

Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в хирургии болезни Паркинсона

Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, И.И. Федоренко, А.О. Гуша, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Микроэлектродная регистрация нейрональной активности – современный и безопасный инструмент нейрофизиологического картирования подкорковых структур головного мозга, служащих мишенями стереотаксической функциональной нейрохирургии. В статье рассматриваются основные технические и клинические аспекты применения данного метода. Микроэлектродный анализ повышает точность позиционирования электрода и эффективность хирургической нейромодуляции при болезни Паркинсона, позволяет изучать патофизиологические особенности экстрапирамидных заболеваний, механизмы действия лекарственных препаратов и различных технологий функциональной нейрохирургии, а также способствует поиску новых потенциальных мишеней для глубокой стимуляции мозга.

Ключевые слова: микроэлектродная регистрация, болезнь Паркинсона, нейромодуляция, глубокая стимуляция мозга.

Функциональная нейрохирургия наряду с фармакотерапией является эффективным современным подходом к лечению экстрапирамидных заболеваний [4]. Применяемые методы стереотаксической деструкции и хронической высокочастотной электростимуляции глубоких структур мозга (deep brain stimulation – DBS) приводят к прерыванию патологически функционирующих паллидо-таламико-кортикальных нейрональных путей. Наиболее значимыми мишенями нейрохирургического вмешательства являются: субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi), вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim). Использование данных операций при болезни Паркинсона приводит к эффективному подавлению тремора и других моторных симптомов, коррекции леводопа-индуцированных лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций [1]. Эффективность хирургического лечения напрямую зависит не только от правильности отбора пациентов, но и от точности имплантации электрода в выбранную мишень или выбора оптимальной зоны деструкции [6]. Малые размеры мишени, погрешности нейровизуализации, погрешности рамной и безрамной навигации могут приводить к смещению имплантируемого стимулирующего электрода или электрода для деструкции от намеченных координат [14, 18]. В связи с этим многими авторами предлагается интраоперационное использование нейрофизиологических методов для более точного позиционирования электрода в глубинных структурах головного мозга.

Приверженность различных клиник использованию тех или иных нейрофизиологических методов весьма вариabельна [12]. Существует несколько подобных методик: измерение импеданса, макроэлектродная регистрация и стимуляция, полумикроэлектродная регистрация и/или стимуляция, микроэлектродная регистрация и/или стимуляция. Метод вызванных потенциалов в настоящее время при данных операциях широкого применения не находит [10]. В нашей клинике используется метод микроэлектродной регистрации нейрональной активности (*microelectrode recording* – MER), а также тестовая стимуляция посредством микро- или макроэлектрода.

Устройство для проведения MER

Существует множество коммерчески доступных современных систем для микроэлектродной записи, включающих следующие основные компоненты: 1) микроэлектрод или полумикроэлектрод; 2) усилитель и фильтр; 3) видеомонитор; 4) динамики; 5) микродрайв – устройство для погружения и пошагового продвижения электрода (рис. 1). Прибор также может быть дополнен функцией тестовой интраоперационной стимуляции через микроэлектрод [16].

Современный микроэлектрод изготавливается из вольфрама или платино-иридиевого сплава, со стеклянным покрытием или без него, конец электрода имеет диаметр 2–5 мкм, сопротивление 1–1,2 МОм. Такой микроэлектрод позволяет интраоперационно в режиме реального времени регистрировать электрическую активность отдельных нейронов. Операция обычно проводится под местной анестезией, с седацией или без, но иногда при необходимости используется общая анестезия [18].

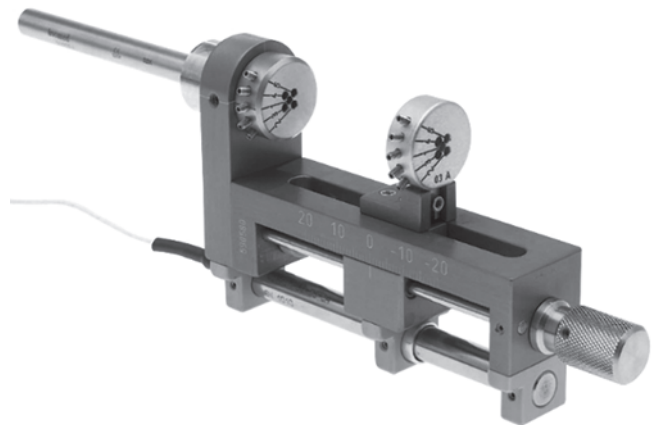


рис. 1: Микродрайв (Inomed, Германия) – устройство для пошагового продвижения микроэлектродов.

Возможности применения MER

Микроэлектродный анализ в нейрохирургии

Основной целью применения MER является интраоперационное картирование функциональных образований, служащих мишенями для имплантации электрода с целью проведения DBS или деструктивных операций. Микроэлектрод по заранее рассчитанной траектории продвигается с помощью микродрайва. За 10–15 мм до достижения намеченной точки-мишени и на 1–2 мм после нее с шагом 0,5–1 мм проводится регистрация сигнала. По мере продвижения через различные функциональные структуры меняется паттерн регистрируемой нейрональной активности, что позволяет нейрофизиологически оценить, в какой функциональной структуре находится электрод. Так, например, по мере прохождения электрода через стриатум, наружный и затем внутренний сегменты бледного шара, оптический тракт регистрируемые нейрональные разряды имеют различные частотные и амплитудные характеристики: редкие одиночные разряды с частотой 1–10 Гц в стриатуме, пачечная активность с частотой 30–60 Гц в наружном сегменте бледного шара, высокочастотные (60–100 Гц) регулярные разряды во внутреннем сегменте бледного шара (рис. 2). Применительно к хирургическим

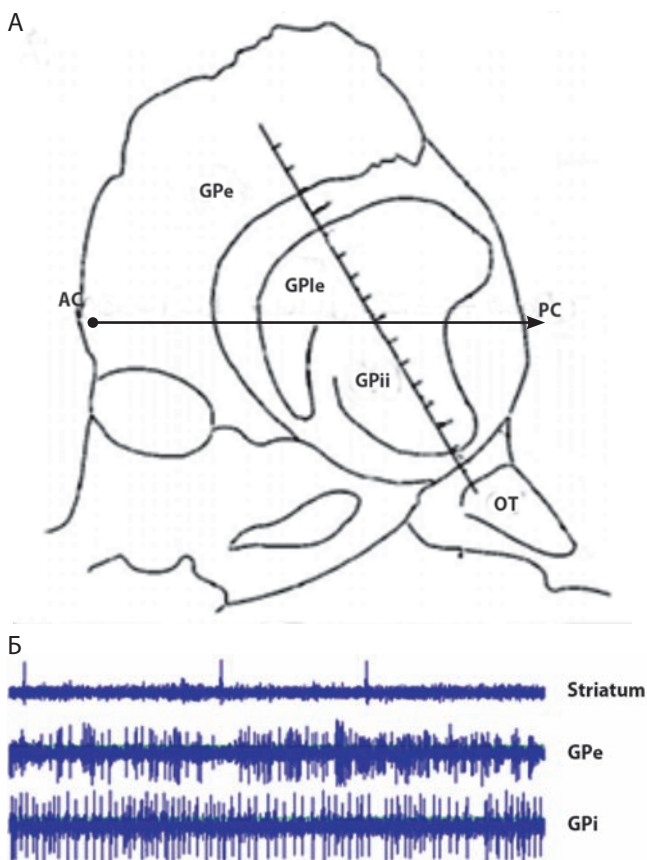


рис. 2: MER при болезни Паркинсона.

А – схематичное изображение траектории движения микроэлектрода через наружный (GPe), внутренний сегмент бледного шара (GPi) и оптический тракт (OT), сагиттальный срез;

Б – пример типичных паттернов нейрональной активности, полученных с помощью MER во время операции имплантации электрода для DBS в GPi у пациента с болезнью Паркинсона.

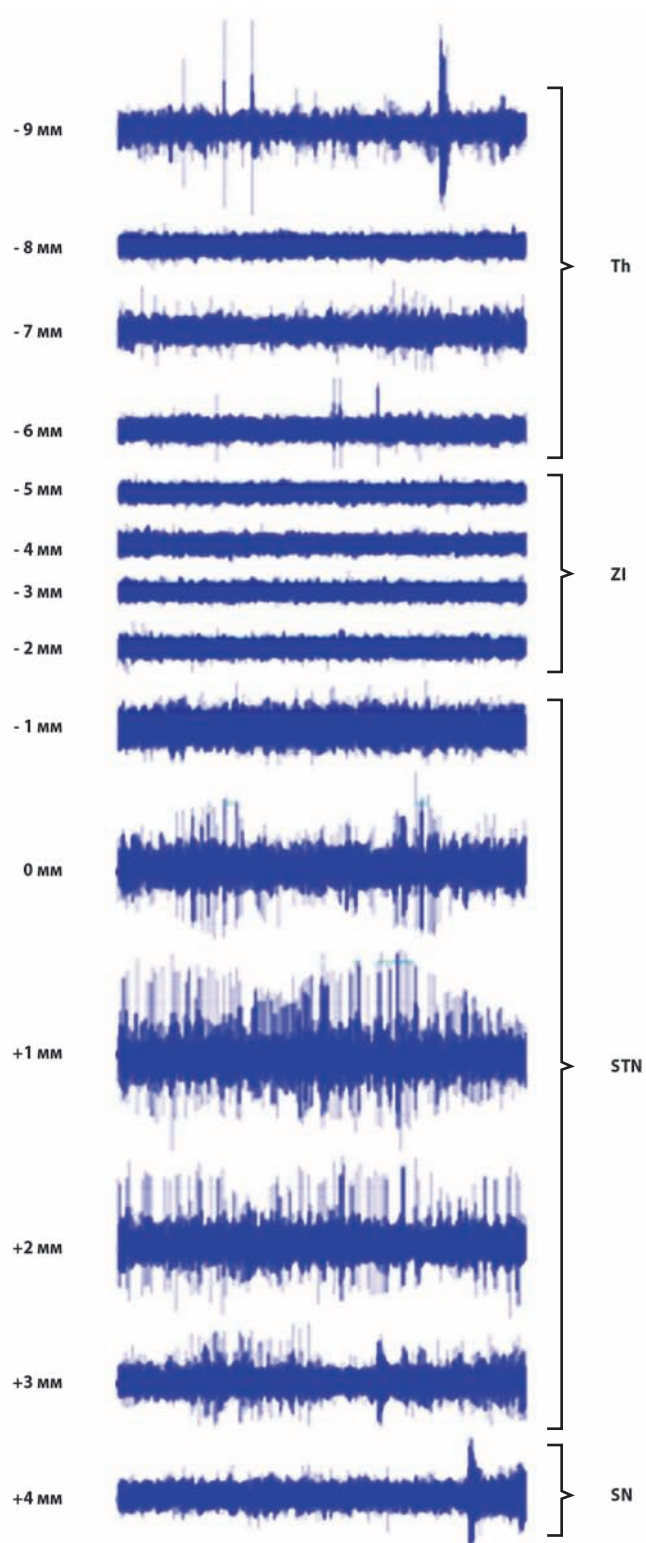


рис. 3: Пример типичных паттернов нейрональной активности, полученных с помощью MER во время операции имплантации электрода для DBS в субталамическое ядро у пациента с болезнью Паркинсона. В данном примере запись начата за 9 мм до достижения намеченных координат точки-цели. Верхняя граница STN – 1 мм, нижняя – +3 мм. Протяженность ядра по заданной траектории составляет около 4 мм. Th – таламус, ZI – zona incerta, STN – субталамическое ядро, SN – черная субстанция.

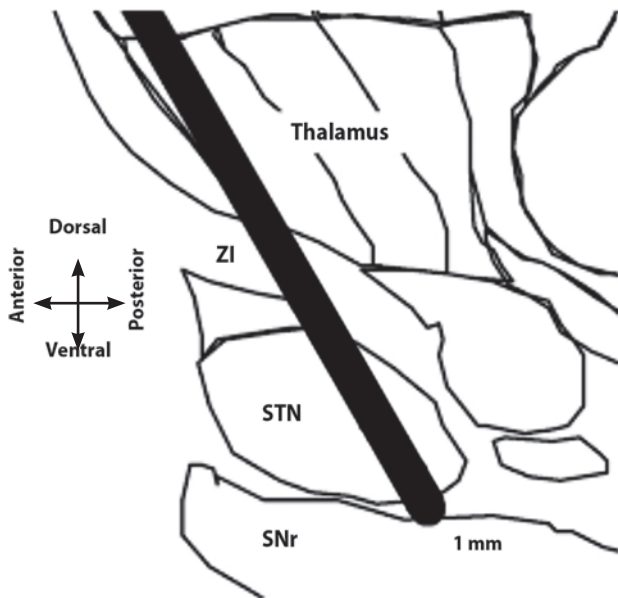


рис. 4: Схематическое изображение траектории движения микроэлектрода через субталамическое ядро, сагиттальный срез.

вмешательствам на субталамическом ядре по изменению характерных паттернов можно идентифицировать таламус, zona incerta, субталамическое ядро и прилежащую к нему глубже черную субстанцию (рис. 3, 4).

Имеется возможность использования до 5 параллельных микроэлектродов, располагающихся крестообразно на расстоянии 1 мм друг от друга, и проводить одновременную запись по всем траекториям. На практике обычно используется от 1 до 3 электродов.

Таким образом, метод позволяет интраоперационно оценить индивидуальные размеры ядер и очертить границы функциональных образований, служащих мишенью хирургического вмешательства. Также возможна тестовая стимуляция посредством микроэлектрода для оценки динамики моторных симптомов экстрапирамидных заболеваний и предотвращения возможных побочных эффектов стимуляции близлежащих структур.

MER в изучении патофизиологии экстрапирамидных заболеваний

Важным аспектом применения MER является возможность изучения свойств нейронов интраоперационно, что способствует пониманию патофизиологических механизмов, лежащих в основе экстрапирамидных заболеваний. На моделях экспериментального паркинсонического синдрома, индуцированного нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) у обезьян установлено, что частота нейрональных разрядов в GPi и STN после введения животным МФТП повышается, также значительно увеличивается количество осцилляторных нейронов [7]. Значимой представляется связь нейрональных разрядов с двигательной активностью. Ряд наблюдений указывает на высокую вовлеченность нейронов базальных ядер в реализацию движений: показано, что 55% нейронов STN отвечают на производимые активные и пассивные движения в контралатеральных

конечностях, 24% этих же нейронов отвечают на движения и в ипсилатеральных конечностях [2, 3]. В STN обнаружены нейроны, активность которых лежит в бета-диапазоне, а также осцилляторные нейроны, имеющие частоту разрядов 4–6 Гц. Предполагается, что при болезни Паркинсона именно бета-активность нейронов связана с мышечной ригидностью и гипокинезией [13].

MER в изучении механизмов действия лекарственных препаратов

В ряде исследований показано, что подкожное введение пациентам с болезнью Паркинсона агониста D1/D2-рецепторов апоморфина ассоциировано со значительным уменьшением частоты нейрональных разрядов в GPi, что коррелирует с достигаемым клиническим улучшением, а дальнейшее снижение разрядной частоты до определенного порога совпадает с появлением дискинезий в контралатеральных конечностях. Как клинически, так и нейрофизиологически наблюдаемые эффекты апоморфина оказались полностью обратимы [15, 17]. Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что патофизиологические изменения в базальных ганглиях приводят к повышению частоты нейрональных разрядов, а применяемые для лечения дофаминергические препараты – ее снижению.

Поиск новых мишеней

Получаемые с помощью MER нейрофизиологические данные позволяют картировать и изучать новые потенциальные мишени для хирургической нейромодуляции. В исследованиях, посвященных изучению постуральной неустойчивости при болезни Паркинсона, плохо поддающейся медикаментозной коррекции и почти не реагирующей на хроническую стимуляцию STN, проводилась микроэлектродная регистрация нейрональной активности педункулопонтинного ядра [9]. Показано, что 35–40% нейронов этой области изменяют свою активность при проведении двигательных тестов; также были выявлены нейроны, обладающие бета-активностью. В пилотных исследованиях показано, что низкочастотная (50–70 Гц) электрическая стимуляция педункулопонтинного ядра уменьшает постуральную неустойчивость [19, 21].

Следует отметить, что, хотя проведение MER несколько повышает риск кровотечений, в целом этот риск остается очень низким и составляет не более 3% [5, 8, 20].

Заключение

Микроэлектродная регистрация является современным инструментом нейрофизиологического картирования подкорковых структур, служащих мишенями функциональной нейрохирургии: она повышает точность позиционирования электрода и эффективность хирургического лечения, а также вносит вклад в изучение патофизиологических механизмов экстрапирамидных заболеваний, лечебного эффекта DBS и медикаментозных препаратов. В перспективе использование MER может способствовать открытию новых мишеней для лечения депрессии, когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости, вегетативных расстройств, являющихся как факторами инвалидизации пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, так и проявлениями других заболеваний центральной нервной системы.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009; 1: 35–40.
2. Седов А.С., Медведник А.Р., Раева С.Н. Значение локальной синхронизации и осцилляторной активности нейронов таламуса в целенаправленной деятельности человека. Физиология человека. 2014; 1: 5–12.
3. Abosch A., Hutchison W.D., Saint-Cyr J.A. et al. Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease. J. Neurosurg. 2002; 97: 1167–1172.
4. Bain P., Aziz T., Liu X. et al. Deep Brain Stimulation. Oxford, UK: Oxford University Press, 2009.
5. Ben Haim S., Asaad W.F., Gale J.T., Eskandar E.N. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. Neurosurgery. 2009; 64: 754–762.
6. Benabid A.L., Koudsie A., Benazzouz A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Adv. Neurol. 2001; 86: 405–412.
7. Bergman H., Wichmann T., Karmon B., De Long M.R. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J. Neurophysiol. 1994; 72: 507–520.
8. Binder D.K., Rau G.M., Starr P.A. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. Neurosurgery. 2005; 56: 722–732.
9. Castrioto A., Moro E. New targets for deep brain stimulation treatment of Parkinson's disease. Expert Rev. Neurother. 2013; 13: 1319–1328.
10. Deletis V., Shils J.L. (ed.) Neurophysiology in neurosurgery. A modern intraoperative approach. San Diego: Academic press, 2002.
11. Feng H., Zhuang P., Hallett M. et al. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type. Int. J. Neurosci. 2015; 20: 1–10.
12. Gross R.E., Krack P., Rodriguez-Oroz M.C. et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. Mov. Disord. 2006; 21: 259–283.
13. Guo S., Zhuang P., Zheng Z. et al. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease. J. Clin. Neurosci. 2012; 19: 1404–1407.
14. Guridi J., Rodriguez-Oroz M.C., Lozano A.M. et al. Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson disease. Neurology. 2000; 55: 21–28.
15. Hutchison W.D., Lang A.E., Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. Ann. Neurol. 2003; 53: 480–488.
16. Israel Z., Burchiel K. Microelectrode recording in movement disorder surgery. New York: Thieme, 2004.
17. Lozano A.M., Lang A.E., Levy R. et al. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. Ann. Neurol. 2000; 47: 141–146.
18. Lozano A.M., Snyder B.J., Hamani C. et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. Mov. Disord. 2010; 25: 71–75.
19. Stefani A., Lozano A.M., Peppe A. et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain. 2007; 130: 1596–1607.
20. Vesper J., Haak S., Ostertag S. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients – analysis of outcome and complications. BMC Neurol. 2007; 7: 7–16.
21. Weinberger M., Hamani C., Hutchison W.D. et al. Pedunculopontine nucleus microelectrode recordings in movement disorder patients. Exp. Brain Res. 2008; 188: 165–174.

Microelectrode recording of neuronal activity in the surgery for Parkinson's disease

D.M. Nizametdinova, V.M. Tyurnikov, I.I. Fedorenko, A.O. Gushcha, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Microelectrode recording, Parkinson's disease, neuromodulation, deep brain stimulation.

Microelectrode recording of neuronal activity is a modern and safe tool for neurophysiological mapping of subcortical brain structures that serve as targets for stereotactic functional neurosurgery. The article discusses the main technical and clinical aspects of this method and focuses on Parkinson's disease, a classical object of functional neurosurgery. Microelectrode analysis

improves the accuracy of electrode positioning and the effectiveness of surgical neuromodulation in Parkinson's disease, enables investigation of the pathophysiological features of extrapyramidal disorders, mechanisms of action of drugs and various functional neurosurgery techniques, and also facilitates the search for new potential targets for deep brain stimulation.

Контактный адрес: Низаметдинова Динара Маратовна – асп. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: dinara.dinara@mail.ru;

Тюрников В.М. – ст. науч. сотр. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН;

Федоренко А.А. – асп. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН;

Гуща А.О. – зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.