ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА. КАКИМ ОБРАЗОМ ОНА КОНТРОЛИРУЕТ ДВИЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА?

З.А. Залялова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова z.zalyalova@gmail.com

Методика глубокой стимуляции головного мозга (deep brain stimulation, DBS) предполагает имплантацию электродов в базальные ядра головного мозга. Дисрегуляция нейрональной активности именно в этих структурах считается причиной двигательных расстройств. DBS применяется при многих двигательных нарушениях (болезни Паркинсона, эссенциальном треморе, дистонии, тиках, тардивной дискинезии и др.), психических, поведенческих и аффективных расстройствах (депрессии, обсессивно-ком-пульсивном расстройстве, эпилепсии и др.), а также при резистентных к медикаментозной терапии тяжелых болевых синдромах. Однако механизмы действия DBS не до конца изучены. В настоящее время рассматриваются различные теории и гипотезы, объясняющие механизм возникновения ее лечебного эффекта: частотная модель, теория «заклинивания», гипотезы о влиянии на нейрогенез, активности астроцитов, усилении мозгового кровотока, электротаксисе и др.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дистония, дискинезия, глубокая стимуляция головного мозга, базальные ганглии, субталамическое ядро, нейромодуляция, синаптическая пластичность

Для цитирования: Залялова З.А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? Нейрохирургия 2019;21(3):93—9.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-93-99

Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease?

Z.A. Zalvalova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Deep brain stimulation (DBS) involves implantation of electrodes in the basal ganglia of the brain. Dysregulation of neuronal activity in these structures is the cause of motor disorders. DBS is used in many motor (Parkinson's disease, essential tremor, dystonia, ticks, tardive dyskinesia and others), psychological, behavioral and affective (depression, obsessive-compulsive disorder, epilepsy and others) disorders, as well as in severe pain syndromes resistant to drug therapy. However, the mechanisms of action of DBS are not fully understood. Currently, different theories and hypotheses are considered which explain its mechanism of treatment: rate model, "jamming" theory, hypotheses about the effect on neurogenesis, astrocyte activity, increased brain circulation, electrotaxis, etc.

Key words: Parkinson's disease, dystonia, dyskinesia, deep brain stimulation, basal ganglia, subthalamic nucleus, neuromodulation, synaptic plasticity

For citation: Zalyalova Z.A. Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease? Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):93–9.

ВВЕДЕНИЕ

Глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS) — это хорошо зарекомендовавшая себя функциональная нейрохирургическая техника, которая используется для лечения различных неврологических расстройств, хотя механизмы ее терапевтического действия остаются до сих пор неясными.

История DBS началась много тысячелетий назад, когда люди заметили, что электрический ток помогает облегчить боль. Большой популярностью у древних греков и египтян пользовались электрические рыбы, например морской электрический скат и пресноводный электрический сом. Их изображения встречаются даже на древних египетских гробницах. В исторических

источниках, которые относятся к 46 г. н. э., упоминается римский врач Скрикониус Ларгус, который первым использовал электричество ската в лечении подагры. Но современное научное обоснование метода, безусловно, принадлежит Майклу Фарадею, выдающемуся английскому физику, основоположнику учения об электромагнитном поле, который обнаружил, что электрический ток может генерировать магнитное поле [1—3].

С начала 1960-х годов неврологи и нейрохирурги использовали электронейростимуляцию для изучения различных структур головного мозга и определения их роли. В процессе изучения было установлено, что стимуляция некоторых областей головного мозга подавляет симптомы неврологических расстройств, таких как эссенциальный тремор и болезнь Паркинсона (БП). На основании топического представления в 50-е и 60-е годы во всем мире были разработаны различные виды стереотаксической абляции для лечения расстройств движения и некоторых психических состояний [4—6].

С появлением леводопы в середине 60-х годов XX в. и с началом успешного лечения БП с ее помощью эпоха абляционной хирургии, как казалось на тот момент, завершилась. Однако всего через несколько лет эйфории от драматических эффектов леводопы были обнаружены ее побочные действия, которые заставили искать новые возможности для лечения БП и осложнений терапии леводопой [1, 7].

Позже благодаря исследованиям модели БП на приматах сформировалось более ясное понимание патофизиологии БП, и в 1987 г. французский нейрохирург Алим-Луи Бенаби и его коллеги предложили метод хронической высокочастотной стимуляции глубоких структур мозга, открыв дверь в новую эру лечения БП [4]. Последние 2 десятилетия применения DBS позволили отточить методологию, определить критерии отбора пациентов, расширить показания [8–10].

Поскольку DBS впервые была применена для лечения БП, наши представления преимущественно основаны на научных исследованиях эффективности метода при этом заболевании. С тех пор показания к DBS значительно расширились, и в настоящее время DBS применяется также при других двигательных расстройствах (дистонии, треморе, тиках, тардивной дискинезии и др.), психических, поведенческих и аффективных расстройствах (депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, эпилепсии и др.), резистентных к медикаментозной терапии тяжелых болевых синдромах [11].

Несмотря на то что DBS хорошо зарекомендовала себя в качестве терапии БП, до сих пор механизмы ее терапевтического действия остаются не до конца понятными. Предложено несколько теорий, подразумевающих участие более чем одного механизма. Прогресс в изучении механизмов DBS с одной стороны и в патофизиологии БП с другой формирует представ-

ление о взаимном проникновении 2 процессов и способствует постоянному пересмотру этой модели.

Согласно теории M.R. DeLong, гибель дофаминовых нейронов при БП вызывает дисбаланс в моторном круге (кора \rightarrow базальные ганглии \rightarrow таламус \rightarrow кора) с угнетением активности прямого (моносинаптического) и усилением активности непрямого (полисинаптического) пути. Вследствие гиперактивности непрямого пути чрезмерная активация субталамического ядра (СТЯ) опосредованно — через компактную часть черной субстанции и медиальную часть бледного шара угнетает активность таламокортикального пути и ведет к формированию гипокинезии [12]. В дальнейшем исследования на моделях животных и на пациентах с БП выявили характерные патофизиологические изменения нейрональной активности, такие как патологическая залповая активность и патологические бетаосцилляции (13–35 Гц) базальных ядер. В частности, гипокинезия при БП характеризуется аномально высокой синхронизацией бета-колебаний в нейрональной сети спинной мозг \rightarrow СТЯ \rightarrow моторная кора [13–16]. При этом скорость возбуждения нейронов увеличивается преимущественно в медиальной части бледного шара и в СТЯ [17, 18], но снижается в латеральной части бледного шара [18]. Бета-колебания особенно заметны в медиальной и латеральной частях бледного шара, СТЯ и ретикулярной части черной субстанции [19]. Кроме того, активность этих ядер, в норме независимая, становится гиперсинхронизированной [20]. Увеличение сферы распространения возбуждения и частоты разрядов статистически значимо коррелирует с тяжестью симптомов БП [21]. Обнаружение этих патологических паттернов изменило традиционное представление о патогенезе болезни. Стало ясно, что не только усиление возбуждения нейронов, но и изменение частотных характеристик нейрональной активности, а также разбалансированность всей системы вызывают БП.

Понимание механизмов развития БП имеет глубокие последствия. Признание ключевой роли СТЯ в физиологии и патофизиологии базальных ганглиев привело к его рассмотрению в качестве хирургической цели. Предполагается, что глубокая стимуляция СТЯ может давать лечебный эффект, нарушая аномальную синхронизацию функциональных цепей базальных ганглиев, что позволяет нормализовать и восстановить «функциональность» системы базальных ганглиев [22].

Комплексные эффекты DBS недостаточно понятны и не могут быть охарактеризованы как простое функциональное ингибирование активности СТЯ, как было предположено ранее [23]. Скорее всего, DBS модулирует как локальную, так и распространенную в пространстве активность и пластичность нейрональной сети [24].

Современные исследования показывают, что DBS действует через многофакторные механизмы, включая немедленные нейромодулирующие эффекты,

синаптическую пластичность и долгосрочную реорганизацию нейронов. Таким образом, речь не идет о простой стимуляции определенных структур — механизмы воздействия носят полимодальный характер, что требует пересмотра терминологии. В свете этих представлений предлагается заменить термин «глубокая стимуляция мозга» на термин «нейромодуляция глубоких структур мозга».

Рассмотрим более подробно гипотезы, объясняюшие механизм действия DBS.

КЛАССИЧЕСКАЯ ЧАСТОТНАЯ МОДЕЛЬ

Первоначальная гипотеза о механизмах действия DBS — гипотеза торможения — была основана на идее о том, что DBS блокирует чрезмерную активность нейронов базальных ганглиев СТЯ и/или медиальной части бледного шара (классическая частотная модель). Эта модель предполагала, что истощение дофамина при БП приводит к усилению возбуждения СТЯ и медиальной части бледного шара, что вызывает ингибирование активности таламуса и формирование акинезии. Идея возникла благодаря наблюдениям: клинический эффект DBS напоминал последствия анатомического поражения СТЯ (например, лакунарного инфаркта) или лекарственной его инактивации (например, агонистом гамма-аминомасляной кислоты) [25]. Однако с помощью методов электрофизиологического рекординга было установлено, что DBS, вопреки гипотезе торможения, не уменьшает, а, напротив, увеличивает соматическую активность СТЯ [26]. Таким образом, DBS не подавляет патологическую активность СТЯ, а ремодулирует работу нейрональных сетей.

В попытке объяснить, каким образом осуществляется модуляция, исследователи задаются вопросами о том, какие части нейронов модулируются, стимулируются нейроны или ингибируется их активность, и если стимулируются, то афферентные или эфферентные аксоны, имеет ли DBS локальные или системные эффекты, воздействует ли DBS на нейроны или глилальные клетки и сохраняется ли эффективность на отдалении, почему DBS по-разному действует на разные симптомы (немедленно или отсроченно) и др.

СИСТЕМНЫЙ ЭФФЕКТ

Ранние исследования были основаны на предположении о том, что при DBS активируются преимущественно локальные по отношению к имплантированному электроду области [26]. Дальнейшие исследования DBS подтвердили существование системного механизма, включавшего возбуждение как афферентных, так и эфферентных по отношению к месту стимуляции аксонов [27—29]. В опытах на грызунах и исследованиях с участием людей было обнаружено усиление высвобождения нейротрансмиттеров в эфферентных аксонах [30—33]. При проведении функциональной нейровизуализации у людей и животных

установлено, что высокочастотная стимуляция возбуждает аксоны как локально, так и системно, усиливая высвобождение нейротрансмиттеров и освобождение мессенджеров аксонов [30, 34—36]. Однако из-за существенной составляющей шума на функциональных магнитно-резонансных томограммах эти результаты следует интерпретировать с осторожностью [37].

В опытах на приматах и исследованиях с участием людей доказано ослабление активности латеральной части бледного шара и вентролатерального ядра таламуса и усиление возбуждения СТЯ и медиальной части бледного шара при БП. Однако другие наблюдения противоречат этому: в частности, это представление не объясняет патофизиологию формирования дистонии или лискинезии.

В 1999 г. Джерролд Витек и его коллеги обнаружили как снижение скорости возбуждения, так и, что более важно, аритмичность возбуждения латеральной и медиальной частей бледного шара у пациентов с дистонией, что привело к появлению альтернативной модели функционирования базальных ганглиев [38] и послужило поводом для создания новых теорий.

ТЕОРИЯ «ЗАКЛИНИВАНИЯ»

Первоначально концепция «заклинивания» описана А.Л. Бенабидом и соавт. [39]. Они постулировали, что стимуляция эфферентных аксонов путем DBS вызывает их синхронизированный по времени высокочастотный регулярный разряд. Короткие интервалы между импульсами DBS могут препятствовать возвращению нейронов к спонтанной исходной патологической активности у пациентов с БП. В соответствии с этой гипотезой DBS не подавляет активность нейронов, а модулирует патологическую активность, вызывая изменения во всей нейронной сети.

ЗАЛПОВАЯ АКТИВНОСТЬ

Известно, что при БП активность медиальной части бледного шара становится нерегулярной, а высокочастотная стимуляция может нормализовать эти патологические осцилляции. В эксперименте Дж. Е. Рубин и Д. Терман показали, что регулирование патологической активности медиальной части бледного шара после DBS СТЯ вызывает физиологический ответ таламуса [40]. Высокочастотная стимуляция (приблизительно 130 имп/с), вероятно, резонирует со средними физиологическими колебаниями в системе базальные ганглии — таламус — кора, тем самым вызывая терапевтические эффекты, и наоборот, низкочастотная DBS способна вызывать неблагоприятные эффекты [41—43].

ПРЕРЫВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ

Колебания, которые обычно обнаруживаются в функционирующих нейронных сетях, как предполагается,

способствуют формированию динамической коммуникации и пластичности между пространственноразрозненными группами нейронов. Патологическая осцилляторная активность бета-диапазона в сенсомоторной петле приводит к формированию патологической коммуникации между корой, базальными ганглиями, таламусом и мозжечком и повышению нейропластичности, что, вероятно, способствует появлению моторных симптомов БП, в то время как нормальные бета-колебания, по-видимому, поддерживают «статус-кво». Таким образом, избыточные бета-колебания могут вызывать акинезию или брадикинезию, а DBS может прерывать и подавлять патологические осцилляции бета-диапазона, снижая тем самым выраженность брадикинезии и ригидности [43–49]. Это явление было продемонстрировано S. Little и соавт. У 8 пациентов с БП выраженность симптомов уменьшилась на 50 % при стимуляции СТЯ с частотой, подавляющей бета-осцилляторную активность, в то время как непрерывная или случайная стимуляция не дала клинического результата [50].

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

На клеточном уровне DBS активирует непосредственно астроциты, а также тела нейронов, вызывая высвобождение различных глиотрансмиттеров, таких как глутамат, D-серин и аденозинтрифосфат [51]. После стимуляции астроциты модулируют возбуждение нейронов [52]. Опосредуя нейрососудистую связь, астроциты также оказывают прямое воздействие на мозговой кровоток, вызывая либо усиление, либо ослабление нейронной активности [53]. Это было подтверждено с помощью позитронной эмиссионной томографии [54].

После высокочастотной стимуляции вентролатерального таламуса увеличивается уровень аденозина, так как аденозинтрифосфат астроцитов превращается в аденозин во внеклеточном пространстве. В исследовании L. Bekar и соавт. отмечено снижение выраженности тремора во время повышения концентрации аденозина вокруг электрода в коре мозга мышей [55]. Следовательно, аденозин может способствовать увеличению эффективности высокочастотного воздействия путем стимулирования ингибированных нейронов. Кроме того, эффекты (микроповреждение) часто наблюдаются сразу после размещения электродов до того, как началась стимуляция. Это также связывают со стимуляцией астроцитов [53]. Микроповреждением в сочетании с модуляцией мозгового кровообращения можно объяснить некоторые системные механизмы действия DBS [53].

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

Восполнение дефицита дофамина — цель любой терапии БП. Накапливаются доказательства того,

что DBS защищает дофаминергические клетки — это еще одна составляющая механизма действия DBS. Исследование на приматах показало, что после DBS СТЯ сохраняется до 24 % дофаминергических нейронов [56]. Исследование на грызунах продемонстрировало увеличение уровня глиальных клеток на 30 % в ответ на DBS медиальной части бледного шара [57]. Таким образом, DBS может обеспечивать защиту дофаминергических клеток от гибели, что вселяет надежду на то, что это метод не только симптоматического лечения, но и модифицирующего воздействия [58]. Очевидно, исследования с участием людей будут иметь решающее значение для проверки этих предположений.

ЭЛЕКТРОТАКСИС

Электротаксис характеризует смещение клеток или их отдельных элементов к катоду под влиянием электрического тока. Под воздействием электрического тока происходит рост нейритов и миграция нервных стволовых клеток [59]. Предполагается, что направленный транспорт здоровых клеток к местам повреждения в центральной нервной системе - перспективный компонент клеточной терапии различных неврологических заболеваний. Механизмы, лежащие в основе электротаксиса, могут объяснять и влияние DBS на факторы транскрипции и экспрессию генов, усиление мозгового кровотока и нейрогенеза, что в конечном счете может привести к повышению нейропластичности [60]. Усиленная нейронная пролиферация после DBS была отмечена постмортально [61]. Кроме того, высокочастотная стимуляция может ослабить неблагоприятные эффекты активации микроглии, тем самым также усиливая нейропластичность [62]. Накапливаются научные сведения, подтверждающие существование механизмов нейропластичности при DBS, хотя вряд ли нейропластичность можно считать основным эффектом, поскольку DBS обеспечивает немедленное уменьшение выраженности моторных симптомов при БП [14]. Исследования в этой области ограничены и в основном сосредоточены на эффектах электротаксиса при кортикальной стимуляции. Необходимы дальнейшие исследования этого явления на глубоких структурах мозга.

КОРТИКАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ

Недавние исследования показали, что DBS оказывает заметное кортикальное влияние, уменьшая гиперсинхронизацию патологического бета-ритма базальных ганглиев и коры [63]. Известно, что осцилляторная активность СТЯ имеет транзиторные или постоянные взаимосвязи с лобными кортикальными колебаниями посредством когерентности или фазово-амплитудной взаимосвязи, через так называемый сверхпрямой путь. Такая коммуникация вызывает увеличение лобно-субталамической мощности и синхронизации бета-ритма

[64–66]. Установлена особая связь СТЯ с правой нижней лобной извилиной и дополнительной моторной корой [67, 68]. Хотя электроды размещаются в базальных ганглиях, нейромодуляция, по-видимому, опосредованно влияет на кору, антидромно или ортодромно. Это явление особенно актуально для дистонии, при которой изменение кортикальной пластичности считается фундаментальным терапевтическим эффектом DBS [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что DBS может превосходить лекарственную терапию в улучшении моторной функции и качества жизни.

Как DBS оказывает свое лечебное действие, пока неизвестно, хотя экспериментальные исследования

значительно расширили наши знания и позволили успешно внедрить нейромодуляцию в повседневную практику лечения БП и других двигательных, психоповеденческих и болевых синдромов.

Современные исследования подтверждают, что DBS не действует лишь через местные возбуждающие и тормозные механизмы, а также что механизмы DBS являются многофакторными и включают немедленные нейромодулирующие местные и отдаленные эффекты, изменение синаптической пластичности и долгосрочную реорганизацию нейронов. Будущие исследования должны быть основаны на системном подходе к рассмотрению влияния высокочастотной стимуляции на нейрогенез, активность астроцитов, усиление мозгового кровотока, электротаксис и другие процессы с целью поиска путей совершенствования метода, интеграции с медикаментозной и клеточной терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1. Martinez-Ramirez D., Hu W., Bona A.R. et al. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. Transl Neurodegener 2015;4:12. DOI: 10.1186/s40035-015-0034-0.
- 2. Залялова З.А., Шабалов В.А. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона в вопросах и ответах. Методическое пособие. Казань, 2008. 24 с. [Zalyalova Z.A, Shabalov V.A. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease: questions and answers. Methodological guide. Kazan, 2008. 24 р. (In Russ.)].
- 3. Reynolds E. Todd, Faraday and the electrical basis of brain activity. Pract Neurol 2007;7(5):331–5. DOI: 10.1136/jnnp.2007.129023.
- Benabid A.L., Pollak P., Louveau A. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease.
 Appl Neurophysiol 1987;50(1–6):344–6.
 DOI: 10.1016/S0090-3019(97)00459-X.
- 5. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 606 с. [Extrapyramidal disorder. Guidelines for diagnosis and treatment. Ed. by V.N. Shtock, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 606 p. (In Russ.)].
- Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Иванова Е.О. и др. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электростимуляция мозга с двусторонней имплантацией

- электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса. Нервные болезни 2013;(3):22–8. [Туштпікоч V.М., Fedotova E.Yu., Ivanova E.O. et al. Surgical treatment of essential tremor: chronic brain electrostimulation with bilateral implantation of electrodes into the ventral intermediate nucleus of the thalamus. Nervnye bolezni = Journal of Nervous Diseases 2013;(3):22–8. (In Russ.)].
- 7. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпрессинформ, 2015. 352 с. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's Disease. 4th edn. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 352 p. (In Russ.)].
- Залялова З.А. Высокие технологии в лечении экстрапирамидных заболеваний. Врач 2010;(3):5–10.
 [Zalyalova Z.A. High technologies in the treatment of extrapyramidal diseases. Vrach = The Doctor 2010;(3): 5–10. (In Russ.)].
- 9. Томский А.А., Федорова Н.В., Шабалов В.А. и др. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона. Пожилой пациент 2016;6(2):31—4. [Tomsky A.A., Fedorova N.V., Shabalov V.A. et al. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease. Pozhiloy patsient = Elderly Patient 2016;6(2):31—4. (In Russ.)].
- Гусев Е.И., Катунина Е.А., Титова Н.В. Глубокая стимуляция мозга в лечении болезни Паркинсона. Вестник Росздравнадзора 2016;(6):54—60. [Gusev E.I., Katunina E.A., Titova N.V. Deep brain stimulation in Parkinson disease therapy. Vestnik

- Roszdravnadzora = Journal of Federal Service for Surveillance in Healthcare 2016;(6):54–60. (In Russ.)].
- Ashkan K., Rogers P., Bergman H., Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. Nat Rev Neurol 2017;13(9):548–54.
 DOI: 10.1038/nrneurol.2017.105.
- 12. DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 1990;13(7):281–5.
- 13. Brittain J.S., Sharott A., Brown P. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. Eur J Neurosci 2014;39(11):1951–9. DOI: 10.1111/ejn.12574.
- 14. De Hemptinne C., Ryapolova-Webb E.S., Air E.L. et al. Exaggerated phaseamplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(12):4780–5. DOI: 10.1073/pnas.1214546110.
- Levy R., Hutchison W.D., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. J Neurosci 2000;20(20):7766-75.
 DOI: 10.1016/j.baga.2014.11.001.
- Moran A., Bergman H., Israel Z., Bar-Gad I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. Brain 2008;131(Pt 12): 3395–409. DOI: 10.1093/brain/awn270.
- Magill P.J., Bolam J.P., Bevan M.D.
 Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network.

- Neuroscience 2001;106(2):313-30. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00281-0.
- Soares J., Kliem M.A., Betarbet R. et al. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. J Neurosci 2004;24(29):6417–26. DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.0836-04.2004.
- 19. Weinberger M., Mahant N., Hutchison W.D. et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. J Neurophysiol 2006;96(6):3248–56. DOI: 10.1152/jn.00697.2006.
- Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26(6):1032–41. DOI: 10.1002/mds.23695.
- Sharott A., Gulberti A., Zittel S. et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. J Neurosci 2014;34(18):6273–85. DOI: 10.1523/JNEUROSCI. 1803-13.2014.
- Wichmann T., DeLong M.R. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: restoring function or functionality? Neurotherapeutics 2016;13(2):264–83.
 DOI: 10.1007/s13311-016-0426-6.
- Limousin P., Pollak P., Benazzouz A. et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. Lancet 1995;345(8942):91–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4.
- 24. Hamani C., Florence G., Heinsen H. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: basic concepts and novel perspectives. eNeuro 2017;4(5). DOI: 10.1523/ENEURO.0140-17.2017.
- Pahapill P.A., Levy R., Dostrovsky J.O. et al. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. Ann Neurol 1999;46(2):249–52.
- 26. Montgomery E.B. Jr, Gale J.T. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). Neurosci Biobehav Rev 2008;32(3):388–407. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.06.003.
- Hashimoto T., Elder C.M., Okun M.S. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 2003;23(5):1916–23.
- Stefani A., Fedele E., Galati S. et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. Ann Neurol 2005;57(3):448–52. DOI: 10.1002/ana.20402.
- 29. Montgomery E.B. Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. Clin Neurophysiol

- 2006;117(12):2691-702. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.011.
- 30. Windels F., Bruet N., Poupard A. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. Eur J Neurosci 2000;11(12):4141–6.
- 31. Perlmutter J.S., Mink J.W., Bastian A.J. et al. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus.

 Neurology 2002;58(9):1388–94.

 DOI: 10.1212/wnl.58.9.1388.
- 32. Lanotte M.M., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(1):53–8. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.53.
- 33. Vitek J.L., Hashimoto T., Peoples J. et al. Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. Mov Disord 2004; 19(8):907–15. DOI: 10.1002/mds.20137.
- Dostrovsky J.O., Levy R., Wu J.P. et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. J Neurophysiol 2000;84(1):570–4. DOI: 10.1152/jn.2000.84.1.570.
- Montgomery E.B. Jr, Baker K.B. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. Neurol Res 2000;22(3):259–66.
- 36. Jech R., Urgosík D., Tintera J. et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2001;16(6):1126–32.
- 37. Knight E.J., Testini P., Min H.K. et al. Motor and nonmotor circuitry activation induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: intraoperative functional magnetic resonance imaging for deep brain stimulation. Mayo Clin Proc 2015;90(6):773–85. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.022.
- 38. Vitek J.L., Chockkan V., Zhang J.Y. et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. Ann Neurol 1999;46(1):22–35.
- Benabid A.L., Benazzous A., Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S73–4.
- Rubin J.E., Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. J Comput Neurosci 2004;16(3):211–35. DOI: 10.1023/B:JCNS.0000025686. 47117.67.
- 41. Rizzone M., Lanotte M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):215–9. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.215.

- Gale J.T. Basis of periodic activities in the basal ganglia-thalamic-cortical system of the Rhesus Macaque. Kent State University, ProQuest Dissertations Publishing, 2004. 3133685.
- 43. Wingeier B., Tcheng T., Koop M.M. et al. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. Exp Neurol 2006;197(1):244–51. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.09.016.
- 44. Bronte-Stewart H., Barberini C., Koop M.M. et al. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. Exp Neurol 2009;215(1):20–8. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.09.008.
- 45. Zaidel A., Spivak A., Grieb B. et al. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. Brain 2010;133(Pt 7):2007–21. DOI: 10.1093/brain/awq144.
- 46. Giannicola G., Marceglia S., Rossi L. et al. The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease. Exp Neurol 2010;226(1):120–7. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.08.011.
- Eusebio A., Thevathasan W., Doyle Gaynor L. et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(5):569–73. DOI: 10.1186/1743-0003-10-33.
- 48. Davidson C.M., de Paor A.M., Lowery M.M. Application of describing function analysis to a model of deep brain stimulation. IEEE Trans Biomed Eng 2014;61(3):957–65. DOI: 10.1109/TBME.2013.2294325.
- McIntyre C.C., Chaturvedi A., Shamir R.R., Lempka S.F. Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. Brain Stimul 2015;8(1): 21–6. DOI: 10.1016/j.brs.2014.07.039.
- Little S., Pogosyan A., Neal S. et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. Ann Neurol 2013;74(3):449–57.
 DOI: 10.1002/ana.23951.
- Hamilton N.B., Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? Nat Rev Neurosci 2010;11(4):227–38.
 DOI: 10.1038/nrn2803.
- 52. Vedam-Mai V., van Battum E.Y., Kamphuis W. et al. Deep brain stimulation and the role of astrocytes. Mol Psychiatry 2011;17(2):124–31. DOI: 10.1038/mp.2011.61.
- 53. Fenoy A.J., Goetz L., Chabardès S., Xia Y. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? CNS Neurosci Ther 2014;20(3):191–201. DOI: 10.1111/cns.12223.
- 54. Tawfik V.L., Chang S.Y., Hitti F.L. et al. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release:

НЕЙРОХИРУРГИЯ TOM 21 Volume 21

- investigation into the role of astrocytes. Neurosurgery 2010;67(2):367-75. DOI: 10.1227/01. NEU.0000371988.73620.4C.
- 55. Bekar L., Libionka W., Tian G.F. et al. Adenosine is crucial for deep brain stimulation mediated attenuation of tremor. Nat Med 2008:14(1):75-80. DOI: 10.1038/nm1693.
- 56. Wallace B.A., Ashkan K., Heise C.E. et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. Brain 2007;130(Pt 8):2129-45. DOI: 10.1093/brain/awm137.
- 57. Ho D.X., Tan Y.C., Tan J. et al. Highfrequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates GFRα1 gene expression in the basal ganglia. J Clin Neurosci 2014;21(4):657–60. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.05.024.
- 58. Herrington T.M., Cheng J.J., Eskandar E.N. Mechanisms of deep brain stimulation. J Neurophysiol 2016:115(1):19-38. DOI: 10.1152/jn.00281.2015.
- 59. Kájdár E., Lim L.W., Carreras G. et al. High-frequency stimulation of the ventrolateral thalamus regulates gene expression in hippocampus, motor cortex

- and caudate-putamen. Brain Res 2011;1391:1-13. DOI: 10.1016/ i.brainres.2011.03.059.
- 60. Vedam-Mai V., Gardner B., Okun M.S. et al. Increased precursor cell proliferation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a human study. PLoS One 2014:9(3):e88770. DOI: 10.1371/journal.pone.0088770.
- 61. Vedam-Mai V., Baradaran-Shoraka M., Reynolds B.A., Okun M.S. Tissue response to deep brain stimulation and microlesion: a comparative study. Neuromodulation 2016;19(5):451-8. DOI: 10.1111/ner.12406.
- 62. Wolz M., Hauschild J., Koy J. et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18(8):994-7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.011.
- 63. Alegre M., Lopez-Azcarate J., Obeso I. et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. Exp Neurol 2013:239:1-12. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.08.027.
- 64. Aron A.R., Poldrack R.A. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. J Neurosci

- 2006;26(9):2424-33. DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.4682-05.2006.
- 65. Benis D., David O., Lachaux J.P. et al. Subthalamic nucleus activity dissociate proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. Neuroimage 2014;91:273-81. DOI: 10.1016/j.neuroimage. 2013.10.070.
- 66. Aron A.R., Herz D.M., Brown P. et al. Frontosubthalamic circuits for control of action and cognition. J Neurosci 2016;36(45):11489-95, DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.2348-16.2016.
- 67. Bonnevie T., Zaghloul K.A. The subthalamic nucleus: unravelling new roles and mechanisms in the control of action. Neuroscientist 2019;25(1):48-64. DOI: 10.1177/1073858418763594.
- 68. Tisch S., Zrinzo L., Limousin P. et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(12):1314-9. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109694.
- 69. Jahanshahi A., Schönfeld L.M., Lemmens E. et al. In vitro and in vivo neuronal electrotaxis: a potential mechanism for restoration? Mol Neurobiol 2014;49(2):1005-16. DOI: 10.1007/s12035-013-8575-7.

ORCID abtopa/ORCID of author

3.A. Залялова/Z.A. Zalyalova: https://orcid.org/0000-0001-8718-7266

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.