

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ НАВЕДЕНИЕ НА ГЛУБИННЫЕ СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ВЕРОЯТНОСТНОЙ МР-ТРАКТОГРАФИИ

Песков В.А., Холявин А.И., Богдан А.А.

*Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской Академии Наук, Россия,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова 9, тел. +7(812)670-99-89,
e-mail: office@ihb.spb.ru*

Резюме

Цель. Оценка возможности применения технологии вероятностной трактографии для визуализацииocereбелло-таламического тракта в условиях использования стандартного диагностического МРТ-сканера при стереотаксическом планировании функциональных нейрохирургических вмешательств.

Материалы и методы. Исследование включало оценку результатов стереотаксического наведения у 3 пациентов с болезнью Паркинсона, которым выполнялось хирургическое лечение методом глубокой стимуляции (DBS). Применялась технология получения данных диффузионно-взвешенной томографии в высоком угловом разрешении (HARDI) на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3T. Моделирование трактов производилось с использованием вероятностного алгоритма ограниченной сферической деконволюции (CSD). Для оценки полученных результатов проводили наложение рассчитанных карт связности на стереотаксический атлас таламуса и базальных ганглиев.

Результаты. Нам удалось визуализировать церебелло-таламический тракт, используя стандартный МРТ сканер. Сравнение стереотаксического атласа и рассчитанных карт связности указывает на сопоставимость данных, что говорит о возможности применения данной методики при стереотаксическом планировании операций.

Заключение. Использование методов трактографии при стереотаксическом планировании функциональных нейрохирургических вмешательств у пациентов с двигательными расстройствами является шагом к персонализированному подходу к лечению. Внедрение данной методики в стереотаксическое планирование хирургических вмешательств улучшит эффект оперативного лечения и послеоперационного ведения пациентов с двигательными расстройствами.

Ключевые слова: церебелло-таламический тракт, болезнь Паркинсона, HARDI-CSD, вероятностная трактография, стереотаксис.

STEREOTACTIC TARGETING OF THE DEEP BRAIN STRUCTURES USING PROBABILISTIC MR-TRACTOGRAPHY METHODS

Peskov V.A., Kholyavin A.I., Bogdan A.A.

N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Academic

Pavlov's street 9, Saint Petersburg, Russia, tel.: +7(812)670-99-89,

e-mail: office@ihb.spb.ru

Annotation

Purpose. Assessment of the feasibility of using probabilistic tractography technology to visualize the cerebellar-thalamic tract under the conditions of using a standard diagnostic MRI scanner for stereotactic planning of functional neurosurgical interventions.

Materials and methods. Three patients with Parkinson's disease underwent surgical treatment with deep stimulation (DBS). The study was based upon the results of this stereotactic targeting. To obtain data from diffusion-weighted tomography the technology of high angular resolution (HARDI) was used on a magnetic resonance tomograph Philips Achieva 3T. Tracts modeling was performed using a probabilistic algorithm of Constrained Spherical Deconvolution (CSD). The obtained outcomes were evaluated in overlaying the calculated connectivity maps on the digital stereotactic atlas of the thalamus and basal ganglia.

Results. We were able to visualize the cerebello-thalamic tract using a standard MRI scanner. Stereotactic atlas and calculated connectivity maps data is comparable which indicates the possibility of using this technique in stereotactic planning of operations.

Conclusion. Personalized approach to treatment of patients with movement disorders is obtained by using tractography methods in stereotactic planning of functional neurosurgical interventions. The implementation of this technique in stereotactic planning of surgical interventions will improve the effect of surgical treatment and postoperative management.

Key words: cerebello-thalamic tract, Parkinson's disease, HARDI-CSD, probabilistic tractography, stereotactic.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является довольно распространённым двигательным расстройством, встречаемость которого колеблется от 100 до 200 случаев на 100 000 населения: с возрастом распространённость заболевания растёт, достигая 1% среди лиц старше 60 лет [1]. Одним из направлений в комплексном лечении БП являются функциональные нейрохирургические вмешательства на глубинных структурах головного мозга с использованием методов стереотаксиса. Выделяют как деструктивные операции, так и операции по установке глубинных электродов для долговременной стимуляции

(DBS). Клинический эффект стимуляции и многие неблагоприятные симптомы во многом зависят от положения электродов в головном мозге. Субталамическое ядро (STN) – наиболее частая цель для двусторонней DBS при болезни Паркинсона – 94% операций [2]. Воздействия на эти ядра достаточно эффективны для контроля большинства симптомов: ригидность, брадикинезия и тремор [3].

Принятый «стандартный» подход, когда всем больным с БП используется одна и та же мишень для стереотаксического воздействия (STN), не отражает индивидуальный характер развития заболевания. Часто после оперативного лечения мы получаем оптимальный эффект на проявления гипокинезии и ригидности, однако желаемых результатов относительно тремора не получаем. Максимальный клинический эффект нередко достигается не при стимуляции самого ядра (0 контакт), а на 1-2 контакта выше – области неопределённой зоны и поля Фореля [4]. Клинический эффект DBS в указанной зоне во многом определяется воздействием на проходящие здесь тракты белого вещества, в частности,ocerebellum-таламический и паллидо-таламический тракт. Церебелло-таламический путь вовлечён в управление координацией движения, инициации движения, планирования и времени движения. Существует много работ, подтверждающих эффективность таргетинга данной структуры при лечении двигательных расстройств [5–8].

Традиционное стереотаксическое планирование основано на непрямых методах визуализации с использованием стереотаксических атласов. С развитием систем нейровизуализации, в частности, различных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ), появилась возможность прямой визуализации структур-мишеней (бледный шар, STN и др.). Это привело к меньшей зависимости от стереотаксических атласов. Используются МРТ в режимах T2, SWI, FGATIR и др. [9]. Однако учитывать прохождение трактов приведёнными выше методами невозможно. Если мы хотим дополнительно учитывать прохождение трактов, что также важно для стереотаксического наведения, то необходимо использовать сложные инновационные методы стереотаксического планирования и визуализации [10]. Благодаря продолжающемуся прогрессу в технологии проведения МРТ в течение последних 10 лет, стало возможно получать высококачественные диффузионно-взвешенные томограммы с высоким угловым разрешением (High Angular Resolution Diffusion Imaging - HARDI) в клинических условиях [11]. Математическая обработка данных диффузии позволяет исследовать структурные связи в человеческом мозге в ранее недоступном разрешении и получить трактограммы (изображение структурных связей – трактов). Использование этих достижений при стереотаксическом планировании имплантации глубоких электродов может сыграть

ключевую роль в будущих процедурах стереотаксического наведения и послеоперационного ведения пациентов.

Цель

Целью данного пилотного исследования является оценка возможности применения технологии вероятностной трактографии для визуализацииocereбелло-таламического тракта в условиях использования стандартного диагностического МРТ-сканера при стереотаксическом планировании функциональных нейрохирургических вмешательств.

Материал и методы

Исследование включало оценку технологии предоперационной МР-трактографии и результатов стереотаксического наведения у 3 пациентов с болезнью Паркинсона, которым выполнялось хирургическое лечение методом DBS. Работа одобрена этическим комитетом, все пациенты дали согласие на исследование. Проведена расширенная предоперационная МРТ на аппарате Philips Achieva 3 Тл: T2 3DMPRAGE, FGATIR, DWI EPI. Получали диффузионные томограммы с угловым разрешением 32, размер вокселя 1,75 x 1,75 x 2 мм, фазовое кодирование AP, b-фактор 1000 с/мм². В послеоперационном периоде проводилась компьютерная томография головного мозга на томографе Philips Gemini TF с шагом 0,63 мм с целью идентификации положения контактов имплантируемых электродов. Всем пациентам выполнена двусторонняя имплантация электродов Medtronic 3389 в субталамические ядра с помощью стереотаксической системы ПОАНИК [12], в соответствии с общепринятой методикой, в точки: 1,5-2 мм латеральнее от медиальной границы STN по линии Bejjani [13]. Во время операции проводилась пробная электростимуляция для выявления оптимальных контактов электродов и наличия побочных явлений. Через месяц после операции активировали стимулятор и подбирали его параметры.

Для построения трактов использовалась рабочая станция FUJITSU CELSIUS R930 на операционной системе Ubuntu 18.1 с двумя процессорами Intel Xeon 2690v2. Использовали программное обеспечение: 3D-Slicer 4.10, MRtrix 3, FSL 6.0, ANTS, ITK-SNAP 3.6.0.

Обработка результатов HARDI проводилась по следующему алгоритму. Произведено шумоподавление по алгоритму Jelle Veraart [14]. Борьба с артефактами Гиббса методом, предложенным Elias Kellner [15], с использованием программной оболочки ANTS (<http://stnava.github.io/ANTs/>). Мы не использовали дополнительные протоколы обратного фазового кодирования, поэтому применяли методы «eddy tool» [6,16] только для коррекции вихревого тока и движения в программном комплексе FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>).

В работе мы использовали вероятностный алгоритм сферической деконволюции (Constrained Spherical Deconvolution - CSD) [17] для оценки распределения ориентации волокон (FOD) в программном комплексе MRtrix3 (<http://www.mrtrix.org>).

Реконструкция церебелло-таламического тракта проводилась в программном комплексе MRtrix3. Была рассчитана трактограмма всего головного мозга (whole-brain tractogram) по алгоритму IFOD2 с генерацией 30 миллионов треков. Типичная траектория реконструкции на основе трактограммы всего мозга была следующей: тракты выходят из контралатерального зубчатого ядра мозжечка, пересекаются в противоположном полушарии на уровне верхней ножки мозжечка, а затем проходят медиально рядом с красным ядром и заканчиваются в области заднего вентролатерального ядра (VLp) таламуса [18]. Согласно анатомическому представлению хода волокон церебелло-таламического тракта, из полученных трактов всего мозга нами были выбраны только те, которые проходят через структуры: зубчатые ядра мозжечка, верхние ножки мозжечка, область вентролатерального ядра таламуса. Все структуры сегментировались в программном комплексе ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org/>) в ручном режиме [19].

Все нейровизуализационные данные были приведены в межкомиссуральную плоскость (AC-PC) для наложения цифрового стереотаксического атласа таламуса и базальных ганглиев [20] в программном комплексе 3D Slicer (<https://www.slicer.org>). Созданы карты связности для полученных трактограмм выделенного тракта. Карты связности представлены в виде графических тепловых карт, где большая частота распределения волокон имеет наибольшую яркость. Проведён анализ соответствия карты связности со стереотаксическим атласом на разных интересующих нас уровнях AC-PC пространства.

Результаты

В нашей работе время получения томограмм по протоколу HARDI составило 18 минут. Среднее время обработки данных составляло 5 часов. Дополнительно требовалось время для сегментирования основных структур (таламусы, красные ядра, субталамические ядра, гемисферы мозжечка, верхние ножки мозжечка, зубчатые ядра). Среднее время, затраченное на этот этап, составило 1,5 часа. На каждом этапе требуется проверка результатов алгоритмов.

Анатомия церебелло-таламического тракта на основе трактографии CSD была реконструирована для каждого из 3-х пациентов (*рис. 1*). Интраталамические окончания церебелло-таламического тракта перекрывались с ядром VLp, но из-за специфики трактографии продолжали распространяться на обширные участки головного мозга. Была

обнаружена заметная лево-правая асимметрия: похожие результаты продемонстрированы в исследовании Jacob [6].

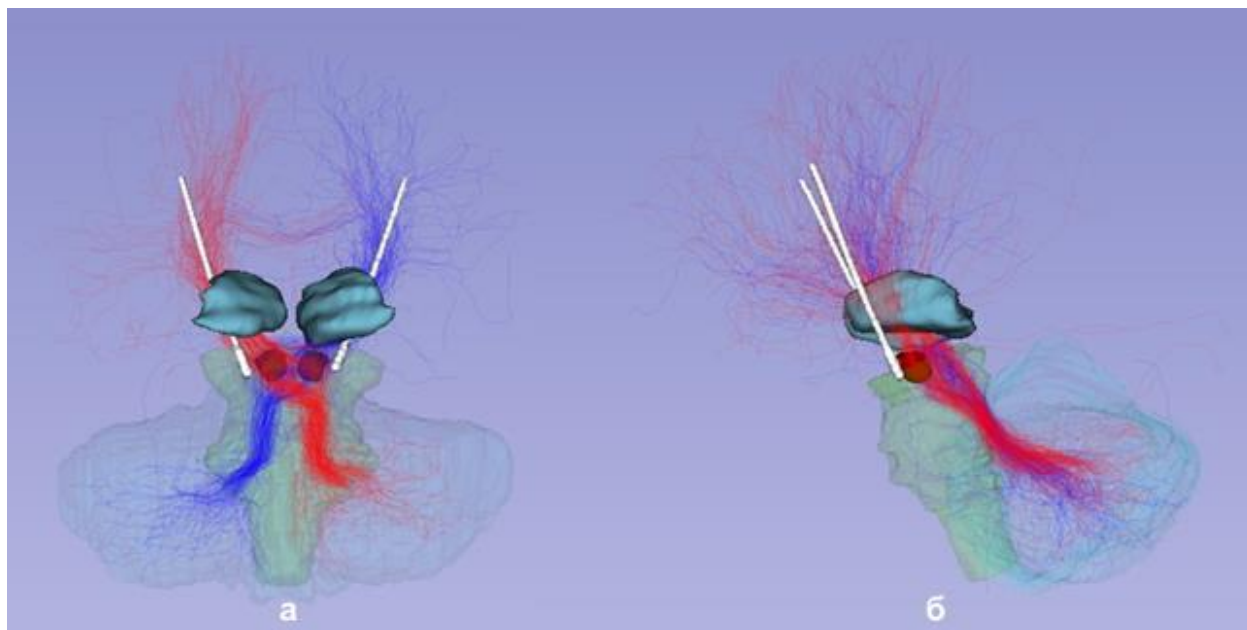


Рисунок 1. Анатомия церебелло-таламических трактов, вычисленных вероятностным алгоритмом. Представлена объёмная модель мозжечка, ствола головного мозга, красных ядер и таламуса, восстановлено положение внутримозговых электродов и визуализирован ход церебелло-таламических трактов (тракты обозначены красным и синим цветом). Вид сзади (а) и сбоку (б).

В качестве примера приведём результаты трактографии пациента М. (рис. 2). Наложена карта связности на различных уровнях АС-РС пространства в аксиальной проекции. При наложении полученных тепловых карт и данных стереотаксического атласа, положение наибольшей концентрации рассчитанных трактов сопоставимо с данными атласа (рис. 3).

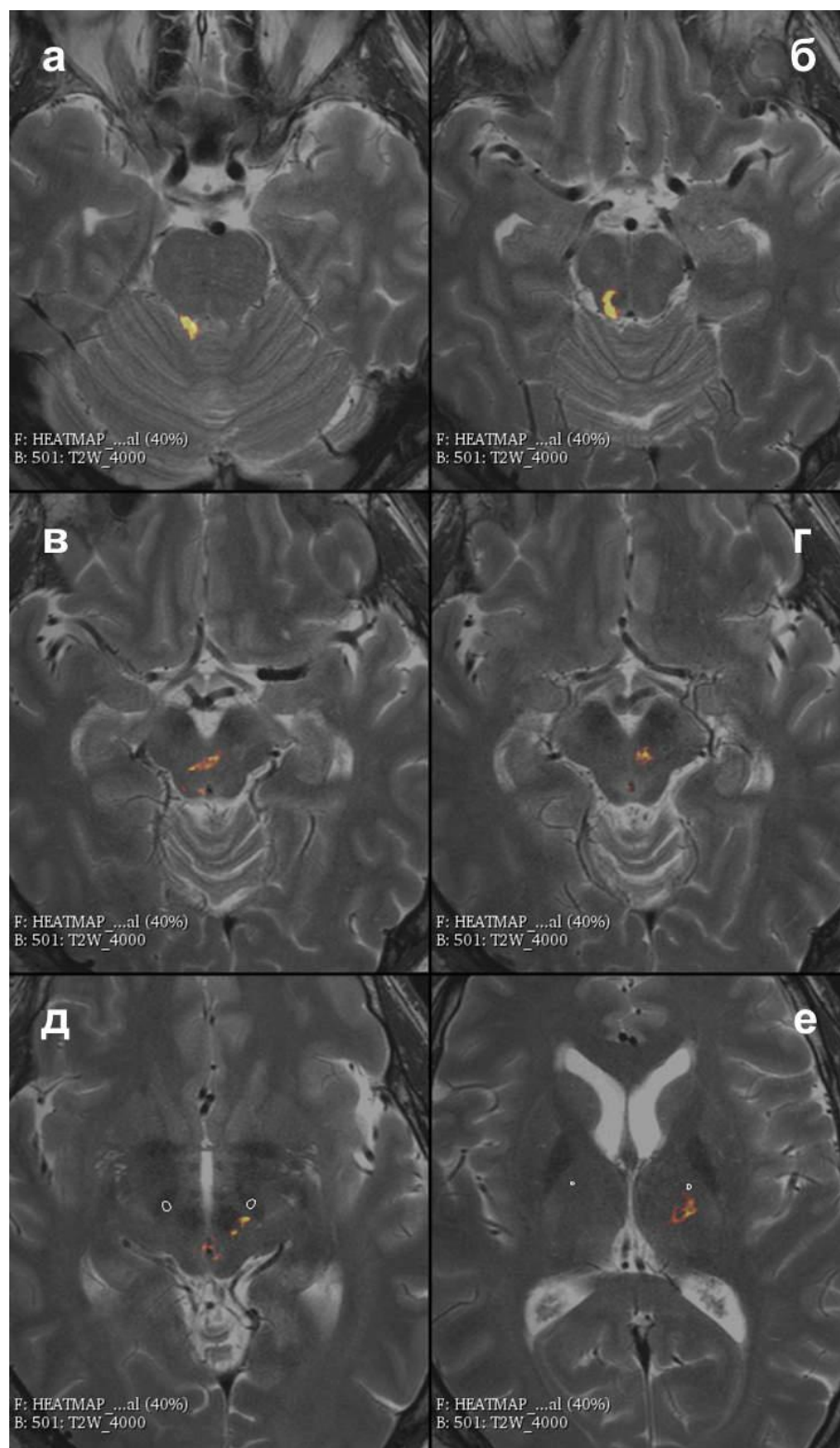


Рисунок 2. Ход левогоocereбелло-таламического тракта. Карта связности наложена на МРТ в режиме T2: из правого зубчатого ядра волокна поднимаются через правую верхнюю мозжечковую ножку (а, б) пересекаются на уровне верхней ножки мозжечка с противоположным трактом (в), затем проходят медиально рядом с красным ядром (г, д), далее идут в таламус области VLr ядра слева (е).

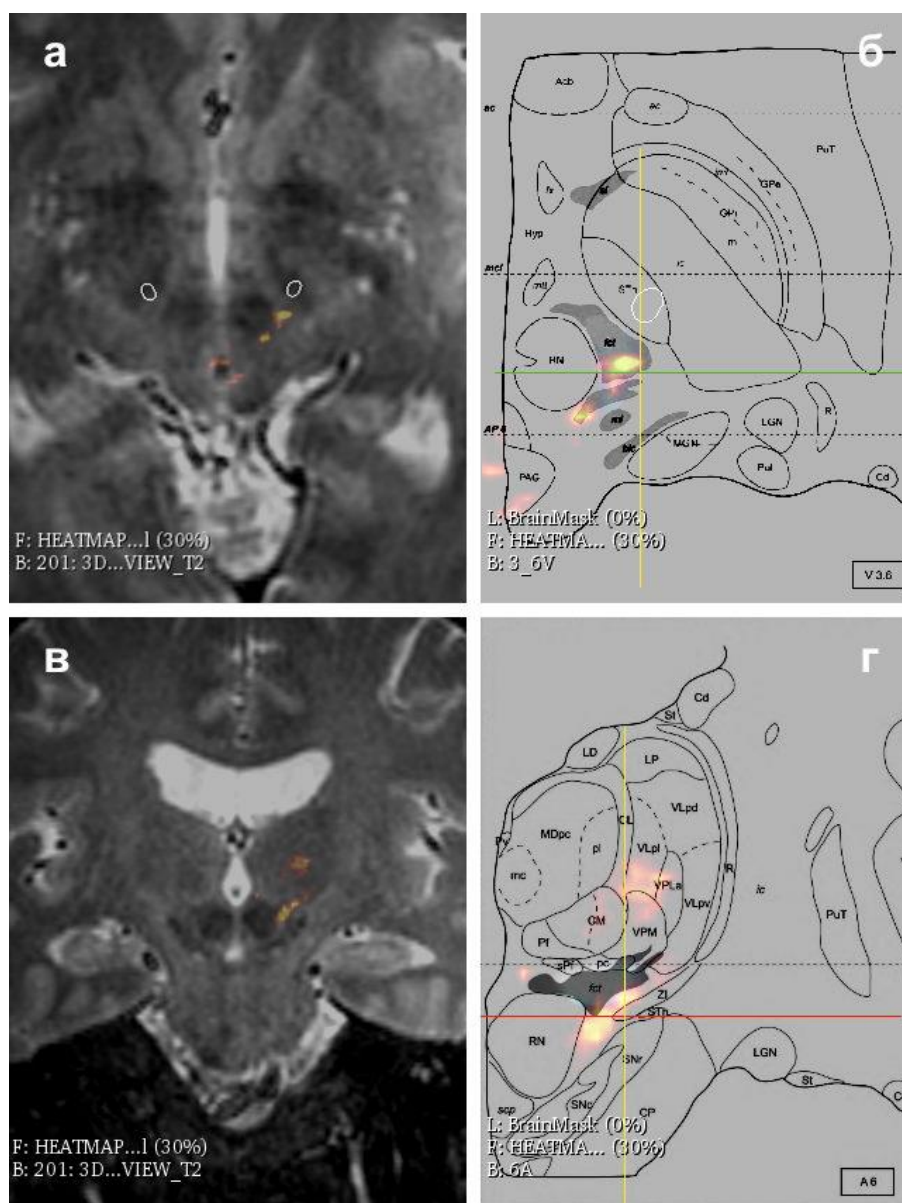


Рисунок 3. Взаимоотношение рассчитанных трактов и стереотаксического атласа. Карта связности наложена на МРТ в режиме T2 (а) и на цифровой стереотаксический атлас (б) в аксиальной проекции на уровне 3,6 мм ниже AC-PC плоскости. Аналогичные изображения приведены в коронарной плоскости на уровне 6 мм кпереди от задней комиссуры (в, г соответственно). (RN – красное ядро, SNc и SNr – чёрная субстанция, fct – cerebello-thalamic tract, STN – subthalamic nucleus, IC – внутренняя капсула, положение имплантированных электродов обозначено окружностями белого цвета).

Обсуждение

Результаты трактографии в значительной степени зависят от используемых алгоритмов. Существует два типа трактографии: детерминированная и вероятностная. Несмотря на явную потребность в более качественном моделировании структурных связей, до сих пор в нейрохирургических исследованиях доминирует оригинальный метод

детерминированной трактографии (DTI), который может моделировать только одну ориентацию волокна на воксел (элемент объёмного изображения) [10]. Для моделирования вокселей, содержащих множественные ориентации трактов, были разработаны многочисленные диффузионные модели высшего порядка (метод Q-ball, CSD и др.), использующие методы вероятностной трактографии и базирующиеся на диффузионных данных с высоким угловым разрешением. Именно данные алгоритмы позволяют визуализировать сложные связи субталамической области. Для решения нашей задачи мы применили алгоритм сферической деконволюции.

Несмотря на техническую осуществимость метода вероятностной трактографии, настоящие результаты не приводят к быстрым выводам и применимости в стереотаксическом планировании на данном этапе. Наше исследование в первую очередь указывает на возможность осуществления данной методики в клинических условиях большинства медицинских центров. Алгоритмы вероятностной трактографии, конечно, требовательны к угловой разрешающей способности МР томографа, требовательны также к фактору диффузии, и предпочтительно использовать их при полученных данных с b-фактором более 1000 и более 30 направлений сканирования [17].

В нашем случае, при использованных параметрах сбора данных HARDI и последующей их обработки, нам удалось получить трактограммы у всех пациентов. Сравнение цифрового стереотаксического атласа с рассчитанными картами связности указывает на сопоставимость данных. Таким образом, у нейрохирургов при планировании функциональных стереотаксических вмешательств появился новый инструмент для визуализации ранее недоступных структур, играющих немаловажную роль в патологических звеньях двигательных расстройств. Так, данная методика характеризует персонифицированный подход к планированию стереотаксического вмешательства. Имея данные индивидуальной нейроанатомии структурных связей глубинных структур головного мозга, мы не только увеличиваем эффективность предоперационного планирования операций DBS, но и улучшаем послеоперационное ведение пациентов, целенаправленно активируя контакты электродов, расположенные максимально близко к месту прохождения субталамических трактов. В дальнейшем, при получении достаточного количества визуализационных и клинических данных, станет возможным рассматривать тракты субталамической области как самостоятельные стереотаксические мишени при подготовке операций у пациентов с экстрапирамидными нарушениями.

Применение данной технологии связано с рядом проблем, решение которых уже найдено или будет найдено в ближайшее время. Получение томограмм по протоколу HARDI может занимать довольно продолжительное время, что затрудняет проведение

процедуры у больных с дрожательной формой болезни Паркинсона. Однако появились новые методы получения данных диффузии, такие как одновременная многослойная визуализация и многоканальная визуализация, что сокращает время сканирования [21] и позволяет получать данные при угловых разрешениях 60, 120 и более; но такое оборудование есть не везде.

Во всём мире существует небольшое число планирующих станций стереотаксических систем, позволяющих использовать трактографию при планировании стереотаксических вмешательств, и даже они не поддерживают визуализацию на основе вероятностной модели. Сам процесс трактографии требует больших вычислительных ресурсов, а с увеличением разрешающей способности МРТ, время расчётов может увеличиваться в несколько раз. Эту проблему в будущем удастся решить путём использования вычислительных модулей на основе графических процессоров (GPU) или использования облачных технологий. К тому же современная стереотаксическая техника позволяет выполнять МРТ головного мозга пациента накануне или за несколько дней до стереотаксической операции, что позволяет иметь резерв времени для постпроцессинговой обработки томограмм и предоперационного планирования [22].

Наиважнейшим этапом получения качественных трактограмм является обработка HARDI, а также сегментация структур. Возможно появление ошибок на каждом этапе работы с данными, которые влияют на конечный результат. Поэтому так важно совместное участие нейрохирургов и специалистов по нейровизуализации.

Существует ещё множество нерешённых вопросов касательно данной методики, такие как повторяемость результатов трактографии у одного и того же больного при различных параметрах получения диффузии, вопросы оптимизации, стандартизации и автоматизации ряда этапов обработки изображений, а также адаптация полученных результатов для различных типов стереотаксических устройств и планирующих станций.

Выводы

- 1) Трактография на основе HARDI-CSD - быстро развивающаяся методика нейровизуализации, которая уникальным образом позволяет проводить неинвазивное исследование структурных связей в головном мозге. В данной работе нам удалось визуализировать cerebello-thalamic tract, используя оборудование, доступное в нашей клинике.
- 2) Методика вводит дополнительные требования к протоколам МРТ и последующей обработке данных, которые не поддерживаются напрямую доступными коммерческими нейронавигационными и стереотаксическими системами. Первые результаты исследования многообещающие, но требуются дополнительные многоцентровые исследования для сравнительной оценки различных способов наведения на целевые структуры.
- 3) Введение данной методики в клиническую практику позволит повысить точность хирургического планирования, а также послеоперационный подбор параметров стимуляции систем DBS у пациентов с функциональными двигательными расстройствами.

Литература

1. Левин О. С., Артемьев Д. В., Бриль Е. В., Кулуа Т. К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1, № 1(102). – С. 45–51. [Levin O. S., Artem'ev D. V., Bril' E. V., Kulua T. K. Bolezn' Parkinsona: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu // Prakticheskaya meditsina. – 2017. – Vol. 1, № 1(102). – P. 45–51. (InRuss.)].
2. Abosch A. et al. An International Survey of Deep Brain Stimulation Procedural Steps // Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. 1–11. Doi: 10.1159/000343207.
3. Weaver F.M. et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson DiseaseA Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 1. – P. 63–73. Doi: 10.1001/jama.2008.929.
4. Caire F. et al. A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease // Acta Neurochirurgica. – 2013. – Vol. 155, № 9. – P. 1647–1654. Doi: 10.1007/s00701-013-1782-1.
5. Gallay M.N. et al. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery // Brain Structure and Function. – 2008. – Vol. 212, № 6. – P. 443–463. Doi: 10.1007/s00429-007-0170-0.
6. Jakab A. et al. Feasibility of Diffusion Tractography for the Reconstruction of Intra-Thalamic and Cerebello-Thalamic Targets for Functional Neurosurgery: A Multi-Vendor Pilot Study in Four Subjects // Frontiers in Neuroanatomy. – 2016. – Vol. 10:76. Doi: 10.3389/fnana.2016.00076.
7. Ohye C. et al. Tremor-Mediating Thalamic Zone Studied in Humans and in Monkeys // Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 1993. – Vol. 60. – P. 136–145. Doi: 10.1159/000100600.

8. Schlaier J. et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Targeting the Dentato-Rubro-Thalamic Tract // *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 105–112. Doi: 10.1111/ner.12238.
9. Xiao Y. Imaging and image processing for the surgical treatment of Parkinson's disease. – 2016. – P. 204.
10. Petersen M.V. et al. Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – P. 1657–1668. Doi: 10.3171/2016.4.JNS1624.
11. Middlebrooks E.H. et al. Segmentation of the Globus Pallidus Internus Using Probabilistic Diffusion Tractography for Deep Brain Stimulation Targeting in Parkinson Disease // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 1127–1134. Doi: 10.3174/ajnr.A5641.
12. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксические системы. – СПб.: Наука, 2006. – 142 с. [Anichkov A.D., Polonskii Yu.Z., Nizkovolos V.B. Stereotaksicheskie sistemy. – SPB: Nauka, 2006. – 142 p. (InRuss.)].
13. Bejjani B.-P. et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance // *Journal of Neurosurgery*. – 2000. – P. 615–625. Doi: 10.3171/jns.2000.92.4.0615.
14. Veraart J., Fieremans E., Novikov D.S. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory: Diffusion MRI Noise Mapping // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2016. – Vol. 76, № 5. – P. 1582–1593. Doi: 10.1002/mrm.26059.
15. Kellner E. et al. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts: Gibbs-Ringing Artifact Removal // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2016. – Vol. 76, № 5. – P. 1574–1581. Doi: 10.1002/mrm.26054.

16. Smith S.M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL // *NeuroImage*. – 2004. – Vol. 23. – P. 208–219. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
17. Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution // *NeuroImage*. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 1459–1472. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
18. Morel A. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia*. CRC Press, 2007. Doi: 10.3109/9781420016796.
19. Yushkevich P.A. et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability // *NeuroImage*. – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 1116–1128. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
20. Krauth A. et al. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: Generation from multiple histological data // *NeuroImage*. – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 2053–2062. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.042.
21. Akram H. et al. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – Vol. 18. – P. 130–142. Doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.008.
22. Kholyavin A. I., Nizkovolos V. B., Anichkov A. D. Tomography of brain and stereotactic guidance // *Biomedical Engineering*. – 2014. – Vol. 48. – P. 24-26.