

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-54-64>

# ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ДЕНТАТОРУБРОТАЛАМИЧЕСКОГО ТРАКТА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕМОРОМ

**А.И. Холявин, В.А. Песков, А.О. Бергер***ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9***Контакты:** Андрей Иванович Холявин [Kholyavin@mail.ru](mailto:Kholyavin@mail.ru)

**Введение.** Стереотаксические операции на вентрально-промежуточном ядре таламуса (Vim) и задней субталамической области (PSA) используют для хирургического лечения тремора. Поскольку эти структуры неразличимы в стандартных режимах магнитно-резонансной томографии (МРТ), при операциях в основном применяют не прямое стереотаксическое наведение. МРТ-трактография позволяет учитывать индивидуальную вариабельность структур-мишеней при треморе, визуализируя мишень напрямую, однако в рутинную практику подготовки операций эта методика еще не вошла.

**Цель исследования** – изучение вариабельности положения дентаторуброталамического тракта (DRT), определенного по данным трактографии, по отношению к основным ориентирам для непрямого стереотаксического наведения, а также к структурам, видимым при МРТ в режиме FGATIR, для оценки обоснованности используемых в настоящее время методик подготовки операций при треморе.

**Материалы и методы.** Вероятностная МРТ-трактография DRT по протоколу HARDY проведена 34 пациентам. Дополнительно получали томограммы в режимах 3D T1 аксиальными срезами с изотропным размером воксела, равным 1 мм, а также FLAIR сагиттальными срезами толщиной 1,12 мм с шагом 0,56 мм. Помимо этого, 11 пациентам выполняли серию срезов по программе FGATIR толщиной 1 мм без межсрезового промежутка.

**Результаты.** Установлена существенная вариабельность положения DRT как в системе координат передней и задней комиссур, так и по отношению к стандартным мишеням для непрямого стереотаксического наведения. Кроме того, выявлена заметная межполушарная асимметрия положения трактов. Наименьшая степень отклонения от трактов отмечена для траекторий электродов для глубокой стимуляции мозга, имплантируемых в каудальную неопределенную зону (сZI) на уровне максимального диаметра красных ядер. Также установлена высокая степень соответствия между трактом и целевой зоной преломнисковой радиации (Raprl) на томограммах в режиме FGATIR.

**Выводы.** Стандартные целевые точки для непрямого наведения на мишени Vim и церебеллоталамический тракт в PSA дают отклонение >2 мм от DRT почти у половины пациентов. В то же время при наведении на стандартную целевую точку сZI в зоне воздействия на уровне 2-го или 3-го контакта электрода DRT находится в 76,5 % случаев. Режим FGATIR позволяет визуализировать структуру Raprl, при стереотаксическом наведении на которую воздействие на DRT может быть достигнуто в 86,4 % случаев.

**Ключевые слова:** стереотаксическое наведение, хирургическое лечение тремора, магнитно-резонансная трактография, дентаторуброталамический тракт, глубокая стимуляция мозга, Vim-таламотомия, церебеллоталамическая трактометрия

**Для цитирования:** Холявин А.И., Песков В.А., Бергер А.О. Индивидуальная вариабельность дентаторуброталамического тракта при планировании стереотаксических вмешательств у пациентов с тремором. Нейрохирургия 2024;26(1):54–64. DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-54-64>

## The individual variability of the dentato-rubro-thalamic tract in the planning of stereotactic operations in patients with tremor

*A.I. Kholyavin, V.A. Peskov, A.O. Berger**N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences; 9 Akademika Pavlova St., St. Petersburg 197376, Russia***Contacts:** Andrey Ivanovich Kholyavin [Kholyavin@mail.ru](mailto:Kholyavin@mail.ru)

**Background.** Stereotactic operations on the ventral-intermediate nucleus of the thalamus (Vim) and the posterior subthalamic area (PSA) are used for the surgical treatment of tremor. Since these structures are invisible in standard magnetic resonance imaging (MRI) regimes, indirect stereotactic guidance is mainly used during operations. MRI tractography allows taking into account the individual variability of the target structures for tremor, visualizing the target directly, but this technique has not yet entered the routine practice of preparing operations.

**Aim.** The aim of the work is to study the variability of the position of the dentato-rubro-thalamic tract (DRT), determined according to MRI tractography data, in relation to the main reference points for indirect stereotactic guidance, as well as to the visible landmarks on MRI in FGATIR mode, to assess the validity of the currently used methods of preparing operations in patients with tremor.

**Materials and methods.** Probabilistic MRI tractography of DRT based on the HARDY protocol was performed in 34 patients. Additionally, 3D T1 tomograms were obtained with axial slices with an isotropic voxel size equal to 1 mm, as well as FLAIR sagittal slices with a thickness of 1.12 and a pitch of 0.56 mm. Eleven patients additionally underwent a series of MRI sections according to the FGATIR program with a thickness of 1 mm, without an intersectional gap.

**Results.** A significant variability of the DRT position has been established both in the coordinate system of the anterior and posterior commissures, and in relation to standard targets for indirect stereotactic guidance. In addition, a visible interhemispheric asymmetry of the position of the tracts was revealed. The smallest degree of deviation from the tract was noted for the trajectories of deep brain stimulation electrodes implanted in the caudal zona incerta (cZI) at the level of the maximum diameter of the red nuclei. A high degree of correspondence between the tract and the target zone of prelemniscal radiations (Raprl) was also established on tomograms in the FGATIR mode.

**Conclusions.** The standard target points for the indirect targeting of Vim targets and the cerebello-thalamic tract in PSA give a deviation of more than 2 mm from DRT in almost half of patients. During the use of cZI as a standard target for indirect guidance in the treatment of tremor, the DRT is located at the zone of stereotactic impact at the level of the 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> contact of the electrode in 76.5 % of cases. FGATIR mode allows visualizing the structure of Raprl, with stereotactic guidance on which the effect on the DRT can be achieved in 86.4 % of cases.

**Keywords:** stereotactic guidance, surgical treatment of tremor, magnetic resonance tractography, dentato-rubro-thalamic tract, deep brain stimulation, Vim-thalamotomy, cerebellothalamic tractotomy

**For citation:** Kholyavin A.I., Peskov V.A., Berger A.O. The individual variability of the dentato-rubro-thalamic tract in the planning of stereotactic operations in patients with tremor. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(1):54–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-54-64>

## ВВЕДЕНИЕ

Функциональные стереотаксические вмешательства (глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation (DBS) и стереотаксические деструкции) на вентрально-промежуточном ядре таламуса (ventral intermediate nucleus, Vim) и в задней субталамической области (posterior subthalamic area, PSA) являются эффективным методом лечения тремора [1, 2]. Причем хорошие результаты продемонстрированы не только у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором, но и при других видах тремора (посттравматическом, дистоническом, треморе Холмса, при рассеянном склерозе и т.д.) [3]. В то же время указанные структуры-мишени неразличимы на стандартных последовательностях предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ), поэтому в подавляющем большинстве случаев при операциях на них используют не прямое наведение на основе стереотаксических атласов. В качестве ориентиров для непрямого наведения обычно используют переднюю и заднюю комиссуры мозга, III желудочек, внутреннюю капсулу, а также соседние внутримозговые структуры, различимые на МРТ, — красное и субталамическое ядра [4, 5].

Вследствие индивидуальной вариабельности строения человеческого мозга не прямое стереотаксическое наведение обязательно дополняют интраоперационными нейробиологическими методиками (микро-

электродной записью, электростимуляцией, пробным нагревом или охлаждением в целевых точках) с коррекцией положения стереотаксического инструмента в мозге пациента по результатам пробных воздействий. При этом повторные введения инструмента в мозг могут сопровождаться увеличением травматичности вмешательства и повышением риска осложнений.

Согласно современным представлениям, патофизиология тремора определяется патологической синхронизацией разрядов нейронов, организованных в церебеллоталамокортикальный контур [6]. Стереотаксическое воздействие (деструкция или стимуляция) на структуры, задействованные в функционировании контура, приводит к десинхронизации активности нейронов и прекращению тремора. Многочисленные опубликованные работы указывают на возможность использования предоперационной визуализации деннаторуброталамического тракта (dentato-rubro-thalamic tract, DRT), через который реализуется патологическая активность церебеллоталамокортикального контура, для непосредственной маркировки вышеуказанных стереотаксических мишеней (Vim и PSA). Это служит обоснованием применения МРТ-трактографии для прямого стереотаксического наведения на данные целевые структуры и повышения точности операций с одновременным снижением их травматичности [4, 5, 7].

В то же время препятствиями для рутинного использования трактографии при планировании стереотаксических операций являются существенное удлинение и усложнение процедуры предоперационной подготовки, высокие требования к оборудованию (томографам и рабочим станциям для расчета трактов) [5, 8], необходимость наличия высококвалифицированных специалистов, осуществляющих построение трактов, а также недостаточная проработанность методики использования трактографии для стереотаксического наведения. С другой стороны, появляются публикации о возможности использования некоторых программ структурной МРТ, которые в перспективе могут служить альтернативой трактографии для прямого стереотаксического наведения на структуры-мишени для лечения тремора [5, 9].

**Цель исследования** — изучение вариабельности положения DRT, определенного по данным вероятностной МРТ-трактографии, по отношению к основным ориентирам для непрямого стереотаксического наведения, а также к структурам, видимым при МРТ в режиме FGATIR, для оценки обоснованности различных используемых в настоящее время методик подготовки стереотаксических операций у пациентов с тремором.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные МРТ-трактографии 34 пациентов в возрасте от 43 до 69 лет (средний возраст 59 лет), в том числе 19 мужчин и 15 женщин. Всем пациентам МРТ-исследование проводилось в рамках подготовки к предстоящему стереотаксическому вмешательству (у 31 пациента — в связи с болезнью Паркинсона, у 3 — по поводу спастической кривошеи).

Использовали томограф Philips Achieva 3 Тл. Для трактографии получали диффузионно-тензорные томограммы по протоколу HARDY с угловым разрешением 32, размером воксела  $1,75 \times 1,75 \times 1,75$  мм, фазовым кодированием AP, b-фактором 1000 с/мм<sup>2</sup>. При планировании срезов диффузионных томограмм в аксиальном направлении осуществляли наклон 20–40° кзади в зависимости от анатомии пациента, чтобы исключить негативное влияние артефактов от воздухоносных полостей носа. Для предотвращения двигательных артефактов, связанных с трудноконтролируемым тремором или дискинезиями у пациентов, томограммы получали в условиях иммобилизации шеи пластиковым воротником Шанца. Дополнительно получали анатомические томограммы головного мозга пациента в режимах T1 3D аксиальными срезами с изотропным размером воксела, равным 1 мм, а также FLAIR — сагитальными срезами толщиной 1,12 мм с шагом 0,56 мм. Одиннадцати пациентам также выполняли серию сагитальных срезов по программе FGATIR толщиной 1 мм, без межсрезового промежутка.

Реконструкцию положения трактов осуществляли методом вероятностной трактографии, как обеспечи-

вающей больше возможностей для восстановления пространственного хода волокон белого вещества [5], по протоколу CSD (Constrained spherical deconvolution) [10] для оценки распределения ориентации волокон (fibre orientation distribution, FOD). В работе использовали алгоритм SSST-CSD (Single-tissue CSD). Облачные вычисления проводили на серверном компьютере Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН с многоядерным CPU AMD Ryzen Threadripper 3970, имеющим 32 ядра центрального процессора с базовой частотой 3,7 Гц, с использованием программного обеспечения 3D-Slicer 4.10, MRtrix 3, FSL 6.0, ANTS, ITKSNAP 3.6.0 [8]. Типичная траектория реконструкции на основе трактограммы всего мозга в соответствии с анатомическим представлением хода волокон была следующей: тракты выходят из контралатерального зубчатого ядра мозжечка, переходят в противоположное полушарие на уровне верхней ножки мозжечка, а затем проходят медиально рядом с красным ядром и заканчиваются в области Vim таламуса [11]. Таким образом, выполняли построение «перекрещивающегося» DRT, составляющего основную (2/3) массу волоконocerebellоталамокортикального контура, в отличие от «неперекрещивающегося» DRT, идущего от ипсилатерального таламусу зубчатого ядра мозжечка и составляющего 1/3 волокон [12].

Далее осуществляли пространственную привязку данных вероятностной трактографии к системе координат передней и задней комиссур головного мозга пациента, построенной по результатам 3D-сканирования в режиме T1-взвешенных изображений. Анализ положения трактов по отношению к стереотаксической координатной системе и структурам мозга пациента проводили на навигационной станции Medtronic StealthStation S7 (США) с использованием программного комплекса Cranial, где выполняли трехплоскостную реконструкцию полученных томограмм, совмещение изображений при помощи встроенной программы стереотаксического планирования и подпрограммы StealthMerge и измерение координат в координатной системе передней и задней комиссур. Всего было проанализировано положение 68 DRT (в правом и левом полушариях 34 пациентов, включенных в исследование).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Положение геометрического центра («оси») DRT и вариабельность его расположения по отношению к стереотаксическим мишеням оценивали на 3 анатомических уровнях:

- 1) «нулевой» горизонтальный уровень стереотаксической координатной системы на уровне передней и задней комиссур, где проводится локализация стереотаксической мишени Vim [1, 3, 5];
- 2) горизонтальный уровень на 2 мм ниже передней и задней комиссур, где осуществляется стереотаксическое

планирование при церебеллоталамической трактомии в задней субталамической области [11];

- 3) горизонтальный срез на уровне максимального диаметра красных ядер, где проводят стереотаксическую локализацию каудальной неопределенной зоны (caudal zona incerta, cZI), являющейся одним из вариантов стереотаксической мишени при операциях на PSA у пациентов с тремором [2].

В табл. 1 отражены результаты измерений координат центра DRT на разных горизонтальных уровнях в системе координат передней и задней комиссур.

В табл. 2 представлены результаты измерения положения центра тракта по отношению к наиболее часто используемым ориентирам для непрямого наведения на «стандартную» стереотаксическую мишень Vim (медиальная стенка III желудочка, задняя

комиссура мозга) [3, 5] и на целевую точку для стереотаксической церебеллоталамической трактомии в PSA на горизонтальном уровне на 2 мм ниже плоскости передней и задней комиссур по методике M.N. Galla и соавт. [11].

Как видно из табл. 1, 2, на уровне «нулевой» горизонтальной плоскости среднее значение координат трактов достаточно точно соответствует координате Vim, взятой из стереотаксического атласа ( $X = 14, Y = -5,5, Z = 0$ ) (по всем 3 координатам различие статистически незначимо,  $p > 0,05$ ). Для положения «стандартной» целевой точки по наиболее распространенной методике не прямой стереотаксической локализации ядра Vim – 11 мм кнаружи от стенки III желудочка и 1/4 межкомиссурального расстояния (6–7 мм) кпереди от задней комиссуры – нет статистически значимых различий

**Таблица 1.** Координаты центра дентаторуброталамического тракта на срезах магнитно-резонансных томограмм в системе координат передней и задней комиссур, средние значения и стандартные отклонения, мм

**Table 1.** Coordinates of the center of the dentato-rubro-thalamic tract on magnetic resonance imaging slices in the coordinate system of the anterior and posterior commissures, mean  $\pm$  SD, mm

Горизонтальный уровень Horizontal level	Координаты трактов в обоих полушариях Coordinates of tracts in both hemispheres			Координаты трактов справа Coordinates of the tracts of the right hemisphere			Координаты трактов слева Coordinates of the tracts of the left hemisphere		
	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
«Нулевой» “Zero”	14,1 $\pm$ 2,5	-5,6 $\pm$ 1,7	0	13,8 $\pm$ 2,6	-5,7 $\pm$ 1,8	0	14,3 $\pm$ 2,4	-5,5 $\pm$ 1,4	0
На 2 мм ниже уровня комиссур 2 mm below the level of commissures	11,2 $\pm$ 1,8	-6,7 $\pm$ 1,6	-2	10,9 $\pm$ 2,1	-6,7 $\pm$ 1,6	-2	11,4 $\pm$ 1,9	-6,6 $\pm$ 1,5	-2
Уровень максимального диаметра красных ядер The level of the maximum diameter of the red nuclei	7,8 $\pm$ 2,4	-8,1 $\pm$ 1,5	-5,0 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 1,3	-7,8 $\pm$ 1,6	-5,0 $\pm$ 0,6	7,6 $\pm$ 3,2	-8,4 $\pm$ 1,3	-5,0 $\pm$ 0,6

**Таблица 2.** Расстояния между центром дентаторуброталамического тракта (DRT) и III желудочком, центром DRT и задней комиссурой мозга на «нулевом» горизонтальном уровне, а также между центром DRT и III желудочком на горизонтальном уровне 2 мм ниже плоскости передней и задней комиссур, средние значения и стандартные отклонения, мм

**Table 2.** Distances of the dentato-rubro-thalamic (DRT) centers from the wall of 3<sup>rd</sup> ventricle and the posterior commissure of the brain at the “zero” horizontal level, and also distances of the DRT centers from the 3<sup>rd</sup> ventricle at a horizontal level 2 mm below the plane of the anterior and posterior commissures, mean  $\pm$  SD, mm

Структура Structure	Тракты в обоих полушариях Tracts in both hemispheres	Тракты левого полушария Tracts of the left hemisphere	Тракты правого полушария Tracts of the right hemisphere
Стенка III желудочка на «нулевом» срезе Wall of the 3 <sup>rd</sup> ventricle at the “zero” level	10,9 $\pm$ 1,9	11,0 $\pm$ 2,2	10,8 $\pm$ 2,2
Задняя комиссура на «нулевом» срезе Posterior commissure at the “zero” level	7,2 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,4	7,1 $\pm$ 1,8
Стенка III желудочка на срезе 2 мм ниже межкомиссуральной линии Wall of the 3 <sup>rd</sup> ventricle at the level 2 mm below the intercommissural line	9,3 $\pm$ 1,5	9,4 $\pm$ 1,4	9,1 $\pm$ 1,7

в отношении расстояния от III желудочка ( $p = 0,9527$ ). При этом есть небольшое, но статистически значимое отклонение тракта кпереди от этой точки в среднем на 0,7 мм ( $p = 0,00132$ ). На уровне на 2 мм ниже плоскости передней и задней комиссур средние значения положения DRT располагались кнаружи и кзади по отношению к целевой точке церебеллоталамического тракта (СТТ), рекомендованной для церебеллоталамической трактомики (8 мм латеральнее стенки III желудочка и 5–6 мм кзади от середины межкомиссурального расстояния) [11], и это различие было статистически значимым ( $p < 0,0001$  для обеих координат).

Также отмечена высокая вариабельность положения DRT. Даже у одного и того же пациента положение тракта (по сравнению с симметричной точкой в противоположном полушарии) отличалось в среднем на  $2,3 \pm 1,2$  мм на уровне «нулевой» горизонтальной плоскости, на  $2,1 \pm 1,1$  мм — на уровне на 2 мм ниже ее и на  $1,6 \pm 1,1$  мм — на уровне максимального размера красных ядер. При этом статистической значимости в разнице положения трактов правого и левого полушарий для всех координат на всех уровнях не отмечено ( $p > 0,05$ ).

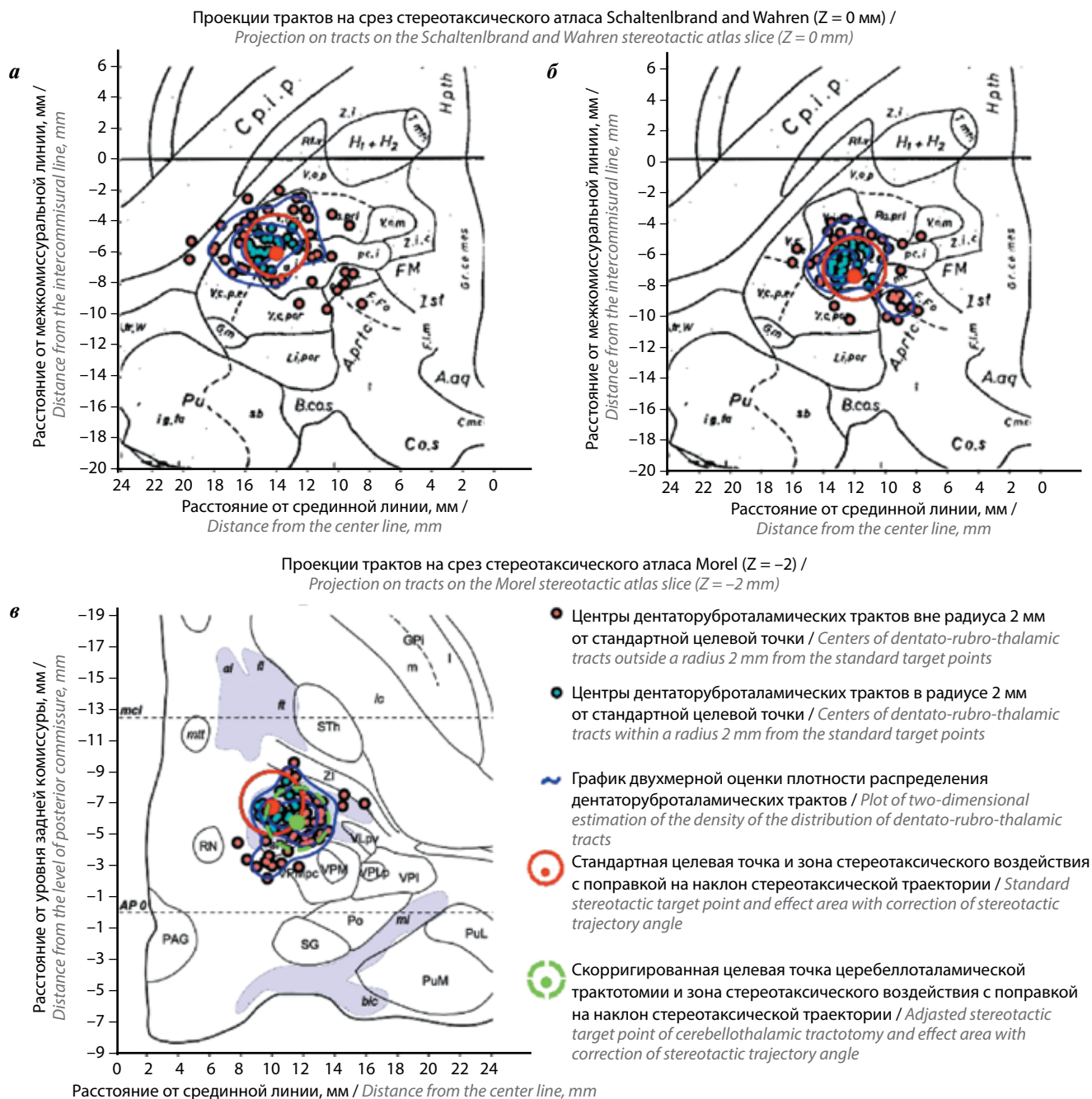
Оценку клинической значимости вариабельности тракта осуществляли по уровню отклонения положения его центра от «стандартных» целевых точек. Значимым для стереотаксической операции считали отклонение центра тракта более чем на 2 мм от целевой точки, поскольку именно такое расхождение между целевой точкой и реальным положением электрода обычно считается «пороговым» при принятии решения о необходимости коррекции позиции электрода во время операций по имплантации системы DBS [13]. Расстояние между отдельными электродами в системе VenGun для интраоперационной микроэлектродной записи тоже составляет 2 мм. Кроме того, результирующая погрешность большинства стереотаксических рам (включая инструментальную погрешность, погрешность томографа, интраоперационный brain shift и т.д.) также находится в пределах этой величины [14].

Анализ индивидуального расположения 68 DRT на «нулевом» горизонтальном уровне у пациентов показал, что в случае наведения на Vim по атласу лишь в 28 (41,7 %) случаях тракты располагались в пределах радиуса 2 мм от целевой точки (рис. 1, а) (целевая точка на горизонтальном срезе располагается не в центре окружности с радиусом 2 мм, а несколько кзади, с учетом того, что стереотаксическая траектория из доступа в лобной области имеет наклон в 55–70° по отношению к плоскости передней и задней комиссур [15]). При использовании рекомендованной «стандартной» целевой точки Vim, рассчитанной по отношению к стенке III желудочка и задней комиссуре, тракты в пределах 2 мм от нее располагались в 35 (51,5 %) случаях (рис. 1, б).

На уровне 2 мм ниже комиссур при использовании «стандартной» мишени СТТ для церебеллоталамической трактомики центры трактов располагались в пределах 2 мм от целевой точки в 24 (35,3 %) случаях. Однако, если на этом уровне сместить «стандартную» мишень в целевую точку, располагающуюся на 9,3 мм латеральнее стенки III желудочка и на 6,7 мм кзади от середины межкомиссурального расстояния (в соответствии со средними значениями координат DRT, см. табл. 1), то число трактов, располагающихся в пределах 2-миллиметровой зоны от целевой точки, возрастает до 42 (61,8 %) (рис. 1, в).

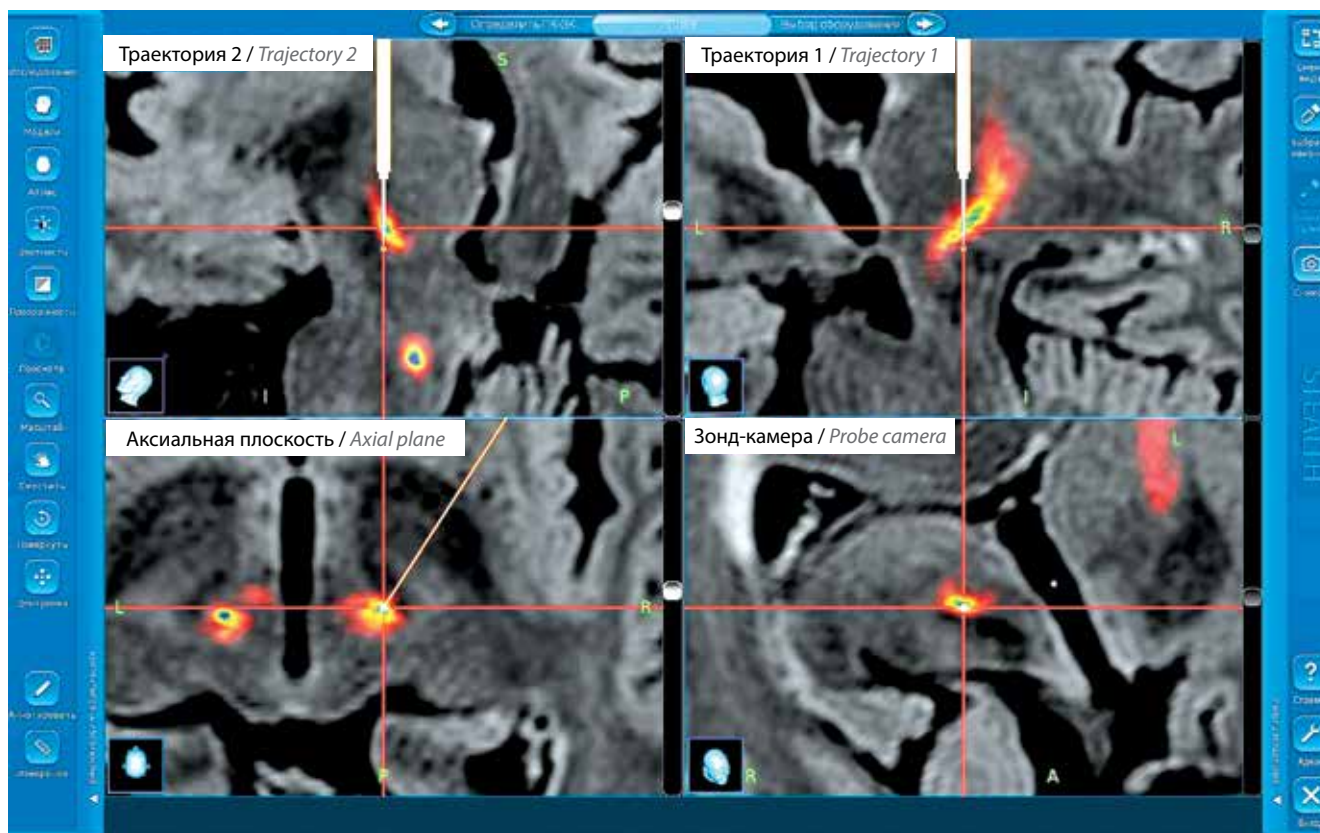
На уровне максимального диаметра красных ядер расстояние от мишени cZI до центра DRT составило  $3,7 \pm 1,0$  мм, почти у всех пациентов располагаясь за пределами 2-миллиметровой зоны от целевой точки. Положение cZI на горизонтальном MPT-срезе на этом уровне определяли по методу Blomstedt как точку на границе 1/3 и 2/3 поперечного отрезка, соединяющего заднюю часть субталамического ядра и наружную часть красного ядра в месте его максимального диаметра [2, 16]. Дополнительно была проведена оценка расстояния от тракта до траектории введения электрода DBS в мишень cZI, смоделированной с учетом общепринятых принципов (фрезевое отверстие в пределах 1,5 см кпереди от коронального шва, входная точка находится на гребне извилины, траектория не должна пересекать боковые желудочки мозга и борозды коры) [2, 7, 15]. Установлено, что на уровне «нулевой» горизонтальной плоскости расстояние от центра DRT до электрода составляет в среднем  $2,5 \pm 1,4$  мм, а на уровне 2 мм ниже «нулевой» горизонтальной плоскости —  $1,8 \pm 1,1$  мм. Если для каждой траектории брать минимальное расстояние до DRT на любом из уровней, то оно составляет  $1,6 \pm 1,0$  мм. Из 68 траекторий лишь в 18 случаях минимальное расстояние до тракта превышало 2 мм, тогда как в 52 (76,5 %) случаях оно находилось в пределах этой величины (рис. 2), что объясняет отмеченную в литературе высокую эффективность мишени.

Дополнительно у 11 пациентов, которым были выполнены томограммы в режиме FGATIR, определяли координаты центра зоны гипоинтенсивного сигнала крыловидной формы, располагающейся латерально по отношению к верхней части красного ядра в его средних отделах. По мнению ряда авторов [9, 17], эта зона соответствует «прелемнисковой радиации» (prelemniscal radiations, Rap1), входящей в структуру PSA, включающей в себя волокна DRT и также являющейся стереотаксической структурой-мишенью при хирургическом лечении тремора [18]. Также определяли координаты центра DRT на уровне, соответствующем уровню центра зоны гипоинтенсивного сигнала (от 0 до 2,8 мм ниже плоскости передней и задней комиссур). Расхождение между этими точками у пациентов было статистически незначимым ( $p > 0,05$  для



**Рис. 1.** Вариабельность расположения дентаторуброталамического тракта (DRT) на «нулевом» горизонтальном уровне, выраженная в стереотаксической системе координат (а) и по отношению к стереотаксическим ориентирам – стенке III желудочка и задней коммиссуры (б). Координаты стандартной целевой точки – вентрально-промежуточного ядра таламуса (Vim): X = 14, Y = -5,5, Z = 0 (а); X = 11 мм латеральнее стенки III желудочка, Y = 1/4 расстояния между передней и задней коммиссурами кпереди от задней коммиссуры, Z = 0 (б). Вариабельность расположения DRT на горизонтальном срезе на 2 мм ниже плоскости передней и задней коммиссур, по отношению к стенке III желудочка и середине межкоммиссуральной линии (в). Координаты целевой точки церебеллоталамического тракта (СТТ) для церебеллоталамической трактомии согласно M.N. Gallaу (обозначена красным цветом): X – 8 мм латеральнее стенки III желудочка, Y – 5,5 мм кзади от середины межкоммиссуральной линии, Z = -2. Координаты скорректированной целевой точки (зеленый цвет): X – 9,3 мм латеральнее стенки III желудочка, Y – 6,7 мм кзади от середины межкоммиссуральной линии, Z = -2

**Fig. 1.** Variability of the dentato-rubro-thalamic (DRT) location at the “zero” horizontal level, expressed in stereotactic coordinate system (a) and in relation to stereotactic landmarks – the wall of the 3<sup>rd</sup> ventricle and the posterior commissure (b). Coordinates of the standard ventral-intermediate nucleus (Vim) target point: X = 14, Y = -5.5, Z = 0 (a); X = 11 mm laterally to the wall of the 3<sup>rd</sup> ventricle, Y = 1/4 of the distance between the anterior and posterior commissures anteriorly from the posterior commissure, Z = 0 (b). Variability of the location of the DRT on a horizontal level 2 mm below the plane of the anterior and posterior commissures, relative to the wall of the 3<sup>rd</sup> ventricle and the middle of the intercommissural line (c). Coordinates of the target point of cerebellothalamic tract (CTT) for cerebellothalamic tractotomy according to M.N. Gallaу (indicated in red): X – 8 mm laterally to the wall of the 3<sup>rd</sup> ventricle, Y – 5.5 mm posteriorly from the middle of the intercommissural line, Z = -2. Coordinates of the corrected target point (green): X – 9.3 mm laterally to the wall of the 3<sup>rd</sup> ventricle, Y – 6.7 mm posteriorly from the middle of the intercommissural line, Z = -2



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография в режиме FLAIR с наложением вероятностной трактографии дентаторуброталамического тракта (DRT). Экран навигационной станции Medtronic StealthStation S7. Моделирование траектории электрода для глубокой стимуляции мозга, введенного в целевую точку каудальной неопределенной зоны (cZI). На расстоянии 2–5 мм от целевой точки у большинства пациентов электрод тесно прилежит к DRT

**Fig. 2.** FLAIR magnetic resonance imaging with the superposition of the probabilistic magnetic resonance tractography of dentato-rubro-thalamic tract (DRT). Screenshot from the Medtronic StealthStation S7 navigation station. Simulation of the trajectory of the deep brain stimulation electrode inserted into the caudal zona incerta (cZI) target point. At a distance of 2–5 mm from the target point, the electrode is closely attached to the DRT in most patients

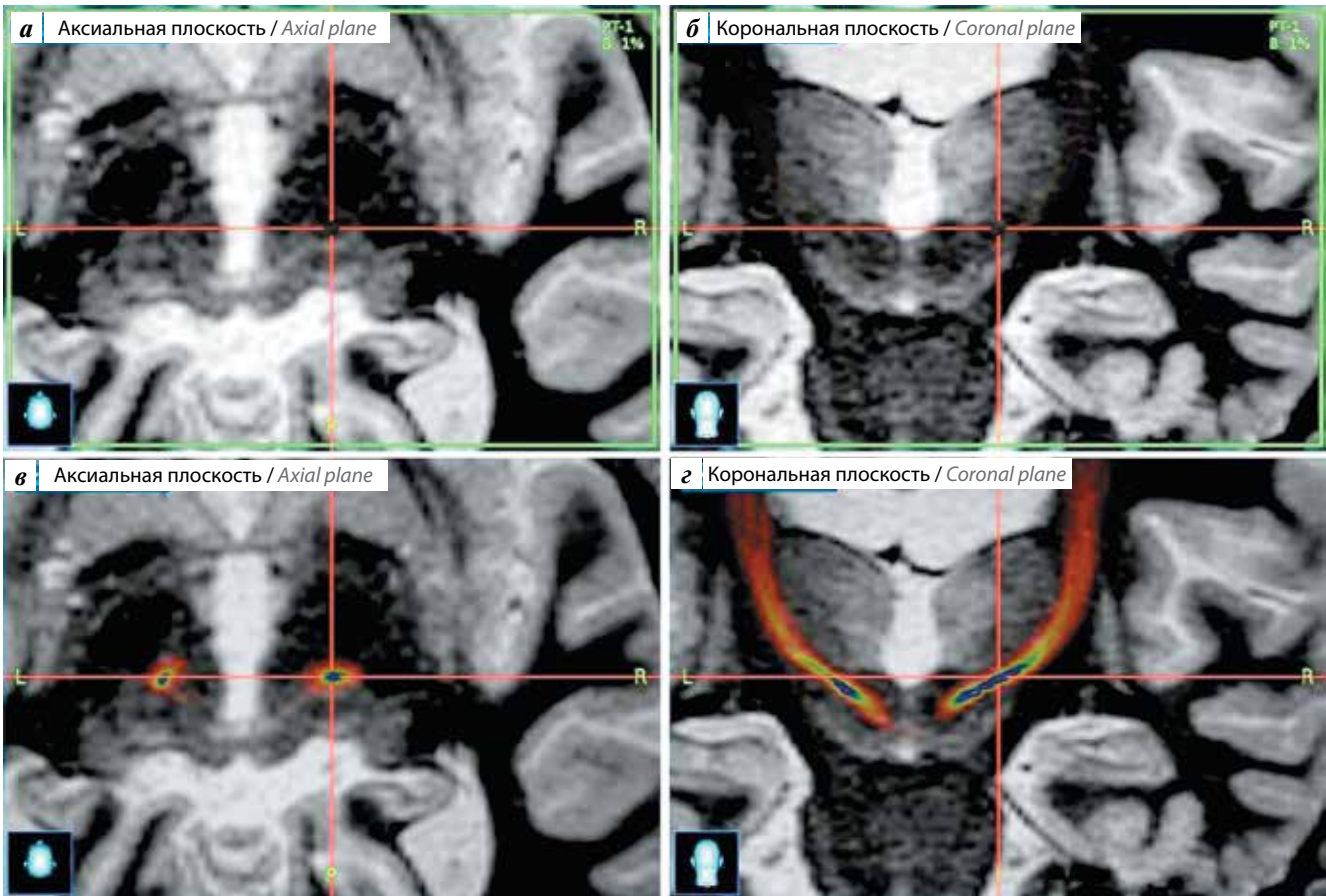
всех координат) и незначительным по своей величине ( $1,3 \pm 1,1$  мм), причем 19 (86,4 %) из 22 трактов правого и левого полушария мозга у этой группы пациентов располагались в пределах 2 мм от центра гипоинтенсивной зоны (рис. 3). Графики Бленда–Альтмана и стандартные отклонения для мишеней приведены на рис. 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Структуры таламуса и субталамической области – практически единственные стереотаксические мишени, визуализация которых при МРТ затруднена и которые до настоящего времени являются объектами для непрямого стереотаксического наведения. Тем не менее имеется достаточно много работ по поиску программ МРТ, позволяющих локализовать данные мишени напрямую. Использование последовательности, взвешенной по протонной плотности, в отличие от T1- и T2-взвешенных изображений позволяет четко локализовать латеральную границу таламуса (в том числе ядра Vim) и, таким образом, предотвратить нежелательное введение инструмента во внутреннюю капсу-

лу. Однако границы между ядрами внутри таламуса на томограммах не видны, несмотря на то что гистологические исследования подтверждают морфологические различия между ними [19]. По-видимому, это связано с тем, что, в отличие от, например, бледного шара, отдельные ядра таламуса не отделены друг от друга пластинками белого вещества [9]. Были предложены и другие последовательности (SWI, STIR, T2-взвешенные изображения с использованием сверхвысокопольной МРТ и т. д. [5, 9]), однако все эти методики не нашли широкого применения. Возможно, это объясняется сложностью методик и недостаточным количеством работ, достоверно доказывающих их клинические преимущества по сравнению со стандартно используемым методом непрямо́й локализации Vim [5].

Благодаря исследованиям, раскрывающим рольocerebellotalamocortical контура в патофизиологии тремора, в настоящее время господствует концепция, в соответствии с которой эффект при стереотаксическом лечении тремора определяется именно воздействием непосредственно на DRT на уровне Vim или



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режиме FGATIR, окно программы Cranial Medtronic StealthStation S7: структурная МРТ (а, б) и наложение МРТ-трактографии дентаторуброталамического тракта (DRT) на структурную МРТ (в, г); реконструкция МРТ в аксиальной плоскости (а, в) и корональной плоскости (б, г). Гипоинтенсивная зона латерально по отношению к верхним отделам красного ядра соответствует прохождению DRT. Перекрестие соответствует центру гипоинтенсивной зоны

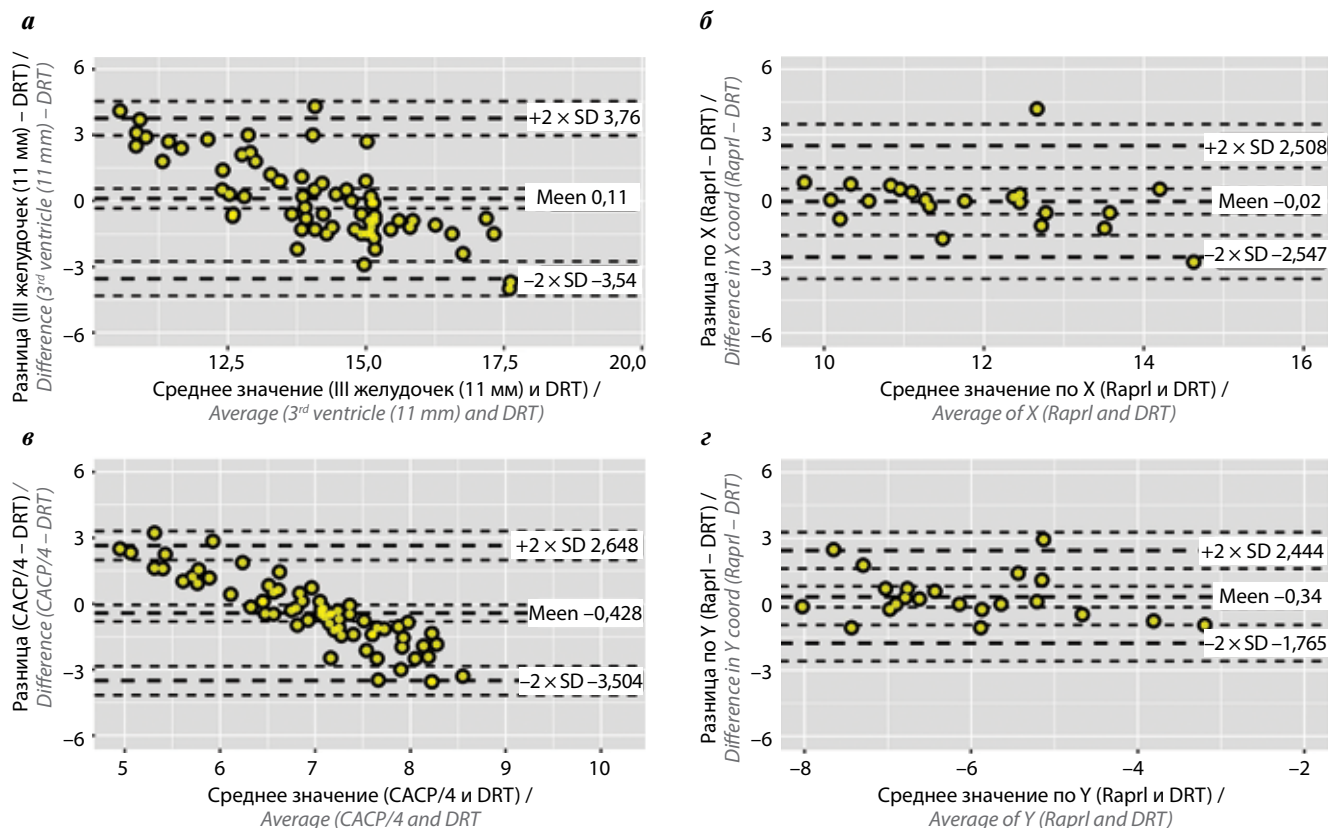
**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in FGATIR mode, the window of the Cranial Medtronic StealthStation S7 program: structural MRI (a, б) and the superimposition of dentato-rubro-thalamic tract (DRT) MRI tractography on structural MRI (в, г); MRI reconstruction in the axial plane (а, в) and in the coronal (б, г). The hypointensive zone laterally to the upper parts of the red nucleus corresponds to the passage of the DRT. The crosshair corresponds to the center of the hypointensive zone

PSA [5, 6, 20]. Следовательно, визуализация данного тракта и должна лежать в основе прямого стереотаксического наведения на мишени у пациентов с тремором. В последние годы интенсивно изучается роль МРТ-трактографии при подготовке операций у этой группы больных [4–8, 15, 20–25]. Множество публикаций посвящено изучению детерминированной и вероятностной трактографии. Ряд авторов считают, что вероятностная трактография является более точной по сравнению с детерминированной, поскольку последняя учитывает только одно направление диффузии для каждого вокселя, что является источником ошибок при реконструкции пересекающихся, ветвящихся и касающихся друг друга трактов [5, 13]. В то же время вероятностная трактография, основанная на более сложных алгоритмах, требует длительных вычислений (12–32 ч по сравнению с 11–18 мин для детерминированной трактографии) и более чувствительна к двигательным артефактам [5, 13]. Мы использовали

дополнительную иммобилизацию пациента и вычисления, основанные на облачных технологиях, что позволило осуществить более быструю и точную реконструкцию хода трактов.

Ранее было показано, что эффект DBS при треморе напрямую зависит от расстояния активного контакта электрода до DRT [5, 7, 21]. Однако методики стереотаксического планирования с использованием трактографии по ряду вышеуказанных причин пока еще не вошли в широкую практику подготовки операций. Поэтому актуальным является вопрос вариабельности трактов по отношению к обычно используемым стереотаксическим мишеням. В данной работе мы не исследовали эффективность воздействия на DRT; ставилась задача оценить значимость его индивидуальной вариабельности. Лишь некоторые публикации говорят о стабильном положении DRT по отношению к стандартной целевой точке Vim [20, 22]. Большинство авторов указывают на широкую вариабельность трактов





**Рис. 4.** Графики Бленда–Альтмана: сравнение положения координат X и Y дентаторуброталамического тракта (DRT) с наиболее часто используемой мишенью для непрямой локализации – вентрально-промежуточным ядром таламуса (Vim) (11 мм латерально от III желудочка, 1/4 расстояния между передней и задней комиссурами кпереди от задней комиссуры) (а, б), а также целевой точкой, рассчитанной по центру максимальной гипоинтенсивности сигнала в субталамической области (Raprl) на магнитно-резонансных томограммах в режиме FGATIR (в, г). Показатели вариабельности для целевой точки Raprl существенно ниже

**Fig. 4.** Blend–Altman plots: comparison of the position of the stereotactic coordinates of the dentato-rubro-thalamic tract (DRT) with the most commonly used target for indirect localization ventral intermediate nucleus (Vim) (11 mm lateral to 3<sup>rd</sup> ventricle, 1/4 of the distance between anterior and posterior commissure anterior to the posterior one) (a, б), and the target point calculated from the center of maximum hypointensity signal in the subthalamic region (Raprl) on FGATIR magnetic resonance images (в, г). The variability indices for the target point Raprl are significantly lower

как по отношению к мишени, взятой из атласа, так и по отношению к стандартной целевой точке, рассчитанной по отношению к III желудочку и задней комиссуре. Это можно объяснить, например, тем, что структуры таламуса могут располагаться более латерально при расширении III желудочка. Однако этого может не происходить при атрофии таламуса, при которой расширение желудочка происходит “*ex vacuo*”. Кроме того, при увеличении расстояния между передней и задней комиссурами граница между вентральнокаудальным ядром таламуса и Vim может смещаться не кпереди, а кзади [15]. F. Ferreira и соавт. указывают на межполушарную асимметрию расположения трактов, причем в левом полушарии тракты располагаются достоверно кзади и латерально, что отражает функциональную асимметрию полушарий у здоровых лиц [13]. В нашем исследовании также отмечена асимметрия трактов у всех пациентов, однако вектор смещения был разнонаправленным. По-видимому, это связано с тем, что работа F. Ferreira и соавт. основана на изучении здоровых субъектов,

тогда как в основу нашего исследования легли томограммы пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, что в большей степени отражает картину, наблюдаемую при подготовке реальных стереотаксических операций.

Результаты как нашей работы, так и ряда других указывают на высокую степень вариабельности положения DRT по отношению к стандартным мишеням при подготовке стереотаксических операций у пациентов с тремором. Поскольку возможность рутинного использования МРТ-трактографии (особенно вероятной) при подготовке стереотаксических операций остается дискуссионной, высокоактуален поиск новых МРТ-программ для прямой визуализации мишеней. В этом отношении, возможно, перспективной является программа FGATIR, которая позволяет визуализировать структуру Raprl, также являющуюся звеном вocerebellоталамокортикальном контуре, через который реализуется патологическая система тремора, и используемую для лечения тремора рядом авторов наряду с мишенями Vim и cZI [18, 25]. Кроме DRT,

в состав структуры Rap1 также входят волокна, соединяющие орбитофронтальную кору, средний мозг, бледный шар, субталамическое ядро, ствольные структуры и ретикулярную формацию [18, 24].

В основе появления гипоинтенсивного сигнала в зоне Rap1 в задней субталамической области латерально от красного ядра при МРТ может лежать слияние перекрещивающегося и неперекрещивающегося DRT, что приводит к локальному увеличению миелинизации в этой зоне [24]. Наша работа подтверждает высокую степень соответствия этого непосредственно визуализируемого при МРТ участка и прохождения DRT на этом уровне, что дает основания считать полезной эту МРТ-последовательность при планировании стереотаксических операций при треморе, однако требуются дальнейшие исследования с оценкой клинического эффекта вмешательств, основанных на данной методике стереотаксического наведения.

## ВЫВОДЫ

Данные вероятностной МРТ-трактографии показывают, что при использовании стандартных методик

непрямого стереотаксического наведения на структуры Vim и СТТ во время операций воздействие на DRT может быть достигнуто не более чем в 61,8 % случаев.

Среди методик непрямого стереотаксического наведения у пациентов с тремором в наибольшей степени задействовать DRT позволяет метод Blomstedt с введением электродов для DBS в каудальную неопределенную зону. Если ввести дистальный конец электрода в стандартную целевую точку cZI, то на расстоянии 2–5 мм проксимальнее (что соответствует 2-й или 3-й контактной поверхности электрода) DRT будет находиться в зоне воздействия в 76,5 % случаев.

Режим МРТ FGATIR позволяет визуализировать структуру Rap1, располагающуюся в задней субталамической области на глубине от 0 до 2,8 мм ниже межкомиссуральной плоскости. При стереотаксическом наведении на данную мишень воздействие на DRT может быть достигнуто в 86,4 % случаев. Требуется проведение дальнейших исследований для изучения роли этой МРТ-последовательности при подготовке стереотаксических операций у пациентов с тремором.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гамалея А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. *Нервные болезни* 2012;4:55–62. Gamaleya A.A., Tomskiy A.A., Bril' E.V., Shabalov V.A. Electrical stimulation of the deep brain structures in extrapyramidal diseases. The principles of programming. *Nervniye bolezny = Neural Diseases* 2012;4:55–62. (In Russ.).
2. Blomstedt P., Sandvik U., Fytagoridis A., Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery* 2009;64(6):1029–38; discussion 1038–42. DOI: 10.1227/01.NEU.0000345643.69486.BC
3. Ramirez-Zamora A., Okun M.S. Deep brain stimulation for the treatment of uncommon tremor syndromes. *Expert Rev Neurother* 2016;16(8):983–97. DOI: 10.1080/14737175.2016.1194756
4. Páez-Nova M., Spiegelmann R., Korn-Israeli S. et al. Targeting the vim by direct visualization of the cerebello-thalamo-cortical pathway in 3 T proton density MRI: correlation with focused ultrasound lesioning. *Neurosurg Rev* 2022;45(3):2323–32. DOI: 10.1007/s10143-022-01752-0
5. Gravbrot N., Saranathan M., Pouratian N., Kasoff W.S. Advanced imaging and direct targeting of the motor thalamus and dentatorubro-thalamic tract for tremor: a systematic review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020;98(4):220–40. DOI: 10.1159/000507030
6. Van den Berg K.R.E., Helmich R.C. The role of the cerebellum in tremor – evidence from neuroimaging. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2021;11(1):49. DOI: 10.5334/tohm.660
7. Dembek T.A., Petry-Schmelzer J.N., Reker P. et al. PSA and VIM DBS efficiency in essential tremor depends on distance to the dentatorubrothalamic tract. *Neuroimage Clin* 2020;26:102235. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102235
8. Песков В.А., Холявин А.И., Богдан А.А. Стереотаксическое наведение на глубинные структуры головного мозга с использованием методов вероятностной МР-трактографии. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал* 2019;2(20):322–35. Peskov V.A., Kholyavin A.I., Bogdan A.A. Stereotactic guidance to the deep brain structures using the methods of the probabilistic MRI tractography. *Medline.ru. Rossijskiy biomeditsinskiy zhurnal = Medline.ru. Russian Biomedical Journal* 2019;2(20):322–35. (In Russ.).
9. Tao S., Zhou X., Westerhold E.M. et al. Optimization of fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR) on 7T MRI for deep brain stimulation targeting. *NeuroImage* 2022;252:119043. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119043
10. Tourmier 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;35(4):1459–72. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016
11. Gallay M.N., Jeanmonod D., Liu J., Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 2008;212(6):443–63. DOI: 10.1007/s00429-007-0170-0
12. Tsuboi T., Wong J.K., Eisinger R.S. et al. Comparative connectivity correlates of dystonic and essential tremor deep brain stimulation. *Brain* 2021;144(6):1774–86. DOI: 10.1093/brain/awab074
13. Ferreira F., Akram H., Ashburner J. et al. Ventralis intermedialis nucleus anatomical variability assessment by MRI structural connectivity. *NeuroImage* 2021;238:118231. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118231
14. Maciunas R.J., Galloway R.L. Jr., Latimer J.W. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 1994;35(4):682–94; discussion 694–5. DOI: 10.1227/00006123-199410000-00015
15. Fenoy A.J., Schiess M.C. Deep brain stimulation of the dentatorubro-thalamic tract: outcomes of direct targeting for tremor. *Neuromodulation* 2017;20(5):429–36. DOI: 10.1111/ner.12585
16. Eisinger R.S., Wong J., Almeida L. et al. Ventral intermediate nucleus versus zona incerta region deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5(1):75–82. DOI: 10.1002/mdc3.12565
17. Bot M., Pauwels R., van den Munckhof P. et al. The fast gray matter acquisition T1 inversion recovery sequence in deep

- brain stimulation: introducing the rubral wing for dentato-rubro-thalamic tract depiction and tremor control. *Neuromodulation* 2023;26(8):1705–13. DOI: 10.1016/j.neurom.2021.11.015
18. Navarro-Olvera J.L., Diaz-Martinez J.A., Covalada-Rodríguez J.C., Carrillo-Ruiz J.D. Radiofrequency ablation of prelemniscal radiations for the treatment of non-parkinsonian tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020;98(3):160–6. DOI: 10.1159/000505699
  19. Ilinsky I., Horn A., Paul-Gilloteaux P. et al. Human motor thalamus reconstructed in 3D from continuous sagittal sections with identified subcortical afferent territories. *eNeuro* 2018;5(3): ENEURO.0060-18.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0060-18.2018
  20. Chazen J.L., Sarva H., Stieg P.E. et al. Clinical improvement associated with targeted interruption of the cerebellothalamic tract following MR-guided focused ultrasound for essential tremor. *J Neurosurg* 2018;129(2):315–23. DOI: 10.3171/2017.4.JNS162803
  21. Middlebrooks E.H., Domingo R.A., Vivas-Buitrago T. et al. Neuroimaging advances in deep brain stimulation: review of indications, anatomy, and brain connectomics. *AJNR* Am J Neuroradiol 2020;41(9):1558–68. DOI: 10.3174/ajnr.A6693
  22. O'Halloran R.L., Chartrain A.G., Rasouli J.J. et al. Case study of image-guided deep brain stimulation: magnetic resonance imaging-based white matter tractography shows differences in responders and nonresponders. *World Neurosurg* 2016;96:613.e9–16. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.08.103
  23. Parras O., Domínguez P., Tomás-Biosca A., Guridi J. [The role of tractography in the localization of the Vim nucleus of the thalamus and the dentato-rubro-thalamic tract for the treatment of tremor (In English, Spanish)]. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;37(8):691–9. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.09.006
  24. Neudorfer C., Kroneberg D., Al-Fatly B. et al. Personalizing deep brain stimulation using advanced imaging sequences. *Ann Neurol* 2022;91(5):613–28. DOI: 10.1002/ana.26326
  25. García-Gomar M.G., Soto-Abraham J., Velasco-Campos F., Concha L. Anatomic characterization of prelemniscal radiations by probabilistic tractography: implications in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2017;222(1):71–81. DOI: 10.1007/s00429-016-1201-5

**Вклад авторов**

А.И. Холявин: разработка концепции исследования, написание текста статьи;

В.А. Песков: разработка протокола сканирования МРТ и трактографии, реконструкция трактов, подготовка иллюстраций;

А.О. Бергер: обработка данных.

**Author's contribution**

A.I. Kholiyavin: development of the research concept, writing the text of the article;

V.A. Peskov: development of an MRI and tractography scanning protocol, reconstruction of tracts, preparation of illustrations;

A.O. Berger: data processing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.И. Холявин / A.I. Kholiyavin: <https://orcid.org/0000-0003-1934-5458>

В.А. Песков / V.A. Peskov: <https://orcid.org/0000-0002-2918-2771>

А.О. Бергер / A.O. Berger: <https://orcid.org/0000-0002-1049-7765>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках государственного финансирования научно-исследовательской работы ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук.

**Funding.** The study was performed within the framework of state funding for the research work of N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук (протокол от 14.07.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The research protocol was approved by the Ethics Committee of the N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (protocol dated 14.07.2020). All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 27.12.2022. **Принята к публикации:** 24.10.2023.

**Article submitted:** 27.12.2022. **Accepted for publication:** 24.10.2023.