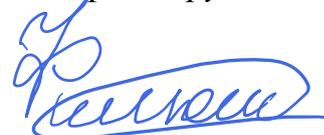


Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова  
Российской академии наук

---

*На правах рукописи*

**Филюшкина Вероника Игоревна**



**НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОТОРНОГО КОНТРОЛЯ  
ВНЕШНЕВЫЗВАННЫХ И САМОИНИЦИИРУЕМЫХ ДВИЖЕНИЙ У  
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

1.5.2. Биофизика

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
кандидат биологических наук  
Седов Алексей Сергеевич

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Болезнь Паркинсона.....	10
1.2. Терапия болезни Паркинсона .....	11
1.3. Модели двигательного контроля.....	15
1.4. Роль субталамического ядра в моторном контроле .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	37
2.1. Функциональные магнитно-резонансные исследования .....	37
2.2. Микроэлектродное исследование.....	41
2.3. Макроэлектродное исследование .....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Сравнение областей мозга, связанных с внешневызванными и самоиницируемыми движениями в норме и при болезни Паркинсона .....	45
3.2. Исследование изменения паттерна активации мозга при выполнении движений в контексте доминантности руки в норме и при болезни Паркинсона .....	51
3.3. Обсуждение результатов главы 3 .....	57
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРО- И МАКРОЭЛЕКТРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ .....	62
4.1. Характеристика спонтанной активности нейронов субталамического ядра	62
4.2. Различия нейронных реакций в субталамическом ядре у пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении внешневызванных и самоиницируемых движений.....	66
4.3. Обсуждение результатов главы 4.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ .....	79
БЛАГОДАРНОСТИ .....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Клинические данные пациентов с болезнью Паркинсона ....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Локализация активированных областей мозга в функциональных магнитно-резонансных исследованиях .....	108

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний на сегодняшний день. По статистике, среди людей старше 60 лет один человек из 100 страдает паркинсонизмом, при этом скрининговые исследования указывают, что эпидемиологические оценки численности пациентов с болезнью Паркинсона занижены на 24-53% из-за большого числа людей, не обращающихся за помощью в медицинские учреждения. Основными чертами клинической картины болезни Паркинсона являются гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость. Эти симптомы принято считать следствием нарушения функционирования нейронных петель внутри базальных ганглиев, вызванного недостатком дофамина из-за отмирания дофаминергических нейронов в ретикулярной части черной субстанции (SNr).

Согласно существующим моделям моторного контроля, самоинициируемые (внутренне управляемые, СИ) движения контролируются преимущественно петлей базальных ганглиев-таламуса-моторной коры (BGTM), в то время как внешневызванные движения (запускаемые внешним стимулом, ВВ), обрабатываются главным образом мозжечково-кортикальной (СС) петлей [1–6].

Известно, что дефицит моторных функций у пациентов с БП связан, прежде всего, с осуществлением самоинициируемых, а не внешневызванных движений. Эффективность самоинициируемых движений может быть улучшена за счет добавления внешнего стимула: например, линия, нарисованная на полу, способствует улучшению походки пациентов [7]. Другим примером может служить ситуация, когда прикованный к постели пациент может встать и побежать, если этого требуют внешние стимулы, например, пожарная сигнализация. На основании клинических и экспериментальных данных было высказано предположение, что брадикинезия или замедленная инициация

движений при болезни Паркинсона могут отражать нарушение связей дополнительной моторной области (SMA) и путамена (Put) [8; 9].

Таким образом, предполагается, что при болезни Паркинсона нарушение самоиницируемых движений обусловлено некорректной работой медиальной премоторной системы, сосредоточенной вокруг BGTM петли. Во многих электрофизиологических и имаджинговых исследованиях была показана измененная активность внутримозговой BGTM петли у пациентов с БП, прежде всего гипоактивность контралатерального путамена и SMA [10; 11]. В исследованиях СС петли было обнаружено увеличение активности мозжечка у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой [2; 12; 13]. В литературе практически отсутствуют данные об активности базальных ганглиев человека на уровне отдельных нейронов или нейронных популяций. Анализ интраоперационных записей локальных потенциалов (LFP) субталамического ядра и вентролатерального таламуса у пациентов с БП позволил предположить, что BGTM петля участвует в подготовке как самоиницируемых, так и внешневызванных движений, а СС петля участвует в подготовке только самоиницируемых движений [5]. Нейронные механизмы, лежащие в основе формирования этих двигательных программ, остаются неизвестными. Дальнейшее изучение механизмов моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений является не только актуальной теоретической задачей, но и представляет важное прикладное значение для повышения эффективности хирургического лечения болезни Паркинсона методом стимуляции глубоких структур мозга (DBS).

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в изучении морфофункциональной организации системы моторного контроля у человека и животных, остается не изученным ряд принципиальных вопросов, в том числе:

1. Каковы основные узловые морфологические звенья, участвующие в подготовке и передаче моторных сигналов?

2. Какие нейронные механизмы лежат в основе произвольного двигательного поведения человека?
3. Какую роль играют сенсомоторные и ассоциативные внутримозговые петли в инициации и осуществлении движения?

С развитием методов функциональной визуализации появилась возможность оценить локализацию подкорковых зон мозга, связанных с моторной деятельностью человека в норме и при различных патологиях. Однако эти методы не позволяют наблюдать за быстропротекающими изменениями активности нейронов отдельных ядерных структур, являющихся звеньями сложноорганизованных морфофункциональных цепей, которые участвуют в организации произвольного движения, в том числе СС и BGTM.

Таким образом, на сегодняшний день остается до конца не известным ни анатомический субстрат, ни нейронные механизмы, лежащие в основе организации внешневызванных и самоиницированных движений. Кроме того, остается непонятным влияние доминантности руки при выполнении двигательных тестов на активность мозга пациентов с БП.

### **Цель работы**

Целью диссертационной работы было изучение центральных нейронных механизмов моторного контроля и роли базальных ганглиев человека в организации самоиницированных и внешневызванных движений.

### **Задачи исследования:**

1. Картирование ключевых звеньев системы моторного контроля с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), участвующих в самоиницированных и внешневызванных движениях в норме и при болезни Паркинсона;
2. Исследование влияния доминантности руки на активность мозга во время выполнения движений в норме и при болезни Паркинсона;

3. Изучение нейронных механизмов передачи моторных сигналов в субталамическом ядре у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Научная новизна**

Для изучения механизмов моторного контроля самоиницированных (СИ) и внешневызванных (ВВ) движений в работе был применен комплексный подход, включающий исследование анатомического субстрата на макроуровне методом функциональной МРТ и нейрофизиологических процессов на микро и мезоуровнях с применением электрофизиологических методов исследования у пациентов с болезнью Паркинсона. Применение функциональной МРТ позволило охарактеризовать локализацию активности мозга при выполнении СИ и ВВ движений при болезни Паркинсона и сравнить с контрольной группой. Инвазивная регистрация электрофизиологических сигналов во время нейрохирургических операций и в послеоперационный период позволила детально изучить и описать динамику нейронных процессов в субталамическом ядре при выполнении исследуемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона.

С применением функциональной МРТ была впервые обнаружена гиперактивность путамена, включая его передние области, и двустороннего таламуса у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений. Анализ данных микроэлектродной записи и локальных потенциалов позволил детально описать типовые нейронные реакции субталамического ядра, а также динамику ритмических нейронных процессов при реализации двигательных тестов у пациентов с БП. Впервые было показано затухание нейронных реакций и бета десинхронизации в субталамическом ядре у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования расширяют существующие представления об организации моторного контроля самоиницированных и внешневызванных движений у пациентов с БП как на уровне активности

одиночных нейронов и нейронных популяций базальных ганглиев, так и на уровне активности всего мозга. Полученные результаты могут иметь важное прикладное значение для разработки персонафицированной методики DBS стимуляции базальных ганглиев с учетом особенностей активности мозга пациентов с болезнью Паркинсона в покое и при выполнении движений.

### **Методология и методы исследования**

В работе было произведено картирование ключевых звеньев системы моторного контроля, участвующих в самоиницированных и внешневызванных движениях в норме и при болезни Паркинсона с применением метода функциональной магнитно-резонансной томографии. Нейронные механизмы передачи моторного сигнала при реализации движений изучались методом интраоперационной микроэлектродной регистрации активности одиночных нейронов, а также послеоперационной макроэлектродной регистрации локальных потенциалов субталамического ядра у пациентов с БП.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Гиперактивация путамена и таламуса, а также смещение очага активности в передние отделы путамена при выполнении самоиницируемых движений у пациентов с БП в сравнении с нормой.
2. Изменение паттерна активации мозга при выполнении движений в контексте доминантности руки в норме и при болезни Паркинсона. Снижение активности в моторных отделах мозга у пациентов с БП, особенно при движении доминантной рукой.
3. Затухание нейронных реакций и бета десинхронизации в субталамическом ядре у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений по сравнению с внешневызванными движениями.

### **Личный вклад соискателя**

Все изложенные в диссертации результаты получены соискателем самостоятельно или при его непосредственном участии. Соискатель участвовал в разработке парадигмы исследования, получении фМРТ и электрофизиологических данных. Автор диссертационной работы внес основной вклад во все публикации, который состоял в изучении современного состояния исследований, проведении исследований, обработке данных, интерпретации полученных результатов, формулировании выводов, подготовке их к публикации.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием современных методов получения и анализа данных, а также привлечением профессионалов в области нейрофизиологии, нейрохирургии, неврологии, радиологии для обсуждения полученных результатов.

Материалы диссертации в полном объеме доложены автором в устных докладах в рамках участия в российских и международных конференциях, а также опубликованы в высокорейтинговых журналах с привлечением экспертов по теме публикации в качестве рецензентов.

### **Апробация работы**

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: MDS Virtual Congress 2021; MDS Virtual Congress 2020; FENS Virtual Congress 2020; ECCN 2021 mini - Congress; XV Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, (2019); XVII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, (2021); I Национальный Конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике (2020); XXV Ежегодная конференция ФИЦ ХФ РАН, секция «Динамика химических и биологических процессов», Москва (2020); XXIV Ежегодная конференция ФИЦ ХФ РАН, секция «Динамика химических и биологических

процессов», Москва (2019), XXIII ежегодная научная конференция Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов», Москва (2018).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 16 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, цитируемых в Scopus, тезисы 12 докладов в сборниках трудов научных конференций, 3 из них в сборниках, опубликованных в журналах первого квартиля.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа изложена на 122 страницах, содержит 25 иллюстраций. Список литературы включает 154 источника. Работа состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты функциональных магнитно-резонансных исследований, результаты микро- и макроэлектродной регистрации, заключение, основные результаты и выводы, благодарности, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение А, приложение Б.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Болезнь Паркинсона

В начале XIX века был совершен настоящий переворот в понимании двигательных расстройств. Один из английских врачей – Джеймс Паркинсон – в 1817 году опубликовал «Эссе о дрожательном параличе», основанное на шести пациентах, которые он наблюдал в своей собственной практике и в частной жизни [14]. В эссе были описаны общие для всех пациентов изменения, которые он наблюдал у некоторых пациентов, такие как тремор покоя, семенящая походка и постуральная неустойчивость. Также он оценил динамику прогрессирования заболевания.

В течении более 50 лет работа оставалась незамеченной, но последующие исследования других неврологов (У. Говерса, С. Вильсона, В. Эрба и Ж.-М. Шарко) позволили выделить это заболевание как самостоятельное. Жан-Мартен Шарко расширил клиническое описание болезни, определив брадикинезию и ригидность как ключевые признаки заболевания. Кроме того, в знак уважения к Паркинсону и признания его заслуг, он предложил новое нозографическое обозначение этого заболевания – болезнь Паркинсона [15].

До обнаружения морфологических коррелятов паркинсонизм трактовался как функциональное заболевание. Далее возник вопрос о том, поражение каких структур приводит к характерным для болезни симптомам. В течение следующего столетия было предложено множество теорий, пытавшихся объяснить патологические механизмы возникновения паркинсонизма. В 1893 году Георге Маринеску и Оскар Блок стали первыми, кто показал, что поражение черной субстанции (*substantia nigra* – SN) может вызывать паркинсонический тремор. На основании этих наблюдений французский невролог Эдуард Бриссо предположил, что поражение черной субстанции может быть причиной болезни Паркинсона. В 1912 году Фредерик Леви открыл специфические тельца в клетках ствола мозга, характерные для болезни Паркинсона, которые впоследствии были названы его

именем. В 1919 году Константин Николаевич Третьяков в своей диссертационной работе объединил предыдущие наблюдения, предположив, что обе описанные патологии характерны для пациентов с БП, а также показал специфические изменения в SN (дистрофия и утрата пигментных нейронов) у пациентов с БП и постэнцефалическим паркинсонизмом.

## 1.2. Терапия болезни Паркинсона

Спустя 150 лет после публикации Джеймсом Паркинсоном эссе о дрожательном параличе был опубликован ряд исследований, которые положили начало эре леводопы и открыли путь к эффективной лекарственной терапии БП. Арвид Карлссон в своем исследовании показал, что резерпин, блокирующий обратный захват моноаминов и истощающий таким образом их внутриклеточные запасы, способен вызывать симптомы, похожие на БП, а леводопа (предшественник дофамина L-диоксифенилаланин) может пресекать этот эффект [16]. Последующие исследования показали, что самая большая группа дофаминергических нейронов находится в SN с проекциями к хвостатому ядру и что при БП снижается уровень дофамина в SN, путамене и хвостатом ядре [17; 18]. Позже, в 1967 году, Джордж К. Котзиас и его коллеги опубликовали основополагающую статью, в которой был показан положительный эффект леводопы на основные симптомы БП [19].

К сожалению, терапия леводопой, хоть и считается самой эффективной, имеет ряд недостатков. Одной из самых серьезных проблем является возникновение моторных осложнений (моторные флуктуации и дискинезии) при постоянном, длительном приеме препарата. По мере прогрессирования нейродегенерации и усиления побочных эффектов леводопы клинический ответ становится все более коротким и непредсказуемым, дискинезии на пике концентрации леводопы становятся более выраженными (Рисунок 1).

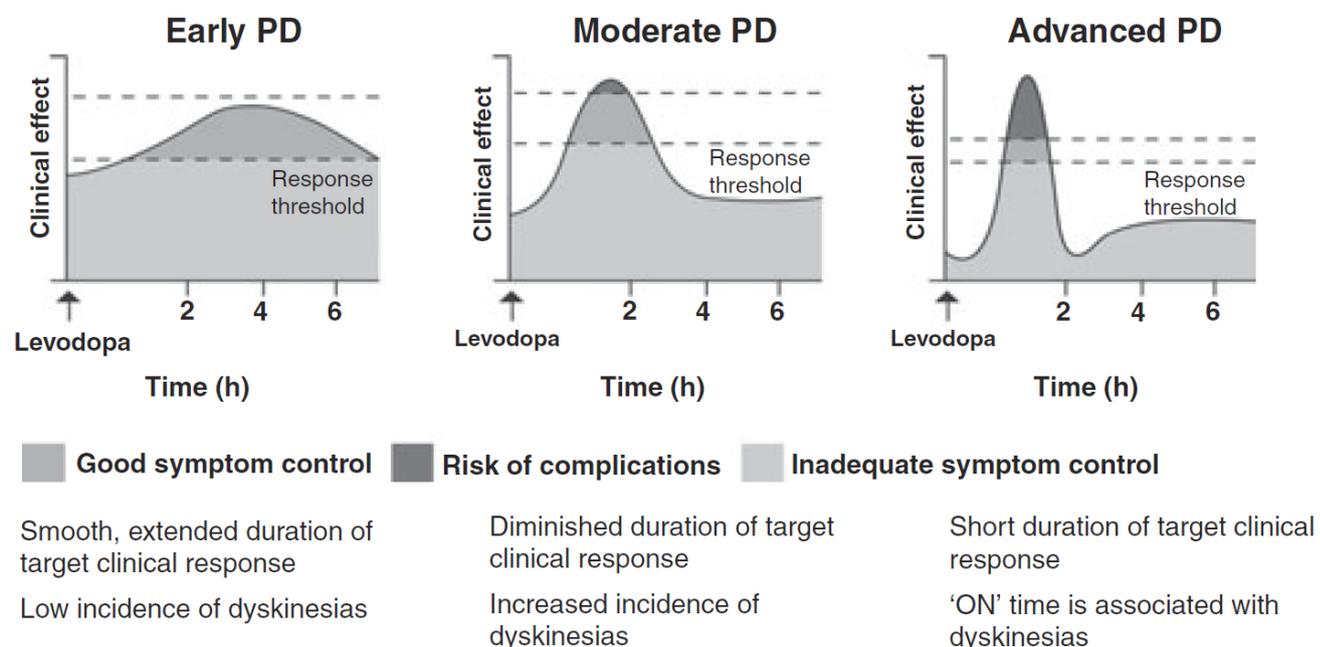


Рисунок 1 – Изменение терапевтического окна и развитие побочных эффектов от приема леводопы на разных стадиях БП [20].

До открытия леводопы и распространения лекарственной терапии для облегчения симптомов БП активно применялось хирургическое вмешательство. В начале 20-го века первые серьезные попытки хирургического лечения были направлены на облегчение тремора путем нарушения передачи нервных сигналов по кортикоспинальным трактам. Такая процедура оказывала воздействие на работу множества мозговых отделов от коры до ствола с непредсказуемым клиническим эффектом: это касалось не только успешности облегчения двигательных симптомов, но и риска возникновения нежелательных последствий вплоть до инвалидизации пациента после хирургического вмешательства. Прорыв в нейрохирургии произошел в 1940-х годах, когда Рассел Майерс резецировал головку хвостатого ядра и показал, что для облегчения симптомов БП можно проводить вмешательство на уровне структур базальных ганглиев (БГ) [21]. С течением времени в качестве нейрохирургических мишеней были исследованы различные ядра базальных ганглиев, иногда преднамеренно с убедительным нейроанатомическим обоснованием, но часто непреднамеренно или в результате несчастных случаев во время хирургического вмешательства. Во время одной из операций Ирвинг Купер был вынужден перевязать переднюю сосудистую

артерию, чтобы остановить кровотечение. Операцию пришлось остановить, и пациент очнулся без каких либо нарушений и с явно улучшенной клинической картиной БП, за счет ишемического поражения субталамического ядра (STN), бледного шара (GP) и их проекций [22]. За этим последовала целая серия операций по перевязке артерий, но высокая вариативность клинического эффекта и непредсказуемость результатов способствовали перенаправлению внимания на бледный шар и его выходные проекции. Позднее, в ходе посмертных вскрытий было обнаружено, что деструкции, вызванные ишемией и приводящие к облегчению двигательных симптомов, на самом деле находились не в GP, а в моторном таламусе [23]. Это наблюдение привело к переходу к таламотомии как к предпочтительному хирургическому лечению БП, который применяется и в настоящее время для пациентов с выраженным тремором.

После распространения терапии леводопой хирургические вмешательства почти прекратились до 1990-х годов. Возвращению нейрохирургии при БП способствовало несколько факторов. Во-первых, появились новые методы визуализации анатомического строения мозга, такие как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволили усовершенствовать стереотаксические методы и повысить точность хирургических процедур. Во-вторых, выяснились побочные эффекты, проявляющиеся при длительном приеме леводопы.

В 1992 году Лайтен и его коллеги опубликовали статью о пересмотре паллидотомии для лечения БП [24]. Повторное внедрение хирургического вмешательства при болезни Паркинсона возродило интерес к поиску подходов, способных облегчить состояние пациентов, и способствовало появлению ряда исследований на обезьянах с использованием моделей паркинсонизма, которые показали, что деструкция или высокочастотная стимуляция STN приводят к тому, что симптомы болезни возвращаются на более ранние стадии. Вместе с этим во Франции была разработана и применена глубинная стимуляция (Deep brain stimulation – DBS) таламуса для лечения тремора. Позже в 1993 году эта же группа

исследователей из Гренобля под руководством Бенабида успешно применила DBS для стимуляции STN для облегчения симптомов БП [25].

Огромное количество исследований, посвященных болезни Паркинсона, неопровержимо доказывает, что это сложное заболевание с множеством аспектов, которое протекает у пациентов по-разному и требует более персонализированной терапии. Для повышения эффективности, результативности и уменьшения побочных эффектов DBS была предложена технология адаптивной DBS. DBS генератор включает стимулирующий импульс в зависимости от появления и исчезновения «биомаркеров», которые, как предполагается, отражают потребности пациента в терапии. Одним из потенциальных «биомаркеров» для адаптивного DBS является ритмическая активность бета-диапазона (13–30 Гц) в базальных ганглиях, особенно в STN. Выраженность ритмической  $\beta$ -активности в STN связывают с гипокинетическим состоянием пациентов с БП [26]. Другим электрофизиологическим биомаркером, связанным с произвольными движениями, может быть активность в первичной моторной коре (M1) в  $\gamma$  диапазоне ( $> 30$  Гц), особенно активность в  $\gamma_2$  диапазоне (80–200 Гц). Активность  $\gamma$  диапазона отражает процессы, которые, как считается, улучшают реализацию движения. Активность в  $\gamma$ -диапазоне увеличивается при подготовке и выполнении произвольных движений в норме и при БП [27]. На рисунке 2 наглядно продемонстрирована «Модель плотины», описывающая функционирование базальных ганглиев в норме и при БП. (А) Нормальное состояние: в здоровом состоянии только выбранные двигательные программы преодолевают порог внутреннего сегмента бледного шара (GPi), пропуская желаемое движение, в то время как другие двигательные программы блокируются. (Б) Состояние болезни Паркинсона: при БП порог ингибирующих воздействий GPi увеличен, что вызывает блокировку всех двигательных программ и приводит к гипокинезии. (С) постоянная DBS (сDBS) при БП: сDBS обеспечивает постоянную стимуляцию STN, постоянно снижает порог GPi и позволяет выполнять желаемое движение. (D) Адаптивный DBS (aDBS) на основе  $\beta$  ритмов в STN при БП: aDBS модулируется  $\beta$ -активностью в STN, которая является «биомаркером»

гипокинезии. STN- $\beta$  aDBS обеспечивает стимуляцию при возникновении гипокинетического состояния, временно снижает порог функции GPi и увеличивает вероятность пропуска двигательных программ в течение этого времени. (E) aDBS на основе  $\gamma 2$  ритмов в M1- при БП: aDBS модулируется активностью  $\gamma 2$  в первичной моторной коре, которая является «биомаркером» активности, связанной с движением. M1- $\gamma 2$  aDBS обеспечивает стимуляцию, когда предполагается, что моторные программы генерируются в M1, снижает порог GPi и увеличивает вероятность пропуска двигательных программ в этом временном окне [27; 28].

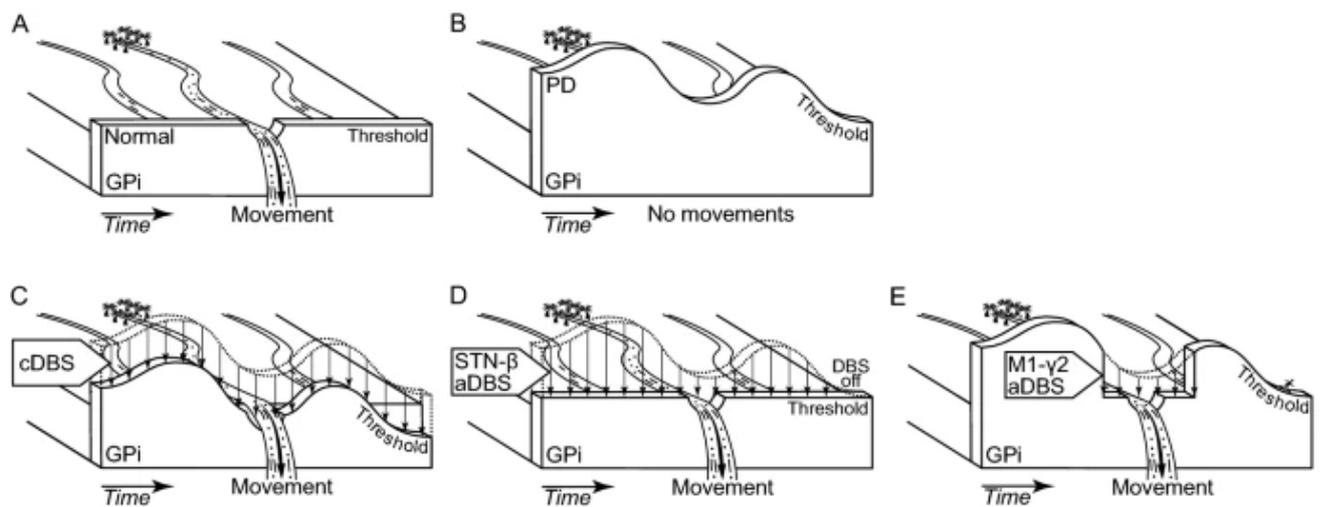


Рисунок 2 – “Модель плотины” функций базальных ганглиев и ожидаемые эффекты DBS STN с использованием постоянных и адаптивных парадигм [27].

Несмотря на длинную историю изучения болезни Паркинсона и множество современных методов, очень многое остается неизвестным. До конца не изучены механизмы действия леводопы и DBS. Не ясны патологические изменения, протекающие в мозге во время развития болезни Паркинсона.

### 1.3. Модели двигательного контроля

Движение животных представляет собой совокупность сложных координированных двигательных актов, обуславливающих передвижение тела в

пространстве или направленных на выполнение конкретной работы при добывании корма и его приеме, осуществление половых, поведенческих и многих других физиологических потребностей. Репертуар двигательных программ у животных со сложной нервной системой отличается большим разнообразием и гибкостью, что требует сложно организованного моторного контроля, обеспечивающего надлежащее выполнение и своевременное переключение между различными программами.

Базальные ганглии представляют собой группу подкорковых ядер, роль которых в контроле движений исследуется с конца девятнадцатого века, когда Дэвид Ферье пришел к выводу, что стриатум содержит «центры автоматической или субпроизвольной интеграции» [29]. В начале двадцатого века это предположение было расширено наблюдениями о том, что поражения базальных ганглиев связаны с двигательными расстройствами.

Потребовалось почти столетие для того, чтобы появились первые модели, описывающие механизмы моторного контроля, осуществляемые подкорковыми ядрами БГ.

### **Модель «прямого» и «непрямого» путей**

Первая функциональная модель архитектуры базальных ганглиев была разработана в конце 1980-х годов (Рисунок 3А) [30].

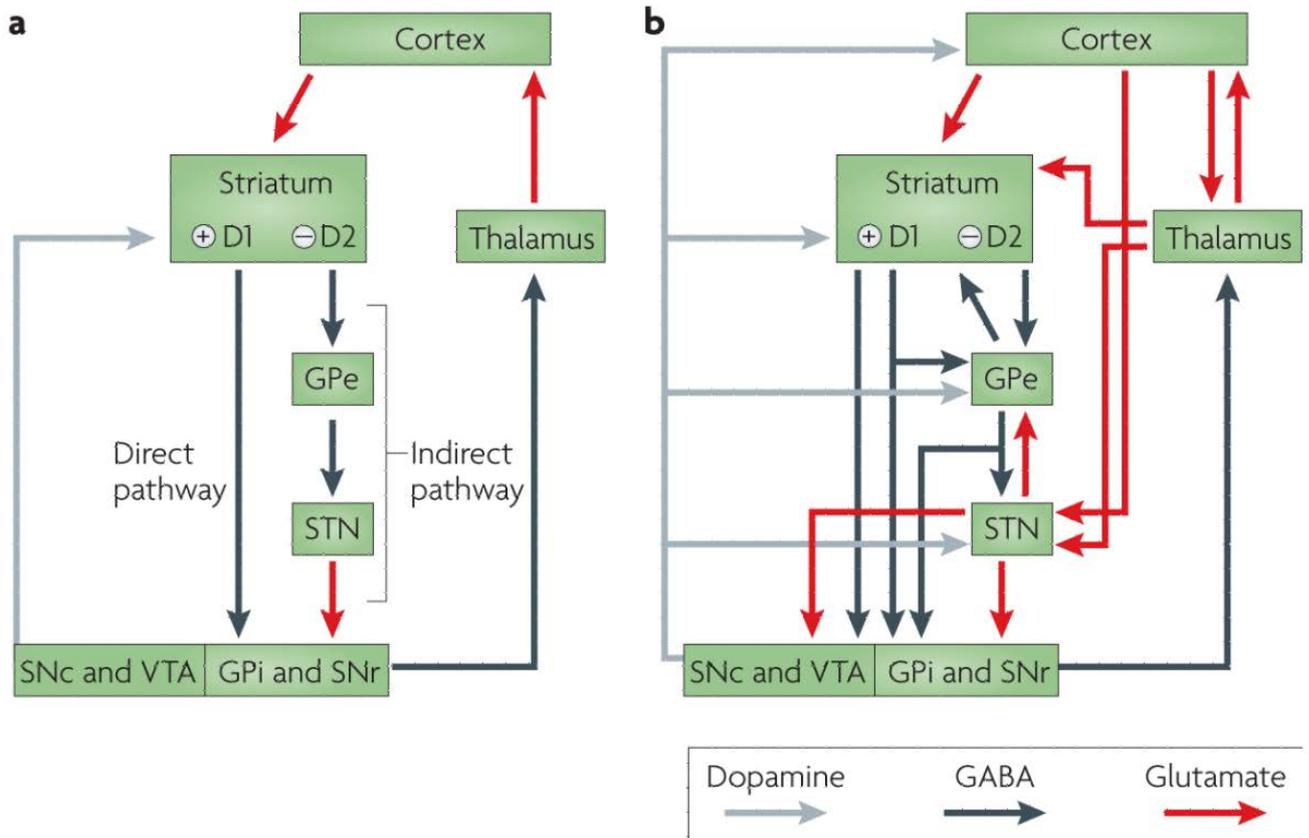


Рисунок 3 – Организация внутренних связей внутри базальных ганглиев [31].

В этой модели кортикальные входные сигналы поступают в базальные ганглии через стриатум (у приматов он состоит из хвостатого ядра и путамена), а GPi и SNr служат основными выходными ядрами. Также модель описывает два основных пути передачи сигнала: «прямой» и «непрямой». Шиповидные проекционные нейроны стриатума передают информацию в выходные ядра (GPi и SNr) через моносинаптические ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)-эргические («прямой» путь) и полисинаптические («непрямой» путь) проекции, который содержит дополнительные звенья – внешний сегмент бледного шара (GPe) и STN [30; 32]. Согласно модели, выходы ГАМК-эргических нейронов GPi и SNr удерживают целевые структуры в таламусе и стволе мозга под тоническим ингибирующим контролем: это тоническое ингибирование блокируется (то есть приостанавливается) фазическими ингибирующими сигналами от «прямых» стриато–нигрально-паллидарных проекций, которые растормаживают таламокортикальные и стволовые структуры мозга, тем самым позволяя инициировать или продолжать движение. Дофаминергический вход из

компактной части черной субстанции (*substantia nigra pars compacta* – SNc) модулирует кортикостриатальную передачу, оказывая двойное воздействие на проекционные нейроны (Рисунок 3). Нейроны, дающие начало «прямому» пути, которые экспрессируют дофаминергические рецепторы D1 и динорфин, возбуждаются дофамином. В то время как нейроны, дающие начало «непрямому» пути, которые экспрессируют рецепторы D2 и энкефалин, ингибируются [33] (Рисунок 3а). Следовательно, согласно этой модели, в нормальном состоянии активация «непрямого» пути на уровне стриатума будет тормозить или останавливать движение, тогда как активация «прямого» пути будет способствовать движению. Потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции приводит к нарушению баланса активации и ингибирования двигательных программ: к ослаблению активности «прямого» пути и гиперактивации «непрямого» пути, тем самым способствуя чрезмерному росту ингибирующей активности базальных ганглиев, что проявляется в виде гипокинетических симптомов (брадикинезия и ригидность), а также к нарушению осанки и походки, когнитивным и эмоциональным расстройствам [34].

Последующие анатомические исследования показали, что БГ имеют более сложную организацию, в которой «прямой» и «непрямой» пути являются хоть и очень важным, но неполным набором всех связей базальных ганглиев (Рисунок 3В) [31]. Во-первых, были обнаружены дополнительные разветвленные коллатеральные волокна «прямого» пути от стриатума, которые в редких случаях заканчиваются в GPe. Во-вторых, STN теперь рассматривается как вторая (наряду со стриатумом) входная структура БГ, связанная с внешними эфферентными связями как от корковых, так и от подкорковых структур. GPe проецируется не только на STN, но и непосредственно на GPi и ретикулярную часть черной субстанции, а также на нигростриатальные дофаминовые нейроны. Обнаружены также реципрокные связи между ядрами БГ, например между STN и GPe, а также между GPe и стриатумом (Рисунок 3b).

### Динамическая модель

Позднее модель «прямого» и «непрямого» путей была дополнена «гиперпрямым» путем [35]. Этот путь представляет собой моносинаптическое соединение аксонов, которое, по крайней мере частично, формируется из коллатералей аксонов кортико-бульбарных и кортикоспинальных волокон, проходящих от лобной коры к STN [36]. «Гиперпрямой» путь оказывает мощное возбуждающее воздействие на выходные ядра базальных ганглиев, оказывая, таким образом, ингибирующий эффект на целевые структуры в таламусе, и по времени передачи сигнала от коры головного мозга он быстрее, чем прямой и не прямой пути (Рисунок 4А).

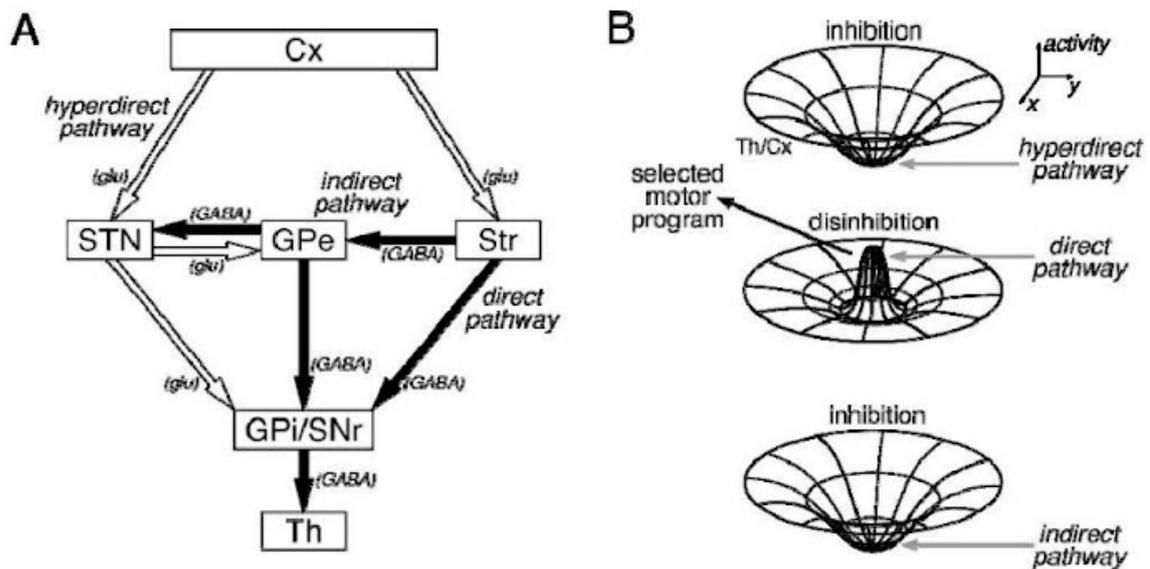


Рисунок 4 – Принципиальная схема кортико-STN-GPi/SNr «гиперпрямого», кортико-стриато-GPi/SNr «прямого» и кортико-стриато-GPe-STN-GPi/SNr «непрямого» путей [35].

Динамическая модель БГ предполагает, что, когда кортикальные структуры планируют инициацию произвольного движения, последующий сигнал одновременно передается из моторной коры в GPi по «гиперпрямому» пути. Сигнал активирует нейроны GPi, тем самым приводя к торможению больших областей таламуса и коры головного мозга, которые связаны как с выбранной двигательной программой, так и с другими конкурирующими программами

(Рисунок 4В, вверху). Затем другой дополнительный сигнал по «прямому» пути передается в GPi. Он ингибирует определенную популяцию паллидарных нейронов в центральной области. Такие паллидарные нейроны растормаживают таргетные структуры и, таким образом, запускают выбранную двигательную программу (Рисунок 4В, посередине). Наконец, третий дополнительный сигнал по «непрямому» пути достигает GPi, тем самым значительно подавляя его таргетные структуры (Рисунок 4В, внизу). На протяжении всей описанной выше последовательной обработки информации только выбранная моторная программа инициируется, выполняется и завершается в выбранное время. Другие конкурирующие программы, посредством активности паллидарных нейронов в окружающей области, блокируются [35].

Недавнее исследование показало существование еще одного, «суперпрямого» пути (Рисунок 5). Этот путь, в обход входных ядер базальных ганглиев, влияет непосредственно на их выходной сигнал, а также на нисходящие моторные ядра. В отличие от ранее известных путей, берущих начало в моторной коре, и проецирующихся либо в стриатум, либо в STN, этот путь берет начало в парафисцикулярном ядре (Pf), которое является частью ретикулярной активирующей системы и играет важную роль в возбуждении и ориентации. Pf получает обширные проекции от ядер среднего мозга, таких как верхнее двухолмие (*superior colliculus*), и, таким образом, может модулировать ориентирующие и локомоторные сигналы, которые обходят кору головного мозга и стриатум. Его прямые эфферентные проекции могут также обходить выходные ядра BG и непосредственно влиять на ядра ствола мозга, ответственные за движение и локомоцию [37].

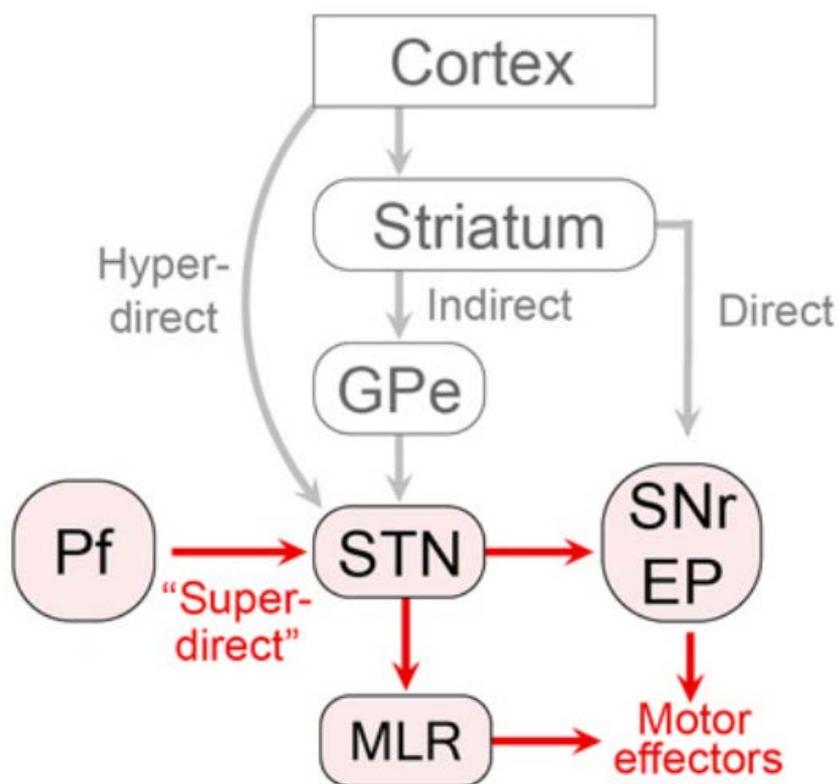


Рисунок 5 – Схема «суперпрямого» пути. EP – энтопедункулярное ядро (гомолог внутреннего сегмента бледного шара приматов у грызунов); MLR – локомоторная область среднего мозга [37].

### Осцилляторная модель

Развитие анатомических сетевых моделей базальных ганглиев шло по пути изучения функциональных процессов, происходящих внутри этой системы [38]. Эти функциональные модели основаны на концепции возникновения нормальной и патологической ритмической синхронизированной активности ядер базальных ганглиев и коры больших полушарий.

Известно, что нейронные осцилляции лежат в основе множества физиологических процессов, включая дыхание, суточные ритмы цикла сон–бодрствование и ходьба. С помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ), можно наблюдать синхронизацию между таламусом и корой головного мозга на разных частотах [39]. Эти колебания обычно подразделяются на диапазоны на основе их характерной частоты и местоположения, такие как тета (2-7 Гц), альфа (7-13 Гц в зрительной коре), бета (11-30 Гц), гамма (30-80 Гц) и мю (7-12 Гц, сенсомоторная кора). Недавние исследования на животных и людях показали существование

нескольких типов осцилляторной активности в различных ядрах базальных ганглиев; считается, что эти осцилляции играют важную роль как в норме, так и при различных патологиях, в том числе при болезни Паркинсона [40–43]. Согласно осцилляторной модели, у пациентов с БП в условиях дефицита дофамина в стриатуме в базальных ганглиях формируется или усиливается патологическая осцилляторная активность, которая модулирует активность других областей или ядер (изображены стрелками). Частоты менее 10 Гц (т.е. частота тремора покоя – 3-7 Гц) возникают в базальных ганглиях и распространяются на кору головного мозга, вызывая антикинетический эффект. STN управляется колебаниями из коры головного мозга в бета-диапазоне (11-30 Гц), который также считается антикинетическим. Колебания в гамма-диапазоне (70 Гц) которые облегчают движение (прокинетические), снижены или полностью исчезают при болезни Паркинсона (тонкая синяя стрелка) (Рисунок 6 снизу) [39].

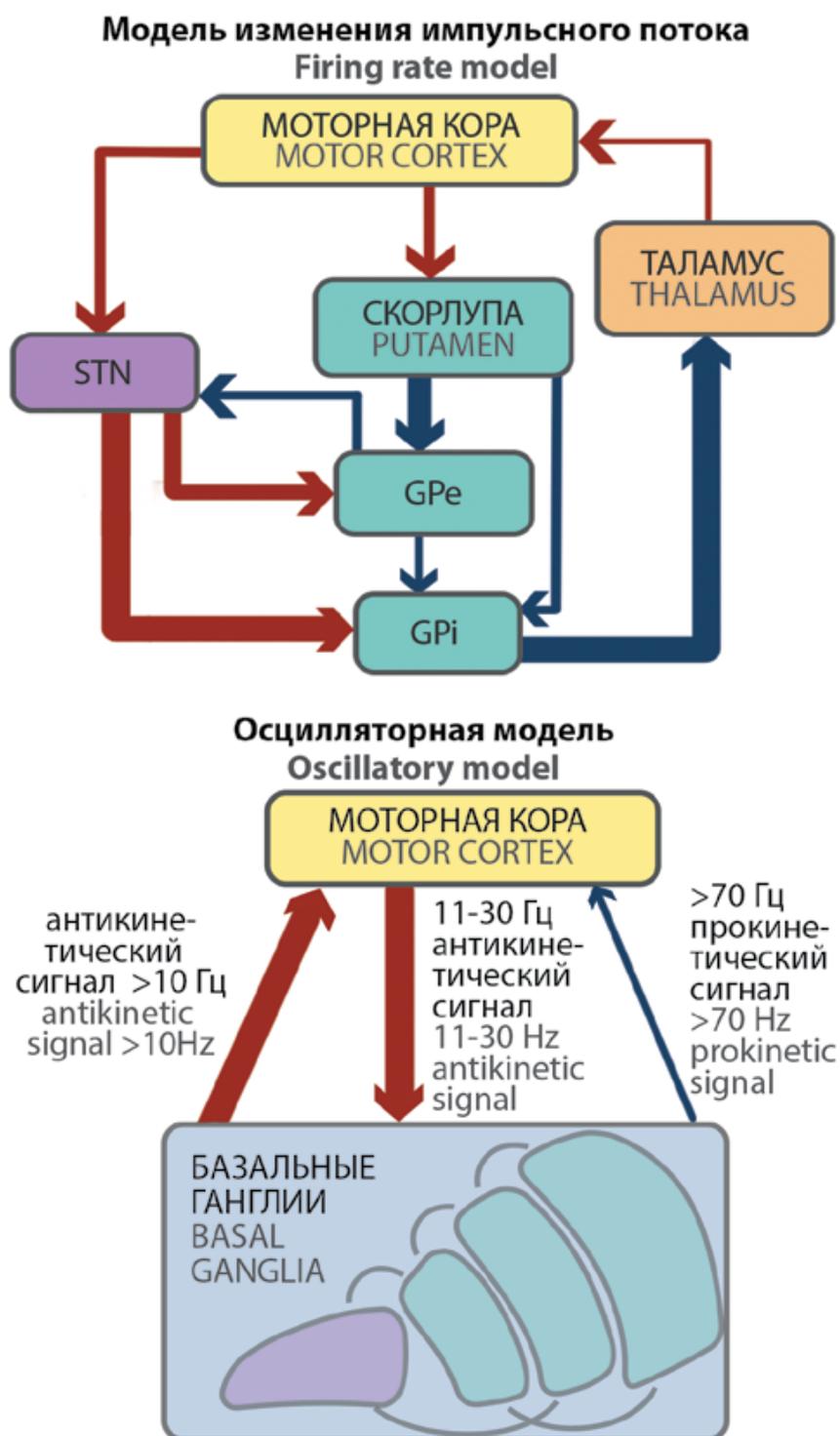


Рисунок 6 – Схемы взаимодействия внутри систем двигательного контроля для модели изменения импульсного потока (сверху) и осцилляторной модели (снизу). Ширина стрелок отражает мощность передачи сигнала между структурами [36; 39].

Многочисленные электрофизиологические исследования БП связывают гипокинетические симптомы в клинической картине паркинсонизма прежде всего с патологической синхронизацией осцилляций в  $\beta$ -диапазоне (12–30 Гц) между БГ

и моторной корой [44–46]. Об антикинетическом статусе  $\beta$ -осцилляций свидетельствует уменьшение их мощности в БГ непосредственно перед инициацией движения [47]. У пациентов с БП патологическая синхронизация в  $\beta$ -диапазоне особенно выражена в STN и GPi, однако наблюдается также в сенсомоторных отделах коры [48] и может быть снижена не только после приема леводопы [44; 49], но и во время DBS стимуляции [26]. Куинн и соавторы показали, что при различных фенотипах БП особенности осцилляторной активности внутри БГ могут различаться [50].

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 [51]. В исследовании были выявлены осцилляторные связи между STN и моторной корой в  $\beta$ -диапазоне частот и между STN и височными отделами коры в  $\alpha$ -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 [51; 52].

### **Модель целенаправленного и хабитуального контроля**

Связи между корой головного мозга и базальными ганглиями можно рассматривать как ряд параллельных проекций, являющихся в значительной степени разделенными функциональными петлями. В недавних исследованиях связей между внутренними ядрами базальных ганглиев была показана их функциональная сегрегация, обеспечиваемая пространственным распределением проекций, идущих от стриатума к выходным ядрам базальных ганглиев – бледному шару и черной субстанции [53–55]. Например, в исследованиях мозга приматов было показано, что задний путамен задействован в сенсомоторной деятельности, хвостатое ядро и передний путамен – в

ассоциативной деятельности, а вентральный (лимбический) стриатум – в мотивационной и эмоциональной деятельности [56] (Рисунок 7).

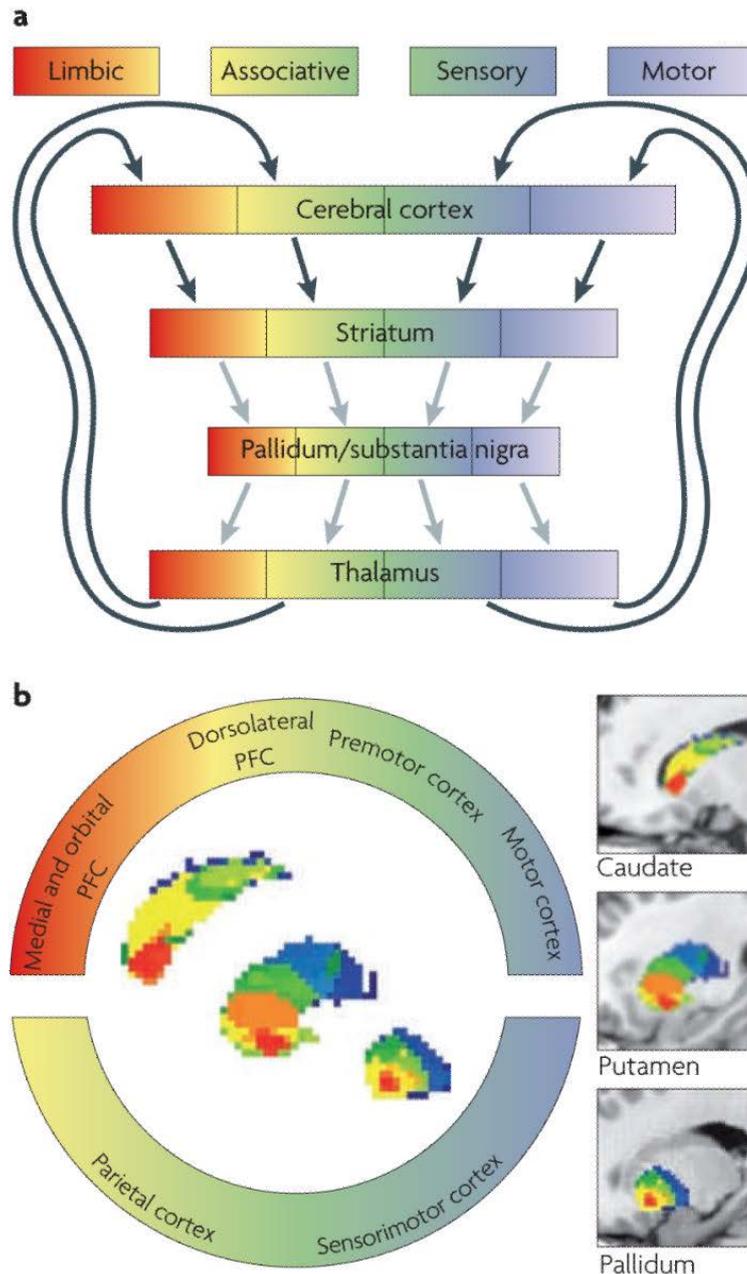


Рисунок 7 – Кортикобазальные функциональные петли и пространственное разделение коры и ядер базальных ганглиев. а – Кортикобазальные функциональные петли. Цветом показаны лимбические отделы (красный), ассоциативные отделы (желто-зеленый) и сенсомоторные отделы (сине-белый). Черными стрелками показаны глутаматергические проекции, серыми стрелками изображены на ГАМК-эргические проекции. б – Пространственное разделение (рострально-каудальный градиент) связей фронтальной коры человека с хвостатым ядром, путаменом и бледным шаром. Показаны срезы мозга в сагиттальной плоскости. Цветом показаны лимбические отделы (красный), ассоциативные отделы (желто-зеленый) и сенсомоторные отделы (сине-белый).

Теория о пространственной сегрегации поддерживается данными анатомических, нейрофизиологических и клинических исследований [57–60]. При этом данные некоторых исследований указывают на то, что области выделенных функциональных зон, по-видимому, могут существенно перекрываться [60; 61].

Прямые проекции между стриатумом и выходными ядрами базальных ганглиев представляют собой внутренний компонент общей, частично сегрегированной сетевой архитектуры, которая соединяет базальные ганглии с внешними кортикальными [62] и подкорковыми структурами [63]. Поскольку функциональное разделение БГ является свойством, возникающим в результате топографически организованных связей, было высказано предположение, что в различных ядрах базальных ганглиев схожие процессы приема-передачи информации применяются к сильно различающимся функциональным сигналам (эмоциональным, когнитивным и сенсомоторным).

Было предложено рассматривать моторное поведение как последовательные комбинации согласованно функционирующих целенаправленного и хабитуального (автоматического, привычного) контролей [64; 65]. Из этого следует предположение, что закольцованная структура внутренних связей, которая соединяет соответствующие функциональные области коры головного мозга с базальными ганглиями, играет решающую роль в переключении между привычным и целенаправленным режимом моторного контроля [65].

В ряде исследований на грызунах, обезьянах и людях было показано, что моторный контроль хабитуальных (привычных) и целенаправленных движений осуществляются посредством сегрегированных петель, связанных с сенсомоторными и ассоциативными функциональными областями базальных ганглиев, соответственно [66–72].

Дифференцированная дегенерация дофаминергических нейронов в черной субстанции и их терминалей в каудолатеральном сенсомоторном путамене приводит к появлению классических двигательных симптомов болезни Паркинсона [73]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной

томографии выявили снижение уровня поглощения флюородопы, главным образом, в каудальных областях стриатума [74]. Это согласуется с данными вскрытий, которые показали, что наибольшая потеря дофаминергических нейронов происходит в каудальных отделах путамена и соответствующая потеря клеток происходит в вентролатеральной SNc [75; 76]. Таким образом, дисфункция сенсомоторных цепей базальных ганглиев является маркером начальной стадии болезни Паркинсона [77; 78]. Учитывая, что это области, через которые осуществляется хабитуальный моторный контроль, основной особенностью заболевания должно быть нарушение способности вырабатывать и выполнять привычные действия, другими словами, выбирать негибкий, но быстрый путь реализации движения (Рисунок 8). Действительно, уже давно известно, что пациенты с болезнью Паркинсона испытывают трудности с реализацией автоматизированных компонентов поведения и имеют нарушения в имплицитном (неосознанном) усвоении привычек [79–81]. Если работа областей базальных ганглиев, которые лежат в основе хабитуального контроля, у пациентов нарушается (Рисунок 8), то этим пациентам приходится выполнять большинство, если не все, двигательные акты – от повседневных до сложных – задействуя гибкую, но медленную и требующую больших вычислительных затрат функциональную петлю целенаправленных действий [82].

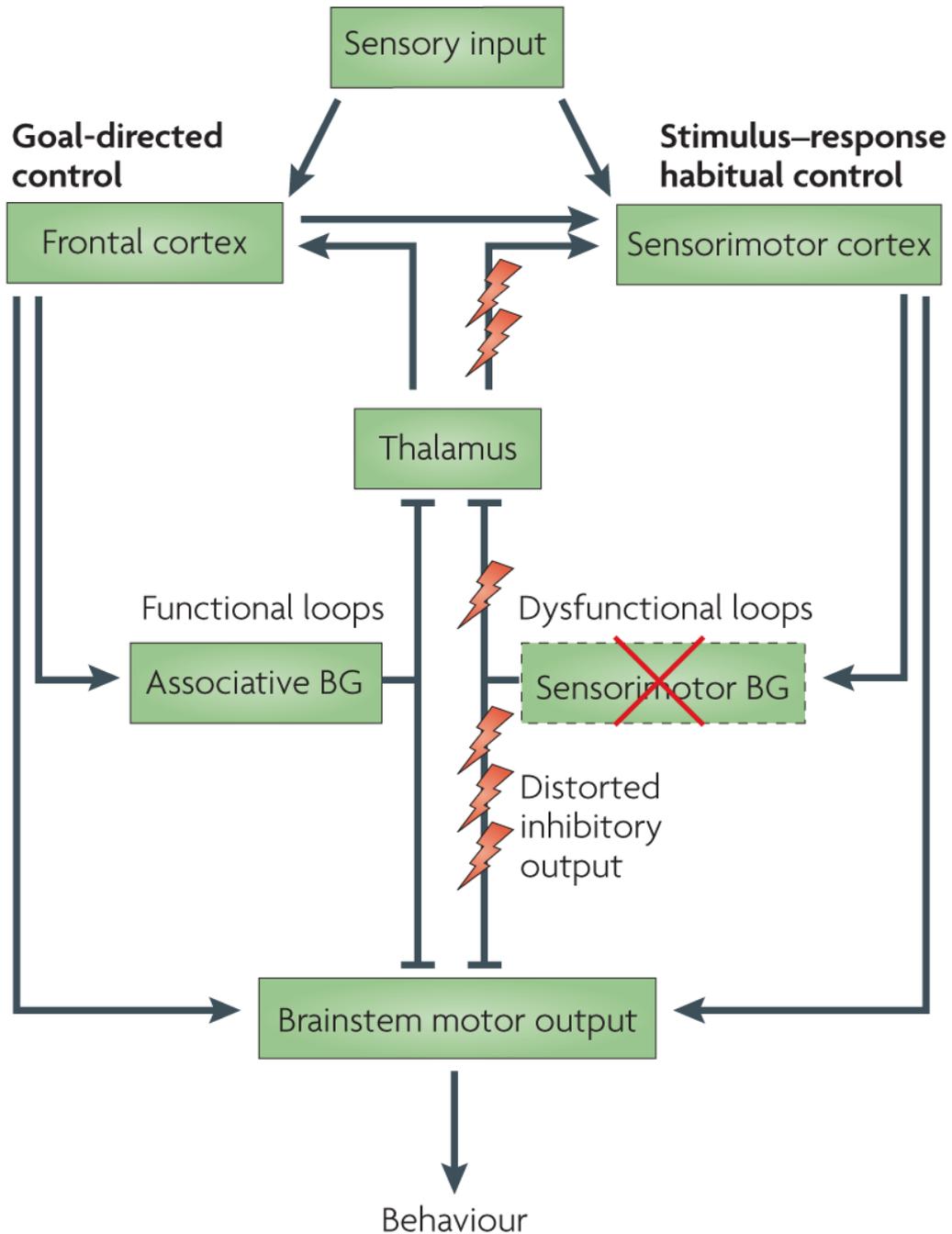


Рисунок 8 – Нормально функционирующая и нефункционирующая функциональные петли у пациентов с БП [31].

### Модель внешневызванного и самоиницированного движения

Самоиницируемые движения (СИ) – это движения, которые запускаются внутренней командой, внешневызванные движения (ВВ) – движения, инициируемые в ответ на внешний стимул. Согласно литературным данным, самоиницируемые и внешневызванные движения могут относиться к различным аспектам моторной деятельности (например: расчет времени, выбор движения и

др.) и обусловлены различными паттернами активности коры больших полушарий [83]. В 1985 году Голдберг выдвинул гипотезу, согласно которой мозжечок, теменная доля и латеральная премоторная кора (PMC) доминируют при выполнении движений, вызванных внешним стимулом [8]. При этом базальные ганглии и дополнительная моторная область (SMA) больше вовлечены в выполнение самоинициированных движений. Позже в электрофизиологических исследованиях на обезьянах с помощью регистрации одиночных нейронов было показано участие медиально расположенной SMA в самоинициируемых движениях и латеральной премоторной коры во внешневызванных движениях [84]. Пикард и Стрик (1996) в свою очередь подразделили зону SMA на переднюю часть, которая посылает проекции в основном в первичную моторную кору и, по видимому, больше вовлечена в аспекты планирования и подготовки движения, и каудальный отдел, связанный с непосредственным выполнением движений [85]. В электрофизиологических исследованиях мозга человека было показано, что в норме при самоинициации движений наблюдается не только увеличение региональной активации медиальной премоторной системы, включающей дополнительную моторную область, но также увеличение функциональной связанности между латеральной и медиальной премоторной и сенсомоторной областями обоих полушарий [83]. Развитие методов нейровизуализации позволило более детально исследовать функциональную связь внутримозговых петель базальных ганглиев и мозжечка в разных аспектах двигательной деятельности человека.

Внутримозговая петля базальные ганглии-таламус-моторная кора (BGTM) включает такие моторные области коры, как SMA, вентральные отделы премоторной коры (PMv) и сенсомоторная кора (SMC), а также несколько подкорковых структур - Put, GPi и вентролатеральное ядро таламуса (VL). Путамен, являясь входной структурой базальных ганглиев, получает проекции из SMA, PMv и SMC. GPi получает проекции из путамена и является выходной структурой базальных ганглиев. В свою очередь, VL получает проекции из GPi, которые потом возвращаются обратно в SMA, PMv, SMC [86; 87]. Мозжечково-

кортикальная (СС) петля включает в себя моторные отделы коры (SMC или PMv), которые получают проекции из передней доли мозжечка (СВ) через зубчатое ядро мозжечка (DN) и вентральное заднее латеральное (VPL) ядро таламуса, в то же время мозжечок имеет входы от моторной коры через мостовое ядро [88]. Считается, что СИ движения в первую очередь осуществляются через BGTM петлю, тогда как ВВ движения обрабатываются в основном СС петлей [1–3; 5; 6; 89; 90] (Рисунок 9 сверху).

Дефицит дофамина при БП вызывает нарушение в BGTM функциональной петле, которая в большей степени регулирует самоинициируемые движения, при этом внешние сигналы облегчают выполнение движений [91; 92]. Считается, что это происходит потому, что при осуществлении внешневызванных движений задействуется преимущественно мозжечково-кортикальная петля, не подверженная патологическим изменениям при болезни Паркинсона [87; 88] (Рисунок 9 снизу).

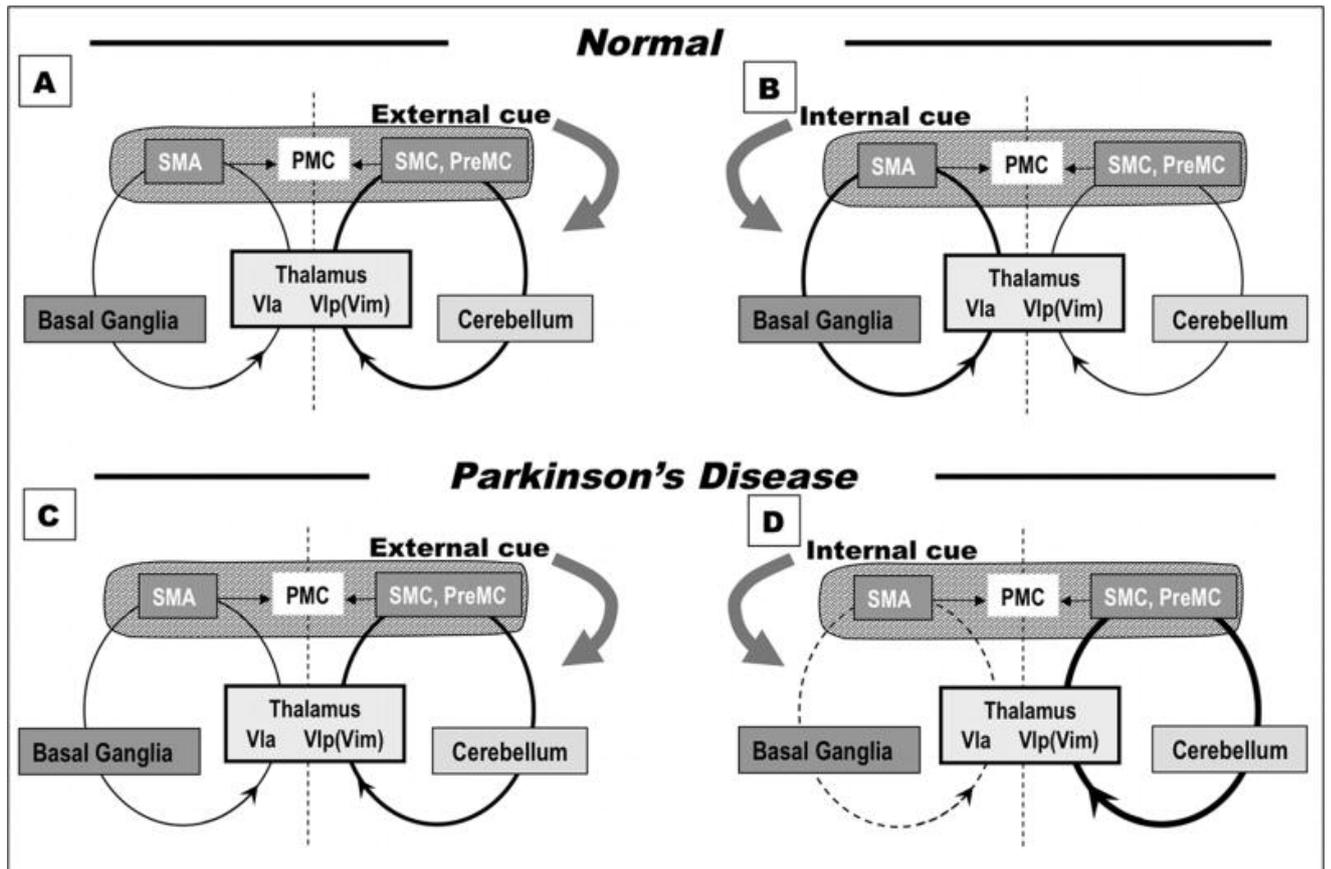


Рисунок 9 – Стриато-мозжечково-таламо-кортикальная модель болезни Паркинсона. В нормальном состоянии (А) ВВ движения в основном обрабатываются через СС петлю с незначительным использованием ВГТМ петли, в то время как (Б) задачи СИ движений в основном кодируются в ВГТМ петле с подключением СС петли. У пациентов с БП (С) ВВ движения также обрабатываются через СС петлю (его первичный центр обработки), тогда как (D) СИ движения недостаточно активируют ВГТМ петлю (его первичный центр обработки), что приводит к компенсаторной гиперактивации СС петли [90].

В недавнем исследовании группа ученых объединила две предыдущие модели. Они предложили включить поведенческие парадигмы (внешневызванные и самоиницируемые) в модель целенаправленного и хабитуального (привычного) двигательного контроля [93]. Авторы рассматривали двигательную задачу с внешним сигналом как преимущественно целенаправленную, считая, что двигательный контроль в этой задаче требует внимания и включения когнитивных отделов мозга. С другой стороны, самоиницированные движения при этом подходе предлагается рассматривать, как менее когнитивно затратные задачи, осуществляемые под привычным двигательным контролем [93].

Несмотря на обилие моделей моторного контроля и моделей его нарушения при болезни Паркинсона, ни одна из них полностью не предлагает исчерпывающего описания всех симптомов болезни Паркинсона, что указывает на неполноту существующих представлений о роли БГ в организации двигательного контроля и его нарушений у пациентов с двигательными расстройствами. В частности, остаются неизвестными нейронные механизмы движений и патофизиологические механизмы, нарушающие двигательную функцию при БП.

#### **1.4. Роль субталамического ядра в моторном контроле**

Субталамическое ядро (STN) входит в состав системы базальных ганглиев и считается важной структурой в модуляции активности выходных структур базальных ганглиев. Несмотря на большой интерес и множество исследований, посвященных STN, на данный момент мало что известно о его роли и функции в двигательном контроле.

Субталамическое ядро представляет собой структуру двояковыпуклой формы, окруженную плотными пучками миелинизированных волокон (Рисунок 10) [94]. STN состоит в основном из проекционных нейронов, их тела у приматов составляют 35-40 мкм, изобилуют митохондриями, лизосомами, микротрубочками, нейрофиламентами, рибосомами и аппаратом Гольджи, но не содержат эндоплазматическим ретикулум [95; 96]. Ядро и нуклеоплазма бледные, содержат рассеянный хроматин и инвагинированную ядерную оболочку [95; 96]. Поскольку STN представляет собой густонаселенное ядро, наблюдается обширное прилегание мембран между телами клеток, дендритами и начальными сегментами аксонов [96]. Нейроны STN имеют от двух до восьми дендритных стволов, протяженностью до 750 мкм (у приматов), которые дают начало более тонким дендритам [94; 95; 97].

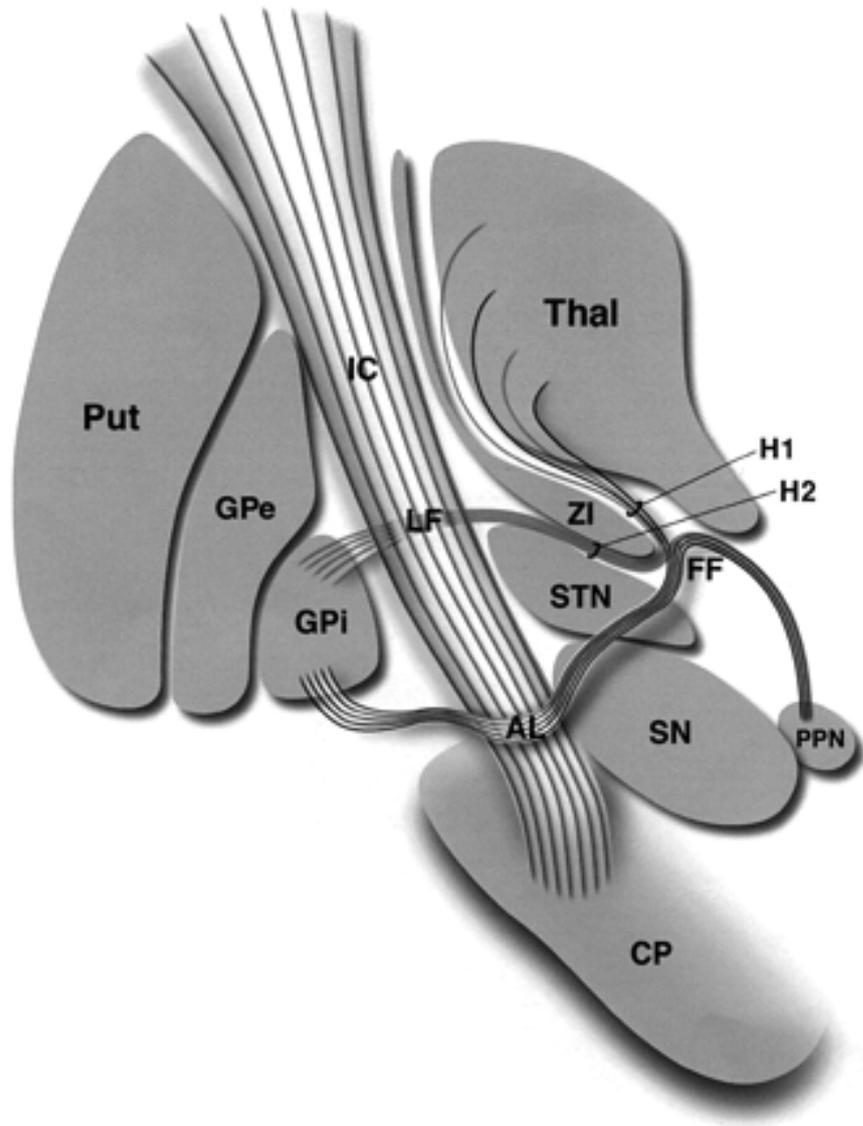


Рисунок 10 – Иллюстрация основных анатомических структур и волокнистых путей, связанных с субталамическим ядром. AL – чечевицеобразная петля; CP – ножка мозга; FF – Поля Фореля; GPe – внешний сегмент бледного шара; GPi – внутренний сегмент бледного шара; H1– Поле H1 Фореля (таламический пучок); IC – внутренняя капсула; LF – чечевицеобразный пучок (Поле H2 Фореля); PPN – педункулопонтинное ядро; Put – путамен; SN – черная субстанция; STN – субталамическое ядро; Thal – таламус; ZI – зона инсерта [98].

STN делится на функциональные зоны на основе корковых проекций. В дорсолатеральном STN находится сенсомоторная область, которая получает прямые проекции от первичной моторной коры (M1) и дополнительной моторной области (SMA) [99–101]. Вентромедиальный STN содержит ассоциативную область, получающую проекции от премоторной коры (PMC), префронтальной

коры (PFC), pre-SMA, SMA, лобного поля зрения (FEF) и дополнительного поля зрения (SEF) [100; 102]. Наконец, медиальный кончик представляет собой лимбическую область, которая получает проекции от моторной области каудальной поясной извилины [103] (Рисунок 11).

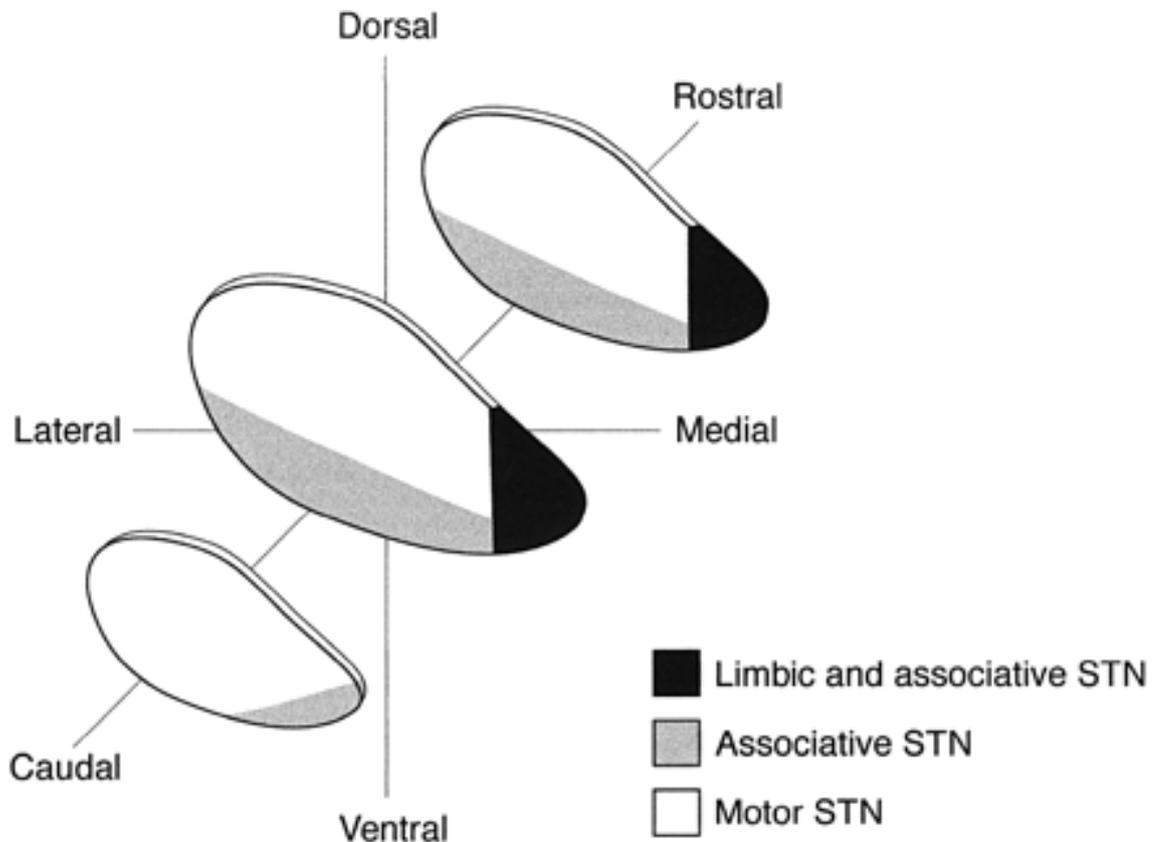


Рисунок 11 – Схематическое изображение внутренней организации субталамического ядра (STN) в соответствии с трехчастным функциональным подразделением базальных ганглиев [98].

Проекции STN состоят как из афферентных связей, так и эфферентных. Афферентные проекции STN получает от коры мозга, внешнего сегмента бледного шара, таламуса (парафасцикулярные ядра – Pf и центромедиальные ядра – CM), черной субстанции, педункулопонтинного ядра, латеродорсальных ядер тегмента. Эфферентные проекции STN направлены к обоим сегментам бледного шара (внутренний – GPi и внешний – GPe), обеим частям черной субстанции (ретикулярную – SNr и компактную – SNc), стриатуму [98].

Активность нейронов STN человека в норме остается неизвестной из-за этических соображений, но есть данные об активности нейронов в STN у

интактных приматов [104; 105] и активности STN у пациентов с болезнью Паркинсона [40; 106–109]. Средняя частота разрядов, варьирующаяся от 25 до 45 пиков/с, характерна для STN пациентов с БП, в то время как исследования на приматах показали, что дефицит дофамина в черной субстанции приводит к увеличению частоты нейронной активности STN с 20 до 30–40 импульсов в секунду [104; 110]. Несмотря на структурную однородность STN, микроэлектродная регистрация позволяет исследователям обнаруживать существенные различия в активности отдельных нейронов: нерегулярные, тонические и осциллирующие типы активности [111; 112]. Данные о представительности различных паттернов нейронной активности в STN значительно различаются в разных исследованиях, в зависимости от метода и параметров, используемых для различения паттернов. Например, различные исследователи оценивают представительство нейронов с пачечной активностью в STN пациентов с БП как 8% [40], 15% [112], или 67% [111].

В настоящее время внимание нейрофизиологов, исследующих патофизиологические механизмы БП, сосредоточено в основном на изучении локальных потенциалов в STN, что во многом связано с возможностью записи такого сигнала вне операционной.

При болезни Паркинсона выделяют три основных паттернах осцилляций: ниже 10 Гц (4–8 Гц), от 15 до 30 Гц и от 70 до 85 Гц [42; 44; 113]. Нейроны STN с частотой осцилляций ниже 10 Гц (4–8 Гц) тесно связаны с характерным паркинсоническим тремором, который также колеблется между 4 и 8 Гц. У пациентов с БП колебания в бета-диапазоне от 15 до 30 Гц синхронизируют моторные петли и связаны с механизмами брадикинезии и акинезии [42; 44]. Произвольные движения и применение дофаминергических агонистов ослабляют этот осцилляторный паттерн. В настоящее время длительность бета-пачек в активности субталамического ядра рассматривают как потенциальный электрофизиологический маркер для разработки систем адаптивной стимуляции с петлей обратной связи [114]. Осцилляции в диапазоне 70–85 Гц, напротив, возникают во время движения и после лечения дофаминергическими агонистами

и, по-видимому, важны для точного выполнения двигательных программ [42; 113; 115].

Сначала некоторые DBS и имаджинговые исследования с людьми показали, что роль STN в моторном контроле заключается в остановке и переключении движений [116–118]. Позже это было подтверждено электрофизиологическими записями у грызунов [119]. Недавнее исследование активности одиночных нейронов у обезьян показало, что субталамическое ядро стабилизирует движения за счет снижения вариативности нейронной активности бледного шара [120]. Это позволяет предположить, что роль субталамического ядра в организации моторного контроля гораздо шире, чем предполагалось раньше.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Функциональные магнитно-резонансные исследования

В исследовании приняли участие 20 волонтеров и 25 пациентов с болезнью Паркинсона с акинетико-ригидной формой болезни (Таблица А.1, Таблица А.2). Все участники были праворукими [121]. В пациентской группе были исключены из исследования испытуемые с сильными моторными флуктуациями головы и процентом ошибок при выполнении двигательных тестов более 10%. Тяжесть заболевания определялась по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS-III) и варьировала от 21 до 71 балла, средняя продолжительность заболевания составила  $13 \pm 5$  лет. Все пациенты не принимали лекарства минимум за 12 часов до исследования (состояние OFF). Сканирование проводили на 3.0 Тл МРТ-томографе GE Signa HD (GE Healthcare) с применением восьмиканальной головной катушки типа “птичья клетка”. Протокол включал: (1) T1 FSPGR BRAVO последовательность быстрого градиентного эхо-сигнала для анатомических данных (время повторения (TR) = 8,8 мс, время эха (TE) = 3,5 мс, размер вокселя  $1 \times 1 \times 1$  мм) и (2) T2 эхо-планарную последовательность для функциональных изображений (TR = 2000 мс, TE = 3,5 мс, размер вокселя  $1,8 \times 1,8 \times 4$  мм). В зону интереса была включена область от моторных отделов коры до мозжечка. Для фиксации головы использовали позиционирующие клинья-вставки.

В рамках исследования были разработаны и применены две экспериментальные парадигмы:

1. Блочная парадигма для изучения самоиницированных (СИ) и внешневызванных (ВВ) движений состояла из 7 чередующихся периодов покоя и активности длительностью по 30 секунд каждый. В период активности испытуемым предъявляли звуковые стимулы в виде повторяющихся щелчков. Испытуемым было дано задание сжимать

ведущую (правую) руку в кулак после (ВВ) или с опережением (СИ) каждого щелчка (Рисунок 12А).

2. Событийно-связанная парадигма для анализа влияния доминантности руки на активность мозга представляла собой последовательность серий аудио команд. Одна серия состояла из команд: «Приготовились», «Левую/правую руку в кулак (ЛРК/ПРК)», «Сожмите», «Разожмите». Общая длительность одной серии составляла 18 секунд, общее количество серий в парадигме 20. Для каждой руки испытание проводилось по 10 раз в случайном порядке. В начале и в конце парадигмы присутствовали периоды покоя по 30 секунд (Рисунок 12Б).

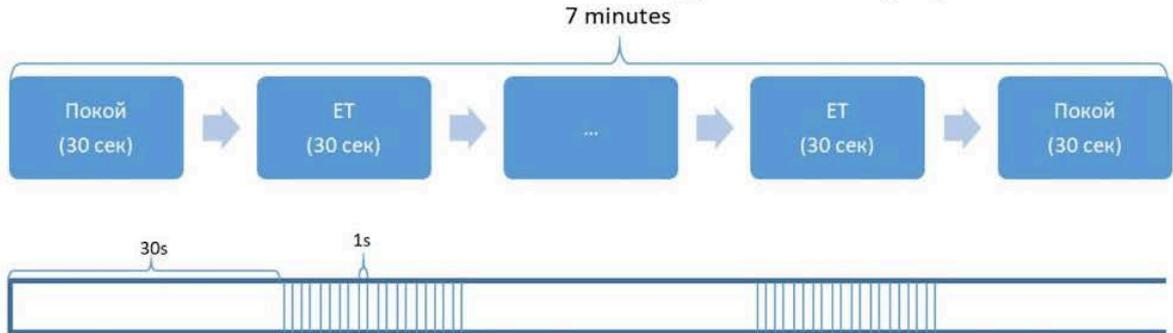
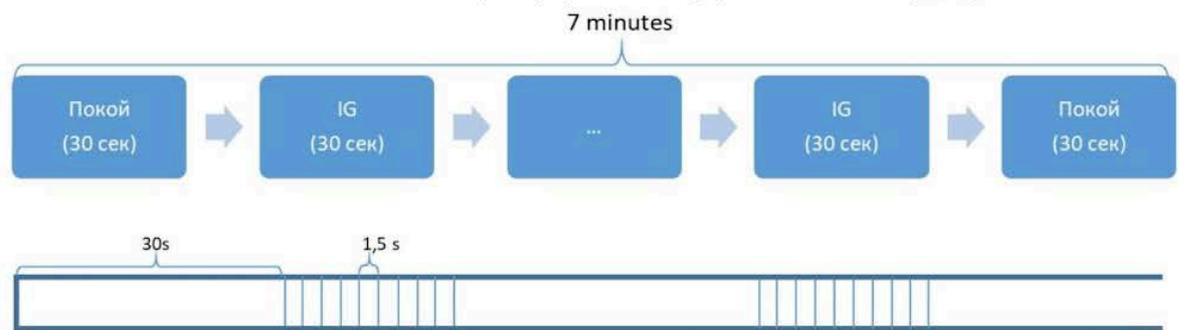
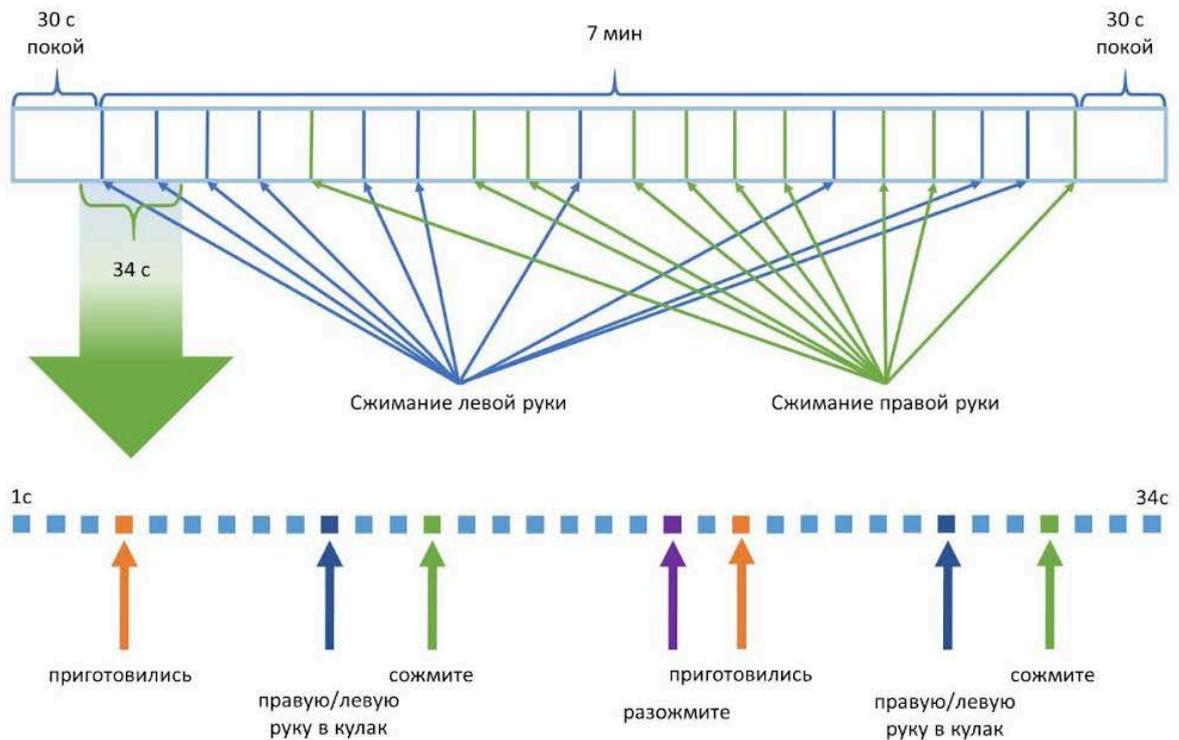
**А****Внешневызванные движения (ВВ)****Самоиницируемые движения (СИ)****Б**

Рисунок 12 – Экспериментальные парадигмы; А– дизайн исследования внешневызванных и самоиницируемых движений; Б – дизайн исследования влияния доминантности руки на активность мозга.

Анализ функциональных магнитно-резонансных (ф-MPT) данных выполнялся в программе SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Области активации были локализованы с помощью программы WFU PickAtlas для SPM ([https://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas/](https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/)), визуализация выполнена в программе xjView для SPM (<https://www.alivelearn.net/xjview/>).

Обработка изображений включала в себя следующие этапы:

- приведение центра анатомических и функциональных изображений к передней комиссуре;
- внесение поправок, связанных со случайными движениями головы;
- выравнивание временных рядов изображений с использованием метода наименьших квадратов и пространственного преобразования с использованием метода трансформации твердого тела по шести степеням свободы;
- коррекция временного смещения между срезами (для событийно-связанной парадигмы), пространственная нормализация изображений;
- сглаживание функциональных срезов с использованием функции Гаусса (ядро Гаусса = 6).

Далее был проведен анализ первого уровня с использованием общей линейной модели (GLM) с использованием следующих параметров:

1) для блоковой парадигмы применялись контрасты движение (ВВ или СИ) > покой, а также СИ > ВВ и ВВ > СИ, длительность одного периода покоя и движения составляла 30 секунд, начало каждого включенного в модель периода – предъявление первого стимула;

2) для событийно-связанной парадигмы применялись контрасты движение (ЛРК или ПРК) > покой, а также ЛРК > ПРК и ПРК > ЛРК, включенный в модель период составлял 2 секунды (время непосредственного сжимания), начало каждого включенного в модель периода – момент начала сжимания руки в кулак [122].

На следующем этапе проводился анализ второго уровня (групповой анализ):

1) Для блоковой парадигмы проводили статистический анализ с помощью одновыборочного t-критерия ( $p < 0,05$ ) с учетом поправки на множественные сравнения (FWE). Для сравнения активности мозга между задачами использовался парный t-тест ( $p < 0,001$ ), с учетом топологической поправки (FDR). Области базальных ганглиев и таламуса анализировали с помощью маски ROI (region of interest) с использованием пакета WFU PickAtlas Tool ([https://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas/](https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/)).

2) Для событийно-связанной парадигмы проводили статистический анализа с помощью двухвыборочного t-критерия ( $p < 0,05$ ), с учетом FWE. Сравнение между исследуемыми группами проводилось с помощью парного t-теста ( $p < 0,001$ ) с учетом FDR. На полученные статистические параметрические карты были наложены маски областей интереса (ROI), с использованием WFU PickAtlas Tool, основанные на тех зонах, которые активировались у здоровых волонтеров.

## 2.2. Микроэлектродное исследование

Всего была проанализирована активность 829 нейронов у 25 пациентов с болезнью Паркинсона. В исследование активности сенситивных нейронов STN вошло 12 пациентов (6 женщин и 6 мужчин, средний возраст  $53,1 \pm 8,4$ , средняя продолжительность заболевания  $9,9 \pm 1,9$  лет) (Таблица А.3). Оценка UPDRS-III проводилась до операции и варьировала от 18 до 78 баллов. Все пациенты не принимали лекарства минимум за 12 ч до исследования (состояние OFF).

Данные активности нейронов STN были получены методом микроэлектродной регистрации во время плановых стереотаксических операций в Центре нейрохирургии им. Бурденко в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрены этическим комитетом Центра. Операции проводились под местной анестезией. Рассчитанные координаты STN были уточнены по T1- и T2-взвешенным изображениям МРТ с использованием программного обеспечения Leksell G SurgiPlan (Elekta). Активность нейронов регистрировали с помощью навигационной системы NeuroNav для введения микроэлектрода (Alpha Omega,

Израиль, [www.alphaomega-eng.com](http://www.alphaomega-eng.com)), которую фиксировали на стереотаксической раме Leksell G (Elekta, Швеция), прочно прикрепленной к голове пациента. Активность нейронов субталамического ядра регистрировали с помощью микроэлектродов с сопротивлением 300 – 800 кОм (NeuroProbe, AlphaOmega) внеклеточно в двух полушариях головного мозга, начиная с расстояния 10 мм до рассчитанной точки-мишени. Микроэлектродные траектории проходили через задний (моторный) сегмент STN. Микроэлектродная запись использовалась для определения границ STN и выбора оптимальной траектории для установки DBS электродов. Параллельно с нейронными записями регистрировали электромиографические (ЭМГ) сигналы от мышц предплечья правой и левой руки с помощью игольчатых электродов, а также фонограмму словесных команд с помощью усилителя биопотенциалов (Нейрософт).

Во время интраоперационной записи, сначала регистрировалась спонтанная нейронная активность длительностью не менее 10 секунд, после чего пациентам предъявлялись внешние стимулы – команды “правую/левую руку в кулак сожмите/разожмите”. Длительность удержания руки в кулак составляла 3 – 5 секунд, количество повторений от 5 до 10 раз. Также пациентов просили сжимать правую/левую руку в кулак самостоятельно в собственном темпе, длительность теста составляла не менее 10 секунд, количество повторений от 5 до 10 раз.

На этапе предобработки проводилась полосовая фильтрация нейрограмм (100 – 3000 Гц) от помех и артефактов, а также сортировка активности одиночных нейронов по форме и амплитуде спайков методом главных компонент в программе Spike2 (Cambridge Electronic Design, UK).

Для анализа спонтанной активности были отобраны записи с хорошим отношением сигнал/шум ( $> 3$  стандартных отклонения от диапазона фонового шума) и содержащие больше 200 спайков. Для каждой последовательности спайков мы рассчитали несколько параметров на основе межспайковых интервалов (ISI), включая обычные дескрипторы ISI (частота разрядов, коэффициент вариации, стандартное отклонение ISI, индекс асимметрии (AI), который рассчитывался как отношение медианного ISI к среднему ISI) [123] и

индекс нейронных осцилляций в нескольких частотных диапазонах (3-8, 8-12, 12-20, 20-30, 30-60 и 60-90 Гц) [124]. Кроме того, была выполнена иерархическая кластеризация с использованием гистограмм плотности спайков (SDHs), чтобы идентифицировать и объединить наиболее похожие последовательности спайков в последовательные кластеры [123]. С применением этого метода нейроны были разделены на три отдельных паттерна: тонический паттерн, который представляет собой регулярную активность с одинаковыми интервалами между спайками, близкими к среднему ISI; нерегулярный пачечный паттерн с нерегулярными всплесками без выраженных длительных пауз; паузно-пачечный паттерн, содержащий пачки спайков, разделенные паузами в активности нейрона.

Анализ нейронных реакций проводился с помощью NeuroExplorer software (Nex, USA). ЭМГ сигналы фильтровали (16 – 300 Гц) и ректифицировали. Для проведения перистимульного анализа реакций маркеры движений устанавливались в начале фазы движений по ЭМГ сигналам. Реакции нейронов оценивались методом построения перистимульных растров и перистимульных гистограмм спайков в сопоставлении с периивентными гистограммами ректифицированных ЭМГ сигналов. Для каждого сенситивного нейрона оценивалась амплитуда реакций, длительность реакций и латентный период.

### **2.3. Макроэлектродное исследование**

Локальные потенциалы исследовались в послеоперационном периоде у 6 пациентов (5 женщин и 1 мужчина, средний возраст  $53,8 \pm 8,2$ , средняя продолжительность заболевания  $13,7 \pm 4,5$  лет), которым была проведена экстернализация контактов от имплантированного хронического стимулирующего DBS электрода (Таблица А.3). Оценка UPDRS-III проводилась непосредственно перед проведением исследования и варьировала от 26 до 57 баллов. Все пациенты не принимали лекарства минимум за 12 ч до исследования (состояние OFF).

Запись популяционной нейрофизиологической активности проводилась в послеоперационном периоде (на следующий день после операции) с экстернализованных направленных DBS электродов системы St. Jude Medical Infinity (TM) до подключения генератора импульсов. Регистрировалось одновременно 16 каналов локальных потенциалов субталамического ядра (по 8 в каждом полушарии). В исследование были включены только верхние и центральные биполярные сигналы, поскольку они находились в моторной области субталамического ядра. Пациентам предъявлялись внешневызванные и самоинициированные двигательные тесты, аналогичные тестам в ходе интраоперационных микроэлектродных исследований. Каждый двигательный тест повторялся не менее 10 раз. Параллельно с записями LFP производилась регистрация ЭМГ сигналов от мышц предплечья правой и левой руки с помощью игольчатых электродов, а также фонограмму словесных команд с помощью усилителя биопотенциала (Нейрософт).

Анализ локальных потенциалов включал в себя фильтрацию (0,5 – 300 Гц) сигналов и удаление артефактов. Для оценки изменений бета активности было произведена полосовая фильтрация в диапазоне 10 – 30 Гц. Анализ реакций производили с помощью построения перистимульных гистограмм LFP и ректифицированного ЭМГ сигнала. Оценивалась амплитуда и длительность десинхронизации бета активности при выполнении ВВ и СИ движений. Статистический анализ проводился с применением непараметрического парного теста Уилкоксона.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Сравнение областей мозга, связанных с внешневызванными и самоиницируемыми движениями в норме и при болезни Паркинсона**

Анализ статистических параметрических карт, полученных с применением блоковой парадигмы исследования, позволил картировать активные зоны мозга 20 пациентов с БП и 20 волонтеров контрольной группы при выполнении СИ и ВВ движений [125].

##### **Результаты анализа контрольной группы волонтеров**

Было показано, что ВВ движения вызывали активацию в нескольких сенсомоторных областях мозга: контралатеральных прецентральной и постцентральной извилинах, включая первичную моторную кору (M1), соматосенсорную кору (PSC) и латеральную премоторную кору (PMC) (Таблица Б.1, Рисунок 13). Активация коры больших полушарий затронула также контралатеральную роландическую покрышку (RO – rolandic operculum), инсулу и дополнительную моторную область (SMA). Подкорковые структуры были представлены в основном задним путаменом и вентральными отделами таламуса. Кроме того, мы наблюдали обширную активацию мозга, которая была локализована в обоих полушариях мозжечка (Таблица Б.1, Рисунок 13). В отличие от ВВ движений, реализация СИ движений вызывала активацию в обоих полушариях коры головного мозга (Таблица Б.1, Рисунок 13). Наряду с активацией в моторных областях коры больших полушарий, мы наблюдали активацию в ипсилатеральной нижней теменной доле, надкраевой извилине, верхней лобной извилине, инсуле и лобной покрышке. Стоит отметить, что активация SMA наблюдалась в обоих полушариях. Значительная активация подкорковых структур была обнаружена в вентральных ядрах таламуса, паллидуме, путамене и переднем отделе хвостатого ядра. Мы также наблюдали несколько кластеров активации в

таламусе и путамене в ипсилатеральных полушариях, а также в обоих полушариях мозжечка (Таблица Б.1, Рисунок 13).

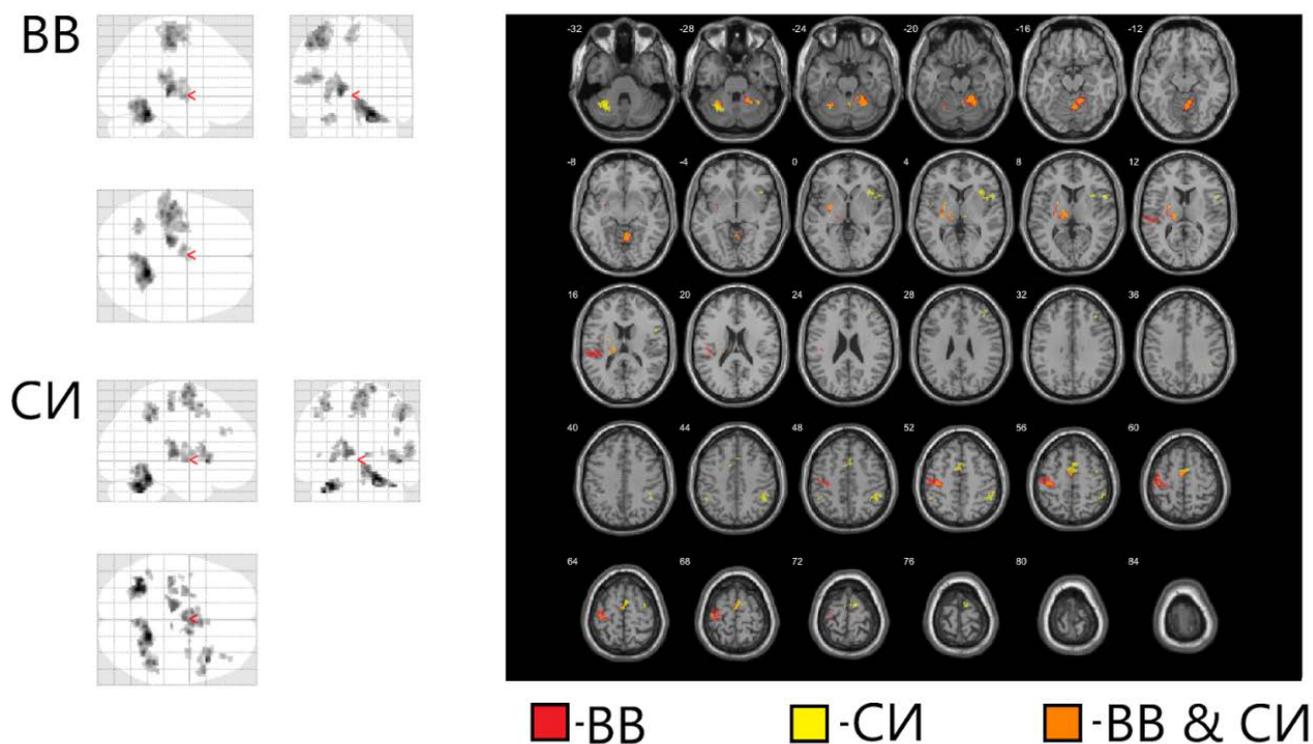


Рисунок 13 – Статистические параметрические карты активированных областей во время внешневызванных (BB) и самоиницируемых (СИ) движений в контрольной группе. Справа – активированные области, наложенные на анатомические срезы усредненного мозга. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу Монреальского неврологического института (MNI).

Контрастирование СИ > BB показало активацию преимущественно в правом полушарии с пиковой активацией в правом островке, SMA, верхней лобной извилине, лобной нижней покрывке (inferior operculum) и теменной нижней доле, а также активацию в правой мозжечковой доле VI (Рисунок 14, Таблица Б.2).

Используя противоположный контраст, мы наблюдали активацию нескольких кластеров в контралатеральных прецентральных и постцентральных извилинах, а также в областях поясной извилины и предклинья (precuneus areas) (Рисунок 14).

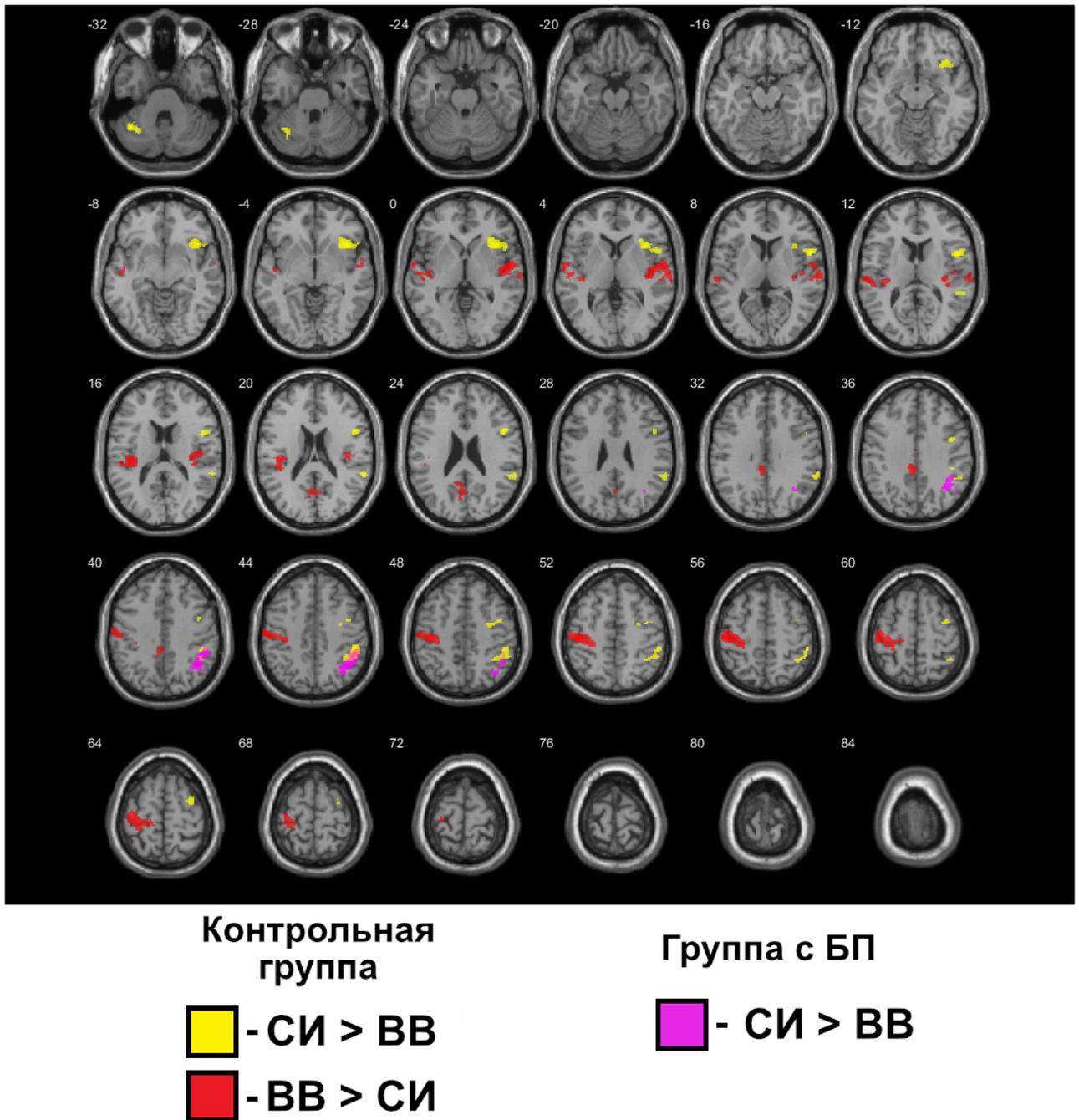


Рисунок 14 – Статистические параметрические карты активированных областей при использовании контрастов ВВ > СИ и СИ > ВВ в норме и у пациентов с БП. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

### Результаты анализа группы пациентов с болезнью Паркинсона

Движения, вызванные внешним стимулом, у пациентов с БП в основном активировали кластеры в тех же областях, что и у волонтеров (Таблица Б.1, Рисунок 15). Мы наблюдали активацию в контралатеральной прецентральной и

постцентральной извилины во время ВВ движений (Таблица Б.1, Рисунок 15). Стоит отметить, что в SMA объем активированного кластера был меньше. Также активация наблюдалась в центральной поясной извилине, покрышке (RO) и надкраевой извилине (Supramarginal gyrus). Среди подкорковых структур следует отметить активность контралатерального вентрального таламуса, паллидума и задних отделов путамена. Мы также наблюдали активность в ипсилатеральном мозжечке. Как и в контрольной группе, самоиницируемые движения вызывали более обширную активацию мозга (Таблица Б.1, Рисунок 15). Однако у пациентов с БП не наблюдалось смещения активности из сенсомоторных областей в SMA, как в контрольной группе. Мы также наблюдали кластеры активации в угловой извилине (angular gyrus) и двусторонней надкраевой извилине. В подкорковых структурах были активированы таламус (билатерально) и контралатеральный путамен. Активность также наблюдалась в правом и левом мозжечке.

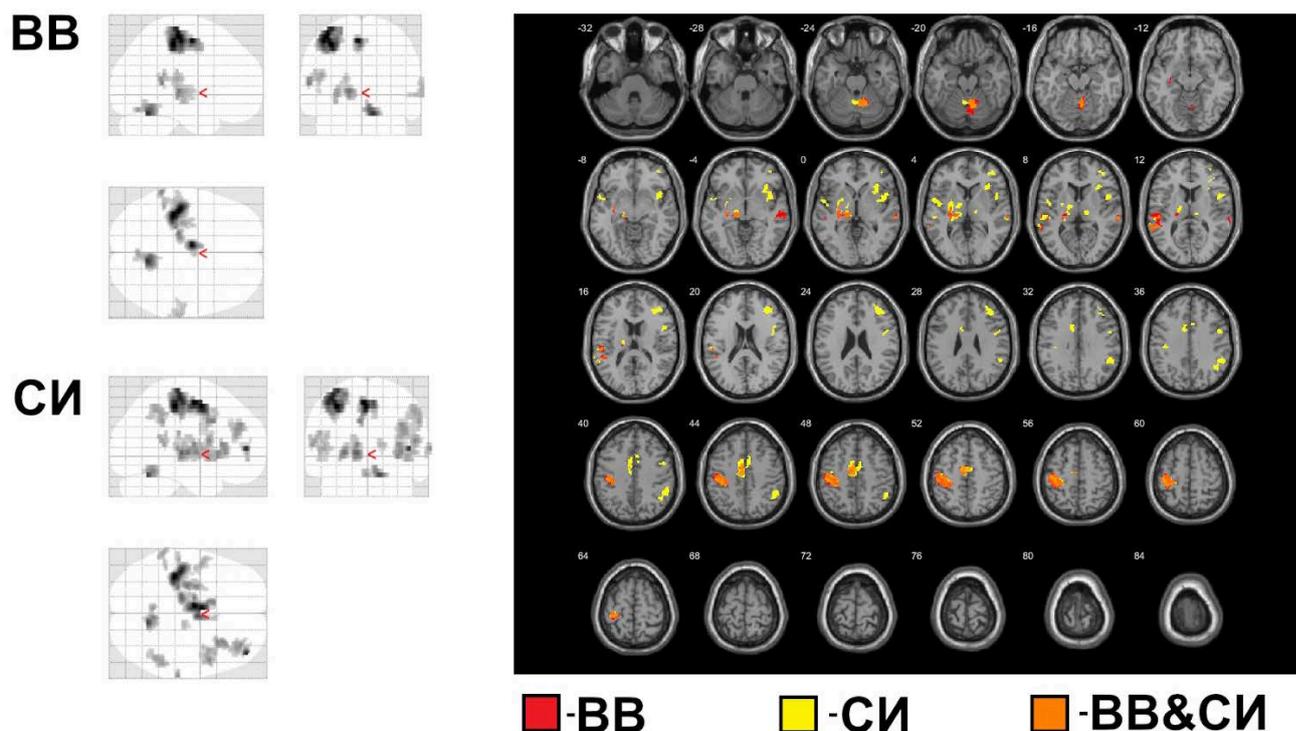


Рисунок 15 – Статистические параметрические карты активированных областей во время внешневызванных (ВВ) и самоиницируемых (СИ) движений у пациентов с БП. Справа – активированные области, наложенные на анатомические срезы

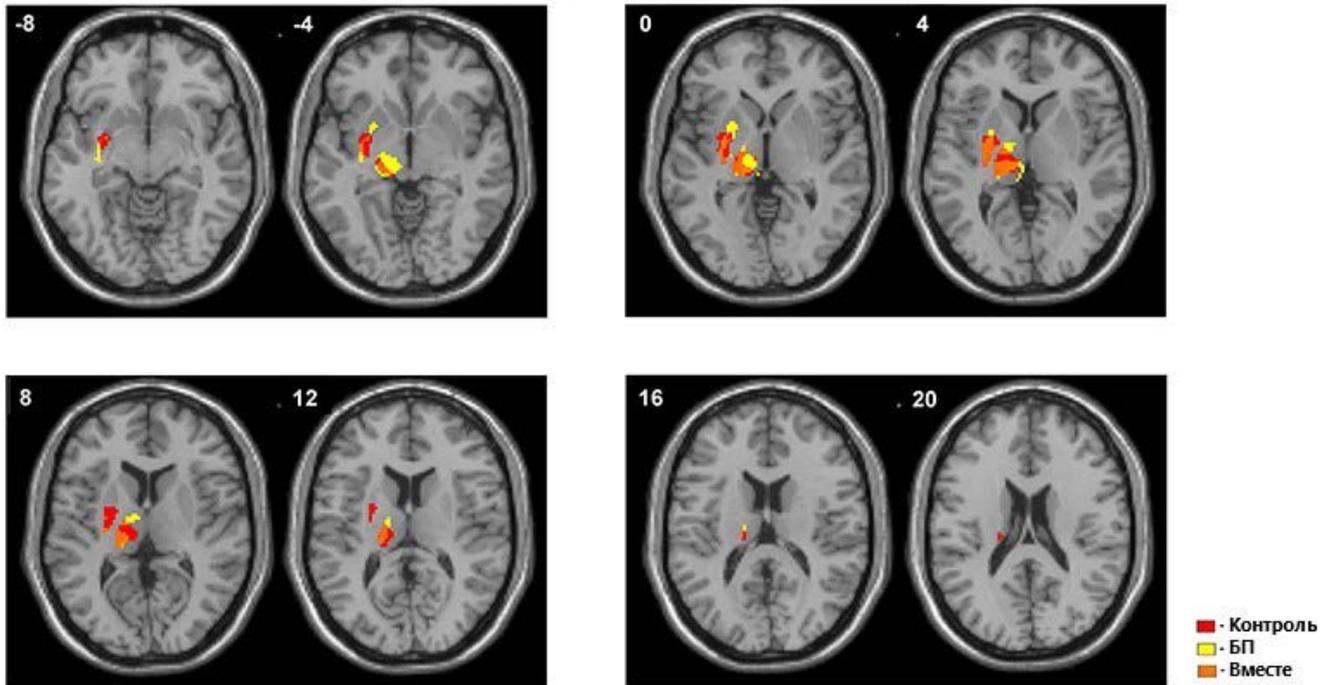
усредненного мозга. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

Контраст СИ > ВВ показал значимую активацию в ипсилатеральном полушарии в теменной доле, угловой извилине, надкраевой извилине, нижней лобной извилине, прецентральной извилине, островке и SMA (Рисунок 14, Таблица Б.2). Мы также наблюдали активацию ипсилатерального переднего путамена. Противоположное контрастирование не выявило значимых изменений активности мозга.

### **Межгрупповое сравнение: пациенты с болезнью Паркинсона в сравнении с нормой**

Сравнение активности базальных ганглиев и таламуса между пациентами с БП и контрольной группой позволило выделить ряд особенностей [125]. При реализации ВВ движений мы наблюдали лишь незначительные различия в активности сравниваемых структур. Была показана дополнительная активация в переднем путамене, вентральном отделе таламуса и субталамической области у пациентов с БП во время ВВ движений (Рисунок 16, снизу). Активность в дорсальном путамене наблюдалась только в контрольной группе. СИ движения характеризовались более выраженными различиями между группами (Рисунок 16, сверху). У пациентов с БП мы наблюдали гиперактивность в контралатеральном путамене, вентральном отделе таламуса и субталамической области. Кластер активации также наблюдался в ипсилатеральном таламусе. В то же время в ипсилатеральном хвостом ядре мы наблюдали активность только в контрольной группе.

### Внешневызванные движения (ЕТ)



### Самоиницированные движения (IG)

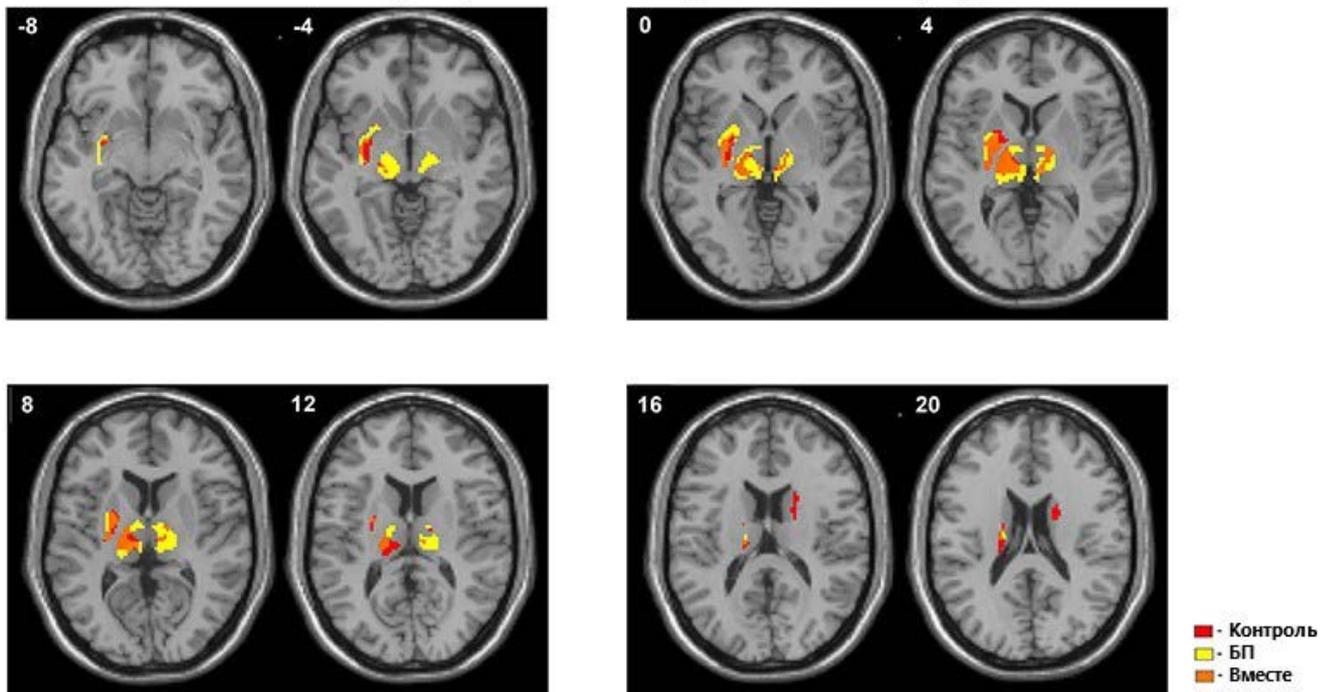


Рисунок 16 – Активированные области мозга во время ВВ (сверху) и СИ (снизу) движений в контрольной группе и у пациентов с болезнью Паркинсона. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

### **3.2. Исследование изменения паттерна активации мозга при выполнении движений в контексте доминантности руки в норме и при болезни Паркинсона**

#### **Результаты анализа контрольной группы волонтеров**

В контрольной группе при выполнении движений ведущей рукой активировались 7 кластеров (Рисунок 17, Таблица Б.3) [126]. Активация наблюдалась в моторных областях мозга: в контралатеральной M1, PSC и дополнительной моторной области (SMA). Кроме того, движения вызывали активацию контралатеральной островковой доли/покрышки и надкраевой извилины (теменной коры). Активированные подкорковые структуры были представлены таламусом и задними отделами путамена. Мы также наблюдали активацию в ипсилатеральном мозжечке. Движения недоминантной рукой вызывали активацию корковых структур контралатерального полушария: M1, PSC, SMA, а также ипсилатерального мозжечка. В подкорковых структурах активация наблюдалась в средней части контралатерального стриатума.

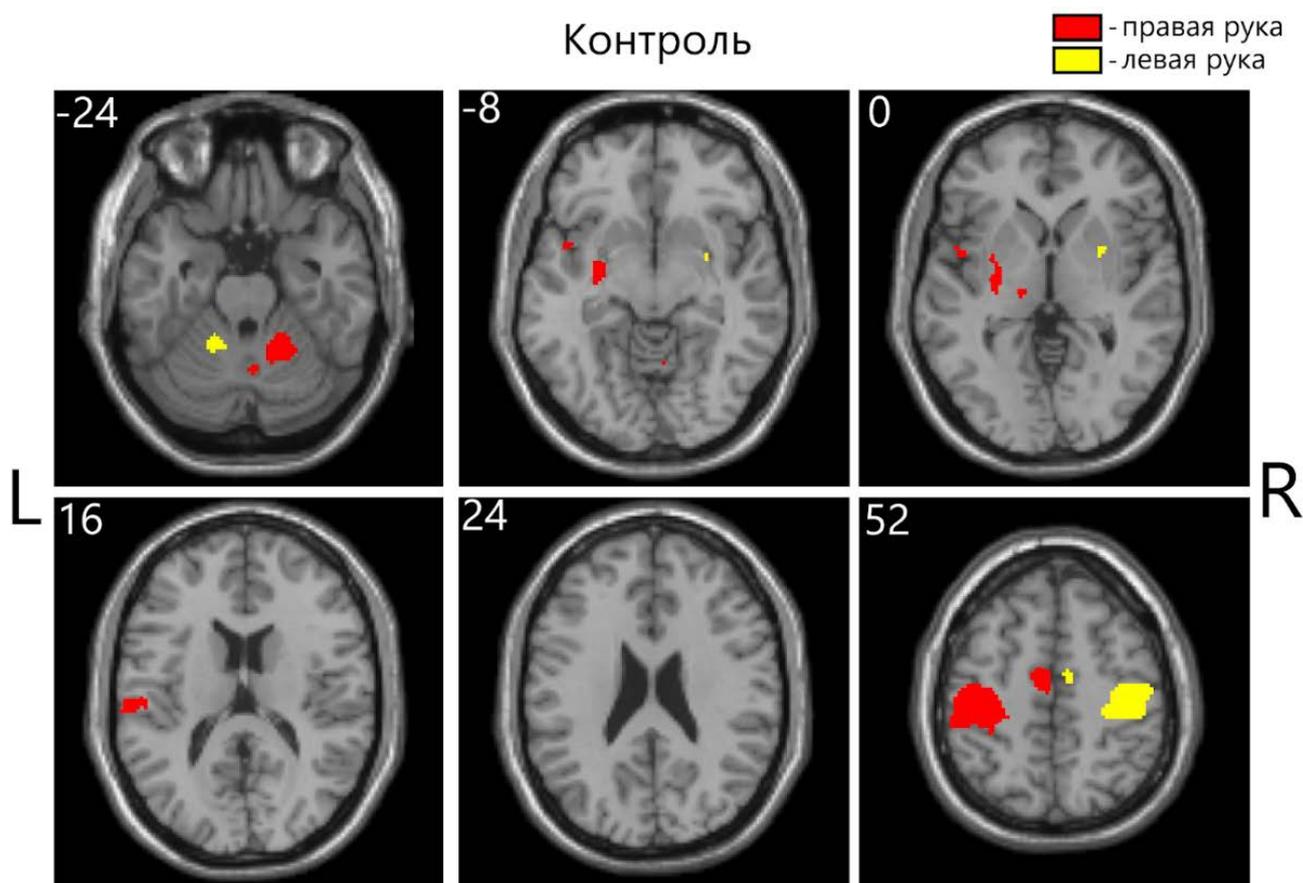


Рисунок 17 – Активность мозга при движении доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой в контрольной группе. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

Движение доминантной рукой приводило к активации кластеров большего объема во всех структурах, кроме M1, где активация для движений обеих рук была одинаковой. Объем области активации PSC был вдвое больше при движении ведущей рукой. Кластеры активации в SMA отличались более чем в 6 раз между движениями левой и правой руки. Мозжечковая активность возрастала более чем в 4 раза при движении доминантной рукой. Более того, мы не обнаружили активации в таламусе, теменной коре, островке и покрышке при движении недоминантной рукой. При этом при выполнении движений недоминантной рукой мы наблюдали смещение активации с задних в передние отделы путамена.

### Результаты анализа группы пациентов с болезнью Паркинсона

У пациентов с болезнью Паркинсона выявлена активация 17 кластеров при движениях доминантной рукой (Рисунок 18, Таблица Б.3), локализованных как в моторных, так и в немоторных структурах мозга [126]. Самые крупные кластеры активации мы наблюдали в M1, PSC и SMA билатерально. Кроме того, мы обнаружили активацию в контралатеральной островковой доле/покрышке и двусторонней надкраевой извилине (теменной коре). Активность подкорковых структур локализовалась в таламусе и ростральном ипсилатеральном путамене. Также мы наблюдали активацию в ипсилатеральном мозжечке и нескольких небольших кластерах, расположенных в разных отделах мозга. Моторные пробы, выполненные недоминантной рукой, вызывали активацию тех же структур, не включая путамен. Также активировались несколько небольших кластеров в других частях мозга.

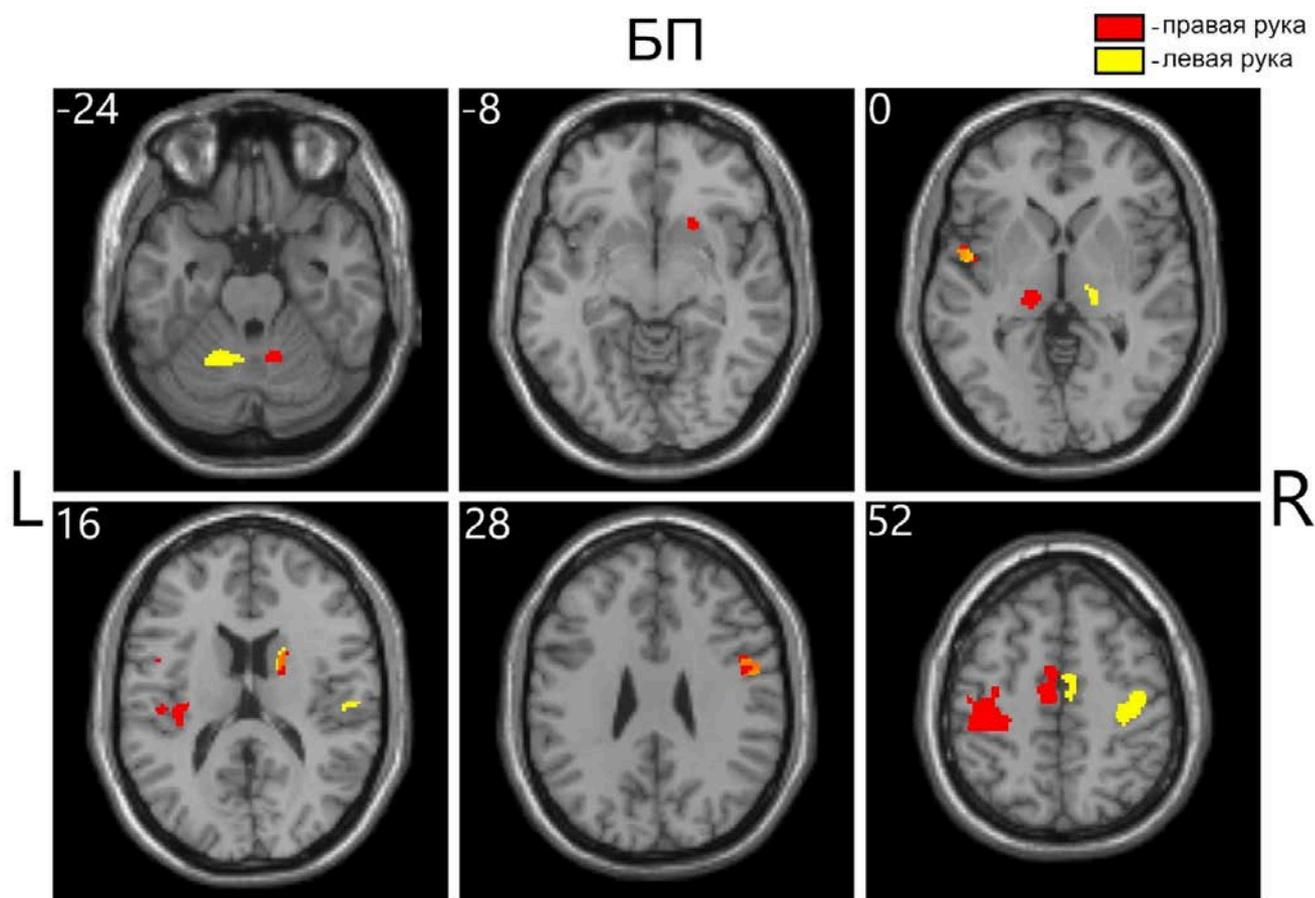


Рисунок 18 – Активность мозга при движении доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой у пациентов с БП. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

Во время движения ведущей рукой мы наблюдали большой объем активации в PSC, SMA и таламусе. По сравнению с движениями недоминантной руки активация была меньше в M1, теменной доле и мозжечке. В PSC мы наблюдали пятикратное снижение объема активации при движении левой руки. Любопытно, что при движении доминантной рукой в M1 активационный объем был в 2 раза меньше, чем при движении не доминантной, при этом изменения в SMA выразились в трехкратном увеличении активационного объема. В теменной доле мы также наблюдали трехкратное увеличение объема активации при движении неведущей рукой. Кроме того, движение доминирующей рукой вызывало в 2 раза больший объем активации в таламусе. Мы обнаружили активацию в левом островке/покрышке независимо от сжатой руки, но при движении левой рукой активация была в 2 раза ниже. Активация рострального путамена наблюдалась только при движении доминирующей руки. Объем активации в мозжечке был одинаковым для обеих рук.

### **Межгрупповое сравнение: пациенты с болезнью Паркинсона в сравнении с нормой**

Мы обнаружили, что в отличие от волонтеров, у которых активность головного мозга концентрировалась в нескольких (преимущественно моторных) областях, у больных с БП было выявлено множество мелких кластеров активации, рассредоточенных по различным структурам мозга, в том числе и немоторным (Рисунок 19 , Рисунок 20, Таблица Б.3) [126]. Контраст Норма > БП показал одинаковое снижение активности как для доминантных, так и для недоминантных рук. У пациентов была снижена активность контралатеральной моторной коры, контралатеральных базальных ганглиев, а также обоих островков. Активность БГ включала в основном задний путамен и паллидум. Также мы наблюдали снижение активности в ипсилатеральном мозжечке. Движение недоминантной рукой вызывало дополнительную активацию в передней части путамена и латеральной части островка (Рисунок 19).

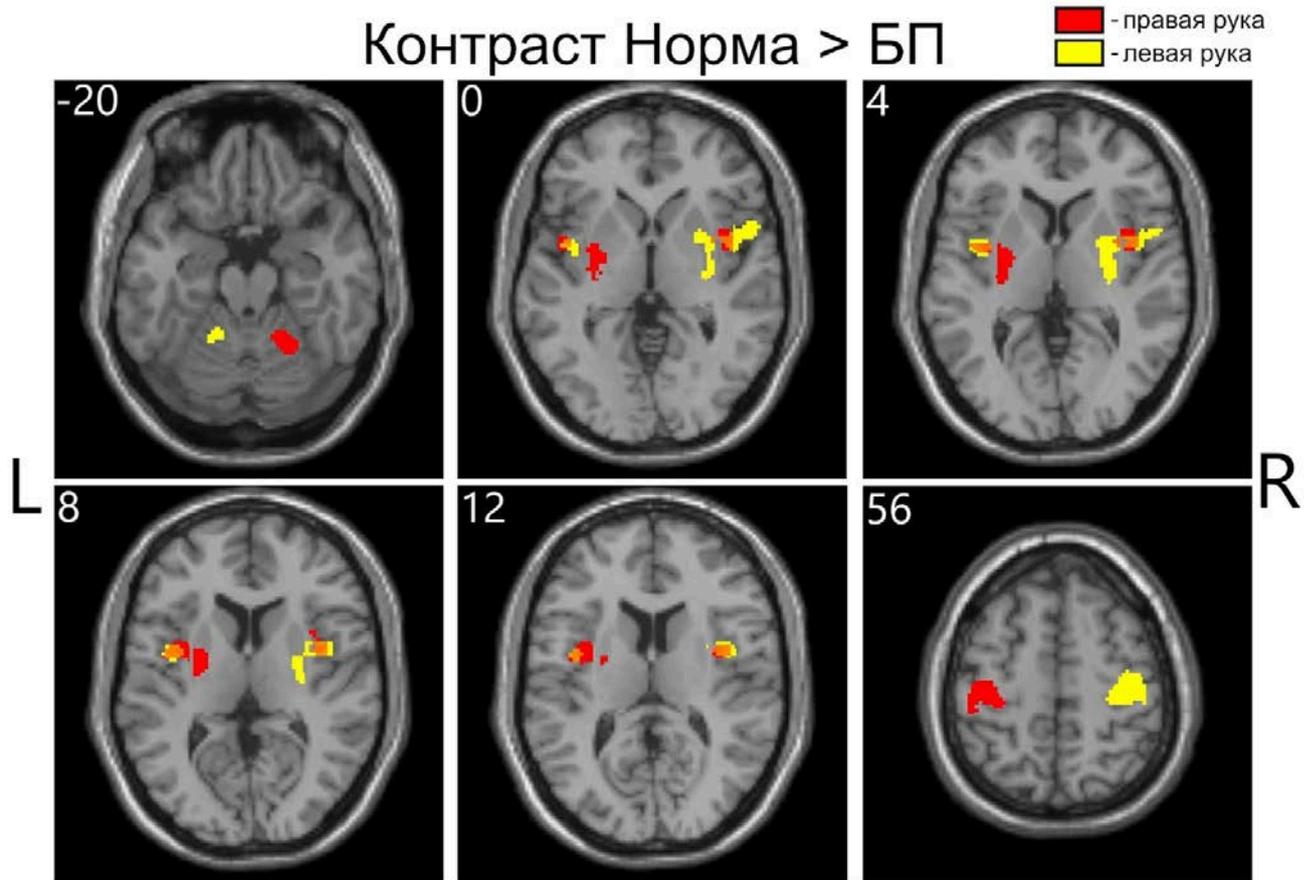


Рисунок 19 – Активированные области мозга при применении контраста Норма > БП при движениях доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

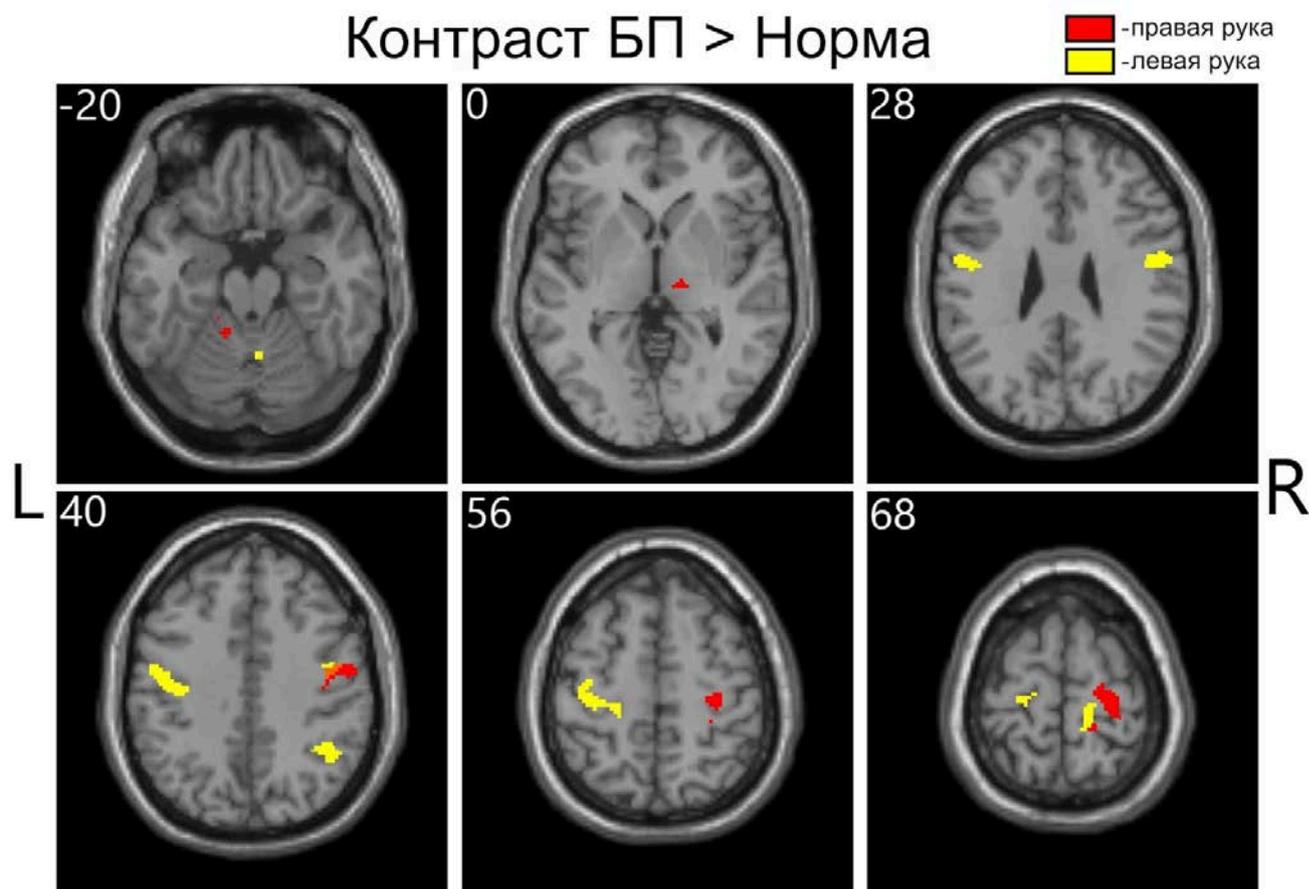


Рисунок 20 – Активированные области мозга при применении контраста БП > Норма при движениях доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

Противоположный контраст БП > Норма позволил обнаружить несколько кластеров, локализованных в ипсилатеральной моторной коре, SMA, таламусе и контралатеральной слуховой коре, островке и мозжечке во время движения ведущей рукой у пациентов с БП. Движение недоминантной рукой также вызывало дополнительную активацию билатеральных прецентральных и постцентральных извилин, SMA, теменной доли и соматосенсорных областей. Кроме того, мы обнаружили повышенную по сравнению с нормой активность в контралатеральном мозжечке у пациентов с БП (Рисунок 20).

### 3.3 Обсуждение результатов главы 3

#### **Обсуждение результатов имаджингового исследования областей мозга, связанных с внешневызванными и самоиницируемыми движениями в норме и при болезни Паркинсона**

Самоиницируемые и внешневызванные движения связаны с различными паттернами активации коры [11; 83; 127; 128]. Мы показали различия в локализации и размерах кластеров активации мозга при выполнении ВВ и СИ двигательных тестов в норме. Внешневызванные движения активируют только исполнительные цепи двигательной системы, то есть сенсомоторную кору, базальные ганглии, таламус и мозжечок. Эти области относятся к замкнутой сенсомоторной петле, которая, как считается, отвечает за движения, не требующие ни сложного моторного программирования, ни системы ассоциативного управления, основанной на петле обратной связи [129]. Напротив, выполнение самоиницируемых движений поддерживается в мозге обширными нейронными сетями, локализованными в обоих полушариях, отражая тот факт, что внутренняя команда для инициации движения требует большей активации мозга. Первоначально мы наблюдали значительную активацию двусторонней SMA, которая, как считается, играет важную роль в инициации движения [130]. Наши результаты хорошо согласуются с предыдущими исследованиями, в которых было показано, что амплитуда локальных потенциалов, связанных с преддвигательными событиями (ERP), а также количество активных нейронов в области SMA увеличиваются во время движений, запускаемых внутренним стимулом, по сравнению с внешневызванными двигательными актами [11]. Кроме того, наряду с моторной корой в выполнении СИ движений участвовали также ассоциативные лобные и теменные области.

Активация префронтальной коры отражает когнитивные процессы, которые лежат в основе сложного двигательного поведения, такого как планирование, подготовка и выполнение действий, а также процессы, связанные с ожиданием, прогнозированием и интерпретацией последствий действий. Наши данные

свидетельствуют о том, что двигательные самоинициированные действия связаны не только с сенсомоторной активацией, но и с активацией ассоциативной петли, включающей интегративные области коры, которые тесно взаимосвязаны с передними отделами стриатума [130].

Несмотря на то, что связи базальных ганглиев с различными отделами коры головного мозга хорошо изучены, вклад этих отделов в различные аспекты организации движения у человека остается неясным. Как у здоровых людей, так и у пациентов с БП наблюдаются различия в участии базальных ганглиев и петель мозжечка при планировании и выполнении СИ и ВВ движений [4; 5]. Предыдущие работы, изучающие нарушение двигательного контроля при БП, приводят данные, предполагающие нарушение связей коры с базальными ганглиями и сохранение относительно неповрежденных нейронных цепей, которые не включают базальные ганглии [3; 4]. Электрофизиологическое исследование показало, что дефицит самоинициированных движений у пациентов с БП может быть обусловлен недостаточной активацией дополнительной двигательной зоны [11].

Мы обнаружили активацию в основных сенсомоторных областях базальных ганглиев, а именно в заднем путамене, паллидуме и вентролатеральном таламусе, как во время ВВ, так и во время СИ движений у пациентов с БП. В то же время мы обнаружили смещение активации от дорсолатерального путамена в контроле к вентромедиальному направлению у пациентов с БП во время ВВ движений. Наиболее выраженные различия в базальных ганглиях были обнаружены во время СИ движений. Мы продемонстрировали гиперактивность путамена, в том числе его передних отделов, и билатерального таламуса у пациентов с БП. Эти результаты противоречат предыдущим данным, показавшим гипоактивацию билатерального путамена при БП (7). Согласно модели функциональной организации базальных ганглиев, передний путамен вместе с вентромедиальной префронтальной корой входят в состав ассоциативной петли и играют значимую роль в целенаправленном двигательном поведении [31; 56]. С другой стороны, хабитуальные движения осуществляются посредством сенсомоторной петли, включающей сенсомоторную кору и дорсолатеральный стриатум или задние отделы путамена. Было высказано

предположение, что дисбаланс этих двух петель может привести к патологическим состояниям, таким как болезнь Паркинсона [31]. Мы показали активацию как переднего, так и заднего путамена у пациентов с БП, в отличие от активации только заднего путамена в контрольной группе. Мы предполагаем, что СИ движения при БП могут контролироваться ассоциативной сетью, обеспечивающей целенаправленные формы поведения, с вовлечением широкого спектра областей коры, которая активируется в ситуациях, требующих нестандартного принятия решений, как при самостоятельных движениях [11; 31]. Это может быть механизмом компенсации нарушения сенсомоторного контроля у пациентов с БП.

### **Обсуждение результатов исследования областей мозга, связанных с движениями доминантной и недоминантной рукой, в норме и при болезни Паркинсона**

В предыдущих нейровизуализационных исследованиях были изучены различные аспекты моторного контроля при БП, связанные с автоматизацией движений, выполнением самоиницируемых и внешне запускаемых движений [125; 131–134]. Эти исследования показали некоторые типичные двигательные нейронные реакции при БП, такие как гипоактивация в стриатуме и SMA с гиперактивацией в премоторной коре, теменной коре и мозжечке по сравнению с контрольной группой [131; 132]. Также при БП наблюдалась гиперактивность путамена во время самоиницируемых движений в сравнении с внешневызванными движениями [125]. Во многих исследованиях говорилось о влиянии более пораженной стороны и стороны начала двигательных симптомов на активность мозга при болезни Паркинсона [133; 135–137]. В недавнем исследовании показали, что более пораженная сторона при БП обычно связана с доминантностью руки [138]. Однако влияние доминантности руки на активность мозга при произвольных движениях при БП остается неясным. Наши данные указывают, что в контрольной группе существуют устойчивые различия в активности мозга между доминантной и недоминантной сторонами. Основное различие в локализации активированных областей мозга наблюдалось в базальных

ганглиях и таламусе. Мы предполагаем, что активация заднего путамена и таламуса во время движений доминирующей рукой может быть результатом повышенного автоматизма движений. Активация более передних отделов путамена во время движения недоминантной левой рукой, вероятно, связана с тем, что эти движения менее привычны, поскольку передние отделы путамена выполняют несколько функций, связанных с контролем движения и обучением [139]. Движение левой (недоминантной) рукой требует больше когнитивных усилий, чтобы планировать, выбирать и выполнять движения [135; 139]. Более того, в предыдущих исследованиях было показано, что движения недоминантной рукой вызывают более сбалансированную активацию обоих полушарий из-за более выраженной ипсилатеральной активации [135; 140]. Мы не обнаружили дополнительной активации немоторных областей коры в контралатеральном и ипсилатеральном полушариях при обоих типах движений. Однако наши данные согласуются с тем фактом, что движения доминирующей рукой вызывали большую контралатеральную активацию, которая может обеспечивать нейронную основу для более высокой эффективности и большего разнообразия движений доминантной рукой [141].

Мы показали, что у пациентов с БП активность головного мозга при выполнении различных двигательных тестов менее латерализована. В отличие от волонтеров, у которых активность головного мозга во время движений была сосредоточена в контралатеральном полушарии (кроме мозжечка), у пациентов мы наблюдали активность в обоих полушариях, особенно при движении недоминантной рукой. Считается, что вовлечение ипсилатерального полушария в двигательное поведение может быть связано с тем, что простое движение представляет собой сложную двигательную задачу для пациентов и требует дополнительных ресурсов мозга [11; 135].

Следует отметить специфику различий при движении доминантной и недоминантной рукой. В группе БП движение доминантной рукой вызывало достоверно меньший объем активации M1, в то время как в контрольной группе она была одинакова. Мы предполагаем, что различия в активации M1 могут быть

результатом затрудненного прохождения моторной информации через базальные ганглии, приводя к нарушениям привычного моторного контроля при БП [31]. В то же время у пациентов с БП мы наблюдали противоположный характер активации в PSC и SMA, что можно рассматривать как компенсаторный механизм. Мы также обнаружили двустороннюю активацию теменной коры при движении доминантной рукой и контралатеральную активацию при движении недоминантной рукой. Напротив, в контрольной группе билатеральная активация теменной коры наблюдалась при движении левой (недоминирующей) руки, тогда как при движении правой (доминирующей) руки имела место контралатеральная активация [136].

Межгрупповое сравнение показало, что во время обоих движений в группе БП по сравнению с контролем происходит снижение активности головного мозга в первичной соматосенсорной коре, первичной моторной коре, базальных ганглиях и островке. Эти данные согласуются с патофизиологической моделью болезни Паркинсона, согласно которой дефицит дофамина в черной субстанции приводит к дисфункции базальных ганглиев [133]. Следует отметить, что при движении ведущей рукой снижение активации задних моторных отделов путамена и паллидума было сильнее, чем при движении недоминантной рукой. Противоположный контраст показал, что недоминантное движение руки при БП сопровождалось активацией многих немоторных областей коры, что, вероятно, компенсировало отсутствие активации в основных моторных структурах.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРО- И МАКРОЭЛЕКТРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

### 4.1. Характеристика спонтанной активности нейронов субталамического ядра

Всего была проанализирована активность 829 одиночных нейронов субталамического ядра. Для определения типовых паттернов мы использовали разработанный нами метод классификации паттернов нейронной активности с применением иерархической кластеризации гистограмм плотности межимпульсных интервалов [123]. Этот метод позволил выявить и описать три основных паттерна нейронной активности субталамического ядра: тонический паттерн (34%), нерегулярный пачечный (35%) и пачечно-паузный паттерны (31%) (Рисунок 21) [142]. Тонические нейроны демонстрировали регулярную активность с сопоставимыми интервалами между спайками (Рисунок 21А), нерегулярные пачечные нейроны характеризовались нерегулярными интервалами между спайками и возникающими спайками без заметных периодов молчания в спайковых последовательностях (Рисунок 21Б), тогда как паузно-пачечные нейроны, имели длительные интервалы молчания, разделяющие периоды высокой частотных разрядов (Рисунок 21В).

Тонические нейроны характеризовались относительно высокой частотой разрядов 42 имп/сек (30-59), а также сниженным коэффициентом вариации межимпульсных интервалов 0.98 (0.84-1.01) и высоким индексом асимметрии 0.73 (0.68-0.77) по сравнению с нерегулярными пачечными нейронами с частотой разрядов 36 имп/сек (25-48), коэффициентом вариации 1.16 (1.08-1.27) и индексом асимметрии 0.60 (0.56-0.64). Паузно-пачечные нейроны характеризовались наименьшей частотой разрядов – 28 имп/сек (20-39), наибольшим коэффициентом вариации межимпульсных интервалов 1.46 (1.32-1.66) и наименьшим индексом асимметрии 0.45 (0.39-0.50).

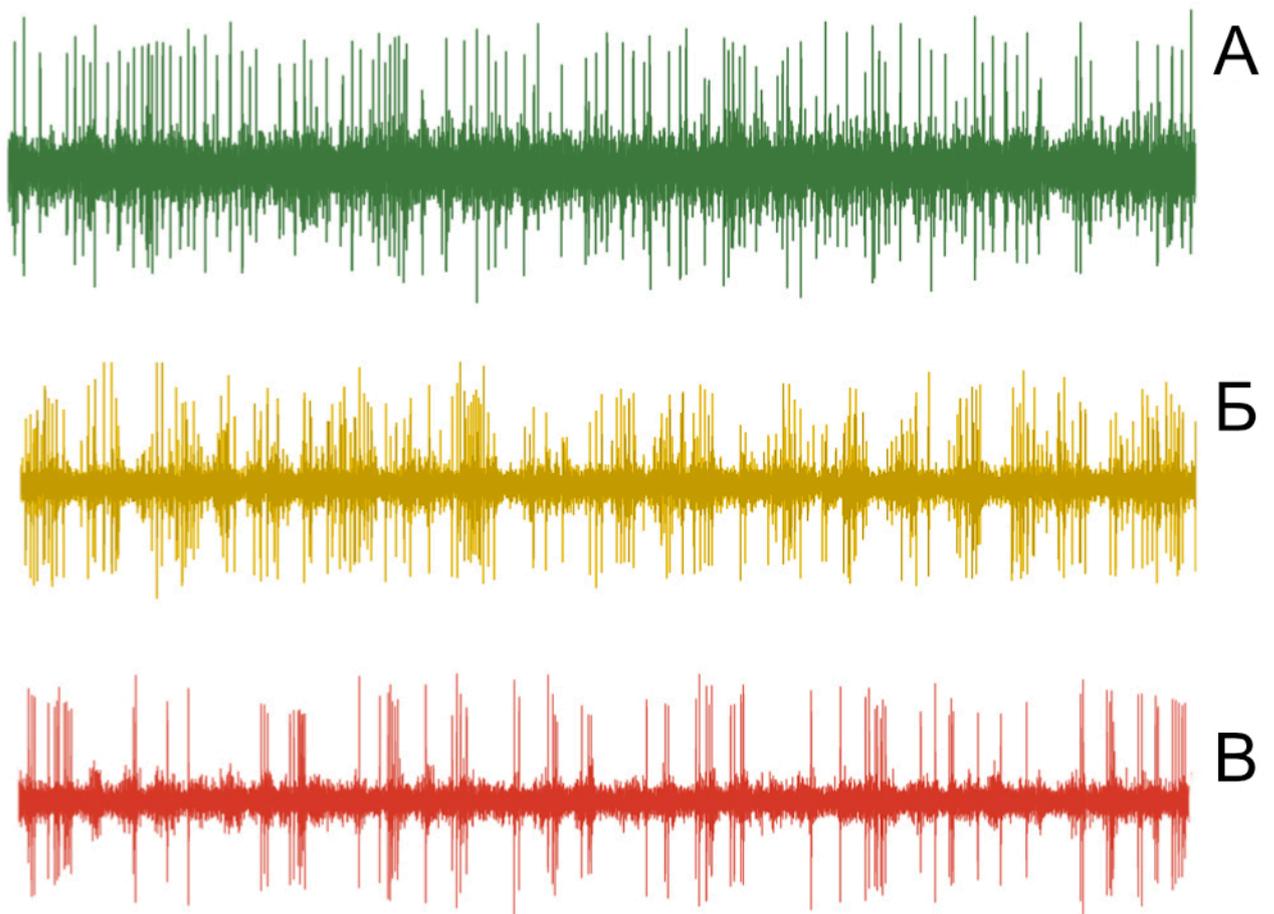


Рисунок 21 – Примеры паттернов нейронной активности. А – тонический паттерн, Б – нерегулярный пачечный паттерн. В – пачечно-паузный паттерн.

Анализ параметров активности нейронов вдоль траектории движения микроэлектрода выявил неоднородность распределения выявленных паттернов от дорсальных к вентральным отделах STN. Тонические нейроны были расположены в основном в вентральной части ядра. Пачечные нерегулярные нейроны были распределены равномерно по всей толще субталамического ядра, паузно-пачечные нейроны наблюдались преимущественно в дорсальных отделах субталамического ядра. Также стоит отметить, что вдоль траектории движения электрода существенно менялись характеристики пачечных нерегулярных нейронов. По мере движения вглубь ядра вдоль траектории наблюдали увеличение

среднего показателя индекса асимметрии с 0.53 до 0.65 и уменьшение среднего коэффициента вариации с 1.32 до 1.06.

Для оценки ритмической активности нейронов STN мы использовали спектральный анализ и алгоритм оценки выраженности осцилляций (индекс осцилляций, OS) в разных частотных диапазонах: 3–8 Гц, 8–12 Гц, 12–20 Гц, 20–30 Гц, 30–60 Гц и 60–90 Гц [124]. Корреляционный анализ параметров ритмической активности с клиническими проявлениями болезни Паркинсона позволил в дальнейшем выявить ряд закономерностей. Мы исследовали корреляцию OS в различных частотных диапазонах трех выделенных типов нейронов с общим баллом UPDRS-III, брадикинезией, ригидностью и тремором.

Мы обнаружили, что наиболее выраженную корреляцию с клиническими проявлениями имели параметры паузно-пачечных нейронов. Была обнаружена значимая корреляция индекса осцилляций в альфа ( $r=0.35$ ,  $p=0.01$ ), низком бета ( $r=0.33$ ,  $p<0.01$ ) и высоком бета ( $r=0.16$ ,  $p=0.01$ ) диапазонах с тяжестью болезни (UPDRS-III). Более детальный анализ связи с отдельными клиническими проявлениями позволил выявить сопоставимую корреляцию ритмической активности пачечно-паузных нейронов на всех трех частотных диапазонах с брадикинезией (Рисунок 22), а также корреляцию альфа ритмов с ригидностью ( $r=0.26$ ,  $p=0.01$ ) [142]. Корреляции ритмической активности нерегулярных пачечных и тонических нейронов были незначимыми.

Таким образом мы показали неоднородность организации субталамического ядра по паттерну нейронной активности и выраженную связь параметров ритмической активности паузно-пачечных нейронов с нарушением двигательного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона.

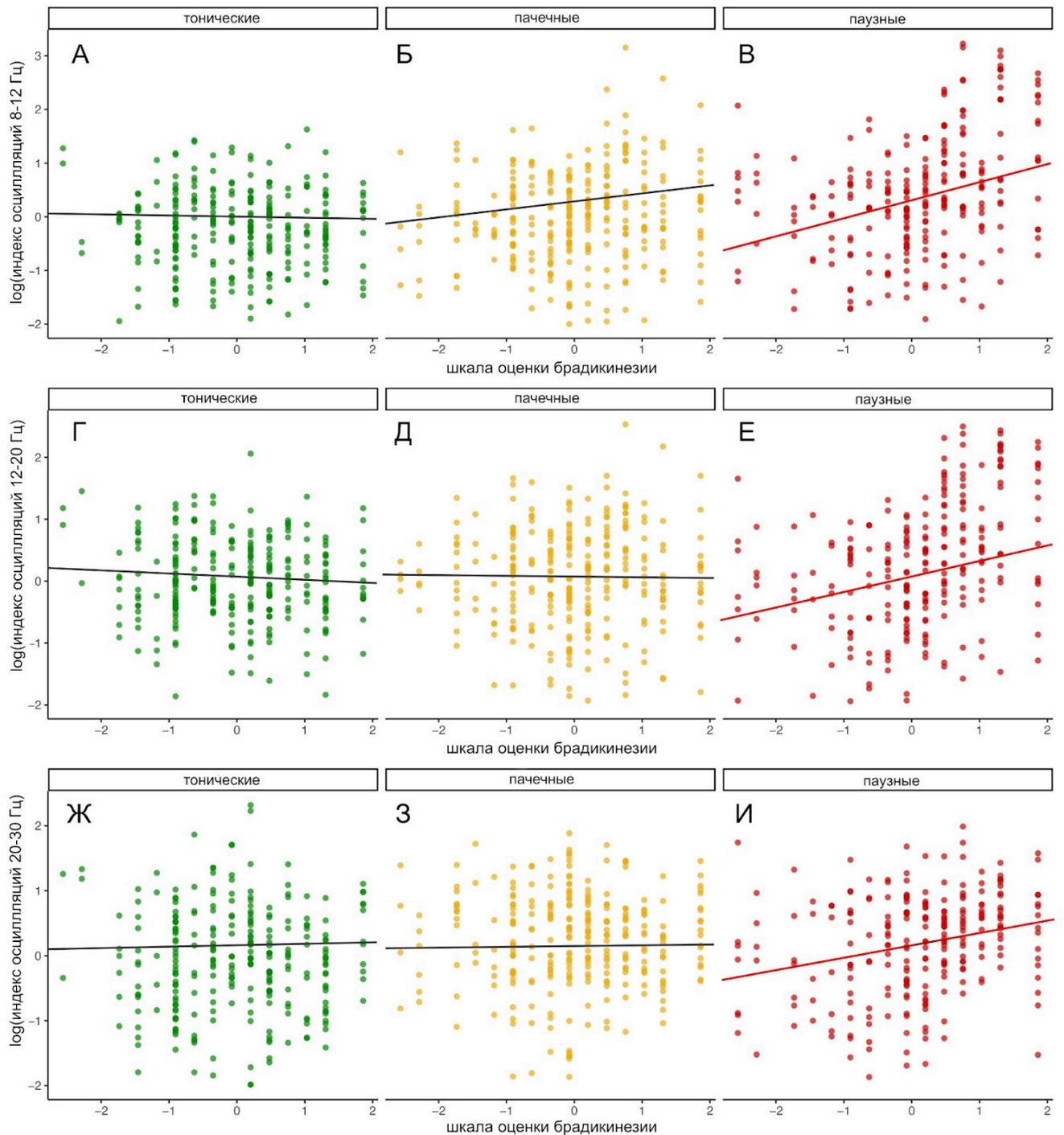


Рисунок 22 – Связь между показателями колебаний в диапазонах 8-12 (А, Б, В), 12-20 (Г, Д, Е) и 20-30 (Ж, З, И) Гц и показателями брадикинезии на контралатеральной стороне тела для тонических (А, Б, В), нерегулярных нейронов (Г, Д, Е) и паузных (Ж, З, И) паттернов активности одиночных нейронов внутри STN. Наклон регрессии со значениями  $p$  менее 0,05 показан красным цветом.

#### **4.2. Различия нейронных реакций в субталамическом ядре у пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении внешневызванных и самоиницируемых движений**

Всего у 12 обследованных пациентов мы обнаружили 26 нейронов, которые реагировали на предъявляемые двигательные тесты. Активность нейронов мы разделили на 2 группы в соответствии с типами реакций: активация (76,9%) или торможение (23,1%) импульсной активности в ответ на движение. В 90% случаев активация опережала движение на 0,1-0,3 секунд, амплитуда ответов варьировала от 16 до 109 импульсов в секунду (имп/сек). Пятьдесят три и восемь десятых процента реакций были тоническими (длились на протяжении всего двигательного акта от сжимания до разжимания руки), в то время как 46,2% оказались фазическими – это короткие реакции, связанные с определенной фазой движения, длящиеся 0,1-0,5 секунды. В 15,4% случаев нейроны активировались после начала движения с латентностью от 0,05 до 0,2 секунд и амплитудой реакции от 22 до 38 имп/сек. Шестьдесят шесть и семь десятых процента тормозных нейронов характеризовались опережающими реакциями с латентностью от 0,2 до 0,3 секунд и амплитудой от 10 до 31 имп/сек. 33,3% тормозных нейронов реагировали с латентностью от 0,1 с до 0,2 с от начала движения и амплитудой от 40 до 60 имп/сек. 83,3% тормозных нейронов характеризовались тоническими реакциями, а 16,7% – фазическими реакциями. Все фазические реакции были опережающими. Все исследуемые нейроны реагировали как на движения, вызванные внешним стимулом, так и на самоиницированные движения. В отличие от более выраженных и стабильных реакций при ВВ движениях, амплитуда реакций на СИ движения была снижена, а в ряде случаев затухала по мере многократного повторения теста. (медианное значение (Me)  $\Delta fr$  ВВ = 33, Me  $\Delta fr$  СИ = 26,  $p = 0,003$  - критерий Уилкоксона для связных выборок, Рисунок 23) [143].

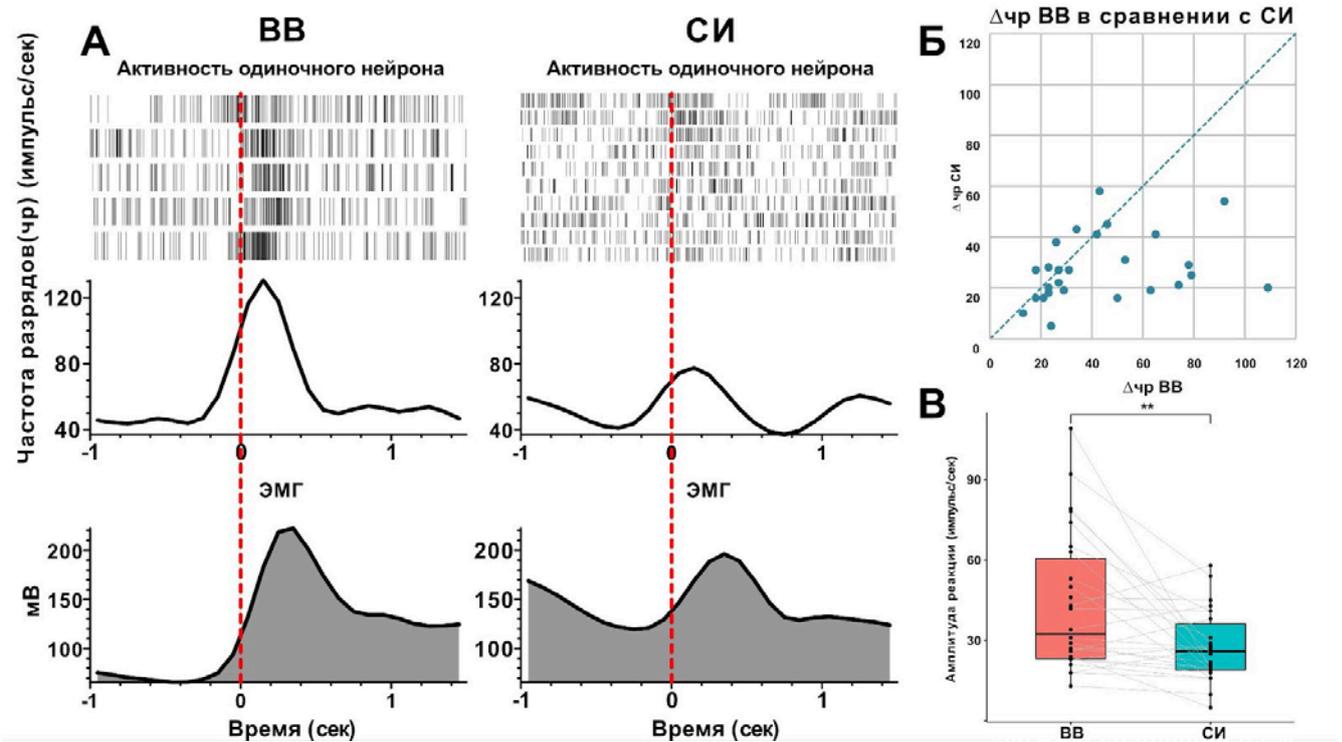


Рисунок 23 – Реакции одиночных нейронов STN на BB и СИ движения у пациентов с БП. А: пример растровых событийно-связанных графиков, периивентная гистограмма нейронных реакций и периивентные ректифицированные ЭМГ для BB и СИ движений. Б: точечный график амплитуды реакции (дельта частоты разрядов), BB движения (ось X) и СИ движения (ось Y). Каждая точка отображает данные реакции одного нейрона на каждое движение. В: боксплоты с парными измерениями реакций нейронов на BB и СИ движения.

Спектральный анализ локальных потенциалов (LFP) субталамического ядра в послеоперационном периоде показал стабильную во времени десинхронизацию бета активности при BB движениях (ERD – event-related desynchronization) продолжительностью 0,5-1 сек, которая предшествовала началу движения на 0,1-0,4 секунды. Также наблюдалась связанная с движением синхронизация бета осцилляций (ERS – event-related synchronization) после разжатия кулака, длившегося 1-1,2 секунды (Рисунок 24) [143].

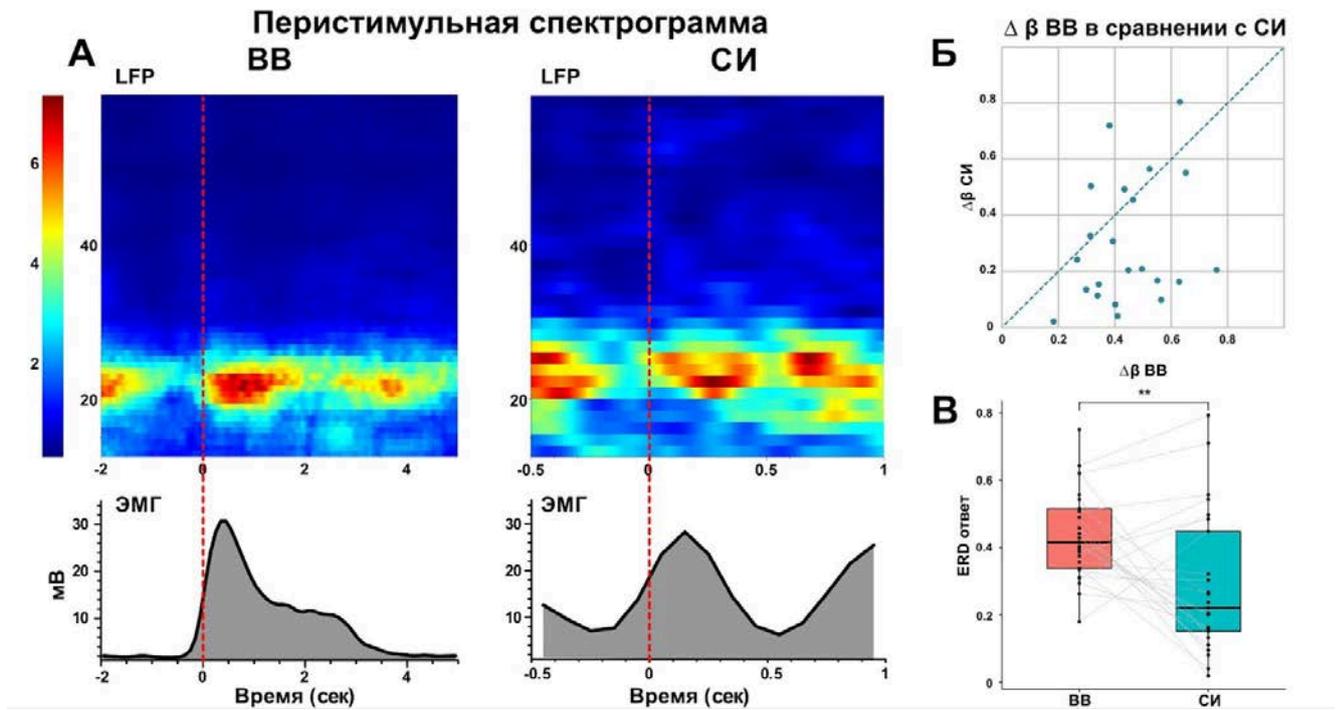


Рисунок 24 – Событийно-связанная бета-десинхронизация до ВВ и СИ движений и синхронизация во время движений у пациентов с БП. А: пример периивентной спектрограммы локальных потенциалов (LFP) и ректифицированных ЭМГ во время ВВ и СИ движений. Ось X: время (сек); ось Y для LFP: частота (Гц); ось Y для ЭМГ: амплитуда (мВ); цветовая шкала показывает спектральную мощность (%). Б: точечный график амплитуды реакции (дельта ERD) во время ВВ (ось X) и СИ (ось Y) движений. Каждая точка отображает данные реакции от одного биполярного отведения В: боксплоты с парными измерениями бета-ERD во время ВВ и СИ движений.

При выполнении самоиницированных движений мы наблюдали бета-ERD, предшествующую началу движения на 0,3-0,1 секунды. После завершения движений, наоборот, наблюдали бета-ERS, длящуюся в течение 0,4-1,0 секунды. Амплитуда ERD при СИ была меньше по сравнению с ВВ движениями (Me  $\Delta\beta$  ВВ = 0,42, Me  $\Delta\beta$  СИ = 0,22,  $p = 0,006$  – критерий Уилкоксона для связанных выборок, Рисунок 24). Мы также заметили, что в некоторых случаях реакция ERD на СИ движение постепенно исчезала после первых 2-3 попыток сжать кулак, в отличие от стабильной во времени ERD реакции на ВВ движение (Рисунок 25) [143].

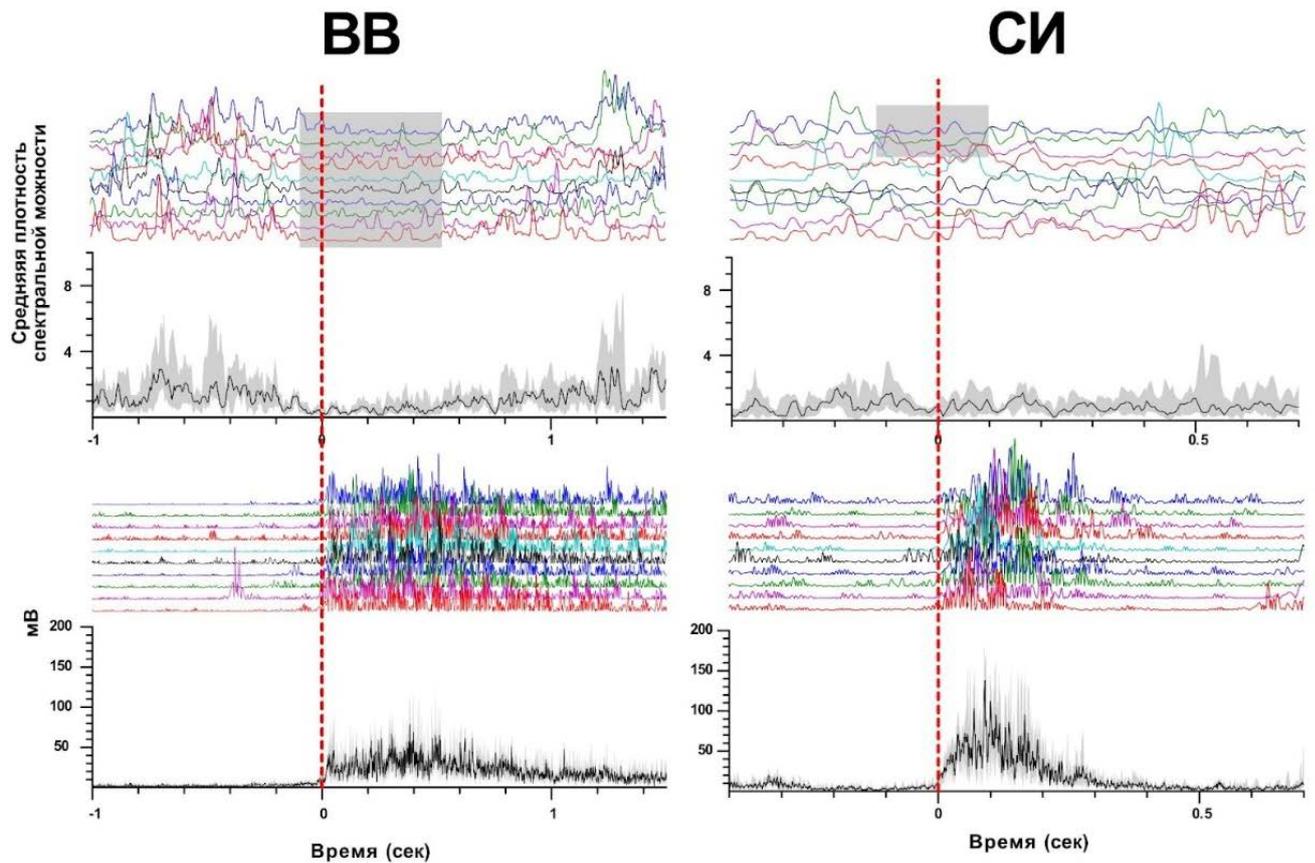


Рисунок 25 – Затухание бета-десинхронизации при повторных СИ движениях у пациентов с БП. Примеры периивентных растровых графиков и периивентных гистограмм спектральной мощности в бета диапазоне и ректифицированной ЭМГ во время СИ и ВВ движений. Ось X: время (сек); ось Y: средняя плотность спектральной мощности (отн.ед.) и ректифицированная ЭМГ (мВ). Черная линия на гистограммах событий отображает медианное значение со стандартным отклонением (показано серым), эпизоды бета-ERD выделены серым прямоугольником.

В некоторых случаях мы также наблюдали тоническую десинхронизацию бета активности во время всего блока повторяющихся СИ движений, которая по мере предъявления тестов восстанавливалась до уровня фоновой бета активности. Кроме того, мы наблюдали заметную бета-ERS после окончания блока двигательных тестов как для ВВ движений, так и для СИ движений [143].

### 4.3. Обсуждение результатов главы 4

#### **Спонтанная активность нейронов субталамического ядра**

Мы исследовали параметры спонтанной активности одиночных нейронов и субталамического ядра, а также связь активности этой структуры с моторными функциями и клиническими проявлениями болезни Паркинсона. С учетом того факта, что лишь часть нейронов субталамического ядра затронута патологией, в первую очередь было необходимо определить патологические паттерны активности. В настоящее время нет единого общепризнанного подхода для выделения и описания паттернов нейронной активности. Мы использовали метод иерархической кластеризации, позволяющий объективно оценивать представленность паттернов нейронной активности на основе реально наблюдаемой в нейронных структурах изменчивости нейронной активности, способный выделять паттерны активности с той степенью детализации, которая необходима для решения конкретной нейрофизиологической задачи [123].

Этот метод позволил выделить в пуле нейронов субталамического ядра три паттерна активности – тонический, нерегулярный пачечный и пачечно-паузный. Исследование корреляции характеристик этих нейронов с клиническими симптомами позволило предположить, что именно пачечно-паузный паттерн, локализованный в дорсальных отделах субталамического ядра, является патологическим. Более того, мы обнаружили, что часть пачечно-паузных нейронов характеризовались стабильными альфа и бета ритмами, коррелирующими с клиническими симптомами болезни Паркинсона. Эти результаты согласуются с моделью болезни Паркинсона, основанной на усилении синхронизации “акинетических” бета ритмов в базальных ганглиях и моторной коре [45]. Наши данные свидетельствуют о том, что при болезни Паркинсона в субталамическом ядре происходит, в первую очередь, изменение паттерна нейронной активности, а не изменение средней частоты разрядов, предсказанная классической моделью Альбина-Делонга [129]. Важно отметить, что в отличие от других исследователей, мы обнаружили и охарактеризовали не только бета осцилляции, но и стабильные

альфа ритмы в дорсальном отделе субталамического ядра. Эти результаты согласуются с данными активности субталамического ядра на популяционном уровне, полученными при анализе локальных потенциалов [143].

### **Активность субталамического ядра, связанная с движением**

Согласно модели работы базальных ганглиев, STN, являясь неотъемлемой частью «непрямого» и «гиперпрямого» пути, подавляет нежелательные движения [62; 120]. Недавние исследования активности одиночных нейронов у обезьян показали, что STN может стабилизировать движения, уменьшая вариативность нейронной активности в бледном шаре [120]. В немногочисленных исследованиях одиночных нейронов STN у пациентов с БП авторы обнаружили клетки, реагирующие на движения рук, ног и лица, в дорсолатеральной части ядра [112; 144].

В работе мы описали динамику нейронных реакций в STN у пациентов, выполняющих двигательные тесты. Мы выявили гетерогенность этих реакций, которые различались как по знаку (активация или торможение), так и по латентности ответа (опережение или запаздывание). Эти результаты указывают на более сложную функциональную роль STN, чем блокирование движений, предсказываемое классической моделью базальных ганглиев [62]. Существование опережающих фазических нейронных реакций предполагает, что STN может быть вовлечен в формирование двигательных программ и инициирование движений или может быть вовлечен в опережающие когнитивные аспекты двигательного контроля [145; 146]. В то же время тонические запаздывающие реакции указывают на вклад STN также в афферентный моторный контроль. Эти нейронные реакции могут быть интерпретированы с помощью динамической модели базальных ганглиев, которая описывает временные и функциональные различия кортико-субталамических и стрио-паллидо-субталамических путей [120; 147]. Более того, недавние исследования на животных показали, что инициация движений может

осуществляться главным образом через проекции парафасцикулярного ядра на STN, которые были названы авторами «суперпрямым» путем [37].

Анализ локальных потенциалов в STN также выявил различную динамику реакций, т.е. опережающую начало движения бета десинхронизацию с последующей гиперсинхронизацией после завершения движения. Эти результаты согласуются с предыдущими данными и указывают на важную роль бета десинхронизации в запуске двигательной программы [148–150]. Разнообразие нейронных реакций, показанных в работе, и динамика бета синхронизации и десинхронизации могут свидетельствовать о важной функциональной роли STN как в инициировании двигательной программы через кортико-субталамические или таламо-субталамические пути, так и о его вкладе в организации двигательных программ через другие внутримозговые пути [151].

### **Сравнение реакций при самоиницируемых и внешневызванных движениях**

Согласно существующей модели, ВВ и СИ движения осуществляются через сегрегированные BGTМ и СС пути [1–6; 90]. Принимая во внимание эту модель, а также классическую модель базальных ганглиев [62], мы ожидали обнаружить в STN нейроны, которые избирательно реагируют только на один тип движений. Вопреки этим предположениям, нам не удалось обнаружить такие нейроны, вместо этого мы показали, что реакции нейронов STN на самоиницируемые движения имели меньшую амплитуду и, как правило, угасали при повторном выполнении двигательных тестов.

Анализ популяционной нейронной активности STN, представленной данными LFP, показал стабильную реакцию бета-ERD при ВВ движениях и значительное уменьшение амплитуды бета десинхронизации при СИ движениях, а также ее постепенное затухание при повторных движениях. Дефицит десинхронизации при самоиницированных движениях можно было бы объяснить меньшим количеством нейронов, участвующих в этом типе движения, однако анализ реакций одиночных нейронов STN опроверг это предположение, поскольку

все исследованные нейроны, реагирующие на двигательные тесты, были чувствительны к обоим типам движений.

Бишел и соавторы в своем электрофизиологическом исследовании тоже изучали LFP с глубинных электродов, вживленных в STN, у пациентов с БП при ВВ и СИ движениях [93]. Авторы объясняют различия в реакциях при разных типах движений существованием функционально разделенных сетей кортико-базальных ганглиев, контролирующей двигательное поведение у пациентов с БП, и, таким образом, подтверждают предыдущие предположения о том, что у пациентов с БП происходит компенсаторный переход от привычных движений к целенаправленным [93]. Авторы показали тоническую бета десинхронизацию во время блока движений IG, но они не изучали временную динамику таких реакций по мере их повторения. У некоторых пациентов мы обнаружили подобную тоническую бета десинхронизацию, которая ослабевала при многократных повторениях движений.

Мы предполагаем, что наши результаты, с одной стороны, указывают на участие базальных ганглиев в выборе соответствующей двигательной программы и иницировании обоих типов исследуемых движений. Возможно, это регулируется с помощью гипердиректных кортико-субталамических проекций или недавно открытого пути Pf – STN, связанного с регуляцией внимания и выбором двигательной программы [37; 147]. С другой стороны, эти данные подчеркивают важность внешнего стимула, который может помочь иницировать двигательную программу у пациентов с БП. При недостаточной обратной связи у пациентов с БП эти внешние стимулы могут способствовать перезапуску двигательных программ и, в конечном счете, облегчать выполнение произвольных движений.

Значительная бета десинхронизация была обнаружена не только в STN, но и в бледном шаре и моторной коре у пациентов с БП при выполнении ВВ и СИ движений [152]. Это согласуется с тезисом о том, что изменения синхронизации/десинхронизации бета активности в петле BGTM, поддерживающей СИ движения, являются необходимым условием для нормального двигательного контроля [153]. Однако наблюдаемая амплитуда бета-

ERD в период перед движением в GPi и PMC/M1 была значительно больше для СИ движений по сравнению с ВВ движениями. Различия в уровне десинхронизации в GP, обнаруженные ранее, и в STN, показанные в наших исследованиях, могут быть объяснены дополнительными стриопаллидарными проекциями, поступающими во внутренний сегмент бледного шара по «прямому» пути.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были исследованы нейронные механизмы произвольных самоиницируемых и внешневызванных движений у пациентов с болезнью Паркинсона от микро- до макроуровня. Данные функциональной МРТ позволили локализовать зоны активации мозга в ответ на исследуемые двигательные тесты у пациентов с БП и сравнить полученные данные с контрольной группой. В результате было показано, что, в отличие от контрольной группы, в которой наблюдалась активация нескольких крупных кластеров, локализованных в моторных отделах коры, базальных ганглиях, таламусе и мозжечке, реализация движений в группе пациентов с болезнью Паркинсона вызывала сниженную активность в центральных моторных звеньях и активацию многочисленных кластеров небольшого размера, диффузно локализованных в немоторных отделах коры и подкорковых структурах. Наибольшие различия активности мозга наблюдались при реализации самоиницированных движений: была показана гиперактивность путамена и таламуса, а также смещение зоны активности от задних (моторных) отделов базальных ганглиев к передним (ассоциативным) отделам. Эти результаты противоречат некоторым предыдущим данным, показавшим гипоактивацию двустороннего путамена при БП. С другой стороны, наши данные согласуются с моделью целенаправленного и хабитуального контроля, согласно которой при болезни Паркинсона происходит нарушение хабитуального моторного контроля и, по сути, движения осуществляются посредством дополнительной активации ассоциативной петли, включающей передние отделы базальных ганглиев. Мы показали активацию как переднего, так и заднего отдела путамена у пациентов с БП, в отличие от активации только заднего отдела в контрольной группе. Мы предполагаем, что СИ движения при БП могут контролироваться ассоциативной сетью с вовлечением широкого спектра кортикальных областей, которые активируются в ситуациях, требующих больших вычислительных затрат, как в случае с самоиницированными движениями. Мы

предполагаем, что это может быть компенсаторным механизмом, связанных с нарушенным сенсомоторным контролем у пациентов с БП.

На следующем этапе мы исследовали роль доминантности руки в осуществлении двигательного контроля, предполагая, что движения ведущей рукой являются более привычными и, таким образом, будут более затронуты заболеванием. Вопреки нашим предположениям, мы обнаружили выраженную латерализацию как в группе контроля, так и у пациентов с болезнью Паркинсона. Сравнение кластеров активности показало, что движение доминантной рукой в норме вызывало больший объем активации во всех структурах, кроме первичной моторной коры. Межгрупповое сравнение показало снижение активности мозга в первичной соматосенсорной коре, первичной моторной коре, базальных ганглиях и инселе во время обоих типов движений в группе БП по сравнению с контролем. Эти данные согласуются с патофизиологической моделью болезни Паркинсона, согласно которой дефицит дофамина в черной субстанции приводит к дисфункции базальных ганглиев. При этом следует отметить, что при движении доминантной рукой снижение активации задних моторных областей путамена и бледного шара было больше, чем при движении недоминантной рукой. Противоположный контраст показал, что движение недоминантной рукой при БП сопровождалось дополнительной активацией многих немоторных областей коры, что, вероятно, компенсировало отсутствие активации в основных двигательных структурах.

Следующий этап исследования был посвящен анализу интра- и послеоперационных записей локальных потенциалов и одиночной активности нейронов субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона. Микроэлектродная регистрация активности одиночных нейронов осуществлялась во время плановых нейрохирургических операций по имплантации электродов для стимуляции глубинных структур. Некоторым пациентам в ходе операции выводили контакты наружу и осуществляли запись локальных потенциалов субталамического ядра на следующий день после операции. Исследования проводились в Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрены этическим комитетом Центра.

Анализ микроэлектродных записей активности субталамического ядра позволил выделить и охарактеризовать типовые реакции нейронов на выполняемые двигательные тесты. Мы наблюдали пусковые фазические реакции, опережающие движения, а также тонические запаздывающие реакции на протяжении всего движения. Это свидетельствует об участии субталамического ядра как в подготовке и запуске движения, так и контроле за выполнением движений через афферентную обратную связь. Кроме того, мы наблюдали и активационные, и тормозные реакции нейронов. Это многообразие нейронных реакций плохо согласуется с положениями классической модели базальных ганглиев, согласно которой субталамическое ядро, являясь частью «непрямого» пути, обеспечивает прежде всего блокировку нежелательных движений. При этом полученные данные хорошо согласуются с динамической моделью функционирования базальных ганглиев, согласно которой субталамическое ядро может играть разную функциональную роль на разных этапах осуществления движения – запуск, контроль, завершение движения. Спектральный анализ локальных потенциалов показал опережающую движение бета десинхронизацию с последующей гиперсинхронизацией на этапе выполнения движения или в периоде последействия. Основываясь на динамической модели, а также на наших результатах, можно предположить, что субталамическое ядро, являясь частью «непрямого», «гиперпрямого», а также недавно открытого «суперпрямого» путей, играет сложную функциональную роль, принимая участие в запуске движения, его афферентном контроле, а также остановке движения.

Мы показали уменьшение амплитуды нейронных реакций STN на многократно выполняемые СИ движения, а также сниженную и постепенно затухающую бета десинхронизацию при выполнении самоиницированных движений у пациентов с БП по сравнению со стабильными нейронными реакциями и бета-ERD при выполнении ВВ движений. Мы предполагаем, что каждое движение, вызванное внешним сигналом, может рассматриваться как отдельная двигательная программа, которая каждый раз перезапускается с участием внешнего стимула за счет десинхронизации-синхронизации антикинетической бета активности. В то же время, в случае самоиницированных движений двигательная

программа запускается один раз, и при нарушениях обратной афферентной связи, характерных для БП, нейронные реакции и бета десинхронизация в базальных ганглиях постепенно угасают.

В целом, наши результаты, полученные при анализе уникальных записей нейронной активности мозга человека, способствуют более глубокому пониманию нейронных механизмов, вызывающих нарушение самоинициируемых движений при БП, и указывают на ценность внешнего стимула для реализации произвольного двигательного поведения у пациентов с БП.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- 1) С использованием функциональной МРТ выявлены различия в локализации активности мозга пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении самоинициированных и внешневызванных движений. Установлена гиперактивность базальных ганглиев у пациентов с болезнью Паркинсона при реализации самоинициированных движений, а также смещение очага активности от задних отделов путамена, наблюдаемых в контрольной группе, к передним ассоциативным отделам.
- 2) Обнаружено снижение активности моторных отделов мозга у пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении движений как доминантной, так и недоминантной рукой, при этом при выполнении движений доминантной рукой наблюдалось большее снижение активности задних сенсомоторных отделов базальных ганглиев.
- 3) Применение микроэлектродной регистрации активности субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона позволило обнаружить нейроны с опережающей и запаздывающей реакцией на реализацию произвольных движений. Выявленная гетерогенность нейронных реакций свидетельствует об участии этой структуры, как в запуске произвольного движения, так и его контроле посредством обратной афферентации.
- 4) Макроэлектродная регистрация локальных потенциалов позволила изучить динамику ритмической бета активности субталамического ядра в разные этапы реализации произвольных движений. Была выявлена десинхронизация бета ритмов, опережающая начало движения и последующая гиперсинхронизация при выполнении движения или после его завершения.
- 5) Электрофизиологические исследования не выявили в субталамическом ядре нейроны, реагирующие избирательно на один тип движения, при этом было установлено снижение амплитуды нейронных реакций и бета десинхронизации, а также их затухание при повторении

самоиницированных движений по сравнению со стабильными реакциями при выполнении внешневызванных движений.

- б) На основании полученных данных выдвинуто предположение, что внешний стимул может служить не только триггером, облегчающим запуск движения, но и необходимым импульсом для перезагрузки моторной программы при многократных движениях у пациентов с болезнью Паркинсона.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Выражаю большую признательность Седову Алексею Сергеевичу за терпение, чуткое руководство и помощь на всех этапах работы и всем сотрудникам лаборатории клеточной нейрофизиологии человека ФИЦ ХФ РАН, в особенности Усовой Светлане Викторовне и Беловой Елене Михайловне за помощь в работе и подготовке публикаций. Выражаю большую благодарность Томскому Алексею Алексеевичу, Гамалея Анне Александровне за сотрудничество и предоставление клинических данных. Также выражаю благодарность Ушакову В.Л., Пронину И.Н. и Баталову А.И. за консультацию и любезно предоставленную возможность проведения фМРТ исследований.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП	–	болезнь Паркинсона
SNr	–	черная субстанция ретикулярная часть
СИ	–	самоинициируемые движения
ВВ	–	внешневызванные движения
BGTM	–	базальные ганглии-таламус-моторная кора
СС	–	мозжечково-кортикальная
SMA	–	дополнительная моторная область
Put	–	путамен
LFP	–	локальные потенциалы
DBS	–	стимуляция глубинных структур мозга
фМРТ	–	функциональная магнитно-резонансная томография
SN	–	черная субстанция
БГ	–	базальные ганглии
STN	–	субталамическое ядро
GP	–	бледный шар
MPT	–	магнитно-резонансная томография
M1	–	первичная моторная кора
GPi	–	внутренний сегмент бледного шара
cDBS	–	постоянная стимуляция глубинных структур мозга
aDBS	–	адаптивная стимуляция глубинных структур мозга
GPe	–	внешний сегмент бледного шара
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
SNc	–	компактная часть черной субстанции
Pf	–	парафасцикулярное ядро
EP	–	энтотепедункулярное ядро
MLR	–	локомоторная область среднего мозга
ЭЭГ	–	электроэнцефалограммы
PMC	–	премоторная кора

PMv	–	вентральные отделы премоторной коры
SMC	–	сенсомоторная кора
VL	–	вентролатеральное ядро таламуса
CB	–	передняя доля мозжечка
DN	–	зубчатое ядро мозжечка
VPL	–	вентральное заднее латеральное
AL	–	чечевицеобразная петля
CP	–	ножка мозга
FF	–	Поля Фореля
H1	–	Поле H1 Фореля (таламический пучок)
IC	–	внутренняя капсула
LF	–	чечевицеобразный пучок (Поле H2 Фореля)
PPN	–	педункулопонтинное ядро
Thal	–	таламус
ZI	–	зона инсерта
PFC	–	префронтальная кора
FEF	–	лобное поле зрения
SEF	–	дополнительного поля зрения
UPDRS-III	–	унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона часть III: оценка двигательной активности
TR	–	время повторения
TE	–	время эха
ЛПК	–	левую руку в кулак
ППК	–	правую руку в кулак
GLM	–	общая линейная модель
FWE	–	поправки на множественные сравнения
FDR	–	топологическая поправка
ROI	–	область интереса
ЭМГ	–	электромиография
PSC	–	соматосенсорная кора

RO	–	роландическая покрывка
MNI	–	Монреальский неврологический институт
OS	–	индекс осцилляций
ERP	–	амплитуда локальных потенциалов, связанных с преддвигательными событиями
Me	–	медианное значение
ERD	–	связанная с событием десинхронизация
ERS	–	связанная с событием синхронизация

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Cunnington R. The Preparation and Execution of Self-Initiated and Externally-Triggered Movement: A Study of Event-Related fMRI / R. Cunnington, C. Windischberger, L. Deecke, E. Moser // *NeuroImage*. – 2002. – Vol. 15. – № 2. – P. 373-385.
2. Cerasa A. Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease / A. Cerasa, G. E. Hagberg, A. Peppe, M. Bianciardi, M. C. Gioia, A. Costa, A. Castriota-Scanderbeg, C. Caltagirone, U. Sabatini // *Brain Research Bulletin*. – 2006. – Vol. 71. – № 1-3. – P. 259-269.
3. Taniwaki T. Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: Different activation patterns between self-initiated and externally triggered movements / T. Taniwaki, A. Okayama, T. Yoshiura, O. Togao, Y. Nakamura, T. Yamasaki, K. Ogata, H. Shigeto, Y. Ohyagi, J. Kira, S. Tobimatsu // *NeuroImage*. – 2006. – Vol. 31. – № 2. – P. 745-753.
4. Taniwaki T. Disrupted connectivity of motor loops in Parkinson's disease during self-initiated but not externally-triggered movements / T. Taniwaki, T. Yoshiura, K. Ogata, O. Togao, K. Yamashita, H. Kida, S. Miura, J.-I. Kira, S. Tobimatsu // *Brain Research*. – 2013. – Vol. 1512. – P. 45-59.
5. Purzner J. Involvement of the Basal Ganglia and Cerebellar Motor Pathways in the Preparation of Self-Initiated and Externally Triggered Movements in Humans / J. Purzner, G. O. Paradiso, D. Cunic, J. A. Saint-Cyr, T. Hoque, A. M. Lozano, A. E. Lang, E. Moro, M. Hodaie, F. Mazzella, R. Chen // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – № 22. – P. 6029-6036.
6. Hackney M. E. Context-Dependent Neural Activation: Internally and Externally Guided Rhythmic Lower Limb Movement in Individuals With and Without Neurodegenerative Disease / M. E. Hackney, H. L. Lee, J. Battisto, B. Crosson, K. M. McGregor // *Frontiers in Neurology*. – 2015. – T. 6.
7. Martin J. P. The basal ganglia and posture / J. P. Martin. – Lippincott, 1967.

8. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses / G. Goldberg // Behavioral and Brain Sciences. – 1985. – Vol. 8. – № 04. – P. 567.
9. Marsden C. D. Slowness of movement in Parkinson's disease / C. D. Marsden // Movement Disorders. – 1989. – Vol. 4. – № S1. – P. S26-S37.
10. Buhmann C. Pharmacologically modulated fMRI cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients / C. Buhmann, V. Glauche, H. J. Stürenburg, M. Oechsner, C. Weiller, C. Büchel // Brain. – 2003. – Vol. 126. – № 2. – P. 451-461.
11. Jahanshahi M. Self-initiated versus externally triggered movements: I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects / M. Jahanshahi, I. H. Jenkins, R. G. Brown, C. D. Marsden, R. E. Passingham, D. J. Brooks // Brain. – 1995. – Vol. 118. – № 4. – P. 913-933.
12. Haslinger B. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa / B. Haslinger, P. Erhard, N. Kämpfe, H. Boecker, E. Rummeny, M. Schwaiger, B. Conrad, A. O. Ceballos-Baumann // Brain. – 2001. – Vol. 124. – № 3. – P. 558-570.
13. Sabatini U. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease / U. Sabatini, K. Boulanouar, N. Fabre, F. Martin, C. Carel, C. Colonnese, L. Bozzao, I. Berry, J. L. Montastruc, F. Chollet, O. Rascol // Brain. – 2000. – Vol. 123. – № 2. – P. 394-403.
14. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy / J. Parkinson. // Archives of Neurology. – 1817.
15. Charcot, J. M. Lectures on the Diseases of the Nervous System, Delivered at La Salpêtrière. / Charcot, J. M. – 1877. – № v.2.
16. Carlsson A. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists / A. Carlsson, M. Lindqvist, T. Magnusson // Nature. – 1957. – Vol. 180. – № 4596. – P. 1200-1200.

17. Ehringer H. Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems / H. Ehringer, O. Hornykiewicz // *Klinische Wochenschrift*. – 1960. – T. 38. – № 24. – C. 1236-1239.
18. Hornykiewicz O. The topical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the sub stantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease / Hornykiewicz O. – 1963. – T. 75. – C. 309-312.
19. Cotzias G. C. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism / G. C. Cotzias, M. H. Van Woert, L. M. Schiffer // *The New England Journal of Medicine*. – 1967. – T. 276. – № 7. – C. 374-379.
20. Obeso J. A. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease / J. A. Obeso, M. C. Rodriguez-Oroz, P. Chana, G. Lera, M. Rodriguez, C. W. Olanow // *Neurology*. – 2000. – T. 55. – № 11 Suppl 4. – C. S13-20; discussion S21-23.
21. Myers RH. Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of the premotor fibers. / Myers RH. – 1940. – T. 44. – C. 445-459.
22. Cooper I. S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism / I. S. Cooper // *The Psychiatric Quarterly*. – 1953. – T. 27. – № 2. – C. 317-319.
23. Cooper I. S. Chemopallidectomy and chemothalamectomy / I. S. Cooper, G. Bravo // *Journal of Neurosurgery*. – 1958. – T. 15. – № 3. – C. 244-250.
24. Laitinen L. V. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease / L. V. Laitinen, A. T. Bergenheim, M. I. Hariz // *Journal of Neurosurgery*. – 1992. – T. 76. – № 1. – C. 53-61.
25. Pollak P. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease / P. Pollak, A. L. Benabid, C. Gross, D. M. Gao, A. Laurent, A. Benazzouz, D. Hoffmann, M. Gentil, J. Perret // *Revue Neurologique*. – 1993. – T. 149. – № 3. – C. 175-176.
26. Ray N. J. 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 / N. J. Ray, N. Jenkinson, S. Wang, P. Holland, J. S. Brittain, C. Joint, J. F. Stein, T. Aziz // *Experimental Neurology*. – 2008. – Vol. 213. – № 1. – P. 108-113.
27. Darbin O. Subthalamic nucleus deep brain stimulation driven by primary motor cortex  $\gamma 2$  activity in parkinsonian monkeys / O. Darbin, N. Hatanaka, S. Takara, N. Kaneko, S. Chiken, D. Naritoku, A. Martino, A. Nambu // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 6493.
28. Ivry R. B. The neural representation of time / R. B. Ivry, R. M. Spencer // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2004. – Vol. 14. – № 2. – P. 225-232.
29. Ferrier David. *The Functions of the Brain* / Ferrier David. – 1876.
30. Albin R. L. The functional anatomy of basal ganglia disorders / R. L. Albin, A. B. Young, J. B. Penney // *Trends in Neurosciences*. – 1989. – Vol. 12. – № 10. – P. 366-375.
31. Redgrave P. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease / P. Redgrave, M. Rodriguez, Y. Smith, M. C. Rodriguez-Oroz, S. Lehericy, H. Bergman, Y. Agid, M. R. DeLong, J. A. Obeso // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2010. – T. 11. – № 11. – C. 760-772.
32. Penney J. B. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function / J. B. Penney, A. B. Young // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 1986. – T. 1. – № 1. – C. 3-15.
33. Gerfen C. R. Chapter II The basal ganglia / C. R. Gerfen, C. J. Wilson // *Handbook of chemical neuroanatomy*. – Elsevier, 1996. – T. 12. – C. 371-468.
34. Wichmann T. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease / T. Wichmann, M. R. DeLong, J. Guridi, J. A. Obeso // *Movement Disorders*. – 2011. – Vol. 26. – № 6. – P. 1032-1041.
35. Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop / A. Nambu. // *Progress in Brain Research*. – Elsevier, 2004. – Vol. 143. – P. 461-466.
36. Bril E. V. Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease / E. V. Bril, E. M. Belova, A. S. Sedov, A. A. Gamaley, A. A. Poddubskaya, N. V.

- Fedorova, A. A. Tomskiy // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. – 2022. – T. 16. – № 2. – С. 89-99.
37. Watson G. D. R. Thalamic projections to the subthalamic nucleus contribute to movement initiation and rescue of parkinsonian symptoms / G. D. R. Watson, R. N. Hughes, E. A. Petter, I. P. Fallon, N. Kim, F. P. U. Severino, H. H. Yin // *Science Advances*. – 2021. – Vol. 7. – № 6. – P. eabe9192.
38. Nambu A. Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? / A. Nambu, Y. Tachibana, S. Chiken // *Basal Ganglia*. – 2015. – Vol. 5. – Cause of parkinsonian symptoms. – № 1. – P. 1-6.
39. Hutchison W. D. Neuronal Oscillations in the Basal Ganglia and Movement Disorders: Evidence from Whole Animal and Human Recordings / W. D. Hutchison // *Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 24. – Neuronal Oscillations in the Basal Ganglia and Movement Disorders. – № 42. – P. 9240-9243.
40. Hutchison W. D. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease / W. D. Hutchison, R. J. Allan, H. Opitz, R. Levy, J. O. Dostrovsky, A. E. Lang, A. M. Lozano // *Annals of neurology*. – 1998. – T. 44. – № 4. – С. 622-628.
41. Levy R. High-frequency Synchronization of Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients with Limb Tremor / R. Levy, W. D. Hutchison, A. M. Lozano, J. O. Dostrovsky // *The Journal of Neuroscience*. – 2000. – Vol. 20. – № 20. – P. 7766-7775.
42. Levy R. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease / R. Levy, P. Ashby, W. D. Hutchison, A. E. Lang, A. M. Lozano, J. O. Dostrovsky // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – № 6. – P. 1196-1209.
43. Goldberg J. A. Spike Synchronization in the Cortex-Basal Ganglia Networks of Parkinsonian Primates Reflects Global Dynamics of the Local Field Potentials / J. A. Goldberg // *Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 24. – № 26. – P. 6003-6010.
44. Brown P. Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease / P. Brown, A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, P.

- Tonali, V. Di Lazzaro // *The Journal of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 21. – № 3. – P. 1033-1038.
45. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement / P. Brown // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2007. – Vol. 17. – № 6. – P. 656-664.
46. Williams D. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans / D. Williams // *Brain*. – 2002. – T. 125. – № 7. – C. 1558-1569.
47. Courtemanche R. Local Field Potential Oscillations in Primate Cerebellar Cortex: Synchronization With Cerebral Cortex During Active and Passive Expectancy / R. Courtemanche, Y. Lamarre // *Journal of Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 93. – Local Field Potential Oscillations in Primate Cerebellar Cortex. – № 4. – P. 2039-2052.
48. Crowell A. L. Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study / A. L. Crowell, E. S. Ryapolova-Webb, J. L. Ostrem, N. B. Galifianakis, S. Shimamoto, D. A. Lim, P. A. Starr // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – № 2. – P. 615-630.
49. Tinkhauser G. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication / G. Tinkhauser, A. Pogosyan, H. Tan, D. M. Herz, A. A. Kühn, P. Brown // *Brain*. – 2017. – Vol. 140. – № 11. – P. 2968-2981.
50. Quinn E. J. Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation: Beta Oscillations In Free Moving PD Subjects / E. J. Quinn, Z. Blumenfeld, A. Velisar, M. M. Koop, L. A. Shreve, M. H. Trager, B. C. Hill, C. Kilbane, J. M. Henderson, H. Brontë-Stewart // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30. – № 13. – P. 1750-1758.
51. Hirschmann J. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease / J. Hirschmann, T. E. Özkurt, M. Butz, M. Homburger, S. Elben, C. J. Hartmann, J. Vesper, L. Wojtecki, A. Schnitzler // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 55. – № 3. – P. 1159-1168.

52. Chen C. C. Complexity of subthalamic 13–35Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease / C. C. Chen, Y. T. Hsu, H. L. Chan, S. M. Chiou, P. H. Tu, S. T. Lee, C. H. Tsai, C. S. Lu, P. Brown // *Experimental Neurology*. – 2010. – Vol. 224. – № 1. – P. 234-240.
53. McGeorge A. J. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat / A. J. McGeorge, R. L. Faull // *Neuroscience*. – 1989. – T. 29. – № 3. – C. 503-537.
54. Romanelli P. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels / P. Romanelli, V. Esposito, D. W. Schaal, G. Heit // *Brain Research. Brain Research Reviews*. – 2005. – T. 48. – № 1. – C. 112-128.
55. Wiesendanger E. Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization / E. Wiesendanger, S. Clarke, R. Kraftsik, E. Tardif // *The European Journal of Neuroscience*. – 2004. – T. 20. – № 7. – C. 1915-1922.
56. Nakano K. Neural circuits and functional organization of the striatum / K. Nakano, T. Kayahara, T. Tsutsumi, H. Ushiro // *Journal of Neurology*. – 2000. – T. 247 Suppl 5. – C. V1-15.
57. Krack P. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation: Mirthful Laughter Induced by STN Stimulation / P. Krack, R. Kumar, C. Ardouin, P. L. Dowsey, J. M. McVicker, A.-L. Benabid, P. Pollak // *Movement Disorders*. – 2001. – Vol. 16. – № 5. – P. 867-875.
58. Mallet L. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior / L. Mallet, M. Schüpbach, K. N'Diaye, P. Remy, E. Bardinet, V. Czernecki, M.-L. Welter, A. Pelissolo, M. Ruberg, Y. Agid, J. Yelnik // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 104. – № 25. – P. 10661-10666.
59. York M. K. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location / M. K. York, E. A. Wilde, R. Simpson, J. Jankovic // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 287. – № 1-2. – P. 159-171.

60. Accolla E. A. Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation / E. A. Accolla, M. Herrojo Ruiz, A. Horn, G.-H. Schneider, T. Schmitz-Hübsch, B. Draganski, A. A. Kühn // *Brain*. – 2016. – Vol. 139. – № 9. – P. 2503-2515.
61. Haynes W. I. A. The Organization of Prefrontal-Subthalamic Inputs in Primates Provides an Anatomical Substrate for Both Functional Specificity and Integration: Implications for Basal Ganglia Models and Deep Brain Stimulation / W. I. A. Haynes, S. N. Haber // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 4804-4814.
62. Alexander G. E. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex / G. E. Alexander, M. R. DeLong, P. L. Strick // *Annual Review of Neuroscience*. – 1986. – Vol. 9. – № 1. – P. 357-381.
63. McHaffie J. G. Subcortical loops through the basal ganglia / J. G. McHaffie, T. R. Stanford, B. E. Stein, V. Coizet, P. Redgrave // *Trends in Neurosciences*. – 2005. – T. 28. – № 8. – C. 401-407.
64. Hikosaka O. Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms / O. Hikosaka, M. Isoda // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2010. – Vol. 14. – № 4. – P. 154-161.
65. Mazzoni P. Parallel explicit and implicit control of reaching / P. Mazzoni, N. S. Wexler // *PloS One*. – 2009. – T. 4. – № 10. – C. e7557.
66. Balleine B. W. Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action / B. W. Balleine, J. P. O'Doherty // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. – 2010. – T. 35. – № 1. – C. 48-69.
67. Miyachi S. Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement / S. Miyachi, O. Hikosaka, K. Miyashita, Z. Kárádi, M. K. Rand // *Experimental Brain Research*. – 1997. – T. 115. – № 1. – C. 1-5.
68. Miyachi S. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning / S. Miyachi, O. Hikosaka, X. Lu // *Experimental Brain Research*. – 2002. – T. 146. – № 1. – C. 122-126.

69. Jueptner M. Anatomy of Motor Learning. I. Frontal Cortex and Attention to Action / M. Jueptner, K. M. Stephan, C. D. Frith, D. J. Brooks, R. S. J. Frackowiak, R. E. Passingham // *Journal of Neurophysiology*. – 1997. – Vol. 77. – № 3. – P. 1313-1324.
70. Lehéricy S. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning / S. Lehéricy, H. Benali, P.-F. Van de Moortele, M. Péligrini-Issac, T. Waechter, K. Ugurbil, J. Doyon // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – T. 102. – № 35. – C. 12566-12571.
71. Tanaka S. C. Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions / S. C. Tanaka, B. W. Balleine, J. P. O’Doherty // *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. – 2008. – T. 28. – Calculating consequences. – № 26. – C. 6750-6755.
72. Tricomi E. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning / E. Tricomi, B. W. Balleine, J. P. O’Doherty // *European Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29. – № 11. – P. 2225-2232.
73. Pavese N. Imaging neurodegeneration in Parkinson’s disease / N. Pavese, D. J. Brooks // *Biochimica Et Biophysica Acta*. – 2009. – T. 1792. – № 7. – C. 722-729.
74. Morrish P. K. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson’s disease / P. K. Morrish, G. V. Sawle, D. J. Brooks // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1995. – T. 59. – № 6. – C. 597-600.
75. Kish S. J. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson’s disease. Pathophysiologic and clinical implications / S. J. Kish, K. Shannak, O. Hornykiewicz // *The New England Journal of Medicine*. – 1988. – T. 318. – № 14. – C. 876-880.
76. Fearnley J. M. Ageing and Parkinson’s disease: substantia nigra regional selectivity / J. M. Fearnley, A. J. Lees // *Brain: A Journal of Neurology*. – 1991. – T. 114 (Pt 5). – Ageing and Parkinson’s disease. – C. 2283-2301.

77. Marsden C. D. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture / C. D. Marsden // *Neurology*. – 1982. – T. 32. – The mysterious motor function of the basal ganglia. – № 5. – C. 514-539.
78. Rodriguez-Oroz M. C. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms / M. C. Rodriguez-Oroz, M. Jahanshahi, P. Krack, I. Litvan, R. Macias, E. Bezard, J. A. Obeso // *The Lancet. Neurology*. – 2009. – T. 8. – № 12. – C. 1128-1139.
79. Schwab R.S. Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism / Schwab R.S., Chafetz M.E., Walker S. // *Archives of Neurology And Psychiatry*. – 1954. – Vol. 72. – № 5. – P. 591.
80. Hoshiyama M. Hypokinesia of associated movement in Parkinson's disease: a symptom in early stages of the disease / M. Hoshiyama, Y. Kaneoke, Y. Koike, A. Takahashi, S. Watanabe // *Journal of Neurology*. – 1994. – T. 241. – № 9. – C. 517-521.
81. Knowlton B. J. A neostriatal habit learning system in humans / B. J. Knowlton, J. A. Mangels, L. R. Squire // *Science (New York, N.Y.)*. – 1996. – T. 273. – № 5280. – C. 1399-1402.
82. Hallett M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait / M. Hallett // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 2008. – T. 23 Suppl 2. – C. S439-443.
83. Gerloff C. Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements / C. Gerloff // *Brain*. – 1998. – Vol. 121. – № 8. – P. 1513-1531.
84. Mushiake H. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements / H. Mushiake, M. Inase, J. Tanji // *Journal of Neurophysiology*. – 1991. – Vol. 66. – № 3. – P. 705-718.
85. Picard N. Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation / N. Picard, P. L. Strick // *Cerebral Cortex*. – 1996. – Vol. 6. – Motor Areas of the Medial Wall. – № 3. – P. 342-353.

86. Alexander G. E. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing / G. E. Alexander, M. D. Crutcher // Trends in Neurosciences. – 1990. – Vol. 13. – № 7. – P. 266-271.
87. DeLong M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin / M. R. DeLong // Trends in Neurosciences. – 1990. – Vol. 13. – № 7. – P. 281-285.
88. Kelly R. M. Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate / R. M. Kelly, P. L. Strick // The Journal of Neuroscience. – 2003. – Vol. 23. – № 23. – P. 8432-8444.
89. Lewis M. M. Task specific influences of Parkinson's disease on the striato-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-cortical motor circuitries / M. M. Lewis, C. G. Slagle, A. B. Smith, Y. Truong, P. Bai, M. J. McKeown, R. B. Mailman, A. Belger, X. Huang // Neuroscience. – 2007. – T. 147. – № 1. – C. 224-235.
90. Sen S. Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease / S. Sen, A. Kawaguchi, Y. Truong, M. M. Lewis, X. Huang // Neuroscience. – 2010. – Vol. 166. – № 2. – P. 712-719.
91. Jahanshahi M. Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease / M. Jahanshahi, R. G. Brown, C. D. Marsden // Brain: A Journal of Neurology. – 1992. – T. 115 (Pt 2). – C. 539-564.
92. Rogers M. A. Provision of external cues and movement sequencing in Parkinson's disease / M. A. Rogers, J. G. Phillips, J. L. Bradshaw, R. Iansek, D. Jones // Motor Control. – 1998. – T. 2. – № 2. – C. 125-132.
93. Bichsel O. Functionally separated networks for self-paced and externally-cued motor execution in Parkinson's disease: Evidence from deep brain recordings in humans / O. Bichsel, R. Gassert, L. Stieglitz, M. Uhl, H. Baumann-Vogel, D. Waldvogel, C. R. Baumann, L. L. Imbach // NeuroImage. – 2018. – Vol. 177. – P. 20-29.
94. Yelnik J. Subthalamic neurons in primates: A quantitative and comparative analysis / J. Yelnik, G. Percheron // Neuroscience. – 1979. – Vol. 4. – Subthalamic neurons in primates. – № 11. – P. 1717-1743.

95. Rafols J. A. The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electron microscopic study / J. A. Rafols, C. A. Fox // *Journal of Comparative Neurology*. – 1976. – T. 168. – № 1. – C. 75-111.
96. Chang H. T. The fine structure of the rat subthalamic nucleus: an electron microscopic study / H. T. Chang, H. Kita, S. T. Kitai // *Journal of Comparative Neurology*. – 1983. – T. 221. – № 1. – C. 113-123.
97. Sato F. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates / F. Sato, M. Parent, M. Levesque, A. Parent // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – T. 424. – № 1. – C. 142-152.
98. Hamani C. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders / C. Hamani // *Brain*. – 2004. – Vol. 127. – № 1. – P. 4-20.
99. Monakow K. H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey / K. H. Monakow, K. Akert, H. Künzle // *Experimental Brain Research*. – 1978. – Vol. 33. – № 3-4.
100. Parent A. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry / A. Parent, L.-N. Hazrati // *Brain Research Reviews*. – 1995. – Vol. 20. – № 1. – P. 128-154.
101. Romanelli P. Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease / P. Romanelli, G. Heit, B. C. Hill, A. Kraus, T. Hastie, H. M. Brontë-Stewart // *Journal of Neurosurgery*. – 2004. – T. 100. – № 4. – C. 611-618.
102. Aron A. R. Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Functional MRI / A. R. Aron, T. E. Behrens, S. Smith, M. J. Frank, R. A. Poldrack // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – № 14. – P. 3743-3752.
103. Takada M. Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey: Cingulate motor areas inputs to basal ganglia / M. Takada, H. Tokuno, I. Hamada, M. Inase, Y. Ito, M. Imanishi, N. Hasegawa, T. Akazawa, N. Hatanaka, A. Nambu // *European Journal of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 14. – № 10. – P. 1633-1650.

104. Bergman H. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism / H. Bergman, T. Wichmann, B. Karmon, M. R. DeLong // *Journal of neurophysiology*. – 1994. – T. 72. – № 2. – C. 507-520.
105. Wichmann T. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals / T. Wichmann, H. Bergman, M. R. DeLong // *Journal of Neurophysiology*. – 1994. – Vol. 72. – № 2. – P. 494-506.
106. Belova E. Neuronal Activity of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease / E. Belova, A. Nezvinskiy, S. Usova, U. Semenova, R. Medvednik, V. Popov, A. Gamaleya, A. Tomskiy, A. Sedov // *Human Physiology*. – 2018. – T. 44. – № 4. – C. 402-411.
107. Sterio D. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting / D. Sterio, M. Zonenshayn, A. Y. Mogilner, A. R. Rezai, K. Kiproviski, P. J. Kelly, A. Beric // *Neurosurgery*. – 2002. – T. 50. – № 1. – C. 58-67; discussion 67-69.
108. Levy R. Synchronized Neuronal Discharge in the Basal Ganglia of Parkinsonian Patients Is Limited to Oscillatory Activity / R. Levy, W. D. Hutchison, A. M. Lozano, J. O. Dostrovsky // *The Journal of Neuroscience*. – 2002. – Vol. 22. – № 7. – P. 2855-2861.
109. Pralong E. Electrophysiological localization of the subthalamic nucleus in parkinsonian patients / E. Pralong, J. Ghika, P. Temperli, C. Pollo, F. Vingerhoets, J.-G. Villemure // *Neuroscience Letters*. – 2002. – T. 325. – № 2. – C. 144-146.
110. Gale J. T. Subthalamic nucleus discharge patterns during movement in the normal monkey and Parkinsonian patient / J. T. Gale, D. C. Shields, F. A. Jain, R. Amirnovin, E. N. Eskandar // *Brain Research*. – 2009. – T. 1260. – C. 15-23.
111. Steigerwald F. Neuronal Activity of the Human Subthalamic Nucleus in the Parkinsonian and Nonparkinsonian State / F. Steigerwald, M. Pötter, J. Herzog, M. Pinsker, F. Kopper, H. Mehdorn, G. Deuschl, J. Volkmann // *Journal of Neurophysiology*. – 2008. – Vol. 100. – № 5. – P. 2515-2524.
112. Rodriguez-Oroz M. C. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics / M. C. Rodriguez-Oroz // *Brain*. – 2001. – T. 124. – № 9. – C. 1777-1790.

113. Cassidy M. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia / M. Cassidy, P. Mazzone, A. Oliviero, A. Insola, P. Tonali, V. D. Lazzaro, P. Brown // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – № 6. – P. 1235-1246.
114. Petrucci M. N. A Closed-loop Deep Brain Stimulation Approach for Mitigating Burst Durations in People with Parkinson's Disease / M. N. Petrucci, R. W. Anderson, J. J. O'Day, Y. M. Kehnemouyi, J. A. Herron, H. M. Bronte-Stewart // Montreal, QC, Canada: IEEE, 2020. – C. 3617-3620.
115. Magill P. J. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus–globus pallidus network / P. J. Magill, J. P. Bolam, M. D. Bevan // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 106. – № 2. – P. 313-330.
116. Aron A. R. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus / A. R. Aron, R. A. Poldrack // *The Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 26. – № 9. – P. 2424-2433.
117. Kühn A. A. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance / A. A. Kühn, D. Williams, A. Kupsch, P. Limousin, M. Hariz, G. Schneider, K. Yarrow, P. Brown // *Brain*. – 2004. – Vol. 127. – № 4. – P. 735-746.
118. Wildenberg W. P. van den. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease / W. P. van den Wildenberg, G. J. van Boxtel, M. W. van der Molen, D. A. Bosch, J. D. Speelman, C. H. Brunia // *Journal of cognitive neuroscience*. – 2006. – T. 18. – № 4. – C. 626-636.
119. Schechtman E. Pallidal spiking activity reflects learning dynamics and predicts performance / E. Schechtman, M. I. Noblejas, A. D. Mizrahi, O. Dauber, H. Bergman // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113. – № 41. – P. E6281-E6289.
120. Hasegawa T. Subthalamic nucleus stabilizes movements by reducing neural spike variability in monkey basal ganglia / T. Hasegawa, S. Chiken, K. Kobayashi, A. Nambu // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 2233.

121. Oldfield R. C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory / R. C. Oldfield // *Neuropsychologia*. – 1971. – Vol. 9. – The assessment and analysis of handedness. – № 1. – P. 97-113.
122. Friston K. J. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach / K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak // *Human Brain Mapping*. – 1994. – Vol. 2. – № 4. – P. 189-210.
123. Myrov V. Neural activity clusterization for estimation of firing pattern / V. Myrov, A. Sedov, E. Belova // *Journal of neuroscience methods*. – 2019. – T. 311. – C. 164-169.
124. Mureşan R. C. The Oscillation Score: An Efficient Method for Estimating Oscillation Strength in Neuronal Activity / R. C. Mureşan, O. F. Jurjuţ, V. V. Moca, W. Singer, D. Nikolić // *Journal of Neurophysiology*. – 2008. – Vol. 99. – The Oscillation Score. – № 3. – P. 1333-1353.
125. Filyushkina V. Hyperactivity of Basal Ganglia in Patients With Parkinson's Disease During Internally Guided Voluntary Movements / V. Filyushkina, V. Popov, R. Medvednik, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 847.
126. Filyushkina V. Influence of Dominance on Human Brain Activity During Voluntary Movement in Parkinson's Disease / V. Filyushkina, V. Popov, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov // B. M. Velichkovsky [et al.] eds. – Cham: Springer International Publishing, 2021. – Vol. 1358. – P. 589-602.
127. Debaere F. Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback / F. Debaere, N. Wenderoth, S. Sunaert, P. Van Hecke, S. P. Swinnen // *NeuroImage*. – 2003. – Vol. 19. – № 3. – P. 764-776.
128. Halsband U. Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements / U. Halsband, Y. Matsuzaka, J. Tanji // *Neuroscience Research*. – 1994. – Vol. 20. – № 2. – P. 149-155.

129. Lanciego J. L. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia / J. L. Lanciego, N. Luquin, J. A. Obeso // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2012. – Vol. 2. – № 12. – P. a009621-a009621.
130. Cunnington R. The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response / R. Cunnington, C. Windischberger, L. Deecke, E. Moser // NeuroImage. – 2003. – Vol. 20. – The preparation and readiness for voluntary movement. – № 1. – P. 404-412.
131. Wu T. Effective connectivity of neural networks in automatic movements in Parkinson's disease / T. Wu, P. Chan, M. Hallett // NeuroImage. – 2010. – Vol. 49. – № 3. – P. 2581-2587.
132. Wu T. Motor automaticity in Parkinson's disease / T. Wu, M. Hallett, P. Chan // Neurobiology of Disease. – 2015. – Vol. 82. – P. 226-234.
133. Herz D. M. Functional neuroimaging of motor control in parkinson's disease: A meta-analysis / D. M. Herz, S. B. Eickhoff, A. Løkkegaard, H. R. Siebner // Human Brain Mapping. – 2014. – Vol. 35. – № 7. – P. 3227-3237.
134. Wu T. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease / T. Wu, M. Hallett // Brain. – 2005. – Vol. 128. – № 10. – P. 2250-2259.
135. François-Brosseau F.-E. Basal ganglia and frontal involvement in self-generated and externally-triggered finger movements in the dominant and non-dominant hand / F.-E. François-Brosseau, K. Martinu, A. P. Strafella, M. Petrides, F. Simard, O. Monchi // European Journal of Neuroscience. – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 1277-1286.
136. Aznárez-Sanado M. Functional asymmetries in early learning during right, left, and bimanual performance in right-handed subjects / M. Aznárez-Sanado, M. A. Fernández-Seara, F. R. Loayza, M. A. Pastor // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2013. – Vol. 37. – № 3. – P. 619-631.
137. Martin J. A. Disentangling motor planning and motor execution in unmedicated de novo Parkinson's disease patients: An fMRI study / J. A. Martin, N. Zimmermann, L. Scheef, J. Jankowski, S. Paus, H. H. Schild, T. Klockgether, H. Boecker // NeuroImage: Clinical. – 2019. – Vol. 22. – P. 101784.

138. Riederer P. Lateralisation in Parkinson disease / P. Riederer, K. A. Jellinger, P. Kolber, G. Hipp, J. Sian-Hülsmann, R. Krüger // *Cell and Tissue Research*. – 2018. – Vol. 373. – № 1. – P. 297-312.
139. Jueptner M. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. / M. Jueptner, C. Weiller // *Brain*. – 1998. – T. 121. – № 8. – C. 1437-1449.
140. Mattay V. S. Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study / V. S. Mattay, J. H. Callicott, A. Bertolino, A. K. S. Santha, J. D. Van Horn, K. A. Tallent, J. A. Frank, D. R. Weinberger // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 1998. – Vol. 83. – № 1. – P. 7-22.
141. Gut M. Brain correlates of right-handedness / M. Gut, A. Urbanik, L. Forsberg, M. Binder, K. Rymarczyk, B. Sobiecka, J. Kozub, A. Grabowska // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 2007. – T. 67. – № 1. – C. 43-51.
142. Belova E. M. Oscillations of pause-burst neurons in the STN correlate with the severity of motor signs in Parkinson's disease / E. M. Belova, V. I. Filyushkina, I. Dzhhalagoniia, A. A. Gamaleya, A. A. Tomskiy, W.-J. Neumann, A. Sedov // *Experimental Neurology*. – 2022. – Vol. 356. – P. 114155.
143. Filyushkina V. Attenuation of neural responses in subthalamic nucleus during internally guided voluntary movements in Parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – T. 16. – C. 977784.
144. Belova E. M. Is there a single beta oscillation band interfering with movement in Parkinson's disease? / E. M. Belova, U. Semenova, A. A. Gamaleya, A. A. Tomskiy, A. Sedov // *European Journal of Neuroscience*. – 2021.
145. Abosch A. Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease / A. Abosch, W. D. Hutchison, J. A. Saint-Cyr, J. O. Dostrovsky, A. M. Lozano // *Journal of Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 97. – № 5. – P. 1167-1172.
146. Zavala B. Human Subthalamic Nucleus Theta and Beta Oscillations Entrain Neuronal Firing During Sensorimotor Conflict / B. Zavala, S. Damera, J. W. Dong, C. Lungu, P. Brown, K. A. Zaghloul // *Cerebral Cortex*. – 2015. – P. bhv244.

147. Aron A. R. Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition / A. R. Aron, D. M. Herz, P. Brown, B. U. Forstmann, K. Zaghoul // *The Journal of Neuroscience*. – 2016. – Vol. 36. – № 45. – P. 11489-11495.
148. Nambu A. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway / A. Nambu, H. Tokuno, M. Takada // *Neuroscience Research*. – 2002. – Vol. 43. – № 2. – P. 111-117.
149. Kühn A. A. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson’s disease / A. A. Kühn, L. Doyle, A. Pogosyan, K. Yarrow, A. Kupsch, G.-H. Schneider, M. I. Hariz, T. Trottenberg, P. Brown // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – № 3. – P. 695-706.
150. Little S. The functional role of beta oscillations in Parkinson’s disease / S. Little, P. Brown // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2014. – Vol. 20. – P. S44-S48.
151. Sharott A. Spatio-temporal dynamics of cortical drive to human subthalamic nucleus neurons in Parkinson’s disease / A. Sharott, A. Gulberti, W. Hamel, J. A. Köppen, A. Münchau, C. Buhmann, M. Pötter-Nerger, M. Westphal, C. Gerloff, C. K. E. Moll, A. K. Engel // *Neurobiology of Disease*. – 2018. – Vol. 112. – P. 49-62.
152. Polyakova Z. Cortical Control of Subthalamic Neuronal Activity through the Hyperdirect and Indirect Pathways in Monkeys / Z. Polyakova, S. Chiken, N. Hatanaka, A. Nambu // *The Journal of Neuroscience*. – 2020. – Vol. 40. – № 39. – P. 7451-7463.
153. Choi J. W. Altered Pallidocortical Low-Beta Oscillations During Self-Initiated Movements in Parkinson Disease / J. W. Choi, M. Malekmohammadi, H. Sparks, A. Kashanian, K. A. Cross, Y. Bordelon, N. Pouratian // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2020. – T. 14. – C. 54.
154. Wijk B. C. M. van. Low-beta cortico-pallidal coherence decreases during movement and correlates with overall reaction time / B. C. M. van Wijk, W.-J. Neumann, G.-H. Schneider, T. H. Sander, V. Litvak, A. A. Kühn // *NeuroImage*. – 2017. – Vol. 159. – P. 1-8.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А****Клинические данные пациентов с болезнью Паркинсона**

Таблица А.1 – Клинические показатели пациентов с болезнью Паркинсона (БП), участвовавших в фМРТ исследовании с применением блоковой парадигмы

Пациент	Возраст (лет)	Тяжесть заболевания по Хен и Яру	Длительность заболевания (лет)	UPDRS III OFF
1 (Ж)	58	3	15	31
2 (Ж)	63	3	15	47
3 (М)	60	3	9	42
4 (М)	43	2,5	8	21
5 (М)	61	4	15	63
6 (М)	41	3	17	23
7 (Ж)	59	4	12	69
8 (Ж)	67	4	9	49
9 (М)	63	3	19	24
10 (Ж)	63	3-4	17	65
11 (Ж)	63	3	9	48
12 (М)	45	2,5	9	32
13 (Ж)	59	3	23	45
14 (Ж)	62	3	18	41
15 (М)	53	4	9	47
16 (М)	65	3	14	23
17 (Ж)	70	4	22	54
18 (М)	50	3	13	29
19 (Ж)	52	3	12	71
20 (Ж)	55	3	10	44

Ж-Женщина; М-мужчина; UPDRS III - унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, Часть III: оценка двигательной активности, оцениваемая врачом; OFF – без приема леводопы

Таблица А.2 – Клинические показатели пациентов с БП, участвовавших в фМРТ исследовании с применением событийно-связанной парадигмы

Пациент	Пол	Возраст (лет)	Длительность заболевания (лет)	Тяжесть заболевания по Хен и Яру	UPDRS III OFF	Сторона начала заболевания	Гипокинез справа	Гипокинез слева	Ригидность справа	Ригидность слева
1	Ж	62	21	2,5-3	34	слева	4	8	2	4
2	Ж	52	11	3	71	слева	10	13	6	4
3	Ж	70	21	4	54	слева	9	11	7	8
4	Ж	61	11	3	65	слева	12	14	5	6
5	Ж	63	8	3	48	слева	11	10	3	4
6	Ж	51	12	4	78	справа	14	11	8	6
7	Ж	55	9	3	44	слева	9	10	7	6
8	Ж	59	22	3	45	справа	12	8	6	4
9	Ж	63	13	3	47	справа	10	5	5	5
10	Ж	62	17	3	41	слева	9	13	2	4
11	М	43	6	2,5	21	справа	11	5	2	0
12	Ж	57	11	3	37	справа	14	6	5	2
13	М	45	8	2,5	32	справа	8	6	4	3
14	М	65	13	3	23	справа	6	1	4	0

15	Ж	56	10	3	42	слева	11	12	4	6
16	Ж	67	7	4	49	слева	9	12	3	4

Ж-Женщина; М-мужчина; UPDRS III - унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, Часть III:

оценка двигательной активности, оцениваемая врачом; OFF – без приема леводопы

Таблица А.3 – Клинические показатели пациентов с БП, участвовавших в микро- и макроэлектродных исследованиях

	Пациент	Возраст (лет)	Тяжесть заболевания по Хен и Яру	Длительность заболевания (лет)	UPDRS III OFF	Форма заболевания
Микроэлектродное исследование	1 (Ж)	51	3	11	62	смешанная
	2 (Ж)	64	3	8	52	смешанная
	3 (М)	44	4	7	78	смешанная
	4 (М)	37	2,5	10	36	смешанная
	5 (Ж)	57	3	11	43	Акинетико- ригидная
	6 (Ж)	60	2,5	9	28	Акинетико- ригидная
	7 (М)	49	3	9	39	Акинетико- ригидная
	8 (М)	50	3	12	46	смешанная
	9 (М)	65	3	13	18	смешанная
	10 (Ж)	46	3	8	49	Акинетико- ригидная
	11 (М)	58	3	12	51	Акинетико- ригидная
	12 (Ж)	56	3	9	51	смешанная
Макроэлектродное исследование	1 (Ж)	44	3	8	41	смешанная
	2 (Ж)	47	2,5	19	–	Акинетико- ригидная
	3 (М)	62	3	14	26	смешанная

	4 (Ж)	62	3	14	57	Акинетико- ригидная
	5 (Ж)	56	3	9	35	смешанная
	6 (Ж)	46	3	18	49	смешанная

Ж-Женщина; М-мужчина; UPDRS III - унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, Часть III: оценка двигательной активности, оцениваемая врачом;  
OFF – без приема леводопы

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Локализация активированных областей мозга в функциональных магнитно-резонансных исследованиях

Таблица Б.1 – Локализация активированных областей мозга при выполнении самоиницилируемых (СИ) и внешневызванных (ВВ) движений в контрольной группе и у пациентов с болезнью Паркинсона (БП)

Контрольная группа				Пациенты с БП					
Кластер	Кол-во вокселей	Координаты максимума (MNI)			Кластер	Кол-во вокселей	Значение Т	Название (aal)	Значение Т
		X	Y	Z					
1	863	40	22	58	1	634	7,4	Precentral L	7,0
								Postcentral L	
								Parietal Inf L	
					2	176		Frontal Sup L	5,9
2	419	41	29	18			6,8	Temporal Sup L	
								Rolandic Oper L	
								SupraMarginal L	
								Postcentral L	





3	218	40	22	58	Precentral L	6,4	3	347	31	16	2	Insula R	6,0
					Postcentral L							Frontal Inf Oper R	
					Frontal Sup L							Precentral R	
4	175	46	41	46	Parietal Inf R	6,4						Rolandic Oper R	
					SupraMarginal R							Putamen R	
					Parietal Sup R							Frontal Inf Tri R	
5	55	37	1	66	Frontal Mid R	5,9	4	196	54	44	34	Parietal Inf R	6,0
					Frontal Sup R							SupraMarginal R	
					Precentral R							Angular R	
6	44	40	41	38	Parietal Inf L	5,9	5	162	35	42	30	Frontal Mid R	6,1
7	26	54	10	2	Frontal Inf Oper L	6,0						Frontal Inf Tri R	
					Rolandic Oper L		6	96	48	1	6	Rolandic Oper L	6,8
					Temporal Pole Sup L							Temporal Sup L	
					Insula L							Insula L	
8	15	42	1	6	Insula L							Temporal Pole Sup L	
					Rolandic Oper L							Frontal Inf Oper L	
9	16	40	35	26	Frontal Inf Tri R	6,0	7	71	54	26	22	Temporal Sup L	5,7
					Frontal Mid R	5,8						SupraMarginal L	
10	188	14	22	2	Thalamus L	6,1						Rolandic Oper L	



Таблица Б.2 Локализация областей активации с использованием контрастов ВВ > СИ и СИ > ВВ в норме и у пациентов с БП

		ВВ > СИ			СИ > ВВ								
Контрольная группа													
Кластер	Кол-во вокселей	Координаты максимума (MNI)			Название (aal)	Значение Т	Кластер	Кол-во вокселей	Координаты максимума (MNI)			Название (aal)	Значение Т
		X	Y	Z					X	Y	Z		
1	670	-59	-16	46	Postcentral L	4,4	1	416	40	20	-6	Insula R	4,2
					Precentral L							Frontal Inf Oper R	
					Paracentral Lobule L							Rolandic Oper R	
					Parietal Inf L							Frontal Inf Tri R	
					SupraMarginal L							Frontal Inf Orb R	
2	419	54	-9	2	Temporal Sup R	4,3						Precentral R	
					Rolandic Oper R							Putamen R	
					Heschl R		2	326	52	-37	58	Parietal Inf R	4,0
					Insula R							SupraMarginal R	
					Postcentral R							Parietal Sup R	
					Temporal Pole Sup R							Temporal Sup R	
3	323	-40	-24	18	Temporal Sup L	4,1						Postcentral R	







1	310	37	-22	62	Precentral R	7,2	1	513	-40	-26	54	Postcentral L	7,7
					Postcentral R	6,9						Precentral L	6,9
2	232	59	-33	26	SupraMarginal R	6,9						Parietal Inf L	6,8
					Rolandic Oper R	6,5	2	174	-5	-12	50	Supp Motor Area L	6,7
					Temporal Sup R	6,4						Cingulum Mid L	6,5
					Postcentral R	6,4						Paracentral_Lobule_L	6,0
					Angular R	6,3						Supp Motor Area R	6,0
3	50	-20	-52	-26	Cerebellum_4_5_L	6,3	3	111	50	3	30	Putamen	6,5
					Cerebellum_6_L	6,1						Precentral_R	6,6
					Vermis_4_5	6,2						Caudate_R	6,6
4	45	-3	-16	30	Corpus Callosum	6,2						Frontal_Inf_Oper_R	6,1
					Cingulum Mid R	6,5						Postcentral_R	6,2
5	42	7	-7	58	Supp Motor Area R	6,7	4	77	-48	1	2	Rolandic Oper_L	6,6
					Cingulum Mid R	6,5						Frontal_Inf_Oper_L	6,3
6	40	-48	1	2	Temporal Sup L	6,5						Precentral_L	6,5
					Rolandic Oper L	6,7						Insula_L	6,1
					Insula L	6,0						Temporal_Sup_L	6,0
7	39	31	8	22	Frontal_Inf_Tri_R	6,0	5	63	-35	-22	22	Rolandic Oper_L	6,1
					Frontal_Inf_Oper_R	5,8						Insula_L	6,1
8	21	52	3	30	Precentral R	6,4						SupraMarginal_L	6,2









