

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.82

СВЯЗЬ РИТМИЧЕСКОЙ АЛЬФА-АКТИВНОСТИ СУБТАЛАМИЧЕСКОГО  
ЯДРА С НАРУШЕНИЯМИ ДВИГАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

© 2023 г. А. А. Незвинский<sup>1, \*</sup>, Е. М. Белова<sup>1</sup>, К. Э. Сайфулина<sup>1</sup>,  
А. А. Гамалея<sup>2</sup>, А. А. Томский<sup>2</sup>, А. С. Седов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

\*e-mail: nezvinskii@phystech.edu

Поступила в редакцию 09.09.2022 г.

После доработки 26.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Повышенная осцилляторная бета-активность в базальных ганглиях считается одним из основных электрофизиологических биомаркеров нарушения двигательного контроля при болезни Паркинсона. При этом функциональная роль динамических процессов ритмической активности при выполнении движений до сих пор не до конца изучена. Методом микроэлектродной регистрации мы исследовали ритмическую активность нейронов субталамического ядра у 9 пациентов с болезнью Паркинсона во время проведения нейрохирургических операций для установки систем глубокой стимуляции мозга. Мы показали значимую положительную корреляцию амплитуды альфа- (7–12 Гц) и низкой бета- (12–20 Гц) активности в субталамическом ядре с общими показателями двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Также мы показали, что амплитуда ритмической альфа-активности, в отличие от бета-ритмов, значимо снижалась при выполнении пациентами двигательных тестов. Более того, степень снижения альфа-активности напрямую коррелировала с выраженностью симптома брадикинезии. Полученные результаты позволяют предположить, что наряду с бета-активностью в двигательном контроле пациентов с болезнью Паркинсона играет роль также альфа-ритмическая активность нейронов субталамического ядра.

*Ключевые слова:* нейронная ритмическая активность, брадикинезия, микроэлектродная регистрация, субталамическое ядро, болезнь Паркинсона

DOI: 10.31857/S0044467723060059, EDN: IDVTUV

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, приводящее к различным двигательным нарушениям, таким как замедленность движений (брадикинезия), неконтролируемо увеличенный тонус (ригидность), а также тремор покоя (Galvan, Wichmann, 2008). Общепринятым электрофизиологическим маркером болезни Паркинсона является повышенная осцилляторная нейронная активность в базальных ганглиях, в частности, в субталамическом ядре (СТЯ), на частотах 8–30 Гц (Hammond et al., 2007). Для облегчения симптомов паркинсонизма используется медикаментозное лече-

ние (препараты леводопы) (Kühn et al., 2006; Kühn et al., 2009; Tinkhauser, 2017a) и глубокая стимуляция субталамического ядра (DBS) (Kühn et al., 2008; Oswal et al., 2016; Horn et al., 2017; Tinkhauser et al., 2017b), которые снижают патологические осцилляции.

Исследования, направленные на более подробное выявление патологических частот, показали наибольшую корреляцию осцилляций на частоте 10–14 Гц с обобщенными показателями двигательных нарушений в записях локальных потенциалов (local field potentials, LFP) у пациентов с болезнью Паркинсона (Neumann et al., 2016). В наших предыдущих исследованиях локальных потенциалов субталамиче-

ского ядра мы также показали, что с брадикинезией в большей степени коррелирует амплитуда осцилляций в диапазоне 8–14 Гц (Belova et al., 2021). Такой частотный диапазон выбивается из определения “классического” бета-диапазона и пересекается с альфа-частотой.

Основные данные о роли осцилляций в патофизиологии БП получены в исследованиях локальных потенциалов — сигналов, отражающих комплексную активность от многих нейронных источников со сложной геометрией, оказывающей существенное влияние на характеристики получаемого сигнала (Herreras, 2016). Источником патологических осцилляций в локальных потенциалах, вероятнее всего, является синхронная активность больших нейронных популяций. Действительно, в субталамическом ядре наблюдаются ритмические нейроны, разряжающиеся с частотой, совпадающей с осцилляциями LFP (Kühn et al., 2006; Scherer et al., 2022). Рассмотрение спектральных характеристик “множественной” или “ансамблевой” активности нейронов СТЯ также приводит к частотной корреляции как с LFP, так и с разрядами отдельных нейронов и позволяет изучать динамику изменения патологических ритмов (Moran et al., 2010; Drebitz et al., 2019).

В ряде исследований была показана краткосрочная десинхронизация бета-активности в базальных ганглиях при выполнении произвольных движений (Steiner et al., 2017; Bichsel et al., 2018). Динамика альфа-активности при выполнении движений замечена в первую очередь в свете корреляций с сигналами в коре больших полушарий у пациентов с болезнью Паркинсона. Предшествующая движениям десинхронизация локальных потенциалов в альфа-диапазоне (7–12 Гц), аналогичная десинхронизации в височной доле коры, наблюдается также и в локальных потенциалах субталамического ядра при нажатиях клавиш пациентами (Oswal et al., 2013). В литературе встречается описание снижения ритмической активности отдельных нейронов в альфа-диапазоне при инициации сжатия руки в кулак у пациентов с высокой спонтанной альфа-активностью в субталамическом ядре (Alegre et al., 2005). На основании этого авторы высказывают предположение, что для успешной реализации движения патологически повышенная “альфа-бета” активность должна подавляться.

Несмотря на изучение альфа- и бета-ритмов прежде всего как потенциальных био-

маркеров для систем адаптивной стимуляции (Little et al., 2013; Feldmann et al., 2022), вопрос о связи этих ритмов с патологическими и физиологическими процессами двигательного контроля пациентов с болезнью Паркинсона остается неразрешенным. При этом исследования, анализирующие ритмические характеристики активности небольших нейронных групп/ансамблей в области регистрации внутри моторных зон СТЯ при выполнении движений, в литературе отсутствуют.

Задачами настоящей работы было исследование связи ритмической активности нейронных ансамблей в субталамическом ядре с выраженностью симптомов паркинсонизма, исследование изменений ритмической активности при выполнении двигательных тестов, а также корреляция этих реакций с клиническими проявлениями болезни Паркинсона.

## МЕТОДИКА

### *Получение данных*

В исследование были включены 9 пациентов (3 женщины и 6 мужчин, средний возраст  $53.3 \pm 7.4$  года, от 44 до 65 лет), правши, с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона. Выраженность двигательных нарушений пациентов в OFF-состоянии (спустя не менее 12 часов после последнего приема препаратов леводопы) оценивалась неврологами по шкале UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) за день до проведения операции. Клинические данные о пациентах представлены в табл. 1. Все пациенты были ознакомлены с процедурой исследования и дали свое письменное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Нейрохирургические операции по вживлению электродов для стимуляции глубинных структур мозга (DBS) осуществлялись в Научном Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Все операции проводились под местной анестезией. Расчет координат точки цели в СТЯ определялся нейрохирургами по T2-взвешенным МРТ снимкам. Для уточнения границ субталамического ядра осуществляли запись микроэлектродного исследования с помощью вольфрамовых микроэлектродов ( $R = 500\text{--}1000$  кОм, AlphaProbe, Alpha Omega Engineering, Israel). Регистрация нейронной активности начинали с 10 мм до расчетной точки цели и осуществляли с шагом 0.1–0.2 мм. На

**Таблица 1.** Информация о пациентах, участвовавших в исследовании  
**Table 1.** Information about PD patients included in the study

Пациент пол	Возраст во время операции	Длительность болезни	UPDRS-III off	Бради- кинезия л/п	Кол-во глубин со спонтанной активностью (л/п)	Кол-во глубин с вызванной активностью (л/п)
1 м	48	9	51	8/9	7 (5/2)	5 (4/1)
2 м	48	14	52	10/7	5 (3/2)	2 (0/2)
3 ж	62	16	57	12/11	15 (7/8)	6 (3/3)
4 ж	51	12	78	11/14	13 (10/3)	6 (3/3)
5 ж	60	22	54	8/12	11 (10/1)	4 (4/0)
6 м	50	12	46	9/11	28 (21/7)	12 (8/4)
7 м	65	13	18	1/6	11 (7/4)	9 (6/3)
8 м	44	7	78	16/13	7 (2/5)	3 (1/2)
9 м	51	14	26	0/3	4 (0/4)	3 (0/3)

каждой глубине погружения регистрировали спонтанную нейронную активность длительностью около 20 с, пока пациент находится в покое.

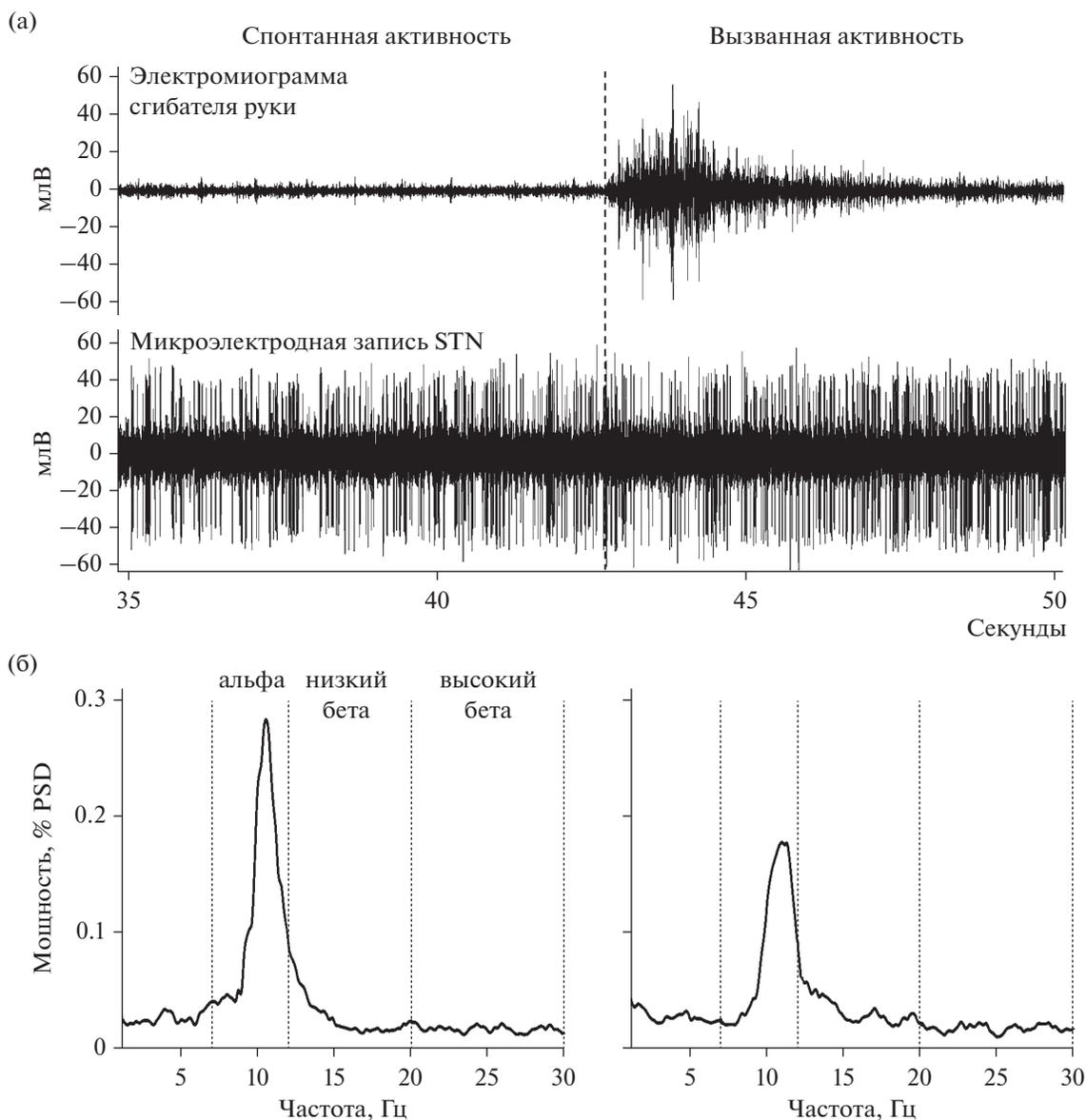
Для определения моторной зоны субталамического ядра проводили двигательные тесты рукой, контралатеральной к исследуемому полушарию, запускаемые с помощью речевых команд. Тест инициировался командой “Сожмите руку в кулак!”, через 2–3 с предьявлялась команда “Разожмите руку!”, после которой была пауза 2–3 с. Такая последовательность повторялась 3–5 раз.

Одновременно с записью нейронной активности осуществляли регистрацию фонограммы речевых команд и ЭМГ мышц сгибателей и разгибателей пальцев рук для определения точного момента времени начала выполнения движения, а также чтобы убедиться в отсутствии движений в записи фоновой активности (пример фрагмента записи ЭМГ изображен на рис. 1). После уточнения границ субталамического ядра проводили тестовую стимуляцию для исключения побочных эффектов.

#### Анализ данных

Первичный анализ микроэлектродных записей осуществляли в программе Spike2 (CED, UK), он состоял в проверке нейрограмм на наличие артефактов и отборе информативных записей для дальнейшего анализа. К отфильтрованным выше 100 Гц (high-pass filter) записям применяли метод полной спайковой активности (entire spiking activity, ESA) (Drebitz et al., 2019), который состоял в расчете абсолютного значения по всей нейрограмме. Далее для модифицированных таким образом нейрограмм проводили вычисление спектральной плотности мощности (СПМ) в диапазоне 1–100 Гц по всему периоду записи на данной глубине методом Уэлча. Затем получали нормированные значения %СПМ: СПМ, деленные на общее значение мощности в этом частотном диапазоне. При обнаружении на спектре пиков с амплитудой, как минимум в три раза превышающей уровень шума, глубина обозначалась как “ритмическая” и включалась в дальнейший анализ.

Спектральный анализ проводили отдельно для периода покоя – спонтанной активности и для периода выполнения двигательных тестов – вызванной активности. Вычислялись средние значения процента спектральной



**Рис. 1.** (а) – Фрагмент записи электромиограммы мышцы сгибателя и нейрограммы при переходе от спонтанной активности к вызванной. (б) – Разделение спектра нейрограммы, взятой по абсолютному значению, на частотные диапазоны: альфа (7–12 Гц), низкий бета (12–20 Гц) и высокий бета (20–30 Гц) отдельно для спонтанной и вызванной активностей.

**Fig. 1.** (a) – An example of an electromyogram recording of the forearm muscle extensor and a microelectrode neurogram recording, capturing the transition from rest to movement. (б) – Power spectral density plot of a rectified neurogram is divided into alpha (7–12 Hz), low beta (12–20 Hz) and high beta (20–30 Hz) frequency bands.

плотности мощности (%СПМ) спонтанной и вызванной активности в трех частотных диапазонах: альфа (7–12 Гц), низком бета (12–20 Гц) и высоком бета (20–30 Гц) для каждой записи. Затем, для глубин с двигательными тестами вычисляли разности %СПМ между вызванной и спонтанной активностями для каждой глубины в трех частотных диапазонах. В

результатах приведены значения %СПМ, умноженные на 100.

На рис. 1 представлен пример фрагмента записи ритмической нейронной активности субталамического ядра в покое и при выполнении движения, соответствующие им электромиограммы, а также спектры нейрограмм этих временных отрезков. Спектральный

анализ нейронной активности проводился в программе NeuroExplorer (Nex Technologies, USA).

### *Статистическая обработка*

Зависимости значений %СПМ спонтанной активности от значений балла UPDRS-III пациента, а также разностей %СПМ спонтанной и двигательной ритмической активности субталамического ядра от значений брадикардии контралатеральной стороны были рассчитаны при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (из-за распределения значений ритмической активности, не соответствующего нормальному).

Чтобы определить, как выполнение движений отражается на ритмической активности СТЯ в различных частотных диапазонах, мы использовали линейные модели со смешанными эффектами. Каждый интересующий нас частотный диапазон (альфа, низкий и высокий бета) анализировался отдельно. Зависимой переменной в моделях был процент спектральной плотности мощности ритмической активности в выбранном диапазоне. В модели был включен один фиксированный эффект – тип активности (спонтанная, то есть в отсутствие движений; и вызванная, то есть привязанная к движению). Для учета фактора влияния индивидуальной изменчивости мы вводили в модель случайный эффект – фактор пациента. Значимость факторов в модели оценивали с помощью метода оценки степеней свободы Саттертуэйта (package lmerTest, function anova) (Kuznetsova et al., 2017). Значения %СПМ были логарифмированы для обеспечения нормального распределения остатков модели. Нормальность распределений проверяли тестом Шапиро–Уилка.

Статистический анализ проводился в программах Statistica 12.0. и R software v 4.1.0, пакет lme4 (Bates et al., 2015).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего были выделена и проанализирована 101 нейрограмма субталамического ядра у 9 пациентов с болезнью Паркинсона, которые характеризовались наличием ритмической активности. Эти нейрограммы получены на глубинах внутри моторной зоны 17 полушарий. Координаты установки стимулирующего электрода в исследованных ядрах относительно срединной точки СА-СР в среднем составили

$5.66 \pm 1.05$  мм аксиально;  $11.81 \pm 1.20$  латерально;  $2.41 \pm 0.79$  вертикально. Средняя длина траектории внутри субталамического ядра составила  $5.24 \pm 0.86$  мм. Расстояние от нижней границы ядра (точки установки стимулирующего электрода) до глубин записей, активность в которых включена в анализ, в среднем составило  $2.96 \pm 1.22$  мм. В среднем длина записи спонтанной активности составила  $19.0 \pm 10.2$  с (3.5–52.0). Информация о пациентах, в том числе количество проанализированных записей, приведена в табл. 1.

### *Корреляция спонтанной активности с выраженностью симптомов паркинсонизма*

Медианные значения процента спектральной плотности мощности 101-ой микроэлектродной записи периода покоя (умноженных на 100) с перцентилем 25–75% составили 5.24 (3.49–10.15) для альфа-диапазона, 4.65 (3.20–6.59) для низкой бета-активности и 2.74 (2.00–3.54) для высокой бета-активности.

Непараметрический статистический анализ показал значимую корреляцию между мощностью спонтанной ритмической активностью и показателем двигательных нарушений UPDRS-III для альфа диапазона ( $r = 0.343$ ,  $p < 0.001$ ) и низкого бета диапазона ( $r = 0.204$ ,  $p < 0.05$ ). В высоком бета диапазоне значимой линейной зависимости не наблюдалось ( $r = 0.113$ ,  $p > 0.05$ ) (рис. 2 (а)).

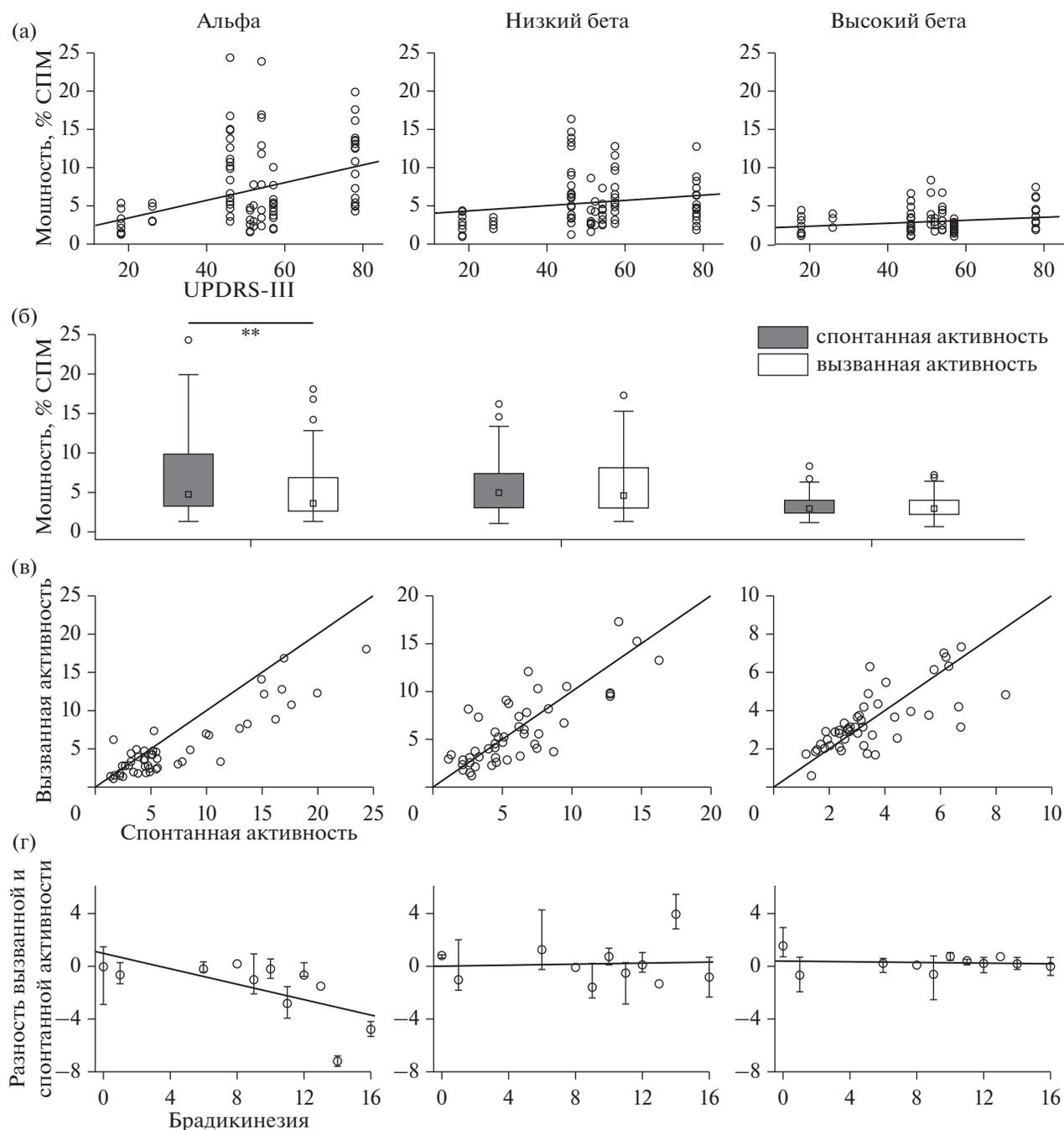
### *Сравнение активности в покое и при выполнении движений*

Из всех нейрограмм, включенных в исследование, в 50 записях помимо периодов спонтанной активности присутствовали также фрагменты записи активности во время выполнения двигательных тестов.

Их расположение относительно точки вживления стимулирующего электрода составляет  $3.20 \pm 1.29$  мм.

Длина записи фоновой нейронной активности в этих записях в среднем составила  $18.5 \pm 9.3$  (от 4.5 до 45.5 с), а длительность выполнения двигательной программы –  $16.7 \pm 7.2$  с (от 7.5 до 41.0 с).

Анализ взаимосвязи между движениями и ритмической активностью с использованием линейных смешанных моделей показал, что спонтанная и вызванная активность значимо отличаются в альфа-диапазоне ( $F(1,90) = 6.2164$ ,  $p = 0.01448$ ). В низком бета-диапа-



**Рис. 2.** Для трех частотных диапазонов: альфа, низкий бета и высокий бета (а) – Зависимость мощности нейронной активности СТЯ от выраженности двигательных нарушений. (б) – Сравнение мощности спонтанной и вызванной активности. (в) – Сопоставление мощности спонтанной и вызванной активностей на каждой глубине (значимость различий \*\*, соответствующая  $p < 0.01$  приведена для логарифмированных единиц, сами значения %СПМ указаны в исходных величинах). (г) – Зависимость разностей мощности вызванной и спонтанной активности от проявления симптома брадикинезии в контралатеральной руке.

**Fig. 2.** For three frequency bands: alpha, low beta and high beta (a) – Correlation between STN neuronal activity power and motor impairment severity. (б) – Comparison of rhythmic activity power at rest and during motor tests. (в) – Plot of rhythmic activity power at rest against during motor tests at each recording site (significance level \*\* corresponding to  $p < 0.01$  is given for logarithmic units while %PSD values are in original scales). (г) – Correlation plot showing difference between oscillatory activity power at rest and during motor tests on the y-axis and bradykinesia scores on the x-axis.

зоне значимых различий не было обнаружено ( $F(1.90) = 0.0055$ ,  $p = 0.9409$ ), как и в высоком бета-диапазоне ( $F(1.90) = 0.0094$ ,  $p = 0.9231$ ). Таким образом, медианное значение (с перцентилем 25–75%) %СПМ (умноженное на 100) альфа-активности снижается с 4.79 (3.17–9.89) в покое до 3.68 (2.60–6.92) на интервале выполнения двигательных тестов. Значения в низком бета-диапазоне составили 5.00 (2.99–7.41) для спонтанной активности и 4.63 (2.98–8.18) для вызванной, в высоком бета-диапазоне 3.03 (2.35–4.06) и 2.98 (2.20–3.99), соответственно (рис. 2 (б)). При этом важно отметить, что наибольшая выраженность подавления альфа-активности при выполнении движения наблюдалась на глубинах записи с высокими значениями спонтанной ритмической активности (рис. 2 (в)).

Кроме того, мы показали значимую корреляцию ( $r = -0.488$ ,  $p < 0.001$ ) между значением снижения альфа-ритмов при выполнении движений с выраженностью симптома брадикинезии у исследуемых пациентов (рис. 2 (г)). При этом зависимости подавления низкой ( $r = -0.030$ ,  $p > 0.1$ ) и высокой бета- ( $r = -0.052$ ,  $p > 0.1$ ) активности от клинических показателей не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе мы показали, что ансамблевая ритмическая активность нейронов субталамического ядра пациентов с болезнью Паркинсона характеризуется альфа- и бета-частотными пиками. При этом ритмическая активность в альфа- и низком бета-диапазонах коррелировали с обобщенным показателем двигательных нарушений пациентов, что согласуется с результатами, полученными на уровне локальных потенциалов (Neumann et al., 2016; Belova et al., 2021).

Исследование вызванной активности показало статистически значимое снижение мощности ритмической активности в СТЯ у пациентов с БП при выполнении движений только в альфа-диапазоне. Эти данные находятся в согласии с десинхронизацией альфа-активности в локальных потенциалах субталамического ядра, аналогичной десинхронизации в коре больших полушарий (Oswal et al., 2013). Важно отметить, что как и в работе Алегре (Alegre et al., 2005), такой характер снижения ритмической активности наблюдался у нейронов с высокими значениями спонтанной альфа-активности. В отличие от

авторов, сравнивающих параметры бета-осцилляций (Lofredi et al., 2019), мы не обнаружили статистических изменений мощности в низком (12–20 Гц) и высоком бета- (20–30 Гц) диапазонах при исследовании многократных двигательных тестов.

В наших результатах, полученных при анализе спектральных характеристик множественной нейронной активности, наблюдается сохранение пиков бета-активности в субталамическом ядре во время выполнения движений, описанное также в исследовании осцилляций локальных потенциалов (Neuville et al., 2021). Полученные нами результаты согласуются с данными предшествующих исследований, где было показано, что осцилляции в альфа-диапазоне способны точнее предсказывать момент инициации движения, чем бета-осцилляции (Khawaldeh et al., 2020).

Мы показали, что выраженность подавления альфа-активности при выполнении двигательных тестов значимо коррелирует с выраженностью симптомов брадикинезии, в отличие от подавления “широкого” бета диапазона (12–30 Гц), исследуемого другими авторами (Eisinger et al., 2020). Схожая десинхронизация локальных потенциалов альфа-бета активности (10–20 Гц) во время двигательных тестов была показана в недавнем исследовании субталамического ядра, в котором утверждается, что явление десинхронизации характерно для пациентов с тремор-доминантной формой болезни Паркинсона (Godinho et al., 2021). В отличие от упомянутого выше исследования, наши данные косвенно указывают на то, что подавление ритмической альфа-активности наблюдается и в случае акинетико-ригидных проявлений болезни Паркинсона.

Отсутствие значимых изменений бета-активности при выполнении движений в нашем исследовании может быть обусловлено тем, что мы не учитываем динамические изменения ритмической активности на разных фазах движения, анализируя весь период записи при выполнении двигательных тестов. Ритмическая активность в бета-диапазоне может иметь двухфазную природу изменений внутри этих интервалов, подобно реакциям на движения в коре больших полушарий, а именно снижение активности непосредственно перед движением и увеличение через некоторое время после инициации движения (Alegre et al., 2005). Кроме того, необходимо

учитывать, что в разных участках субталамического ядра реакции на выполнение движения могут различаться. Так, в одном из исследований в дорсо-латеральном отделе после движения наблюдалось увеличение нейронной активности, в то время как в вентро-медиальном отделе такого увеличения не было обнаружено (Marmor et al., 2020). Синхронизация внутри отдельных частотных диапазонов (Geng et al., 2018), а также их когерентность с моторной корой (van Wijk et al., 2022) варьируют в разных зонах внутри субталамического ядра. Несмотря на то, что альфа-ритм считается “биомаркером немоторных отделов” субталамического ядра, в моторном отделе спонтанная альфа-активность также явно выражена (Rappel et al., 2020). Вероятно, более детальное изучение паттернов реакций при выполнении движений требует пространственного анализа ритмических характеристик нейронной активности внутри субталамического ядра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Корреляция амплитуды ритмической активности альфа- и низкого бета-диапазона в субталамическом ядре со степенью выраженности симптомов паркинсонизма указывает на возможную патофизиологическую роль этого диапазона в двигательных нарушениях при БП. Выраженное снижение альфа-активности при многократных двигательных тестах, а также связь амплитуды десинхронизации с выраженностью клинических симптомов указывает, с одной стороны, на вовлечение альфа-активности субталамического ядра в патологию болезни Паркинсона, с другой стороны, свидетельствует о функциональном различии альфа- и бета-ритмических процессов при осуществлении движений в условиях гипокинетических нарушений моторного контроля.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00344).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alegre M., Alonso-Frech F., Rodríguez-Oroz M.C., Guridi J., Zamarrubide I., Valencia M., Manrique M., Obeso J.A., Artieda J.* Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci.* 2005. 22 (9): 2315–2324.
- Bate D., Mächler M., Bolker B., Walker S.* Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Soft.* 2015. 67 (1): 1–48.
- Belova E.M., Semenova U., Gamaleya A.A., Tomskiy A.A., Sedov A.* Is there a single beta oscillation band interfering with movement in Parkinson’s disease? *Eur J Neurosci.* 2021. 54 (1): 4381–4391.
- Bichsel O., Gassert R., Stieglitz L., Uhl M., Baumann-Vogel H., Waldvogel D., Baumann C.R., Imbach L.L.* Functionally separated networks for self-paced and externally-cued motor execution in Parkinson’s disease: Evidence from deep brain recordings in humans. *NeuroImage.* 2018. 177: 20–29.
- Drebitz E., Schledde B., Kreiter A.K., Wegener D.* Optimizing the Yield of Multi-Unit Activity by Including the Entire Spiking Activity. *Front Neurosci.* 2019. 13: 83. 745
- Eisinger R.S., Cagle J.N., Opri E., Alcantara J., Cernera S., Foote K.D., Okun M.S., Gunduz A.* Parkinsonian Beta Dynamics during Rest and Movement in the Dorsal Pallidum and Subthalamic Nucleus. 2020. *J. Neurosci.* 40 (14): 2859–2867.
- Feldmann L.K., Lofredi R., Neumann W.-J., Al-Fatly B., Roediger J., Bahners B.H., Nikolov P., Denison T., Saryyeva A., Krauss J.K., Faust K., Florin E., Schnitzler A., Schneider G.-H., Kühn A.A.* Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *Npj Park Dis.* 2022. 8 (1): 44.
- Galvan A., Wichmann T.* Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol.* 2008. 119 (7): 1459–1474.
- Geng X., Xu X., Horn A., Li N., Ling Z., Brown P., Wang S.* Intra-operative characterisation of subthalamic oscillations in Parkinson’s disease. *Clin Neurophysiol.* 2018. 129 (5): 1001–1010.
- Godinho F., Fim Neto A., Bianqueti B.L., Luccas J.B., Varjão E., Terzian Filho P.R., Figueiredo E.G., Almeida T.P., Yoneyama T., Takahata A.K., Rocha M.S., Soriano D.C.* Spectral characteristics of subthalamic nucleus local field potentials in Parkinson’s disease: Phenotype and movement matter. *Eur J. Neurosci.* 2021. 53 (8): 2804–2818.
- Hammond C., Bergman H., Brown P.* Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007. 30 (7): 357–364.
- Horn A., Neumann W.-J., Degen K., Schneider G.-H., Kühn A.A.* Toward an electrophysiological “sweet spot” for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp.* 2017. 38 (7): 3377–3390.
- Khawaldeh S., Tinkhauser G., Shah S.A., Peterman K., Debove I., Nguyen T.A.K., Nowacki A., Lachenmayer M.L., Schuepbach M., Pollo C., Krack P., Woolrich M., Brown P.* Subthalamic nucleus activity

- dynamics and limb movement prediction in Parkinson's disease. *Brain*. 2020. 143 (2): 582–596.
- Kuhn A.A., Kempf F., Brucke C., Gaynor Doyle L., Martinez-Torres I., Pogosyan A., Trottenberg T., Kupsch A., Schneider G.-H., Hariz M.I., Vandenberghe W., Nuttin B., Brown P.* High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. *J. Neurosci*. 2008. 28 (24): 6165–6173.
- Kühn A.A., Kupsch A., Schneider G.-H., Brown P.* Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease: STN activity and motor improvement. *Eur. J. Neurosci*. 2006. 23 (7): 1956–1960.
- Kühn A.A., Trottenberg T., Kivi A., Kupsch A., Schneider G.-H., Brown P.* The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005. 194 (1): 212–220.
- Kühn A.A., Tsui A., Aziz T., Ray N., Brücke C., Kupsch A., Schneider G.-H., Brown P.* Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol*. 2009. 215 (2): 380–387.
- Kuznetsova A., Brockhof P.B., Christensen R.H.B.* ImerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J Stat Soft*. 2017. 1 (13): 1–26.
- Little S., Pogosyan A., Neal S., Zavala B., Zrinzo L., Hariz M., Foltynie T., Limousin P., Ashkan K., Fitz-Gerald J., Green A.L., Aziz T.Z., Brown P.* Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2013. 74 (3): 449–457.
- Lofredi R., Tan H., Neumann W.-J., Yeh C.-H., Schneider G.-H., Kühn A.A., Brown P.* Beta bursts during continuous movements accompany the velocity decrement in Parkinson's disease patients. *Neurobiol Dis*. 2019. 127: 462–471.
- Marmor O., Rappel P., Valsky D., Bick A.S., Arkadir D., Linetsky E., Peled O., Tamir I., Bergman H., Israel Z., Eitan R.* Movement context modulates neuronal activity in motor and limbic-associative domains of the human parkinsonian subthalamic nucleus. *Neurobiol Dis*. 2020. 136: 104716.
- Moran A., Bar-Gad I.* Revealing Neuronal Functional Organization through the Relation between Multi-Scale Oscillatory Extracellular Signals. *J Neurosci Methods*. 2010. 186 (1): 116–129.
- Neumann W.-J., Degen K., Schneider G.-H., Brücke C., Huebl J., Brown P., Kühn A.A.* Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease: Correlation of Subthalamic B Oscillations and PD Symptoms. *Mov Disord*. 2016. 31 (11): 1748–1751.
- Neuville R.S., Petrucci M.N., Wilkins K.B., Anderson R.W., Hoffman S.L., Parker J.E., Velisar A., Bronte-Stewart H.M.* Differential Effects of Pathological Beta Burst Dynamics Between Parkinson's Disease Phenotypes Across Different Movements. *Front Neurosci*. 2021. 15: 733203.
- Oswal A., Beudel M., Zrinzo L., Limousin P., Hariz M., Foltynie T., Litvak V., Brown P.* Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain*. 2016. 139 (5): 1482–1496.
- Oswal A., Brown P., Litvak V.* Movement related dynamics of subthalamo-cortical alpha connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2013. 70: 132–142.
- Rappel P., Grosberg S., Arkadir D., Linetsky E., Abu Snineh M., Bick A.S., Tamir I., Valsky D., Marmor O., Abo Foul Y., Peled O., Gilad M., Daudi C., Ben-Naim S., Bergman H., Israel Z., Eitan R.* Theta-alpha Oscillations Characterize Emotional Subregion in the Human Ventral Subthalamic Nucleus. *Mov Disord*. 2020. 35 (2): 337–343.
- Scherer M., Steiner L.A., Kalia S.K., Hodaie M., Kühn A.A., Lozano A.M., Hutchison W.D., Milosevic L.* Single-Neuron Bursts Encode Pathological Oscillations in Subcortical Nuclei of Patients with Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022. 119 (35).
- Sharott A., Gulberti A., Zittel S., Tudor Jones A.A., Fickel U., Munchau A., Koppen J.A., Gerloff C., Westphal M., Buhmann C., Hamel W., Engel A.K., Moll C.K.E.* Activity Parameters of Subthalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2014. 34 (18): 6273–6285.
- Steiner L.A., Neumann W.-J., Staub-Bartelt F., Herz D.M., Tan H., Pogosyan A., Kuhn A.A., Brown P.* Subthalamic beta dynamics mirror Parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation: STN Beta Dynamics Mirror Parkinsonian Bradykinesia. *Mov Disord*. 2017. 32 (8): 1183–1190.
- Tinkhauser G., Pogosyan A., Tan H., Herz D.M., Kühn A.A., Brown P.* Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain*. 2017a. 140 (11): 2968–2981.
- Tinkhauser G., Pogosyan A., Little S., Beudel M., Herz D.M., Tan H., Brown P.* The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain*. 2017b. 140 (4): 1053–1067.
- van Wijk B.C.M., Neumann W.-J., Kroneberg D., Horn A., Irmén F., Sander T.H., Wang Q., Litvak V., Kühn A.A.* Functional connectivity maps of theta/alpha and beta coherence within the subthalamic nucleus region. *NeuroImage*. 2022. 257: 119320.

## CORRELATION BETWEEN SUBTHALAMIC ALPHA RHYTHMIC ACTIVITY AND MOTOR CONTROL IMPAIRMENT IN PARKINSONIAN PATIENTS

A. A. Nezvinskiy<sup>a, #</sup>, E. M. Belova<sup>a</sup>, K. E. Sayfulina<sup>a</sup>, A. A. Gamaleya<sup>b</sup>, A. A. Tomskiy<sup>b</sup>, and A. S. Sedov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: nezvinskii@phystech.edu*

Increased oscillatory beta activity in basal ganglia is one of the main electrophysiological biomarkers of impaired motor control in Parkinson's disease. However, the functional role of dynamical rhythmic processes during movements is still not investigated in detail. We used microelectrode recordings to investigate the subthalamic nucleus neuronal activity in 9 patients with Parkinson's disease during deep brain stimulation surgery. We have shown that the amplitude of the subthalamic nucleus alpha (7–12 Hz) and low-beta (12–20 Hz) activity correlated with motor impairment indices in patients with Parkinson's disease. Also, we have shown that, in contrast to beta rhythmic activity, the magnitude of alpha activity decreased significantly during motor tests execution. Moreover, the degree of rhythmic activity suppression in the alpha band correlated with the severity of bradykinesia. These results allow us to suppose that, along with beta activities, subthalamic nucleus neuronal alpha activity also participate in motor control of Parkinson's disease patients.

*Keywords:* neuronal oscillations, bradykinesia, microelectrode recordings, subthalamic nucleus, Parkinson's disease