ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

НИЗАМЕТДИНОВА ДИНАРА МАРАТОВНА

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР: ДАННЫЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ МИКРОЭЛЕКТРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.18 – Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН,

С.Н. Иллариошкин

доктор медицинских наук,

профессор РАН

А.О. Гуща

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ 2
ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11
1.1. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона 11
1.2. Основные направления терапии болезни Паркинсона 15
1.3. Микроэлектродная регистрация нейронной активности в хирургии болезни Паркинсона 19
1.3.1. Устройство и принципы микроэлектродной регистрации 19
1.3.2. Проблема кластеризации спайков 20
1.3.3. Обоснованность применения микроэлектродной регистрации в нейрохирургии 23
1.3.4. Микроэлектродная регистрация в изучении патофизиологии болезни Паркинсона 25
1.3.5. Микроэлектродная регистрация в хирургии болезни Паркинсона 28
1.3.6. Микроэлектродная регистрация в изучении механизмов действия лекарственных препаратов 35
1.3.7. Микроэлектродная регистрация в контексте клинических проявлений экстрапирамидных заболеваний 36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39
2.1. Характеристика субъектов клинического обследования 39
2.2. Методы хирургического лечения 41
2.2.1. Имплантация системы хронической электрической стимуляции мозга 41
2.2.2. Стереотаксическая деструкция 43
2.3. Интраоперационные нейрофизиологические методы исследования: микроэлектродная регистрация 43
2.3.1. Получение данных и их предобработка 43
2.3.2. Методы анализа фоновой импульсной активности 47
2.4. Статистическая обработка 49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50
3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп 50
3.2. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью Vim 55

3.2.1. Импульсная активность нейронов Vim-ядра таламуса при болезни Паркинсона55

3.2.2. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью Vim 58

3.3. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью STN..... 63

3.3.1. Импульсная активность нейронов STN при болезни Паркинсона..... 64

3.3.2. Импульсная активность нейронов ретикулярной части черной субстанции при болезни Паркинсона 67

3.3.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров микроэлектродной в группе пациентов с мишенью STN 68

3.4. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью GPi..... 75

3.4.1. Импульсная активность нейронов внутренного сегмента бледного шара при болезни Паркинсона 76

3.4.2. Импульсная активность нейронов внешнего сегмента бледного шара при болезни Паркинсона 78

3.4.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров МЭР в группе пациентов с мишенью GPi 79

3.5. Клинические результаты нейрохирургического лечения..... 82

3.6. Осложнения нейрохирургического лечения и микроэлектродной регистрации 85

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 95

ВЫВОДЫ 98

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 101

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 102

ПРИЛОЖЕНИЯ 125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) относится к наиболее распространенным экстрапирамидным заболевания, встречающимся преимущественно у лиц в возрасте старше 65 лет [1,2]. Прогрессирующая дегенерация дофамин-содержащих пигментных нейронов черной субстанции приводит к развитию брадикинезии, мышечной ригидности и тремора в сочетании с постуральными нарушениями, присоединяющимися в процессе неуклонного прогрессирования болезни [3,4]. В соответствии с классической патофизиологической моделью заболевания дегенерация дофаминенергических нигростриарных волокон повышает активность ГАМК-ергических нейронов стриатума и приводит к чрезмерной активации непрямых путей базальных ядер [5,6]. Избыточная активность внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра в итоге приводят к чрезмерному торможению глутаматергических нейронов таламуса. Как следствие чрезмерное эфферентное торможение в системе паллидо-таламо-кортикальных связей приводит к уменьшению активности двигательных зон коры [7,8].

Формирование патофизиологической модели заболевания основано преимущественно на большом количестве исследований, проведенных на экспериментальных моделях. Повышение частоты импульсной активности нейронов и изменение паттерна разрядов в GPi и в STN было показано при ранее проведенных микроэлектродных исследованиях на экспериментальных моделях паркинсонизма, индуцированного 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином-нейротоксином, у обезьян, в сравнении со здоровыми [9–16]. В дальнейшем исследования нейронов таламуса в этих же моделях выявили небольшое снижение нейронной активности в областях таламуса, получающих проекции от базальных ядер, а также изменения паттерна нейронной активности в нем были схожими с наблюдаемыми в GPi. В частности, у приматов в вентральных ядрах таламуса (Vop и Vim) были найдены нейроны с пачечным типом активности [9,11,17,18].

Исследования нейрофизиологии базальных ядер на людях достаточно ограничены в силу этических принципов. Известно, что деструкция или стимуляция глубоких структур головного мозга (GPi, STN, Vim) эффективно подавляют основные моторные

симптомы БП [19,20]. Вместе с тем, использование методов функциональной нейрохирургии – деструкции подкорковых структур, глубокой электрической стимуляции, для лечения экстрапирамидных заболеваний позволило получить данные об активности нейронов таламуса, бледного шара, субталамического ядра и ряда окружающих эти мишени структур в условиях патологии [21–38]. Основной целью использования микроэлектродной регистрации (МЭР) нейронной (нейрональной) активности в нейрохирургии является интраоперационная оценка индивидуальных размеров ядер, определение границ функциональных образований, служащих мишенями хирургического вмешательства. В ряде исследований показано, что координаты точки-цели, рассчитанные при помощи МРТ и КТ могут отклоняться от координат, полученных на основании интраоперационного микроэлектродного анализа [39,40]. По мнению ряда авторов, данный метод позволяет повысить точность позиционирования электрода для проведения дальнейшей деструкции или хронической стимуляции, снижает риски развития побочных эффектов от нежелательной стимуляции рядом лежащих структур при неадекватном позиционировании электрода [41,42]. Однако на сегодняшний день не проведено адекватных исследований, доказывающих эффективность использования МЭР при стереотаксических операциях. Также отсутствуют рекомендации по количеству одновременно используемых микроэлектродов для картирования мишеней [33,43].

Проведение стереотаксических операций без общей анестезии и седации предоставляет уникальную возможность изучения патофизиологии болезни. В настоящее время накоплено относительно небольшое количество данных об активности нейронов базальных ядер при БП, дистонии, эссенциальном треморе и ряде более редких гиперкинезов. Эти факты подтверждают сложившиеся взгляды о роли функциональных нарушениях нейронов базальных ядер и таламуса в патогенезе БП. Считается, что данный механизм объясняет развитие основных моторных симптомов болезни– гипокинезии и мышечной ригидности, в то время как патогенез тремора остается не до конца понятным.

Интересной представляется связь нейронных разрядов с двигательной активностью. Так, ряд наблюдений указывает на реактивность нейронов внутреннего сегмента бледного шара некоторых ядер таламуса, субталамического ядра, к движениям в ипси- и контралатеральных конечностях, к сенсорным стимулам [22,24,44–47]. Однако, не ясным остается причинно-следственная связь выявленных изменений к

предъявляемым тестам. Изучение вызванной нейронной активности позволило установить характерную для STN соматотопическую организацию [46,47].

Несмотря на то, что различные исследования сообщают об изменениях импульсной активности нейронов базальных ядер и таламуса при БП, крайне мало работ, анализирующих найденные изменения в контексте клинических проявлений болезни. БП является клинически гетерогенной. Предполагается, что различные симптомы БП могут быть ассоциированы с различными паттернами нейронной активности [48–51]. В последние годы исследователи уделяют внимание изучению осцилляторной активности бета-диапазона, регистрируемой в STN. Предполагается наличие связи между бета-диапазоном колебаний и развитием акинетико-ригидного синдрома [48]. Пачечный тип активности, предположительно, связан с тремором [52,53]. На сегодняшний день не выделено какого-либо определенного вида активности, характерного для конкретной нозологии в рамках экстрапирамидных заболеваний. Поиск нейрофизиологических “маркеров” фенотипических особенностей БП актуален в контексте развития новых систем глубокой электрической стимуляции с обратной связью, направленных на персонификацию терапии.

Механизмы развития осложнений длительной фармакотерапии БП остаются не до конца ясными. Считается, что введение леводопы или агониста дофаминовых рецепторов (апоморфина) понижает активность нейронов STN и GPi, что согласуется с моделью палидо-таламо-корковых взаимоотношений [54–60]. Вместе с тем, микроэлектродные исследования показывают, что чрезмерное ее снижение активности при этом может быть ассоциировано с развитием лекарственных дискинезий [54,55,61]. Механизмы развития дистонии периода “выключения” также остаются неизученными. Единичные исследования показывают ее связь с нетипичной низкочастотной нерегулярной нейронной активностью в STN [62]. Полученные данные противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, МЭР может дать достаточно обширную информацию о патогенезе БП. Результаты этих исследований в сопоставлении с клиническими данными могут быть использованы не только для уточнения патогенеза БП, но и повышения эффективности хирургического лечения.

Цель исследования

Анализ взаимосвязи клинических характеристик различных форм болезни Паркинсона с активностью нейронов базальных ядер, зарегистрированной с помощью микроэлектродной техники при стереотаксических хирургических операциях.

Задачи исследования

1. Определить особенности нейронной активности бледного шара, субталамического ядра, вентрального промежуточного ядра таламуса при болезни Паркинсона.
2. Выявить клинико-нейрофизиологические взаимосвязи активности нейронов подкорковых структур и основных моторных симптомов болезни Паркинсона.
3. Выявить клинико-нейрофизиологические взаимосвязи активности нейронов подкорковых структур и осложнений длительной медикаментозной терапии при болезни Паркинсона.
4. На основе полученных данных разработать алгоритмы нейрофизиологического картирования подкорковых структур, являющихся наиболее частыми мишенями функциональной нейрохирургии при болезни Паркинсона.

Научная новизна

Впервые в рамках одной работы выделены и детально охарактеризованы паттерны активности нейронов трех основных мишеней функциональной нейрохирургии при БП – бледного шара, субталамического ядра, вентрального промежуточного ядра таламуса. Впервые проведен комплексный анализ клинико-нейрофизиологических корреляций, полученных при МЭР, и установлена взаимосвязь особенностей фоновой импульсной активности нейронов подкорковых структур с основными моторными симптомами БП (гипокинезией, тремором, мышечной ригидностью). Выявлена взаимосвязь характеристик импульсной активности нейронов изученных в работе подкорковых структур с лекарственными дискинезиями у пациентов с БП на фоне леводопа-терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение работы состоит в том, что ее результаты позволяют уточнить патогенетические механизмы БП. В результате исследования выявлена взаимосвязь основных моторных симптомов БП с импульсной активностью нейронов подкорковых структур: выявлена корреляция между тяжестью двигательных расстройств и частотой импульсной активности нейронов STN, тяжестью акинетико-ригидного

синдрома и бета-диапазоном колебаний нейронов STN, тяжестью тремора и частотой импульсной активности, а также особенностями пачечной активности нейронов Vim. Выявлена взаимосвязь таких типичных осложнений леводопа-терапии, как лекарственные дискинезии, с биоэлектрической активностью нейронов GPi и Vim.

Практическое значение работы состоит в том, что выявленные нейрофизиологические особенности подкорковых структур позволяют интраоперационно уточнить индивидуальные границы хирургических мишеней, что повышает точность позиционирования электрода для стимуляции или деструкции нейронов в выбранной структуре при хирургическом лечении болезни Паркинсона. Обнаружение нейрофизиологических маркеров определенного фенотипа заболевания может быть полезным для совершенствования адаптивных систем глубокой электрической стимуляции с обратной связью и выбора параметров стимуляции, направленных на коррекцию строго определенных неврологических нарушений.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись больные с БП, которым была проведена операция имплантации системы DBS или стереотаксическая деструкция подкорковых структур для лечения БП. Операции проводились под местной анестезией. Интраоперационно выполнена МЭР нейронной активности. Всего зарегистрирована и проанализирована активность 274 нейронов (79 в STN, 101 в Vim, 94 в GP). Произведены сортировка, кластеризация спайков, построение гистограмм межимпульсных интервалов, спектральный и пачечный анализ. Для каждой хирургической мишени нейрофизиологические данные сопоставлены с результатами клинического обследования больных, включающего анамнез и неврологический осмотр, оценку по клиническим шкалам. Оценены результаты хирургического лечения через 6 месяцев после операции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Микроэлектродная регистрация нейронной активности подкорковых ядер при болезни Паркинсона позволяет верифицировать полиморфизм фоновых разрядов STN, GPi и Vim, что является электрофизиологическим эквивалентом нейропластичности и сложных функциональных перестроек головного мозга на разных стадиях болезни Паркинсона.

2. Импульсная активность нейронов подкорковых структур связана с тяжестью основных моторных проявлений болезни Паркинсона при смешанной и акинетико-ригидной формах заболевания, а межполушарные различия фоновой импульсной активности коррелируют со асимметрией клинических симптомов паркинсонизма.
3. Активность нейронов базальных ядер при болезни Паркинсона имеет взаимосвязь с осложнениями медикаментозной терапии.
4. У пациентов с болезнью Паркинсона микроэлектродная регистрация может успешно сочетаться с тестовой стимуляцией для интраоперационной верификации хирургической мишени.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены полный клинический осмотр каждого участника исследования. Автором проведена интраоперационная МЭР. Самостоятельно проведены последующая обработка зарегистрированного сигнала и анализ полученных данных. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейрофизиологических и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствие с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол №1 от 30.01.2018г).

Материалы диссертации были представлены на: всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная

асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016 г.); XVI научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2017 г.); XIII международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии” (Судак, 2017 г.); IV национальном конгрессе по БП и расстройствам движений (Москва, 2017 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 листах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов, методологии и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа содержит 8 таблиц и иллюстрирована 33 рисунками. Библиографический указатель содержит 23 отечественных и 215 зарубежных источников литературы и 9 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофамин–содержащих пигментных нейронов черной субстанции и характеризующееся нарушением функции базальных ядер [63].

БП встречается практически повсеместно и является одним из самых частых неврологических заболеваний в пожилом возрасте. Показатель ее распространенности составляет 100-180 случаев на 100 000 населения [64,65]. Заболеваемость колеблется от 5 до 25 на 100000 населения в год, значительно преобладая в старших возрастных группах [2,66]. В настоящее время БП в мире страдает около 5 млн человек, в России ориентировочно – около 210 тысяч [65].

В этиологии БП важное значение отводится как экзогенным, так и эндогенным факторам риска, соотношение которых в разных возрастных группах неодинаково. Около 5-7% всех случаев БП имеют наследственную (моногенную) природу, тогда как большинство случаев являются спорадическими и имеют многофакторную этиологию [239]. В механизмах развития спорадической формы БП имеет значение специфическое взаимодействие экзогенных факторов, особенностей генома и системного метаболизма, накладывающихся на возрастной фактор и определяющих в совокупности характер процессов клеточной детоксикации, кругооборота ксенобиотиков и функционирования митохондрий у конкретного индивидуума [67,68].

В основе патогенеза БП лежит прогрессирующая дегенерация дофамин-содержащих пигментных нейронов ряда структур головного мозга (преимущественно, компактной части черной субстанции и области голубого пятна), что сопровождается нарушениями в работе нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергического путей ЦНС. Ключевым процессом, приводящим к гибели нейронов является избыточное накопление в них белка альфа-синуклеина. Это единый конечный патогенетический механизм как для спорадических, так и наследственных форм БП [69]. Кроме того, установлено, что первые альфа-синуклеиновые агрегаты появляются не в центральной нервной системе, а в периферических вегетативных нейронах – клетках мейсснерова и ауэрбахова сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах

надпочечников, клетках слюнных желез, кожи, что обуславливает широкий спектр ранних премоторных симптомов, проявляющихся в латентном периоде БП. Клинико-морфологические сопоставления и нейровизуализационные исследования показывают, что переход премоторной стадии в моторную происходит, когда численность нейронов компактной части черной субстанции снижается более чем на 50%, в то время как содержание дофамина в полосатом теле снижается более чем на 80% [2,70,71]. Нейродегенеративный процесс при этом носит нелинейный характер: гибель основной массы нейронов происходит в первые 3-4 года болезни или даже до клинической манифестации БП.

Ядром клинической картины БП являются двигательные расстройства: гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость, имеющие (за исключением постуральных расстройств) дофаминергические механизмы развития. Помимо этого дегенерация других групп нейронов (нейронов дорсального ядра блуждающего нерва, нейронов обонятельной луковицы, норадренергических нейронов голубоватого пятна, серотониненгических нейронов ядер шва, холинергических нейронов ядра Мейнерта, а также нейронов коры полушарий и некоторых вегетативные сплетений) приводит к дисфункции серотонинергических, дофаминергических и холинергических систем, что обуславливает чрезвычайно широкий спектр немоторных проявлений заболевания: разнообразные вегетативные нарушения, сенсорные, когнитивные, аффективные, поведенческие, личностные и психотические нарушения, расстройства сна и бодрствования [1].

Диагноз БП ставится на основании критериев Банка мозга общества БП Великобритании (Parkinson‘s UK Brain Bank) [72]. Для объективной оценки выраженности неврологического дефицита и функционального статуса пациента разработаны бальные шкалы: UPDRS, MDS-UPDRS [73], шкала Хен-Яра, MMSE, MoCA, батарея лобных тестов, HADS, шкала Шваба-Ингланда, опросник PDQ-39.

БП является клинически гетерогенным заболеванием. В зависимости от ведущего симптома выделяют смешанную (60-70% всех случаев БП), акинетико-ригидную (15-20%) и дрожательную (5-10%) формы БП [1]. Тяжесть клинической симптоматики и общий прогноз заболевания значительно различаются между крайними фенотипами болезни – дрожательной и акинетико-ригидной формами, что по-видимому, обусловлено их патоморфологическими и патофизиологическими особенностями. Так, акинетико-

ригидная форма БП характеризуется выраженной гипокинезией и ригидностью при отсутствии или минимальной выраженности тремора покоя, относительно ранним присоединением постуральных расстройств с падениями, ранним возникновением леводопа-индуцированных дискинезий и моторных флуктуаций, частым присоединением деменции, депрессии. Данный фенотип является наиболее неблагоприятным и характеризуется относительно быстрым темпом прогрессирования, более высокой смертностью [1,4,74,75]. В клинической картине дрожательной формы доминирует тремор, который обычно представлен как тремором покоя, так и постурально-кинетическим тремором [1,2]. Дрожательная форма представлена разнообразными фенотипами и характеризуется более “мягким”, по сравнению с акинетико-ригидной и смешанной формами, и относительно доброкачественным течением болезни, более частым положительным семейным анамнезом [1,4,74]. Следует отметить, что указанные различия сохраняются на протяжении первых 2/3 времени течения заболевания. В результате прогрессирования нейродегенерации клиническая картина дрожательной формы БП становится более тяжелой и идентичной проявлениям акинетико-ригидной формы: возникают деменция, галлюцинации, частые падения [76].

Другим проявлением клинического полиморфизма БП можно считать различия течения и прогноза БП у пациентов с ранним и поздним началом. Раннее и даже ювенильное начало БП характеризуется обычно более благоприятным течением заболевания на протяжении многих лет [77], что по-видимому, свидетельствует о различии факторов инициации БП и факторов прогрессирования нейродегенерации на развернутых стадиях болезни.

Развернутые стадии болезни (третья и более стадии по шкале Хен-Яра) являются наиболее длительными и характеризуются не только прогрессированием моторных симптомов, но и развитием постуральных нарушений и деменции, а также развитием разнообразных осложнений длительной леводопа-терапии – лекарственных дискинезий и флуктуаций симптоматики. В результате неуклонного прогрессирования болезни пациенты уже через 14-16 лет после дебюта моторных симптомов оказываются прикованными к инвалидному креслу. Нарастающая инвалидизация на развернутой стадии БП связана как с прогрессированием моторных симптомов болезни, так и нарастанием осложнений леводопа-терапии, плохо поддающимся коррекции противопаркинсоническими препаратами [78].

Длительная фармакотерапия БП уже через 3-5 лет приема препаратов леводопы приводит к развитию побочных эффектов в виде разнообразных моторных флуктуаций (феноменов “истощения” эффекта дозы леводопы, “включения-выключения” или “ON - OFF”, отсроченного “включения”, отсутствия “включения”, непредсказуемого “включения”, застывания, феномена “йо-йоинг”) и различных лекарственных дискинезий (хореиформных дискинезий пика дозы, дискинезии “лечебного плато”, дискинезии периода “выключения” – дистонии конца дозы, двухфазной дискинезии), которые становятся самостоятельным дезадаптирующим фактором, влияющим на повседневную активность пациента [79,80].

Риск флуктуаций и лекарственных дискинезий выше при большей длительности лечения и большей суммарной кумулятивной дозе леводопы. На поздних стадиях БП моторные осложнения развиваются через относительно короткое время от начала терапии леводопой. Также известна связь с рядом демографических показателей: молодой возраст, женский пол и меньшая масса тела повышают вероятность развития и тяжесть флуктуаций и дискинезий. Риск появления осложнений леводопа-терапии повышается у носителей мутаций в предрасполагающих полиморфизмом генах PARK2, LRRK2, BDNF, DAT [78].

Таким образом, развитие лекарственных дискинезий связано с предшествующей терапией, стадией болезни, а также демографическими и генетическими факторами. Однако, механизмы ее развития остаются до конца нераскрытыми. Важная роль в их развитии отводится короткому периоду полужизни леводопы в плазме в сочетании с уменьшением буферных свойств дофаминергических нейронов, что приводит к дробному высвобождению нейромедиатора в синаптическую щель и пульсирующей, ненормальной, стимуляции постсинатических дофаминовых рецепторов стриатума [78]. Наряду с этим вклад в развитие дискинезий оказывает денервационная гиперчувствительность рецепторов нейронов стриатума. Нефизиологическая пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии ряда генов, продукты которых являются ко-трансмиттерами стриарных ГАМК-ергических проекционных нейронов. Нарушение активации нейронов стриатума при этом приводит к нарушению взаимодействия наружного и внутренного сегментов бледного шара с черной субстанцией, что ведет к нарушению работы всей системы кольцевых связей базальных ядер и значительным изменениям паттерна разрядов различных популяций

нейронов [56,57]. Другим фактором развития осложнений леводопа-терапии при БП является нарушение фармакокинетики леводопы на периферии, т.е. снижения биодоступности леводопы на уровне желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, различная выраженность моторных и немоторных нарушений, возраст начала заболевания, скорость прогрессирования и возникающие при этом осложнения фармакотерапии обуславливают клинический полиморфизм заболевания, в основе которого, предположительно, лежат генетические, патоморфологические и патофизиологические особенности. Вопросы патогенеза моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий остаются на сегодняшний день не до конца раскрытыми. Осложнения длительной леводопа-терапии значительно снижают двигательную активность пациента и становятся самостоятельным дезадаптирующим фактором, в связи с чем предотвращение их развития рассматривается как одно из приоритетных направлений терапии БП.

1.2. Основные направления терапии болезни Паркинсона

Для компенсации БП на ранних стадиях развития болезни успешно применяются разнообразные противопаркинсонические препараты, как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Лечение же развернутых стадий вызывает целый ряд сложностей. В настоящее время в клинической практике используют несколько групп противопаркинсонических препаратов: препараты леводопы (стандартные, быстрорастворимые, пролонгированные пероральные формы), агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминооксидазы В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, амантадины, центральные холинолитики.

Особенности фармакокинетики леводопы обуславливают возникновение таких побочных эффектов как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. С целью повышения биодоступности леводопы для тканей мозга, снижения ее периферических побочных эффектов и общей принимаемой дозы леводопы, используют комбинацию леводопы с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (бенсеразидом и карбидопой) и ингибитором катехол-о-метилтрансферазы (ингибитором КОМТ). Назначение препаратов леводопы вызывает стабильный положительный эффект у большинства пациентов с БП, что позволяет эффективно подавлять проявления БП на протяжении нескольких лет. Считается, что оптимальный контроль симптомов БП на

этом этапе обеспечивается сохраняющейся высокой буферной способностью дофаминергических нейронов, которая поддерживается за счет сложных молекулярных механизмов работы этих нейронов и связанных с работой мембранных дофаминовых транспортеров, цитоплазматических везикулярных моноаминовых транспортеров и пресинаптических D2-ауторецепторов [78].

В лечении развернутых стадий придерживаются современной концепции фармакотерапии БП – непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов, что позволяет эффективно компенсировать двигательные нарушения на протяжении многих лет болезни, а также оказывает влияние на течение болезни и сроки возникновения лекарственных дискинезий [63,81,82].

Постоянная дофаминергическая стимуляция обеспечивается в результате соблюдения следующих подходов к терапии БП [78,81]:

- использование агонистов дофаминовых рецепторов с контролируемым высвобождением и пролонгированным действием препарата (как пероральных, так и трансдермальных форм введения);

- применение препаратов леводопы с контролируемым высвобождением и/или быстрорастворимых форм;

- более дробный и частый прием леводопы;

- влияние на фармакокинетику леводопы в результате улучшения ее абсорбции и транспорта;

- использование ингибиторов КОМТ для дополнительного снижения периферического метаболизма леводопы.

Несмотря на разнообразие, подходы являются достаточно ограниченными и зачастую не позволяют полноценно компенсировать симптомы болезни. Комбинированная медикаментозная терапия на развернутых стадиях является более эффективной по сравнению с монотерапией, однако увеличивает риски возможных осложнений – галлюцинаций и ортостатической гипотензии, а также сопряжена с социально-экономическими трудностями. В связи с этим продолжают разрабатываться и внедряться новые технологии нейромодуляции.

Лечение развернутых стадий БП наряду со сложной многокомпонентной фармакотерапией включает в себя применение высокотехнологичных методов нейромодуляции – глубокой электрической стимуляции мозга (deep brain stimulation –

DBS), прямого дуоденального введения геля леводопа/карбидопа через микрогастростому с использованием интестинальной помпы, хронического подкожного введения апоморфина посредством апоморфиновой помпы. Данные методы способствуют высвобождению электрических импульсов или химических веществ, которые модифицируют нейротрансмиссию с целью изменения активности нейронных сетей [20,83,84].

Наиболее широко в практику ведения пациентов с развернутыми стадиями БП вошло нейрохирургическое лечение [19]. Применяемые методы стереотаксической деструкции и хронической высокочастотной электростимуляции глубоких структур мозга (DBS) приводят к прерыванию патологически функционирующих паллидо-таламо-кортикальных нейрональных путей. В настоящее время в мире предпочтение отдается глубокой электрической стимуляции мозга, как качественно более высокому методу. Основными показаниями к DBS у пациентов с БП являются инвалидизирующие осложнения леводопа-терапии (лекарственные дискинезии и моторные флуктуации) и фармакорезистентный тремор [20]. Использование данных операций при БП приводит к эффективному подавлению тремора и других моторных симптомов, коррекции леводопа-индуцированных лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, а также позволяет снизить суточную дозу препаратов леводопы [85]. Критерии отбора пациентов с БП для DBS включают отсутствие психических, аффективных и когнитивных нарушений, возраст не старше 70 лет [19,86].

Представляется перспективным проведение DBS на более ранних стадиях заболевания, сразу после появления двигательных осложнений леводопа-терапии, в случае отсутствия оптимального эффекта фармакотерапии [87,88]. Так недавно проведенное исследование EALYSTIM показало преимущества DBS субталамического ядра у пациентов с ранними флуктуациями перед традиционной фармакотерапией [89]. Однако неоднозначность полученных результатов, требует дальнейшего изучения вопроса.

Основными мишенями нейрохирургического вмешательства при БП являются субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi), вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim) [19,90]. Наиболее часто имплантация электродов для DBS производится в STN. Стимуляция STN эффективно подавляет все основные моторные симптомы болезни, корректирует лекарственные дискинезии и моторные

флуктуации. Стимуляция GPi является предпочтительной, если инвалидизация обусловлена преимущественно лекарственными дискинезиями. Vim-ядро таламуса – мишень выбора при лечении факмакорезистентного тремора [19,91]. Использование всех трех мишеней позволяет снизить дозу леводопы в послеоперационном периоде. Для коррекции постуральной неустойчивости, не поддающейся как медикаментозной терапии, так и стимуляции основных мишеней, проводятся попытки электрической стимуляции педунколопонтийного ядра [92].

Несмотря на значительное увеличение числа операций по глубокой стимуляции мозга в мире, многие авторы считают, что деструктивные операции при БП остаются конкурентоспособными, особенно, если речь идет об односторонних операциях. Это утверждение относится как к инвазивным, там и неинвазивным деструктивным операциям [93–98]. Среди деструктивных методов функциональной хирургии рассматриваются стереотаксическая радиочастотная деструкция, радиохирургия (гамма-нож) и высокочастотная фокусированная ультразвуковая деструкция (англ. high intensity focused ultrasound, HIFU). Из них самым популярным остается радиочастотный метод. Несмотря на неинвазивность новых методов (гамма-нож и HIFU), они также могут сопровождаться осложнениями, в том числе отсроченными [97–99]. Согласно литературным данным HIFU по многим параметрам эффективней и безопасней гамма-ножа, а эффект операции проявляется сразу после ультразвукового воздействия [100]. Однако использование HIFU в функциональной нейрохирургии в настоящее время имеет ряд ограничений, в некоторых случаях невозможно достижение температуры, необходимой для деструкции [101]. В некоторых случаях деструкция и стимуляция не только не конкурируют, но и дополняют друг друга: как пример, проведение односторонней DBS с имплантацией стимулирующего электрода в Vim или STN после успешной контралатеральной односторонней радиочастотной таламотомии с сохранением стойкого эффекта от операции [241].

Указанные технологии имеют свои достоинства и недостатки и требуют тщательного отбора больных с учетом тяжести двигательных расстройств, наличия психических и когнитивных нарушений, возраста, сопутствующих заболеваний, а также социально-экономических факторов.

1.3. Микроэлектродная регистрация нейронной активности в хирургии болезни Паркинсона

1.3.1. Устройство и принципы микроэлектродной регистрации

Эффективность хирургического лечения напрямую зависит от правильности отбора пациентов, а также от точности имплантации электрода для хронической стимуляции в выбранную мишень или выбора оптимальной зоны деструкции [102]. Малые размеры мишени, погрешности нейровизуализации, погрешности рамной и безрамной навигации могут приводить к смещению имплантируемого электрода или электрода для деструкции от намеченных координат [39,40]. В связи с этим для точного позиционирования электрода в глубинных структурах головного мозга используются различные нейрофизиологические методики: измерение импеданса, макроэлектродная стимуляция, полумикроэлектродная регистрация и/или стимуляция, микроэлектродная регистрация и/или стимуляция. Метод вызванных потенциалов в настоящее время при данных операциях широкого применения не находит [103].

Наибольшую ценность представляет микроэлектродная регистрация (МЭР, microelectrode recording), в основе которой лежит экстраклеточная регистрация потенциала действия одиночного нейрона [104,105]. Согласно закону “все или ничего” потенциал действия, регистрируемый от каждого отдельного нейрона будет иметь стабильную форму и амплитуду. Для удобства анализа частотно-временных характеристик активности нейрона используется высокоамплитудная часть потенциала действия – спайк. При значительных преимуществах МЭР (большая точность и информативность) ее использование имеет немало трудностей, связанных с методикой проведения, а также медленным накоплением статистически достоверного материала.

Регистрация электрической активности мозга с помощью инвазивных макроэлектродов у человека впервые стала проводиться с 1947 года, когда для лечения экстрапирамидных заболеваний начали применять стереотаксические операции [106]. С 1961г. в практику были внедрены полумикроэлектроды [107], затем и микроэлектроды [105,108–112], меньший диаметр которых позволил регистрировать электрическую активность с меньшей площади. К концу 60-х годов улучшение свойств регистрирующих электродов позволило повысить качество записи, однако внедрение в практику леводопы в 1967 году почти на 20 лет приостановило развитие функциональной нейрохирургии.

Возобновление в 1980х годах интереса к паллидотомиям, использование STN в качестве новой мишени, разработка технологии нейромодуляции способствовали совершенствованию микроэлектродных исследований.

На сегодняшний день существует множество коммерчески доступных современных систем для микроэлектродной записи, включающих следующие основные компоненты: 1) микроэлектрод; 2) усилитель и фильтр; 3) видеомонитор; 4) динамики; 5) микродрайв – устройство для погружения и пошагового продвижения электрода; прибор также может быть дополнен функцией тестовой интраоперационной стимуляции через микроэлектрод [113]. Также разработан современный микромакроэлектрод, совмещающий возможность МЭР и макростимуляции (Inomed, Германия). Согласно литературным данным наиболее часто в нейрохирургических центрах используются системы Alpha-Omega, Axon, Leadpoint, Inomed, при этом сравнительные исследования, выявляющие преимущества какой-то одной из них, не проводились [33].

Современный микроэлектрод изготавливается из вольфрама или платино-иридиевого сплава, с изолирующим стеклянным покрытием, конец электрода имеет диаметр 2-5 мкм [114,104,105,115,112]. Такая конструкция обеспечивает высокое сопротивление (1-1.2 МОм), что позволяет интраоперационно в режиме реального времени эстраклеточно регистрировать в STN, Vim, GPi – структурах с высокой плотностью нейронов, электрическую активность отдельных единиц [43]. Сигнал, регистрируемый микроэлектродом усиливается, фильтруется и отображается на экране монитора и может быть сохранен для дальнейшего анализа.

1.3.2. Проблема кластеризации спайков

Несмотря на совершенствование технологии изготовления микроэлектрода и повышение качества фильтров и усилителей сигналов, использование программных методов выделения и сортировки спайков отдельных нейронов из полученной микроэлектродом записи остается сложной задачей. При осуществлении внеклеточной записи электрического потенциала микроэлектрод проводит регистрацию не только потенциала действия отдельного нейрона, вблизи которого он находится, но и от расположенных рядом нейронов определенной локальной области. Итогом является сигнал, регистрируемый от некоторого нейронного окружения. Для исследования

активности отдельных клеток необходимо вначале отсортировать спайки, определив, ассоциируются ли они с одной или с несколькими клетками.

В основе классификации спайков лежит представление о том, что каждый отдельный нейрон генерирует спайки одинаковой формы и амплитуды, при этом форма потенциалов действия у разных клеток немного различается и определяется морфологией нейрона и местом регистрации (т.е. вблизи сомы, аксона или дендрита), а амплитуда зависит от расстояния между микроэлектродом и нейроном. Задачей классификации спайков является выделение одной или нескольких групп идентичных по форме и амплитуде потенциалов действия, генерируемых, предположительно, одним определенным нейроном. В результате такого анализа выделяются несколько кластеров, каждый из которых отражает спайковую активность отдельного нейрона. Однако на практике задача сортировки (или кластеризации) спайков является технически очень сложной из-за наличия фонового шума, искажающего форму потенциалов действия отдельных нейронов, что усложняет идентификацию и разделение сигналов от различных клеток. Применяемые на сегодняшний день методы сортировки спайков включают следующие основные шаги: 1) фильтрацию записи внеклеточного сигнала; 2) отбор спайков, превышающих уровень шума; 3) выявление индивидуальных параметров формы спайков; 4) классификацию спайков на группы (кластеры) в соответствии с установленными различиями параметров амплитуды и формы [116].

Наиболее простым подходом к решению проблемы сортировки является фильтрация регистрируемого сигнала с помощью фильтра высоких частот с частотой среза около 300 Гц и последующая визуальная оценка формы спайков в сочетании с сортировкой по порогу амплитуды. Качественное разделение сигнала по амплитудному порогу в данном случае возможно, если микроэлектрод располагается максимально близко к какому-то одному нейрону и регистрируемый от него сигнал поэтому существенно выше амплитуды сигналов других клеток и уровня шума. Если же амплитуда спайков двух нейронов оказывается сопоставимой, то пороговое детектирование оказывается неэффективным и не позволяет провести кластеризацию. Также подобный подход следует признать неэффективным по причине чрезвычайной трудоемкости из-за большого объема данных, которые надо изучить, субъективности оценки и, как следствие, увеличения ошибок сортировки, поэтому предпочтение отдается автоматическим методам.

В литературе, в том числе технической, большое внимание уделяется поиску новых эффективных способов сортировки спайков [116–118]. Среди классических методов автоматической сортировки наиболее эффективным и, вероятно, наиболее популярным является анализ главных компонент. Суть метода состоит в поиске набора ортогональных векторов (главных компонент), которые характеризуют особенности формы спайков. При этом зарегистрированный сигнал также обрабатывается фильтром высокой частоты (около 300 Гц), после чего масштабные коэффициенты нескольких первых главных компонент используются в качестве характеристик формы спайков для последующей сортировки. Т.е. математически данный подход предусматривает решение задачи нахождения собственных векторов ковариационной матрицы, сконструированной из всех спайков, которые удается зарегистрировать микроэлектродом. Каждый спайк представляется в виде суммы собственных векторов (главных компонент) с некоторыми масштабными коэффициентами, которые и используются для дальнейшей классификации [116,117].

В последние годы в международных и отечественных журналах, посвященных проблемам физики и биологии, опубликован ряд работ, показывающих большую эффективность алгоритма вейвлет-анализа в задаче сортировки спайков по сравнению со стандартными методиками. Ряд работ указывает, что данный алгоритм классификации предпочтителен при наличии мелкомасштабной структуры в формах спайков или наличие медленного шума высокой интенсивности [117]. Также разработан новый параметрический метод сортировки нейронных спайков – параметрический вейвлет-анализ с адаптивной фильтрацией, подразумевающей подстройку характеристик применяемых фильтров под индивидуальные особенности потенциалов действия. Такой подход, по мнению ряда авторов, имеет преимущество по сравнению с известными методами, такими как анализ главных компонент и вейвлет-анализ, т.к. позволяет снизить ошибку кластеризации [118]. Несмотря на то, что вейвлет-анализ является более “мощным” алгоритмом, чем классический подход основанный на методе анализа главных компонент, на сегодняшний день нет четких объяснений эффективности метода. Применение теории вейвлет-преобразования для сортировки спайков является новым. Преимущества и ограничения новых методов пока что остаются недостаточно изученными, и четких рекомендации, показывающих каким методам необходимо отдавать предпочтение в конкретных ситуациях, нет.

1.3.3. Обоснованность применения микроэлектродной регистрации в нейрохирургии

Основной целью применения МЭР является интраоперационное картирование функциональных образований, служащих мишенями для имплантации электрода для DBS или деструктивных операций. Микроэлектрод по заранее рассчитанной траектории последовательно продвигается с помощью микродрайва [43,119]. За 10-15 мм до достижения намеченной точки-мишени и на 1-2 мм после с шагом 0.5-1 мм проводится регистрация сигнала. Фоновая (спонтанная) активность нейронов мониторируется, как правило, не менее 30 с на каждом отрезке. Оценивается средняя частота спайков, наличие пауз, уровень шума, а также синхронность спайков и тремора в конечностях, при его наличии. При необходимости проводятся различные функциональные тесты для выявления вызванной активности нейронов. По мере продвижения через различные функциональные структуры меняется паттерн регистрируемой нейронной активности, что позволяет нейрофизиологически оценить, в какой функциональной структуре находится микроэлектрод. Имеется возможность использования до 5 параллельных микроэлектродов, располагающихся крестообразно на расстоянии 1 мм друг от друга, и проводить одновременную запись по всем траекториям. На практике обычно используется от 1 до 3 электродов. Метод позволяет интраоперационно оценить положение электрода, индивидуальные размеры ядер и отграничить необходимые мишени от соседних структур. Также проводится тестовая стимуляция посредством микро- или макроэлектрода для оценки динамики моторных симптомов БП и предотвращения возможных побочных эффектов за счет стимуляции рядом лежащих структур [36–40]. Операция обычно проводится под местной анестезией с седацией или без, при необходимости иногда используется общая анестезия [40].

В настоящее время координаты стереотаксической мишени рассчитываются с помощью специальных программ на основании предоперационной МРТ или КТ с использованием стереотаксических атласов. Дополнительное использование интраоперационной КТ еще больше повышает точность наведения. Приверженность различных клиник использованию нейрофизиологических интраоперационных методик вариабельна. Одни используют только МЭР или только макростимуляцию, другие – их сочетание, некоторые – полумикроэлектродную регистрацию или изменение импеданса

[41,42]. Как правило, используется хотя бы макростимуляция. Несколько авторов сообщают об имплантации электродов DBS под общей анестезией, без применения регистрирующих методик и тестовой стимуляции [120–122]. Различные нейрохирургические центры проводят МЭР по-разному: в первую очередь, различается количество одновременно используемых микроэлектродов. Иногда применяют лишь один – для идентификации структуры мишени и определения ее “верхней” и “нижней” границ с оценкой протяженности, иногда – множество, для более точного картирования в нескольких плоскостях. Проведение МЭР может быть затруднено необходимостью использования общей анестезии, например, при тяжелом состоянии пациента с БП в OFF-периоде или при тяжелой генерализованной дистонии, синдроме Туретта, так как седация влияет на фоновую и вызванную нейронную активность. Использование современных анестетиков, таких как дексмедетомидин (дексдор), не влияющего на спонтанную нейронную активность базальных ядер в отличие от пропофола, позволяет проводить МЭР в условиях седации [123–125].

Мнения по поводу целесообразности применения МЭР противоречивы. Авторы, не использующие МЭР, аппелируют к высокой разрешающей способности МРТ для визуализации GPi и STN, а также повышению риска внутримозговых кровоизлияний, удлинению продолжительности операции, сложности интерпретации данных. Согласно исследованиям, посвященным результатам паллидотомии при БП, частота кровоизлияний при операциях с применениям МЭР повышается, по данным отдельных авторов на 4.9%. По данным других исследователей риск кровоизлияний в функциональной нейрохирургии при применении МЭР повышается в 5 раз, оставаясь в целом низким (2.9%). Установлено, что артериальная гипертензия, а также возраст пациента достоверно повышают риск внутримозговых кровоизлияний. Большинство исследователей сходятся во мнении, что повышение риска кровоизлияний также ассоциировано с увеличением количества используемых микроэлектродов и прохождением микроэлектрода через борозды и желудочки головного мозга [126]. Большинство же исследователей считают, что МЭР повышает точность позиционирования электрода для хронической стимуляции или деструкции, позволяя избежать погрешностей нейровизуализации, стереотаксической рамы, расчетов координат и учесть индивидуальную вариабельность мишени. На сегодняшний день достоверных исследований, сравнивающих результаты стереотаксических операций с

применением МЭР и без нее ни при БП, ни при других нозологиях не проведено. Положительные результаты оперативного лечения и БП, и дистонии достигаются, как в условиях применения МЭР, так и без нее. Также нет данных о повышении эффективности МЭР при использовании нескольких параллельных микроэлектродов [33]. Однозначным представляется факт, что МЭР является значимым инструментом фундаментальных исследований в современной медицине.

1.3.4. Микроэлектродная регистрация в изучении патофизиологии болезни Паркинсона

Важным аспектом применения МЭР является возможность изучения свойств нейронов интраоперационно, что может внести вклад в понимание физиологии базальных ядер, способствовать раскрытию патофизиологических механизмов, лежащих в основе экстрапирамидных заболеваний. Разработанная в начале 1980х годов модель паркинсонического синдрома, индуцированного нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) у обезьян, способствовала значительному прогрессу в изучении патофизиологии БП [127,128]. Данная модель используется в различных экспериментальных аспектах: анатомия [129–131], фармакология [132–135], исследование метаболизма мозговой ткани [136,137], клеточная трансплантация [138,139], нейропротекция [140,141], однако ведущая роль принадлежит электрофизиологическим исследованиям.

Установлено, что МФТП-нейротоксин по-разному меняет активность нейронов внутреннего и внешнего сегментов бледного шара. Так частота нейронных разрядов в GPi повышается в среднем с 80 до 100 спайков в секунду (на 15-40%) [9–14], в то время как в GPe частота снижается с 70 до 50 спайков в секунду (на 25-33%) [9–14]. Частота нейронных разрядов в STN после инъекции нейротоксина увеличивается на 15-65% [9,11,15,16,142], наблюдается усиление ритмичной и неритмичной пачечной активности [143].

Исследования на животных легли в основу модели Альбина-Делонга, объясняющей взаимосвязь и функциональное влияние базальных ядер на нейроны двигательной коры [5,6,144,145]. В норме импульсация от моторной коры поступает в стриатум и далее к внутреннему сегменту бледного шара или напрямую (прямой путь), или после дополнительного прохождения через наружный сегмент бледного шара и

субталамическое ядро (непрямой путь). В стриатуме содержатся две популяции ГАМК-ергических нейронов: первая экспрессирует D1-подтип дофаминовых рецепторов и обеспечивает прямой путь передачи импульсов, вторая – D2-подтип и участвует в непрямом пути. Дофаминергические волокна из компактной части черной субстанции, воздействуя на разные подтипы дофаминовых рецепторов, играют в этой системе роль модуляторов. В результате сочетания возбуждающих и тормозных нейромедиаторов стимуляция прямых путей оказывает возбуждающее, а стимуляция непрямых путей – тормозное влияние на кору большого мозга. Патологические изменения фоновой активности нейронов, изученные на МФТП-моделях экспериментального паркинсонизма достоверно подкрепляют эту теорию (рисунок 1).

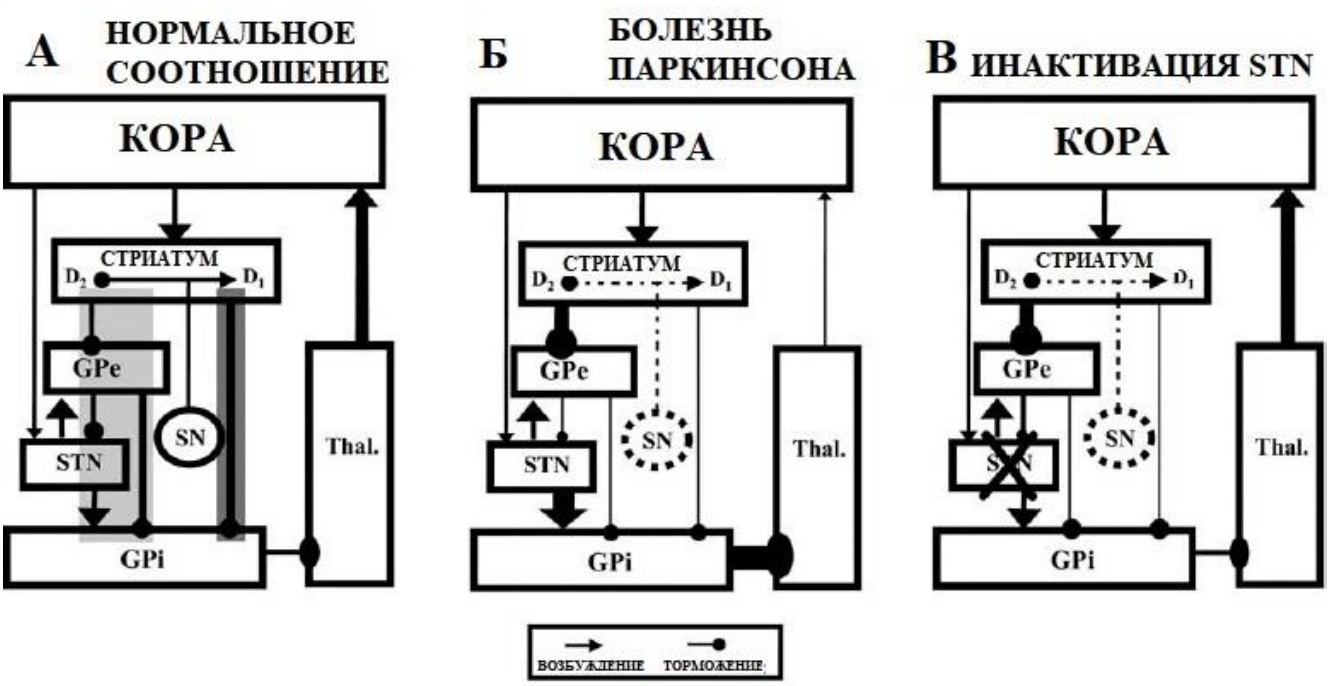

Рисунок 1 - Корково-стриато-паллидо-таламо-корковые пути (прямой и непрямой) согласно модели Альбина-Делонга. А – нормальные соотношения; Б – БП (без лечения); В – БП на фоне лечения – блокады нейронной активности в субталамическом ядре; GPe – бледный шар, наружный сегмент; GPi – бледный шар, внутренний сегмент; STN – субталамическое ядро; Thal. – таламус; SN – черная субстанция

Дефицит дофамина (вследствие повреждения МФТП-нейротоксином) приводит к уменьшению прямого торможения (D1-рецепторы) нейронов GPi и уменьшению опосредованного торможения нейронов STN. Нейроны GPe при этом тормозятся чрезмерно, что проявляется снижением частоты фоновой активности, регистрируемой посредством МЭР. В итоге GPi оказывается избыточно активным в результате повышенной активности STN, что проявляется выраженным учащением нейронных

разрядов. Результатом избыточной активности GPi является торможение ядер таламуса. Увеличение тормозного влияния таламо-кортикальных проекций приводит к уменьшению активности двигательных зон коры головного мозга и развитию гипокинезии и ригидности. В последние годы модель Альбина-Делонга подвергается пересмотру, в том числе из-за того, что она не объясняет патогенез тремора – одного из ведущих симптомов БП [12,56,146–148].

Паркинсонический тремор по своей природе является центральным, т.е. связанным с формированием в головном мозге генераторов тремора – так называемых центральных осцилляторов. Согласно одной из гипотез существуют нейронные контуры, включающие в себя несколько ядер в пределах нескольких структур, по которым циркулирует волна деполяризации, генерируя осцилляции определенной частоты. Другая гипотеза представляет центральный осциллятор как группу нейронов, обладающих синхронной спонтанной ритмической активностью [149]. МЭР на экспериментальных моделях показала, что инъекции МФТП-нейротоксина значительно меняют паттерн осцилляций в базальных ядрах и в коре. В GPi, GPe, STN, первичной моторной коре наблюдается увеличение спонтанной ритмичной или неритмичной пачечной активности нейронов [9,11–13,15,150,151]. Результаты изучения связи между пачечным типом осцилляций и клиническим симптомом тремора у приматов, крайне противоречивы, что может быть объяснено большой гетерогенностью тремора, наблюдаемого у животных, а также наличием нескольких центральных осцилляторов [9,11,12,15,18]. У пациентов с БП в таламусе, GPi и STN обнаружены так называемые треморные клетки (tremor cells), активность которых лежит в частотном диапазоне тремора покоя [21–29,60,152]. Однако, как и в исследованиях на обезьянах, очевидной корреляции с тремором покоя найдено не было [29,152]. Реактивность этих нейронов к проприоцептивным стимулам позволяет предположить, что треморная активность нейронов таламуса может являться не причиной клинического симптома, а следствием поступления афферентных импульсов от конечностей [18,26]. В отличие микроэлектродного анализа, в ряде других нейрофизиологических исследований при БП найдена корреляция между тремором и потенциалами локального поля (LFP), а также данными электро- и магнитоэнцефалографии [153–156].

Таким образом, в большинстве исследований, посвященных изучению центральных механизмов треморогенеза при БП, подтверждается слабая корреляция

между тремором, наблюдаемым в различных частях тела, и одиночной осцилляторной активностью нейронов базальных ядер [53,152,157–160]. Трудность понимания природы центрального осциллятора связана со сложностью кольцевых связей базальных ядер. Тем не менее большинство исследователей сходятся во мнении, что генерация тремора связана с осцилляторной активностью в данной сети.

1.3.5. Микроэлектродная регистрация в хирургии болезни Паркинсона

Исследования на животных моделях привели к пониманию роли бледного шара и STN в патофизиологических механизмах, лежащих в основе экстрапирамидных заболеваний, что вместе с осмыслением осложнений длительной терапиии леводопой предопределило новую эру развития функциональной нейрохирургии БП [30,161–166]. В 80х годах возобновился интерес к паллидотомиям, ранее активно проводимыми до открытия леводопы. В ряде исследований на МФТП-индуцированных моделях паркинсонизма у обезьян было показано, что абляция или инактивация STN приводит к регрессу симптомов паркинсонизма у приматов [167–170]. Итогом исследований на животных стало применение субталамотомии для лечения БП и развитие технологии DBS-STN, и позднее – использование новых мишеней для DBS [171,172].

1.3.5.1. Микроэлектродная регистрация в бледном шаре

Использование МЭР во время паллидотомии при БП позволило исследовать патофизиологию бледного шара у людей [31,32]. При пошаговом продвижении микроэлектрода во время операции через стриатум, наружный, затем внутренний сегменты бледного шара, оптический тракт регистрируемые нейронные разряды имеют различные частотные и амплитудные характеристики, что позволяет картировать интересующие функциональные образования.

При БП нейронная активность в стиатуме представлена одиночными редкими (1-10 Гц) разрядами [119], которые могут исчезать после введения микроэлектрода. В GPe выявлено наличие двух основных типов нейронов. Первый тип составляет 80-90% от всех нейронов GPe и представлен клетками с нерегулярной активностью, с частотой спайков 40-60 Гц и паузами от 300 до 500 мс между ними (pauses cells). Второй тип представлен нейронами, демонстрирующих пачечную активность. Группы высокочастотных (300-500 Гц) спайков – пачек, сменяются паузами – практически полным отсутствием активности нейронов. Подобные пачки следуют с частотой около 20 Гц. Так называемые пачечные

нейроны (burst cells) составляют 10-20% нейронов GPe [119]. На границе перехода GPe в GPi определяется регулярная тоническая активность с частотой от 30 до 40 Гц (border cells). При входе микроэлектрода в GPi регистрируемый паттерн резко меняется: наблюдается спонтанная высокочастотная (70-120 Гц) активность. Эти спайки следуют с небольшими паузами, образуя регулярный паттерн [119]. Как в GPe, так и в GPi были найдены треморные клетки (tremor cells), осцилляторная активность которых лежит в диапазоне тремора.

Значимой представляется связь нейронов базальных ядер с двигательной активностью. Ряд наблюдений указывает на высокую реактивность (по типу активации или торможения) нейронов GPi к реализации активных и пассивный движений в контра- и ипсилатеральных конечностях. Исследование вызванной активности выявило наличие соматопической организации: движения в ногах приводят к появлению вызванной активности в медиальной, движений в руках – в латеральной части GPi. В настоящее время в качестве точки-мишени для деструкции или стимуляция используется постеровентральная область GPi, являющаяся сенсомоторной [173].

1.3.5.2. Микроэлектродная регистрация в субталамическом ядре

Субталамическое ядро располагается вентральнее таламуса. Сверху оно ограничено zona incerta, антеролатерально - ножками мозга, постеромедиально - красным ядром. Ретикулярная часть черной субстанции, располагающаяся в среднем мозге, находится непосредственно кпереди от STN. Протяженность STN составляет около 7 мм, как в ростокаудальном, так и в медиолатеральном направлении.

STN, получая ингибиторное влияние от GPe, участвует в формировании “непрямого” регуляторного пути, связывающего стриатум с GPi. Согласно общепринятой концепции патогенеза БП снижение дофаминергического влияния приводит к снижению активности в GPe, растормаживанию STN и увеличению возбуждающего влияния STN на GPi с последующим избыточным торможением таламуса и двигательной коры. Основываясь на этой модели, инактивация STN должна нормализовать имеющийся дисбаланс, возникающий вследствие дефицита дофамина. Эта гипотеза была подтверждена исследованиями на животных моделях паркинсонизма, показавших, что повреждение STN корректирует моторные симптомы БП [167]. В настоящее время STN является самой частой мишенью для DBS при БП.

Известно, что базальные ядра участвуют в реализации не только двигательных, но и ассоциативных функций, связаны с движениями глаз, а также лимбической системой. Эти функции обеспечиваются многообразием нейронных кругов, связывающих соответствующие участки коры, базальные ядра и таламус [174]. Предполагается, что эти пути анатомически отделены друг от друга, однако не исключается наличие взаимосвязей между различными нейронными кругами [175]. Отделение моторных путей от немоторных является принципиальным с позиции нейрохирургии, т.к. вмешательства по поводу БП призваны воздействовать на двигательные релейные ядра, избегая влияния на немоторные области. Так, например, известно о негативном влиянии DBS-STN на настроение и тревогу, что связано со стимуляцией или рядом проходящих немоторных проводящих путей, или стимуляцией немоторных областей самого ядра [176,177]. Эти побочные эффекты могут быть нивелированы сменой электродных контактов или параметров стимуляции.

Микроэлектродному анализу в STN посвящено большое количество исследований, проведенных на животных моделях паркинсонизма, а также во время стереотаксических операций. Ряд интраоперационных исследований, проведенных у пациентов с БП, показали, что фоновая активность большинства нейронов STN представлена спайками с частотой 30-50 Гц. Также у этой группы больных имеется ритмическая осцилляторная активность: несколько исследователей сообщают о выявлении в STN треморных нейронов [21,46,47,178], некоторыми выявлены нейроны с более высокой частотой спайков. Levy и соавторами исследована активность 213 клеток STN: выявлено 4% нейронов с активностью, соответствующей частоте тремора покоя, 20% – с более высокой частотой осцилляций (>10 Гц), 6% нейронов демонстрировали смешанную активность. Использование нескольких микроэлектродов [21] показало, что спонтанные спайки осцилляторных нейронов при БП являются синхронными. Несмотря на то, что материалы, полученные на пациентах, невозможно сравнить со здоровыми, в виду отсутствия данных, они согласуются с теоретической основой формирования паркинсонизма, предполагающей повышение синхронной электрической активностью нейронов различного частотного диапазона, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях на приматах [150].

Нейрофизиологическим маркером нейронов моторной области STN является их реактивность к различным двигательным воздействиям - активному и пассивному

сгибанию, разгибанию контра- и ипсилатеральных конечностей [46,47]. Исследования на приматах выявили анатомо-функциональную неоднородность STN: в дорсолатеральной части ядра сходятся проекции от первичной моторной коры и моторной области GP, следовательно, она является моторной, вентральная часть ядра является ассоциативной, медиальная связана с лимбической системой, вентральная область является окуломоторной [179–182]. Электрофизиологические исследования показывают, что STN у человека также имеет соматопическую организацию. Известно, что дорсолатеральная часть STN является двигательной [46,47]. При этом нейроны, обладающие вызванной активностью в ответ на двигательные пробы в руках, располагаются латерально, в ногах – медиально [26,46].

В прикладном аспекте полученные данные применимы для нейрофизиологической идентификации STN как мишени функциональной нейрохирургии при БП. Картирование осуществляется интраоперационно по мере пошагового продвижения микроэлектрода: регистрируется пачечная или одиночная спонтанная активность нейронов таламуса, резкое снижение фоновой активности обозначает zona incerta с редкими нейронами, внезапное увеличение фоновой активности ассоциировано с прохождением дорсальной границы STN. Нейроны STN характеризуются выраженной фоновой активностью с частотой 30-50 Гц, паттерн разрядов неструктурированный, с частыми нерегулярными пачками и паузами между ними. Снижение фоновой активности “очерчивает” переднюю границу ядра, далее следует участок в 1-2 мм между STN и ретикулярной частью черной субстанции, не содержащий нейронов. Появление высокочастотной (50-100 Гц) ритмической активности означает, что микроэлектрод достиг клеток черной субстанции, расположенной вентральнее STN.

Появление вызванной активности в ответ на двигательные тесты подтверждает нахождение микроэлектрода в дорсолатеральной части STN – предполагаемой точки-мишени. Понимание соматотопической организации ядра также полезно для навигации: выявление при МЭР нейронов, реактивных к движениям в нижних конечностях, свидетельствует о более медиальном прохождении микроэлектрода и требует небольшой коррекции положения электрода для деструкции или DBS в более латеральном направлении [46]. Окончательная верификации электрода перед проведением деструкции или имплантации проводится на основании микро- или макростимуляции. Появление дизартрии или сокращений мимической мускулатуры говорит о стимуляции

расположенного латеральнее STN кортико-бульбарного тракта, возникновение ипсилатеральной девиации глазных яблок – медиальнее лежащего глазодвигательного нерва [47] (рисунок 2).

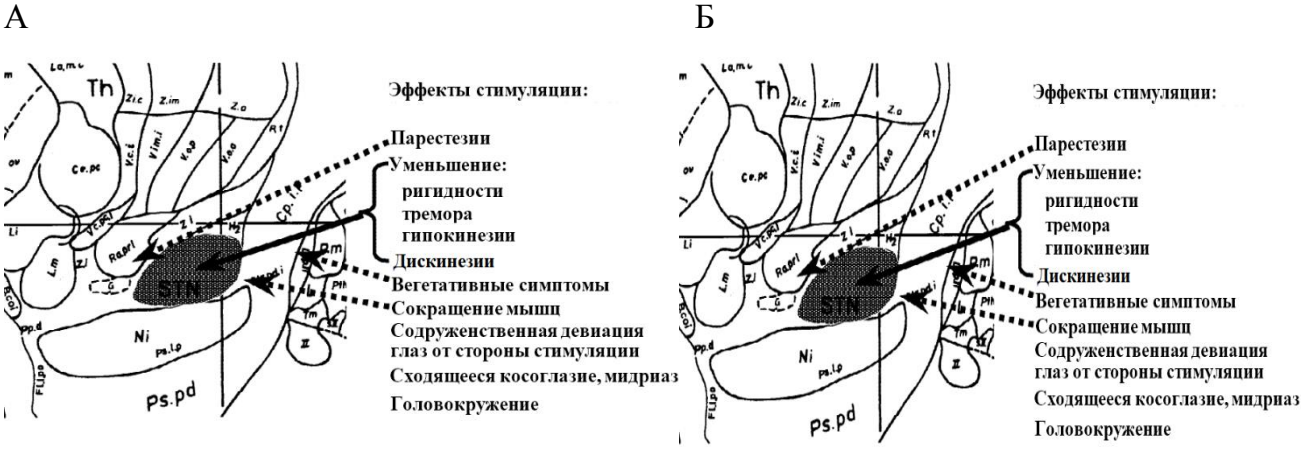

Рисунок 2 - Побочные эффекты электрической стимуляции в области STN. А – схематический сагиттальный срез мозга человека по атласу Шальтенбранда и Варена: локализация, вызывающая содружественный поворот глаз точно не установлена; девиация глазного яблока, головокружение – при более медиальной стимуляции. Б – схематический коронарный срез: вызывающая парестезии локализация – кзади, вегетативные симптомы – кпереди от STN (точно не установлена)

Побочные эффекты тестовой стимуляции могут быть обусловлены неадекватным положением электрода или избыточной силой или длительностью электрических стимулов. Положительный эффект тестовой стимуляции – регресс моторных симптомов БП и отсутствие побочных эффектов стимуляции, являются окончательным этапом верификации положения электрода для хронической стимуляции.

1.3.5.3. Микроэлектродная регистрация в некоторых ядрах таламуса

Таламус, имея обширные связи с базальными ядрами, стволом мозга, мозжечком и двигательными зонами коры, считается основным отделом двигательной регуляторной системы. Он отличается неоднородностью клеточного состава и образован совокупностью многочисленных разрозненных ядер, выполняющих различные функции и обладающих собственными афферентными и эфферентными связями [183]. Вентролатеральная часть таламуса, являющаяся главной мишенью стереотаксических операций при БП, включает в себя вентральное оральное переднее и вентральное оральное заднее (Voa и Vop) ядра, вентральное промежуточное ядро (Vim) и вентральное каудальное ядро (Vc) (по терминологии Хасслера и стереотаксического атласа Шальтенбранда и Варена) [184,185]. Кпереди и латерально от этих ядер расположены

ретикулярное ядро таламуса и внутренняя капсула. До сих пор нет единого стандарта в отношении подразделения и классификации ядер этой области таламуса [186–188] , что связано со сложностью их клеточного строения и отсутствием четких границ, определяемых микроскопическими морфологическими исследованиями.

Клетки вентрального таламуса гетерогенны, их функциональные особенности определяются характером вызванной активности в ответ на соматосенсорные стимулы и двигательные пробы. Описано 4 типа клеток: 1) клетки, реактивные к соматосенсорной стимуляции (sensory cells); 2) клетки, реактивные к произвольным движениям (voluntary cells); 3) клетки, реактивные к обоим видам стимулов (combined cells); 4) клетки, не реактивные к обоим видам стимуляции (no-response cells). Часть этих клеток также проявляет треморную активность, коррелирующую с ЭМГ. Эти клетки расположены кпереди от Vc – деструкция этой области прекращает тремор [24,43].

Электрофизиологические характеристики ядер таламуса используются для локализации мишени уже более 40 лет. Некоторые клиники используют для интраоперационного подтверждения мишени только макростимуляцию с оценкой моторных и сенсорных эффектов. Использование микроэлектродного анализа в сочетании с макростимуляцией или микростимуляцией позволяет более точно верифицировать области таламуса, содержащие нейроны, реактивные к движениям в конечностях и нижней челюсти, а также треморные нейроны. Именно в этой области находится ядро Vim, которое считается наилучшей мишенью для деструкции или хронической электрической стимуляции с целью эффективного подавления как паркинсонического, так и эссенциального тремора. МЭР в вентральной части таламуса позволяет идентифицировать вентральное каудальное ядро (Vc), его переднюю границу с вентральным промежуточным ядром (Vim), а также рядом расположенные ядра Voa и Vop.

Заднее вентральное ядро таламуса (Vc), переключает импульсы специфической тактильной, проприоцептивной, температурной, болевой чувствительности, следующие по чувствительным проводникам в соматосенсорную кору. Кпереди от Vc расположены клетки, получающие эфферентную информацию от мозжечка. Нет единого мнения, относить ли эту область к Vim или к Vop [187–189]. Лежащие рядом с Vc ядра Voa и Vop получают проекции от внутреннего сегмента бледного шара. Нейроны Vc реактивные к сенсорным тактильным и проприоцептивным стимулам [22]. Ответы характеризуются

высокой специфичностью, воспроизводимостью при повторной стимуляции, наличием узко локализованных рецептивных полей [108].

Изучение клеточной активности заднего вентрального ядра таламуса у человека выявляет тонкую соматотопическую организацию Vc. Область головы, шеи, плечевого пояса, туловища, тазового пояса проецируется в верхней части ядра. Ниже последовательно представлены лицо, рука, проксимальные и дистальные отдела ноги. Электрическая стимуляция заднего вентрального ядра вызывает соответствующие сенсорные ощущения в точно локализованных частях тела и конечностей [108,190–195].

Ядро Vim, как и Vc, содержит нейроны, реагирующие на проприоцептивную стимуляцию: движения в суставах, растяжение мышц и сухожилий, и также имеет соматопическую организацию [44]. В исследованиях отечественных ученых выявлена высокая реактивность нейронов Vim и Vop к реализации словесно управляемых произвольных движений [45]. Некоторые клетки вентрального ядерного комплекса реактивны как к сенсорным, так и к двигательным пробам [22,24]. Частота регистрируемых спайков у этих нейронов изменяется в ответ на пассивные, так и активные движения в одном и том же суставе [196–199].

Нейроны Vim и Vop часто демонстрируют активность в частотном диапазоне тремора покоя, при этом для Vim характерной является пачечная активность. Связь между нейронной активностью таламуса и тремором, регистрируемым по одновременной ЭМГ, может интраоперационно быть выявлена визуально [190,197,200]. Эта корреляция подтверждается количественным анализом [22].

Таким образом, нейрофизиологическое картирование в таламусе включает в себя 3 аспекта:

1) идентифицирование Vim по наличию нейронов с высокой амплитудой спонтанных разрядов, наличию вызванной активности в ответ на проприоцептивную стимуляцию, а также треморной активности;

2) оценку влияния интраоперационной тестовой микро- или макростимуляции на клинические симптомы: подавление тремора при стимуляции Vim – критерий правильного выбора точки-мишени;

3) идентифицирование соматосенсорного Vc, расположенного кзади и книзу от Vim, стимуляция которого вызывает парестезии.

Анатомически деструкция при таламотомии проводится на 2-3 мм кпереди от передней границы Vc и на 3 мм выше линии AC-PC. При DBS электрод имплантируется в Vim: 3-4 мм кпереди от передней границы Vc, приблизительно на границе Vim и Vop.

1.3.6. Микроэлектродная регистрация в изучении механизмов действия лекарственных препаратов

Считается, что прием противопаркинсонических препаратов приводит к изменению как частоты, так и паттерна нейронной активности в базальных ядрах [54,201,202]. Большое количество исследований посвящено изучению действия леводопы и апоморфина (неселективного агониста D1 и D2 рецепторов), вызывающих регресс основных моторных симптомов БП, а также развитие лекарственных дискинезий у человека и у обезьян [57,203]. Данные о влиянии леводопы на нейроны GPi противоречивы: в одних исследованиях показано уменьшение частоты спайков в GPi [13], в других увеличение или отсутствие динамики на фоне ее приема [61]. Неоднозначные результаты получены и в отношении GPe [10,13]. Исследования на приматах показали, что леводопа также изменяет паттерн нейронной активности, приводя к увеличению пачечной активности в GPe и снижению ее в GPi [13]. Эффект апоморфина оказывается более воспроизводимым: наблюдается снижение частоты спайков в GPi у [55] и у людей с БП [58,204], увеличение частоты в GPe на фоне интраоперационных подкожных инъекций апоморфина [58,59].

Лекарственное воздействие на базальные ядра по данным МЭР ярче выраженно при развитии дискинезий на фоне приема как леводопы, так и апоморфина. Наблюдается резкое понижение частоты нейронных спайков в GPi (у людей и в животных моделях), вплоть до полного отсутствия регистрируемых спайков [16,56,58–61], частота спайков GPe при этом возрастает [16,56,59].

Данные, полученные при исследовании STN, крайне противоречивы [59,60]. Противопаркинсонические препараты изменяют как частоту спайков, так и нейронный паттерн в STN, что также зависит от наличия или отсутствия у больного дискинезий. Несмотря на то, что интраоперационное введение апоморфина приводит к развитию дискинезий и уменьшению количества треморных нейронов в GPi и STN, пачечная активность значительно увеличивается и становится нерегулярной [60].

Таким образом, влияние противопаркинсонических препаратов на нейроны базальных ядер вариабельно и зависит как от самого препарата, так и от вызванного им клинического эффекта – с развитием дискинезии или без. Наиболее подтвержденным фактом является выраженное снижение активности нейронов GPi при применении леводопы и апоморфина [10,56,61,202].

1.3.7. Микроэлектродная регистрация в контексте клинических проявлений экстрапирамидных заболеваний

Значительное количество исследований посвящено сравнению нейронной активности базальных ядер у пациентов с различными экстрапирамидными заболеваниями: БП, дистонией, эссенциальным тремором.

Исследование моторной области таламуса (Vop, Vim) показало, что имеются различия в средней частоте осцилляций при некоторых нозологиях. При БП, эссенциальном треморе и хронической боли во время стереотаксических операций анализировали среднюю частоту спайков двух типов нейронов: нейронов, реактивных к проприоцептивным стимулам (ядро Vim), и нейронов, реактивных к произвольным движениям (ядра Voa/Vop). Выявлено, что при БП нейроны, реактивные к произвольным движениям, имеют значительно более низкую частоту осцилляций, чем таковые у пациентов с эссенциальным тремором и болью [35]. Это соотносится с активностью в соответствующих областях таламуса обезьян с паркинсонизмом, т.е. ядрах, получающих эфферентную информацию от GPi [205], и укладывается в классическую модель, предполагающую ключевую роль гиперактивного GPi в патофизиологии БП.

Средняя частота спайков в Vim – области таламуса, получающей эфференты от мозжечка, значительно выше при эссенциальном треморе, чем при боли и при БП [35]. Этиология эссенциального тремора окончательно не ясна. При фМРТ выявлено наличие зон активации в мозжечке в момент наличия и отсутствия тремора, а также зоны активации в контралатеральном таламусе во время тремора [206]. Усиление афферентного сигналов от мозжечка может приводить к учащению частоты разрядов нейронов Vim у пациентов с ЭТ, выявляемого по данным МЭР, и вносить вклад в формирование тремора [207].

Значимые различия в активности нейронов бледного шара выявлены при БП и дистонии. Существенно различаются как частота, так и паттерн нейронных разрядов.

Спайки нейронов в GPi при дистонии следуют с меньшей частотой и образуют ярко выраженный пачечный паттерн. При этом нет такого значительного отличия паттернов GPe и GPi, как это наблюдается при БП, что осложняет дискриминацию сегментов бледного шара при интраоперационном нейрофизиологическом картировании при дистонии.

Крайне мало исследований посвящено анализу активности базальных ядер в контексте клинической гетерогенности БП. Согласно существующей гипотезе различные паттерны нейронной активности STN могут быть ассоциированы с различными симптомами БП [208]. Предполагается, что в развитии брадикинезии и ригидности могут играть роль нейроны с высокочастотной тонической активностью (124.1±39.2 Гц) и нейроны с аритмичным паттерном, найденные в GPi [209]. Показано, что у пациентов с акинетико-ригидной формой БП около 30% нейронов STN демонстрируют активность в бета-диапазоне колебаний (12-35 Гц) [49]. Последующие исследования выявили, что существуют значимые различия между соотношением нейронов с бета-диапазоном частоты и треморными нейронами между акинетико-ригидной и смешанной формой: при первой значительно преобладают нейроны с бета-диапазоном колебаний и отмечается незначительное количество треморных нейронов [210].

Имеются единичные исследования посвященные леводопа-индуцированным дискинезиям при БП. Описан случай возникновения нетипичной низкочастотной нерегулярной нейронной активности во внешнем и внутреннем сегментах бледного шара во время эпизода дистонии, развившейся интраоперационно в off-периоде БП. Эти изменения были обратимы: прекращение дистонии off-периода было ассоциировано с появлением типичной для пациентов в off-периоде без дистонии высокочастотной активности в GPi [211]. Анализу патофизиологических механизмов дистонии периода выключения посвящено последнее недавнее исследование. Так сравнение активности в STN в пациентов с БП, осложненной и неосложненной лекарственными дискинезиями, выявило наличие низкочастотной осциляторной активности (1.2±0.5 Гц), коррелирующей с дистонией периода выключения [62]. У пациентов с ЛД в виде хореиформных гиперкинезов выявлено одновременное наличие и в GPi, и в STN двух дополнительных паттернов: низкочастотной нерегулярной активности и группового типа активности, что может быть связано с ЛД ON-периода. Выводы являются предварительными, т.к. данные были получены в OFF-периоде и на небольшой выборке пациентов [212].

Таким образом, несмотря на многочисленные многолетние исследования в области нейрофизиологии базальных ядер, центральные механизмы, лежащие в основе моторных симптомов БП, остаются не до конца известными. Только в нескольких зарубежных исследованиях проведено сопоставление клинических и нейрофизиологических аспектов БП. В России, по данным литературных источников, подобных работ с клинической оценкой при нейродегенеративных заболеваниях не встречалось, что, возможно, связано со сложностью комплексных исследований на стыке различных специальностей. Поиску возможных нейрофизиологических коррелятов клинического полиморфизма БП посвящена эта работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика субъектов клинического обследования

Настоящая работа была выполнена в нейрохирургическом отделении ФГБНУ “Научный центр неврологии” (ФГБНУ НЦН) в период с 2014г по 2017г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/14 от 19.11.14г.). Все пациенты перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

Всего в исследование был включен 31 пациент с БП, которому была проведена МЭР нейронной активности во время хирургического лечения: имплантации системы хронической глубокой электростимуляции мозга (DBS) и/или стереотаксической деструкции глубинных структур головного мозга.

Всего было выполнено 32 операции:

- 23 DBS, из них:
- 9 DBS-STN (4 односторонних, 5 двусторонних);
- 8 DBS-GPi (7 односторонних, 1 двусторонняя);
- 6 DBS-Vim (4 односторонних, 2 двусторонних);
- 9 односторонних таламотомий.

Односторонние DBS проводились пациентам, у которых в анамнезе имелась ранее перенесенная деструктивная операция (таламотомия) на противоположной стороне. У одного пациента, в рамках исследования, было выполнено две операции: односторонняя таламотомия и через 1 год – односторонняя DBS-Vim в противоположное полушарие.

Общие критерии отбора пациентов на хирургическое лечение были следующими:

Критерии включения:

1. Идиопатическая БП (согласно критериям Британского банка мозга);
2. Возраст участников от 45 до 70 лет;
3. Инвалидизация в результате гипокинезии и/или тремора, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, и/или в результате медикаментозных дискинезии и/или моторные флуктуации, не поддающиеся медикаментозной коррекции;
4. Отчетливая компенсация симптоматики в период “включения” (кроме дрожательных форм БП);

5. Стадия БП ≤ III по шкале Хен-Яра в состоянии “включения”;
6. Согласие пациента на проведение исследования и обработку личных данных.

Критерии исключения:

1. Наличие тяжелой деменции, психических расстройств, выраженной депрессии, невозможность продуктивного речевого контакта с пациентом вследствие речевых нарушений, выраженные “немоторные” симптомы заболевания, резистентные к медикаментозной терапии;
2. Наличие тяжелой соматической патологии;
3. Выраженная атрофия и очаговые поражения мозга;
4. Коагулопатия и лечение антикоагулянтами;
5. Иммуносупрессия;

Выбор мишени для имплантации или деструкции осуществлялся для каждого пациента индивидуально на основании анализа основных двигательных проявлений БП и наличия осложнений леводопа-терапии: лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций.

Все пациенты на момент проведения обследования длительно получали терапию препаратами леводопы (суточная доза леводопы 998±826 мг, средняя длительность приема 5.9±3.0 лет). Большинство пациентов (n=22, 71%) получали препараты леводопы в сочетании с агонистами дофаминовых рецепторов и/или амантадинами (эквивалентная суточная доза леводопы 1178±826 мг).

Всем больным проводилось комплексное неврологическое обследование, включавшее неврологический осмотр, сбор анамнестических данных и оценку по следующим шкалам:

- унифицированной шкале оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS**,** Goetz C.G. et al., 2003), часть I которой характеризует немоторные аспекты повседневной жизни, часть II – моторные аспекты повседневной жизни, часть III – двигательные функции, часть IV – моторные осложнения. Оценка по III части шкалы проводилась в ON- и OFF-периодах. ON-период оценивался на фоне максимального клинического эффекта после приема пациентом регулярной дозы противопаркинсонических препаратов, OFF–период – во время наихудшего состояния больного, вне действия противопаркинсонической терапии. Для изолированной оценки тяжести акинетико-ригидного синдрома в OFF-периоде использовали вопросы 3.1-3.10 и

3.14, тремора – 3.15-3.18. Всего шкала включает 65 признаков, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальный суммарный балл – 260, что соответствует наибольшей тяжести проявления заболевания; см. Приложение 1);

- шкале оценки стадии заболевания Хен-Яра (оценка вне действия противопаркинсонической терапии – OFF-периоде; см. Приложение 2);

- краткой шкале оценки психического статуса MMSE (максимальный балл – 30, что соответствует норме; см. Приложение 3);

- когнитивному тесту MoCA (максимальный балл – 30, что соответствует норме; см. Приложение 4);

- госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (сумма баллов 0-7 соответствует норме, 8-10 – субклинически выраженной, >11 – клинически выраженной тревоге/депрессии, см. Приложение 4);

- опроснику состояния качества жизни пациентов с БП – PDQ-39 (максимальный балл – 156, что соответствует максимально низкому качеству жизни; см. Приложение 5).

Клиническое обследование проводилось до и через 6 месяцев после операции.

2.2. Методы хирургического лечения

МЭР выполнялась при двух видах хирургического вмешательства:

1) имплантации системы для хронической глубокой стимуляции мозга;
2) деструкции глубинных структур головного мозга.

Хирургическими мишенями были STN, Vim или GPi.

За 12ч до и на момент проведения операции прием противопаркинсонических препаратов был отменен. Операция проводилась в OFF-периоде под местной анестезией. Во время операции пациент мог адекватно общаться и оценивать динамику тремора, гипокинезии, возможные побочные эффекты тестовой интраоперационной стимуляции, выполнять необходимые инструкции.

2.2.1. Имплантация системы хронической электрической стимуляции мозга

Операция проводилась в два этапа:

1. Имплантация электродов для хронической электрической стимуляции в головной мозг.
2. Имплантация нейростимулятора и соединение его с имплантированными электродами.

Накануне операции проводились стереотаксические расчеты на основании предоперационной МРТ головного мозга (1.5 Тесла, Siemens, Германия) на станции планирования Radionics (США) с использованием электронного стереотаксического атласа Schaltenbrand и Wahren. Расчетные координаты точки-цели для GPi: от середины линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры (AC-PC line), кпереди – 2 мм, латерально – 21-23 мм, ниже межкомиссуральной линии – 4-5 мм. Координатами STN были: 11-13 мм латерально от межкомиссуральной линии, 4-6 мм ниже межкомиссуральной линии, 2-3 мм кзади от середины межкомиссуральной линии. Расчетные координаты Vim ядра таламуса: 14-15 мм латерально от середины межкомиссуральной линии, 0 мм ниже и 6 мм кзади от межкомиссуральной линии.

В день операции проводилась установка стереотаксической рамы (CRW, Radionics, Берлингтон, США) с локализатором к голове больного под местной анестезией, затем проводилась КТ головного мозга (Siemens, Германия). Результаты предоперационных МРТ и КТ совмещались.

Интраоперационно по предварительно рассчитанной траектории вводился микромакроэлектрод (Inomed, Германия), совмещающий в себе возможность проведения МЭР и макростимуляции. После МЭР проводилась тестовая стимуляция через макроэлектродный контакт этого же электрода биполярными импульсами с параметрами тока 0.5-2.0 мА, 160-190 Гц, 90 мс с оценкой лечебного и побочных эффектов стимуляции. Критериями правильного нахождения электрода в мишени являлись регресс тремора покоя в контралатеральных конечностях, уменьшение ригидности при пассивных движениях, увеличение скорости и амплитуды активных движений в конечностях в ответ на макростимуляцию. Появление моторных, зрительных, психических или речевых нарушений при стимуляции с силой тока не менее 2 мА расценивалось как неадекватное положение кончика электрода. В таких случаях проводился поиск альтернативной точки-цели по параллельной траектории. После микроэлектродного анализа и тестовой стимуляции по выбранной траектории проводилась одно- или двустороння имплантация электродов для хронической электростимуляции. Проводился рентгеновский контроль положения электрода: активный кончик электрода совпадал с расчетной точкой цели с учетом данных нейрофизиологического анализа. Проводился гемостаз, ушивание раны, наложение асептической повязки.

Второй этап проводился через несколько дней после первого, под общей анестезией, и включал в себя имплантацию нейростимулятора в подключичную область и соединение его с имплантированным электродом (или электродами) коннекторами, устанавливаемыми подкожно в заушной области и на боковой поверхности шеи. Имплантировались системы глубокой нейростимуляции Medtronic (США).

2.2.2. Стереотаксическая деструкция

Методика деструктивной операции аналогична первому этапу имплантации системы DBS. После МЭР и тестовой макростимуляции в случае отсутствия ее побочных эффектов в точку цели устанавливался электрод для деструкции. Проводился рентгеновский контроль положения электрода. Проводилась радиочастотная термодеструкция (температура 70-80^{0}С, длительность 60-90 с). На операционном столе у пациента отмечалась нормализация тонуса и/или торможение тремора в контралатеральных конечностях.

2.3. Интраоперационные нейрофизиологические методы исследования: микроэлектродная регистрация

2.3.1. Получение данных и их предобработка

Всем пациентам с целью нейрофизиологического картирования границ и оценки индивидуальной протяженности структуры-мишени интраоперационно проводилась МЭР нейронной активности при помощи системы интраоперационного нейромониторинга ISIS (Inomed, Германия) (рисунок 6). Использовался одноразовый микромакроэлектрод (Inomed, Германия), совмещающий в себе регистрирующий микроэлектродный и стимулирующий макроэлектродный контакты, находящиеся на расстоянии 1 мм друг от друга. Длина электрода составила 300 мм, наружный диаметр 0.8 мм, диаметр конца микроэлектродного контакта был около 4 мкм, сопротивление 0.1-0.5 МОм (рисунок 3). Электрод позволял экстраклеточно регистрировать импульсную активность отдельных нейронов (рисунок 4).

Рисунок 3 – Микромакроэлектрод (Inomed, Германия)

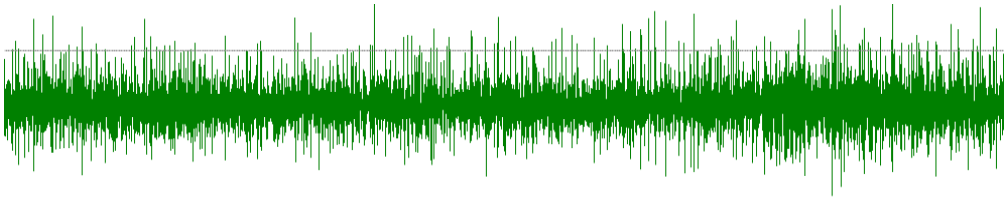

Рисунок 4 – Пример нейронограммы в STN

Для МЭР использовали 1-2 параллельных регистрирующих электрода, располагающихся на расстоянии 1 мм друг от друга. Электрод продвигался при помощи микродрайва – устройства для пошагового погружения, фиксируемого на стереотаксической раме (рисунок 5).

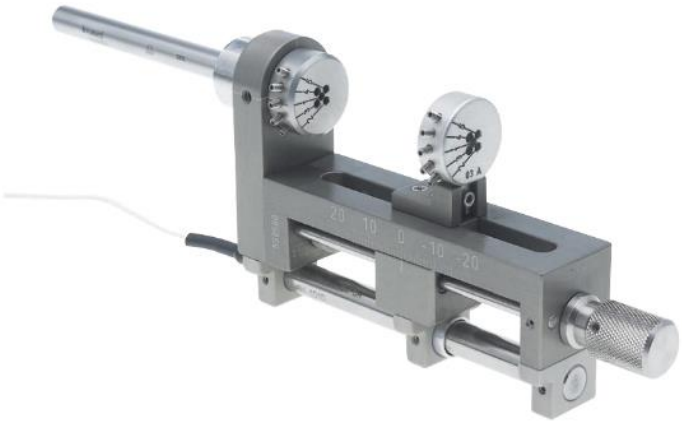

Рисунок 5 – Микродрайв (Inomed, Германия) – устройство для пошагового продвижения микроэлектрода

Рисунок 6 – ISIS Inomed (Германия) – система интраоперационного нейрофизиологического мониторинга

Регистрация проводилась последовательно, начиная с 10 мм до точки-цели и на 1-2 мм после с шагом 1 мм. В каждой точке проводилась запись фоновой активности в течение 30-60 с. Входной сигнал подвергался аналого-цифровому преобразованию с

частотой дискретизации 20000 Гц, отображался на экране монитора и воспроизводился через динамики с помощью программы M.E.R. (Inomed, Германия). Во время записи проводилась визуальная оценка паттерна нейронной активности для идентификации структуры-мишени и ее окружения.

При картировании GPi МЭР начиналась в стриатуме, нахождение электрода в котором верифицировалось по регистрации там одиночных разрядов с частотой 1-10 Гц. Внезапная смена фоновой активности на пачечный и тонический типы с частотой 30-60 Гц ассоциировалась с прохождением микроэлектрода через наружный сегмент бледного шара. Следующий далее короткий (0.5-1мм) участок отсутствия нейронной активности обозначал внутреннюю медуллярную пластинку, разделяющую наружный и внутренний сегменты бледного шара. Дальнейшая резкая смена фоновой импульсной активности на высокочастотные разряды (60-100 Гц) обозначала прохождение электродом верхней границы GPi. Вентральная граница GPi идентифицировалась по значительному снижению фоновой активности после участка высокочастотных, преимущественно нерегулярных, спайков, характерных для GPi.

Идентификация STN осуществлялась по мере прохождения следующих структур: ретикулярного ядра таламуса, zona incerta, субталамического ядра и прилежащего к нему глубже черной субстанции.

При регистрации в области Vim и STN после записи фоновой импульсной активности проводили МЭР при функциональных двигательных пробах в контралатеральных конечностях. Пациенту последовательно давались команды “Сожмите руку в кулак!”, “Разожмите!”, “Согните ногу в колене!”, “Разогните!”. Для объективной верификации мышечного сокращения проводилась электромиография с установкой регистрирующих одноразовых игольчатых электродов длиной 20мм в следующие мышцы: m. flexor carpi ulnaris, m. extensor carpi ulnaris, m. quadriceps femoris. Визуально оценивалось качественное изменение паттерна нейронной активности в ответ на двигательные тесты: по типу активации или по типу торможения. Запись исследованных процессов сохранялась для дальнейшего анализа после операции в режиме офлайн.

Первичная обработка данных проводилась с помощью программы Spike2 (версия 7.02, Cambridge Electronic Design, Великобритания) и включала в себя: фильтрацию аналоговых процессов (полосовой фильтр 300-5000 Гц для МЭР, 50-500 Гц для ЭМГ-

сигнала), пороговую дискриминацию для отделения активности отдельных нейронов от шума, дискриминацию по форме спайков для разделения активности нескольких одновременно зарегистрированных клеток. Таким образом, для решения задачи кластеризации спайков использовался метод анализа главных компонент с предварительной фильтрацией сигнала.

Эпоха анализа спонтанной активности для каждого отдельного нейрона составила не менее 30 секунд и не включала в себя участки с артефактами. Для анализа отбирались только те участки нейронограммы, соотношение сигнал-шум для которых было не менее 2:1, и на которых спайки стабильно сохраняли свою амплитуду на протяжении эпохи анализа. Итогом работы было получение массива данных (набора спайков), состоящего из столбца времен возникновения разряда для каждого выделенного нейрона.

Пример графического представления данных МЭР после первичной обработки сигнала показан на рисунке 7.

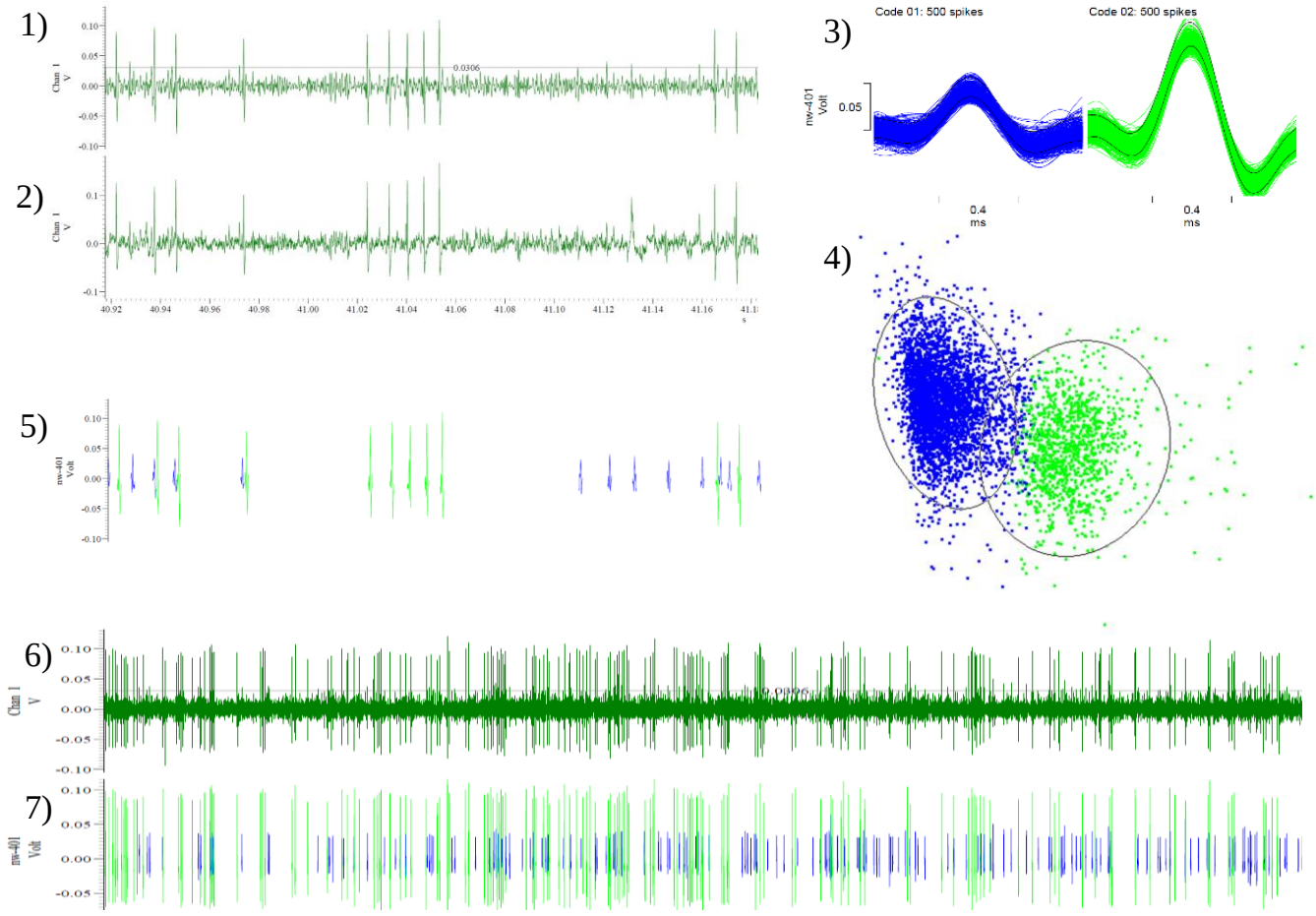

Рисунок 7 - Пример решения задачи сортировки спайков: 1) и 6) сигнал до фильтрации; 2) после фильтрации; 3) оконная дискриминация; 4) два кластера; 5) и 7) итоговые нейронограммы двух нейронов из одной точки регистрации

2.3.2. Методы анализа фоновой импульсной активности

Дальнейший анализ характеристик нейронной активности разного типа клеток осуществлялся с помощью программного комплекса для анализа нейрофизиологических данных NeuroExplorer (Nex Technologies, США). В рамках настоящего исследования использовались следующие методы анализа фоновой импульсной активности:

1. *Средняя частота импульсной активности* – базовая характеристикой нейронной активности, определялась путем деления общего количества спайков от одного нейрона на длительность эпохи анализа (измеряется в импульсах/секунду или Гц).
2. *Гистограммы межимпульсных интервалов* (Interspike interval histograms) (ГМИ) – описывают функцию распределения межимпульсных интервалов (ISI) по длительности, фактически отражают ненормированые функции плотности вероятности межимпульсных интервалов. Они дают наглядное представление о соотношении интервалов разной длительности в исследуемом отрезке активности нейрона и могут быть использованы для численного определения ряда статистических характеристик. Гистограмма межимпульсных интервалов является характеристикой импульсного потока: в случае пуассоновского потока – экспоненциальное распределение, пейсмеккера – дельта-функция (либо гауссовское распределение с малой дисперсией). Статистические параметры импульсной активности нейронов отражают их особенности и функциональные сдвиги. В тех случаях, когда эмпирические ГМИ обнаруживают сходство с теоретическими распределениями, они часто близки к экспоненте. ГМИ экспоненциальной формы можно понимать как результат суммирования на исследуемом нейроне многочисленных входных потоков от других нейронов мозга. Случаи симметричных распределений межимпульсных интервалов можно представить как результат ритмической активности нейрона с большей или меньшей дисперсией. Многообразие форм ГМИ можно представить как результат деформации простейшего пуассоновского потока под влиянием физиологических процессов. Если это допущение справедливо, то, следовательно, характер отклонения эмпирических ГМИ от экспоненциального закона распределения будет отражать физиологические параметры нейрона, активность которого исследуется, и того участка нервной сети, к которому данный нейрон относится. Таким образом,

анализ ГМИ дает представление о характере распределения величин межимпульсных интервалов и возможность определения всех его параметров. В рамках настоящего исследования оценивались следующие основные параметры: тип распределения межимпульсных интервалов, величина межимпульсного интервала (среднее значение), коэффициент вариации межимпульсного интервала (CV ISI).

Для определения паттерна нейронной активности в рамках настоящего исследования использовался многоступенчатый подход с первичной визуальной оценкой нейронограммы, а затем анализом непосредственно временных параметров для каждого отдельного нейрона – величины межимпульсного интервала, коэффициента вариации межимпульсного интервала и типа распределения на основании построенных гистограмм межимпульсных интервалов. Выделялись следующие паттерны импульсной активности: 1) пачечный паттерн; 2) регулярный тонический паттерн; 3) нерегулярный паттерн.

Пачечный паттерн характеризовался бимодальным распределением межимпульсных интервалов на гистограмме: первый пик отражал короткий межспайковый интервал внутри пачки, второй пик на гистограмме – длинный межпачечный интервал.

Тонический паттерн характеризовался небольшой вариабельностью межимпульсных интервалов, гистограммы таких нейронов имели унимодальное распределение близкое к экспоненте или симметричное, близкое к нормальному.

Нерегулярный паттерн имел унимодальное распределение с протяженным скосом вправо от осевой линии (положительная асимметрия).

3. Для нейронов, проявляющих пачечный тип дополнительно проводился анализ пачек. *Анализ пачек* включал в себя 2 алгоритма: метод максимальных интервалов и метод surprise. Эти алгоритмы выделения пачек позволили из суммарной активности выделить пачечную активность, причем пачкой в данном случае считалась группа импульсов с большей частотой разрядов. Применяемые методы позволили выявить группирование разрядов. Выходными результатами явились времена начала и конца пачек, которые потом можно отдельно анализировать, а также график зависимости текущей частоты пачек от времени. Пачечный анализ позволил провести дальнейший расчет статистических характеристик полученных

групп (длительность пачек, количество спайков в пачке, частоту импульсов внутри пачек, межгрупповой интервал), а также наличие периодичности в их следовании.

2.4. Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Microsoft Excel (США) и с помощью языка программирования R в среде RStudio (США).

Для проверки нормальности распределения значений в выборке нами использовался критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных признаков данные представлены в виде среднего значения плюс/минус стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений [значение верхнего и нижнего квартилей]. Качественные данные описаны в абсолютных значениях. Были применены непараметрические методы, такие как сопоставление двух независимых групп по количественному признаку с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test) и описательная статистика.

Для выявления взаимосвязи признаков проведен корреляционный анализ. Для параметрических данных применялся коэффициент корреляции Пирсона, а для непараметрических данных – коэффициенты корреляции Спирмена и Кендалла.

Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

В ходе настоящего исследования методом МЭР интраоперационно по 47 траекториям у 31 пациента с БП получена запись биоэлектрической активности 274 нейронов хирургических мишеней (101 в таламусе, 79 в STN, 94 в GP).

Анализ клинической картины, особенности течения болезни, реакция на проводимое лечение у пациентов с БП, вошедших в исследование, проводились отдельно по подгруппам, выделенным в соответствии с выбранной хирургической мишенью (Vim, STN или GPi, см. глава 2). Характеристика основных клинических параметров в исследованных группах представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика основных клинических параметров в исследованных группах

	Пациенты с мишенью Vim (n=14)	Пациенты с мишенью STN (n=9)	Пациенты с мишенью GPi (n=8)	p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Пол (мужчины/женщины)	5/9	2/7	6/2	-
Возраст на момент операции (лет)	59,5[52,8;64,3][1]	61[57;64][2]	47[45;54][1,2]	[1]p=0.01402 [2]p=0.03232
Возраст дебюта заболевания (лет)	49,5[45;56,75] [1]	48[46;51] [2]	38[36;45] [1,2]	[1]p= 0.02556 [2]p=0.04166
Длительность заболевания (лет)	9[6;11,8]	11[10;14]	8,5[7,8;9]	>0,05
Длительность леводопа-терапии (лет)	6[3,3;7,8]	6[5;9]	4[3;7]	>0,05
Суточная доза леводопы (мг/день)	687,5[375;1187,5]	750[500;750]	1050[1000;1500]	>0,05
LEDD (мг/день)*	789[512,5;1531,3]	970[550;1170]	1370[1150;2250]	>0,05
Оценка по шкале MDS-UPDRS (общая)	83,5[71,3;86,5]	88[81;136]	104[80;127]	>0,05
Оценка по шкале MDS-UPDRS (часть III) ON-период	24[21,8;26,5]	27[18;39,8]	29,5[22,3;37,8]	>0,05
Оценка по шкале MDS-UPDRS (часть III) OFF-период	48[41,8;53,5]	66[44;68]	55[46;65]	>0,05
Оценка по шкале MDS-UPDRS (часть IV)	6,5[4,5;8,5] [1,3]	8[7;12] [2,3]	15[13;16] [1,2]	[1]p=0.003879 [2]p=0.04432 [3]p=0.05195

	Пациенты с мишенью Vim (n=14)	Пациенты с мишенью STN (n=9)	Пациенты с мишенью GPi (n=8)	p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Моторные флуктуации (MDS-UPDRS IVB)	6[4;7] [3]	8[7;9] [3]	8[7,5;8,3] [1,2]	[3]p=0.03169
Лекарственные дискинезии (MDS-UPDRS IVA)	0[0;0] [1]	0[0;4] [2]	5[4;5,3] [1,2]	[2]p=0.03424 [1]p=0.004485
Оценка по шкале Хен-Яра	3[2;3]	3[3;3]	3[3;3]	>0,05
Оценка по шкале MMSE	27,5[26,3;28]	29[27;29]	29[28;30]	>0,05
Оценка по шкале MoCA	26[25;27]	22[20;27]	26[25;27]	>0,05
Оценка по шкале HADS (тревога/депрессия)	8[6,3;10,8]/ 6,5[5,3;8,8]	8[7;9]/ 6[4;10]	6[5;8]/ 8[6,3;9]	>0,05

Примечания:

* LEDD – дозы противопаркинсонических препаратов конвертировались в эквивалентную суточную дозу леводопы (метод расчета приведен в главе 2)

[1]статистически значимо при сравнении Vim и GPi (при p<0,05)

[2]статистически значимо при сравнении STN и GPi (при p<0,05)

[3] статистически значимо при сравнении Vim и STN (при p<0,05)

Среди клинических параметров также оценивалась форма заболевания. В первую группу было включено 11 пациентов со смешанной формой БП и 3 с дрожательной, во вторую – 9 пациентов со смешанной, в третью – 6 пациентов со смешанной и 2 с акинетико-ригидной формами БП. Форма заболевания влияла на выбор вида хирургического лечения. Так пациенты, основной причиной инвалидизации которых был тремор, вошли в группу с хирургической мишенью таламус (Vim), пациенты с выраженными лекарственными дискинезиями и флуктуациями – Gpi, STN же явилась наиболее универсальной мишенью для коррекции основных двигательных симптомов, выраженных примерно в равной степени у пациентов со смешанной формой.

Помимо формы заболевания мы попытались оценить другие особенности клинической картины в подгруппах пациентов в зависимости от вида хирургической мишени, включая демографические показатели. Так, пациенты первой и второй групп по возрасту дебюта и возрасту на момент операции значимо не различались. Пациенты третьей группы (мишень GPi), напротив, характеризовались более ранним дебютом

болезни и к моменту хирургического лечения были более молодые, в сравнении с двумя другими группами ($p<0.05$). Из литературы известно, что именно при более раннем дебюте БП, у более молодых пациентов, гораздо быстрее, даже на небольшой дозе леводопы развиваются осложнения в виде лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций. Среди наших пациентов пациенты из группы с хирургической мишенью GPi характеризовались значительно большей выраженностью лекарственных дискинезий по сравнению с двумя другими группами. Именно превалирование в клинической картине осложнений леводопа-терапии является показанием к имплантации электродов для стимуляции GPi.

Тяжесть клинической симптоматики оценивалась по унифицированной шкале оценки БП Международного общества расстройств движений – MDS-UPDRS. Пациенты с мишенями STN, GPi и Vim по тяжести основных моторных симптомов были сопоставимы. Однако большая выраженность моторных осложнений (MDS-UPDRS, часть IV) отмечалась у пациентов с мишенью GPi ($p<0.05$). Пациенты же с хирургической мишенью Vim имели меньшую выраженность моторных осложнений по сравнению с пациентами двух других групп ($p<0.05$). Полученные данные подтверждают известные закономерности развития клинических форм БП: группа с хирургической мишенью Vim (преимущественно дрожательный фенотип) имела более благоприятное течение и меньшую выраженность осложнений, в то время как пациенты из группы GPi (с выраженным акинетико-ригидным синдромом) имели выраженные медикаментозные осложнения.

Суточная доза леводопы была высока во всех исследованных группах и составила в среднем 998±826 мг. Учитывая, что большинство пациентов (n=22, 71%) находились на комбинированной терапии, также важен интегративный показатель – эквивалентная суточная доза леводопы, позволяющая оценить дозу дофаминергических препаратов. Она была также высока – 1178±826 мг. Средняя длительность приема леводопы во всех группах составила 5.9±3.0 лет. При этом лишь у 42% (n=13) пациентов отмечались лекарственные дискинезии. У большей части пациентов (87%, n=27) как осложнение длительной леводопа-терапии имелись моторные флуктуации. Наибольшая выраженность моторных осложнений, как уже было упомянуто выше, отмечались у пациентов из группы с мишенью GPi.

Стадия заболевания оценивалась по функциональной шкале Хен-Яра. Среди всех пациентов 8 (26%) имели двусторонние проявления заболевания без нарушения равновесия (балл по шкале – 2), 21 пациент (68%) – умеренную двустороннюю симптоматику с признаками постуральной неустойчивости (балл по шкале – 3), 2 пациента (6%) – тяжелую двустороннюю симптоматику и постуральную неустойчивость (балл по шкале – 4). Таким образом, хирургическое лечение, в соответствии с общепринятой концепцией, выполнялось пациентам на развернутых стадиях болезни (3 и выше по Хен-Яру). Однако, примерно у четверти обследованных нами пациентов, хирургическое лечение было проведено на более ранних стадиях (2 стадия по Хен-Яру) в связи с отсутствием оптимальной медикаментозной коррекции тремора и/или флуктуаций и лекарственных дискинезий. Это соотносится с развиваемой в последние годы концепцией ранней электрической стимуляции при БП, предполагающей проведение хирургического лечения у пациентов на более ранних стадиях БП с ранним развитием осложнений леводопа-терапии [89].

Когнитивные нарушения оценивались по шкалам MMSE и MoCA. В первой группе было равное количество пациентов без когнитивных нарушений (n=7, балл по шкале MoCA ≥26, MMSE 28-30) и с легкими (n=7, балл по шкале MoCA < 26, MMSE 24-27) когнитивными нарушениями. Четыре пациента из второй группы были без когнитивных нарушений, 5 – с легкими. В третьей группе количество пациентов без когнитивных нарушений было 6, у двух пациентов имелись легкие когнитивные нарушения. Из полученных нами данных судить о степени тяжести и частоте когнитивных нарушений в исследованных подгруппах больных не вполне корректно, т.к. на оперативное лечение отбирались пациенты заведомо без выраженных нарушений когнитивных функций.

Эмоционально-личностные нарушения оценивались по шкале HADS. Во всех трех группах выявлены пациенты с симптомами субклинически выраженной (8-10 баллов по шкале депрессии HADS) депрессии: в первой группе у 5, во второй у 7, в третьей – у трех пациентов. Субклинически выраженная депрессия во всех случаях сочеталась с клинически/субклинически выраженной тревогой. Из представленных данных видно что, в соответствие с критериями отбора на операцию, у всех исследованных пациентов отсутствовали деменция и клинически выраженная депрессия. Отсутствие существенных различий в плане когнитивных и аффективных функций между подгруппами позволяет более детально сконцентрироваться на различиях нейронной активности в контексте

двигательных нарушений, как ключевых симптомов БП и основной причины инвалидизации.

Таким образом, большинство пациентов (74%, n=23) находилось на развернутых стадиях заболевания (3 и более балла по шкале Хен-Яр). Пациенты с мишенями STN, GPi и Vim различались по тяжести моторных осложнений (MDS-UPDRS, часть IV) и были сопоставимы по тяжести моторных проявлений БП (MDS-UPDRS, часть III) и применяемым дозам леводопы. Основными показаниями к проведению операции для всех пациентов были осложнения длительной леводопа-терапии (лекарственные дискинезии и/или моторные флуктуации) и фармакорезистентный тремор.

В качестве примера приводим описание пациента, отобранного для нейрохирургического лечения.

Клинический пример 1. Пациент Д., 60 лет, поступил в нейрохирургическое отделение с жалобами на скованность и дрожание в левых конечностях. Из анамнеза известно, что БП дебютирована в возрасте 52 лет с дрожания и скованности в правых конечностях. Через 1 год после развития заболевания начал прием препаратов леводопы. В связи с прогрессированием заболевания с преимущественным вовлечением правых конечностей на ранних этапах болезни, снижением эффективности постепенно повышаемых доз леводопы через 7 лет после дебюта болезни проведена КТ-направленная стереотаксическая высокочастотная таламотомия слева с хорошим эффектом в виде регресса тремора и нормализации мышечного тонуса в правых конечностях, кратность приема и суточная доза леводопы после деструкции была уменьшена приблизительно в два раза. В течение последующего года отмечено значительное нарастание скованности и тремора в левых конечностях, нарастание феномена “ON-OFF”, уменьшение продолжительности периода “включения”, что потребовало дальнейшего повышения дозы препаратов леводопы до 825 мг. В неврологическом статусе в OFF-периоде отмечались тремор покоя во всех конечностях, губ и подбородка, статокинетический тремор в левой руке, легкая гипокинезия и ригидность с обеих сторон, больше слева. Постуральные нарушения отсутствовали. В on-периоде сохранялся лишь периодический тремор покоя в левой руке и легкое повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Оценка по шкале MDS-UPDRS (части III и IV) составила соответственно 22/51 (ON/OFF-периоды) и 6 баллов (только моторные флуктуации), по шкале Хен-Яр – II стадия. Учитывая превалирование в клинической картине фармакорезистентного тремора при

отсутствии лекарственных дискинезий, была проведена односторонняя имплантация электрода для DBS в Vim-ядро таламуса справа. Для нейрофизиологической навигации использовали МЭР. В послеоперационном периоде на фоне нейростимуляции наблюдался положительный эффект в отношении тремора и акинетико-ригидного синдрома в левых конечностях, что в сочетании с перенесенной таламотомией значительно улучшило состояние пациента и позволило снизить дозу леводопы на 40%. Осложнений, в том числе плевдобульбарного синдрома, не наблюдалось.

Описанный случай иллюстрирует пример успешного сочетания двух методов функциональной нейрохирургии – односторонней деструкции и контралатеральной ей нейростимуляции при БП. Повторная деструктивная операция на второй стороне у данного пациента была ассоциирована с повышенным риском псевдобульбарных осложнений – до 30%. Решением данной проблемы было проведение DBS на стороне, противоположной деструкции. Наш предшествующий опыт показывает эффективность и безопасность такого комбинированного подхода в хирургии БП [241].

3.2. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью Vim

3.2.1. Импульсная активность нейронов Vim-ядра таламуса при болезни Паркинсона

В настоящем исследовании в проанализирована активность 101 нейрона в Vim-ядре таламуса, выделенная по 19 траекториям в 17 хирургических мишенях у 14 пациентов. Средняя эпоха анализа составила 43±12 с. Согласно полученным данным средняя частота фоновой импульсной активности нейронов Vim составила 23.9±20.1 Гц (от 7.1 до 86.3 Гц), длительность межимпульсного интервала – 23.6±18.5 мс, коэффициент вариации межимпульсного интервала – 1.2±0.5.

Анализ типа распределения межимпульсных интервалов на гистограммах, построенных для каждого отдельного нейрона, позволил выделить в Vim три паттерна импульсной активности нейронов (рисунок 8):

1) нерегулярный (66%, n=67);

2) тонический (8%, n=8);

3) пачечный (26%, n=26).

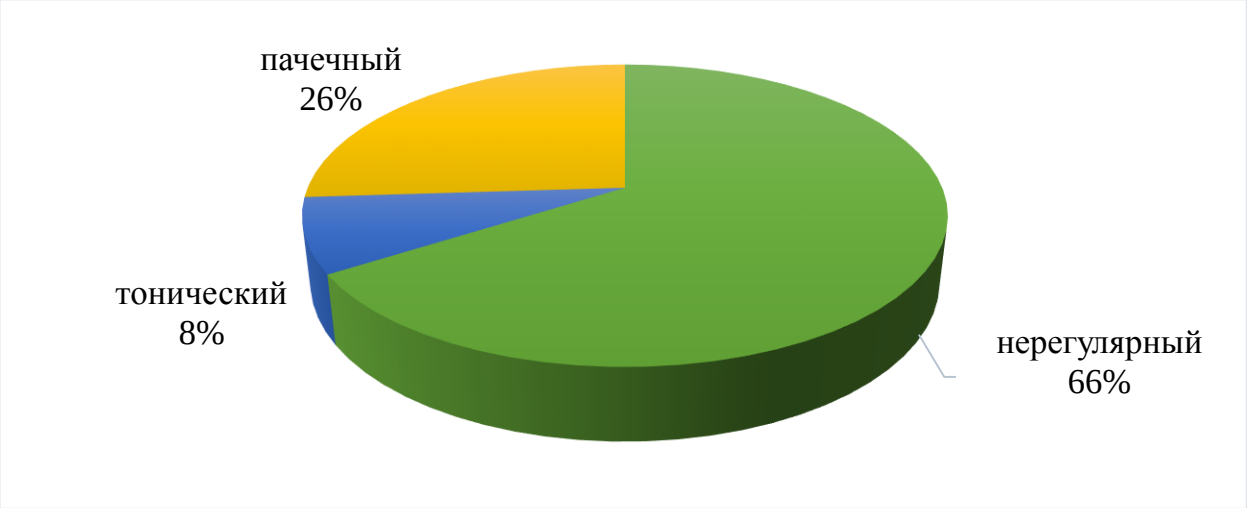

Рисунок 8 – Диаграмма распределения трех паттернов нейронной активности, выделенных в Vim-ядре таламуса при БП

Фоновая импульсная активность (ФИА) нейронов с нерегулярным паттерном характеризовалась средней частотой 21.6±19.4 Гц, средней величиной межимпульсного интервала 27.2±21.3 мс, и коэффициентом межимпульсного интервала 1.4±0.6, что указывало на выраженную вариабельность следования спайков (23% спайков были в структуре пачек).

Фоновая импульсная активность нейронов с тоническим паттерном характеризовалась средней частотой 43.4±21.2 Гц, средней величиной межимпульсного интервала 13.7±8.7 мс, и коэффициентом вариации межимпульсного интервала 1.2±0.2.

Для нейронов с пачечным типом активности характерными были сгруппированные спайки в пачки по 2, 3, 4 и более импульса, следующие с высокой частотой внутри пачки – 179±38 Гц. Пачки были или короткими (22%, n=22), т.е. состоящими из 2-10 импульсов или длинными (4%, n=4), содержащие более 10 спайков в пачке. Пачки чередовались с периодами молчания (паузами): длительность межпачечного интервала составила 288±142 мс. Среди нейронов с пачечным типом активности 31% (n=8) имели ритмическую активность: частота следования пачек соответствовала диапазону частоты тремора покоя при БП (4-6 Гц).

Характеристики ФИА описанных типов нейронов приведены в таблице 2. Рисунок 9 иллюстрирует различные типы нейронных паттернов, выделенных в Vim-ядре таламуса у пациентов с БП: приведены примеры нейронограммы и соответствующей ей гистограммы межимпульсных интервалов.

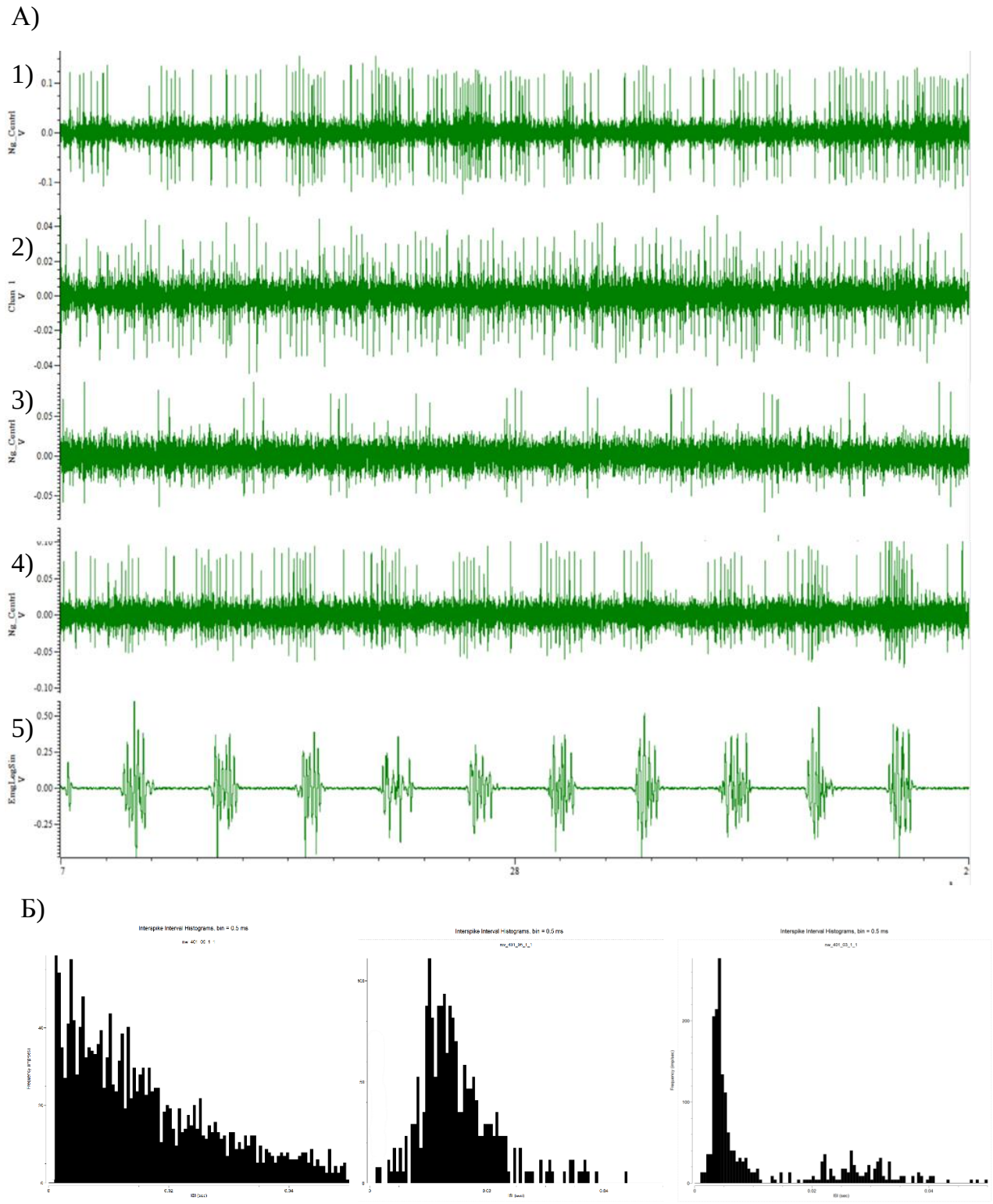

Рисунок 9. А. Паттерны нейронных разрядов, регистрируемые в Vim-ядре таламуса при БП: 1) нерегулярный; 2) тонический; 3) и 4) пачечные (с короткими и длинными пачками); 5) электромиограмма с лучевого сгибателя кисти на стороне, контралательной МЭР. Эпоха анализа 2 с.

Б. Гистограммы межимпульсных интервалов: 1) нерегулярный; 2) тонический; 3) пачечный паттерн

.

Таблица 2. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов вентрального промежуточного ядра таламуса при БП

Паттерн	Частота (Гц)	ISI* (мс)	CV ISI**
Нерегулярный (n=67)	21.6±19.4	27.2±21.3	1.4±0.6
Пачечный (n=26)	26.3±15.9	19.2±15.6	1.7±0.4
Тонический (n=8)	43.4±21.2	13.7±8.7	1.2±0.2
Все нейроны (n=101)	23.9±20.1	23.6±18.5	1.2±0.5

Примечания:

*ISI – межимпульсный интервал;

**CV ISI – коэффициент вариации межимпульсного интервала.

Исследование вызванной импульсной активности показало высокую реактивность нейронов Vim к реализации произвольных движений в конечностях на контралатеральной стороне. Так 61% зарегистрированных нами клеток в Vim изменяли свою активность в ответ на функциональные тесты. Согласно нашим наблюдениям, выполнение простого двигательного акта (сжимание пальцев руки в кулак, сгибание ноги) вызывало изменение импульсной активности по активационному (43%, n=43) или тормозному (19%, n=19) типу. Происходило соответственно учащение или урежение спайков. Эти реакции наблюдались при двигательной активации как верхних, так и нижних конечностей. 39% исследованных нами нейронов в Vim не изменяли свою активность в ответ на проведенные двигательные тесты, что не исключает их реактивности к другим функциональным пробам (речевым, сенсорным, когнитивным и т.п.).

3.2.2. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью Vim

Пациенты из группы с мишенью Vim были со смешанной и дрожательной формами БП. Исходя из задач работы для выделения ведущего моторного симптома у пациентов со смешанной формой дополнительно проводили изолированную оценку тремора и акинетико-ригидного синдрома по III части шкалы UPDRS (см. глава 2). При разнице между средними баллами оценки тремора и акинетико-ригидного синдрома более 0.8 ведущим синдромом в клинической картине считался тремор. Таким образом у 7 пациентов ведущим клиническим симптомом был тремор, у 7 пациентов тремор и

акинетико-ригидный синдром были выражены примерно в равной степени. Это позволило выделить пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом и смешанным (таблица 3).

Таблица 3. Детальная клиническая характеристика пациентов по шкале UPRDS. Зеленым цветом выделены пациенты с преимущественно дрожательным фенотипом, синим – со смешанным фенотипом

№ пациента	Форма БП	Акинетико-ригидный синдром, средний балл	Тремор, средний балл	шкала Хен-Яр, стадия	UPDRS, часть III ON/OFF	UPDRS, часть IV
3	смешанная	1,4	2,3	2	28/54	9
12	дрожательная	0,8	2,3	2	NA*/41	0
18	смешанная	0,85	2,4	3	23/44	10
21	смешанная	1,1	2,1	3	25/46	6
22	дрожательная	0,8	2,1	3	23/39	7
23	смешанная	1,7	2,5	3	20/62	9
25	дрожательная	0,6	2,7	2	29/40	0
8	смешанная	1,65	1,7	2	22/51	6
10	смешанная	2	1,5	3	26/57	6
16	смешанная	1,75	1,1	3	NA*/52	0
17	смешанная	3	1,7	3	51/98	16
19	смешанная	1,55	1,7	3	21/50	7
20	смешанная	1,45	1,2	3	26/46	7
24	смешанная	1,1	1,1	2	16/34	4

Примечания:

* NA – данные отсутствуют

В связи с тем, что у трех пациентов в анамнезе была ранее перенесенная таламотомия с противоположной исследованию стороны, для того, чтобы положительный эффект предыдущей операции не влиял на клиническую суммарную оценку тремора, производилась оценка симптомов тремора отдельно для правой и левой стороны. Дальнейшее сопоставление импульсной активности нейронов проводилось с оценкой тремора на контралатеральной стороне.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с мишенью хирургического вмешательства Vim нами был выявлен ряд взаимосвязей между исследованными клиническими признаками БП и характеристиками ФИА нейронов Vim.

Мы попытались оценить взаимосвязь между средней частотой ФИА Vim и тяжестью моторных проявлений (тремором и акинетико-ригидным синдромом). В исследованной нами группе пациентов отмечалась обратная корреляция между величиной средней частоты фоновой импульсной активности в Vim и тяжестью тремора,

оцененного в баллах по шкале MDS-UPDRS, часть III (pearson p=0.038; spearman p=0.03; kendall p=0.023) (рисунок 10).

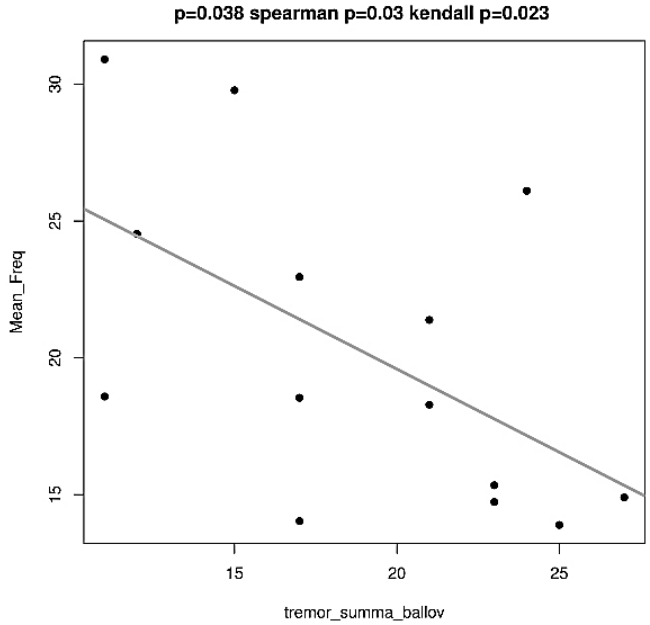

Рисунок 10 – Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в Vim и тяжестью тремора у пациентов с БП

Следующим этапом была проведена оценка взаимосвязи клинических особенностей с паттернами нейронной активности в Vim. Выявленная нами визуально во время интраоперационной МЭР и последующей обработке сигнала связь нейронной пачечной активности таламуса с тремором, регистрируемым по одновременной ЭМГ (см. рисунок 9 выше) побудила нас к более детальному анализу этой взаимосвязи в исследованной подгруппе пациентов. Для оценки выраженности пачечного паттерна определяли процентное соотношение между нейронами, проявляющими пачечный тип активности, и всеми исследованными нейронами Vim у каждого отдельного пациента. Нами была выявлена связь между процентом пачечных нейронов в Vim и дрожательным фенотипом БП. У пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом БП пачечный паттерн был представлен в большей степени, чем у пациентов со смешанным (pearson p=0.011) (рисунок 11). Более того, установлена прямая корреляционная связь между относительным количеством нейронов, проявляющих пачечный тип активности, и тяжестью тремора, оцененного в баллах по шкале MDS-UPDRS, часть III (pearson p=0.0025; spearman p=0.0075; kendall p=0.0089) (рисунок 12).

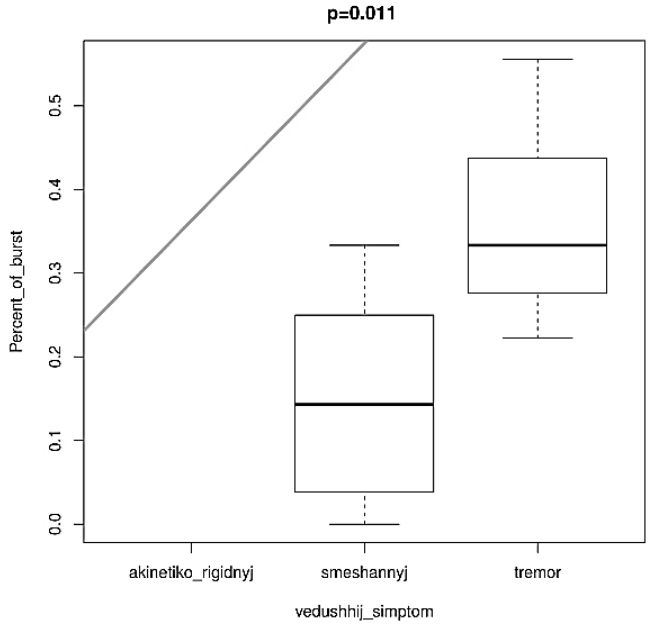

Рисунок 11 – Относительное количество нейронов с пачечным паттерном в Vim у пациентов с преимущественно дрожательным и смешанным фенотипами БП

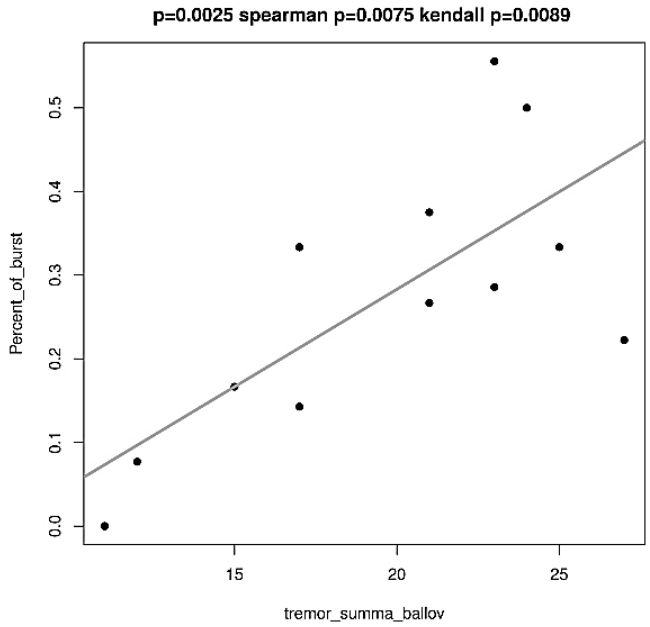

Рисунок 12 – Прямая корреляция между относительным количеством нейронов с пачечным паттерном в Vim и тяжестью тремора у пациентов с БП

Для уточнения патогенеза дискинезий, взаимосвязи между нейрофизиологическими параметрами и осложнениями леводопа-терапии мы провели анализ между выраженностью пачечной активности (определяемой по процентному соотношению нейронов, проявляющих пачечный тип активности, и всеми исследованными нейронам в Vim у пациента) и наличием лекарственных дискинезий.

Интересна выявленная прямая корреляция между процентом пачечных нейронов и лекарственными дискинезиями: наличие лекарственных дискинезий в клинической картине было ассоциировано с большим процентом нейронов, демонстрирующих пачечный тип активности (p=0.0094) (рисунок 13). По данным литературы, значимое количество нейронов с пачечным паттерном было найдено в Vim при эссенциальном треморе, а также в GPi при ряде других экстрапирамидных заболеваний: дистонии, синдроме Туретта, что позволяет предположить роль пачечного типа импульсации в возникновении гиперкинеза (см. глава 4, обсуждение).

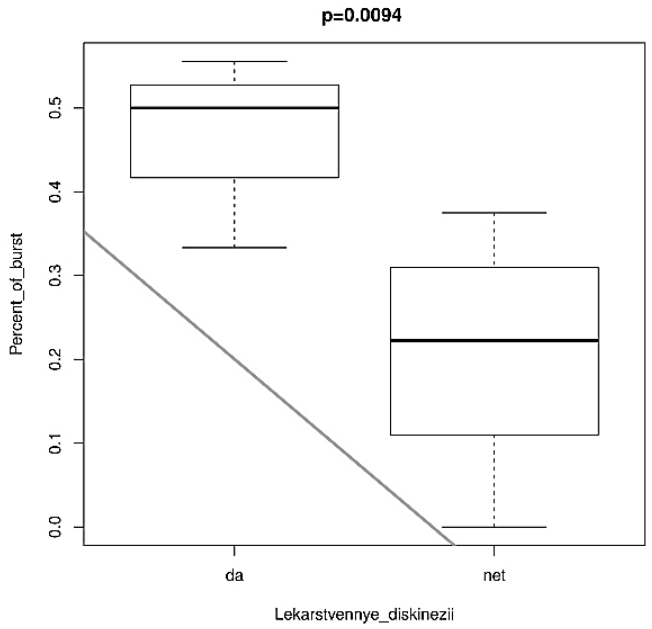

Рисунок 13 – Относительное количество нейронов с пачечным паттерном в Vim у пациентов с БП, осложненной и неосложненной наличием лекарственных дискинезий

Приведем клинический пример, демонстрирующий описанные нами результаты микроэлектродного анализа и выявленные клинико-нейрофизиологические особенности.

Клинический пример 2. Пациент Д., 65 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженное дрожание в конечностях, больше левых. Дебют заболевания в возрасте 62 лет с дрожания в левых конечностях. Длительность заболевания – 3 года. Около 1 года принимал препараты леводопы, мирапекс и анаприлин, без значимого влияния на тремор. В клинической картине преобладал дрожательный гиперкинез, представленный тремором покоя и постурально-кинетическим тремором. Признаки гипокинезии и ригидности присутствовали, но были выражены в значительно меньшей степени. Моторные флуктуации и лекарственные дискинзии не наблюдались. Постуральные

нарушения отсутствовали. Оценка по шкале MDS-UPDRS (части III и IV) составила соответственно 39/41 (on/off-периоды) и 0 баллов; II стадия по шкале Хен-Яр. В связи с инвалидизацией в результате тремора, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, пациенту проведена двустороння имплантация электродов для хронической стимуляции мозга в Vim-ядра таламуса. Интраоперационно с обеих сторон проведена МЭР нейронной активности (по 1 регистрирующему электроду с каждой стороны). В Vim-ядрах таламуса регистрировались нейроны с нерегулярным паттерном активности со средней частотой 21.7 и 18 Гц (CV ISI=1.3) справа и слева соответственно, а также множество нейронов с ритмическим пачечным типом активности с частотой пачек 4.7 Гц. Реактивность нейронов к двигательным тестам подтверждала нахождение регистрирующего электрода в Vim ядрах. При – проведении тестовой стимуляции через макроэлектродный контакт получен положительный эффект – торможение тремора, что подтверждало нахождение электрода в хирургической мишени. В послеоперационном периоде у данного пациента достигнут положительный эффект – снижение выраженности тремора на 82%; побочных эффектов, связанных с использованием МЭР, а также DBS не отмечено.

Описанный клинический случай является примером использования двусторонней DBS-Vim для коррекции тремора при дрожательной форме БП. При МЭР в хирургической мишени показано наличие ритмического пачечного типа активности, коррелирующего с частотой тремора покоя, что является характерным для клеток Vim.

3.3. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью STN

В ходе настоящего исследования при нейрофизиологическом картировании STN по мере пошагового продвижения микроэлектрода регистрировалась активность: 1) нейронов ретикулярного ядра таламуса (редкие нерегулярные спайки с частотой следования 7-9 Гц), расположенного выше дорсальной границы STN; 2) неопределенной зоны (zona incerta), характеризующейся снижением уровня шума и отсутствием регистрируемых нейронных спайков; 3) STN; 4) черной субстанции, расположенной вентральнее и медиальнее STN. Рисунок 14 отображает пример типичных паттернов нейронной активности, регистрируемых по мере продвижения микроэлектрода при интраоперационном картировании STN при БП.

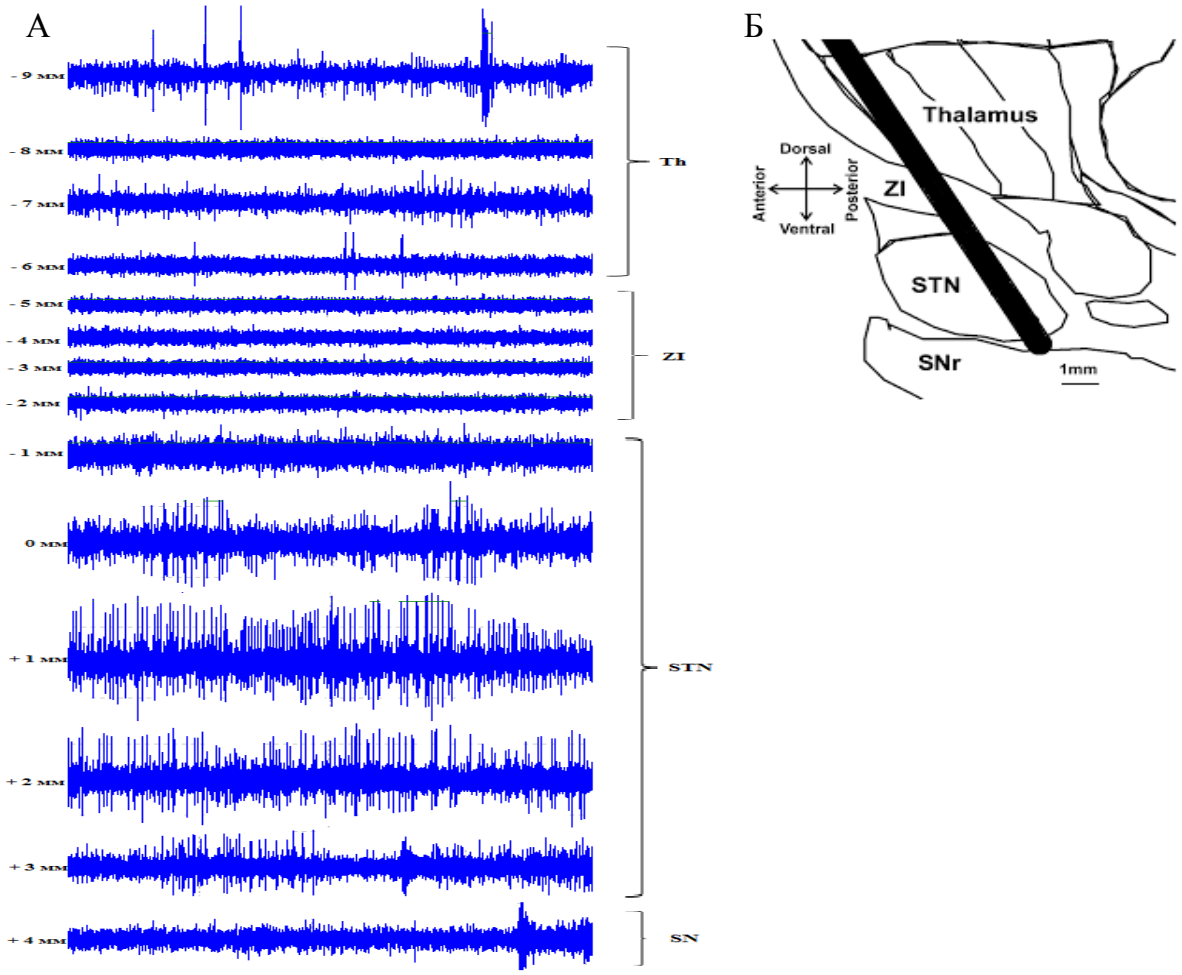

Рисунок 14 - А. Пример типичных паттернов нейронной активности, полученных с помощью МЭР во время операции имплантации электрода для DBS в STN у пациента с БП. В данном примере запись начата за 9 мм до достижения намеченных координат точки-цели. Границы STN: верхняя -1 мм, нижняя +3 мм. Протяженность ядра по заданной траектории около 4 мм. Th – таламус, ZI – zona incerta, STN – субталамическое ядро, SN – черная субстанция. Б. Схематическое изображение траектории движения микроэлектрода через субталамическое ядро. SN – черная субстанция

3.3.1. Импульсная активность нейронов STN при болезни Паркинсона

Всего в субталамическом ядре проанализирована фоновая импульсная активность 79 нейронов, выделенных по 18 траекториям в 14 структурах-мишенях у 9 пациентов. По данным микроэлектродного анализа активность нейронов в STN регистрировалась на протяжении 4.6±0.6 мм. Потенциал действия большинства нейронов имел двухфазную форму: начальный негативный и следующий за ним позитивный пик; общая длительность такого потенциала составила 1-2 мс, амплитуда 350-500 мкВ. Средняя частота ФИА составила 35.5±21.7 Гц (от 4.13 до 86.37 Гц), средняя длительность межимпульсного

интервала (ISI) – 38.7±19.3 мс, средний коэффициент вариации межимпульсного интервала (CV ISI) составил 1.02±0.39.

На основе типа распределения межимпульсных интервалов на построенных для каждого отдельного нейрона гистограммах в STN нами выделены три паттерна импульсной активности нейронов (рисунок 15):

1) нерегулярный (63%, n=50);

2) тонический (23%, n=18);

3) пачечный (14%, n=11).

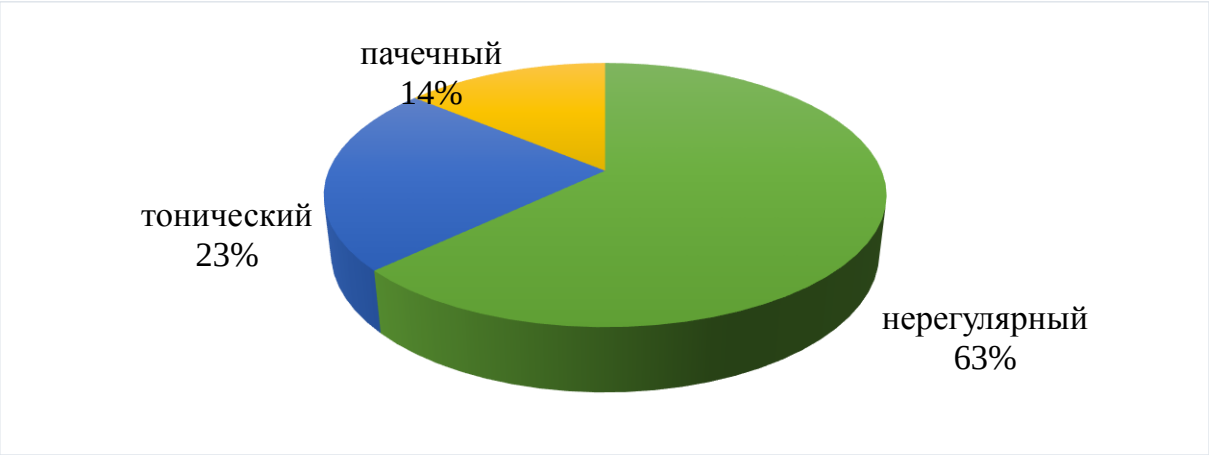

Рисунок 15 – Диаграмма распределения трех основных паттернов, выявленных в STN

Нерегулярный паттерн был представлен одиночными спайками со средней частотой 27.33±11.29 Гц, ISI 37.8±15.4 мс и CV ISI 1.21±0.29, что указывало на выраженную вариабельность частоты следования. Тонический паттерн характеризовался относительно регулярными спайками с высокой частотой следования: средняя частота ФИА составила 48.37±18.09 Гц, ISI 24.31±8.42 мс, CV ISI 0.78±0.15. Пачечный паттерн был представлен группирующимися спайками (пачками) со средней частотой спайков 26.04±10.19 Гц, ISI 48.6±22.4 мс, CV ISI 1.51±0.39. Среди пачечных нейронов выделены нейроны (n=4, 5%), спайки которых группировались в длительные пачки (50-150 мс), следующие с низкой частотой (0.9-2.6 Гц), а также нейроны (n=7, 9%), спайки которых группировались в пачки, следующие с частотой тремора покоя (4.5±0.7 Гц).

Основные характеристики импульсной активности описанных типов нейронов приведены в таблице 4. Между показателями средней частоты ФИА, ISI и CV были статистически значимые различия.

Таблица 4. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов STN при БП

Паттерн активности	Частота (Гц)	ISI (мс)	CV ISI
Нерегулярный (n=50)	27.33±11.29	37.8±15.4	1.21±0.29
Тонический (n=18)	48.37±18.09	24.31±8.42	0.78±0.15
Пачечный (n=11)	26.04±10.19	48.6±22.4	1.51±0.39
Все нейроны (n=79)	35.5±21.7	38.7±19.3	1.02±0.39

Примечания:

*ISI – межимпульсный интервал;

**CV ISI – коэффициент вариации межимпульсного интервала.

Рисунок 16 иллюстрирует различные типы нейронных паттернов в STN у пациентов с БП. Приведены примеры нейронограмм (мы не приводим примеры гистограмм межимпульсных интервалов, т.к. по своему типу они были идентичны, приведенным выше для нейронов Vim и соответствовали типу паттерна).

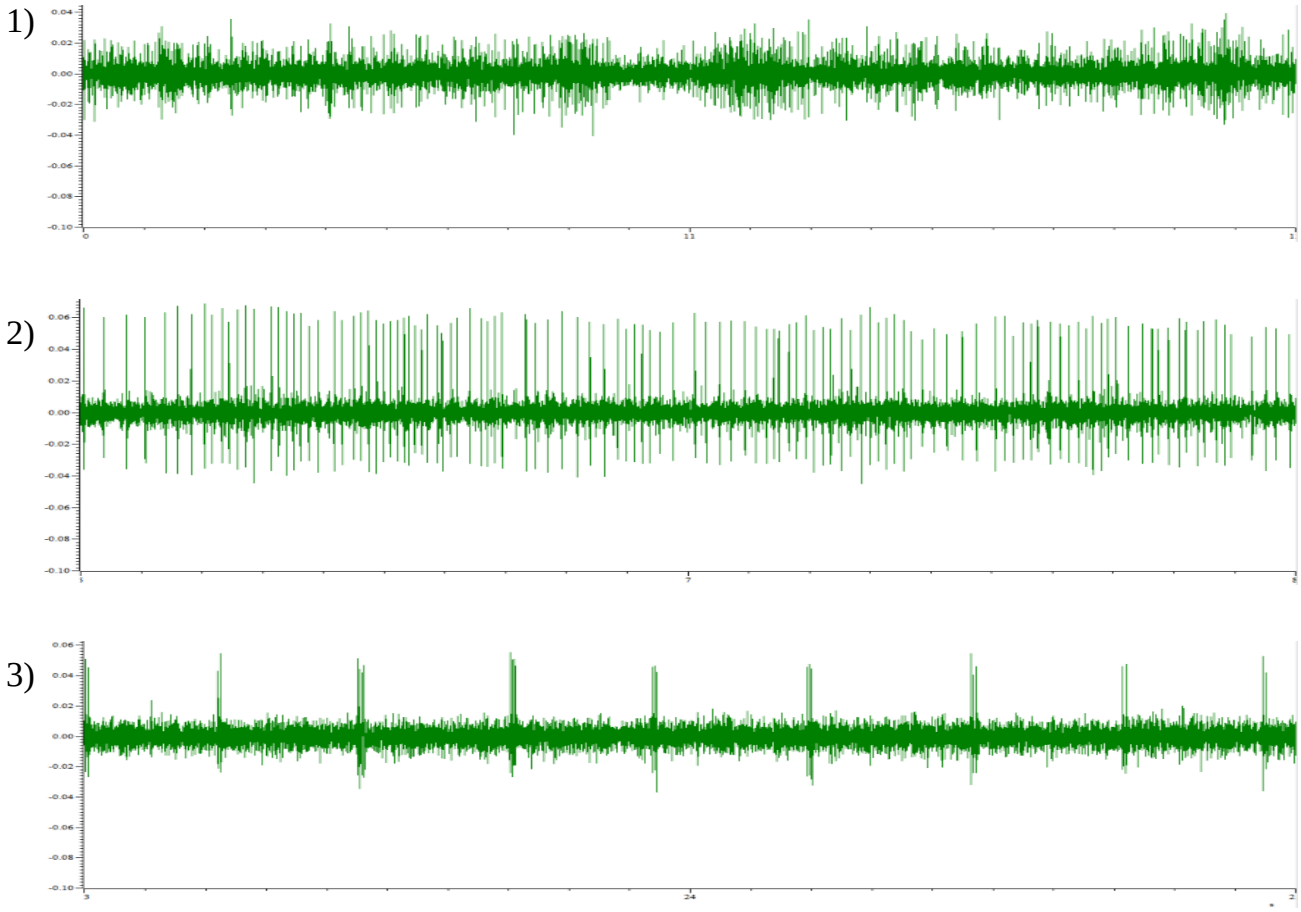

Рисунок 16 - Паттерны нейронных разрядов, регистрируемые в STN при БП: 1) нерегулярный 2) тонический 3) пачечный паттерн. Эпоха анализа 2 с

Интраоперационно анализировалось наличие вызванной активности в STN в ответ на двигательные тесты. При проведении тестов с пассивным сгибанием и разгибанием конечностей на стороне, контралатеральной микроэлектродному исследованию, выявлена реактивность 31% (n=25) исследованных нейронов в ответ на двигательные тесты по типу реакции активации, т.е. увеличения количества импульсов в секунду. Рисунок 17 демонстрирует пример изменения активности нейрона в ответ на двигательные тесты в конечностях.

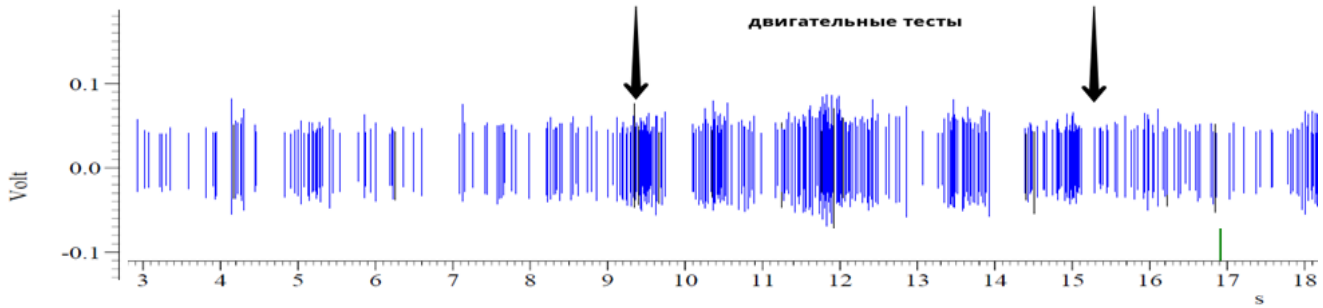

Рисунок 17 – Пример повышения частоты разрядов в момент сгибания контралатеральной руки (с 9 по 15 с)

3.3.2. Импульсная активность нейронов ретикулярной части черной субстанции при болезни Паркинсона

Активность нейронов ретикулярной части черной субстанции (SNr) регистрировалась на 0.5-1 мм ниже STN. Всего интраоперационно зарегистрирована активность 15 нейронов. Она характеризовалась высокой частотой следования спайков – средняя частота ФИА составила 72.12±17.31 Гц (45-119 Гц), и тоническим паттерном с межимпульсным интервалом 15.22±7.02 мс и коэффициентом вариации межимпульсного интервала 0.87±0.28 (рисунок 18).

Средняя частота ФИА нейронов SNr была статистически достоверно выше, чем таковая у нейронов STN с тоническим паттерном активности (p=0.001). При этом не было выявлено значимых различий при сравнении ISI и CV ISI этих двух групп нейронов, что указывает, что обе обладали одинаковым паттерном разрядов.

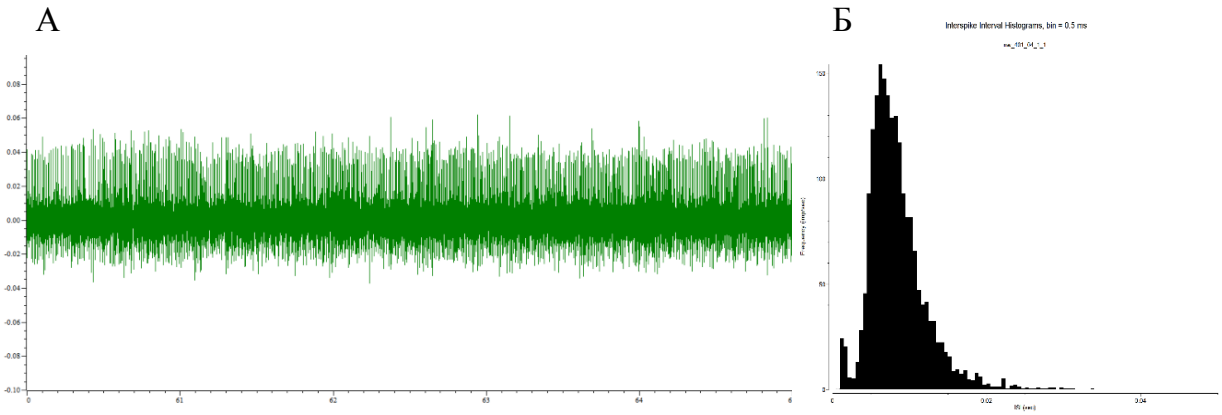

Рисунок 18 - Пример нейронограммы, зарегистрированной при помощи МЭР в SNr при картировании STN во время операции установки системы DBS-STN при БП. Показан пример тонического паттерна активности нейрона SNr (А) и соответствующая ему гистограмма распределения межимпульсных интервалов (Б). Средняя частота ФИА составила 119 Гц, средняя ISI 8 мс, коэффициент вариации 0.45

3.3.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров микроэлектродной в группе пациентов с мишенью STN

При проведении регрессионного анализа в группе пациентов с мишенью хирургического вмешательства STN нами был выявлен ряд закономерностей между исследованными характеристиками фоновой импульсной активности нейронов и клиническими признаками БП.

В исследованной нами группе пациентов отмечалась обратная корреляция между величиной средней частоты фоновой импульсной активности в STN и тяжестью моторных проявлений БП, оцененной в баллах по шкале MDS-UPDRS, часть III, в off-периоде на стороне, контралатеральной МЭР (pearson p=0.016; spearman p=0.0017; kendall p=0.011) (рисунок 19). В частности, выявлена обратная зависимость между средней частотой ФИА и выраженностью тремора на контралатеральной стороне (pearson p=0.0047; spearman p=0.0093; kendall p=0.015) (рисунок 20).

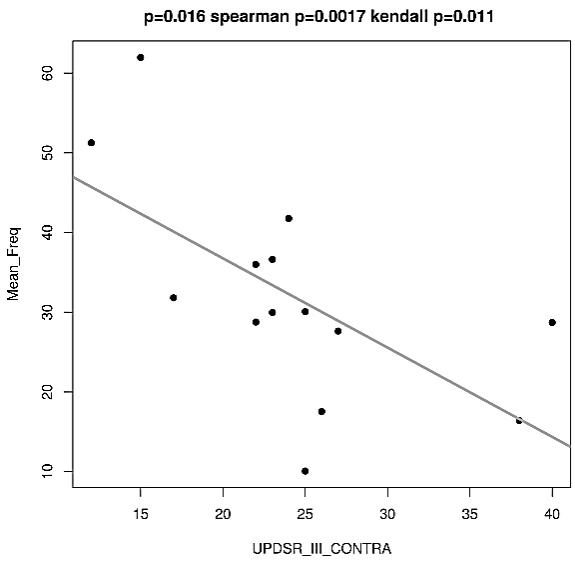

Рисунок 19 – Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в STN и тяжестью моторных симптомов в off-периоде у пациентов с БП

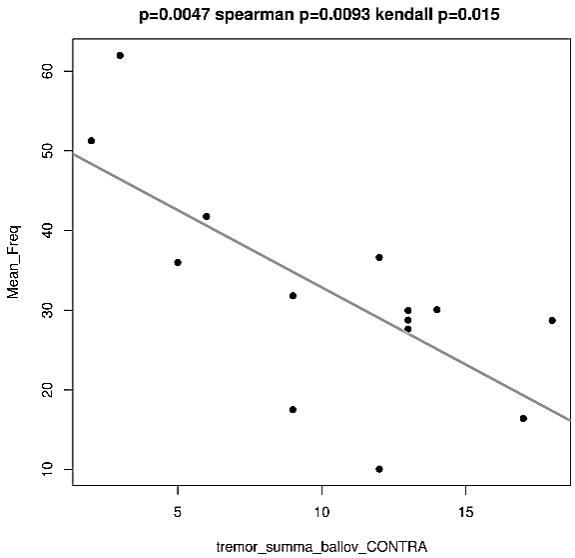

Рисунок 20 - Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в STN и тяжестью тремора у пациентов с БП

При оценке взаимосвязи нейрофизиологических параметров в STN с осложнениями леводопа-терапии нами была установлена взаимосвязь средней частоты ФИА с лекарственнными дискинезиями: более высокая частота ФИА была ассоциирована с наличием лекарственных дискинезий, в то время как более низкая частота – с их отсутствием (p=0.0058) (рисунок 21).

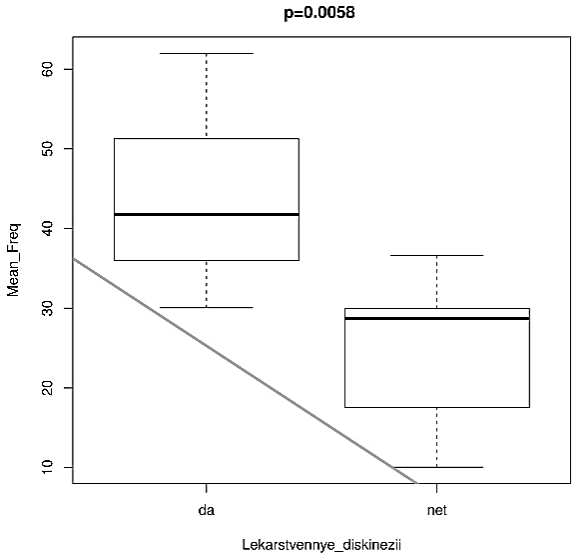

Рисунок 21 - Средняя частота ФИА в STN у пациентов с БП, осложненной и неосложненной наличием лекарственных дискинезий

При анализе асимметрии ФИА у пациентов с двусторонними операциями с мишенью STN было выявлено наличие статистически значимых межполушарных различий ФИА STN, что коррелировало с имеющейся асимметрией клинических симптомов заболевания, оцененных по шкале UPDRS (pearson p=0.026; spearman p=0.0048; kendall p=0.023).

Особое внимание при анализе активности нейронов STN следует уделять оценке бета-диапазона (12-35 Гц), который признается важной нейрофизиологической характеристикой, лежащей в основе методов совершенствования новейших систем для DBS-STN. В нашем исследовании спектральным анализом установлено, что 35% (n=28) нейронов STN проявляли осцилляторную активность в бета-диапазоне колебаний.

Обсуждаемый в литературе в последние годы вопрос о связи бета-активности с акинетико-ригидным синдромом побудил нас провести аналогичный анализ. Все пациенты группы с хирургической мишенью STN имели смешанную форму заболевания. Для оценки тяжести акинетико-ригидного синдрома использовали отдельные пункты III части шкалы UPDRS (см. главу 2) у каждого отдельного пациента. Для оценки представленности бета-диапазона колебаний определяли процентное соотношение нейронов, осциллирующих в бета-диапазоне, и всеми исследованными нейронами STN у каждого отдельного пациента. При регрессионном анализе выявлена прямая корреляция между относительным количеством нейронов, осциллирующих в бета-диапазоне, и

тяжестью акинетико-ригидного синдрома, оцененного в баллах по шкале UPDRS (pearson $p=1.6e^{-05}$; spearman $p=1.4e^{-05}$; kendall p=0.00074) (рисунок 22).

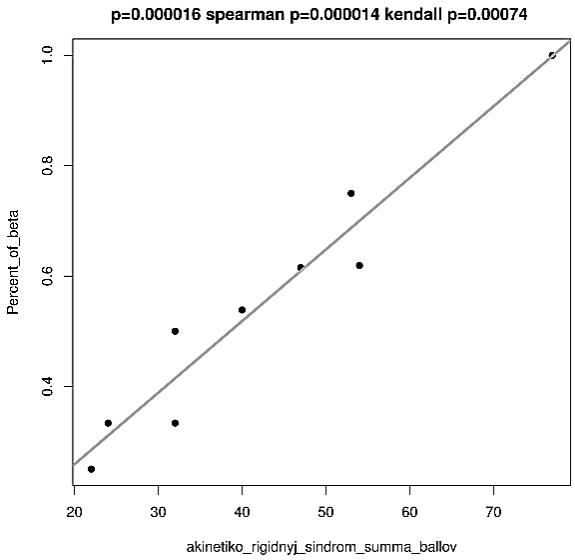

Рисунок 22 – Прямая корреляция между относительным количеством нейронов с бета-диапазоном колебаний в STN и тяжестью акинетико-ригидного синдрома у пациентов с БП

Помимо связи бета-диапазона с моторными симптомами БП мы попытались оценить взаимосвязь с исследованными демографическими характеристиками. Было выявлено, что относительное количество нейронов STN, проявляющих осцилляторную активность в бета-диапазоне, по нашим данным, имело прямую статистически значимую зависимость от возраста дебюта заболевания (spearman p=0.047) (рисунок 23).

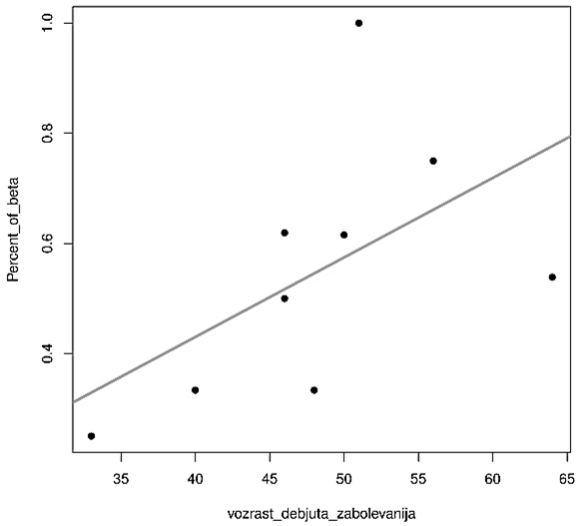

Рисунок 23 – Прямая корреляция между относительным количеством нейронов с бета-диапазоном колебаний в STN и возрастом дебюта БП

Известно, что у пациентов с ранним и поздним дебютом БП отмечается различия в ее течении. Так у пациентов более молодого возраста двигательные расстройства нарастают относительно медленно, приводя к инвалидизации и хирургическому лечению через много лет болезни. Это согласуется с выявленными нами закономерностями связи бета-диапазона с тяжестью моторных проявлений и демографическими характеристиками. Вероятно, наличие нейронов с бета-диапазоном колебаний является прогностически неблагоприятным в плане развития тяжелого акинетико-ригидного синдрома.

Приведем несколько клинических примеров, иллюстрирующих описанные нами результаты микроэлектродного анализа в STN и выявленные клинико-нейрофизиологические особенности.

Клинический пример 3. Пациентка М., 57 лет, обратилась в клинику с жалобами на чередование периодов выраженной скованности в конечностях (больше правых) с периодами избыточных непроизвольных движений в конечностях, туловище, нарушение походки, речи, периодические боли в ногах. Дебют БП в возрасте 46 лет со скованности в правых конечностях и нарушения походки. Таким образом, длительность заболевания была 11 лет. Около 9 лет принимала препараты леводопы с отчетливым клиническим эффектом. На момент обращения принимала комбинированную противопаркинсоническую терапию леводопой, агонистами дофаминовых рецепторов, эквивалентная суточная доза леводопы составляла 932 мг. В течение последних 5 лет болезни пациентка отмечала появление феномена “ON-OFF”, феномена “истощения” эффекта дозы препарата, а также появление дистонии периода “выключения” и нарастание тяжести леводопа-индуцированных дискинезий пика дозы, значительно ограничивающих больную в повседневной активности, самообслуживании и взаимодействии с окружающими людьми. Неврологический статус характеризовался наличием всех трех основных симптомов БП и постуральной неустойчивости, а также выше описанными симптомами осложнений леводопа-терапии. Оценка по шкале MDS-UPDRS (части III и IV) составила соответственно 33/68 (ON/OFF-периоды) и 16 баллов; IV стадия по шкале Хен-Яр. БП с инвалидизацией в результате гипокинезии и тремора, медикаментозных дискинезии и моторных флуктуаций, не поддающихся лекарственной коррекции, явились показаниями к нейрохирургическому лечению – двусторонней имплантации электродов в STN для DBS. Для повышения точности позиционирования

электродов в хирургической мишени проведена двусторонняя МЭР с использованием двух параллельных микроэлектродов с каждой стороны. Интраоперационно определены верхняя и нижняя границы STN, протяженность ядра по результатам МЭР составила 4.5 и 4.2 мм справа и слева соответственно. Координаты мишени при имплантации электродов не отличались от намеченных координат. Проанализирована активность 21 нейрона STN. Она была представлена преимущественно нерегулярной импульсной активностью со средней частотой разрядов 36 и 42 импульса в секунду (имп/с) в правом и левом полушарии соответственно. Спектральный анализ показал, что 62% нейронов проявляли осцилляторную активность в бета-диапазоне колебаний. В небольшом количестве в STN были обнаружены пачечные нейроны. При тестовой интраоперационной стимуляции получен положительный эффект в отношении тремора и акинетико-ригидного синдрома. Через 6 месяцев после операции наблюдалась положительная динамика основных симптомов БП, а также моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Оценка по MDS-UPDRS (часть III) на фоне включенного нейростимулятора составила 12 и 32 балла в ON- и OFF-периодах соответственно. Эквивалентная суточная доза леводопы была уменьшена до 450 мг.

Описанный клинический случай демонстрирует пример эффективного использования двусторонней DBS-STN с использованием МЭР для коррекции всех моторных симптомов БП и осложнений леводопа-терапии. Превалирование в клинической картине тяжелого акинетико-ригидного синдрома было ассоциировано с относительным преобладанием в STN нейронов, осциллирующих в бета-диапазоне колебаний и небольшой представленностью пачечного типа активности. Отмечены межполушарные различия средней частоты ФИА: преобладание ее на стороне, противоположной стороне дебюта и максимальной выраженности симптомов.

Клинический пример 4. Пациентка К., 59 лет, поступила с жалобами на скованность в конечностях, преимущественно слева, дрожание в левых конечностях, непроизвольные движения в правых и левых конечностях на фоне приема препаратов леводопы. Длительность заболевания 15 лет. В течение 10 лет получает препараты леводопы. Дебют заболевания в возрасте 44 лет со скованности в правых конечностях, нарушении подчерка. В связи с прогрессированием заболевания проведена КТ-направленная стереотаксическая высокочастотная таламотомия справа с хорошим эффектом в виде полного регресса тремора и нормализации мышечного тонуса в правых

конечностях. В течение последних трех лет постепенно прогрессируют скованность и дрожание в левых конечностях, нарастают лекарственные дискинезии и моторные флуктуации. В связи с неэффективностью медикаментозной коррекции моторных симптомов болезни и лекарственных дискинезий была выполнена имплантация электродов для DBS в STN на стороне, противоположной предшествующей таламотомии. Для МЭР использовано 2 параллельных регистрирующих электрода. По одному из электродов (1 канал записи) активность нейронов STN регистрировалась на протяжении 3 мм, по параллельному (2 канал записи) – 5 мм. Тестовая стимуляция была эффективна при последовательной стимуляции посредством обоих электродов с одинаковыми параметрами тока, однако стимуляция через электрод с меньшей протяженностью записи вызывала побочные эффекты в виде дизартрии, что говорило о стимуляции рядом расположенного кортико-бульбарного тракта (рисунок 24).

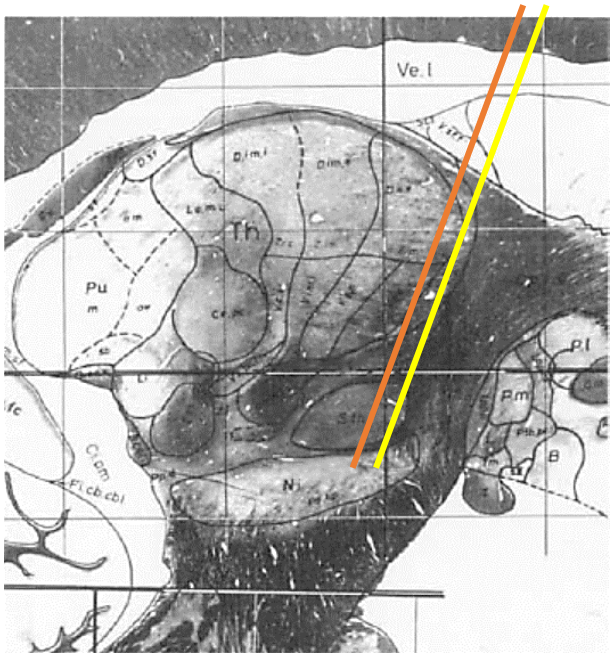

Рисунок 24 – Схематическое положение двух параллельных микроэлектродов в STN. Желтый цвет – 1 канал регистрации, оранжевый – 2 канал регистрации. Представлен сагиттальный срез мозга человека по атласу Шальтенбранда и Варена

Для имплантации были выбраны координаты нахождения второго микроэлектрода. В послеоперационном периоде достигнут положительный эффект в отношении всех моторных симптомов БП, скорректированы лекарственные дискинезии, уменьшена суточная доза леводопы. Побочных эффектов операции, в т.ч. развития псевдобульбарного синдрома, не отмечено. Осложнения, связанные с процедурой МЭР, отсутствовали.

Таким образом, описанный случай показывает, что МЭР нейронной активности снижает риски неадекватного положения электрода и побочных эффектов хронической стимуляции. Представленный клинический случай также является примером сочетания односторонней DBS-STN с односторонней контралатеральной таламотомией при БП.

3.4. Результаты анализа данных микроэлектродной регистрации в группе пациентов с мишенью GPi

При интраоперационном картировании GPi по мере продвижения микроэлектрода последовательно регистрировалась активность следующих подкорковых структур: 1) стриатума; 2) наружного сегмента бледного шара; 3) внутреннего сегмента бледного шара. (рисунок 25)

Всего у 8 пациентов по 10 траекториям выделена и проанализирована активность 94 нейронов бледного шара (всего 9 хирургических мишеней). Из них 60 нейронов относились к его внутреннему и 34 – внешнему сегментам.

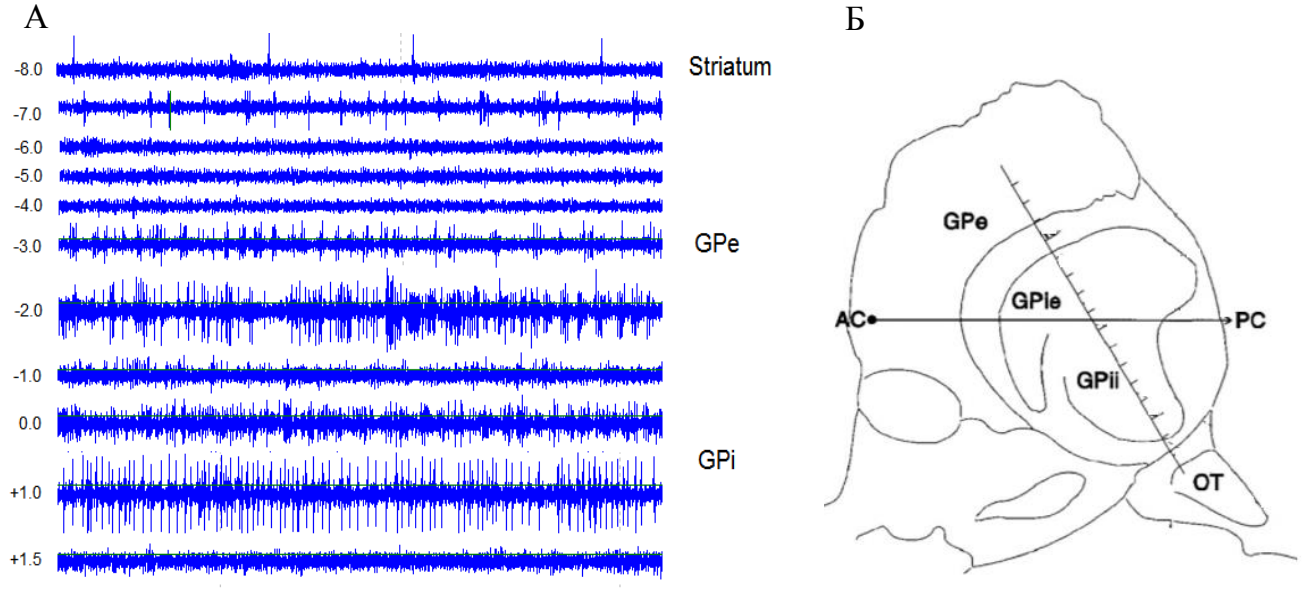

Рисунок 25 - А. пример типичных видов нейрональной активности подкорковых структур во время МЭР по мере пошагового продвижения микроэлектрода к мишени GPi при БП. Б. Схематическое изображение траектории прохождения электрода через сегменты бледного шара

3.4.1. Импульсная активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара при болезни Паркинсона

По данным микроэлектродного анализа активность нейронов в GPi регистрировалась на протяжении 3.5±1.6 мм. Эпоха анализа для каждого отдельного нейрона составила в среднем 36 с. Потенциал действия большинства нейронов имел двухфазную форму: начальный негативный и следующий за ним позитивный пик; общая длительность такого потенциала была в пределах 1-2 мс, амплитуда 400-500 мкВ. Средняя частота ФИА составила 81.9±26.4 Гц, средняя длительность межимпульсного интервала – 13.1±11.7 мс, средний коэффициент вариации межимпульсного интервала составил 1.1±0.5.

На основании анализа типа распределения межпачечных интервалов на построенных гистограммах для каждого отдельного нейрона, в GPi было выделено 3 паттерна импульсной активности нейронов:

1) тонический (68%, n=41);

2) нерегулярный (17%, n=10);

3) пачечный (15%, n=9).

Последующий анализ показал, что для нейронов GPi с тоническим паттерном средняя частота импульсной активности составила 101.6±48.2 Гц, ISI 11.8±9.4 мс, CV ISI 0.59±0.14. Спайки нейронов с нерегулярным паттерном следовали со средней частотой 51.3±28 Гц, ISI 19.3±18.42 мс, CV ISI 1.4±0.35. Для пачечных нейронов средняя частота импульсной активности составила 76±39.2 Гц, ISI 12.1±11.4 мс, CV ISI 1.1±0.37.

Основные характеристики импульсной активности описанных нейронных паттернов GPi приведены в таблице 5. Между показателями средней частоты ФИА, ISI и CV были статистически значимые различия.

Таблица 5. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов внутреннего сегмента бледного шара при БП

Паттерн	Частота (Гц)	ISI (мс)	CV ISI
тонический (n=41)	101.6±48.2	11.8±9.4	0.59±0.14
нерегулярный (n=10)	51.3±28	19.3±18.42	1.4±0.35
Пачечный (n=9)	76±39.2	12.1±11.4	1.1±0.37
Все нейроны (n=60)	81.9±26.4	13.1±11.7	1.1±0.5

Рисунки 26 и 27 иллюстрируют различные типы нейронных паттернов, идентифицированных в GPi с помощью МЭР при БП: приведены примеры нейронограммы и соответствующего ей растра. Нейронограмма отображает нативную спайковую активность на протяжении короткой эпохи анализа (2с). Растр отображает спайки схематично в виде вертикальных линий, располагающихся последовательно, соответственно времени их возникновения на более длительном участке анализа, позволяет отобразить равномерность следования спайков. Мы не приводим примеры гистограмм межимпульсных интервалов, т.к. они были идентичны по типу гистограммам, приведенным выше для нейронов Vim и соответствовали типу паттерна.

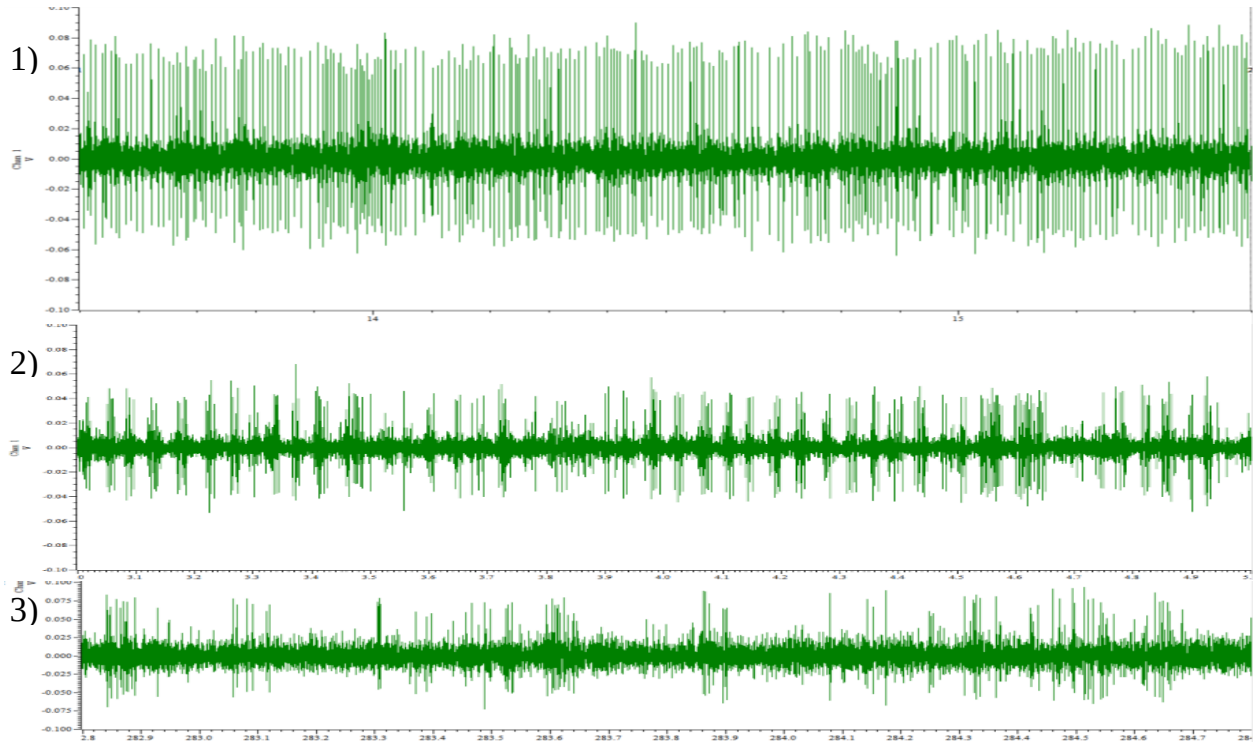

Рисунок 26 - Паттерны нейронных разрядов, регистрируемых в GPi при БП: 1) тонический; 2) нерегулярный; 3) пачечный. Эпоха анализа 2 с.

Рисунок 27 - Растровые диаграммы: 1) тонический паттерн; 2) нерегулярный паттерн; 3) пачечный паттерн. Эпоха анализа 3 с.

На основании спектрального анализа в GPi, как и в STN, были идентифицированы 6 (10%) нейронов, осцилляторная активность которых соответствовала бета-диапазону колебаний (12-35 Гц). Большинство выявленных нейронов с пачечным паттерном (89%, n=8) проявляли ритмическую активность в диапазоне частоты тремора покоя (4-6 Гц).

3.4.2. Импульсная активность нейронов внешнего сегмента бледного шара при болезни Паркинсона

МЭР в хирургической мишени предшествовало прохождение микроэлектрода по заданной траектории через GPe. Всего интраоперационно зарегистрирована активность 34 нейронов GPe. Потенциал действия данных нейронов также имел двухфазную форму и длительность 1-2 мс. GPe характеризовался высокой частотой следования спайков – средняя частота ФИА составила 61.12±9.31 Гц, ISI 32.31±14.6 мс, CV ISI 1.21±0.7.

Активность нейронов данной структуры была представлена двумя паттернами:

1) тоническим (76%, n=26);

2) нерегулярным (24%, n=8).

Клетки с пачечной активность в GPe не регистрировались. Рисунок 28 отражает диаграмму распределения выявленных паттернов в сегментах GP. Основные характеристики импульсной активности описанных типов нейронов GPe приведены в таблице 6. Между показателями средней частоты ФИА, ISI и CV были статистически значимые различия.

Таким образом, при БП средняя частота ФИА нейронов GPi была достоверно выше таковой в GPe (t-test; $p<0.001$). Активность в GPi была представлена тремя паттернами, с преобладанием тонического, GPe – двумя.

Таблица 6. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов внешнего сегмента бледного шара при БП

Паттерн	Частота (Гц)	ISI* (мс)	CV ISI**
Нерегулярный (n=8)	40.2± 18.4	29.3±11.2	1.4±0.29
Тонический (n=26)	79.3±9.6	15.6±7.1	0.6±0.15
Все нейроны (n=34)	61.12±9.31	32.31±14.6	1.21±0.7

Примечания:

*ISI – межимпульсный интервал;

**CV ISI – коэффициент вариации межимпульсного интервала.

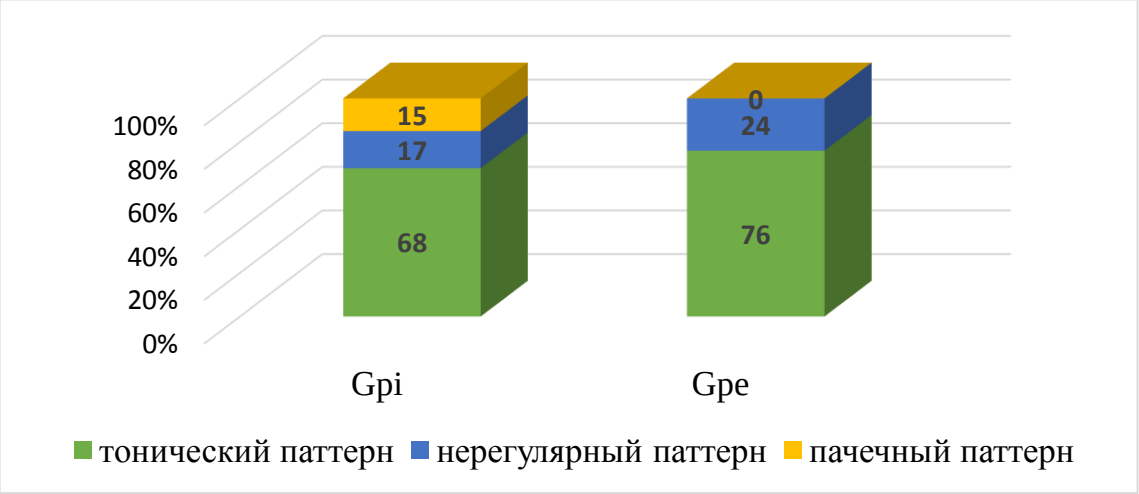

Рисунок 28 – Распределение паттернов нейронной активности в GPi и GPe при БП

3.4.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров МЭР в группе пациентов с мишенью GPi

При анализе нейрофизиологических параметров нами была обнаружена прямая корреляционная связь между средней частотой фоновой импульсной активности нейронов GPi и суточной дозой леводопы (pearson p=0.021; spearman p=0.028; kendall p=0.035). То есть, при более высоких частотах отмечалась более высокая потребность в противопаркинсонических препаратах. Также выявлена прямая корреляция с длительностью леводопа-терапии (spearman p=0.013; kendall p=0.017).

Анализ взаимосвязей характеристик импульсной активности в GPi и осложнений леводопа-терапии выявил обратную корреляцию между средней частотой импульсной активности и тяжестью моторных флуктуаций (шкала MDS-UPDRS, часть IVB) (pearson p=0.0051; spearman p=0.014; kendall p=0.037).

Статистически значимых взаимосвязей частоты ФИА с возрастом дебюта, длительностью заболевания, тяжестью моторных симптомов, а также тяжестью лекарственных дискинезий в настоящем исследовании выявлено не было. Анализ взаимосвязи бета-активности нейронов в GPi с акинетико-ригидным синдромом в данной группе также не выявил корреляцию.

Следует отметить, что трудности обнаружения клинико-нейрофизиологических взаимосвязей в данной группе объявляется не только ее малочисленностью, но и относительной гетерогенностью нейронной активности в GPi.

Ниже приводится описание клинического случая, иллюстрирующего описанные нами результаты микроэлектродного анализа в GP и выявленные клинико-нейрофизиологические особенности.

Клинический пример 5. Пациентка М., 47 лет, обратилась в клинику с жалобами на насильственные движения во всех конечностях, возникающие на фоне приема противопаркинсонических препаратов, дрожание в левых конечностях и в правой руке, скованность в конечностях, преимущественно слева, нарушение сна. БП дебютировала в возрасте 38 лет с дрожания в левой руке. Длительность болезни на момент обращения составила 9 лет. Длительность приема препаратов леводопы – 7 лет. На момент поступления принимала комбинированную терапию противопаркинсоническими препаратами: леводопа, агонист дофаминовых рецепторов и амантадин. Эквивалентная суточная доза леводопы составила 1370 мг. В течение последних двух лет развились моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. В неврологическом статусе больной помимо тремора и акинетико-ригидного синдрома (S>D, умеренно выраженных в off-периоде) отмечались быстрые хореиформные и дистонические движения в туловище и в конечностях на фоне максимального действия принятой дозы противопаркинсонических препаратов, сохраняющиеся в течение >50% времени бордствования и значительно ограничивающие повседневную активность. Постуральные нарушения отсутствовали. Оценка по шкале MDS-UPDRS (части III и IV) составила соответственно 7/46 (ON/OFF-периоды) и 16 баллов; II стадия по шкале Хен-Яр. Инвалидизация в результате медикаментозных дискинезий, не поддающихся консервативной терапии, явились показанием к нейрохирургическому лечению – двусторонней глубокой электрической стимуляции бледного шара. Интраоперационно с обеих сторон проведена МЭР нейронной активности (2 регистрирующих электрода справа, 1 слева), off-line проведен анализ импульсной активность 14 нейронов GPe, 21 нейрона GPi. Активность нейронов внешнего сегмента бледного шара (GPe) была представлена как тонической, так и нерегулярной активностью со средней частотой разрядов 54 и 61 имп/с и коэффициентом вариации 1,2 и 1.3 в правом и левом полушарии соответственно. В отличие от этого, активность нейронов внутреннего сегмента (GPi) характеризовалась преимущественно тонической активностью со средней частотой разрядов 81 и 85 имп/с и коэффициентом вариации 0,8 и 0.9 справа и слева соответственно. В небольшом количестве в GPi были

обнаружены ритмические нейроны, коррелирующие по частоте разрядов с ритмом тремора (рисунок 29).

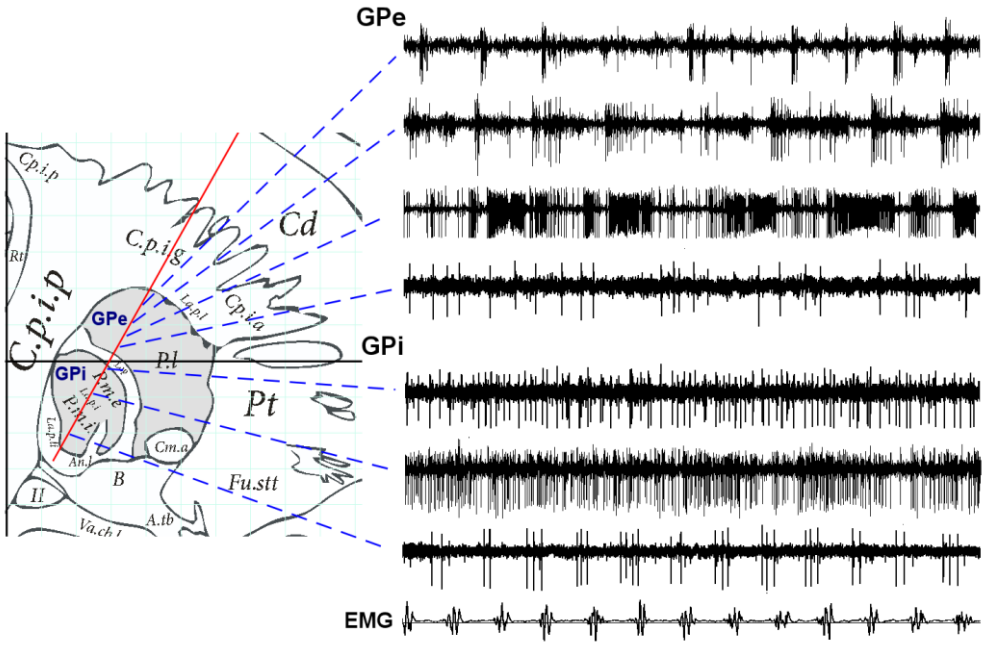

Рисунок 29 – Примеры различных паттернов активности нейронов внутреннего сегмента бледного шара, зарегистрированные при помощи МЭР во время операции DBS-GPi при БП (OFF-период)

Тестовая интраоперационная стимуляция (сила тока 1,5 мА, ширина импульса 90 мс, частота 180 Гц) подтвердили правильность нахождения электрода во внутреннем сегменте бледного шара.

Из описанного случая видно, что лекарственные дискинезии у данной пациентки явились самостоятельным дезадаптирующим фактором, влияющим на повседневную активность. В представленном клиническом примере отмечается характерное для БП явление раннего возникновения дискинезий при более раннем дебюте заболевания, а также частая встречаемость среди женщин, если продолжительность болезни более 5 лет, и при приеме высоких доз леводопы. Значимые различия нейронной активности в бледном шаре в данном примере позволили точно определить границы внутреннего и внешнего сегментов и провести двустороннюю имплантацию электродов точно в задневентральные отделы внутреннего сегмента бледного шара.

Описанные нами данные для всех хирургических мишеней обобщены в таблице 7, где зеленые ячейки (с диагональной линией снизу вверх) обозначают прямую связь, синие (с диагональю сверху вниз) – обратную.

Таблица 7. Общая характеристика выявленных статистически значимых клинико-нейрофизиологических связей (p<0.05) активности нейронов Vim, STN, GPi с клиническими характеристиками БП

	Vim,сред. частота ФИА	Vim, % пачечных нейронов	STN сред. частота ФИА	STN, % нейронов с бета-активностью	GPi,сред. частота ФИА
Возраст дебюта БП					
доза леводопы					
MDS-UPDRS					
MDS-UPDRS,III,OFF					
Тремор					
АР-синдром*					
ЛД**					
МФ***					

Примечания:

*АР-синдром – акинетико-ригидный синдром,

**ЛД – лекарственные дискинезии,

***МФ – моторные флуктуации

Из представленной таблицы видно, что наибольшее количество клинико-нейрофизиологических взаимосвязей наблюдается в группе пациентов, мишенью хирургического вмешательства у которых было STN. Наличие клинико-нейрофизиологических коррелятов в различных группах подтверждает функциональную взаимосвязь подкорковых структур, а также наличие функциональной перестройки в базальных ядрах, что обуславливает сложность моторных проявлений БП.

3.5. Клинические результаты нейрохирургического лечения

Клиническая оценка в пред- и послеоперационных периодах проводилась с использованием шкалы MDS-UPDRS (части II, III и IV). Анализ данных показывает, что у всех больных, которые подверглись DBS или таламотомии наблюдалось уменьшение степени тяжести двигательных расстройств по шкале MDS-UPDRS на протяжении 6 месяцев наблюдения по сравнению с дооперационным уровнем, как в ON-, так и в OFF-периодах (p<0.05) (таблица 8).

Таблица 8. Динамика основных симптомов паркинсонизма в подгруппах пациентов в соответствии с видами хирургического лечения в ON- и OFF- периодах на протяжении 6 месяцев наблюдения (шкала MDS-UPDRS)

Вид операции	DBS-STN		DBS-GPi		DBS-Vim		Таламотомия	
Шкала оценки	MDS-UPDRS (II+III)		MDS-UPDRS (II+III)		MDS-UPDRS (II+III)		MDS-UPDRS (II+III)	
Сроки наблюдения	ON-период	OFF-период	ON-период	OFF-период	ON-период	OFF-период	ON-период	OFF-период
До операции	43,6	81,2	42,4	74,0	38,7	76,3	39,4	61,6
6 мес. после операции	25.3	45.1	31.1	52.8	32.9	44.7	29.7	45.4

Положительный эффект хирургического лечения был достигнут в отношении осложнений медикаментозной терапии для групп пациентов с DBS-STN и DBS-GPi (рисунок 30).

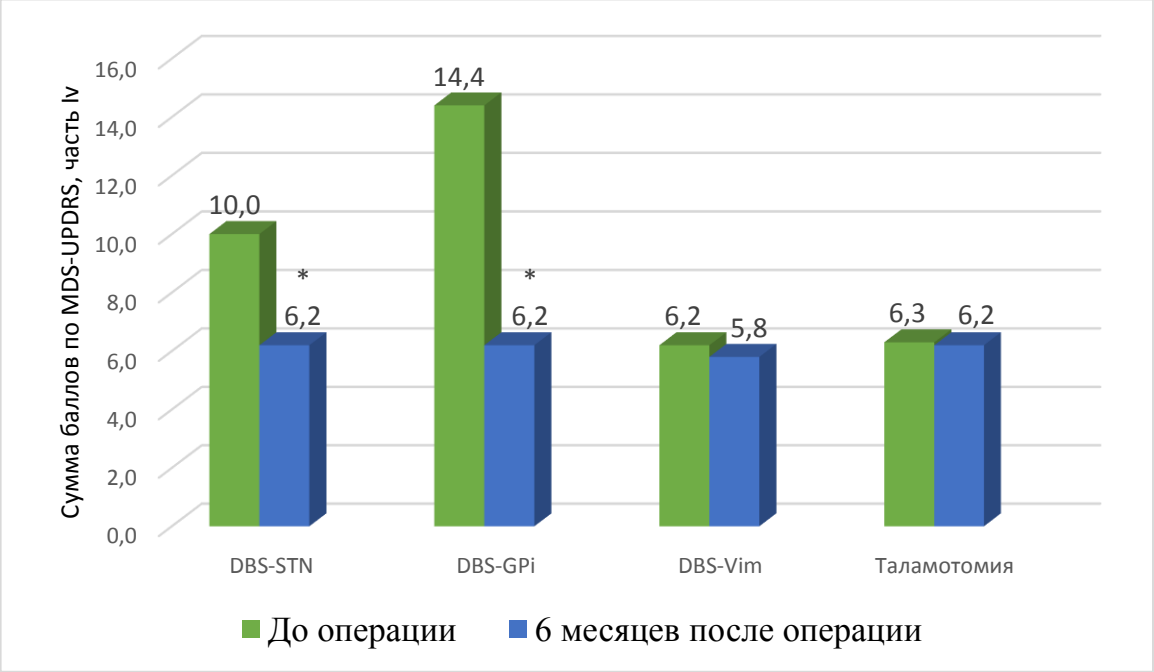

Рисунок 30 – Динамика выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций через 6 месяцев после операции (MDS-UPDRS, часть IV)

*p<0,05

Эффективность хирургического лечения в отношении лекарственной терапии оценивалась по изменению суточной дозы леводопы. Во всех исследованных подгруппах пациентов (в соответствии с видами хирургического лечения) было достигнуто снижение суточной дозы леводопы через полгода после операции (рисунок 31).

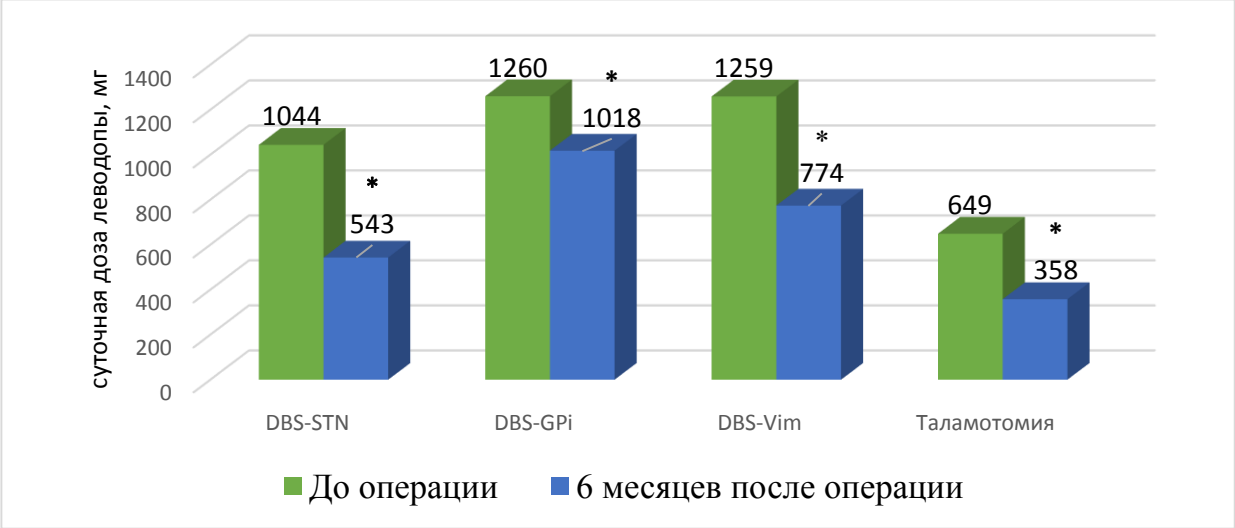

Рисунок 31. Динамика леводопа-терапии через 6 месяцев после операции (суточная доза леводопы, мг)

*p<0,05

Во всех исследованных подгруппах пациентов (в соответствии с видами хирургического лечения) достигнуто улучшение качества жизни (рисунок 32).

Рисунок 32. Динамика качества жизни пациентов с БП через 6 месяцев после операции (шкала PDQ-39).

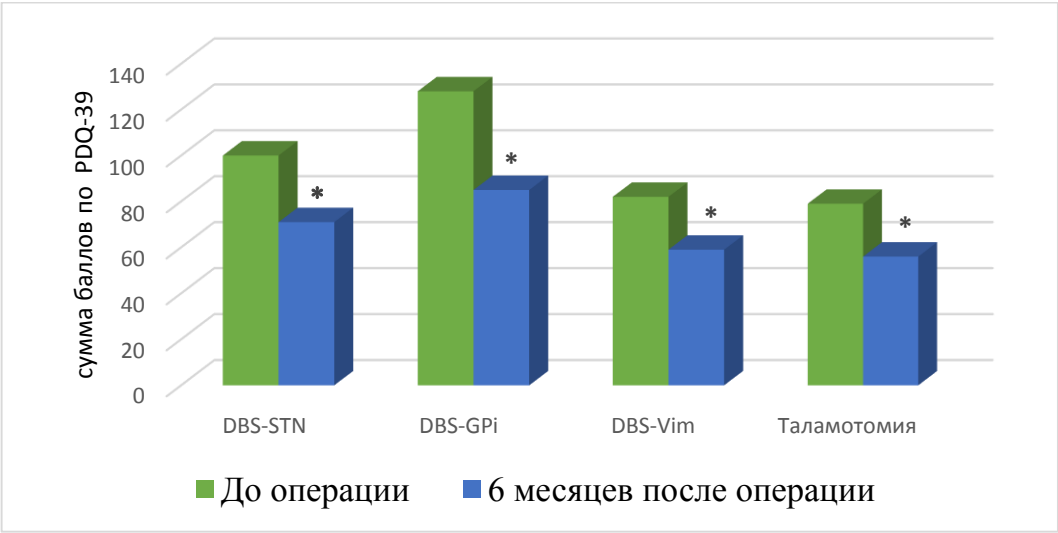

Рисунок 32. Динамика качества жизни пациентов с БП через 6 месяцев после операции (шкала PDQ-39)

*p<0,05

Статистически значимых взаимосвязей импульсной активности нейронов базальных ядер с клиническими исходами заболевания в нашем исследовании выявлено не было.

3.6. Осложнения нейрохирургического лечения и микроэлектродной регистрации

В проведенным нами исследовании у двух пациентов отмечались осложнения, связанные с DBS.

В нашем исследовании в одном случае после двусторонней имплантации электродов для DBS с применением одноканальной МЭР в раннем послеоперационном периоде развилось двустороннее интракраниальное кровоизлияние, повлекшее за собой смерть пациента. Данное осложнение было связано с наличием не диагностированной на дооперационном этапе наследственной коагулопатии, подтвержденной ретроспективно генетическим анализом в послеоперационном периоде.

Во втором случае одного пациента в послеоперационном периоде на фоне двусторонней DBS-STN отмечено развитие тревожно-депрессивного расстройства. Пациенту была рекомендована терапия антидепрессантами и транквилизаторами с временной приостановкой нейростимуляции. Следует отметить, что на этапе отбора пациента на нейрохирургическое лечение клинически значимых отклонений при тестировании по Госпитальной шкале тревоги и депрессии не было выявлено. Отмечалась субклинически выраженные тревога и депрессия, что было расценено как следствие ожидания пациентом предстоящей операции, и не являлось психиатрическим критерием исключения для DBS.

Возникновения инфекционных осложнений не наблюдалось ни в одном случае.

Ни одного осложнения, связанного с проведением таламотомии, в нашем исследовании также не наблюдалось. В нашем исследовании ни у одного пациента осложнений, связанных непосредственно с процедурой МЭР не было.

Таким образом, все описанные осложнения не повлияли на окончательные результаты микроэлектродного анализа.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

БП является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, обусловленным дегенерацией дофамин-содержащих пигментных нейронов черной субстанции. Возникающий дефицит дофамина приводит к дисфункции всех звеньев кольцевых связей базальных ядер, что приводит к уменьшению активности двигательных зон коры. БП является клинически гетерогенным заболеванием. Тяжесть клинической симптоматики и общий прогноз заболевания значительно различаются между крайними фенотипами болезни – дрожательной и акинетико-ригидной формами, что по-видимому, обусловлено их патоморфологическими и патофизиологическими особенностями.

Понимание нейрофизиологии базальных ядер основано преимущественно на обширном количестве исследований на животных. Данные, полученные в исследованиях на людях, напротив, относительно немногочисленны, что связано прежде всего с этическими проблемами. Современные методы функциональной нейрохирурги – глубокая электрическая стимуляция и деструкция глубоких структур головного мозга, с одной стороны оказываются эффективными в лечении развернутых стадий БП, с другой – предоставляют уникальную возможность для изучения патофизиологии базальных ядер в результате использования нейрофизиологических методов во время операции. МЭР нейронной активности позволяет интраоперационно оценить индивидуальные размеры ядер и определить границы функциональных образований, служащих мишенью хирургического вмешательства, а также, проводимая в сознании, без седации предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии подкорковых структур в условиях патологии. Несмотря на многолетнее использование метода для изучения работы нейронов, в литературе крайне мало внимания уделено анализу нейрофизиологических изменений в контексте клинических проявлений БП.

В настоящей работе был проведен анализ данных, полученных при МЭР активности нейронов в трех подкорковых структурах – субталамическом ядре, бледном шаре, вентральном промежуточном ядре таламуса, при БП. Проведено сопоставление характеристик фоновой импульсной активности нейронов указанных подкорковых образований с клиническими особенностями БП. Неврологический статус пациентов был подробно исследован с использованием шкалы MDS-UPDRS, шкалы оценки стадии

заболевания Хен-Яр, оценивались продолжительность и дозы применяемых противопаркинсонических препаратов, проводилась анамнестическая оценка болезни. При оценке импульсной активности структур-мишеней анализировались средняя фоновая частота импульсов, паттерн активности, реактивность нейронов к функциональным тестам.

Отсутствие на сегодняшний день данных МЭР у здоровых людей не позволяет нам проводить сопоставление полученных результатов с нормой. Оценка полученных характеристик активности нейронов возможна в сравнении с результатами подобных исследований, проведенных на здоровых приматах и приматах с МФТП-индуцированным паркинсонизмом, а также с результатами анализа импульсной активности нейронов человека при ряде других нозологий, при которых получены микроэлектродные записи: эссенциальном треморе, дистонии, синдроме Туретта.

Субталамическое ядро – структура, обладающая малыми размерами и большой плотностью нейронов [47]. В настоящем исследовании, описывающем характеристики фоновой импульсной активности нейронов, выявленная нами средняя частота импульсной активности в STN при БП составила 35.5±21.7 Гц (от 4.13 до 86.37 Гц). Наши результаты согласуются с данными других исследований при БП [29,47,52,178]. Этот показатель оказывается значительно повышенным по сравнению со средней частотой ФИА, наблюдаемой у здоровых приматов (19.0-20.0 Гц) [6], а также по сравнению со средней частотой ФИА, выявляемой в STN при эссенциальном треморе (19.3 Гц), без сопутствующих симптомов паркинсонизма [36]. Сравнение активности нейронов STN у приматов показало повышение частоты наблюдаемых разрядов при МФТП-индуцированном паркинсонизме по сравнению с нормой с 20 до 30-40 Гц [36,213]. Наши результаты отвечают ключевым принципам модели функционирования базальных ядер Альбина-Делонга. Повышение активности нейронов STN согласуется с исследованиями в экспериментальных моделях паркинсонизма у обезьян, показавшими, что гиперактивность STN при паркинсонизме ассоциирована с повышением возбудимости ядра в результате избыточного глутаматергического влияния на него [6].

Считается, что субталамическое ядро играет важную роль в работе непрямого пути в системе кольцевых связей базальных ядер. STN посредством ГАМК-ергических волокон получает эфферентную информацию от наружного сегмента бледного шара. STN в свою очередь посылает афферентные глутаматергические волокна к внутреннему

сегменту бледного шара. Ключевым звеном патогенеза при БП считается увеличение частоты и изменение паттерна нейронных разрядов, подразумевающее тенденцию к группированию разрядов в пачки, большую синхронность работы соседних нейронов [40]. Результатом этих изменений в работе STN является повышенное торможение нейронов таламуса и коры большого мозга [5,6,40]. Деструкция или высокочастотная электрическая стимуляция (DBS) субталамического ядра оказывает значительное положительное влияние на двигательные симптомы БП [40,173], что также служит подтверждением центральной роли патологической трансформации активности субталамического ядра в патогенезе БП.

Выраженность клинических нарушений, выявляемых при БП, значительно варьирует среди пациентов. Примечательны обнаруженные нами корреляционные связи между величиной средней частоты ФИА и клиническими особенностями заболевания. В группе пациентов с мишенью STN нами продемонстрирована отрицательная корреляция между средней частотой ФИА и тяжестью моторных проявлений БП, оцененной в баллах по шкале MDS-UPDRS, а также выявлена обратная зависимость между средней частотой ФИА и тяжестью тремора. На первый взгляд, может показаться, что это противоречит представлению о том, что при БП активность нейронов STN повышается, однако необходимо принять во внимание, что процессы межнейронного взаимодействия базальных ядер между собой и с корой головного мозга чрезвычайно сложны, а выявленные в STN нейронный паттерны гетерогенны. Здесь необходимо подробнее остановиться на бета-активности.

При анализе биоэлектрической активности нейронов STN в мире в последние годы особое внимание уделяется анализу бета-диапазона. В нашей работе анализ диапазона частотных характеристик ФИА STN показал, что преобладание в клинической картине БП акинетико-ригидного синдрома ассоциировано с большей представленностью нейронов с бета-диапазоном осцилляций (12-35 Гц). Известно, что при БП эти нейроны располагаются в дорсальной части STN [48], а электрическая стимуляция этой области эффективно подавляет моторные проявления паркинсонизма. Набирает популярность гипотеза, что бета-активность связана с гипокинезией. Так, в недавних исследованиях показано, что электрическая стимуляция STN с частотой 10 Гц усиливает гипокинезию [214], сходные результаты получены при стимуляции с частотой 20 Гц и отсутствовали при высокочастотной стимуляции в 50 и 130 Гц [215]. Также показано, что прием

леводопы приводит к уменьшению регистрируемой бета-активности и одновременно с этим – уменьшению брадикинезии и ригидности [216]. Эти данные позволяют предположить, что бета-активность нейронов STN может играть особое значение в патогенезе акинетико-ригидного синдрома. Интересным также представляется исследование потенциалов локального поля (LFP-потенциалов) в педункулопонтийном ядре, показавшее наличие корреляции между нейронной активностью в суббета-диапазоне (6-10 Гц) и постуральными нарушениями [92].

В нашем исследовании показано, что существует прямая зависимость между тяжестью акинетико-ригидного синдрома, оцениваемого в баллах по шкале UPDRS и относительным количеством нейронов STN, осциллирующих в бета-диапазоне. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что осцилляторная активность нейронов STN, лежащая в β-диапазоне, по-видимому, связана с клиническими симптомами – ригидностью и брадикинезией, и может вносить вклад в патогенез моторных симптомов БП.

В нашем исследовании показано, что нейронная активность в STN гетерогенна и представлена тремя типами активности: тонической, нерегулярной и пачечной. Наиболее многочисленную группу (63%) составили нейроны с нерегулярным паттерном активности, со средней частотой спайков 27.33±11.29 Гц и выраженной вариабельностью следования этих разрядов (CV ISI 1.21±0.29). Меньшее количество нейронов STN (23%) демонстрировало тонический высокочастотный паттерн со средней частотой фоновой импульсной активности 48.37±18.09 Гц. Эти два типа нейронных паттернов статистически различались по средней частоте импульсов, ISI и CV ISI. Небольшая часть нейронов STN (5%) проявляла пачечную активность, представленную длинными пачками с низкой частотой следования (2.1 Гц). Эти клетки не обладали реактивностью к проведенным двигательным тестам. Пачечный паттерн, обладающий частотой тремора покоя (4-6 Гц) был также немногочисленным (9%) в STN, однако эти клетки, так же, как и нейроны с нерегулярным и тоническим паттернами, были реактивны к двигательным тестам. Необходимо отметить, что в исследованиях на моделях МФТП-индуцированного паркинсонизма у обезьян нейронная активности в STN является однородной [147]. Можно предположить, что различные паттерны нейронной активности у человека являются отражением активности одной и той же популяции нейронов в различных функциональных состояниях. Эту гипотезу поддерживает тот факт, что и нейроны,

проявляющие нерегулярный, и нейроны с тоническим паттерном и частично пачечным демонстрировали схожую реакцию активации в ответ на однотипные функциональные тесты.

Как видно из представленных нами данных, характеристики ФИА связаны не только с основными моторными симптомами БП, но и с осложнениями леводопа-терапии. Установлено, что более высокая частота ФИА в STN ассоциирована с развитием лекарственных дискинезий, в то время как более низкая – с их отсутствием. Наши данные активности нейронов в базальных ядер были получены интраоперационно в OFF-периоде, и на момент МЭР лекарственные дискинезии отсутствовали. Известно, что нейронная активность в GPi и STN снижается во время интраоперационного развития лекарственных дискинезий на фоне интраоперационного введения леводопы или апоморфина [58–61,137]. Можно предположить, что большая гиперактивность субталамического ядра, наблюдаемая нами в OFF-периоде, ассоциирована с большим риском развития лекарственных дискинезий на фоне действия леводопы в ON-периоде, возникающие вследствие снижения эфферентного тормозного влияния базальных ядер на кору. В нашем исследовании после проведения DBS-GPi и DBS-STN тяжесть лекарственных дискинезий, как и моторных проявлений БП, значительно уменьшалась, что также подтверждает гипотезу, что развитие лекарственных дискинезий связано с дисфункцией STN и GPi.

В группе пациентов с двусторонними операциями DBS-STN при микроэлектродном анализе нами были выявлены межполушарные различия средней частоты ФИА в STN: она преобладала на стороне, противоположной стороне дебюта моторных проявлений заболевания. Выявленные нами изменения подтверждают сложившиеся представления об особенности клинической картины БП – сохранении асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.

Наше исследование нейронной активности в сегментах бледного шара при БП показало, что средняя частота импульсной активности в GPi составила 81.9±26.4 Гц и была достоверно ниже выявленной нами активности в GPe (61.12±9.31 Гц). Считается, что частота импульсной активности в GPi при БП выше, чем при при дистонии [218–222]. Однако отсутствие данных об активности нейронов бледного шара в норме не позволяет достоверно судить о том, повышена ли частота ФИА в GPi при БП, или же она понижена при дистонии в сравнении с нормой. В животных моделях показано, что частота в GPi у

нормальных приматов совпадает с частотой, наблюдаемой у пациентов с цервикальной дистонией и составляет около 71 Гц [9,220]. В экспериментальных моделях МФТП-индуцированного паркинсонизма у обезьян установлено, что частота импульсной активности в GPi увеличивается после введения нейротоксина примерно на 20%, что совпадает с разницей в частотных характеристиках GPi, наблюдаемых у людей при БП и дистонии [9,16,220]. Эти факты позволяют трактовать величину частоты импульсной активности в GPi как повышенную, что согласуется с моделью Альбина-Делонга, объясняющей патофизиологические механизмы болезни. Согласно классической модели, увеличение возбуждающего влияния через непрямой путь при уменьшении тормозного через прямой приводит к избыточной активации GPi и торможению GPe [5,145]. Выявляемые различия в активности внешнего и внутреннего сегментов бледного шара позволяют на практике четко дифференцировать обе структуры для точного позиционирования электрода в выбранной мишени при хирургическом лечении.

По данным проведенного нами исследования, нейронная активность в бледном шаре, как и в STN, была гетерогенна и представлена тремя типами активности: тонической, нерегулярной и пачечной. В GPi наиболее многочисленную группу (68%) представляли нейроны с тонической высокочастотной импульсной активностью, выделено меньшее количество пачечных нейронов (15%). Согласно литературными данным при дистонии в GPi выявляются эти же виды паттернов, однако пачечный паттерн представлен в значительно большей степени (30-50%) [220,223]. В большинстве исследований на приматах показано, что воздействие МФТП-нейротоксина приводит к увеличению количества регистрируемых пачечных нейронов [15,16,56], а воздействие агониста дофаминовых рецепторов (апоморфина) его подавляет [13,16,56]. Таким образом, предполагается наличие взаимосвязи между увеличением пачечного паттерна и развитием БП и дистонии, однако он не является специфическим.

Как уже отмечалось, активность нейронов GPe была достоверное ниже чем в GPi. Эти результаты также согласуются с моделью палидо-таламо-корковых взаимоотношений [5,6], согласно которой активность GPe при БП подавляется. Эти изменения были также подтверждены на экспериментальных моделях МФТП-индуцированного паркинсонизма [9,10,12,13]. Интерес представляет то, что выявленные нами при БП пропорции между различными нейронными паттернами в GPe схожи с таковыми, описываемыми в литературе, в GPe при дистонии [223]. Учитывая наличие

нейрофизиологических различий, наблюдаемых в GPi при двух различных нозологиях, и отсутствие достоверных различий между частотой и паттернами нейронных осцилляций в GPe при этом, можно предполагать, что нарушение работы прямого пути базальных ядер приводит к изменениям в GPi, а непрямого – в GPe [224].

В нашем исследовании в GPi, как и в STN, на основе спектрального анализа выделены нейроны (10%, n=6), осциллирующие в бета-диапазоне колебаний. Исследования других авторов подтверждают наличие в GPi бета-диапазона осцилляций при БП. Следует также отметить, что исследования импульсной активности GPi при дистонии выявляло значительно меньший процент нейронов с бета-диапазоном [223]. Трудности обнаружения связи бета-активности в GPi с моторными симптомами БП объясняются малочисленностью выявленных нейронов этого типа и относительной клинической гетерогенностью пациентов с мишенью хирургического вмешательства GPi в нашем исследовании.

Таким образом, в настоящей работе в GPi не было выявлено специфического для БП паттерна осцилляций. Ключевой особенностью импульсной активности бледного шара явилось наличие значимой асимметрии между его наружным и внутренним сегментами. Экстраполяция полученных данных на другие экстрапирамидные заболевания позволяет говорить, что в GPi выделеные нами пачечные нейроны и нейроны с осцилляторной бета-активностью были представлены в относительно большем количестве, в сравнении со схожими исследованиями, проводимыми по данным литературы у пациентов с дистонией [223].

Клинико-нейрофизиологическое сопоставление в группе пациентов с мишенью GPi выявило лишь небольшое количество взаимосвязей. Установлена прочная прямая связь частоты фоновой импульсной активности с эквивалентной суточной дозой леводопы. Выявленная нами корреляция согласуется с тем фактом, что вероятность развития дискинезий повышается при увеличении суммарной дозы леводопы, а главным фактором развития дискинезий является неуклонная дегенерация нигростриарных нейронов [217]. Обусловленный этим нейромедиаторный дисбаланс также приводит и к избыточной активации GPi.

Следует отметить, что участие GPi в патологическом процессе установлено и при других, более редких, гиперкинезах. Так, ограниченные данные получены при болезни Гентингтона: средняя частота импульсной активности в GPi по данным литературы

значимо не отличалась от наблюдаемой нами в GPi при БП (81.8±4.3 Гц и 81.9±26.4 Гц соответственно), в то время как паттерн разрядов при болезни Гентингтона был в большей степени регулярным [37]. Дополнительным признаком участия GPi в патогенезе синдрома Туретта считается выявляемое нейровизуализационными методами уменьшение объема базальных ядер [225–228] и уменьшение активности нейронов GPi и соответствующих его проекциям участков коры головного мозга [229]. Наряду с изменением частоты, при синдроме Туретта выявлено значительное преобладание нерегулярного паттерна осцилляций с группированием спайков в длинные пачки в момент гиперкинеза [38]. Снижение нейронной активности в GPi согласуется с патогенетической моделью развития синдрома Туретта [230,231], подразумевающей повышение тормозного влияния через прямой путь и снижения активирующего влияния через непрямой путь, приводящее в итоге к снижению частоты ФИА нейронов GPi, уменьшению ингибиторного влияния на таламус. Считается, что появление непроизвольных стереотипных движений происходит в результате растормаживания моторных областей коры, и каждое проявление тика соответствует дискретному сету импульсов стриатума [230,231].

Анализ активности нейронов таламуса при БП в нашем исследовании показал, что средняя частота фоновой импульсной активности в Vim-ядре составила 23.9±20.1 Гц, что было ниже частоты (30 Гц), наблюдаемой в аналогичных моторных ядрах таламуса у здоровых приматов [187]. Эти результаты созвучны с результатами исследований вентральных ядер таламуса Vlo (эквивалентны вентральным ядрам Voa/Vop/Vim у человека), показывающих снижение средней частоты ФИА и увеличение пачечной активности при МФТП-индуцированном паркинсонизме у обезьян в сравнении со здоровыми приматами (11.5 против 26 Гц), а также частотными характеристиками ФИА, полученными в других исследованиях пациентов с БП [187]. Повышение ФИА в GPi и уменьшение ее в Vim-ядре таламуса согласуются с классической моделью нарушения кольцевых связей базальных ядер при БП [5,7,8,145,232]. В соответствии с этой моделью дефицит дофамина, вызванный дегенерацией клеток компактной части черной субстанции, приводит к гиперактивации нейронов GPi. Следствием развивающегося при этом повышения эфферентного тормозного влияния на соответствующие ядра таламуса (в частности вентральные) приводит к избыточному торможению соответствующих премоторных областей коры и развитию симптомов паркинсонизма [7,8,145,232]. В

соответствии с представленными результатами недавние исследования с применением фМРТ выявили снижение активности в дополнительных моторных областях коры – главных проекциях таламо-кортикальных путей от вентральных ядер таламуса, при БП [35,233]. Повышение метаболизма в бледном шаре и снижение метаболизма в таламусе и в дополнительных моторных областях коры при БП было подтверждено данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [234,235]. Литературные данные показывают, что частота ФИА в Vim-ядре таламуса при эссенциальном треморе оказывается выше наблюдаемой при БП, а также при центральной нейропатической боли [236,237]. Эти различия могут объясняться патофизиологией эссенциального тремора. Выявляемое методом МЭР, повышение активности Vim-ядер таламуса при эссенциальном треморе связывают с повышением эфферентных влияний от мозжечка, в котором при ПЭТ наблюдается наличие зон активаций [206,238].

В нашем исследовании импульсная активность нейронов Vim-ядра таламуса, как и в других исследованных структурах, была представлена тремя паттернами активности, однако пачечный паттерн, в сравнении с другими исследованными хирургическими мишенями, был выражен в большей степени. Выявленная нами прямая взаимосвязь пачечного паттерна и тяжестью тремора в данной группе больных, а также эффективность деструкции или стимуляции Vim-ядра таламуса, свидетельствует о значимой роли нейронов таламуса в генерации тремора – одного из ключевых симптомов БП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, к выявленным взаимосвязям необходимо подходить критически, принимая во внимание небольшой размер проанализированных нами выборок, а также тот факт, что базальные ядра и их афферентные и эфферентные связи являются частью сложных кольцевых регуляторных связей с двигательными нейронами коры. Тем не менее, несмотря на различие указанных нейронных систем, исследованных в настоящей работе, анализ основных изменений выявляет ряд закономерностей, с одной стороны, подтверждающих имеющиеся знания о патофизиологии и фенотипических характеристиках БП, с другой стороны позволяет эффективнее использовать МЭР в качестве инструмента для интраоперационной “навигации” в функциональной нейрохирургии.

На основании выявленных и уточненных в ходе исследования особенностей нейронной активности подкорковых структур, опыте проведения интраоперационной МЭР при БП, нами предложен алгоритм интраоперационного нейрофизиологического картирования границ хирургических мишеней во время стереотаксических операций для лечения БП (рисунок 33).

Для интраоперационной верификации структуры, в которую имплантируется электрод для хронической стимуляции или деструкции, предлагается сочетание МЭР и макростимуляции с использованием 1-2 микромакроэлектродов, совмещающих в себе регистрирующий микроэлектродный и стимулирующий макроэлектродный контакты.

МЭР проводится пошагово по мере продвижения микромакроэлектрода по предоперационно расчитанной траектории.

Основные принципы:

1. начало регистрации за 10 мм до предоперационно рассчитанной точки-цели, окончание – 1-2 мм после достижения точки-цели, шаг регистрации – 1 мм;
2. оценка фоновой импульсной активности на протяжении 30-60 с в каждой точке регистрации;
3. оценка вызванной импульсной активности в ответ на двигательные тесты для верификации хирургической мишени;

4. определение верхней и нижней границ, протяженности мишени по заданной траектории;
5. тестовая макростимуляция с оценкой клинического эффекта и возможных побочных эффектов – подтверждение предоперационно рассчитанных координат точки-цели;
6. в случае неудовлетворительных результатов МЭР и тестовой стимуляции – повторное проведение микроэлектродной регистрации по параллельной траектории с выбором новых координат точки-цели.

Сочетание двух методик позволяет интраоперационно верифицировать и уточнить индивидуальную протяженность ядра-мишени и предотвратить возможные побочные эффекты стимуляции близлежащих структур при нейрохирургическом лечении БП.

Обнаружение точного нейрофизиологического маркера фенотипа заболевания может быть полезным для совершенствования недавно появившихся адаптивных систем DBS с обратной связью, в которых стимуляция меняется в ответ на физиологические сигналы. Подобные технологии обеспечивают уменьшение симптомов БП, как при обычной DBS, но с заметным снижением побочных эффектов. Несомненным плюсом адаптивных систем DBS является также меньшее потребление энергии, что требует меньшей частоты хирургического вмешательства для замены генератора. Разработка алгоритмов стимуляции для новых адаптивных систем DBS может проводиться на основании особенностей паттернов регистрируемой активности, что позволит создать схемы лечения, направленные на коррекцию строго определенных неврологических нарушений.

Необходимо помнить, что для того, чтобы нейрофизиологические данные могли бы служить предикторами эффективности хирургического лечения, они должны в идеале не только коррелировать с клиническими данными, но и обеспечивать возможность их прогнозирования. Использованный в нашей работе метод программирования с помощью языка R позволяет продолжить статистический анализ на большей выборке для построения прогностических моделей исходов хирургического лечения. Несомненно, выявленные нами закономерности требуют валидации на более крупных выборках с оценкой прогностической значимости особенностей фоновой импульсной активности нейронов в тех или иных подкорковых структурах мозга.

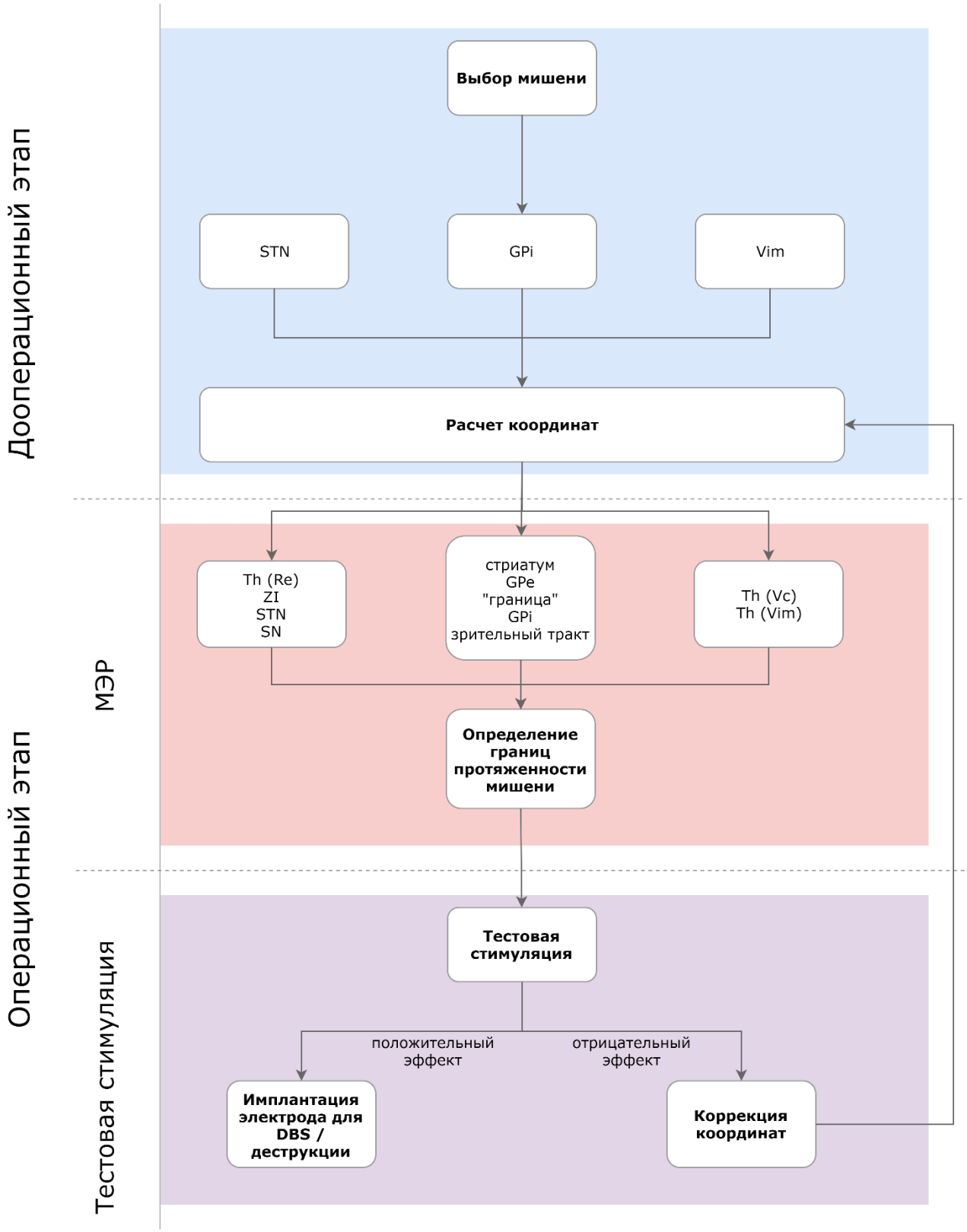

Рисунок 33 – Алгоритм интраоперационного нейрофизиологического картирования мишеней при хирургическом лечении БП.

STN – субталамическое ядро, GPi – внутренний сегмент бледного шара, GPe – внешний сегмент бледного шара, Vim – вентральное промежуточное ядро таламуса, Th (Re) – таламус (ретикулярное ядро), ZI – zona incerta, SN – черная субстанция, Th (Vc) – таламус (вентральное каудальное ядро)

ВЫВОДЫ

1. Болезни Паркинсона свойственен как клинический, так и электрофизиологический полиморфизм, заключающийся в существовании различных видов импульсной активности нейронов в ключевых подкорковых ядрах – STN, GPi и Vim. Во всех исследованных структурах наблюдаются сходные паттерны нейронной активности: нерегулярный, тонический и пачечный. Выявленные особенности фоновой импульсной активности нейронов STN, GPi и Vim (такие как повышение фоновой импульсной активности в STN и GPi, снижение фоновой импульсной активности в Vim) свидетельствуют о сложных функциональных перестройках головного мозга при болезни Паркинсона, отражающих нейропластичность по мере течения болезни.
2. По данным проведенной двусторонней микроэлектродной регистрации, у пациентов с болезнью Паркинсона выявляются значимые межполушарные различия средней частоты фоновой импульсной активности нейронов STN, что соответствует асимметрии клинических проявлений заболевания: более высокая частота нейронной активности регистрируется контралатерально стороне с преобладанием симптомов паркинсонизма.
3. Выявлен сложный характер взаимосвязей моторных симптомов болезни Паркинсона с различными характеристиками фоновой импульсной активностью нейронов STN: общая тяжесть двигательных нарушений и тремора отрицательно коррелирует со средней частотой фоновой импульсной активности нейронов STN, а тяжесть акинетико-ригидного синдрома положительно коррелирует с относительным количеством нейронов STN, осциллирующих в бета-диапазоне.
4. Выраженность тремора при болезни Паркинсона определяется характером активности нейронов Vim-ядра таламуса: тремор нарастает по мере увеличения числа нейронов, проявляющих пачечный тип активности, а также по мере уменьшения средней частоты их фоновой импульсной активности.
5. Осложнения леводопа-терапии при болезни Паркинсона взаимосвязаны с импульсной активностью нейронов всех трех исследованных подкорковых ядер:

- наличие лекарственных дискинезий в клинической картине ассоциировано с более высокой частотой фоновой импульсной активности нейронов STN и с большей представленностью пачечной активности в Vim, а их отсутствие – с более низкой частотой фоновой импульсной активности в STN;
- определяется положительная корреляция между суточной дозой леводопы и средней частотой фоновой импульсной активности нейронов GPi.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При стереотаксических операциях на базальных ядрах у пациентов с различными клиническими формами болезни Паркинсона рекомендуется сочетание микроэлектродной регистрации нейронной активности с тестовой макростимуляцией структур-мишеней.
2. Для улучшения интраоперационной верификации границ подкорковых структур, являющихся мишенями функциональной нейрохирургии при болезни Паркинсона (STN, GPi, Vim), целесообразно использовать разработанный нами алгоритм нейрофизиологического картирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП	–	болезнь Паркинсона
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МФТП	–	1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (нейротоксин)
МЭР	–	микроэлектродная регистрация
ПЭТ	–	позитронно-эмисионнная томография
ФИА	–	фоновая импульсная активность
ЭМГ	–	электромиография
CV ISI	–	коэффициент вариации межимпульсного интервала
DBS	–	deep brain stimulation – глубокая электрическая стимуляция мозга
DBS-GPi	–	глубокая электрическая стимуляция внутренного сегмента бледного шара
DBS-STN	–	глубокая электрическая стимуляция субталамического ядра
DBS-Vim	–	глубокая электрическая стимуляция вентрального промежуточного ядра таламуса
GP	–	бледный шар
GPe	–	внешний сегмент бледного шара
GPi	–	внутренний сегмент бледного шара
HADS	–	Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HIFU	–	high intensity focused ultrasound - высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
ISI	–	Interstimulus interval – межимпульсный интервал
MDS-UPDRS	–	Unified Parkinson‘s Disease Rating Scale - унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений
MMSE	–	Mini-mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса
MoCA	–	Монреальская шкала когнитивной оценки
PDQ-39	–	Parkinson’s Disease Questionnaire – Опросник качества жизни при болезни Паркинсона
SN	–	черная субстанция
STN	–	субталамическое ядро
Vim	–	вентральное промежуточное ядро (таламуса)
Vlo	–	вентральное латеральное оральное ядро (таламуса)
Voa	–	вентральное оральное переднее ядро (таламуса)
Vop	–	вентральное оральное заднее ядро (таламуса)
Vc	–	вентральное каудальное ядро (таламуса)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова // М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 384с.
2. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма // В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн // М.: МЕДпресс, 1999. – 416 с.
3. Шток В.Н. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин // М.: МЕДпресс-информ, 2002 – 608 с.
4. Kalia, L.V. Parkinson’s disease / L.V. Kalia, A.E. Lang // Lancet. - 2015. - Vol. 386, № 9996. - P. 896–912.
5. Albin, R.L. The functional anatomy of basal ganglia disorders / R.L. Albin, A.B. Young, J.B. Penney // Trends Neurosci. - 1989. - Vol. 12, № 10. - P. 366–375.
6. DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin / M.R. DeLong // Trends Neurosci. - 1990. - Vol. 13, № 7. - P. 281–285.
7. DeLong, M.R. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia / M.R. DeLong, T. Wichmann // Arch. Neurol. - 2007. - Vol. 64, № 1. - P. 20–24.
8. Hamani, C. Physiology and pathophysiology of Parkinson’s disease / C. Hamani, A.M. Lozano // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 991. - P. 15–21.
9. Filion, M. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism / M. Filion, L. Tremblay // Brain Res. - 1991. - Vol. 547, № 1. - P. 142–151.
10. Heimer, G. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism / G. Heimer et al. // J. Neurosci. - 2002. - Vol. 22, № 18. - P. 7850–7855.
11. Miller W.C. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: The Basal Ganglia / W.C. Miller, M.R. DeLong, by M.B. Carpenter, A. Jayaraman editors. - New York: Plenum Press, - 1987. P. 415–427.

12. Raz, A. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism / A. Raz, E. Vaadia, H. Bergman // J. Neurosci. - 2000. - Vol. 20, № 22. - P. 8559–8571.
13. Boraud, T. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey / T. Boraud et al. // Brain Res. - 1998. - Vol. 787, № 1. - P. 157–160.
14. Boraud, T. Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey / T. Boraud et al. // J. Neurophysiol. - 2000. - Vol. 83, № 3. - P. 1760–1763.
15. Bergman, H. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism / H. Bergman et al. // J. Neurophysiol. - 1994. - Vol. 72, № 2. - P. 507–520.
16. Filion, M. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism / M. Filion, L. Tremblay, P.J. Bedard // Brain Res. - 1991. - Vol. 547, № 1. - P. 152–161.
17. Pessiglione, M. Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits / M. Pessiglione et al. // J. Neurosci. - 2005. - Vol. 25, № 6. - P. 1523–1531.
18. Guehl, D. Tremor-related activity of neurons in the “motor” thalamus: changes in firing rate and pattern in the MPTP vervet model of parkinsonism / D. Guehl et al. // Eur. J. Neurosci. - 2003. - Vol. 17, № 11. - P. 2388–2400.
19. Bain P. Deep Brain Stimulation / P. Bain et al. - Oxford. - 2009. – 232p.
20. Пирадов М.А. . Современные технологии нейромодуляции. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей, Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии / Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Гуща А.О. и др.; под ред. . М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. – Москва, 2015. - С. 46-98.
21. Levy, R. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor / R. Levy et al. // J. Neurosci. - 2000. - Vol. 20, № 20. - P. 7766–7775.

22. Lenz, F.A. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic “tremor cells” with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor / F.A. Lenz et al. // J. Neurosci. - 1988. - Vol. 8, № 3. - P. 754–764.
23. Taha, J.M. Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson’s disease: correlation with microrecording findings / J.M. Taha et al. // J. Neurosurg. - 1997. - Vol. 86, № 4. - P. 642–647.
24. Lenz, F.A. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells / F.A. Lenz et al. // Brain. - 1994. - Vol. 117, №3. - P. 531–543.
25. Hutchison, W.D. Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus / W.D. Hutchison et al. // Exp Brain Res. - 1997. - Vol. 113, № 3. - P. 557–563.
26. Rodriguez, M.C. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson’s disease / M.C. Rodriguez et al. // Mov. Disord. - 1998. - Vol. 13, №3. - P. 111–118.
27. Hayase, N. Neuronal activity in GP and Vim of parkinsonian patients and clinical changes of tremor through surgical interventions / N. Hayase et al. // Stereotact Funct Neurosurg. - 1998. - Vol. 71, № 1. - P. 20–28.
28. Lemstra, A.W. Tremor-frequency (3-6 Hz) activity in the sensorimotor arm representation of the internal segment of the globus pallidus in patients with Parkinson’s disease / A.W. Lemstra et al. // Neurosci. Lett. - 1999. - Vol. 267, № 2. - P. 129–132.
29. Magnin, M. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients / M. Magnin, A. Morel, D. Jeanmonod // Neuroscience. - 2000. - Vol. 96, № 3. - P. 549–564.
30. DeLong, M.R. Activity of pallidal neurons during movement / M.R. DeLong // J. Neurophysiol. - 1971. - Vol. 34, № 3. - P. 414–427.
31. Hutchison, W.D. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson’s disease patients / W.D. Hutchison et al. // Neuroreport. - 1994. - Vol. 5, № 12. - P. 1533–1537.
32. Sterio, D. Neurophysiological properties of pallidal neurons in Parkinson’s disease / D. Sterio et al. // Ann. Neurol. - 1994. - Vol. 35, № 5. - P. 586–591.
33. Vitek, J.L. Intraoperative neurophysiology in DBS for dystonia / J.L. Vitek et al. // Mov. Disord. - 2011. - Vol. 26, №1. - P. S31-36.

34. Miao, S. Neuronal activity of ventrolateral thalamus in patients with essential tremor / S. Miao et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2009. - Vol. 89, № 9. - P. 620–624.

35. Molnar, G.F. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain / G.F. Molnar et al. // J. Neurophysiol. - 2005. - Vol. 93, № 6. - P. 3094–3101.

36. Steigerwald, F. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state / F. Steigerwald et al. // J. Neurophysiol. - 2008. - Vol. 100, № 5. - P. 2515–2524.

37. Tang, J.K.H. Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients / J.K.H. Tang et al. // Exp Brain Res. - 2005. - Vol. 166, № 2. - P. 230–236.

38. Zhuang, P. Neuronal activity in the globus pallidus internus in patients with tics / P. Zhuang et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 2009. - Vol. 80, № 10. - P. 1075–1081.

39. Guridi, J. Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson's disease / J. Guridi et al. // Neurology. - 2000. - Vol. 55, № 12. - P. S21-28.

40. Lozano, A.M. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation / A.M. Lozano et al. // Mov. Disord. - 2010. - Vol. 25, № 1. - P. S71-75.

41. Hariz, M.I. Do microelectrode techniques increase accuracy or decrease risks in pallidotomy and deep brain stimulation? A critical review of the literature / M.I. Hariz, H. Fodstad // Stereotact Funct Neurosurg. - 1999. - Vol. 72, № 2–4. - P. 157–169.

42. Hariz M.I. Is Microelectrode recording necessary in movement disorder surgery? The case against. In: Microelectrode Recording in Movement Disorder Surgery / Z. Israel, K.J. Burchiel eds. - NY: Thieme. - 2004 - P.197–207.

43. Mandir, A.S. Microelectrode recording and stimulation techniques during stereotactic procedures in the thalamus and pallidum / A.S. Mandir et al. // Adv Neurol. - 1997. - Vol. 74. - P. 159–165.

44. Lenz, F.A. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Activity correlated with movement / F.A. Lenz et al. // Brain. - 1990. - Vol. 113, № 6. - P. 1795–1821.

45. Raeva, S. Localization in human thalamus of units triggered during "verbal commands," voluntary movements and tremor / S. Raeva // Electroencephalogr Clin Neurophysiol. - 1986. - Vol. 63, № 2. - P. 160–173.

46. Theodosopoulos, P.V. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease / P.V. Theodosopoulos et al. // Mov. Disord. - 2003. - Vol. 18, № 7. - P. 791–798.

47. Rodriguez-Oroz, M.C. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics / M.C. Rodriguez-Oroz et al. // Brain. - 2001. - Vol. 124, № 9. - P. 1777–1790.

48. Feng, H. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type / H. Feng et al. // Int. J. Neurosci. - 2016. - Vol. 126, № 9. - P. 819–828.

49. Guo, S. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease / S. Guo et al. // J Clin Neurosci. - 2012. - Vol. 19, № 10. - P. 1404–1407.

50. Sharott, A. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease / A. Sharott et al. // J. Neurosci. - 2014. - Vol. 34, № 18. - P. 6273–6285.

51. Chen, H. Neuronal firing in the globus pallidus internus and the ventrolateral thalamus related to parkinsonian motor symptoms / H. Chen et al. // Chin. Med. J. - 2009. - Vol. 122, № 19. - P. 2308–2314.

52. Magariños-Ascone, C.M. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease / C.M. Magariños-Ascone et al. // Eur. J. Neurosci. - 2000. - Vol. 12, № 7. - P. 2597–2607.

53. Raethjen, J. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor / J. Raethjen et al. // Mov. Disord. - 2000. - Vol. 15, № 1. - P. 84–94.

54. Obeso, J.A. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model / J.A. Obeso et al. // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47, № 4. - P. 22-32.

55. Yoshida, M. The neuronal mechanism underlying parkinsonism and dyskinesia: differential roles of the putamen and caudate nucleus / M. Yoshida // Neurosci. Res. - 1991. - Vol. 12, № 1. - P. 31–40.

56. Boraud, T. Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey / T. Boraud et al. // Brain. - 2001. - Vol. 124, №3. - P. 546–557.

57. Bedard, P.J. Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias / P.J. Bedard et al. // Mov. Disord. - 1999. - Vol. 14, № 1. - P. 4–8.

58. Hutchinson, W.D. Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients / W.D. Hutchinson et al. // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 42, № 5. - P. 767–775.

59. Lozano, A.M. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine / A.M. Lozano et al. // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47, № 4. - P. S141-146.

60. Levy, R. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease / R. Levy et al. // J. Neurophysiol. - 2001. - Vol. 86, № 1. - P. 249–260.

61. Papa, S.M. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias / S.M. Papa et al. // Ann. Neurol. - 1999. - Vol. 46, № 5. - P. 732–738.

62. Li, X. Subthalamic oscillatory activity in parkinsonian patients with off-period dystonia / X. Li et al. // Acta Neurol. Scand. - 2016. - Vol. 134, № 5. - P. 327–338.

63. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // РМЖ. – 2004. –№10. – 604с.

64. Kasten, M. Epidemiology of Parkinson's disease / M. Kasten, A. Chade, C.M. Tanner // Handbook of Clinical Neurology. - 2007. - Vol. 83. - P. 129–151.

65. Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона / О.С. Левин // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – 2011. – С. 5−9.

66. A.J. Parkinson's disease / A.J. Lees, J. Hardy, T. Revesz // Lancet. – 2009. – Vol.373, № 9680. – P.2055-2066.

67. Иллариошкин С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы / С.Н. Иллариошкин // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – 2014. – С. 5-13.

68. Veldman B. Genetic and environmental risk factors in Parkinson’s disease / B. Veldman, A. Wijn, N. Knoers et al. // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1998. – Vol.100, №1. – P. 15-26.
69. Gatto N.M. α-Synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson’s disease / N.M. Gatto, S.L. Rhodes, A.D. Manthripragada et al. // Neuroepidemiology. – 2010. – Vol.35, №3. – P. 191-195.
70. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология / В.П. Бархатова // М.: Медицина, 1988. – 175с.
71. Brooks, D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson’s disease / D.J. Brooks // J. Neurol. - 2000. - Vol. 247, № 2. - P. 11-18.
72. Hughes A.J. et al. UK Parkinson‘s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol.55. – P.181–184.
73. Goetz, C.G. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results / C.G. Goetz et al. // Mov. Disord. - 2008. - Vol. 23, № 15. - P. 2129–2170.
74. Rajput, A.H. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study / A.H. Rajput et al. // Neurology. - 2009. - Vol. 73, № 3. - P. 206–212.
75. Jenner, P. Parkinson’s Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis / P. Jenner et al. // J Parkinsons Dis. - 2013. - Vol. 3, № 1. - P. 1–11.
76. Selikhova, M. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism / M. Selikhova et al. // Mov. Disord. - 2013. - Vol. 28, № 2. - P. 145–152.
77. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом / С.Н. Иллариошкин // Атмосфера. Нервные Болезни. – 2006. – № 3. – Р. 14–20.
78. Иллариошкин, С.Н. Возможности инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, Ю.А. Селиверстов // М.: Медицина, 2016. – 59 с.
79. Иллариошкин С.Н. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина // М.: ООО “ИПК Парето-Принт”, 2017. – 336с.
80. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // РМЖ. – 2004. –№10. – 604с.

81. Иллариошкин С.Н. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции / С.Н. Иллариошкин, Н.В. Федорова // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – 2008. – С. 154−159.
82. Иллариошкин С.Н. Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 78–83.
83. E.S. Neuromodulation / E.S. Krames, P.H. Peckham, A.R. Rezai. - Academic Press. – 2009. – 1088p.
84. Иллариошкин С.Н. Новые технологии нейромодуляции влечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 1. – P. 18–22.
85. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы / С.Н. Иллариошкин // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – №1. – С. 35–40.
86. Valldeoriola, F. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson’s disease / F. Valldeoriola et al. // Mov. Disord. - 2007. - Vol. 22, № 15. - P. 2183–2191.
87. Schüpbach, W.M.M. Myths and facts about the EARLYSTIM study / W.M.M. Schüpbach et al. // Mov. Disord. - 2014. - Vol. 29, № 14. - P. 1742–1750.
88. Dams, J. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson’s disease with early motor complications / J. Dams et al. // Mov. Disord. - 2016. - Vol. 31, № 8. - P. 1183–1191.
89. Schuepbach, W.M.M. Neurostimulation for Parkinson’s disease with early motor complications / W.M.M. Schuepbach et al. // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 368, № 7. - P. 610–622.
90. Lukins, T.R. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson’s disease / T.R. Lukins, S. Tisch, B. Jonker // J Clin Neurosci. - 2014. - Vol. 21, № 1. - P. 22–27.
91. Mark W.J. Deep Brain Stimulation Management / W.J. Marks. - Cambridge: Cambridge University Press, - 2015. - 246 p.

92. Thevathasan, W. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation / W. Thevathasan et al. // Brain. - 2012. - Vol. 135, № Pt 5. - P. 1446–1454.

93. Kleiner-Fisman, G. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia / G. Kleiner-Fisman et al. // Mov. Disord. - 2010. - Vol. 25, № 10. - P. 1496–1498.

94. Munhoz, R.P. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease / R.P. Munhoz, A. Cerasa, M.S. Okun // Front Neurol. - 2014. - Vol. 5. - P. 65.

95. Vitek, J.L. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease / J.L. Vitek et al. // Ann. Neurol. - 2003. - Vol. 53, № 5. - P. 558–569.

96. Na, Y.C. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease / Y.C. Na et al. // Neurology. - 2015. - Vol. 85, № 6. - P. 549–551.

97. Witjas, T. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor / T. Witjas et al. // Neurology. - 2015. - Vol. 85, № 18. - P. 1562–1568.

98. Higuchi, Y. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations / Y. Higuchi, S. Matsuda, T. Serizawa // Mov. Disord. - 2017. - Vol. 32, № 1. - P. 28–35.

99. Friedman, J.H. Stroke induced by gamma knife pallidotomy: autopsy result / J.H. Friedman et al. // Neurology. - 2002. - Vol. 58, № 11. - P. 1695–1697.

100. Moser, D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy / D. Moser et al. // J Ther Ultrasound. - 2013. - Vol. 1. - P. 3.

101. Chang, W.S. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes / W.S. Chang et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 2015. - Vol. 86, № 3. - P. 257–264.

102. Benabid, A.L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease / A.L. Benabid et al. // Adv Neurol. - 2001. - Vol. 86. - P. 405–412.

103. Deletis V. Neurophysiology in neurosurgery. A modern intraoperative approach / V. Deletis, J. Shils. - Academic press. - 2002. – 512p.

104. Lenz, F.A. Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system / F.A. Lenz et al. // J. Neurosurg. - 1988. - Vol. 68, № 4. - P. 630–634.

105. Hubel, D.H. Tungsten Microelectrode for Recording from Single Units / D.H. Hubel // Science. - 1957. - Vol. 125, № 3247. - P. 549–550.

106. Spiegel, E.A. Functional state of basal ganglia in extrapyramidal and convulsive disorders; an electrographic study / E.A. Spiegel et al. // AMA Arch Neurol Psychiatry. - 1956. - Vol. 75, № 2. - P. 167–174.

107. Hariz, G.-M. Women pioneers in basal ganglia surgery / G.-M. Hariz et al. // Parkinsonism Relat. Disord. - 2014. - Vol. 20, № 2. - P. 137–141.

108. Раева С.Н. Микроэлектродные исследования активности головного мозга человека / С.Н. Раева // М.: Наука, 1977, – 208с.

109. Albe-Fessard, D. Thalamic unit activity in man / D. Albe-Fessard et al. // Electroencephalogr Clin Neurophysiol. - 1967. - №25. – P.132.

110. Gaze, R.M. Microelectrode recordings from the human thalamus / R.M. Gaze et al. // Brain. - 1964. - Vol. 87. - P. 691–706.

111. Hardy, J. Electrophysiological localization and identification of subcortical structures as an aid to stereotaxic surgery: a preliminary report / J. Hardy // Can Med Assoc J. - 1962. - Vol. 86. - P. 498–499.

112. Wolbarsht, M.L. Glass Insulated Platinum Microelectrode / M.L. Wolbarsht, E.F. Macnichol, H.G. Wagner // Science. - 1960. - Vol. 132, № 3436. - P. 1309–1310.

113. Slavin, K. Microelectrode techniques: equipment, components, and systems. In: Microelectrode recording in movement disorder surgery / K. Slavin, J. Holsapple. Z. Israel, K.J. Burchiel eds. - NY: Thieme. - 2004 - P.14–27.

114. Millar J. Extracellular single and multiple unit recording with microelectrode. In: Monitoring neuronal activity: a practical approach / Stamford J.A. ed. – Oxford: IRL Press, - 1992. – P. 1-27.

115. Albe-Fessard, D. Electrophysiological methods for the identification of thalamic nuclei / D. Albe-Fessard // Z Neurol. - 1973. - Vol. 205, № 1. - P. 15–28.

116. Rey, H.G. Past, present and future of spike sorting techniques / H.G. Rey, C. Pedreira, R. Quian Quiroga // Brain Res. Bull. - 2015. - № 119. - P. 106–117.

117. Думский Д.В. Классификация нейронных потенциалов действия на основе вейвлет-преобразования / Д.В. Думский и др. // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. – 2005. – Т. 13, № 5–6. – С. 77–98.

118. Макаров В.А. Сортировка нейронных спайков на основе параметрического вейвлет-анализа с адаптивной фильтрацией / В.А. Макаров, А. Павлов, А.Н. Тупицын // Цифровая Обработка Сигналов. – 2008. – № 3. – P. 26–31.

119. Vitek, J.L. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson’s disease / J.L. Vitek et al. // J. Neurosurg. - 1998. - Vol. 88, № 6. - P. 1027–1043.

120. Vayssiere, N. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus / N. Vayssiere et al. // J. Neurosurg. - 2004. - Vol. 101, № 2. - P. 181–188.

121. Tisch S. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia / S. Tisch, L. Zrinzo, P. Limousin et al.// J Neurol Neurosurg Psychiatry.- 2007.- № 78.- P. 1314–1319.

122. Maldonado I.L. Magnetic resonance-based deep brain stimulation technique: a series of 478 consecutive implanted electrodes with no perioperative intracerebral hemorrhage / I.L. Maldonado, T..Roujeau, L. Cif et al.// Neurosurgery.- 2009. – Vol.65, №6. – P. 196–201.

123. Alterman R.L. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children / R.L. Alterman, M. Tagliati // Childs Nerv Syst. – 2007.- №23. – P.1033–1040.

124. Asha, M.J. The effect of dopaminergic therapy on intraoperative microelectrode recordings for subthalamic deep brain stimulation under GA: can we operate on patients “on medications”? / M.J. Asha et al. // Acta Neurochir (Wien). - 2016. - Vol. 158, № 2. - P. 387–393.

125. Honorato-Cia, M.C. Sedation during surgery for movement disorders and perioperative neurological complications: an observational study comparing local anesthesia, remifentanil and dexmedetomidine / M.C. Honorato-Cia et al. // World Neurosurg. – 2017. – №101. – P.114-121.

126. Zrinzo, L. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review / L. Zrinzo et al. // J. Neurosurg. - 2012. - Vol. 116, № 1. - P. 84–94.

127. Wilms, H. Animal models of tremor / H. Wilms, J. Sievers, G. Deuschl // Mov. Disord. - 1999. - Vol. 14, № 4. - P. 557–571.

128. Burns, R.S. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine / R.S. Burns et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1983. - Vol. 80, № 14. - P. 4546–4550.

129. Pifl, C. The neurotoxin MPTP does not reproduce in the rhesus monkey the interregional pattern of striatal dopamine loss typical of human idiopathic Parkinson's disease / C. Pifl, G. Schingnitz, O. Hornykiewicz // Neurosci. Lett. - 1988. - Vol. 92, № 2. - P. 228–233.

130. Song, D.D. Striatal responses to partial dopaminergic lesion: evidence for compensatory sprouting / D.D. Song, S.N. Haber // J. Neurosci. - 2000. - Vol. 20, № 13. - P. 5102–5114.

131. Bezard, E. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease / E. Bezard et al. // J. Neurosci. - 2001. - Vol. 21, № 17. - P. 6853–6861.

132. Doan, V.D. Effect of the selective D1 antagonists SCH 23390 and NNC 01-0112 on the delay, duration, and improvement of behavioral responses to dopaminergic agents in MPTP-treated monkeys / V.D. Doan et al. // Clin Neuropharmacol. - 1999. - Vol. 22, № 5. - P. 281–287.

133. Calon, F. Chronic D1 and D2 dopaminomimetic treatment of MPTP-denervated monkeys: effects on basal ganglia GABA(A)/benzodiazepine receptor complex and GABA content / F. Calon et al. // Neurochem. Int. - 1999. - Vol. 35, № 1. - P. 81–91.

134. Calon, F. Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias / F. Calon et al. // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47, № 4 Suppl 1. - P. S70-78.

135. Henry, B. The alpha2-adrenergic receptor antagonist idazoxan reduces dyskinesia and enhances anti-parkinsonian actions of L-dopa in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease / B. Henry et al. // Mov. Disord. - 1999. - Vol. 14, № 5. - P. 744–753.

136. Alexander, G.M. Changes in brain catecholamines and dopamine uptake sites at different stages of MPTP parkinsonism in monkeys / G.M. Alexander et al. // Brain Res. - 1992. - Vol. 588, № 2. - P. 261–269.

137. Mitchell, I.J. A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. Implications for the neural mechanisms that mediate dopamine agonist-induced dyskinesia / I.J. Mitchell et al. // Brain. - 1992. - Vol. 115, №3. - P. 809–824.

138. Taylor, J.R. Sham surgery does not ameliorate MPTP-induced behavioral deficits in monkeys / J.R. Taylor et al. // Cell Transplant. - 1995. - Vol. 4, № 1. - P. 13–26.

139. Elsworth, J.D. Early gestational mesencephalon grafts, but not later gestational mesencephalon, cerebellum or sham grafts, increase dopamine in caudate nucleus of MPTP-treated monkeys / J.D. Elsworth et al. // Neuroscience. - 1996. - Vol. 72, № 2. - P. 477–484.

140. Pope-Coleman, A. Effects of GM1 ganglioside treatment on pre- and postsynaptic dopaminergic markers in the striatum of parkinsonian monkeys / A. Pope-Coleman, J.P. Tinker, J.S. Schneider // Synapse. - 2000. - Vol. 36, № 2. - P. 120–128.

141. Kordower, J.H. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease / J.H. Kordower et al. // Science. - 2000. - Vol. 290, № 5492. - P. 767–773.

142. Filion, M. Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys / M. Filion, L. Tremblay, P.J. Bédard // Brain Res. - 1988. - Vol. 444, № 1. - P. 165–176.

143. Wichmann, T. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals / T. Wichmann, H. Bergman, M.R. DeLong // J. Neurophysiol. - 1994. - Vol. 72, № 2. - P. 494–506.

144. Bolam, J.P. Synaptic organisation of the basal ganglia / J.P. Bolam et al. // J. Anat. - 2000. - Vol. 196, №4. - P. 527–542.

145. Wichmann, T. Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder / T. Wichmann, M.R. DeLong // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2003. - № 991. - P. 199–213.

146. Bezard, E. Involvement of the subthalamic nucleus in glutamatergic compensatory mechanisms / E. Bezard et al. // Eur. J. Neurosci. - 1999. - Vol. 11, № 6. - P. 2167–2170.

147. Parent, A. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry / A. Parent, L.N. Hazrati // Brain Res. Brain Res. Rev. - 1995. - Vol. 20, № 1. - P. 128–154.

148. Parent, A. The current model of basal ganglia organization under scrutiny / A. Parent, F. Cicchetti // Mov. Disord. - 1998. - Vol. 13, № 2. - P. 199–202.

149. Илларионшкин С.Н. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей / С.Н. Илларионшкин, И.А. Иванова-Смоленская // М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011 - 360с.

150. Nini, A. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism / A. Nini et al. // J. Neurophysiol. - 1995. - Vol. 74, № 4. - P. 1800–1805.

151. Wichmann, T. Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates / T. Wichmann et al. // Exp Brain Res. - 1999. - Vol. 125, № 4. - P. 397–409.

152. Hurtado, J.M. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study / J.M. Hurtado et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1999. - Vol. 96, № 4. - P. 1674–1679.

153. Alberts, W.W. Cortical potentials and Parkinsonian tremor / W.W. Alberts, E.W. Wright, B. Feinstein // Nature. - 1969. - Vol. 221, № 5181. - P. 670–672.

154. Volkmann, J. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography / J. Volkmann et al. // Neurology. - 1996. - Vol. 46, № 5. - P. 1359–1370.

155. Conway, B.A. Rhythmic cortical activity and its relation to the neurogenic components of normal and pathological tremors / B.A. Conway, D.M. Halliday, J.R. Rosenberg // Prog. Brain Res. - 1999. - № 123. - P. 437–444.

156. Hellwig, B. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography / B. Hellwig et al. // Clin Neurophysiol. - 2000. - Vol. 111, № 5. - P. 806–809.

157. O’Suilleabhain, P.E. Time-frequency analysis of tremors / P.E. O’Suilleabhain, J.Y. Matsumoto // Brain. - 1998. - Vol. 121, № 11. - P. 2127–2134.

158. Lauk, M. Side-to-side correlation of muscle activity in physiological and pathological human tremors / M. Lauk et al. // Clin Neurophysiol. - 1999. - Vol. 110, № 10. - P. 1774–1783.

159. Ben-Pazi, H. Synchrony of rest tremor in multiple limbs in parkinson’s disease: evidence for multiple oscillators / H. Ben-Pazi et al. // J Neural Transm (Vienna). - 2001. - Vol. 108, № 3. - P. 287–296.

160. Hurtado, J.M. Inter- and intralimb oscillator coupling in parkinsonian tremor / J.M. Hurtado et al. // Mov. Disord. - 2000. - Vol. 15, № 4. - P. 683–691.

161. Georgopoulos, A.P. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey / A.P. Georgopoulos, M.R. DeLong, M.D. Crutcher // J. Neurosci. - 1983. - Vol. 3, № 8. - P. 1586–1598.

162. Crutcher, M.D. Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization / M.D. Crutcher, M.R. DeLong // Exp Brain Res. - 1984. - Vol. 53, № 2. - P. 233–243.

163. Crutcher, M.D. Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity / M.D. Crutcher, M.R. DeLong // Exp Brain Res. - 1984. - Vol. 53, № 2. - P. 244–258.

164. Mitchell, S.J. The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement / S.J. Mitchell et al. // Exp Brain Res. - 1987. - Vol. 68, № 3. - P. 491–505.

165. DeLong, M.R. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization / M.R. DeLong, M.D. Crutcher, A.P. Georgopoulos // J. Neurophysiol. - 1985. - Vol. 53, № 2. - P. 530–543.

166. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия / Э.И. Кандель // М.: Медицина, 1981, - с. 350.

167. Bergman, H. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus / H. Bergman, T. Wichmann, M.R. DeLong // Science. - 1990. - Vol. 249, № 4975. - P. 1436–1438.

168. Aziz, T.Z. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate / T.Z. Aziz et al. // Mov. Disord. - 1991. - Vol. 6, № 4. - P. 288–292.

169. Wichmann, T. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism / T. Wichmann, H. Bergman, M.R. DeLong // J. Neurophysiol. - 1994. - Vol. 72, № 2. - P. 521–530.

170. Guridi, J. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis / J. Guridi et al. // Brain. - 1996. - Vol. 119, № 5. - P. 1717–1727.

171. Limousin, P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease / P. Limousin et al. // Mov. Disord. - 1995. - Vol. 10, № 5. - P. 672–674.

172. Kumar, R. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease / R. Kumar et al. // Mov. Disord. - 1998. - Vol. 13 Suppl 1. - P. 73–82.

173. Starr, P.A. Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease / P.A. Starr, J.L. Vitek, R.A. Bakay // Neurosurgery. - 1998. - Vol. 43, № 5. - P. 989-1013; discussion 1013-1015.

174. Alexander, G.E. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions / G.E. Alexander, M.D. Crutcher, M.R. DeLong // Prog. Brain Res. - 1990. - Vol. 85. - P. 119–146.

175. Joel, D. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry / D. Joel, I. Weiner // Brain Res. Brain Res. Rev. - 1997. - Vol. 23, № 1–2. - P. 62–78.

176. Krack, P. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation / P. Krack et al. // Mov. Disord. - 2001. - Vol. 16, № 5. - P. 867–875.

177. Bejjani, B.P. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation / B.P. Bejjani et al. // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340, № 19. - P. 1476–1480.

178. Hutchison, W.D. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease / W.D. Hutchison et al. // Ann. Neurol. - 1998. - Vol. 44, № 4. - P. 622–628.

179. Monakow, K.H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey / K.H. Monakow, K. Akert, H. Künzle // Exp Brain Res. - 1978. - Vol. 33, № 3–4. - P. 395–403.

180. Nambu, A. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area / A. Nambu et al. // J. Neurosci. - 1996. - Vol. 16, № 8. - P. 2671–2683.

181. Jurgens, U. The efferent and afferent connections of the supplementary motor area / U. Jurgens // Brain Res. - 1984. - Vol. 300, № 1. - P. 63–81.

182. Middleton, F.A. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits / F.A. Middleton, P.L. Strick // Brain Res. Brain Res. Rev. - 2000. - Vol. 31, № 2–3. - P. 236–250.

183. Бер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника / пер. с англ.; под ред. З.А. Суслиной – 4-е изд. - М.: Практическая медицина, 2009. – 478 с.: ил.

184. Hassler R. Architechtronic organization of the thalamic nuclei. In: An Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain / R. Hassler ed. - Stuttgart: Thieme. – 1959. – P. 142-180.

185. Schaltenbrand G. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain / G. Schaltenbrand, W. Wahren. - Stuttgart: Thieme. - 1977. – 84p.

186. Macchi, G. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus / G. Macchi, E.G. Jones // J. Neurosurg. - 1997. - Vol. 86, № 4. - P. 670–685.

187. Jones E. A description of the human thalamus. In: Thalamus / M. Steriade, E. Jones, D. McComic eds. - Amsterdam: Elsevier. – 1997. – P.425-499.

188. Ilinsky I. Neuroanatomical organization and connections of the motor thalamus in primates. In: Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders / I. Ilinsky, K. Kultas-Ilinsky eds.- New York: Plenum. – 2001. – P. 77-91.

189. Hassler R. Stereotaxis in Parkinson syndrome: clinical-anatomical contributions to its pathophysiology / R. Hassler, F. Mundinger, T. Riechert. - Berlin: Springer. - 2001. – 320p.

190. Jasper H.H. Thalamic units involved in somatic sensation and voluntary and involuntary movements in man. In: D The Thalamus / P. Purpura, M.D. Yahr eds. - New York: Columbia Univ. Press. – 1966. – P. 365–390.

191. Lenz, F.A. Thalamic single neuron activity in patients with dystonia: dystonia-related activity and somatic sensory reorganization / F.A. Lenz et al. // J. Neurophysiol. - 1999. - Vol. 82, № 5. - P. 2372–2392.

192. Kelly, P.J. Computer-assisted volumetric stereotactic neurosurgery: present methodology and future directions / P.J. Kelly // Surg Technol Int. - 1995. - № 4. - P. 387–392.

193. Bates J. Electrical Recording from the Thalamus in Human Subjects. In: Somatosensory System / J. Bates, A. Iggo eds. – Berlin:Springer. - 1973. - P. 561–578.

194. Guiot G. Electrophysiological recordings in stereotaxic thalamotomy for parkinsonism. In: Progress in Neurological Surgery / Guiot G., Derome P., Arfel G. et al. eds. - Basel: Karger. – 1973. – P.189-221.

195. McComas, A.J. Properties of somatosensory neurones in the human thalamus / A.J. McComas et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 1970. - Vol. 33, № 5. - P. 716–717.

196. Umbach, W. Micro-electrode recording in the basal ganglia during stereotaxic operations / W. Umbach, K.J. Ehrhardt // Confin Neurol. - 1965. - Vol. 26, № 3. - P. 315–317.

197. Raeva, S.N. Unit activity of the human thalamus during voluntary movements / S.N. Raeva // Stereotact Funct Neurosurg. - 1990. - Vol. 54–55. - P. 154–158.

198. Raeva, S. Analysis of evoked activity patterns of human thalamic ventrolateral neurons during verbally ordered voluntary movements / S. Raeva et al. // Neuroscience. - 1999. - Vol. 88, № 2. - P. 377–392.

199. Crowell R.M. “Movement units” and “tremor phasic units” in the human thalamus / R.M. Crowell, E. Perret, J. Siegfried // Brain Res. – 1968. - № 11. – P.481-488.

200. Bertrand C. Stereotactic surgery for parkinsonism: Microelectrode recording, stimulation, and oriented sections with leucotome. In: Progress in Neurological Surgery / Guiot G., Derome P., Arfel G. eds. – 1973. – P. 79-112.

201. Bergman, H. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates / H. Bergman et al. // Trends Neurosci. - 1998. - Vol. 21, № 1. - P. 32–38.

202. Vitek, J.L. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia / J.L. Vitek, M. Giroux // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47, № 4. - P. 131-140.

203. Crossman, A.R. MPTP-induced parkinsonism in the monkey: neurochemical pathology, complications of treatment and pathophysiological mechanisms / A.R. Crossman et al. // Can J Neurol Sci. - 1987. - Vol. 14, № 3. - P. 428–435.

204. Merello, M. Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson’s disease / M. Merello et al. // Mov. Disord. - 1999. - Vol. 14, № 1. - P. 45–49.

205. Tasker, R.R. The role of the thalamus in functional neurosurgery / R.R. Tasker, Z.H. Kiss // Neurosurg. Clin. N. Am. - 1995. - Vol. 6, № 1. - P. 73–104.

206. Jenkins, I.H. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections / I.H. Jenkins et al. // Ann. Neurol. - 1993. - Vol. 34, № 1. - P. 82–90.

207. Ilinsky, I. Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders. / I. Ilinsky, K. Kultas-Ilinsky. - New York: Plenum. - 2001. – 378p.

208. Tian, S. Electrophysiological study of symptomatic improvement by subthalamic stimulation on patients with Parkinson's disease / S. Tian, P. Zhuang, Y. Li // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2007. - Vol. 87, № 47. - P. 3321–3324.

209. Xu, C. Neuronal activity in the globus pallidus internus in parkinsonian patients with rigidity and bradykinesia / C. Xu, P. Zhuang, Y. Li // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2008. - Vol. 88, № 15. - P. 1022–1026.

210. Feng, H. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type / H. Feng et al. // Int. J. Neurosci. - 2016. - Vol. 126, № 9. - P. 819–828.

211. Hashimoto, T. Abnormal activity in the globus pallidus in off-period dystonia / T. Hashimoto et al. // Ann. Neurol. - 2001. - Vol. 49, № 2. - P. 242–245.

212. Li, X. Altered Neuronal Firing Pattern of the Basal Ganglia Nucleus Plays a Role in Levodopa-Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease / X. Li, P. Zhuang, Y. Li // Front Hum Neurosci. - 2015. - Vol. 9. - P. 630.

213. 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 / T. Wichmann, J. Soares // J. Neurophysiol. - 2006. - Vol. 95, № 4. - P. 2120–2133.

214. Timmermann, L. Parkinson's disease and pathological oscillatory activity: is the beta band the bad guy? - New lessons learned from low-frequency deep brain stimulation / L. Timmermann, E. Florin // Exp. Neurol. - 2012. - Vol. 233, № 1. - P. 123–125.

215. Chen, C.C. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease / C.C. Chen et al. // Exp. Neurol. - 2007. - Vol. 205, № 1. - P. 214–221.

216. Ray, N.J. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation / N.J. Ray et al. // Exp. Neurol. - 2008. - Vol. 213, № 1. - P. 108–113.

217. Катунина Е.А. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: патогенез, клиника, подходы к лечению / Е.А. Катунина, Н.В. Титова // Фарматека. – 2014. – № 10 – С. 58–69.

218. Lenz, F.A. Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganisation and changes with severity / F.A. Lenz et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 1998. - Vol. 65, № 5. - P. 767–770.

219. Merello, M. Neuronal globus pallidus activity in patients with generalised dystonia / M. Merello et al. // Mov. Disord. - 2004. - Vol. 19, № 5. - P. 548–554.

220. Starr, P.A. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque / P.A. Starr et al. // J. Neurophysiol. - 2005. - Vol. 93, № 6. - P. 3165–3176.

221. Vitek, J.L. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model / J.L. Vitek // Mov. Disord. - 2002. - Vol. 17 Suppl 3. - P. S49-62.

222. Zhuang, P. Neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with dystonia / P. Zhuang, Y. Li, M. Hallett // Clin Neurophysiol. - 2004. - Vol. 115, № 11. - P. 2542–2557.

223. Tang, J.K.H. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease / J.K.H. Tang et al. // J. Neurophysiol. - 2007. - Vol. 98, № 2. - P. 720–729.

224. Kita, H. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey / H. Kita et al. // J. Neurosci. - 2005. - Vol. 25, № 38. - P. 8611–8619.

225. Singer, H.S. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome / H.S. Singer et al. // Neurology. - 1993. - Vol. 43, № 5. - P. 950–956.

226. Bloch, M.H. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome / M.H. Bloch et al. // Neurology. - 2005. - Vol. 65, № 8. - P. 1253–1258.

227. Eidelberg, D. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome / D. Eidelberg et al. // Neurology. - 1997. - Vol. 48, № 4. - P. 927–934.

228. Peterson, B.S. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome / B.S. Peterson et al. // Arch. Gen. Psychiatry. - 2003. - Vol. 60, № 4. - P. 415–424.

229. Peterson, B.S. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome / B.S. Peterson et al. // Arch. Gen. Psychiatry. - 1998. - Vol. 55, № 4. - P. 326–333.

230. Mink, J.W. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns / J.W. Mink // Arch. Neurol. - 2003. - Vol. 60, № 10. - P. 1365–1368.

231. Mink, J.W. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis / J.W. Mink // Pediatr. Neurol. - 2001. - Vol. 25, № 3. - P. 190–198.

232. DeLong, M.R. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease / M.R. DeLong, T. Wichmann // JAMA Neurol. - 2015. - Vol. 72, № 11. - P. 1354–1360.

233. Jenkins, I.H. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine / I.H. Jenkins et al. // Ann. Neurol. - 1992. - Vol. 32, № 6. - P. 749–757.

234. Eckert, T. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders / T. Eckert et al. // Neuroimage. - 2005. - Vol. 26, № 3. - P. 912–921.

235. Eidelberg, D. Metabolic correlates of pallidal neuronal activity in Parkinson's disease / D. Eidelberg et al. // Brain. - 1997. - Vol. 120, № 8. - P. 1315–1324.

236. Chartrain, A.G. Deep brain stimulation of the ventralis intermedius nucleus for the treatment of essential tremor / A.G. Chartrain et al. // Neurosurg Focus. - 2017. - Vol. 42, №2. - P. 3.

237. Tasker, R.R. Microelectrode findings in the thalamus in chronic pain and other conditions / R.R. Tasker // Stereotact Funct Neurosurg. - 2001. - Vol. 77, № 1–4. - P. 166–168.

238. Bucher, S.F. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging / S.F. Bucher et al. // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 1. - P. 32–40.

239. Illarioshkin S.N. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia / S.N. Illarioshkin, M.I. Shadrina, P.A. Slominsky et al. // Eur J Neurol.- 2007. – Vol.14, №4. – P.413-417.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

240. Низаметдинова Д.М. Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в хирургии болезни Паркинсона / Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, И.И. Федоренко, А.О. Гуща, С.Н. Иллариошкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 42-45.

241. Тюрников В.М. Односторонняя постеровентральная паллидотомия в лечении лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона / В.М. Тюрников, Д.М. Низаметдинова, А.О. Гуща, Е.Ю. Федотова, В.В. Полещук, С.Л. Тимербаева, А.С. Седов. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81. – № 5. – С.69-75.

242. Devetiarov D. Neuronal activity patterns in the ventral thalamus: comparison between Parkinson's disease and cervical dystonia / D. Devetiarov, U. Semenova, S. Usova, A. Tomskiy, V. Tyurnikov, D. Nizametdinova, A. Gushcha, E. Belova, A. Sedov // Clinical Neurophysiology. – 2017. – № 128. – P. 2482-2490.

243. Низаметдинова Д.М. Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в функциональной нейрохирургии / Д.М. Низаметдинова // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2015. - №2. - С. 14-17.

244. Тюрников В.М. Стереотаксическая нейрохирургия при болезни Паркинсона / В.М. Тюрников, Д.М. Низаметдинова, А.О. Гуща // Сборник "Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация". - М: Научный мир. - 2016. – С. 896 – 899.

245. Низаметдинова Д.М. Микроэлектродная регистрация активности нейронов базальных ядер при болезни Паркинсона / Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, С.Н. Иллариошкин, А.О. Гуща // Сборник IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений, Москва, 11–13 сентября. – 2017. – С. 181-183.

246. Тюрников В.М. Односторонняя глубокая стимуляция мозга в сочетании с односторонней таламотомией при болезни Паркинсона / В.М. Тюрников, Д.М. Низаметдинова, А.О. Гуща, Е.Ю. Федотова, В.В. Полещук, С.Н. Иллариошкин //

Сборник IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений, Москва, 11–13 сентября. - 2017. – С. 169-170.

247. Низаметдинова Д.М. Микроэлектродная регистрация активности нейронов субталамического ядра при глубокой электростимуляции головного мозга при болезни Паркинсона // Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, А.О. Гуща, С.Н. Иллариошкин // Материалы XVI научно-практической конференции «Поленовские чтения». Санкт-Петербург, 19-21 апреля. - 2017. – С. 183.

248. Низаметдинова Д.М. Активность нейронов субталамического ядра у пациентов с различными фенотипами болезни Паркинсона / Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, А.О. Гуща, С.Н. Иллариошкин // Сборник XIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии”, Судак, 4–10 июня, - 2017. – С. 303.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкала MDS-UPDRS. Лист оценки шкалы MDS UPDRS

1.A	Источник информации	Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо	3.3 b	Ригидность – правая рука	
			3.3 c	Ригидность – левая рука	
			3.3 d	Ригидность – правая нога	
Часть I			3.3 e	Ригидность –левая нога	
1.1	Когнитивные нарушения		3.4 a	Постукивание пальцами - правая рука	
1.2	Галлюцинации и психоз		3.4 b	Постукивание пальцами – левая рука	
1.3	Депрессия		3.5 a	Кистевые движения - правая рука	
1.4	Тревога		3.5 b	Кистевые движения - левая рука	
1.5	Апатия		3.6 a	Пронация – супинация - правая рука	
1.6	Проявления синдрома дофаминовой дизрегуляции		3.6 b	Пронация – супинация левая рука	
1.6 a	Кто заполнял опросник	Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо	3.7 a	Постукивание носком стопы - правая нога	
1.7	Нарушения сна		3.7 b	Постукивание носком стопы-левая нога	
1.8	Дневная сонливость		3.8 a	Подвижность ноги – правая нога	
1.9	Боль и другие сенсорные проявления		3.8 b	Подвижность ноги – левая нога	
1.10	Нарушения мочеиспускания		3.9	Вставание с кресла	
1.11	Запоры		3.10	Походка	
1.12	Головокружение при вставании		3.11	Застывания при ходьбе	
1.13	Усталость		3.12	Постуральная устойчивость	
Часть II			3.13	Поза	
2.1	Речь		3.14	Общая спонтанность движений	
2.2	Слюна и слюнотечение		3.15 a	Постуральный тремор – правая рука	
2.3	Жевание и глотание		3.15 b	Постуральный тремор – левая рука	
2.4	Прием пищи		3.16 a	Кинетический тремор – правая рука	
2.5	Одевание		3.16 b	Кинетический тремор – левая рука	
2.6	Гигиена		3.17 a	Амплитуда тремора покоя правая рука	
2.7	Почерк		3.17 b	Амплитуда тремора покоя левая рука	
2.8	Хобби и другие виды деятельности		3.17 c	Амплитуда тремора покоя правая нога	
2.9	Повороты в постели		3.17 d	Амплитуда тремора покоя левая нога	
2.10	Тремор		3.17 e	Амплитуда тремора покоя губ/нижней челюсти	
2.11	Вставание с постели		3.18	Постоянство тремора покоя	
2.12	Ходьба и равновесие			Есть ли дискинезии?	Нет __ Да___
2.13	Застывания			Влияют ли эти движения на оценку?	Нет __ Да___
3a	Принимает ли пациент препараты?	Нет ___ Да ___		Стадия по Хену и Яру	
3b	Клинический статус пациента	Период вкл__ Период выкл_	Часть IV		
3c	Принимает ли пациент леводопу?	Нет __ Да___	4.1	Продолжительность дискинезий	
3c1	Если да, сколько минут прошло от последнего приема препарата?		4.2	Функциональное влияние дискинезий	
Часть III			4.3	Продолжительность периода «выключения»	
3.1	Речь		4.4	Функциональное влияние флуктуаций	
3.2	Выразительность лица		4.5	Сложность моторных флуктуаций	
3.3	Ригидность - шея		4.6	Болезненная дистония периода «выключения»	

Приложение 2. Шкала Хен и Яр

Стадия 0	асимптомная
Стадия 1	только односторонняя симптоматика
Стадия 2	двухсторонняя симптоматика без нарушения равновесия
Стадия 3	легкая или умеренная симптоматика, некоторая постуральная неустойчивость; нуждается в помощи для восстановления равновесия при толчковом тесте, но физическая независимость сохранена
Стадия 4	тяжёлая симптоматика, но все еще способен ходить и стоять без поддержки
Стадия 5	без посторонней помощи прикован к инвалидному креслу или постели

Приложение 3. Шкала MMSE

№	Ориентация больного	Неверно 0 баллов	Верно 1 балл
Неврологическое исследование ОРИЕНТАЦИИ			
1	Какое сегодня число?		
2	Какой сейчас месяц?		
3	Какой сейчас год?		
4	Какой сегодня день недели?		
5	Какое сейчас время года?		
6	В каком городе мы с Вами находимся?		
7	В какой области мы находимся?		
8	Назовите учреждение, в котором Вы сейчас находитесь		
9	На каком этаже мы находимся?		
10	В какой стране мы находимся?		
Неврологическое исследование ВОСПРИЯТИЯ *«Слушайте меня внимательно, сейчас мы будем исследовать ваше внимание. Я произнесу 3 слова, ваша задача – запомнить слова. Я попрошу Вас повторить эти слова через некоторое время. Когда я вас попрошу – произнесите слова «Мяч, Флаг, Дверь» медленно и четко.»* Попросите повторить слова. Повторяйте тест до тех пор, пока пациент правильно не произнесет все три слова (не более 5 попыток). Зафиксируйте результат первой попытки:			
11	Ответил «Мяч»		
12	Ответил «Флаг»		
13	Ответил «Дверь»		
Неврологическое исследование ВНИМАНИЯ и СЧЕТА Попросите пациента от 100 последовательно вычитать 7. Остановите пациента после пяти вычислений. Правильно: 93, 86, 79, 72, 65. За каждый правильный ответ 1 балл. За правильность всего теста 5 баллов			
14	Правильно «93»		
15	Правильно «86»		
16	Правильно «79»		
17	Правильно «72»		
18	Правильно «65»		
Неврологическое исследование ПАМЯТИ Попросите повторить три слова, которые вы просили запомнить в разделе «восприятие»			
19	Ответил «Мяч»		
20	Ответил «Флаг»		
21	Ответил «Дверь»		
Неврологическое исследование функции РЕЧИ			
22	Покажите пациенту часы и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
23	Покажите пациенту ручку и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
24	Попросите пациента повторить «Не если, и, или нет» 1 балл за задачу		
ВЫПОЛНЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ ИЗ ТРЕХ ДЕЙСТВИЙ *«Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колено»*			
25	Пациент взял лист бумаги в правую руку – 1 балл		
26	Пациент сложил пополам – 1 балл		
27	Пациент положил на колено – 1 балл		
ЧТЕНИЕ Покажите лист бумаги с надписью «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано.			
28	Пациент закрыл глаза – 1 балл		
ПИСЬМО Попросите пациента на чистой бумаге написать предложение, в котором содержится существительное и глагол. Предложение должно быть осмысленным			
29	Пациент написал предложение – 1 балл		
КОПИРОВАНИЕ На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольников. Просим пациента перерисовать картинку			
30	На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольников. Просим пациента перерисовать картинку		

Интерпретация результатов теста исследования когнитивных признаков:

30 – 28 баллов – норма, нарушения когнитивных функций отсутствует

27 – 24 баллов – когнитивные нарушения

23 – 20 баллов – деменция легкой степени выраженности

19 – 11 баллов - деменция умеренной степени выраженности

10 – 0 баллов – тяжелая деменция

Приложение 4. Монреальская шкала оценки когнитивной дисфункции

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ:
Образование: **Дата рождения:**
Пол: **ДАТА:**

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки

Скопируйте куб

Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)

БАЛЛЫ

Д Конец, А, 5, Б, 2, 1 Начало, Г, 4, 3, В

[ ] [ ]

[ ] Контур [ ] Цифры [ ] Стрелки

___/5

НАЗЫВАНИЕ

[ ] [ ] [ ]

___/3

ПАМЯТЬ

Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.

	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ
Попытка 1					
Попытка 2					

нет баллов

ВНИМАНИЕ

Прочтите список цифр (1 цифра/сек).

Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4

Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2

___/2

Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.

[ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б

___/1

Серийное вычитание по 7 из 100.

[ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4-5 правильных отв.: **3 балла**, 2-3 правильных отв.: **2 балла**, 1правильный отв.: **1 балл**, 0 правильных отв.: **0 баллов**.

___/3

РЕЧЬ

Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]

Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]

___/2

Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ 11слов)

___/1

АБСТРАКЦИЯ

Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты

[ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка

___/2

ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ

Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ						
Подсказка категории						
Множественный выбор						

___/5

ОРИЕНТАЦИЯ

[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город

___/6

© Z.Nasreddine MD Version 7.1 **www.mocatest.org** Норма 26 / 30

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30

Добавить 1 балл, если образование ≤ 12

Проведено: _____

перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.

Приложение 5. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем суммируйте баллы.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
   3 — все время
   2 — часто
   1 — время от времени, иногда
   0 — совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, будто что — то ужасное может вот — вот случиться
   3 — определенно это так, и страх очень велик
   2 — да, это так, но страх не очень велик
   1 — Иногда, но это меня не беспокоит
   0 — совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
   3 — постоянно
   2 — большую часть времени
   1 — время от времени и не так часто
4. Я легко могу сесть и расслабиться
   0 — определенно, это так
   1 — наверно, это так
   2 — лишь изредка, это так
   3 — совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
   0 — совсем не испытываю
   1 — иногда
   2 — часто
   3 — очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться
   3 — определенно, это так
   2 — наверное, это так
   1 — лишь в некоторой степени, это так
   0 — совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
   3 — очень часто
   2 — довольно часто
   1 — не так уж и часто
   0 — совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
   0 — определенно, это так
   1 — наверное, это так
   2 — лишь в очень малой степени, это так
   3 — это совсем не так
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
   0 — определенно, это так
   1 — наверное, это так
   2 — лишь в очень малой степени, это так
   0 — совсем не способен
3. Я испытываю бодрость
   3 — совсем не испытываю
   2 — очень редко
   1 — иногда
   0 — практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
   3 — практически все время
   2 — часто
   1 — иногда
   0 — совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью
   3 — определенно, это так
   2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
   1 — может быть, я стала меньше уделять этому времени
   0 — я слежу за собой та же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
   0 — точно так же, как и обычно
   1 — да, но не в той степени, как раньше
   2 — значительно меньше, чем обычно
   3 — совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио — или телепрограммы
   0 — часто
   1 — иногда
   2 — редко
   3 — очень редко

Количество баллов:

0-7 баллов — норма

8-10 баллов – субклинически выраженные симптомы

Более 11 баллов – клинически выраженные симптомы