

扩散张量成像在运动障碍性疾病脑深部电刺激术中的应用

陈宇昆 王学廉

【摘要】 扩散张量成像(DTI)是一种非侵入性显示白质纤维束的MRI技术,业已广泛应用于中枢神经系统肿瘤的术前手术方案制定和术后评估。由于其可以可视化神经核团周围白质纤维束的优点,逐渐在特发性震颤和帕金森病等运动障碍性疾病的脑深部电刺激术中得到应用。未来随着影像学技术的进展,联合DTI可以更好地阐明脑深部电刺激术的作用机制并指导最佳目标靶点的选择,以实现精确定位目标靶点和个体化治疗。

【关键词】 磁共振成像,弥散; 特发性震颤; 帕金森病; 深部脑刺激法; 综述

Application of diffusion tensor imaging in the treatment of movement disorders with deep brain stimulation

CHEN Yu-kun, WANG Xue-lian

Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shaanxi, China

Corresponding author: WANG Xue-lian (Email: tdwxlian@126.com)

【Abstract】 Diffusion tensor imaging (DTI) is a non-invasive MRI technique to reveal white matter fiber tracts, which has been widely used in preoperative planning and postoperative evaluation of brain tumors. Nowadays due to white matter fiber tracts around nervous nuclei can be visualized by DTI, it has been applied gradually in deep brain stimulation (DBS) in the treatment of movement disorders such as essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD). In the future, with the progress of imaging technology, combining DTI can better elucidate the mechanism of DBS and guide the selection of best therapeutic target to achieve precise target localization and individualized treatment.

【Key words】 Diffusion magnetic resonance imaging; Essential tremor; Parkinson disease; Deep brain stimulation; Review

扩散张量成像(DTI)是在扩散加权成像(DWI)基础上发展的一种以三维成像方式显示神经纤维束走行并评价白质间联系的MRI技术,是目前有效观察和追踪在体白质纤维束的非侵入性检查方法,可以实现脑结构和连接重建、可视化和量化分析,从而用于术前手术方案的制定和术后评价^[1]。DTI技术的原理是,人体单一水分子在垂直轴突方向运动受限,而平行轴突方向运动不受限,故水分子主要沿轴突方向呈椭圆形各向异性运动;再由多个各向异性运动的水分子连接成平行于轴突方向的轨

迹;最终由图像后处理软件描绘出一条反映白质纤维束方向的彩色线段。为便于识别,人为规定DTI图像中白质纤维束左右方向为红色,前后方向为绿色,上下方向为蓝色。1994年,Basser等^[2]根据水分子扩散各向异性原理,通过提取数据并进行后处理最终获得白质纤维束图像,即DTI图像。自2000年以来,DTI图像联合神经导航系统已辅助应用于神经外科手术,但当时主要应用于中枢神经系统肿瘤的治疗^[3]。晚近逐渐重视白质纤维束在运动障碍性疾病中的作用,采用DTI技术可以观察到相关脑区投射连接的白质纤维束,有助于探究疾病发生机制并指导临床治疗^[4]。

脑深部电刺激术(DBS)是一种功能神经外科微创侵袭技术,在患者体内植入一种称为神经刺激器的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.012

作者单位:710038 西安,空军军医大学唐都医院神经外科

通讯作者:王学廉(Email:tdwxlian@126.com)

医学设备,通过植入的脑深部电极向特定神经核团发放电脉冲,因其可逆性、可调节的优点,目前逐渐取代神经核团毁损术用于治疗运动障碍性疾病^[5]。法国 Benabid 教授和美国 DeLong 教授开创帕金森病(PD)运动症状的脑深部电刺激术,并于 2014 年共同获得拉斯克临床医学研究奖。脑深部电刺激术的核心是将电极准确植入靶点,作为一种微侵袭技术,其定位误差可以影响手术效果,因此可以通过影像学、术中电生理学监测及其他手术环节支持使电极准确植入预期靶点,从而达到有效治疗目的。既往脑深部电刺激术主要采用传统 MRI 技术定位神经核团靶点,自 DTI 技术问世以来,因其可以可视化神经核团周围纤维束,逐渐广泛应用于脑深部电刺激术中。DTI 在脑深部电刺激术中有 4 种应用方式:(1)显示胞质纤维束。(2)进行束路距离分析(tract proximity analysis),即研究脑深部电刺激术电极触点与特定白质纤维束的距离及其与临床治疗效果的相关性。(3)进行束路激活模型研究,即明确脑深部电刺激术电极触点激活的邻近白质纤维束。(4)结合上述方式直接通过白质纤维束定位神经核团靶点^[6]。尽管脑深部电刺激术可以治疗多种运动障碍性疾病,但其作用机制尚不明确。传统观点认为,脑深部电刺激术通过高频刺激获得类似毁损的抑制作用^[7];晚近观点认为,脑深部电刺激术不仅可以高频刺激抑制神经核团,还可能作用于神经核团周围白质纤维束,通过调控轴突,激活神经递质,调节突触可塑性,使神经功能网络恢复正常,从而改善临床症状^[8]。动物实验显示,通过对白质纤维束的追踪,可以辅助探讨脑深部电刺激术治疗帕金森病和精神病的作用机制^[9-10];临床研究显示,脑深部电刺激术中采用 DTI 技术可以精确定位靶点和进行个体化治疗^[11]。本文拟概述 DTI 在脑深部电刺激术治疗特发性震颤(ET)和帕金森病中的应用。

一、扩散张量成像在脑深部电刺激术治疗特发性震颤中的应用

脑深部电刺激术治疗特发性震颤时,丘脑腹中间核(Vim)是最常用的传统治疗靶点^[12],由于该核团在 MRI 上不可视,传统定位通常基于脑图谱坐标,但是由于个体差异和解剖学变异,这种定位方法不甚理想^[13]。脑深部电刺激术刺激丘脑腹中间核需较高电压以控制震颤症状,同时伴感觉异常、肢体抽搐等不良反应,这可能是由于电刺激神经核团周围锥体束和内侧丘系等白质纤维束所致,术中

采用 DTI 则可以避免出现上述不良反应。研究显示,对于某些震颤症状,较低电压刺激未定带尾核和丘脑底核(STN)同样可达到较好的治疗效果^[14],究其原因,可能是由于齿状核-红核-丘脑束通过上述区域,从而推测齿状核-红核-丘脑束是脑深部电刺激术治疗震颤症状的共同作用区域^[15]。Coenen 等^[11,16-17]于 2011 年首次在脑深部电刺激术中联合 DTI 技术治疗特发性震颤,结果显示,最佳控制震颤症状的电极触点与齿状核-红核-丘脑束相关;又于 2014 年通过神经导航系统可视化齿状核-红核-丘脑束以评价最优刺激靶点,实现特发性震颤的个体化治疗;再于 2017 年率先采用传统 MRI 定位方式确定目标靶点为丘脑腹中间核以治疗特发性震颤,初次植入脑深部电极时震颤症状控制欠佳,随后采用 DTI 技术辅助调整并确保电极靶点穿过齿状核-红核-丘脑束,震颤症状改善明显。联合 DTI 技术可以观察和追踪白质纤维束,并在特发性震颤的脑深部电刺激术中对目标靶点进行精确定位,从而实现个体化治疗。

二、扩散张量成像在脑深部电刺激术治疗帕金森病中的应用

目前,丘脑底核是脑深部电刺激术治疗帕金森病的有效靶点^[18],但其作用机制尚不清楚。丘脑底核自丘脑底核背外侧区至丘脑底核腹内侧区分为运动区、联络区和边缘区共 3 个亚区,三者之间相互重叠且界限不清。电刺激丘脑底核运动区可以改善帕金森病运动症状,证实丘脑底核运动区是最有效的脑深部电极植入位置^[19]。既往研究认为,帕金森病与大脑皮质和基底神经节之间的直接通路和间接通路病变相关;晚近研究显示,运动皮质直接投射至丘脑底核的超直接通路(hyperdirect passway)对帕金森病的治疗有一定意义,可能是潜在的神经调控靶点^[20]。1996 年,Nambu 等^[21]在颅内微刺激的引导下,注射顺行追踪剂至灵长类动物相应运动皮质,发现追踪剂大多投射至丘脑底核背外侧区,随后通过电生理学监测证实存在运动皮质直接投射至丘脑底核背外侧区的胞质纤维束,即超直接通路。正常人也存在来源于运动皮质的超直接通路,由皮质脊髓束侧支发出,直接投射至丘脑底核背外侧区,其潜伏期较直接和间接通路更短,可以更快控制运动的启动和终止^[22]。2009 年,Gradinaru 等^[9]在 *Science* 发表文章,通过光遗传技术刺激转基因帕金森病模型小鼠,高频光刺激投射至

丘脑底核轴突可以抑制运动皮质和丘脑底核动作电位,从而改善症状,而低频光刺激的作用相反,进一步证实激活投射至丘脑底核的轴突可以发挥治疗作用。既往研究显示,15 例行丘脑手术(9 例行单侧丘脑腹中间核电刺激术,2 例行双侧丘脑腹中间核电刺激术,3 例行单侧丘脑腹中间核毁损术,1 例行单侧丘脑腹中间核毁损术和对侧丘脑腹中间核电刺激术)的帕金森病患者,其基底神经节通路均已破坏,但予丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)后仍可以缓解症状^[23],提示丘脑底核脑深部电刺激术的作用机制并非单纯通过基底神经节通路,还可能通过其他通路如超直接通路发挥治疗作用。晚近研究显示,脑深部电刺激术通过逆轴突刺激丘脑底核可以改变运动皮质活性,脑深部电刺激术的作用机制可能是直接通路、间接通路和运动皮质投射至丘脑底核的超直接通路的共同作用^[20]。通过 DTI 技术可以重建超直接通路的白质纤维束,进一步研究丘脑底核脑深部电刺激术的作用机制并指导临床治疗^[24]。

然而,DTI 技术尚有一定局限性:(1)图像具有局限性,根据 MRI 勾画兴趣区(ROI)过于主观,DTI 图像空间分辨率较低且无法解决白质纤维束之间的交叉问题。(2)DTI 与 MRI 的融合误差也可以影响脑深部电刺激术的精准性。(3)由于脑是一个神经网络,刺激某一白质纤维束易受到其他邻近结构的干扰。

综上所述,运动障碍性疾病的脑深部电刺激术与神经网络功能节点密切相关,而白质纤维束是连接上述神经节点的桥梁,DTI 可以显示出这些白质纤维束网络。未来随着影像学技术的进展,联合 DTI 可以更好地阐明脑深部电刺激术的作用机制并指导最佳目标靶点的选择,从而实现精确定位目标靶点和个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI[J]. *Cortex*, 2008, 44:936-952.
- [2] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging[J]. *Biophys J*, 1994, 66:259-267.
- [3] Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, Gilsbach JM. Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49:86-92.
- [4] Sammartino F, Hodaie M. Diffusion tensor imaging of the basal ganglia for functional neurosurgery applications[J]. *Prog Neurol Surg*, 2018, 33:62-79.
- [5] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease[J]. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50(1-6):344-346.
- [6] Calabrese E. Diffusion tractography in deep brain stimulation surgery: a review[J]. *Front Neuroanat*, 2016, 10:45.
- [7] Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation[J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318:275-288.
- [8] Henderson JM. "Connectomic surgery": diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks[J]. *Front Integr Neurosci*, 2012, 6:15.
- [9] Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry[J]. *Science*, 2009, 324:354-359.
- [10] Lehman JF, Greenberg BD, McIntyre CC, Rasmussen SA, Haber SN. Rules ventral prefrontal cortical axons use to reach their targets: implications for diffusion tensor imaging tractography and deep brain stimulation for psychiatric illness[J]. *J Neurosci*, 2011, 31:10392-10402.
- [11] Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenbürger M, Urbach H, Mädler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neurosurgery*, 2014, 75:657-669.
- [12] Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84:203-214.
- [13] Anthofer J, Steib K, Fellner C, Lange M, Brawanski A, Schlaier J. The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156:1497-1504.
- [14] Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor[J]. *J Neurosurg*, 2004, 101:48-54.
- [15] Fiechter M, Nowacki A, Oertel MF, Fichtner J, Debove I, Lachenmayer ML, Wiest R, Bassetti CL, Raabe A, Kaelin-Lang A, Schübach MW, Pollo C. Deep brain stimulation for tremor: is there a common structure[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95:243-250.
- [16] Coenen VA, Mädler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68:1069-1075.
- [17] Coenen VA, Varkuti B, Parpaley Y, Skodda S, Prokop T, Urbach H, Li M, Reinacher PC. Postoperative neuroimaging analysis of DRT deep brain stimulation revision surgery for complicated essential tremor[J]. *Acta Neurochir*, 2017, 159:779-787.
- [18] Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11:47-59.
- [19] Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders[J]. *Brain*, 2004, 127:4-20.
- [20] Li Q, Qian ZM, Arbuthnott GW, Ke Y, Yung WH. Cortical effects of deep brain stimulation: implications for pathogenesis and treatment of Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:100-103.
- [21] Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area[J]. *J*

- Neurosci, 1996, 16:2671-2683.
- [22] Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2005, 252 Suppl:1-4.
- [23] Fraix V, Pollak P, Moro E, Chabardes S, Xie J, Ardouin C, Benabid AL. Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients with previous with thalamic surgery[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76:246-248.
- [24] Petersen MV, Lund TE, Sunde N, Frandsen J, Rosendal F, Juul N, Østergaard K. Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation[J]. J Neurosurg, 2017, 126:1657-1668.

(收稿日期:2018-06-07)

· 读者·作者·编者·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于投稿的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿要求具有科学性、先进性、实用性,资料可靠、数据准确、论点明确、层次清楚,文字简练,书写工整、规范,必要时应做统计学处理。

1. 本刊为具有创新性的科研成果或重要论文开辟“快速通道”。作者如果希望论文进入“快速通道”,请附关于创新性的书面说明,并提供省级及以上图书馆或医学信息所等单位出具的“查新报告”或有关证据。经审核同意后一般在收到稿件 4 个月内予以发表。

2. 本刊仅接受网络投稿,请登录官方网站 www.xdjb.org 在线注册并投稿。来稿须经作者单位审核,需邮寄单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。需提供作者的通讯地址、联系电话及 Email 等联系方式备用。对不予采用的稿件一般不寄回,但原始照片一律退还作者。特殊文种、需排斜体、上下角标等应予以注明。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95% 可信区间。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图(表)内容均采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email 至编辑部(xdsjbbz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email 至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小 8 cm \times 6 cm,分辨率 300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email 至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。