

# 丘脑底核精准定位在帕金森病脑深部电刺激术中的综合应用

王秀萍, 王兴勤, 吴鹤鸣

南京中医药大学附属南京八一医院神经外科, 江苏 南京 210002

**摘要:** 丘脑底核 (STN) 脑深部电刺激技术 (DBS) 已成为治疗帕金森病的重要疗法, 手术成功的关键是术中能否在丘脑底核精准植入电刺激电极触点。本文对近年来帕金森病 DBS 治疗技术中 STN 精准定位的技术和方法作一综述。

**关键词:** 帕金森病; 脑深部刺激; 丘脑底核; 靶点定位

**中图分类号:** R 749.1+6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0128-03

脑深部电刺激丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 已成为治疗顽固性帕金森病的重要技术手段, 手术能否取得成功的核心是直接电刺激 STN 的电极触点能否精准植入到关键核团内部。早在 1947 年, 美国神经外科专家依据 X 线脑室造影技术完成了世界上第 1 例治疗帕金森病的脑立体定向手术, 并在临床上取得了一定的治疗效果<sup>[1]</sup>。而随着神经影像学、立体定向和电生理监测技术的不断发展和进步, 较高分辨率的磁共振成像 (MRI) 立体定向系统被成功应用于神经核团靶点精准定位上, 同时结合微电极记录技术, STN 的脑深部电刺激可明显缓解帕金森病患者运动不能、僵直和震颤症状, 是当前治疗顽固性帕金森病最有效的方法之一, 帕金森病立体定向手术治疗已成为国际广泛应用的主流技术<sup>[2-4]</sup>。因为 STN 核团体积小、解剖位置深、功能复杂以及结构、形态存在个体差异, 临床神经外科医生采用各种神经成像技术和定位方法来精准定位 STN, 可有效减少术中微电极记录次数, 降低颅内出血、异动等术后并发症的发生率<sup>[5-7]</sup>。本文对近年来的临床脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 手术中的 STN 靶点精准定位方法进行综述, 并重点在解剖层面的医学影像、生理层面的微电极记录、手术中的临床经验积累等方面进行归纳介绍。

## 1 STN 的特性

STN 核团邻近中脑, 位于丘脑的下方, 乳头体的后方, 从解剖结构上看, 其形状类似于双凸透镜, 短径约 4~6 mm, 长径约 10~12 mm, 其周围存有内囊、未定带、黑质、红核等重要脑结构 (STN 位于黑质外上约 2~3 mm, 红核前约 1~2 mm, 外侧紧邻内囊)。STN 内部分可分为运动亚区和非运动亚区, 非运动亚区又可分为边缘系统区、连带运动区以及眼球运动区等。目前, 大量临床研究结果普遍认为 DBS 手术最佳靶点定位于运动亚区的中心部<sup>[8-9]</sup>。STN 在 MRI 的 T<sub>1</sub> 序列上与周

围核团分界不清, 在 T<sub>2</sub> 序列上则表现为低信号, 与周围脑组织分界比较明显, 尤其在 H<sub>v3</sub> 和 F<sub>p3</sub> 平面上比较容易辨认识别, 红核 T<sub>2</sub> 加权翻转图像的 H<sub>v3</sub> 平面上近中线表现为左右对称的白色圆形, STN 则表现为在红核外上方呈“八”字形对称排列的白色梭形, 在冠状位 F<sub>0</sub> 和 F<sub>p3</sub> 上, STN 呈倒“八”字 [在 MRI 影像上, 正中矢状位确定大脑前联合 (anterior commissure, AC) 以及后联合 (posterior commissure, PC), AC 后缘中点到 PC 前缘中点距离的中间位置定位原点 0, AC-PC 所在水平面定义为 H<sub>0</sub> 平面, 通过原点 0 垂直于 H<sub>0</sub> 平面的矢状面以及冠状面分别定义为 S<sub>0</sub> 和 F<sub>0</sub> 平面, 位于 H<sub>0</sub> 平面上、下的平面分别标记为 H<sub>d</sub> 和 H<sub>v</sub>, F<sub>0</sub> 平面以前、以后的平面分别标记为 F<sub>a</sub> 和 F<sub>p</sub>, 通过此方法来建立标准 MRI 立体定向空间]<sup>[10-11]</sup>。

## 2 STN 影像学定位

DBS 手术中可使用 MRI 的可视 STN 靶点直接对核团进行定位<sup>[12]</sup>。STN 靶点的解剖位置各学者的临床研究报告均存在一定差异, Schaltenbrand 等<sup>[13]</sup>的图谱 STN 的坐标为 AC-PC 平面下 5 mm, 中线旁开 11.5 mm, 原点后方 9 mm; 姚家庆等<sup>[14]</sup>的图谱 STN 坐标为 AC-PC 平面下 4.5 mm, 中线旁开 9.5 mm, 原点后方 0.5 mm; López-Flores 等<sup>[15]</sup>根据 31 例患者核团坐标得出 STN 靶点位于 AC-PC 平面下 (3.75 ± 0.98) mm, 中线旁开 (12.5 ± 1.48) mm, 原点后方 (3.11 ± 1.73) mm。陈晓光等<sup>[16]</sup>根据 76 例活体人脑 MRI 数据得出 STN 靶点中心坐标为中线旁开 (12.01 ± 1.25) mm, 原点后 (0.62 ± 1.07) mm。

## 3 STN 微电极记录定位

DBS 手术还可使用微电极记录技术进行神经元电生理监测定位来确认 STN 核团。微电极记录技术是指对特定的神经核团进行微电流刺激, 记录其诱发出的电信号, 经过分析及鉴别, 确定刺激部位是否为真实靶点。研究认为 DBS 术中微电极记录及通过神经元电生理信号鉴别不同的神经核团是功能上确认 STN 核团的“金标准”<sup>[17-19]</sup>, 且术中微电极记录系统可分为: 记录电极数量 = 1, 则定义为单通道微电极记录技术; 记录电极数量 ≥ 3 则定义为多通道微电极记录技术<sup>[20]</sup>。

使用单通道微电极记录技术来定位 STN 靶点, 是使用功

能解剖靶点结合影像学上的可视靶点,是在解剖靶点定位基础上进行的,但微电极技术的发展使靶点的定位由解剖定位上升到功能定位<sup>[21]</sup>,这使得 DBS 手术的疗效有了质的飞跃。采用微电极和电生理记录系统记录神经核团内部神经细胞外的放电,将放大后的电信号实时进行显示,最后将采集到的电信号转换成声音输出,将电信号的放电频率、方式、波幅大小以及背景噪音结合神经解剖图谱进行分析,根据微电极记录结果来最终确定 STN 核团的上界和下界<sup>[22-25]</sup>。目前临床上常用的且具有定位意义的是 STN 专用电极 (medtronic quadripolar model 3389),它的每两个触点间距离为 0.5 mm,在 DBS 手术中可以将 4 个电极全部植入 STN 核团内部<sup>[26]</sup>。赵飞帆等<sup>[27]</sup>认为由于个体阈值上的差别,阈值变化趋势比阈值本身的定位价值和临床意义更大,在微电极逼近内囊及视束的 2~3 mm 时,电信号阈值下降幅度将会出现陡峭变化,这对于 STN 位置判断意义更大,使得核团定位更加精准及可靠。

目前国内绝大多数帕金森病手术中心仍然采用的是单通道微电极记录技术来辅助定位 STN 位置,但随着单通道电极记录的进一步发展,国际大型手术中心多采用多通道微电极记录技术来最终定位 STN 靶点<sup>[28]</sup>。多通道电极记录技术不仅可以依据手术中记录到的神经细胞放电特性来初步判定不同的核团,还能对同一神经核团的不同亚区进行功能鉴定,并且可以依据不同微电极记录到的神经元放电情况选择最佳植入针道来顺利完成 DBS 手术<sup>[29]</sup>。已有研究证实,多通道微电极记录下电极植入 STN 的帕金森病患者,术后临床症状的改善显著优于单通道微电极记录下电极植入的患者<sup>[20]</sup>。徐欣等<sup>[30]</sup>在 10 例帕金森病 DBS 手术的 STN 定位中,应用 4~5 个通道进行微电极记录,其中非中心通道占到一半,他们认为多通道微电极记录可以覆盖整个 STN 核团,通过记录并分析其神经核团内部电信号,可以准确显示出 STN 的运动区域,术者可以高效率地选择最佳通道植入 DBS 电极。王军、Gorgulho 等<sup>[31-32]</sup>也认为 DBS 术中多通道微电极记录与单通道微电极记录相比,在记录到的感觉-运动诱发电位的平均长度、STN 放电的平均长度、确认 STN 感觉-运动区概率及选择最佳植入针道等多方面均有比较明显的优势,极大提高了 DBS 术中植入 STN 电极的准确性,同时在解剖学认定为最佳植入靶点的中间针道采集到的电生理学信号不佳时,多通道电极技术还可避免及减少单通道电极记录时出现的反复调整针道穿刺或调整定位靶点后反复局部穿刺带来的脑损伤及脑出血发生率<sup>[33]</sup>,因而整个 DBS 手术时间也得到大幅缩短。

在 DBS 手术中的 STN 定位中,微电极记录法与医学影像学法相比,它们都各自存在优点和缺点<sup>[6,34]</sup>。微电极记录法的优点是在术中能对神经核团的信号进行实时记录并观察其特征,可对核团的边界进行精准定位,使 STN 的精准定位达到较高的水准,但微电极记录法对手术医生的微电极记录经验和操作水平要求较高,同时由于使用微电极记录,手术时间将会延长,在脑内反复穿刺电极将会增加脑出血发生的风险。医学影像学法的优势是 DBS 手术中可以省去额外的电极定位手术操作,不依赖医生记录和识别细胞电信号,整体手术相对安全,然而由于 DBS 钻孔开颅术中因为患者姿势的变化以及脑

脊液术中的丢失,在一定程度上势必会导致整体脑漂移,从而影响到 STN 核团的定位准确性,其精准程度要低于微电极记录法。

#### 4 临床效果校正 STN 定位

虽然解剖定位和功能定位方法已可精准定位 STN,但目前仍有学者认为可依据 DBS 刺激 STN 治疗帕金森病的临床效果来进一步校正刺激电极在 STN 的植入位置<sup>[35]</sup>。近来,有学者认为观察微毁损效应、电刺激效果和副作用等均有助于判断电极植入位置的准确性:电极植入 STN 核团后,使用临时刺激器进行低电压刺激,帕金森病患者如果出现震颤缓解、肌张力下降、肢体活动灵活性升高,都有助于术者判定 STN 靶点定位和电极植入的准确性<sup>[36]</sup>。当调整刺激器电压值,使用高电压进行刺激时,观察到患者的副作用可以帮助我们判断 STN 电极的植入位置:(1)如果电极刺激到 STN 内神经元,患者临床症状主要表现为异动。(2)如果电极刺激到 STN 周边结构,患者可出现多种临床表现,如出现肢体麻木症状,说明电极有可能偏后或偏内;出现发音障碍,说明电极有可能偏外;出现肢体强直性收缩,说明电极有可能偏前外;出现复视,说明电极有可能偏前内<sup>[37]</sup>。还有研究认为,戴立体定向仪行术后影像学复查能替代微电极记录技术,可以及时纠正植入电极位置的偏差,减少脑出血和二次手术定位。梁晋川等<sup>[35]</sup>在采用 C 形臂 X 线透视和 MRI 复查的 103 例帕金森病 DBS 手术患者中,无一例因电极位置偏差而再次手术。

#### 5 结 语

综上所述,在帕金森病 DBS 术中应用 STN 精准定位,需要临床医生在微电极记录技术、医学影像学技术、临床经验的积累方面都有着非常高的要求,需要术者实现立体定向 STN “解剖定位”和“功能定位”有机灵活的结合,在提高帕金森病 DBS 治疗效果时努力减少手术并发症的发生。

#### 参考文献

- [1] Strassburger RH, French LA. Stereotactic surgery in Parkinson's disease[J]. *Minn Med*, 1959, 42: 1214 - 1218.
- [2] Pérez-de la Torre RA, Calderón-Vallejo A, Morales-Briceño H, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. Preliminary outcomes [J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2016, 54 Suppl 2: S124 - S131.
- [3] Hariz M. Deep brain stimulation; new techniques [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1: S192 - S196.
- [4] Defebvre L, Moreau C. Medical and surgical treatment of Parkinson's disease [J]. *Presse Med*, 2017, 46 (2 Pt 1): 218 - 224.
- [5] Horn A, Reich M, Vorwerk J, et al. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82 (1): 67 - 78.
- [6] Mideksa KG, Singh A, Hoogenboom N, et al. Comparison of imaging modalities and source-localization algorithms in locating the induced activity during deep brain stimulation of the STN [C]// *Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE*, 2016: 105 - 108.
- [7] Constantinescu R, Eriksson B, Jansson Y, et al. Key clinical mile-

- stones 15 years and onwards after DBS-STN surgery-A retrospective analysis of patients that underwent surgery between 1993 and 2001 [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 154:43-48.
- [8] Nakano N, Taneda M. Three-dimensional atlas of subthalamic nucleus and its adjacent structures[J]. *No Shinkei Geka*, 2005, 33(7):683-692.
- [9] Nowinski WL, Thirunavuukarasuu A, Liu J, et al. Correlation between the anatomical and functional human subthalamic nucleus[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2007, 85(2/3):88-93.
- [10] Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1):96-105.
- [11] Lv H, Geng Z, Zhu Q, et al. MRI localization of the subthalamic nucleus in normal adults and its relation with age[J]. *Neuroreport*, 2015, 26(16):972-980.
- [12] Cui Z, Pan L, Song H, et al. Intraoperative MRI for optimizing electrode placement for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1):62-69.
- [13] Schaltenbrand G, Spuler H, Wahren W, et al. Vegetative and emotional reactions during electrical stimulation of deep structures of the brain during stereotactic procedures[J]. *Z Neurol*, 1973, 205(2):91-113.
- [14] 姚家庆, 戴荷茹. 人脑立体定位应用解剖[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 1992.
- [15] López-Flores G, Miguel-Morales J, Teixeira-Amador J, et al. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(4):817-830.
- [16] 陈晓光, 林志国, 王晓峰, 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, 20(4):283-287.
- [17] McEvoy J, Ughratdar I, Schwarz S, et al. Electrophysiological validation of STN-SNr boundary depicted by susceptibility-weighted MRI[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(12):2129-2134.
- [18] Krishna V, Elias G, Sammartino F, et al. The effect of dexmedetomidine on the firing properties of STN neurons in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 42(4):2070-2077.
- [19] Karamintziou SD, Tsirogiannis GL, Stathis PG, et al. Supporting clinical decision making during deep brain stimulation surgery by means of a stochastic dynamical model[J]. *J Neural Eng*, 2014, 11(5):056019.
- [20] Temel Y, Wilbrink P, Duits A, et al. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease[J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(5 Suppl 2):346-355.
- [21] Hollingworth M, Sims-Williams H, Pickering A, et al. Single electrode deep brain stimulation with dual targeting at dual frequency for the treatment of chronic pain: a case series and review of the literature[J]. *Brain Sciences*, 2017, 7(1):E9.
- [22] Kim MS, Jung YT, Sim JH, et al. Microelectrode recording: lead point in STN-DBS surgery[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 99:37-42.
- [23] van Wijk BCM, Pogoyan A, Hariz MI, et al. Localization of beta and high-frequency oscillations within the subthalamic nucleus region[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 16:175-183.
- [24] Wang DD, de Hemptinne C, Miocinovic S, et al. Subthalamic local field potentials in Parkinson's disease and isolated dystonia: an evaluation of potential biomarkers[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 89:213-222.
- [25] King NKK, Krishna V, Basha D, et al. Microelectrode recording findings within the tractography-defined ventral intermediate nucleus[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(5):1669-1675.
- [26] Shapiro MB, Vaillancourt DE, Sturman MM, et al. Effects of STN DBS on rigidity in Parkinson's disease[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2007, 15(2):173-181.
- [27] 赵飞帆, 杨义. 深部脑刺激治疗帕金森病的临床问题及预防[J]. *中华神经医学杂志*, 2005, 4(7):739-741.
- [28] D'Haese PF, Pallavaram S, Niemann K, et al. Automatic selection of DBS target points using multiple electrophysiological atlases[J]. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2005, 8(Pt 2):427-434.
- [29] Kostoglou K, Michmizos KP, Stathis P, et al. Classification and prediction of clinical improvement in deep brain stimulation from intraoperative microelectrode recordings[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64(5):1123-1130.
- [30] 徐欣, 凌至培, 余新光, 等. 多通道微电极记录在帕金森病脑深部电刺激定位中的作用[J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13(6):401-405.
- [31] 王军, 张旺明. 脑深部电刺激术治疗帕金森病患者及手术靶点的选择[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(6):379-382.
- [32] Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, et al. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery[J]. *J Neurosurg*, 2005, 102(5):888-896.
- [33] Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 139:183-187.
- [34] Przybyszewski AW, Ravin P, Pilitsis JG, et al. Multi-parametric analysis assists in STN localization in Parkinson's patients[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366:37-43.
- [35] 梁晋川, 周晓平, 胡小吾, 等. 脑深部刺激术靶点定位准确性的术中确认方法[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2009, 14(4):145-147.
- [36] Journee HL, Postma AA, Staal MJ. Intraoperative neurophysiological assessment of disabling symptoms in DBS surgery[J]. *Neurophysiol Clin*, 2007, 37(6):467-475.
- [37] 孙成彦, 孙伯民, 潘力, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病的并发症分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(6):410-413.