

文章编号:1003-2754(2019)01-0082-04

中图分类号:R749.1+6



## 脑深部刺激在阿尔茨海默病中的应用前景

祁婧, 郭建雄综述, 朱润秀审校

**关键词:** 阿尔茨海默病; 脑深部刺激

在世界范围内,约有 3500 万人患阿尔茨海默病(AD),其发病率在未来 10 y 内预计还会增加,给公共卫生和医疗资源的分配带来巨大的挑战<sup>[1,2]</sup>。目前治疗 AD 的药物主要包括胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、艾斯能、加兰他敏)以及 NMDA 受体拮抗剂(例如美金刚),这些药物对 AD 的临床症状在短期内能发挥一定作用,但不能阻止疾病的进展。因此探索 AD 的替代治疗方法是必要的<sup>[3,4]</sup>。脑深部刺激(Deep brain stimulation, DBS)是指利用立体定向手术,在脑内特定结构中植入电极,是一个复杂的神经调节过程<sup>[5]</sup>。大量研究已经证实,脑深部刺激在运动障碍疾病的治疗中发挥重要的作用,如帕金森病<sup>[6]</sup>、特发性震颤<sup>[7]</sup>及肌张力障碍<sup>[8]</sup>等。最近,脑深部刺激的应用已经开始扩展到神经精神疾病领域,如重度抑郁症<sup>[9]</sup>、强迫症<sup>[10]</sup>、抽动秽语综合征<sup>[11]</sup>、神经性疼痛<sup>[12]</sup>及成瘾<sup>[13]</sup>。癫痫也是 DBS 的重要适应证<sup>[14]</sup>。基于 DBS 在神经系统疾病中的广泛应用,越来越多的研究开始探索 DBS 对 AD 的治疗作用。

### 1 DBS 在 AD 中的治疗靶点

AD 的病理改变可以引起局灶性突触功能障碍,从而破坏脑区之间的连接,引起认知相关回路和脑网络功能的广泛破坏<sup>[15]</sup>,包括默认模式网络<sup>[16]</sup>和 Papez 的记忆回路<sup>[17]</sup>,最终导致认知功能损害。因此,对 AD 脑回路功能障碍进行干预可能是 AD 治疗的新的靶点。大量研究已经证实,DBS 可以调节帕金森病患者的运动环路<sup>[18]</sup>,同样的方法也可能用来调节 AD 的神经回路障碍,从而改善患者的认知功能。

**1.1 穹隆** 穹隆是一个大的纤维束,构成了海马和内侧颞叶的信息传入和传出通路<sup>[19]</sup>,在记忆功能中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。因此,通过刺激穹隆可以调节内侧颞叶记忆回路,从而改善 AD 患者的记忆障碍。Hamani 等首次报道了 DBS 改善记忆的病例,利用双侧下丘脑 DBS 来实验性治疗一例病态肥胖的患者时,研究者偶然发现在电刺激过程中患者的记忆力有一定提高,同时伴有海马和颞叶的激活。这项发现提示穹隆可能是 DBS 改善记忆力的治疗靶点,同时也是第一次提供了电刺激改善记忆功能的可能性<sup>[21]</sup>。Laxton 等发现穹隆/下丘脑 DBS 治疗可能改善 AD 患者的认知功能或减慢其认知下降速度。痴呆程度越轻的患者越有可能受益,这可能是由于这些患者的记忆回路有更高的完整性<sup>[22]</sup>。Lozano 等进行了穹隆 DBS 治疗轻度 AD 的二期研究,结果发现,在治疗 1 y 后,总体上 AD 患者的认知功能和治疗前相比无明显差异。但是对于 65 岁以上的患者,其认知功能下降的速度可能有所减缓;而 65 岁以下患者的认知功能在治疗后进一步恶化。对此,可能的原因有,65 岁以下的患者脑病理改变更为严重,因而不能从 DBS 治疗中获益。其次,不同的基因和临床表型可能对 DBS 治疗的敏感性不同,导致 DBS 治疗对不同年龄亚组的治疗效果不同<sup>[23]</sup>。AD 患者对 DBS 的敏感性是否与年龄相关,还有待进一步研究证实。

### 1.2 Meynert 基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM)

NBM 是位于基底前脑的皮质下核团,向皮质提供胆碱能神经支配。NBM 中胆碱能神经元的选择性丢失或萎缩是 AD 的特征性病理改变之一<sup>[24]</sup>。这些神经元广泛地投射到新皮质及海马。NBM 及其胆碱能投射的退化被认为与 AD 患者的认知功能减退和功能障碍密切相关<sup>[25]</sup>。1984 年,Turnbull 等首次进行了 DBS 治疗 AD 的临床试验,刺激 NBM 使得左侧颞叶和左侧顶叶皮质的葡萄糖代谢率保持在基线水平,并且观察到了左侧颞叶退化的部分阻滞。但并未观察到记忆或认知功能的改善作用<sup>[26]</sup>。Kuhn 等发现,对双侧 NBM 进行低频(20 Hz)DBS 干预,可能会轻度改善或者稳定部分 AD 患者的症状。年龄越小、痴呆程度越轻的患者 DBS 获益越多<sup>[27]</sup>。在此研究基础上,Kuhn 等进一步利用 DBS 对平均年龄更小、阿尔茨海默病评定量表认知部分(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section, ADAS-Cog)评分更低的 2 个 AD 患者的 NBM 进行持续性刺激,其中一个患者在 28 个月的干预后 ADAS-Cog 保持在基线水平,简易智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)评分较治疗前提高,而另一个患者在 26 m 的治疗后其 ADAS-Cog 及 MMSE 评分均有恶化<sup>[28]</sup>。

**1.3 腹侧内囊/腹侧纹状体** Scharre 等首次将腹侧内囊/腹侧纹状体作为 DBS 治疗 AD 的靶点,特异性地调节额叶的行为和认知网络。AD 患者接受至少 18 个月的 DBS 治疗,和对照组相比,其功能减退幅度明显减小。该研究提示在未来的研究中,可通过调节额叶网络来改善 AD 患者的执行功能和行为障碍<sup>[29]</sup>。

**1.4 内嗅皮质/海马** 内嗅皮质或者海马也可能是 DBS 治疗 AD 的靶点,Suthana 等发现,癫痫患者内侧颞叶 DBS 可以改善空间记忆,同时伴有脑电  $\theta$  节律的重置<sup>[30]</sup>。Fell 等进行了一项初步研究来评估内嗅皮质和海马低频 DBS 对颞叶癫痫患者的作用,结果发现了刺激和正确记忆单词的线性关系。以上结果提示内嗅皮质或海马 DBS 也可能改善其他记忆障碍患者的记忆功能,如 AD<sup>[31]</sup>。但是,目前尚缺乏内嗅皮质或海马 DBS 在 AD 患者中治疗作用的临床研究。

**1.5 脚桥被盖核(pedunculo-pontine tegmental nucleus, PPN)** Stefani 等同时对帕金森病患者的 PPN 和丘脑底核进行了 DBS 植入手术,PPN 刺激条件下患者的执行功能和注意力表现更好,并且前额叶、额叶双侧皮质区及腹侧纹状体的葡萄糖利用率增高。该结果表明 PPN-DBS 干预对帕金森病

收稿日期:2018-07-13;修订日期:2018-12-31

作者单位:(内蒙古自治区人民医院 神经内科,内蒙古自治区呼和浩特市 010017)

通讯作者:朱润秀, E-mail: zhurunxiu@sina.com

患者的认知功能改善有积极的作用,这可能与 PPN 对联合通路和边缘通路的易化作用有关。该结果提示 PPN 也可能作为 DBS 治疗 AD 的治疗靶点,改善 AD 患者的认知功能<sup>[32]</sup>,但目前缺乏评估 PPN-DBS 在 AD 患者中治疗作用的临床研究。

1.6 丘脑前核 (anterior thalamic nucleus, ATN) Gao 等发现对大鼠进行双侧 ATN 刺激可以使海马和丘脑的葡萄糖摄取增多,而使扣带回和额叶皮质的葡萄糖摄取减低。Oh 等评估了双侧 ATN-DBS 对难治性癫痫患者认知功能的作用,结果发现双侧 ATN-DBS 可以直接激活边缘系统记忆回路及相关的丘脑-皮质通路,从而明显改善患者的语言记忆和语言流畅性<sup>[33]</sup>。该结果提示 ATN 也可能作为 DBS 改善 AD 患者认知功能的治疗靶点,但目前尚未得到证实。

## 2 DBS 治疗 AD 的可能机制

DBS 的生物和功能效应尚未明确。DBS 治疗痴呆的机制主要在于调节神经活动,而 DBS 影响神经活动的机制是复杂、多因素的<sup>[34]</sup>。功能影像学研究发现,刺激穹隆或者 NBM 可以广泛激活内侧颞叶、顶叶及新皮质<sup>[22,23]</sup>,而这些脑区又与记忆等认知功能相关,因此可以改善患者的认知功能。Smith 等发现,持续 1 y 的穹隆 DBS 使 2 个正交神经网络的葡萄糖代谢增高,分别是额叶-颞叶-顶叶-纹状体-丘脑网络和额叶-颞叶-顶叶-枕叶-海马网络。该研究中,DBS 治疗比药物治疗更为有效,这和 DBS 治疗后持续性皮质代谢增加有关<sup>[35]</sup>。

DBS 还可能具有神经营养作用,它可以增加内源性营养因子(如脑源性神经营养因子和血管内皮生长因子)的释放,促进突触蛋白的表达<sup>[36]</sup>及促进海马的神经发生<sup>[37]</sup>。啮齿动物研究发现,丘脑前核及内嗅皮质 DBS 可通过促进齿状回细胞增殖及新生神经元的存活来促进海马神经发生,从而改善大鼠或小鼠的空间记忆<sup>[38,39]</sup>。但是也有研究不支持该结论,Hescham 等发现急性穹隆 DBS 可改善大鼠的长期空间记忆,但是该作用和 DBS 诱导的神经发生无关,而是通过增加现有神经元之间的联系发挥作用<sup>[40]</sup>。

此外,DBS 还可以引起脑结构的变化。Sankar 等发现,穹隆 DBS 治疗后 AD 患者海马萎缩速率明显减慢。其中,认知功能改善最为显著的 2 个 AD 患者的双侧海马体积较治疗前增大,提示 DBS 对于痴呆患者认知功能的作用与海马体积的变化有关。海马体积的增大和其代谢改变及穹隆和乳头体的体积变化密切相关,表明 DBS 在神经回路水平发挥作用<sup>[41]</sup>。DBS 引起脑结构变化的确切机制尚未明确,可能和 DBS 促进神经发生、轴突重构、突触发生、胶质生成、神经元体积增大、微血管化增加、细胞外液增多或者上述多因素的综合效应有关<sup>[42,43]</sup>。有研究者提出假设,DBS 可能能够重置 AD 中神经元振荡的不稳定模式,特别是海马的  $\theta$  节律可能在学习和记忆中发挥重要作用。但是这种假设尚未被研究证实<sup>[44]</sup>。DBS 还可能与  $A\beta$  的代谢有关,是目前动物研究中的热点<sup>[45]</sup>。

## 3 DBS 治疗的不良事件

DBS 是一种可逆的、创伤小、可调节的手术方式,但同时也有很多劣势,例如手术费用较高,需要定期随访、更换电池等。更重要的是,植入性设备可能会导致一系列并发症<sup>[46]</sup>。

DBS 的并发症可以发生在术中、术后或者是植入后的数年内<sup>[47]</sup>。DBS 并发症可以分为 3 类,分别是手术相关并发症、硬件相关并发症以及刺激相关并发症<sup>[48]</sup>。DBS 手术相关并发症在其它类似的手术中也很常见,在过去 50 年里已经被详细阐述。硬件相关并发症可以由硬件的任一部分引起,包括多触点颅内导线、连接器、延伸导线以及单通道或者双通道脉冲发生器<sup>[47]</sup>。DBS 硬件相关并发症主要有感染及皮肤破溃、颅内出血、导线移位、导线断裂、植入装置其它部分断裂或失效以及脉冲发生器故障等<sup>[49,50]</sup>。其中,最常见的是感染,其次是导线移位、导线或其他硬件断裂或失效、脉冲发生器故障及皮肤破溃。一旦出现硬件相关并发症,需要重新进行手术的概率很大,因而成为医生和患者颇为关注的问题<sup>[51]</sup>。DBS 的刺激相关并发症和刺激部位有关,此外,还和疾病的自然病程及药物治疗有关。可能出现言语错乱、眼睑失用、体重增加、躁狂、抑郁、性欲亢进及激越行为等<sup>[52,53]</sup>。手术者经验的提高可以明显减少手术并发症的发生<sup>[54]</sup>。此外,DBS 技术的改进及硬件优化也至关重要。

## 4 DBS 在 AD 应用中存在的挑战

DBS 在 AD 的应用中,有许多伦理问题值得关注。把伦理学分析纳入到 DBS 试验的实践和发展中将有助于保证最高水平的科学完整性。首先,痴呆患者提供知情同意的能力减弱<sup>[55,56]</sup>。在进行 DBS 试验时,必须要保证痴呆患者的自主性。因此,在纳入患者时,要选择认知损害程度较轻,能够自己提供知情同意的患者。或者也可以由其授权人代替患者做出决定。但是痴呆患者的照料者患抑郁症的比例较高而且承受着来自患病亲人的负担,因此,他们在代替患者做出决定时也有着伦理问题。我们可以在患者疾病早期关于是否愿意接受 DBS 治疗征求他们的意见,从而帮助照料者做出最佳选择<sup>[57]</sup>。其次,对于特定的治疗方案,要有合理的证据来证明其有效性,从而使患者或家属能够接受 DBS 治疗中可能存在的风险<sup>[52,58]</sup>。患者获益应明显多于潜在的风险。研究者应该充分考虑其治疗方案所依据的既往研究结果的代表性,以及他们对于个案研究的依赖性<sup>[59]</sup>。而且,只有当不存在更加安全的替代治疗,或者经过尝试而无效的情况下才考虑使用 DBS 治疗<sup>[60]</sup>。此外,患者的人格或自我认同可能受到 DBS 影响。因此,所有 DBS 试验均需要在术前及术后对患者进行详细的神经心理学评估<sup>[52,61]</sup>。

由于缺乏有效的治疗方法,AD 患者可能把 DBS 干预当做最后的希望。这种心理会使他们认为临床研究的目的是为了个体受益而不是总体评价 DBS 的治疗效果。患者将研究和临床治疗的目的相混淆,称为治疗性误解。如果不加以评估,可能会歪曲患者对 DBS 风险和获益的理解。对 DBS 疗效过高的期待可能会使患者低估手术潜在的风险<sup>[62]</sup>。因此,在取得患者同意的过程中,不仅要告知其研究方法、风险、安慰剂的使用,更重要的是,我们可直接告知患者科学研究目标要优先于治疗目标<sup>[63]</sup>,从而使患者能够更加客观评估受益和风险。作为研究者,应该充分理解临床研究和治疗为何不同、如何不同<sup>[64]</sup>。此外,患者在了解相关信息后,应有足够的时间去充分考虑,再做出选择<sup>[65]</sup>。

DBS 手术的设备成本和医疗费用较高,在进行临床决策时,不仅要考虑 DBS 的治疗效果,还应该考虑其经济成本。

对于 AD 患者, DBS 的成功率高于 3% 时, 我们可以认为它比标准治疗方法更为有效, 可以克服潜在手术并发症对生活质量的影 响; 当成功率高于 80% 时, 我们可以认为 DBS 不仅比 AD 的标准治疗方法更为有效, 而且花费更少<sup>[66]</sup>。DBS 治疗 AD 的成功率还需临床试验来确定。

现有的证据显示, DBS 仅对认知功能障碍早期阶段的患者有积极作用。选择能够接受这种有创治疗方法的患者非常具有挑战性, 尤其是对于那些病情较轻而我们又无法预估疾病发展的患者。随着疾病的发展或恶化, DBS 植入设备的治疗需要进行多次调整, 这需要患者和外科医生之间密切配合<sup>[67]</sup>。

在临床试验结束后是否应该继续向明显受益的患者提供治疗, 是 DBS 治疗 AD 的临床研究面临的又一问题。这个问题在 DBS 治疗中尤为突出, 是因为 DBS 手术费用高昂、疗程长, 植入性硬件会在研究结束后在患者体内保留数年。截至目前, 这方面的法律仍未完善。事实上, 在没有更有效的治疗方法的情况下, 在研究中受益的患者继续接受治疗的成本是可以接受的。我们可以倡导患者、赞助方、研究者、卫生保健系统、保险、政府以及非盈利机构共同分担责任并在研究初期商讨试验后继续治疗的具体安排<sup>[62]</sup>。

小结: AD 是一种神经系统退行性疾病, 给社会带来巨大的经济和医疗负担。研究证明, DBS 可以减缓认知下降, 改善记忆功能, 提高整体生活质量。穹隆是 DBS 延缓和逆转 AD 患者认知退化最有前景的治疗靶点, 其他靶点如 NBM、腹侧内囊/腹侧纹状体、内嗅皮质、PPN 及 ATN 正在研究中, 且已经得到了较好的结果。调节神经活动、促进神经发生及脑结构改变是 DBS 治疗 AD 的可能机制。未来, 我们仍需要长期随机对照试验来验证神经刺激的有效性, 确定 AD 的最佳治疗靶点。由于 DBS 是一种有创性的操作, 在临床试验或治疗过程中具有潜在的风险并涉及到伦理问题。因此, 在 DBS 广泛应用前, 须首先健全伦理规范, 完善临床基础工作。

#### [参考文献]

- [1] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [2] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease; recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [3] Zibly Z, Shaw A, Harnof S, et al. Modulation of mind; therapeutic neuromodulation for cognitive disability[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(9): 1473-1477.
- [4] Massoud F, Leger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease[J]. *Can J Psychiatry*, 2011, 56(10): 579-588.
- [5] McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le GL, et al. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation; activation, inhibition, or both[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(6): 1239-1248.
- [6] 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.
- [7] Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 163-171.
- [8] Coubes P, Gif L, El FH, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia; long-term results[J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(2): 189-194.
- [9] Holtzheimer PE, Mayberg HS. Neuromodulation for treatment-resistant depression[J]. *Med Rep*, 2012, 4(22): 1-10.
- [10] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(20): 2121-2134.
- [11] Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome[J]. *Brain*, 2011, 134(3): 832-844.
- [12] Pereira EA, Aziz TZ. Neuropathic pain and deep brain stimulation[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 496-507.
- [13] Alba-Ferrara LM, Fernandez F, de Erausquin GA. The Use of Neuromodulation in the Treatment of Cocaine Dependence[J]. *Addict Disord Their Treat*, 2014, 13(1): 1-7.
- [14] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures[J]. *Neurology*, 2015, 84(8): 810-817.
- [15] Neuroscience N. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks[J]. *Nature Neuroscience*, 2010, 13(7): 812-818.
- [16] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging; evidence from functional MRI[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [17] Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease[J]. *Neuro-molecular Med*, 2010, 12(1): 27-43.
- [18] Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation[J]. *Neuron*, 2013, 77(3): 406-424.
- [19] Powell TP, Guillery RW, Cowan WM. A quantitative study of the fornix-mammillo-thalamic system[J]. *J Anat*, 1957, 91(4): 419-437.
- [20] Tsivilis D, Vann SD, Denby C, et al. A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(7): 834-842.
- [21] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(1): 119-123.
- [22] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 521-534.
- [23] Lozano AM, Fossdick L, Chakravarty MM, et al. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(2): 777-787.
- [24] Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 1976, 2: 1403.
- [25] Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221(2): 555-563.
- [26] Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, et al. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report[J]. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48(1-6): 216-221.
- [27] Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(3): 353-360.
- [28] Kuhn J, Hardenacke K, Shubina E, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in early stage of Alzheimer's dementia[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(4): 838-839.
- [29] Scharre DW, Weichart E, Nielson D, et al. Deep brain stimulation of frontal lobe networks to treat Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2): 621-633.

- [30] Suthana N, Haneef Z, Stern J, et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6):502-510.
- [31] Fell J, Staesina BP, Do LA, et al. Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation; a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3):270-273.
- [32] Stefani A, Pierantozzi M, Ceravolo R, et al. Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg) promotes cognitive and metabolic changes; a target-specific effect or response to a low-frequency pattern of stimulation[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2010, 41(2):82-86.
- [33] Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, et al. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2012, 21(3):183-187.
- [34] Laxton AW, Dostrovsky JO, Lozano AM. Stimulation physiology in functional neurosurgery[M]. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. 1383-1399.
- [35] Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, et al. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(9):1141-1148.
- [36] Gondard E, Chau HN, Mann A, et al. Rapid modulation of protein expression in the rat hippocampus following deep brain stimulation of the fornix[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6):1058-1064.
- [37] Toda H, Hamani C, Fawcett AP, et al. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation[J]. *J Neurosurg*, 2008, 108(1):132-138.
- [38] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38):13469-13484.
- [39] Tronel S, Charrier V, Sage C, et al. Adult-born dentate neurons are recruited in both spatial memory encoding and retrieval[J]. *Hippocampus*, 2015, 25(11):1472-1479.
- [40] Heschem S, Temel Y, Schipper S, et al. Fornix deep brain stimulation induced long-term spatial memory independent of hippocampal neurogenesis[J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(2):1069-1075.
- [41] Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, et al. Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):645-654.
- [42] Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(4):189-202.
- [43] May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10):475-482.
- [44] Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, et al. Stimulate or degenerate: deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in Alzheimer dementia[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3-4):S27-S35.
- [45] Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al. APP processing and synaptic function[J]. *Neuron*, 2003, 37(6):925-937.
- [46] Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, et al. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician[J]. *Geriatrics*, 2007, 62(5):18-24.
- [47] Siddiqui MS, Ellis T, Tatter SS, et al. Deep brain stimulation: patient selection in Parkinson's disease, other movement disorders, and neuropsychiatric disorders[M]. Clifton: Humana Press, 2008. 83-98.
- [48] Romito LM, Zorzi G, Marras CE, et al. Pallidal stimulation for acquired dystonia due to cerebral palsy: beyond 5 years[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(3):426-432.
- [49] Carvallo JFB, Mostile G, Almaguer M, et al. Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations[J]. *Stereotact & Functional Neurosurgery*, 2012, 90(5):300-306.
- [50] Bjercknes S, Skogseid IM, Saehle T, et al. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105288.
- [51] Jitkrisadukul O, Bhidayasiri R, Kalia SK, et al. Systematic review of hardware-related complications of deep brain stimulation: Do new indications pose an increased risk[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(5):967-976.
- [52] Clausen J. Ethical brain stimulation - neuroethics of deep brain stimulation in research and clinical practice[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2010, 32(7):1152-1162.
- [53] Patel DM, Walker HC, Brooks R, et al. Adverse events associated with deep brain stimulation for movement disorders: analysis of 510 consecutive cases[J]. *Neurosurgery*, 2015, 11(Suppl 2):190-199.
- [54] Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2006, 84(5-6):248-251.
- [55] Witt K, Daniels C, Krack P, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2):261-266.
- [56] Wouters H, Appels B, Wm VDF, et al. Improving the accuracy and precision of cognitive testing in mild dementia[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(2):314-322.
- [57] Viana J, Bittlinger M, Gilbert F. Ethical considerations for deep brain stimulation trials in patients with early-onset Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(2):289-301.
- [58] Ovadia D, Bottini G. Neuroethical implications of deep brain stimulation in degenerative disorders[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(6):598-603.
- [59] Schlaepfer TE, Fins JJ. Deep brain stimulation and the neuroethics of responsible publishing: when one is not enough[J]. *JAMA*, 2010, 303(8):775-776.
- [60] Lipsman N, Bernstein M, Lozano AM. Criteria for the ethical conduct of psychiatric neurosurgery clinical trials[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2):9.
- [61] Glannon W. Stimulating brains, altering minds[J]. *J Med Ethics*, 2009, 35(5):289-292.
- [62] Siegel AM, Barrett MS, Bhati MT. Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: ethical challenges for clinical research[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(2):429-439.
- [63] Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research[J]. *Int J Law Psychiatry*, 1982, 5(3-4):319-329.
- [64] Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception: problems and solutions[J]. *Med Care*, 2002, 40(Suppl 9):55-63.
- [65] Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB, et al. Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trials: implications for physician-patient communication[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(13):2589-2596.
- [66] Mirsaedi-Farahani K, Halpem CH, Baltuch GH, et al. Deep brain stimulation for Alzheimer disease: a decision and cost-effectiveness analysis[J]. *J Neurol*, 2015, 262(5):1191-1197.
- [67] Synofzik M, Schlaepfer TE. Electrodes in the brain-ethical criteria for research and treatment with deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders[J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(1):7-16.