

VZTAHY MEZI OSCILACEMI A JEJICH VYUŽITÍ U ADAPTIVNÍ HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE

Martin Lamoš¹, Martina Bočková^{1,2}, Pavel Daniel^{1,2}, Marek Baláž^{1,2}, Jan
Chrastina³, Ivan Rektor^{1,2}

¹Výzkum mozku a lidské mysli, Středoevropský technologický institut,
Masarykova Univerzita, Brno

²I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity, Brno

³Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity, Brno

ABSTRAKT

Hluboká mozková stimulace (DBS) patří vedle dopaminergní léčby k nejvýznamnějším terapeutickým přístupům u Parkinsonovy nemoci (PN). Snaha potlačit některé limitace této terapie vede ke zvýšenému zájmu o přístupy jako je adaptivní DBS (aDBS). Stimulace s uzavřenou smyčkou řízená fluktuacemi výkonu v beta pásmu však nemusí být optimální pro všechny pacienty s PN. S cílem nalézt více senzitivní ukazatel než samotnou beta aktivitu byly analyzovány vztahy mezi jednotlivými oscilacemi v kontextu optimální stimulace subthalamického jádra (STN). Vztah fáze beta rytmu a amplitudy vysokofrekvenčních oscilací se jeví jako vhodný parametr pro cílení stimulace.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hluboká mozková stimulace, elektrofyziologie, subthalamické jádro, Parkinsonova nemoc

ÚVOD

Hluboká mozková stimulace (DBS) je zavedeným terapeutickým přístupem k léčbě pozdních hybných příznaků Parkinsonovy nemoci (PN) [1]. Jedná se o moderní chirurgickou léčbu, kdy jsou do příslušných mozkových oblastí implantovány elektrody, které jsou spojeny se stimulatorem generujícím elektrické pulzy dané šířky, frekvence a magnitudy. Pro PN je nejčastějším cílem stimulace dorsální část subthalamického jádra (STN). I přes to, že se jedná o terapii úspěšnou, má i tato metoda své limity, mezi které spadá nedostatečný klinický efekt u motorických a nemotorických příznaků a nežádoucí účinky (např. dysartrie, přibývání na váze, neuropsychiatrické komplikace) [2].

Aktuálním trendem zlepšování této terapie je tzv. adaptivní hluboká mozková stimulace (aDBS) [3]. Přístup v uzavřené smyčce, kdy stimulace neprobíhá kontinuálně s fixním nastavením, ale její úroveň je řízena sledováním některého fyziologicky významného parametru. Do klinické praxe nyní vstupuje systém založený na sledování úrovně beta výkonu v lokálních potenciálech (LFP) z oblasti STN [4]. PN je ale heterogenní onemocnění a tento vstupní signál pro řízení stimulace není optimální pro všechny pacienty. I vyšší frekvence a vztahy mezi nimi jsou však spojovány s motorickými příznaky PN [5].

Cílem této práce tak je prozkoumat vztahy mezi frekvencemi LFP, které by mohly být využity jednak pro optimální výběr stimulačních kontaktů na elektrodě a také jako případný vstupní signál pro aDBS.

MATERIÁLY A METODY

Ve studii, kterou schválila etická komise Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, participovalo 19 pacientů s PN (59 ± 7 let, 15 mužů, 4 ženy) s externalizovanými DBS elektrodami zavedenými bilaterálně do STN. Měření LFP z těchto elektrod probíhalo druhý den po implantaci s vysazenou dopaminergní medikací. Klidový stav v délce 5 minut byl nahráván ve stíněné místnosti, vzorkovací frekvence systému byla 5kHz a signál ze všech intracerebrálních kontaktů (4 na každé DBS elektrodě) byl měřen vůči průměrné referenci na skalpu.

Pozice DBS elektrod byla pooperačně kontrolována koregistrací předoperačního MRI a pooperačního CT snímku pomocí Lead-DBS (www.lead-dbs.org).

LFP data byla zpracovávána v prostředí MATLAB 2021a (The MathWorks, Inc, Natick, USA). Signály byly nejdříve filtrovány Butterworthovou pásmovou propustí druhého řádu do pásma 1-500Hz v dopředném a zpětném směru z důvodu nulové fázové distorze. Přepočtení na bipolární montáž následně umožnil analýzu LFP třech signálů z oblasti levého STN (L0-L1, L1-L2, L2-L3) a třech signálů z oblasti pravého STN (R0-R1, R1-R2, R2-R3).

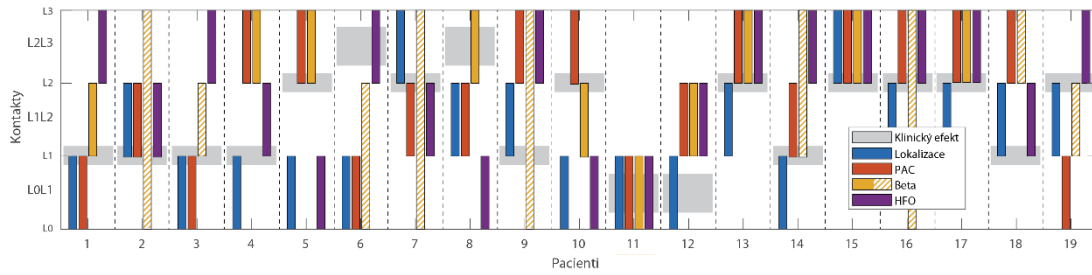
Vztahy mezi frekvencemi LFP byly analyzovány metodou phase-amplitude coupling (PAC), kdy je hodnoceno nakolik fáze nízkofrekvenčních rytmů moduluje amplitudu oscilací o vyšších frekvencích [6]. Jako metrika pro PAC byl použit modulační index (MI), statistická signifikance byla určována pomocí randomizace (50 iterací) s korekcí pro mnohonásobné testování přístupem False Discovery Rate (FDR) $p < 0.05$. PAC byl počítán pro fáze 1-50 Hz s krokem 2 Hz a pro amplitudy 1-500Hz s krokem 5 Hz. Filtrace do jednotlivých frekvenčních pásem byla provedena konvolucí s komplexní Morletovou vlnkou (šířka mateřské vlnky 7). Dominantní shluky v PAC komodulogramu byly hodnoceny podle velikosti plochy signifikantních PAC a maximální hodnoty MI.

Výsledky PAC byly na závěr porovnány s lateralitou příznaků onemocnění, výkonem v beta pásmu, pozicí DBS kontaktů a nejlepším dosaženým klinickým efektem hodnoceným v závěru klinické optimalizace nastavení stimulace (v řádu týdnů až měsíců po nahrávání LFP).

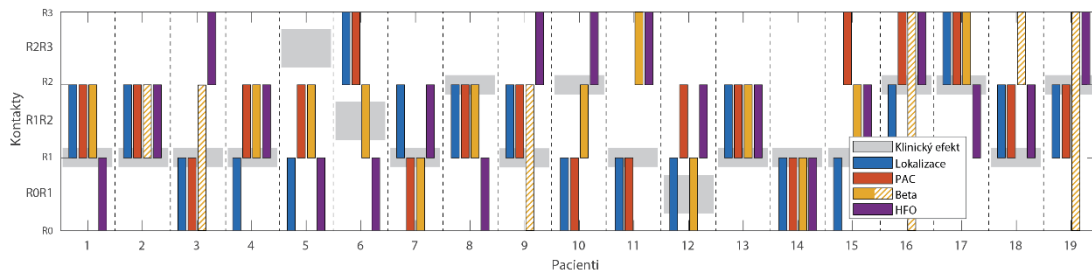
VÝSLEDKY

U všech 19 pacientů s PN byl detekován signifikantní PAC. Nejvýraznější shluk v komodulogramu byl vždy v pásmu beta pro fázi (12-30 Hz) a v pásmu vysokofrekvenčních oscilací (HFO) pro amplitudu (200-500Hz), dále označováno jako β -HFO PAC. Z pohledu výběru vhodných kontaktů pro stimulaci motorické části STN se β -HFO PAC jeví senzitivnější než hodnocení samotného beta výkonu (Obrázek 1, srovnání beta a PAC vůči lokalizaci kontaktů a nejlepšímu klinickému efektu), hlavně v situacích, kdy ve spektru není přítomen jasný hrot beta oscilací jako ukazuje příklad konkrétního pacienta na obrázku 2. Signifikantně větší shluky ($p = 0.0002$, párový t-test) β -HFO PAC jsou u jednotlivých pacientů navíc přítomny ve více postiženém STN (Obrázek 2, příklad pacienta s dominantními příznaky vpravo – tedy levé STN).

A - Levé STN

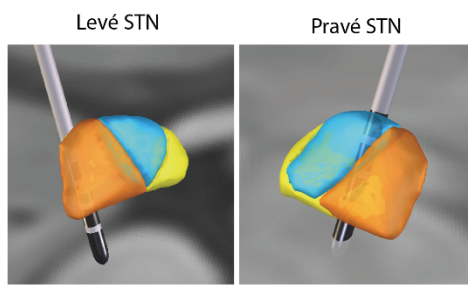


B - Pravé STN

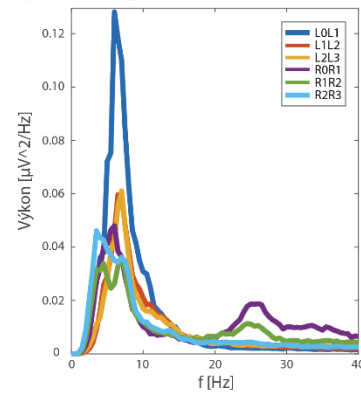


Obrázek 1: Srovnání výběru nevhodnějšího kontaktu pro stimulaci podle lokalizace DBS elektrody (modrá), PAC (oranžová), beta výkonu (žlutá, šrafovaná – nesignifikantní hrot), vysokofrekvenčních oscilací (fialová), klinického efektu (šedá).

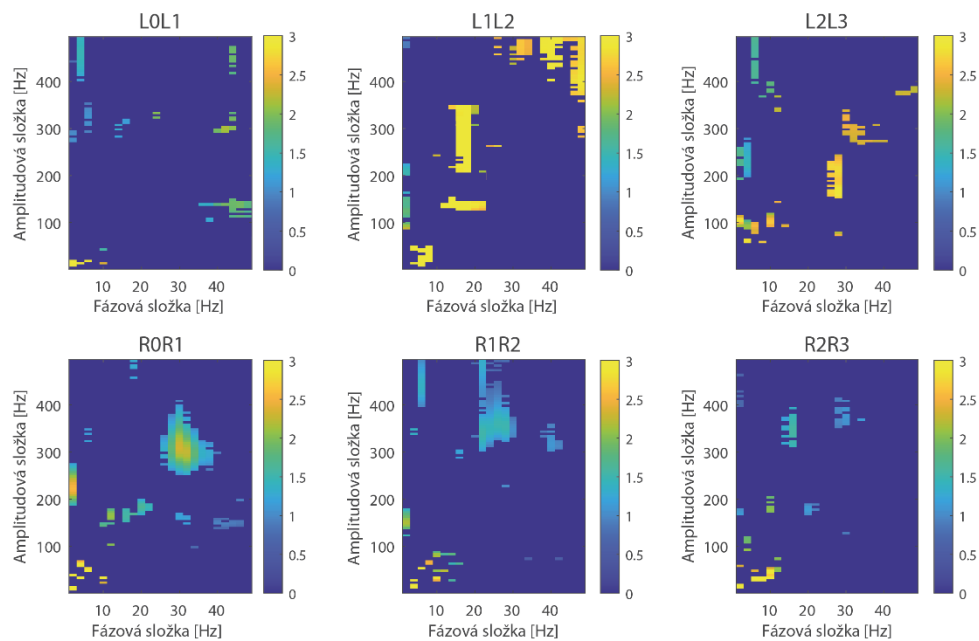
A - lokalizace



B - Výkonové spektrum



C - PAC



Obrázek 2: Ukázka pacienta č.7: A - lokalizace kontaktů v STN, B - výkonové spektrum, C – PAC komodulogramy.

DISKUZE

Role beta aktivity a β -HFO PAC v patofyziologii PN již byla popsána [7, 8]. V rámci této studie byla nahrána a analyzována intracerebrální data z externalizovaných DBS elektrod zavedených do STN u 19 pacientů s PN. Lokalizace kontaktu pro stimulaci, která by měla nejlepší klinický účinek, založená na výkonu v beta pásmu a PAC se ale může lišit [8]. Tedy i aDBS řízená těmito rozdílnými parametry může mít rozdílný efekt [9]. V patientském souboru byl potvrzen výskyt β -HFO PAC v motorické části STN a jeho vyšší senzitivita než samotného beta výkonu, který byl optimálním parametrem pro dosažení vhodného klinického účinku jen přibližně v polovině případů (Obrázek 1). β -HFO PAC byl ovlivněn i lateralitou příznaků PN, kdy dosahoval signifikantně vyšších hodnot u více postiženého STN. Byla také pozorována interindividuální variabilita ve frekvenčním rozsahu β -HFO PAC, což může korespondovat s různým stavem onemocnění u jednotlivých pacientů [10].

ZÁVĚR

Vztah mezi beta rytmem a vysokofrekvenčními oscilacemi narůstá se synchronizací beta výkonu v motorické části subthalamického jádra během hlavních motorických příznaků. β -HFO PAC je ve zkoumané patientské skupině více senzitivní parametr než samotný beta výkon a může tak být klinicky užitečnější pro výběr optimálního stimulačního kontaktu a v budoucnu možná i jako vhodný vstupní signál pro aDBS.

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-04-00445.

LITERATURA

- [1] BOČKOVÁ, Martina a Ivan REKTOR. Electrophysiological biomarkers for deep brain stimulation outcomes in movement disorders: state of the art and future challenges. *Journal of Neural Transmission* [online]. 2021, **128**(8), 1169–1175. ISSN 0300-9564. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-021-02381-5
- [2] HABETS, Jeroen G.V., Margot HEIJMANS, Mark L. KUIJF, Marcus L.F. JANSSEN, Yasin TEMEL a Pieter L. KUBBEN. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* [online]. 2018, **33**(12), 1834–1843. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.115
- [3] LITTLE, Simon, Alex POGOSYAN, Spencer NEAL, Baltazar ZAVALA, Ludvic ZRINZO, Marwan HARIZ, Thomas FOLTYNIE, Patricia LIMOUSIN, Keyoumars ASHKAN, James FITZGERALD, Alexander L. GREEN, Tipu Z. AZIZ a Peter BROWN. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology* [online]. 2013, **74**(3), 449–457. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.23951
- [4] LITTLE, Simon a Peter BROWN. Debugging Adaptive Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* [online]. 2020, **35**(4), 555–561. ISSN 0885-3185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.27996
- [5] VAN WIJK, Bernadette C.M., Rob M.A. DE BIE a Martijn BEUDEL. A systematic review of local field potential physiometers in Parkinson's disease: from clinical correlations to adaptive deep brain stimulation algorithms. *Journal of Neurology* [online]. 2023, **270**(2), 1162–1177. ISSN 14321459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-022-11388-1

- [6] ONSLOW, Angela C.E., Rafal BOGACZ a Matthew W. JONES. Quantifying phase–amplitude coupling in neuronal network oscillations. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* [online]. 2011, **105**(1–2), 49–57. ISSN 00796107. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.09.007
- [7] YANG, Andrew I., Nora VANEGAS, Codrin LUNGU a Kareem A. ZAGHLOUL. Beta-coupled high-frequency activity and beta-locked neuronal spiking in the subthalamic nucleus of parkinson’s disease. *Journal of Neuroscience* [online]. 2014, **34**(38), 12816–12827. ISSN 15292401. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.1895-14.2014
- [8] VAN WIJK, B. C.M., A. POGOSYAN, M. I. HARIZ, H. AKRAM, T. FOLTYNIE, P. LIMOUSIN, A. HORN, S. EWERT, P. BROWN a V. LITVAK. Localization of beta and high-frequency oscillations within the subthalamic nucleus region. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2017, **16**(July), 175–183. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2017.07.018
- [9] NGUYEN, T.A. Khoa, Andreas NOWACKI, Ines DEBOVE, Katrin PETERMANN, Gerd TINKHAUSER, Roland WIEST, Michael SCHÜPBACH, Paul KRACK a Claudio POLLO. Directional stimulation of subthalamic nucleus sweet spot predicts clinical efficacy: Proof of concept. *Brain Stimulation* [online]. 2019, **12**(5), 1127–1134. ISSN 1935861X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2019.05.001
- [10] FELDMANN, Lucia K., Roxanne LOFREDI, Wolf-Julian NEUMANN, Bassam AL-FATLY, Jan ROEDIGER, Bahne H. BAHNERS, Petyo NIKOLOV, Timothy DENISON, Assel SARYYEVA, Joachim K. KRAUSS, Katharina FAUST, Esther FLORIN, Alfons SCHNITZLER, Gerd-Helge SCHNEIDER a Andrea A. KÜHN. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *npj Parkinson’s Disease* [online]. 2022, **8**(1), 44. ISSN 2373-8057. Dostupné z: doi:10.1038/s41531-022-00301-2