

近红外光谱技术在猫脑射频热凝毁损中的应用研究 *

张立国¹ 杨天明^{1△} 钱志余² 潇 笛² 郭 凯¹ 刘华亭¹

(1 东南大学附属中大医院 神经外科 江苏 南京 210009 2 南京航空航天大学 生物医学工程系 江苏 南京 210016)

摘要 目的 探索近红外光谱 (nears) 技术用于立体定向靶点毁损术中实时监测的可行性。方法 利用猫脑建立体内不同毁损时间、温度下的毁损灶体积模型, 通过病理检测及近红外光谱仪观察并记录脑组织靶点毁损时的 NIRS 尤其是优化散射系数() 的变化情况。结果 不同温度、不同时间温度点下 NIRS 出现特征性变化曲线。并建立时间、温度及 三维模型。结论 利用 NIRS 实时活体在位监测猫脑射频神经核团毁损术是科学、可行的, 优化散射系数是监测的良好指标, 比以往单凭经验的作法更科学、更准确。

关键词 近红外光谱技术; 优化散射系数; 立体定位技术; 猫脑

中图分类号: Q95-3 R651.11 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)01-71-04

Application of near-infrared spectroscopy technology in cat brain radiofrequency*

ZHANG Li-guo¹, YANG Tian-ming^{1△}, QIAN Zhi-yu², XIAO Di², GUO Kai¹, LIU Hua-ting¹

(1 Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China;

2 Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the feasibility of near-infrared spectroscopy (NIRS) technology i monitor real-time target in the stereotactic destruction technology. **Methods:** In vivo volume models of RF lesion with different lesion time and temperature were established (adult cats in vivo). The height and maximum lesion diameter of adult cats in vivo were detected by pathology testing and MRI. Target destruction in near-infrared spectroscopy monitoring: Changes in brain tissue, the changes of reduced scattering coefficient in particular, were detected by brain tissue spectroscopy. **Results:** Under the same lesion conditions, there was significant difference between the volume of in vivo ($p<0.05$), the volume which obtained from in vivo was alerted regularly by the changes of the lesion time and lesion temperature. **Conclusion:** Real-time near infrared technology in vivo to monitor RF power in damaged nucleus of cats was scientific and feasible. In addition, the reduced scattering coefficient was good indicator for monitoring.

Key words: Near-infrared spectroscopy; Reduced scattering coefficient; Stereotactic technology; Cats

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R651.11 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)01-71-04

脑毁损术或脑深部电刺激术被国内外广泛采用治疗帕金森病(PD)^[1-3]。目前国内应用最为广泛的方式仍然是神经核(团)毁损术^[4]。然而目前射频毁损技术在 PD 上的应用缺乏实时的监控技术, 医生通过先前的经验, 术中病人的反映来估计手术程度, 缺乏精确性。射频毁损术中射频针尖端的信息全凭外科医生的经验和独立技巧。近红外光谱广义上是指研究近红外辐射的产生、传播、转化、测量及其应用的技术科学。此次实验中的近红外的优化散射系数 是表示散射事件发生的频率, 或者单位路径内光子因散射而损失的光能量的比率。由于吸收和散射的作用, 光在通过组织后其强度会减小, 削减的程度与所通过组织的吸收系数和优化散射系数的大小有关, 因此可以说漫反射或透射光中携带着大量的生物组织结构和成分的信息^[5-6], 从漫反射或透射光的光谱信息中了解光在组织中被吸收和散射的情况, 从而解算出组织的吸收系数和 等光学参数^[7-8]。NIRS 技术是近年发展起来的一种检测组织结构性质和动态功能的方法。生物组织对于近红外区域的光(700~1200nm)具有相对

的透明性, 利用近红外波段光对组织的良好通透性及不同组织分子在该波段的光学性质差异^[9], 有望达到对组织结构精确定性、精准测量、精细定位的目的。综上所述, 我们利用近红外光谱技术与射频相结合, 对猫脑神经核团毁损术进行实时监测, 总结毁损过程中不同时间、温度下 NIRS 的变化规律, 探索在射频毁损术中对射频针尖端的毁损灶实时监测的情况。为临床上利用射频热凝治疗帕金森等疾病提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料试剂、仪器

本研究所用到的仪器主要包括: ASA-601T 射频热凝器射频仪及射频针(针头外径 1.1mm, 裸露长度 2.0mm), 江湾 I 型立体定向仪, 微量进样针, 飞利浦 1.5T 磁共振。材料: 生理盐水, 1% 戊巴比妥钠溶液, 4% 多聚甲醛溶液, 手术器械。动物: 南京地区健康成年家猫 (由南京盛民实验动物养殖场提供), 1.5-2.5kg, 雌雄不拘。

* 基金项目: 国家高技术研究 863 计划基金资助(2008AA02Z438)

作者: 张立国, 硕士研究生, 主要研究方向: 射频热凝毁损体积与近红外光谱(NIRS)技术光学参数在猫脑的相关性研究

电话: 18913908012 E-mail: 313197490@qq.com

△通讯作者: 杨天明 E-mail: tmyangcn@yahoo.com

(收稿日期: 2010-09-03 接受日期: 2010-09-28)

1.2 实验分组

根据加热的不同时间和温度分为 18 组(表 1) 将 90 只健康成年家猫随机分成 18 组, 每组 5 只, 每只建立两个体内毁损模型。

1.3 实验方法

1.3.1 实验步骤 腹腔注射 1%戊巴比妥钠(40mg/kg⁻¹)将猫麻醉后, 固定于立体定向仪框架, 将三维坐标调零。常规消毒后切开头皮约 2.0cm, 剥离骨膜, (参照 snider^[10]等所著猫脑立体定向图谱, Vim 坐标为: 前囟后 11.9mm, 矢状缝旁开 7.1mm, 颅骨外板下垂直深度 21.5mm。)牙科钻小心钻透颅骨, 按确定坐标将毁损电极缓慢步进至预定深度。按预置温度、时间制造毁损灶, 当温度降至 40℃后缓慢退出电极, 牙科胶覆盖钻孔, 常规缝合伤口, 连续每天腹腔注射青霉素 10 万 U 以防治感染。术后 1w, 在 MRI 上行轴位 T2 扫描。

1.3.2 MRI 扫描 健康成年家猫术后 1w, 在东南大学影像科 MRI1.5T 上以针道为中心进行轴位 T2 扫描。

1.3.3 病理学检查 取全脑置于 4%多聚甲醛磷酸盐缓冲液中固定 24h 以上, 再浸入 30 %蔗糖溶液至沉底。切片范围: 据 MRI 所见, 沿针道层面分别取毁损灶中心、中间低信号环、中间低信号环与最外高信号环交界、最外高信号环行连续切片, 片厚 20μ m。

1.4 统计学处理

计量数据以均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。实验所得数据采用 SPSS 13.0 及 Excel 软件包进行数据分析, 行单因素或两因素多样本均数比较的方差分析, 采用 Matlab 软件建立三维模型。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

毁损温度 45℃组, 即使毁损时间达到 80 秒亦未见明显神经细胞的变性坏死。毁损温度从 50℃起始至 80℃各组毁损灶病理变化大致相同, 毁损灶内层为液化性坏死, 神经细胞完全变性坏死, 细胞结构完全消失, 可见少量神经细胞肿胀, 中层主要为肿胀神经细胞, 丧失经典的多极形状而变为圆形, 胞核偏位、浓缩、浓染, Nissl 小体崩解为细尘状颗粒, 最外层为水肿, 部分神经细胞肿胀变形, 并可见少量血管扩张、充血、炎细胞浸润(图 1、2)。透射电镜见射频毁损灶中心及反应带神经细胞胞质内细胞器明显减少, 染色质电子密度降低, 神经元细胞核周间隙增宽, 小胶质细胞向神经细胞靠近, 有吞噬受损神经细胞倾向, 水肿带主要见血管周水肿, 内皮细胞增生, 神经细胞变性坏死未发现。

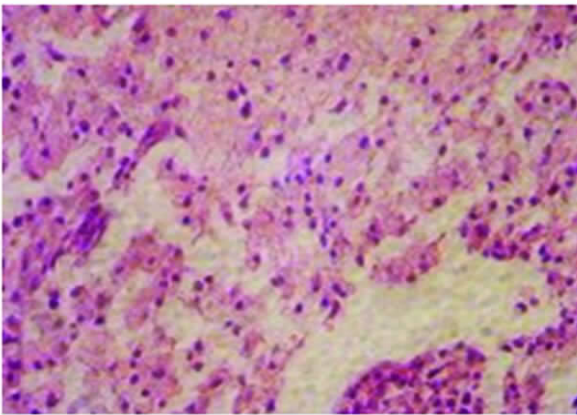


图 1 脑组织毁损灶病理切片 - 射频毁损灶中心(× 200)

Fig1 Pathological section of the damage brain tissue- the Centre of Radiofrequency ablation(× 200)

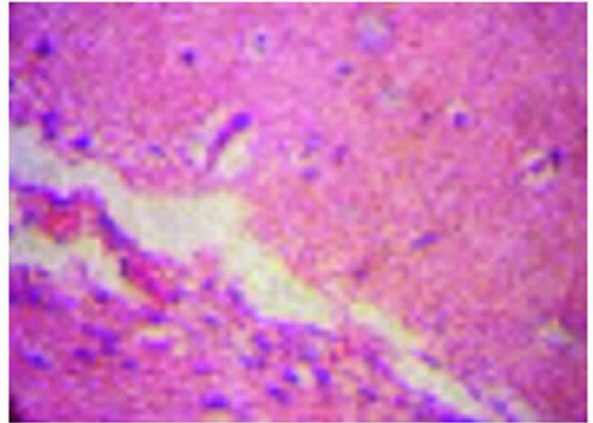


图 2 脑组织毁损灶病理切片 - 射频毁损灶水肿带与中间层交界(× 200)

Fig2 Pathological section of the damage brain tissue-the juncture of edema and intermediate(× 200)

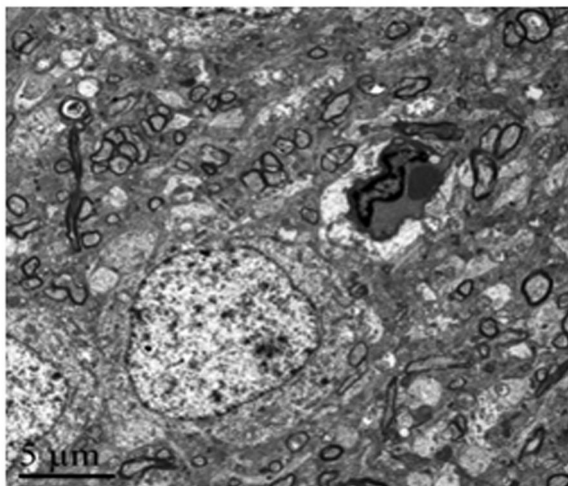


图 3 透射电镜射频毁损灶中心

Fig3 the Centre of Radiofrequency ablation by TEM

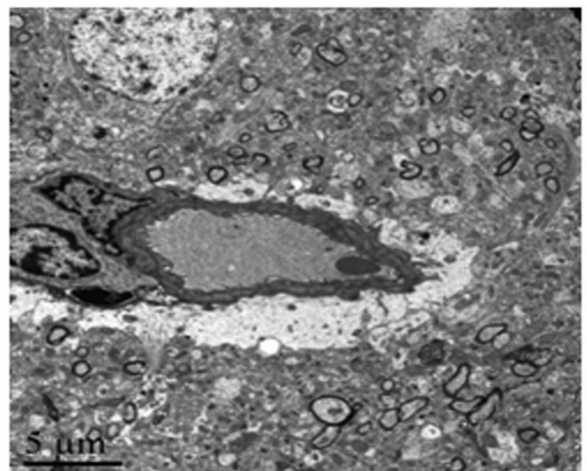


图 4 透射电镜水肿反映带

Fig4 the edema of reflection by TEM

2.2 μ_s 结果

实验中共发现 3 种类型 μ_s 变化曲线 ,如图 5 所示。对照组变化的特征曲线 :整个过程曲线都比较平稳 ;低温组(45℃、50℃) μ_s 变化的特征曲线 μ_s 在射频开始时开始上升 ,射频加

热结束后又缓慢恢复到起始状态 ,最后保持平稳 ,但上升幅度不大。高温组(60℃、70℃、80℃)特征曲线 μ_s 在射频开始时开始迅速上升 ,射频加热结束后保持平稳 ,并上升幅度较大。

表 1 μ_s 曲线平稳时的值
Table1 The Valueo of μ_s when a curve smooth

	对照组 control group	42.5℃-44℃	50	60℃	70℃	80℃
30s	17.0663± 0.0204	17.2256± 0.0068	17.8280± 0.0206	19.0439± 0.043	20.8448± 0.02	22.7097± 0.0087
60s	17.0465± 0.0256	17.2753± 0.0171	18.3033± 0.0072	19.9005± 0.0226	21.6872± 0.0045	22.8179± 0.0109
90s	17.0172± 0.0193	17.3625± 0.0198	18.9276± 0.0204	20.9074± 0.0075	22.4387± 0.0198	22.9074± 0.0086

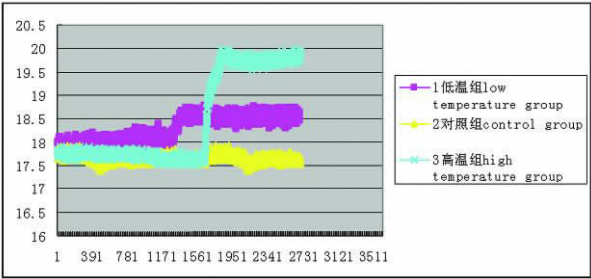


图 5 3 种类型 变化曲线 :1 低温组 2 对照组 3 高温组
Fig5 The variety curve of three differents type :1 low temperature group 2 control group 3 high temperature group

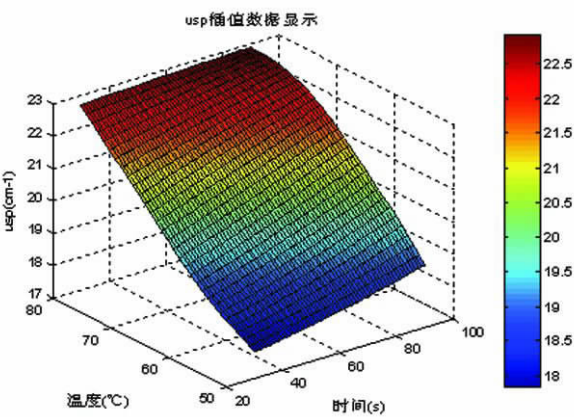
2.3 统计学结果

经统计学分析 ,在相同的时间 ,不同温度下各组获得 R 有显著性差异(P<0.05) ,同一温度 ,不同时间下 R 也有显著性差异(P<0.05)。建立以 为因变量 ,射频的作用温度 T(℃)及作用时间 t(s)为变量的三维模型。随温度、时间增加 值增加。

像。而猫脑可利用普通临床 MR 扫描即可获得清晰图像 ,并且猫脑和猪、兔狗等比较更接近人类脑结构。本实验使用临床常用的飞利浦 1.5Tesla MRI 扫描仪不但清晰可见脑解剖结构还能很好测量毁损灶大小。

在本实验获得的 3 种特征曲线中 ,出现不同特征性的变化规律。低温组 变化幅度较小 ,加热开始时上升 ,变化幅度很小 ,甚至加热结束后略下降 ,但仍高于原先水平。从术后的病理切片上看 ,也未见有脑组织热性凝固。可见在这个温度点脑组织蛋白并未发生变性 ,其生物学特性也未有改变 ,所以在实验当中近红外 未见有可逆的变化 ,符合实际情况。在临床人体射频毁损术时都必须先进行 42-45℃ 温度点的可逆性毁损试验。50℃ 时脑组织已经变性 ,但是由于温度比较低 ,或者射频时间比较短而导致变性程度较低、毁损灶半径较小 ,不能将近红外探头的有效探测区域完全覆盖 ,所以 R 较低。高温组中的 曲线同样出现不可逆的变化且上升幅度较大、保持稳定 ,由于该特征曲线所对应的手术射频毁损温度较高 ,毁损灶较低温组更大且蛋白质变性的程度更高 ,因此 变化更大而且稳定。由术后病理学检查发现 ,这些组的毁损灶几乎覆盖了近红外探头的有效探测区域。

通过本实验我们可以得出近红外技术对射频毁损术在不同温度下的变化规律以及这种特征性变化所带给我们射频毁损实时的监测信息。(1)近红外优化散射系数在加热时如果上升的幅度在 0.2 以内 ,我们则可以认为此时的射频针周围脑组织尚未发生不可逆性的毁损 ,细胞的功能结构尚存。一旦上升的幅度超过 0.2 ,我们可以认为这时射频针周围出现了脑组织的变性。上升幅度越大 ,说明组织变性的程度越高越彻底。(2)在低温组上出现的 先升高幅度小甚至下降的现象 ,我们此时在近红外探头前方的探测区内的脑组织的变性并不完全 ,提示要进一步扩大靶点毁损 ,以确保术后的疗效。(3)70℃、80℃ 时 ,上升幅度大于 3.8 ,此时的近红外表现非常稳定。说明已达到非常好的毁损效果。对术后疗效的判断有一定的辅助作用。临床意义 :本实验主要是 " 实时监测 "(1)术中实时的靶点定位 :在传统的靶点射频毁损术中无法避免因为脑脊液的流失 ,脑肿胀等引起的脑组织移位。而近红外光谱技术可以与传统的靶点定位方法相结合 ,在术中可不断根据探头所获得数据识别、修正靶点坐标 ,使得手术更为准确。(2)对靶点毁损温度的实时监测 :在传统的靶点射频毁损术中射频温度只能来源于射



Usp Correction data shows
图 6 时间、温度、三维模型
Fig6 Three-dimensional model of time, temperature and.

3 讨论

猫脑比较发达 ,已出现明显的沟回 ,其基底神经节、内囊等结构可清晰辨认^[11-12]。虽大鼠价格低、易获取等优点在研究中被广泛应用 ,近几年来 ,CT、MRI 等影像技术的发展迅速 ,但大鼠体积小 ,只能利用动物专用高场 MR 扫描才能获得清晰的图

频仪上的温度读数,然而有一些不可预测的变量,如临近电极的脑脊液池或室的电阻可以使射频电流发生短路,这样就带走了产生破坏的热量而不能毁损周围组织,临近的大血管从周围组织吸收并带走热量产生非对称性的破坏^[13]。这些变量都会影响到手术的效果。所以射频仪上的温度读数无法真正反应出电极尖端及脑组织的温度。近红外光谱技术可以同电极一同到达靶点,测量电极尖端和靶点组织的实际温度指导外科医生。(3)依据近红外光谱参数的特征性变化判断疗效,可以判断毁损灶的毁损情况。临床上也可以结合近红外光谱参数的一些特征性变化来初步判断手术效果,估计疗效,指导下一步的治疗方案。(4)术中脑出血是立体定向手术非常严重的并发症^[14]。在传统射频术时,无法及时发现。往往是在术后发现患者有脑出血的临床症状。在利用了近红外光谱技术后,在毁损术的各个阶段,我们都可以了解到电极尖端的脑组织情况,一旦出现出血等异常情况,探头前的生物光学特性会随之发生改变从而被外科医生发现,如光谱曲线不规则,或呈下降趋势等。为下进一步及时处理赢得时间。

参考文献(References)

- [1] Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009,301(1):63-73
- [2] 张世忠, 张旺明, 徐强, 等. 微电极导向核团毁损术和脑深部电刺激术治疗帕金森病的疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(12): 720-723
Zhang Shi-zhong, Zhang Wang-ming, Xu Qiang et al. Effect of micro-electrode-guided ablative surgery and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease [J]. Chinese journal of neurosurgery, 2006, 22(12): 720-723
- [3] 傅先明, 凌士营. 立体定向手术进展[J]. 中国医师进修杂志: 外科版, 2006, 29(5): 13-17
Fu Xian-ming, Ling Shi-ying. Progression of stereotactic surgery[J]. Chinese Journal of postgraduates of medicine
- [4] 张宇清, 李勇杰. 神经核团毁损术治疗帕金森病[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2004, 17(3): 178-182
Zhang Yu-qing, Li Yong-jie. Nucleus damage to treat Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2004, 17(3): 178-182
- [5] Welch AJ, van Gemert MJC, Star WM, et al. Overview of tissue optics [C]. In: Welch AJ, van Gemert MJC, eds. Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue [M]. New York: Plenum, 1995. Chap. (2): 176-171
- [6] Groenhuys RAJ, Ferwerda HA, ten Bosch JJ. Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements[J]. Appl Opt, 1983, 15;22(16):2456-62
- [7] 李忠明, 肖莺. 生物组织的光学特性及其测量技术[J]. 咸宁师专学报, 2001, 21: 32-36
Li Zhong-ming, Xiao Ying. optical property and measure characteristic of biological tissue[J]. Journal of xianning college, 2001, 21: 32-36
- [8] 赵友全, 范世福, 曹文新. 生物组织光学特性参数及其描述[J]. 国外医学生物医学工程分册, 2000, 23: 76-79
Zhao You-quan, Fan Shi-fu, Cao Wen-xin. Optical characteristic parameter and delineation of biological tissue[J]. International Journal of Biomedical Engineering, 2000, 21: 32-36
- [9] Villringer A, Chance B. Non invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function[J]. Trends Neurosci, 1997, 4: 35-442
- [10] Rinder RS, Niemer WT. A stereotomic atlas of the cat brain[M]. The university of Chicago Press, 1996. 25-30
- [11] 林祥涛, 刘树伟. 猫脑内出血模型的建立及 MRI 评价[J]. 解剖学杂志, 2004, 27(3): 224-227
Lin Xiang-tao, Liu Shu-wei. Establishment and MRI evaluation of feline intracerebral hemorrhage model[J]. Chinese Journal of Anatomy, 2004, 27(3): 224-227
- [12] Sutherland GR, Perron JT, Kozlowski P, et al. AR_R15896AR reduces cerebral infarction volumes after focal ischemia in cats [J]. Neurosurgery, 2000, 46: 710-719
- [13] 刘承勇, 漆松涛主编. 帕金森病外科治疗学, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 243-246
Liu Cheng-yong, Xi Song-tao. Parkinson's disease surgical therapy, Peking: The People's Medical Publishing House, 2004
- [14] Binder DK, Rau CM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders[J]. Neurosurgery, 2005, 56: 722-728