



新型深部脑刺激模式的开发及研究进展*

王兆祥 封洲燕** 杨刚生 郑吕漂

(浙江大学生物医学工程教育部重点实验室, 生物医学工程与仪器科学学院, 杭州 310027)

摘要 深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 已成为治疗帕金森病等运动障碍疾病的常规方法之一, 并且在许多其他神经和精神疾病的治疗中也具有良好的应用前景。但是, 目前常规 DBS 采用单通道恒定脉冲间隔的高频刺激 (high frequency stimulation, HFS), 刺激模式缺少多样化, 限制了 DBS 在临床上的推广应用。为了开发更多 DBS 刺激模式, 用于改善疗效、拓展应用范围、并节省刺激器的电能, 近年来研究人员基于去同步调控机制, 在脉冲序列的时间模式和空间排布两方面开发了 DBS 新模式。主要包括: 变频序列 (包括规则变频和随机变频)、不同空间位点上的多通道异步刺激以及变频和多通道两者的结合。这些新刺激模式能够提高 DBS 的临床疗效、降低刺激能耗, 在帕金森病以及癫痫、强迫症和微意识障碍等其他脑疾病的治疗中都展现了良好的应用前景。更值得关注的是, 多通道异步刺激不仅在刺激期间具有更好的即时疗效, 而且刺激结束后还能长时间保持疗效, 具有刺激后效应。这个特性突破了常规 DBS 主要为即时效应的局限性, 展现了 DBS 新前景。本文在概述常规 DBS 模式及其去同步调控机制的基础上, 综述变频脉冲刺激和多通道刺激等新型 DBS 模式, 可以为促进 DBS 的发展提供有价值的信息。

关键词 深部脑刺激, 时间序列, 空间排布, 异步刺激, 去同步, 刺激后效应

中图分类号 R338, R318

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0212

深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是一种神经调控技术, 它通过植入脑内的细针状电极, 将电脉冲施加到特定脑区的神经组织, 以调控神经活动, 用于治疗神经疾病和精神疾病。与传统的手术切除术或损毁术相比, DBS 具有微创、副作用小、治疗可控可逆、并发症少等优点。DBS 发明于 20 世纪 80 年代, 经过 30 多年的科研探索和临床应用, 该技术已获得令人瞩目的成果。2014 年, 凭借发明 DBS 的突出贡献, 法国约瑟夫傅立叶大学的神经外科医生 Alim Louis Benabid 和美国埃默里大学的 Mahlon R. Delong 教授获得了具有诺贝尔奖风向标之称的“拉斯克医学奖”。我国开展 DBS 的临床应用和相关设备的开发也已有 20 余年。2018 年, 清华大学李路明教授团队完成“脑起搏器关键技术、系统与临床应用”的研究成果获得了国家科学技术进步一等奖。可见, DBS 在国内外都受到广泛重视, 迎来了其前所未有的发展机遇。

理论上, 外加电刺激可以调控各种神经系统的活动及其功能, 使神经系统产生不同变化, 以满

足不同脑疾病的治疗需求。实践中, 虽然 DBS 已在许多疾病的治疗上展现出良好的发展前景^[1-2]。但是, 至今为止 DBS 成功推广的临床应用仍然限于帕金森病、肌张力障碍和特发性震颤等运动障碍疾病的治疗^[3], 用于其他脑疾病的治疗仍没有获得普及, 有些尚处于探索阶段。例如, DBS 对于癫痫、强迫症、抑郁症、神经性厌食症、抽动秽语综合症、难治性疼痛、毒品成瘾、植物状态和阿尔茨海默病等疾病的治疗都或多或少已有临床应用或者临床试验, 但由于疗效尚不明确, 没有获得推广和普及^[2, 4]。对于 DBS 应用受到限制的原因, 除了各种脑疾病的发病机理千差万别和人类对于疾病的认识不足之外, 另一个重要原因是目前 DBS 所采用的刺激模式较为单一, 缺乏多样性, 使得电刺激的许多作用尚未获得开发和充分利用。

* 国家自然科学基金(30970753)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13515711296, E-mail: fengzhouyan@zju.edu.cn

收稿日期: 2020-06-29, 接受日期: 2020-08-20

DBS 调控神经系统的作用除了与刺激靶点密切相关之外, 主要取决于刺激模式和刺激参数. 目前, 临床治疗的常规 DBS 采用的是频率恒定且大于 90 Hz 的电脉冲序列, 被称为高频刺激 (high-frequency stimulation, HFS). 由于 DBS 的作用机制尚未完全明确, 医护人员主要凭借临床经验对电脉冲的频率、宽度和强度等参数进行调节, 以尽可能获得令人满意的疗效. 不过, 即便对于已较为成功的帕金森病的治疗, 根据综合评分量表 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) 的相关评估结果, 这种常规 DBS 所采用的恒频 HFS 并不能完全消除患者的症状, 平均而言只能将症状的严重程度降低 50% 左右^[5-7]. 有时, 这种刺激甚至还会加重患者的某些症状, 如姿势异常和步态障碍等^[6-7]. 并且, 这种恒频 HFS 在治疗癫痫等其他脑疾病时取得的疗效也不够理想^[2, 8]. 由此可见, 要改善 DBS 疗效并拓展其应用, 亟需设计和开发新型刺激模式^[9-11]. 本文将在概述常规 DBS 模式及其可能机制的基础上, 综述近年来在刺激的时间序列和空间排布两方面发展的 DBS 新模式.

1 常规DBS刺激模式及其作用机制

1.1 常规DBS刺激模式

常规 DBS 治疗中, 一旦刺激参数被设定之后, 植入锁骨区皮下的脉冲发生器 (impulse generator, IPG) 即以所设定的脉冲频率、宽度和强度等参数, 将电脉冲序列经导线和刺激电极输送至特定脑区的刺激靶点 (图 1a). 在刺激过程中这些参数都保持恒定不变.

其中, 脉冲频率对 DBS 的作用至关重要. 例如, 临床应用表明, 脉冲频率小于 10 Hz 的低频刺激会加重帕金森病的运动迟缓等症状, 通常脉冲频率大于 50 Hz 的刺激才会产生治疗效果, 并在 130 Hz 左右达到最佳疗效, 超过 200 Hz 则会导致组织损伤等副作用^[12-13]. 同样, 临床上采用脉冲频率为 100~200 Hz 的高频刺激治疗癫痫也可获得一定的疗效, 而低频脉冲刺激却没有明显的疗效, 甚至会增加癫痫发作的频次^[14-15]. 因此, 目前临床 DBS 通常采用 130 Hz 左右恒定频率的脉冲序列.

脉冲宽度也是 DBS 的重要参数. 如果太窄, 脉冲结束时受刺激的神经细胞膜 (包括轴突、胞体等神经元各部位的细胞膜) 的电位改变达不到兴奋阈值, 电刺激就无法起效. 反之, 如果脉冲太宽, 持

续不断的脉冲刺激易造成组织损伤和电极腐蚀^[16-17], 还会浪费电能. 临床 DBS 通常采用脉宽为 60~90 μ s 的窄脉冲^[18-19], 不过, 在治疗肌张力障碍时有时会使用 400 μ s 的宽脉冲^[19]. 而且, 临床 DBS 需要采用电荷平衡的双相脉冲 (常用的是非对称双相波), 以避免电荷累积和不可逆化学反应导致组织损伤的风险^[16].

脉冲强度决定刺激的作用范围. 如果强度太小, 则刺激无法控制病症; 如果强度太大, 则刺激可能影响刺激靶点附近正常的神经组织而引起不良反应. 通常在确定脉冲频率和脉宽之后, 再由小到大逐步调节刺激强度, 使刺激能够在尽可能控制病症与减小不良反应之间取得最佳平衡. 目前, 脉冲发生器 (IPG) 分为电压型 (即恒压型) 和电流型 (即恒流型) 两种. 恒压型 IPG 通常输出 0~5 V 内某个设定电压值的恒压脉冲, 其电流的大小会跟随脑组织阻抗的变化而变化; 恒流型 IPG 通常输出 0~3.5 mA 内某个设定电流值的恒流脉冲, 其电压的大小可随脑组织阻抗而改变. 恒压和恒流脉冲对于帕金森病的疗效没有显著差别, 但为了电气安全, 恒压脉冲在临床治疗中使用较多^[19-20].

此外, 常规 DBS 为单通道刺激, 即一根电极上仅输出一路刺激电流. DBS 电极上包含 4 个线性排列的触点, 触点间距有 0.5 和 1.5 mm 两种. 可以选择不同的触点组合成电脉冲的输送回路, 由此可分成单极和双极两类刺激模式 (图 1b). 单极刺激 (monopolar stimulation) 选择电极上的一个或者两个触点作为阴极, 而将置于锁骨下的 IPG 外壳作为阳极, 形成电流回路. 因此, 单极刺激只有阴极位于脑内的刺激靶点, 且阴极与阳极之间相距很远. 阴极形成的刺激电场可近似为球形分布, 电场强度随着与阴极触点之间距离的增大而衰减 (图 1b 左侧 2 图). 由于其作用范围较大, 易于作用到刺激目标而获得疗效, 但同时也易于影响附近正常脑区而引起不良反应. 双极刺激 (bipolar stimulation) 则选择同一根电极上的 2 个触点分别作为阴极和阳极来形成回路, 可根据 2 个触点的相邻距离分为窄双极 (narrow bipolar) 和宽双极 (wide bipolar) 两种 (图 1b 右侧 2 图). 双极刺激形成的电场主要限于两个触点之间及其周围, 其作用范围较小. 初始启用 DBS 时通常选择单极刺激模式, 如果单极刺激引起的不良反应较大, 就改用双极刺激.

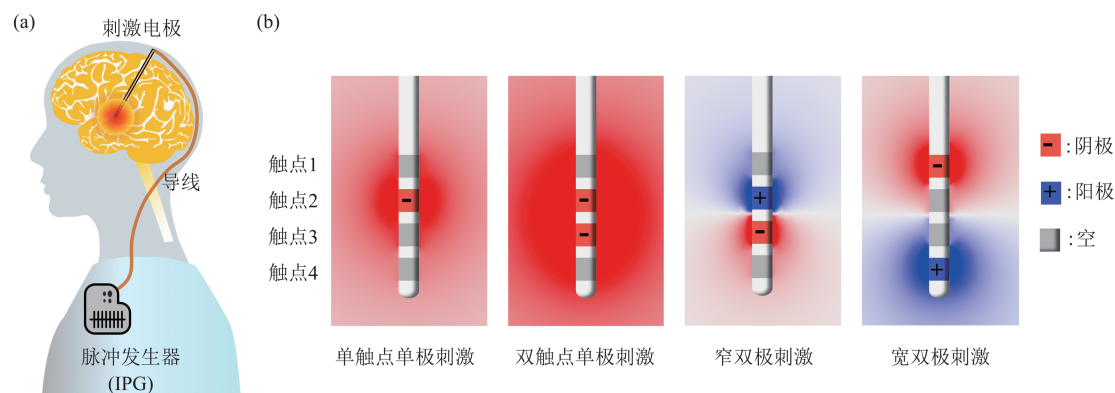


Fig. 1 System of regular DBS therapy and examples of different stimulation circuits with their electrical field distributions

图1 临床常规DBS系统及其不同刺激回路所产生的电场分布的示例

(a) 临床常规DBS系统包括植入体内的刺激脉冲发生器 (IPG)、导线和刺激电极。(b) DBS常用的电极触点连接方式及其所产生的电场分布. 单极和双极刺激可以选择电极上4个触点中的任意1个或2个进行组合, 图中仅是示例.

1.2 常规DBS的机制

有关常规DBS所采用恒定参数的单通道HFS作用机制已有许多研究, 并形成多种假说. 主要的假说有: a. 电刺激可以抑制受刺激神经元的活动; b. 电刺激可以激活轴突, 并兴奋轴突投射区的神经元; c. 电刺激调控神经元的动作电位发放模式, 进而抑制神经元及其网络的病理性同步发放.

早期, 研究人员根据HFS对帕金森病等疾病的治疗与病灶损毁手术相似的现象, 提出HFS对受刺激组织产生功能性抑制的假说. 动物实验的研究结果也表明, HFS密集的兴奋性输入可能引起神经元细胞膜的去极化阻滞^[21-22], 同时还可能激活胞体周围抑制性突触的突触前轴突末梢^[23-24], 从而抑制刺激位点附近神经元的动作电位发放^[25-26]. 然而, 将HFS作用于治疗帕金森病的常用刺激靶点丘脑底核时, 刺激位点下游脑区的神经元发放是增加的, 而不是减少^[27]. 许多动物实验、临床研究和数学建模仿真也都证实HFS能够在抑制刺激位点附近神经元胞体活动的同时, 激活其轴突发出动作电位, 从而增加轴突投射区的神经元动作电位发放^[28-31]. 这表明单纯抑制神经元的活动并不一定是DBS的主要机制.

许多脑疾病的产生都与神经元异常强烈的病理性同步发放密切相关^[32]. 例如: 帕金森病与基底神经节等脑区神经元的爆发式同步发放 (burst) 与强烈 β 频段的同步振荡相关^[25, 33]; 癫痫的主要病因是神经元群体的异常同步发放^[34-35]. 有研究指出, DBS采用的HFS可能是通过消除神经元发放

的病理性同步来获得疗效^[36-37]. 即HFS作为一种外加“调控源”, 在神经网络中诱导和建立一种新的发放活动以替代或者掩盖病理性同步发放^[32, 37-38]. 而且, 100 Hz以上的HFS会诱导轴突产生“间歇性”的传导阻滞、导致突触的神经递质耗竭和突触抑制等多重效应^[39-42]. 在这些效应的共同作用下, HFS对下游神经元的兴奋作用具有随机性, 从而产生去同步作用^[30, 36, 43-44], 可以消除神经元的爆发式发放^[30, 45]. 此外, HFS诱导的轴突传导阻滞和突触传递失效还能够切断神经网络中上游与下游之间的信息传导, 从而中断病理性异常神经信号的传播^[46-48], 实现不同脑区的神经元发放之间的去耦合或者去同步^[44, 49-51]. 同时, HFS在轴突上诱导的间歇性驱动也会逆向传至胞体, 调控并抑制胞体的原有病理性活动^[52-54].

由此可见, DBS利用HFS治疗某些疾病的主要机制可能是在神经元及其网络中诱导去同步的活动, 这给新型电刺激模式的开发提供了线索. 下面介绍近年来以去同步为目标, 在时间和空间两个维度上设计和开发DBS新模式的研究进展.

2 DBS脉冲序列的时间模式的研究进展

DBS脉冲序列的一项重要改变是不再保持脉冲频率恒定不变, 而是采用实时变化的频率 (即变频), 也就是时变的脉冲间隔 (inter-pulse-interval, IPI). IPI为脉冲频率的倒数. 研究表明, 即使HFS的平均脉冲频率一样, IPI的实时变动也会改变HFS对脑神经系统的作用^[55-56]. 据此, 设计不同的

时变 IPI 序列就可以产生不同的刺激作用^[1, 11, 57]. 而且, 变化的 IPI 可以组合成无数种脉冲序列, 这为 DBS 时间模式的开发提供了极大的空间. 近年来, 研究人员在动物实验、数学建模仿真和临床试验中通过多种方法考察了时变 IPI 的刺激新模式. 包括: 检测和分析动物电生理实验和数学建模仿真中的单细胞神经元动作电位的发放、神经元群体活动和局部场电位节律的变化等; 检测动物行为学实验中癫痫的发作频次和发作强度等; 以及利用量表评估临床试验中帕金森病和特发性震颤等患者的症状改善效果. 研究结果表明, 这类变频刺激在改善 DBS 疗效的同时还可以降低刺激的平均频率, 以节省电能^[57-58]. 这些时变脉冲序列可以分成规则变频和不规则变频 (即随机变频) 两类 (图 2).

2.1 规则变频

规则变频序列是 2 种或更多种不同长度的 IPI 按照一定的规律周期性重复所构成的脉冲序列 (图 2a). 有研究表明, 某些规则变频的刺激可以提高 DBS 疗效^[1, 10]. 例如, 与 185 Hz 的恒频 HFS 相比, 平均频率相同时, 由不同频率的短串脉冲交替组成的变频 HFS, 如采用 0.177 s 的 143 Hz 脉冲和 0.05 s 的 286 Hz 脉冲交替重复构成的序列 (图 2a1 上), 对帕金森病患者的运动迟缓症状具有更好的疗效^[59-60]. 类似地, 国内清华大学和上海交通大学的研究人员分别设计了多种不同频率脉冲交替出现的序列, 如依次出现 185、60、185、130 和 60 Hz 各 10 s 刺激, 再循环重复 (图 2a1 中). 这种变频序列可以显著提高 DBS 对帕金森病患者的步态冻结、语言障碍等症状的改善效果^[61-63]. 还有研究表明, 相比于恒频 HFS, 有些规则变频刺激能够更好地抑制神经网络中的病理性 β 同步振荡, 并且更好地阻断来自上游神经元的病理性输入信号, 这些效应可能是变频刺激改善疗效的机制^[59, 64]. 此外, 刺激初始采用较高脉冲频率 (如 400 Hz), 随后逐渐降低至常规频率 (如 100 Hz), 并配合刺激强度的调节 (图 2a1 下), 还可以避免神经元群体在刺激起始的暂态响应过程中产生过量的同步发放, 以降低电刺激诱发痫样活动的风险, 提高 DBS 的安全性^[65].

规则变频刺激除了可以提高 DBS 的疗效之外, 还能够降低治疗所需的总体平均脉冲频率, 从而延长 IPG 电池的续航时间. 例如, 动物实验中, 在 HFS 脉冲序列中按照一定规律插入较长的停顿 (或者看作 HFS 短串脉冲以一定的时间间隔重复出现)

的变频模式 (图 2a2 上), 能够在获得与恒频刺激类似的症状改善同时, 将治疗所需的平均脉冲频率减小到恒频 HFS 的 60% 左右, 显著降低了刺激器的能耗^[66-67]. 甚至平均频率仅为 45 Hz 的规则变频刺激 (图 2a2 下) 在动物实验和临床试验中也能取得与恒频 (130~185 Hz) 相似的疗效^[58]. 但是, 如果插入的停顿过长 (如 100 ms, 图 2a3), 就会削弱电刺激对帕金森病患者的运动迟缓症状和特发性震颤患者震颤症状的改善效果^[67-69]. 过长的停顿会给原本被刺激所抑制的神经元病理性活动提供恢复时间, 使得神经元的爆发式同步发放或神经网络的异常 β 振荡得以反弹, 也可能给这些异常活动在神经网络中的传播提供机会, 从而削弱 DBS 疗效^[55, 69-71].

2.2 随机变频

有研究者认为, 根据信息理论, 恒频 HFS 的脉冲序列本身的信息熵 (entropy) 为零, 不能为神经网络传递任何信息, 而某些具有特定随机 IPI 的变频脉冲序列则可能更好地模拟正常生理状态下神经网络的信息输入, 从而改善 DBS 的临床疗效^[72]. 因此, 研究人员设计了多种不同的随机变频刺激模式 (图 2b), 并考察它们对于脑疾病的治疗效果^[60, 73].

已有临床试验表明, 相比于 185 Hz 的恒频 HFS, 平均频率相同而瞬时频率 (即 IPI 的倒数) 在 90~380 Hz 范围内呈对数均匀分布 (log-uniform distribution) 的随机变频刺激 (图 2b1 左上) 可以显著提高 DBS 对帕金森病的治疗效果^[57, 59]. 许多动物实验和计算机仿真研究表明, 随机变频还能够提高 DBS 对癫痫等其他脑疾病的症状改善效果. 例如, 与 130 Hz 的恒频 HFS 相比, IPI 服从均值为 7.7 ms (即 130 Hz) 泊松分布的随机变频刺激具有更好的抗癫痫效果 (图 2b1 右上), 可以减少癫痫的发作频次并降低发作的严重程度^[74]. 类似地, IPI 服从均值为 7.7 ms 且变异系数 (CV) 为 0.3 的 γ 分布 (图 2b1 左下) 的随机变频刺激对强迫症的疗效显著好于 130 Hz 的恒频 HFS^[56]. 还有研究表明, 与恒频刺激相比, 利用基于大气噪声的随机数生成器 (true random number generator) 或者非线性的 logistic 映射 (logistic equation) 产生的随机 IPI 所构成的变频刺激 (图 2b1 右下), 对于脑外伤引起的微意识障碍 (minimally conscious state) 大鼠具有更好的唤醒效果^[72, 75]. 虽然目前尚不清楚随机变频是如何提高 DBS 疗效的, 但是已有研究者指

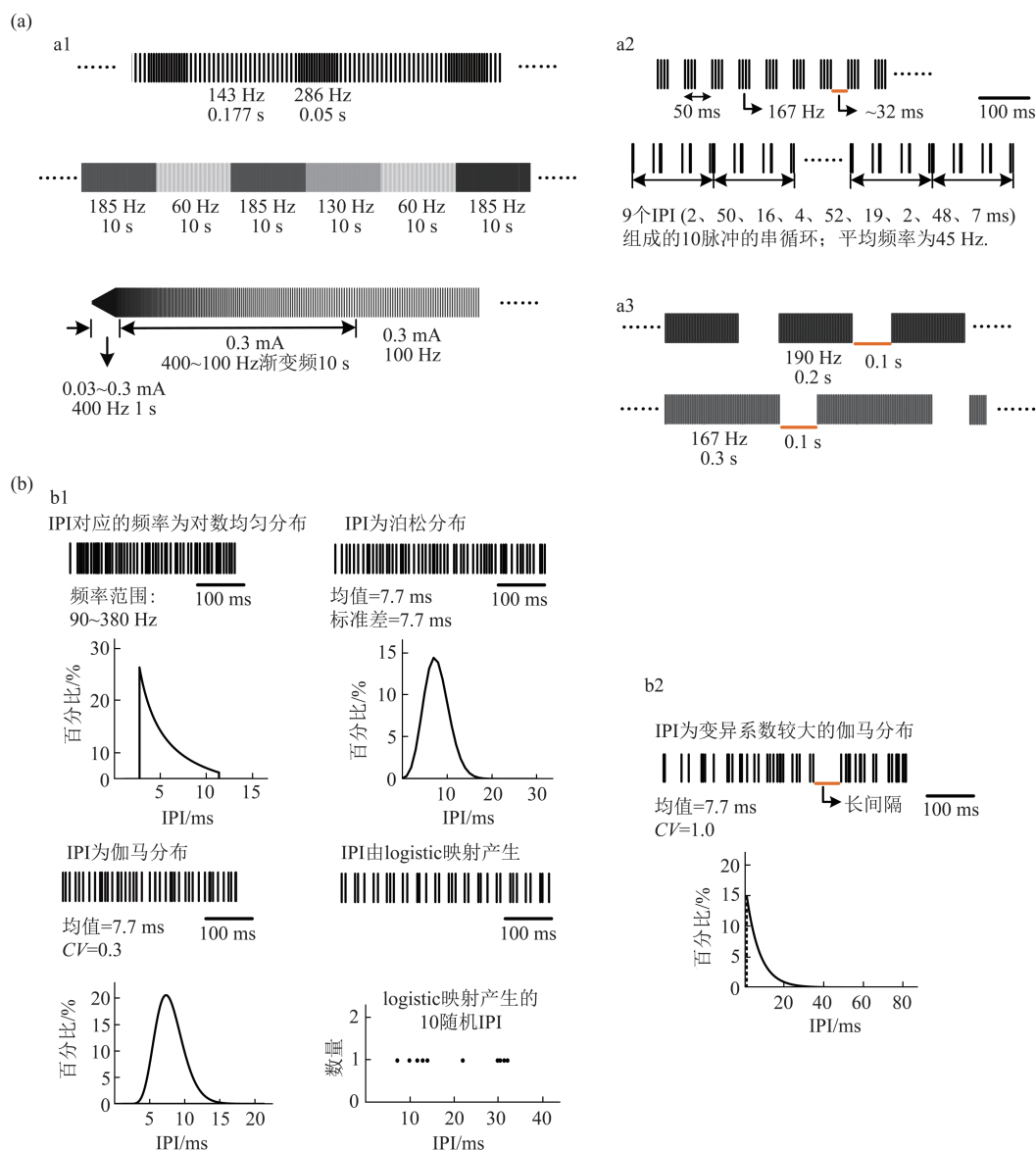


Fig. 2 Examples of pulse sequences with varying inter-pulse-intervals

图2 时变脉冲序列示例

(a) 规则变频序列示例. (b) 随机变频序列示例.

出, 与恒频刺激相比, 随机变频刺激可以随机地激活更多的轴突, 从而随机地增强刺激脉冲对下游投射区神经元的调控作用^[76-77]. 这种增强的调控作用, 可能对神经元的病理性同步发放以及神经网络中 β 频段的同步振荡具有更强地干预或者抑制作用, 从而提高DBS疗效^[56, 78].

但是, 如果随机变频刺激的脉冲序列中包含较长的停顿, 就会削弱DBS的疗效^[55, 69]. 例如, 当IPI所服从的高斯分布或者 γ 伽马分布的变异系数较大时, 脉冲序列中就会出现较长停顿(图

2b2). 此时, 即使平均频率足够高, 随机变频刺激对于帕金森病和特发性震颤的疗效都不如恒频刺激^[60, 64, 70-71]. 总之, 变频刺激之类的DBS新模式研究已经取得了重要进展, 多种规则变频和随机变频的刺激都能够提高DBS的疗效, 降低刺激能耗. 其中的可能机制是变频脉冲序列能够更好地诱导神经元群体产生去同步活动. 除了时间变化的脉冲序列设计之外, 多通道的刺激模式可以在脑内不同空间位点上形成多个不同的刺激电场, 诱导更大范围的神经元群体的去同步活动, 也可以提高DBS的

疗效. 下面介绍在空间排布上开发的DBS新模式.

3 DBS空间排布模式的研究进展

常规DBS有单侧和双侧两种, 分别为单侧脑植入一根电极和双侧脑各植入一根电极. 不过, 同一根电极上仅输出一路(单通道)刺激信号(单极或双极模式)^[1, 9]. 新发展的多通道脉冲发生器(IPG)可以在同一根电极的不同触点或者在不同根电极上分别输出不同参数的脉冲序列, 为开发DBS的新型空间排布模式创造了条件. 通过选择电极触点、设计各触点所输出的脉冲序列及其组合可以形成多通道异步刺激模式, 异步激活所选择的触点周围的神经元群体, 进而在较大脑区范围内更精准地抑制神经元群体的病理性同步活动. 这种多通道异步刺激有单电极和多电极两类实现方式.

目前最常见的多通道刺激是在单电极上实现的, 即利用电极上的多个触点, 以脉冲错位的方式, 在刺激脑区的不同位点上相互异步地输出由4~6个高频脉冲组成的刺激短串, 称为异步短串刺激或者协调重置刺激(coordinated reset stimulation)^[79-80]. 刺激输出的形式分为连续和间歇两种. 连续刺激时各通道的短串脉冲按错位规则一串接一串且一轮接一轮地输出, 中间没有停顿(图3a); 间歇刺激时由各通道按错位规则依次输出一个短串脉冲构成一个周期, 连续输出2~4个周期之

后停止1~2个周期, 再输出下一轮刺激, 如此重复^[81-82]. 而且, 间歇刺激的错位规则有多种, 例如: 时不变异步(不随时间变化的异步刺激, 图3b)、规则时变异步(随时间规则变化的异步刺激, 图3c)和随机时变异步(随时间随机变化的异步刺激, 图3d)^[82-84].

猴类帕金森病模型的实验研究显示, 多通道的异步短串刺激对运动迟缓和震颤等多种症状的改善效果都显著好于常规的单通道恒频HFS^[85]. 而且, 这种刺激也可以更好地抑制大鼠海马脑区的痫样发放以及丘脑-皮质神经网络中与癫痫的失神发作相关的节律性棘慢波^[86-87]. 还有研究表明, 与单通道恒频HFS相比, 多通道的异步短串刺激可以更好地诱导非同步的神经元发放, 进而更好地抑制神经元的爆发式同步发放以及基底神经节-丘脑皮质运动回路的 β 同步振荡, 这可能是此类刺激模式提高DBS疗效的机制^[32, 81, 84, 86].

值得关注的是, 数学建模仿真和猴类帕金森病模型的实验研究都表明, 多通道的异步短串刺激不仅具有即时的去同步作用, 能够在刺激期间迅速抑制神经元群体的异常同步发放, 而且刺激撤除后还可维持去同步效应, 在数小时内仍可保持运动迟缓和震颤等症状的良好改善状态^[32, 85, 88]. 而常规的单通道HFS仅在刺激期间起效, 刺激结束数秒后神经元的异常同步活动就会迅速回复, 进而失去对上述症状的控制作用^[25, 85].

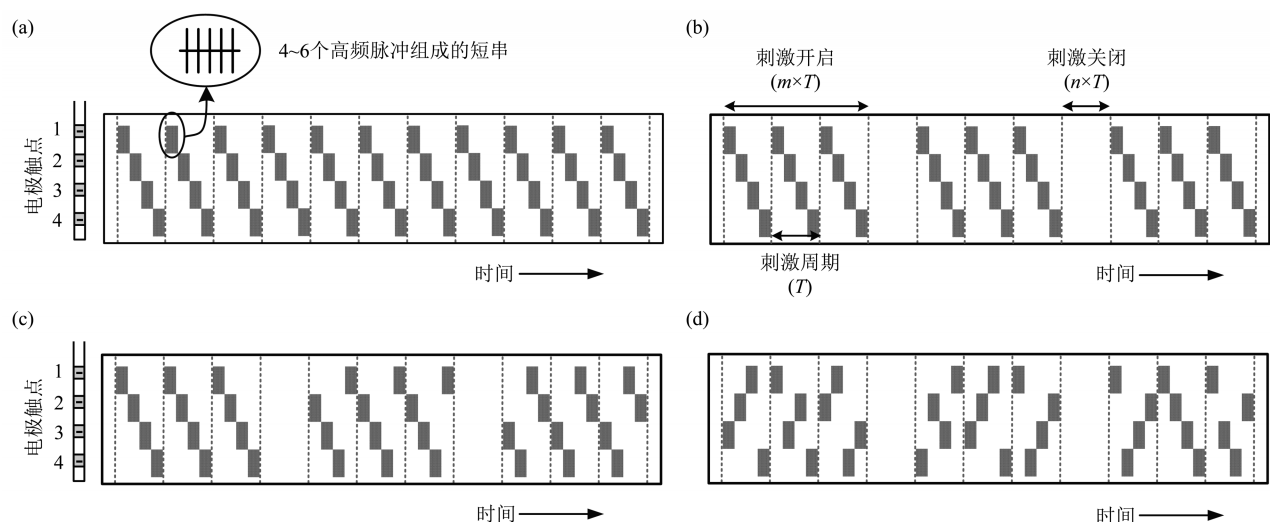


Fig. 3 Examples of multi-channel asynchronous stimulations with brief pulse sequences

图3 多通道的异步短串刺激模式示例

(a) 连续输出的多通道异步刺激. (b) 间歇输出的多通道时不变异步刺激. (c) 间歇输出的多通道规则时变异步刺激. (d) 间歇输出的多通道随机时变异步刺激. 间歇输出模式中刺激开启参数 m 的取值范围通常为2~4, 刺激关闭参数 n 的取值通常为1或2. T 为刺激周期.

在猴类帕金森病模型的研究中还发现, 这种刺激新模式仅需 0.2 mA 左右的刺激强度就可以在刺激期间取得明显的疗效, 远小于常规单通道 HFS 达到同等疗效所需的电流强度 (~ 0.6 mA)^[85, 89]. 而且这种小强度的异步短串刺激还能够诱导持续数周的长期刺激后效应. 实验结果表明, 每天施加 2~4 h 小强度 (~ 0.2 mA) 的多通道异步刺激, 连续 5 d 后停止刺激, 那么电刺激对于运动迟缓和震颤等多种症状的改善作用就可以维持 35 d 左右. 与之相比, 单通道 HFS 几乎不诱导刺激后效应, 而大强度 (~ 0.6 mA) 的多通道异步短串刺激则只能诱导持续数小时的短期刺激后效应^[85, 89].

有一项数名帕金森病患者参与的临床试验已证实多通道异步短串刺激能够有效抑制脑内的 β 同步振荡, 并有效改善患者的症状, 而且在刺激结束后仍能持续保持对运动迟缓等症状的改善作用^[90]. 虽然, 目前多通道异步刺激的刺激后效应产生机制尚不明确, 但是许多研究者认为这与神经网络的长时程可塑性有关: 即神经元异常同步发放的产生和传播与神经网络中的异常突触连接的增强密切相关, 而异步刺激则可以消除这种突触增强, 其中的机制可能与依赖于激活时间的突触可塑性 (spike-timing dependent plasticity, STDP) 相关. 这种长时程的可塑性改变形成了较长时间的刺激后效应, 可以抑制神经元同步发放的产生和传播^[81, 85, 89, 91].

上述异步刺激是由同一根电极上的不同触点输送. 异步刺激也可以由植入不同脑区的多根电极输送, 从而在更大范围的脑区中诱导非同步的神经活动. 例如, 有研究表明, 在丘脑底核、内侧苍白球和外侧苍白球 3 个位置植入电极, 输送异步的短串高频脉冲序列, 可以显著提高 DBS 对基底神经节-丘脑皮质运动回路中异常同步振荡的抑制作用^[81]. 还有, 利用在双侧海马植入的两根刺激电极, 异步输送包含随机时变 IPI 平均频率为 4 Hz 的脉冲序列, 可以有效抑制多种化学致痫剂诱导的大鼠脑内异常同步的痫样放电^[92-93].

此外, 还有些动物实验利用微电极阵列输送更多通道的异步刺激. 例如, 有研究者在大鼠皮质的离体脑片实验中, 在微电极阵列的 25 个通道上, 按照各通道之间依次错开 20 ms 的方式异步输送 2 Hz 的刺激脉冲, 诱导非同步的神经元发放, 并完全抑制神经元原本的爆发式同步发放^[94]. 还有研究者在大鼠癫痫模型的研究中, 在微电极阵列的 15 个通道上, 按照各通道随机错开的方式异步输

出 0 频段的脉冲序列 (6~12 Hz /通道), 显著降低癫痫发作频次和发作强度, 而同步输出的刺激则无法抑制癫痫发作^[95].

总之, DBS 空间排布的新模式开发实质上是时变脉冲序列的一种拓展应用. 这类新刺激模式将多通道的时变脉冲序列进行排列组合, 形成相互异步的刺激序列, 并将各通道的刺激序列分别输送到脑内不同位点, 以此诱导非同步的神经元活动. 目前已有的研究表明: 这类新型空间排布模式的 DBS 可以有效缓解帕金森病的症状; 特别是, 能够取得良好的刺激后效应, 在刺激撤除后还能够长久保持症状缓解的状态; 而且, 所需的刺激电流较小, 可以降低电刺激引起组织损伤的风险并延长 IPG 电池的续航时间^[32, 82, 90]. 除了用于帕金森病治疗之外, 这类新型的空间排布的刺激在治疗癫痫和耳鸣等其他神经系统疾病中也已展现出了良好的应用前景^[80, 91, 96].

4 基于去同步机制的深部脑刺激新模式开发及其面临的问题

根据 DBS 的“调控论”及其去同步作用机制, 上述在刺激序列的时间和空间两个维度上设计开发时变和多通道的新刺激模式是 DBS 的重要发展方向之一. 许多实验研究和数学建模仿真研究已证明, 此类设计可以增强刺激对神经活动的去同步作用, 提高刺激调控神经元及其网络的病理性活动能力, 从而提高 DBS 的疗效, 并且能够突破常规 DBS 主要呈现即时作用效应的限制, 获得刺激后作用效应, 而且可以节省电能的消耗^[1, 11, 57].

虽然这些时变和多通道新模式的研究已取得重要进展, 但是仍然存在以下问题亟待解决.

a. 时变脉冲序列可能的设计方式极多, 这在提供巨大的开发空间的同时, 也增加了优化刺激模式的难度. 例如, 以平均频率为 100 Hz 的脉冲序列为例, 假设脉冲信号的时间分辨率为 1 ms; 那么, 0.1 s 的脉冲序列就超过 10^{13} 种不同时变脉冲序列的排列方式. 目前只是人为选择其中少数几种脉冲序列用于实验研究, 如果依靠实验研究进行大规模筛选以获得最优刺激序列是不切实际的. 特别是, 神经元及其网络对于电脉冲刺激的响应具有很强的非线性, 难以直观推测. 借助计算神经科学的发展, 利用数学理论模型和智能计算等相结合的方法, 初步筛选出刺激序列, 再用于实验验证, 这是开发和优化新型刺激序列的重要途径^[57-58].

b. DBS的空间多通道模式的开发受到刺激电极上的触点数量和多位点植入电极数量等因素的限制. 设计新型的刺激电极结构和触点排布方式, 以适应多通道刺激序列的输送, 这是解决该问题的可行途径之一. 这需要更精细化的电极加工, 设计不同空间排布结构和不同分辨率的多通道刺激新电极, 以实现DBS的空间优化刺激, 在不同空间尺度上调控神经功能^[1-2].

c. 新型时变和多通道刺激模式的DBS作用机制有待深入阐明. 有关时变脉冲序列的机制可能是: 发挥去同步作用, 抑制 β 节律振荡, 从而改善临床疗效. 这种推测目前主要源于数学建模仿真的结果^[56, 69, 78]. 有关多通道异步刺激的机制可能是: 通过降低神经网络中的突触连接强度来产生即时效应和刺激后效应. 此推测目前也限于数学模型的验证^[81, 89]. 这些作用机制的推测都还缺乏动物实验(尤其是在体实验)结果的支持. 总之, 时变和多通道新刺激模式的作用机制尚需要深入进行数学模型的理论研究、动物实验和临床试验研究, 并结合神经解剖学、神经电生理学、生物化学、影像学等多方面的综合研究.

d. 开展更多的临床试验, 明确临床疗效. 目前有关时变和多通道新型DBS的临床试验仅限于个案报道或者小样本研究, 获得的临床试验数据很有限^[57, 90]. 因此, 在开展动物实验和理论研究的同时, 也需推进临床试验研究, 尤其是较大规模的对照试验, 用于评估这些新刺激模式的有效性和安全性, 并拓展其适应症.

5 结束语

高频刺激对于神经元活动的去同步作用被认为是常规DBS的重要机制, 新型的变频脉冲序列和多通道异步刺激以及两者的结合, 可以增强这种去同步作用, 从而改善DBS的疗效, 而且还有望节省刺激器的电能消耗. 更重要的是, 这类新型刺激模式可以突破常规DBS主要表现为即时作用的局限性, 获得刺激后的长期效应. 不过, 要在临床治疗中实现这类新刺激模式的应用, 尚需优化刺激序列和模式的设计, 优化电极结构的设计, 深入研究新型刺激的作用机制, 并获得更多临床试验结果的支持. 无论如何, DBS新刺激模式的许多研究已展现出新的前景, 这将推动DBS在更多脑疾病治疗中的普及应用.

参 考 文 献

- [1] Ramirez-Zamora A, Giordano J J, Gunduz A, *et al.* Evolving applications, technological challenges and future opportunities in neuromodulation: proceedings of the fifth annual deep brain stimulation think tank. *Front Neurosci*, 2017, **11**:734
- [2] Lozano A M, Lipsman N, Bergman H, *et al.* Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2019, **15**(3):148-160
- [3] Krishnan S, Pisharady K K, Divya K P, *et al.* Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurol India*, 2018, **66**:90-101
- [4] Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Prog Neurobiol*, 2015, **133**:27-49
- [5] Rodriguez-Oroz M C, Obeso J A, Lang A E, *et al.* Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 2005, **128**(10):2240-2249
- [6] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, *et al.* Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain*, 2011, **134**(Pt 7):2074-2084
- [7] Ramirez-Zamora A, Ostrem J L. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: a review. *JAMA Neurol*, 2018, **75**(3):367-372
- [8] Li M C H, Cook M J. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, **59**(2):273-290
- [9] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, *et al.* Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nat Biotechnol*, 2019, **37**(9):1024-1033
- [10] Kuhn A A, Volkmann J. Innovations in deep brain stimulation methodology. *Mov Disord*, 2017, **32**(1):11-19
- [11] Gunduz A, Foote K D, Okun M S. Reengineering deep brain stimulation for movement disorders: emerging technologies. *Curr Opin Biomed Eng*, 2017, **4**:97-105
- [12] Moro E, Esselink R J, Xie J, *et al.* The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, 2002, **59**(5):706-713
- [13] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, *et al.* Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 1995, **345**(8942):91-95
- [14] Han C L, Hu W, Stead M, *et al.* Electrical stimulation of hippocampus for the treatment of refractory temporal lobe epilepsy. *Brain Res Bull*, 2014, **109**:13-21
- [15] Boex C, Vulliemoz S, Spinelli L, *et al.* High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2007, **16**(8):664-669
- [16] Merrill D R, Bikson M, Jefferys J G. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *J Neurosci Methods*, 2005, **141**(2):171-198
- [17] Tehovnik E J. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Methods*, 1996, **65**(1):1-17
- [18] Wagle Shukla A, Zeilman P, Fernandez H, *et al.* DBS

- programming: an evolving approach for patients with parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2017,**2017**:8492619
- [19] Koeglsperger T, Palleis C, Hell F, *et al*. Deep brain stimulation programming for movement disorders: current concepts and evidence-based strategies. *Front Neurol*, 2019,**10**:410
- [20] Ramasubbu R, Lang S, Kiss Z H T. Dosing of electrical parameters in deep brain stimulation (DBS) for intractable depression: a review of clinical studies. *Front Psychiatry*, 2018,**9**:302
- [21] Beurrier C, Bioulac B, Audin J, *et al*. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, 2001,**85**(4):1351-1356
- [22] Shin D S, Samoilova M, Cotic M, *et al*. High frequency stimulation or elevated K⁺ depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. *Neuroscience*, 2007,**149**(1):68-86
- [23] Dostrovsky J O, Levy R, Wu J P, *et al*. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*, 2000,**84**(1):570-574
- [24] Deniau J M, Degos B, Bosch C, *et al*. Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci*, 2010,**32**(7):1080-1091
- [25] Meissner W, Leblois A, Hansel D, *et al*. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*, 2005,**128**(10):2372-2382
- [26] Filali M, Hutchison W D, Palter V N, *et al*. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*, 2004,**156**(3):274-281
- [27] Hashimoto T, Elder C M, Okun M S, *et al*. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*, 2003,**23**(5):1916-1923
- [28] Reese R, Leblois A, Steigerwald F, *et al*. Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. *Exp Neurol*, 2011,**229**(2):517-521
- [29] Leblois A, Reese R, Labarre D, *et al*. Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster. *Neurobiol Dis*, 2010,**38**(2):288-298
- [30] Feng Z, Wang Z, Guo Z, *et al*. High frequency stimulation of afferent fibers generates asynchronous firing in the downstream neurons in hippocampus through partial block of axonal conduction. *Brain Res*, 2017,**1661**:67-78
- [31] Florence G, Sameshima K, Fonoff E T, *et al*. Deep brain stimulation: more complex than the inhibition of cells and excitation of fibers. *Neuroscientist*, 2016,**22**(4):332-345
- [32] Popovych O, Tass P A. Control of abnormal synchronization in neurological disorders. *Front Neurol*, 2014,**5**:268
- [33] Courtemanche R, Fujii N, Graybiel A M. Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci*, 2003,**23**(37):11741-11752
- [34] Colder B W, Wilson C L, Frysinger R C, *et al*. Neuronal synchrony in relation to burst discharge in epileptic human temporal lobes. *J Neurophysiol*, 1996,**75**(6):2496-2508
- [35] Traub R D. Fast Oscillations and epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2003,**3**(3):77-79
- [36] Wilson C J, Beverlin B, 2nd, Netoff T. Chaotic desynchronization as the therapeutic mechanism of deep brain stimulation. *Front Syst Neurosci*, 2011,**5**:50
- [37] Jakobs M, Fomenko A, Lozano A M, *et al*. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med*, 2019,**11**(4):18
- [38] Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, *et al*. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol*, 2013,**70**(2):163-171
- [39] Jensen A L, Durand D M. High frequency stimulation can block axonal conduction. *Exp Neurol*, 2009,**220**(1):57-70
- [40] Feng Z, Yu Y, Guo Z, *et al*. High frequency stimulation extends the refractory period and generates axonal block in the rat hippocampus. *Brain Stimul*, 2014,**7**(5):680-689
- [41] Bellinger S C, Miyazawa G, Steinmetz P N. Submyelin potassium accumulation may functionally block subsets of local axons during deep brain stimulation: a modeling study. *J Neural Eng*, 2008,**5**(3):263-274
- [42] Rosenbaum R, Zimnik A, Zheng F, *et al*. Axonal and synaptic failure suppress the transfer of firing rate oscillations, synchrony and information during high frequency deep brain stimulation. *Neurobiol Dis*, 2014,**62**:86-99
- [43] Wang Z X, Feng Z Y, Wei X F. Axonal stimulations with a higher frequency generate more randomness in neuronal firing rather than increase firing rates in rat hippocampus. *Front Neurosci*, 2018,**12**:783
- [44] Yu T, Wang X, Li Y, *et al*. High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain*, 2018,**141**(9):2631-2643
- [45] Hahn P J, Russo G S, Hashimoto T, *et al*. Pallidal burst activity during therapeutic deep brain stimulation. *Exp Neurol*, 2008,**211**(1):243-251
- [46] Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption?. *Neuroscientist*, 2016,**22**(3):313-322
- [47] Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS?. *Front Syst Neurosci*, 2014,**8**:33
- [48] Feng Z, Zheng X, Yu Y, *et al*. Functional disconnection of axonal fibers generated by high frequency stimulation in the hippocampal CA1 region *in-vivo*. *Brain Res*, 2013,**1509**:32-42
- [49] 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
- [50] Qasim S E, de Hemptinne C, Swann N C, *et al*. Electroencephalography reveals beta desynchronization in the basal ganglia-cortical loop during rest tremor in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2016,**86**:177-186
- [51] Moran A, Stein E, Tischler H, *et al*. Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiol Dis*, 2012,**45**(1):583-590

- [52] Kang G, Lowery M M. Effects of antidromic and orthodromic activation of STN afferent axons during DBS in Parkinson's disease: a simulation study. *Front Comput Neurosci*, 2014,**8**:32
- [53] Chomiak T, Hu B. Axonal and somatic filtering of antidromically evoked cortical excitation by simulated deep brain stimulation in rat brain. *J Physiol*, 2007,**579**(2):403-412
- [54] Li S, Arbuthnott G W, Jutras M J, *et al.* Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J Neurophysiol*, 2007,**98**(6):3525-3537
- [55] McConnell G C, So R Q, Grill W M. Failure to suppress low-frequency neuronal oscillatory activity underlies the reduced effectiveness of random patterns of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 2016,**115**(6):2791-2802
- [56] Karamintziou S D, Deligiannis N G, Piallat B, *et al.* Dominant efficiency of nonregular patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder in a data-driven computational model. *J Neural Eng*, 2016,**13**(1):016013
- [57] Grill W M. Temporal pattern of electrical stimulation is a new dimension of therapeutic innovation. *Curr Opin Biomed Eng*, 2018,**8**:1-6
- [58] Brocker D T, Swan B D, So R Q, *et al.* Optimized temporal pattern of brain stimulation designed by computational evolution. *Sci Transl Med*, 2017,**9**(371):3532-3542
- [59] Brocker D T, Swan B D, Turner D A, *et al.* Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2013,**239**:60-67
- [60] Hess C W, Vaillancourt D E, Okun M S. The temporal pattern of stimulation may be important to the mechanism of deep brain stimulation. *Exp Neurol*, 2013,**247**:296-302
- [61] Jia F M, Shukla A W, Hu W, *et al.* Deep brain stimulation at variable frequency to improve motor outcomes in parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2018,**5**(5):538-541
- [62] Jia F, Hu W, Zhang J, *et al.* Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: rationale and hypothesis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017,**39**:27-30
- [63] Zhang C, Pan Y, Zhou H, *et al.* Variable high-frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for speech disorders in parkinson's disease: a case report. *Front Neurol*, 2019,**10**:379
- [64] Birdno M J, Kuncel A M, Dorval A D, *et al.* Stimulus features underlying reduced tremor suppression with temporally patterned deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 2012,**107**(1):364-383
- [65] Cai Z Y, Feng Z Y, Guo Z S, *et al.* Novel stimulation paradigms with temporally-varying parameters to reduce synchronous activity at the onset of high frequency stimulation in rat hippocampus. *Front Neurosci*, 2017,**11**:563
- [66] Baker K B, Zhang J, Vitek J L. Pallidal stimulation: effect of pattern and rate on bradykinesia in the non-human primate model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2011,**231**(2):309-313
- [67] Kuncel A M, Birdno M J, Swan B D, *et al.* Tremor reduction and modeled neural activity during cycling thalamic deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2012,**123**(5):1044-1052
- [68] Montgomery E B, Jr. Effect of subthalamic nucleus stimulation patterns on motor performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005,**11**(3):167-171
- [69] Swan B D, Brocker D T, Hilliard J D, *et al.* Short pauses in thalamic deep brain stimulation promote tremor and neuronal bursting. *Clin Neurophysiol*, 2016,**127**(2):1551-1559
- [70] Dorval A D, Kuncel A M, Birdno M J, *et al.* Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J Neurophysiol*, 2010,**104**(2):911-921
- [71] Birdno M J, Kuncel A M, Dorval A D, *et al.* Tremor varies as a function of the temporal regularity of deep brain stimulation. *Neuroreport*, 2008,**19**(5):599-602
- [72] Quinkert A W, Schiff N D, Pfaff D W. Temporal patterning of pulses during deep brain stimulation affects central nervous system arousal. *Behav Brain Res*, 2010,**214**(2):377-385
- [73] Akbar U, Raika R S, Hack N, *et al.* Randomized, Blinded pilot testing of nonconventional stimulation patterns and shapes in parkinson's disease and essential tremor: evidence for further evaluating narrow and biphasic pulses. *Neuromodulation*, 2016,**19**(4):343-356
- [74] Wyckhuys T, Boon P, Raedt R, *et al.* Suppression of hippocampal epileptic seizures in the kainate rat by Poisson distributed stimulation. *Epilepsia*, 2010,**51**(11):2297-2304
- [75] Quinkert A W, Pfaff D W. Temporal patterns of deep brain stimulation generated with a true random number generator and the logistic equation: effects on CNS arousal in mice. *Behav Brain Res*, 2012,**229**(2):349-358
- [76] Feng Z Y, Ma W J, Wang Z X, *et al.* Small changes in inter-pulse-intervals can cause synchronized neuronal firing during high-frequency stimulations in rat hippocampus. *Front Neurosci*, 2019,**13**:36
- [77] Zheng L, Feng Z, Hu H, *et al.* The appearance order of varying intervals introduces extra modulation effects on neuronal firing through non-linear dynamics of sodium channels during high-frequency stimulations. *Front Neurosci*, 2020,**14**:397
- [78] Summerson S R, Aazhang B, Kemere C. Investigating irregularly patterned deep brain stimulation signal design using biophysical models. *Front Comput Neurosci*, 2015,**9**:78
- [79] Tass P A. A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biol Cybern*, 2003,**89**(2):81-88
- [80] Lysyansky B, Popovych O V, Tass P A. Multi-frequency activation of neuronal networks by coordinated reset stimulation. *Interface Focus*, 2011,**1**(1):75-85
- [81] Fan D G, Wang Q Y. Improving desynchronization of parkinsonian neuronal network via triplet-structure coordinated reset stimulation. *J Theor Biol*, 2015,**370**:157-170
- [82] Zeitler M, Tass P A. Computationally developed sham stimulation protocol for multichannel desynchronizing stimulation. *Front Physiol*, 2018,**9**:512
- [83] Pyragas K, Popovych O V, Tass P A. Controlling synchrony in

- oscillatory networks with a separate stimulation-registration setup. *Epl*, 2007,**80**(4):40002-40009
- [84] Popovych O V, Tass P A. Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. *Front Hum Neurosci*, 2012,**6**:58
- [85] Tass P A, Qin L, Hauptmann C, *et al.* Coordinated reset has sustained aftereffects in Parkinsonian monkeys. *Ann Neurol*, 2012, **72**(5):816-820
- [86] Tass P A, Silchenko A N, Hauptmann C, *et al.* Long-lasting desynchronization in rat hippocampal slice induced by coordinated reset stimulation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2009,**80**(1):011902
- [87] Wang Z H, Wang Q Y. Effect of the coordinated reset stimulations on controlling absence seizure. *Sci China Technol Sc*, 2017,**60**(7): 985-994
- [88] Tass P A, Majtanik M. Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biol Cybern*, 2006,**94**(1):58-66
- [89] Wang J, Nebeck S, Muralidharan A, *et al.* Coordinated reset deep brain stimulation of subthalamic nucleus produces long-lasting, dose-dependent motor improvements in the 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine non-human primate model of parkinsonism. *Brain Stimul*, 2016,**9**(4):609-617
- [90] Adamchic I, Hauptmann C, Barnikol U B, *et al.* Coordinated reset neuromodulation for Parkinson's disease: proof-of-concept study. *Mov Disord*, 2014,**29**(13):1679-1684
- [91] Lucken L, Yanchuk S, Popovych O V, *et al.* Desynchronization boost by non-uniform coordinated reset stimulation in ensembles of pulse-coupled neurons. *Front Comput Neurosci*, 2013,**7**:63
- [92] de Oliveira J C, Drabowski B M B, Rodrigues S M A F, *et al.* Seizure suppression by asynchronous non-periodic electrical stimulation of the amygdala is partially mediated by indirect desynchronization from nucleus accumbens. *Epilepsy Res*, 2019, **154**:107-115
- [93] de Oliveira J C, Maciel R M, Moraes M F D, *et al.* Asynchronous, bilateral, and biphasic temporally unstructured electrical stimulation of amygdalae enhances the suppression of pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Epilepsy Res*, 2018, **146**:1-8
- [94] Wagenaar D A, Madhavan R, Pine J, *et al.* Controlling bursting in cortical cultures with closed-loop multi-electrode stimulation. *J Neurosci*, 2005,**25**(3):680-688
- [95] Arcot Desai S, Gutekunst C A, Potter S M, *et al.* Deep brain stimulation macroelectrodes compared to multiple microelectrodes in rat hippocampus. *Front Neuroeng*, 2014,**7**:16
- [96] Wegger M, Ovesen T, Larsen D G. Acoustic coordinated reset neuromodulation: a systematic review of a novel therapy for tinnitus. *Front Neurol*, 2017,**8**:36

Advances in The Development of New Stimulation Paradigms of Deep Brain Stimulation*

WANG Zhao-Xiang, FENG Zhou-Yan**, YANG Gang-Sheng, ZHENG Lü-Piao

(Key Laboratory of Biomedical Engineering of Education Ministry, College of Biomedical Engineering and Instrumentation Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract Deep brain stimulation (DBS) has become one of the common treatments for movement disorders such as Parkinson's disease. It is also a promising treatment for other neurological and psychiatric disorders. However, the stimulation paradigms of regular DBS are not diversified enough to meet the needs for extending its applications, because current DBS therapy usually utilizes single-channel high-frequency stimulation of electrical pulses with a constant inter-pulse-interval. According to the desynchronization mechanisms of DBS, new stimulation paradigms have been developed by designing the temporal and spatial patterns of pulse sequences to improve the therapeutic efficacy, to extend its application and to save the electric energy of impulse generator. The new paradigms include: stimulations of varying-frequency sequences (including regular varying-frequency and random varying-frequency), multi-channel asynchronous stimulations at different spatial locations, as well as the combined stimulations of varying-frequency and multi-channels. These new paradigms may improve the efficacy of DBS and reduce the energy consumption thereby showing good prospects in treating Parkinson's disease and other brain diseases such as epilepsy, obsessive-compulsive and minimally conscious state. Notably, in addition to the better acute effect during the stimulations, the efficacy of multi-channel stimulations may last for a long time after the termination of stimulations, indicating a sustained effect or an after-effect. This performance breaks the limitation of regular DBS that has only acute effects and opens out a new prospect for DBS. Based on a summary of the stimulation paradigms of regular DBS and their underlying mechanisms, this review presents the development of new DBS paradigms on the stimulations of varying-frequency and multi-channels to generate asynchronous effects, thereby providing valuable information for the development of DBS.

Key words deep brain stimulation, temporal patterns, spatial patterns, asynchronous stimulation, desynchronization, after-effect

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0212

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30970753).

** Corresponding author.

Tel: 86-13515711296, E-mail: fengzhouyan@zju.edu.cn

Received: June 29, 2020 Accepted: August 20, 2020