

深部脑刺激在神经精神疾病治疗中的应用研究进展

陈 忠,张世红

(浙江大学1.医学院神经科学研究所、2.药学院药理学教研室,浙江 杭州 310058)

[摘 要] 近年来,深部脑刺激用于神经精神疾病的治疗越来越引起关注。与手术及其他电刺激方式相比,深部脑刺激具有靶点明确、选择性高、可逆、可调、无毁损等优点。多项临床试验结果显示,电刺激脑内不同结构,可缓解帕金森病、癫痫、慢性痛、抑郁症等多种神经精神疾病的临床症状,引起的副作用较少见。深部脑刺激正在逐渐成为治疗难治性神经精神疾病的一个非常有潜力的治疗手段。

[关键词] 深部脑刺激法;神经精神疾病;帕金森病/治疗;癫痫/治疗;慢性痛;抑郁症/治疗

[中图分类号] R 741.05;R 749.05 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)06-0549-10

Advances in application of deep brain stimulation in treatment of neuropsychological diseases

CHEN Zhong, ZHANG Shi-Hong (1. *Institute of Neuroscience*, 2. *Department of Pharmacology*, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] Deep brain stimulation has drawn more and more concerns as a method to treat neuropsychological diseases. Compared with surgery and other methods using electrical stimulation, deep brain stimulation has advantages of clear targets, high selectivity, reversibility, titratability and non-ablation. A large body of clinical trials has shown that deep brain stimulation targeting various brain structures is able to alleviate the symptoms of Parkinson's disease, epilepsy, chronic pain and depression that are intractable with medicines and other methods, with few complications or side effects. Deep brain stimulation is now emerging as a promising approach for the treatment of resistant neuropsychological diseases.

[Key words] Deep brain stimulation; Neuropsychological diseases; Parkinson disease/ther; Epilepsy/ther; Chronic pain; Depressive disorder/ther

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009, 38(6):549-558.]

神经精神疾病是一组以神经系统病变,行为与心理活动紊乱为特征的疾病,包括帕金森病、癫痫、神经病理性疼痛、脑缺血、精神分裂症、抑郁症等多种疾病。目前对神经精神疾病的治疗主要是依靠药物,部分可通过手术缓解症状。但仍有患者因为对药物产生抵抗,或不适合

收稿日期:2009-09-03 修回日期:2009-09-30

基金项目:国家杰出青年基金资助项目(30725047);国家自然科学基金资助项目(30701015)。

作者简介:陈 忠(1968—),男,博士,教授,博导,从事神经药理学研究;E-mail:chenzhong@zju.edu.cn

手术,或手术后复发等原因,成为难治性神经精神疾病患者。所以,医学工作者长期以来致力于寻找对难治性神经精神疾病有效的治疗方法。

研究表明,神经精神疾病的发生均与脑内神经元功能异常密切相关。电或磁刺激可以调节神经元的兴奋性,因此,神经刺激的方法,包括电休克、经颅磁刺激和迷走神经刺激疗法,以及脑深部核团电刺激的方法,逐渐由实验室引入临床。深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)是利用立体定向技术,通过在脑的深部埋置刺激电极,直接将电刺激施加在与疾病相关的脑区内,刺激的强度、波宽、频率等参数可由脑外的刺激器控制和调整。和其他神经刺激的方法相比,DBS具有靶点明确、选择性高、可逆、可调、无毁损等优点。近年来,随着MRI、CT等日益先进的目标立体定位设备的发展,更加精密的刺激电极及刺激器的出现,使DBS的治疗手段变得更加精确和安全,逐渐成为治疗神经精神疾病,尤其是晚期帕金森病和难治性癫痫的一种非常有潜力的手段。笔者现将近年来DBS在神经精神疾病治疗中的应用研究进展作一述评。

1 DBS在晚期帕金森病(Parkinson's disease, PD)治疗中的应用

PD的治疗主要是依赖多巴胺能药物,但药物本身也可引起运动迟缓等运动方面的不良反应,而且因血药浓度的波动会出现on-off效应。尤其在PD晚期,多巴胺能药物对运动障碍的控制越来越差,患者的生活和精神均受到严重影响,生活质量大大下降。1993年,第一例晚期PD患者接受了丘脑下核(subthalamic nucleus, STN)的高频电刺激,其震颤、僵直和行动迟缓的症状得到缓解,服用左旋多巴的剂量减少了60%^[1]。此后,大量临床试验证实,高频电刺激STN可以有效缓解晚期PD症状。目前最多采用的双侧单极电刺激,刺激参数为(139±18)Hz, (63±7.7)μs, (2.9±0.6)V。开始的刺激强度可较弱,随后可缓慢增加,直至达到最优化的强度,也就是说强度不至于引起行动迟缓,也不会引起情绪淡漠和发音过弱^[2]。

STN的高频电刺激对晚期PD的治疗作用

主要表现在对运动障碍的改善。一项长达5年的临床试验发现,高频电刺激STN后,震颤和僵直的改善达到70%~75%,运动不能的改善达到50%^[3]。最近的一项长期临床试验也得到类似的结果^[4]。另外一项包括156例患者的随机配对临床试验报道,与术前未用药时和用药时相比,患者的运动功能分别提高了41%和23%^[5]。STN高频电刺激的长期疗效稳定,2~4年后对运动的改善作用仍然能维持在40%以上^[6]。新近的一项临床实验发现,双侧STN电刺激对PD的治疗作用好于苍白球毁损的常规术式^[7]。一项包括37个人群的Meta分析结果显示,与术前未用药时比较,STN的高频电刺激使患者的运动功能提高52%,活动及日常生活改善50%^[8]。STN的高频电刺激对姿势稳定和步态的改善作用不太理想,5年时的提高率分别为17%和37%^[4]。对于药物不能控制的持续的步态僵直,高频电刺激STN的也无效^[9],然而低频率电刺激脑桥核可能对此有效^[10]。STN的高频电刺激对语言能力的提高作用短暂,一般在一年以后,又逐渐恢复到术前水平^[3]。如果术后药物剂量减少过快,有的患者甚至出现发音过弱的加重或诱发构音障碍。

虽然电刺激STN能够显著改善晚期PD患者的运动功能,并明显降低多巴胺能药物的使用剂量(大约1/3的患者5年后仍然采用低剂量的多巴胺能药物,所需剂量减少了54%),成为PD外科治疗的金标准,但STN的高频电刺激存在较多的副作用,而且对非典型的帕金森症没有作用。为此,神经病学家们不断寻找新的DBS靶点。1994年,内苍白球(internal globus pallidus, GPi)的电刺激作为治疗晚期PD的方法,被Siegfried等引入临床^[11]。GPi是用作DBS靶点的基底核中体积最大的一个核团,因此具有电极定位相对容易,手术时间短的优点。此后的多项研究发现,在刺激参数为刺激强度2.0 V和3.5 V,波宽75 μs和300 μs,频率100 Hz和190 Hz时,GPi的DBS可以显著改善PD临床症状(UPDRS分值下降>50%),对非随意运动的改善程度与电刺激STN相似^[12],但比电刺激STN较少引起语言方面的副作用^[13]。在改善生活质量和治疗对侧帕金森症方面,GPiDBS

的作用均强于STN^[14-15]。

近年来,一些新的DBS靶点逐渐进入临床试验。PD时,脑桥核(pedunculopontine nucleus)的胆碱能神经发生退行性变。实验证明,较低频率(<25 Hz)而不是高频率电刺激该核团,可以改善PD模型动物与步态相关的运动功能^[16]。小样本的临床试验也发现,该频率的电刺激确能改善帕金森患者的步态障碍和姿势不稳定^[10]。另外,尾侧未定带(caudal zona incerta)、丘系前放射(prelemniscal radiation)以及丘脑腹外侧核(ventral intermediate nucleus)等部位的DBS均可明确改善PD症状。这些新靶点确切和长期的疗效尚需大规模随机对照试验的验证。

到目前为止,采用DBS治疗的PD患者多为晚期,平均病史为14年左右,这就意味着患者已经遭受了长时间的运动障碍的折磨。如果在PD早期给与患者DBS治疗,是否有理想的治疗作用?一项在早期给予患者STN电刺激的临床试验发现,患者生存质量提高了24%,运动障碍改善达69%,所需左旋多巴剂量下降57%,药物诱导的运动并发症下降83%^[17]。这些结果提示,在疾病早期就应用DBS也有良好的治疗效果,将来DBS在PD治疗中的应用范围有可能由晚期扩大至早期。

2 DBS在难治性癫痫治疗中的应用

癫痫在全世界人口中的发病率约0.5%~1%,其中有30%患者的症状不能被抗癫痫药物控制,发展为难治性癫痫,在颞叶癫痫中难治性癫痫的几率更高达60%~70%以上。目前对于难治性癫痫的治疗主要是采用通过外科手术切除癫痫灶的方法,但40%的难治性癫痫患者为多灶点,不适合手术治疗,而且手术往往会不可避免地损害正常脑功能。有的患者手术后还会复发癫痫。因此,难治性癫痫一直是临床治疗的一个难题。

自1978年DBS用于治疗癫痫以来,已经发现电刺激癫痫灶点及与癫痫密切相关的结构,如丘脑、尾状核、下丘脑后部、Papez环路的结构和小脑等部位均可抑制癫痫发作。DBS的疗效与刺激的部位、癫痫的类型以及刺激的参数

密切相关,刺激的模式又根据给予刺激相对于癫痫发作的时机分为open-loop(刺激按照预设好的参数给予电刺激,不考虑癫痫发作的时间)和closed-loop(responsive stimulation,检测到痫性放电后给予电刺激)两种^[18]。目前,尚缺乏大规模的随机双盲临床试验和Meta分析结果,以帮助确定不同类型的癫痫所需要的最优化刺激参数和刺激靶点及刺激模式。临床应用的刺激包括以下部位。

2.1 丘脑前核 (anterior nucleus of the thalamus, ANT) ANT被认为是癫痫传播通路上的一个门控结构,因此成为DBS治疗难治性癫痫可选靶点。动物实验证明,与治疗PD均用高频电刺激不同,在ANT部位的高于130Hz的高频率刺激和20Hz的较低频率刺激,均可有效延长由匹鲁卡品诱导的癫痫发作潜伏期,抑制异常脑电的传播^[19]。电刺激ANT治疗难治性癫痫的小规模临床试验比较多,最早在1985年的研究中发现了电刺激ANT的抗癫痫效应^[20]。最近的几项研究发现,双侧高频电刺激(90~185 Hz, 4~10 V, 波宽60~120 μ sec) STN是一种有效安全的治疗措施,可以使癫痫的发作频率平均降低49%~75.6%^[21-22],间歇刺激和持续刺激的疗效未见差异^[23],而且未见明显的副作用。以ANT作为刺激靶点具有体积大容易定位的优点。但是正因为体积大,其内部神经元的分布和纤维联系可能具有区域特异性,所以,不同医师在不同患者埋植的刺激电极位置,轻微的偏离可能会导致疗效或副作用出现较大差异。2003年开始的一项评价电刺激ANT治疗难治性癫痫疗效和安全性的随机双盲临床试验SANTE(Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy),目前仍在进行中。初步结果表明,DBS开始短期内就可使癫痫的发作频率减少38%,1年后,50%的患者减少60%以上,尤其对双侧正中颞叶癫痫的治疗效果最好^[24]。最终的研究结果将有助于全面评价ANT部位的DBS对癫痫的治疗作用。

2.2 海马 (hippocampus) 在颞叶癫痫的发生和传播过程中,海马结构起到非常重要的作用。高频率和低频率电刺激海马对癫痫的抑制

作用研究由来已久。早期的动物实验发现,给予海马一次持续1 min的低频电刺激(4 Hz)就足以升高电点燃模型动物的后放电阈值^[25]。我们实验室也发现,以合适的刺激模式给予海马CA3区1 Hz的电刺激,不但可以显著减慢癫痫的形成过程,还可以降低已经形成癫痫的严重程度和风险^[26]。给予海马130 Hz的高频率电刺激1周,可以显著提高后放电阈值,增加后放电潜伏期,减少后放电持续时间^[27]。2002年,在包括3例难治性复杂部分癫痫患者的长期(5个月)临床试验中发现,高频电刺激(130 Hz)海马杏仁核区域对癫痫显著的抑制作用,发作频率比DBS前减少了50%以上,有2例患者停止服用抗癫痫药物,而且没有1例患者出现副作用^[28]。随后该课题组又报道了包括7例患者的长期(14个月)临床试验的结果,证明海马杏仁核区域的DBS是安全有效的治疗方法^[29]。时间更长(31个月)的临床试验发现,同样的刺激方法使70%以上的正中颞叶癫痫患者发作减少50%以上^[30]。墨西哥一项包括9例患者的长期(18月~7年)临床试验也发现,在无海马硬化正中颞叶癫痫的患者,高频电刺激海马可以抑制癫痫发作达95%以上;在海马硬化的患者,抑制率为50%~70%,所有患者病情均未进展,也没有发现副作用^[31]。然而,也有研究者发现,电刺激海马对正中颞叶癫痫的改善作用有限^[32]。为更全面科学地评价海马DBS对正中颞叶癫痫的疗效和安全性,并与海马外科切除比较,Ghent大学医院和Medtronic公司在2007年共同资助开展了一项多中心随机临床试验CoRaStiR(controlled randomized stimulation versus resection),目前该项试验正在进行中。

2.3 小脑(cerebellum) 小脑深部核团接受表层蒲肯野细胞抑制性传入,其兴奋性传出到达丘脑,影响丘脑神经元的兴奋性。因此,兴奋小脑表层细胞可以起到抑制丘脑的作用。研究人员在1955年就发现,小脑的电活动可以影响大脑结构的痫性放电。多项动物实验表明,刺激小脑蚓体和中上表面皮层,比刺激侧面半球能更加有效地抑制大脑痫性放电;电刺激小脑对颞叶癫痫比对感觉运动皮层的局灶性癫痫有效^[33]。此外,我们观察到,电刺激小脑顶核对癫痫

的抑制作用具有频率依赖性,1 Hz的低频刺激可以抑制杏仁核电点燃癫痫的形成,而3 Hz的电刺激没有作用^[34]。1976年,Cooper等首次将小脑DBS用于治疗癫痫,发现67%的患者癫痫发作减少50%以上,而且电刺激小脑前叶好于刺激后叶^[35]。随后的长期(17年)研究证明,以10~180 Hz的电脉冲刺激小脑中上皮层,可以使85%的患者症状缓解^[36]。最近的一项包括5例患者的长期临床试验发现,为期6个月的小脑中上皮层电刺激使患者的全身性强直-阵挛发作平均减少41%,强直发作减少43%。这种对癫痫的抑制作用在刺激停止后仍然存在,直至2年时全身性强直-阵挛发作仍比刺激前减少24%。除1例患者出现感染外,未发现其他副作用或并发症^[37]。然而,也有临床试验发现,小脑的DBS对癫痫的疗效很小或者无效^[38]。因此,对于小脑刺激治疗癫痫的确切疗效和安全性,尚需大规模的临床试验和Meta分析的结果来验证。

2.4 丘脑中央内侧核(centromedian thalamic nucleus, CMT) CMT对大脑皮层有广泛的投射,是上行激动系统的组成部分,在癫痫的病理生理和扩散中有重要作用。电刺激CMT可能会导致网状结构的上行神经元和皮层神经元的超级化、去同步化。电刺激CMT治疗癫痫最早由Velasco等在1987年初步尝试^[39]。Fisher等在1992年,对电刺激CMT治疗癫痫的可行性和安全性进行了研究,结果发现,65 Hz、每天2 h的电刺激,使强直-阵挛的发作频率降低了30%,如果每天给予24 h的电刺激,发作频率降低更多^[40]。Velasco等报道,高频电刺激(60~130 Hz)可使Lennox-Gastaut综合征患者的全身性癫痫发作减少80%以上,从而显著改善患者的生存质量;对皮层起源的全身性癫痫及局灶性运动性癫痫也有一定的抑制作用^[41-42],但对复杂部分性癫痫的疗效较差^[43]。然而,Andrade等在2006年报道,高频电刺激(130 Hz)CMT能够加重癫痫,并引起间歇性眼球震颤、幻听和厌食等副作用^[21]。因此,同小脑一样,电刺激CMT治疗癫痫的确切疗效和安全性,尚需大规模的临床试验和Meta分析结果的验证。

现在,对治疗难治性癫痫的临床试验采用的DBS靶点还包括尾核、STN、乳头丘脑束、下丘脑后部及尾侧未定带等,这些靶点的疗效尚需要更多临床试验的验证。

现在临床上用DBS治疗难治性癫痫,除小脑和尾核外,多采用90 Hz以上的高频率电刺激。我们实验室对低频率电刺激的抗癫痫作用进行了系列研究,发现给予合适的核团低频率DBS,对癫痫的发生和发作也有抑制作用,并依赖于刺激给予的时机和模式。我们首次报道了低频率(1 Hz)电刺激癫痫灶点以外的脑区,不仅可以抑制大鼠杏仁核电点燃癫痫的发生过程,而且可以抑制完全点燃动物的癫痫发作^[26,34,44-45]。给予动物点燃刺激后立即给予低频率电刺激的抑制作用最强,而延迟给予则没有作用^[46]。考虑到组胺与神经精神疾病的密切关系^[47-48],我们还观察了低频电刺激脑内组胺神经元胞体所在地-乳头体核的作用^[49]。这些研究为将来使用低频率电刺激治疗癫痫提供了实验依据。

3 DBS在治疗慢性顽固性疼痛中的应用

慢性疼痛的治疗仍是临床的一个难题,经典的镇痛药物如非甾体类消炎镇痛药及阿片类镇痛疗效较差,部分患者通过服用抗癫痫药物、抗抑郁药物或抗心律失常药物得以缓解症状,但大部分患者发展为慢性顽固性疼痛,严重影响生存质量。

自20世纪50年代开始,出现电刺激下丘脑核群治疗慢性顽固性疼痛的研究。随后的几十年中,多个小规模临床实验以导水管/脑室周围灰质(periaqueductal/periventricular gray, PAG/PVG)、感觉丘脑(sensory thalamus, ST)和内囊(internal capsule, IC)等脑内结构作为电刺激靶点,用于治疗感受伤害感受性疼痛(nociceptive pain, NCP)和神经病理性疼痛(neuropathic pain, NPP)。早期的一项回顾性研究认为,DBS对治疗慢性顽固性疼痛,总体上成功率较高、副作用很少,但具有病因或疼痛类型的依赖性^[50]。虽然2001年的一项多中心研究报道DBS并不能有效地缓解疼痛^[51],但这种负性结果很大程度上归因于其实验设置与安排

本身的缺陷和疏漏所致,并不能直接否定深部脑刺激的有效性^[52]。最近的Meta分析表明,在严格选择合适患者的前提下,DBS对慢性顽固性疼痛的疗效是肯定的^[53]。

PAG/PVG因其脑啡肽能下行投射纤维对疼痛传递通路的各级结构特异的抑制性调节作用,成为最早用于DBS治疗慢性顽固性疼痛的靶点,而且也是最有效的靶点,尤其是结合其他部位的电刺激,疗效更加明显。DBS对慢性痛的疗效受疼痛类型的影响,对下背部疼痛的成功率最高,达80%;对NCP的疗效好于对去神经支配造成的NPP(长期成功率63% vs 47%),在后者中,对周围神经病理性疼痛的疗效好于中枢神经病理性疼痛;患肢痛的成功率为57%;卒中后疼痛的成功率为50%^[53]。另外,2005年一项缺乏对照的临床试验发现,在3例有患肢痛的患者中,有2人接受PVG电刺激,疼痛的强度平均减轻62%,另外1人接受PVG和ST的联合刺激,疼痛减轻60%。在3例患者中,灼烧性疼痛均消失^[54]。该研究组2006年的一项研究表明,电刺激PVG或ST或两个部位的联合刺激,可使79%的患肢痛患者症状改善49%^[55]。随后,该研究组又分析了DBS对各种原因引起的慢性顽固性疼痛的疗效。他们发现,电刺激PAG/PVG可使53%的患者症状缓解59%,66%的患者症状缓解50%以上,其中对患肢痛、头痛和痛性感觉缺失(anaesthesia dolorosa)的疗效最好,而电刺激ST只能缓解13%患者的症状^[56]。另外一个研究组也发现,PVG和ST的电刺激对下背部疼痛的疗效最好,70%的患者疼痛缓解达50%以上;其次是外周来源的神经病理性疼痛,67%的患者缓解达50%以上;其次分别是痛性感觉缺失、患肢痛、中枢疼痛综合征、卒中后疼痛、疱疹后神经痛^[57]。Kumar报道,PVG的最佳刺激参数为频率25~50 Hz、电压1~5 V、脉宽0.1~0.5 ms,ST的最佳刺激参数为频率50~100 Hz、电压2~8 V、脉宽0.2~0.8 ms^[50]。此外,因为不同刺激靶点的疗效具有疼痛类型的依赖性,对疼痛类型的划分和患者选择显得特别重要。

近年来,研究者们对DBS治疗慢性顽固性疼痛的靶点进行了新的探索。2004年,Leone

等首次详细报道了双侧下丘脑刺激治疗慢性顽固性丛集性头痛,取得良好的长期效果^[58]。2006年的一项回顾性研究发现,DBS丘脑腹侧尾核(ventrocaudalis thalamic nucleus,Vc,运动丘脑)能使40%的NPP患者的症状得到缓解^[59]。用脑磁波扫描术(magnetoencephalography)检查发现,脑内DBS引起患肢痛患者的疼痛减轻与中前眶额皮层(mid-anterior orbitofrontal cortex)和扣带回膝状亚部(subgenual cingulated cortex)的神经活动相关,可能成为新的刺激靶点^[60]。

4 DBS在治疗抑郁症中的应用

目前使用的抗抑郁药物主要通过调节脑内单胺类神经递质的含量,改善患者的情绪体验。但是,这些药物对相当数量的抑郁症患者的持久疗效不理想,仍有30%~40%患者发展为慢性甚至难治性抑郁症。因此,寻找有效治疗抑郁症的方法已成为全球各个相关医学研究机构的迫切任务。

当前,针对难治性抑郁症的手术治疗包括:扣带束切开术、边缘叶脑白质切开术和内囊前肢切开术及尾核核下束切开术等。这些术式通过切断情绪网络中脑区的纤维联系,起到调节情绪的作用,手术部位更加精确,毁损范围大大缩小。但缺点是手术的疗效往往要1年以后才能表现出来,而且会导致癫痫、个性改变等副作用。现在世界上只有少数几个医学中心在开展这类手术。近年来,情绪调节的神经网络逐渐得到深入认识,并受DBS在PD治疗中取得的可喜成绩的鼓舞,DBS治疗难治性抑郁症的研究开始迅速发展起来。多项临床试验表明,DBS可以显著降低难治性抑郁症患者的抑郁评分,而且安全,副作用小。治疗抑郁症涉及到的刺激靶点包括下述几个部位。

4.1 扣带回膝状亚部(subgenual cingulate cortex,SCC) 脑成像研究表明,SCC是大脑的情绪调节神经网络的重要枢纽,与伏隔核、杏仁核、下丘脑、眶额叶皮层的联系最为密切,对情绪的调节起整合作用^[61]。抑郁症时,该脑区血流增加,代谢增强。一项长达6个月的临床试验发现,SCC高频率电刺激(130 Hz,强度4 V,

波宽60 μ sec),6例患者中4例的抑郁症状完全消失,1例得到缓解,1例没有效果。在DBS停止以后,抑郁症状仍可被抑制3~4周。PET结果显示,电刺激SCC对脑血流的调节作用与抗抑郁药物相似,即减少靶点和下丘脑的血流,增加前脑和脑干的血流^[62]。这些结果提示,SCC可能是安全有效的治疗难治性抑郁症的刺激靶点。2008年,该课题组报道了另一项包括20例患者长达1年的临床试验结果,并指出电刺激SCC对难治性抑郁症的疗效确切、持久而且安全^[63]。最近报道,1例女性重症难治性抑郁症患者先是接受扣带束切开术,半年后抑郁症复发。1年后患者开始接受双侧SCC电刺激治疗,刺激参数为频率130 Hz,强度4.5 V,波宽60 μ sec。治疗开始后,患者立即感到情绪提高。随着时间延长,患者的症状逐步改善,DBS治疗进行了30个月时,患者抑郁症状仍然没有复发,也没有明显的副作用^[64]。这项研究提示,电刺激SCC的疗效好于扣带束切开术。

4.2 伏隔核(nucleus accumbens,NAC)和腹侧纹状体 NAC和腹侧纹状体是奖赏回路中的重要结构,与颞叶各脑区均有密切的纤维联系。研究表明,抑郁症时奖赏回路功能受损。因此,这两个脑区成为DBS的靶点,用于治疗难治性抑郁症。2004年,Aouizerate等首次尝试双侧高频(130 Hz)电刺激NAC和腹侧纹状体对抑郁症的疗效,结果发现患者的症状得到显著缓解^[65]。最近的一项研究表明,持续给予NAC 145 Hz的高频电刺激可以立即提高难治性抑郁症患者的快感,降低抑郁评分,而且没有副作用。但刺激一停止,患者抑郁症状加重。为期5周以上的刺激期间,3例患者均没有治愈。PET分析显示,连续刺激1周以后,双侧腹侧纹状体、背外侧及背侧中间前额叶皮层、扣带回及杏仁核的代谢增加,而在刺激前代谢旺盛的腹侧和腹外侧前额叶皮层代谢减弱,提示电刺激改善了抑郁患者的脑血流分布^[66]。

4.3 腹侧内囊/腹侧纹状体(ventral capsule/ventral striatum,VC/VS) 最新的一项多中心临床试验显示,电刺激VC/VS部位对难治性抑郁症有治疗作用。Malone等对15名慢性难治性抑郁症患者给予VC/VS电刺激,并进行了

最短6个月最长4年的长期跟踪观察。结果显示,患者抑郁评分平均下降50%以上;40%的患者抑郁症状消失,未见明显的副作用。采用的刺激参数为 (6.7 ± 1.8) V,刺激频率100~130 HZ,脉宽90~210 μ sec,刺激参数中,脉宽的改变对患者的反应有着很重要的作用^[67]。

此外,抑郁症时活动增强的脑区还有丘脑下脚(inferior thalamic peduncle, ITP)、吻侧扣带(rostral cingulate cortex)、外侧缰核(lateral habenula)。动物实验提示,毁损或抑制这些脑区的活动,可以减轻动物的抑郁行为,可能会成为治疗人类抑郁症的DBS靶点。不过,目前尚没有见到有关刺激这些脑区的临床试验报道。

除上述疾病外,DBS还被应用于震颤、肌张力障碍、强迫症、妥瑞症、药物成瘾等神经精神疾病。总之,DBS作为难治性神经精神疾病治疗的一种安全有效的治疗方案,已经引起了越来越多的注意和重视。DBS的疗效在很大程度上依赖于刺激靶点与疾病的相关性,只有在疾病相关的靶点施加DBS,才有可能取得理想的治疗效果。这就要求必须借助先进的诊断手段,如毁损、脑磁扫描、脑功能成像等,对疾病发生机制进行深入研究^[68],力求找到最合适的刺激靶点。另外,对DBS疗效的机制研究也有助于对靶点的寻找和选择。

References:

- [1] 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.
- [2] BENABID A L, CHABARDES S, MITROFANIS J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 67-81.
- [3] 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]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20): 1925-1934.
- [4] GERVAIS-BERNARD H, XIE-BRUSTOLIN J, MERTENS P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease; five year follow-up [J]. *J Neurol*, 2009, 256(2): 225-233.
- [5] DEUSCHL G, SCHADE-BRITTINGER C, KRACK P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(9): 896-908.
- [6] PAHWA R, WILKINSON S B, OVERMAN J, et al. Bilateral subthalamic stimulation in patients with parkinson disease; long term follow up [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(1): 71-77.
- [7] ESSELINK R A, DE BIE R M, DE HAAN R J, et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 151-153.
- [8] KLEINER-FISMAN G, HERZOG J, FISMAN D N, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation; summary and meta-analysis of outcomes [J]. *Mov Disord*, 2006, 21 (suppl 14): S290-304.
- [9] XIE J, KRACK P, BENABID A L, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait [J]. *J Neurol*, 2001, 248(12): 1068-1072.
- [10] STEFANI A, LOZANO A M, PEPPE A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt 2): 1596-1607.
- [11] SIEGFRIED J, LIPPITZ B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum; a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms [J]. *Neurosurgery*, 1994, 35(6): 1126-1129.
- [12] DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13): 956-963.
- [13] ANDRADE P, CARRILLO-RUIZ J D, JIM NEZ F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(7): 877-881.

- [14] PLAHA P, BEN-SHLOMO Y, PATEL N K, et al. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7):1732-1747.
- [15] ZAHODNE L B, OKUN MS, FOOTE K D, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus [J]. *J Neurol*, 2009, 256(8):1321-1329.
- [16] NANDI D, JENKINSON N, STEIN J, et al. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease: primate studies [J]. *Br J Neurosurg*, 2008, 22 (Suppl 1):S4-8.
- [17] SCH PBACH W M, MALT TE D, HOUETO J L, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial [J]. *Neurology*, 2007, 68(4):267-271.
- [18] SUN F T, MORRELL M J, WHAREN R E. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1):68-74.
- [19] HAMANI C, HODAIE M, CHIANG J, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 2008, 78 (2-3): 117-123.
- [20] UPTON A R, COOPER I S, SPRINGMAN M, et al. Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus [J]. *Int J Neurol*, 1985, 19-20:223-230.
- [21] ANDRADE D M, ZUMSTEG D, HAMANI C, et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy [J]. *Neurology*, 2006, 66(10):1571-1573.
- [22] OSORIO I, OVERMAN J, GIFTAKIS J, et al. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(8):1561-1571.
- [23] LIM S N, LEE S T, TSAI Y T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (2): 342-347.
- [24] LEGA B C, HALPERN C H, JAGGI J L, et al. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Update on current data and future directions [J]. *Neurobiol Dis*, 2009 Jul 23. [Epub ahead of print]
- [25] ULLAL G R, NINCHOJI T, UEMURA K. Low frequency stimulation induces an increase in after-discharge thresholds in hippocampal and amygdaloid kindling [J]. *Epilepsy Res*, 1989, 3 (3):232-235.
- [26] ZHANG S H, SUN H L, FANG Q, et al. Low-frequency stimulation of the hippocampal CA3 subfield is anti-epileptogenic and anti-ictogenic in rat amygdaloid kindling model of epilepsy [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 455(1):51-55.
- [27] WYCKHUYS T, DE S T, CLAEYS P, et al. High frequency deep brain stimulation in the hippocampus modifies seizure characteristics in kindled rats [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (8): 1543-1550
- [28] VONCK K, BOON P, ACHTEN E, et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(5):556-565.
- [29] VONCK K, BOON P, CLAEYS P, et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (5 Suppl):98-99.
- [30] BOON P, VONCK K, DE HERDT V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(8):1551-1560.
- [31] VELASCO A L, VELASCO F, VELASCO M, et al. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2):329-332.
- [32] TELLEZ-ZENTENO J F, MCLACHLAN R S, PARRENT A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2006, 66(10):1490-1494.
- [33] ELLIS T L, STEVENS A. Deep brain stimulation for medically refractory epilepsy [J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(3):E11.

- [34] WANG S, WU D C, DING M P, et al. Low-frequency stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits amygdaloid kindling acquisition in Sprague-Dawley rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 52-58.
- [35] COOPER I S, AMIN I, RIKLAN M, et al. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy [J]. **Clinical and anatomical studies.** *Arch Neurol*, 1976, 33(8): 559-570.
- [36] DAVIS R, EMMONDS S E. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1992, 58(1-4): 200-208.
- [37] VELASCO F, CARRILLO-RUIZ J D, BRITO F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(7): 1071-1081.
- [38] WRIGHT G D, MCLELLAN D L, BRICE J G. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(8): 769-774.
- [39] VELASCO F, VELASCO M, OGARRIO C, et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report [J]. *Epilepsia*, 1987, 28(4): 421-430.
- [40] FISHER R S, UEMATSU S, KRAUSS G L, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures [J]. *Epilepsia*, 1992, 33(5): 841-851.
- [41] VELASCO A L, VELASCO F, JIM NEZ F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1203-1212.
- [42] VELASCO F, VELASCO A L, VELASCO M, et al. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2): 337-342.
- [43] VELASCO F, VELASCO M, JIM NEZ F, et al. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2001, 77(1-4): 228-232.
- [44] YANG L X, JIN C L, ZHU-GE Z B, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats [J]. *Neuroscience*, 2006, 138(4): 1089-1096.
- [45] ZHU-GE Z B, ZHU Y Y, WU D C, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex inhibits amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats [J]. *Neuroscience*, 2007, 146(3): 901-906.
- [46] WU D C, XU Z H, WANG S, et al. Time-dependent effect of low-frequency stimulation on amygdaloid-kindling seizures in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(1): 74-79.
- [47] CHEN Zhong, HU Wei-wei (陈忠, 胡薇薇). Histamine and diseases in the central nervous system [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical science* (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(3): 185-188. (in Chinese)
- [48] LI Qing, WU Deng-chang, ZHANG Qi (李青, 吴登唱, 张琦), et al. Effects of acute maximal electroshock and chronic transauricular kindled seizures on learning abilities in Sprague-Dawley rats [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2007, 36(2): 134-140. (in Chinese)
- [49] WU D C, ZHU-GE Z B, YU C Y, et al. Low-frequency stimulation of the tuberomammillary nucleus facilitates electrical amygdaloid-kindling acquisition in Sprague-Dawley rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(1): 151-156.
- [50] KUMAR K, TOTH C, NATH R K. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience [J]. *Neurosurgery*, 1997, 40(4): 736-746.
- [51] COFFEY R J. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review [J]. *Pain Med*, 2001, 2(3): 183-192.
- [52] BURCHIEL K J. Deep brain stimulation for chronic pain: the results of two multi-center trials and a structured review [J]. *Pain Med*, 2001, 2(3): 177.
- [53] BITTAR R G, KAR-PURKAYASTHA I,

- OWEN S L, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12(5):515-519.
- [54] BITTAR R G, OTERO S, CARTER H, et al. Deep brain stimulation for phantom limb pain [J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12(4):399-404.
- [55] OWEN S L, GREEN A L, STEIN J F, et al. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain [J]. *Pain*, 2006, 120(1-2):202-206.
- [56] OWEN S L, GREEN A L, NANDI D D, et al. Deep brain stimulation for neuropathic pain [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2):111-116.
- [57] RASCHE D, RINALDI P C, YOUNG R F, et al. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(6):E8.
- [58] LEONE M, FRANZINI A, BROGGI G, et al. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 10):2259-2264.
- [59] HAMANI C, SCHWALB J M, REZAI A R, et al. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect [J]. *Pain*, 2006, 125(1-2):188-196.
- [60] KRINGELBACH M L, JENKINSON N, GREEN A L, et al. Deep brain stimulation for chronic pain investigated with magnetoencephalography [J]. *Neuroreport*, 2007, 18(3):223-228.
- [61] MAYBERG H S, LIOTTI M, BRANNAN S K, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness [J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(5):675-682.
- [62] MAYBERG H S, LOZANO A M, VOON V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Neuron*, 2005, 45(5):651-660.
- [63] LOZANO A M, MAYBERG H S, GIACOBBE P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6):461-467.
- [64] NEIMAT JS, HAMANI C, GIACOBBE P, et al. Neural stimulation successfully treats depression in patients with prior ablative cingulotomy [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(6):687-693.
- [65] AOUIZERATE B, CUNY E, MARTIN-GUEHL C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report [J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(4):682-686.
- [66] SCHLAEPFER T E, COHEN MX, FRICK C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(2):368-377.
- [67] MALONE D A, DOUGHERTY D D, REZAI A R, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(4):267-275.
- [68] LUO Jian-hong, ZHONG Wei-xia (罗建红, 钟伟霞). The current status and strategy for the study of neuropsychological diseases [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37(5):432-436. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]