论著

文章编号:1000-5404(2012)06-0500-04

基于可视人的帕金森病手术靶点核团定位初步研究

荣晶晶,李七渝,谭立文,张绍祥 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部人体解剖学教研室,重庆市计算医学研究所)

[摘要] **目的** 利用中国首例女性可视人(Chinese visible human Ⅱ,CVH2)头部连续断层图像数据集,为帕金森病深部脑电刺激术前的底丘脑核定位提供参考。**方法** 选取CVH2头部连续断层彩色图像并建立大脑标准空间坐标系,通过颅内常用定位标志-前后连合将21例健康成年人头部横断位和冠状位3.0T核磁共振成像T2序列图像配准到CVH2大脑标准空间中,利用与底丘脑核毗邻的红核中心坐标来检验配准精度以及该定位方法的可行性。**结果** 使用该方法定位21例核磁共振成像图像中左右红核的X、Y、Z坐标平均误差(及标准差)为:X方向上为0.33 mm(0.21)、0.40 mm(0.25),Y方向上为0.52 mm(0.39)、0.44 mm(0.36),Z方向上为0.64 mm(0.43)、0.64 mm(0.41)。经配准后两者红核中心的X、Y、Z坐标值均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 利用CVH2头部连续断层图像数据集,经与核磁共振成像图像进行空间配准后对定位与底丘脑核毗邻的红核中心具有较高精度,能够为帕金森病深部脑电刺激术前的底丘脑核定位提供参考。

[关键词] 可视人;帕金森病;底丘脑核;立体定位

[中图法分类号] R323.1;R742.5;R319 [文献标志码] A

A preliminary study on operation target localization of Parkinson's disease based on Chinese visible human

Rong Jingjing, Li Qiyu, Tan Liwen, Zhang Shaoxiang (Department of Anatomy, Chongqing Institute of Computing Medicine, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To develop and validate a new approach for locating operation target of Parkinson's disease (subthalamic nucleus, STN) based on the data set of Chinese visible human Ⅱ (CVH2). **Methods** Continuous transverse-section images of CVH2 head were chosen and a CVH2 stereotactic space was established. Transverse and coronal T2-weighted magnetic resonance images (MRI) of the brain (3.0 T) were obtained from 21 healthy adults. Then the anterior commissures (AC) and posterior commissures (PC) were used as intracranial localization markers to register all the MRI sequences into CVH2 stereotactic space. Accuracy of the registration was tested by comparing the centers of bilateral red nuclei (RN) in the CVH2 with those in the MRI. **Results** After registration, the mean deviations were 0.33 and 0.40 mm in X axis, 0.52 and 0.44 mm in Y axis, and 0.64 and 0.64 mm in Z axis with standard deviations of 0.21 and 0.25 mm, 0.39 and 0.36 mm, and 0.43 and 0.41 mm, respectively. There was no significant difference of RN coordinates between the registered MRI and CVH2 ($P>0.05$). **Conclusion** The space registration method based on CVH2 provides an accurate means to locate RN which is adjacent to STN, and can be used for indirectly locating STN before deep brain stimulation for Parkinson's disease treatment.

[**Key words**] Chinese visible human; Parkinson's disease; subthalamic nucleus; stereotactic localization

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (30872659), the Major Program of National Natural Science Foundation of China (61190122) and the Major Project of Clinical New and High-tech of PLA(2010gxjs071). Corresponding author: Zhang Shaoxiang, Tel: 86-23-68752201, E-mail: Zhangsx@tmmu.edu.cn

底丘脑核的深部脑电刺激治疗(deep brain stimulation of the subthalamic nucleus,STN-DBS)是目前治疗顽固性帕金森病最有效的手段[1-5]。而对核磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)图像中底丘脑核(subthalamic nucleus,STN)位置轮廓的准确识别是保证STN-DBS手术疗效的前提,同时也能有效减少术中微电极记录次数,从而减少发生颅内出血的概率[6]。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30872659);国家自然科学基金重大项目(61190122);军队临床高新技术重大项目(2010gxjs071)

[通信作者] 张绍祥,电话:(023)68752201,E-mail:Zhangsx@tmmu.edu.cn

目前底丘脑核的术前定位主要有直接定位和间接定位两种方式。直接定位是直接在头部 MRI 图像中对底丘脑核的轮廓位置进行识别;间接定位则是将立体定向脑图谱与 MRI 进行空间配准后,利用脑图谱内的核团位置信息对 MRI 图像中的靶点核团进行定位。头部 MRI 图像虽能反映个性化的颅内结构信息,但无法显示底丘脑核的完整轮廓[7-8];常用的立体定向脑图谱(如 T-T 脑图谱[9])虽能显示底丘脑核的轮廓范围,但其在脑标本处理过程中的形变却无法被估测[6,10],而且切片过厚、厚度不均[11],导致了所提供的核团形态位置信息与真实情况存在差异[12-13]。本研究拟以中国首例女性可视人[14]头部连续断层图像为基础建立大脑标准空间坐标系,将 21 例健康成人头部 3.0T MRI T2 序列图像配准到 CVH2 大脑标准空间坐标系中,并以红核中心作为配准精度的验证点[2],以探索将 CVH2 的头部图像数据作为立体定向脑图谱,用于对磁共振图像中的底丘脑核进行定位的精确性及可行性。

1 资料与方法

1.1 CVH2 头部断层图像数据来源

CVH2 头部断层图像来源于中国首例女性可视人体数据集[14],所选标本为无肉眼可见病变的 22 岁女性。头部断层图像的铣切基线为平行两侧眦耳线,层间距 0.25 mm,图像分辨率为3 072×2 049 pixels。本研究选取整个头部连续断面图像,序列号为 1 001~1 600,共计 600 张。

1.2 MRI 图像的获取

使用 SIEMENS Magnetom Verio 3.0T scanner 对 21 例健康成人(32~65 岁,男性 4 例,女性 17 例)进行头部横断位和冠状位扫描。横断位以前后连合间径线(AC-PC 线)为扫描基线,冠状位以垂直 AC-PC 线为扫描基线。具体扫描参数如下:横断位:TR 5 220 ms,TE 96 ms,偏转角 146°,层原 2 mm/0 gap,FOV 230 mm, matrix 512 × 512 pixels, averages 3; 冠状位: TR 9 560 ms,TE 97 ms, 偏转角 120°, 层原 2 mm/0 gap, FOV 230 mm,matrix 256×256 pixels,averages 7。

1.3 CVH2 头部标准空间坐标系的建立

将 600 张 CVH2 头部连续断层图像导入装有 Amira 三维重构软件的 HP9300SGI 图形工作站中,输入像素值和层间距为 0.153 6 mm×0.153 6 mm×0.25 mm。生成的体数据被自动赋予了笛卡尔空间坐标系,原点为导入的第一幅图像的左上角,原点右方为 X 轴正方向,原点后方为 Y 轴正方向,原点下方为 Z 轴正方向。利用软件的斜切工具并选择“Finest”采样方式对横断面图像进行重采样,将 CVH2 的横断面调整到临床 MRI 常用的平行前后连合间径线(AC-PC 线)平面,并生成与之垂直的冠状面和矢状面连续图像。在重采样后的连续图像中找到前连合(anterior commissure,AC)中点、后连合(posterior commissure,PC)中点,红核(RN)中心以及底丘脑核(STN)中心等目标点,并读取其三维坐标值。确定目标点的具体方法如下:AC:以过 AC、PC 中点的水平面和平分第三脑室的正中矢状面来确定 AC 的上下及左右位置,以 AC 出现的所有冠状平面的中间平面确定其前后位置;PC:在过 AC-PC 水平面上显示为位于第三脑室正后方的一条狭窄的白质条带,其上下、左右和前后位置的确定与 AC 相同;RN:上下、左右及前后位置由其在水平、矢状、冠状 3 个方向上呈最大面积的平面来确定;STN:由水平、矢状、冠状 3 个方向上底丘脑核所在平面的中间平面的交点来确定。

将 CVH2 的笛卡尔坐标系绕 X 轴顺时针方向进行旋转并平移,旋转角度由 Amria 软件中的三维角度测量工具经多次测量取平均值来获得。经过旋转和平移,建立以前后连合间径线中点为原点(0,0,0)的 CVH2 大脑标准空间坐标系,并定义通过原点与 AC-PC 线重合的轴为 Y 轴;过原点左右方向并与 Y 轴垂直的轴为 X 轴;过原点上下方向与 Y 轴垂直的轴为 Z 轴,大脑的前、右、上方为正。

1.4 21 例 MRI 到 CVH2 标准空间坐标系的转换

将同 1 例 MRI 的 2 个方向序列图像导入 Amria 软件中,利用相同灰度值之间对齐的自动配准方法完成横断位和冠状位序列图像之间的配准。此时 MRI 序列的笛卡尔坐标系原点为扫描前设定的 3 个正交扫描定位线的交点,原点右方为 X 轴正方向,原点后方为 Y 轴正方向,原点上方为 Z 轴正方向。利用与 CVH2 相同的方法获取 MRI 的前连合中点、后连合中点、红核中心以及前后连合间径线中点的三维坐标值。将 21 例 MRI 的笛卡尔坐标系依次旋转平移到 CVH2 标准空间坐标系中,并计算其在 CVH2 标准空间中 AC 中点、PC 中点及 RN 中心的三维坐标值。

1.5 MRI 与 CVH2 沿 Y 轴方向的点对点配准

依次将对同一坐标空间内的 21 例 MRI 与 CVH2 在 Y 轴方向上进行前后连合(AC、PC)点对点配准,通过下述算式得到配准后 MRI 中 RN 中心的 Y 轴坐标值 Y':$Y' = (L_C/L_M) \times Y$。L_C:CVH2 中 AC-PC 线长度;L_M:MRI 中 AC-PC 线长度; Y、Y':AC、PC 点对点配准前后 MRI 中 RN 中心 Y 轴坐标值。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件对 CVH2 标准空间中 21 例 MRI 红核(RN)中心三维坐标以及沿 Y 轴方向进行点对点配准后的 Y' 值做单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验,并与 CVH2 中的相应值进行单样本 t 检验,比较分析二者差异情况;利用 excel 表格计算配准后两者差值的平均值、标准差及最大差值。

2 结果

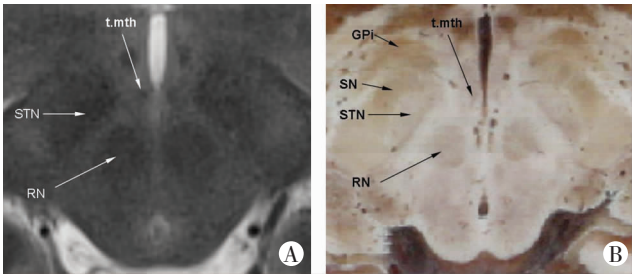
2.1 CVH2 头部断层图像中底丘脑核的显示

经重采样后的 CVH2 头部连续断层图像可清晰显示在头部 3.0T MRI T2 序列图像中无法明确的底丘脑核等脑深部核团轮廓(图 1)。

2.2 CVH2 大脑标准空间中相关结构的三维解剖数值

CVH2 大脑标准空间坐标系中的前连合(AC)中点、后连合(PC)中点及双侧红核(RN)中心三维坐标值分别为(0,11.87,0)、(0,-11.87,0)、(±4.8,-5.93,-5.78);底丘脑核(STN)中心坐标为左侧(-9.98,-1.23,-3.84)、右侧(10.13,-1.23,-3.84),空间范围为左侧(-13.51~-6.45,-5.07~2.61,-6.91~-0.77)、右侧(6.60~13.66,-5.07~2.61,

-6.91 ~ -0.77)；底丘脑核中心相对于红核中心的坐标值为左侧(-5.18,4.70,1.94)、右侧(5.33、4.70、1.94)。坐标值单位均为 mm。



A:3.0T MRI T2 序列的中脑横断位图像；B:中国首例女性可视人的中脑横断位图像 STN:底丘脑核；RN:红核；SN:黑质；GPi:内侧苍白球；t. mth:乳头丘脑束

图1 中脑横断位3.0 TMRI T2序列图像与中国首例女性可视人相应断层图像比较

2.3 CVH2与21例MRI中红核中心三维坐标的差异情况

统计分析结果显示，CVH2标准空间内21例MRI红核中心的X、Y、Z坐标值以及点对点配准后的Y'值均服从正态分布，MRI与CVH2中双侧红核(RN)的坐标值在X轴和Z轴方向上无显著性差异($P>0.05$)，在Y轴方向上差异明显($P<0.05$)。经沿Y轴方向进行前后连合(AC、PC)点对点配准后，二者红核在Y轴方向上的无明显差异($P>0.05$)。点对点配准前后21例MRI与CVH2中RN的Y轴坐标值差值的明显减小(表1中y和y')。按照CVH2大脑标准空间配准和Y轴方向上AC、PC点对点配准的方法定位21例MRI中左右红核三维坐标的误差情况见表1。

表1 中国首例女性可视人头部与21例MRI经空间配准后双侧红核坐标差值比较(mm)

位置	平均误差				标准差				最大差值			
	x	y	y'	z	x	y	y'	z	x	y	y'	z
左侧	0.33	0.54	0.52	0.64	0.21	0.42	0.39	0.43	0.80	1.60	1.31	1.42
右侧	0.40	0.52	0.44	0.64	0.25	0.43	0.36	0.41	0.91	1.48	1.15	0.38

x、y、z:空间转换后的差值；y':沿Y轴方向点对点配准后的差值

3 讨论

由于脑深部核团自身形态结构的复杂性、组织学特性(如底丘脑核前后含铁量的不均匀性[7-8])以及现有医学图像容积效应、空间分辨率的限制，导致利用目前的临床影像资料对底丘脑核进行深部脑电刺激的术前直接定位问题没有得到很好的解决[7-8,15]。3.0T MRI T2序列图像中底丘脑核(STN)前半部分呈低信号，边缘与周围其他低信号区域难以分辨，后半部分信号较前半部分更低，无法辨认其边界。常用的T-T图谱等立体定位脑图谱虽然能够显示包括STN在内的脑深部核团轮廓范围，但其在取脑、固定、切片等大脑标本处理过程中发生的三维和二维形变无法测算[6,10]；层厚达数毫米的切片以及前后切片厚度不均[11]使其不能充分反映底丘脑核等细小核团形态的细节。中国首例女性可视人体数据集(CVH2)[14]头部断层图像是通过对完整的正常头部标本进行低温薄层铣切和原位高清图像采集而获得的，其图像层间距小(0.25 mm)，配准精度达到亚像素集[16]；图像内容清晰，无形变、脱落及缺失(底丘脑核四周被白质纤维束包围，与周围结构的边界清晰可辨)。这种图像数据采集方式有效避免了取脑、切片等脑标本处理过程中发生的多种形变，保证了脑深部核团的轮廓完整性和位置精确性。

在本研究中所使用的21例3.0T MRI横断位和冠状位图像中，红核的轮廓规则，信号强度均一，能够准确定位其中心点位置；然而与红核毗邻的底丘脑核(STN)则边缘模糊不清，与周围其他低信号结构没有可辨认的边界，特别是核团的后半部分。因此在MRI上直接寻找STN中心点是不准确的。Videen等[2]利用Mai脑图谱对29例MRI中RN的中心进行了定位，计算出在X、Y、Z 3个方向的平均定位误差为1.0、1.6、1.1 mm，并通过临床实践验证了利用脑图谱定位MRI中的红核中心来定位STN的方法是可靠和成功的。Castro等[17]对运用各种线性和非线性弹性形变算法将脑图谱与MRI进行配准以定位STN的结果进行了分析，发现所有线性和非线性算法均有1.5 mm左右的剩余误差。本研究中利用CVH2作为脑图谱定位21例MRI中红核中心，结果显示在X、Y、Z 3个方向上的平均误差均小于1.1 mm，证实了CVH2头部断层图像中组织结构位置的准确性、人群代表性以及将其作为红核周边包括底丘脑核在内的脑深部核团立体定位图谱的可行性。

经空间配准后，CVH2与21例MRI中红核中心的X和Z坐标值均无明显差异($P>0.05$)，在这两个方向上不做配准将不影响整体的配准质量，这将有利于配准效率的提高。对于有明显差异($P<0.05$)的Y轴坐标值，在根据前后连合(AC、PC)进行点对点配准后差异消失($P>0.05$)，且差异值较配准前明显减小(y、y')。这一结果，证实了空间配准后在Y轴方向上进行AC、PC点对点配准的必要性。

本研究探索了利用CVH2头部断层图像数据集定位毗邻底丘脑核的红核中心坐标的一种新方法。实验结果证明，将MRI图像转换到CVH2标准空间后，沿Y轴方向进行前后连合的点对点配准，能够准确地对临床MRI图像中的红核中心进行定位。由于CVH2头部断层图像中底丘脑核轮廓范围清晰，CVH2大脑标准空间中包括中心点在内的底丘脑核范围内任意点的三维坐标都是已知值，通过本文所述空间配准方法可将其转换到得到具体患者的MRI中，为具体帕金森病

患者的底丘脑核三维空间坐标以及范围的确定提供参考,具有一定的临床实用价值和应用前景。

参考文献:

[1] Vitek J L, Lyons K E, Bakay R, *et al*. Standard guidelines for publication of deep brain stimulation studies in Parkinson's disease (Guide4DBS-PD)[J]. Mov Disord, 2010, 25(11): 1530 - 1537.
[2] Videen T O, Campbell M C, Tabbal S D, *et al*. Validation of a fiducial-based atlas localization method for deep brain stimulation contacts in the area of the subthalamic nucleus[J]. J Neurosci Methods, 2008, 168(2): 275 - 281.
[3] Yelnik J, Damier P, Demeret S, *et al*. Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method[J]. J Neurosurg, 2003, 99(1): 89 - 99.
[4] Saint-Cyr J A, Hoque T, Pereira L C, *et al*. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging[J]. J Neurosurg, 2002, 97(5): 1152 - 1166.
[5] Starr P A, Christine C W, Theodosopoulos P V, *et al*. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations[J]. J Neurosurg, 2002, 97(2): 370 - 387.
[6] Daniluk S, G-Davies K, Ellias S A, *et al*. Assessment of the variability in the anatomical position and size of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson's disease using magnetic resonance imaging[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(2): 201 - 210.
[7] Dormont D, Ricciardi K G, Tande D, *et al*. Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(9): 1516 - 1523.
[8] Coenen V, Prescher A, Schmidt T, *et al*. What is dorso-lateral in the subthalamic Nucleus (STN)? ——a topographic and anatomical consideration on the ambiguous description of today's primary target for deep brain stimulation(DBS) surgery[J]. Acta Neurochir (Wien), 2008, 150(11): 1163 - 1165.
[9] Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging[M]. New York: Stuttgart Thieme, 1988.
[10] Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, *et al*. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data[J]. Neuroimage, 2007, 34(2): 618 - 638.
[11] 荣晶晶, 李七渝, 张绍祥. 数字化人脑图谱研究进展[J]. 中国数字医学, 2010, 5(7): 35 - 38.
[12] Niemann K, Naujokat C, Pohl G, *et al*. Verification of the Schaltenbrand and Wahren stereotactic atlas[J]. Acta Neurochir (Wien), 1994, 129(1/2): 72 - 81.
[13] Niemann K, Van-Nieuwenhofen I, Berks G. Fuzzy set representation of the Schaltenbrand and Wahren stereotaxic atlas[J]. Neuroimage, 1996, 3(1 Suppl): s120 - s120.
[14] 张绍祥, 刘正津, 谭立文, 等. 首例中国女性数字化可视人体数据集完成[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(4): 371.
[15] Richter E O, Hoque T, Halliday W, *et al*. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease[J]. J Neurosurg, 2004, 100(3): 541 - 546.
[16] 谭立文, 胡南, 宋林, 等. 亚像素断层图像配准数据集的建立[J]. 局解手术学杂志, 2008, 17(5): 302 - 305.
[17] Castro F J, Pollo C, Meuli R, *et al*. A cross validation study of deep brain stimulation targeting: from experts to atlas-based, segmentation-based and automatic registration algorithms[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2006, 25(11): 1440 - 1450.

(**收稿**:2011-11-06;**修回**:2011-12-01)
(编辑 栾 嘉)

(上接 499 页)

2 讨论

经临床观察发现,牙种植体穿龈轮廓周围的软组织屏障与种植体-骨结合一样,都是决定人工种植牙长期成功的重要因素[1]。有研究者认为,稳定的附着性软组织可以抵抗种植体结合上皮的机械性损伤,防止结合上皮封闭脱离,从而有效地抵御细菌侵入,限制边缘性炎症病损向根方扩散,降低种植体周围炎概率,避免骨丧失和最终失败[2]。相反,附着龈宽度变窄或消失后,残余的牙槽黏膜缺乏缠绕绞联的结缔组织纤维束,活动性极大,将严重削弱种植体周软组织的稳定性和结合上皮的屏障作用,对种植体的长期预后具有不利影响[3]。为创造稳定的种植体周软组织环境,为种植体穿龈结构提供紧密贴合的充足的非活动性附着性组织,重建天然软组织结构,种植修复体获得自然协调的穿龈轮廓,需要在修复完成前进行种植区域的口腔软组织移植[4]。本例中患者因手术切除角化龈和牙槽骨,不但造成附着软组织缺失,更继发引起唇系带生理性运动对软组织封闭的破坏,此外在美学上也有严重影响[5]。硬腭角化黏膜量丰富且下方固有层较厚,可用于增宽附着性牙龈组织带或直接覆盖暴露的种植体基台。本例手术选用厚的非全厚移植瓣(0.75 ~ 1.25 mm),为同时达到加深前庭沟的作用,保留了受区的黏膜瓣将其根向转移固定。本技术的难点在于:①取得厚薄均匀的组织瓣和平坦的骨膜受植床;②尽可能在缝合固位时使移植瓣边缘和受植床周缘形成对接;③维持移植瓣的术后稳定并保证血供的恢复。在本例治疗中,移植组织瓣成活状态良好,修复体完成后 3 个月复诊未见继发性收缩。

参考文献:

[1] Sclar A G. 口腔种植的软组织美学[M]. 戈怡, 陈德平, 译. 北京: 人民军医出版社, 2009: 121 - 125.
[2] Wennstrom J L, Bengazi F, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition[J]. Clin Oral Implants Res, 1994, 5(1): 1 - 8.
[3] 林野, 邱立新, 胡秀莲, 等. 硬腭游离黏膜移植在种植体周软组织结构重建中的应用[J]. 北京大学学报:医学版, 2007, 39(1): 21 - 25.
[4] Evian C I, al-Maseeh J, Symeonides E. Soft tissue augmentation for implant dentistry [J]. Compend Contin Educ Dent, 2003, 24(3): 195 - 198, 200 - 202, 204 - 206.
[5] Buser D, Martin W, Belser U C. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations [J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004, 19(Suppl): 43 - 61.

(**收稿**:2012-02-14;**修回**:2012-03-06)
(编辑 张 维)