

ПРИЗНАКИ АСИММЕТРИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

*А.В. Габова**, *М.С. Королев***, *Г.Д. Кузнецова**, *В.В. Гнездицкий****, *Г.Р. Попов*****,
*А.В. Карabanов****, *А.С. Базян**, *С.Н. Иллариошкин****, *Ю.В. Обухов***

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия,

**Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Москва, Россия,

***Научный центр Неврологии РАМН, Москва, Россия,

****Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

agabova@yandex.ru

Болезнь Паркинсона (БП) является тяжелым заболеванием, связанным с развитием нейродегенеративного процесса в ряде структур мозга. Важнейшим этапом патогенеза БП считается дегенерация дофаминергических нейронов nigrostriарной системы, в результате чего возникают двигательные нарушения. Известно, что патологический процесс при БП начинается задолго до появления признаков нарушения моторики, и преклиническая стадия может продолжаться в течение 10-25 лет. Еще одной особенностью БП является одностороннее начало процесса. Это может быть обнаружено с помощью современных методов нейровизуализации. Самым ранним клиническим симптомом БП является односторонний тремор. Но даже тогда, когда симптомы становятся двусторонними, они проявляются более отчетливо на стороне дебюта симптоматики. В последнее время уделяется большое внимание поиску эндогенных маркеров ранних и преклинических стадий БП. Полагают, что раннее начало лечения будет способствовать эффективной задержке или даже прекращению дегенеративного процесса. Наиболее надежными для этой цели были бы современные методы нейровизуализации и исследование специфических для БП мутаций генов [1,2]. Однако оба эти метода слишком дороги, чтобы использовать их для широкого обследования населения. Необходимо искать другие подходы, использовать другие, неинвазивные методы. При этом следует учитывать, что поиск маркеров на преклинической стадии БП до появления двигательных нарушений чрезвычайно затруднен. Предполагается, однако, что маркеры, обнаруженные на самой ранней клинической стадии, могут быть характерными и для преклинической стадии.

Одним из доступных и широко распространенных методов исследования мозговой патологии является электроэнцефалографический метод. Анализу электрической активности мозга у пациентов с БП посвящено относительно небольшое количество работ. Было установлено, что для БП характерно снижение частоты доминирующих ритмов ЭЭГ и изменение относительной мощности основных частотных диапазонов [3, 4, 5, 6]. Эти результаты были получены методом спектрально-когерентного анализа. Специальных исследований, посвященных анализу ЭЭГ на самых ранних этапах БП практически нет. Межполушарная асимметрия ЭЭГ при БП рассматривалась только в единичных работах. Были обнаружены различия спектров мощности ЭЭГ симметричных точек коры, в особенности в центральной и теменной областях [7]. В нашей предыдущей работе, используя вейвлет преобразование, мы обнаружили при БП нестабильность частотно-временных характеристик ЭЭГ, проявлявшуюся в том, что доминирующая активность возникала в виде всплесков [8]. У одной из пациенток (68 лет) с 1-й стадией БП и односторонним тремором была обнаружена асимметрия ЭЭГ, выразившаяся в сохранности альфа активности в ипсилатеральном к тремору полушарии и в появлении более медленной активности в контралатеральном полушарии, в особенности в центральной и париетальной областях..

Задачей данной работы было исследование признаков асимметрии ЭЭГ у пациентов с БП на начальной и на более поздних стадиях развития заболевания. Было использовано преобразование вейвлет Морле, а для более точной оценки частотно-временной структуры ЭЭГ строились «мгновенные» спектры ЭЭГ, характеризующие частоту и амплитуду процесса в различные моменты времени. «Мгновенный» спектр можно построить для любой точки отрезка ЭЭГ, проведя сечение вейвлет спектрограммы параллельно оси частоты. Учитывая амплитудную модуляцию доминирующего альфа ритма в норме и всплесчную структуру ЭЭГ у пациентов с БП мы проводили сечения вейвлет спектрограмм через вершины всплесков, которые хорошо определялись на двумерном графике вейвлет преобразования как в случае нормальной, так и патологически измененной ЭЭГ. Определялась наибольшая по амплитуде частотная составляющая мгновенных спектров и строились точечные диаграммы их распределения во времени на данном отрезке ЭЭГ. Такой метод оценки частотно-временной структуры ЭЭГ был применен в нашей предыдущей работе [9]. Было показано, что у молодых пациентов с первой стадией БП частота всплесков доминирующей активности достоверно выше, чем у здоровых испытуемых той же

возрастной группы. Напротив, для всех пациентов пожилого возраста со 2-3 стадией БП, характерным было достоверное снижение частоты вспышек доминирующей активности ЭЭГ.

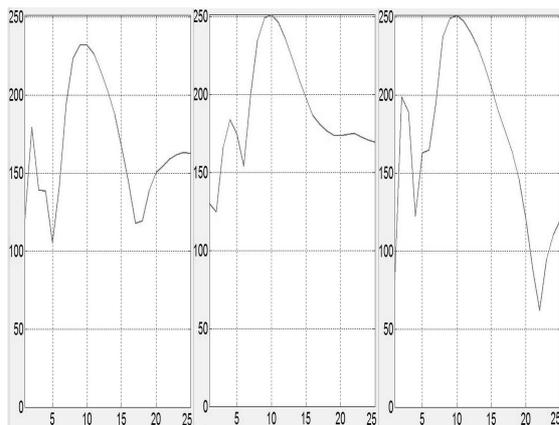
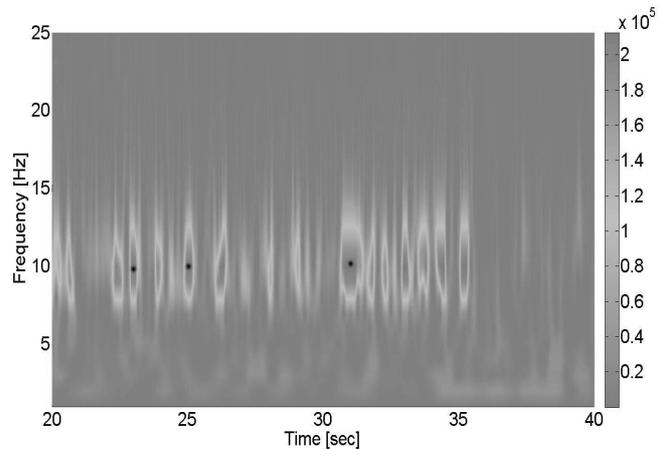


Рис.1. Двумерный график преобразования вейвлет Морле здорового испытуемого 19 лет (слева). По осям – время и частота. Точками отмечены вспышки, для которых построены «мгновенные» спектры, приведенные в правой части рисунка. По вертикали – коэффициент вейвлета W , пропорциональный амплитуде; по горизонтали – частота в Гц.

Рисунок 1 дает представление о том, как выделялись “мгновенные спектры” ЭЭГ. Двумерный график вейвлет преобразования данного отрезка ЭЭГ демонстрирует устойчивый доминирующий ритм ЭЭГ здорового испытуемого. Черными точками на графике отмечены вспышки, альфа ритма, для которых были построены три “мгновенные” спектра. Максимум амплитуды приведенных «мгновенных» спектров приходится на 9,9-10 Гц.

На основании полученных “мгновенных” спектров были построены гистограммы частоты вспышек ЭЭГ для разных групп пациентов. Было показано, что

имеются достоверные различия между парами гистограмм здоровых испытуемых и пациентов с БП той же возрастной группы. Оценка достоверности проводилась по тестам Man-Whitny (сравнение медиан распределений) и Anssary-Bradly (сравнение дисперсий распределений).

Имея материал, характеризующий в целом вспышечную активность ЭЭГ здоровых испытуемых и пациентов с БП, мы могли сравнивать процессы, происходящие в различных областях коры, в том числе оценивать сходство и различие вспышечной активности в симметричных отделах коры. На рис. 2 приводятся диаграммы, построенные для ЭЭГ окципитальной и центральной областей коры молодого здорового испытуемого (а) и пациента из той же возрастной группы на 1-й стадии БП.

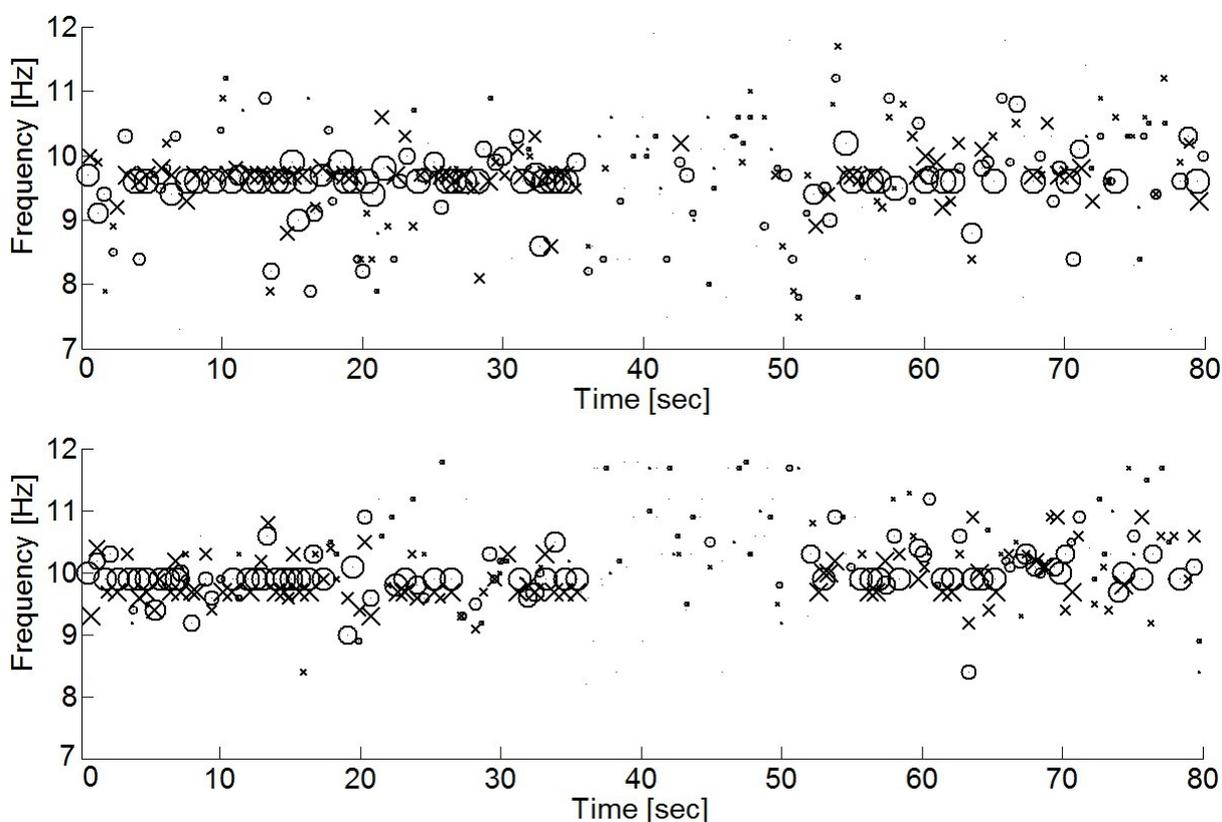


Рис. 2. Диаграммы, демонстрирующие частоту вспышек ЭЭГ в диапазоне от 7 до 15 Гц правого и левого полушарий у здорового испытуемого (20 лет). Вверху – центральные, внизу – окципитальные области коры. Кружечки – левое полушарие, крестики – правое полушарие. По оси абсцисс – время в сек., по оси ординат – частота в Гц

На каждой диаграмме данные, полученные для левого полушария нанесены в виде кружочков а для правого - в виде крестиков. Разная величина этих значков отражает амплитуду соответствующих вспышек. У здорового испытуемого в окципитальной коре как справа, так и слева доминирующая активность имеет частоту

10 Гц. Возникающие серии вспышек (3-36 сек и 45-72 сек на диаграмме), начинаются и заканчиваются одновременно как в правом, так и в левом полушарии. Т.е. асимметрии по альфа диапазону у данного здорового испытуемого не наблюдается. Хорошее совпадение частоты вспышек справа и слева наблюдается также в центральной области коры. Однако, как показывает сравнение верхней и нижней части рисунка доминирующая активность в окципитальной и центральной областях коры несколько отличаются по частоте. Примерно такие же характеристики были получены и у 4-х других, обследованных нами молодых здоровых испытуемых.

На рис. 3 представлены диаграммы вспышек ЭЭГ для окципитальной и центральной областей коры молодого пациента с БП 1-й стадии (по шкале Хен-Яр).

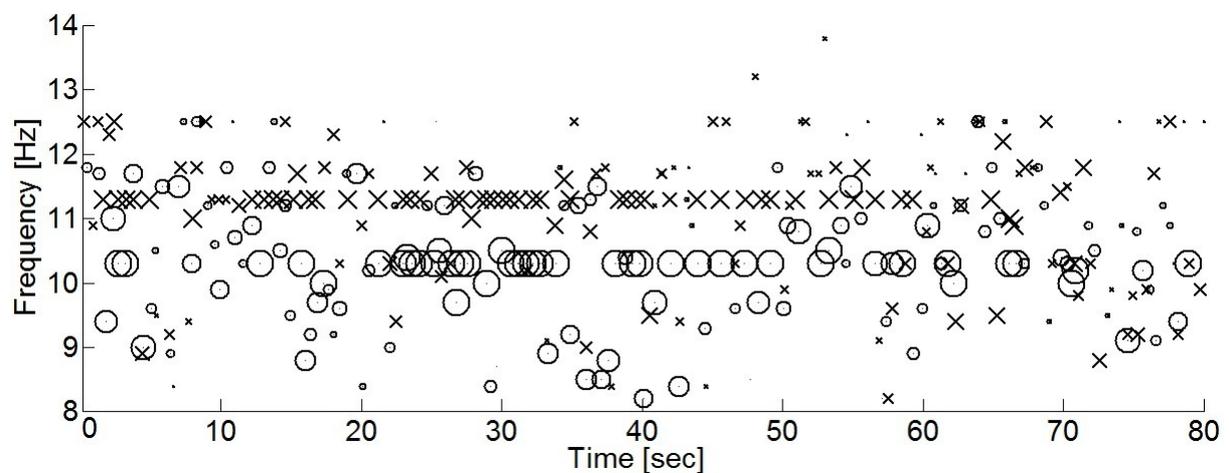
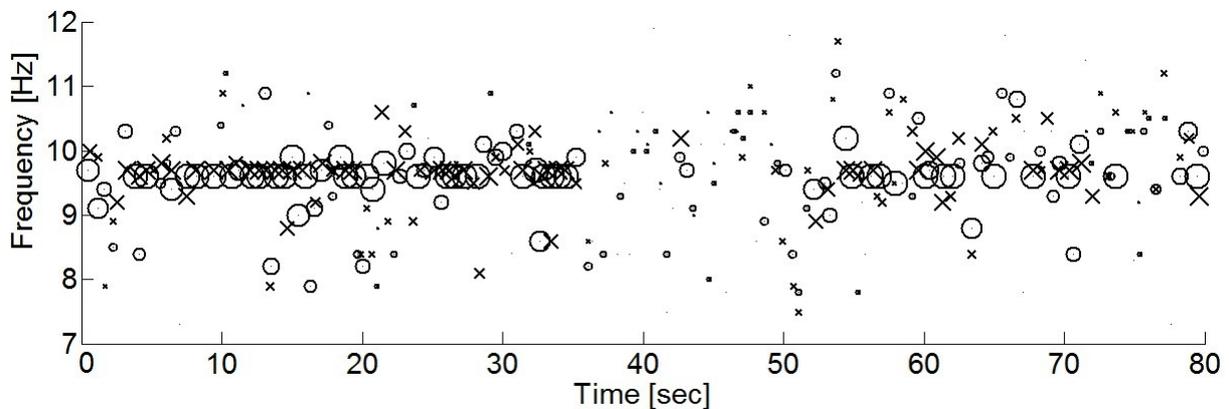


Рис. 3. Диаграммы, демонстрирующие частоту доминирующего ритма ЭЭГ правого и левого полушарий пациента (27 лет) с 1-й стадией БП. Обозначения те же, что на рис.3.

Рассматривались вспышки активности в частотном диапазоне от 8-и до 14-и Гц, т.к. для молодых пациентов с БП было характерно некоторое общее увеличение частоты вспышек. В окципитальной области коры отмечалась почти полное совпадение частоты вспышек доминирующего ритма (около 12,5 Гц) в правом и левом полушарии. Серии вспышек справа и слева начинались и заканчивались одновременно. В центральной области коры, напротив, наблюдалась значительная разница частоты доминирующей активности: 10,3 Гц справа и 11,4 Гц слева. Асимметрия частоты как в центральной области коры наблюдалась у всех обследованных молодых пациентов с 1-й стадией БП. Разница составляла от 1,0 до 1,5 Гц. В окципитальных областях коры межполушарные различия частоты вспышек почти не проявлялись.

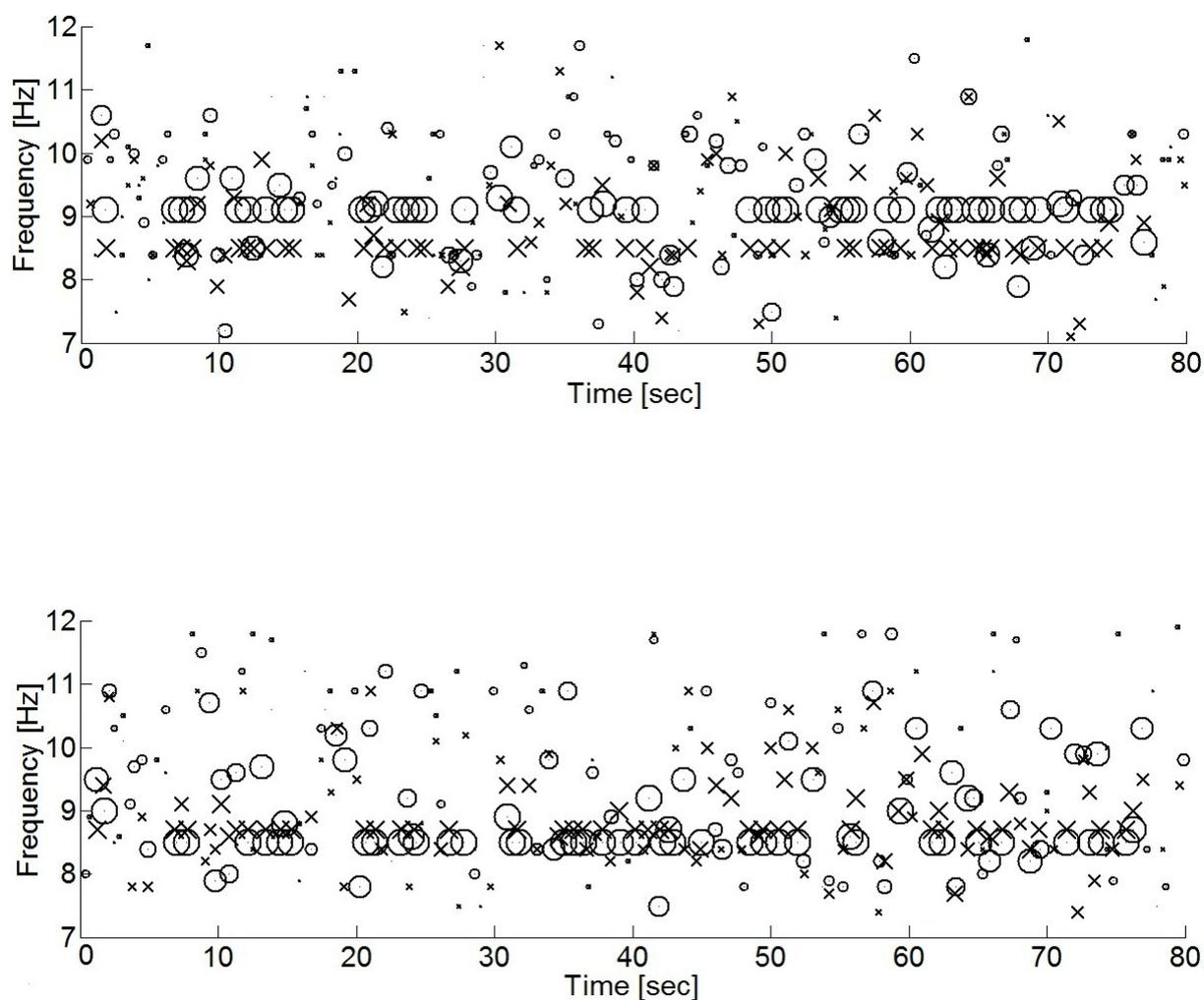


Рис. 4. Диаграммы, демонстрирующие частоту доминирующего ритма ЭЭГ правого и левого полушария у пожилого пациента (68 лет) с 3-й стадией БП. Обозначения те же, что на рис.3.

В группе пожилых пациентов с БП 2 или 3 стадией четкая межполушарная асимметрия была обнаружена как в окципитальной области коры (5 случаев из 10), так

и в центральной области (8 случаев из 10). Разница частоты доминирующего ритма была от 0,1-0,2 Гц до 0,5-0,6 Гц. Один из примеров приведен на рис. 4. Он демонстрирует наличие разницы частоты вспышек активности в симметричных областях коры. В окципитальной области разница составляет 0,1 Гц, а в центральной - 0,6 Гц. У некоторых пациентов этой группы оценка межполушарных различий вспышечной активности была затруднена из-за значительной хаотичности вспышек.

При исследовании межполушарной асимметрии электрической активности мозга человека обычно сравнивают спектры мощности симметричных областей коры и делают заключения о различиях мощности отдельных частотных диапазонов ЭЭГ. Кроме того, анализируют особенности когерентности ЭЭГ отдельно в правом и левом полушарии [8, 9]. При этом рассматривают средние значения этих характеристик для отрезков ЭЭГ определенной длительности. Мы использовали другой подход. Основываясь на методе вейвлет преобразования мы сравнивали частотно-временную структуру ЭЭГ симметричных участков коры. Для этого определялись "мгновенные" спектры вспышек доминирующей активности ЭЭГ и строились диаграммы, характеризующие развитие вспышечной активности различных областей во времени. В данной работе были представлены только данные, полученные при анализе вспышечной активности окципитальной и центральной областей коры. В норме не было отмечено различий частоты в ЭЭГ этих участков коры. У молодых пациентов с 1-й стадией БП отчетливая разница частоты наблюдалась в симметричных участках центральных областей коры. У пожилых пациентов с более тяжелой стадией заболевания межполушарная асимметрия была обнаружена как в центральной, так и в окципитальной областях. Однако это наблюдалось только у части пациентов, и различия в частоте доминирующей активности были меньше, чем у молодых пациентов. Более высокая частота вспышек могла наблюдаться как в правом, так и в левом полушарии. Предстоит еще определить как это "направление" асимметрии может быть связано с выраженностью и асимметрией моторных нарушений.

Кроме представленных данных, характеризующих межполушарную асимметрию ЭЭГ у пациентов с БП, следует также упомянуть некоторые другие особенности электрической активности при данном заболевании. Использование вейвлет преобразования для анализа частотно-временной структуры ЭЭГ обнаружило значительную дезорганизацию доминирующей активности у пациентов с БП. В норме вейвлет преобразование ЭЭГ представляет собой "хребет", амплитуда которого изменяется во времени, а частота остается достаточно постоянной. У пациентов с БП

доминирующая активность является хаотичной, в особенности на более поздних стадиях развития патологического процесса. Следует также специально отметить, что у молодых пациентов с 1-й стадией БП наблюдается общее учащение вспышек электрической активности по сравнению с нормой, в то время как у пожилых пациентов со 2-3 стадией БП имеется общее снижение частоты.

Анализ ЭЭГ и помощью преобразования вейвлет еще только начинает применяться в клинической электроэнцефлографии. Тем не менее уже становится понятным, что при разработке и использовании новых модификаций этого метода можно получить полезную информацию. о закономерностях работы здорового и больного мозга.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 08-06-00061 и программы президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине".

Литература.

1. Угрюмов М.В. Болезнь Паркинсона: новые представления о патологии, диагностике и лечении. В сб. "Болезни движений: медицинские и социальные аспекты". Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. Москва, 2010. С. 61-76.
1. Слонимский П.А., Шадрин М.И., Иллариошкин С.Н. Генетические факторы в патогенезе семейной и спорадической формы болезни Паркинсона. В кн. "Нейродегенеративные заболевания . фундаментальные и прикладные аспекты". Под ред. М.В.Угрюмова.Москва.2010. С.137-162.
2. England A.C., Schwach R.S, Peterson . The electroencephalogram in Parkinson's syndrome. EEG Clin. 1959. Neurophysiol.V.11. N 1.P.64-75.
3. Sakkelli R., Partentn J., Solninen H Slowing of EEG in Parkinson's disease. EEG Clin. Neurophysiol. 1991.V. 79. N 2. P.159-165.
4. Hellwig B., Haussler S. Lank M. Tremor correlated cortical activity detected by electroencephalography. Clin. Neurophysiol. 2000.V. 111.N.5.P.683-691.
5. Обухов Ю.В., Анциперов В.Е., Гехт А.Б. Попов Г.Р. Габова А.В.. Частотно-временной анализ электрической активности мозга при болезни Паркинсона. В Кн. "Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты".Под ред. М.В.Угрюмова. С. 112-128.

6. Gabova A.V., Kuznetsova G.D., Gnezditski V.V., Korolev M.S., Obukhov Yu.V. Time-frequency analysis of brain activity in early and advanced Parkinson patients by wavelet transform method. *Movement Disorders*. 2010 V25. Suppl. 3. S.639.
7. Шарова Е.В., Ениколопова Е.В., Болдырева Г.Н и др. Проблемы исследования и оценки функциональной межполушарной асимметрии мозга человека в норме и патологии. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии . "Научный Мир". Москва. С.617-637.
8. Жаворонкова Л.А. Правши-левши: межполушарная асимметрия мозга человека. Москва, "Наука" 2006. 248 с.