doi:10.11659/jjssx.02E023136

·综 述·

脑深部电刺激治疗帕金森病定位方式的研究进展

汪玉棋[1,2],邹国虎[1,2],蒋 伟[3] (1.武汉科技大学临床学院附属天佑医院神经外科,湖北 武汉 430064;2.武汉科技大学研究生院,湖北 武汉 430064;3.华中科技大学附属同济医院神经外科,湖北 武汉 430030)

[摘 要] 自1947年以来,帕金森病(PD)的治疗迎来了微创手术时代,脑深部电刺激(DBS)治疗晚期PD逐渐被认可和应用。随着科学技术水平的不断提高与进步,临床医师对DBS核团定位精准度的要求越来越高。DBS核团定位方式主要包括解剖层面和生理层面,分别对应影像学定位方式和微电极信号定位方式。近80年间,DBS的精准度不断提高,已成为治疗晚期PD的有效方法。本文就DBS定位的发展及定位操作的原理进行综述。

[关键词] 帕金森病;脑深部电刺激;定位方式

[中图分类号] R615 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-02-25

Research progress on localization method of deep brain stimulation for Parkinson′s disease

WANG Yu-qi[1,2], KUAI Guo-hu[1,2], JIANG Wei[3] (1.Department of Neurosurgery, Tianyou Hospital, Clinical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430064, China; 2.Graduate School, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430064, China; 3.Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China)

Abstract: Since 1947, the treatment of Parkinson′s disease (PD) has ushered in the era of minimally invasive surgery, and deep brain stimulation (DBS) has been gradually recognized and applied for the treatment of advanced PD. With the continuous improvement and progress of science and technology, clinicians have higher and higher requirements on the accuracy of DBS nuclei positioning. The localization methods of DBS nuclei mainly include anatomical and physiological aspects, corresponding to imaging localization methods and microelectrode signal localization methods respectively. In recent 80 years, the accuracy of DBS has been continuously improved, and it has become an effective method for the treatment of advanced PD. This paper summarizes the development of DBS positioning and the principle of positioning operation.

Keywords: Parkinson′s disease; deep brain stimulation; localization method

随着人口老龄化程度的加重,帕金森病(Parkinson′s disease,PD)的发生率也在逐年增加,已成为人类第二常见的中枢系统慢性疾病[1-2]。早期PD仍是首选药物治疗,晚期PD主要采用手术干预,脑深部电刺激(deep brain stimulation,DBS)是治疗晚期PD应用最广泛的手术之一[3]。目前已有的手术方式还有定向毁损术和神经组织移植术等[4]。不论何种手术方式,均需对靶向核团进行精确定位。核团的精确定位是立体定向手术治疗PD的关键环节。DBS手术对精准度要求极高,若偏离目标核团的空间距离超过2 mm,将达不到预期的临床疗效[5]。其定位的方法由最初的术中有创定位逐步发展到无创定位和生理层面的定位方式。随着对PD认识程度的加深,靶点核团的选择在开始的基底节区核团的基础上增加了丘脑腹中间内侧核(Vim)、黑质(SN)和红核(RN)等[6],其中DBS手术中常用靶点主要包括丘脑底核(STN)、Vim和苍白球内侧核(Gpi)等[7]。早期DBS手术主要由Leksell框架协助完成。近年来,随着人工智能(artificial intelligence,AI)技术的发展,无框架DBS手术系统逐渐兴起,如机器人辅助定位逐渐被用于DBS手术计划[8]。

[基金项目] 湖北省自然科学基金(ZRMS2020000484)

[通信作者] 蒋 伟:E-mail:16261672@qq.com

1 DBS手术的诞生

PD的手术治疗有着悠久的历史,十九世纪末二十世纪初的手术方式主要沿皮质脊髓束进行切断,以对侧轻瘫为代价治疗PD运动症状。但Cooper[9]在对1例PD患者进行开颅手术时意外损伤了脉络膜前动脉,患者帕金森方面的临床症状都得到了改善,这证明了基底节环路在运动生理学中起着重要作用,为PD患者立体定向手术奠定了基础。这之后苍白球切开术成为了PD治疗的新选择。早期手术均通过开颅进行,患者耐受性差,并发症和病死率相对较高。随着立体

定向手术方式的兴起，Wycis等[10]提出将立体定向手术用于治疗PD患者，并在毁损术前使用电刺激，取得了一定的临床效果。因此，DBS成为手术治疗PD现代发展的历史起点。

2 影像学定位

2.1 脑室造影X射线定位

脑室造影X射线定位是基于X射线的定位方式，具有良好的物理穿透性[11]。但脑内微小核团与周围脑组织在X射线影像上的差异并不显著，因而不能保证良好的精准度。为能更精确定位目标核团，通过对空气加压显示脑室系统，定位室间孔及前后联合线（AC-PC线）的位置，推算出靶点核团的位置，再转换至定位仪上的坐标值（x、y、z、Ring、Arc值），用于确定手术靶点。然而以过滤空气作为造影剂在X射线上显影欠清晰，难以分辨不同颅内结构，加压的空气往往使患者术后出现明显头痛等不良反应。有学者提出用碘剂代替过滤空气进行脑室造影[12]。与空气脑室造影相比，碘剂脑室造影虽能减轻术后头痛症状，但因患者术中的特殊体位，常导致造影剂弥散受限，不能很好显示室间孔和AC-PC线的位置，故在对核团精准定位时存在一定的局限性。且脑室造影X射线定位操作流程复杂，难以避免人为偏差，且脑室穿刺对患者有一定的损伤，存在脑出血、癫痫等风险，造影剂还可能导致过敏等不良反应，故脑室造影X射线定位逐步淡出。

2.2 计算机断层扫描（computed tomography，CT）定位

随着CT影像学技术的诞生，立体定向技术进入了计算机时代。1976年，Amano等[13]以CT辅助定位，利用Leksell头架成功完成了1例立体定向手术，CT断层扫描在立体定向手术中具有重要作用。将CT薄层原始扫描数据导入计算机“Target”软件，确定AC-PC线以及原点O（以AC后缘中点到PC前缘中点距离的中间位置定位原点O），明确靶点坐标：常见靶点STN坐标在中线外侧（12.01±1.25）mm，原点后（0.62±1.07）mm，AC-PC线下3 mm处；靶点Gpi坐标在中线旁开（19.99±1.48）mm，原点前3 mm，AC-PC平面下（3.20±1.24）mm处；根据不同患者的影像学结果可适当调整[14]。再换算成头架坐标，用于确定手术靶点。然而，有研究表明，CT对脑内微小核团显示度有限，脑内微小核团位置的确定取决于CT与MRI的联合配准，这一限制使得基于CT的DBS定位方法未能得到长久发展[15]。且CT定位时其扫描图像分辨率有限，核团的可视化存在局限性，很难保证AC、PC在同一层面，对于震颤明显的PD患者会出现伪影，需要多次扫描，增加了辐射量。

2.3 磁共振（magnetic resonance，MR）定位

为了更加精确地确定目标靶点，立体定向技术引入了MR扫描仪。由于MR导航的应用，开颅肿瘤切除术、颅内肿瘤活检术的精准度得到明显提升。MR可根据脑组织铁含量的不同区分颅内结构[16]，因而对脑组织的显影较CT更清晰，能更清楚地显示脑内各种组织结构（包括深部核团），且具有可以多方位成像、扫描层面薄、序列多等优点，真正做到了靶点定位的可视化，并逐渐取代CT成为新的定位方法。将磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）导入计算机“Target”软件；手术操作及核团定位类似CT辅助定位。单纯MR扫描的影响因素相对较少，STN、Gpi等核团在MR上能清晰显影，更有利于靶点位置的确定，精准度也相应提高。然而，定位MRI图像需佩戴金属头架，存在边缘变形失真、金属伪影及图像飘移等缺点[17]。许多微小核团在传统的定位MRI图像上显示的清晰度并不理想，需结合特定图像与核团图谱的配准，耗时较长。一项前瞻性研究表明，在保证电极植入精准性与临床疗效的前提下，影像融合技术定位较单纯MR定位的优势在于可明显缩短定位时间，减轻临床医生工作量，可指导穿刺路径的选择，尽可能避开血管，降低颅内出血的发生率[18]。尽管MRI成像序列较CT成像能更清晰地显示靶点，但其存在耗时长、金属伪影变异的差异、磁场不均匀性造成MR图像失真等缺点，且MR定位核团最佳位置为AC-PC线的横轴位置，距离靶点核团位置较远，可变性较大[19]。

2.4 CT与MR融合定位

有研究证明，CT与MR融合技术定位目标核团的精准度与安全性是有保障的[20]。CT与MR图像融合既弥补了CT对微小核团不能清晰显影的不足，又减少了MR的金属伪影与脑脊液改变带来的误差[21]。成功植入电极后，在保持无菌原则的前提下，对患者行头颅CT检查，通过术前MR成像与术中植入电极后实时CT成像融合观察靶点的位置准确性，根据患者的不同情况进行调整。使纠正术前MR成像的磁场不均匀性造成MR图像失真、术中脑脊液的流失产生的图像漂移导致的靶点位置误差成为了可能，为术中电极位置的偏移提供指导性建议，并且可及时发现穿刺道有无出血表现。但此种定位方法需要手术间配有CT设备，对手术间配置、患者的配合程度及术中无菌要求较高。

2.5 手术计划系统定位

随着计算机技术的进步,手术计划系统逐渐得到发展。将MR与CT定位图像导入Leksell Surgiplan手术计划系统(瑞典Elekta公司)进行融合,根据融合图像设计穿刺路径,CT与MR的融合误差在0.5 mm以内都是被大多数学者所接受的;若误差较大,则需采用人工融合,并进行三维重建,其中包括血管三维重建,有助于制定手术计划时避开血管、脑沟、脑室、脑功能区等重要颅内组织[22]。选择靶向核团,在手术计划系统中设置手术入路,当手术入路不满意时,可随意调整到最理想的位置参数,确定置入靶点的坐标值[23]。在手术计划系统中进行预计划,可保证手术靶点的准确性。手术计划系统定位可以避免人工定位时的计算过程,Leksell Surgiplan手术计划系统可以根据术者选择的目标靶点实时显示相应坐标位置(x、y、z、Ring、Arc值),同时可以在术前进行模拟穿刺,选择最理想的穿刺路径。但Leksell Surgiplan手术计划系统程序较影像学定位繁琐,如图像融合、系统注册,系统本身存在的固有误差会一定程度影响电极位置的准确性,且该定位方式不可避免地会因为术中脑脊液的流失出现脑组织偏移的可能。

3 微电极记录信号定位

以上方式需要在术中对局部麻醉的患者进行影像学检查,为了避免患者发生创伤应激综合征,有学者提出通过植入靶点的微电极记录细胞电生理信号,然后依据电生理信号的变化做出适当调整[24-25]。术中植入微电极,在距预设目标靶点上方10 mm处开始,记录电极信号,一旦电极接触到靶点的位置,记录仪上会显示典型的电生理信号,然后依据电生理信号的强弱、规律程度调整目标位置,如STN核团呈现高频、不规则、伴有震颤和强直的放电,要求神经元电信号大于4 mm;Gpi核团呈现爆发性、不规则、高频、类似曲线性的点燃频率[25]。若未出现典型目标核团电生理信号,则需调整穿刺道,但会增大患者颅内出血的风险。在植入电极后行临时刺激,同时观察局部麻醉患者PD运动症状(如震颤、僵直等)的改善情况,再据此进一步确定植入电极是否在位。如患者出现手脚发麻症状,电极位置可能偏向STN核团的后外方。虽然术中实时监测临床症状的改善情况对定位有很大帮助,但由于电极微毁损效应的存在,可能导致患者临床症状的改善可信度不高,需结合电生理信号综合判断。结合术中电生理监测,DBS定位失误率已明显降低[24,26-27]。

4 总结与展望

本综述将DBS目标靶点的定位方式分为两类六种。其中影像学定位方法由来已久,随着影像学技术的发展,图像的清晰度、辨识度越来越高,影像学定位方法具有较高的临床应用价值。该定位方式的优点在于术中无需额外的电极植入,降低了多次电极植入以及微电极的推进带来的出血风险,缺点在于DBS手术时要求患者维持与影像学检查时相同的体位,且术中会存在脑脊液丢失的情况,导致出现脑组织漂移,在某种程度上影响了影像学方式对目标靶点定位的准确性;虽然结合术前MR与术中CT融合技术可以实时观察电极植入位置,但可能会增加术中感染的风险。微电极记录信号定位作为目前较为常用的术中定位方法,可实时记录术中脑组织释放的电生理信号,有助于加强临床医师对目标靶点边界的掌控;但该定位方式需要临床医师具备丰富的微电极记录信号的临床经验,且需要额外植入微电极的手术操作,会延长手术时间,还可能增加颅内出血的风险。无论何种定位方式,在不同患者身上都会出现不同的误差,如若定位方式与电极位置形成一个闭环系统,则有助于实时评估电极植入位置是否理想。在实时评估电极植入位置这一方面CT与MR融合定位及微电极记录信号定位占据一定的优势,可以及时反馈电极位置,同时避免了脑脊液丢失对电极位置定位的影响。而随着各种成像技术、手术导航系统以及生理层面技术的发展,数字化医疗将发挥重要作用,相信未来对靶点定位可实现更高水平的可视化和实时化,DBS手术的定位精准度将会得到更大提高。

[参考文献]

[1] Fan HH, Li BQ, Wu KY, et al. Polymorphisms of cytochromes P450 and glutathione S-Transferases synergistically modulate risk for Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 888942. doi: 10.3389/fnagi.2022.888942.

[2] 何 甜,陈缤彬,石清明,等. 帕金森病相关分子机制研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(5): 456-460. doi: 10.11659/jjssx.11E021034.

[3] Malek N. Deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Neurol India, 2019, 67(4): 968-978. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.028.

[4] Middlebrooks EH, Tuna IS, Almeida L, et al. Structural connectivity-based segmentation of the thalamus and prediction of tremor improvement following thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus[J]. Neuroimage Clin, 2018, 20: 1266-1273. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.009.

[5] Kremer NI, van Laar T, Lange SF, et al. STN-DBS electrode placement accuracy and motor improvement in Parkinson's disease: systematic

review and individual patient meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023, 94(3): 236-244. doi: 10.1136/JNNP-2022-329192.

[6] Xiao Y, Fonov V, Chakravarty MM, et al. A dataset of multi-contrast population-averaged brain MRI atlases of a Parkinson's disease cohort[J]. Data Brief, 2017, 12: 370-379. doi: 10.1016/j.dib.2017.04.013.

[7] Bordoni M, Scarian E, Rey F, et al. Biomaterials in neurodegenerative disorders: a promising therapeutic approach[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3243. doi: 10.3390/ijms21093243.

[8] Giridharan N, Katlowitz KA, Anand A, et al. Robot-assisted deep brain stimulation: high accuracy and streamlined workflow[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2022, 23(3): 254-260. doi: 10.1227/ons.0000000000000298.

[9] Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism[J]. Psychiatr Q, 1953, 27(2): 317-319. doi: 10.1007/BF01562492.

[10] Wycis HT, Spiegel EA. Parkinsonism with oculogyric crises; stimulation and partial elimination of periaqueductal grey and mesencephalic tegmentum (tegmentotomy)[J]. Confin Neurol, 1958, 18(6): 385-393. doi: 10.1159/000105093.

[11] 汪业汉. 立体定向技术发展史[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(9): 696-702. doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.003.

[12] Meneses MS, Arruda WO, Hunhevicz SC, et al. Comparison of MRI-guided and ventriculography-based stereotactic surgery for Parkinson's disease[J]. Arq Neuropsiquiatr, 1997, 55(3B): 547-552. doi: 10.1590/s0004-282×1997000400005.

[13] Amano K, Iseki H, Kawabatake H, et al. Role of computerized transverse axial tomography on stereotactic surgery of the diencephalon. A preliminary report of 67 cases[J]. Appl Neurophysiol, 1976, 39(3-4): 202-211. doi: 10.1159/000102495.

[14] 陈晓光, 林志国, 王 晓, 等. 帕金森病手术相关靶点MRI定位解剖的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2004(4): 18-22. doi: 10.3760/j.issn: 1001-2346.2004.04.005.

[15] Milchenko M, Snyder AZ, Campbell MC, et al. ESM-CT: a precise method for localization of DBS electrodes in CT images[J]. J Neurosci Methods, 2018, 308: 366-376. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.09.009.

[16] 罗 晓, 何 品, 蔡晓东, 等. MRI对帕金森病患者DBS术前丘脑底核的直视化定位扫描[J]. 广东医学, 2017, 38(19): 2946-2949.

[17] Xu F, Jin H, Yang X, et al. Improved accuracy using a modified registration method of ROSA in deep brain stimulation surgery[J]. Neurosurg Focus, 2018, 45(2): E18. doi: 10.3171/2018.4.FOCUS1815.

[18] 叶宇阳, 曹纹平, 曹胜武, 等. 神经导航技术和图像融合技术在帕金森病脑深部电刺激术中的应用[J]. 江苏医药, 2017, 43(1): 59-61. doi: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.01.019.

[19] Almahariq F, Sedmak G, Vuletic V, et al. The accuracy of direct targeting using fusion of MR and CT imaging for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2021, 82(6): 518-525. doi: 10.1055/s-0040-1715826.

[20] Spatz JM, Conner AK, Young JS, et al. Intraoperative stereotactic frame registration using a Three-Dimensional Imaging System with and without preoperative Computed Tomography for image fusion[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2020, 98(5): 313-318. doi: 10.1159/000509312.

[21] Nielsen JS, Van Leemput K, Edmund JM. MR-based CT metal artifact reduction for head-and-neck photon, electron, and proton radiotherapy[J]. Med Phys, 2019, 46(10): 4314-4323. doi: 10.1002/mp.13729.

[22] Geevarghese R, O'Gorman TR, Lumsden DE, et al. Registration accuracy of ct/mri fusion for localisation of deep brain stimulation electrode position: an imaging study and systematic review[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2016, 94(3): 159-163. doi: 10.1159/000446609.

[23] Koivu M, Huotarinen A, Scheperjans F, et al. Motor outcome and electrode location in deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Brain Behav, 2018, 8(7): e1003. doi: 10.1002/brb3.1003.

[24] Goyal A, Goetz S, Stanslaski S, et al. The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 176: 112888. doi: 10.1016/j.bios.2020.112888.

[25] Fejeran J, Salazar F, Alvarez CM, et al. Deep brain stimulation and microelectrode recording for the treatment of Parkinson's disease[J]. Cureus, 2022, 14(8): e27887. doi: 10.7759/cureus.27887.

[26] Kremer NI, Oterdoom D, van Laar PJ, et al. Accuracy of intraoperative computed tomography in deep brain stimulation: a prospective noninferiority study[J]. Neuromodulation, 2019, 22(4): 472-477. doi: 10.1111/ner.12918.

[27] Gong S, Tao Y, Jin H, et al. Assessment of deep brain stimulation implantation surgery: a practical scale[J]. World Neurosurg, 2020, 134: e1121-e1129. doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.117.

(编辑: 刘 艺)