

· 论著 ·

脑深部电刺激术联合药物治疗帕金森病有效性和安全性的 meta 分析

王谟菲,袁德智,张晓天,赵秋叶,李晋芳

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

摘要:目的 评价脑深部电刺激术联合药物治疗帕金森病的有效性及安全性。方法 检索在 2018 年 9 月之前于 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI 文献数据库中 DBS 治疗帕金森病的临床研究。按纳入标准和排除标准进行资料筛选和提取,利用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。结果 纳入 11 个研究共 274 名帕金森患者。Meta 分析显示:5 年单纯 DBS 治疗与术后 5 年基线差异有统计学意义($P < 0.01$),运动症状较术后基线改善,UPDRS-III($SMD = -21.31, 95\% CI: -25.18 \sim -17.44$);术后 5 年单纯 DBS 治疗与药物联合 DBS 治疗差异有统计学意义($P < 0.01$),运动症状 UPDRS-III($SMD = -7.26, 95\% CI: -9.02 \sim -5.02$)、生活质量 UPDRS-II($SMD = -4.2, 95\% CI: -6.02 \sim -2.82$)较单纯手术治疗有改善;术前术后 LEDD($SMD = 453.76, 95\% CI: 394.31 \sim 513.21$)差异有统计学意义($P < 0.01$)。DBS 副作用发生率较低,脑出血发生率 4.4%,感染 6 例(2.2%);癫痫 3 例(1.1%)。结论 脑深部电刺激术在术后 5 年无论是单纯手术治疗或手术联合药物治疗均能改善患者的运动症状及生活质量,较术前明显降低了左旋多巴类药物的用量,且副作用少,安全性高。

关键词: 帕金森病;脑深部电刺激;丘脑底核;meta 分析

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.002

Efficacy and safety of deep brain stimulation combined with drug therapy in treatment of Parkinson's disease: A meta-analysis

WANG Xue-Fei, YUAN De-Zhi, ZHANG Xiao-Tian, ZHAO Qiu-Ye, LI Jin-Fang. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: LI Jin-Fang, E-mail: lijinfang0331@163.com

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of deep brain stimulation (DBS) combined with drug therapy in the treatment of Parkinson's disease. **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and CNKI were searched for clinical studies on DBS in the treatment of Parkinson's disease published up to September 2018. Data screening and extraction were conducted according to inclusion and exclusion criteria, and RevMan 5.3 software was used for data analysis. **Results** A total of 11 studies were enrolled, with 274 patients with Parkinson's disease in total. The meta-analysis showed that the patients treated with DBS alone showed a significant improvement from the baseline at 5 years after operation ($P < 0.01$); the motor symptoms were improved from the baseline (UPDRS-III; standardized mean difference [SMD] = -21.31 , 95% confidence interval [CI]: -25.18 to -17.44); there was a significant difference in treatment outcome between the patients treated with DBS alone and those treated with DBS combined with drug therapy at 5 years after operation ($P < 0.01$); the patients treated with DBS combined with drug therapy showed improvements in motor symptoms (UPDRS-III) ($SMD = -7.26$, 95% $CI: -9.02$ to -5.02) and quality of life (UPDRS-II) ($SMD = -4.2$, 95% $CI: -6.02$ to -2.82) compared with those treated with DBS alone; the levodopa equivalent daily dose was significantly different before and after operation ($SMD = 453.76$, 95% $CI: 394.31 - 513.21$, $P < 0.01$). DBS had a low incidence rate of side effects, and the incidence rates of cerebral hemorrhage, infection, and epilepsy were 4.4% (12 patients), 2.2% (6 patients), and 1.1% (3 patients), respectively. **Conclusions** DBS alone or combined with drug therapy can improve patients' motor symptoms and quality of

基金项目:重庆市科技计划项目(cstc2015shms-ztx10009)

收稿日期:2019-04-08;修回日期:2019-06-04

作者简介:王谟菲(1993-),女,硕士,医师,研究方向:帕金森。

通信作者:李晋芳(1968-),硕士,主任医师,研究方向:帕金森。E-mail:lijinfang0331@163.com。

life in 5 years after surgery and significantly reduce the dose of levodopa, with fewer side effects and high safety.

Key words: Parkinson's disease; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; meta-analysis

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种进行性神经变性疾病。其主要特征是震颤、运动迟缓、肌强直及姿势不稳。世界范围内 40 岁及以上人群中的 PD 患病率约为 0.3%^[1]。目前对 PD 最有效的治疗药物为左旋多巴,而接受左旋多巴类药物治疗 5 年的患者中多达 50% 会出现运动症状波动及异动症^[2]。脑深部电刺激术 (deep brain electrical stimulation, DBS) 是用于治疗 PD 晚期的手术方式^[3]。因其可减轻 PD 患者相关的运动症状波动及异动症,现常用于内科保守治疗疗效欠佳的病人。而 DBS 术后患者有癫痫发作及认知、行为等并发症。故本研究采用 Meta 分析的方法评价丘脑底核脑深部电刺激 (subthalamic nucleus deep brain electrical stimulation, STN-DBS) 治疗 PD 的有效性及安全性,为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索国内外数据库: PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI。文献语种限定为中文及英文。英文检索词: subthalamic nucleus、deep brain stimulation、DBS、STN-DBS、Parkinson disease、Outcome。中文检索词: 帕金森病、脑深部电刺激、丘脑底核脑深部电刺激、疗效。检索年限为建刊至 2018 年 9 月。

1.2 文献纳入标准与排除标准

纳入标准: ①研究对象: 确诊为 PD 的患者 (排除非典型或帕金森综合征), 且 PD 病程在 4~5 年上; 随访时间 5 年; ②干预措施: PD 患者均接受 STN-DBS 术; ③研究类型: 为自身对照试验; ④结局指标: 对患者术后 5 年刺激/未服药 (Stim-on/Med-off) 与术后 5 年无刺激/未服药 (Stim-off/Med-off)、术后 5 年刺激/服药 (Stim-on/Med-on) 与术后 5 年刺激/未服药 (Stim-on/Med-off) 的状态下统一帕金森病评估量表运动评分 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, UPDRS III)、统一帕金森病评估量表日常生活评分 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II, UPDRS II)、抗左旋多巴等效日剂量 (levodopa-equivalent daily dose, LEDD) 等评价。

排除标准: ①研究对象不符合纳入标准; ②干预措施为脑深部电刺激但刺激靶点非丘脑底核; ③结局指标未分为上述状态进行评分; ④失访率过

高,或随访时间未达 5 年。

1.3 文献筛选和数据提取

由两名研究者阅读文献文题及摘要初步筛选文献,然后细读全文并交叉核对结果。最后若提取的数据不一致可讨论协商或请第三方评判解决。Jadad 量表评价文献质量,总分为 7 分,评分 ≥ 4 分为高质量文献,评分 < 4 分为低质量文献。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料的效应指标采用危险比 (risk ratio, RR); 计量资料采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 及 95% 可信区间 (95% confidential interval, 95% CI) 描述。对各临床结果的异质性采用卡方检验,若异质性检验结果无统计学意义 ($P \geq 0.05$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析, 否则采用随机效应模型,并对异质性产生原因进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用漏斗图对称性评估 Meta 分析的发表偏倚。

2 结果

2.1 研究描述

初步检出英文文献 2 833 篇,经过阅读题目摘要后剔除不符合标准的文献 2 822 篇,进一步阅读全文符合纳入条件文献 11 篇;中文文献无符合纳入条件文献。文献检索流程图见图 1,纳入文献基本资料见表 1。

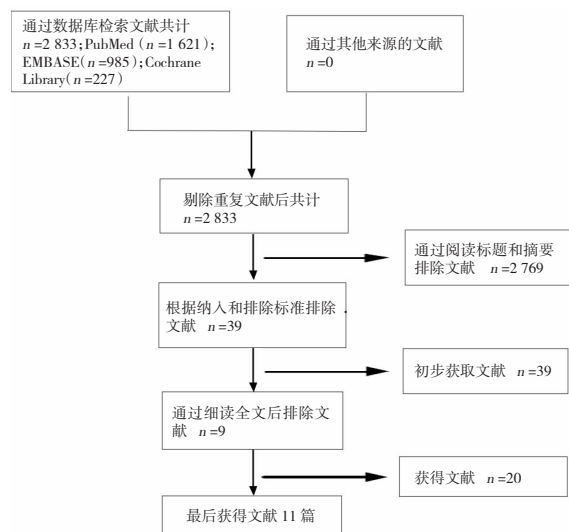


图 1 文献检索流程图

表1 所纳入11项临床试验的基线资料

文献	例数(n)	年龄(岁)	病程(年)	“关”期UPDRSIII(分)	结局指标	随访时间(年)	Jadad量表(分)
Jiang L, et al ^[4]	10	59.4 ± 9.3	9.3 ± 2.9	44.1 ± 9.8	UPDRSIII	5	5
Avilesolmos I, et al ^[5]	41	56.2 ± 8.4	12.9 ± 5.8	50.3 ± 15.8	UPDRSIII	5	5
Merola A, et al ^[6]	19	61.5 ± 5.7	22.8 ± 2.3	28.8 ± 5.9	UPDRSIII	5	4
Schupbach WMM, et al ^[7]	30	54.9 ± 9.1	15.2 ± 5.3	51.9 ± 17.2	UPDRSIII	5	3
Krack P, et al ^[8]	42	55 ± 7.5	14.6 ± 5.0	55.7 ± 11.9	UPDRSIII	5	4
Gervaisbernard H, et al ^[9]	23	55.1 ± 7.2	12.9 ± 3.2	44.5 ± 13.1	UPDRSIII	5	4
Wider C, et al ^[10]	37	64.9 ± 7.6	14.4 ± 4.9	47.2 ± 14.4	UPDRSIII	5	5
Zibetti M, et al ^[11]	14	60.4 ± 6.5	7.2 ± 5	51.3 ± 11.4	UPDRSIII	5	4
Liang J, et al ^[12]	23	60.6 ± 6.4	8.4 ± 5.1	44.2 ± 12.9	UPDRSIII	5	4
Castrioto A, et al ^[13]	18	52.9 ± .79	13.4 ± 4.8	50.2 ± 13.3	UPDRSIII	5	6
Piboolnurak P, et al ^[14]	17	53.4 ± 8.3	13.5 ± 4.7	47.7 ± 11.2	UPDRSIII	5	4

2.2 治疗有效性 Meta 分析

2.2.1 运动功能 有4个研究^[7, 11, 13, 14]比较术后5年单独STN-DBS治疗与术后5年基线(Stim-off/Med-off)UPDRS-III基线得分,各项研究之间无统计学异质性($P = 0.22$, $I^2 = 32\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析,结果显示差异有统计学意义($SMD = -21.31$, $95\% CI: -25.18 \sim -17.44$, $P < 0.01$;图2),提示DBS后5年单独STN-DBS刺激仍能改善患者的运动功能。另外,纳

入的9项研究^[4, 5, 7-11, 13, 14]共计232名帕金森患者完成了DBS后5年单独STN-DBS治疗和STN-DBS联合药物治疗的UPDRS-III评分,各项研究之间无统计学异质性($P = 0.52$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析,结果显示,差异有统计学意义($SMD = -7.26$, $95\% CI: -9.02 \sim -5.02$, $P < 0.01$;图3),提示DBS后5年STN-DBS联合药物治疗对运动功能的改善优于单独STN-DBS治疗。

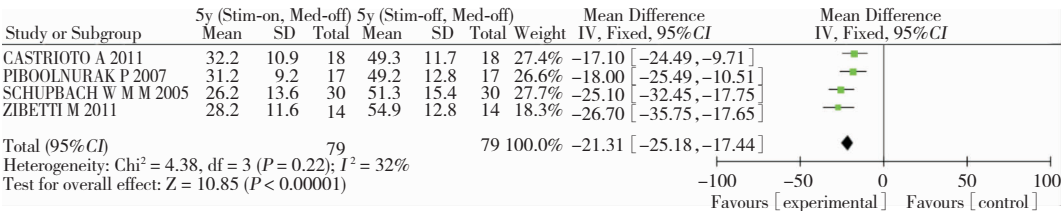


图2 单独STN-DBS治疗与基线UPDRS-III评分比较的森林图

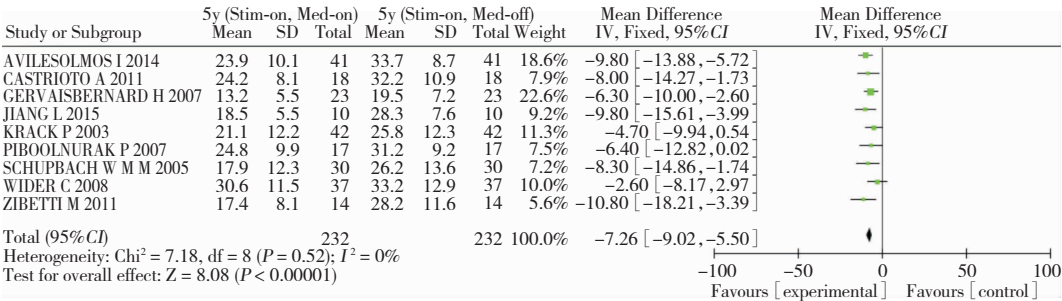


图3 STN-DBS联合药物治疗与单独STN-DBS治疗UPDRS-III评分比较的森林图

2.2.2 震颤评分 共3项研究^[12-14]比较了术后5年单独STN-DBS治疗与术后5年基线震颤得分,各项研究之间无统计学异质性($P = 0.21$, $I^2 = 35\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析,

显示差异有统计学意义($SMD = -4.85$, $95\% CI: -6.11 \sim -3.58$, $P < 0.01$),结果显示,DBS术后5年单独STN-DBS刺激能改善患者的震颤得分。另外,纳入的7项研究^[4, 5, 8, 10, 11, 13, 14]共计179

名帕金森患者完成了 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 治疗和 STN-DBS 联合药物治疗的震颤评分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.73$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -1.12$, 95% CI : $-1.42 \sim -0.82$, $P < 0.01$), 结果显示 DBS 术后 5 年 STN-DBS 联合药物治疗在震颤得分方面优于单独 STN-DBS 治疗。

2.2.3 强直评分 共 3 项研究^[12-14] 比较了术后 5 年单独 STN-DBS 治疗与术后 5 年基线强直得分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.41$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -3.61$, 95% CI : $-4.96 \sim -2.27$, $P < 0.01$), 结果显示, DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 刺激能改善患者的强直得分。另外, 纳入的 6 项研究^[1, 4, 5, 8, 10, 13] 共计 165 名帕金森患者完成了 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 治疗和 STN-DBS 联合药物治疗的强直评分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.30$, $I^2 = 18\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -1.74$, 95% CI : $-2.38 \sim -1.10$, $P < 0.01$), 结果显示, DBS 术后 5 年 STN-DBS 联合药物治疗在强直得分方面优于单独 STN-DBS 治疗。

2.2.4 轴向症状评分 共 4 项研究^[7, 12-14] 比较了术后 5 年单独 STN-DBS 治疗与术后 5 年轴向症状基线得分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.67$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -3.41$, 95% CI : $-4.56 \sim -2.25$, $P < 0.01$), 提示 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 刺激治疗仍能改善患者的轴向症状。另外, 有 7 项研究^[4, 5, 7, 10, 11, 13, 14] 共计 167 名帕金森患者完成了 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 治疗和 STN-DBS 联合药物治疗的轴向症状评分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.69$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -1.21$, 95% CI : $-1.94 \sim -0.49$, $P < 0.01$), 结果显示 DBS 术后 5 年 STN-DBS 联合药物治疗轴向症状优于单独 STN-DBS 刺激治疗。

2.2.5 运动迟缓评分 共 3 项研究^[12-14] 比较了术后 5 年单独 STN-DBS 治疗与术后 5 年运动迟缓基线得分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.98$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析,

显示差异有统计学意义 ($SMD = -7.18$, 95% CI : $-9.13 \sim -5.24$, $P < 0.01$), 显示 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 刺激治疗能改善患者的运动迟缓。另外, 有 7 项研究^[4, 5, 8, 10, 11, 13, 14] 共计 179 名帕金森患者完成了 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 治疗和 STN-DBS 联合药物治疗的运动迟缓评分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.22$, $I^2 = 27\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -3.15$, 95% CI : $-4.27 \sim -2.03$, $P < 0.01$), 结果显示 DBS 术后 5 年 STN-DBS 联合药物治疗运动迟缓优于单独 STN-DBS 刺激治疗。

2.2.6 日常生活活动 有 7 项研究^[5-8, 11, 13, 14] 共计 181 名帕金森患者完成了 DBS 术后 5 年单独 STN-DBS 治疗和 STN-DBS 联合药物治疗的 UPDRS-II 评分, 各项研究之间无统计学异质性 ($P = 0.28$, $I^2 = 19\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = -4.2$, 95% CI : $-6.02 \sim -2.82$, $P < 0.01$), 结果显示 DBS 术后 5 年 STN-DBS 联合药物治疗对于改善患者日常生活方面优于单独 STN-DBS 刺激治疗。

2.2.7 左旋多巴等效剂量 纳入 11 项研究共 274 名 PD 患者, 比较了术前及术后 5 年左旋多巴等效剂量的变化, 各项研究之间有统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 86\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析, 显示差异有统计学意义 ($SMD = 453.76$, 95% CI : $394.31 \sim 513.21$, $P < 0.01$), 结果显示 DBS 术后 5 年左旋多巴等效剂量明显低于术前。

2.3 安全性(并发症)

对 9 项^[4, 5, 7-11, 13, 14] 共 275 名患者术后并发症进行分析, 手术并发症可分为手术相关、装置相关和刺激参数相关三类。

2.3.1 手术所致 脑出血 12 例 (4.4%); 围手术期相关的意识障碍 35 例 (12.7%); 感染 6 例 (2.2%); 癫痫 3 例 (1.1%); 肺栓塞 1 例 (0.4%); 脑挫裂伤 3 例 (1.1%)。

2.3.2 装置所致 电极移位、置换 8 例 (2.9%); 感染 1 例 (0.4%); 装置故障 1 例 (0.4%)。

2.3.3 刺激所致 构音障碍、发音低沉 56 例 (20.4%); 眼睑失用、睁眼困难 38 例 (13.8%); 体重增加 71 例 (25.8%); 感觉异常 5 例 (1.8%); 运动障碍 17 例 (6.2%); 抑郁 31 例 (11.3%); 智

能减退 19 例 (6.9%) ; 躁狂 12 例 (4.4%) ; 自杀或有自杀观念 3 例 (1.1%) ; 幻觉 5 例 (1.8%) 。

3 讨论

DBS 的临床应用是近二十年来临床神经科学最重要的进展之一。全世界有 16 万多名患者因各种神经和非神经疾病接受过 DBS 治疗,且每年接受 DBS 治疗的人数都在增加^[15]。DBS 作为一种手术方法,绝大多数都是针对运动障碍,最常见的是帕金森病 (PD)。事实上,一些随机对照试验发现,在控制 PD 的运动障碍症状方面,几乎没有哪种疗法像 DBS 那样有效^[16, 17]。大量研究表明,STN-DBS 即使术后 5 年或 10 年也能持续改善症状^[18]。因此,DBS 也被称为治疗 PD 的“第二次蜜月”。

本文通过系统评价 DBS 术联合药物治疗的临床试验,探讨术后 5 年 DBS 术联合药物治疗的有效性 & 安全性,结果显示:术后 5 年,单纯 STN-DBS 治疗或 STN-DBS 联合药物治疗能明显改善患者的运动症状 (震颤、强直、运动迟缓、轴向症状) 及生活质量。且术后 5 年患者左旋多巴等效剂量明显低于术前。研究表明 DBS 术后脑出血率低在 0.5% ~ 5%,通常预后较好^[19],与本文分析脑出血率 4.4% 相符合,总体出血发生率较低。有研究指出 DBS 放置相关的癫痫发生率低于 2.4%^[20],术后感染率为 1.2% ~ 15.2%^[21-24],本文分析得出癫痫发生率 1.1%、术后感染为 2.2%,与相关研究结论一致。总的来说,DBS 术后并发症发生率较低。

本文共纳入 11 项研究共 274 名 PD 患者,还存在以下局限性:①由于本研究所纳入的文献均为临床试验,但因无法做到对患者及研究人员的双盲,故均未采用双盲,这会使研究结果发生一定的偏移;②本研究的随访以量表得分形式进行评估患者疗效,这也会使得研究结果有偏移;③纳入研究样本量不一,部分样本量较小。

综上所述,STN-DBS 在术后 5 年无论是单纯 STN-DBS 治疗或 STN-DBS 联合药物治疗均能改善 PD 患者的运动症状及生活质量,且较术前明显降低了左旋多巴类药物的用量。STN-DBS 术具有手术并发症少、手术安全、无损伤、可逆、可调节等优点。对于帕金森病患者来说 DBS 术是一个安全有效的治疗方式。

参 考 文 献

[1] Pringsheim T, Jette N, Frolkis AD, et al. The prevalence of

Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(13): 1583-1590.

[2] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines [J]. *Neurology*, 1998, 56(1): 156-157.

[3] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(5): 429-442.

[4] Jiang L, Liu J, Fu X, et al. Long-term Efficacy of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A 5-year Follow-up Study in China [J]. *Chinese Med J*, 2015, 128(18): 2433-2438.

[5] Avilesolmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(12): 1419-1425.

[6] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients [J]. *Brain*, 2011, 134(7): 2074-2084.

[7] Schupbach WMM, Chastan N, Welter M, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(12): 1640-1644.

[8] 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]. *New Engl J Med*, 2003, 349(20): 1925-1934.

[9] Gervaisbernard H, Xiebrustolin J, Mertens P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up [J]. *J Neurol*, 2007, 256(2): 225-233.

[10] Wider C, Pollo C, Bloch J, et al. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation [J]. *Parkinsonism Related Disord*, 2008, 14(2): 114-119.

[11] Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(13): 2327-2334.

[12] Liang J, Hu X, Zhou X, et al. Five-year follow-up of 23 asymmetrical Parkinson's disease patients treated with unilateral subthalamic nucleus stimulation [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(18): 1428-1435.

[13] Castrioto A, Lozano A M, Poon Y, et al. Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A

- Blinded Evaluation [J]. JAMA Neurol , 2011 , 68 (12) : 1550-1556 .
- [14] Piboolnurak P , Lang AE , Lozano AM , et al . Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson ' s disease [J]. Mov Disord , 2007 , 22 (7) : 990-997 .
- [15] Lozano AM , Lipsman N . Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation [J]. Neuron , 2013 , 77 (3) : 406-424 .
- [16] Schuepbach WM , Rau J , Knudsen K , et al . Neurostimulation for Parkinson ' s Disease with Early Motor Complications [J]. New Engl J Med , 2013 , 368 (7) : 610-622 .
- [17] Follett KA , Weaver FM , Stern MB , et al . Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson ' s disease [J]. New Engl J Med , 2010 , 362 (22) : 2077-2091 .
- [18] Rizzone M , Fasano A , Daniele A , et al . Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson ' s disease : from the advanced phase towards the late stage of the disease ? [J]. Parkinsonism Related Disord , 2014 , 20 (4) : 376-381 .
- [19] Sorar M , Hanalioglu S , Kocer B , et al . Experience Reduces Surgical and Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation Surgery : A Single-Center Study of 181 Patients Operated in Six Years [J]. Parkinson ' s Dise , 2018 , 2018 : 3056018 . doi : 10.1155/2018/3056018 .
- [20] Coley E , Farhadi R , Lewis S , et al . The incidence of seizures following deep brain stimulating electrode implantation for movement disorders , pain and psychiatric conditions [J]. British J Neurosurg , 2009 , 23 (2) : 179-183 .
- [21] Obwegeser AA , Uitti RJ , Witte RJ , et al . Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors [J]. Neurosurgery , 2001 , 48 (2) : 274-284 .
- [22] Voges J , Waerzeggers Y , Maarouf M , et al . Deep-brain stimulation : long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry , 2006 , 77 (7) : 868-872 .
- [23] Sillay KA , Larson PS , Starr PA . Deep brain stimulator hardware-related infections : incidence and management in a large series [J]. Neurosurgery , 2008 , 62 (2) : 360-367 .
- [24] Fenoy AJ , Simpson KR . Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery [J]. J Neurosurg , 2012 , 116 (6) : 1324-1332 .