ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2018, том 44, № 4, с. 50–59

УДК 612.82

АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ СУБТАЛАМИЧЕСКОГО ЯДРА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

© 2018 г. Е. М. Белова[1, *], А. А. Незвинский[1], С. В. Усова[1], Ю. Н. Семенова[1], Р. С. Медведник[1], В. А. Попов[1, 2], А. А. Гамалея[2], А. А. Томский[2], А. С. Седов[1]

[1]ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

[2]Центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

*E-mail: elena.kumskova@gmail.com

Поступила в редакцию 13.09.2017 г.

В работе анализировалась импульсная активность 637 нейронов субталамического ядра человека, экстраклеточно зарегистрированная в ходе 12 стереотаксических операций у пациентов с болезнью Паркинсона. На основании параметров межимпульсных интервалов было выделено три основных паттерна спонтанной нейронной активности: пачечные нейроны, тонические нерегулярные и тонические регулярные нейроны. В ходе параметрического анализа были определены значения основных параметров активности трех выделенных типов нейронов. Было показано, что представленность и параметры активности трех различных паттернов меняются в дорсовентральном направлении субталамического ядра от моторных к ассоциативным отделам. Полученные результаты позволят осуществить направленный поиск патологических паттернов нейронной активности, ассоциированных с двигательными симптомами паркинсонизма.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, базальные ганглии, субталамическое ядро, микроэлектродная регистрация, активность одиночных нейронов.

DOI: 10.1134/S0131164618040033

Субталамическое ядро (СТЯ) входит в состав системы базальных ганглиев – группы подкорковых ядер, образующих функциональную систему регуляции движений и мотивационных аспектов поведения. Согласно классической схеме организации базальных ганглиев [1], проекции между ядрами базальных ганглиев образуют два противодействующих контура: активирующий “прямой” путь, идущий непосредственно от полосатого тела к внутреннему сегменту бледного шара, и тормозящий “непрямой” путь, проходящий от полосатого тела к внутреннему сегменту бледного шара через два дополнительных образования – внешний сегмент бледного шара и субталамическое ядро. Считается, что для правильного выполнения двигательных задач необходим баланс в проекциях “прямого” и “непрямого” пути, а при дисбалансе могут развиваться двигательные расстройства, такие как дискинезии или паркинсонический синдром [2, 3]. Являясь частью “непрямого” пути, субталамическое ядро имеет афферентные проекционные связи от внешнего сегмента бледного шара (тормозящие проекции), а также эфферентные проекционные связи к внешнему и внутреннему сегментам бледного шара (возбуждающие проекции) [2, 3]. Кроме того, к субталамическому ядру идут прямые возбуждающие проекции от моторных зон мозга (моторная кора, премоторная кора, дополнительная моторная кора) [4], которые обозначаются как “гиперпрямой” путь и необходимы для быстрой остановки выполняемых движений. Помимо описанных проекций от бледного шара и моторных областей коры, субталамическое ядро получает дофаминовые проекции от черной субстанции, глутаматные проекции от таламуса (*CM/Pf* ядра) и, по всей видимости, ацетилхолиновые проекции от педункулопонтинного ядра [5], хотя их конкретная роль в модуляции активности субталамического ядра остается неисследованной.

Исследования с использованием трактографических методов и функциональной магнатно-резонансной томографии (фМРТ) показали, что субталамическое ядро состоит из 3 функциональных областей – во фронтальной части ядра расположена лимбическая зона, в задней части находится моторная зона, между ними располагается ассоциативная зона [4, 6]. Субталамическое ядро однородно по своей структуре и состоит преимущественно из тел проекционных глутаматергических нейронов, однако с помощью иммуногистохимического окрашивания выявлено, что в ядре есть интернейроны, которые составляют около 7.5% от общей популяции нейронов ядра, хотя

располагаются преимущественно в ассоциативной зоне [5, 7].

Считается, что одной из главных функций субталамического ядра является подавление нежелательных движений через “непрямой” и “гиперпрямой” путь [8]. Есть также указания, что в субталамическом ядре происходят процессы отбора поведения в ситуации конфликтного выбора. Кроме того, ядро принимает участие в связи когнитивных процессов с поведением, таких как ингибиторный контроль и мониторинг ошибок [9]. Изучение изменений активности моторной зоны субталамического ядра в ответ на движения выявило соматотопическую организацию этой структуры. Нейроны, восприимчивые к движениям рук, лежат дорсальнее и латеральнее нейронов, изменяющих активность при движении ног. Нейроны, связанные с челюстноротовым аппаратом, находились в центральной части сенсомоторной области ядра и вентральнее “нейронов конечностей” [10].

Нейронная активность субталамического ядра у человека в норме остается неисследованной ввиду этических соображений, хотя есть данные о нейронной активности интактного субталамического ядра у приматов [11, 12] и активности субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона [13]. Для субталамического ядра пациентов с паркинсонизмом характерна средняя импульсная активность в районе 25–45 имп/с, при этом исследования на приматах показывают, что дефицит дофамина в черной субстанции приводит к увеличению импульсной активности в субталамическом ядре примерно от 20 до 30–40 имп/с [11, 14]. Несмотря на структурное однообразие субталамического ядра, микроэлектродная регистрация позволяет выявить существенные отличия в активности отдельных нейронов: нерегулярный, тонический и осцилляторный типы активности [10, 15]. Данные о представленности различных паттернов нейронной активности в субталамическом ядре значительно разнятся в работах в зависимости от метода и используемых в исследованиях параметров их выделения. Например, разные исследователи оценивают представленность пачечной активности в субталамическом ядре у пациентов с паркинсонизмом в 8% [13], 15% [10] или 67% [15].

На протяжении более двух десятилетий СТЯ служит мишенью для имплантации электродов для хронической стимуляции, которые позволяют существенно облегчить симптомы паркинсонизма [2, 3]. Несмотря на заметный клинический эффект от стимуляции СТЯ, патофизиологические основы нарушения активности этого ядра остаются неизвестными. Одна из моделей двигательных расстройств рассматривает патологическую синхронизацию как один из важнейших факторов, обуславливающих развитие паркинсонических симптомов [3, 14, 16]. Действительно, есть данные о том, что синхронизация нейронной активности у пациентов с болезнью Паркинсона заметно выражена в нескольких частотных диапазонах, включая, прежде всего, “треморные” низкие частоты (около 4–6 Гц) и частоты β-диапазона 14–30 Гц [14, 16]. Также показана положительная корреляция мощности спектра нейронной активности в β-диапазоне частот 14–30 Гц с ригидностью у пациентов с болезнью Паркинсона [17, 18].

Хотя строение и функционирование СТЯ и его связи с другими ядрами базальных ганглиев интенсивно изучаются, до сих пор мало известно об особенностях нейронной организации ядра и патофизиологических изменениях его активности, происходящих при дофаминовой недостаточности у пациентов с болезнью Паркинсона. Также остается невыясненным механизм возникновения синхронизации нейронной активности в определенных диапазонах частот и его связь с патофизиологическими основами паркинсонизма. Настоящая работа продолжает немногочисленные исследования СТЯ у человека и посвящена детальному изучению характеристик спонтанной нейронной активности субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона, а также особенностей локализации различных паттернов в СТЯ.

МЕТОДИКА

В исследование включены 12 пациентов с болезнью Паркинсона (4 мужчины и 8 женщин, средний возраст 57.3 ± 4.8 лет, средняя продолжительность заболевания 11.9 + 4.8 лет, *UPDRS*-III без приема препаратов леводопы от 39 до 71 балла). Показанием для хирургического лечения являлись резистентность к консервативному лечению, осложнения длительной дофамин-заместительной терапии (моторные флуктуации и дискинезии). Краткая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Перед операцией все пациенты проходили неврологическое обследование, в котором определялась форма заболевания, его стадия по шкале Хен-Яр, выраженность симптомов болезни до (*UPDRS Off*) и после (*UPDRS On*) приема леводопы, а также чувствительность к лекарственному препарату. Исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Перед включением в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Методика получения данных. Данные импульсной активности нейронов субталамического ядра были получены с помощью микроэлектродной

Таблица 1. Сводная таблица с информацией о пациентах, включенных в исследование

Пациент	Пол	Возраст	Длительность заболевания	*UPDRS* 3 *off*	*UPDRS*3 *on*	Эквивалентная доза леводопы
1	ж	54	8	55	13	1316
2	м	60	12	50	6	900
3	ж	55	22	54	8	2150
4	ж	62	18	68	34	3000
5	ж	40	7	31	33	300
6	ж	55	6	49	6	3600
7	м	49	9	39	14	1950
8	ж	62	17	47	22	3310
9	ж	63	11	40	10	1600
10	ж	57	11	43	8	1150
11	м	53	8	59	11	1950
12	м	54	13	71	11	1250
13	ж	64	8	52	15	2200

регистрации в ходе плановых стереотаксических операций в Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Микроэлектродная регистрация использовалась для определения границ субталамического ядра и поиска оптимальной траектории для последующей имплантации электродов для стимуляции (*DBS*). Операции проводились под местной анестезией наропином. Расчетные координаты субталамического ядра определялись по T1- и T2-взвешенным МРТ-снимкам при помощи программного обеспечения *Leksell G SurgiPlan* (*Elekta*). (Координаты РТЦ: 3.5–4.5 мм ниже и 11.5–13 мм латеральнее линии СА-СР, 1.5–2.5 мм кзади от середины СА-СР). На рис. 1 приведены траектории движения микроэлектрода через субталамическое ядро в ходе операций. Траектории микроэлектродов располагались близко друг к другу и проходили через задний сегмент субталамического ядра, где располагается его моторная область.

Запись спонтанной активности нейронов проводили с помощью навигационной системы погружения микро- и макроэлектродов *NeuroNav* фирмы *Alpha Omega* (*www.alphaomega-eng.com*), прикрепляемого к стереотаксической координатной системе *Leksell G* фирмы *Elekta*, которая жестко фиксировалась на голове пациентов. Экстраклеточная регистрация активности нейронов осуществлялась с помощью вольфрамовых микроэлектродов с сопротивлением 0.3–0.8 МОм, начиная с 15 мм до расчетной точки цели с шагом 0.1–0.2 мм в обоих полушариях головного мозга.

Предобработка и анализ данных. В работе анализировались нейрограммы со стабильной спонтанной нейронной активностью длительностью более 10 с и содержащие не менее 200 спайков, которая заметно превышала амплитуду фонового шума. На стадии предварительной обработки фильтровали сигнал от наводок и артефактов, а затем проводили дискриминацию активности отдельных нейронов по форме и амплитуде спайков при помощи метода главных компонентов в программе *Spike*2 (*Cambridge Electronic Design*, *UK*).

Последующий анализ полученных спайктрэйнов проводили с использованием программного обеспечения *NeuroExplorer* (*Nex Inc., USA*). Для каждого выделенного нейрона определяли среднюю частоту разрядов ("активность" нейрона), рассчитывали среднее, медиану и коэффициент вариации межимпульсных интервалов (МИ), кроме того, строили гистограмму и отображение Пуанкаре для МИ, а также аутокоррелограмму для импульсной активности нейрона. Паттерны активности нейронов определяли согласно методике *F. Steigerwald et al.*, с модификациями [15]. Для выделения пачечных паттернов активности использовался индекс асимметрии межимпульсных интервалов (ИА), который вычислялся как отношение медианы к среднему МИ. Нейроны относили к пачечному типу, если значение индекса асимметрии было менее 0.7, в другом случае нейроны определяли как тонические. Для разделения регулярной и нерегулярной тонической активности использовали значение коэффициента вариации МИ: паттерн активности считали регулярным, если значение *CV* было менее 0.85, остальные нейроны определяли как тонические нерегулярные.

Для детального анализа параметров пачечной активности выделяли отдельные пачки импульсов методом *Poisson Surprise* с параметром $S > 3$ [19]. Определяли частоту пачек, длительность пачки, число спайков в пачке, процент спайков, входя-

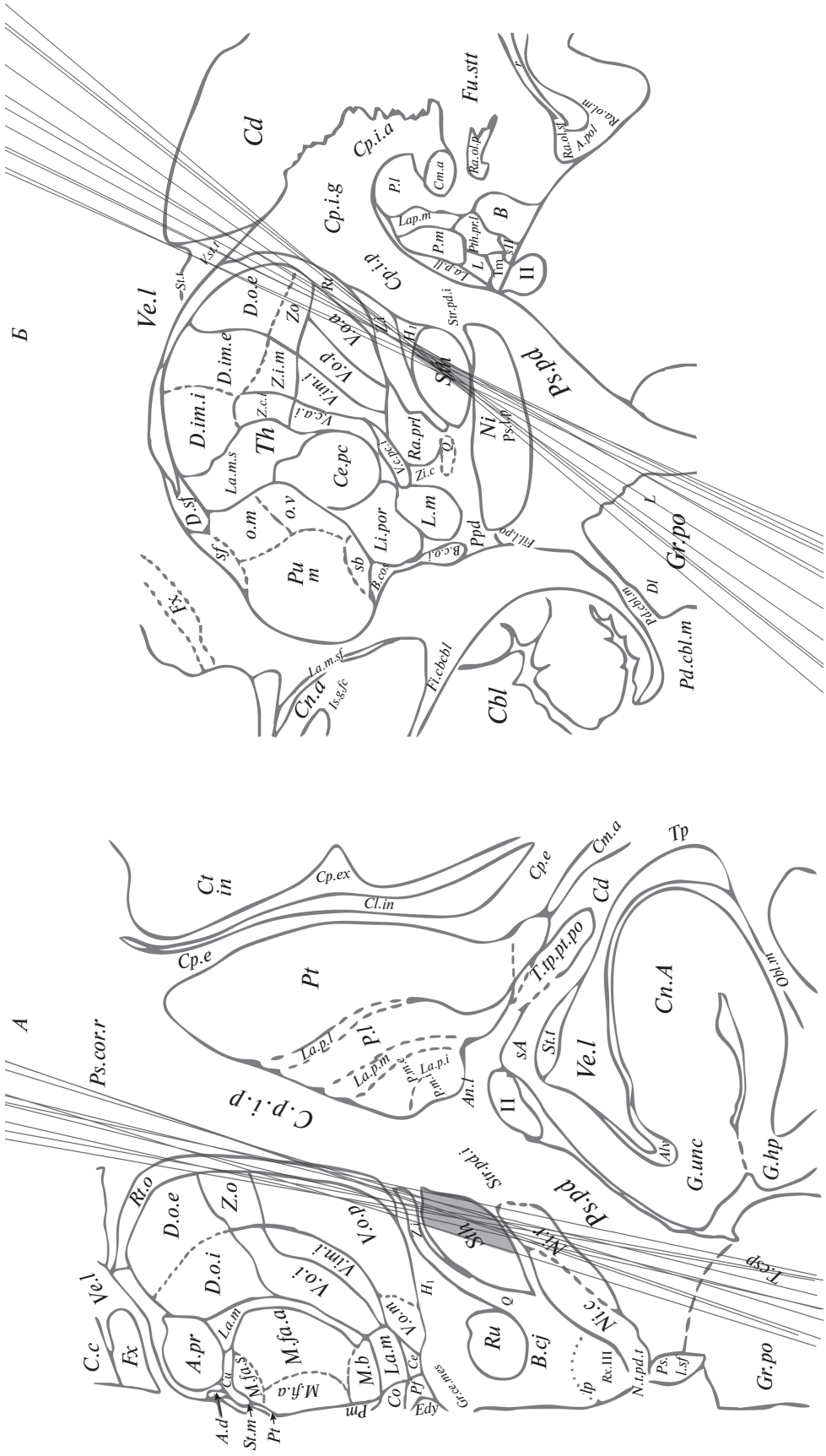

Рис. 1. Траектории движения микроэлектродов через субталамическое ядро в ходе стереотаксических операций. *А* – фронтальный срез, *Б* – сагиттальный срез.

щих в состав пачек, длительность межпачечных интервалов. Осцилляторные характеристики нейронов определяли с помощью спектрального анализа. Статистический анализ данных проводили с использованием языка обработки данных *R project* (*R Foundation*). Средние значения в статье представлены в виде медианного значения и 25 и 75% квартилей. Статистическую достоверность отличий рассчитывали с помощью непараметрического варианта дисперсионного анализа с *post-hoc*-критерием Тьюки на уровне значимости 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе 12 стереотаксических операций в субталамическом ядре было выделено 637 нейронов, для каждого пациента записана и проанализирована спонтанная активность от 23 до 123 нейронов в обоих полушариях. Нейроны субталамического ядра заметно отличались по уровню импульсной активности, паттерну и колебательным характеристикам, при этом активность нейронов существенно варьировала как внутри отдельного ядра, так и от пациента к пациенту. В среднем длительность записи для каждого нейрона составила 18 с (13–28 с) и содержала 659 (387–1084) спайков.

В ходе изучения спонтанной активности нейронов были выделены три типовых паттерна активности нейронов, как описано в методике: пачечные, тонические нерегулярные и тонические регулярные (рис. 2, *1–3*, *А–В*). Каждый из выделенных типов нейронов имел характерные особенности распределения МИ на гистограмме МИ, отображении Пуанкаре и аутокорреллограмме (рис. 2). Как видно из нейрограммы на рис. 2 (*1А*), пачечный паттерн активности представлял собой тесно расположенные группы спайков, разделенные паузами – межпачечными интервалами. На отображении Пуанкаре (рис. 2, *1Б*) кластеры точек образовывали квадрат; при этом самый плотный кластер был расположен в нижнем левом углу, который соответствует внутрипачечным интервалам, группы точек в правом нижнем и левом верхних углах соответствуют межпачечным интервалам. Гистограмма межимпульсных интервалов (рис. 2, *1В*) представляла собой унимодальное пуассоноподобное распределения МИ с выраженной узкой модой на 4–6 мс. Несколько равноудаленных пиков на аутокоррелограмме (рис. 2, *1Г*) свидетельствовали о наличии ритмичности в активности этого нейрона.

Типовой пример активности тонических нерегулярных нейронов представлен на рис. 2 (*2А–Г*). Как видно из фрагмента нейрограммы, активность этих нейронов была представлена случайно чередующимися плотными и разреженными участками импульсов произвольной продолжительности. На отображении Пуанкаре межимпульсные интервалы этого типа нейронов образовывали один размытый кластер точек (рис. 2, *2Б*). Гистограмма МИ имела пуассоноподобное распределение с широкой модой в диапазоне 8–15 мс, при этом на аутокоррелограмме не выделялись какие-либо значимые периодические моды (рис. 2, *2В, Г*).

Третий тип активности, как видно из нейрограммы на рис. 2 (*3А*), представлял собой регулярный импульсный поток без какого-либо сгущения или разрежения. Точки на отображении Пуанкаре образовывали один кластер округлой формы. Гистограмма МИ имела колоколообразное распределение с модой в диапазоне 8–12 мс (рис. 2, *3В*). Аутокоррелограмма имела форму плато и не содержала выраженных пиков (рис. 2, *3Г*).

В табл. 2 представлены данные о распространенности и ключевых параметрах активности выделенных типов нейронов. Большая часть нейронов (75%) имела пачечный паттерн активности, тонические нерегулярные нейроны составляли 17% от общей популяции нейронов СТЯ, тонические регулярные клетки – 8%. Как видно из табл. 2, нейроны тонического типа значимо отличались от пачечных нейронов как по индексу асимметрии и коэффициенту вариации, так и по средней частоте разрядов, т.е. по мощности импульсного потока. Пачечные нейроны имели низкую среднюю частоту разрядов (около 35 имп/с), маленький индекс асимметрии и высокую вариабельность МИ. Тонические нерегулярные нейроны имели более высокую частоту разрядов (около 42 имп/с), больший индекс асимметрии и более низкую вариабельность МИ. Тонические регулярные нейроны, имея сопоставимую частоту разрядов (около 45 имп/с), выделялись максимальным значением индекса асимметрии и минимальной вариабельностью МИ.

Для пачечного паттерна активности отдельно считался ряд дополнительных параметров выделенных пачек. Как было описано в методике, для каждого спайктрейна с помощью метода *Poisson Surprise* было выделено от 4 до 17 пачек (в среднем 9 пачек) на временном интервале записи от 16 до 32 с (в среднем 22 с). Таким образом, число пачек в секунду варьировало в диапазоне 0.21–0.65. Процент спайков, попавших в пачки, составлял в среднем 11.7% (6.3–18.6%), среднее число спайков в пачке составляло 11.8 (9.0–15.7). Внутрипачечный МИ составлял 6.4 мс (4.9–8.7 мс), интервал между пачками – 1.43 с (0.84–2.53 с).

Также авторы исследовали представленность нейронов, осциллирующих в β-диапазоне (14–30 Гц). Всего было обнаружено 28 нейронов (5.9%) с выраженным пиком на спектрограмме в β-диапазоне, на каждого пациента приходилось от 0 до 6 нейронов с β-активностью. Для этих нейронов характерна более высокая средняя частота

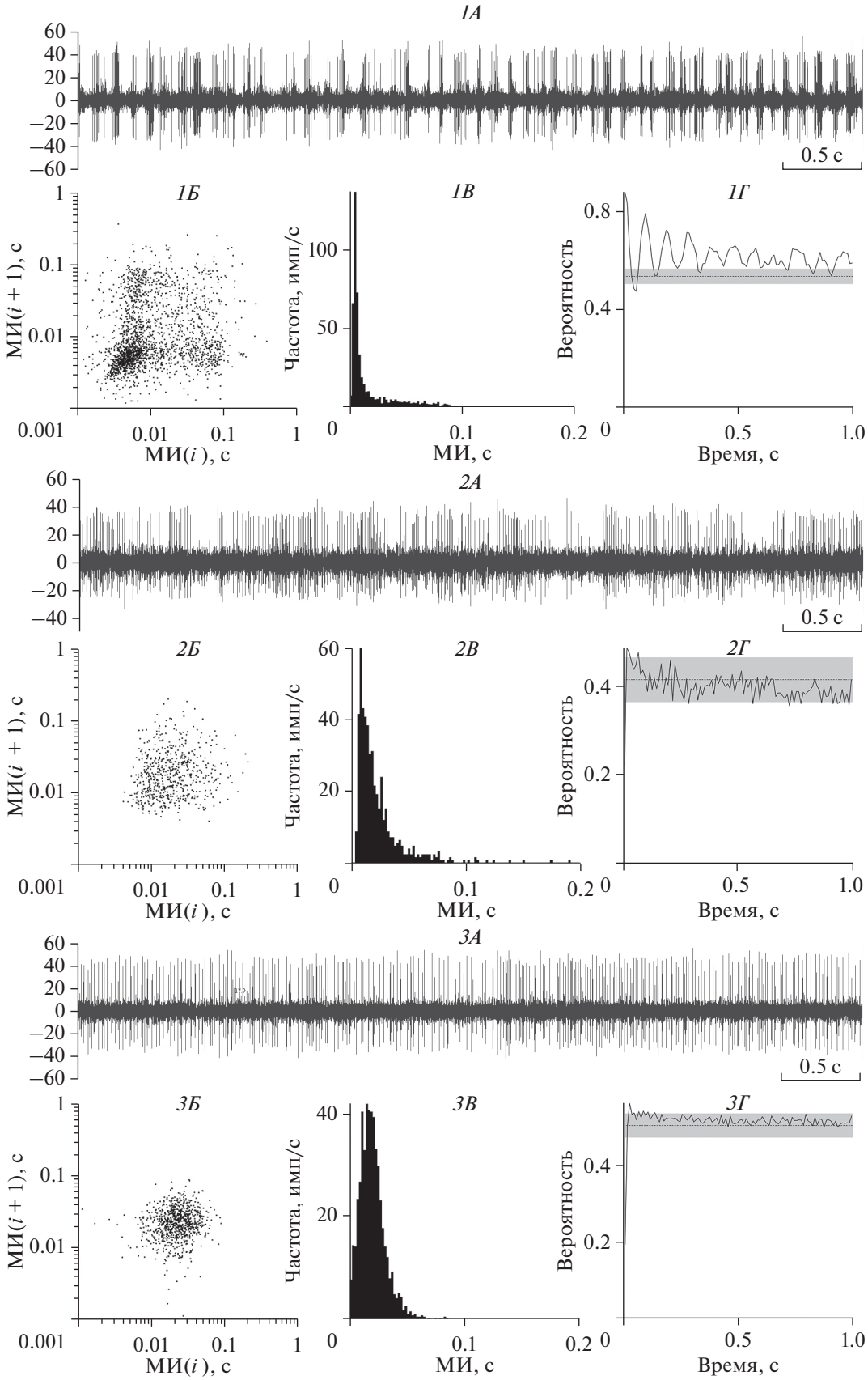

Рис. 2. Примеры записи активности (*А*), отображения Пуанкаре (*Б*), гистограммы межимпульсных интервалов (*В*) и аутокоррелограммы (*Г*) для различных типов нейронов СТЯ.
1 – пачечные нейроны, *2* – нерегулярные тонические нейроны, *3* – регулярные тонические нейроны.

Таблица 2. Характеристика различных паттернов спонтанной активности нейронов в СТЯ. Представлены медианные значения (нижний квартиль–верхний квартиль)

Тип нейрона	Пачечные	Тонические нерегулярные	Тонические регулярные
Представленность паттернов	68% (61.8–69.2%)	17.5% (8.0–28.2%)	9.5% (5.0–13%)
Частота разрядов, имп/с	34.9 (24.4–49.9)	41.6 (27.1–58.6)	45.5 (36.8–64.7)
Индекс асимметрии (ИА)	0.58 (0.50–0.64)	0.73 (0.72–0.75)	0.82 (0.79–0.84)
Коэффициент вариации МИ (*CV*)	1.22 (1.1–1.39)	0.94 (0.90–1.02)	0.75 (0.63–0.80)

разрядов (56, 36–73 имп/с), в то время как индекс асимметрии и коэффициент вариации МИ соответствовали средним значениям для пачечного типа нейронов (медианные значения 0.53 и 1.18, соответственно).

Анализ активности нейронов вдоль траектории продвижения микроэлектрода показал неоднородность распределения различных паттернов от дорсальных к вентральным отделам СТЯ. Как видно из рис. 3, *A*, тонические нейроны были расположены в основном в вентральной части ядра. В нижней половине ядра было сосредоточено 75% регулярных и 72% нерегулярных тонических нейронов. Пачечные нейроны были распределены равномерно по всей толще субталамического ядра. Также стоит отметить, что вдоль траектории движения электрода существенно менялись характеристики пачечных нейронов. По мере движения вглубь ядра вдоль траектории наблюдали увеличение среднего показателя ИА с 0.53 до 0.65 и уменьшение среднего коэффициента вариации с 1.32 до 1.06. Для тонических нейронов такой зависимости не было обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время нет общепризнанных методов выделения паттернов спонтанной нейронной активности в ядрах базальных ганглиев. Исследования последних лет показывают, что не существует единых параметров нейронной активности, которые позволили бы оценить выраженность патофизиологических изменений в ядрах базальных ганглиев при паркинсонизме [20]. В то же время, не вызывает сомнений тот факт, что изменения паттернов активности в базальных ганглиях, и, прежде всего, в субталамическом ядре, играют важную роль в патофизиологии болезни Паркинсона [20, 21]. При этом, многие исследователи считают, что развитие паркинсонических симптомов связано, прежде всего, с увеличением пачечной активности в СТЯ [14, 15, 20], включая ритмическую активность в низкочастотном и β-диапазонах [17, 18]. Таким образом, важная задача современной нейрофизиологии – выделить типовые характеристики нейронной активности, которые позволят описать особенности работы субталамического ядра в норме и при патологических состояниях.

В ранних работах по исследованию паттернов нейронной активности СТЯ были предприняты попытки применить методы оценки пачечной активности, разработанные для ядер таламуса [13]: для выделения пачечных нейронов использовали индекс пачечности, который рассчитывался как медиана МИ, деленная на среднюю импульсную активность. Клетки в этом случае считали пачечными, если значение индекса пачечности превышало 10, тогда как медианное значение этого индекса для нейронной популяции СТЯ составило 3.3 (для сравнения, для таламических ядер медианное значение этого индекса составило 29). В дальнейшем предпринимались попытки визуального анализа записей для выделения паттернов активности [10, 15], при этом в первом случае исследователи опирались скорее на характер расположения импульсов на спайктрейне, а во втором – на гистограмму распределения МИ и оценку вариабельности межимпульсных интервалов (индекс асимметрии и коэффициент вариации МИ). В обоих случаях исследовательские группы выделили тонический, нерегулярный и осцилляторный (пачечный) типы активности, которые статистически различались по параметрам активности, однако конкретные характеристики типов, выделенных в этих двух исследованиях, существенно расходятся. В исследовании *F. Steigerwald et al.* предпринята попытка определить граничные критерии для разделения паттернов активности на основе параметров вариабельности МИ, однако значения параметров для выделенных групп пересекаются и не заданы формальным образом, который бы позволил в точности воспроизвести результаты работы [15].

Авторами был разработан метод формального выделения паттернов спонтанной активности нейронов в СТЯ по значениям ИА и коэффициента вариации МИ. Для расчета ИА было использовано медианное значение МИ, а не значение моды, как в работе *F. Steigerwald et al.* [15], т.к. медиана более устойчива при анализе различных участков записи активности одного и того же нейрона, особенно в случае нерегулярно разряжающихся клеток. Кроме того, использовали непересекающиеся граничные значения для разде-

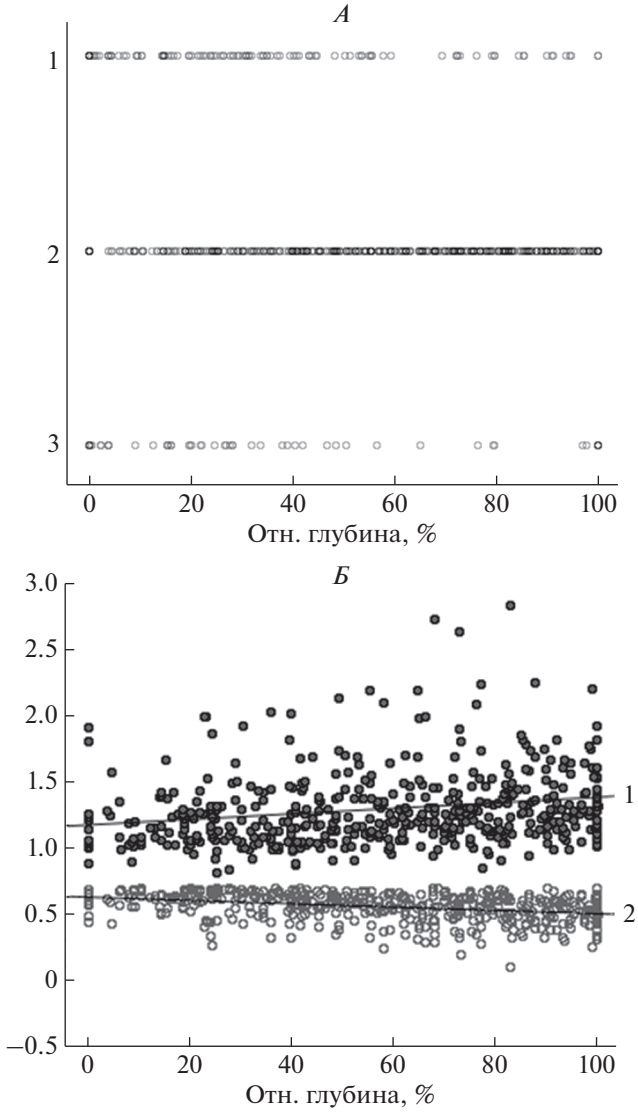

Рис. 3. Изменение нейронной активности вдоль траектории двидения электрода в дорсовентральном направлении.
А – распределение различных типов нейронов в дорсовентральной плоскости относительно траектории движения электрода (выражена в % длины СТЯ от точки выхода до точки входа), *Б* – распределение значений коэффициента вариации МИ (1) и индекса асимметрии МИ (2) для пачечных нейронов относительно траектории движения электрода. 1 – нерегулярные тонические нейроны, 2 – пачечные нейроны, 3 – регулярные тонические нейроны.

ления регулярного и нерегулярного паттернов активности, что позволяет однозначно отнести нейрон к той или иной группе на основе формальных характеристик его активности.

В исследовании описаны характеристики трех типов спонтанной нейронной активности в СТЯ у пациентов с болезнью Паркинсона. Согласно данным, пачечный тип активности наиболее представлен в ядре; пачечные нейроны составляют около 70% всех нейронов субталамического ядра. Эти результаты согласуются с данными *F. Steigerwald et al.*, которые использовали тот же подход для выделения различных паттернов нейронной активности [15]. В то же время значения параметров активности нерегулярных тонических нейронов и их представленности в ядре существенно отличаются от результатов упомянутой работы. Возможно, эти различия связаны с тем, что в упомянутой работе к нерегулярному типу были отнесены преимущественно нейроны с низкой частотой активности (в среднем 14 имп/с), которые авторы исключали из рассмотрения ввиду недостаточной выборки межимпульсных интервалов. Тем не менее, данные исследования о существенных отличиях параметров активности тонических регулярных и пачечных (или осциллирующих) нейронов у больных паркинсонизмом согласуются с выводами других исследователей [10, 15]. Увеличение процента пачечных разрядов было также показано ранее при разрушении компактной части черной субстанции у крыс и обезьян [11, 22]. В отличие от этих результатов, анализ паттернов активности нейронов СТЯ здоровых обезьян показал гомогенность этой структуры [23].

Также исследования интраклеточной активности на животных обнаружили возможность переключения между тоническим и пачечным режимом работы нейронов СТЯ, которое осуществляется через изменение мембранного потенциала [24]. Таким образом, пачечная активность нейронов СТЯ у больных паркинсонизмом может быть следствием более глубокой гиперполяризации клеток под действием входящих проекций “непрямого” пути.

Также были найдены нейроны, осциллирующие в β-диапазоне, они составили около 6% пачечных нейронов. Хотя такие нейроны не отличались от других нейронов с пачечной активностью по ИА и коэффициенту вариации МИ, значение их импульсной активности было существенно выше. Эти результаты согласуются с данными других исследователей [18, 25], которые указывают на увеличенную импульсную активность нейронов, осциллирующих в низкочастотном и β-диапазонах, у пациентов с паркинсонизмом. Кроме того, показана прямая связь β-активности в СТЯ с акинетико-ригидными проявлениями болезни Паркинсона [18].

Эти результаты также подтверждают то, что патологическая активность СТЯ у больных паркинсонизмом, наряду с увеличением частоты разрядов, проявляется в трансформации тонического паттерна в пачечный ритмический паттерн активности.

Наиболее важная особенность, которую авторы обнаружили при анализе спонтанной нейронной активности СТЯ – это неоднородность распределения различных паттернов активности вдоль траектории движения электрода. Тонические нейроны располагались преимущественно в вентральной части ядра. При этом стоит отметить, что показатели пачечных нейронов, которые распределены практически равномерно в толще СТЯ, по мере приближения к вентральной границе ядра становились ближе к значениям параметров, характерных для тонических нейронов. По сути, популяционная активность нейронов дорсолатеральной части ядра характеризовалась большей пачечностью, а активность вентромедиальной части – более тонической активностью. Эти результаты согласуются с морфологическими данными о том, что дорсолатеральная часть СТЯ имеет проекции к моторным отделам коры, а вентромедиальная – к ассоциативным отделам [26]. Кроме того, гистологические и функциональные исследования с участием пациентов свидетельствуют о том, что при болезни Паркинсона снижение уровня дофамина сильнее всего проявляется в путамене, имеющем проекции к моторной части СТЯ, тогда как в хвостатом ядре, связанном с ассоциативной областью СТЯ, патологические изменения менее выражены [27]. Таким образом патологическая пачечная активность охватывает преимущественно “моторные” отделы СТЯ, в то время как “ассоциативные” отделы менее подвержены патологическим изменениям. Некоторые исследователи выделяют в задней части субталамического ядра две отдельных области – дорсолатеральный осциллирующий регион и вентромедиальный неосциллирующий регион [26]. Согласно данным, граница между этими двумя областями выделяется весьма условно, т.е. характеристики нейронной активности плавно меняются вдоль траектории движения микроэлектрода от точки входа в ядро до точки выхода, без выраженных переходов.

В целом полученные данные свидетельствуют о гетерогенности нейронной организации субталамического ядра у больных паркинсонизмом. Авторы полагают, что дифференциальный анализ параметров импульсной активности отдельных паттернов может быть более информативен при изучении патофизиологических изменений СТЯ при болезни Паркинсона. Дальнейший мультипараметрический анализ активности выделенных паттернов позволит изучить взаимосвязи с выраженностью патологических симптомов у больных паркинсонизмом. Особенности нейронной организации субталамического ядра и изменения характеристик спонтанной нейронной активности, наряду с локализацией осциллирующих нейронов, могут быть использованы при определении оптимального региона для глубинной стимуляции СТЯ с целью облегчения паркинсонических симптомов.

Наибольшую важность для понимания патофизиологии паркинсонизма будет представлять анализ патологических процессов и изменений, возникающих при модуляции нейронной активности, связанной с движением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описана спонтанная активность одиночных нейронов субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона. В ходе исследования был разработан метод формального выделения 3 типов спонтанной активности нейронов субталамического ядра по значениям индекса асимметрии и коэффициента вариации межимпульсного интервала. Показано, что пачечные нейроны составляют около 70% от всей популяции нейронов СТЯ. Установлена неоднородность локализации нейронов вдоль траектории микроэлектрода: тонические нейроны располагаются преимущественно в дорсальных отделах СТЯ, пачечные нейроны распределены более равномерно по ядру, при этом их характеристики также меняются на более тонические. Таким образом, была выявлена гетерогенность нейронной организации субталамического ядра у больных паркинсонизмом.

Работа частично выполнена за счет субсидии, выделенной ИХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2014-0001, АААА-А17-117040610310-6 (Е.М. Белова, Ю.Н. Семенова, С.В. Усова, Р.С. Медведник) и частично при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-015-00140 (А.А. Незвинский, В.А. Попов, А.А. Гамалея, А.А.Томский, А.С. Седов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alexander G.E., De Long M.R., Strick P.L.* Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex // Annu. Rev. Neurosci. 1986. V. 9. P. 357.
2. *Redgrave P., Rodriguez M., Smith Y. et al.* Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson’s disease // Nat. Rev. Neurosci. 2010. V. 11. P. 760. doi 10.1038/nrn2915
3. *Vitek J.L.* Pathophysiology of dystonia: A neuronal model // Mov. Disord. 2002. V. 17. P. S49. doi 10.1002/mds.10142
4. *Brunenberg E.J.L., Moeskops P., Backes W.H. et al.* Structural and Resting State Functional Connectivity of the Subthalamic Nucleus: Identification of Motor STN Parts and the Hyperdirect Pathway // PLoS One. 2012. V. 7:e39061. doi 10.1371/journal.pone.0039061
5. *Heida T., Marani E.* The human subthalamic nucleus–knowledge for the understanding of Parkinson’s disease. XII Mediterr. Conf. Med. Biol. Eng. Comput. 2010. Berlin: Springer, 2010. P. 176.

6. *Lambert C., Zrinzo L., Nagy Z. et al.* Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging // NeuroImage. 2012. V. 60. P. 83. doi 10.1016/j.neuroimage.2011.11.082
7. *Lévesque J.-C., Parent A.* GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 574. doi 10.1002/mds.20374
8. *Nougaret S., Meffre J., Duclos Y. et al.* First evidence of a hyperdirect prefrontal pathway in the primate: precise organization for new insights on subthalamic nucleus functions // Front. Comput. Neurosci. 2013. V. 7. doi 10.3389/fncom.2013.00135
9. *Bastin J., Polosan M., Benis D. et al.* Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons // Transl. Psychiatry. 2014. V. 4:e439. doi 10.1038/tp.2014.73
10. *Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J. et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics // Brain. J. Neurol. 2001. V. 124. P. 1777.
11. *Bergman H., Wichmann T., Karmon B., DeLong M.R.* The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism // J. Neurophysiol. 1994. V. 72. P. 507.
12. *Wichmann T., Bergman H., DeLong M.R.* The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals // J. Neurophysiol. 1994. V. 72. P. 494.
13. *Hutchison W.D., Allan R.J., Opitz H. et al.* Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease // Ann. Neurol. 1998. V. 44. P. 622.
14. *Gale J.T., Shields D.C., Jain F.A. et al.* Subthalamic nucleus discharge patterns during movement in the normal monkey and Parkinsonian patient // Brain. Res. 2009. V. 1260. P. 15. doi 10.1016/j.brainres.2008.12.062
15. *Steigerwald F., Potter M., Herzog J. et al.* Neuronal Activity of the Human Subthalamic Nucleus in the Parkinsonian and Nonparkinsonian State // J. Neurophysiol. 2008. V. 100. P. 2515. doi 10.1152/jn.90574.2008
16. *Brown P.* Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease // Mov. Disord. 2003. V. 18. P. 357.
17. *Sharott A., Gulberti A., Zittel S. et al.* Activity Parameters of Subthalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson's Disease // J. Neurosci. 2014. V. 34. P. 6273. doi 10.1523/JNEUROSCI.1803-13.2014
18. *Guo S., Zhuang P., Hallett M. et al.* Subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease: Correlation between locations of oscillatory activity and optimal site of stimulation // Parkinsonism Relat. Disord. 2013. V. 19. P. 109. doi 10.1016/j.parkreldis.2012.08.005
19. *Legendy C.R., Salcman M.* Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons // J. Neurophysiol. 1985. V. 53. P. 926.
20. *Sanders T.H., Clements M.A., Wichmann T.* Parkinsonism-related features of neuronal discharge in primates // J. Neurophysiol. 2013. V. 110. P. 720. doi 10.1152/jn.00672.2012
21. *Wichmann T.* Neuronal Firing Before and After Burst Discharges in the Monkey Basal Ganglia Is Predictably Patterned in the Normal State and Altered in Parkinsonism // J. Neurophysiol. 2005. V. 95. P. 2120. doi 10.1152/jn.01013.2005
22. *Hassani O.K., Mouroux M., Féger J.* Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus // Neuroscience. 1996. V. 72. P. 105.
23. *Parent A., Hazrati L.N.* Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry // Brain Res. Brain Res. Rev. 1995. V. 20. P. 128.
24. *Beurrier C., Congar P., Bioulac B., Hammond C.* Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode // J. Neurosci. 1999. V. 19. P. 599.
25. *Levy R., Hutchison W.D., Lozano A.M., Dostrovsky J.O.* High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor // J. Neurosci. 2000. V. 20. P. 7766.
26. *Deffains M., Holland P., Moshel S. et al.* Higher neuronal discharge rate in the motor area of the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients // J. Neurophysiol. 2014. V. 112. P. 1409. doi 10.1152/jn.00170.2014
27. *Nurmi E., Ruottinen H.M., Bergman J. et al.* Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F] fluoro-L-dopa PET study // Mov. Disord. 2001. V. 16. P. 608.

Neuronal Activity of Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease

E. M. Belova[a, *], A. A. Nezvinskiy[a], S. V. Usova[a], U. N. Semenova[a], R. S. Medvednik[a], V. A. Popov[a, b], A. A. Gamaleya[b], A. A. Tomskiy[b], A. S. Sedov[a]

aSemenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

bBurdenko Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

**E-mail: elena.kumskova@gmail.com*

We have analyzed discharge activity of 637 single units in human subthalamic nucleus, that was recorded extracellularly during 12 stereotaxic neurosurgeries in parkinsonian patients. We distinguished 3 basic patterns of spontaneous neuronal activity in subthalamic nucleus based on ISI parameters: burstlike neurons, tonic regular and tonic irregular neurons. For each pattern we performed parametric analysis and defined basic characteristics. The prevalence of the patterns and the parameters of their activity changed across subthalamic nucleus in dorso-ventral direction from motor to associative regions. Our results may be helpful for identification of pathological patterns of single unit activity which are associated with parkinsonian motor sympthoms.

Keywords: Parkinson's disease, basal ganglia, subthalamic nucleus, microelectrode registration, single unit activity.