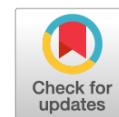


DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623410>

Как анализ активности субталамического ядра может помочь улучшить DBS-стимуляцию при болезни Паркинсона

К.Э. Сайфулина^{1*}, А.А. Гамалея², А.С. Седов¹¹ Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Болезнь Паркинсона (БП) — второе в мире по распространённости нейродегенеративное заболевание, связанное с деградацией дофаминэргических нейронов в чёрной субстанции. Основными двигательными симптомами БП являются гипокинезия (замедленность и затруднённая произвольных движений), ригидность (напряжённость мышц) и тремор. Главные способы снижения выраженности симптомов при БП — это медикаментозная терапия, в рамках которой применяется предшественник дофамина леводопа, и глубинная стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS). Мишенями для DBS при БП являются ядра системы базальных ганглиев — субталамическое ядро (СТЯ) или внутренний сегмент бледного шара.

До сих пор существует проблема подбора программы стимуляции. Выбор наиболее удачного контакта для DBS происходит экспериментально на основании клинических наблюдений, что является сложной и трудоёмкой процедурой. Возможный путь оптимизации — анализ нейрофизиологической активности ядра и выявление паттернов, характерных для контактов, наиболее перспективных с точки зрения клинического улучшения.

Существуют исследования, изучающие связь локальных потенциалов с клиническим улучшением, но общепринятого метода выбора параметров стимуляции на основе активности СТЯ ещё нет. Например, J.N. Strelow с соавт. презентовали метод выбора контактов для стимуляции на основе локальных потенциалов субталамического ядра [1]. Разработанный группой метод давал эффективность не хуже, чем подбор на основании клинических наблюдений. При этом использовался единственный параметр активности — мощность осцилляций в широком бета-диапазоне. Мы предположили, что предсказание наиболее эффективных контактов можно сделать более точным за счёт включения в анализ большего числа параметров.

Цель работы. Поиск параметров активности субталамического ядра, связанных с клиническим улучшением после глубокой стимуляции (DBS).

В исследование было включено 12 СТЯ у 6 пациентов с болезнью Паркинсона от 44 до 62 лет (среднее 52,8 лет, ст. откл. 8,2 года) с акинетико-ригидной формой заболевания (доминирующие двигательные симптомы — гипокинезия и ригидность). Все пациенты прошли операцию по установке электродов для глубокой стимуляции (направленные восьмиконтактные электроды St. Jude, США) биполярно в СТЯ с временным наружным выведением.

С имплантированных электродов записывали локальные потенциалы в 1 и 5 дни после операции. Мы анализировали периоды спокойного бодрствования до приема леводопы (OFF-состояние) и после приема леводопы (состояние включения).

Клинические симптомы оценивал невролог по шкале UPDRS 3. Гипокинезия и ригидность оценивалась для левой и правой сторон тела. Оценку производили за день до операции и через 6 месяцев после имплантации DBS-системы (в течение этого времени стимуляция происходила по одной программе). Для анализа использовали усреднённый показатель улучшения по ригидности и гипокинезии. Параметр «улучшение» — то есть эффект стимуляции — рассчитывали по следующей формуле:

$$(r_0 - r_1) / r_0 + (g_0 - g_1) / g_0 / 2,$$

где r_1 — оценка ригидности после стимуляции; r_0 — оценка ригидности до операции; g_1 — оценка гипокинезии после стимуляции; g_0 — оценка гипокинезии до операции; все оценки были взяты для состояния OFF.

Предварительную обработку записей осуществляли с помощью скриптов с использованием пакета MNE Python. На основе сигналов от 8 контактов каждого электрода мы рассчитали 15 биполярных сигналов, в анализ включили те из них, которые соответствовали области стимуляции.

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

На биполярных сигналах был проведён спектральный анализ: спектральная плотность мощности сигнала была рассчитана по методу Уэлча для частот с шагом в 1 Гц в диапазоне 1–49 Гц для каждого биполярного контакта. Из полученных спектров вычли аperiodическую компоненту с помощью метода foof [2] и рассчитали среднее значение спектральной плотности мощности в следующих частотных диапазонах: тета- (4–7 Гц), альфа- (8–12 Гц), низкочастотный (13–19 Гц) и высокочастотный (20–30 Гц) бета-поддиапазоны, низкочастотный гамма-диапазон (31–49 Гц). Кроме того, мы сделали анализ пачек для каждого диапазона: выделили из исходного сигнала пачки (периоды повышенной мощности, в два раза превышающие медианное значение по записи) и рассчитали для них ряд параметров: средняя длина пачки, стандартное отклонение длины, частота пачек.

Статистический анализ осуществляли в среде R. Для выявления параметров, ассоциированных с клиническим улучшением, использовали регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной в модель ввели общее улучшение по гипокинезии и ригидности. Выделенные параметры локальных потенциалов для каждого частотного диапазона и для двух состояний пациентов (ON и OFF) включили в линейную регрессионную модель в качестве факторов, затем модель упростили, исключив факторы, не вносящие вклад в улучшение модели и демонстрирующие высокие кросс-корреляции ($r > 0,8$).

Анализ выявил три частотных диапазона, связанных с клиническим улучшением: альфа-, низкочастотный и высокочастотный бета-диапазоны; причем связь с улучшением была обнаружена для параметров активности и в ON-, и в OFF-состояниях пациентов.

Финальная модель ($R^2=0,55$; $p < 0,001$) показала значимую прямую связь между клиническим улучшением и следующими факторами: мощностью низкочастотной бета-активности в OFF-состоянии пациента ($p < 0,001$), мощностью альфа-активности в ON состоянии ($p=0,03$).

Обратным образом с клиническим улучшением были связаны факторы: мощность высокочастотной бета-активности ($p=0,018$) в ON-состоянии, доля высокочастотных бета-пачек ($p=0,01$) в ON-состоянии, стандартное отклонение длины альфа-пачек в OFF-состоянии ($p=0,006$) и доля альфа-пачек в ON-состоянии ($p < 0,001$).

Связь мощности в низкочастотном бета-диапазоне с клиническим улучшением соответствует данным литературы [3], параметры пачечной активности в бета-диапазоне также, по некоторым данным, связаны с улучшением [4]. Однако мы обнаружили, что низкочастотные и высокочастотные бета-осцилляции ассоциированы с улучшением по-разному, а также мы обнаружили связь улучшения с альфа-активностью. На основании полученных результатов можно предположить, что для выбора наиболее эффективных контактов для стимуляции можно использовать ряд параметров локальных потенциалов СТЯ, которые не ограничиваются мощностью в широком бета-диапазоне, а включают параметры пачек и мощность как в обоих бета-, так и в альфа-диапазоне и имеют разнонаправленные связи с клиническим улучшением.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; субталамическое ядро; гипокинезия; ригидность; глубинная стимуляция мозга; локальные потенциалы.

Как цитировать:

Сайфулина К.Э., Гамалея А.А., Седов А.С. Как анализ активности субталамического ядра может помочь улучшить DBS-стимуляцию при болезни Паркинсона // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 679–682. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623410>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-15-00344.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Strelow J.N., Dembek T.A., Baldermann J.C., et al. Local Field Potential-Guided Contact Selection Using Chronically Implanted Sensing Devices for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease // Brain Sciences. 2022. Vol. 12, N 12. P. 1726. doi: 10.3390/brainsci12121726
2. Donoghue T., Haller M., Peterson E.J., et al. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components // Nature Neuroscience. 2020. Vol. 23, N 12. P. 1655–1665. doi: 10.1038/s41593-020-00744-x
3. Feldmann L.K., Lofredi R., Neumann W.-J., et al. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings // NPJ Parkinson's Disease. 2022. Vol. 8, N 1. P. 44. doi: 10.1038/s41531-022-00301-2
4. Tinkhauser G., Pogosyan A., Little S., et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease // Brain. 2017. Vol. 140, N 4. P. 1053–1067. doi: 10.1093/brain/awx010

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* К.Э. Сайфулина; адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4; e-mail: kseniasayfulina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623410>

How STN activity analysis could help to improve DBS stimulation in Parkinson's disease

K.E. Sayfulina^{1*}, A.A. Gamaley², A.S. Sedov¹¹ N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;² Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Department of Functional neurosurgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease globally, associated with the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The key motor symptoms of PD comprise bradykinesia (voluntary movement slowness and difficulty), rigidity (muscle stiffness), and tremor.

The primary methods to alleviate the extent of indicators in PD are drug therapy using the dopamine precursor levodopa and deep brain stimulation (DBS). The targets for DBS in PD are the nuclei found within the basal ganglia system, specifically the subthalamic nucleus (STN) or the internal segment of the *globus pallidus*.

There remains an issue of selecting the optimal stimulation program. Identifying the most efficient contact for DBS is a complex and time-consuming process made through clinical observations. One possible way to optimize this process is by analyzing neurophysiological activity of the nucleus and identifying patterns characteristic of the contacts that hold the greatest promise for clinical improvement.

Several studies have investigated the association between LFP and clinical improvements, yet a widely accepted method for choosing stimulation parameters based on STN activity has not been established. The method proposed by Strelow et al. for selecting stimulation contacts based on LFP in the STN is one example [1]. The group's developed method showed the same efficiency as clinical-driven selection, using only oscillation power in the broad beta range as the activity parameter. Our hypothesis suggests that including more parameters in the analysis could enhance the accuracy of predicting the most effective contacts.

Thus, the study aimed to identify the subthalamic nucleus activity parameters associated with clinical enhancement post-DBS. The investigation enrolled six patients with PD aged from 44 to 62 years of age (mean 52.8 years, std. 8.2 years) who exhibited akinetic-rigid disease symptoms, namely bradykinesia and rigidity. A total of 12 STN were studied. Implantation of DBS electrodes was carried out in the STN using directional 8-contact electrodes made by St. Jude Medical (USA) with externalization of temporary leads.

LFP recordings were obtained from the implanted electrodes on the first and fifth post-operative days. We examined periods of wakeful rest prior to and following levodopa administration, which we refer to as the OFF-state and ON-state, respectively.

The neurologist assessed clinical symptoms using the UPDRS III scale, evaluating rigidity and bradykinesia on both the left and right sides of the body. The assessment occurred one day prior to surgery and six months after the DBS system was implanted (with consistent stimulation programming during that time). The analysis used the mean improvement in rigidity and bradykinesia. The formula used to calculate the improvement parameter, or the effect of stimulation, is as follows:

$$(r_0 - r_1) / r_0 + (g_0 - g_1) / g_0 / 2.$$

In this equation, r_1 represents the rigidity score after stimulation, r_0 represents the preoperative rigidity score, g_1 represents the bradykinesia score after stimulation, and g_0 represents the preoperative bradykinesia score. All scores were measured during the OFF state.

Recordings were preprocessed using scripts based on the MNE Python software package. We computed 15 bipolar signals using signals from 8 contacts on each electrode. Only those within the stimulation area were used in the analysis.

Spectral analysis was conducted on the bipolar signals, where the power spectral density (PSD) was determined using the Welch method on frequencies ranging from 1–49 Hz with a 1 Hz increment for each bipolar contact. The obtained spectra underwent an aperiodic component subtraction through the foof method [2], following which the average PSD was obtained for various frequency bands, including theta (4–7 Hz), alpha (8–12 Hz), low (13–19 Hz) and high (20–30 Hz) beta subbands, and the low gamma range (31–49 Hz).

Additionally, bursts within each frequency band were analyzed by extracting periods of increased power spectral density (twice the median value of the recording) from the local field potentials. Various parameters were then calculated for these bursts, including mean burst duration, standard deviation of burst duration, and burst percentage.

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

Statistical analysis was conducted with R software. The regression analysis aimed to identify parameters linked to clinical improvement. Total improvement in bradykinesia and rigidity served as the dependent variable for the model. Selected LFP parameters for each frequency range and medication state (ON and OFF) were used as predictors in the linear regression model. Factors that did not contribute to model improvement and had high cross-correlations ($r > 0.8$) were excluded to simplify the model.

Analysis uncovered three frequency bands associated with clinical improvement: alpha, low beta, and high beta. A correlation between STN activity parameters and improvement was found in both the ON and OFF states.

The final model ($R^2=0.55$, $p < 0.001$) revealed a noteworthy direct link between clinical improvement and the subsequent factors: decreased beta PSD in the OFF state ($p < 0.001$), and increased alpha PSD in the ON state ($p=0.03$).

Factors associated with lower clinical improvement included high beta PSD in the ON-state ($p=0.018$), percentage of high-beta bursts in the ON state ($p=0.01$), standard deviation of alpha burst duration in the OFF state ($p=0.006$), and percentage of alpha bursts in the ON state ($p < 0.001$).

Low beta-band power's association with clinical improvement is consistent with prior literature [3], and beta burst activity parameters have previously been linked to improvement [4]. However, we discovered differential associations with improvement for both low and high beta oscillations, and an additional association with improvement for alpha activity. Based on our findings, we suggest that several STN LFP parameters beyond broad beta power, such as bursts and PSD within alpha, low-beta, and high-beta bands, are associated with clinical improvement. These parameters could be used to determine the most effective stimulation contacts. The evaluation of these parameters requires further investigation.

Keywords: Parkinson's disease; subthalamic nucleus; bradykinesia; rigidity; deep brain stimulation; local field potentials.

To cite this article:

Sayfulina KE, Gamaley AA, Sedov AS. How STN activity analysis could help to improve DBS stimulation in Parkinson's disease. *Genes & Cells*. 2023;18(4):679–682. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623410>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This work was supported by grant No. 22-15-00344 from the Russian Science Foundation.

REFERENCES

1. Strelow JN, Dembek TA, Baldermann JC, et al. Local Field Potential-Guided Contact Selection Using Chronically Implanted Sensing Devices for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*. 2022;12(12):1726. doi: 10.3390/brainsci12121726
2. Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, et al. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature Neuroscience*. 2020;23(12):1655–1665. doi: 10.1038/s41593-020-00744-x
3. Feldmann LK, Lofredi R, Neumann WJ, et al. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *NPJ Parkinson's Disease*. 2022;8(1):44. doi: 10.1038/s41531-022-00301-2
4. Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain*. 2017;140(4):1053–1067. doi: 10.1093/brain/awx010

AUTHORS' CONTACT INFO

* K.E. Sayfulina; address: 4 Kosygin street, 119991 Moscow, Russian Federation; e-mail: ksebiasayfulina@gmail.com