

На правах рукописи

ФИЛЮШКИНА Вероника Игоревна

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

1.5.2. Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, г. Москва.

Научный руководитель: **Седов Алексей Сергеевич,**
кандидат биологических наук

Официальные оппоненты: **Горкин Александр Георгиевич,**
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории психофизиологии им. В.Б. Швыркова
Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Института психологии Российской академии наук

Бондарь Игорь Вячеславович,
доктор биологических наук, профессор РАН, директор
Нейрокампуса Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования "Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова" Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 24.1.038.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по адресу: 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский пр-т, д. 38 и на сайте http://biochemphysics.ru/assets/uploads/Диссертация_Филошкина_nfOV2S1.pdf

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
24.1.038.01, кандидат химических наук

Мазалецкая Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, самоиницируемые (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 самоиницируемых, а не внешневызванных движений. Эффективность самоиницируемых 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 побегать, 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 персонифицированной 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 квартала.

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.

Сокращения, принятые в работе. БП – болезнь Паркинсона; SNr – черная субстанция ретикулярная часть; СИ – самоиницируемые движения; ВВ – внешневызванные движения; BGTM – базальные ганглии-таламус-моторная кора; СС – мозжечково-кортикальная; SMA – дополнительная моторная область; Put – путамен; LFP – локальные потенциалы; DBS – стимуляция глубоких структур мозга; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография; SN – черная субстанция; БГ – базальные ганглии; STN – субталамическое ядро; GP – бледный шар; МРТ – магнитно-резонансная томография; М1 – первичная моторная кора; GPi – внутренний сегмент бледного шара; cDBS – постоянная стимуляция глубоких структур мозга; aDBS – адаптивная стимуляция глубоких структур мозга; GPe – внешний сегмент бледного шара; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; SNc – компактная часть черной субстанции; Pf – парафасцикулярное ядро; EP – энтопедункулярное ядро; MLR – локомоторная область среднего мозга; ЭЭГ – электроэнцефалограммы; PMC – премоторная кора; PMv – вентральные отделы премоторной коры; SMC – сенсомоторная кора; VL – вентролатеральное ядро таламуса; СВ – передняя доля мозжечка; DN – зубчатое ядро мозжечка; VPL – вентральное заднее латеральное; 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; ERP – амплитуда локальных потенциалов, связанных с преддвигательными событиями; Me – медианное значение; ERD – связанная с событием десинхронизация; ERS – связанная с событием синхронизация.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении описана актуальность исследуемой темы, определены цели и задачи исследований, положения, выносимые на защиту, научная новизна работы и ее научно-прикладное значение.

ГЛАВА 1. Обзор литературы. Приведен исторический экскурс о болезни Паркинсона и методов терапии. Описаны существующие модели двигательного контроля и патофизиологические модели при болезни Паркинсона. Описана клеточная и функциональная структура субталамического ядра, дана характеристика нейронных осцилляций в субталамическом ядре и их роль в моторном контроле.

ГЛАВА 2. Материалы и методы. В данном разделе приведено описание методов получения и обработки данных, а также экспериментальные парадигмы.

2.1. Оценку локализации областей активации мозга у пациентов с БП в сравнении с контрольной группой осуществляли методом функциональной магнитно-резонансной томографии. Для сравнения локализации активных областей мозга при реализации самоиницированных и внешневызванных движений правой рукой использовалась блоковая парадигма, состоящая из 7 блоков двигательных тестов длительностью по 30 секунд каждый. Для локализации активных областей мозга при выполнении движений доминантной и недоминантной рукой использовалась событийно-связанная парадигма, включающая 10 движений доминантной и недоминантной рукой в случайном порядке. Описана методика предварительной обработки имаджинговых данных, а также получения статистических параметрических карт активных зон мозга с использованием различных видов контрастирования.

2.2. Электрофизиологические данные для анализа динамики нейронных реакций субталамического ядра получались в ходе микроэлектродного исследования.

Во время проведения рутинных операций в Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко проводилась микроэлектродная регистрация нейронной активности в субталамическом ядре у пациентов с БП. Была проанализирована активность 829 нейронов, из них было обнаружено 26 сенситивных к движению нейронов. Описана предварительная обработка нейрограмм и парадигма исследования. Анализ реакций осуществлялся с помощью построения перистимульных растров и гистограмм. Для каждого сенситивного нейрона оценивалась амплитуда реакции, ее длительность и латентный период. Стимулы определялись по началу ЭМГ изменений исследуемых мышц предплечья. Описаны статистические методы анализа полученных оценок.

2.3. Электрофизиологические данные для оценки динамики ритмических процессов, протекающих в нейронных популяциях субталамического ядра получали в ходе макроэлектродного исследования. В послеоперационном периоде у 6 пациентов с БП производилась регистрация локальных потенциалов с вживленных для глубокой стимуляции мозга 8-ми контактных макроэлектродов. Описана предварительная обработка локальных потенциалов и парадигма исследования. Анализ реакций производили с помощью построения перистимульных гистограмм амплитуды бета активности. Стимулы определялись по началу ЭМГ изменений исследуемых мышц предплечья. Оценивалась амплитуда и длительность десинхронизации бета ритмов при выполнении движений. Описаны статистические методы анализа полученных оценок.

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 [14].

Результаты анализа контрольной группы волонтеров

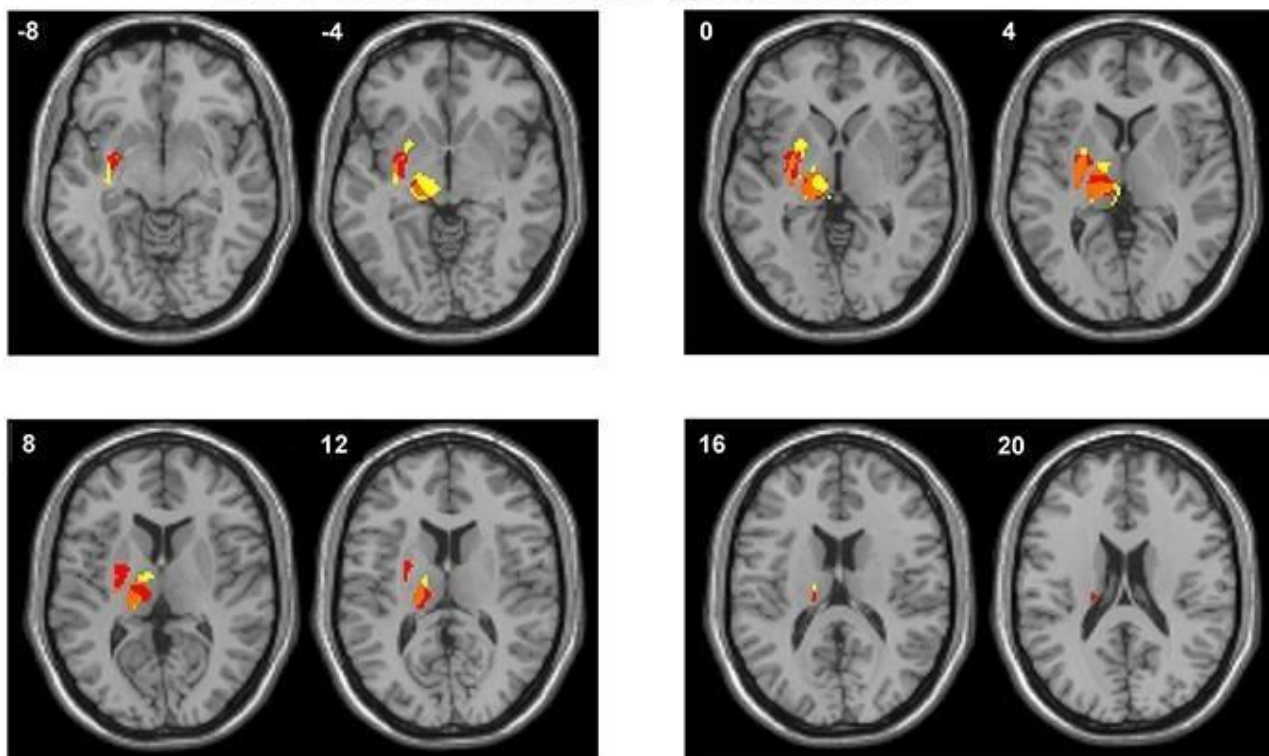
Было показано, что ВВ движения вызывали активацию в нескольких сенсомоторных областях мозга: контралатеральных прецентральной и постцентральной извилинах, включая первичную моторную кору (M1), соматосенсорную кору (PSC) и латеральную премоторную кору (PMC). Активация коры больших полушарий затронула также контралатеральную роландическую покрывку (RO), 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. В отличие от ВВ движений, реализация СИ движений вызывала активацию в обоих полушариях коры головного мозга. 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 покрывке. 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.

Контрастирование СИ > ВВ показало активацию преимущественно в правом (ипсилатеральном) полушарии с пиковой активацией в правом островке, SMA, верхней лобной извилине, лобной нижней покрывке и теменной нижней доле, а также активацию в правой мозжечковой доле VI. Используя противоположный контраст, мы наблюдали активацию нескольких кластеров в контралатеральных прецентральных и постцентральных извилинах, а также в областях поясной извилины и предклинья.

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. Мы наблюдали активацию в контралатеральной прецентральной и постцентральной извилинах во время ВВ движений. Стоит отметить, что в SMA объем активированного кластера был меньше. Также активация наблюдалась в центральной поясной извилине, RO и надкраевой извилине. 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. 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 двустороннюю активацию надкраевой извилины. В подкорковых структурах были активированы таламус (билатерально) и контралатеральный путамен. Активность также наблюдалась в правом и левом мозжечке.

Внешневызванные движения



Самоиницированные движения

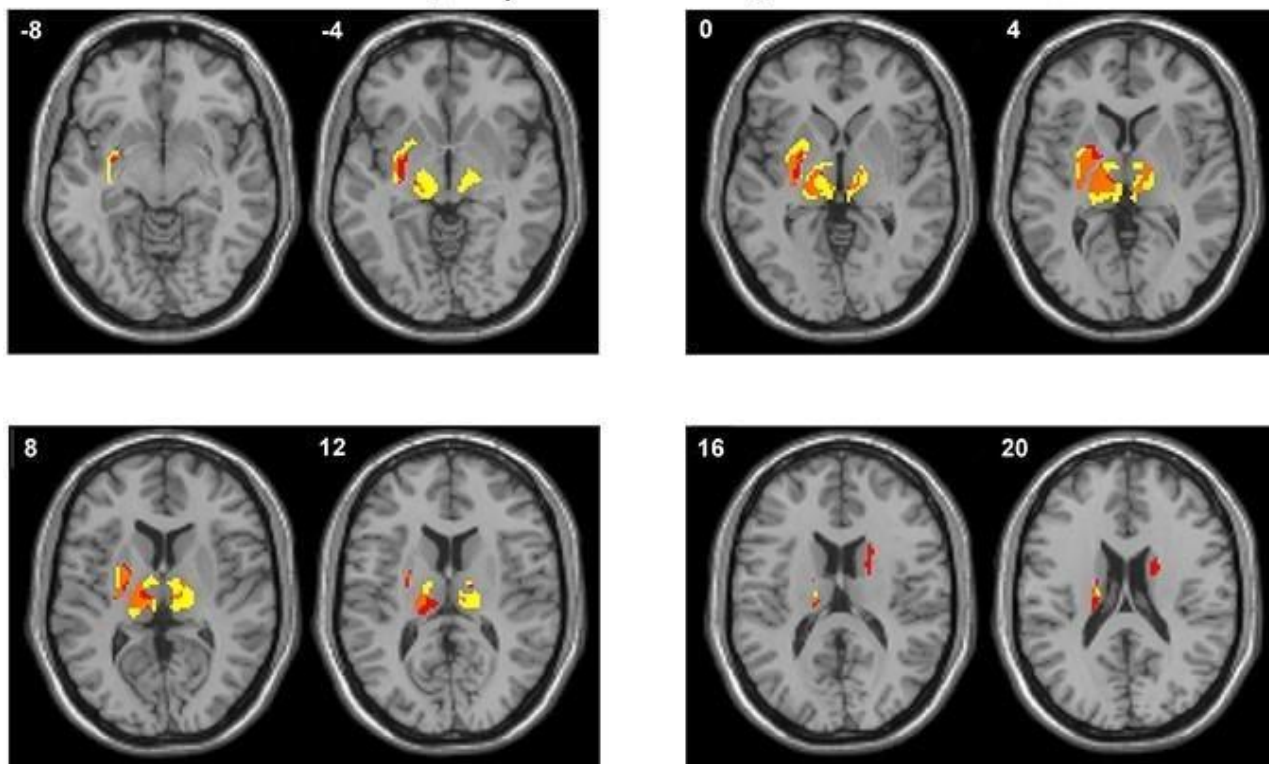


Рисунок 1 – Активированные области мозга во время ВВ (сверху) и СИ (снизу) движений в контрольной группе и у пациентов с болезнью Паркинсона.

Красный – контроль. Желтый – БП, Оранжевый – вместе. 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. 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 [14]. 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 1, снизу). Активность в дорсальном путамене наблюдалась только в контрольной группе. СИ движения характеризовались более выраженными различиями между группами (Рисунок 1, 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 хвостатом ядре мы наблюдали активность только в контрольной группе.

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 [15]. Активация наблюдалась в моторных областях мозга: в контралатеральной M1, PSC и 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.

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, локализованных как в моторных, так и в немоторных структурах мозга [15]. 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.

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 недоминантной, 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 2, Рисунок 3) [15].

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 2). 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 3).

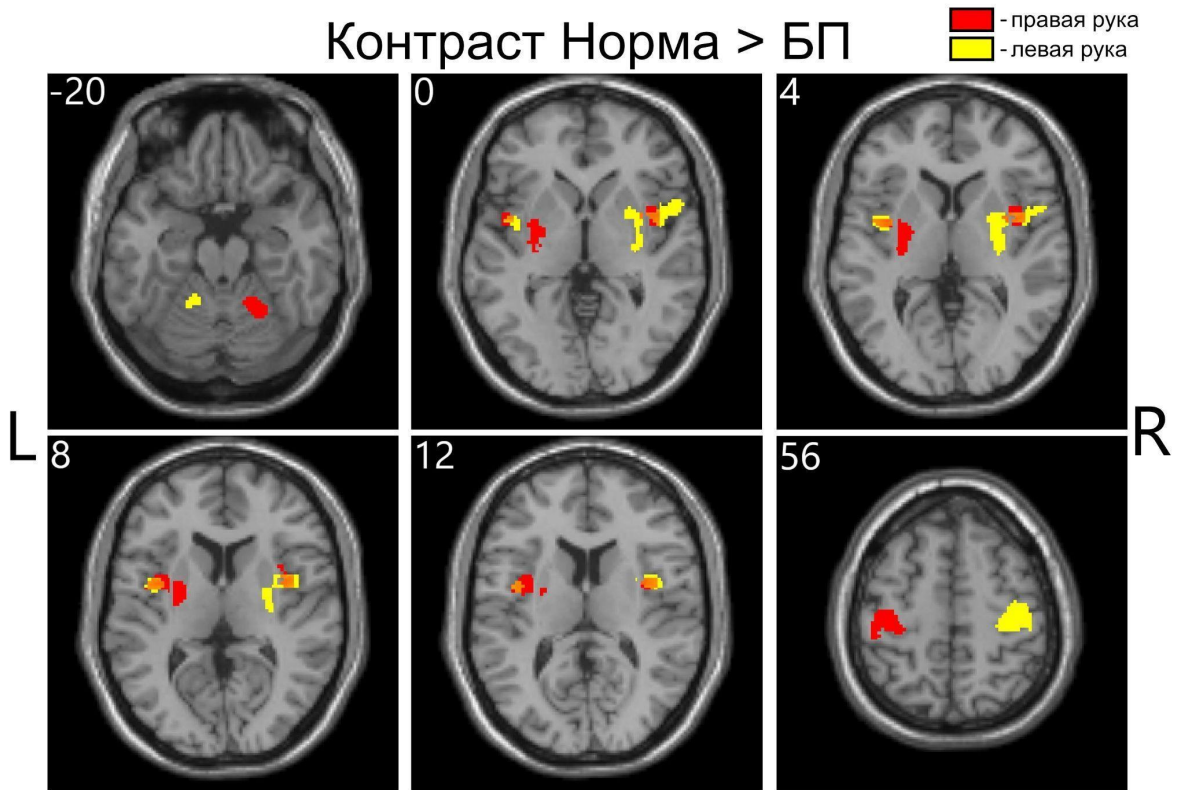


Рисунок 2 – Активированные области мозга при применении контраста Норма > БП при движениях доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

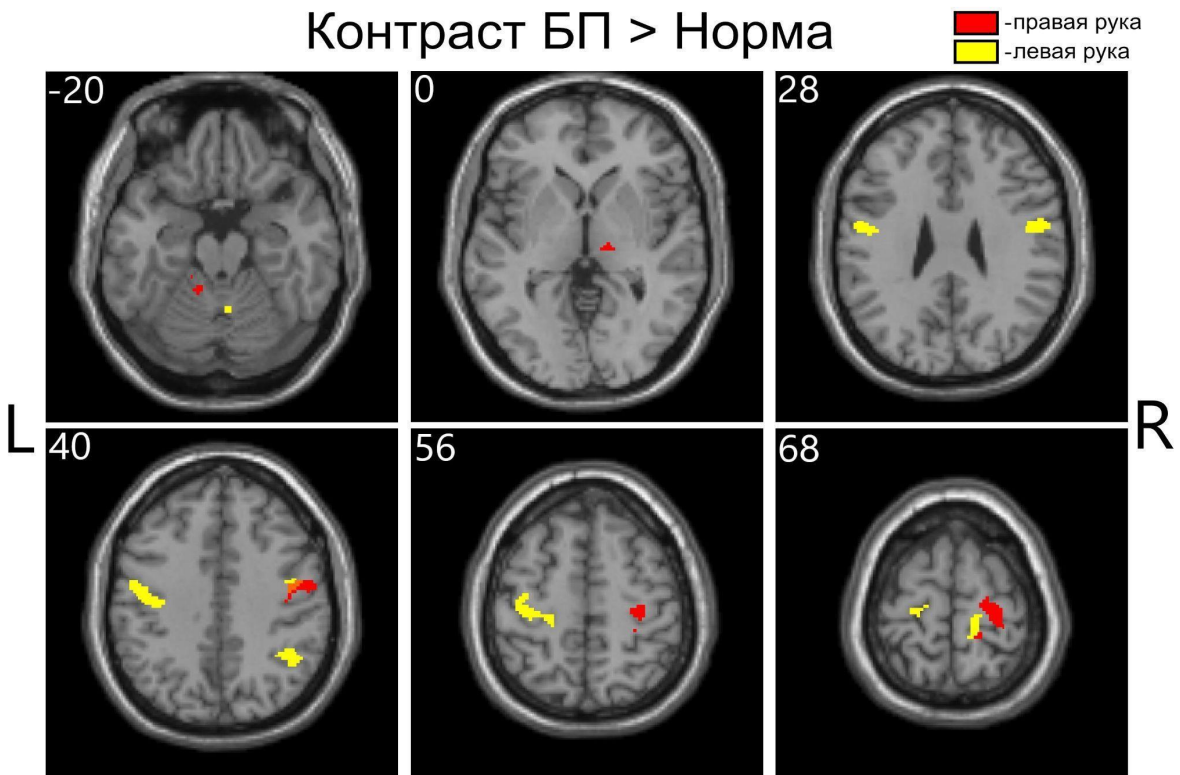


Рисунок 3 – Активированные области мозга при применении контраста БП > Норма при движениях доминантной (красный) и недоминантной (желтый) рукой. Цифры на изображениях соответствуют координатам среза по оси Z, согласно атласу MNI.

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; 16–18]. Мы показали различия в локализации и размерах кластеров активации мозга при выполнении ВВ и СИ двигательных тестов в норме. Мы наблюдали двустороннюю активацию SMA, которая, как считается, играет важную роль в инициации движения [19]. 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].

Была обнаружена активация в 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 [4]. 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; 20]. 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

Было обнаружено, 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 [21]. 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 вызвали большую контралатеральную активацию, которая может обеспечивать нейронную основу для более высокой эффективности и большего разнообразия движений доминантной рукой [22].

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; 23].

Следует отметить специфику различий при движении доминантной и недоминантной рукой. В группе БП движение доминантной рукой вызывало достоверно меньший объем активации М1, в то время как в контрольной группе она была одинакова. Мы предполагаем, что различия в активации М1 могут быть результатом затрудненного прохождения моторной информации через базальные ганглии, приводя к нарушениям хабитуального моторного контроля при БП [20]. В то же время у пациентов с БП мы наблюдали противоположный характер активации в PSC и SMA, что можно рассматривать как компенсаторный механизм. 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 [24]. 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 движение недоминантной рукой 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 [25]. Этот метод позволил выявить и описать три основных паттерна нейронной активности субталамического ядра: тонический паттерн (34%), нерегулярный пачечный (35%) и пачечно-паузный паттерны (31%) [26]. Тонические нейроны демонстрировали регулярную активность с сопоставимыми интервалами между спайками, нерегулярные пачечные нейроны характеризовались нерегулярными интервалами между спайками и возникающими спайками без заметных периодов молчания в спайковых последовательностях, тогда как паузно-пачечные нейроны, имели длительные интервалы молчания, разделяющие периоды высокочастотных разрядов.

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).

Анализ параметров активности нейронов вдоль траектории движения микроэлектрода выявил неоднородность распределения выявленных паттернов от дорсальных к вентральным

отделам 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 [27]. 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, а также корреляцию альфа ритмов с ригидностью ($r=0.26$, $p=0.01$) [26]. 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.

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). В 53,8 % случаев 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. Тормозные нейроны в 66,7% характеризовались опережающими реакциями с латентностью от 0,2 до 0,3 секунд и амплитудой от 10 до 31 имп/сек. В то время как 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 самоинициированные 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) Δf_{β} ВВ = 33, Me Δf_{β} СИ = 26, $p = 0,003$ - критерий Уилкоксона для связанных выборок (Рисунок 4) [28]. Спектральный анализ локальных потенциалов (LFP) субталамического ядра в послеоперационном периоде показал стабильную во времени десинхронизацию бета активности при ВВ 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 5) [28]. При выполнении самоинициированных 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 6) [28]. 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 [28].

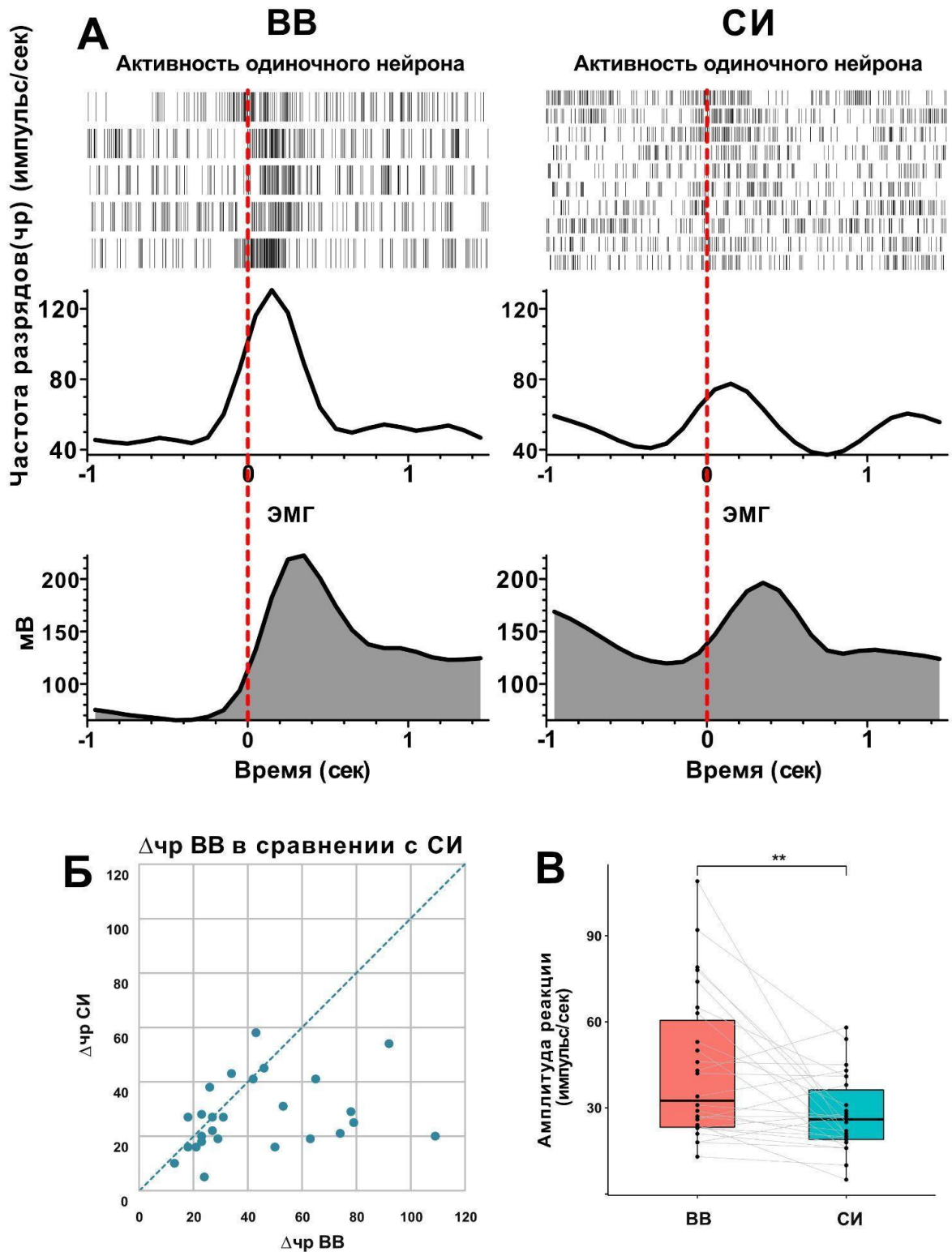


Рисунок 4 – Реакции одиночных нейронов STN на ВВ и СИ движения у пациентов с БП. А: пример растровых событийно-связанных графиков, периивентная гистограмма нейронных реакций и периивентные ректифицированные ЭМГ для ВВ и СИ движений. Б: точечный график амплитуды реакции (дельта частоты разрядов), ВВ движения (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 ВВ и СИ движения.

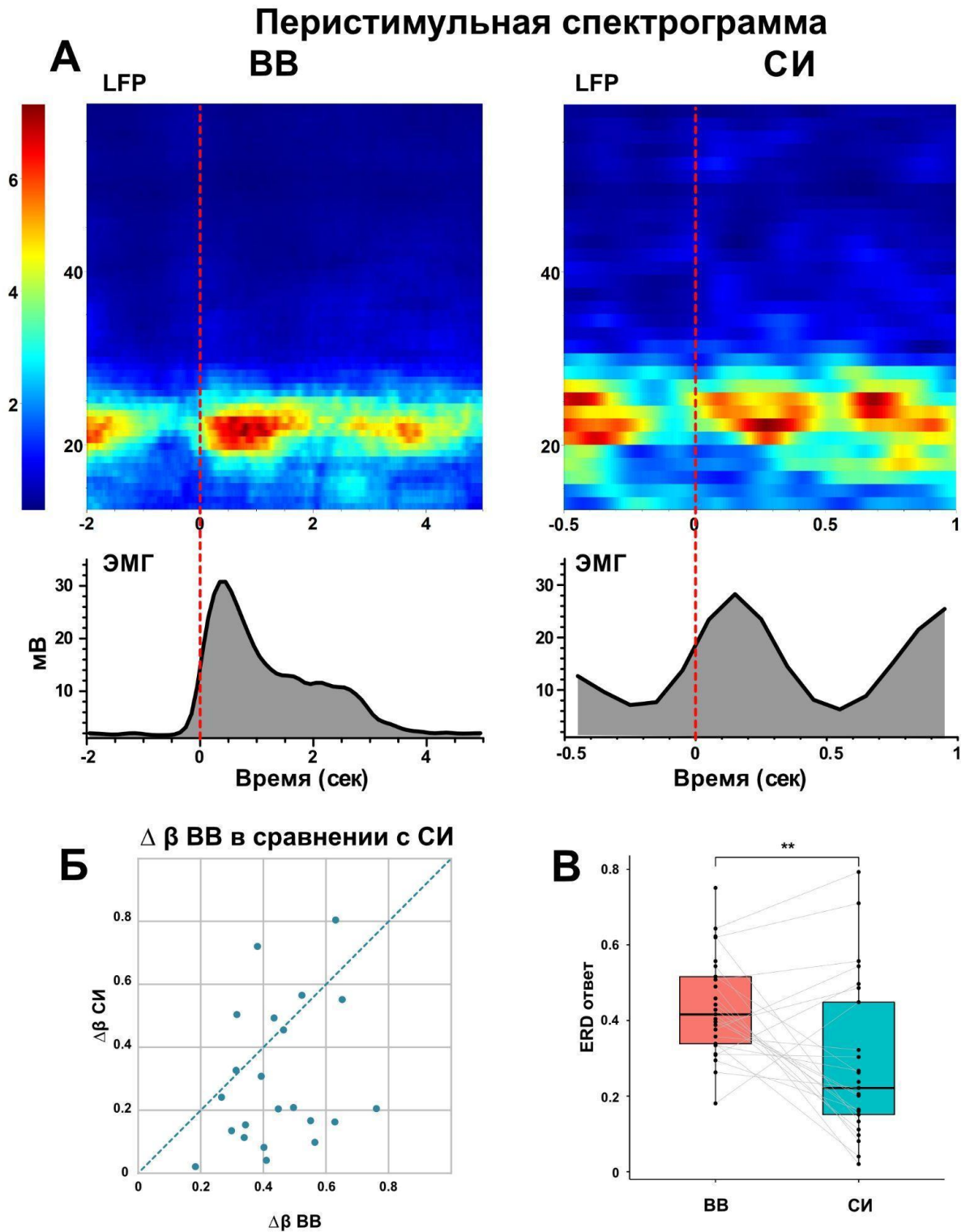


Рисунок 5 – Событийно-связанная бета-десинхронизация до ВВ и СИ движений и синхронизация во время движений у пациентов с БП. А: пример перивентной спектрограммы локальных потенциалов (LFP) и ректифицированных ЭМГ во время ВВ и СИ движений. Ось X: время (сек); ось Y для LFP: частота (Гц); ось Y для ЭМГ: 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.

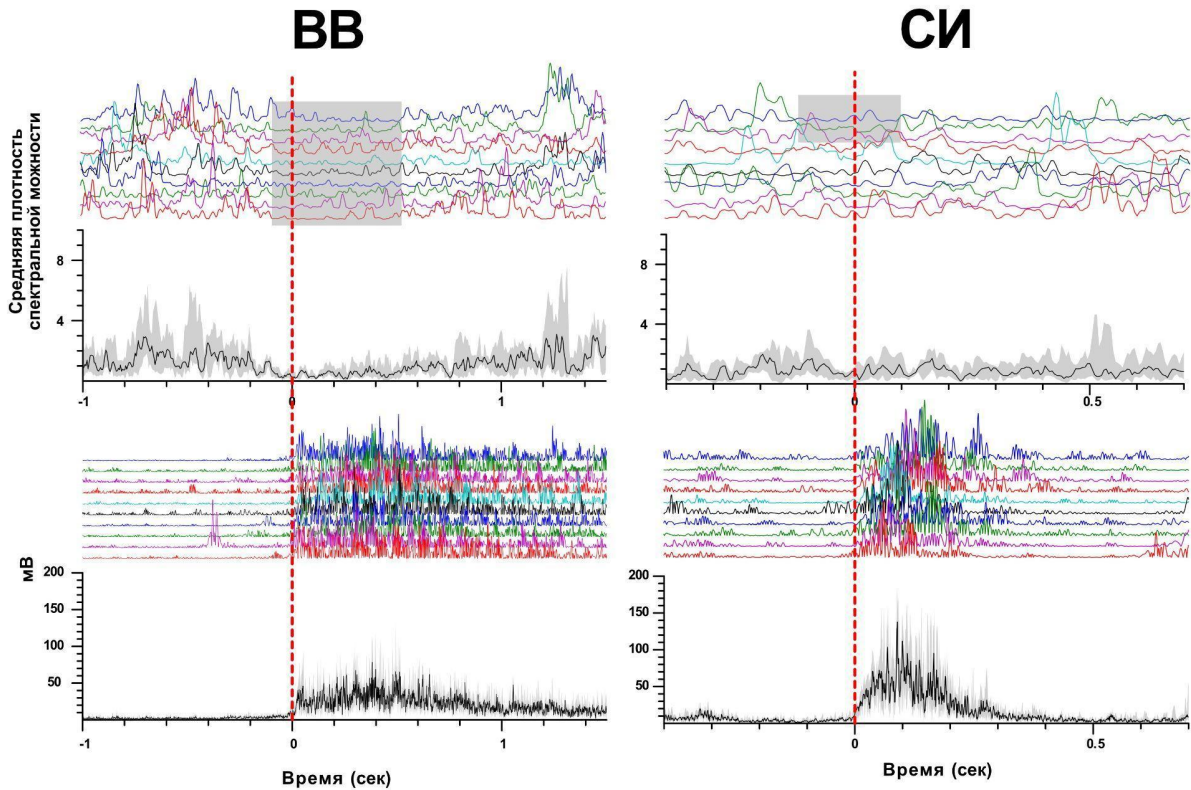


Рисунок 6 – Затухание бета-десинхронизации при повторных СИ движениях у пациентов с БП. Примеры периивентных растровых графиков и периивентных гистограмм спектральной мощности в бета диапазоне и ректифицированных ЭМГ во время СИ и ВВ движений. Ось X: время (сек); ось Y: средняя плотность спектральной 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.

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. 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 [25].

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. Полученные результаты согласуются с моделью болезни Паркинсона, основанной на усилении синхронизации “акинетических” бета ритмов в базальных ганглиях и моторной коре [29]. 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 [30]. 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, что согласуется с данными активности субталамического ядра на популяционном уровне, полученными при анализе локальных потенциалов [31].

Активность субталамического ядра, связанная с движением

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 [32]. Существование опережающих фазических нейронных реакций предполагает, что STN может быть вовлечен в формирование двигательных программ и иницирование движений или может быть вовлечен в опережающие когнитивные аспекты двигательного контроля [33; 34]. В то же время тонические запаздывающие реакции указывают на вклад STN также в афферентный моторный контроль. 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 [35; 36]. Разнообразие нейронных реакций, показанных в работе, и динамика бета-синхронизации и десинхронизации могут свидетельствовать о важной функциональной роли STN как в иницировании двигательной программы через кортико-субталамические или таламо-субталамические пути, так и о его вкладе в организации двигательных программ через другие внутримозговые пути [37].

Сравнение реакций при самоиницируемых и внешневызванных движениях

Согласно существующей модели, ВВ и СИ движения осуществляются через сегрегированные BGTM и CC пути [1–6; 38]. Принимая во внимание эту модель, а также классическую модель базальных ганглиев [32], 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.

Мы предполагаем, что наши результаты, с одной стороны, указывают на участие базальных ганглиев в выборе соответствующей двигательной программы и иницировании обоих типов исследуемых движений. С другой стороны, эти данные подчеркивают важность

внешнего стимула, который может помочь инициировать 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.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. С использованием функциональной МРТ выявлены различия в локализации активности мозга пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении самоиницированных и внешневызванных движений. Установлена гиперактивность базальных ганглиев у пациентов с болезнью Паркинсона при реализации самоиницированных 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.
6. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cunnington R. The Preparation and Execution of Self-Initiated and Externally-Trigged 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. – Context-Dependent Neural Activation.
 7. Martin M. J. P. The basal ganglia and posture / M. J. P. Martin. – Pitman Medical and JB. – 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: A Journal of Neurology*. – 1995. – T. 118 (Pt 4). – C. 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. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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. – № 1. – P. 404-412.
 20. 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.
21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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. Dzhalongiia, A. A. Gamaleya, A. A. Tomskiy, W.-J. Neumann, A. Sedov // *Experimental Neurology*. – 2022. – Vol. 356. – P. 114155.
 27. 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. – № 3. – P. 1333-1353.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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. Zaghoul // *Cerebral Cortex*. – 2015. – P. bhv244.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.

38. 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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. **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.
2. **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. // *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics : Advances in Intelligent Systems and Computing* / B. M. Velichkovsky [et al.] eds. – Cham : Springer International Publishing, 2021. – Vol. 1358. – P. 589-602.
3. **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. – Vol. 16. – P. 977784
4. 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. Dzhalongoniia, A. A. Gamaleya, A. A. Tomskiy, W.-J. Neumann, A. Sedov // *Experimental Neurology*. – 2022. – Vol. 356. – P. 114155.

Публикации в трудах конференций и съездов:

1. **Filyushkina V.** Rhythmic activity of subthalamic neurons during externally and internally generated movements in Parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, V. Popov, A. Tomskiy, A. Sedov // *Movement disorders*. – Wiley 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA, 2020. – Vol. 35. – P. S298-S299.
2. **Filyushkina V.** Beta synchronization of the subthalamic nucleus during self-initiated and externally generated movement in parkinsonian patients in OFF and ON states / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov // *Movement disorders*. – Wiley 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA, 2021. – Vol. 36. – P. S401.
3. **Filyushkina V. I.** The significance of handedness for motor control in Parkinson's disease / V. I. Filyushkina, V. A. Popov, V. L. Ushakov, A. I. Batalov, A. A. Tomskiy, I. N. Pronin, A. S. Sedov // Первый Национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке. – Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». – Т. 1. – С. 119-121.
4. **Filyushkina V.** HP10: Alpha and gamma oscillations of the subthalamic nucleus during internally-guided and externally-triggered movements in parkinsonian patients / V. Filyushkina, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov // *Clinical Neurophysiology*. – 2022. – Vol. 135. – HP10. – P. e4.
5. **Filyushkina V.** Brain activity during externally and internally guided movements in patients with Parkinson's disease / V. Filyushkina, V. S. Popov, V. Y. Ushakov, A. I. Batalov, A. A. Tomskiy, I. N. Pronin, A. S. Sedov. // FENS 2020 Virtual Forum – ScienceOpen Poster – 2020.
6. **Filyushkina V.** Differences in rhythmic activity in the subthalamic nucleus during externally and internally generated movements in Parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, A. Tomskiy,

- A. Sedov.// Neuroscience for medicine and psychology xvii international interdisciplinary congress neuroscience for medicine and psychology. – LCC MAKS Press, 2021. – P. 391-392.
7. **Filyushkina V.** Differences in human brain activity during dominant and nondominant hand movements in normal state and Parkinson's disease / V. Filyushkina, V. Popov, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov // Neuroscience for Medicine and Psychology XV International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – LLC MAKS Press, 2019. – P. 428-429.
8. **Филюшкина В. И.** Изучение активности мозга при движении доминантной и недоминантной рукой у пациентов с болезнью Паркинсона / Филюшкина В.И., Попов В.А., Ушаков В.Л., Баталов А.И., Томский А.А., Пронин И.Н., Седов А.С. // Сборник трудов XXV ежегодной конференции ФИЦ ХФ РАН Секция «Динамика химических и биологических процессов», Москва. – 2020 – С. 95-101.
9. **Филюшкина В. И.** Различия активности мозга человека при выполнении движений доминантной и недоминантной рукой / Филюшкина В.И., Ушаков В.Л., Седов А.С. // Сборник трудов XXIV ежегодной научной конференции Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов", Москва. – 2019. – С. 50-55.
10. **Филюшкина В. И.** Определение различий активности мозга испытуемых во время выполнения автоматизированных и целенаправленных движений в норме и при болезни Паркинсона / В. И. Филюшкина, А. С. Седов, В. А. Попов, В. Л. Ушаков, А. И. Баталов, А. А. Томский, И. Н. Пронин // Химия, физика, биология: пути интеграции. Сборник тезисов докладов VI научной молодежной школы-конференции, Москва. – 2018. – С. 25-26
11. Седов А.С. Различия активности мозга человека при выполнении целенаправленных и автоматизированных движений в норме и при паркинсонизме / Седов А.С., **Филюшкина В.И.**, Попов В.А., Якунин С.Н., Ушаков В.Л. Баталов А.И., Томский А.А., Пронин И.Н. // Сборник трудов XXIII ежегодной научной конференции Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов". Москва. – 2018. – С. 35-39
12. **Филюшкина В. И.** Влияние доминантности руки на активность мозга при движении в норме и при болезни Паркинсона / В. И. Филюшкина, В. А. Попов, В. Л. Ушаков, А. И. Баталов, А. А. Томский, И. Н. Пронин, А. С. Седов // Сборник тезисов докладов VII научной молодежной школы-конференции Химия, физика, биология: пути интеграции\УДК 50(063) ББК ISBN 978-5-4465-2261-3. – СМУ ИХФ РАН, 2019. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ИХФ РАН). Россия, Москва, 2019. – С. 90.