度的外部磁场能够激活这些粒子, 产生局部电场并刺激神经元。通过调整磁场的强度和频率, 研究人员可以在不需要侵入性手术的情况下, 精确地控制神经活动^[57-58]。这种神经调节概念的研究还处于非常早期的阶段, 但它为未来神经系统疾病的治疗提供了一种全新的非侵入性策略。

综上所述, TMAS、非侵入性光遗传调控手段和非侵入性电磁刺激技术不仅在调控深部神经网络方面展现出巨大潜力, 而且为PD等神经系统疾病的治疗提供了新的策略与思路。

6 总结与展望

近年来, 神经调控技术的快速发展为PD的治疗开辟了新路径。其中, TIs、LITFUS、TMAS、

非侵入性光遗传学调控和非侵入性电磁刺激通过不同的物理机制实现对大脑深部区域的精准调控, 展现了良好的应用潜力 (表1)。TIs和LITFUS作为相对成熟的技术, 已经在小规模临床试验中证明了其初步疗效和安全性, 而TMAS、光遗传学和电磁刺激等新兴技术则展示了进一步探索深部神经网络调控的可能性。

然而, 这些技术在临床推广过程中仍面临诸多挑战, 未来研究需要在多个关键领域取得突破。首先, 在生物物理作用机制方面, 需要深入探讨无创神经调控技术如何通过特定的物理因子 (如电场、超声波) 精确调节深部脑区神经活动, 揭示其对神经元放电模式、神经网络连接性、神经递质释放及神经可塑性等多个层面的具体影响机制^[24-25]。这些机制的深入阐明不仅有助于揭示无创DBS的工作原理, 还将为刺激参数 (如频率、强度、波形) 的优化提供科学依据。其次, 在临床试验规模和疗效评估方面, 现有研究多为小样本单中心试验, 统计学证据较为有限, 难以全面评估技术的长期有效性和安全性^[24]。未来研究应设计大规模、多中心的随机对照临床试验, 引入标准化的疗效评估工具 (如MDS-UPDRS评分系统) 以及客观的生物标志物 (如功能性磁共振、正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET)、脑电图等), 全面评估不同技术、不同参数组合对运动症状、睡眠质量、认知功能等多维度指标的改善效果, 并对长期使用的副作用和耐受性进行系统监测^[26, 59]。再次, 在个性化治疗方案制定方面, 由于PD患者在病情发展和治疗需求上的个体差异较大, 个性化治疗方案开发至关重要^[25]。未来研究应结合患者的病理特征、神经生理状态和刺激响应, 制定基于生物标志物和影像学数据的个体化刺激参数和靶区选择策略。例如, 通过整合功能磁共振成像、脑电图数据以及患者的临床表征, 深入分析个体神经回路的病理特征, 构建基于多模态数据的个性化模型, 优化刺激参数和靶区选择, 实现精准干预和个性化治疗。在技术实用性和设备优化层面, 尽管TMAS、光遗传学调控和磁电刺激等新兴方法在实验研究中展现了广阔前景, 但其临床应用仍处于起步阶段^[51, 54, 57]。研究者需进一步提高技术成熟度, 通过优化刺激设备和参数, 提高治疗的精确性和稳定性。同时, 技术的可及性和经济性对于大规模推广至关重要。开发便携式、经济高效的设备, 尤其是适用于居家治疗的系统, 可大幅提升患者的治疗

依从性和便利性^[60]。此外,在治疗手段的协同作用方面,未来应深入探索无创DBS与现有治疗手段(如药物、运动疗法、心理干预等)的联合应用,建立综合性、多维度的治疗体系,最大化治疗效果。特别是在药物治疗效果逐渐减弱或出现药物副作用时,无创DBS技术可作为一种有效的补充或替代疗法,延缓疾病进展,减少药物依赖性。最后,在跨学科合作方面,神经科学、工程学、计算机科学、数据科学及临床医学的深度融合将为无创DBS技术的发展注入新的动力。通过引入人工智能与机器学习算法,可以实时分析患者的生理和行

为数据,预测刺激响应,动态调整刺激参数,从而实现治疗的智能化与精准化。

总之, TIs、LITFUS、TMAS等技术尽管仍处于不同研究阶段,但其在动物实验及部分人体研究中的成果为进一步临床转化奠定了基础。未来研究应聚焦于大规模多中心临床试验、个性化治疗方案的开发、技术设备的优化以及多模态干预的探索,以加速这些技术的临床转化,提升其在PD治疗中的应用价值,最终为患者提供更安全、高效的治疗方案,改善其生活质量。

Table 1 Comparative analysis of different non-invasive deep brain stimulation technologies
表1 不同无创深部脑刺激技术的比较分析

无创深部脑刺激技术	技术特点与原理	主要刺激参数	研究阶段与PD应用前景
相位干涉电场刺激	通过两路频率略有差异的高频交流电叠加,形成低频包络波,精准调控深部脑区 ^[12]	含载波频率、频率差值、电流强度	处于初期人体试验阶段,表现出改善PD运动症状的潜力 ^[24-25] ,非侵入性和精准调控是主要优势,安全性较高,但刺激参数仍需优化,尚需更多大规模临床验证
低强度经颅聚焦超声	通过低强度声波聚焦于深部脑区,实现非热效应调控神经活动 ^[28]	含载波频率、占空比、脉冲持续时间、声压强度、声脉冲群重复频率、声脉冲群数、刺激间隔时间等	在动物实验和小规模人体研究中显示了对PD患者的改善效果 ^[46, 61] ,具有靶向性强、非侵入性等优势,安全性高,但超声定位精度和长期疗效仍需优化和验证
经颅磁声刺激	结合磁场与超声的优势,在静态磁场中施加超声波,产生瞬态电流调控深部神经元活动 ^[49]	含超声频率、磁场强度	处于动物实验阶段,安全性良好,表现出提升PD神经可塑性和运动功能恢复的潜力 ^[50] ,但设备复杂,研究条件要求高,需进一步优化和验证其在PD患者中的效果
非侵入性光遗传调控	利用聚焦超声打开血脑屏障,传递光敏感离子通道基因,通过光源(如红光)激活深部神经元,实现远程精准调控 ^[53]	包含光源波长、病毒载体特性	动物实验实现了对深部脑区的精准激活,具有高精度和靶向性的优势 ^[54] ,但技术复杂、成本高,尚处于动物研究阶段,安全性和有效性在PD患者中尚需验证
非侵入性电磁刺激	静脉注射磁电纳米粒子,外部磁场激活粒子,产生局部电场,远程调控深部脑区神经活动 ^[56]	包含外部磁场频率、纳米粒子特性	处于概念验证和动物实验阶段 ^[57-58] ,具有远程控制、非侵入的优点,但技术成熟度较低,需进一步研究其在PD治疗中的可行性和安全性

参 考 文 献

[1]

Nussbaum R L, Ellis C E. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2003, **348**(14): 1356-1364

[2]

Poewe W, Seppi K, Tanner C M, *et al*. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, **3**: 17013

[3]

Lang A, Lozano A M. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, 1998, **339**(15): 1044-1053

[4]

Calne D, William Langston J. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 1983, **322**(8365/8366): 1457-1459

[5]

Obeso J A, Rodríguez-Oroz M C, Rodríguez-Oroz M C, *et al*. Functional organization of the basal Ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, **23**(Suppl 3): S548-S559

[6]

Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10291): 2284-2303

[7]

Malvea A, Babaei F, Boulay C, *et al*. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: a review and future outlook. *Biomed Eng Lett*, 2022, **12**(3): 303-316

[8]

David F J, Munoz M J, Corcos D M. The effect of STN DBS on modulating brain oscillations: consequences for motor and cognitive behavior. *Exp Brain Res*, 2020, **238**(7): 1659-1676

[9]

Au K L K, Wong J K, Tsuboi T, *et al*. Globus pallidus internus (GPi) deep brain stimulation for Parkinson's disease: expert review and commentary. *Neurol Ther*, 2021, **10**(1): 7-30

[10]

封洲燕,郭哲杉,王兆祥.深部脑刺激作用机制的研究进展.生物化学与生物物理进展,2018, **45**(12): 1197-1203

Feng Z Y, Guo Z S, Wang Z X. *Prog Biochem Biophys*, 2018, **45**(12): 1197-1203

- [11] 王兆祥, 封洲燕, 杨刚生, 等. 新型深部脑刺激模式的开发及研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2021, **48**(3): 263-274
Wang Z X, Feng Z Y, Yang G S, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2021, **48**(3): 263-274
- [12] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation *via* temporally interfering electric fields. Cell, 2017, **169**(6): 1029-1041.e16
- [13] von Conta J, Kasten F H, Ćurčić-Blake B, *et al.* Interindividual variability of electric fields during transcranial temporal interference stimulation (tTIS). Sci Rep, 2021, **11**: 20357
- [14] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, *et al.* Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study. NeuroImage, 2019, **202**: 116124
- [15] Lee S, Lee C, Park J, *et al.* Individually customized transcranial temporal interference stimulation for focused modulation of deep brain structures: a simulation study with different head models. Sci Rep, 2020, **10**: 11730
- [16] Acerbo E, Jegou A, Luff C, *et al.* Focal non-invasive deep-brain stimulation with temporal interference for the suppression of epileptic biomarkers. Front Neurosci, 2022, **16**: 945221
- [17] Kwak Y, Lim S, Cho H U, *et al.* Effect of temporal interference electrical stimulation on phasic dopamine release in the striatum. Brain Stimul, 2023, **16**(5): 1377-1383
- [18] Qi S, Liu X, Yu J, *et al.* Temporally interfering electric fields brain stimulation in primary motor cortex of mice promotes motor skill through enhancing neuroplasticity. Brain Stimul, 2024, **17**(2): 245-257
- [19] Zhu Z, Xiong Y, Chen Y, *et al.* Temporal interference (TI) stimulation boosts functional connectivity in human motor cortex: a comparison study with transcranial direct current stimulation (tDCS). Neural Plast, 2022, **2022**: 7605046
- [20] Ma R, Xia X, Zhang W, *et al.* High gamma and beta temporal interference stimulation in the human motor cortex improves motor functions. Front Neurosci, 2021, **15**: 800436
- [21] Zhang Y, Zhou Z, Zhou J, *et al.* Temporal interference stimulation targeting right frontoparietal areas enhances working memory in healthy individuals. Front Hum Neurosci, 2022, **16**: 918470
- [22] Violante I R, Alania K, Cassarà A M, *et al.* Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus. Nat Neurosci, 2023, **26**: 1994-2004
- [23] Wessel M J, Beanato E, Popa T, *et al.* Noninvasive theta-burst stimulation of the human striatum enhances striatal activity and motor skill learning. Nat Neurosci, 2023, **26**: 2005-2016
- [24] Liu R, Zhu G, Wu Z, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep primate brain. NeuroImage, 2024, **291**: 120581
- [25] Yang C, Xu Y, Feng X, *et al.* Transcranial temporal interference stimulation of the right globus pallidus in Parkinson's disease. Mov Disord, 2024: mds.29967
- [26] Goetz C G, Tilley B C, Shaftman S R, *et al.* Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord, 2008, **23**(15): 2129-2170
- [27] Wichmann T, DeLong M R. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: restoring function or functionality?. Neurotherapeutics, 2016, **13**(2): 264-283
- [28] Darmani G, Bergmann T O, Butts Pauly K, *et al.* Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation. Clin Neurophysiol, 2022, **135**: 51-73
- [29] Sarica C, Nankoo J F, Fomenko A, *et al.* Human studies of transcranial ultrasound neuromodulation: a systematic review of effectiveness and safety. Brain Stimul, 2022, **15**(3): 737-746
- [30] Blackmore J, Shrivastava S, Shrivastava S, *et al.* Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety. Ultrasound Med Biol, 2019, **45**(7): 1509-1536
- [31] Yoo S, Mittelstein D R, Hurt R C, *et al.* Focused ultrasound excites cortical neurons *via* mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification. Nat Commun, 2022, **13**: 493
- [32] Shamli Oghli Y, Grippe T, Arora T, *et al.* Mechanisms of theta burst transcranial ultrasound induced plasticity in the human motor cortex. Brain Stimul, 2023, **16**(4): 1135-1143
- [33] Krasovitski B, Frenkel V, Shoham S, *et al.* Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(8): 3258-3263
- [34] Plaksin M, Kimmel E, Shoham S. Cell-type-selective effects of intramembrane cavitation as a unifying theoretical framework for ultrasonic neuromodulation. eNeuro, 2016, **3**(3): ENEURO.0136-ENEURO.0115.2016
- [35] Fomenko A, Chen K S, Nankoo J F, *et al.* Systematic examination of low-intensity ultrasound parameters on human motor cortex excitability and behavior. eLife, 2020, **9**: e54497
- [36] Xia X, Fomenko A, Nankoo J F, *et al.* Time course of the effects of low-intensity transcranial ultrasound on the excitability of ipsilateral and contralateral human primary motor cortex. NeuroImage, 2021, **243**: 118557
- [37] Sanguinetti J L, Hameroff S, Smith E E, *et al.* Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans. Front Hum Neurosci, 2020, **14**: 52
- [38] Liu C, Yu K, Niu X, *et al.* Transcranial focused ultrasound enhances sensory discrimination capability through somatosensory cortical excitation. Ultrasound Med Biol, 2021, **47**(5): 1356-1366
- [39] Butler C R, Rhodes E, Blackmore J, *et al.* Transcranial ultrasound stimulation to human middle temporal complex improves visual motion detection and modulates electrophysiological responses. Brain Stimul, 2022, **15**(5): 1236-1245
- [40] Yaakub S N, White T A, Roberts J, *et al.* Transcranial focused ultrasound-mediated neurochemical and functional connectivity changes in deep cortical regions in humans. Nat Commun, 2023, **14**: 5318
- [41] Nakajima K, Osada T, Ogawa A, *et al.* A causal role of anterior prefrontal-putamen circuit for response inhibition revealed by transcranial ultrasound stimulation in humans. Cell Rep, 2022, **40**(7): 111197

- [42] Cain J A, Visagan S, Johnson M A, *et al.* Real time and delayed effects of subcortical low intensity focused ultrasound. *Sci Rep*, 2021, **11**: 6100
- [43] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, *et al.* Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study. *Brain Stimul*, 2013, **6**(3): 409-415
- [44] Samuel N, Ding M Y R, Sarica C, *et al.* Accelerated transcranial ultrasound neuromodulation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*, 2023, **38**(12): 2209-2216
- [45] Monti M M, Schnakers C, Korb A S, *et al.* Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report. *Brain Stimul*, 2016, **9**(6): 940-941
- [46] Nicodemus N E, Becerra S, Kuhn T P, *et al.* Focused transcranial ultrasound for treatment of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*, 2019, **5**: 374-381
- [47] Mahdavi K D, Jordan S E, Jordan K G, *et al.* A pilot study of low-intensity focused ultrasound for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, 2023, **168**: 125-132
- [48] Zhong Y X, Liao J C, Liu X, *et al.* Low intensity focused ultrasound: a new prospect for the treatment of Parkinson's disease. *Ann Med*, 2023, **55**(2): 2251145.
- [49] Wang H, Zhou X, Cui D, *et al.* Comparative study of transcranial magneto-acoustic stimulation and transcranial ultrasound stimulation of motor cortex. *Front Behav Neurosci*, 2019, **13**: 241
- [50] Wang Y, Feng L, Liu S, *et al.* Transcranial magneto-acoustic stimulation improves neuroplasticity in hippocampus of Parkinson's disease model mice. *Neurotherapeutics*, 2019, **16**(4): 1210-1224
- [51] Zhang Y, Zhang H, Xu T, *et al.* A simulation study of transcranial magnetoacoustic stimulation of the basal ganglia thalamic neural network to improve pathological beta oscillations in Parkinson's disease. *Comput Meth Programs Biomed*, 2024, **254**: 108297
- [52] Wang S, Kugelman T, Buch A, *et al.* Non-invasive, focused ultrasound-facilitated gene delivery for optogenetics. *Sci Rep*, 2017, **7**: 39955
- [53] Sun S, Shi J, Wang Y, *et al.* A temporal precision approach for deep transcranial optogenetics with non-invasive surgery. *Neurosci Bull*, 2021, **37**(8): 1260-1263
- [54] Pouliopoulos A N, Murillo M F, Noel R L, *et al.* Non-invasive optogenetics with ultrasound-mediated gene delivery and red-light excitation. *Brain Stimul*, 2022, **15**(4): 927-941
- [55] Aurup C, Pouliopoulos A N, Kwon N, *et al.* Evaluation of non-invasive optogenetic stimulation with transcranial functional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2023, **49**(3): 908-917
- [56] Pardo M, Khizroev S. Where do we stand now regarding treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders? Considerations in using magnetoelectric nanoparticles as an innovative approach. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, **14**(3): e1781
- [57] Fiocchi S, Parazzini M, Ravazzani P. Modelling of magnetoelectric nanoparticles for non-invasive brain stimulation: a computational study. *J Neural Eng*, 2022, **19**(5): 056020
- [58] Nguyen T, Gao J, Wang P, *et al.* *In vivo* wireless brain stimulation via non-invasive and targeted delivery of magnetoelectric nanoparticles. *Neurotherapeutics*, 2021, **18**(3): 2091-2106
- [59] Gerlach M, Maetzler W, Broich K, *et al.* Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J Neural Transm*, 2012, **119**(1): 39-52
- [60] Woodham R D, Selvaraj S, Lajmi N, *et al.* Home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depressive disorder: a fully remote phase 2 randomized sham-controlled trial. *Nat Med*, 2024, **31**(1): 87-95
- [61] Guerra A, Bologna M. Low-intensity transcranial ultrasound stimulation: mechanisms of action and rationale for future applications in movement disorders. *Brain Sci*, 2022, **12**(5): 611

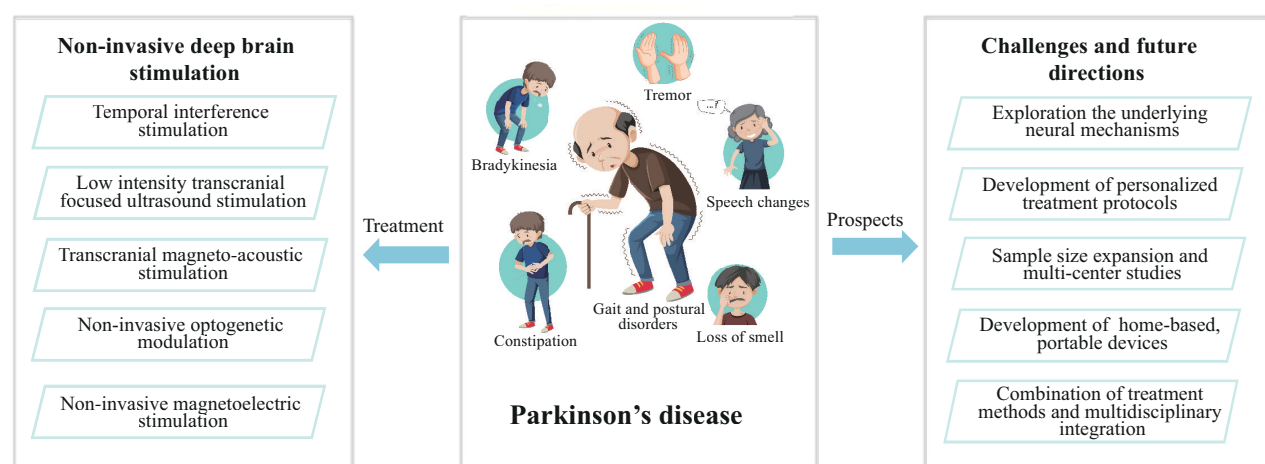
Application of Non-invasive Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Treatment*

ZHANG Yu-Feng^{1,2)}, WANG Wei^{1,2)}, LU Zi-Jun^{1,2)}, LÜ Jiao-Jiao^{1,2)**}, LIU Yu^{1)**}

(¹Key Laboratory of Exercise and Health Sciences of Ministry of Education, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;

²School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Graphical abstract



Abstract Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder that significantly impacts patients' independence and quality of life, imposing a substantial burden on both individuals and society. Although dopaminergic replacement therapies provide temporary relief from various symptoms, their long-term use often leads to motor complications, limiting overall effectiveness. In recent years, non-invasive deep brain stimulation (DBS) techniques have emerged as promising therapeutic alternatives for PD, offering a means to modulate deep brain regions with high precision without invasive procedures. These techniques include temporal interference stimulation (TIs), low-intensity transcranial focused ultrasound stimulation (LITFUS), transcranial magneto-acoustic stimulation (TMAS), non-invasive optogenetic modulation, and non-invasive magnetoelectric stimulation. They have demonstrated significant potential in alleviating various PD symptoms by modulating neural activity within specific deep brain structures affected by the disease. Among these approaches, TIs and LITFUS have received considerable attention. TIs generate low-frequency interference by applying two slightly

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (11932013) and Research and Innovation Fund for Graduate Students, Shanghai University of Sport (YJSCX-2024-028).

** Corresponding author.

LÜ Jiao-Jiao. Tel: 86-18516565889, E-mail: Ljj27@163.com

LIU Yu. Tel: 86-21-65507351, E-mail: yuliu@sus.edu.cn

Received: October 21, 2024 Accepted: January 21, 2025

different high-frequency electric fields, targeting specific brain areas to alleviate symptoms such as tremors and bradykinesia. LITFUS, on the other hand, uses low-intensity focused ultrasound to non-invasively stimulate deep brain structures, showing promise in improving both motor function and cognition in PD patients. The other three techniques, while still in early research stages, also hold significant promise for deep brain modulation and broader clinical applications, potentially complementing existing treatment strategies. Despite these promising findings, significant challenges remain in translating these techniques into clinical practice. The heterogeneous nature of PD, characterized by variable disease progression and individualized treatment responses, necessitates flexible protocols tailored to each patient's unique needs. Additionally, a comprehensive understanding of the mechanisms underlying these treatments is crucial for refining protocols and maximizing their therapeutic potential. Personalized medicine approaches, such as the integration of neuroimaging and biomarkers, will be pivotal in customizing stimulation parameters to optimize efficacy. Furthermore, while early-stage clinical trials have reported improvements in certain symptoms, long-term efficacy and safety data are limited. To validate these techniques, large-scale, multi-center, randomized controlled trials are essential. Parallel advancements in device design, including the development of portable and cost-effective systems, will improve patient access and adherence to treatment protocols. Combining non-invasive DBS with other interventions, such as pharmacological treatments and physical therapy, could also provide a more comprehensive and synergistic approach to managing PD. In conclusion, non-invasive deep brain stimulation techniques represent a promising frontier in the treatment of Parkinson's disease. While they have demonstrated considerable potential in improving symptoms and restoring neural function, further research is needed to refine protocols, validate long-term outcomes, and optimize clinical applications. With ongoing technological and scientific advancements, these methods could offer PD patients safer, more effective, and personalized treatment options, ultimately improving their quality of life and reducing the societal burden of the disease.

Key words Parkinson's disease, movement disorders, non-invasive deep brain stimulation, neuromodulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0440

CSTR: 32369.14.pibb.20240440