

丘脑底核神经波动同步化和稳定性特征与药物治疗相关*

王亚楠^{1,2,3} 耿馨佚^{1,3} 黄永志^{1,3} 王守岩^{1△}

1 (中国科学院 苏州生物医学工程技术研究所, 苏州 215163)

2 (中国科学院 长春光学精密机械与物理研究所, 长春 130033)

3 (中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 人脑局部场电位记录为探索脑深部核团功能提供了独特的方法。本文为研究丘脑底核局部场电位的同步化和动态稳定特性以及药物治疗对其的影响,对帕金森病患者的丘脑底核局部场电位信号进行功率谱分析、时频分析和幅度变异系数分析。结果表明,低 Beta 频段在不服药状态下存在明显的过度同步化,药物治疗可显著抑制该成分。此外,服药后 Theta 成分同步化特征显著升高且动态波动性增强,同时 Gamma 频段动态波动性亦显著增加。丘脑底核局部场电位在药物作用下多频段同步化与稳定性发生变化,有可能与帕金森病药物作用下异动等症状的发生有关。这些特征的发现将有助于为帕金森病的机制研究与药物治疗建立基于多特征融合的敏感和特异的神经标记物,为实现闭环深部脑刺激提供判别指标。

关键词: 局部场电位;神经标记物;帕金森病;丘脑底核;深部脑刺激

中图分类号 TP391 文献标志码 A DOI 10.7507/1001-5515.20160010

Influence of Medication on the Oscillatory and Dynamic Characteristics of Subthalamic Local Field Potentials in Patients with Parkinson's Disease

WANG Yanan^{1,2,3} GENG Xinyi^{1,3} HUANG Yongzhi^{1,3} WANG Shouyan^{1△}

1 (Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

2 (Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China)

3 (University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: The dysfunction of subthalamic nucleus is the main cause of Parkinson's disease. Local field potentials in human subthalamic nucleus contain rich physiological information. The present study aimed to quantify the oscillatory and dynamic characteristics of local field potentials of subthalamic nucleus, and their modulation by the medication therapy for Parkinson's disease. The subthalamic nucleus local field potentials were recorded from patients with Parkinson's disease at the states of on and off medication. The oscillatory features were characterised with the power spectral analysis. Furthermore, the dynamic features were characterised with time-frequency analysis and the coefficient of variation measure of the time-variant power at each frequency. There was a dominant peak at low beta band with medication off. The medication significantly suppressed the low beta component and increased the theta component. The amplitude fluctuation of neural oscillations was measured by the coefficient of variation. The coefficient of variation in 4-7 Hz and 60-66 Hz was increased by medication. These effects proved that medication had significant modulation to subthalamic nucleus neural oscillatory synchronization and dynamic features. The subthalamic nucleus neural activities tend towards stable state under medication. The findings would provide quantitative biomarkers for studying the mechanisms of Parkinson's disease and clinical treatments of medication or deep brain stimulation.

Key words: local field potentials; neuro-biomarker; Parkinson's disease; subthalamic nucleus; deep brain stimulation

*国家自然科学基金面上项目资助(81471745)

△通信作者。E-mail: swang@sibet.ac.cn

引言

帕金森病是一种常见的退行性神经系统疾病,其症状的产生与患者丘脑底核神经活动异常密切相关。通过深部脑刺激电极可直接记录到的人脑深部局部场电位神经电活动,具有高时间和空间分辨率^[1-3],蕴含丰富的生理、病理功能相关信息,为探索帕金森病发病及药物治疗机制提供了独特的方法^[4-5]。目前对帕金森病患者丘脑底核局部场电位的研究表明,其神经波动在 Beta(12~30 Hz)频段存在过度同步化现象^[6-8],而多巴胺类药物可以有效抑制这种异常的神经波动^[9],且治疗效果与神经活动被抑制程度有关。药物对神经活动的影响亦是帕金森病其它临床治疗手段的基础,如深部脑刺激必须与药物相结合才能达到最佳的临床治疗效果。研究多巴胺类药物对帕金森病患者丘脑底核神经波动的影响,将有助于建立基于多特征的神经标志物体系,用于探索药物治疗以及深部脑刺激作用的可能机制。

目前关于药物对帕金森病患者丘脑底核局部场电位神经波动影响的研究主要集中于药物对神经波动同步化特征的影响,如服药后神经波动 Beta 频段过度同步化被抑制,高 Gamma 频段同步化增强^[10-11]等。帕金森病患者丘脑底核神经波动除具有幅度增强同步化特征外,还具有动态时变特征,与症状相关的 Beta 频段的峰值频率和幅度都会随时间变化^[12],因而多巴胺类药物对丘脑底核神经波动的影响亦应表现在多个方面。此外,帕金森病神经活动的同步化和动态稳定性特征还具有明显的个体化特性,而与之相关的神经波动个体化特点在阐明疾病及其治疗的共性机制,以及发展更为可靠的与疾病和治疗相关的神经标志物方面,具有重要的作用。

本文针对丘脑底核局部场电位幅度的同步化和稳定性特征,使用功率谱分析方法定量多节律神经波动的幅度同步化特征,使用时频分析以及各频段时变幅度的变异系数定量分析神经波动的动态时变特性,分析信号幅度随时间动态变化相对于信号平均幅度的稳定程度,进而研究药物对各特征的影响。本文通过定量分析多巴胺类药物对帕金森病患者丘脑底核局部场电位神经波动的影响,研究药物对帕金森病患者脑功能状态神经波动的调节模式,为寻找与帕金森病药物治疗相关的更为可靠的神经波动生物标记提供基础,并为提取多特征融合的神经标志物奠定基础。

1 方法

1.1 局部场电位记录及数据预处理

被试者在英国牛津大学 John Radcliffe Hospital 完成丘脑底核深部脑刺激电极植入手术,术后 3~5 d 从留置的脑深部刺激电极记录获得受试者脑深部局部场电位。脑深部刺激电极型号为 3389(美敦力公司,明尼苏达,美国),电极有四个铂-铱圆柱表面触点(直径 1.27 mm,长度 1.5 mm),触点之间距离为 0.5 mm。三通道局部场电位为从 4 个触点双极差分同步记录所得(触点 0-1、1-2、2-3),公共电极放置于乳突。记录过程中仔细固定电极连接导线以减少外界干扰与运动伪迹影响,电极植入后通过核磁共振成像对电极植入位置进行确认。

共采集 17 名帕金森病患者 34 侧电极分别在服药与不服药时坐位静息状态下的局部场电位信号,其中 5 侧信号记录质量不佳,未在本研究中使用。记录场电位的同时监测肌电信号,选择 25 s 无震颤状态下的信号进行后续分析以减小症状差异影响。患者停药 24 h 后记录不服药状态场电位信号,服药后 1.5 h 药效稳定时记录服药状态场电位信号。信号经由 CED 1902 隔离放大器放大(Cambridge Electronic Design, UK),局部场电位放大 10 000 倍,带通滤波参数为 0.5~500 Hz,并使用 CED1401 II 和 Spike2 软件(Cambridge Electronic Design, UK)对信号进行模数转换和采集,采样频率为 2 000 Hz。实验获得当地道德伦理委员会批准许可,数据已得到英国牛津大学功能神经外科研究组授权使用。

信号预处理对信号进行 90 Hz 抗混叠低通滤波(切比雪夫 I 型滤波器),信号统一降采样至 1 000 Hz,采用自适应迭代滤波器滤除 50 Hz 工频干扰,最后进行 3 Hz 高通滤波去除低频噪声(切比雪夫 I 型滤波器)。

1.2 功率谱分析

场电位信号各频率成分的幅度分布使用平均功率谱分析方法进行计算,度量局部场电位信号各频段的同步化特征。功率谱分析使用 Welch 算法,选用 2 s 的 Hamming 数据窗、数据窗重叠长度为 1 s,快速傅里叶变换点数为 2 048。首先计算 25 s 局部场电位信号的功率谱密度,然后通过统计学分析在各频率段比较服药前后功率谱密度的变化,确定药物对局部场电位信号同步化特征的显著性影响。

1.3 时频分析

短时傅里叶变换用于观察局部场电位信号不同

成分的幅度随时间的变化情况^[13]。本文使用短时傅里叶变换研究局部场电位信号的动态时变特性，窗长 0.25 s，重叠 0.2 s，快速傅里叶变换点数为 2 048，时频分析结果的时间分辨率为 0.25 s，频率分辨率约为 4 Hz。

1.4 变异系数分析

变异系数(coefficient of variation, CV)指样本标准差与平均值的百分比,反映信号相对波动程度。本文使用变异系数这一参数表示局部场电位信号各成分的稳定程度,变异系数随数据长度增加而收敛,25 s 场电位信号长度保证了该变量的计算可靠性。首先以 1 Hz 为单位在短时傅立叶变换的时频谱中对频率积分,得到在各频率的信号幅度随时间变化的曲线,然后计算各频率下时变幅度的标准差和平均值,进而计算变异系数,得到变异系数频率分布曲线。

1.5 统计分析

本文使用 Wilcoxon 秩检验对各指标在服药前后进行统计学比较分析。Wilcoxon 秩检验是非参

数检验的一种,它对样本总体分布没有严格要求,且 Wilcoxon 秩检验通过计算样本排序等级对差异性进行评估,避免了少数大幅度样本的干扰。文中通过对服药前后两组数据进行 Wilcoxon 秩检验,确定在各频段的功率谱密度或变异系数在服药前后的差异是否具有统计学意义。

2 结果

2.1 同步化特征分析

丘脑底核局部场电位具有多频率成分,包含丰富的生理病理相关信息。其中,与帕金森病密切相关的频段主要有 Theta(4~7 Hz)、Alpha(8~12 Hz)、Beta(13~30 Hz)和 Gamma(30~90 Hz)等频段,一些频段还可细分为低 Beta(13~20 Hz)、高 Beta(20~30 Hz)、低 Gamma(30~60 Hz)以及高 Gamma(60~90 Hz)。药物对局部场电位各频段神经波动具有不同影响(图 1),场电位信号各频率成分的幅度随时间而起伏,服药后场电位信号 Beta 成

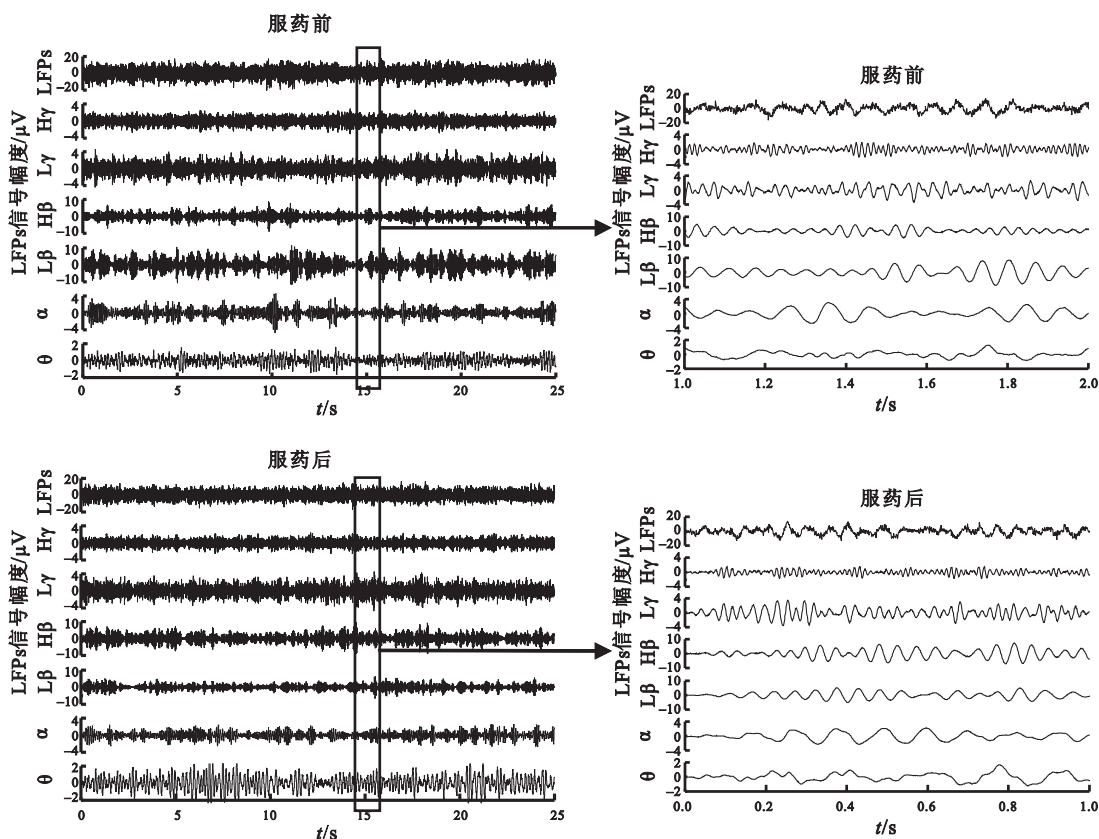


图 1 丘脑底核局部场电位原始信号及各频段的滤波信号

LFPs:局部场电位原始信号;Hγ:高 Gamma 频段;Lγ:低 Gamma 频段;Hβ:高 Beta 频段;Lβ:低 Beta 频段;α:Alpha 频段;θ:Theta 频段

Fig. 1 Original subthalamic local field potentials and components of each frequency band

LFPs: original local field potentials; Hγ: high gamma component; Lγ: low gamma component; Hβ: high beta component; Lβ: low beta component; α: alpha component; θ: theta component

分幅度明显下降。

采用信号的功率谱分析可以对神经活动幅度的同步化特征进行定量分析,并通过比较服药前后信号功率谱密度度量药物对同步化特征的影响,同时使用 Wilcoxon 秩检验的方法检验服药前后功率谱密度,确定受药物显著影响的频段(图 2)。结果表明,在不服药状态下,神经活动具有低频、低 Beta、高 Beta 等明显谱峰[图 2(a)];为减少记录环境、记录条件等外界因素的干扰,对功率谱密度进行积分得到各信号的总功率,以功率谱密度除以总功率对其进行归一化处理,在归一化谱上 4~7 Hz、8~10 Hz、10~22 Hz、22~30 Hz 等频段更为明显[图 2(b)]。多巴胺类药物显著抑制了 13~20 Hz 的低 Beta 成分的幅度,提高了 4~7 Hz 的 Theta 成分 [$P < 0.05$, 图 2(a)]。在归一化谱上进一步可见服药后低 Beta 成分显著降低,以及 Theta 成分显著升高 [$P < 0.05$, 图 2(b)],服药后高 Gamma 频段同步化有所增高,但差异未见统计学意义[图 2(b)]。

为进一步观察低 Beta 和 Theta 频段受药物影响的同步化特征的个体化分布,计算了两个频段内的平均幅度并进行统计分析(图 3)。结果表明低 Beta 频段信号幅度服药后显著降低 [$P < 0.01$, 图 3(a)], Theta 频段幅度明显升高 [$P < 0.01$, 图 3(c)]。归一化结果进一步证实低 Beta 和 Theta 频段均发生显著改变 [$P < 0.001$, 图 3(b); $P < 0.001$, 图 3(d)]。在所有数据中 Beta 成分降低的比例为 76%,

Theta 成分增高的比例为 83%。

2.2 动态时变特性分析

丘脑底核场电位的 Theta 和低 Beta 成分的幅度受药物显著影响,各神经波动成分具有动态时变特性[图 4(a)(b)],其动态稳定性亦受到药物影响。本文使用时变幅度的变异系数来度量其动态稳定性[图 4(c)]。服药后 0~90 Hz 各神经活动成分的波动性有所改变,其中 4~10 Hz、10~22 Hz、60~70 Hz 频段波动性升高,22~30 Hz、45~55 Hz 频段波动性降低。经统计学检验,4~7 Hz 的 Theta 成分和 60~66 Hz 的 Gamma 成分具有显著变化 [$P < 0.05$, 图 4(c)]。为进一步观察 Theta 成分和高 Gamma 成分受药物影响的动态特征的个体化分布,计算了两个频段内的积分所得信号幅度的变异系数并进行统计分析。结果表明 Theta 成分和高 Gamma 成分的波动性均显著升高 ($P < 0.05$, 图 5)。在所有数据中 Theta 成分变异系数上升的比例为 76% [图 5(a)],高 Gamma 成分变异系数上升的比例为 69% [图 5(b)]。

3 讨论与结论

神经核团活动具有多频率神经波动成分,亦展现出同步化、动态性等特征^[12]。以往的工作研究了其同步化特征,而本文则结合动态时变性、个体化等多方面信息,以期对丘脑底核功能提供更为全面的整体分析。

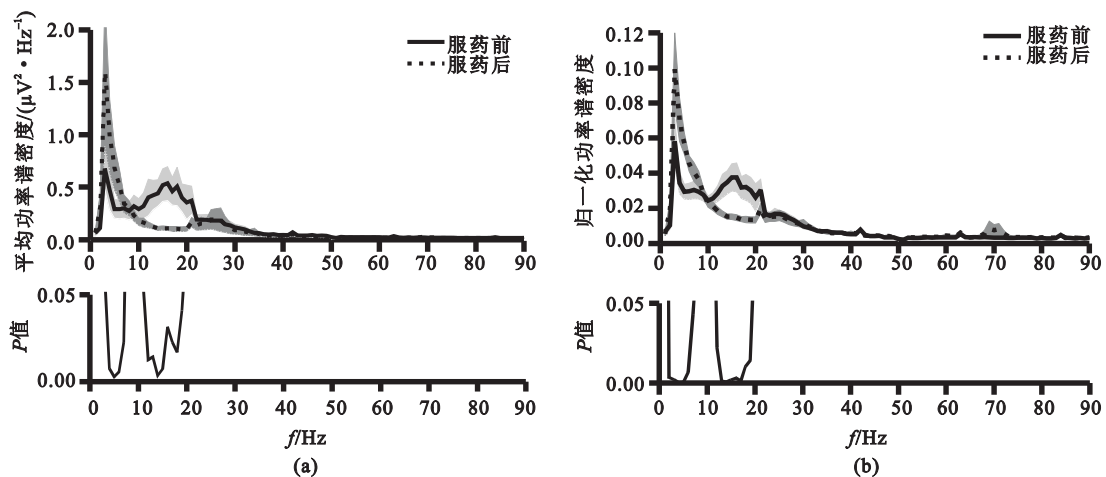


图 2 各频率处局部场电位信号的功率谱密度均值以及服药前后的统计学分析结果
(a) 功率谱绝对值的统计结果; (b) 归一化功率谱统计结果,其中阴影代表±标准差

Fig. 2 Average power spectra of subthalamic local field potentials at each frequency band and the statistical significance between the on- and off-medication states

(a) results of absolute power spectra density; (b) results of normalized power spectra density, the shadow represents \pm standard deviation

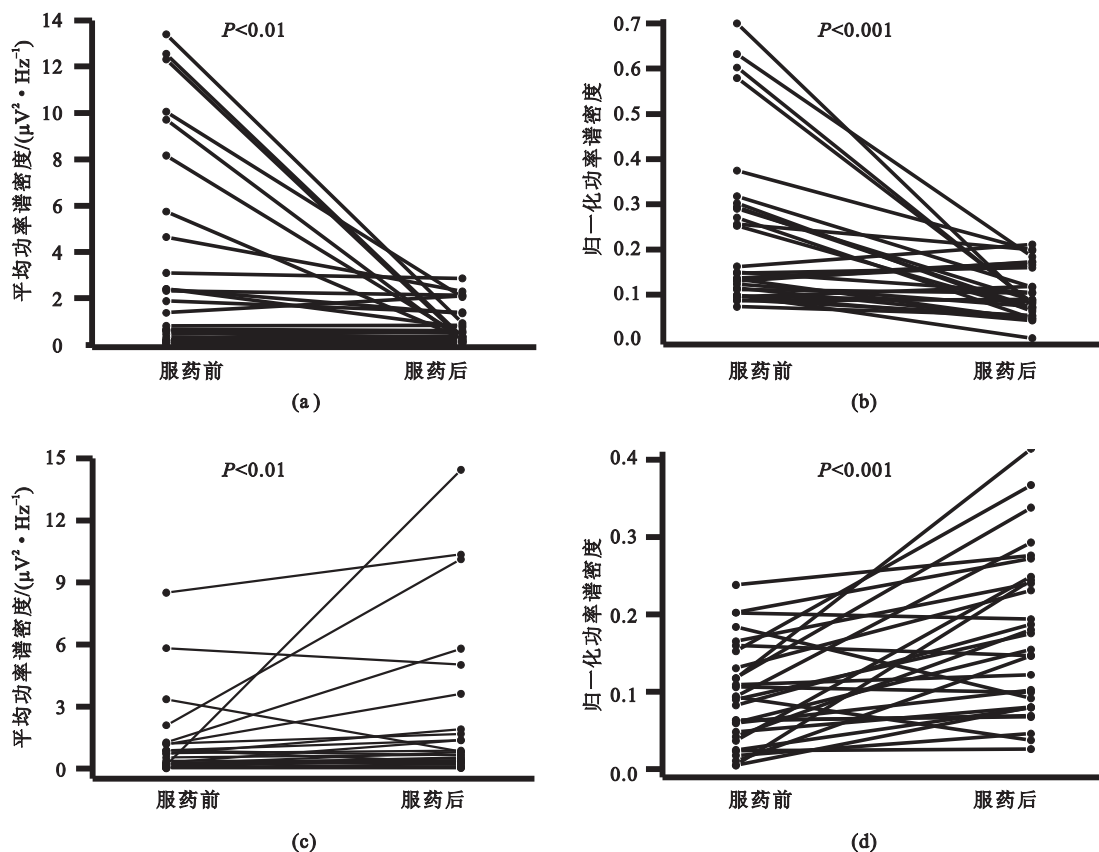


图 3 受药物显著影响频段的能量变化情况

(a) 低 Beta 同步化; (b) 归一化低 Beta 同步化; (c) Theta 同步化; (d) 归一化 Theta 同步化

Fig.3 Power change at frequency bands significantly affected by medication

(a) low beta synchronization; (b) normalized low beta synchronization; (c) theta band synchronization; (d) normalized theta band synchronization

目前关于药物对神经波动的影响研究主要集中在同步化特征上^[11]。Alonso-Frech 等^[11]发现服药后 11~30 Hz 频段同步化被显著抑制,而 4~10 Hz 和 60~80 Hz 频段同步化升高。本文结果进一步证明仅 13~20 Hz 的低 Beta 成分降低与药物影响密切相关,而 20~30 Hz 的高 Beta 成分则未见明显改变,提示神经波动成分具有更为精细的功能区分,低、高 Beta 成分应具有不同的功能。

场电位信号的时频分析结果表明丘脑底核神经波动具有显著的时变特性。本文通过分析药物对丘脑底核神经波动稳定性的影响,发现服药后 4~7 Hz 和 60~66 Hz 频段的波动性显著升高。文献报道 4~7 Hz 频段的神经波动负责传输非自主运动信号到丘脑皮层运动区^[14],本研究则说明药物使得低

频神经活动同步化程度增高、稳定性降低,这有可能是药物引起帕金森病异动症状的原因之一。此外,有研究发现 Gamma 频段神经活动与运动反应时间^[15]和认知^[16]有关,本文发现服药后该频段的波动性提高,提示帕金森病患者用药后运动反应以及认知能力提高可能与其有关。

帕金森病及其治疗均与丘脑底核的神经活动密切相关,本文研究表明丘脑底核的幅度同步化程度以及幅度的稳定性均显著受到药物影响。一方面可将上述多个特征与临床评价指标进行融合,形成与帕金森病治疗相关的更为敏感和特异的神经生物标记物;另一方面这些指标亦可用于帕金森病患者的脑功能状态判定,进而为帕金森病闭环深部脑刺激反馈算法提供判别依据。

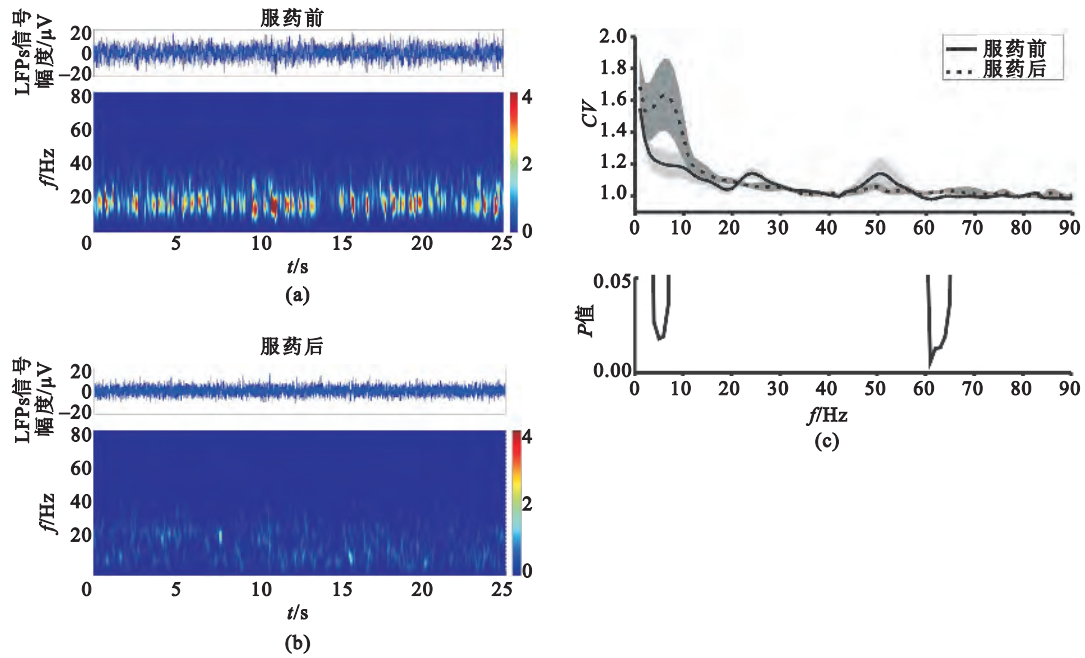


图 4 服药前后各频段局部场电位信号能量的稳定性

(a)(b)为服药前后局部场电位信号的短时傅里叶变换;(c)为时变能量变异系数频率分布曲线和服药前后变异系数的统计学分析,其中阴影代表±标准差

Fig. 4 Dynamic characteristics of subthalamic local field potentials at each frequency band

(a) (b) short-time Fourier transform of subthalamic local field potentials; (c) coefficient of variation of the time-variant power and the statistical significance, and the shadow represents \pm standard deviation

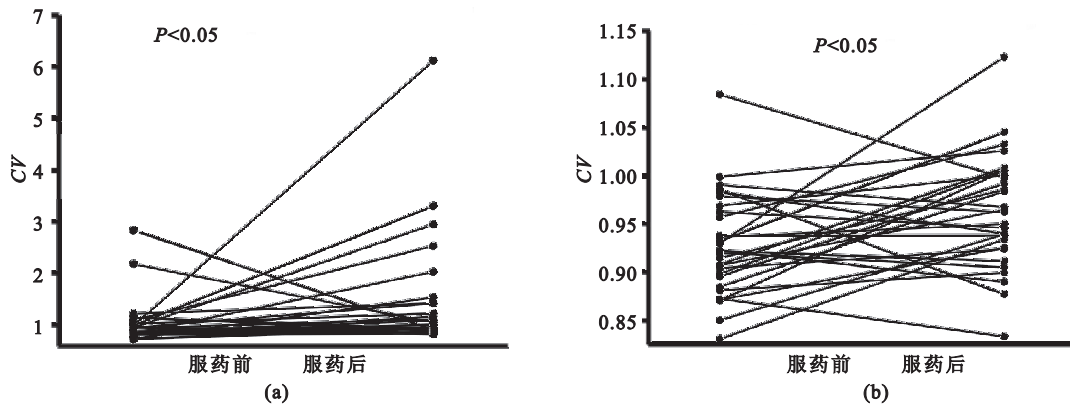


图 5 受药物显著影响频段时变能量变异系数的变化情况

(a)Theta 频段;(b)高 Gamma 频段

Fig. 5 Change of coefficients of variation of time-variant power at frequency bands significantly affected by medication

(a) theta band; (b) high gamma band

参 考 文 献

- [1] GOLDBERG J A, ROKNI U, BORAUD T, et al. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials [J]. J Neurosci, 2004, 24(26): 6003-6010.
- [2] MITZDORF U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex; investigation of evoked potentials and EEG phenomena [J]. Physiol Rev, 1985, 65(1): 37-100.
- [3] MAGILL P J, SHAROTT A, BEVAN M D, et al. Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation [J]. J Neurophysiol, 2004, 92(2): 700-714.
- [4] WANG S, CHEN Y, DING M, et al. Revealing the dynamic

- causal interdependence between neural and muscular signals in Parkinsonian tremor [J]. *J Franklin Inst*, 2007, 344(3-4): 180-195.
- [5] WANG Shouyan, AZIZ T Z, STEIN J F, et al. Physiological and harmonic components in neural and muscular coherence in Parkinsonian tremor [J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(7): 1487-1498.
- [6] KÜHN A A, KUPSCH A, SCHNEIDER G H, et al. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(7): 1956-1960.
- [7] KÜHN A A, TSUI A, AZIZ T, et al. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity [J]. *Exp Neurol*, 2009, 215(2): 380-387.
- [8] EUSEBIO A, THEVATHASAN W, GAYNOR L D, et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5): 569-573.
- [9] RAY N J, JENKINSON N, WANG S, et al. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation [J]. *Exp Neurol*, 2008, 213(1): 108-113.
- [10] BROWN P, WILLIAMS D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human [J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(11): 2510-2519.
- [11] ALONSO-FRECH F, ZAMARBIDE I, ALEGRE M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2006, 129 (Pt 7): 1748-1757.
- [12] LITTLE S, POGOSYAN A, KUHN A A, et al. β band stability over time correlates with parkinsonian rigidity and bradykinesia [J]. *Exp Neurol*, 2012, 236(2): 383-388.
- [13] 靳同红, 莫正波, 郑德亮, 等. 时频分析技术及应用研究[J]. *机械科学与技术*, 2009, 28(1): 75-78.
- [14] LIU X, FORD-DUNN H L, HAYWARD G N, et al. The oscillatory activity in the Parkinsonian subthalamic nucleus investigated using the macro-electrodes for deep brain stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(11): 1667-1672.
- [15] JOUNDI R A, BRITTAI N J S, GREEN A L, et al. Persistent suppression of subthalamic beta-band activity during rhythmic finger tapping in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(3): 565-573.
- [16] ANZAK A, GAYNOR L, BEIGI M, et al. Subthalamic nucleus gamma oscillations mediate a switch from automatic to controlled processing: a study of random number generation in Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2013, 64(2): 284-289.

(收稿: 2015-05-27 修回: 2015-07-29)