

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623411>

Нейрональные сигнатуры патологической активности бледного шара у пациентов с болезнью Паркинсона и дистонией

А.С. Седов¹*, И.З. Джалагония¹, В.И. Филюшкина¹, С.В. Усова¹, Ю.Н. Семёнова¹,
А.А. Гамалея², А.А. Томский²

¹ 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, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой гипокинетическое двигательное расстройство, характеризующееся брадикинезией, ригидностью, тремором и постуральной неустойчивостью. Дистония — гиперкинетическое двигательное расстройство, отличающееся произвольными устойчивыми или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими аномальные, часто повторяющиеся движения, позы или и то, и другое. Классическая функциональная модель базальных ганглиев предсказывает повышенную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара (GPi) при гипокинетическом двигательном расстройстве (болезнь Паркинсона) и сниженную активность при гиперактивном двигательном нарушении (дистония) [1, 2]. При этом известно, что в обоих случаях глубинная стимуляция (Deep Brain Stimulation, DBS) этой структуры даёт положительный клинический эффект. Этот парадокс на сегодняшний день остаётся неразрешённым и инициирует пласт новых исследований нейронных процессов, протекающих в ядрах базальных ганглиев, совершенствование моделей двигательного контроля, а также исследований влияния DBS стимуляции на активность мозга. Считается, что повышенная синхронизация бета-ритмов (13–35 Гц) у пациентов с болезнью Паркинсона отражает избыточное количество антикинетических тормозных моторных сигналов, в то время как повышенная синхронизация тета-, альфа-ритмов (4–12 Гц) связана с патологией дистонии [3, 4]. Несмотря на активное изучение частотной и пространственной синхронизации, функциональная роль этих ритмов в организации моторного контроля в норме и при двигательных патологиях остаётся неизвестной. В работе мы сравнивали активность внутреннего и внешнего сегментов бледного шара (GPi и GPe) в группе пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и в группе пациентов с генерализованной (ГД) и цервикальной (ЦД) дистонией: от отдельных нейронов до нейронных популяций. Микроэлектродная регистрация активности одиночных нейронов бледного шара проводилась во время 20 плановых нейрохирургических операций по имплантации электродов для глубинной стимуляции мозга (DBS) во внутренний сегмент бледного шара (GPi) у исследуемых пациентов. Мультиканальная (16 каналов) запись локальных потенциалов бледного шара была получена в послеоперационный период с временно выведенных электродов у 8 пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Анализ нейронной активности проводился с помощью разработанного нами ранее метода разделения активности нейронов на тонический, пачечный и паузный паттерны с помощью иерархической кластеризации [5]. Далее мы оценивали распределения паттернов и их основные количественные характеристики: средняя частота разрядов, коэффициент вариации межимпульсных интервалов, индекс асимметрии, индексы пачечности и паузности, процент пачечных разрядов, коэффициенты осцилляции и другие параметры. Для исследования локальных потенциалов (LFP) были применены методы спектрального анализа и количественной оценки колебательных процессов в различных частотных диапазонах. Был проведён анализ как периодических, так и аperiodических (1/f) компонент локальных потенциалов, используя алгоритм параметризации спектра нейронного сигнала как комбинацию аperiodических компонент и периодических осцилляторных пиков.

Мы показали, что текущая частота разрядов нейронов GPi значимо не различалась в исследуемых группах пациентов, при этом была обнаружена более тоническая нейронная активность со сниженными тета-, альфа-осцилляциями в группе пациентов с БП. Анализ распределения GPi нейронов показал значимое увеличение процента тонических клеток (11% — ГД, 15% — ЦД, 49% — БП) и уменьшение процента паузных нейронов (28% — ГД, 25% — ЦД, 11% — БП). Мы обнаружили, что группа пациентов с БП характеризовалась значимо ($p < 0,001$) более высокой частотой разрядов тонических нейронов (33 имп/сек — ГД, 51 имп/сек — ЦД, 91 имп/сек — БП) и сниженной частотой разрядов пачечных нейронов (62 имп/сек — ГД, 68 имп/сек — ЦД, 56 имп/сек — БП). Применение алгоритмов ма-

Рукопись получена: 10.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

шинного обучения для мультипараметрического анализа показало важность нелинейных характеристик нейронной активности, таких как дифференциальная энтропия, тета-осцилляции, индекс паузности и др., для классификации пациентов по типу заболевания. Активность нейронов внешнего сегмента бледного шара (GPe), а также активность GPi в области DBS стимуляции значимо не различались между исследуемыми группами пациентов.

Спектральный анализ локальных потенциалов показал значимое увеличение тета-активности и уменьшение альфа-, низкочастотной и высокочастотной бета-активности обоих сегментов бледного шара в группе пациентов с дистонией по сравнению с БП. Метод случайного леса показал, что наиболее важными параметрами для классификации исследуемых пациентов являются осцилляции в высокочастотном бета-диапазоне и наклон аperiodической компоненты. Область DBS стимуляции характеризовалась высокой тета-, а также сниженной низкой бета-активностью и аperiodической компонентой у пациентов с дистонией. В группе пациентов с БП мы не обнаружили значимых различий в области DBS стимуляции и за её пределами. Сравнение активности в области DBS стимуляции у исследуемых пациентов показало значимые различия тета- и бета-активности.

Полученные результаты свидетельствуют о неоднородности нейронной организации бледного шара, характеризующегося различными паттернами активности. Разнонаправленные изменения активности разного типа нейронов, различия представленности паттернов активности бледного шара, а также важность нелинейных характеристик согласуются как с частотной, так и с паттерновой моделями базальных ганглиев. Результаты анализа локальных потенциалов свидетельствуют о перераспределении как периодических, так и аperiodических компонент активности бледного шара при двигательных нарушениях. Мы предполагаем, что именно комбинация этих компонент определяет патологию двигательных нарушений, а не увеличение осцилляций в одном диапазоне. Отсутствие различий нейронной активности в области стимуляции частично разрешает парадокс эффективности DBS стимуляции бледного шара при гипо- и гиперкинетических заболеваниях. Мы предполагаем, что для прогнозирования области стимуляции и клинического исхода необходимо использовать комплексный подход, учитывая сочетание линейных и нелинейных факторов одиночной активности нейронов, а также периодические и аperiodические компоненты локальных потенциалов бледного шара.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; дистония; бледный шар; активность одиночных нейронов; локальные потенциалы (LFP); функциональная нейрохирургия; глубинная стимуляция мозга (DBS).

Как цитировать:

Седов А.С., Джалагония И.З., Филюшкина В.И., Усова С.В., Семёнова Ю.Н., Гамалея А.А., Томский А.А. Нейронные сигнатуры патологической активности бледного шара у пациентов с болезнью Паркинсона и дистонией // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 683–686. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623411>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 23-15-00487.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergman H., Feingold A., Nini A. et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates // *Trends in Neurosciences*. 1998. Vol. 21, N 1. P. 32–38. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01151-x
2. Nambu A., Chiken S., Shashidharan P., et al. Reduced Pallidal Output Causes Dystonia // *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011. Vol. 5. P. 89. doi: 10.3389/fnsys.2011.00089
3. Geng X., Zhang J., Jiang Y., et al. Comparison of oscillatory activity in subthalamic nucleus in Parkinson's disease and dystonia // *Neurobiology of Disease*. 2017. Vol. 98. P. 100–107. doi: 10.1016/j.nbd.2016.12.006
4. Neumann W.-J., Horn A., Ewert S., et al. A localized pallidal physiologic marker in cervical dystonia // *Annals of Neurology*. 2017. Vol. 82, N 6. doi: 10.1002/ana.25095
5. Myrov V., Sedov A., Belova E. Neural activity clusterization for estimation of firing pattern // *Journal of Neuroscience Methods*. 2019. Vol. 311. P. 164–169. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.017

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.С. Седов; адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4; e-mail: alexeys.sedov@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623411>

Neuronal signatures of abnormal *globus pallidus* activity in patients with Parkinson's disease and dystonia

A.S. Sedov¹*, I.Z. Dzhalaoniia¹, V.I. Filiushkina¹, S.V. Usova¹, Yu.N. Semenova¹, A.A. Gamaleya², A.A. Tomskiy²¹ 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, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a hypokinetic movement disorder. It is characterized by bradykinesia, rigidity, tremor, and postural unsteadiness. Dystonia is a hyperkinetic movement disorder characterized by involuntary sustained or intermittent muscle contractions that cause abnormal, often repetitive movements, postures, or both. The traditional functional model posits that there is greater neuronal activity in the internal segment of the *globus pallidus* (GPi) in PD, a hypokinetic movement disorder, and reduced neuronal activity in dystonia, a hyperactive movement disorder [1, 2]. Deep brain stimulation (DBS) of this structure was shown to have a positive clinical effect in both cases. This paradox remains unresolved, necessitating further research on the neuronal processes in the basal ganglia, enhancing motor control models, and analyzing the impact of DBS stimulation on brain activity. Increased synchronization of beta (13–35 Hz) rhythms in patients with PD indicates an excessive amount of antikinetic inhibitory motor signals. Meanwhile, increased synchronization of theta-alpha (4–12 Hz) rhythms is associated with dystonia pathology [3, 4]. Although frequency and spatial synchronization have been actively studied, the functional role of these rhythms in the organization of motor control in normal and pathological states remains unknown.

The study compared the activity of the internal and external segments of the *globus pallidus* (GPi and GPe) in patients with PD and patients with generalized (GD) and cervical (CD) dystonia. The analysis was conducted at both the single-neuron and neuronal population levels. Microelectrode recording was performed on single-unit activity of the *globus pallidus* during neurosurgical procedures. The purpose was to implant DBS electrodes into the internal segment of the GPi in studied patients. A total of 20 procedures were conducted. Multichannel recording of local field potentials (using 16 channels) from the *globus pallidus* was obtained postoperatively through temporary externalized electrodes in 8 patients. The study's ethical approval was obtained from the committee at the N.N. Burdenko Center for Neurosurgery. Neuronal activity analysis used a previously established method separating neurons' activity into tonic, burst, and pause patterns through hierarchical clusterization [5]. We analyzed the distribution of patterns and their main quantitative characteristics, such as the average firing rate, coefficient of variation of interspike intervals, asymmetry index, burst and pause indices, percentage of bursting discharges, oscillation scores, and other relevant parameters. Spectral analysis and quantitative assessment of oscillatory processes in various frequency ranges were used to analyze the local field potentials (LFP). An examination of periodic and aperiodic (1/f) constituents of local field potentials was performed using the neural signal spectrum parametrization algorithm as a combination of aperiodic elements and periodic oscillatory crests [6].

The study demonstrates comparable firing rates of GPi cells across all groups examined. However, the PD group exhibited a higher level of tonic neuronal activity with decreased theta-alpha oscillations. The analysis of GPi neuron distribution reveals a significant increase in tonic cells (11% GD, 15% CD, 49% PD) and a decrease in paused neurons (28% GD, 25% CD, 11% PD). The patient group with Parkinson's disease exhibited a markedly elevated firing rate of tonic neurons (33 imp/sec GD, 51 imp/sec CD, 91 imp/sec PD) compared to the control groups, as well as a reduced firing rate of burst neurons (62 imp/sec GD, 68 imp/sec CD, 56 imp/sec PD), with statistical significance at $p < 0.001$. Multifactor analysis using machine learning algorithms demonstrated the significance of non-linear characteristics in neuronal activity for classifying patients by disease type, including differential entropy, theta oscillations, pause index, among others. Activity of neurons in the GPe and GPi activity in the DBS stimulation area did not exhibit significant differences between the patient groups studied.

Spectral analysis of local field potentials revealed a marked elevation of theta activity and a decline in alpha, low-, and high-beta activity in both segments of the *globus pallidus* of patients with dystonia compared to those with PD. The random forest algorithm indicated that the most crucial factors for identifying the patients under study were oscillations in the high-

Received: 10.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

frequency beta range and the slope of the aperiodic component. The area of stimulation via DBS exhibited increased theta activity and decreased low beta activity and an aperiodic component in patients with dystonia. No significant differences were found in the area of DBS stimulation and beyond for patients with PD. Significant differences were observed in theta and beta activity when comparing the DBS stimulation area activity among the examined patients.

The study revealed the neural organization of *globus pallidus* as heterogeneous, displaying diverse activity patterns. Multidirectional changes in neuronal activity, differences in activity pattern distribution, and non-linear characteristics are supported by both firing rate and firing pattern models of the basal ganglia. The analysis of local field potentials revealed a shift in both periodic and aperiodic components of *globus pallidus* activity in movement disorders. The interplay of these components determines the pathology of movement disorders, rather than heightened oscillations in a single frequency range. The lack of variance in neural activity in the stimulated area provides partial resolution to the enigma of the GPI-DBS's efficacy in hypo- and hyperkinetic conditions. To accurately anticipate the area of stimulation and clinical outcomes, a comprehensive strategy is required, which integrates a blend of linear and non-linear components of single unit activity, along with periodic and aperiodic elements of local field potentials of the *globus pallidus*.

Keywords: Parkinson's disease; dystonia; *globus pallidus*; single unit activity; local field potentials (LFP); functional neurosurgery; deep brain stimulation (DBS).

To cite this article:

Sedov AS, Dzhalogoniia IZ, Filiushkina VI, Usova SV, Semenova YuN, Gamaleya AA, Tomskiy AA. Neuronal signatures of abnormal *globus pallidus* activity in patients with Parkinson's disease and dystonia. *Genes & Cells*. 2023;18(4):683–686. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623411>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00487.

REFERENCES

1. Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences*. 1998;21(1):32–38. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01151-x
2. Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, et al. Reduced Pallidal Output Causes Dystonia. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011;5:89. doi: 10.3389/fnsys.2011.00089
3. Geng X, Zhang J, Jiang Y, et al. Comparison of oscillatory activity in subthalamic nucleus in Parkinson's disease and dystonia. *Neurobiology of Disease*. 2017;98:100–107. doi: 10.1016/j.nbd.2016.12.006
4. Neumann WJ, Horn A, Ewert S, et al. A localized pallidal physiomarker in cervical dystonia. *Annals of Neurology*. 2017;82(6). doi: 10.1002/ana.25095
5. Myrov V, Sedov A, Belova E. Neural activity clusterization for estimation of firing pattern. *Journal of Neuroscience Methods*. 2019;311:164–169. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.017.

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.S. Sedov; address: 4 Kosygin street, 119991 Moscow, Russian Federation; e-mail: alexeys.sedov@gmail.com