

Lead-DBS 多模态影像融合技术在丘脑底核脑深部电刺激中的应用研究

周金山 梁立志 束汉生 辛玲 代凤 罗宏 胡元亮 王大巍

蚌埠医学院第二附属医院, 安徽 蚌埠 233000

通信作者: 王大巍

【摘要】 目的 探讨 Lead-DBS 多模态影像融合技术在丘脑底核脑深部电刺激中的应用价值。方法 纳入 60 例帕金森病 (PD) 患者均进行双侧丘脑底核 (STN) 脑深部电刺激术 (DBS), 将患者分为 2 组, 融合组与对照组均为 30 例。融合组在 Lead-DBS 融合图像辅助下实施开机程控策略, 对照组进行传统的逐个触点尝试的程控策略, 统计 2 组患者开机耗时、开机后 3 个月来程控次数、不良反应次数及 UPDRS-III 改善率, 统计术后 3 个月组织激活体积 (VTA) 与丘脑底核 (STN) 重叠部分占 STN 的百分比及 UPDRS-III 评分改善率、PD 生活质量问卷 (PDQ-39) 评分改善率及术后非运动症状评分 (NMSS) 改善率。结果 纳入 60 例病人并全部接受随访 3 个月。患者年龄、性别等基线资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 融合组首次开机程控时为 $(103.83 \pm 12.21) \text{min}$, 对照组开机耗时 $(160.20 \pm 15.47) \text{min}$, $P < 0.05$; 融合组开机程控不良反应次数平均为 1.63 次, 而对照组平均出现 2.47 次, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 3 个月人均程控次数融合组为 (4.33 ± 1.40) 次, 对照组为 (4.97 ± 1.13) 次, 开机后 UPDRS-III 改善率融合组与对照组相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 3 个月均进行影像融合, 所有患者 VTA 与 STN 重叠部分占 STN 的百分比与 UPDRS-III 评分改善率、PDQ-39 改善率及非运动症状改善率呈正相关, 相关系数分别为 $r = 0.66$ 、 $r = 0.47$ 、 $r = 0.28$ 。结论 Lead-DBS 多模态影像融合技术辅助术后首次开机程控, 可减少首次开机耗时, 减少程控次数, 提高程控效率, 为术后程控提供一种新的思路, 同时在评估预后方面具有重要临床意义。

【关键词】 脑深部电刺激术; 多模态影像融合; 丘脑底核; 组织激活体积; 程控

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0691-08

基金项目: 2021 年安徽高校自然科学研究重点项目 (编号: KJ2021A0786); 2021 年蚌埠医学院科技项目自然重点 (编号: 2021byzd281sk)

Application of lead DBS multimodal image fusion technology in deep subthalamic nucleus stimulation

ZHOU Jinshan, LIANG Lizhi, SHU Hansheng, XIN Ling, DAI Feng, LUO hong, HU Yuanliang WANG Dawei

The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000 China

Corresponding author: Wang Dawei

【Abstract】 Objective To explore the application value of Lead-DBS multimodal image fusion technology in deep subthalamic nucleus stimulation. Methods Sixty patients with Parkinson's disease (PD) underwent bilateral subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS). The patients were divided into two groups, 30 cases in the fusion group and control group. The fusion group implemented the start-up program control strategy

DOI: 10.12083/SYSJ.220235

本文引用信息: 周金山, 梁立志, 束汉生, 辛玲, 代凤, 罗宏, 胡元亮, 王大巍. Lead-DBS 多模态影像融合技术在丘脑底核脑深部电刺激中的应用研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25 (6): 691-698. DOI: 10.12083/SYSJ.220235

Reference information: ZHOU Jinshan, LIANG Lizhi, SHU Hansheng, XIN Ling, DAI Feng, LUO hong, HU Yuanliang, WANG Dawei. Application of lead DBS multimodal image fusion technology in deep subthalamic nucleus stimulation [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25 (6): 691-698. DOI: 10.12083/SYSJ.220235

with the help of lead DBS fusion image, and the control group carried out the traditional program control strategy of trying one contact by one. The start-up time, program control times, adverse reactions and UPDRS - III improvement rate of patients in the two groups were counted, The percentage of overlap between tissue activation volume (VTA) and subthalamic nucleus (STN) in STN, the improvement rate of UPDRS - III score, the improvement rate of PD quality of life questionnaire (PDQ-39) score and the improvement rate of postoperative non-motor symptom score (NMSs) were counted 3 months after operation. Results All 60 patients were followed up for 3 months. There was no significant difference in baseline data such as age, gender and disease stage ($P>0.05$). The first start-up program control time in the fusion group was (103.83 ± 12.21) min, and the start-up time in the control group was (160.20 ± 15.47) min, $P<0.05$; The average number of programmed adverse reactions in the fusion group was 1.63, while that in the control group was 2.47 ($P<0.05$). Three months after operation, the number of programmed times per capita in the fusion group was (4.33 ± 1.40) times and that in the control group was (4.97 ± 1.13). There was no significant difference in the improvement rate of UPDRS - III between the fusion group and the control group ($P>0.05$). Three months after operation, all patients underwent image fusion. The percentage of overlap between VTA and STN in STN was positively correlated with the improvement rate of UPDRS - III score, PDQ-39 and non-motor symptoms. The correlation coefficients were $r=0.66$, $r=0.47$ and $r=0.28$ respectively. Conclusion Lead DBS multimodal image fusion technology assisted in the program control of the first startup after operation can reduce the time-consuming of the first startup, reduce the number of program control, improve the program control efficiency, provide a new idea for the program control after operation, and has important clinical significance in evaluating the prognosis.

【Key words】 Deep brain stimulation; Multimodal image fusion; subthalamic nucleus; Volume of the tissue activated; program control

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是一种慢性、进行性及致残性疾病, 仅次于阿尔茨海默症的影响中老年身心健康的第二种神经退行性疾病, 影响全世界数百万人^[1]。临床表现包括运动症状及非运动症状, 运动症状主要包括运动迟缓、僵直、静止性震颤和姿势平衡障碍, 非运动症状主要以嗅觉障碍、便秘、睡眠障碍、精神异常等为主^[2]。早期帕金森病治疗主要以药物治疗为主, 随着病情进展, 中晚期帕金森病药物作用越来越差, 出现开关现象及剂末现象, 病情进展逐渐加快, 手术治疗可作为药物治疗的补充。随着科学技术发展, 中晚期帕金森病外科治疗已进入神经调控时代^[3]。脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 利用立体定向神经外科技术, 将刺激电极置入到脑深部核团, 并且提供持续的电刺激, 能够明显改善震颤、僵直等运动症状, 提高帕金森病患者的生活质量。位于脑深部的丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 为 DBS 治疗最重要的核团, 电极是否准确置入到 STN 预设靶点的位置, 为手术是否有效的关键。DBS 术后 MRI 复查是了解术后术区及靶点位置的直接有效途径, 目前 1.5T 场强下是安全可行的, 且相对于术后 CT 伪影干扰小^[4], 对于靶点的核准不受融合误差的影响, 但目前术后 CT 相对便捷, 且融合软件误差可接受, 临床引用更为广泛。Lead-DBS 是一种开源的医学影像处理分析与可视化的软件系统, 其为 Matlab 软件中的工具箱, 可处理 CT 及 MRI 等影像资料, 使目标影像可视化^[5]。

本研究选取 2019-08—2021-10 在蚌埠医学院

第二附属医院神经外科行 DBS 手术的 60 例帕金森病手术, 通过术前术后影像资料融合配准后导出可视化 STN 核团及电极位置, 统计分析其在首次程控中的应用价值及计算最佳刺激触点刺激产生组织激活体积 (volume of the tissue activated, VTA) 与 STN 重叠部分占 STN 核团的百分比, 分析其与临床预后相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入 2019-08—2021-10 在蚌埠医学院第二附属医院神经外科接受 DBS 治疗的 60 例 PD 患者, 诊断均符合《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》。纳入标准: (1) 年龄 $>18\sim75$ 岁, 符合帕金森病诊断标准; (2) 病程 ≥ 4 a; (3) 能够提供知情同意由神经心理评估确定; (4) MMSE (简易精神状态量表) 评分 ≥ 24 分; (5) H-Y 分期在停药情况下 2.5~4 期; (6) 急性左旋多巴冲击试验 UPDRS - III 改善率 $\geq 30\%$; (7) 置入核团为 STN 核团。排除标准: (1) 合并有脑积水、脑梗死等, 并且发病前并发功能障碍; (2) 非典型帕金森综合征、帕金森叠加综合征; (3) 精神、心理以及认知功能异常者。所有纳入病例根据随机数表法分成融合组及对照组各 30 例。2 组基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。所有纳入病例均可独立签署知情同意书, 本研究获得院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 磁共振扫描序列及参数: 本研究中采用美国 GE3.0 磁共振 19 通道扫描 STN 核团定位。目前大量

表 1 2 组患者基线资料对比

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	性别 (男/女)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	H-Y 分期* 药物关期	LED [‡] (mg, $\bar{x} \pm s$)	ALCT [§] 改善率/% [#]	病程 (a, $\bar{x} \pm s$)
融合组	16/14	63.36±6.64	3.28±0.68	720.00±305.02	51.73±10.78	10.83±4.86
对照组	11/19	62.8±8.07	3.13±0.35	767.66±253.75	53.91±10.36	10.53±5.16
检验值	0.042	0.297	0.959	-0.831	-0.799	0.232
P 值	> 0.05	0.77	0.34	0.41	0.428	0.82

注: *: Hoehn-Yahr 分期; [‡]: 左旋多巴等效剂量; [#]: 统一帕金森病评定量表(3.0 版)运动评分改善率; [§]: 急性左旋多巴冲击试验

研究证实使用磁共振 T₂ 序列及 SWI 序列对核团的显示具有相对优越性,故本研究扫描序列进行参数改良以达到核团可视化显示。本研究采用的磁共振扫描参数如下:T₁: (TR/TE: 8 800 ms/3.1 ms, Flip angle: 12°, FOV: 280×280, Matrix: 256×256, Slice thickness: 0.5 mm, bandwidth: 31.25 KHz, Scan time: 4: 14min, Slice orientation: Axial); T₂: (TR/TE: 6 701 ms/ 142.5 ms Flip angle: 142°, FOV: 280×280, Matrix: 256×256, Slice thickness: 2 mm, bandwidth: 62.50 KHz, Scan time: 2: 30 min, Slice orientation: Axial); SWI: (TR/TE: 368 000 ms/22.1 ms, Flip angle: 20°, FOV: 280×280, Matrix: 384×224, Slice thickness: 2 mm, bandwidth: 41.67 KHz, Scan time: 2: 30 min, Slice orientation: Axial)。

1.2.2 图像融合过程:所有患者术后 4 周开机当日门诊行多排头颅薄层 CT,扫描厚度为 0.625 mm,要求头位正,将 DICOM 格式的头颅薄层 CT 及术前 3.0T-MRI 图像序列导入 Lead-DBS (MATLAB R2018b)软件中,使用高级配准工具以及 SPM 工具箱进行融合。第一步术前磁共振 3DT₁与 T₂进行融合,

结果进行检验,第二步将融合结果与 CT 进行融合,结果再次检验,第 3 步使用 SPM12 Segment nonlinear 将融合图像标准化,变换到标准化空间中显示,见图 1,采用 PaCER 方法^[6]追踪电极及重建,电极触点长度 1.5 mm,两电极触点间隔 0.5 mm,如图 2 所示,然后在 DISTAL 模板里显示电极,最后提取出 2D、3D 图像^[7]。融合结果可以清楚显示电极及置入 STN 位置,同时可重建红核(RN)、GPI 及苍白球外侧核(GPe)。打开刺激模块,使用 SimBio/fieldTrip 方法,根据术后 3 个月程控的幅度参数,利用 Iso2Mesh 工具箱,可实现 VTA 可视化,周围可见电场分布,去除电场后再通过生成数据游标(三维坐标)计算出 STN 体积、VTA 与 STN 重叠的体积,再测算出重叠体积占 STN 体积的百分比。见图 3。

1.2.3 首次开机程控:DBS 术后 4 周、开机当日停药 8~12 h 状态下进行首次开机。2 组均由本中心神经外科专科程控主治医师 2 人实施开机程控。程控模式均使用单极刺激模式。程控人员在开机之前对患者术前评估内容进行全面的了解,指导患者开机及程控编程。

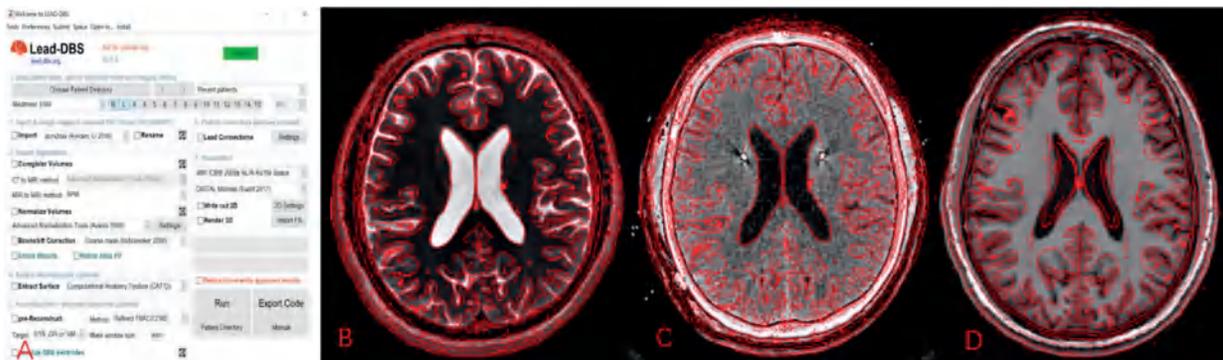


图 1 A: MATLAB 软件中运行“lead”后出现 Lead-DBS 界面; B: 磁共振 T₁ 与 T₂ 融合结果; C: 术后薄层头颅 CT 与图 B 的融合结果; D: 融合图像标准化后导出的图像

Figure 1 A: The Lead-DBS interface appears after running “lead” in the MATLAB software; B: The fusion result of T₁ and T₂ magnetic resonance imaging; C: The fusion result of postoperative thin-slice head CT and Figure B; D: The fusion image is exported after normalization Image

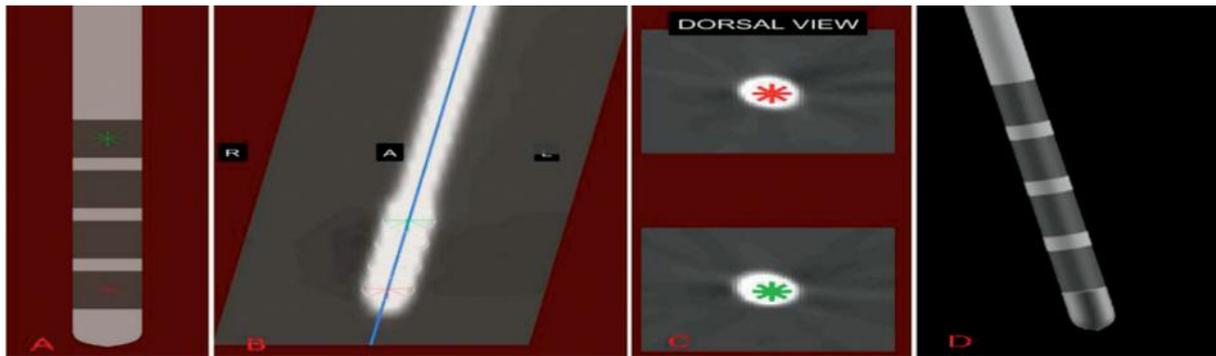


图2 A: Lead-DBS重建电极所形成的电极示意图,触点长度为1.5 mm,间隔0.5 mm; B: Lead-DBS通过PaCER方法追踪电极形成的电极图像; C: 电极的背面观; D: 电极重建结果的三维立体图像

Figure 2 A: Schematic diagram of electrodes formed by Lead-DBS reconstructed electrodes, with a contact length of 1.5 mm and an interval of 0.5 mm; B: Electrode images formed by Lead-DBS tracing electrodes by PaCER method; C: backside view of electrodes; D: 3D Stereo Image of Electrode Reconstruction Results

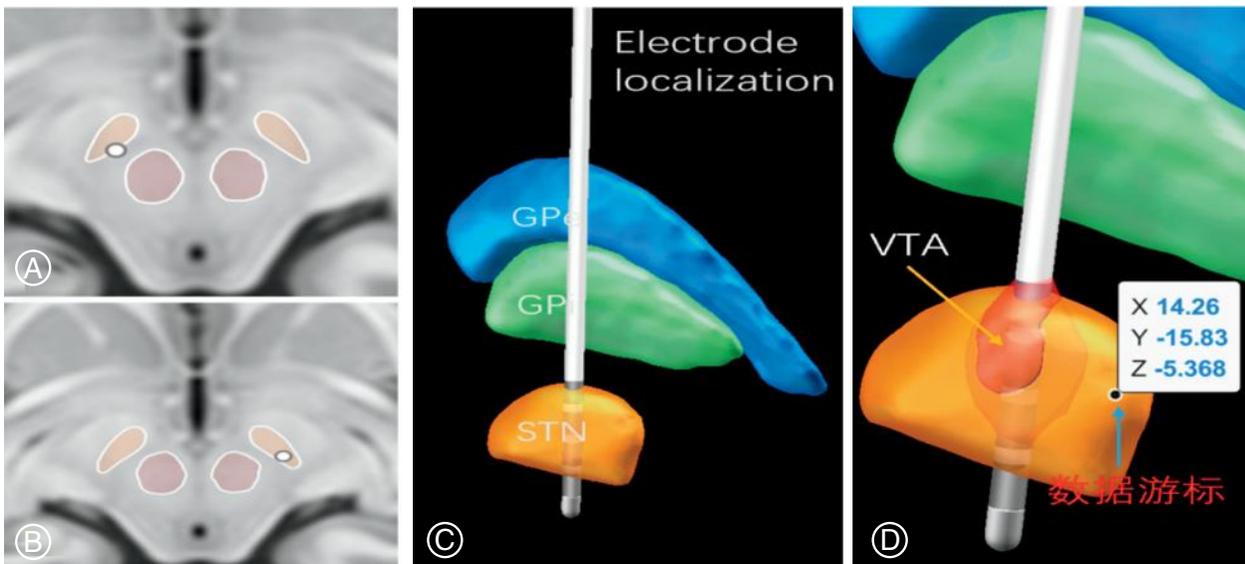


图3 A、B: Lead-DBS融合结果导出的2D图像,图像中可见电极位置在STN中的位置; C: 融合结果的三维立体图像可见STN核团,电极位置以及触点位置情况; D: 数据游标蓝色箭头所指,三维立体组织激活体积(VTA), VTA与STN重叠部分占STN体积32%,黄色箭头所指

Figure 3 A and B: 2D images derived from the fusion result of Lead-DBS, the positions of electrodes in the STN can be seen in the images; C: STN nuclei, electrode positions and contact positions can be seen in the 3D images of fusion results; D: The blue arrow of the data cursor indicates the three-dimensional tissue activation volume (VTA). The overlapping part of VTA and STN accounts for 32% of the volume of STN, and the yellow arrow indicates

对照组的开机流程:检查头部及胸前手术切口情况。开机当日来院行薄层头颅CT检查(头位摆正),确定颅内电极在位无其他异常。使用传统程控方法,将两侧刺激脉宽和频率设定不变,逐个触点进行记录临床改善情况及产生不良作用的电压值。确定每个触点的治疗窗时,起效电压定义为治疗窗的下限,产生不良作用的电压设定为治疗窗的上限,将治疗窗最大的触点定义为最佳触点,电压加至3V均未见明显效果的触点定义为无效触点。最终触点的选定由患者每个触点治疗窗和患者临床症状决定,

选择治疗窗大的触点,同时根据临床症状决定使用偏背侧的触点或偏腹侧的触点。

融合组的开机流程:开机当日门诊行多排头颅薄层CT,扫描层厚0.625 mm,将头颅薄层CT及术前3.0T MRI图像序列共同导入Lead-DBS软件中,融合出3D融合图像可以清楚显示每个电极触点及触点在STN中位置,选择在STN中的触点进行刺激,选择这两触点分别实施单极刺激模式,观察临床效果及并发症,再根据患者症状选择最上或最下触点进行刺激,制定程控计划。若两触点临床症状改善相

仿,可根据患者临床症状适当选择腹侧触点还是背侧触点,如患者僵直或冻结步态症状明显可以选择靠腹侧的触点进行刺激,如果术前患者有药物引发的异动症的表现,则可选择靠背侧的触点进行刺激,更有利于临床症状的改善及长期效果的维持。首次程控均将脉宽设定为 60 μ s,频率设定为 130 Hz,一般使用单极刺激,刺激幅度从 0.5 V 开始逐渐增加直至 3.0 V 上限电压值或出现不良反应的电压并记录,选择无明显不良反应且治疗窗大的刺激触点。

1.2.4 观察指标:统计 2 组患者开机耗时、开机时出现不良反应次数及开机时 UDPRS-III 评分改善率,统计术后 3 个月门诊程控次数、UPDRS-III 评分改善率、PD 生活质量问卷(PDQ-39)评分改善及术后非运动症状评分(NMSS)改善率。术后 3 个月所有病例均通过 Lead-DBS 合成 VTA 计算出 VTA 与 STN 重叠的体积占 STN 体积的百分比。UPDRS-III 评分改善率=(基线评分-术后开机药物关期 UPDRS-III 评分)×100%。PDQ-39 评分改善率及术后非运动评分改善率公式参照 UPDRS-III 评分改善率公式。H-Y 分期:0 期:无症状;1 期:单侧起病;2 期:双侧患病,未损害平衡;2.5 期:轻度双侧患病,姿势反射稍差,但是能自己纠正;3 期:双侧患病,有姿势平衡障碍,后拉实

验阳性;4 期:严重的残疾,但是能自己站立或行走;5 期:不能起床,或生活在轮椅上。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 20.0 进行统计学分析,比较 2 组开机程控耗时、开机不良反应次数、开机后 3 个月程控次数及 UPDRS-III 改善率,统计资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。探索 VTA 与 STN 重叠部分体积占 STN 百分比与患者 UPDRS-III 改善率、PDQ-39 改善率、非运动症状改善率是否具有相关性,使用 Graphpadprism8 制作散点图,数据符合正态分布使用 Pearson 相关分析,若不符合正态分布则使用 Spearman 相关分析进行统计学分析。

2 结果

2.1 2 组首次开机程控耗时及 UPDRS-III 改善率比较 融合组首次开机程控耗时为(103.83±12.21) min,对照组开机耗时(160.20±15.47)min,首次开机不良反应融合组平均为 1.63 次,对照组平均为 2.47 次,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。融合组术后开机 UPDRS-III 平均改善率为 52.16%,对照组平均改善率为 50.63%;3 个月中程控次数比较,融合组为 4.33 次,对照组为 4.97 次,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 2 组首次开机程控耗时及 UPDRS-III 改善率比较

Table 2 Comparison of program control time for first startup and UPDRS-III improvement rate between two groups

项目	融合组	对照组	检验值	P 值
开机耗时/min	103.83±12.21	160.20±15.47	-3.51	0.001
UPDRS-III 改善率/%	52.16±11.39	50.63±7.48	0.618	0.539
首次不良反应次数/次	1.63±1.0	2.47±1.07	-3.14	0.002
3 月程控人均次数/次	4.33±1.40	4.97±1.13	-1.93	0.058

2.2 UPDRS-III 评分改善率、PDQ-39 改善率及非运动症状改善率比较 术后 3 个月测算出 VTA 位于 STN 中的平均百分比为(32.03±10.88)%,患者术后 3 个月 UPDRS-III 评分平均改善率为(55.46±13.40)%,统计 PDQ-39 评分改善率为(45.46±13.01)%,非运动症状改善率为(19.29±6.89)%,使用 GraphPad Prims8 软件制作散点图,进行相关性分析, $P < 0.05$,表明患者改善情况与 VTA 位于 STN 百分比均呈正相关,相关系数分别为 $r = 0.66, r = 0.47, r = 0.28$,如图 4。

3 讨论

帕金森病作为全球第二大的神经退行性疾病,

尚不完全清楚其确切病因。目前学术上通过病理解剖,研究发现很大一部分 PD 患者的病变是路易小体的形成问题和黑质多巴胺能神经元的变性,这些有可能导致在大脑的纹状体区域所分泌的神经递质降低,而且会造成神经系统内的神经递质失衡^[8]。PD 早期诊断很困难,主要鉴别的疾病比较多,研究表明早期帕金森步态的识别对疾病早期诊断具有重要参考价值^[9]。早期的治疗主要以药物治疗,长期口服药物后效果逐渐减退以及出现运动并发症。脑深部电刺激术是药物治疗的很好的补充手段,与药物治疗机制不同,在改变药物治疗机制基础上两者治疗具有协同作用,共同缓解临床症状^[10]。

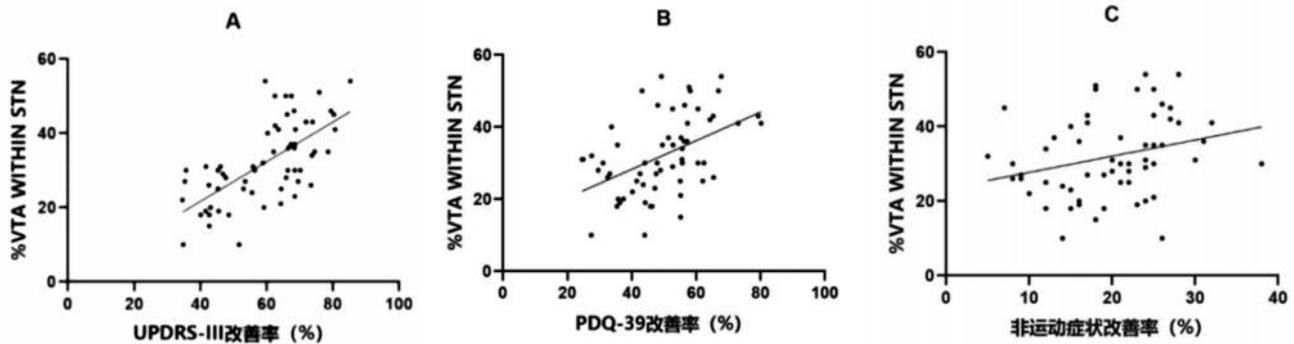


图4 A、B、C图中VTA与STN重叠部分占STN百分比分别与UPDRS-III改善率、PDQ-39改善率及非运动症状评分改善率呈正相关,相关系数分别为 $r=0.66$, $r=0.47$, $r=0.28$

Figure 4 A, B, C, the percentage of overlap between VTA and STN in STN was positively correlated with UPDRS-III improvement rate, PDQ-39 improvement rate and non-motor symptom score improvement rate, respectively, the correlation coefficients were $r=0.66$, $r=0.47$, $r=0.28$

脑深部电刺激术已经广泛应用于帕金森病的外科治疗,相比于过去的核团毁损术,DBS具有可逆、双侧均可施行、可调节等优点^[11]。确切的治疗机制尚未完全研究清楚,似乎主要涉及小脑-丘脑-皮层通路额神经网络的调节而改善临床症状^[12]。目前手术靶点的选择及电极置入精准度的研究已相关成熟,术后期控的管理也是决定患者生活质量的重要因素,以丘脑底核(STN)为靶点的高频(≥ 130 Hz)电刺激对PD运动症状明显改善。STN核团较小,平均体积为 $3\text{ mm}\times 6\text{ mm}\times 11\text{ mm}$ ^[13],研究表明STN背外侧感觉运动区及上方的未定带是高频电刺激治疗PD最有效区域,而电极精准置入是取得良好手术效果的根本。目前对于STN核团的术前靶点定位利用手术计划系统可以很快获得,但从功能靶点设定到电极置入,多个环节均会产生误差,如颅内压力改变后出现脑漂移、立体定向仪系统误差、CT及MRI融合误差、功能核团及影像核团不一致、DBS电极和套管在穿刺中引起脑组织变形移位因素,使电极置入功能靶点的准确性下降,因此术中靶点确认及术后靶点重建至关重要^[14]。通过术后薄层CT与术前磁共振通过Lead-DBS软件进行术后靶点重建,可以清楚重建出STN核团及电极在核团中位置,为术后期控靶点选择提供参考。本研究观察组中均进行术后核团及电极重建,为术后期控提供参考,这与ZHANG等^[15]人研究的电极重建辅助脑深部电刺激电极最佳触点选择的研究保持一致。

DBS术后规范化程控是保证整个手术疗效的关键所在。术后期控基本目的主要为开机后很好的控制帕金森病症状以及产生最小的不良反应^[16]。开机时间一般为术后2-4周,微毁损效应、脑水肿消退,一般情况良好可予以开机。对于震颤或其他症状较重

的患者,为了缓解症状,也可在术后早期开机。一般开机使用单极模式,频率设定为130 Hz,脉宽为 $60\text{ }\mu\text{s}$,应根据患者的反应调整电压。目前我国帕金森病脑深部电极术后期控指南推荐首次程控时分别对一侧电极上的4个触点进行逐一检验,逐渐升高电压,以了解并对比每个触点的电刺激效果。该方法理论上可以做到了解所有触点的疗效情况,但在临床实践中发现不少患者对电刺激会产生迟发性的生理反应,相邻触点刺激时间间隔短也可能出现效果叠加,因此很可能逐一程控的触点疗效并非真实^[17]。一般首次开机患者评估前需停药8-12 h,很多中晚期PD患者停药后甚至不能完成全面评估或无法耐受最差状态。因此,目前亟待寻找一种新的程控编程策略辅助开机,缩短首次开机时间^[18]。本研究中传统程控方法开机时间为 $(160.20 \pm 15.47)\text{ min}$,通过Lead-DBS进行图像融合指导术后首次开机程控时间为 $(103.83 \pm 12.21)\text{ min}$,开机时间缩短36%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另一项研究^[19]表明术中微电极记录信号指导术后首次开机及程控,可明显缩短开机耗时,可作为一种新的尝试,本研究结果与上述结果保持一致。HOWELL等^[20]研究显示,术后3个月人均程控次数融合组为 (4.33 ± 1.40) 次,对照组为 (4.97 ± 1.13) 次,差异无统计学意义($P > 0.05$),但融合组的平均门诊程控次数低于对照组,说明通过融合后选择的触点较传统方法的准确性更高,能让患者更快达到稳定状态。

目前普遍认为,电极植入到STN核团的感觉运动区是取得良好预后的保证,电极位置越准确,预后越好。本研究通过计算多模态影像融合将STN核团可视化,并且可以清楚显示电极在STN中位置及触点数量,根据术后3个月程控电压数值融合形成

VTA, 测算出 VTA 与 STN 重叠部分占 STN 中的平均百分比为 32.03%, 患者术后 3 个月 UPDRS-III 评分平均改善率为 55.46%, 两者改善率呈正相关, 相关系数 $r = 0.66$, 说明患者症状改善与电极刺激 STN 的范围有关。统计 PDQ-39 评分改善率(平均为 45.46%)以及非运动症状改善率(19.29%)均与 VTA 和 STN 重叠部分占 STN 百分比呈正相关, 相关系数分别为 0.47、0.28。HORN 等^[21]研究发现 Lead-DBS 电极刺激 STN 范围与患者不同临床预后相关, JIANG 等^[22]在研究 DBS 治疗精神疾病中, 发现 VTA 模型可以帮助解释患者出现的不同临床结果, 本研究结果与上述研究结果保持一致, 说明 Lead-DBS 重建的 VTA 的模型可以辅助预测患者的预后, 具有重要临床意义。本研究中可见运动改善相关系数大于非运动症状改善率, 说明 VTA 位于 STN 的体积占 STN 百分比与运动方面改善相关性更高, 本研究结果与 KURCOVA 等^[23]进行的一项前瞻性研究结果保持一致。基于以上研究, 在制作手术计划时不仅需要考虑到感觉运动区的位置及核团毗邻组织结构, 同时需要考虑到 STN 被激活体积的大小, 以达到最大的临床获益, 同时减少并发症的目的。

2020 年中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识指出, 目前在 DBS 术后减药方面无明确指导原则。研究^[24-30]表明快速、积极的多巴胺能药物减少或停药可能导致淡漠, 其中多巴胺能药物治疗的平均减少率为 73%。所以术后减药需要谨慎, 可考虑术后 3 个月后根据患者病情尝试适当减药, 多次程控配合, 尽快让患者、药物及机器刺激强度三者逐渐达到稳定状态^[31-40]。本研究 DBS 术前 LED 为 (727.16 ± 305.02) mg, 术后 3 个月的 LED 为 (726.33 ± 306.37) mg, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明药物等效剂量无明显变化, 因此去除药物调整因素对患者预后的影响, 患者术前术后变化主要为 DBS 效果所致, 使本研究更加有意义。

Lead-DBS 目前主要用于科学研究, 对于临床应用尤其是指导术后期程控提供一种新的尝试, 有待于进一步科学探讨。软件在融合过程中可产生误差, 在大部分情况下可达到满意效果。融合过程中偶有出现报错情况, 尤其在 Normalize volumes 以及 Reconstruction of electrode trajectories 这两步中报错率相对较高, 造成时间浪费。本研究不足之处还有入选病例数较少, 各评分量表评测过程中存在评估者及患者的主观认知, 可能存在偏移, 需要更多的病例数及多中心数据支持和论证。随着技术发展及软

件的更新, Lead-DBS 将不断提高融合精准度, 提供更好的融合结果以及 VTA 的模型, 为 DBS 术后图像的融合提供更可靠的结果, 给广大功能神经外科医生提供更多的支持。

4 参考文献

- [1] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review [J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- [2] HAYES M T. Parkinson's Disease and Parkinsonism [J]. Am J Med, 2019, 132(7): 802-807. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- [3] OKUN M S. Deep-brain stimulation—entering the era of human neural-network modulation [J]. N Engl J Med, 2014, 371(15): 1369-1373. DOI: 10.1056/NEJMp1408779.
- [4] KAHAN J, PAPADAKI A, WHITE M, et al. The Safety of Using Body-Transmit MRI in Patients with Implanted Deep Brain Stimulation Devices [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129077. DOI: 10.1371/journal.pone.0129077.
- [5] HORN A, KÜHN A A. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations [J]. Neuroimage, 2015, 107(10): 127-135. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.002.
- [6] HUSCH A, V PETERSEN M, GEMMAR P, et al. PaCER-A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation [J]. Neuroimage Clin, 2017, 17(10): 80-89. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.004.
- [7] 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. DOI: 10.1002/ana.24974.
- [8] TORRES C V, LÓPEZ-MANZANARES L, PULIDO-RIVAS P, et al. Bases de la estimulación cerebral profunda [Bases of deep brain stimulation] [J]. Rev Neurol, 2020, 70(8): 293-299. DOI: 10.33588/rn.7008.2019396.
- [9] 张杨, 蒋森, 刘娜, 等. 早期帕金森病患者步态特征定量分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(24): 2145-2151. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.014
- [10] YANG R, LI QX, MAO C, et al. Multimodal image fusion technology for diagnosis and treatment of the skull base-infratemporal tumors [J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2019, 51(1): 53-58. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.01.010.
- [11] WANG K L, REN Q, CHIU S, et al. Deep brain stimulation and other surgical modalities for the management of essential tremor [J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(8): 817-833. DOI: 10.1080/17434440.2020.1806709.
- [12] SHEN L, JIANG C, HUBBARD CS, et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Modulates 2 Distinct Neurocircuits [J]. Ann Neurol, 2020, 88(6): 1178-1193. DOI: 10.1002/ana.25906.
- [13] HOLANDA V M, OKUN M S, MIDDLEBROOKS E H, et al. Postmortem Dissections of Common Targets for Lesion and Deep Brain Stimulation Surgeries [J]. Neurosurgery, 2020, 86(6): 860-872. DOI: 10.1093/neuros/nyz318.
- [14] LI Y, BUCH S, HE N, et al. Imaging patients pre and post deep brain stimulation: Localization of the electrodes and their targets [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 75(24): 34-44. DOI: 10.1016/j.mri.2020.09.016.
- [15] ZHANG D, LIN H, LIU J, et al. Electrode Reconstruction Assists Postoperative Contact Selection in Deep Brain Stimulation [J]. World Neurosurg, 2019, 125(5): e442-e447. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.101.

- [16] BARI A A, FASANO A, MUNHOZ R P, et al. Improving outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15 (10) : 1151-1160. DOI: 10.1586/14737175.2015.1081815.
- [17] ZHENG X, YU L, WAN X, et al. Application of intracranial lead reconstruction in deep brain stimulation therapy in patients with Parkinson's disease[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, 39(12) : 1461-1468. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.10.
- [18] LANGE F, STEIGERWALD F, MALZACHER T, et al. Reduced Programming Time and Strong Symptom Control Even in Chronic Course Through Imaging-Based DBS Programming[J]. *Front Neurol*, 2021, 12(16) : 237-245. DOI: 10.3389/fneur.2021.785529.
- [19] LU C W, MALAGA K A, CHOU K L, et al. High density microelectrode recording predicts span of therapeutic tissue activation volumes in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13 (2) : 412-419. DOI: 10.1016/j.brs.2019.11.013.
- [20] HOWELL B, ISBAINE F, WILLIE J T, et al. Image-based biophysical modeling predicts cortical potentials evoked with subthalamic deep brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3) : 549-563. DOI: 10.1016/j.brs.2021.03.009.
- [21] HORN A, LI N, DEMBEK T A, et al. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging [J]. *Neuroimage*, 2019, 184(23) : 293-316. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.068.
- [22] JIANG F, ELAHI B, SAXENA M, et al. Patient-specific modeling of the volume of tissue activated (VTA) is associated with clinical outcome of DBS in patients with an obsessive-compulsive disorder[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 202(24) : 5889-5892. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9630273.
- [23] KURCOVA S, BARDON J, VASTIK M, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease[J]: An open prospective single institution study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(5) : e9750. DOI: 10.1097/MD.0000000000009750.
- [24] ROSSI M, BRUNO V, ARENA J, et al. Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5 (3) : 246-254. DOI: 10.1002/mdc3.12592.
- [25] 刘艳秋,王运良. 帕金森病患者流涎的治疗进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25 (2) : 245-249. DOI: 10.12083/SYSJ.211965.
- [26] LOU X C, FENG X. Multimodal Medical Image Fusion Based on Multiple Latent Low-Rank Representation[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 1544955. DOI: 10.1155/2021/1544955.
- [27] HUANG B, YANG F, YIN M, et al. A Review of Multimodal Medical Image Fusion Techniques [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 8279342. DOI: 10.1155/2020/8279342.
- [28] YADAV S P, YADAV S. Image fusion using hybrid methods in multimodality medical images[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58 (4) : 669-687. DOI: 10.1007/s11517-020-02136-6. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31993885.
- [29] Yang Y, Wu J, Huang S, Fang Y, Lin P, Que Y. Multimodal Medical Image Fusion Based on Fuzzy Discrimination With Structural Patch Decomposition[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019 Jul; 23 (4) : 1647-1660. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2869096. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30207966.
- [30] SONG J, ZHENG J, LI P, et al. An Effective Multimodal Image Fusion Method Using MRI and PET for Alzheimer's Disease Diagnosis[J]. *Front Digit Health*, 2021, 3: 637386. DOI: 10.3389/fdgth.2021.637386.
- [31] PUSCHMANN A. New Genes Causing Hereditary Parkinson's Disease or Parkinsonism[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(9) : 66. DOI: 10.1007/s11910-017-0780-8.
- [32] TOLOSA E, WENNING G, POEWE W. The diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1) : 75-86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- [33] HAYES M T. Parkinson's Disease and Parkinsonism[J]. *Am J Med*, 2019, 132(7) : 802-807. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- [34] ALUDIN S, SCHMILL L A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism [J]. *Rofo*, 2021, 193 (12) : 1403-1410. DOI: 10.1055/a-1460-8795.
- [35] FAIZ K W, PIHLSTRØM L. Parkinsons sykdom og parkinsonisme Parkinson's disease and parkinsonism [J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2017, 137(4) : 298. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0915.
- [36] ZHANG P L, CHEN Y, ZHANG C H, et al. Genetics of Parkinson's disease and related disorders. *J Med Genet*. 2018 Feb; 55(2) : 73-80. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-105047.
- [37] STRAFELLA A P, BOHNEN N I, PERLMUTTER J S, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: New imaging frontiers[J]. *Mov Disord*, 2017, 32 (2) : 181-192. DOI: 10.1002/mds.26907.
- [38] NECPÁL J, BORSEK M, JELEŇOVÁ B. "Parkinson's disease" on the way to progressive supranuclear palsy: a review on PSP-parkinsonism [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (12) : 4927-4936. DOI: 10.1007/s10072-021-05601-8.
- [39] MATSUI H, TAKAHASHI R. Parkinson's disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125 (1) : 25-33. DOI: 10.1007/s00702-017-1772-1.
- [40] KORLIPARA L V, SCHAPIRA A H. Parkinson's disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 53: 283-314. DOI: 10.1016/s0074-7742(02)53011-7.