

# Impact of microelectrode recording guided targeting on final position of DBS electrodes in patients with Parkinson's disease

นพ. แพ่งภูมิ บุญญวงค์

รศ.นพ.กฤษณพันธ์ บุญยะรัตเวช

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

## Abstract

**Objectives:** The clinical results of deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) and internal globus pallidus (Gpi) are highly dependent on accurate targeting and target implantation. Several targeting techniques are in current use, including image-only and/or electrophysiologically guided approaches using microelectrode recordings (MERs). The purpose of this study was to make an appraisal of imaging only based versus imaging with the intraoperative MERs guided electrode targeting.

**Material and Methods:** The authors evaluated patients undergoing DBS between January 2011 and December 2018. The position of the STN and Gpi target was estimated from preoperative MR images with relation to the position of the midcommissural point. MERs were obtained for each trajectory. The authors compared the image-based target with the final coordinates of the electrodes as seen on postoperative CT. Accuracy was assessed by both vector error and trajectory radial error.

**Results:** Fifty three patients underwent the procedure. One hundred and six electrodes were placed (all bilateral). Electrode implant locations were the STN and Gpi in 39 and 14 patients, respectively. Target accuracy measurements were as follows: Median vector error 2.28mm (IQR; 1.47,3.17) and median trajectory radial error 0.7mm (IQR; 0.3,1.5). There was a statistically significant (positive) correlation between two error ( $r=0.538$ ,  $p < 0.001$ )

**Conclusions:** The imaging only based targeting compared with final coordinates of the electrodes from intraoperative MER guided targeting as seen on postoperative CT had median vector error 2.28mm (IQR; 1.47,3.17)

**Keywords:** deep brain stimulation; subthalamic nucleus; internal globus pallidus; targeting; micro-electrode recording; Parkinson's disease; accuracy

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เนื่องจากความแม่นยำเป็นสิ่งที่ส่งผลที่สุดต่อผลลัพธ์จากการผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึกทั้งในตำแหน่งเป้าหมาย subthalamic nucleus (STN) และ internal globus pallidus (Gpi) ซึ่งในปัจจุบันมีเทคนิคการผ่าตัดที่หลากหลาย มีทั้งการใช้รูปภาพเอกซเรย์วางแผนอย่างเดียว หรือรูปภาพเอกซเรย์ร่วมกับการทำ microelectrode recordings (MERs) ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาความแม่นยำของการฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึกระหว่างตำแหน่งเป้าหมายที่วางแผนโดยใช้ภาพ MRI อย่างเดียวก่อนผ่าตัด เทียบกับ ตำแหน่งสุดท้ายที่เกิดจากการใช้ MRI ร่วมกับ microelectrode recordings (MERs)

**วิธีดำเนินการวิจัย:** ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับการผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ย้อนหลัง ตั้งแต่ มกราคม 2554 ถึง ธันวาคม 2561 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพิกัดตำแหน่งของเป้าหมายที่วางแผนไว้โดยใช้ภาพ MRI ก่อนผ่าตัด, ข้อมูลพิกัดของตำแหน่ง electrodes หลังผ่าตัด แล้วนำมาหาระยะความคลาดเคลื่อนระหว่างสองพิกัดดังกล่าว โดยใช้ค่า Vector error และ Trajectory radial error

**ผลลัพธ์:** ผู้ป่วยจำนวน 53 ราย ได้รับการผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึกรวมทั้งหมด 106 electrodes โดยมีเป้าหมายเป็น STN 39 ราย และ Gpi 14 ราย เมื่อเทียบพิกัดระหว่างตำแหน่งที่วางแผนไว้ก่อนผ่าตัดโดยใช้ภาพ MRI เพียงอย่างเดียว เทียบกับตำแหน่งสุดท้ายของ electrodes หลังผ่าตัดร่วมกับ microelectrode recording (MERs) พบว่ามีค่าความคลาดเคลื่อน Vector error เท่ากับ 2.28 มม. (IQR; 1.47, 3.17), Trajectory radial error เท่ากับ 0.7 มม. (IQR; 0.3, 1.5) และสองค่านี้มีความสัมพันธ์ในแบบแปรผันตรงกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = 0.538, p < 0.001$ )

**สรุป:** พิกัดที่เกิดจากการใช้ภาพ MRI วางแผนเพียงอย่างเดียวมีความคลาดเคลื่อน 2.28 มม. (IQR; 1.47, 3.17) เมื่อเทียบกับพิกัดที่เกิดจากการใช้ภาพ MRI ร่วมกับ microelectrode recording (MERs)

## บทนำ

การผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก หรือ Deep brain stimulation (DBS) surgery เป็นวิธีการรักษากลุ่มภาวะความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (movement disorders) ได้แก่ essential tremor (ET), dystonia และ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease (PD)) ที่ไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเท่าเดิม และผู้ที่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา<sup>1-3</sup>

โดยปกติแล้ว DBS จะเป็นการผ่าตัดแบบตื่นขึ้นมา ระหว่างผ่าตัด (Awake DBS) เพื่อทำ microelectrode recordings (MERs) ร่วมกับตรวจสอบความเกร็งของกล้ามเนื้อ (intraoperative test stimulation) เนื่องจากในสมัยก่อนรูปภาพเอกซเรย์ที่ใช้ในการวางแผนก่อนผ่าตัด DBS ยังมีความละเอียดน้อย จึงต้องมี MERs เพื่อช่วยในการหาขอบเขต ของตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายของ DBS ใน

ระหว่างผ่าตัด แต่ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาความละเอียดของรูป magnetic resonance imaging (MRI) มากขึ้น ทำให้สามารถวางตำแหน่งเป้าหมายก่อนการผ่าตัดได้แม่นยำยิ่งขึ้น<sup>4,5</sup> ร่วมกับการศึกษาว่า target ที่ได้จากการวางแผนโดยใช้ภาพจาก MRI ที่ทำก่อนการผ่าตัด มีความแม่นยำ เมื่อยืนยันด้วยการทำ MERs<sup>6</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็น Class I ว่า MERs ช่วยเพิ่มความปลอดภัย ความแม่นยำ หรือ ประสิทธิภาพของ DBS แต่กลับพบว่า MERs เพิ่มความเสี่ยงจากการผ่าตัดมากขึ้น โดยเฉพาะเลือดออกในสมองระหว่างการผ่าตัด<sup>7-9</sup> จึงเกิดคำถามมากขึ้นว่า ในยุคที่ MRI มีความละเอียดมากขึ้นอย่างในปัจจุบันนั้น MERs ยังมีความสำคัญแค่ไหนในการทำ DBS

ในปัจจุบันหลากหลายสถาบันจึงได้มีการทำ DBS แบบที่หลีกเลี่ยงการผ่าตัด หรือเรียกว่า Asleep DBS ขึ้น

คือผ่าตัดโดยไม่มีการทำ MERs ระหว่างผ่าตัด แต่จะใช้วิธีเพิ่มความแม่นยำของ target โดยการทำ intraoperative CT (iCT) หรือ intraoperative MRI (iMRI)<sup>10-13</sup> โดยมีการศึกษาถึงความแม่นยำของ Asleep DBS พบว่า ในกรณีที่ เป็น Asleep DBS ร่วมกับ iMRI มีค่า targeting error ที่ 0.6–1.2 mm<sup>12,14-16</sup> ถ้าเป็น Asleep DBS ร่วมกับ iCT พบว่ามีค่า error ที่ 0.8–1.24 mm<sup>10,11,17</sup> ส่วนผลในด้าน clinical outcome ทั้ง short term และ long term clinical outcome เมื่อเทียบกับ Awake DBS ร่วมกับ MERs พบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>18</sup> ส่วนคำถามที่ว่า Asleep DBS นั้นปลอดภัยกว่า หรือมีผลข้างเคียงน้อยกว่า Awake DBS ร่วมกับ MERs หรือไม่นั้น ยังคงไม่มีคำตอบที่แน่ชัด เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่เป็น single หรือ multicenter randomized trials เปรียบเทียบระหว่าง Awake DBS with MERs เทียบกับ Asleep DBS ดังนั้นผลที่ได้จากงานวิจัยในปัจจุบันจึงเป็นแค่การเปรียบเทียบระหว่างสองเทคนิคในคนละช่วงเวลา และคนละกลุ่มผู้ป่วยกัน มีผู้ทำการวิจัยเปรียบเทียบเรื่องนี้โดยทำเป็น meta-analysis retrospective เปรียบเทียบ outcome ของ Asleep DBS จำนวน 16 งานวิจัยเทียบกับ Awake DBS with MERs จำนวน 139 งานวิจัย<sup>19</sup> พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของ targeting error แต่ต่างกันในเรื่องของจำนวนครั้งของ brain penetrations (1.4 vs 2.1,  $p = 0.006$ ) การเกิดเลือดออกในสมอง (0.3% vs 1.1%,  $p < 0.001$ ) และ infection rate (0.7% vs 1.4%,  $p < 0.001$ ) ต่อจำนวน 1 lead<sup>19</sup> ส่วน clinical outcome ด้านอื่น ก็ไม่แตกต่างกัน

ล่าสุดได้มีงานวิจัย ที่ทำเป็น prospective randomized trials เพื่อดู clinical outcome ระหว่าง Awake DBS with MERs กับ Asleep DBS<sup>20</sup> พบว่า เมื่อติดตามผล 6 เดือน หลังจากผ่าตัด clinical outcome ในด้าน motor outcome พบว่าไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ยังอยู่ใน phase 2 และมีการติดตามผลต่อไป

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เริ่มทำการผ่าตัด DBS ในผู้ป่วยพาร์กินสัน มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 โดยใช้วิธีการผ่าตัด Awake DBS with MERs มาตลอด และยังไม่เคยมี

การศึกษาความแม่นยำของ target มาก่อน จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาความแม่นยำระหว่าง target แรก ที่ได้วางแผนไว้ก่อนผ่าตัดโดยใช้รูป MRI ก่อนผ่าตัด เทียบกับ ตำแหน่งของปลาย electrodes หลังจากการผ่าตัด Awake DBS with MERs ซึ่งได้จากภาพ CT navigation (3-Dimensional CT) หลังผ่าตัด ว่ามีความคลาดเคลื่อนมากน้อยแค่ไหน รวมไปถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อน

## วัสดุและวิธีการ

### ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cross sectional study โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับการทำ DBS ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าคือ ผู้ป่วยที่มีภาพ MRI brain ก่อนผ่าตัด, มีข้อมูลพิกัดของ target ที่วางแผนไว้ก่อนการผ่าตัด และมีรูปภาพ CT brain navigation (3-Dimensional CT) หลังการผ่าตัด พบว่าในช่วงระยะเวลาดังกล่าวมีผู้ป่วยจำนวน 55 ราย แต่มีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ที่ไม่มีข้อมูลพิกัดของ target ที่วางแผนไว้ก่อนผ่าตัด จึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการงานวิจัยนี้จำนวน 53 ราย

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ขั้นตอนการผ่าตัด

การผ่าตัด DBS ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะทำการผ่าตัดใส่ DBS electrodes ทั้งสองข้าง และใส่ตัว internal pulse generator ในการผ่าตัดครั้งเดียวกัน

ผู้ป่วยทุกคนทำ MRI brain navigation ก่อนผ่าตัด โดยใช้เครื่อง 3 Tesla MRI (Ingenia; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ใช้ sequences: 1) axial T1 weighted turbo field echo, TR/TE = 10/5 msec, flip

angle =  $8^\circ$ , slice thickness = 1 mm, no gap, matrix size =  $320 \times 320$ , FOV =  $380 \times 230 \text{ mm}^2$ , acquired voxel size =  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ; 2) axial, coronal and sagittal T2 weighted fast spin echo, TR/TE=4300/100 msec, flip angle  $90^\circ$ , slice thickness = 2 mm, no gap, matrix size =  $256 \times 256$ , FOV =  $230 \times 230 \text{ mm}^2$ , acquired voxel size =  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  เพื่อใช้วางแผน กำหนดตำแหน่ง target ก่อนการผ่าตัด ร่วมกับโปรแกรม iPLAN Stereotaxy (BrainLAB) ทั้ง target ที่เป็น Gpi และ STN โดยใช้วิธี indirect method ร่วมกับ direct method สำหรับ indirect method จะระบุ target โดยใช้ formula เทียบจากตำแหน่งของ midcommissural point สำหรับ Gpi จะใช้ตำแหน่ง 21 mm lateral, 2 mm anterior, 4 mm inferior ต่อ midcommissural point ส่วน target ที่เป็น STN จะใช้ตำแหน่ง 12 mm lateral, 3 mm posterior, 5 mm inferior ต่อ midcommissural point ร่วมกับ direct method ซึ่งจะระบุตำแหน่งของ target จากภาพ MRI โดยตรง

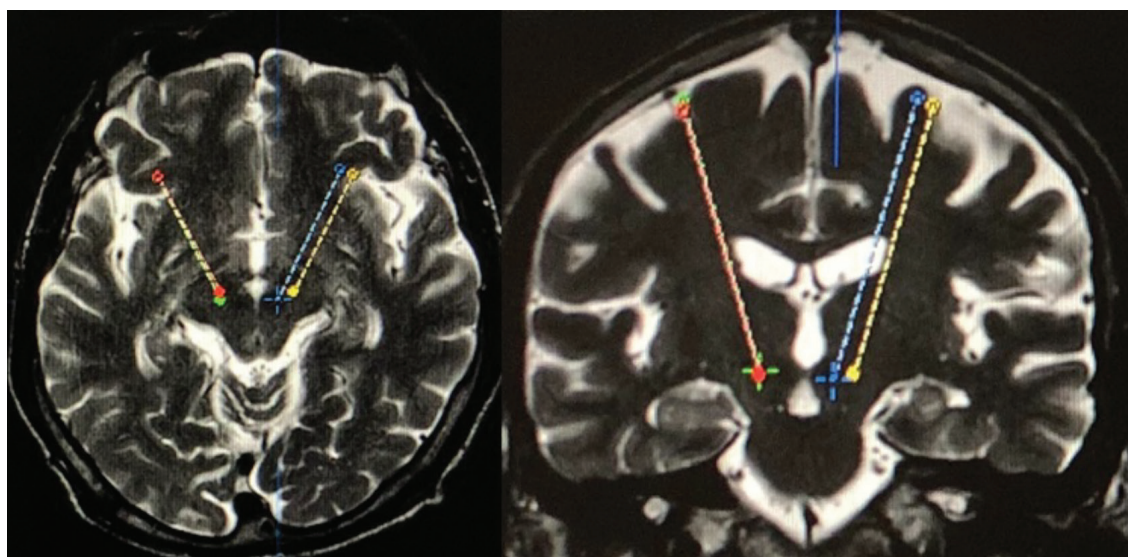
เมื่อถึงเข้าวันผ่าตัด ผู้ป่วยทุกคนจะติด Leksell stereotactic system model G (Elekta Instrument AB, Stockholm, Sweden) โดยการฉีดยาชาเฉพาะที่ แล้วทำ CT brain navigation (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) with slice thickness = 1.0 mm, spacing

= 1.0 mm, matrix size =  $512 \times 512$ , field of view =  $450 \times 250 \text{ mm}^2$ , 120 kV, 220 mA และนำข้อมูลที่ได้จาก CT navigation มา merge กับ MRI navigation (3D MPRAGE) ซึ่งมี target ที่ได้วางแผนไว้ก่อนผ่าตัด ก็จะได้ค่า coordination ของตำแหน่ง target ที่วางแผนไว้ในตอนแรก หลังจากนั้นจะเริ่มการผ่าตัด โดยระหว่างผ่าตัด จะมีการปลุกผู้ป่วยให้ตื่นขึ้นมาเพื่อทำ MERs ร่วมกับตรวจสอบความเกร็งของกล้ามเนื้อ หากยังไม่ได้ตำแหน่งที่ต้องการจาก MERs จะทำการขยับ electrodes โดยขยับในแนว parallel กับแนวเดิมไปครั้งละ 2 mm จนได้ตำแหน่งที่ต้องการ เมื่อใส่ electrodes ทั้งสองข้างเสร็จแล้ว จะทำการใส่ internal pulse generator ต่อจนเสร็จสิ้น

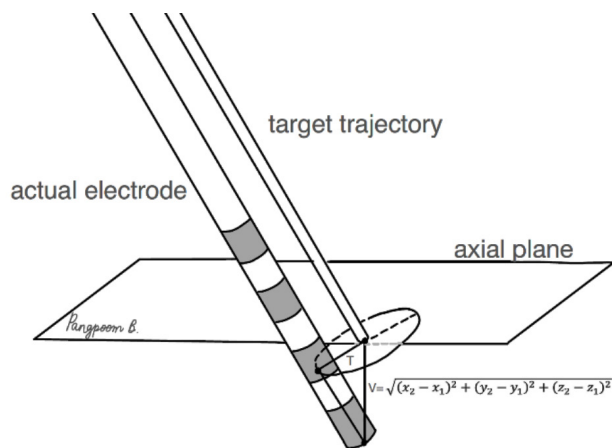
หลังจากผ่าตัด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการทำ CT brain navigation หลังการผ่าตัด 1 สัปดาห์

### การเก็บข้อมูล

ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการเก็บข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ, อายุ, วันที่เข้ารับการผ่าตัด, ตำแหน่ง target ที่วางแผนไว้ก่อนการผ่าตัด, ลำดับข้างที่ทำการผ่าตัด, จำนวนครั้งที่เคลื่อน electrodes ระหว่างผ่าตัด, ค่า coordination ของ target ที่วางแผนไว้, ค่า coordination ของปลาย electrodes ทั้งสองข้างที่ได้จากรูปภาพ CT brain navigation



รูปภาพที่ 1 สีเหลืองกับสีแดง คือตำแหน่ง STN ที่วางแผนไว้ก่อนผ่าตัด สีเขียวกับสีฟ้า คือ แนว electrodes จริงหลังการผ่าตัด



รูปภาพที่ 2 V=Vector error, T=Trajectory radial error

หลังการผ่าตัด (รูปภาพที่ 1), ระยะความคลาดเคลื่อนระหว่าง coordination ของ target ที่วางไว้เทียบกับค่า coordination ของปลาย electrodes โดยมีค่าระยะความคลาดเคลื่อนที่นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ 2 ค่า ได้แก่ Vector error และ Trajectory radial error (รูปภาพที่ 2)

Vector error หมายถึง ระยะทางระหว่าง ตำแหน่งปลายสาย electrodes กับตำแหน่ง target ที่ได้วางแผนไว้ก่อนผ่าตัด โดยใช้วิธีคิดหาระยะทางระหว่างจุดสองจุดในสามมิติแบบยูคลิด (Euclidean distance)

$$\text{Vector error} = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$$

Trajectory radial error หมายถึง ระยะทางตั้งฉากจาก electrodes มายัง target trajectory ที่วางแผนไว้ ซึ่งบ่งบอกถึง radial deviation จากตำแหน่งที่วางแผนไว้ตอนแรก

ทั้งสองค่านี้จะบ่งบอกถึงความแม่นยำของ target ที่เราวางไว้ก่อนผ่าตัด เทียบกับตำแหน่ง electrodes ที่เกิดขึ้นจริง หลังการผ่าตัด DBS with MERs โดยค่า Vector error จะเป็น ค่าความคลาดเคลื่อนที่แท้จริงในแนวสามมิติ ส่วน Trajectory radial error จะเป็นค่าความคลาดเคลื่อนในแนว radial

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ, อายุ, ตำแหน่ง target ที่วางแผนไว้ก่อนการผ่าตัด, ลำดับข้างที่ทำการผ่าตัด,

จำนวนครั้งที่เคลื่อน electrodes ระหว่างผ่าตัด แสดงผลเป็นจำนวนหรือเปอร์เซ็นต์

ค่ากลางจะแสดงผลเป็น Mean  $\pm$  SD สำหรับข้อมูลที่เป็น normal distribution และจะแสดงผลเป็น Median (IQR) สำหรับข้อมูลที่ไม่เป็น normal distribution

การเปรียบเทียบใช้ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลสองกลุ่ม และใช้ Kruskal-Wallis test สำหรับข้อมูลตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป

แสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลโดยใช้ Linear regression model

การพิจารณาถึงนัยสำคัญทางสถิติใช้ p-value < 0.05 ใช้โปรแกรม SPSS version 22 for Windows ในการประมวลผลข้อมูล

## ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยจำนวน 53 ราย ที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้ มีผู้ชาย 23 ราย ผู้หญิง 30 ราย อายุเฉลี่ย  $56.96 \pm 9.11$  ปี ตำแหน่ง target ที่วางแผนไว้ แบ่งเป็น Gpi 14 ราย และ STN 39 ราย ทุกรายได้รับการใส่ electrodes ทั้งสองข้างในการผ่าตัดครั้งเดียว โดยใส่ข้างซ้ายก่อน จำนวน 47 ราย ข้างขวาจำนวน 6 ราย รวมเป็น 106 electrodes มีการขยับ electrodes ในขณะทำ MERs ตั้งแต่ 1 ถึง 8 ครั้ง (ตารางที่ 1)

CT brain navigation หลังผ่าตัด พบว่ามีผู้ป่วยหนึ่งราย มีภาวะเลือดออกในสมอง ได้รับการรักษาแบบ conservative treatment และปัจจุบันผู้ป่วยรายนี้ไม่มีความผิดปกติ ที่เป็นผลจากภาวะเลือดออกในสมองครั้งนั้น

จาก 106 electrodes พบว่ามีค่า Median vector error อยู่ที่ 2.28 mm (IQR; 1.47, 3.17) (ตารางที่ 2) ส่วนค่า Median trajectory radial error ได้ 0.7 mm (IQR; 0.3, 1.5) (ตารางที่ 3) และเมื่อนำสองค่านี้มาคิดความสัมพันธ์กันพบว่าสองค่านี้มีความสัมพันธ์กัน ในแบบแปรผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = 0.538$ ,  $p < 0.001$ ) (รูปภาพที่ 3)

เมื่อดูรายละเอียดของ Vector error จากจำนวน elec-

ตารางที่ 1 Demographic data (n = 53)

| Statistics data         |                  |
|-------------------------|------------------|
| <b>Year</b>             |                  |
| - 2554                  | 6                |
| - 2555                  | 5                |
| - 2556                  | 1                |
| - 2557                  | 6                |
| - 2558                  | 8                |
| - 2559                  | 9                |
| - 2560                  | 8                |
| - 2561                  | 10               |
| <b>Sex</b>              |                  |
| - Femal                 | 23 (43.4%)       |
| - Male                  | 30 (56.6%)       |
| <b>Age</b>              |                  |
| Mean $\pm$ SD.          | 56.96 $\pm$ 9.11 |
| Min - Max               | 27-71            |
| <b>Target</b>           |                  |
| - Gpi                   | 14 (26.4%)       |
| - STN                   | 39 (73.6%)       |
| <b>First side</b>       |                  |
| - Right                 | 6 (11.3%)        |
| - Left                  | 47 (88.7%)       |
| <b>Passes (n = 106)</b> |                  |
| - 1                     | 62 (58.5%)       |
| - 2                     | 15 (14.2%)       |
| - 3                     | 14 (13.2%)       |
| - 4                     | 6 (5.7%)         |
| - 5                     | 4 (3.8%)         |
| - 6                     | 3 (2.8%)         |
| - 7                     | 1 (0.9%)         |
| - 8                     | 1 (0.9%)         |

trodes ทั้งหมด เมื่อเปรียบข้างซ้ายกับข้างขวา, ตำแหน่ง target ระหว่าง Gpi กับ STN, เปรียบเทียบระหว่างข้างที่ใส่ข้างแรกกับข้างที่สอง ก็พบว่า ค่า Vector error ทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนครั้งของการชั๊ย electrodes ที่ไม่เท่ากัน ซึ่งเป็นผลจาก MERs ก็พบว่าค่า Vector error ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่มที่ไม่มีการชั๊ย ไปจนถึงกลุ่มที่มีการชั๊ย 8 ครั้ง

นอกจาก Vector error และ Trajectory radial error แล้ว เมื่อพิจารณา Axis error คือดูค่าความคลาดเคลื่อนในแนวแกน X, Y และ Z ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ตารางที่ 4)

## วิจารณ์

ในทางทฤษฎีแล้ว radiographic target และ neurophysiological target ที่เกิดจาก MERs ในการทำ DBS ควรจะเป็นตำแหน่งเดียวกัน ผลที่ได้จากงานวิจัยนี้พบว่า เมื่อเทียบกันระหว่าง target ที่วางแผนไว้ตอนแรก (radiographic target) กับตำแหน่งของ electrodes หลังการผ่าตัด Awake with MERs พบว่ามีความคลาดเคลื่อน (Vector error) อยู่ที่ 2.28 mm (IQR; 1.47, 3.17) เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับงานวิจัยในอดีตที่ผ่านมาทั้งที่เป็น Asleep DBS ที่ทำร่วมกับ intraoperative MRI มี Vector error ที่  $2.2 \pm 0.92$  mm<sup>12</sup>, Asleep DBS ร่วมกับ intraoperative CT มี Vector error ที่  $1.59 \pm 1.11$  mm<sup>10</sup> ส่วน Awake DBS ร่วมกับ intraoperative O-arm มี Vector error ที่  $1.65 \pm 0.19$  mm<sup>21</sup> อีกงานวิจัยที่เป็น Asleep DBS ร่วมกับ MRI มี Vector error 4.45 mm<sup>22</sup> และมีการวิจัยที่ลักษณะคล้ายกับงานวิจัยฉบับนี้ คือ Awake DBS ร่วมกับ MERs พบว่า มี Vector error  $2.5 \pm 1.2$  mm<sup>23</sup> (ตารางที่ 5)

จะเห็นได้ว่า Vector error ที่ได้จากงานวิจัยนี้ไม่แตกต่างจากงานวิจัยอื่นๆ ในต่างประเทศ ไม่ว่าจะเป็นงานวิจัยที่ใช้เทคนิคการผ่าตัดเหมือนกัน หรือ เทคนิคที่แตกต่างกัน สำหรับค่า Vector error นี้ ในหลายๆ งานวิจัยได้กล่าวไว้ว่า Vector error ที่ไม่เกิน 3 mm เป็นค่าที่ยอมรับได้ในทางปฏิบัติ ซึ่งตัวเลขที่ได้จากงานวิจัยนี้ก็ไม่เกิน 3 mm แต่ถ้าพิจารณารายละเอียดมากขึ้นจะเห็นว่า ในงานวิจัยนี้ยังผู้ป่วยจำนวนกว่า 25% ที่มี Vector error เกิน 3 mm ( $P75 = 3.17$  mm) (ตารางที่ 1)

จึงสรุปได้ว่า ในบริบทของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ MERs ยังมีความจำเป็นในการผ่าตัด DBS ถึงแม้ว่าค่า Vector error โดยรวมจะอยู่ในค่าที่ยอมรับได้ แต่ก็ยังมีอีก 25% ที่มี Vector error สูงกว่าค่าที่ยอมรับได้ ซึ่งผู้วิจัยคิด

ตารางที่ 2 vector error (mm)

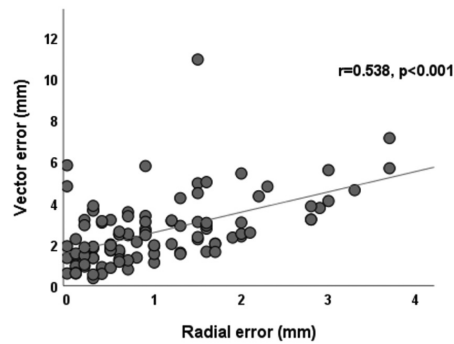
|                 | Vector error (mm) |            |             |             |                 |                  |                  |                  | p-value     |
|-----------------|-------------------|------------|-------------|-------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
|                 | n                 | Mean       | SD.         | Median      | Percentile<br>5 | Percentile<br>25 | Percentile<br>75 | Percentile<br>95 |             |
| <b>Total</b>    |                   | <b>106</b> | <b>2.56</b> | <b>1.61</b> | <b>2.28</b>     | <b>0.61</b>      | <b>1.47</b>      | <b>3.17</b>      | <b>5.57</b> |
| Side            |                   |            |             |             |                 |                  |                  |                  | 0.422       |
| - Left          | 53                | 2.46       | 1.48        | 1.94        | 0.79            | 1.36             | 3.19             | 5.57             |             |
| - Right         | 53                | 2.67       | 1.74        | 2.5         | 0.59            | 1.55             | 3.17             | 5.66             |             |
| Target          |                   |            |             |             |                 |                  |                  |                  | 0.977       |
| - Gpi           | 28                | 2.72       | 2.09        | 2.18        | 0.79            | 1.4              | 3.14             | 5.8              |             |
| - STN           | 78                | 2.51       | 1.42        | 2.33        | 0.59            | 1.54             | 3.14             | 5.41             |             |
| Passes          |                   |            |             |             |                 |                  |                  |                  | 0.593       |
| - 1             | 62                | 2.36       | 1.36        | 1.97        | 0.61            | 1.36             | 3.08             | 5.41             |             |
| - 2             | 15                | 3.17       | 1.81        | 3.12        | 0.36            | 1.94             | 4.46             | 7.11             |             |
| - 3             | 14                | 2.87       | 2.49        | 2.31        | 0.59            | 1.91             | 3.07             | 10.9             |             |
| - 4             | 6                 | 2.31       | 1.52        | 2.17        | 0.77            | 0.79             | 3.75             | 4.22             |             |
| - 5             | 4                 | 2.52       | 1.23        | 2.07        | 1.62            | 1.71             | 3.33             | 4.31             |             |
| - 6             | 3                 | 2.36       | 1.97        | 1.55        | 0.93            | 0.93             | 4.6              | 4.6              |             |
| - 7             | 1                 | 3.54       |             |             |                 |                  |                  |                  |             |
| - 8             | 1                 | 2.75       |             |             |                 |                  |                  |                  |             |
| Year            |                   |            |             |             |                 |                  |                  |                  | 0.136       |
| - 2554          | 12                | 2.68       | 0.86        | 2.66        | 1.42            | 1.96             | 3.31             | 4.08             |             |
| - 2555          | 10                | 3.72       | 2.85        | 2.96        | 0.79            | 1.99             | 4.6              | 10.9             |             |
| - 2556          | 2                 | 1.96       | 0.6         | 1.96        | 1.54            | 1.54             | 2.38             | 2.38             |             |
| - 2557          | 12                | 2.24       | 1.18        | 1.79        | 0.59            | 1.57             | 2.89             | 4.79             |             |
| - 2558          | 16                | 2.64       | 1.5         | 2.48        | 0.62            | 1.4              | 3.41             | 5.57             |             |
| - 2559          | 18                | 1.99       | 1.21        | 1.75        | 0.36            | 1.12             | 3.02             | 4.93             |             |
| - 2560          | 16                | 2.16       | 1.78        | 1.53        | 0.54            | 0.92             | 2.53             | 5.8              |             |
| - 2561          | 20                | 2.95       | 1.52        | 2.9         | 0.88            | 1.94             | 3.27             | 6.38             |             |
| First vs Second |                   |            |             |             |                 |                  |                  |                  | 0.214       |
| - First         | 53                | 2.34       | 1.34        | 1.94        | 0.77            | 1.33             | 3.14             | 4.93             |             |
| - Second        | 53                | 2.78       | 1.84        | 2.50        | 0.59            | 1.63             | 3.19             | 5.80             |             |

Mann-Whitnet test and Kruskal-Walls test

ตารางที่ 3 Radial error (mm)

|                 | Radial error (mm) |      |      |        |            |            |            |            |         |
|-----------------|-------------------|------|------|--------|------------|------------|------------|------------|---------|
|                 | n                 | Mean | SD.  | Median | Percentile | Percentile | Percentile | Percentile | p-value |
|                 |                   |      |      |        | 5          | 25         | 75         | 95         |         |
| Total           |                   | 106  | 0.99 | 0.89   | 0.7        | 0.1        | 0.3        | 1.5        | 2.9     |
| Side            |                   |      |      |        |            |            |            |            | 0.339   |
| - Left          | 53                | 0.9  | 0.82 | 0.6    | 0          | 0.3        | 13.        | 2.8        |         |
| - Right         | 53                | 1.09 | 0.95 | 0.9    | 0.1        | 0.3        | 1.6        | 3          |         |
| Target          |                   |      |      |        |            |            |            |            | 0.736   |
| - Gpl           | 28                | 0.96 | 0.9  | 0.65   | 0          | 0.3        | 14.        | 2.8        |         |
| - STN           | 78                | 1.01 | 0.89 | 0.7    | 0.1        | 0.3        | 1.5        | 3          |         |
| Passes          |                   |      |      |        |            |            |            |            | 0.416   |
| - 1             | 62                | 0.85 | 0.79 | 0.6    | 0          | 0.3        | 1.3        | 2.1        |         |
| - 2             | 15                | 1.2  | 1.04 | 0.9    | 0.1        | 0.3        | 1.6        | 3.7        |         |
| - 3             | 14                | 1.37 | 0.9  | 1.5    | 0          | 0.6        | 2          | 3          |         |
| - 4             | 6                 | 0.88 | 1.09 | 0.45   | 0.1        | 0.1        | 1.3        | 2.9        |         |
| - 5             | 4                 | 1.15 | 0.87 | 1.05   | 0.3        | 0.45       | 1.85       | 2.2        |         |
| - 6             | 3                 | 1.2  | 1.82 | 0.2    | 0.1        | 0.1        | 3.3        | 3.3        |         |
| - 7             | 1                 | 0.7  |      |        |            |            |            |            |         |
| - 8             | 1                 | 1.6  |      |        |            |            |            |            |         |
| Year            |                   |      |      |        |            |            |            |            | 0.119   |
| - 2554          | 12                | 1.19 | 0.95 | 0.85   | 0.1        | 0.5        | 1.55       | 3          |         |
| - 2555          | 10                | 1.55 | 0.94 | 1.5    | 0.2        | 0.7        | 2.2        | 3.3        |         |
| - 2556          | 2                 | 1.5  | 0.71 | 1.5    | 1          | 1          | 2          | 2          |         |
| - 2557          | 12                | 0.93 | 0.84 | 0.7    | 0          | 0.2        | 1.45       | 2.8        |         |
| - 2558          | 16                | 0.84 | 0.9  | 0.35   | 0          | 0.15       | 1.45       | 3          |         |
| - 2559          | 18                | 1.01 | 0.9  | 0.6    | 0          | 0.3        | 1.7        | 2.8        |         |
| - 2560          | 16                | 0.58 | 0.59 | 0.35   | 0          | 0.15       | 0.85       | 2.1        |         |
| - 2561          | 20                | 1.03 | 0.97 | 0.75   | 0.2        | 0.5        | 1.1        | 3.7        |         |
| First vs Second |                   |      |      |        |            |            |            |            | 0.114   |
| - First         | 53                | 0.82 | 0.73 | 0.6    | 0          | 0.3        | 1.2        | 2.3        |         |
| - Second        | 53                | 1.16 | 1    | 0.9    | 0.1        | 0.3        | 1.6        | 3.3        |         |

Mann-Whitnet test and Kruskal-Walls test



รูปภาพที่ 3 simple scatter with fit line of vector error by radial error (mm)  
linear reression model: vector error (mm) = 1.59 + 0.978× radial error, r<sup>2</sup> = 0.290

ตารางที่ 4 Axis error(mm)

|         | Axis error (mm) |      |      |        |            |            |            |            |         |
|---------|-----------------|------|------|--------|------------|------------|------------|------------|---------|
|         | n               | Mean | SD.  | Median | Percentile | Percentile | Percentile | Percentile | p-value |
|         |                 |      |      |        | 5          | 25         | 75         | 95         |         |
| X error | 106             | 1.17 | 1.12 | 0.9    | 0          | 0.3        | 1.7        | 3.3        | 0.681   |
| Side    |                 |      |      |        |            |            |            |            |         |
| - Left  | 53              | 1.09 | 1.06 | 0.90   | 0.00       | 0.40       | 1.30       | 3.30       |         |
| - Right | 53              | 1.24 | 1.18 | 1.20   | 0.00       | 0.30       | 1.80       | 4.00       |         |
| Y error | 106             | 1.24 | 1.06 | 1.05   | 0.1        | 0.5        | 1.7        | 3.2        | 0.573   |
| Side    |                 |      |      |        |            |            |            |            |         |
| - Left  | 53              | 1.30 | 1.09 | 1.10   | 0.10       | 0.50       | 1.70       | 3.40       |         |
| - Right | 53              | 1.18 | 1.03 | 1.00   | 0.00       | 0.40       | 1.70       | 2.90       |         |
| Z error | 106             | 1.36 | 1.44 | 1.1    | 0.1        | 0.4        | 1.9        | 3.1        | 0.854   |
| Side    |                 |      |      |        |            |            |            |            |         |
| - Left  | 53              | 1.32 | 1.15 | 1.10   | 0.10       | 0.40       | 1.90       | 3.40       |         |
| - Right | 53              | 1.40 | 1.69 | 1.20   | 0.10       | 0.30       | 1.70       | 3.10       |         |

Mann-Whitnet test

ตารางที่ 5 ค่า Vector error ของงานวิจัยในอดีต โดยใช้เทคนิค DBS แบบต่างๆ

|                               | Asleep | MERs | Intraoperative Image | Vector error (mm)                                     |
|-------------------------------|--------|------|----------------------|-------------------------------------------------------|
| Starr et al. <sup>12</sup>    | ✓      | ×    | MRI                  | 2.2 ± 0.92                                            |
| Shahlaie et al. <sup>21</sup> | ×      | ×    | O-arm                | 1.65 ± 0.19                                           |
| Burchiel et al. <sup>10</sup> | ✓      | ×    | CT                   | 1.59 ± 1.11                                           |
| Starr et al. <sup>22</sup>    | ×      | ×    | MRI                  | X: 1.40 (0-4.7)<br>Y: 1.72 (0-8.8)<br>Z: 1.62 (0-5.1) |
| Maarten et al. <sup>23</sup>  | ×      | ✓    | ×                    | 2.5 ± 1.2                                             |
| Present study                 | ×      | ✓    | ×                    | 2.28 (IQR; 1.47,3.17)                                 |

ว่าในอนาคต ควรจะงานวิจัยต่อยอดเพิ่มเติมว่า ในผู้ป่วยจำนวน 25% นี้ มีปัจจัยอะไรร่วมกันที่ทำให้ค่า Vector error ในกลุ่มนี้สูง และถ้าเป็นสิ่งที่แก้ไขได้ จะเป็นโอกาสของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่จะได้รับเริ่มการทำ Asleep DBS ขึ้นในอนาคต

## สรุป

MERs ยังมีความจำเป็นสำหรับการผ่าตัด DBS อยู่ แม้ว่า

ตำแหน่ง target ของ DBS ที่ Gpi และ STN ที่เกิดจากการวางแผนโดยใช้รูป MRI ก่อนผ่าตัด มี Vector error เพียงแค่ 2.28 mm (IQR;1.47,3.17) เมื่อเทียบกับตำแหน่ง electrodes ที่แท้จริง ที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัด Awake DBS with MERs เนื่องจากยังมีผู้ป่วยจำนวน 25% ที่มี Vector error สูงเกินค่าที่ยอมรับได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
2. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45:1375-82; discussion 82-4.
3. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
4. Slavin KV, Thulborn KR, Wess C, Nersesyan H. Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:80-4.
5. Rabie A, Verhagen Metman L, Slavin KV. Using "Functional" Target Coordinates of the Subthalamic Nucleus to Assess the Indirect and Direct Methods of the Preoperative Planning: Do the Anatomical and Functional Targets Coincide? *Brain Sci* 2016;6.
6. Polanski WH, Martin KD, Engellandt K, von Kummer R, Klingelhoefer L, Fauser M, et al. Accuracy of subthalamic nucleus targeting by T2, FLAIR and SWI-3-Tesla MRI confirmed by microelectrode recordings. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:479-86.
7. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery* 2005;56:722-32; discussion -32.
8. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 2005;102:888-96.
9. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012;116:84-94.
10. Burchiel KJ, McCartney S, Lee A, Raslan AM. Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording. *J Neurosurg* 2013;119:301-6.
11. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Dhall R, Ponce FA. "Asleep" deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2016;124:1842-9.
12. Starr PA, Martin AJ, Ostrem JL, Talke P, Levesque N, Larson PS. Subthalamic nucleus deep brain stimulator placement using high-field interventional magnetic resonance imaging and a skull-mounted aiming device: technique and application accuracy. *J Neurosurg* 2010;112:479-90.
13. Larson PS, Starr PA, Bates G, Tansey L, Richardson RM, Martin AJ. An optimized system for interventional magnetic resonance imaging-guided stereotactic surgery: preliminary evaluation of targeting accuracy. *Neurosurgery* 2012;70:95-103; discussion
14. Sidiropoulos C, Rammo R, Merker B, Mahajan A, LeWitt P, Kaminski P, et al. Intraoperative MRI for deep brain stimulation lead placement in Parkinson's disease: 1 year motor and neuropsychological outcomes. *J Neurol* 2016;263:1226-31.
15. Bezchlibnyk YB, Sharma VD, Naik KB, Isbaine F, Gale JT, Cheng J, et al. Clinical outcomes of globus pallidus deep brain stimulation for Parkinson disease: a comparison of intraoperative MRI- and MER-guided lead placement. *J Neurosurg* 2020;1-11.
16. Ostrem JL, Galifianakis NB, Markun LC, Grace JK, Martin AJ, Starr PA, et al. Clinical outcomes of PD patients having bilateral STN DBS using high-field interventional MR-imaging for lead placement. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:708-12.
17. Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Evidente VG, Mahant P, Ospina MC, et al. Parkinson's disease outcomes after intraoperative CT-guided "asleep" deep brain stimulation in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 2016;124:902-7.
18. Chen T, Mirzadeh Z, Ponce FA. "Asleep" Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature. *World Neurosurg* 2017;105:191-8.

- 
19. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:687-91.
  20. Engelhardt J, Caire F, Damon-Perriere N, Guehl D, Branchard O, Auzou N, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Asleep versus Awake Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020:1-11.
  21. Shahlaie K, Larson PS, Starr PA. Intraoperative computed tomography for deep brain stimulation surgery: technique and accuracy assessment. *Neurosurgery* 2011;68:114-24; discussion 24.
  22. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002;97:370-87.
  23. Bot M, van den Munckhof P, Bakay R, Stebbins G, Verhagen Metman L. Accuracy of Intraoperative Computed Tomography during Deep Brain Stimulation Procedures: Comparison with Postoperative Magnetic Resonance Imaging. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:183-8.