

# Analiza lokalnih potencijala polja tijekom duboke mozgovne stimulacije za identifikaciju biomarkera Parkinsonove bolesti

---

Šabijan, Marino

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:477401>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marino Šabijan**

**Analiza lokalnih potencijala polja tijekom duboke  
mozgovne stimulacije za identifikaciju  
biomarkera Parkinsonove bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Fadija Almahariqa, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024

## POPIS KRATICA

<b>PD</b>	Parkinsonova bolest
<b>DBS</b>	Duboka mozgovna stimulacija
<b>LFP</b>	Lokalni potencijal polja
<b>STN</b>	Subtalamička jezgra
<b>Gpi</b>	Globus pallidus internus
<b>ERNA</b>	Evocirana rezonantna neuronska aktivnost
<b>PAC</b>	Faza-amplitudna sprega
<b>HFO</b>	Visokofrekventne oscilacije
<b>AI</b>	Umjetna inteligencija
<b>EEG</b>	Elektroencefalografija
<b>SEEG</b>	Stereoelektroencefalografija
<b>fMRI</b>	Funkcionalna magnetska rezonanca
<b>MAO-B</b>	Monoaminooksidaza B
<b>COMT</b>	Katehol-O-metiltransferaza
<b>FFT</b>	Brza Fourierova transformacija
<b>JSON</b>	JavaScript Object Notation

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY.....	2
<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
1.1. Parkinsonova bolest (PD).....	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija.....	1
1.1.2. Patofiziologija.....	2
1.1.3. Klinička slika.....	2
1.1.4. Terapija.....	3
1.2. Duboka mozgovna stimulacija (DBS).....	3
1.2.1. Definicija.....	3
1.2.2. Mehanizam djelovanja.....	4
1.2.3. Primjena DBS-a u liječenju Parkinsonove bolesti.....	4
1.2.4. Prednosti i ograničenja DBS-a u liječenju Parkinsonove bolesti.....	5
1.3. Lokalna polja potencijala (LFP).....	5
1.3.1. Definicija.....	5
1.3.2. Generiranje.....	5
1.3.3. Vrste LFP-a.....	6
1.3.4. Frekvencijski opsezi.....	6
1.3.5. Ograničenja.....	7
1.4. Dinamika LFP-a tijekom DBS-a.....	8
1.4.1. Promjene u snazi, frekvenciji i koherenciji.....	8
1.4.2. Učinci DBS-a na beta oscilacije u STN-u.....	8
1.4.3. Dinamika evocirane rezonantne neuronske aktivnosti (ERNA).....	9
1.4.4. Korelacije LFP-a sa simptomima PD: Beta snaga i motorički deficit.....	9
1.5. Beta oscilacije.....	10
1.5.1. Definicija beta oscilacija (13–30 Hz).....	10
1.5.2. Patološka uloga beta oscilacija u PD.....	10
1.5.3. Učinci lijekova i DBS-a na beta oscilacije.....	10
1.5.4. Beta oscilacije kao biomarkeri za DBS programiranje.....	11
1.6. Trenutni biomarkeri i tehnologija.....	11
1.6.1. Pregled postojećih biomarkera za DBS programiranje.....	11
1.6.2. Prednosti i ograničenja trenutnih biomarkera.....	12
1.6.3. Uloga Medtronic Percept sustava.....	12
1.6.4. Ostale tehnološke inovacije u DBS-u.....	12
1.7. Budućnost DBS-a.....	13
1.7.1. DBS zatvorene petlje (closed-loop).....	13
1.7.2. Nove indikacije (kognitivne disfunkcije, depresija).....	13
1.7.3. Razvoj novih biomarkera.....	14
1.7.4. Uloga naprednih analitičkih metoda i umjetne inteligencije (AI).....	14
1.7.5. Zaključak i perspektive.....	15
2. HIPOTEZA.....	17
3. CILJEVI RADA.....	18
4. ISPITANICI I METODE.....	19

Opis i organizacija istraživanja.....	19
Ispitanici.....	19
Metode obrade podataka.....	20
Mjere ishoda.....	21
5. REZULTATI.....	22
5.1. Spektralna analiza.....	22
5.1.1. Pacijent 1.....	22
5.1.2. Pacijent 2.....	26
5.1.4. Statistička analiza i implikacije.....	30
5.2. Analiza dugoročnih trendova LFP signala i kliničke manifestacije.....	32
5.2.1. Pacijent 1.....	32
5.2.2. Pacijent 2.....	34
6. RASPRAVA.....	36
7. ZAKLJUČAK.....	38
8. ZAHVALE.....	39
9. LITERATURA.....	40
10. ŽIVOTOPIS.....	43

## SAŽETAK

### **Analiza lokalnih potencijala polja tijekom duboke mozgovne stimulacije za identifikaciju biomarkera parkinsonove bolesti**

**Marino Šabijan**

**Cilj istraživanja.** Ovo istraživanje usmjereno je na identifikaciju biomarkera Parkinsonove bolesti kroz analizu lokalnih potencijala polja (LFP) zabilježenih tijekom duboke mozgovne stimulacije (DBS) kod dva pacijenta. Specifičan fokus stavljen je na promjene u frekvencijskim opsezima i amplitudama LFP signala te njihovu povezanost s kliničkim manifestacijama bolesti.

**Ispitanici i metode.** U istraživanju su sudjelovala dva pacijenta s ugrađenim Medtronic Percept PC sustavima za DBS, s detaljnim praćenjem i bilježenjem lokalnih potencijala polja tijekom različitih terapijskih sesija. Analiza je obuhvatila detaljne bilješke o frekvencijskim spektrima i amplitudnim trendovima LFP signala te njihovu korelaciju s pojavnim kliničkim simptomima kao što su zamrznutost, diskinezija i rigiditet.

**Rezultati.** Otkrivene su značajne promjene u spektralnoj snazi LFP-a koje su se jasno povezivale s pojedinim kliničkim događajima. Promjene u beta (13-35 Hz) i gama (31-100 Hz) frekvencijskim opsezima pokazale su posebno visoku korelaciju s epizodama motoričkih simptoma, pružajući potencijalne biomarkere za prilagođavanje i optimizaciju terapijskih intervencija. Uočena je heterogenost u obrascima LFP aktivnosti između pacijenata, naglašavajući potrebu za individualiziranim pristupom u interpretaciji ovih signala.

**Zaključak.** Analiza lokalnih potencijala polja tijekom DBS pruža važne uvide u neurofiziološke osnove Parkinsonove bolesti i otvara put ka razvoju preciznijih metoda za monitoring i prilagođavanje terapije. Identificirani obrasci neuronske aktivnosti, posebice u beta i gama opsezima, predstavljaju obećavajuće biomarkere za optimizaciju DBS terapije. Dobiveni rezultati sugeriraju da bi LFP mogao imati ključnu ulogu u identifikaciji i razumijevanju patofizioloških promjena povezanih s Parkinsonovom bolešću te kao alat za poboljšanje kvalitete života pacijenata.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, lokalni potencijali polja, duboka mozgovna stimulacija, biomarkeri

## SUMMARY

### **Analysis of local field potentials during deep brain stimulation for the identification of biomarkers of Parkinson's disease**

**Marino Šabijan**

**Objective.** This study aims to identify biomarkers for Parkinson's disease through the analysis of local field potentials (LFPs) recorded during deep brain stimulation (DBS) in two patients. A specific focus was placed on changes in the frequency ranges and amplitudes of LFP signals and their correlation with clinical manifestations of the disease.

**Subjects and methods.** Two patients with Medtronic Percept PC systems for DBS participated in this study, with detailed monitoring and recording of local field potentials during various therapeutic sessions. The analysis included detailed notes on the frequency spectra and amplitude trends of the LFP signals and their correlation with clinical symptoms such as freezing, dyskinesia, and rigidity.

**Results.** Significant changes in LFP spectral power were discovered, which were clearly linked to individual clinical events. Changes in the beta (13-35 Hz) and gamma (31-100 Hz) frequency ranges showed particularly high correlation with episodes of motor symptoms, providing potential biomarkers for adjusting and optimizing therapeutic interventions. A heterogeneity in LFP activity patterns between patients was observed, emphasizing the need for an individualized approach in interpreting these signals.

**Conclusion.** The analysis of local field potentials during DBS provides important insights into the neurophysiological underpinnings of Parkinson's disease and paves the way for the development of more precise methods for monitoring and adjusting therapy. Identified patterns of neuronal activity, especially in the beta and gamma ranges, represent promising biomarkers for optimizing DBS therapy. The results suggest that LFPs could play a crucial role in identifying and understanding pathophysiological changes associated with Parkinson's disease and as a tool to enhance the quality of life for patients.

Keywords: Parkinson's disease, local field potentials, deep brain stimulation, biomarkers



# 1. Uvod

## 1.1. Parkinsonova bolest (PD)

### 1.1.1. Definicija i epidemiologija

Parkinsonova bolest (PD) je progresivni neurodegenerativni poremećaj koji primarno pogađa motoričke funkcije zbog degeneracije dopaminergičkih neurona u pars compacta supstancije nigre, što rezultira smanjenjem dopamina u strijatumu. Ova degeneracija uzrokuje poremećaj u regulaciji bazalnih ganglija, ključnih struktura mozga koje upravljaju motoričkom kontrolom, što dovodi do karakterističnih simptoma PD-a, kao što su tremor u mirovanju, bradikinezija (usporenost pokreta), rigiditet (ukočenost mišića) i posturalna nestabilnost. Ovi simptomi postupno napreduju i značajno narušavaju svakodnevno funkcioniranje oboljelih.

Prevalencija Parkinsonove bolesti procjenjuje se na oko 1% među osobama starijima od 60 godina, dok se u općoj populaciji procjenjuje na približno 0,3%. Iako je PD najčešći kod starije populacije, bolest može početi i ranije, prije 50. godine života, čineći 5-10% slučajeva i predstavljajući posebne dijagnostičke i terapijske izazove. Učestalost PD-a nastavlja rasti, što se pripisuje sve starijoj populaciji i boljoj dijagnostici, a trenutno se procjenjuje da više od 10 milijuna ljudi diljem svijeta živi s ovom bolešću. <sup>1</sup>

Spolne razlike u prevalenciji PD-a ukazuju na veću učestalost kod muškaraca u usporedbi sa ženama, s omjerom približno 3:2. Razlozi za ovu razliku nisu potpuno razjašnjeni, ali se pretpostavlja da bi zaštitna uloga estrogena kod žena, veća izloženost okolišnim toksinima poput pesticida kod muškaraca, kao i genetski faktori, mogli igrati važnu ulogu.

Parkinsonova bolest ima izrazito negativan utjecaj na kvalitetu života pacijenata, uzrokujući progresivan pad motoričkih i nemotoričkih funkcija te povećanu potrebu za podrškom i njegom. Uz fizičke simptome, oboljeli se suočavaju i s kognitivnim i emocionalnim izazovima, kao što su depresija, anksioznost i poremećaji spavanja, što dodatno povećava teret bolesti. Socioekonomski teret PD-a uključuje izravne troškove liječenja, kao što su lijekovi i medicinska skrb, te indirektno povezane s gubitkom radne sposobnosti i potrebom za dugotrajnom skrbi.

Trenutne terapijske opcije za Parkinsonovu bolest usmjerene su na ublažavanje simptoma, budući da ne postoji lijek koji bi mogao zaustaviti ili preokrenuti napredovanje bolesti. S obzirom na očekivani porast broja oboljelih u budućnosti, sve veći naglasak stavlja se na rano

prepoznavanje, personalizirani pristup liječenju te razvoj inovativnih terapija koje će ponuditi bolje ishode i smanjiti ukupni teret bolesti na pacijente i društvo.

### **1.1.2. Patofiziologija**

Patofiziologija Parkinsonove bolesti (PD) temelji se na progresivnoj degeneraciji dopaminergičkih neurona u pars compacta supstancije nigre, što rezultira značajnim smanjenjem dopamina u strijatumu. Ovaj gubitak dopamina uzrokuje disbalans u regulaciji bazalnih ganglija, ključnih struktura mozga koje kontroliraju motoričke funkcije. Normalna motorička kontrola ovisi o ravnoteži između dopaminergičkih i glutamatergičkih signala, a u PD-u dolazi do poremećaja ove ravnoteže, što rezultira karakterističnim motoričkim simptomima.

Degeneracija dopaminergičkih neurona dovodi do hiperaktivnosti subthalamusne jezgre (STN) i internog segmenta globus pallidusa (GPi), što dodatno potiče inhibiciju talamokortikalnih motoričkih puteva. Ovaj patološki krug rezultira simptomima poput bradikinezije, rigiditeta i tremora, koji su klasični znakovi PD-a. Uz motoričke simptome, poremećaj bazalnih ganglija utječe i na nemotoričke funkcije, uključujući kognitivne i emocionalne aspekte.

Povećana sinhronizacija i patološka oscilatorna aktivnost, posebno unutar beta frekvencijskog opsega (13–30 Hz), također su zabilježeni u PD-u, što dodatno pogoršava motoričku disfunkciju.

### **1.1.3. Klinička slika**

Parkinsonova bolest (PD) se klinički manifestira kroz širok spektar motoričkih i nemotoričkih simptoma, koji značajno narušavaju kvalitetu života pacijenata. Motorički simptomi su često prvi prepoznati znakovi bolesti i uključuju tremor u mirovanju, bradikineziju, rigiditet i posturalnu nestabilnost. Tremor se najčešće javlja u rukama i nogama, a tipično započinje asimetrično, često na jednoj strani tijela. Bradikinezija, odnosno usporenost pokreta, najizraženija je karakteristika PD-a i značajno doprinosi funkcionalnoj onesposobljenosti. Rigiditet se javlja kao stalni otpor pri pasivnim pokretima zglobova, dok posturalna nestabilnost povećava rizik od padova.

Uz motoričke simptome, PD se karakterizira i širokim spektrom nemotoričkih simptoma koji često prethode motoričkim manifestacijama i značajno utječu na svakodnevni život pacijenata. Ovi simptomi uključuju depresiju, anksioznost, poremećaje spavanja, kognitivnu disfunkciju, poremećaje autonomnog živčanog sustava (poput konstipacije i ortostatske hipotenzije), kao i poremećaje mirisa. Nemotorički simptomi su često podcijenjeni u kliničkoj praksi, ali njihova

prisutnost može biti jednako ili čak više onesposobljavajuća nego motorički simptomi.<sup>2</sup>

#### **1.1.4. Terapija**

Liječenje Parkinsonove bolesti (PD) uključuje kombinaciju medikamentoznih i kirurških pristupa, s ciljem ublažavanja simptoma i poboljšanja kvalitete života pacijenata. Medikamentozna terapija je temelj liječenja PD-a i primarno se fokusira na obnavljanje dopaminergičke aktivnosti u mozgu.

**Medikamentozni tretmani** uključuju levodopu, najefikasniji lijek za ublažavanje motoričkih simptoma PD-a. Levodopa se često kombinira s inhibitorima dekarboksilaze kako bi se spriječila njena razgradnja izvan mozga, čime se povećava njezina dostupnost u središnjem živčanom sustavu. Iako levodopa učinkovito smanjuje simptome, dugotrajna upotreba može dovesti do motornih fluktuacija i diskinezija. Alternativne terapije uključuju dopaminske agoniste, inhibitore monoaminooksidaze B (MAO-B) i inhibitore katehol-O-metiltransferaze (COMT), koji se često koriste u ranijim fazama bolesti ili kao dodatak levodopi.<sup>3</sup>

**Kirurški pristupi**, poput duboke mozgovne stimulacije (DBS), koriste se u bolesnika s uznapredovalim PD-om koji više ne reagiraju adekvatno na lijekove ili kod kojih su prisutne teške motorne fluktuacije. DBS uključuje implantaciju elektroda u specifične moždane strukture, najčešće u subthalamusnu jezgru (STN) ili internus globus pallidus (GPi), te primjenu električne stimulacije radi modulacije abnormalne neuronske aktivnosti. DBS značajno smanjuje simptome poput tremora, rigiditeta i bradikinezije, omogućavajući smanjenje doze lijekova i poboljšanje ukupne motorne funkcije.

Oba pristupa, medikamentozni i kirurški, imaju svoje prednosti i ograničenja, a odabir tretmana ovisi o stadiju bolesti, odgovoru na terapiju i specifičnim potrebama pacijenta. Dok lijekovi pružaju početno olakšanje simptoma, kirurške intervencije poput DBS-a nude dugoročnu kontrolu simptoma u uznapredovalim slučajevima.

## **1.2. Duboka mozgovna stimulacija (DBS)**

### **1.2.1. Definicija**

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je neurokirurška tehnika koja uključuje implantaciju elektroda u specifične moždane strukture, s ciljem modulacije abnormalne neuronske aktivnosti električnom stimulacijom. Ova metoda je odobrena za liječenje nekoliko neuroloških poremećaja, uključujući Parkinsonovu bolest (PD), distoniju, esencijalni tremor i epilepsiju.

DBS se najčešće primjenjuje kod pacijenata s PD-om koji više ne reagiraju adekvatno na lijekove ili imaju izražene motoričke fluktuacije i diskinezije.<sup>4</sup>

DBS funkcionira putem stimulacije ciljnih moždanih struktura kao što su subthalamusna jezgra (STN) i internus globus pallidus (GPi). Električna stimulacija koju generiraju ugrađene elektrode djeluje na neuronske mreže, desinhronizirajući patološke oscilacije i modulirajući neuronsku aktivnost na način koji smanjuje motoričke simptome PD-a.<sup>5</sup> Osnovni princip djelovanja DBS-a je modulacija abnormalne sinaptičke i oscilatorne aktivnosti, čime se postiže poboljšanje motoričkih funkcija i smanjenje simptoma kao što su tremor, rigiditet i bradikinezija.

### **1.2.2. Mehanizam djelovanja**

Mehanizam djelovanja DBS-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, no postoje dvije glavne hipoteze: desinhronizacija patološke aktivnosti i modulacija neuronskih krugova. Hipoteza desinhronizacije sugerira da DBS prekida pretjeranu sinkronizaciju u bazalnim ganglijima, posebice unutar beta frekvencijskog opsega (13-30 Hz), koja je povezana s motoričkim simptomima PD-a. Ova desinhronizacija pomaže u ponovnom uspostavljanju normalnog obrasca oscilacija, što rezultira smanjenjem motoričkih simptoma.<sup>6</sup>

Druga hipoteza, koja se odnosi na modulaciju neuronskih krugova, predlaže da DBS mijenja obrasce signalizacije unutar mozga, djelujući na različite razine neuronske mreže, uključujući dopaminergičke, glutamatergičke i GABA-ergičke puteve. Ova modulacija omogućuje ponovno uspostavljanje ravnoteže unutar motoričkih krugova, čime se poboljšavaju motoričke funkcije i smanjuju simptomi PD-a.<sup>7</sup>

### **1.2.3. Primjena DBS-a u liječenju Parkinsonove bolesti**

U liječenju Parkinsonove bolesti, DBS se najčešće primjenjuje na dvije glavne ciljne strukture: subthalamusnu jezgru (STN) i internus globus pallidus (GPi). Stimulacija ovih područja rezultira značajnim poboljšanjem motoričkih simptoma, omogućujući smanjenje doze lijekova i ublažavanje nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom levodope.<sup>8</sup> Stimulacija STN-a se smatra posebno učinkovitom u smanjenju tremora i rigiditeta, dok stimulacija GPi može biti korisnija kod pacijenata s izraženim diskinezijama.

Klinički učinci DBS-a uključuju poboljšanje motoričke funkcije, smanjenje motoričkih fluktuacija i povećanje kvalitete života pacijenata. Studije su pokazale da DBS može dugoročno održavati svoje učinke, s minimalnim gubitkom učinkovitosti tijekom vremena, što ga čini

održivom opcijom za pacijente s uznapredovalom PD-om.<sup>9</sup>

#### **1.2.4. Prednosti i ograničenja DBS-a u liječenju Parkinsonove bolesti**

DBS ima brojne prednosti, uključujući značajno smanjenje motoričkih simptoma, smanjenje potrebe za lijekovima i poboljšanje kvalitete života. Za razliku od medikamentoznih tretmana, DBS pruža kontinuiranu kontrolu simptoma i može se individualno prilagoditi pacijentu, omogućujući fleksibilnost u terapijskom pristupu.<sup>10</sup>

Međutim, DBS također ima određena ograničenja. To je invazivna procedura koja nosi rizik od komplikacija povezanih s operacijom, poput infekcija, krvarenja i migracije elektroda. Također, ne reagiraju svi pacijenti jednako na DBS, a izbor pravilnih parametara stimulacije može biti izazovan i zahtijeva višestruka prilagođavanja tijekom vremena.<sup>11</sup>

Unatoč ovim izazovima, DBS ostaje jedan od najvažnijih kirurških tretmana za Parkinsonovu bolest, s kontinuiranim tehnološkim inovacijama koje obećavaju daljnje poboljšanje sigurnosti i učinkovitosti ove terapije u budućnosti.

### **1.3. Lokalna polja potencijala (LFP)**

#### **1.3.1. Definicija**

Lokalna polja potencijala (LFP) predstavljaju zbroj električne aktivnosti koja proizlazi iz sinaptičke i dendritičke aktivnosti velikih populacija neurona unutar specifične regije mozga, poput bazalnih ganglija. LFP-i se bilježe pomoću elektroda postavljenih u blizini neuronskih populacija, čime se omogućuje mjerenje oscilacija koje odražavaju kolektivno ponašanje neuronske mreže.<sup>12</sup> Ovi signali su rezultat sinkronizirane aktivnosti velikog broja neurona i obuhvaćaju oscilacije u različitim frekvencijskim opsezima, uključujući delta, theta, alfa, beta, gama i visokofrekventne oscilacije<sup>13</sup>.

Promjene u amplitudi i frekvenciji LFP-a pružaju uvid u patološke promjene u mozgu i korisne su za procjenu odgovora na terapijske intervencije poput duboke mozgovne stimulacije (DBS).<sup>14,15</sup>

#### **1.3.2. Generiranje**

Generiranje lokalnih polja potencijala (LFP) rezultat je sinaptičkih struja i dendritičke aktivnosti neurona. LFP-i se prvenstveno stvaraju zbog postsinaptičkih potencijala, koji nastaju kada se neurotransmiteri otpuštaju iz presinaptičkih završetaka i vežu za receptore na postsinaptičkim

membranama, uzrokujući promjene u ionskim tokovima kroz membranu. Ovi sinaptički događaji generiraju električna polja koja se mogu mjeriti u obliku LFP-a.<sup>7</sup>

Dendritička aktivnost također značajno doprinosi generiranju LFP-a. Dendriti, produžeci neurona, primaju signale iz više sinaptičkih ulaza, integrirajući te signale i prenoseći ih prema tijelu neurona. Ovi integrirani signali generiraju prostorno i vremenski sinkronizirane oscilacije koje odražavaju kolektivnu aktivnost neuronske mreže. Amplituda i frekvencijska svojstva LFP-a ovise o sinkronizaciji neuronske aktivnosti, prostornom rasporedu sinapsi i svojstvima dendritičkih membrana, što rezultira kompleksnim uzorcima oscilacija koje su ključne za normalno i patološko funkcioniranje mozga.<sup>7,16</sup>

### 1.3.3. Vrste LFP-a

Lokalna polja potencijala (LFP) mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije: spontanu i evociranu aktivnost. Spontana aktivnost odnosi se na prirodno nastalu oscilatornu aktivnost neuronskih mreža koja se odvija bez vanjskih podražaja. Ova vrsta aktivnosti odražava osnovne, unutarnje dinamike neuronskih mreža i može se promatrati u različitim frekvencijskim opsezima, kao što su delta, theta, alfa, beta i gama oscilacije.<sup>7</sup>

**Spontana aktivnost** LFP-a ima važnu ulogu u regulaciji osnovnih moždanih funkcija i često je povezana s patološkim stanjima. Na primjer, u Parkinsonovoj bolesti (PD), spontane beta oscilacije (13-30 Hz) često su pretjerano sinkronizirane, što se povezuje s motoričkom disfunkcijom kao što su bradikinezija i rigiditet.<sup>16</sup> Ove spontane oscilacije predstavljaju ključnu metodu za procjenu patoloških promjena u mozgu i njihovu modulaciju kroz terapijske intervencije kao što su duboka mozgovna stimulacija (DBS).<sup>17</sup>

**Evocirana aktivnost**, s druge strane, odnosi se na LFP-e generirane kao odgovor na vanjske podražaje ili specifične zadatke. Ovi evocirani potencijali omogućuju analizu načina na koji neuronske mreže obrađuju informacije i reagiraju na stimulaciju, pružajući uvid u funkcionalnu dinamiku mozga. U kontekstu DBS-a, evocirani potencijali mogu se koristiti za procjenu specifičnih promjena u neuronskoj aktivnosti uzrokovanih stimulacijom, što može biti ključno za optimizaciju parametara stimulacije.<sup>18</sup>

### 1.3.4. Frekvencijski opsezi

Lokalna polja potencijala (LFP) bilježe oscilacije u širokom rasponu frekvencija, koje se mogu grupirati u nekoliko karakterističnih frekvencijskih opsega: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa

(8-13 Hz), beta (13-30 Hz), gama (30-100 Hz) i visokofrekventne oscilacije (HFO) (100 Hz i više). Svaki od ovih frekvencijskih opsega ima specifičnu ulogu u regulaciji različitih neuronskih funkcija i može pružiti vrijedne informacije o normalnom i patološkom stanju mozga.<sup>13</sup>

**Delta i theta oscilacije** povezane su s regulacijom osnovnih funkcija poput spavanja i budnosti, kao i s procesima usmjerenim na oporavak i memoriju. Ove niskofrekventne oscilacije često se bilježe u dubokim strukturama mozga i mogu biti indikator disfunkcije u stanjima poput epilepsije i drugih neuroloških poremećaja.<sup>19</sup>

**Alfa oscilacije** (8-13 Hz) povezane su s aktivnostima poput relaksacije i koordinacije senzorno-motoričkih funkcija. Abnormalnosti u alfa frekvencijskom opsegu mogu biti prisutne u neurološkim stanjima kao što su Alzheimerova bolest ili depresija, a njihova modulacija može igrati ulogu u optimizaciji terapijskih pristupa.<sup>7</sup>

**Beta oscilacije** (13-30 Hz) imaju posebno važnu ulogu u Parkinsonovoj bolesti (PD). Povećana sinhronizacija i snaga beta oscilacija u bazalnim ganglijima često je povezana s motoričkim simptomima kao što su bradikinezija, rigiditet i tremor. Ove oscilacije smatraju se ključnim biomarkerom za prilagodbu duboke mozgovne stimulacije (DBS), jer njihovo smanjenje putem stimulacije često dovodi do poboljšanja motoričkih funkcija.<sup>6</sup>

**Gama oscilacije** (30-100 Hz) povezane su s kognitivnim funkcijama, uključujući pažnju, memoriju i obradu informacija. U kontekstu PD-a, gama oscilacije mogu biti promijenjene tijekom stanja hiperkinetičkih simptoma, poput diskinezije, što dodatno ukazuje na njihovu ulogu u neurološkim disfunkcijama.<sup>20</sup>

**Visokofrekventne oscilacije (HFO)** (iznad 100 Hz) su manje istražene, ali sve veći broj studija ukazuje na njihovu potencijalnu ulogu u patološkim stanjima. HFO su zabilježene u kontekstu epilepsije, gdje se smatraju biomarkerom epileptogene aktivnosti, ali njihova uloga u PD-u tek treba biti u potpunosti istražena.<sup>12</sup>

### 1.3.5. Ograničenja

Iako LFP-i nude brojne prednosti, postoje i određena ograničenja koja treba uzeti u obzir. Jedno od glavnih ograničenja je relativno niska prostorna rezolucija, jer LFP-i bilježe sumarne aktivnosti velikih neuronskih populacija, što može otežati razlikovanje specifičnih izvora unutar mozga. Ovo može biti izazovno u složenim moždanim regijama gdje više različitih tipova neuronskih aktivnosti može doprinijeti snimljenom signalu.<sup>7</sup>

Dodatno, LFP-i su podložni artefaktima, poput onih uzrokovanih pokretima elektroda, što može utjecati na kvalitetu podataka i otežati interpretaciju rezultata. Artefakti mogu lažno povećati ili smanjiti snagu određenih frekvencijskih komponenti, što zahtijeva pažljivo procesiranje i analizu podataka kako bi se osigurao točan prikaz stvarne moždane aktivnosti.<sup>18</sup>

Još jedno ograničenje je potreba za invazivnim zahvatima za postavljanje elektroda u mozak, što ograničava primjenu LFP-a na pacijente koji već prolaze kroz kirurške intervencije, kao što je DBS. Iako su prednosti ove tehnologije velike, potreba za invazivnim postupcima i potencijalni rizici povezani s implantacijom elektroda predstavljaju značajnu prepreku u širem korištenju LFP-a u kliničkoj praksi.<sup>17</sup>

Unatoč tim ograničenjima, tehnološki napredak, uključujući razvoj novih elektroda s poboljšanom selektivnošću i manjom osjetljivošću na artefakte, kao i napredne analitičke metode, omogućuju sve precizniju analizu LFP-a.<sup>21</sup>

## **1.4. Dinamika LFP-a tijekom DBS-a**

### **1.4.1. Promjene u snazi, frekvenciji i koherenciji**

Dinamika lokalnih polja potencijala (LFP) tijekom duboke mozgovne stimulacije (DBS) značajno se mijenja, što je ključno za razumijevanje učinaka DBS-a na neuronske mreže. Stimulacija može modulirati snagu, frekvenciju i koherenciju LFP-a, što utječe na funkcionalnost neuronskih krugova. Jedan od najvažnijih učinaka DBS-a je smanjenje pretjerane sinhronizacije beta oscilacija (13-30 Hz), što je povezano s poboljšanjem motoričkih simptoma.<sup>17</sup>

Promjene u snazi LFP-a, posebice unutar beta opsega, često su u korelaciji s kliničkim poboljšanjima. Smanjenje beta snage može biti indikator učinkovitosti DBS-a, jer takve promjene odražavaju smanjenje patološke sinkronizacije koja je povezana s motoričkim simptomima poput bradikinezije i rigiditeta. Osim toga, DBS može inducirati promjene u koherenciji LFP-a između različitih regija mozga, čime se poboljšava koordinacija unutar neuronskih mreža.<sup>12</sup>

### **1.4.2. Učinci DBS-a na beta oscilacije u STN-u**

Duboka mozgovna stimulacija subthalamusne jezgre (STN) može značajno utjecati na beta oscilacije, koje su ključne za patofiziologiju Parkinsonove bolesti. Jedan od glavnih mehanizama djelovanja DBS-a je supresija beta oscilacija, što dovodi do desinhronizacije patološke aktivnosti i poboljšanja motoričkih simptoma. Istraživanja su pokazala da smanjenje beta snage



uzrokovano DBS-om korelira s poboljšanjem motoričke funkcije, što sugerira da su beta oscilacije važan biomarker za praćenje učinkovitosti terapije.<sup>6</sup>

Učinci DBS-a na beta oscilacije mogu biti brzi i dugotrajni, što dodatno podupire njihovu ulogu u kontroli simptoma. Stimulacija često dovodi do smanjenja amplitude beta oscilacija i povećanja frekvencije u gama opsegu, što se smatra pozitivnim ishodom u liječenju PD-a. Ovaj fenomen desinhronizacije smanjuje patološki utjecaj abnormalne aktivnosti na motoričke krugove, čime se postiže značajno smanjenje simptoma bolesti.<sup>16</sup>

#### **1.4.3. Dinamika evocirane rezonantne neuronske aktivnosti (ERNA)**

Evocirana rezonantna neuronska aktivnost (ERNA) predstavlja specifičan oblik LFP-a koji se javlja kao odgovor na DBS stimulaciju. ERNA se smatra indikatorom sposobnosti neuronskih mreža da reagiraju na električnu stimulaciju, a njezina prisutnost može ukazivati na optimalno postavljene parametre stimulacije. Istraživanja pokazuju da ERNA korelira s učinkovitom kontrolom simptoma i može poslužiti kao vodič za prilagodbu terapijskih postavki DBS-a.<sup>18</sup>

U kontekstu PD-a, ERNA se često povezuje s optimalnim terapijskim odgovorom na DBS. Detekcija promjena u snazi i frekvenciji ERNA može pomoći u finom podešavanju DBS parametara, čime se osigurava učinkovita stimulacija uz minimalne nuspojave. Praćenje ERNA-e tijekom DBS-a pruža dodatni sloj podataka koji mogu poboljšati personalizaciju terapije.<sup>5</sup>

#### **1.4.4. Korelacije LFP-a sa simptomima PD: Beta snaga i motorički deficit**

Postoji snažna korelacija između snage LFP-a, osobito u beta opsegu, i motoričkog deficita kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću. Smanjenje beta oscilacija često je povezano s poboljšanjem motoričkih simptoma, što čini ove oscilacije vrijednim biomarkerom za praćenje terapijske učinkovitosti DBS-a. Također, promjene u beta snazi mogu se koristiti za identifikaciju optimalnih stimulacijskih postavki, omogućujući prilagodbu terapije u skladu s individualnim potrebama pacijenata.<sup>14</sup>

Ove korelacije naglašavaju važnost LFP-a kao alata za personaliziranu medicinu. Korištenje LFP-a za vođenje DBS programiranja može smanjiti vrijeme potrebno za prilagodbu stimulacije i poboljšati ukupne ishode liječenja. Osim toga, praćenje dinamike LFP-a tijekom vremena može pružiti uvid u dugoročne promjene u mozgu pacijenata, čime se omogućuje kontinuirano poboljšanje terapijskog pristupa.<sup>22</sup>

Razumijevanje dinamike LFP-a tijekom DBS-a ključ je za optimizaciju liječenja Parkinsonove

bolesti i može značajno pridonijeti razvoju novih, naprednih tehnologija stimulacije koje koriste povratne informacije iz mozga za prilagodbu terapijskih parametara u stvarnom vremenu.

## **1.5. Beta oscilacije**

### **1.5.1. Definicija beta oscilacija (13–30 Hz)**

Beta oscilacije (13–30 Hz) predstavljaju ritmičku aktivnost koja se bilježi u mozgu i povezana je s regulacijom motoričkih funkcija, pažnje i kognitivnih procesa. U normalnim uvjetima, beta oscilacije sudjeluju u održavanju stabilnosti motoričkog sustava, ali u patološkim stanjima kao što je Parkinsonova bolest (PD), dolazi do njihove pretjerane sinhronizacije, što negativno utječe na motoričku kontrolu.<sup>17</sup> Beta oscilacije su čest biomarker za proučavanje neuronske aktivnosti unutar bazalnih ganglija, posebno u kontekstu poremećaja pokreta.

### **1.5.2. Patološka uloga beta oscilacija u PD**

U Parkinsonovoj bolesti, patološka uloga beta oscilacija ogleda se u njihovoj hiperaktivnosti i povećanoj sinhronizaciji unutar bazalnih ganglija, osobito u subthalamusnoj jezgri (STN) i internus globus pallidus (GPi). Ova patološka sinhronizacija smanjuje informacijski kapacitet neuronskih mreža, što otežava normalnu motoričku funkciju i dovodi do simptoma poput bradikinezije, rigiditeta i tremora.<sup>15</sup>

Hiperaktivnost beta oscilacija ne samo da narušava motoričke funkcije, već utječe i na sposobnost mozga da prilagodi svoj odgovor na promjene u okruženju, čime se dodatno pogoršava adaptivno ponašanje pacijenata s PD-om. Pretjerana sinhronizacija beta oscilacija smanjuje fleksibilnost motoričkih reakcija, što rezultira sporim i ukočenim pokretima.<sup>16</sup>

### **1.5.3. Učinci lijekova i DBS-a na beta oscilacije**

Lijekovi poput levodope i DBS su glavne terapijske opcije za modulaciju beta oscilacija kod pacijenata s PD-om. Levodopa, kao dopaminergički lijek, može značajno smanjiti snagu beta oscilacija, čime se postiže poboljšanje motoričkih funkcija. Međutim, učinci levodope mogu biti kratkotrajni i povezani s fluktuacijama, što ograničava njezinu dugoročnu učinkovitost.<sup>6</sup>

DBS, s druge strane, kontinuirano modulira beta oscilacije putem električne stimulacije, što dovodi do trajnog smanjenja njihove sinhronizacije. Duboka mozgovna stimulacija posebno je učinkovita u smanjenju patološke beta aktivnosti u STN-u, čime se poboljšavaju motorički simptomi i omogućuje smanjenje doze lijekova. Dugotrajna učinkovitost DBS-a u kontroli beta

oscilacija čini ga jednim od najvažnijih kirurških tretmana za PD.<sup>5</sup>

#### **1.5.4. Beta oscilacije kao biomarkeri za DBS programiranje**

Beta oscilacije predstavljaju jedan od najvažnijih biomarkera za vođenje i optimizaciju DBS programiranja. Njihova detekcija i praćenje omogućuju prilagodbu parametara stimulacije u realnom vremenu, čime se poboljšava učinkovitost terapije i smanjuju nuspojave. Smanjenje snage beta oscilacija smatra se pokazateljem uspješne terapijske intervencije, a nove tehnologije, uključujući zatvoreno-petljaste DBS sustave, omogućuju automatsko prilagođavanje stimulacije na temelju povratnih informacija iz mozga.<sup>21</sup>

Primjena beta oscilacija kao biomarkera ne samo da može skratiti vrijeme potrebno za prilagodbu DBS postavki već i omogućiti personalizirani pristup liječenju, prilagođen specifičnim potrebama svakog pacijenta. Buduća istraživanja usmjerena na daljnju evaluaciju beta oscilacija i njihovih promjena tijekom DBS-a mogla bi dodatno unaprijediti terapijske strategije za Parkinsonovu bolest, omogućujući preciznije i učinkovitije liječenje.<sup>22</sup>

### **1.6. Trenutni biomarkeri i tehnologija**

#### **1.6.1. Pregled postojećih biomarkera za DBS programiranje**

Trenutno se koriste različiti biomarkeri za optimizaciju duboke mozgovne stimulacije (DBS) u liječenju Parkinsonove bolesti (PD). Najčešće korišteni biomarker je snaga beta oscilacija (13–30 Hz), koja je povezana s motoričkim simptomima poput bradikinezije, rigiditeta i tremora. Smanjenje beta snage kroz DBS povezano je s poboljšanjem simptoma, čineći ga ključnim pokazateljem za vođenje DBS programiranja.<sup>17</sup>

Osim beta snage, evocirana rezonantna neuronska aktivnost (ERNA) također se koristi kao biomarker za podešavanje stimulacije. ERNA predstavlja odgovor neuronskih mreža na DBS i omogućuje procjenu učinkovitosti stimulacije u realnom vremenu. Promjene u amplitudi i frekvenciji ERNA-e mogu ukazivati na optimalne postavke stimulacije, što može značajno poboljšati terapijske ishode.<sup>18</sup>

Faza-amplitudna sprega (PAC) između beta i gama oscilacija dodatni je biomarker koji nudi uvid u funkcionalne promjene u neuronskim krugovima tijekom DBS-a. Ovaj marker odražava interakciju između sporijih i brzih ritmova u mozgu, što može pružiti dodatne informacije o učinkovitosti stimulacije i njenom utjecaju na motoričke funkcije. PAC je pokazao potencijal kao alat za vođenje adaptivnih DBS sustava, koji koriste povratne informacije iz mozga za

kontinuirano prilagođavanje stimulacijskih parametara.<sup>23</sup>

### **1.6.2. Prednosti i ograničenja trenutnih biomarkera**

Biomarkeri kao što su beta snaga, ERNA i PAC nude značajne prednosti u prilagodbi DBS terapije, omogućujući personalizirani pristup liječenju Parkinsonove bolesti. Korištenjem ovih biomarkera, moguće je postići optimalnu kontrolu simptoma uz minimalne nuspojave, što značajno poboljšava kvalitetu života pacijenata. Korištenje biomarkera također može smanjiti vrijeme potrebno za prilagodbu stimulacijskih postavki i povećati učinkovitost terapije.<sup>14</sup>

Međutim, postoje i određena ograničenja. Na primjer, detekcija beta snage može varirati zbog utjecaja artefakata ili promjena u aktivnostima pacijenta, što može otežati interpretaciju podataka. Također, iako ERNA i PAC nude dodatne informacije, njihova primjena u kliničkoj praksi zahtijeva sofisticirane tehnologije i složene analitičke metode, što može ograničiti njihovu široku primjenu.<sup>21</sup>

### **1.6.3. Uloga Medtronic Percept sustava**

Medtronic Percept sustav predstavlja napredak u tehnologiji DBS-a, omogućujući kontinuirano snimanje lokalnih polja potencijala (LFP) unutar mozga pacijenta. Ovaj sustav koristi snimljene LFP-e za prilagodbu stimulacije u realnom vremenu, što omogućuje zatvoreno-petljasu (closed-loop) kontrolu DBS-a. Takav pristup omogućuje automatsku prilagodbu parametara stimulacije na temelju trenutnog stanja pacijentovog mozga, čime se povećava učinkovitost terapije i smanjuje potreba za ručnim podešavanjem.<sup>12,24,25</sup>

Percept sustav također omogućuje dugoročno praćenje promjena u LFP-u, pružajući dragocjene podatke o progresiji bolesti i učinkovitosti terapije. Ovi podaci mogu pomoći liječnicima da preciznije prilagode terapijske strategije, čime se postiže bolje upravljanje simptomima i personaliziraniji pristup liječenju.<sup>26</sup>

### **1.6.4. Ostale tehnološke inovacije u DBS-u**

Osim Medtronic Percept sustava, postoje i druge tehnološke inovacije koje poboljšavaju učinkovitost DBS-a. Smjerne elektrode omogućuju preciznije usmjeravanje električne stimulacije unutar ciljnih struktura mozga, smanjujući rizik od stimulacije okolnog tkiva i nuspojava. Ova tehnologija omogućuje bolju kontrolu simptoma i povećava sigurnost terapije.<sup>16</sup>

Frakcioniranje struje, odnosno raspodjela struje između različitih elektroda, omogućuje finu prilagodbu stimulacije i bolju kontrolu motoričkih simptoma. Ovaj pristup smanjuje mogućnost

neželjenih efekata i omogućuje preciznije upravljanje stimulacijom u skladu s potrebama pacijenta.<sup>7</sup>

Anodna stimulacija, koja koristi pozitivnu elektrodu za usmjeravanje stimulacije, također se pokazala korisnom u smanjenju neželjenih efekata i poboljšanju terapijskog odgovora. Ove inovacije pružaju nove mogućnosti za optimizaciju DBS-a i dodatno povećavaju njegovu učinkovitost u liječenju Parkinsonove bolesti.

## **1.7. Budućnost DBS-a**

### **1.7.1. DBS zatvorene petlje (closed-loop)**

Zatvoreno-petljasti (closed-loop) DBS predstavlja budućnost personaliziranog liječenja Parkinsonove bolesti. Za razliku od tradicionalnog DBS-a, koji kontinuirano stimulira mozak bez obzira na trenutnu moždanu aktivnost, closed-loop sustavi koriste povratne informacije iz mozga, kao što su lokalna polja potencijala (LFP), za dinamičku prilagodbu stimulacije u stvarnom vremenu. Ovaj pristup omogućuje automatsko ugađanje stimulacijskih parametara na temelju promjena u moždanoj aktivnosti, što može poboljšati kontrolu simptoma, smanjiti nuspojave i povećati ukupnu učinkovitost terapije.<sup>25,27,28</sup>

Closed-loop DBS sustavi imaju potencijal da značajno unaprijede kvalitetu života pacijenata s Parkinsonovom bolešću. Automatska prilagodba stimulacije omogućuje održavanje optimalne razine stimulacije tijekom cijelog dana, uz minimalnu potrebu za intervencijama liječnika. Studije su pokazale da closed-loop DBS može smanjiti patološku beta aktivnost i prilagoditi stimulaciju u skladu s individualnim potrebama pacijenata, pružajući kontinuiranu kontrolu simptoma bez prekomjerne stimulacije.<sup>29</sup>

### **1.7.2. Nove indikacije (kognitivne disfunkcije, depresija)**

Osim liječenja motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti, duboka mozgovna stimulacija (DBS) istražuje se i kao potencijalna terapija za druge neuropsihijatrijske poremećaje, uključujući kognitivne disfunkcije i depresiju. Eksperimentalni podaci sugeriraju da stimulacija određenih moždanih regija, poput nucleus accumbens i ventralnog striatuma, može poboljšati raspoloženje i kognitivne funkcije kod pacijenata s depresijom i drugim poremećajima raspoloženja.<sup>30</sup> Ovi rezultati otvaraju nove mogućnosti za primjenu DBS-a u liječenju širokog spektra neuroloških i psihijatrijskih stanja. Iako su potrebna dodatna istraživanja za potvrdu učinkovitosti i sigurnosti DBS-a u ovim indikacijama, preliminarni rezultati su obećavajući i ukazuju na potencijal za širu

primjenu DBS-a u budućnosti, s ciljem poboljšanja kognitivnog i emocionalnog zdravlja pacijenata.<sup>4,18</sup>

### **1.7.3. Razvoj novih biomarkera**

Razvoj novih biomarkera ključan je za daljnje unaprjeđenje DBS terapije. Trenutni biomarkeri, kao što su beta snaga i ERNA, pružaju vrijedne informacije, ali imaju ograničenja u pogledu stabilnosti i specifičnosti. Buduća istraživanja usmjerena su na identifikaciju novih biomarkera koji bi mogli preciznije voditi DBS programiranje, omogućujući još personaliziraniji pristup liječenju.<sup>31</sup> Nove tehnologije, uključujući napredne analitičke metode kao što su strojno učenje i umjetna inteligencija, mogu doprinijeti identificiranju složenih obrazaca u LFP podacima koji su povezani s odgovorom na stimulaciju. Ovi biomarkeri mogli bi omogućiti finu prilagodbu DBS-a specifičnim simptomima svakog pacijenta, smanjujući rizik od nuspojava i poboljšavajući dugoročne ishode.<sup>22,26</sup>

### **1.7.4. Uloga naprednih analitičkih metoda i umjetne inteligencije (AI)**

Napredne analitičke metode, posebice umjetna inteligencija (AI), predstavljaju ključnu inovaciju koja bi mogla revolucionirati liječenje Parkinsonove bolesti kroz duboku mozgovnu stimulaciju (DBS). AI sustavi imaju sposobnost analize velikih količina neurofizioloških podataka, uključujući lokalna polja potencijala (LFP), što omogućuje prepoznavanje složenih obrazaca neuronske aktivnosti povezanih s kontrolom simptoma. Integracijom AI-a u DBS tehnologiju stvara se mogućnost dinamičke i automatske prilagodbe parametara stimulacije u stvarnom vremenu, čime se postiže preciznije i učinkovitije liječenje prilagođeno svakom pacijentu.<sup>32</sup>

### **Razvoj foundation modela za analizu moždanih signala**

Nedavni razvoj foundation modela, treniranih na velikim korpusima moždanih signala, otvara nove mogućnosti za korištenje AI-a u neuroznanosti. Modeli poput BrainLM-a i Brant-2, koji su prilagođeni za moždane valove, omogućuju dekodiranje složenih neuronskih obrazaca i predviđanje kognitivnih stanja, pružajući fleksibilne alate za široku primjenu u analizi EEG, SEEG i fMRI podataka.<sup>33</sup> Brant-2 model, najveći foundation model za moždane signale, posebno je učinkovit u detekciji napadaja, prepoznavanju emocija i analizi faza spavanja, što ga čini pogodnim za kliničku primjenu.

Jedan od najnovijih napredaka u ovoj oblasti je razvoj tehnologija poput Piramidal AI, koja koristi AI za dekodiranje ljudskog mozga. Piramidal AI koristi modele trenirane na milijunima

uzoraka neuroloških podataka, omogućujući mapiranje i razumijevanje kompleksnih moždanih aktivnosti u stvarnom vremenu. Ovi modeli ne samo da dekodiraju neuronske signale nego također pomažu u predviđanju ponašanja i emocionalnih stanja, nudeći potencijal za revolucionarnu primjenu u terapijama poput DBS-a.<sup>34</sup>

### **Poboljšanje praćenja i analize LFP signala kroz napredne metode i učestalija snimanja**

Trenutne metode analize LFP signala, poput Fourierovih transformacija, korisne su za identifikaciju osnovnih frekvencija povezanih s Parkinsonovom bolešću, ali često propuštaju kratkotrajne i promjenjive oscilacije, poput beta burst aktivnosti.<sup>35</sup> Povećanjem frekvencije i trajanja snimanja LFP signala moguće je uhvatiti dinamične promjene koje su ključne za prepoznavanje simptoma i prilagodbu terapije. Primjena naprednijih analitičkih tehnika poput Wavelet transformacija omogućuje precizniju analizu vremensko-frekvencijskih promjena, otkrivajući kritične uzorke i nove biomarkere koji često izmiču standardnim metodama.<sup>28,36</sup> Kombiniranje ovih metoda s kliničkim podacima i parametrima stimulacije može dodatno unaprijediti personalizaciju terapije i bolje razumijevanje neuralnih mreža.

### **Automatizacija i optimizacija DBS terapije pomoću AI-a i wearable tehnologija**

Integracija AI sustava temeljenih na foundation modelima, poput Brant-2, u DBS terapiju može značajno unaprijediti upravljanje Parkinsonovom bolešću. Korištenjem AI-a za analizu LFP podataka u stvarnom vremenu omogućuje se automatsko podešavanje stimulacijskih parametara na temelju detektiranih promjena moždane aktivnosti, čime se smanjuje potreba za ručnim prilagodbama i povećava učinkovitost liječenja.<sup>37</sup> Kombinacija AI sustava s wearable tehnologijom omogućuje kontinuirano praćenje moždanih aktivnosti izvan bolničkog okruženja. Wearable senzori omogućuju prikupljanje podataka tijekom svakodnevnih aktivnosti, a AI sustavi mogu koristiti te podatke za dinamičku prilagodbu stimulacije, pružajući prilagođenu terapiju koja bolje odgovara stvarnim potrebama pacijenta.<sup>38,39</sup>

Ovaj integrirani pristup optimizaciji DBS-a putem AI-a i wearable tehnologije nudi potencijal za znatno poboljšanje terapijskih ishoda, omogućujući automatsku regulaciju stimulacije koja se bazira na stvarnim moždanim oscilacijama, umjesto na statičkim postavkama. To ne samo da poboljšava učinkovitost stimulacije već također omogućuje prilagođavanje terapije specifičnim potrebama svakog pacijenta, smanjujući rizik od nuspojava i povećavajući kliničke ishode.

### **1.7.5. Zaključak i perspektive**

Budućnost duboke mozgovne stimulacije (DBS) u liječenju Parkinsonove bolesti temelji se na integraciji zatvoreno-petljastih (closed-loop) sustava i naprednih modela umjetne inteligencije (AI). Closed-loop DBS sustavi, za razliku od tradicionalnih, omogućuju dinamičku prilagodbu stimulacije u stvarnom vremenu koristeći povratne informacije iz mozga, poput lokalnih polja potencijala (LFP). Ovaj pristup omogućuje precizno ugađanje stimulacijskih parametara prema trenutnim potrebama pacijenta, čime se postiže bolja kontrola simptoma uz smanjenje nuspojava.<sup>25</sup>

Napredni AI modeli, kao što su foundation modeli za moždane signale, dodatno unapređuju ovaj koncept. Treniranjem na velikim količinama podataka, ovi modeli mogu prepoznati složene obrasce u moždanim signalima i predvidjeti optimalne parametre stimulacije, čime se terapija prilagođava individualnim karakteristikama pacijenta. Primjena AI-a u DBS-u omogućuje automatizaciju terapije, smanjuje potrebu za ručnim intervencijama i otvara put za još precizniji pristup liječenju.<sup>33</sup>

Kombinacija AI-a s wearable tehnologijama dodatno proširuje mogućnosti personalizacije liječenja. Kontinuirano praćenje moždane aktivnosti putem wearable senzora omogućuje prilagodbu stimulacije izvan kliničkog okruženja, pružajući bolju kontrolu nad terapijom u svakodnevnom životu pacijenata.<sup>39</sup> Zaključno, sinergija closed-loop sustava, AI-a i novih biomarkera obećava budućnost u kojoj će DBS terapija biti potpuno prilagodljiva i personalizirana, pružajući optimalno liječenje temeljeno na stvarnim potrebama pacijenata. Ova integracija redefinira standarde neurološke terapije i nudi nove mogućnosti za napredak u razumijevanju i kontroli moždanih funkcija, s krajnjim ciljem poboljšanja kvalitete života oboljelih.



## **2. HIPOTEZA**

Promjene u frekvencijskim opsezima i varijacije u amplitudi LFP signala zabilježene tijekom duboke mozgovne stimulacije (DBS) mogu se povezati s kliničkim simptomima Parkinsonove bolesti, pružajući uvid u moždanu aktivnost relevantnu za terapijsko upravljanje simptomima.

### **3. CILJEVI RADA**

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi povezanost između promjena u lokalnim potencijalima polja (LFP) zabilježenih tijekom duboke mozgovne stimulacije (DBS) i kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti. Istražit će se promjene u frekvencijskim komponentama (delta, theta, alfa, beta, i gama) i amplitudnim trendovima LFP signala bilateralno kod pacijenata, analizirajući kako se te promjene odnose na specifične kliničke manifestacije poput tremora, bradikinezije i rigiditeta. Dodatni ciljevi uključuju evaluaciju razlika između lijeve i desne hemisfere, s posebnim fokusom na prepoznavanje obrazaca koji bi mogli doprinijeti boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama bolesti.

## 4. ISPITANICI I METODE

### Opis i organizacija istraživanja

Istraživanje se temelji na retrospektivnoj analizi podataka prikupljenih pomoću Medtronic Percept PC sustava kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću podvrgnutih DBS terapiji. Podaci su prikupljeni tijekom različitih terapijskih sesija, uključujući bilateralna mjerenja lokalnih potencijala polja (LFP), parametre stimulacije i zabilježene kliničke događaje. Analiza se fokusira na promjene u frekvencijskim komponentama LFP signala i amplitudnim trendovima te njihovoj povezanosti s kliničkim manifestacijama Parkinsonove bolesti.

### Ispitanici

U istraživanju su sudjelovala dva pacijenta oboljela od Parkinsonove bolesti, svaki opremljen Medtronic Percept PC sustavom za duboku moždanu stimulaciju, pri čemu su elektrode bile postavljene u subtalamičku jezgru (STN).

- Pacijent 1 koristi neurostimulator s elektrodama postavljenim pod kutovima od 250° na lijevoj i 50° na desnoj hemisferi mozga. Tijekom terapije, koja ukupno traje 1194 sata, baterija uređaja pokazuje stabilnost s 98% preostalog kapaciteta i procijenjenim vijekom trajanja od 71 mjesec. U okviru grupe 'Stim i Snimanje', neurostimulator je podešen tako da emitira struje s amplitudom od 0.2, 1.0 i 0.5 mA na lijevoj hemisferi, dok na desnoj hemisferi amplituda iznosi 1.0 i 0.3 mA. Pulse širina je postavljena na 60 mikrosekundi, a frekvencija na 125 Hz. Senzorni kanali su aktivni, s postavljenim pragovima za detekciju lokalnih poljskih potencijala na 30.0  $\mu\text{V}$  za gornji i 20.0  $\mu\text{V}$  za donji prag, uz bilježenje frekvencije od 26.37 Hz na lijevoj i 27.34 Hz na desnoj hemisferi.
- Pacijent 2 također koristi Percept PC neurostimulator, ali s elektrodama orijentiranim na 0° na lijevoj i 2° na desnoj hemisferi. Ukupno vrijeme provedeno u DBS terapiji iznosi 1395 sati, a baterija uređaja je stabilna s 98% preostalog kapaciteta i procijenjenim vijekom trajanja od 80 mjeseci. Podešenja stimulacije za ovog pacijenta uključuju amplitudu od 0.3 mA za sve elektrode na lijevoj hemisferi i 0.4 mA na desnoj, s istim parametrima pulse širine i frekvencije kao kod prvog pacijenta. Senzorska postavka također omogućuje praćenje lokalnih poljskih potencijala s pragovima na 30.0 i 20.0  $\mu\text{V}$ . Frekvencija senziranja je prilagođena na 24.41 Hz na desnoj hemisferi.

## Metode obrade podataka

Podaci prikupljeni pomoću Medtronic Percept PC sustava bili su strukturirani u JSON formatu, omogućujući preciznu analizu različitih parametara relevantnih za DBS terapiju. Ključni objekti i njihove uloge u analizi su sljedeći:

- **PatientEvents:** Ovaj objekt sadrži dvije glavne grupe događaja: "Initial" i "Final". Svaka grupa dokumentira specifične kliničke događaje poput "Dobro Sam", "Zamrznutost" i "Lelujanje", zajedno s dodatnim ponašanjem označenim kao "LFP". Ovi događaji su korišteni za identifikaciju specifičnih kliničkih stanja i njihovih poveznica s LFP signalima.
- **DiagnosticData:** Ovo je središnji objekt za analizu, koji sadrži nekoliko važnih pod-objekata:
  - **LFP TrendLogs:** Sadrži zapise o LFP signalima prikupljenim svakih 10 minuta za lijevu i desnu hemisferu. Ovi podaci omogućuju praćenje vremenskih promjena amplituda LFP signala.
  - **LfpFrequencySnapshotEvents:** Ovaj objekt sadrži informacije o događaju (**PatientEvents**) te frekvencijskim spektrima LFP signala u određenim vremenskim točkama, s detaljima o amplitudama (FFTBinData) i pripadajućim frekvencijama (Frequency) za lijevu i desnu hemisferu. Ovi spektri su već unaprijed obrađeni i omogućuju preciznu frekvencijsku analizu.

Analiza i vizualizacija podataka provedena je korištenjem Python skripti <sup>40</sup>, specifično razvijene za ovo istraživanje; koje su omogućile povezivanje frekvencijskih spektra LFP signala s kliničkim događajima zabilježenima tijekom DBS terapije. FFT podaci, već dostupni u obliku spektralnih snimaka, analizirani su kako bi se identificirale promjene u frekvencijskim komponentama (delta, theta, alfa, beta i gama). Pomoću vremenskih oznaka kliničkih događaja, poput "Dobro Sam", "Zamrznutost" i "Lelujanje", spektri su uspoređivani kako bi se utvrdila njihova korelacija sa specifičnim kliničkim manifestacijama, što je omogućilo detaljnu frekvencijsku analizu promjena u LFP signalima.

Vizualizacija rezultata provedena je pomoću alata Matplotlib i Seaborn, koji su omogućili prikaz dinamičkih promjena u spektrima signala u vremenskoj domeni i njihovu usporedbu s kliničkim događajima.

## **Mjere ishoda**

Primarne mjere ishoda uključuju analizu promjena u frekvencijskim komponentama (delta, theta, alfa, beta, i gama) i amplitudnim trendovima LFP signala u korelaciji s kliničkim simptomima kao što su zamrznutost, diskinezija i rigiditet. Dodatno, usporedit će se promjene između lijeve i desne hemisfere kako bi se identificirali potencijalni obrasci koji mogu poboljšati razumijevanje patofiziologije bolesti i prilagodbu DBS terapije.

## 5. REZULTATI

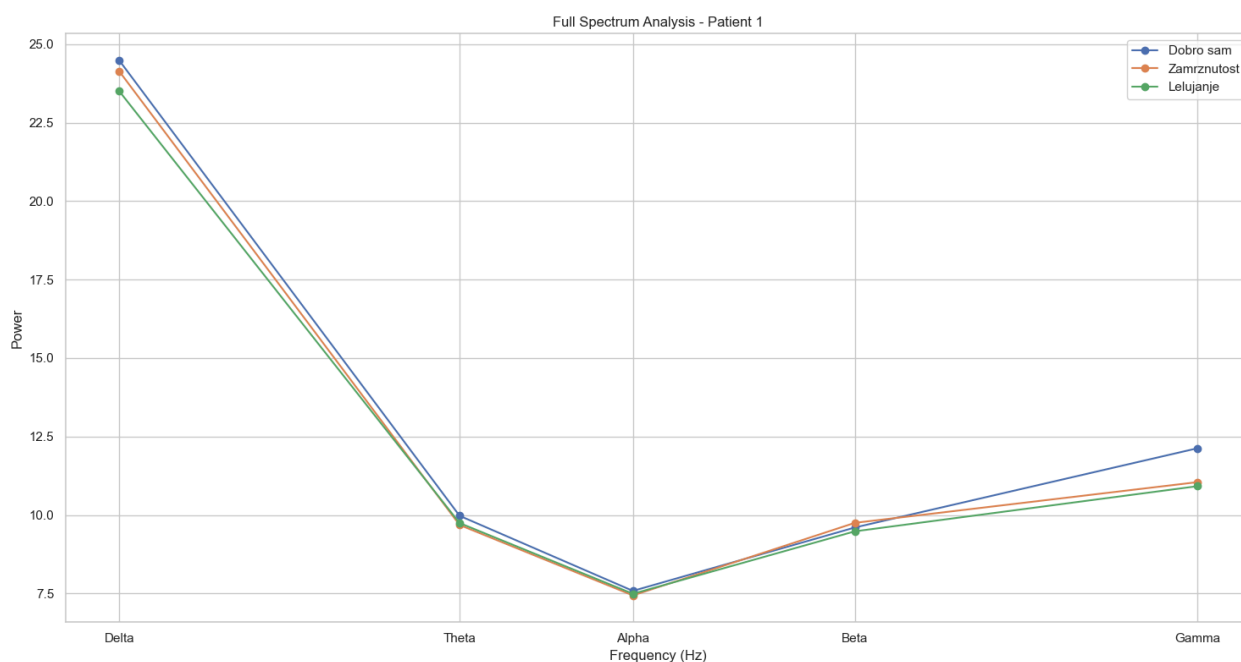
### 5.1. Spektralna analiza

Spektralna analiza LFP signala izvršena je kako bi se dobio detaljniji uvid u promjene moždane aktivnosti povezane s različitim simptomima Parkinsonove bolesti. Analizom snage signala u šest frekvencijskih opsega: delta (0-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-35 Hz) i gama (31-100 Hz) za svaki klinički događaj i hemisferu mozga, dobiven je uvid u kompleksnu spektralnu dinamiku LFP signala. Analizirani su sljedeći klinički događaji; kod pacijenta 1: "Dobro Sam" (4), "Zamrznutost" (17), "Lelujanje" (11), te kod pacijenta 2: "Dobro Sam" (4), "Diskinezija" (2), "Usporenost" (5) i "Ukočenost" (5).

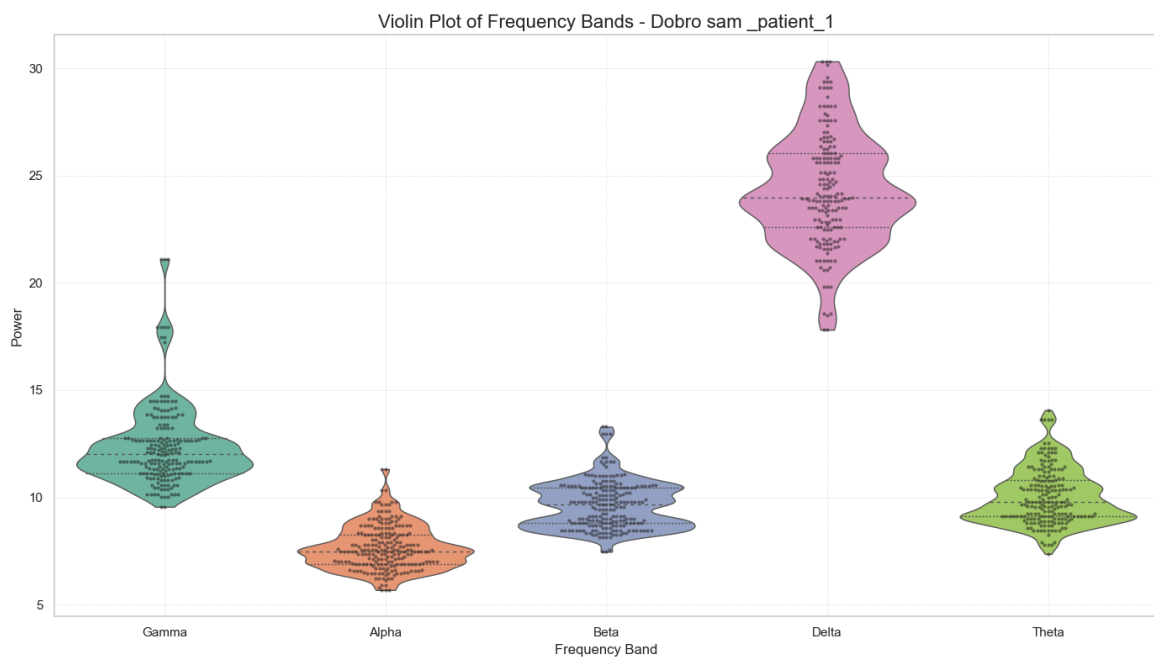
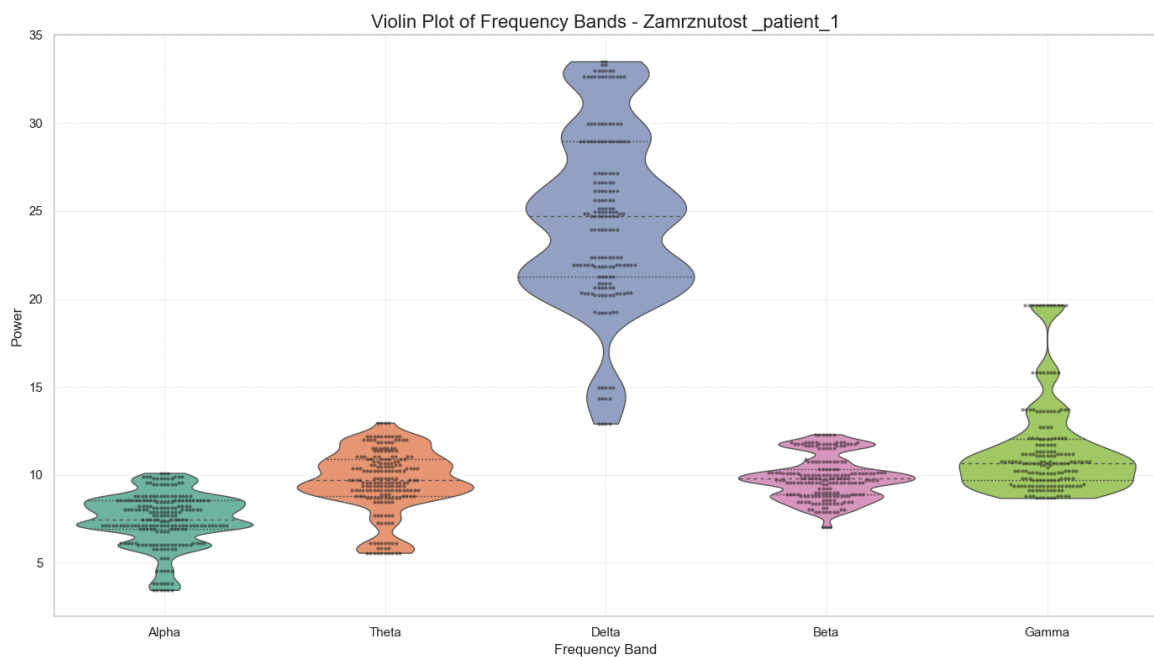
#### 5.1.1. Pacijent 1

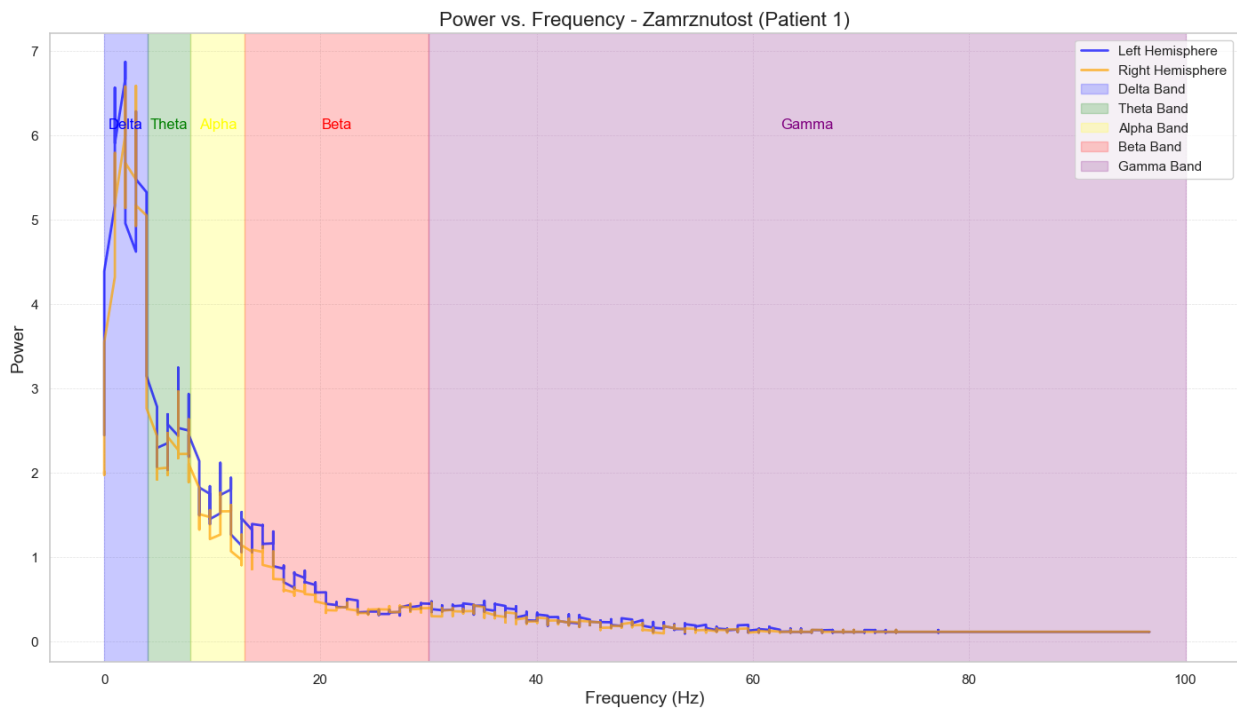
Spektralna analiza LFP signala pacijenta 1, prikazana na slici, otkriva nekoliko značajnih obrazaca:

- **Dominacija delta opsega:** Vidljiva je konzistentno visoka snaga u delta opsegu (0-3 Hz) u obje hemisfere, bez obzira na kliničko stanje. Prosječna snaga delta opsega tijekom svih kliničkih događaja iznosila je  $22.3 \mu\text{V}^2$  za lijevu hemisferu i desnu hemisferu. Ovaj nalaz, očekivan u kontekstu simptoma tremora, otvara pitanje o potencijalnoj ulozi delta oscilacija u patofiziologiji i korelaciji s ostalim simptomima PD.<sup>41</sup>

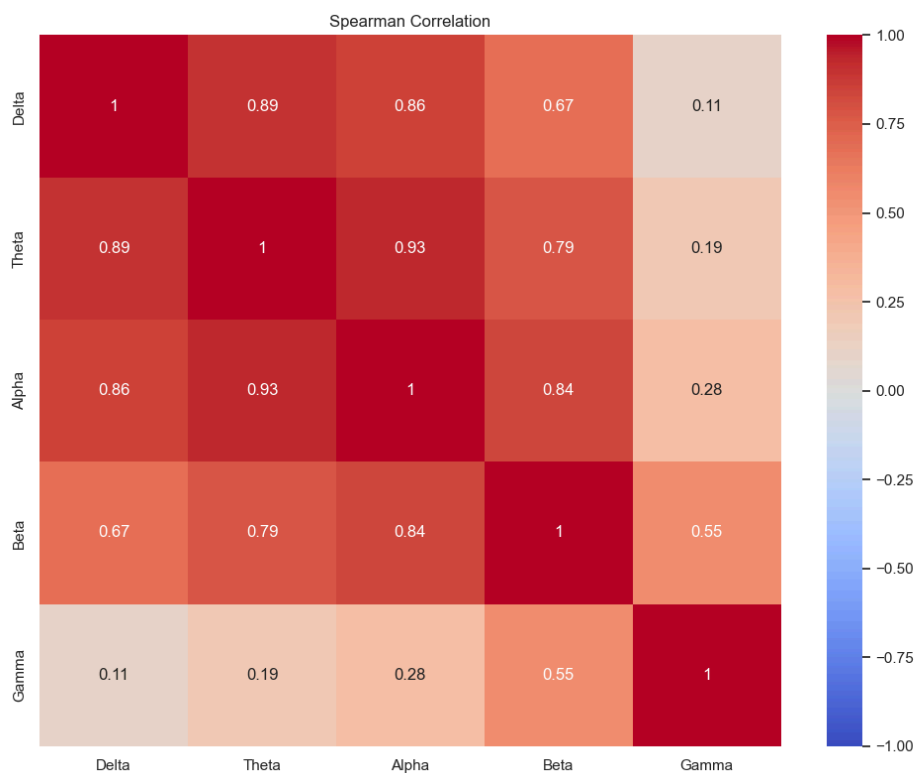


- Povećana beta aktivnost tijekom "Zamrznutosti":** U epizodama "Zamrznutosti", uočen je drastičan porast snage u beta opsegu (13-35 Hz), posebno izražen u lijevoj hemisferi, gdje je prosječna snaga narasla u odnosu na stanje "Dobro Sam". Ovaj nalaz u skladu je s prethodnim istraživanjima koja povezuju prekomjernu beta sinkronizaciju s "Zamrznutošću" kod Parkinsonove bolesti.<sup>5</sup> Statistički pokazatelji dodatno podupiru ovaj nalaz: za beta opseg u stanju "Zamrznutost", izračunata t-vrijednost iznosi 3.74 uz p-vrijednost od 0.0008, što ukazuje na značajnu promjenu u odnosu na stanje "Dobro Sam".



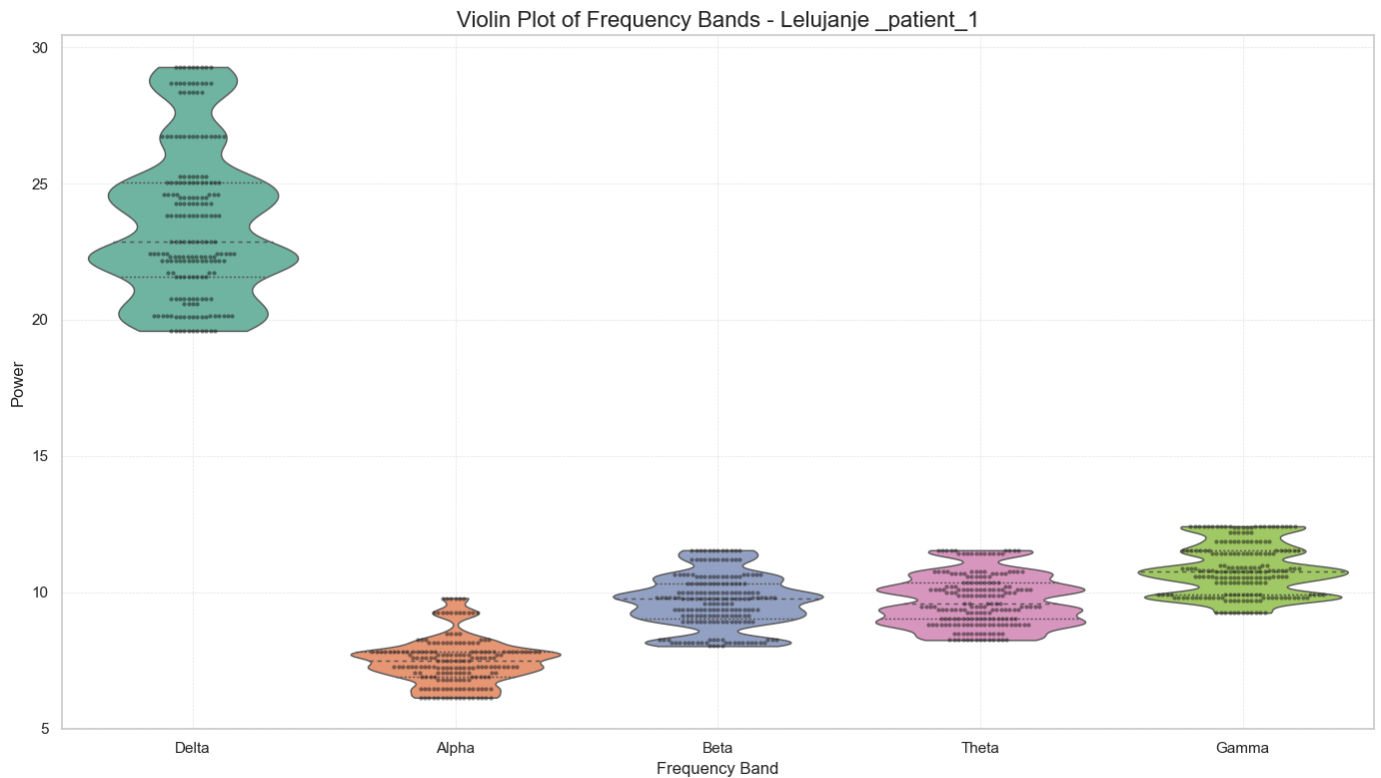


Iako je gama aktivnost također narasla tijekom epizoda "Zamrznutosti", statistički pokazatelji ne podržavaju značajnost ove promjene. Za gama opseg, t-vrijednost iznosi 1.67, a p-vrijednost 0.11, što ukazuje da promjena u gama aktivnosti nije statistički značajna. Uz to, analiza korelacija pokazuje da gama aktivnost nije bila značajno povezana ni s jednim drugim frekvencijskim opsegom, s najvišom korelacijom od samo 0.28 prema alfa opsegu, a ostale korelacije (s deltom, thetom i betom) bile su niske (0.11, 0.19 i 0.55).





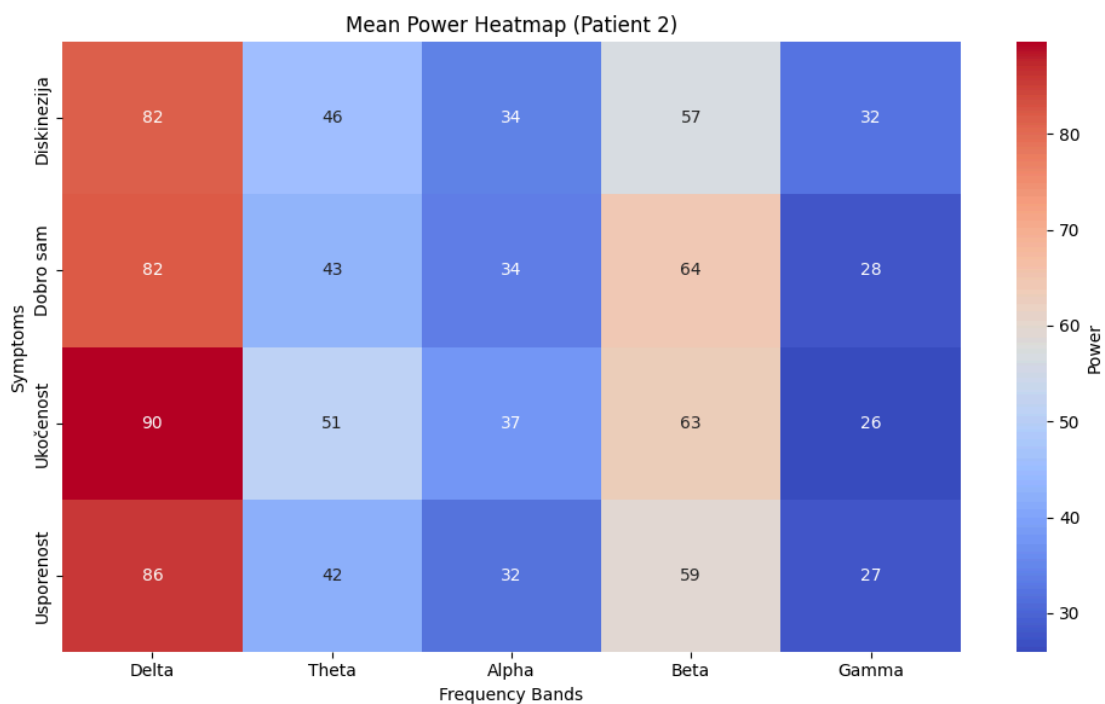
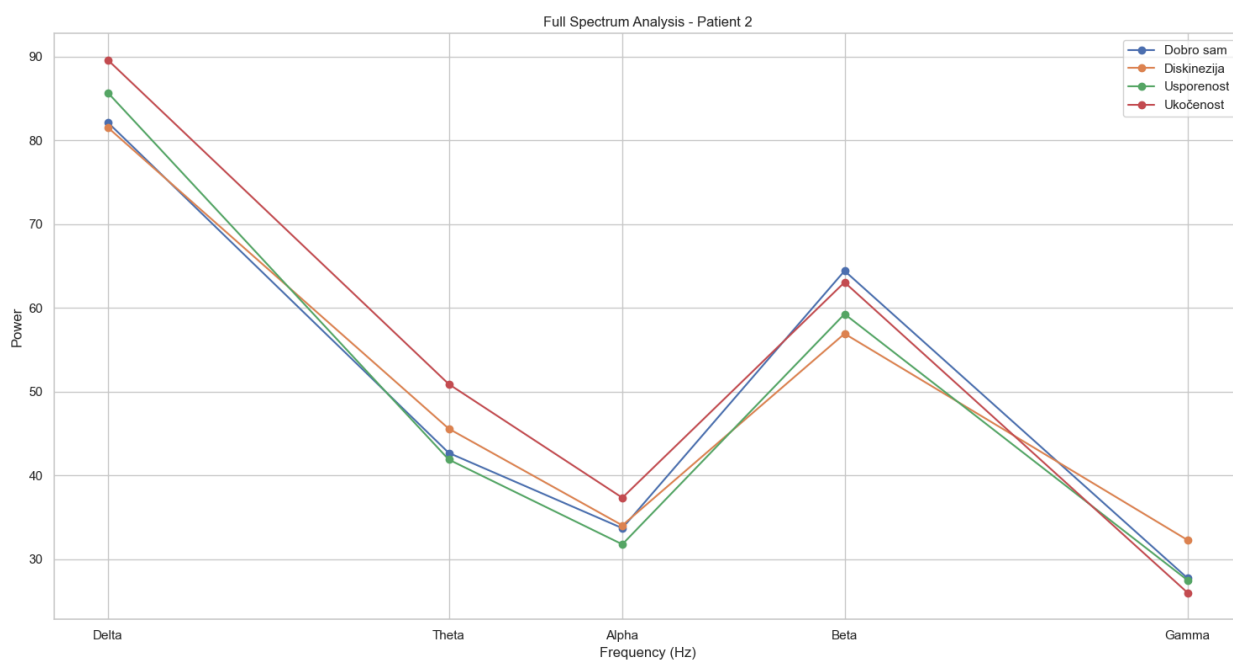
- **Porast beta aktivnosti tijekom "Lelujanja":** Slično kao i kod "Zamrznutosti", tijekom "Lelujanja" također se bilježi porast snage u beta opsegu, iako manje izražen nego kod "Zamrznutosti", s porastom u odnosu na stanje "Dobro Sam". Beta aktivnost također je značajna s t-vrijednošću od 3.77 i p-vrijednošću od 0.001. Ovaj nalaz upućuje na slične mehanizme koji leže u osnovi ova dva simptoma, iako s različitim stupnjem izraženosti.
- **Gama aktivnost i "Lelujanje":** Gama opseg (31-200 Hz) pokazuje umjerenu snagu u većini kliničkih stanja, s izuzetkom "Lelujanja", gdje se bilježi porast gama aktivnosti u obje hemisfere u odnosu na stanje "Dobro Sam". Gama aktivnost, s t-vrijednošću od 3.57 i p-vrijednošću od 0.002, također pokazuje statistički značajan porast, što ukazuje na to da gama opseg ima ulogu tijekom ovih epizoda.



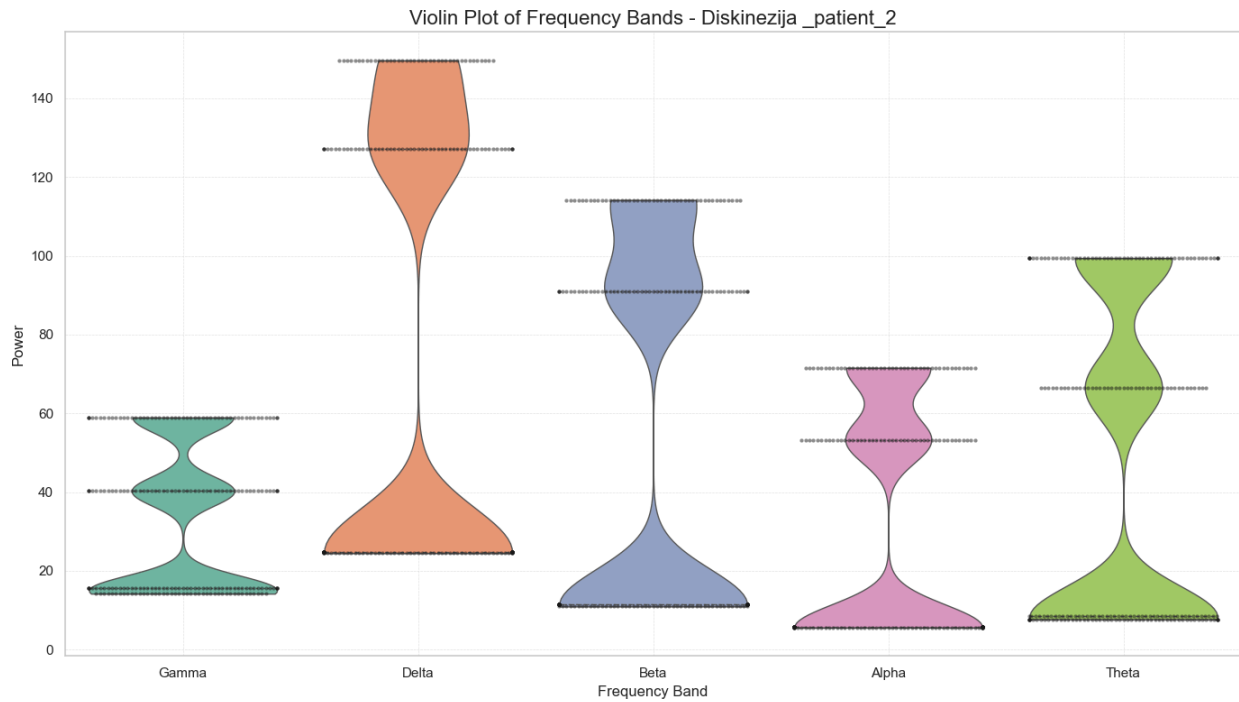
## 5.1.2. Pacijent 2

Spektralna analiza LFP signala pacijenta 2, prikazana na slici, otkriva sljedeće:

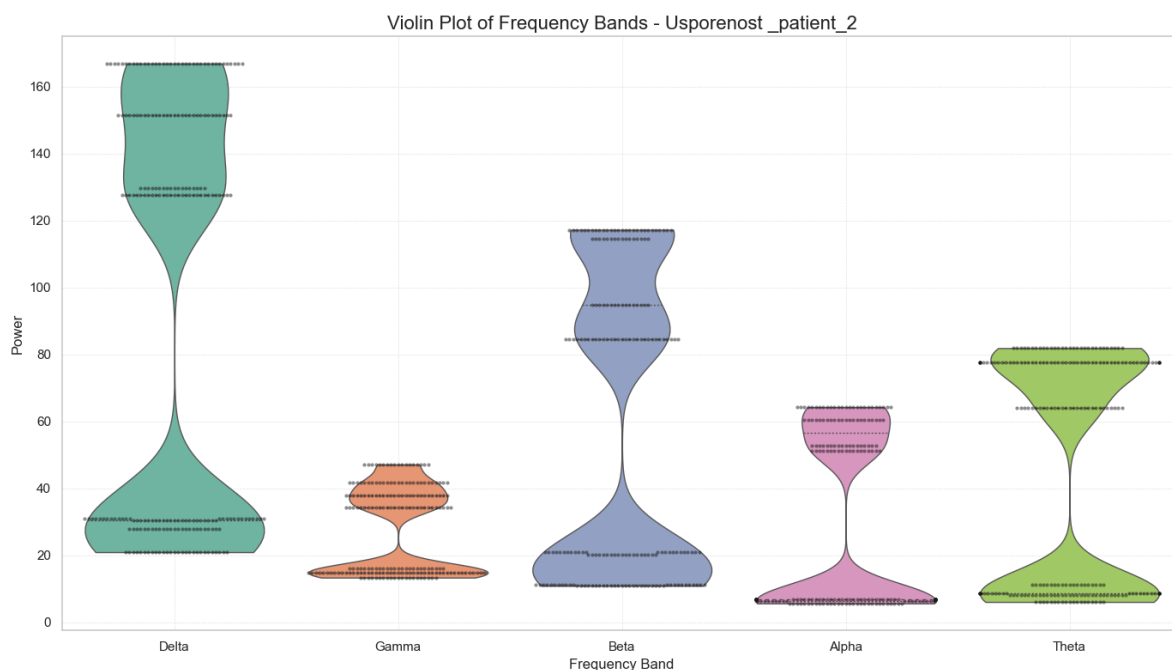
- Dominacija delta opsega:** Slično pacijentu 1, i kod pacijenta 2 uočava se konstantno visoka snaga u delta opsegu (0-3 Hz) u obje hemisfere, s prosječnom snagom od  $85 \mu V^2$  za lijevu hemisferu i desnu hemisferu. Neovisnost ovog nalaza o kliničkom stanju dodatno naglašava potrebu za daljnjim istraživanjem uloge delta aktivnosti kod Parkinsonove bolesti.



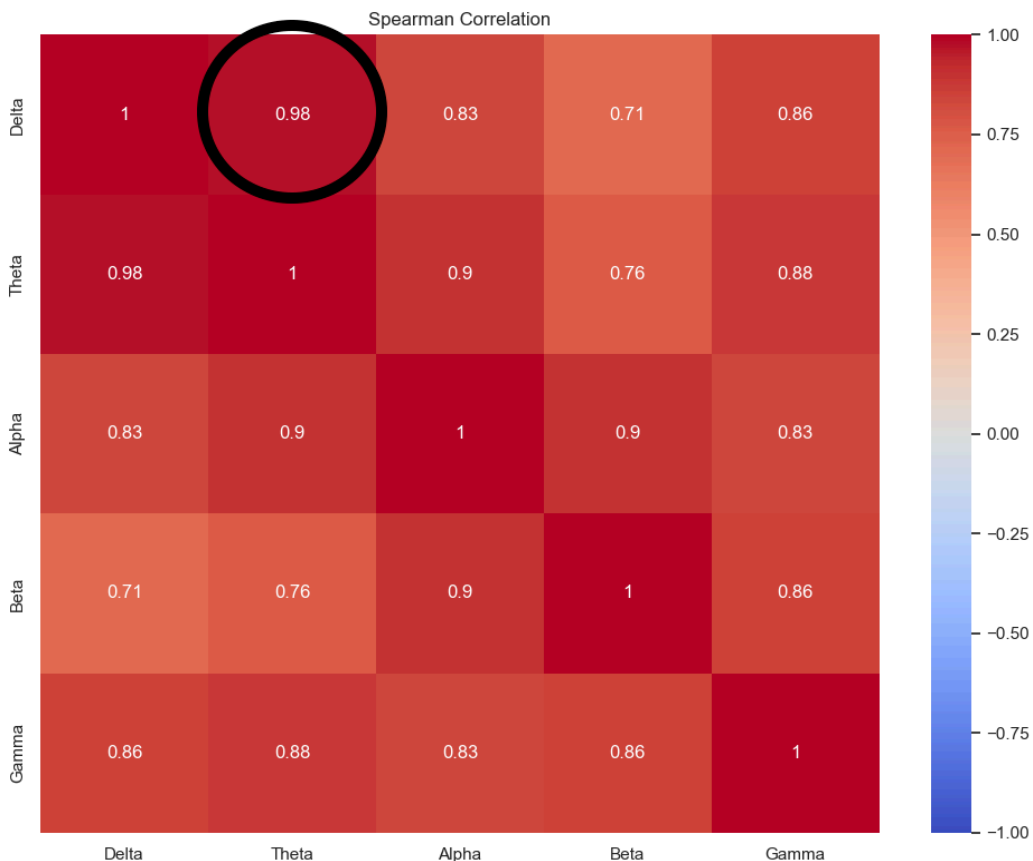
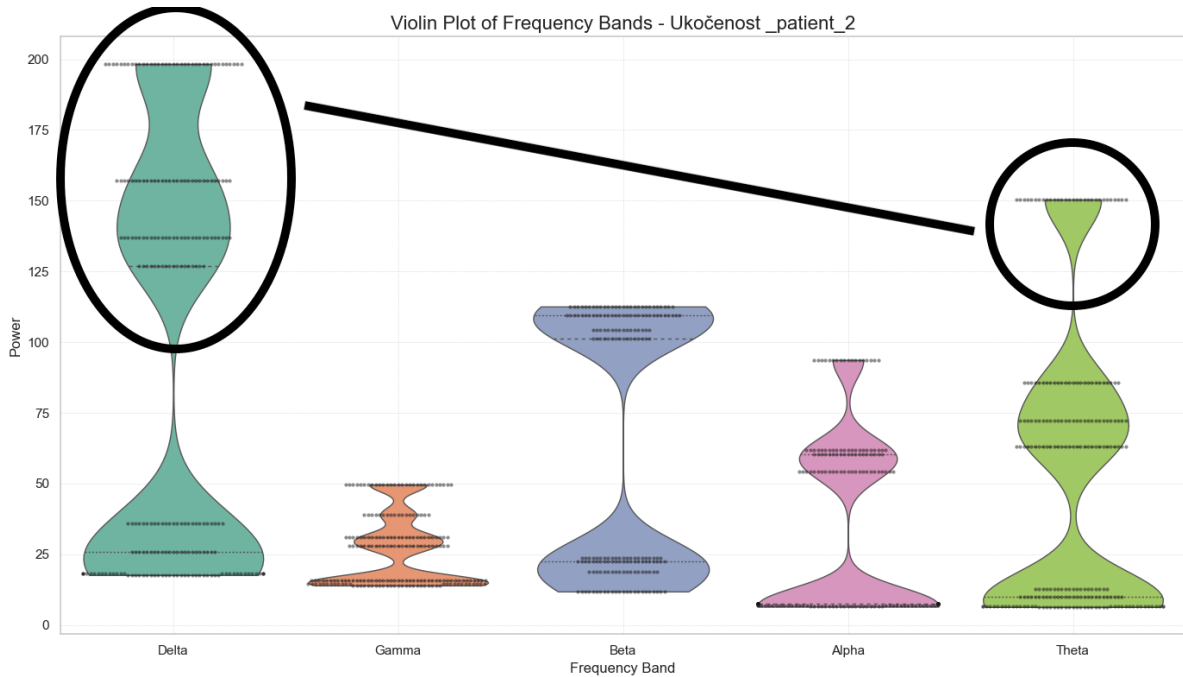
- **Beta aktivnost tijekom "Diskinezije":** Kod pacijenta 2, beta aktivnost značajno raste tijekom "Diskinezije" (u odnosu na stanje "Dobro Sam"), ukazujući na moguću povezanost beta oscilacija s pojavom ovog neželjenog efekta DBS terapije, što je u skladu s prethodnim istraživanjima.<sup>42</sup> Slika prikazuje spektralne karakteristike LFP-a tijekom "Diskinezije", s vidljivim porastom beta aktivnosti u trenutku pojave simptoma.



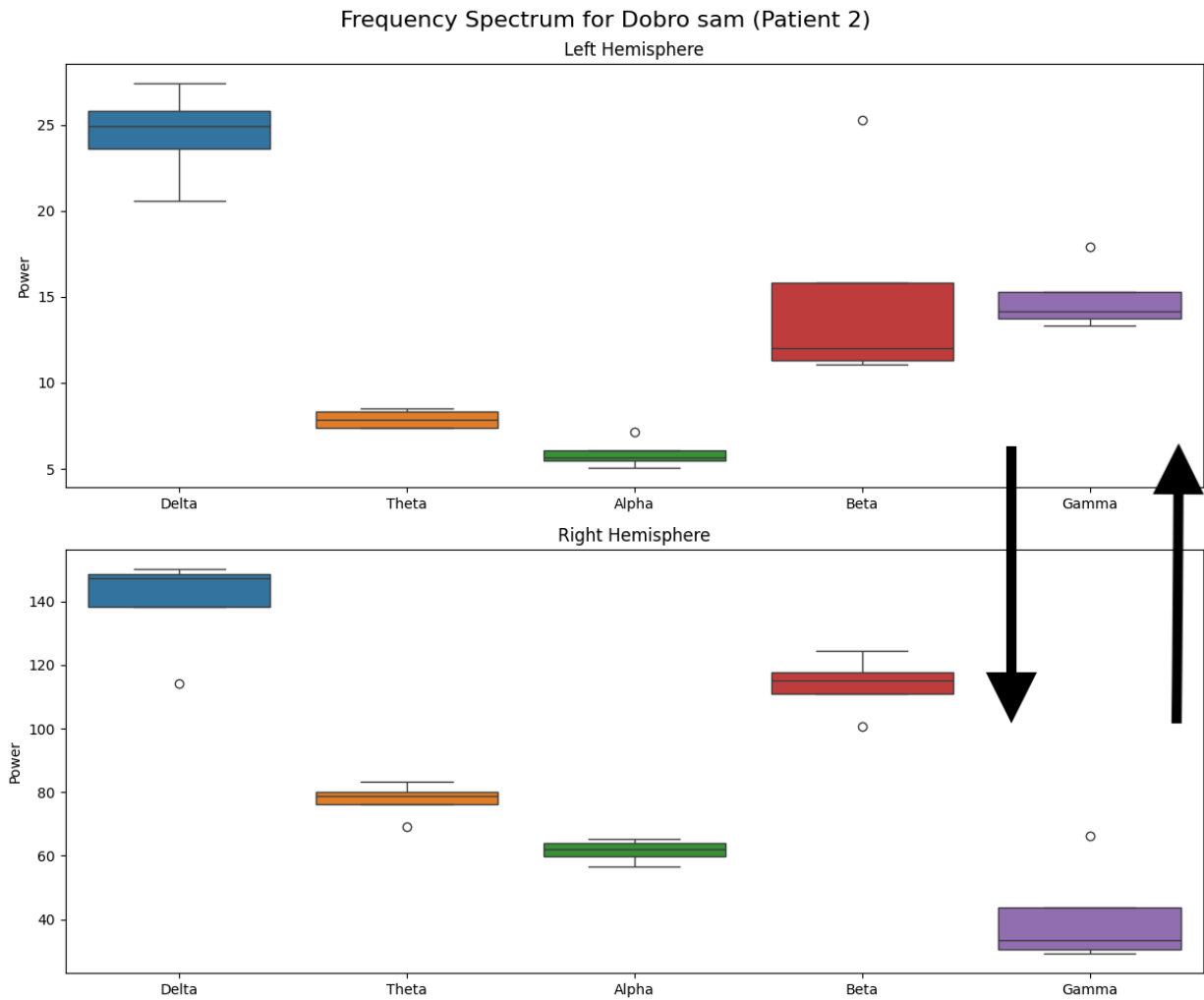
- U stanju "Usporenost" kod pacijenta 2 zabilježena je smanjena aktivnost u beta i gamma pojasevima, što odražava usporene kognitivne i motoričke funkcije.



- Theta-Delta Coupling tijekom “Ukočenosti”:** U pacijenta 2 zabilježen je izrazito visok theta-delta coupling, s korelacijom od 0.98, tijekom epizoda ukočenosti. Ova povezanost može ukazivati na patološku sinhronizaciju neuronskih mreža bazalnih ganglija, što je česta pojava u Parkinsonovoj bolesti. Takav coupling sugerira disfunkciju u motoričkoj regulaciji koja doprinosi simptomima poput rigidnosti. <sup>43–45</sup>



- Asimetrija gama aktivnosti:** Značajno je da je kod pacijenta 2 gama aktivnost znatno niža u lijevoj hemisferi u odnosu na desnu, bez obzira na kliničko stanje. Ova asimetrija otvara pitanje o lateralizaciji neuronske aktivnosti u gama opsegu i potencijalnoj povezanosti s dominantnom stranom tijela zahvaćenom simptomima, ili o karakteristikama postavki samih elektroda <sup>13,42</sup>



#### 5.1.4. Statistička analiza i implikacije

Statistička analiza spektralnih podataka otkrila je značajne razlike u obrascima moždane aktivnosti između dva pacijenta tijekom različitih kliničkih stanja, a dodatna analiza korelacija između frekvencijskih opsega pružila je uvid u njihovu međusobnu povezanost.

Kod pacijenta 1, nisu uočene značajne promjene u delta opsegu tijekom "Zamrznutosti" i "Lelujanja" ( $p > 0.05$ ), dok su najizraženije promjene zabilježene u beta opsegu, s značajnim povećanjem tijekom "Zamrznutosti" ( $p < 0.001$ ) i "Lelujanja" ( $p < 0.005$ ). Gama aktivnost pokazala je značajan porast samo tijekom "Lelujanja" ( $p < 0.005$ ). Analiza korelacija otkrila je snažnu povezanost između delta, theta i alfa opsega tijekom "Zamrznutosti" ( $r > 0.85$ ), dok je tijekom "Lelujanja" uočena jaka korelacija između theta, alfa i beta opsega ( $r > 0.77$ ). Zanimljivo je da je gama opseg pokazao slabu korelaciju s ostalim opsezima tijekom oba stanja, osim umjerene korelacije s beta opsegom tijekom "Zamrznutosti" ( $r = 0.55$ ).

Nasuprot tome, pacijent 2 pokazao je širi spektar promjena, s značajnim varijacijama u svim frekvencijskim opsezima za većinu kliničkih stanja. Delta opseg pokazao je značajne promjene tijekom svih analiziranih stanja ( $p < 0.05$  za "Diskineziju",  $p < 0.001$  za "Usporenost" i "Ukočenost"). Posebno su izražene promjene u beta opsegu tijekom "Diskinezije" ( $p < 0.05$ ), "Usporenosti" i "Ukočenosti" ( $p < 0.001$ ), dok je gama aktivnost bila značajno povećana tijekom "Usporenosti" ( $p < 0.001$ ) i "Ukočenosti" ( $p < 0.005$ ). Korelacijska analiza kod pacijenta 2 otkrila je izuzetno visoke korelacije između svih frekvencijskih opsega tijekom "Diskinezije" ( $r > 0.8$  za većinu parova), što sugerira visoku sinkronizaciju moždane aktivnosti tijekom ovog stanja. Tijekom "Ukočenosti" i "Usporenosti", također su uočene visoke korelacije između većine opsega ( $r > 0.75$ ), s posebno jakom vezom između delta i theta opsega ( $r > 0.92$ ).

**Tablica 1: Značajne promjene u frekvencijskim opsezima**

Pacijent	Simptom	Beta	Delta	Gamma
1	Zamrznutost	↑↑ ( $p < 0.001$ )	-	-
1	Lelujanje	↑↑ ( $p < 0.005$ )	-	↑↑ ( $p < 0.005$ )
2	Diskinezija	↑ ( $p < 0.05$ )	↑↑ ( $p < 0.01$ )	-
2	Usporenost	↑↑ ( $p < 0.001$ )	↑↑ ( $p < 0.001$ )	↑↑ ( $p < 0.001$ )
2	Ukočenost	↑↑ ( $p < 0.001$ )	↑↑ ( $p < 0.001$ )	↑↑ ( $p < 0.005$ )

Napomena: ↑ označava povećanje, ↑↑ označava značajno povećanje, - označava da nema značajne promjene

**Tablica 2: Ključne korelacije između frekvencijskih opsega**

Pacijent	Simptom	Najznačajnije korelacije
1	Zamrznutost	Delta-Theta ( $r = 0.89$ ), Theta-Alpha ( $r = 0.93$ )
1	Lelujanje	Theta-Alpha ( $r = 0.87$ ), Alpha-Beta ( $r = 0.92$ )
2	Diskinezija	Sve korelacije visoke ( $r > 0.8$ )
2	Usporenost	Delta-Theta ( $r = 0.93$ ), Alpha-Beta ( $r = 0.87$ )
2	Ukočenost	Delta-Theta ( $r = 0.98$ ), Theta-Alpha ( $r = 0.90$ )

**Tablica 3: Usporedba snage beta opsega između pacijenata**

Pacijent	Zamrznutost/Ukočenost	Lelujanje/Diskinezija
1	$25.03 \pm 5.12$	$22.76 \pm 4.89$
2	$103.45 \pm 12.67$	$91.23 \pm 10.56$

Napomena: Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

## 5.2. Analiza dugoročnih trendova LFP signala i kliničke manifestacije

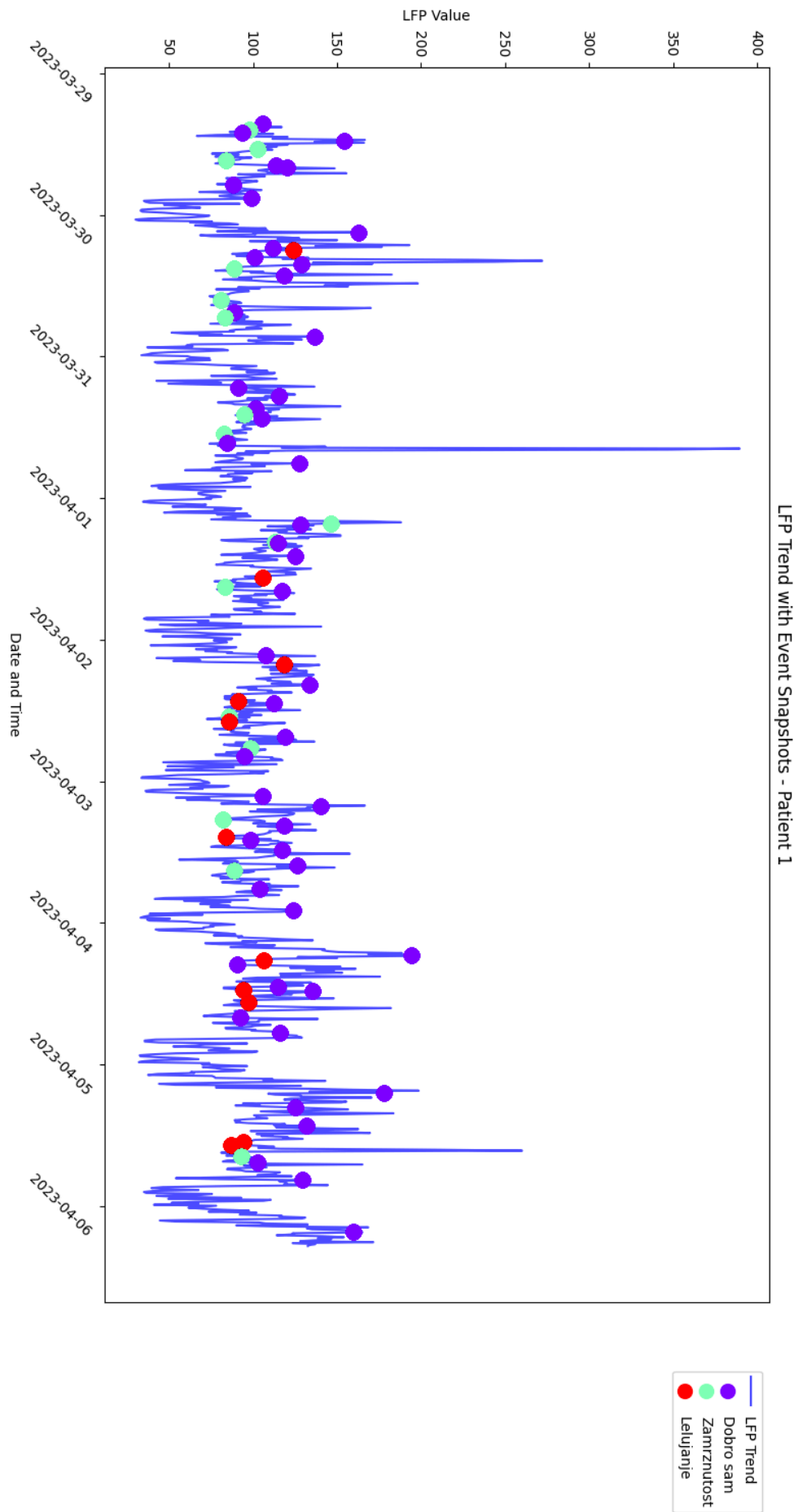
Osim spektralne analize za pojedinačne kliničke događaje, dugoročni trendovi LFP signala omogućuju dodatno razumijevanje povezanosti između moždane aktivnosti i kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti. Dugoročna analiza promjena u amplitudama LFP signala pruža uvid u dinamiku neuronske aktivnosti u STN-u, posebice u kontekstu vremenske pojave i trajanja kliničkih manifestacija.

### 5.2.1. Pacijent 1

Grafikon dugoročnih LFP trendova kod pacijenta 1 prikazuje značajne fluktuacije u LFP vrijednostima koje se poklapaju s različitim kliničkim događajima. Analiza pokazuje sljedeće ključne obrasce:

- **"Zamrznutost"**: Epizode ovog simptoma su češće u periodima kada su LFP vrijednosti povišene, sugerirajući da povećana neuronska aktivnost u STN-u može predisponirati pacijenta za pojavu "Zamrznutosti". Iako je korelacija između "Zamrznutosti" i LFP signala niska ( $r = 0.08$ ), značajnost korelacije ( $p = 0.0000$ ) ukazuje na postojanje konzistentnog, ali slabog odnosa.
- **"Lelujanje"**: Ovaj simptom pokazuje negativnu korelaciju s LFP signalima ( $r = -0.52$ ), što znači da se "Lelujanje" javlja u razdobljima nižih LFP vrijednosti. Ovaj nalaz upućuje na moguću ulogu smanjene neuronske aktivnosti u pojavi ovog simptoma, podržavajući ideju o varijabilnosti u mehanizmima simptomatologije između različitih kliničkih manifestacija.
- **"Dobro sam"**: Vrijednosti LFP signala su općenito stabilne i visoke tijekom epizoda "Dobro sam", što se očituje u najvećem efektu veličine za pacijenta 1 (Effect Size = 0.6). Ovaj obrazac sugerira da viša stabilnost u neuronskoj aktivnosti može biti povezana s boljim motoričkim stanjem pacijenta.

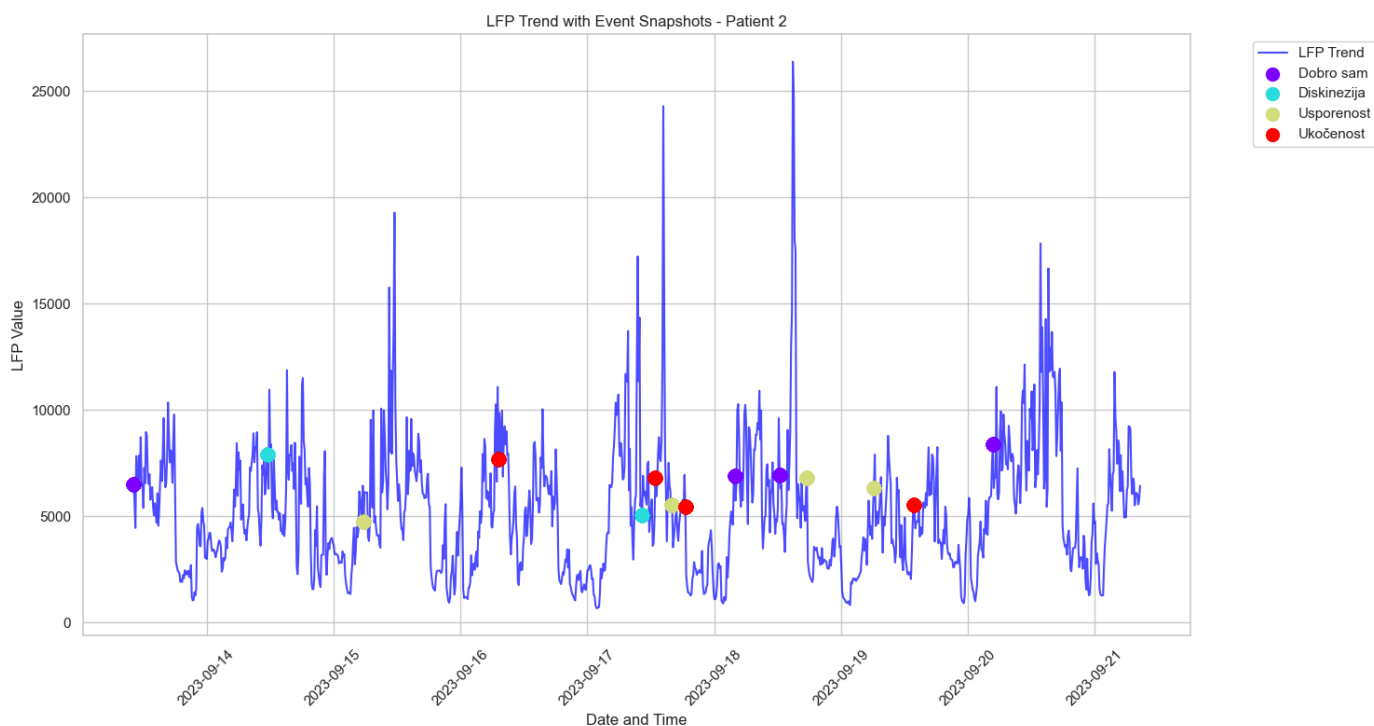


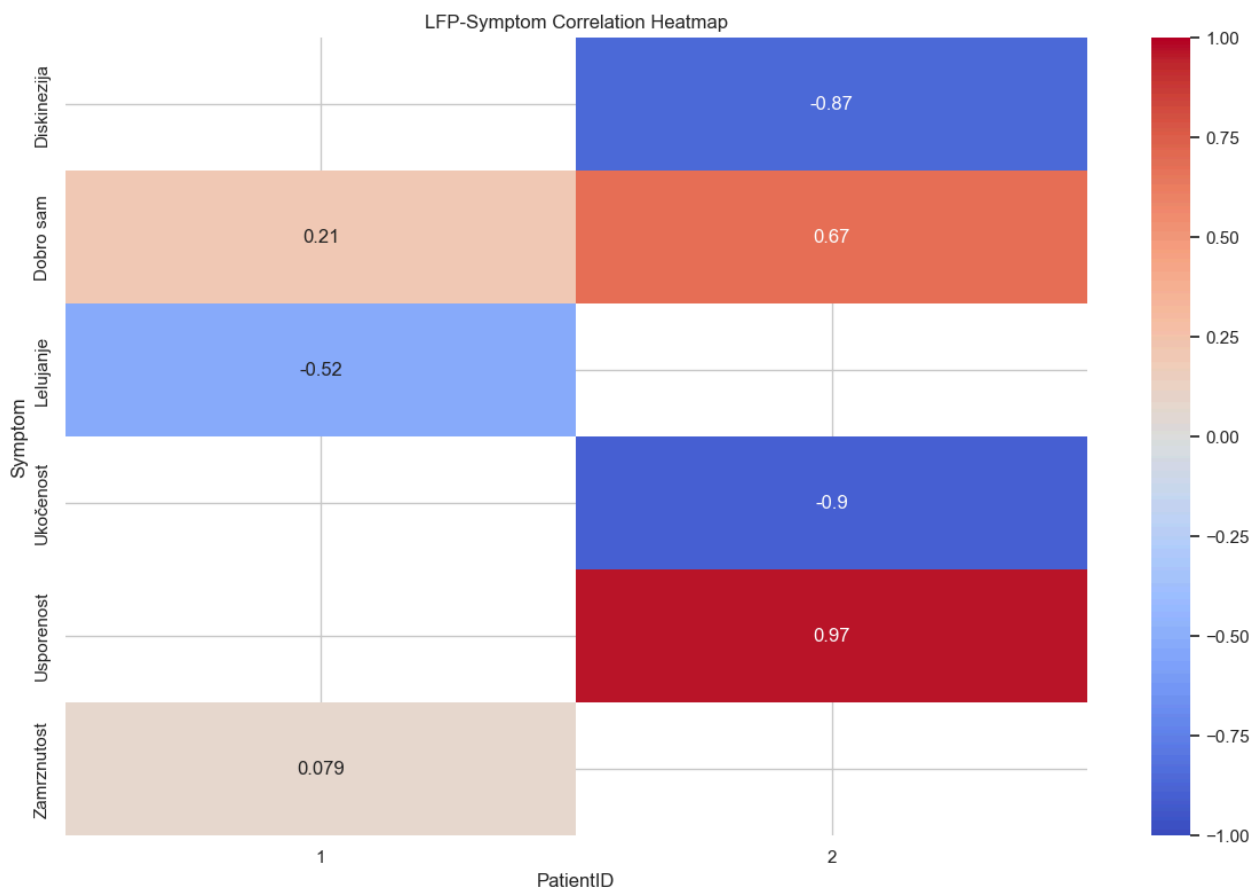
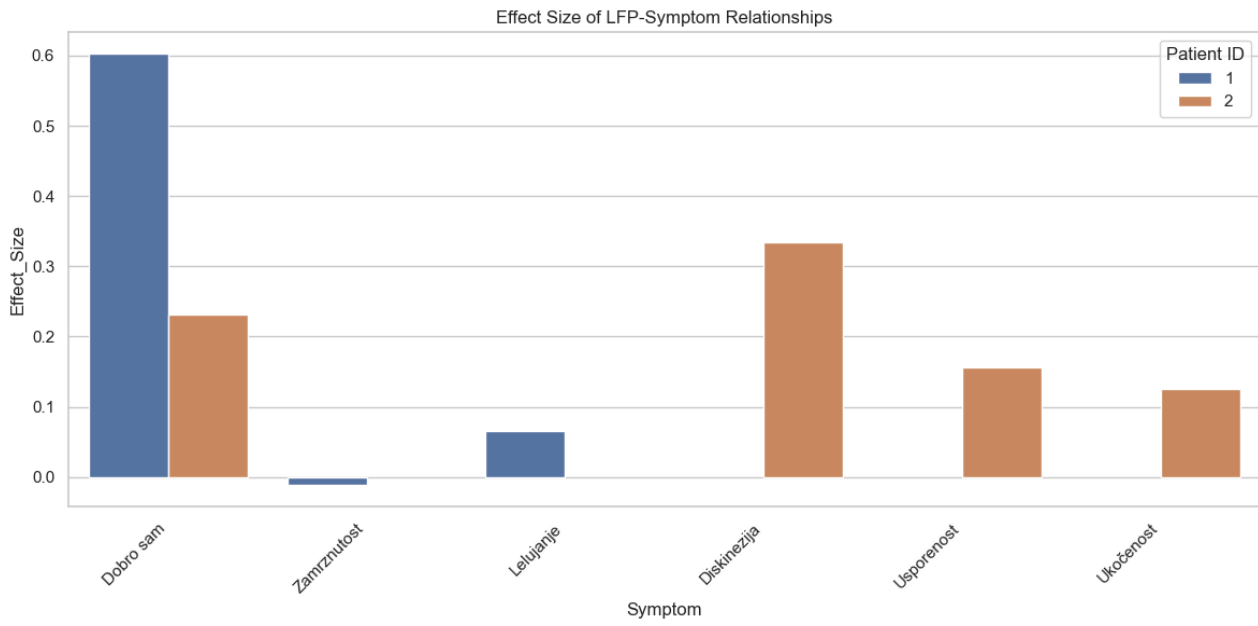


## 5.2.2. Pacijent 2

Pacijent 2 pokazuje drugačiji obrazac dugoročnih LFP trendova, s izraženim promjenama u amplitudama koje su visoko povezane s određenim simptomima:

- **"Diskinezija"**: Najveći efekt veličine (Effect Size = 0.33) zabilježen je tijekom epizoda "Diskinezije", s jasnim vrhovima LFP signala u tim trenucima. Korelacija između "Diskinezije" i LFP signala je visoka ( $r = -0.87$ ), ukazujući na snažan odnos između povišenih LFP vrijednosti i pojave ovog motoričkog simptoma, što se podudara s ranijim nalazima o povezanosti beta oscilacija s motoričkim nuspojavama DBS-a.
- **"Usporenost"**: Korelacija između "Usporenosti" i LFP signala je najjača zabilježena ( $r = 0.97$ ,  $p = 0.0000$ ), s epizodama koje se javljaju tijekom perioda s povišenim LFP vrijednostima. Ovaj nalaz naglašava ulogu pojačane neuronske aktivnosti u pojavi ovog simptoma, te potencijalnu patološku sinhronizaciju unutar bazalnih ganglija.
- **"Ukočenost"**: Simptom "Ukočenosti" pokazuje umjerenu korelaciju ( $r = -0.90$ ) s LFP signalima, što implicira da su epizode često prisutne tijekom perioda s nižim amplitudama LFP-a. Ovaj nalaz je značajan za daljnje istraživanje kako bi se bolje razumjela lateralizacija i asimetrija u neuralnim odgovorima na DBS terapiju.





## 6. RASPRAVA

Ova studija pruža vrijedan uvid u kompleksnu dinamiku lokalnih potencijala polja (LFP) tijekom duboke mozgovne stimulacije (DBS) kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću (PD). Analiza spektralnih karakteristika i dugoročnih trendova LFP signala otkriva detaljne obrasce neuronske aktivnosti koji su usko povezani s kliničkim manifestacijama bolesti, pružajući potencijalne biomarkere za optimizaciju DBS terapije.

Spektralna analiza LFP signala otkrila je značajne promjene u različitim frekvencijskim opsezima, s posebnim naglaskom na beta (13-35 Hz) i gama (31-100 Hz) aktivnost. Kod pacijenta 1, uočen je izrazit porast beta aktivnosti tijekom epizoda "Zamrznutosti", što je u skladu s prethodnim istraživanjima koja su povezala prekomjernu beta sinkronizaciju s motoričkim simptomima PB-a.<sup>5,6,46</sup> Ovaj nalaz podupire hipotezu da beta oscilacije mogu služiti kao pouzdani biomarker za detekciju i potencijalno predviđanje epizoda "Zamrznutosti", što bi moglo imati značajne implikacije za razvoj adaptivnih DBS protokola.<sup>27,47</sup>

Zanimljivo je primijetiti da je gama aktivnost pokazala različite obrasce kod dva pacijenta. Kod pacijenta 1, gama aktivnost je bila povišena tijekom "Lelujanja", dok je kod pacijenta 2 bila povezana s "Diskinezijom". Ova heterogenost u gama aktivnosti naglašava kompleksnost neuronskih mehanizama koji leže u podlozi različitih motoričkih simptoma PB-a i upućuje na potrebu za personaliziranim pristupom u interpretaciji LFP signala.<sup>20,48</sup> Swann i suradnici su prethodno izvijestili o povećanoj gama aktivnosti u hiperkinetičkim stanjima, što je u skladu s našim nalazima kod pacijenta 2 tijekom epizoda diskinezije.<sup>20</sup>

Analiza dugoročnih trendova LFP signala pružila je dodatni uvid u temporalnu dinamiku neuronske aktivnosti i njenu povezanost s kliničkim manifestacijama. Kod pacijenta 1, uočena je niska, ali statistički značajna korelacija između povišenih LFP vrijednosti i pojave "Zamrznutosti", što sugerira da povećana neuronska aktivnost u subtalamičkoj jezgri (STN) može predisponirati pacijenta za ovaj simptom. Ovaj nalaz je u skladu s istraživanjem Neumanna i suradnika,<sup>17</sup> koji su pokazali da sinkronizirana oscilatorna aktivnost u STN-u korelira s motoričkim oštećenjem kod pacijenata s PB-om.

S druge strane, kod pacijenta 2 uočena je snažna negativna korelacija između LFP signala i pojave "Diskinezije", što implicira da se ovaj neželjeni efekt DBS terapije javlja u periodima snižene neuronske aktivnosti u STN-u. Ovaj nalaz otvara intrigantno pitanje o potencijalnoj ulozi "hipokorekcije" u nastanku diskinezija, gdje pretjerana supresija patološke aktivnosti može

dovesti do neželjenih motoričkih nuspojava.<sup>42</sup>

Posebno je zanimljiv nalaz izrazito visokog theta-delta couplinga tijekom epizoda ukočenosti kod pacijenta 2. Ovaj fenomen, s korelacijom od 0,98, sugerira snažnu patološku sinkronizaciju neuronskih mreža bazalnih ganglija, što je u skladu s istraživanjima López-Azcárate i suradnika koji su demonstrirali važnost delta-posredovanog cross-frequency couplinga u organizaciji oscilatorne aktivnosti kortiko-bazalnih ganglija.<sup>23,43-45</sup>

Asimetrija u gama aktivnosti između hemisfera kod pacijenta 2 otvara pitanje o lateralizaciji neuronske aktivnosti i njenoj potencijalnoj povezanosti s dominantnom stranom tijela zahvaćenom simptomima. Ova opservacija naglašava važnost bilateralnog praćenja LFP signala u optimizaciji DBS terapije, što su prethodno istaknuli Little i suradnici u svom radu o bilateralnoj adaptivnoj DBS.<sup>49</sup>

Implikacije ovih nalaza za kliničku praksu su višestruke. Prvo, identificirani obrasci LFP aktivnosti mogu služiti kao objektivni biomarkeri za prilagodbu DBS parametara. Primjerice, detekcija povišene beta aktivnosti mogla bi se koristiti za automatsko podešavanje stimulacije s ciljem supresije patološke sinkronizacije.<sup>22</sup> Drugo, razumijevanje dugoročnih trendova LFP signala može pomoći u predviđanju i prevenciji neželjenih motoričkih fluktuacija, omogućujući proaktivni pristup u upravljanju simptomima.<sup>12</sup>

Međutim, važno je naglasiti ograničenja ove studije. Mali uzorak od dva pacijenta, uz kratki period praćenja te različite postavke praćenja ograničavaju generalizaciju nalaza i naglašavaju potrebu za većim, longitudinalnim studijama. Također, heterogenost u obrascima LFP aktivnosti između pacijenata ukazuje na nužnost individualiziranog pristupa u interpretaciji ovih signala.

Buduća istraživanja trebala bi se fokusirati na integraciju LFP analize s drugim biomarkerima, poput elektroencefalografije (EEG) i akcelerometrije, kako bi se dobila sveobuhvatnija slika neuronske aktivnosti i motoričke funkcije.<sup>23,38</sup> Također, primjena naprednih metoda strojnog učenja i umjetne inteligencije, poput nedavno razvijenih foundation modela za moždanu aktivnost, mogla bi dodatno unaprijediti našu sposobnost detekcije suptilnih obrazaca u LFP signalima i njihove povezanosti s kliničkim ishodima.<sup>32,33</sup> Daljnja istraživanja na većem uzorku pacijenata, uz integraciju naprednih analitičkih metoda, mogla bi dovesti do značajnog napretka u primjeni adaptivne DBS terapije i poboljšanja kvalitete života pacijenata s Parkinsonovom bolešću.

## 7. ZAKLJUČAK

Ova studija predstavlja značajan korak prema boljem razumijevanju neurofizioloških mehanizama Parkinsonove bolesti i optimizaciji DBS terapije. Analizom lokalnih potencijala polja (LFP) tijekom duboke mozgovne stimulacije, identificirali smo specifične obrasce neuronske aktivnosti koji su usko povezani s različitim kliničkim manifestacijama bolesti. Ovi nalazi pružaju obećavajuću osnovu za razvoj personaliziranih, adaptivnih terapijskih pristupa koji bi mogli značajno unaprijediti kvalitetu života pacijenata s Parkinsonovom bolešću.

Ključni zaključci studije uključuju:

1. Potvrdu važnosti beta oscilacija kao potencijalnog biomarkera za simptome poput "Zamrznutosti", što otvara mogućnosti za razvoj preciznijih metoda detekcije i prevencije ovog simptoma.
2. Otkriće heterogenih obrazaca gama aktivnosti povezanih s različitim motoričkim simptomima, što naglašava potrebu za individualiziranim pristupom u interpretaciji LFP signala i prilagodbi DBS terapije.
3. Identifikaciju visokog theta-delta couplinga tijekom epizoda ukočenosti, što pruža nove uvide u patofiziologiju ovog simptoma i potencijalne terapijske ciljeve.
4. Prepoznavanje važnosti asimetrije u neuronskoj aktivnosti između hemisfera, što ima implikacije za optimizaciju bilateralne DBS terapije.

Ovi nalazi unapređuju naše razumijevanje Parkinsonove bolesti i otvaraju put preciznim i personaliziranim terapijama. Buduća istraživanja trebala bi potvrditi ove nalaze na većem uzorku, povezati LFP analize s drugim biomarkerima te koristiti umjetnu inteligenciju za dublju analizu neuronskih podataka. Razvoj AI i zatvorenih sustava (closed-loop) unutar DBS uređaja, koristeći uređaje slične Medtronic Percept-u, revolucionira liječenje omogućujući praćenje neuronske aktivnosti u stvarnom vremenu. Iako još nisu standardizirani, ovi uređaji trebali bi biti ključni u budućim terapijskim strategijama jer pružaju neprocjenjive uvide u mehanizme bolesti, optimizaciju terapije i otvaraju mogućnosti za nove dijagnoze i učinkovitije liječenje.

Ova tehnologija transformira način liječenja neuroloških poremećaja, omogućujući bolje razumijevanje korelacija između simptoma i terapijskih učinaka, te značajno unapređuje personalizaciju terapije. Daljnja istraživanja u ovom smjeru mogu otvoriti nova poglavlja u neurološkoj medicini, dovodeći do razvoja preciznih, učinkovitih i prilagođenih terapijskih rješenja koja će u konačnici poboljšati kvalitetu života pacijenata.

## 8. ZAHVALE

Iskreno zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Fadiju Almahariqu, na pruženoj prilici, povjerenju, te neprocjenjivoj pomoći i razumijevanju šire slike naših zajedničkih ambicija tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala upućujem svojim roditeljima, Vijoleti i Miroslavu, koji su bili uz mene u najtežim trenucima, pružajući mi neizmjernu podršku tijekom cijelog mog obrazovanja i života. Vaša ljubav i snaga su mi bili temelj na kojem sam gradio svoj uspjeh.

Zahvaljujem svom bratu Nevenu, koji neizmjereno vjeruje u moje sposobnosti i koji je izuzetno ponosan na mene. Tvoja vjera u mene je neprocjenjiva motivacija.

Posebna zahvala ide mojoj baki i djedu, čija želja da završim fakultet me uvijek podsjeća na važnost upornosti i obrazovanja.

Hvala Srkiju i Maji, kao i Viti i Neni, s kojima uvijek uživam provoditi vrijeme.

Također, zahvaljujem svim profesorima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Hvala vam na predanosti, trudu i strasti s kojom ste dijelili svoje znanje, što mi je omogućilo da rastem i razvijam se kao budući stručnjak.

Za kraj, hvala svima koji su bili dio mog akademskog puta. Vaša podrška, znanje i inspiracija bili su ključni u postizanju mojih ciljeva.

## 9. LITERATURA

1. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017.; 124: 901–905.
2. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008.; 86: 109–127.
3. Aminoff M, Simon R. *Lange Clinical Neurology*. 10. izd. Columbus, OH: McGraw-Hill Education, 2018.
4. Suthana N, Fried I. Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *Neuroimage* 2014.; 85 Pt 3: 996–1002.
5. Kühn AA, Kempf F, Brücke C, i sur. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 2008.; 28: 6165–6173.
6. Chen P-L, Chen Y-C, Tu P-H, i sur. Subthalamic high-beta oscillation informs the outcome of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2022.; 16: 958521.
7. Maling N, Lempka SF, Blumenfeld Z, i sur. Biophysical basis of subthalamic local field potentials recorded from deep brain stimulation electrodes. *J Neurophysiol* 2018.; 120: 1932–1944.
8. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, i sur. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes: Five-year outcomes. *Neurology* 2020.; 95: e393–e401.
9. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, i sur. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013.; 368: 610–622.
10. Follett KA, Weaver FM, Stern M, i sur. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010.; 362: 2077–2091.
11. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019.; 15: 234–242.
12. Fasano A, Mure H, Oyama G, i sur. Subthalamic nucleus local field potential stability in patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2024.; 199: 106589.
13. Yin Z, Zhu G, Zhao B, i sur. Local field potentials in Parkinson's disease: A frequency-based review. *Neurobiol Dis* 2021.; 155: 105372.
14. Shah A, Nguyen T-AK, Peterman K, i sur. Combining multimodal biomarkers to guide deep brain stimulation programming in Parkinson disease. *Neuromodulation* 2023.; 26: 320–332.
15. Little S, Brown P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease?: Brain signals for control of DBS in PD. *Ann N Y Acad Sci* 2012.; 1265: 9–24.
16. Wiest C, Tinkhauser G, Pogosyan A, i sur. Local field potential activity dynamics in response to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2020.; 143: 105019.
17. Neumann W-J, Degen K, Schneider G-H, i sur. Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016.; 31: 1748–1751.
18. Dale J, Schmidt SL, Mitchell K, i sur. Evoked potentials generated by deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2022.; 15: 1040–1047.



19. Hirschmann J, Steina A, Vesper J, i sur. Neuronal oscillations predict deep brain stimulation outcome in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2022.; 15: 792–802.
20. Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, i sur. Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016.; 36: 6445–6458.
21. Swinnen BEKS, Stam MJ, Buijink AWG, i sur. Employing LFP recording to optimize stimulation location and amplitude in chronic DBS for Parkinson's disease: A proof-of-concept pilot study. *Deep Brain Stimulation* 2023.; 2: 1–5.
22. Radcliffe EM, Baumgartner AJ, Kern DS, i sur. Oscillatory beta dynamics inform biomarker-driven treatment optimization for Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2023.; 129: 1492–1504.
23. Hodnik T, Roytman S, Bohnen NI, i sur. Beta-gamma phase-amplitude coupling as a non-invasive biomarker for Parkinson's disease: Insights from electroencephalography studies. *Life (Basel)* 2024.; 14: 391.
24. Medtronic. Deep Brain Stimulation Systems - Percept Platform, <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulation-systems/percept-pc.html> (pristupljeno 02. lipanj 2023.).
25. Sellers KK, Gilron R 'ee, Anso J, i sur. Analysis-rcs-data: Open-Source Toolbox for the Ingestion, Time-Alignment, and Visualization of Sense and Stimulation Data From the Medtronic Summit RC+S System. *Front Hum Neurosci*; 15, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2021.714256> (2021., pristupljeno 02. lipanj 2023.).
26. Lewis S, Radcliffe E, Ojemann S, i sur. Pilot study to investigate the use of in-clinic sensing to identify optimal stimulation parameters for deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease. *Neuromodulation* 2024.; 27: 509–519.
27. Molina R, Hass CJ, Cernera S, i sur. Closed-loop deep brain stimulation to treat medication-refractory freezing of gait in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*; 15. Epub ahead of print 01. ožujak 2021. DOI: 10.3389/fnhum.2021.633655.
28. Wong JK, Mayberg HS, Wang DD, i sur. Proceedings of the 10th annual deep brain stimulation think tank: Advances in cutting edge technologies, artificial intelligence, neuromodulation, neuroethics, interventional psychiatry, and women in neuromodulation. *Front Hum Neurosci*; 16. Epub ahead of print 27. siječanj 2023. DOI: 10.3389/fnhum.2022.1084782.
29. Rohr-Fukuma M, Stieglitz LH, Bujan B, i sur. Neurofeedback-enabled beta power control with a fully implanted DBS system in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2024.; 165: 1–15.
30. Oehr CR, Cernera S, Hammer LH, i sur. Personalized chronic adaptive deep brain stimulation outperforms conventional stimulation in Parkinson's disease. *bioRxiv*. Epub ahead of print 08. kolovoz 2023. DOI: 10.1101/2023.08.03.23293450.
31. Wang DD, de Hemptinne C, Miocinovic S, i sur. Subthalamic local field potentials in Parkinson's disease and isolated dystonia: An evaluation of potential biomarkers. *Neurobiol Dis* 2016.; 89: 213–222.
32. Caro JO, de Oliveira Fonseca AH, Rizvi SA, i sur. BrainLM: A foundation model for brain activity recordings. U: *The Twelfth International Conference on Learning Representations*, <https://openreview.net/pdf?id=RwI7ZEFr27> (2023., pristupljeno 05. rujanj 2024.).
33. Yuan Z, Zhang D, Chen J, i sur. Brant-2: Foundation model for brain signals. *arXiv [q-bio.NC]*,

<http://arxiv.org/abs/2402.10251> (2024., pristupljeno 05. rujan 2024.).

34. Plumb T. How Piramidal is using AI to decode the human brain. *VentureBeat*, <https://venturebeat.com/ai/exclusive-how-piramidal-is-using-ai-to-decode-the-human-brain/> (2024., pristupljeno 07. rujan 2024.).
35. Sil T, Hanafi I, Eldebakey H, i sur. Wavelet-based bracketing, time-frequency beta burst detection: New insights in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2023.; 20: 1767–1778.
36. Zapata Amaya V, Aman JE, Johnson LA, i sur. Low-frequency deep brain stimulation reveals resonant beta-band evoked oscillations in the pallidum of Parkinson's Disease patients. *Front Hum Neurosci* 2023.; 17: 1178527.
37. Wang R, Chen ZS. Large-scale foundation models and generative AI for BigData neuroscience. *Neurosci Res*. Epub ahead of print 17. lipanj 2024. DOI: 10.1016/j.neures.2024.06.003.
38. Cernera S, Pramanik L, Boogaart Z, i sur. The Human Tic Detector: An automatic approach to tic characterization using wearable sensors. *Clin Neurophysiol* 2022.; 134: 102–110.
39. Cernera S, Alcantara JD, Opri E, i sur. Wearable sensor-driven responsive deep brain stimulation for essential tremor. *Brain Stimul* 2021.; 14: 1434–1443.
40. Šabijan M. LFP Hero, <https://github.com/marinosabijan/LFP-Hero>.
41. Whalen TC, Willard AM, Rubin JE, i sur. Delta oscillations are a robust biomarker of dopamine depletion severity and motor dysfunction in awake mice. *J Neurophysiol* 2020.; 124: 312–329.
42. Fogelson N, Pogosyan A, Kühn AA, i sur. Reciprocal interactions between oscillatory activities of different frequencies in the subthalamic region of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2005.; 22: 257–266.
43. Muthuraman M, Bange M, Koirala N, i sur. Cross-frequency coupling between gamma oscillations and deep brain stimulation frequency in Parkinson's disease. *Brain* 2020.; 143: 3393–3407.
44. Adams NE, Teige C, Mollo G, i sur. Theta/delta coupling across cortical laminae contributes to semantic cognition. *J Neurophysiol* 2019.; 121: 1150–1161.
45. López-Azcárate J, Nicolás MJ, Cordon I, i sur. Delta-mediated cross-frequency coupling organizes oscillatory activity across the rat cortico-basal ganglia network. *Front Neural Circuits* 2013.; 7: 155.
46. Neumann W-J, Staub-Bartelt F, Horn A, i sur. Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2017.; 128: 2286–2291.
47. Bouthour W, Mégevand P, Donoghue J, i sur. Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond. *Nat Rev Neurol* 2019.; 15: 343–352.
48. Tinkhauser G, Torrecillos F, Duclos Y, i sur. Beta burst coupling across the motor circuit in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*; 117. Epub ahead of print rujan 2018. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.06.007.
49. Little S, Beudel M, Zrinzo L, i sur. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016.; 87: 717–721.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Puli, 06. listopada 1997. godine. Nakon završetka Prirodoslovno matematičke gimnazije u Puli, 2016. godine započeo sam studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Kombinacija medicine i tehničkih znanosti usmjerila je moj akademski i profesionalni razvoj prema inovativnim rješenjima u zdravstvu.

Godine 2018. osnovao sam LUXHEAL, platformu koja je razvijala softverska rješenja za podršku pacijentima i kliničarima u kardiovaskularnoj rehabilitaciji. Kao osnivač, predvodio sam timove u razvoju i implementaciji chatbot tehnologija koje su olakšavale upravljanje zdravstvenim stanjima pacijenata.

Nakon toga, u svibnju 2020. godine, osnovao sam NAOMI Mental Wellness, digitalnu platformu za kognitivno-bihevioralnu terapiju, preuzevši ulogu voditelja razvoja i operacija. Projekt je bio usmjeren na pružanje dostupne mentalne zdravstvene podrške, što je rezultiralo uspješnim prikupljanjem sredstava i širokim prihvaćanjem aplikacije.

Najnoviji projekt, Asymptote Health, pokrenut 2022. godine, fokusiran je na razvoj softverskih rješenja za upravljanje zdravstvenim stanjima na daljinu te implementaciju umjetne inteligencije u zdravstveni sustav, nastavljajući moj rad na povezivanju napredne tehnologije s praktičnom medicinskom primjenom.

Svoje znanje i iskustvo iz neurokirurgije stekao sam tijekom prakse u Kliničkom bolničkom centru Dubrava u Zagrebu, gdje sam sudjelovao u brojnim neurokirurškim zahvatima, čime sam produbio razumijevanje složenih medicinskih procedura i tehnologija. Ovaj iskustveni put omogućio mi je da svoj profesionalni fokus usmjerim na integraciju najnovijih tehnoloških dostignuća u svakodnevnu medicinsku praksu, s ciljem poboljšanja kvalitete života pacijenata i unapređenja zdravstvenog sustava.