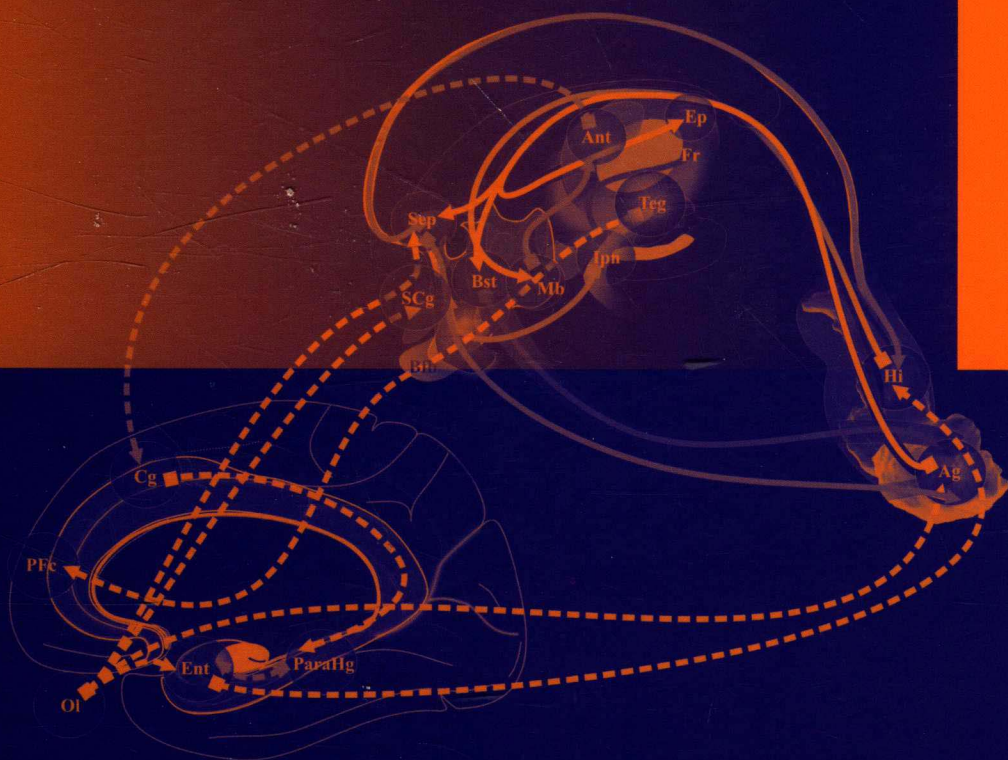


Neurosurgical Treatments
for Psychiatric Disorders

精神疾病的神经外科治疗

孙伯民 [美] 安东尼奥·德塞勒斯 主编
李殿友 金海燕 张陈诚 主译



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

Neurosurgical Treatments
for Psychiatric Disorders

精神疾病的神经外科治疗

孙伯民 [美] 安东尼奥·德塞勒斯 主编

李殿友 金海燕 张陈诚 主译



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书是基础神经科学和临床应用丰富知识的融合,既涉及大脑和行为相互作用,又针对性地介绍了临床上对传统手段疗效不佳的精神疾病患者的理性诊断和神经外科治疗。全书囊括了常见难治性精神疾病如强迫症、厌食症、药物成瘾、抑郁症、精神分裂症、攻击行为等的治疗方法,讨论了所采用的神经外科技术和临床证据,同时全面介绍了相关的机制研究。本书在回顾精神疾病神经外科治疗领域的历史、现状及相关伦理问题后,谨慎地鼓励临床医生考虑脑深部电刺激和毁损技术作为严重和难治性精神疾病的潜在疗法。本书内容可供神经病学、精神病学专业人员特别是神经外科临床医生及研究人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

精神疾病的神经外科治疗/孙伯民,(美)安东尼奥·德塞勒斯主编;李殿友,金海燕,张陈诚主译. —上海:上海交通大学出版社,2019
ISBN 978-7-313-18042-1

I. ①精… II. ①孙…②安…③李…④金…⑤张… III. ①精神病—神经外科学—治疗学 IV. ①R749

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 203472 号

精神疾病的神经外科治疗

主 编:孙伯民 [美]安东尼奥·德塞勒斯
出版发行:上海交通大学出版社
邮政编码:200030
印 制:苏州市越洋印刷有限公司
开 本:787mm×1092mm 1/16
字 数:318千字
版 次:2019年1月第1版
书 号:ISBN 978-7-313-18042-1/R
定 价:198.00元

主 译:李殿友 金海燕 张陈诚
地 址:上海市番禺路951号
电 话:021-64071208
经 销:全国新华书店
印 张:13.25
印 次:2019年1月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者:如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话:0512-68180638

中文版序言

应用现代神经外科方法治疗精神疾病的历史已有一百二十余年，既往的发展过程中一直伴随着争议和曲折。近年来，随着临床精神病学、神经外科学、神经影像学以及立体定向技术的深入研究与发展，精神疾病的神经外科治疗又逐渐得到了国际精神医学界的广泛关注。目前美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)已经批准脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)应用于难治性强迫症的治疗和迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)应用于难治性抑郁症的治疗。但国内精神科同道对于该领域国际前沿进展的了解相对不足，为推动国内精神外科学事业的发展，2016年9月1日第十四次全国精神医学年会(CSP)在国内精神医学界首次开设精神外科学专题会议，会议盛况空前，引发参会代表的强烈反响，得到了全国精神科同道的广泛赞誉，成为精神外科学事业在中国发展与普及的里程碑事件。

会议期间，《精神疾病的神经外科治疗》一书的主编孙伯民教授邀请我为该书题序，接到稿约后便利用工作之余认真通读了此书的英文版原著，感觉受益匪浅。孙教授是我国功能神经外科创始人许建平教授首批培养的功能神经外科医生之一，1994—1999年赴美国洛杉矶加州大学医学中心神经外科，师从国际著名功能神经外科专家 De Salles 教授和 Engel 教授，进行功能神经外科基础研究与临床治疗训练。回国后率先采用 DBS 治疗难治性强迫症、神经性厌食症以及帕金森病等神经精神障碍，临床和科研成果得到了国际功能神经外科界的高度评价。由孙教授联合多位功能神经外科领域世界顶级专家共同编写的该本学术专著，总结梳理了精神障碍的神经外科治疗的发展史，并从多个角度阐释了精神障碍相关的神经环路和突触连接，详尽描述了针对不同精神障碍的神经

外科治疗术式,同时将精神外科治疗领域的国内外最新进展呈现给了读者。

孙教授在神经外科和精神科以及神经调控领域都有很高的学术造诣,取得了在国际上有影响的研究成果;近几年来,他已经培养了大量的功能神经外科学的医生和研究生,建立了很好的学术梯队,这必将对我国精神外科学事业的发展起到积极的推动作用。

本书的英文版本已经得到读者的广泛认可,我相信此书的中文版一定会受到国内广大读者的好评。书籍是人类进步的阶梯,希望通过书籍的推广,能够进一步促进我国精神疾病外科学治疗工作的蓬勃发展!

陆 林

北京大学第六医院院长
国家精神心理疾病临床医学研究中心主任
中国疾病预防控制中心精神卫生中心主任

2016年10月

目 录

第 1 章	精神疾病的相关环路和突触连接	1
第 2 章	磁共振高角度分辨率扩散成像技术在奖赏环路相关精神疾病中的应用	17
第 3 章	精神病学的神经影像学	31
第 4 章	精神疾病的脑深部电刺激和历史的钟摆	42
第 5 章	神经精神疾病的毁损手术:过去、现在、未来	47
第 6 章	行为手术的法律问题	62
第 7 章	精神疾病脑深部电刺激的术前评估与术后随访	69
第 8 章	抑郁症的毁损手术	77
第 9 章	脑深部电刺激治疗难治性抑郁症	86
第 10 章	强迫症的毁损手术	96
第 11 章	强迫症的脑深部电刺激	105
第 12 章	聚焦超声治疗强迫症	116
第 13 章	抽动秽语综合症的脑深部电刺激	132
第 14 章	药物成瘾的立体定向神经外科手术	149
第 15 章	神经性厌食症的外科治疗	161
第 16 章	神经外科治疗难治性精神分裂症	174
第 17 章	攻击行为的手术治疗	186
第 18 章	脑深部电刺激在攻击行为上的应用	193
第 19 章	放射外科手术治疗精神疾病	199

第 1 章

精神疾病的相关环路和突触连接

Jean-Jacques Lemaire

摘 要

揭秘支撑精神疾病的脑功能连接是临床神经科学的重要挑战。精神疾病的神经联接并未为人所熟知,这是因为面对“生物-医学-社会心理”概念的复杂性而极难开展实验研究。尽管人类还没有广泛认知如此复杂的问题,但可以总结人类、较高等级物种和啮齿类动物中已知的最主要的宏观或微观神经环路。受到神经生物学环路的规模和功能的启示,人们开始揭示执行-行为系统与精神疾病的解剖-功能关联,本章主要关注于精神病性症状、焦虑、情绪、物质滥用和记忆这些最常见的范畴。

1.1 神经生物学环路的网络规模和功能

分子和连接组的规模都能描述精神疾病涉及的环路功能。在分子层面上仍未被广泛掌握的神经元信息传递可分为两大类:①线性传递,依赖于突触、兴奋性神经递质如谷氨酸或抑制性神经递质如 γ -氨基丁酸(γ -amino-butyric acid, GABA)及门控离子通道;②体积传递,依赖于胞外空间和脑脊液的神经调节因子如多巴胺和 5-羟色胺单胺环路,从而通过 G 蛋白偶联受体影响大量神经元。神经元可释放多种神经递质,快速传递如谷氨酸和 GABA,以及神经调质如多巴胺;中型多棘神经元多见于纹状体,包含 GABA 以及 P 物质或内啡肽。皮质内神经调质和神经递质受体的复杂分布使其难以用于分析分子信息传递的环路功能,特别是精神疾病。在微观水平,结构微解剖研究仍有赖于体外组织取样。通过轴突示踪已获得大量人类和其他物种微连接数据,但大规模外推仍然复杂。使用正电子扫描的分子成像能够活体探索神经元信号传导过程的成分,如多巴胺能神经递质。细胞内外信号传导的纳米级环路不属于本章目的,本章限于微环路,如神经元内连接。当前研究对基于生物分子的脑功能控制难题,应当在不久的将来有所帮助。另外,中观-宏观或毫米级连接组

J. -J. Lemaire(通信作者)

法国克莱蒙费朗奥弗涅大学影像引导临床神经科学和连接组学

e-mail: jjlemaire@chu-clermontferrand. fr

规模有赖脑功能分隔与灰质(gray matter, GM)分割;这相当接近功能解剖层面所述,当前用于临床诊断的环路组成规模,很可能适用于揭秘,至少部分揭秘精神疾病的病理生理学。近期光遗传学的发展为未来结合电与药理学调控技术,从而在神经环路核心精细调谐神经调控带来希望。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)纤维束跟踪(fiber tracking, FT)实现了活体分析大脑宏观连接,探测连接皮质区域和深部 GM 区的白质(white matter, WM)结构。DTI 是一种快速磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)序列,可以多方向连续探测水分子运动,通常为 6~20 个方向。在每个 MRI 体素分辨水分子运动的主要取向,经纤维束跟踪计算机处理后产生 MRI 体素数据全集,从而呈现 3D 彩色纤维。可以认为神经纤维(或轴突)束产生的 WM 组织各向异性解释了 DTI 的 FT 纤维分析结果。开拓性的神经解剖学家使用脑解剖样本硬化技术探究 WM 组织,引入术语 WM 束,后定义为微观可辨的神经纤维束。束和通路是指促进功能和系统的神经纤维束支:束或管是指纤维集,如促进运动系统的皮质脊髓束;通路或路径是指神经元链,如视觉通路。实际上,如 DTI 的 FT 所示,宏观 WM 束是结构性的,而束或通路与已知功能相关;这些术语经常混淆。随着近期活体分析功能连接和连接组的发展,搞清这些差异是重要的。连接组是指结构和功能的功能性连接,但这些仍无法同时研究,至少无法以同一技术研究,如功能 MRI(fMRI;静息和激活时)、3D 脑电图、分子成像和脑磁图探索功能;结构 MRI 是最精确的活体成像技术,用于探测大脑中微观和宏观结构。通过 DTI 探索精神疾病的宏观连接能促进对异常的理解。

填补精神外科微观和中观-宏观连接的空白至关重要并具有挑战性,正如我们无法掌握执行-行为系统的所有功能。所以,我们必须以宏观和微观方法处理病理学和相关环路:宏观环路解剖-功能组成的局部解剖学和微观环路的分子功能。执行-行为系统的生物化学神经调控和传递的丰富信息实现微观和宏观连接的整合,但远没有广泛掌握。在执行-行为系统环路中,参与犒赏和情感障碍的中脑边缘环路标志着涵盖的漫长通路,以及仍需覆盖的可观距离。中脑边缘系统大致反映了带有新皮质和过渡皮质的腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)输出连接,如感觉运动皮质、内侧前额叶皮质和岛叶,边缘结构如伏隔核、中隔区、扣带和海马-杏仁复合体。VTA 投射至纹状体与 SN 致密部共同形成 VTA-黑质复合体。中脑边缘系统常称为犒赏系统是因为大部分神经元、多巴胺能(VTA A10 神经元)或 GABA,在信号传导显著事件时可修改其活动。谷氨酸神经元在异质性 GABA 能神经元的控制下激活 VTA 多巴胺能神经元,针对调节性中间神经元。多巴胺能神经元投射至苍白球和纹状体,并使用特异性多巴胺受体控制直接和间接通路。纹状体的 GABA 中型多棘神经元投射至苍白球外侧部和内侧部,并通过同时传递信息分别以内啡肽和 P 物质诱发电位:①直接通路正性强化行为,抑制苍白球内侧部,因而促使丘脑激活;②间接通路负性强化行为,抑制苍白球外侧部,因而激活丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)从而抑制丘脑(见图 1.1)。胆碱能调节中间神经元出现在纹状体内,在前额基底大量存在,如苍白球、无名质、中隔、Broca 斜角带、下丘脑外侧,特别是 90% Meynert 核为胆碱能,而啮齿类动物豆状核 50%为胆碱能。

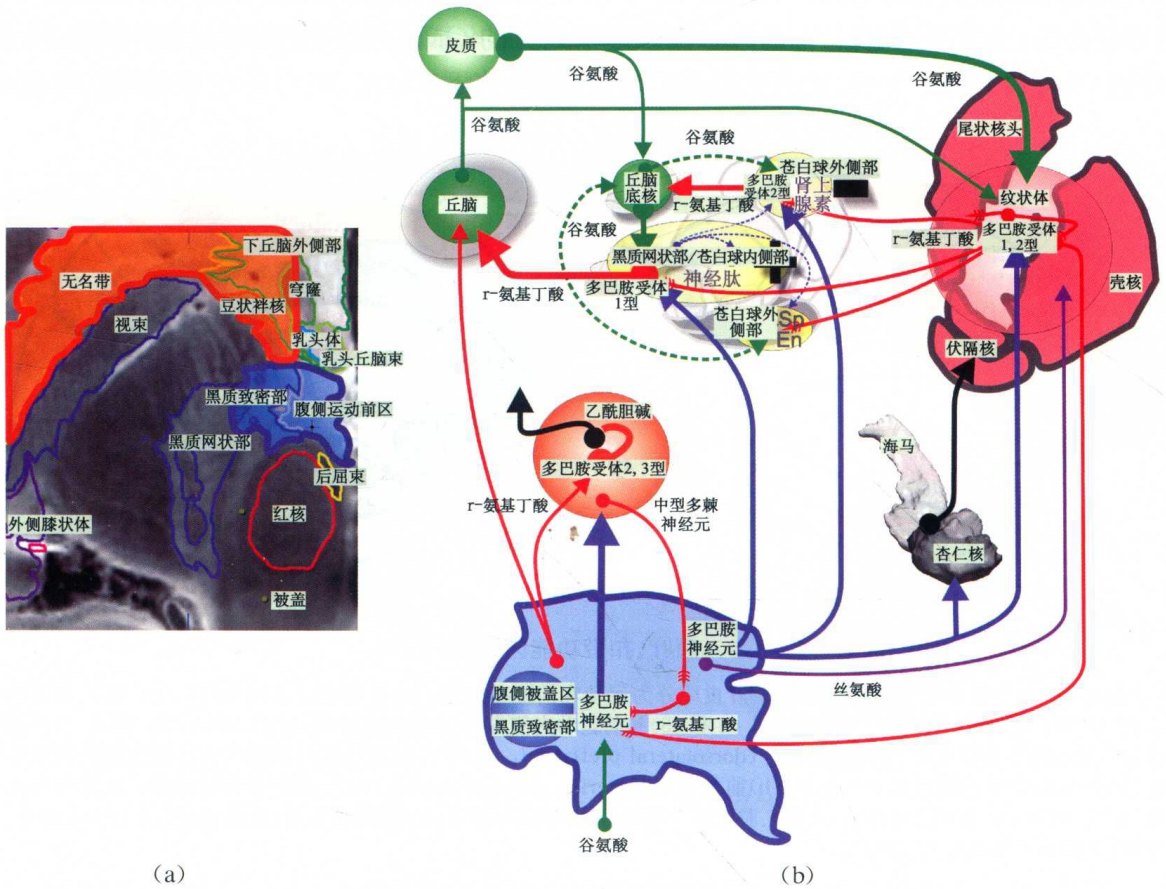


图 1.1 中脑边缘系统

(a) 轴位高场 MRI 薄层与执行-行为系统解剖结构重叠, 主要包含多巴胺(蓝色)或乙酰胆碱(橙色)神经元 (b) 中脑边缘系统

1.2 执行-行为系统的解剖-功能关联

额叶、颞叶和边缘叶结合基底节、丘脑、下丘脑和中脑核上部是调节行为表型的主要结构, 且和精神疾病完全或部分相关。小脑可通过小脑-丘脑-皮质-脑桥环路参与精神病性症状, 在窝后部表现为小脑认知情感症状和其他认知情感障碍。支持精神疾病神经关联的核心系统是包含前额叶、扣带回以及包括边缘叶其余边缘系统的执行-行为系统(见图 1.2)。从临床经验来看, 整个额叶可参与执行-行为系统, 但需要谨慎解释, 即便近期数据显示内侧运动皮质的辅助运动区可参与动作-监督系统, 根据动作结果调整行为。功能成像应有助于分离额叶内支持执行-行为功能的功能。

执行-行为系统支持中所谓的“情感大脑”和“社会大脑”, 这些概念来自 Broca 引入“边缘叶”术语的开创性工作、Papez 提出情感的皮质丘脑关联概念以及 MacLean 延伸 Papez 的内脏脑工作(见图 1.3)。虽然没有完全了解环路生理和病理生理学功能, 但已经清楚这些结构的许多连接。

执行-行为系统组成被内囊的 WM 束广泛推到边上, 分成两组: ①内侧组, 下丘脑、底丘

脑、丘脑、尾状核头、伏隔核；②外侧组，海马-杏仁复合体、外侧纹状体（壳核与尾状核尾）、苍白球复合体、无名质、屏状核与岛叶。由弧形束划分的 GM 区域连接内侧组和外侧组：上部（背侧）系统、扣带回、海马、副海马（包括嗅区）、胼胝体下和前边缘下回、嗅束、终纹、穹隆和

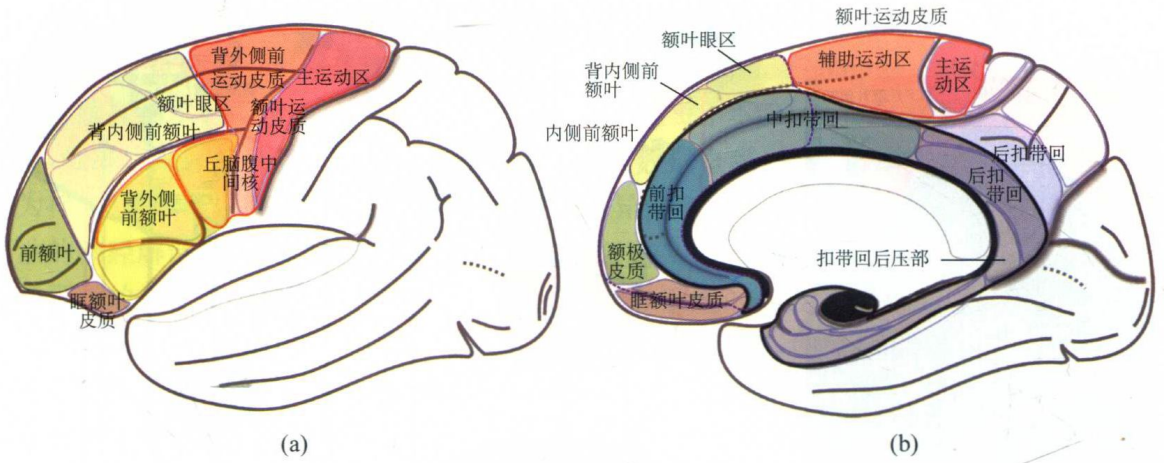


图 1.2 额叶、扣带功能区以及边缘叶

(a) 示额叶和扣带回皮质分隔为功能区；额叶皮质分为运动和前额叶区域。运动皮质由主运动(M-I; B4)、前运动背侧(DPM; B6)、前运动腹侧(VPM; B6, 44 和 45)和前运动内侧皮质(或辅助运动区; MII-SMA; B6)组成。(b) 前额叶皮质由腹外侧前额叶、背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal, DLPF)、额极(FPc)、眶额叶和内侧前额叶皮质组成,包括(a)DLPF 内侧部和 FPc 皮质;(b)前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)和中扣带回喙部。边缘叶由边缘(B27, 51 和 34)和副边缘皮质(灰色)、胼胝体下和扣带回、峡部和副海马回和边缘下回(黑色)组成,并分为 3 部分,前部、上部和下部或海马(超白线)。

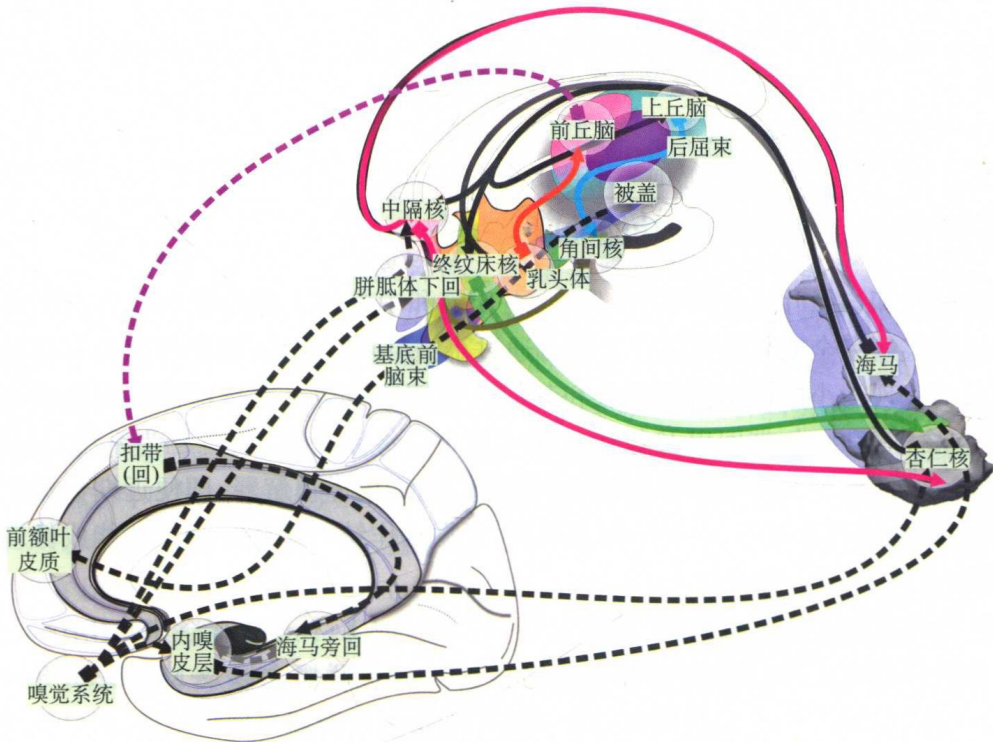


图 1.3 Broca、Papez 和 Maclean 对情感、社会 and 边缘大脑的贡献

腹侧苍白球良好定义为前联合下,虽然外侧会重叠苍白球外侧和内侧部与无名质。伏隔核也称为腹侧纹状体,可分隔为 2 个功能区,背部的核部和腹侧的壳部(见图 1.9)。腹侧纹状

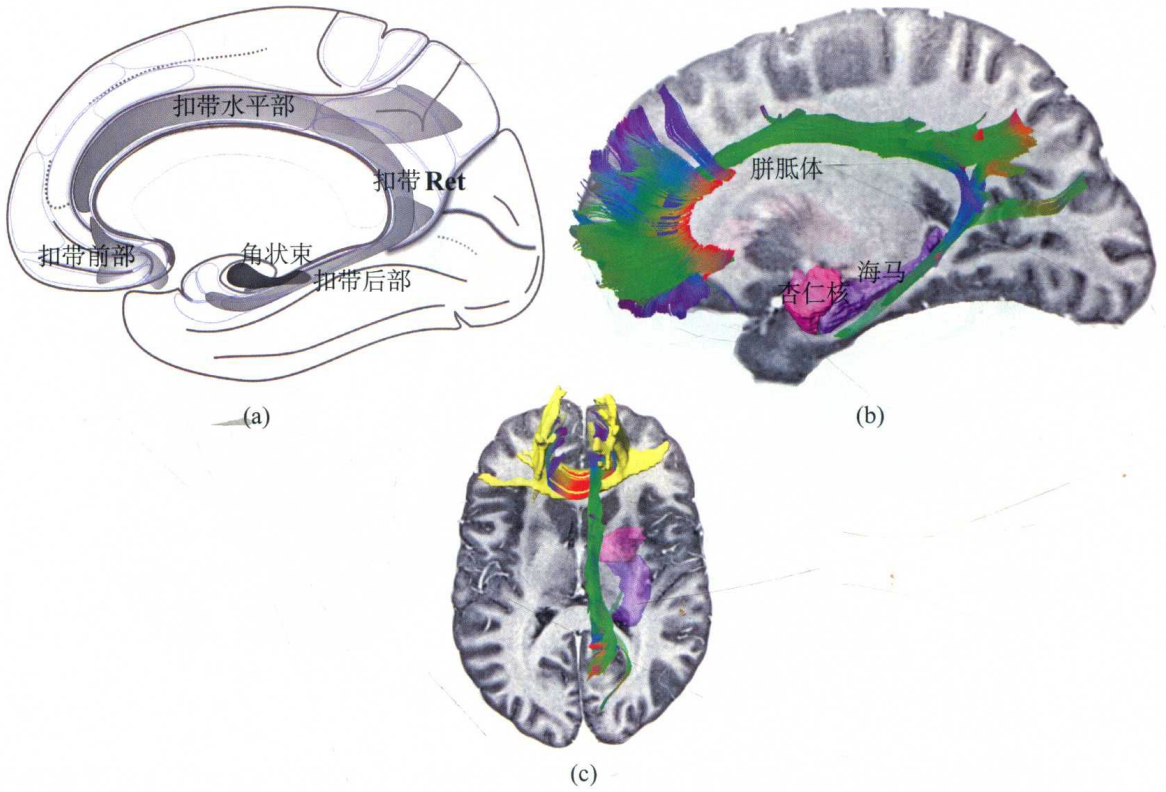
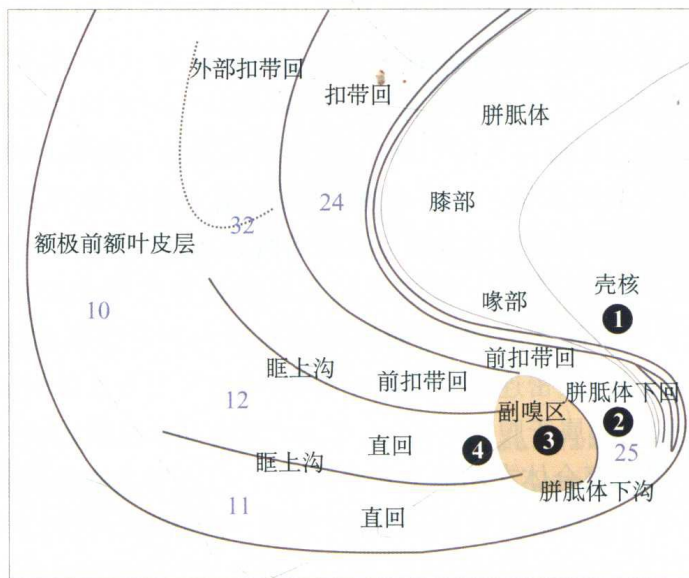


图 1.5 扣带回

(a)扣带回束;(b)扣带回 DTI 纤维束成像显示不同部分;(c)注意胼胝体喙部的前联合纤维与扣带回前部纤维合并



(a)

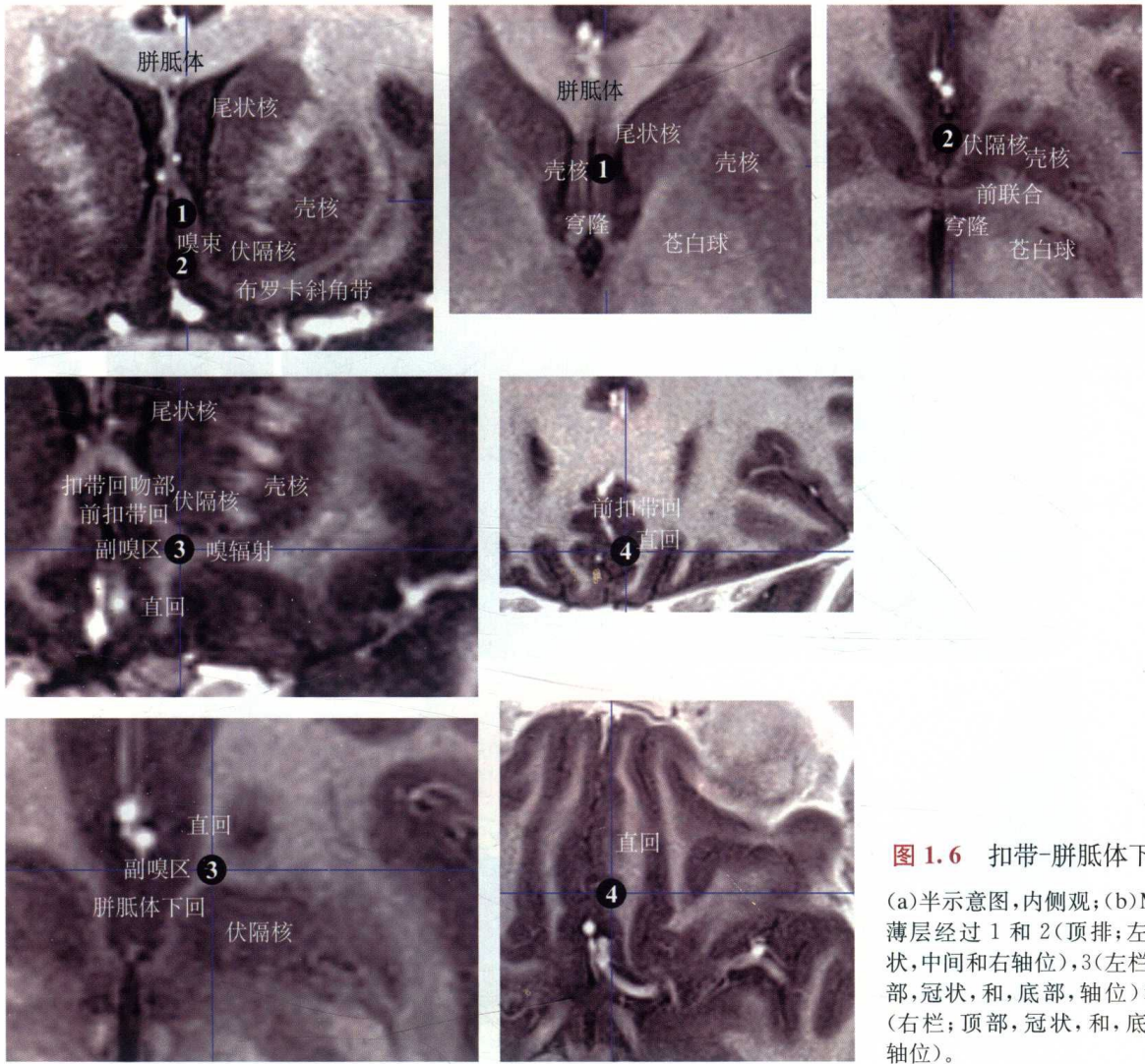


图 1.6 扣带-胼胝体下区
 (a) 半示意图, 内侧面; (b) MRI 薄层经过 1 和 2 (顶排; 左, 冠状, 中间和右轴位), 3 (左栏; 顶部, 冠状, 和, 底部, 轴位) 和 4 (右栏; 顶部, 冠状, 和, 底部, 轴位)。

(b)

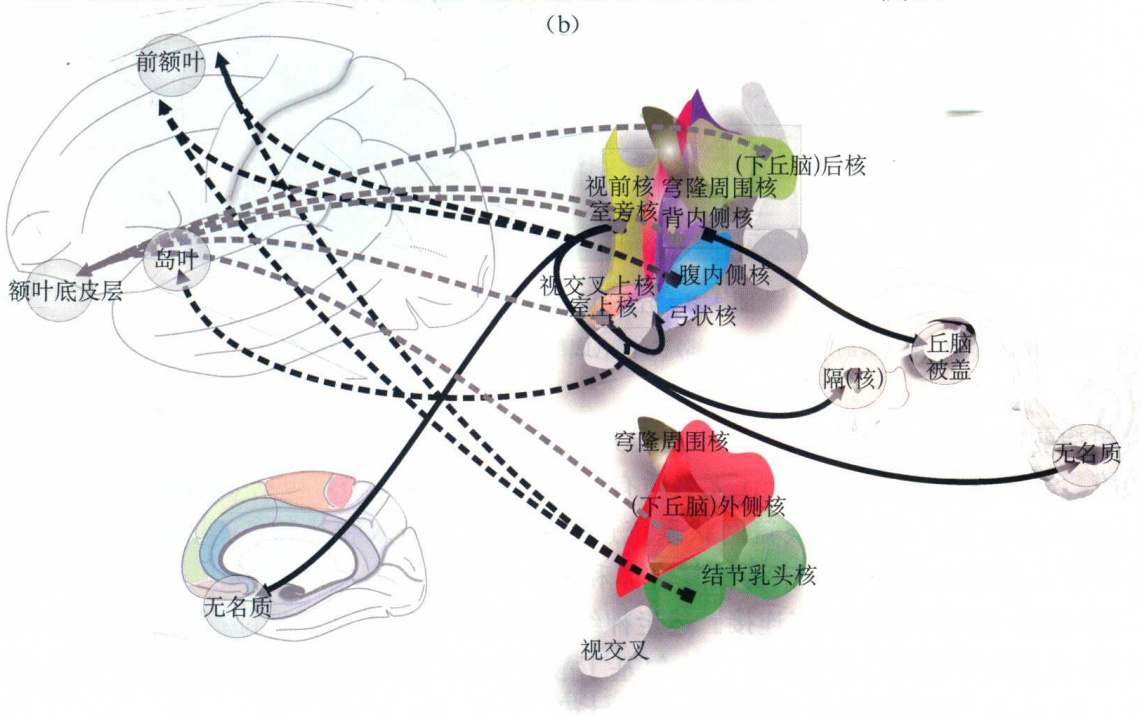


图 1.7 下丘脑连接皮质和脑深部连接

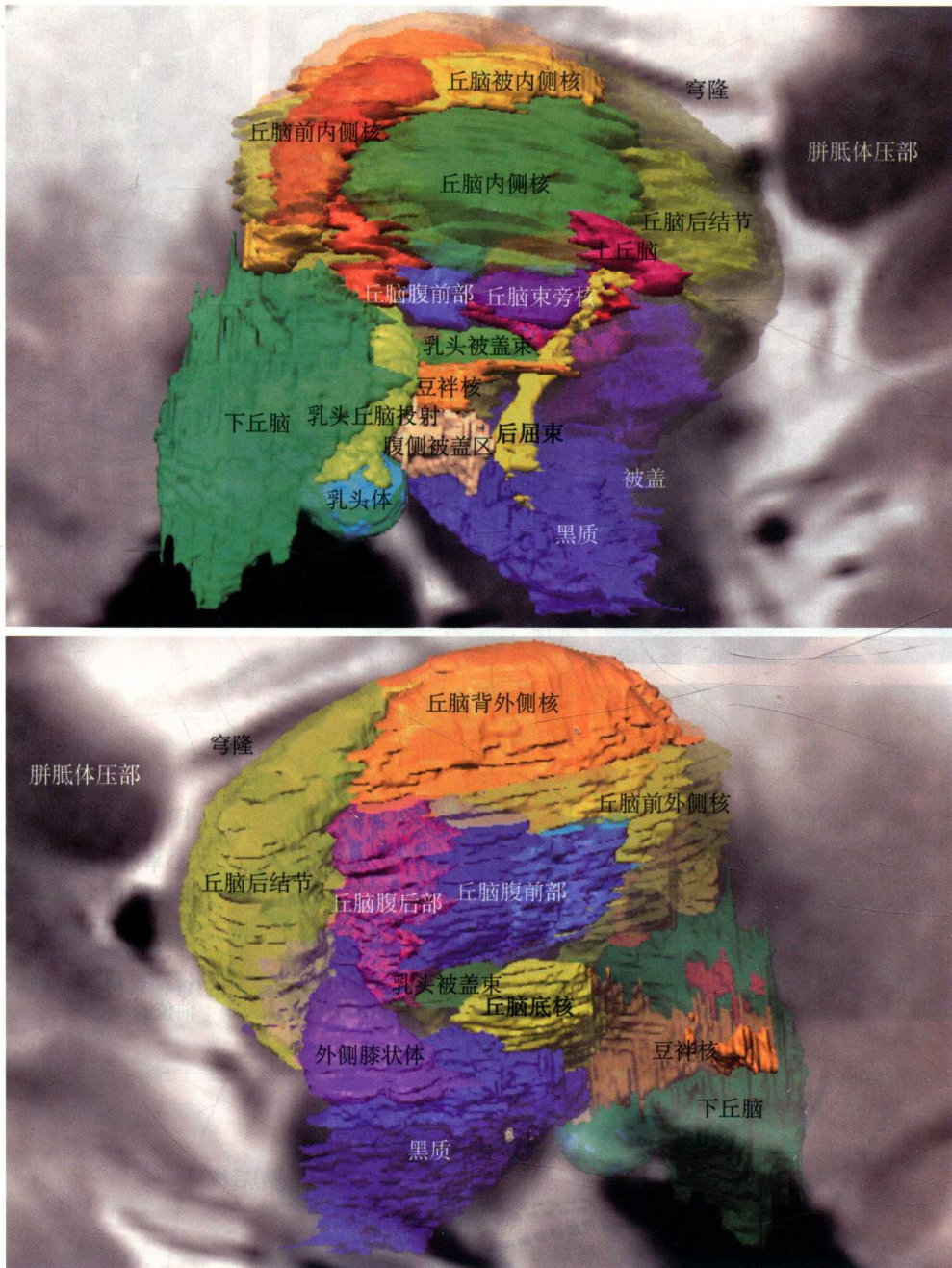


图 1.8 丘脑、下丘脑和底丘脑

人脑高场 MRI 重建解剖结构内侧(顶部)和外侧(底部)观(背景,矢状位 MRI 薄层)

体也包括前穿质嗅区。屏状核起源于皮质并在腹侧连接前联合纤维和嗅束。此外,岛叶属于边缘。纹状体-边缘的 Reichert 无名质有许多连接(见图 1.10),包括 Meynert 核基底(内侧)与豆状核合并。丘脑-被盖网状系统连接感觉运动输入和执行-行为系统间的联系。该系统极大程度由中央中核-束旁核复合体和脑干网状结构组成,与皮质-纹状体-苍白球-下丘脑-丘脑-皮质环路有众多连接。迷走神经刺激缓解药物难治性抑郁症的有效性可以通过丘脑-被盖网状系统的作用解释。 γ -氨基丁酸(GABA)能丘脑网状核团位于皮质和丘脑核团之间,可参与精神分裂症的病理生理学过程。

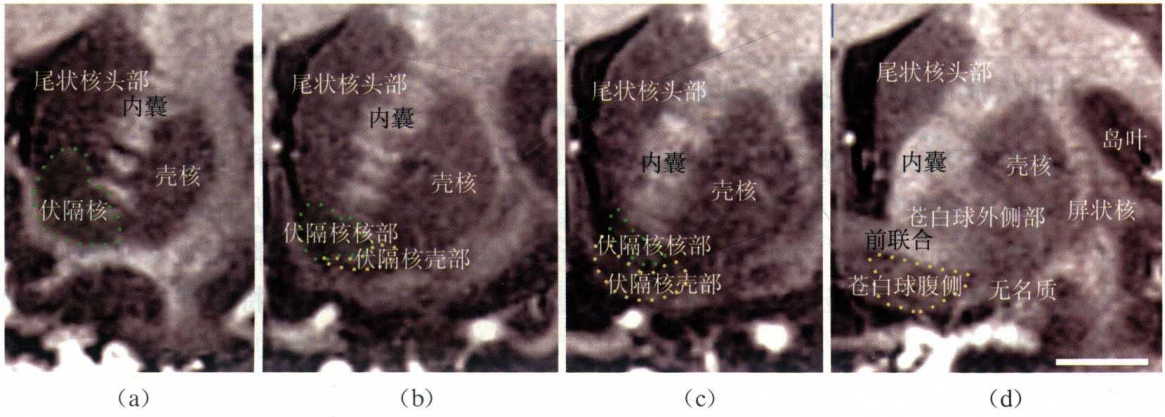


图 1.9 伏隔核

伏隔核冠状位 MRI 部分(从(a)~(d)即从喙部到尾部),描绘核与壳部的轮廓(点状线)。注意尾状核与腹侧苍白球混合,白条=10 mm

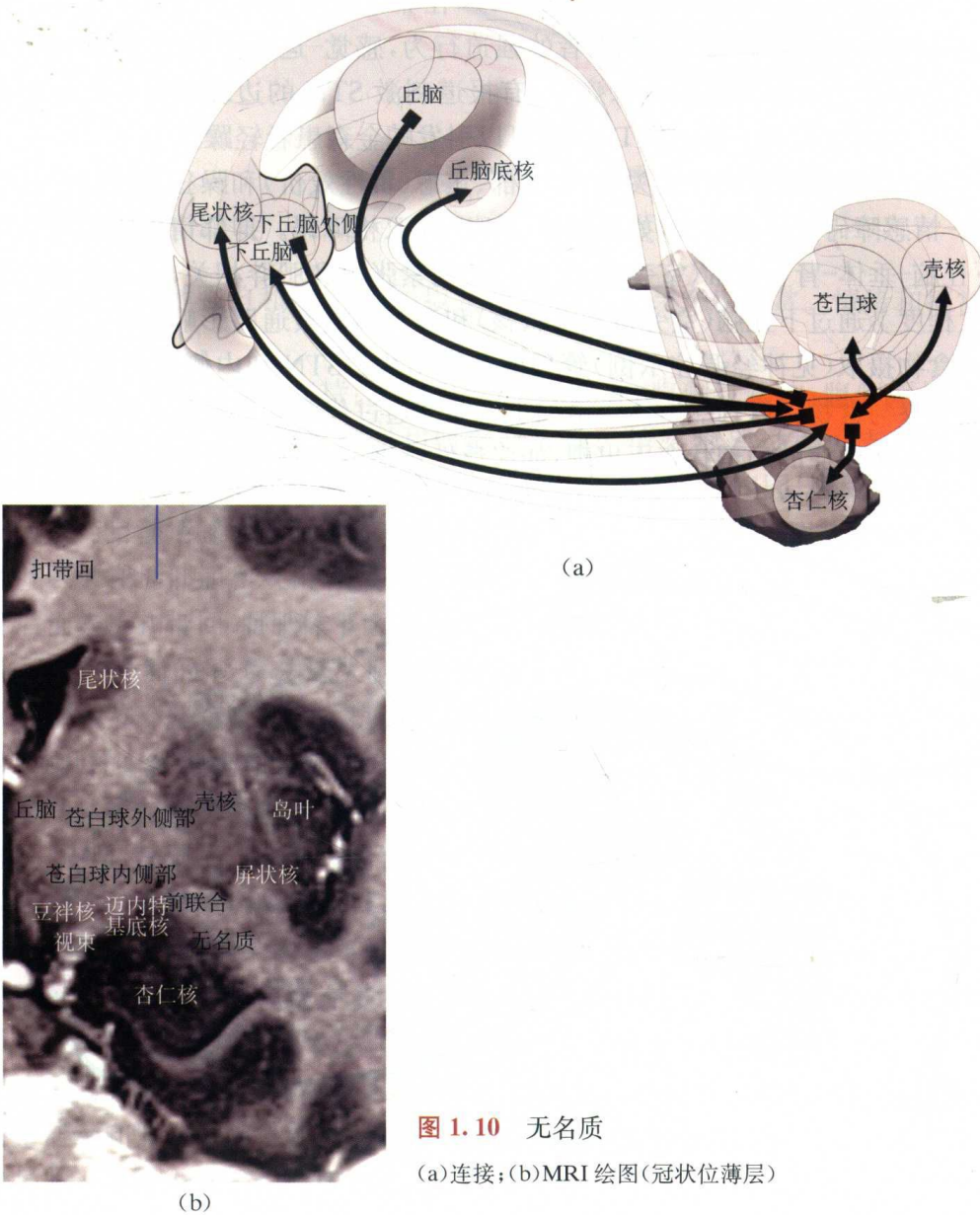


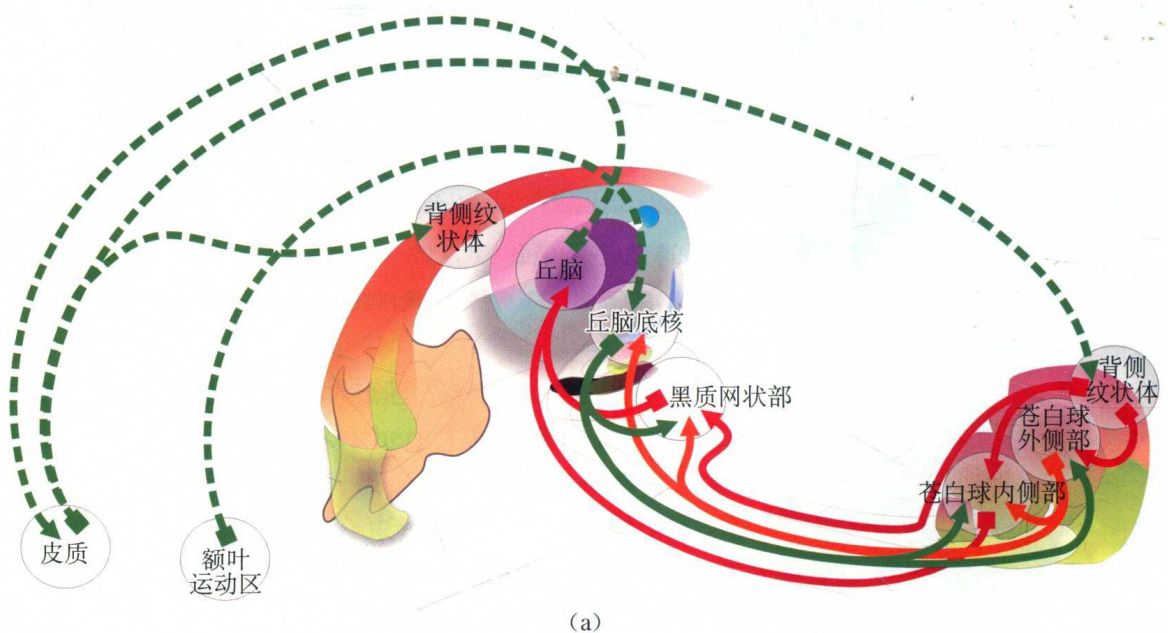
图 1.10 无名质

(a)连接;(b)MRI 绘图(冠状位薄层)

1.3 精神疾病的解剖-功能关联

情感脑的概念已经逐渐涵盖所有脑深部结构,特别是感觉运动结构以及其边缘部分值得注意。精神疾病中,皮质和 GM 深部核团间相互作用的重要性通过所谓的皮质-基底节环路突显。强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)和孤独症谱系障碍观察到强迫和重复行为是与皮质-纹状体-苍白球-底丘脑-丘脑-皮质环路相关的最具特征性的症状。基底节环路背侧-腹侧分隔为腹侧的边缘-情感、中部的联想-认知和背侧的感觉运动部分,系统示额叶皮质的基底节和丘脑在行为控制时,尤其是情感控制的结构间相互作用。例如,情感中的愉快感可通过腹侧纹状体-苍白球环路调节,而动机(“需要”)使用背侧纹状体- GPI/SNr 环路。感觉-运动环路,特别是皮质和丘脑底核 STN 之间的超直接通路[见图 1.11(a)]对包含许多腹侧连接的皮质-皮质下环路内有所影响[见图 1.11(b)]。长期电刺激(DBS)的临床报道表明基底节参与执行-行为系统,特别是 STN 在非常有限的体积内集中于 3 个功能区。前部和内侧部的 DBS 可改善 OCD 患者的强迫行为,感觉-运动部分的 DBS 可引发严重帕金森病的抑郁症状。在严重帕金森病中,有报道刺激 STN 的边缘部分可产生轻躁狂,而且触点在黑质内也会出现。苍白球 DBS 也可以引发帕金森患者轻躁狂。

情感情绪状态已知和假设性的神经关联,如抑郁、焦虑(负性价)和躁狂、轻躁狂(正性价),成为情绪-情感障碍的环路模型,如抑郁症、OCD 和双相障碍。抑郁情感障碍与长期紧张相关,由下丘脑-垂体-肾上腺轴(室旁核)支持。长期紧张也和肥胖相关,因而代谢控制和情绪作用很大程度上通过下丘脑(室旁核与弓状核)和海马的瘦素通路影响。下丘脑是控制代谢和行为的食物摄取(见神经调控示例)管理的关键结构。STN 和内侧苍白球 DBS 的作用也显示基底节参与食物摄取;此外,体重增加也就能够通过代谢和进食行为的调整而解释。焦虑和害怕会在焦虑症的病理状态下出现,如广泛性焦虑症。物质使用障碍中,滥用和



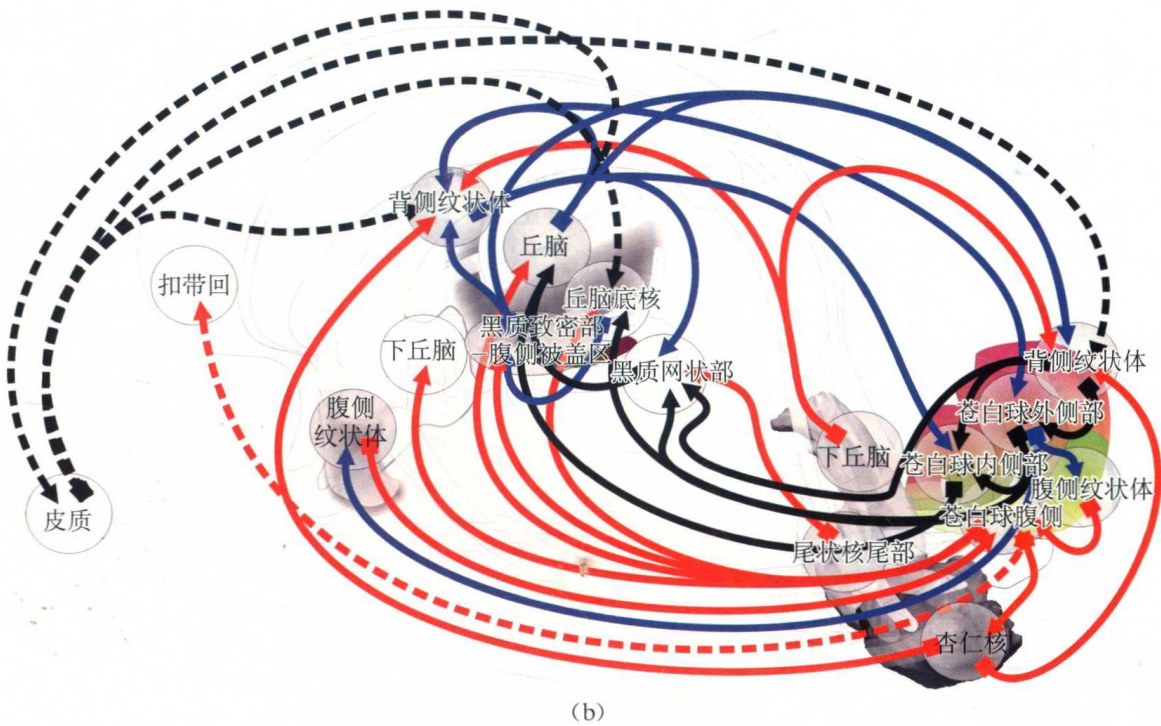


图 1.11 皮质-皮质下环路

(a)运动环路;(b)皮质-皮质下环路

依赖是指持续地强迫和重复行为,以及相关伤害,结果产生犒赏。情绪和犒赏并不像食物摄取行为那样独立。

情感可由两个系统支持:腹侧为杏仁核、岛叶、腹侧纹状体、腹侧前扣带回和前额叶皮质;背侧为海马、背侧前扣带回和前额叶皮质。情感管理过程可支持双相障碍模型(见图 1.12)。前额叶皮质根据管理类型,各结构的参与不尽相同:内侧前额叶和海马、副海马皮质参与自动情感管理;外侧前额叶皮质参与自主情感管理。调节情绪的扣带-胼胝体下前额叶区域在抑郁症和双相情感障碍中表现为胶质细胞萎缩,抑郁症所增加的代谢活动在治疗后消失。扣带回-胼胝体下区域内的 DBS 调节情绪和焦虑,而且还有神经性厌食相关的 OCD。较全面的情感-边缘大脑,包括内侧丘脑和室下中继,可调节情感和相关疾病,涉及大多数基底节环路直至岛叶。执行-行为系统的关键在于海马-杏仁核复合体。海马调节颞叶-顶叶的事件编码和回忆,并与杏仁核在畏惧情况下共同激活;短连接功能性联系杏仁核与海马。杏仁核参与许多情感过程,包括畏惧、犒赏、注意、感觉和外显记忆;杏仁核连接于海马、皮质、丘脑、下丘脑、腹侧纹状体、中脑导水管周围黑质和自主神经系统。已经提出终纹床核参与酒精滥用障碍。最后,杏仁核应该在精神病中有所作用,特别是通过输出多巴胺,大多数基底前脑结构参与。犒赏是正性情感刺激,如食物、性和社交,可强化行为而产生条件行为。犒赏环路包绕许多内侧基底结构,如 VTA、下丘脑、腹侧纹状体和内侧前额叶皮质,特别通过在腹侧纹状体、杏仁核与前额叶皮质释放多巴胺调节(见图 1.13)。岛叶也参与成瘾。内囊前肢,在腹侧纹状体、苍白球、伏隔核与外侧下丘脑附近长期电刺激(DBS),可在强迫活动和抑郁方面得到改善 OCD 和难治性抑郁症患者。右半球可能存在掌控情感和犒赏控制。当触点位于前肢腹部-伏隔核区域时,可以观察到刺激产生的畏惧、惊恐和微笑。