НИЗАМЕТДИНОВА ДИНАРА МАРАТОВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни14.01.18 – Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Иллариошкин Сергей Николаевич

доктор медицинских наук,

профессор РАН

Гуща Артем Олегович

Официальные оппоненты:

Богданов Ринат Равилевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Евзиков Григорий Юльевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «_____»_____2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) относится к наиболее распространенным экстрапирамидным заболевания, встречающимся преимущественно у лиц в возрасте старше 65 лет (Левин О.С., Федорова Н.В., 2014; Голубев В.Л. и др., 1999). 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 (Kalia, Lang, 2015; Шток В.Н., 2002). В соответствии с классической патофизиологической моделью заболевания, дегенерация дофаминенергических нигростриарных волокон повышает активность ГАМКергических нейронов стриатума и приводит к чрезмерной активации непрямых путей базальных ядер (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Гиперактивность внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра в итоге приводят к угнетению глутаматергических нейронов таламуса и чрезмерному эфферентному торможению в системе паллидо-таламо-кортикальных связей, что сопровождается уменьшением активности двигательных зон коры (DeLong, Wichmann, 2007; Hamani, Lozano, 2003).

Изучение патофизиологических заболевания механизмов основано большом исследований, преимущественно на количестве проведенных экспериментальных моделях Аналогичные паркинсонизма. исследования нейрофизиологии базальных ядер на людях существенно ограничены в силу этических принципов. Известно, что деструкция или стимуляция глубоких структур головного мозга (субталамического ядря – STN, внутреннего сегмента бледного шара – GPi, вентрального промежуточного ядра таламуса – Vim) эффективно подавляют основные моторные симптомы БП (Bain et al., 2009; Пирадов и др., 2015). Использование методов функциональной нейрохирургии – деструкции подкорковых ядер либо 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 (Rodriguez et al., 1998; Levy et al., 2000; Steigerwald et al., 2008; Zhuang et al., 2009; Vitek et al., 2011).

Основной целью использования микроэлектродной регистрации (МЭР) нейронной 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 (Lozano et al., 2010). По мнению некоторых 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 (Hariz et al., 2004). 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.

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 форм экстрапирамидной патологии. Результаты проведенных исследований подтверждают сложившиеся представления о роли функциональных нарушений подкорковых нейронов в патогенезе гипокинезии и мышечной ригидности при БП, в то время как механизмы тремора остаются не до конца понятными. Несмотря на ряд сообщений об изменениях импульсной активности нейронов базальных ядер и таламуса при БП, крайне мало работ, анализирующих найденные особенности в контексте клинических проявлений заболевания. Между тем, БП является клинически гетерогенной, и различные симптомы могут, предположительно, быть ассоциированы с различными паттернами нейронной активности (Chen et al., 2009; Guo et al., 2012; Sharott et al., 2014; Feng et al., 2016). На сегодняшний день не выделено какого-либо определенного вида активности, характерного для конкретной нозологии в рамках заболеваний. Поиск нейрофизиологических экстрапирамидных фенотипических проявлений БП актуален и для успешного развития новых систем глубокой электрической стимуляции с обратной связью, направленных персонификацию терапии.

Механизмы развития осложнений длительной фармакотерапии БП остаются не до конца ясными. Считается, что леводопа или агонисты дофаминовых рецепторов понижают активность нейронов STN и GPi, что согласуется с базовой моделью палидоталамо-корковых взаимоотношений (Hutchinson et al., 1997; Lozano et al., 2000; Levy et al., 2001). Вместе с тем, микроэлектродные исследования показывают, что чрезмерное снижение активности указанных структур может быть ассоциировано с развитием лекарственных дискинезий (Obeso et al., 2000; Yoshida, 1991). 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 и единого методического подхода 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 длительной 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 акинетикоригидного синдрома и бета-диапазоном колебаний нейронов STN, выраженностью

тремора и частотой импульсной активности, а также особенностями пачечной активности нейронов Vim. Установлена взаимосвязь таких типичных осложнений леводопа-терапии, как лекарственные дискинезии, с биоэлектрической активностью нейронов GPi и Vim.

Практическое работы значение состоит В TOM, что выявленные нейрофизиологические особенности функционирования 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 БП. 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.

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 научнопрактической 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.).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в работу нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, используются в учебном процессе при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

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.

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.

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.

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 2014 по 2017 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/14 от 19.11.2014 г.). 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, заключавшегося в имплантации системы хронической глубокой электростимуляции мозга (DBS) и/или стереотаксической деструкции глубинных структур головного мозга.

Всего было выполнено 32 операции. В их числе:

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

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 дискинезий, 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 (оцениваемая 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, другие 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.

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;
- шкале оценки стадии заболевания Хен-Яра;
- краткой шкале оценки психического статуса MMSE;
- когнитивному тесту МоСА;
- госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS;
- опроснику состояния качества жизни пациентов с БП PDQ-39.

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. 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.

За 12ч до и на момент проведения операции прием противопаркинсонических препаратов был отменен. Операция проводилась в OFF-периоде под местной анестезией.

2.3. Интраоперационные нейрофизиологические методы исследования: микроэлектродная регистрация

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 1). Использовался одноразовый микромакроэлектрод (Inomed, Германия), совмещающий в себе регистрирующий микроэлектродный и стимулирующий макроэлектродный контакты (рисунок 2). Электрод позволял экстраклеточно регистрировать импульсную активность отдельных нейронов (рисунок 3). 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 1 – ISIS Inomed (Германия) – система интраоперационного нейрофизиологического мониторинга

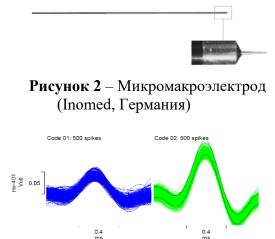


Рисунок 3 – Пример зарегистрированных спайков (с усреднением)

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. Во время записи проводилась визуальная оценка паттерна нейронной активности, что позволяло идентифицировать структуры-мишени и их окружение. При регистрации в области Vim и STN после записи фоновой импульсной активности проводили МЭР при функциональных двигательных пробах в контралатеральных конечностях.

Первичная обработка данных проводилась с помощью программы Spike2 (версия 7.02, Cambridge Electronic Design, Великобритания). Для решения задачи кластеризации спайков использовался метод анализа главных компонент с предварительной фильтрацией сигнала.

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 (ФИА):

- 1. Средняя частота импульсной активности;
- 2. Гистограммы межимпульсных интервалов (Interspike interval histograms ISI);
- 3. Анализ пачек.

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 (Маnn-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 р <0,05.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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). Характеристика основных клинических параметров в исследованных группах представлена в таблице 1.

Пациенты с интраоперационными 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.

Таблица 1. Характеристики 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 леводопатерапии (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
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 МоСА	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 –эквивалентная суточная доза леводопы (levodopa equivalent daily dose);

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

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

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

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

Импульсная активность нейронов Vim-ядра таламуса при болезни Паркинсона

В настоящем исследовании зарегистрирована активность 101 нейрона в Vimядре таламуса. Анализ фоновой импульсной активности нейронов выявил наличие трех паттернов активности: нерегулярного (66%), пачечного (26%) и тонического (8%), при этом средняя частота ФИА составила 23,9±20,1 Гц (рисунки 4 и 5). Для 31% пачечных нейронов частота следования пачек лежала в диапазоне частоты тремора покоя (4-6 Гц). Характеристики ФИА описанных типов нейронов приведены в таблице 2.

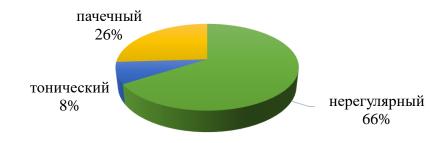


Рисунок 4 – Диаграмма распределения трех паттернов нейронной активности, выделенных в Vim-ядре таламуса при БП

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

Паттерн	Частота (Гц)	ISI* (MC)	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. 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.).

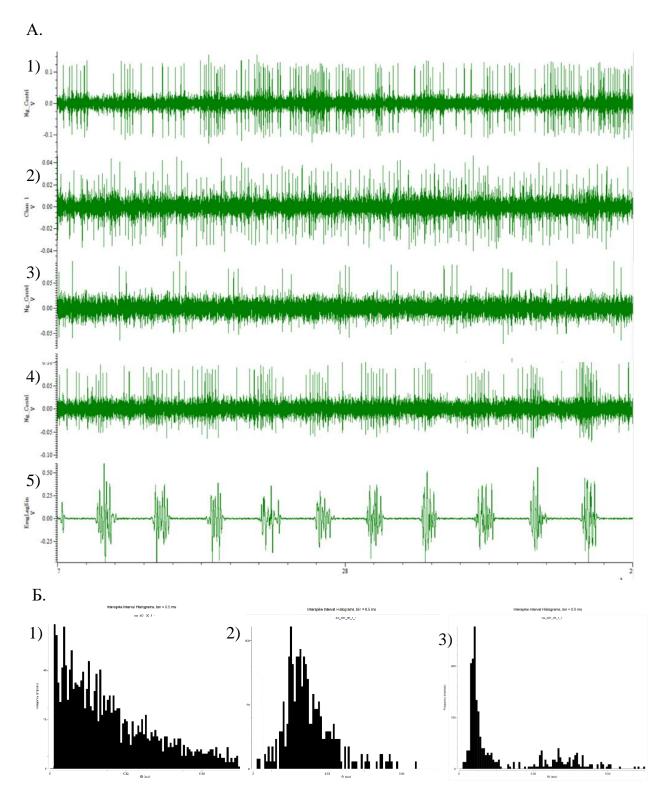


Рисунок 5.

- 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

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

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.

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 6).

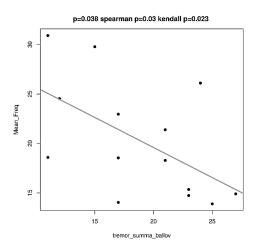


Рисунок 6 – Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в Vim и тяжестью тремора у пациентов с БП

Следующим этапом была проведена оценка взаимосвязи клинических особенностей с паттернами нейронной активности в Vim. Нами была выявлена связь между выраженностью пачечной активности (определяемой по процентному соотношению нейронов, проявляющих пачечный тип активности, и всеми исследованными нейронам в Vim у пациента) 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 7). 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 8). 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.

Интересна выявленная прямая корреляция между процентом пачечных нейронов в Vim и лекарственными дискинезиями: наличие лекарственных дискинезий в клинической картине было ассоциировано с большим процентом нейронов, демонстрирующих пачечный тип активности (p=0,0094) (рисунок 9). 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.

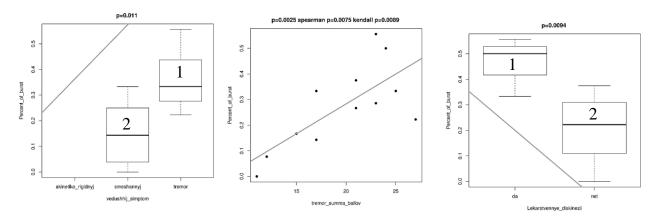


Рисунок 7 (слева) — Относительное количество нейронов с пачечным паттерном в Vim у пациентов с преимущественно дрожательным (1) и смешанным (2) фенотипами БП

Рисунок 8 (по центру) – Прямая корреляция между относительным количеством нейронов с пачечным паттерном в Vim и тяжестью тремора у пациентов с БП

Рисунок 9 (справа) — Относительное количество нейронов с пачечным паттерном в Vim у пациентов с Π , осложненной (1) и неосложненной (2) наличием лекарственных дискинезий

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

Импульсная активность нейронов STN при болезни Паркинсона

Всего в субталамическом ядре проанализирована фоновая импульсная активность 79 нейронов. Средняя частота ФИА составила 35,5±21,7 Гц.

На основе типа распределения межимпульсных интервалов на гистограммах в STN нами выделены три паттерна импульсной активности нейронов (рисунок 10):

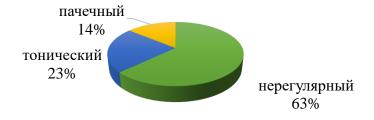


Рисунок 10 – Диаграмма распределения трех основных паттернов, выявленных в STN

Основные характеристики импульсной активности описанных типов нейронов приведены в таблице 3. Рисунок 11 иллюстрирует различные типы нейронных паттернов в STN у пациентов с БП.

Таблица 3. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов STN при болезни Паркинсона

Паттерн активности	Частота (Гц)	ISI (MC)	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.

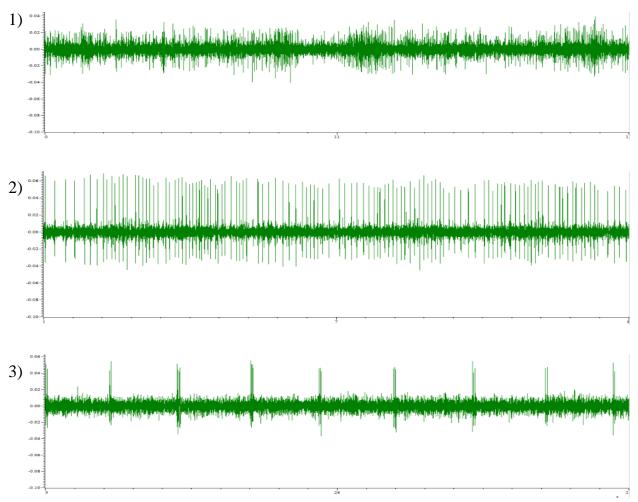


Рисунок 11 - Паттерны нейронных разрядов, регистрируемые в STN при БП: 1) нерегулярный; 2) тонический; 3) пачечный паттерн. Эпоха анализа 2 с

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 12).

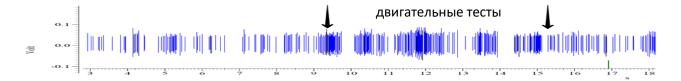


Рисунок 12 — Пример повышения частоты разрядов в момент сгибания контралатеральной руки (с 9 по 15 с)

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

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 13). 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 14).

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 15).

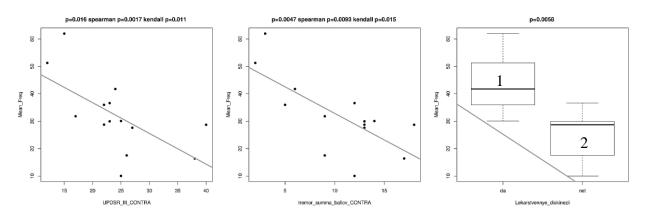


Рисунок 13 (слева) — Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в STN и тяжестью моторных симптомов в off-периоде у пациентов с БП

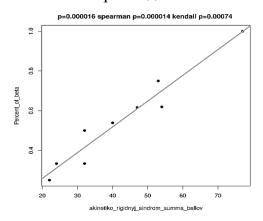
Рисунок 14 (по центру) – Обратная корреляция между величиной средней частоты ФИА в STN и тяжестью тремора у пациентов с БП

Рисунок 15 (справа) – Средняя частота ФИА в STN у пациентов с БП, осложненной (1) и неосложненной (2) 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). Выявленные нами изменения подтверждают сложившиеся представления об особенности клинической картины $\overline{\text{БП}}$ – сохранении асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.

Особое внимание при анализе импульсной активности нейронов STN уделяют анализу бета-диапазона (12-35 Γ ц), предположительно, связанного с развитием брадикинезии при БП и лежащего в основе методов совершенствования новейших систем для DBS-STN (Timmermann, 2012). В нашем исследовании спектральным анализом установлено, что 35% (n=28) нейронов STN проявляли осцилляторную активность в бета-диапазоне колебаний. 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 16).

Помимо связи бета-диапазона с моторными симптомами БП 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 17).



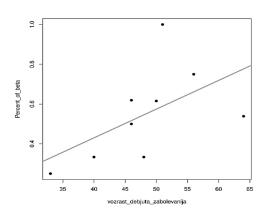


Рисунок 16 (слева) – Прямая корреляция между относительным количеством нейронов с бета-диапазоном колебаний в STN и тяжестью акинетико-ригидного синдрома у пациентов с БП

Рисунок 17 (справа) — 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 отмечаются существенные 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 (Иллариошкин С.Н., 2006). Это согласуется с выявленными нами закономерностями, показывающми

связь бета-диапазона с тяжестью моторных проявлений заболевания и демографическими характеристиками пациентов. Можно предположить, что наличие нейронов с бета-диапазоном колебаний является прогностически неблагоприятным в плане развития тяжелого акинетико-ригидного синдрома.

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

Импульсная активность нейронов внутренного и внешнего сегментов бледного шара при болезни Паркинсона

Всего у 8 пациентов по 10 траекториям выделена и проанализирована активность 94 нейронов бледного шара. Из них 60 нейронов относились к его внутреннему и 34 — внешнему сегментам.

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 выше анализируемой нами активности в GPe (61,12±9,31 Гц).

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) (рисунки 19 и 20).

Активность нейронов GPe была представлена двумя паттернами: 1) тоническим (76%, n=26); 2) нерегулярным (24%, n=8) (рисунок 18).

Основные характеристики импульсной активности описанных нейронных паттернов GPi и GPe приведены в таблицах 4 и 5.

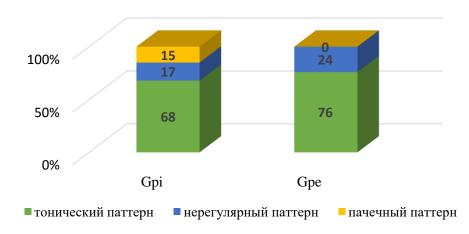


Рисунок 18 – Распределение паттернов нейронной активности в GPi и GPe при БП.

Таблица 4. Основные нейрофизиологические характеристики активности нейронов внутреннего сегмента бледного шара при БП

Паттерн	Частота (Гц)	ISI* (MC)	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 (п=60)	81,9±26,4	13,1±11,7	1,1±0,5

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

Паттерн	Частота (Гц)	ISI* (MC)	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.

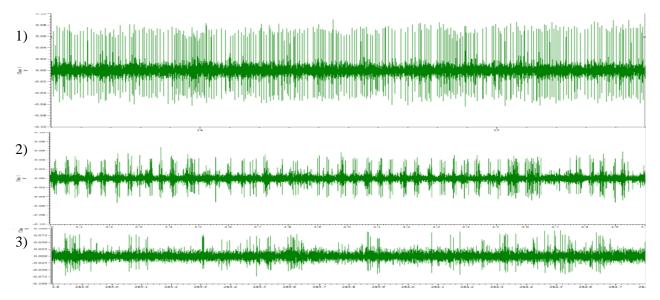


Рисунок 19 - Паттерны нейронных разрядов, регистрируемых в GPi при БП: 1) тонический; 2) нерегулярный; 3) пачечный. Эпоха анализа 2 с.



Рисунок 20 - Растровые диаграммы: 1) тонический паттерн; 2) нерегулярный паттерн; 3) пачечный паттерн. Эпоха анализа 3 с.

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).

Выявленные нами корреляции согласуется с представлениями о том, что вероятность развития дискинезий повышается при увеличении суммарной дозы леводопы, а главным фактором развития дискинезий является неуклонная дегенерация нигростриарных нейронов (Guridi, 2012; Катунина Е.А., 2014). Обусловленный этим нейромедиаторный дисбаланс также приводит и к избыточной активации GPi.

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).

Описанные нами данные для всех хирургических мишеней обобщены в таблице 6, где ячейки с диагональной линией снизу вверх обозначают прямую связь, ячейки с диагональю сверху вниз — обратную.

Таблица 6. Общая характеристика выявленных статистически значимых клиниконейрофизиологических 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: *AP-синдром — акинетико-ригидный синдром, ** Π Д — лекарственные дискинезии, *** $M\Phi$ — моторные флуктуации.

Из представленной таблицы видно, что наибольшее количество клиниконейрофизиологических взаимосвязей наблюдается в группе пациентов, мишенью STN. хирургического вмешательства y которых было Наличие клиниконейрофизиологических коррелятов различных группах В 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 (р<0,05) (таблица 7).

Таблица 7. 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-0		DBS-GPi	Pi DBS-Vim		1	Таламото	RИM
Шкала оценки	MDS-UP (II+III)	DRS	MDS-UP (II+III)	DRS	MDS-UP (II+III)	DRS	MDS-UPI (II+III)	DRS
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 21).

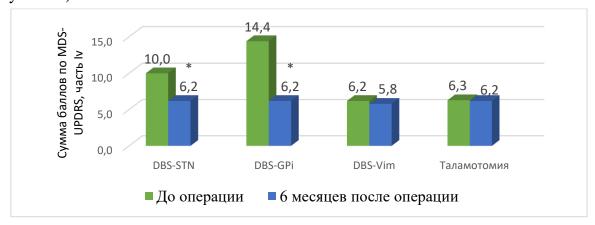


Рисунок 21 — Динамика выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций через 6 месяцев после операции (MDS-UPDRS, часть IV; *p<0,05)

Во всех исследованных подгруппах пациентов (в соответствии с видами хирургического лечения) было достигнуто снижение суточной дозы леводопы через полгода после операции (рисунок 22).

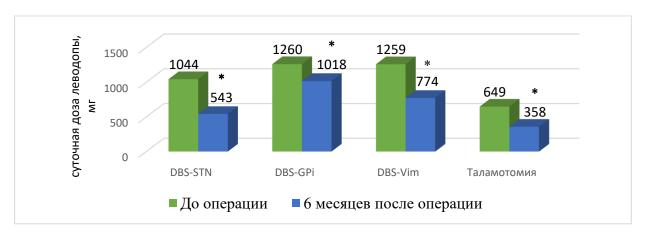


Рисунок 22. Динамика леводопа-терапии через 6 месяцев после операции (суточная доза леводопы, мг; *p<0,05)

Во всех исследованных подгруппах пациентов (в соответствии с видами хирургического лечения) достигнуто улучшение качества жизни (рисунок 23).

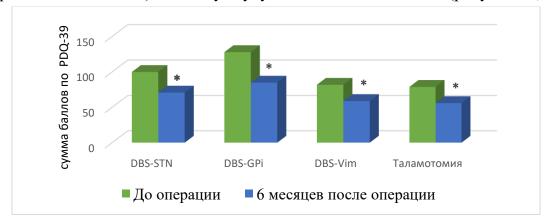


Рисунок 23. Динамика качества жизни пациентов с БП через 6 месяцев после операции (шкала PDQ-39; *p<0,05)

В проведенным нами исследовании у двух пациентов отмечались осложнения, связанные с DBS: в **одном** случае — интракраниальное кровоизлияние, в другом — развитие тревожно-депрессивного расстройства по фоне DBS-STN. При этом в нашем исследовании ни у одного пациента осложнений, связанных непосредственно с процедурой МЭР не было.

Таким образом, анализ основных электрофизиологических особенностей нейронов базальных ядер в нашей работе выявляет ряд закономерностей, с одной стороны, уточняющих имеющиеся знания о патофизиологии и фенотипических

характеристиках БП, а с другой — позволяющих 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, а также опыта проведения интраоперационной МЭР при БП нами предложен алгоритм интраоперационного нейрофизиологического картирования границ хирургических мишеней во время стереотаксических операций для лечения БП.

выводы

- свойственен 1. Болезни Паркинсона 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. 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.
- 2. 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.
- 3. 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.
- 4. 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.
- 5. 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.
- 6. 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.
- 7. 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.
- 8. 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.
- 9. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

КТ – компьютерная томография

MPT — магнитно-резонансная томография
MЭР — микроэлектродная регистрация
ФИА — фоновая импульсная активность

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

ISI – Interstimulus interval – межимпульсный интервал

MDS- – Unified Parkinson's Disease Rating Scale - унифицированная UPDRS — шкала оценки болезни Паркинсона Международного

общества расстройств движений

MMSE – Mini-mental State Examination – Краткая шкала оценки

психического статуса

МоСА – 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)

Vc – вентральное каудальное ядро (таламуса)