

Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона

Е.В. Бриль^{1,2}, Е.М. Белова³, А.С. Седов³, А.А. Гамалея⁴, А.А. Поддубская⁴, Н.В. Федорова¹, А.А. Томский⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия;

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук», Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Аннотация

Конкретные механизмы, лежащие в основе терапевтических эффектов нейростимуляции при болезни Паркинсона, остаются предметом дискуссий и интенсивного изучения. Понимание этих механизмов может послужить основой для разработки и подбора более эффективных параметров для облегчения симптомов паркинсонизма, способных максимизировать преимущества и уменьшить побочные эффекты хирургического вмешательства. В статье обсуждаются существующие модели двигательного контроля в базальных ганглиях в норме и при БП с точки зрения эффектов нейромодуляции (модель изменения импульсного потока, осцилляторная модель), также современные представления о возможных механизмах действия нейростимуляции подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS): гипотеза деполяризационного блока, гипотеза нейронных помех, гипотеза синаптической депрессии, гипотеза синаптической модуляции, гипотеза DBS-астроцитов. Подробно рассмотрены также факторы, как локализация DBS и параметры нейростимуляции, влияющие на клинический исход. Затронута тема нейропротективного эффекта DBS.

Ключевые слова: механизм нейростимуляции; DBS; болезнь Паркинсона; параметры нейростимуляции

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

Адрес для корреспонденции: 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.
E-mail: e.brill@inbox.ru. Бриль Е.В.

Для цитирования: Бриль Е.В., Белова Е.М., Седов А.С., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Томский А.А. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 89–99.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.10>

Поступила 10.11.2021 / Одобрена после рецензирования 13.12.2021 / Принята в печать 25.02.2022

Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease

Ekaterina V. Brill^{1,2}, Elena M. Belova³, Aleksey S. Sedov³, Anna A. Gamaley⁴, Anna A. Poddubskaya⁴, Natalia V. Fedorova¹, Aleksey A. Tomskiy⁴

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

³Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Specific mechanisms underlying the therapeutic effects of neurostimulation in Parkinson's disease remain a topic of discussion and intense study. Understanding these mechanisms can serve as the foundation for developing and selecting more effective parameters to relieve the symptoms of Parkinson's disease, maximize the advantages, and reduce the adverse effects and need for surgical intervention. The article discusses existing models of motor control in the basal ganglia in healthy individuals and in PD from the point of view of neuromodulation (changes in the impulse flow model, oscillatory model), as well as the current understanding of the mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS): the block depolarization hypothesis, neural interference hypothesis, synaptic depression hypothesis, synaptic modulation hypothesis, and the DBS astrocytes hypothesis. Factors such as DBS location and neurostimulation parameters, affecting the clinical outcome, are considered in detail. The neuroprotective effect of DBS is also touched on.

Keywords: neurostimulation mechanisms; DBS; Parkinson's disease; neurostimulation parameters

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 123098, Russia, Moscow, Marshala Novikova str., 23. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: e.brill@inbox.ru. Brill E.V.

For citation: Brill E.V., Belova E.M., Sedov A.S., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Fedorova N.V., Tomskiy A.A. Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 89–99. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.10>

Received 10.11.2021 / Approved after peer review 13.12.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — двигательное расстройство, сопровождающееся дегенерацией дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, дефицитом дофамина, приводящим к нарушению работы базальных ганглиев (БГ) и развитию характерных симптомов. Для облегчения симптомов заболевания применяется лекарственная терапия, в том числе прекурсором дофамина L-DOPA. Длительный приём леводопы практически неизбежно приводит к развитию лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, значительно снижающих качество жизни пациентов [1]. В этом случае при отсутствии противопоказаний может быть рекомендована нейростимуляция подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS), которая позволяет достичь сопоставимого эффекта на основные двигательные симптомы БП.

На эффективность нейростимуляции влияет множество факторов, включая исходный неврологический статус пациента, его индивидуальные особенности и сопутствующие заболевания, а также выбор структуры-мишени для DBS, точность имплантации электрода, параметры подобранной стимуляции [2]. История нейростимуляции насчитывает уже более трех десятилетий, однако конкретные механизмы, лежащие в основе её терапевтических эффектов, остаются предметом дискуссий и интенсивного изучения. Понимание этих механизмов может послужить основой для разработки и подбора более эффективных параметров для облегчения симптомов паркинсонизма, способных максимизировать преимущества и уменьшить побочные эффекты хирургического вмешательства.

Изучение эффектов нейростимуляции проводится с использованием животных моделей и в рамках клинических исследований. Исследования на человеке имеют ряд этических ограничений: например, невозможно получить контрольные данные об особенностях работы БГ и эффектах нейростимуляции у здоровых людей, в то время как на моделях животных такие данные существуют. Использование животных моделей для изучения DBS также имеет ряд важных ограничений: прежде всего, для моделирования дофаминергического дефицита используются нейротоксины, которые не в полной мере воспроизводят патофизиологию БП. Создание стимулятора для животных, который повторял бы ключевые особенности клинических устройств, сталкивается с определёнными трудностями. Паттерны нейронной активности в структурах БГ у пациентов с БП и у животных различаются, что исключает возможность непосредственного переноса результатов, получаемых на животных, в клиническую практику [3].

В данном обзоре рассмотрены существующие представления о возможных механизмах нейростимуляции при БП.

Модели двигательного контроля в БГ в норме и при БП для объяснения эффектов нейромодуляции

Модель изменения импульсного потока

Дофаминергический дефицит в компактной части черной субстанции ведёт к нарушению работы БГ, играющих ключевую роль в двигательном контроле. Классическая теория, предложенная в 1989 г. R.L. Albin и соавт., указывала на существование внутри системы БГ двух основных путей передачи сигнала [4]. «Прямой» путь, соединяющий полосатое тело с внутренним сегментом бледного шара (GPi), обеспечивает выполнение актуальной двигательной программы, тогда как «непрямой» путь, проходящий дополнительно через внешний сегмент бледного шара (GPe) и субталамическое ядро (STN), подавляет конкурирующие двигательные программы (рис. 1). Баланс между этими двумя проекциями регулируется афферентными дофаминергическими сигналами от компактной части черной субстанции, действующими через дифференциально распределённые дофаминергические рецепторы D1 и D2. Потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции приводит к ослаблению активности «прямого» пути и гиперактивации «непрямого» пути, что проявляется в виде гипокинетических симптомов (брадикинезия и ригидность в рамках классической триады), а также к нарушению осанки и походки, когнитивным и эмоциональным расстройствам [5].

Основываясь на этой модели, было предложено объяснение для эффектов нейростимуляции на гипокинетические симптомы: подавление избыточной активности звеньев «непрямого» пути, которые затрудняют движение при БП [6]. Тем не менее некоторые данные не укладывались в рамки классической теории: например, стимуляция GPi приводит к облегчению как гипокинетических, так и гиперкинетических симптомов [7]. Таким образом, представления классической теории о функционировании БГ и эффектах нейростимуляции можно считать слишком упрощёнными.

В дальнейшем развитие модели R.L. Albin и соавт. [4] шло несколькими путями. Недавние анатомические исследования выявили более сложную организацию БГ, в которой трудно предсказать преобразования, происходящие с входным сигналом (рис. 1, D) [8]. Во-первых, были обнаружены дополнительные проекции «прямого» пути от полосатого тела, которые заканчиваются в GPe. Во-вторых, STN теперь рассматривается как основная входная структура БГ,

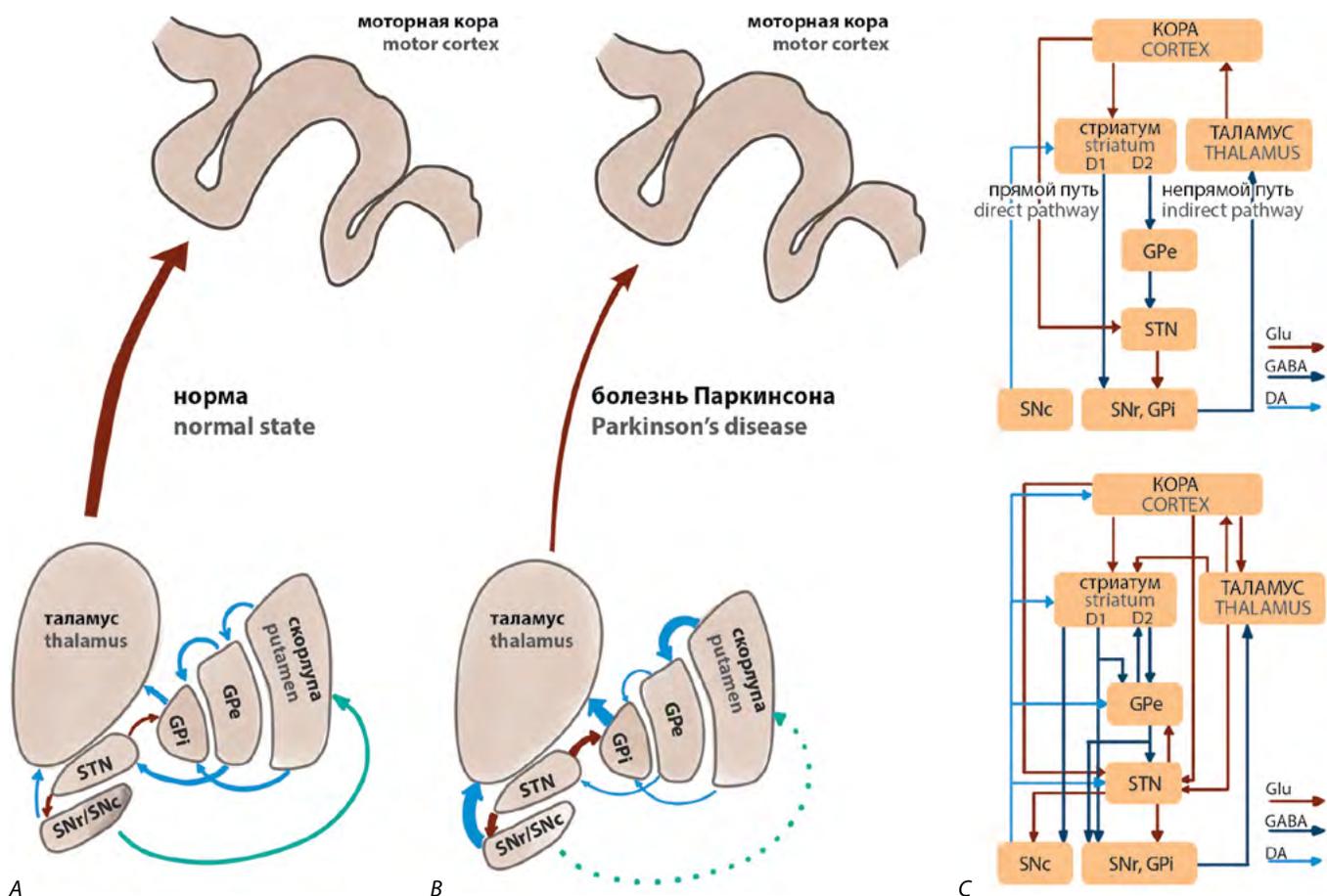


Рис. 1. Схема основных проекций внутри системы двигательного контроля в норме (A) и при БП (B). C — первоначальная схема проекций [4]; D — обновлённая схема проекций внутри системы двигательного контроля, показывающая более сложную организацию и наличие реципрокных связей, которые могут вовлекаться в поддержание патологических осцилляций внутри системы (адаптировано по [8]). SNr — ретикулярная часть чёрной субстанции; SNc — компактная часть чёрной субстанции.

Fig. 1. Diagram of the main projections inside the motor control system in healthy individuals (A) and in PD (B). C — initial diagram of the projections [4]; D — updated diagram of the projections inside the motor control system, showing a more complex organization and the presence of reciprocal connections, which can help to maintain the pathological oscillations inside the system (adapted from [8]). SNr — substantia nigra pars reticulata; SNc — substantia nigra pars compacta.

связанная с внешними афферентами как от корковых, так и от подкорковых структур. GPe посылает проекции не только к STN, но и непосредственно к GPi и ретикулярной части чёрной субстанции, а также к nigростриарным дофаминергическим нейронам. Обнаружены также реципрокные связи между ядрами БГ, например между STN и GPe, а также между GPe и полосатым телом (рис. 1, D). Таким образом, в настоящее время считается, что корковая активность передаётся в подкорковые области тремя потоками: «гиперпрямым», «прямым» и «непрямым» путями, которые действуют вместе. Гиперпрямой путь представляет собой моносинаптическое соединение аксонов, которое, по крайней мере частично, формируется из коллатералей аксонов кортикобульбарных и кортикоспинальных волокон, которые проходят от лобной коры к STN.

Впоследствии появились новые теории, которые опирались на ту же структурную основу сетевых проекций внутри БГ, однако развивали представления о функциональных процессах, происходящих внутри данной системы [7]. В этом случае патофизиология БП рассматривается как нарушение паттернов активности, необходимых для адекватного

выполнения двигательных программ, а системный эффект DBS объясняется с позиций разрушения патологических паттернов, возникающих на фоне дофаминергического дефицита и нарушающих нормальную обработку двигательной информации в БГ [9] (рис. 2).

Осцилляторная модель

Ритмические колебания, или осцилляции, являются обязательным компонентом нормально функционирующих нейронных сетей [10]. Мозг можно представить как сложную комбинацию бесчисленных осцилляторов [11]: первоначально считалось, что более высокочастотные осцилляции используются в основном для локальной передачи информации, тогда как синхронизация на более низких частотах может использоваться для связи между довольно далеко разнесёнными в пространстве структурами [12]. Хотя такое представление о сущности осцилляций в мозге, по-видимому, является упрощением, различные частоты и фазово-амплитудные взаимодействия между ними играют важную роль в координации активности нейронных ансамблей [13].

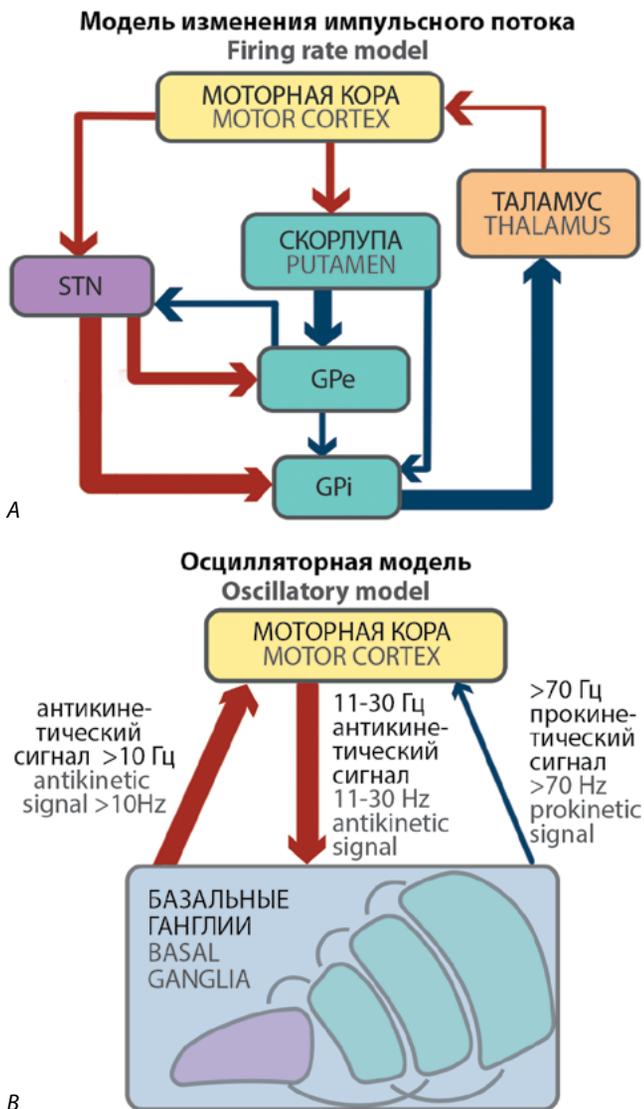


Рис. 2. Схемы взаимодействия внутри систем двигательного контроля для модели изменения импульсного потока (А) и осцилляторной модели (В).

Ширина стрелок отражает мощность передачи сигнала между структурами.

Fig. 2. Diagrams of interactions inside the motor control systems for the changes in impulse flow model (A) and the oscillatory model (B).

Arrow width reflects the strength of the signal transmission between structures.

Ритмические осцилляции, связанные с нейронной активностью, можно отслеживать с помощью электроэнцефалограммы с поверхности мозга или с помощью локальных потенциалов, записываемых в структуре нервной ткани [14]. Электрофизиологические исследования указывают на важную роль осцилляций в патофизиологии БП: в сенсомоторных путях ритмические колебания между корой, БГ, таламусом и мозжечком синхронизируются на определённых частотах, причём уровень синхронизации коррелирует с выраженностью моторных симптомов БП, в частности, тремора, брадикинезии и ригидности [15–18].

Многочисленные электрофизиологические исследования БП связывают гипокинетические симптомы в клинической

картине паркинсонизма прежде всего с патологической синхронизацией осцилляций в β -диапазоне (12–30 Гц) между БГ и моторной корой [19–21]. Об антикинети-ческом статусе β -осцилляций свидетельствует уменьшение их мощности в БГ непосредственно перед инициацией движения [22]. У пациентов с БП патологическая синхронизация в β -диапазоне особенно выражена в STN и GPi, однако наблюдается также в сенсомоторных отделах коры [23] и может быть снижена после приёма леводопы [19, 24], но и во время DBS [25]. E.J. Quinn и соавт. показали, что при различных фенотипах БП особенности осцилляторной активности внутри БГ могут различаться [26].

Недавнее исследование с одновременным использованием магнитоэнцефалографии и регистрацией локальных потенциалов STN у пациентов через имплантированные DBS-электроды показало существование нескольких различных контуров синхронизации между STN и связанными с ним отделами коры, которые разделены как пространственно, так и по частотам [27]. В исследовании были выявлены осцилляторные связи между STN и моторной корой в β -диапазоне частот и между STN и височными отделами коры в α -диапазоне частот. Возможность одновременного существования нескольких контуров синхронизации в сетях двигательного контроля может играть важную роль в патофизиологии БП и, вероятно, должна учитываться в клинических исследованиях эффектов DBS [27, 28].

Механизмы, лежащие в основе эффектов DBS

Не существует единого мнения о том, какие процессы лежат в основе эффектов DBS на функционирование БГ. Исходно высокочастотная электрическая стимуляция использовалась, чтобы оценить клинический эффект при воздействии на ту или иную структуру мозга перед абляцией, и воспроизводила те же клинические эффекты, что и деструктивные операции [29]. На этом основании был сделан вывод, что высокочастотная стимуляция подкорковых структур может подавлять нейронную активность, вызывая деполаризацию мембран нейронов в области стимуляции, таким образом имитируя функциональное повреждение ядра-мишени, что приводит к уменьшению двигательных симптомов. Эта теория получила название «теории деполаризационного блока», представляющего собой индуцированные стимуляцией изменения активации управляемых напряжением ионных токов, которые блокируют нейронную активность около стимулирующего электрода [30, 31].

Следует отметить, что блок деполаризации — не единственный механизм DBS, поскольку в исследовании *in vivo* было показано, что полное ингибирование нейронов STN охватывает только небольшую популяцию клеток. Однако в большинстве случаев DBS вызвала частичное ингибирование, характеризующееся снижением частоты разрядов нейронов STN у грызунов [32], приматов [30] и людей [33, 34].

M. Muthuraman с соавт. разделили гипотезы на три основных категории [35]:

- гипотезы подавления или ингибирования, согласно которым DBS должна подавлять активность в локальных нейрональных клетках и модулировать пути, соединяющие субкортикальные и корковые структуры, оказывая таким образом эффект, аналогичный повреждению;

- гипотезы активации локальных нейрональных элементов, согласно которым DBS STN увеличивает нейронную активность в GPe, черной субстанции и в нейронах моторной коры;
- гипотеза прерывания, согласно которой аномальный поток информации через STN прерывается на фоне стимуляции этой мишени.

К.Н. Lee с соавт. выделяют пять гипотез в отношении возможного механизма действия DBS [36]:

- ранее описанная гипотеза «деполяризационного блока»;
- гипотеза нейронных помех;
- гипотеза синаптической депрессии (истощение нейротрансмиттеров в терминалах эфферентных нейронов);
- гипотеза синаптической модуляции (активация нейрональных терминалей, которые ингибируют и/или возбуждают эфферентные нейроны);
- гипотеза DBS-астроцитов (вовлечение астроцитов в высвобождение нейротрансмиттеров).

Концепция нейронных помех или нейронной модуляции была впервые описана А. Vennart и соавт. [37]. Согласно этой гипотезе, стимуляция эфферентных аксонов с помощью DBS накладывает синхронизированный высокочастотный регулярный паттерн разрядов на аксоны. Короткие интервалы между DBS-импульсами не позволяют нейронам вернуться к своей спонтанной патологической активности, наблюдаемой у пациентов с БП. Таким образом, DBS не снижает нейронное возбуждение, а вместо этого вызывает модуляцию патологической сетевой активности и изменения во всей нейронной сети.

Воздействие DBS на синапсы можно описать в терминах «синаптической модуляции» или «синаптической депрессии». Последнюю можно рассматривать как более подробное объяснение механизма деполяризационного блока: предполагается, что в нейроне, активируемом под влиянием нейромодуляции, истощается запас везикул с нейротрансмиттерами в синаптическом окончании [38, 39]. Гипотеза синаптической модуляции утверждает, что в зависимости от параметров стимуляции DBS активирует возбуждающие и/или ингибирующие нейрональные элементы, включая волокна, которые находятся в непосредственной близости от электрода DBS [40].

Локальные эффекты DBS могут опосредоваться не только через нейроны, но и через астроциты [41]. Электрическое поле может активировать эти глиальные клетки [42], вызывая выброс нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (прежде всего, глутамата, аденозина и D-серина), которые воздействуют на пре- и постсинаптические рецепторы близлежащих нейронов. Такие воздействия влияют на работу синапсов и синаптическую пластичность и могут опосредовать долгосрочный терапевтический эффект DBS. Гистологические исследования обнаруживают вокруг имплантированных электродов умеренный глиоз — гипертрофию астроцитов и усиление продукции специфических для них белков, — даже спустя 12 лет после операции [43]. Таким образом, эффективность DBS опосредуется, вероятно, комплексными взаимодействиями между электрическим полем, сомой и аксонами нейронов и глиальными клетками.

В последнее время гипотезы о механизмах DBS всё большее внимание уделяют системным (сетевым) эффектам и способности нейростимуляции разрушать патологическую

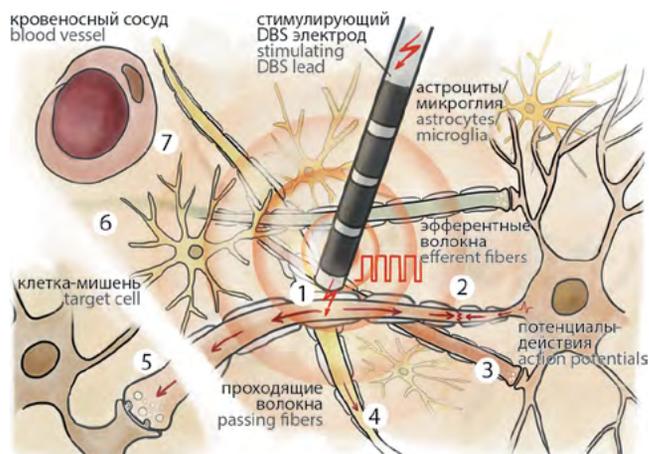


Рис. 3. Схема основных эффектов DBS на клеточном и синаптическом уровнях. Адаптировано по [51].

1 — захват аксональных ортодромных потенциалов действия (ПД); 2 — антидромные ПД сталкиваются с собственными ортодромными ПД; 3 — возбуждение тормозящих и возбуждающих афферентных волокон, проецирующихся к нейронам в мишени; 4 — возбуждение проходящих волокон, проецирующихся на к мишени; 5 — выброс нейротрансмиттеров; 6 — эффекты на не-нейрональные клетки в микроокружении контакта; 7 — эффекты на гематоэнцефалический барьер.

Fig. 3. Diagram of the main effects of DBS at the cellular and synaptic levels. Adapted from [51].

1 — entrainment of axonal orthodromic action potentials (APs); 2 — antidromic APs collide with intrinsic orthodromic APs; 3 — excitation of afferent inhibitory and excitatory fibers projecting to target neurons; 4 — excitation of passing fibers projecting to the targets; 5 — neurotransmitter release; 6 — microenvironmental effects on non-neuronal cells; 7 — effects on blood-brain barrier.

синхронизацию в контурах БГ–таламус–кора [44]. Более ранние исследования, пытаясь объяснить терапевтическую эффективность DBS, рассматривали в основном локальное воздействие стимулирующего электрода на аксоны нейронов, но дальнейшее изучение этого вопроса выявило другие возможные механизмы действия DBS на функционирование БГ, включая локальные и системные аспекты такого воздействия (рис. 3). Системное действие DBS может быть основано на возбуждении афферентных и эфферентных проекций, распространяя эффекты стимуляции на другие отделы в системе двигательного контроля [45–47]. Исследования на животных и пациентах с БП указывают на то, что DBS STN может приводить к активации коры и подкорковых структур и усиливать выброс нейротрансмиттеров за пределами STN [48, 49]. Результаты компьютерного моделирования показали, что высокочастотная стимуляция способна разрушать избыточную синхронизацию нейронной активности, характерную для БП, разрывая петлю синхронизации за счёт функциональной деафферентации в ортодромном и антидромном направлениях [38, 50].

Факторы, влияющие на эффективность стимуляции

Локализация DBS электрода

STN, являясь важным звеном осуществления моторного контроля в системе БГ, рассматривается как основная хирургическая мишень для лечения БП. Современные данные о нейроанатомических связях STN указывают на то, что это ядро не только опосредует передачу информации в «непрямом» пути, оно также получает глутаматергиче-

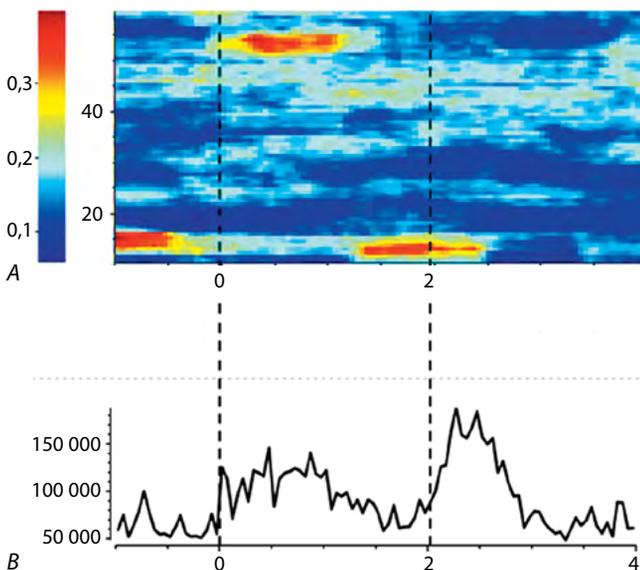


Рис. 4. Пример перистимульной спектрограммы записей локальных потенциалов STN пациента с БП.

A — на спектрограмме заметны десинхронизация β -осцилляций (13–17 Гц) и синхронизация γ -осцилляций (60–70 Гц) при выполнении двигательных тестов. По оси абсцисс — время, с; по оси ординат — частота, Гц; цветом показана амплитуда спектральной мощности, %.

B — ректифицированный сигнал электромиограммы мышц руки пациента (собственные данные). По оси абсцисс — время, с; по оси ординат — амплитуда, мкВ.

Ширина стрелок отражает мощность передачи сигнала между структурами.

Fig. 4. Example of a peristimulus spectrogram of recordings of local potentials in the STN of a patient with PD.

A — spectrogram showing desynchronization of β -oscillations (13–17 Hz) and synchronization of γ -oscillations (60–70 Hz) when performing motor tests. x axis is time, y axis is frequency, Hz, amplitude of the power spectrum is shown in colour, %.

B — rectified EMG signal of the patient's arm muscle (own data). x axis is time, y axis is amplitude, μ V.

ские проекции непосредственно от коры — эти проекции получили название «гиперпрямого» пути. С учётом этого некоторые исследователи рассматривают его как одну из двух входных структур в системе БГ наряду с полосатым телом [52]. STN неоднородно по структуре, состоит преимущественно из глутаматергических нейронов с небольшим количеством ГАМКергических интернейронов [53] и, как и другие структуры БГ, имеет соматотопическую организацию [54]. В составе STN можно выделить 3 функциональные области: лимбическую, ассоциативную и моторную; последняя занимает заднюю треть ядра, его дорсолатеральные отделы [55].

STN — не единственная мишень, которая может использоваться для DBS с целью облегчения паркинсонических симптомов. Электроды также имплантируют в GPi, например, если у пациента обнаруживаются когнитивные нарушения либо выраженные лекарственные дискинезии/дистонии. Кроме того, в некоторых случаях в качестве мишени для стимуляции может служить педунколопонтинное ядро [56]. Тем не менее на сегодняшний день STN можно рассматривать как основную мишень для DBS при БП. Это связано прежде всего с тем, что DBS STN быстрее ослабляет тяжесть двигательных симптомов, может обладать более выраженным клиническим эффектом, требуя меньшей амплитуды импульсов, т.е. более экономно расходуя заряд генератора.

Двигательная (моторная) область STN связана эфферентными проекциями с двигательными отделами GPi, которые также имеют трехмерную соматотопическую организацию [57]. Правильное расположение электродов внутри двигательной зоны STN играет ключевую роль в формировании эффекта стимуляции. Когнитивные и психические побочные эффекты могут быть обусловлены стимуляцией немоторных областей STN [55]. По данным недавнего исследования, среди пациентов с неудовлетворительным исходом DBS STN нередко случаи локализации электрода за пределами STN [58].

Использование микроэлектродной регистрации во время операции помогает оптимизировать настройки стимуляции для облегчения симптомов БП сразу в нескольких аспектах [59, 60]. Прежде всего, микроэлектродная регистрация позволяет определить верхнюю и нижнюю границы ядра и убедиться, что траектория проходит через сенсомоторные зоны внутри STN: в этом случае пассивные и произвольные двигательные тесты будут вызывать характерные для этой зоны нейронные ответы [60, 61] (рис. 4).

Данные исследовательских центров, активно использующих микроэлектродную регистрацию, говорят о том, что примерно в 25% случаев этот подход позволял выбрать более оптимальную траекторию по сравнению с изначально рассчитанной [62]. Кроме того, записи нейронной активности и локальных потенциалов вдоль траектории движения электрода дают возможность использовать аналитические методы для определения оптимальной области для стимуляции при выборе активного контакта [59]. Мощность осцилляций в β -диапазоне и фазово-амплитудное сопряжение β -осцилляций с высокочастотным диапазоном рассматриваются как одни из наиболее перспективных маркеров активности при поиске оптимального контакта для DBS [63, 64].

Параметры DBS

Особенность терапевтического действия DBS заключается в том, что эффекты в отношении различных симптомов БП проявляются в разные временные интервалы: выраженность тремора и ригидности, как правило, заметно ослабевает уже через несколько минут, а для облегчения брадикинезии требуется несколько часов или даже дней (рис. 5). Длительность стимуляции, необходимой для достижения терапевтического эффекта, зависит также от локализации электрода внутри той или иной структуры и параметров стимуляции [29].

Как уже было сказано выше, избыточная синхронизация нейронной активности в определённых диапазонах частот, вероятно, играет важную роль в патофизиологии БП, причём выраженность различных симптомов коррелирует со степенью синхронизации осцилляций на разных частотах. Эти данные вместе с наблюдениями о различной чувствительности симптомов к параметрам DBS приводят некоторых исследователей к предположениям, что разные симптомы паркинсонизма генерируются разными осцилляторными паттернами в сети БГ [65]. DBS STN способна модулировать активность в определённых зонах ядра, разрушая патологическую синхронизацию в α - (8–12 Гц), β - (12–30 Гц) и γ - (30–100 Гц) диапазонах в системе кортикобазальных путей [66–68].

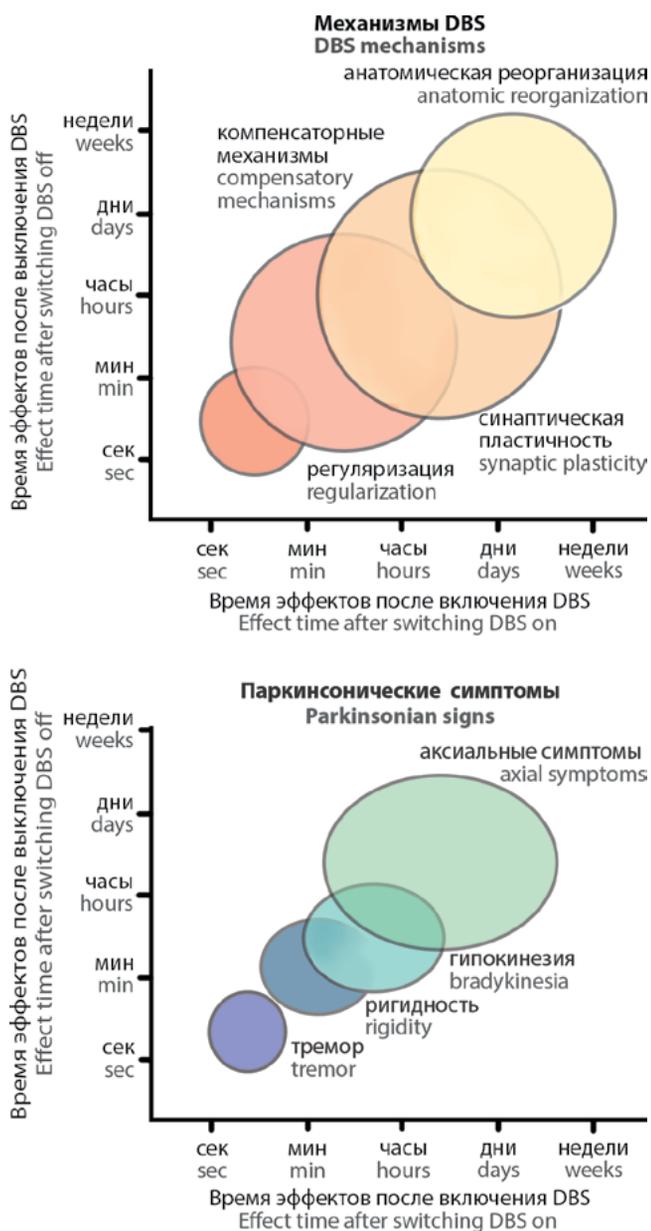


Рис. 5. Время изменения симптомов при стимуляции.

Fig. 5. Time of symptom change during stimulation.

Эффективность DBS STN при БП принципиальным образом зависит от параметров стимуляции: интенсивности, частоты, длительности импульса и конфигурации контактов, используемых для стимуляции [69]. Использование электродов с сегментированными контактами позволяет подбирать оптимальные настройки стимуляции, меняя форму электрического поля вокруг электрода, однако заметно усложняет процесс подбора параметров для максимизации терапевтического эффекта [70].

Длительность импульса. Современные системы DBS позволяют менять длительность импульса стимуляции в широком диапазоне, в том числе использовать очень короткие импульсы длительностью от 10 мкс. Данные компьютерно-

го моделирования говорят о различном влиянии коротких и длинных импульсов на активацию аксонных волокон разной толщины; вероятно, короткие импульсы позволяют фокусировать воздействие на тонких волокнах вблизи активного контакта, снижая риски побочных эффектов [28]. Действительно, результаты клинических исследований говорят о том, что использование коротких импульсов может существенно увеличивать терапевтическое окно, позволяющее контролировать ригидность и облегчать мышечные сокращения, возможно, благодаря тому, что короткие импульсы воздействуют вблизи от контакта, не активируя более удалённые волокна пирамидного тракта, проходящего вблизи STN [71].

Частота стимуляции. Стимуляция с частотой более 100 Гц (обычно 130 или 150 Гц) рассматривается как высокочастотная, ниже 100 Гц (чаще 60 или 80 Гц) — как низкочастотная. Высокочастотная и низкочастотная стимуляция по-разному воздействуют на двигательные симптомы при БП. Например, в исследовании Н.М. Кхоо и соавт. показано, что стимуляция с частотой 60 Гц вызывала более заметное улучшение двигательных симптомов БП по шкале UPDRS, особенно в отношении акинезии и осевых симптомов, чем высокочастотная стимуляция, причём оптимальные контакты для низкочастотной стимуляции располагались вентральнее, чем для стимуляции с частотой 130 Гц [72]. Т. Хие и соавт. обнаружили положительное влияние стимуляции низкой частоты на глотание, осевые симптомы, в частности на застывания при ходьбе [85]. В метаанализе 2018 г. авторы оценивали влияние частоты стимуляции на различные двигательные симптомы БП [73]. Выявлено, что высокочастотная стимуляция (130–150 Гц) оказывала более заметный эффект на тремор вне приёма противопаркинсонических препаратов, но не на фоне приёма леводопы, в то время как низкочастотная стимуляция (60–80 Гц) сильнее уменьшала гипокинезию, застывания и лучше влияла на скорость ходьбы.

Одно из возможных объяснений частотно-зависимых эффектов DBS STN заключается в том, что высокочастотная и низкочастотная стимуляция по-разному влияют на патологическую синхронизацию в α -, β -, и γ -диапазонах, которые могут избирательно отражать выраженность различных двигательных симптомов в клинической картине БП [66, 68]. Z. Blumenfeld и соавт. анализировали интраоперационные локальные потенциалы в STN, показав, что стимуляция высокой частоты сильнее снижала мощность осцилляций в α - и β -диапазонах по сравнению со стимуляцией низкой частоты с эквивалентной мощностью. Кроме того, стимуляция с частотой 60 Гц усиливала мощность осцилляций в α -/низком β -диапазонах (11–15 Гц) и ослабляла осцилляции в высоком β -диапазоне (19–27 Гц), тогда как стимуляция с частотой 140 Гц приводила к ослаблению осцилляций в более широком диапазоне (15–30 Гц) [65, 66].

Анодную стимуляцию можно рассматривать как ещё один относительно малоизученный подход для оптимизации эффективности стимуляции [74]. По данным исследователей, катодная стимуляция была максимально эффективна в отношении волокон, ориентированных вдоль электрода, тогда как анодная стимуляция в большей степени возбуждала ортогональные волокна, снижая порог активации таких волокон на 50% [74].

В последнее время в клинике стали использоваться стимулирующие электроды нового дизайна с сегментированными контактами, позволяющие более тонко регулировать форму электрического поля в различных направлениях [75]. Число возможных комбинаций параметров, которые доступны для настройки эффективной стимуляции, растёт экспоненциально с увеличением числа контактов на электроде, и понимание фундаментальных процессов, происходящих в области высокочастотной стимуляции, приобретает особое значение [70]. Для того чтобы реалистично описать фундаментальные процессы, происходящие в объёме нервной ткани в ходе высокочастотной стимуляции, необходимы более сложные модели, учитывающие длительность и амплитуду импульса, нормированные на общую электрическую энергию в ходе стимуляции, а также различные пороги воздействия на аксоны различной ширины [76]. Использование компьютерных моделей представляется одним из наиболее перспективных направлений исследования фундаментальных механизмов DBS.

Адаптивная DBS

Изучение патологической синхронизации нейронной активности внутри БГ, прежде всего, в β -диапазоне, легло в основу разработки новых подходов к усовершенствованию DBS, в частности, для новых DBS-систем с обратной связью (адаптивная DBS). Генераторы импульсов DBS нового поколения могут регистрировать локальные потенциалы и оценивать параметры активности внутри STN. Основная идея такого подхода заключается в том, что стимуляция не происходит непрерывно, а подключается и прерывается в зависимости от появления патологической активности, выраженности которой оценивается по значению тех или иных электрофизиологических маркеров активности. Наиболее распространённым биомаркером для таких систем служит мощность β -осцилляций в STN, которая коррелирует с выраженностью гипокинезии и ригидности [26, 77].

Предполагается, что подобное снижение объёма электрической стимуляции позволит ослабить побочные эффекты DBS, не снижая терапевтического эффекта [78]. Предварительные результаты исследований говорят о том, что, в отличие от обычной стимуляции, адаптивная DBS не вызывает дизартрию — один из самых распространённых побочных эффектов DBS STN [15]. Аналогичным образом, благодаря уменьшению общего объёма стимуляции, адаптивная DBS рассматривается как перспективный подход для решения некоторых других проблем, например, нарушения регуляторных функций на фоне стимуляции [79, 80]. Кроме того, использование таких систем способно продлить срок службы неперезаряжаемых генераторов импульсов. В 2019 г. опубликован протокол ис-

следования ADAPT study, которое позволит ответить на ряд вопросов: является ли адаптивная DBS столь же эффективной в отношении двигательных симптомов, ниже ли уровень побочных эффектов, связанных с речью и другими симптомами при адаптивной DBS, чем при обычной DBS [81]?

Нейропротективный эффект DBS: есть или нет?

Конечной целью терапии БП является не только облегчение паркинсонических симптомов, но и протекция нейронов, секретирующих дофамин. В последние годы в литературе появились публикации, посвящённые возможным нейропротективным эффектам DBS. Рассматриваются несколько потенциальных механизмов нейропротекции при DBS: прежде всего, DBS-STN может снижать гиперактивность и эксайтотоксичность глутаматергических проекций от STN к черной субстанции. Так, исследование В.А. Wallace на приматах показало, что до 24% дофаминергических нейронов сохранялось после DBS STN [82]. Помимо этого, DBS может индуцировать экспрессию нейротрофического фактора мозга: в исследовании на грызунах продемонстрировано увеличение его уровня на 30% после DBS в GPi [83]. Таким образом, DBS может играть роль в протекции дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, что позволяет рассматривать нейростимуляцию не только как терапевтический подход, но и как средство замедлить развитие БП [56]. Тем не менее, для окончательного ответа на этот вопрос требуются дополнительные исследования.

Наши представления о механизмах действия DBS за последние годы существенно усложнились: по всей видимости, эффекты DBS проявляются не только за счёт ингибирования или возбуждения аксонов в STN в непосредственной близости от активных контактов. Скорее всего, высокочастотная стимуляция способна задействовать множество терапевтических механизмов, проявляя локальные и системные сетевые эффекты. Эксперты в области DBS склоняются к тому, чтобы рассматривать эту терапию как метод мультимодальной стимуляции (или нейромодуляции). Вопросы терминологии в области высокочастотной стимуляции мозга неоднократно становились предметом жарких дискуссий на страницах международных журналов. По мере появления новых знаний происходит пересмотр прошлых гипотез и изобретение новой терминологии для лучшего отражения реальности. На сегодняшний день в литературе принят термин DBS. Данная аббревиатура прочно вошла в повседневный лексикон и российских специалистов по двигательным расстройствам. Однако в последнее время ряд научных групп [84] предлагает изменить терминологию и перейти от термина «глубокая стимуляция мозга» к термину «глубокая нейромодуляция мозга», что позволит более точно отразить существующие представления в области механизмов нейростимуляции [85].

Список источников / References

1. Espay A.J., Morgante F., Merola A. et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann. Neurol.* 2018; 84(6): 797–811. DOI: 10.1002/ana.25364
2. Bari A.A., Fasano A., Munhoz R.P., Lozano A.M. Improving outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert. Rev. Neurother.* 2015; 15(10): 1151–1160. DOI: 10.1586/14737175.2015.1081815
3. Martić-Kehl M.I., Schibli R., Schubiger P.A. Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39(9): 1492–1496. DOI: 10.1007/s00259-012-2175-z
4. Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989; 12(10): 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-x

5. Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(6): 1032–1041. DOI: 10.1002/mds.23695
6. Залялова З.А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? *Нейрохирургия.* 2019; 21(3): 93–99.
- Zalyalova Z.A. Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease? *Russian journal of neurosurgery.* 2019;21(3):93-99. (In Russ.) DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-93-99
7. Nambu A., Tachibana Y., Chiken S. Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia.* 2015; 5(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.baga.2014.11.001
8. Redgrave P., Rodriguez M., Smith Y. et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(11): 760–772. DOI: 10.1038/nrn2915
9. Chiken S., Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist.* 2016; 22(3): 313–322. DOI: 10.1177/1073858415581986
10. Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009; 32: 209–224. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135603
11. Montgomery E.B. Deep brain stimulation programming: principles and practice. Oxford; N.Y.; 2010. 179 p.
12. Varela F., Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2(4): 229–239. DOI: 10.1038/35067550
13. Whitman J.C., Ward L.M., Woodward T.S. Patterns of cortical oscillations organize neural activity into whole-brain functional networks evident in the fMRI BOLD signal. *Front. Hum. Neurosci.* 2013; 7: 80. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00080
14. Cassidy M., Mazzone P., Oliviero A. et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain.* 2002; 125(Pt 6): 1235–1246. DOI: 10.1093/brain/awf135
15. Contarino M.F., Bour L.J., Bot M. et al. Tremor-specific neuronal oscillation pattern in dorsal subthalamic nucleus of parkinsonian patients. *Brain Stimul.* 2012; 5(3): 305–314. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.011
16. Sharott A., Gulberti A., Zittel S. et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2014; 34(18): 6273–6285. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1803-13.2014
17. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18(4): 357–363. DOI: 10.1002/mds.10358
18. Hammond C., Bergman H., Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007; 30(7): 357–364. DOI: 10.1016/j.tins.2007.05.004
19. Brown P., Oliviero A., Mazzone P. et al. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2001; 21(3): 1033–1038. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-03-01033.2001
20. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007; 17(6): 656–664. DOI: 10.1016/j.conb.2007.12.001
21. Williams D., Tijssen M., Van Bruggen G. et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain.* 2002; 125(Pt 7): 1558–1569. DOI: 10.1093/brain/awf156
22. Courtemanche R., Lamarre Y. Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: synchronization with cerebral cortex during active and passive expectancy. *J. Neurophysiol.* 2005; 93(4): 2039–2052. DOI: 10.1152/jn.00080.2004
23. Crowell A.L., Ryapolova-Webb E.S., Ostrem J.L. et al. Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain.* 2012; 135(Pt 2): 615–630. DOI: 10.1093/brain/awr332
24. Tinkhauser G., Pogosyan A., Tan H. et al. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain.* 2017; 140(11): 2968–2981. DOI: 10.1093/brain/awx252
25. Ray N.J., Jenkinson N., Wang S. et al. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp. Neurol.* 2008; 213(1): 108–113. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.05.008
26. Quinn E.J., Blumenfeld Z., Velisar A. et al. Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2015; 30(13): 1750–1758. DOI: 10.1002/mds.26376
27. Hirschmann J., Özkurt T.E., Butz M. et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2011; 55(3): 1159–1168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.063
28. Chen C.C., Hsu Y.T., Chan H.L. et al. Complexity of subthalamic 13-35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 224(1): 234–240. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.03.015
29. Johnson M.D., Miocinovic S., McIntyre C.C., Vitek J.L. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(2): 294–308. DOI: 10.1016/j.nurt.2008.01.010
30. Meissner W., Leblois A., Hansel D. et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain.* 2005; 128(Pt 10): 2372–2382. DOI: 10.1093/brain/awh616
31. McIntyre C.C., Anderson R.W. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J. Neurochem.* 2016; 139(Suppl 1): 338–345. DOI: 10.1111/jnc.13649
32. Tai C.H., Boraud T., Bezard E. et al. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.* 2003; 17(13): 1820–1830. DOI: 10.1096/fj.03-0163com
33. Filali M., Hutchison W.D., Palter V.N. et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp. Brain Res.* 2004; 156(3): 274–281. DOI: 10.1007/s00221-003-1784-y
34. Welter M.L., Houeto J.L., Bonnet A.M. et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 2004; 61(1): 89–96. DOI: 10.1001/archneur.61.1.89
35. Muthuraman M., Koirala N., Ciolac D. et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: concepts of action and clinical applications in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 711. DOI: 10.3389/fneur.2018.00711
36. Lee K.H., Mosier E.M., Blaha C.D. Mechanisms of action of deep brain stimulation. In: *Neuromodulation.* Elsevier; 2018: 193–210. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053539000176>
37. Benabid A.L., Benazzous A., Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2002; 17(Suppl 3): S7–S74. DOI: 10.1002/mds.10145
38. Carron R., Chaillet A., Filipchuk A. et al. Closing the loop of deep brain stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 112. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00112
39. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64: 355–405. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547
40. Chiken S., Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front. Syst. Neurosci.* 2014; 8: 33. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00033
41. Fenoy A.J., Goetz L., Chabardès S., Xia Y. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci. Ther.* 2014; 20(3): 191–201. DOI: 10.1111/cns.12223
42. Hamilton N.B., Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(4): 227–238. DOI: 10.1038/nrn2803
43. DiLorenzo D.J., Jankovic J., Simpson R.K. et al. Long-term deep brain stimulation for essential tremor: 12-year clinicopathologic follow-up. *Mov. Disord.* 2010; 25(2): 232–238. DOI: 10.1002/mds.22935
44. McIntyre C.C., Hahn P.J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol. Dis.* 2010; 38(3): 329–337. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.022
45. Hashimoto T., Elder C.M., Okun M.S. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 2003; 23(5): 1916–1923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01916.2003
46. Stefani A., Fedele E., Galati S. et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann. Neurol.* 2005; 57(3): 448–452. DOI: 10.1002/ana.20402
47. Montgomery E.B. Jr. Effects of GPe stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(12): 2691–2702. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.011
48. Windels F., Bruet N., Poupard A. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(11): 4141–4146. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00296.x

49. Jech R, Urgosik D., Tintera J., Nebuzelský A. et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2001; 16(6): 1126–1132. DOI: 10.1002/mds.1217
50. Kang G., Lowery M.M. Interaction of oscillations, and their suppression via deep brain stimulation, in a model of the cortico-basal ganglia network. *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2013; 21(2): 244–253. DOI: 10.1109/TNSRE.2013.2241791
51. Jakobs M., Fomenko A., Lozano A.M., Kiening K.L. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med.* 2019; 11(4): e9575. DOI: 10.15252/emmm.201809575
52. Tewari A., Jog R., Jog M.S. The striatum and subthalamic nucleus as independent and collaborative structures in motor control. *Front. Syst. Neurosci.* 2016; 10: 17. DOI: 10.3389/fnsys.2016.00017
53. Lévesque J.C., Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov. Disord.* 2005; 20(5): 574–584. DOI: 10.1002/mds.20374
54. Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J. et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001; 124(Pt 9): 1777–1790. DOI: 10.1093/brain/124.9.1777
55. Hamani C., Florence G., Heinsen H. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: basic concepts and novel perspectives. *eNeuro.* 2017; 4(5): ENEURO.0140-17.2017. DOI: 10.1523/ENEURO.0140-17.2017
56. Herrington T.M., Cheng J.J., Eskandar E.N. Mechanisms of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 2016; 115(1): 19–38. DOI: 10.1152/jn.00281.2015. Erratum in: *J. Neurophysiol.* 2020; 123(3): 1277.
57. Baker K.B., Lee J.Y., Mavinkurve G. et al. Somatotopic organization in the internal segment of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 222(2): 219–225. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.12.030
58. Nickl R.C., Reich M.M., Pozzi N.G. et al. Rescuing suboptimal outcomes of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease by surgical lead revision. *Neurosurgery.* 2019; 85(2): E314–E321. DOI: 10.1093/neuros/nyz018
59. 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
60. Hartmann C.J., Fliegen S., Groiss S.J. et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2019; 12: 1756286419838096. DOI: 10.1177/1756286419838096
61. Kluger B.M., Foote K.D., Jacobson C.E., Okun M.S. Lessons learned from a large single center cohort of patients referred for DBS management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(4): 236–239. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2010.05.003
62. Reck C., Maarouf M., Wojtecki L. et al. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* 2012; 73(6): 377–386. DOI: 10.1055/s-0032-1326957
63. Tinkhauser G., Pogosyan A., Debove I. et al. Directional local field potentials: a tool to optimize deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2018; 33(1): 159–164. DOI: 10.1002/mds.27215
64. Neumann W.J., Turner R.S., Blankertz B. et al. Toward electrophysiology-based intelligent adaptive deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2019; 16(1): 105–118. DOI: 10.1007/s13311-018-00705-0
65. Blumenfeld Z., Brontë-Stewart H. High frequency deep brain stimulation and neural rhythms in Parkinson's disease. *Neuropsychol. Rev.* 2015; 25(4): 384–397. DOI: 10.1007/s11065-015-9308-7
66. Blumenfeld Z., Koop M.M., Prieto T.E. et al. Sixty-hertz stimulation improves bradykinesia and amplifies subthalamic low-frequency oscillations. *Mov. Disord.* 2017; 32(1): 80–88. DOI: 10.1002/mds.26837
67. Fogelson N., Kühn A.A., Silberstein P. et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2005; 382(1–2): 5–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.02.050
68. Beudel M., Little S., Pogosyan A. et al. Tremor reduction by deep brain stimulation is associated with gamma power suppression in Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2015; 18(5): 349–354. DOI: 10.1111/ner.12297
69. Picillo M., Lozano A.M., Kou N. et al. Programming deep brain stimulation for Parkinson's disease: the Toronto Western Hospital algorithms. *Brain Stimul.* 2016; 9(3): 425–437. DOI: 10.1016/j.brs.2016.02.004
70. Anderson D.N., Osting B., Vorwerk J. et al. Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(2): 026005. DOI: 10.1088/1741-2552/aaa14b
71. Reich M.M., Steigerwald F., Sawalhe A.D. et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015; 2(4): 427–432. DOI: 10.1002/acn3.168
72. Khoo H.M., Kishima H., Hosomi K. et al. Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Mov. Disord.* 2014; 29(2): 270–274. DOI: 10.1002/mds.25810
73. Su D., Chen H., Hu W. et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14456. DOI: 10.1038/s41598-018-32161-3
74. Anderson D.N., Duffley G., Vorwerk J. et al. Anodic stimulation misunderstood: preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J. Neural. Eng.* 2019; 16(1): 016026. DOI: 10.1088/1741-2552/aae590
75. Keane M., Deyo S., Abosch A. et al. Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor. *J. Neural. Eng.* 2012; 9(4): 046005. DOI: 10.1088/1741-2560/9/4/046005
76. Anderson C.J., Anderson D.N., Pulst S.M. et al. Neural selectivity, efficiency, and dose equivalence in deep brain stimulation through pulse width tuning and segmented electrodes. *Brain Stimul.* 2020; 13(4): 1040–1050. DOI: 10.1016/j.brs.2020.03.017
77. Habetts J.G.V., Heijmans M., Kuijff M.L. et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018; 33(12): 1834–1843. DOI: 10.1002/mds.115
78. Little S., Pogosyan A., Neal S. et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 449–457. DOI: 10.1002/ana.23951
79. Syrkin-Nikolau J., Koop M.M., Prieto T. et al. Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2017; 108: 288–297. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.09.002
80. Golshan H.M., Hebb A.O., Hanrahan S.J. et al. A hierarchical structure for human behavior classification using STN local field potentials. *J. Neurosci. Meth.* 2018; 293: 254–263. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.10.001
81. Piña-Fuentes D., Beudel M., Little S. et al. Adaptive deep brain stimulation as advanced Parkinson's disease treatment (ADAPT study): protocol for a pseudo-randomised clinical study. *BMJ Open.* 2019; 9(6): e029652. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029652
82. Wallace B.A., Ashkan K., Heise C.E. et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain.* 2007; 130(Pt 8): 2129–2145. DOI: 10.1093/brain/awm137
83. Ho D.X., Tan Y.C., Tan J. et al. High-frequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates GFR α 1 gene expression in the basal ganglia. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21(4): 657–660. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.05.024
84. Ashkan K., Rogers P., Bergman H., Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(9): 548–554. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.105
85. Xie T., Bloom L., Padmanaban M. et al. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89(9): 989–994. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318060

Информация об авторах

Бриль Екатерина Витальевна — к.м.н., доцент, каф. неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО; руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Белова Елена Михайловна — к.б.н., в.н.с., ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8179-5807>

Седов Алексей Сергеевич — к.б.н., с.н.с., ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3885-2578>

Гамалея Анна Александровна — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Поддубская Анна Андреевна — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Федорова Наталья Владимировна — д.м.н., профессор каф. неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

Томский Алексей Алексеевич — к.м.н., с.н.с., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Томский Алексей Алексеевич — к.м.н., с.н.с., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Вклад авторов. *Бриль Е.В.* — создание концепции статьи, идея структурирования всех данных, посвященных механизмам нейростимуляции, написание текста, работа с литературными источниками; *Белова Е.М.* — правка и написание части текста с точки зрения физики и физических показателей и понятий; *Седов А.С.* — правка и написание части текста с точки зрения физики и физических показателей и понятий; *Гамалея А.А.* — работа с рисунками, работа с текстом; *Поддубская А.А.* — работа со списком литературы, работа с рисунками; *Федорова Н.В.* — руководство и координация работы с точки зрения неврологических аспектов; *Томский А.А.* — руководство и координация работы с точки зрения нейрохирургических аспектов.

Information about the authors

Ekaterina V. Bril — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Head, Movement disorders department, Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Elena M. Belova — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8179-5807>

Aleksey S. Sedov — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3885-2578>

Anna A. Gamaleya — neurologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Anna A. Poddubskaya — neurologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Natalia V. Fedorova — D. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

Aleksey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Department of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Aleksey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Department of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Author contribution. *Bril E.V.* — created the paper concept and the idea of structuring all data on the mechanisms of neurostimulation, writing the manuscript, working with the literature; *Belova E.M.* — editing and writing part of the manuscript from the point of view of physics and physical parameters and concepts; *Sedov A.S.* — editing and writing part of the manuscript from the point of view of physics and physical parameters and concepts; *Gamaleya A.A.* — artwork, text; *Poddubskaya A.A.* — reference list, artwork; *Fedorova N.V.* — management and coordination of the work from the point of view of the neurological aspects; *Tomsky A.A.* — management and coordination of the work from the point of view of the neurosurgical aspects.