

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623521>

Энтропийные характеристики нейронной активности субталамического ядра в области эффективной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона

Н.И. Захаров^{1, 2*}, Е.М. Белова², А.А. Гамалея³, А.А. Томский³, А.С. Седов^{1, 2}¹ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Российская Федерация;² Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;³ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных и успешных методов лечения болезни Паркинсона является глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS). Результат хирургической имплантации DBS-электрода в субталамическом ядре (STN) напрямую зависит от правильной локализации зоны стимуляции. Интраоперационное использование микроэлектродной регистрации позволяет достоверно локализовать границы STN [1], а проведение тестовых стимуляций с помощью макроэлектрода повсеместно используется для повышения точности установки DBS-электрода. Данный подход позволяет из нескольких обследуемых траекторий введения выбрать ту, по которой при тестовых стимуляциях наблюдается наилучший клинический эффект. Однако на данный момент отсутствует комплексное достоверное описание характера одиночной активности нейронов, ассоциируемой с успешной установкой DBS-электрода.

С целью определения характеристик активности нейронов, ассоциируемых с достижением наилучшего клинического эффекта тестовых стимуляций, проводится исследование данных микроэлектродных регистраций (MER) активности единичных нейронов STN 21 пациента с болезнью Паркинсона (UPDRS III off/on=46.9/12.8). Для 618 детектированных нейронов проводили сравнительное исследование 29 параметров активности (включая частоту импульсаций, интенсивность колебательной активности на различных диапазонах частот (Oscores), коэффициент вариации, пачечный, паузный индекс и пр.) [2]. Помимо этого был реализован метод расчёта энтропии относительного изменения межспайковых интервалов (interspike intervals, ISI) последовательности импульсаций [3] и выделения паттернов нейронной активности методом иерархической кластеризации [4].

Сравнительный анализ активности одиночных нейронов выявил статистически значимые ($p < 0,05$) различия между проигнорированными и выбранными по результатам тестовых стимуляций траекториями для финальной установки DBS-электрода только для энтропийных параметров. Для траекторий введения микроэлектродов с наилучшими результатами тестовых стимуляций характерна сниженная энтропия межспайковых интервалов. При этом вклад в различие энтропии между траекториями оказывают только тонические и паузные паттерны нейронной активности, для пачечных нейронов статистических значимых отличий не выявлено. Значение энтропии также показало положительную достоверную корреляцию со степенью улучшений клинической картины заболевания до и после применения медикаментозного лечения.

Проведённый сравнительный анализ активности одиночных нейронов, обнаруженных на траекториях с различным эффектом тестовых стимуляций, показал слабую применимость линейных параметров для решения задачи определения траектории введения электрода с наилучшим клиническим эффектом. Показано, что использование нелинейных параметров активности (энтропии) единичных нейронов позволяет достоверно отличить траектории со значимым и отсутствующим/незначительным результатом тестовой стимуляции. При этом интерпретация данного параметра как меры неопределённости или непредсказуемости информационной системы в соответствии с результатами других исследований [5] подчёркивает важность энтропии в определении функций базальных ядер и описании процессов переноса информации при контроле движения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; субталамическое ядро; DBS; нелинейные параметры; энтропия; одиночная активность нейронов; микроэлектродная регистрация.

Как цитировать:

Захаров Н.И., Белова Е.М., Гамалея А.А., Томский А.А., Седов А.С. Энтропийные характеристики нейронной активности субталамического ядра в области эффективной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 894–897. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623521>

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00344).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koirala N., Serrano L., Paschen S., et al. Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 19241. doi: 10.1038/s41598-020-74196-5
2. Myrov V., Sedov A., Salova E., et al. Single unit activity of subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease under local and generalized anaesthesia: multifactor analysis // *Neurosci Res*. 2019. Vol. 145. P. 54–61. doi: 10.1016/j.neures.2018.08.006
3. Sherry C.J., Klemm W.R. Entropy as an index of the informational state of neurons // *Int J Neurosci*. 1981. Vol. 15, N 3. P. 171–178. doi: 10.3109/00207458108985911
4. Myrov V., Sedov A., Belova E. Neural activity clusterization for estimation of firing pattern // *J Neurosci Methods*. 2019. Vol. 311. P. 164–169. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.017
5. Darbin O., Dees D., Martino A., et al. An entropy-based model for basal ganglia dysfunctions in movement disorders // *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. P. 742671. doi: 10.1155/2013/742671

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Н.И. Захаров; адрес: Российская Федерация, 141701, Московская обл., Долгопрудный, Институтский пер., д. 9;
e-mail: zaharov.ni@phystech.edu

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623521>

Subthalamic nucleus neuronal activity entropy in the effective stimulation area in patients with Parkinson's disease

N.I. Zakharov^{1, 2*}, E.M. Belova², A.A. Gamaleya³, A.A. Tomskiy³, A.S. Sedov^{1, 2}¹ Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow, Russian Federation;² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;³ Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most successful and promising treatments for Parkinson's disease today is deep brain stimulation (DBS). Accurate localization of the stimulation area is critical for the outcome of surgical DBS electrode implantation in the subthalamic nucleus (STN). To achieve this, microelectrode recording is used during surgery to precisely locate the STN borders [1], while test stimulations with a macroelectrode are widely employed to enhance DBS electrode placement accuracy. Thus, through testing multiple trajectories, the most clinically effective one can be selected. However, a comprehensive and reliable description of the specific single neuron activity associated with successful DBS electrode implantation is currently lacking.

A study was conducted using microelectrode recordings (MER) of single neuron activity in the STN of 21 Parkinson's disease patients (UPDRS III off/on=46.9/12.8) to identify the neuronal activity features associated with the most favorable clinical outcome of test stimulation. A comparative analysis of 29 activity parameters, such as firing rate, oscillatory activity intensity in different frequency ranges (Oscores), coefficient of variation, burst, pause index, among others [2], was conducted for 618 identified neurons. In addition, the approach of computing the entropy of the change in interspike intervals (ISI) of the pulse sequence [3] and the process of identifying patterns of neural activity using hierarchical clustering [4] were implemented.

A comparative analysis of single neuron activity indicated notable ($p < 0.05$) variations between disregarded and selected paths for the ultimate implantation of DBS electrode, solely relying on entropy parameters. Trajectories that delivered optimal test stimulation outcomes demonstrated reduced entropy of interspike intervals. Only the patterns of neuronal activity characterized by extended periods of steady firing and brief pauses, referred to as tonic and pause activity, respectively, were found to contribute to the difference in entropy between trajectories. In contrast, there were no statistically significant differences detected in entropy values associated with neurons demonstrating burst activity. Furthermore, we observed a positive and significant correlation between entropy values and the degree of improvement in disease presentation before and after administration of medication.

A comparative analysis was conducted on the activity of single neurons along different trajectories with varied test stimulation responses. The results showed a weak effectiveness of linear parameters in determining the optimal electrode insertion path for improved clinical outcomes. However, the use of non-linear activity parameters, specifically entropy, in single neurons effectively differentiated trajectories with significant versus absent/insignificant test stimulation results. Furthermore, the significance of entropy in establishing the basal ganglia functions and describing information transfer processes in movement control is emphasized by interpreting this parameter as a measure of uncertainty or unpredictability of the information system in relation to the findings of other studies [5].

Keywords: Parkinson's disease; subthalamic nucleus; DBS; nonlinear parameters; entropy; single neuron activity; microelectrode recording.

To cite this article:

Zakharov NI, Belova EM, Gamaleya AA, Tomskiy AA, Sedov AS. Subthalamic nucleus neuronal activity entropy in the effective stimulation area in patients with Parkinson's disease. *Genes & cells*. 2023;18(4):894–897. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623521>

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Received: 15.05.2023**Accepted:** 26.11.2023**Published online:** 20.01.2024

Funding sources. This study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00344).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Koirala N, Serrano L, Paschen S, et al. Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation. *Sci Rep.* 2020;10(1):19241. doi: 10.1038/s41598-020-74196-5
2. Myrov V, Sedov A, Salova E, et al. Single unit activity of subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease under local and generalized anaesthesia: multifactor analysis. *Neurosci Res.* 2019;145:54–61. doi: 10.1016/j.neures.2018.08.006
3. Sherry CJ, Klemm WR. Entropy as an index of the informational state of neurons. *Int J Neurosci.* 1981;15(3):171–178. doi: 10.3109/00207458108985911
4. Myrov V, Sedov A, Belova E. Neural activity clusterization for estimation of firing pattern. *J Neurosci Methods.* 2019;311:164–169. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.017
5. Darbin O, Dees D, Martino A, et al. An entropy-based model for basal ganglia dysfunctions in movement disorders. *Biomed Res Int.* 2013;2013:742671. doi: 10.1155/2013/742671

AUTHORS' CONTACT INFO

* N. Zakharov; address: 9 Institutskiy lane, 141701 Moscow Region, Dolgoprudny, Russian Federation; e-mail: zakharov.ni@phystech.edu