

· 立体定向和功能神经外科研究 ·

帕金森病患者丘脑腹外侧核的
微电极定位技术

李勇杰 庄平 张宇清 石长青 李建宇

【摘要】 目的 研究帕金森病患者丘脑腹外侧核 (VL) 神经元电活动的特点, 指导手术靶点的精确定位。方法 25 例患者在接受立体定向丘脑手术时, 应用微电极记录技术采集细胞的电活动资料, 分析单细胞的电活动。结果 共记录并甄别出 258 个神经元, 44% 的神经元簇状放电的节律与肢体震颤的节律高度相关 ($R=0.78$), 确认为震颤细胞, 且多数位于 Vim ($n=75$); 11% 的神经元放电对肢体运动有反应, 确认为运动相关细胞。结论 VL 中的细胞电活动有明确的特点, 特别是 Vim 存在着大量的震颤细胞, 为手术靶点的定位提供了重要指征。

【关键词】 立体定向; 微电极记录; 帕金森病; 丘脑腹外侧核团; 震颤细胞

Microrecording techniques for targeting of ventrolateral thalamus in patients with Parkinson's disease Li Yong-jie ZHUANG Ping ZHANG Yu-qing, et al. Beijing Institute of Functional Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics of neuronal activity for precisely targeting ventrolateral thalamus (VL) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Microrecording was performed during stereotactic thalamic surgery in 25 PD patients. Neuronal activity in VL and contralateral limbic electromyogram (EMG) were recorded simultaneously. The technique of single unit analysis was employed. **Results** A group of 258 VL neurons were identified in 25 recording trajectories. Of which, 44% of neurons ($n=113$) were identified as tremor synchronous cells (tremor cells) ($R^2=0.78$). Most of tremor cells ($n=75$) were localized inside of Vim, especially close to the Vc. The neurons responded to active or passive movements were found in 11% ($n=28$) as movement-related cells. The rest of neurons (45%) firing either in a tonic pattern or an irregular bursting in VL could not be classified. Neuronal activity in Vc demonstrated low-noise level, low-frequency firing, and tactile-response. **Conclusion** There are significant characteristics of neuronal activity along microrecording trajectory in VL, especially a number of tremor cells existing in Vim. Those can be applied for functional localization of VL during stereotactic surgery, either thalamotomy or deep brain stimulation.

【Key words】 Stereotactic; Microrecording; Parkinson's disease; Ventrolateral thalamus; Tremor cell

丘脑腹外侧核 (ventrolateral thalamus, VL) 亦称运动丘脑, 包括 Voa、Vop 和 Vim 3 个从前到后相邻的核团。VL 曾经是运动障碍病首选的治疗靶点, 毁损或慢性脑深部刺激 (deep brain stimulation, DBS) VL 至今仍然是各种顽固性震颤症状的首选术式。对合并顽固性震颤的帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者实施准确的丘脑 VL 手术, 将彻底地、永久

性地消除震颤。因此, VL 的定位技术至关重要。大量的证据表明, VL 手术后震颤不能消除或复发, 大都可归结为靶点定位的偏差^[1, 2]。本研究探讨 VL 的细胞电活动特点, 为 PD 患者手术靶点的准确定位提供重要的功能性参数。

材料和方法

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (编号: 7992022)
作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院, 北京功能神经外科研究所

1. 一般资料: 从 1998 年 7 月到 2004 年 2 月, 共计 216 例 PD 患者接受了 VL 手术。本研究对象为其中资料完整、连续的 25 例患者 (男/女,

17/8), 平均年龄 61 ± 10.7 岁, 平均病史 6.5 年。所有患者均表现有静止性震颤。

2. 立体定向手术和微电极记录: 根据 Schaltenbrand 脑图谱, 靶点坐标是 AC-PC 线上 0mm, 旁开 14~16mm 和 PC 前 4~8mm。采用 CRW 立体定向仪系统, 在 MRI 工作站上确定 VL 的三维坐标。电生理信号的记录采用尖端直径约 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ 的钨丝电极, 阻抗 $0.1 \sim 0.5 \text{M}\Omega$ 。靶点上 10mm 处开始记录, 一般记录长度为 8~14mm。同时应用表面 EMG 电极对手术对侧肢体震颤的 EMG 活动进行记录。有些病人的震颤活动可通过术中算术作业的应激刺激诱发。

3. 信号分析: Voa、Vop 和 Vim 的位置是根据神经元的电活动特点、MRI 坐标以及标准脑图谱的比较而定。信噪比小于 2:1 的电信号不做进一步的分析。多细胞放电常见, 依据动作电位的大小和波形的不同, 甄别单细胞电活动。

结 果

本研究病例均在一次微电极记录针道中完成靶点定位, 共计采集了 25 个针道的电生理信号数据。

1. 微电极记录针道中神经元的典型电活动: Voa 和 Vop 中可见较高的背景噪音和较高频率的细胞放电, 以及震颤节律的簇状放电活动; Vim 背景噪音也比较高, 放电的幅度大, 存在大量的震颤节律的电活动; 与 Vim 后部相邻的是 Vc, 当微电极进入时, 背景噪音突然变低, 偶见幅度较低的零星放电, 对体表的触觉有反应, 即存在感觉细胞。图 1 是正中矢状面旁开 14.5 mm 的 VL 及其邻近结构, 展示了不同区域神经元放电的典型模式有明显的特点。

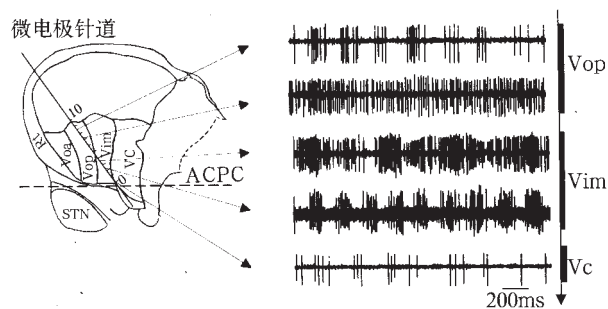
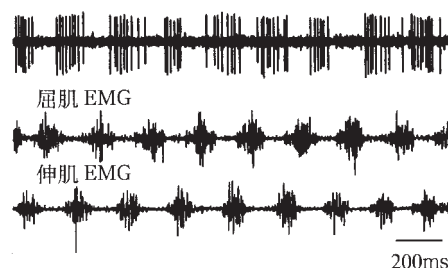


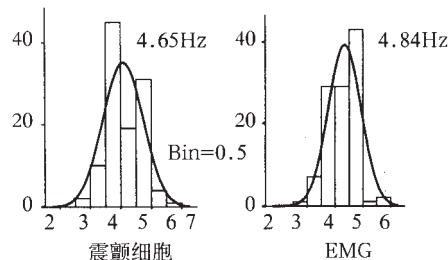
图 1 微电极记录针道中 VL (Vop, Vim) 和 Vc 核团神经元的典型电活动

2. 震颤细胞: 在 25 个微电极记录针道中, 共记录 and 甄别出 258 个神经元。113 个神经元簇状放电的节律与肢体震颤的节律一致, 典型表现见图 2A, 占细胞总数的 44%。频谱分析表明平均节律分别为 4.65Hz 和 4.84Hz, 相关系数 0.78 (见图 2B、2C), 确认了震颤细胞的存在。震颤细胞亦可转换为紧张性放电活动, 图 2D 显示了伴随着肢体震颤的被动控

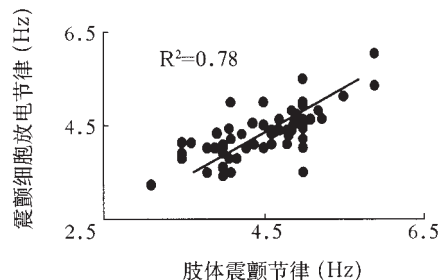
A 震颤细胞电活动



B 细胞数



C



D

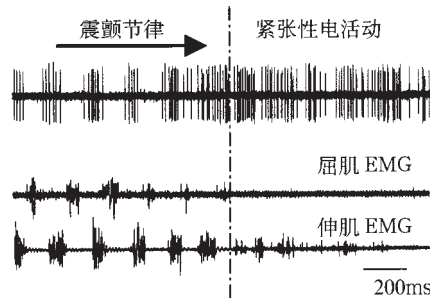


图 2 震颤细胞的表现 A)、相关性分析 B、C) 及其转化 D)

制,一个震颤细胞从节律性活动转变为紧张性活动的过程。震颤细胞的放电频率中等,在 5~30Hz 之间,平均 $19.5 \pm 3.7\text{Hz}$ 。

3. 震颤细胞的分布:113 个震颤细胞中有 75 个 (66%) 位于 Vim。图 3A~D 分别展示了 4 例患者震颤细胞在 VL 的分布,图 3E 展示了叠加后细胞分布的情况。可见越接近 Vc 核的 Vim 中后部,震颤细胞的分布越密集。

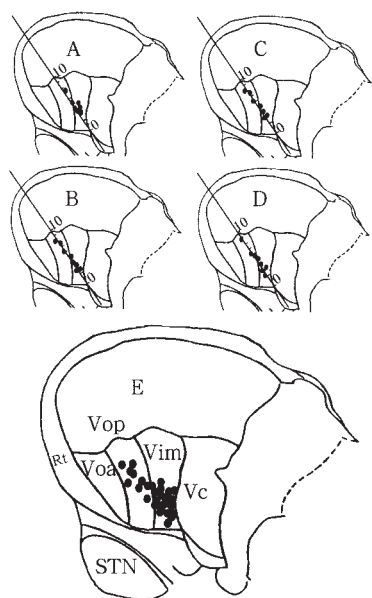


图 3 VL 中震颤细胞的分布 (Schaltenbrand 图谱 Sag14.5mm) A~D 示患者震颤细胞在 VL 的分布。E 示叠加后细胞分布,越接近 Vc 核的 Vim 中后部,震颤细胞分布越密集

4. 运动相关细胞及其他:VL 神经元放电活动的频率和模式可以受到手术对侧肢体主动或被动运动的影响,称之为运动相关细胞 (图 4A)。本研究

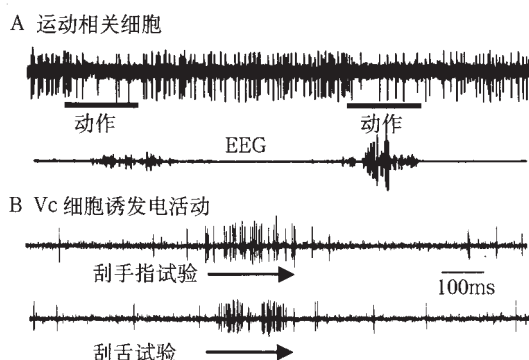


图 4 VL 运动相关细胞的电活动 (A) 和 Vc 感觉细胞的电活动 (B)

共确认 28 个运动相关细胞,占总数的 11%。共计 45% 的 VL 神经元不能明确认定为震颤细胞或运动相关细胞。

5. Vc 细胞:Vc 核接受来自身体表面的触觉刺激。微电极进入 Vc 后,背景噪音急剧减弱,细胞放电的幅度变小,频率降低。典型的 Vc 体感细胞的自发电和诱发电表现见图 4B。

讨 论

微电极记录技术在靶点定位中的作用可归结为两点,一是对解剖学靶点的功能确认 (functional reconfirmation),二是将定位的精确度提高到了核团中的细胞水平。

记录用微电极的阻抗是一个重要的参数,一个技术成熟的治疗中心,其微电极的阻值要相对恒定。因为阻抗的高低所能引出的生物电信号有差别,对这些信号解读时必须充分考虑阻抗的因素。Ohye^[3] 偏好双极的半微电极 (bipolar semimicroelectrode),其阻抗较低,约 $0.1\text{M}\Omega$ 左右,记录到的是神经元的噪音和脑电样的场电位。Lenz^[4,5] 等使用尖端 $1\mu\text{m}$ 左右的高阻抗微电极 ($1\text{M}\Omega$),可以直接记录单细胞的电活动,理论上定位更加精确。但电极比较脆弱,特别是手术室环境的交流电干扰很难屏蔽,因而实际应用的难度较大。我们的经验是阻抗 $0.1\sim 0.5\text{M}\Omega$ 的微电极能够提供手术定位所需的最大信息,计算机软件技术的进步,使我们能够依据动作电位的大小和形状,甄别出单细胞的活动特点,而不必直接得到记录。阻抗低于此范围场电位效应太强,难于分辨神经元的动作电位;高于此范围时,电极的探测范围较小,不同核团背景噪音的高低差别不易辨别,可记录到的放电神经元的数量少,不得不增加记录的针道数以获得更多的信息量,从而延长了手术的时间,并成倍地增加手术针道出血的风险。

背景噪音 (background noise) 又称为基线噪音 (baseline noise),是远离记录电极的神经元电活动的场电位效应。背景噪音包含了电极附近神经元活动的信息,有一定的定位意义。特别是在同一个针道的记录过程中,微电极阻值不变,背景噪音的高低具有明确的定位价值。放电活动是微电极尖端对其邻近神经元胞体动作电位的记录结果,不同细胞

动作电位的差别反映在形状、幅度和频率等参数上。手术定位最有价值的信息,是细胞放电活动的模式和频率,持续的紧张性放电和簇状的间歇性放电代表了不同的病理生理活动,当有簇状放电的节律与肢体震颤的节律高度相关时,该细胞被确认为震颤细胞;当放电频率伴随手术对侧肢体的主动或被动活动而变化时,该细胞确认为运动相关细胞。

微电极从 MRI 靶点上 10mm 处开始记录,首先记录到的是位于 Vim 前方的 Vop,有时也可能是 Voa。二者的细胞电活动颇为相似:较高的背景噪音和密集、活跃的细胞电活动。Vim 的背景噪音更高,细胞放电更加密集,放电的幅度更大,而且愈接近后部这种特征愈明显。因此,如果说 Voa 和 Vop 不易分辨,则可以通过 Vim 的确认,解剖上反推认定 Voa 和 Vop。具有更大反推认定价值的是 Vc 前边界的定位。从运动丘脑进入感觉核团,背景噪音急剧降低,细胞放电的频率、幅度、波程也都有显著降低。特别是触觉细胞(tactile cell)的发现,明确无误地表明微电极的尖端已经进入 Vc。Vc 前边界亦即 Vim 的后边界,前推 3~4mm 即为 Vop 的后边界,依此类推。Vim 的运动反应与 Vc 的触觉反应没有重叠,运动反应也必然位于触觉反应的前方。图 1 是一个微电极记录针道的典型电活动表现,具有直接的临床应用价值。

震颤症状是丘脑 VL 手术最主要的适应证,不同疾病的震颤节律不同,PD 性震颤的节律在 4~6Hz。本研究工作表明,VL 中有些细胞呈震颤节律样簇状放电,与手术对侧肢体 EMG 的活动节律有着显著的同步化($R^2=0.78$ $P<0.001$),从而被确认为震颤细胞,占记录到的细胞总数的 44%。震颤细胞的确认和定位在丘脑手术中意义重大,尽管在 Voa、Vop 和 Vim 中都能记录到震颤细胞,但 66%位于 Vim 之内,特别是 Vim 的底部和 Vc 的前方。对震颤细胞的毁损导致震颤的即刻消失,而在震颤细胞的密集区准确地埋植 DBS 电极,可以用最小的刺激强度达到抑制震颤的目的^[6]。

运动相关细胞存在于 GPi 和 STN,在我们以前的报道中已有论述^[7],VL 中运动相关细胞的存在,表明它与肢体运动功能的调节密切关联,其影响可以是兴奋性的,亦可是抑制性的,参与运动的协调和精细活动。VL 中运动相关细胞的实际比例可能比本研究记录到的 11%要高,与放电频率改变的标

准有关,本研究中 28 个细胞放电的增加(兴奋)或减少(抑制)均超过 50%。手术中如不能确认震颤细胞,也不能发现运动相关细胞,则强烈提示解剖靶点的错误或定向仪的操作误差,应立即停止手术,检验并修正靶点坐标。

单针道的电生理记录即可完成靶点的定位,是术者追求的理想状态,它可以极大地缩短手术的时间,将脑组织盲穿带来的出血风险降到了最低的程度。术者依据 MRI 的靶点定位必须非常准确,此外还要求术者丰富的个体化处理经验。过去的 6 年里,共计 216 例 PD 患者在北京功能神经外科研究所接受了微电极导向的丘脑 VL 手术,包括毁损和 DBS 埋植术,约 90%的手术通过单针道的记录完成了 VL 的功能定位。

参 考 文 献

- 1 Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clinics of North America*, 1995, 6(1): 55-71.
- 2 Hua SE, Garonzik IM, Lee J, et al. Thalamotomy for tremor. In: Tarsy D, Vitek JL, Lozano AM. Eds. *Surgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorders*. Totowa New Jersey: Humana Press, 2003, 99-113.
- 3 Ohye C, Shibasaki T, Hirato M, et al. Strategy of selective Vim thalamotomy guided by microrecording. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990, 54-55: 186-191.
- 4 Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, et al. Selection of the optimal lesion site for the relief of parkinsonian tremor on the basis of spectral analysis of neuronal firing patterns. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50: 338-343.
- 5 Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, et al. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord*, 2002, 17(suppl 3): 135-144.
- 6 Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrocal stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. 1998, *J Neurosurg*, 84: 203-214.
- 7 李勇杰,庄平,赵国光,等. 内苍白球震颤细胞的电活动与帕金森性震颤. *中华神经外科杂志*, 2002, 18(1): 18-21.

(收稿:2004-03-05 修回:2004-05-18)

【专家点评】

1. 微电极细胞外记录技术是神经电生理的重要内容,在动物神经生理实验室是比较成熟的技术。将此技术应用于人类立体定向神经外科手术中,使定位从脑图谱、CT 或 MRI 的解剖定位,上升到生物电特点辨别的功能定位层面,使脑内核团的

位置得到功能上的确认。

2. 单细胞生物电记录和分析技术 (single unit recording and analysis), 是神经元电活动的常见方法。比较起多细胞放电 (multiple neuronal firing), 单细胞的分析更根本, 更反应细胞活动的真实频率。实际工作中, 使用阻抗较低的电极往往记录到多细胞的放电, 但现在的计算机软件依据动作电位的大小和形状, 将单细胞放电甄别出来并进行分析的技术已经成熟。国外的做法也大多如此。

3. 术中细胞生物电的信息是难得的科研资料, 术后的分析有利于对疾病的机理进行探讨。

北京大学神经科学研究所, 100083
中国工程院院士 韩济生

【专家点评】

目前, 微电极记录技术已广泛应用于运动障碍性疾病的手术之中, 它是通过分析细胞放电特点确定核团位置来实现靶点的功能定位, 科学、合理地应用微电极定位技术有助于靶点精确定位, 提高手术效果。本文作者对丘脑腹外侧核的微电极定位技术进行了深入的探讨, 分析了丘脑腹外侧核内不同核团的电信号差异, 特别指出震颤细胞的意义和价值, 对临床应用该技术提供了参考资料。

北京天坛医院神经外科, 100050 张建国

· 论著摘要 ·

亚低温治疗在高血压脑出血中的应用

韩昆 孟庆海 张文德 姚维成 王峰 郭建平

一、临床资料与方法

40 例病人中, 男 25 例, 女 15 例, 年龄 46~68 岁, 平均 55 岁。高血压病史 10~15 年, 平均 12 年。发病至入院不超过 8h, 发病后所有病人均经头颅 CT 扫描明确诊断及确定手术方案。意识状态分级: I 级 17 例, II 级 12 例, III 级 4 例, VI 级 5 例, V 级 2 例。水肿的部位均为外侧型, 水肿量为 30~60ml, 平均 45ml。所有病人均急诊在全麻下行颞顶开颅颅血肿清除术, 术中于侧脑室额角置一硅胶引流管用于术后颅内压监测及采取脑脊液。术后病人被随机分成二组, 每组 20 例, 一组为亚低温治疗组, 除常规治疗外, 还用降温毯进行亚低温治疗; 另一组为对照组, 只采用常规治疗。常规治疗包括降压、脱水、预防感染等。

亚低温治疗方法: 20 例亚低温治疗的病人手术后即用半导体制冷医用降温毯进行降温, 并用微量泵持续泵入肌松冬眠合剂, 生理盐水 200ml+ 卡肌宁 200mg+ 氯丙嗪 100mg, 泵入速度约 20~40ml/h, 使肛温降至 33°C~35°C, 持续 4~10d。病人均行气管插管, 用呼吸机辅助呼吸。当病人颅内压正常 24h 后, 停止亚低温治疗。采用自然复温法复温, 即先停用降温毯, 再停用肌松冬眠合剂, 最后逐渐撤除呼吸机。室温一般维持在 16°C~25°C, 以每小时体温升高 1°C 的速度, 整个复温过程持续 12h。

所有病人术后均住 ICU 病房, 持续监测生命体征及颅内压, 定期查血糖、血电解质、血气及脑脊液中强啡肽 A1-13

(DynA1-13) 含量。所有病人随访 3 个月, 统计死亡率及恢复好转率, 并用统计学 *t* 检验进行处理。

二、结果

亚低温组病人的死亡率明显低于对照组 ($P<0.01$), 神经功能恢复明显优于对照组 ($P<0.05$), 亚低温组病人的颅内压 (ICP) 及血糖经亚低温治疗后明显降低 ($P<0.05$), 对照组无明显变化 ($P>0.05$)。血浆及脑脊液中的 DynA1-13 含量, 亚低温组病人经治疗后含量明显低于治疗前 ($P<0.05$), 而对照组无明显变化 ($P>0.05$)。

三、讨论

亚低温是指轻、中度低温 (28°C~35°C), 它有良好的脑保护作用, 无明显不良反应。它的脑保护作用包括: (1) 降低脑耗氧量, 减少脑血流量, 减少脑组织乳酸堆积, 延迟能量代谢耗竭的发生; (2) 保护血脑屏障, 减轻脑水肿; (3) 抑制白三烯 B4 的生成, 降低颅内压; (4) 减少钙离子内流, 阻断钙对神经元的毒性作用; (5) 减少脑损伤后微管相关蛋白的丢失, 促进蛋白合成抑制的恢复, 促进脑细胞结构和功能的恢复; (6) 减轻弥漫性轴索损伤; (7) 抑制脑损伤后内源性有害因子的生成、释放和摄取, 抑制内源性毒性产物对脑细胞的损害作用。

内源性阿片肽是一类重要的神经递质或调质, DynA1₁₃ 是其重要成员。出血性脑中风病人血浆及脑脊液中 DynA1₁₃ 含量明显增高, 加重了脑的继发性损害, 而亚低温能降低血浆及脑脊液中 DynA1₁₃ 的含量, 减轻它对脑组织的继发性损害, 这可能也是亚低温的脑保护作用机制之一。

作者单位: 266003 青岛大学医学院附属医院神经外科 (韩昆、孟庆海、张文德、姚维成、王峰); 山东莱州市中医院神经外科 (郭建平)

(收稿: 2003-10-07 修回: 2004-01-09)