

综述

丘脑底核脑深部电刺激术对帕金森病合并抑郁影响的研究进展

张小小, 张陈诚, 赖伊杰, 孙伯民

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科, 上海 200025

[摘要] 抑郁是帕金森病(Parkinson's disease, PD)常见的非运动症状, 是PD患者生活质量下降的重要因素。丘脑底核脑深部电刺激(subthalamic nucleus deep brain stimulation, STN-DBS)对PD运动症状疗效明确, 而对PD患者抑郁情绪的影响尚无定论。该文从PD合并抑郁的流行病学特征及发病机制、STN-DBS对PD合并抑郁的影响机制、STN-DBS对PD合并抑郁影响的影像学及电生理研究、DBS术后药物调整对PD合并抑郁的影响, 以及电极位置对PD患者情绪的影响等方面作一综述。

[关键词] 帕金森病; 抑郁; 丘脑底核; 脑深部电刺激术

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.019 **[中图分类号]** R742.5 **[文献标志码]** A

Recent progresses in deep brain stimulation of subthalamic nucleus on Parkinson's disease and its related depression

ZHANG Xiao-xiao, ZHANG Chen-cheng, LAI Yi-jie, SUN Bo-min

Department of Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Depression is a common non-motor symptom of Parkinson's disease (PD) and is a critical factor in the reduction of life quality of PD patients. The therapeutic effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) on PD motor symptoms has been well documented. However, their effect on the related depression in PD is inconclusive. This article reviews the epidemiological characteristics and pathogenesis of PD and its related depression, the mechanism underlying the effects of STN-DBS on PD-related depression, the imaging and electrophysiological research of STN-DBS on PD and its related depression, the effects of STN-DBS on drug use, and the effects of electrode position on emotion.

[Key words] Parkinson's disease (PD); depression; subthalamic nucleus; deep brain stimulation

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病, 以静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓 and 姿势平衡障碍为主要临床表现。除运动症状外, PD患者的非运动症状, 如认知障碍、抑郁、淡漠、情绪处理障碍等, 是近年来的研究热点之一。其中, 抑郁是一种常见的PD非运动症状^[1], 约50%的PD患者会出现抑郁^[2]。一项专家共识^[3]提出, 合并中重度抑郁是PD进展期的一项诊断特征。抑郁是PD患者生活质量下降的重要因素, 同时也使其生活能力下降, 认知功能受损, 由此增加了照料者的负担^[4]。

丘脑底核脑深部电刺激(subthalamic nucleus deep brain stimulation, STN-DBS)广泛应用于长期药物治疗效果欠佳的具有严重运动功能障碍的PD患者, 其在PD运动症状中的疗效已得到充分肯定^[5]。近年来, 研究热点逐步转向STN-DBS对PD非运动症状的效果及其机制。

STN-DBS对PD患者抑郁情绪的影响尚存在争议^[6-9], 机制尚不明确。本文就PD合并抑郁的流行病学特征及发病机制、STN-DBS对PD合并抑郁的影响机制、STN-DBS对PD合并抑郁影响的影像学及电生理研究、DBS术后药物调整对PD合并抑郁的影响以及电极位置对PD情绪的影响作一综述。

1 流行病学特征

一项meta分析^[10]指出, 17%的PD患者有重度抑郁, 22%的PD患者存在轻度抑郁, 另有13%的PD患者存在心境恶劣。PD合并抑郁的非特异危险因素包括女性、抑郁病史、抑郁症家族史、日常生活能力严重损害和认知功能损害; 疾病特异性危险因素有病程长、严重的运动症状和左旋多巴不合理使用^[10]。Chagas等^[11]认为, PD

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81471387, 81971294)。

[作者简介] 张小小(1986—), 女, 主治医师, 博士生; 电子信箱: 13636399065@163.com。

[通信作者] 孙伯民, 电子信箱: sbm11224@rjh.com.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81471387, 81971294)。

[Corresponding Author] SUN Bo-min, E-mail: sbm11224@rj.com.cn。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210528.1718.016.html> (2021-05-31 17:23:30)。

患者常见的认知功能受损如反应迟钝、睡眠障碍与抑郁症状重叠,而抑郁症状也可加重患者的认知功能障碍。文中指出,随着PD患者认知障碍加重,PD相关抑郁的严重程度也增加。一项回顾性分析共纳入4 634例抑郁患者与18 544例对照者的10年随访数据,发现抑郁患者继发PD风险是年龄、性别匹配的对照组的3倍,提示抑郁可能是PD发生的独立危险因素^[12]。

2 PD合并抑郁的发病机制

PD患者伴发抑郁的相关机制尚未完全阐明。1995年,Mayberg等^[13]提出了抑郁症和PD的神经变性统一模型。该模型认为,中皮层的多巴胺神经元的原发变性导致眶额皮质功能障碍,进而影响中缝背核的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能胞体。抑郁症患者中受影响的其他神经回路包括通过钩束连接眶额皮层和前额皮层的基底额边缘回路,以及眶额皮层基底神经节丘脑回路。

中脑黑质致密部、腹侧背盖区的多巴胺能神经元和中缝背核的5-HT能神经元变性缺失,引起中脑边缘多巴胺系统中腹侧纹状体的多巴胺能和5-HT能神经递质系统失调,使大脑皮质功能发生继发性改变,产生抑郁症状^[14]。

有报道称,PD患者的一级亲属抑郁风险增加,这表明抑郁可能与PD具有相同的家族易感性因素^[15]。然而,探索PD患者抑郁与特定的遗传因素的相关报道很少。研究^[16]表明 *SLC6A4* 基因 [solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4] 与抑郁症之间存在关联。在PD抑郁患者中,血清素5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)含量缺少可能导致PD患者罹患抑郁。接受5-HTP治疗的PD合并抑郁患者,16周后抑郁症状缓解;同安慰剂对照组相比,患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)得分显著降低^[17]。

研究^[18-19]认为,在PD早期阶段,蓝斑、延髓中缝核、脑桥的相关核团发生退行性病变,导致患者自主神经功能紊乱,出现睡眠障碍;到疾病中后期,大脑边缘系统受累,扣带回及眶额回皮质变薄,患者出现抑郁、幻觉、认知障碍等精神症状,日常活动功能受损,社会适应能力及日常生活质量严重下降,给患者、家庭及社会带来沉重的负担。患者自责、绝望心理加重,导致抑郁进一步加重。随着疾病的进展,患者颅内神经递质(多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素等)及神经营养因子水平

发生变化,加重了PD患者的抑郁症状^[20]。

3 STN-DBS术对PD合并抑郁的疗效

STN-DBS术后,患者的僵硬、震颤、运动迟缓得到明显的改善,左旋多巴等效药物剂量可明显减少,生活质量显著提升^[21-22]。目前,部分研究提示STN-DBS治疗后PD患者的抑郁症状有所改善。Chopra等^[23]的试验入组了49例PD合并抑郁患者,在STN-DBS后6个月观察到患者的抑郁症状有所减轻。Funkiewiez等^[24]发现,接受双侧STN-DBS治疗后随访3年,PD患者的抑郁症状获得了持续改善。

一项meta分析^[6]指出,PD患者STN-DBS术后抑郁的改善程度与术前基线期抑郁评分与统一的帕金森病评定量表(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)评分相关。术前PD患病时间较长且PD运动功能损伤程度更大的患者,术后抑郁的改善程度比抑郁病程较短或功能受损较小的患者明显。这可能与长病程PD的患者术后生活质量改善更明显有关,或者与STN-DBS直接作用缓解抑郁情绪有关。后期需要更深入的研究来阐释DBS术后患者抑郁情况缓解的机制。

McDonald等^[25]通过对23例接受STN-DBS的PD患者行电刺激“开”和电刺激“关”2个状态的对比,并进行精神心理学评分。结果显示,与未手术的PD患者相比,STN-DBS术后PD患者在接受STN刺激时,16项视觉模拟情绪评定量表(Visual Analogue Mood Rating Scale, VAS)中有14项条目(如满足感、放松感、精力充沛)较术前有明显的好转。在刺激时,患者完成量表任务表现出更高的积极性,完成任务的协调性更强;而刺激器“关”期的患者,完成这些任务需要更多的努力。该研究结果与之前STN-DBS对情绪的短期影响的研究结果一致。术后患者经电极持续刺激后,疲劳感及焦虑抑郁感降低,思维活跃度和兴奋程度升高^[26]。

也有研究指出STN-DBS可能导致患者抑郁症状加重。有文献报道,PD患者在STN-DBS后出现急性抑郁^[27],甚至自杀观念^[28]。STN-DBS术后精神及情绪障碍的研究中,术后抑郁障碍发生率为2%~25%^[29-30]。采用标准化诊断来检查情绪症状的研究显示,在STN-DBS术后2个月内抑郁发作的发生率为21%和25%^[31-32]。Strutt等^[33]在研究中将研究对象分为2组,一组为PD非手术组($n=22$),一组为PD STN-DBS手术治疗组($n=17$)。分别比较2组患者基线期和6个月后的精神情绪状态。其中抑郁评估采用贝克抑郁自评量表(Beck

Depression Inventory, BDI)。PD STN-DBS 手术治疗术后抑郁总分显著增加。相比之下,PD 非手术组基线期和6个月后的BDI评分无明显变化。PD STN-DBS 手术治疗组的BDI量表评估项目中,悲伤、沮丧、失败感、负罪感、自卑感、自我评价和兴趣缺乏项目分值上升明显。

4 STN-DBS 对 PD 合并抑郁的作用机制

STN 在皮质-基底节-丘脑-皮质环路处于重要位置,具有特殊的运动、感觉功能,是边缘系统的重要组成部分^[34]。STN 不仅在运动环路中,而且在处理认知和情绪的基底节神经环路中起着重要的中继作用。STN 导致电流向这些区域扩散,从而影响患者的抑郁情绪^[28]。一项关于灵长类动物 STN 核团与非运动功能关系的解剖学研究指出,STN 具有3个亚区:感觉运动亚区占据其背外侧部,联合亚区占据中部,边缘亚区位于其最前部和中部^[35]。STN 接收来自内侧前额叶皮层的投射,直接与边缘系统的输出区域相连接^[36-37],从而影响边缘系统的海马、杏仁核等部位。STN 的投射主要集中在腹侧纹状体水平,电刺激干预会影响边缘回路的不同部位如海马、杏仁核、边缘皮质^[37]。Rodriguez-Oroz 等^[38]认为 PD 患者抑郁障碍的发生可能与 STN 的边缘亚区有关。该研究中 PD 伴抑郁患者 STN-DBS 术后抑郁症状明显改善,提示 STN 在 PD 合并抑郁障碍的神经机制中起重要作用,DBS 可能通过直接抑制 STN 的边缘亚区,间接影响了腹侧苍白球和腹侧纹状体-腹侧苍白球-丘脑-皮质通路,调节该通路所介导的情绪反应,进而改善 PD 患者的抑郁症状。

多巴胺药物有缓解 PD 患者情绪抑郁的作用。STN-DBS 术后患者运动症状好转,多巴胺药物摄入量减少,而 DBS 刺激无法替代多巴胺药物改善情绪的作用,患者的抑郁情绪随之加重^[39]。PD 患者中缝背核可见明显病理性 5-HT 神经元缺失^[40],低 5-HT 结合的基底节神经网络活动是 PD 合并抑郁的关键因素^[41]。STN-DBS 可抑制大鼠内侧前额叶、背侧纹状体和海马的 5-HT 释放^[42],提示 DBS 术后被抑制的 5-HT 神经传递参与了患者抑郁情绪加重的病理机制。

STN-DBS 术后,PD 患者抑郁症状发生不同改变,可能有以下原因:①术前抑郁状态不同。STN-DBS 刺激影响额叶-皮质下通路和边缘系统,导致原本没有抑郁症状的 PD 患者产生一过性抑郁^[27]。PD 伴严重抑郁的患者,电刺激激活相关脑区和环路,血流、化学递质皆发生改

变,电生理及病理生理学层面发生改变,引发神经重构,患者抑郁情绪好转^[43]。②术后随访时间不同。Bejjani 等^[27]指出,PD 患者术后(1个月内)发生一过性抑郁,用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)获得明显缓解。在另外一项研究^[23]中,经术后 3~6 个月随访评估,入组患者抑郁症状改善,说明术后随访时间长,DBS 干预的时间也相对长,给予大脑足够时间自我调整,导致抑郁情绪好转。③电极植入部位。电极植入黑质网状部,虽然运动症状改善,但持续电刺激引起了抑郁情绪^[31,44]。④电流刺激传导至 STN 周边脑区,也会引起抑郁情绪改变^[37]。⑤体内神经递质如多巴胺、5-HT 对术后情绪的变化也会产生影响。

5 STN 在 PD 患者情绪环路中作用的影响及电生理研究

由于基底神经节疾病的患者额叶-皮质下功能受损,选择性注意、计划决策和情绪调节功能障碍。患者神经-心理症状波动频繁,与具有显著情绪障碍的额叶损伤患者相似^[45]。情绪障碍的神经回路包括额顶叶皮层、杏仁核、纹状体、内侧丘脑、颞叶、前扣带回和边缘区域,可影响抑郁症状的转归^[46]。基于体素的形态学分析指出,与健康对照组或非抑郁的 PD 患者相比,PD 伴抑郁患者前额叶、顶叶、岛叶以及边缘系统(前扣带回皮质和杏仁核)的灰质体积减小^[47-48]。

18-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层摄影(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, ¹⁸F-FDG PET)能够发现脑区间代谢水平的差异,可描绘与抑郁症状相关的功能失调的皮质-纹状体-丘脑-皮质回路,是研究 PD 合并抑郁患者大脑活动的重要手段^[49]。一项进展期 PD 患者 STN-DBS 手术前后的¹⁸F-FDG PET 研究^[36]发现,术后患者右侧额中回、颞中回、扣带回葡萄糖代谢增高,左侧小脑前叶代谢降低,术后患者抑郁情绪改善,PET 结果与临床观察结果一致;认为 STN-DBS 可影响 PD 患者的运动-边缘-基底节-小脑神经环路。

Kalbe 等^[50]发现,PD 伴抑郁患者术后认知障碍和语言功能明显改善,同时发现术后患者大脑辅助运动区、前额叶皮质背外侧、扣带回前部葡萄糖代谢增高。在一项关于 PD 患者接受 STN-DBS 术后生活质量变化与术前大脑葡萄糖代谢的研究^[51]中,在 STN-DBS 前后对患者进行生活质量评分,并将患者分为术后应答者和术后无应答者(应答指术后患者临床症状好转,生活质量提高),比较受试者的术前¹⁸F-FDG PET 代谢水平。结果显

示, 术后应答者大脑边缘回路脑区代谢模式与术后无应答者有明显差异, 主要表现为岛叶、额下回的代谢均增高。2组患者术后运动评分无明显差异, 而无反应者抑郁症状显著恶化, 提示STN-DBS可能干扰了已经异常的认知回路, 导致术后抑郁加重, 降低了患者生活质量。该研究提示, PD是一种神经系统慢性退行性病变, 与边缘系统相关的脑区在术前有特定的神经功能。STN电刺激可能干扰了术前已经异常的环路, 导致复杂的非运动症状的发生, 降低了患者的生活质量。

STN在PD患者情绪环路中的相关电生理研究报道较少。Rappel等^[52]应用术中高分辨率微电极插入STN记录电流活动, 在电极腹内侧缘发现了一个高频 θ - α 波震荡亚区; 这个亚区与STN的边缘部重合, 而STN边缘部 θ - α 波的活跃程度与抑郁症状严重程度呈负相关; 提示STN-DBS可能通过调控STN边缘亚区 θ - α 波段的能量调节PD患者的情绪症状。Kühn等^[53]让患者分别观看能引起愉快情绪或不适的图片, 同时记录STN处的局部场电位, 并以观看中性图片为对照。他们发现观看2种能唤起情绪改变的图片时, 患者的 α 波段(8~12 Hz)出现去同步化改变。然而, 在此过程中, 事件相关去同步化(event-related desynchronization, ERD)延迟。这种延迟可能由于视觉情绪信息处理过程的存在而导致STN的边缘亚区被激活。

6 STN-DBS术后多巴胺戒断综合征及术后多巴胺能药物调整与抑郁

PD患者STN-DBS术后运动症状好转, 多巴胺替代治疗的药物逐步减少, 有可能在数月内产生继发多巴胺戒断综合征^[8]。术前存在弥漫性边缘多巴胺能神经功能失调、多巴胺药物浓度波动或PD非运动症状波动者, 术后出现多巴胺戒断综合征的风险增加, 其特点是以抑郁、淡漠为主的精神症状加重^[47]。患者术后初期表现为冲动控制障碍, 逐渐过渡为淡漠为主的精神症状, 预示了多巴胺戒断综合征或将出现, 同时患者抑郁症状明显加重^[54]。术后患者情绪波动、多巴胺减药后低多巴胺能状态均可增加术后自杀风险^[55]。Lhommée等^[8]前瞻性观察了63例接受STN-DBS的PD患者手术前后的行为, 其中2例患者术后自杀未遂, 占全部入组人数的3%。因此, 合理的术后用药管理方案至关重要。即使术后患者运动症状得到明显改善, 药物减量对术前高多巴胺能导致的行为障碍行之有效, 也需要考虑突然减量或停用左旋多巴药物及多巴胺受体激动剂会存在危险。Alexoudi等^[56]

对PD患者STN-DBS术后非运动症状的处理做了细致的观察。研究者对1999—2007年单中心行双侧STN-DBS术的150例PD患者进行了长期随访, 发现随DBS术后随访时间的延长, 使用抗抑郁药的患者人数增加, 术前未服用过抗抑郁药的患者术后也可能服用。另一项对78例接受STN-DBS的PD患者进行抗PD药物治疗的研究指出, 术后应该避免过快减少多巴胺能药物, 否则可能导致抑郁等精神症状的发生^[57]。因此, 如果需要改善病理性低多巴胺能血症以及由此产生的精神症状, 建议术后至少1年内安排规律的心理随访评估, 以便密切观察和调整术后用药方案, 适当增加抗抑郁药物, 避免导致继发性多巴胺戒断综合征所致的抑郁^[58]。

7 电极触点位置对情绪的影响

STN-DBS术后影像复查电极位置结合患者临床表现发现, 如果电极触点远端植入黑质, 电刺激可能导致情绪改变^[37]。Berney等^[31]发现STN-DBS术后, 能够最有效缓解运动症状的触点, 在电刺激的同时引起了抑郁症状。从解剖学角度看, 该触点位于黑质网状部, 该部位是边缘回路的输出核之一。Kumar等^[44]作出假设: 在DBS调控过程中, 黑质网状部的电脉冲调控PD运动症状的同时, 也会导致情绪行为的改变。

STN的功能性分区中, 边缘亚区位于丘脑底核的腹内侧^[59], DBS直接刺激或刺激播散至这一区域可调节并影响焦虑、抑郁等神经精神症状^[60]。STN运动亚区位于背外侧, 该区域的DBS刺激能够使PD患者的运动症状得到最大程度的缓解^[61]。手术的主要目的和确定最终电极位置的标准, 是在最小的刺激强度下使患者的运动功能最大获益, 同时最大程度地减少不良反应。所以, 可能患者的运动症状改善程度越高(偏向STN背外侧), 其焦虑、抑郁等精神症状的改善程度越低(距离腹内侧越远)。除此之外, 植入电极的深度及使用触点的位置也可能导致精神症状改善不佳甚至恶化。病例报告^[27, 62]显示刺激黑质可诱导急性重度抑郁症。因此, 电极植入过深、激活触点位置过深可能会刺激黑质加重抑郁。

8 STN-DBS相关抑郁的治疗

Bejjani报道^[27], PD患者在STN-DBS术后出现急性抑郁, 接受5-HT SSRI治疗, 病情明显改善。过去临床常用的抗抑郁药物多为三环类抗抑郁药, 不良反应较多, 如口干、便秘、视力模糊、心动过速等。新型抗抑郁药

如选择性 5-HT SSRI 可阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取,提高突触间隙 5-HT 的含量而起到抗抑郁作用。帕罗西汀在 SSRI 中作用较强、选择性高、起效快,在抑郁症患者中应用广泛,是 PD 合并抑郁最常用的药物^[63]。研究^[64]发现帕罗西汀治疗 8 周后可改善 PD 伴抑郁患者的抑郁状态,延缓病情进展,有利于神经症状的改善及神经功能的康复。有研究^[57]观察 PD 合并抑郁障碍患者 STN-DBS 术后服用帕罗西汀的疗效,结果显示入组患者术后抑郁症状有不同程度的好转,术后 3 个月持续应用帕罗西汀,病例组的 HAMD 评分下降程度显著高于对照组和安慰剂组,差异有统计学意义。

9 小结

STN-DBS 适用于药物治疗效果欠佳而运动症状逐渐加重的患者,且颅内植入电极无需破坏脑组织,是 PD

运动症状发展至中晚期,以及出现严重药物不良反应后的一线疗法。抑郁是 PD 非运动症状的典型表现,部分患者术前就已合并抑郁症状。STN-DBS 术后抑郁症状可能减轻或加重,一些患者术前无抑郁而术后产生抑郁症状。STN 接收来自内侧前额叶皮层的投射,直接与边缘系统的输出区域相连接。DBS 可能通过抑制 STN 的边缘亚区,间接影响了纹状体-腹侧苍白球-丘脑-皮层通路,调节该通路所介导的情绪反应,进而改善 PD 患者的抑郁障碍症状。PET、功能磁共振成像及脑电图等辅助手段可发现 PD 合并抑郁患者 STN-DBS 术前及术后大脑的代谢、结构、电生理变化,但目前缺乏大规模临床试验证据。由于 DBS 电极触点可刺激 STN 不同部位产生抑郁症状的变化,在将来的研究中,可以深入分析并重建电极和刺激触点的位置,以探讨电极在核团中的位置与神经精神症状的关系。STN-DBS 术后早期产生抑郁与多巴胺药物减量关系密切,积极应用 SSRI 药物可取得良好效果。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.
- [2] Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial[J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(10): 1066-1074.
- [3] Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, et al. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi study (CEPA study)[J]. Parkinsons Dis, 2017, 2017: 4047392.
- [4] Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, et al. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease[J]. Park Relat Disord, 2019, 65: 86-90.
- [5] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes[J]. Mov Disord, 2006, 21(Suppl 14): S290-S304.
- [6] Combs HL, Folley BS, Berry DT, et al. Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Neuropsychol Rev, 2015, 25(4): 439-454.
- [7] Abbes M, Lhommée E, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(8): 836-843.
- [8] Lhommée E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours[J]. Brain, 2012, 135(Pt 5): 1463-1477.
- [9] Lilleeng B, Gjerstad M, Baardsen R, et al. The long-term development of non-motor problems after STN-DBS[J]. Acta Neurol Scand, 2015, 132(4): 251-258.
- [10] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(2): 183-189; quiz 313.
- [11] Chagas MH, Moriyama TS, Felício AC, et al. Depression increases in patients with Parkinson's disease according to the increasing severity of the cognitive impairment[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(6): 426-429.
- [12] Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, et al. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study[J]. Neurology, 2013, 81(17): 1538-1544.
- [13] Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint[J]. Adv Neurol, 1995, 65: 49-60.
- [14] Ossowska K, Lorenc-Koci E. Depression in Parkinson's disease[J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(6): 1545-1557.
- [15] Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(12): 1385-1392.
- [16] Wang JY, Fan QY, He JH, et al. SLC6A4 repeat and single-nucleotide polymorphisms are associated with depression and rest tremor in Parkinson's disease: an exploratory study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 333.
- [17] Meloni M, Puligheddu M, Carta M, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(5): 779-786.
- [18] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(1): 121-134.
- [19] Kostić VS, Agosta F, Petrović I, et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease[J]. Neurology, 2010, 75(10): 857-863.
- [20] Aarsland D, Pålhaugen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease: epidemiology, mechanisms and management[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 8(1): 35-47.
- [21] Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(1): 37-44.
- [22] Zhou HY, Wang LB, Zhang CC, et al. Acute effects of subthalamic deep brain stimulation on motor outcomes in Parkinson's disease; 13 year follow up[J]. Front Neurol, 2019, 10: 689.
- [23] Chopra A, Abulseoud OA, Sampson S, et al. Mood stability in Parkinson disease following deep brain stimulation: a 6-month prospective follow-up study[J]. Psychosomatics, 2014, 55(5): 478-484.
- [24] Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6): 834-839.
- [25] McDonald LM, Page D, Wilkinson L, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sense of well-being in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(3): 372-378.
- [26] Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 41: 113-117.
- [27] Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation[J]. N Engl J Med, 1999, 340(19): 1476-1480.



- [28] Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(5): 1084-1085.
- [29] Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 586-595.
- [30] Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(22): 2077-2091.
- [31] Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients[J]. *Neurology*, 2002, 59(9): 1427-1429.
- [32] Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(6): 701-707.
- [33] Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, et al. Changes in cognitive-emotional and physiological symptoms of depression following STN-DBS for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 121-127.
- [34] Petersson P, Halje P, Cenci MA. Significance and translational value of high-frequency cortico-basal Ganglia oscillations in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(1): 183-196.
- [35] Karachi C, Yelnik J, Tandé D, et al. The pallidum-subthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in Primates[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(2): 172-180.
- [36] Hilker R, Voges J, Weisenbach S, et al. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(1): 7-16.
- [37] Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, et al. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits[J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 76(6): 393-413.
- [38] Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2000, 55(12 Suppl 6): S45-S51.
- [39] Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor symptoms and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *J Mov Disord*, 2015, 8(2): 83-91.
- [40] Politis M, Wu K, Loane C, et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an *in vivo* 11C-DASB PET study[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(1): 216-221.
- [41] Tan SK, Hartung H, Sharp T, et al. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(3): 387-399.
- [42] Navailles S, Benazzouz A, Bioulac B, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-3, 4-dihydroxyphenylalanine inhibit *in vivo* serotonin release in the prefrontal cortex and Hippocampus in a rat model of Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(6): 2356-2364.
- [43] Stefani A, Cerroni R, Mazzone P, et al. Mechanisms of action underlying the efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: central role of disease severity[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(6): 805-816.
- [44] Kumar R, Lozano AM, Sime E, et al. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation[J]. *Neurology*, 1999, 53(3): 561-566.
- [45] Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior[J]. *Arch Neurol*, 1993, 50(8): 873-880.
- [46] Klauser P, Fornito A, Lorenzetti V, et al. Cortico-limbic network abnormalities in individuals with current and past major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 45-52.
- [47] Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(1): 42-46.
- [48] Cardoso EF, Maia FM, Fregni F, et al. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(2): 467-472.
- [49] Jeune F, Péron J, Grandjean D, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(8): 1512-1520.
- [50] Kalbe E, Voges J, Weber T, et al. Frontal FDG-PET activity correlates with cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 72(1): 42-49.
- [51] Langner-Lemerrier S, Drapier S, Naudet F, et al. Preoperative brain metabolism and quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2015, 262(4): 881-889.
- [52] Rappel P, Grosberg S, Arkadir D, et al. Theta-alpha oscillations characterize emotional subregion in the human ventral subthalamic nucleus[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(2): 337-343.
- [53] Kühn AA, Hariz MI, Silberstein P, et al. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(5): 707-713.
- [54] Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 4): 1111-1127.
- [55] Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2720-2728.
- [56] Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, et al. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(6): 555-560.
- [57] Zibetti M, Cinquepalmi A, Angrisano S, et al. Management of antiparkinsonian therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(Suppl 4): S76-S80.
- [58] Yu XX, Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome: a comprehensive review[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 374: 53-55.
- [59] Brunenberg EJ, Moeskops P, Backes WH, et al. Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39061.
- [60] Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(4): 904-912.
- [61] Krack P, Hariz MI, Baunez C, et al. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(10): 474-484.
- [62] Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, et al. Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(3): 253-256.
- [63] Starkstein SE, Brockman S. Management of depression in Parkinson's disease: a systematic review[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(4): 470-477.
- [64] 苗海峰, 马荣, 吴志强, 等. 帕罗西汀治疗帕金森病伴发抑郁障碍临床疗效与安全性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(4): 9-12.

[收稿日期] 2020-09-24

[本文编辑] 徐 敏

