

УДК 616. 893 - 053.8 - 073.97 + 612.67

*В.Н. Казаков, Б.Б. Ивнев, А.Г. Снегирь, М.А. Снегирь***ИЗМЕНЕНИЯ ЭЭГ-ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА, СВЯЗАННЫХ С СЕНСОМОТОРНОЙ РЕАКЦИЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОМ СТАРЕНИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: ЭЭГ-потенциалы мозга, болезнь Альцгеймера

Деструктивный сенильно-регрессивный процесс, применительно к нервно-психическим функциям, находит отражение как в изменении нейрофизиологических показателей (сила и подвижность нервных процессов), так и в нейродегенеративных изменениях, выявляемых в различных отделах мозга (фронтальные отделы коры больших полушарий, гиппокамп, парагиппокампальная извилина, базальное ядро Мейнерта). [17]. Представление о снижении силы и подвижности нервных процессов как типичных проявлениях психического старения можно считать утвердившимся в современной нейрофизиологии. Однако указанные изменения при физиологическом старении не изменяют ни личность, ни характер человека, оставляя качественно неизменными его творческие и интеллектуальные способности. Патологическое психическое старение у человека определяется в том случае, когда симптомы старения центральной нервной системы (ЦНС) возникают раньше, чем признаки старения в других физиологических системах организма. В качестве такого примера может быть использована болезнь Альцгеймера (БА), при которой возникает состояние, когда мозг является практически единственным органом, где очень рано развиваются изменения, характерные для глубокого сенильного возраста [11,21]. Механизмы развития БА обеспечивают неправомерно раннее начало и особую скорость развития психических нарушений. Наиболее ранним симптомом БА является ухудшение памяти, и это может быть единственным симптомом в течение многих лет до нарушения других когнитивных процессов [5]. Таким образом, признаки снижения уровня психической деятельности одинаковы для физиологического и пато-

логического старения, а «...наиболее существенные различия между нормальными процессами старения и патологическим старением заключаются в сочетании снижения психической деятельности и развития приспособительных процессов» [12]. Вопрос изучения взаимодействия процессов старения и витаукта остается актуальным и в настоящее время [13], а БА в качестве примера патологического психического старения выбрана нами не только по выше изложенным причинам, но и как заболевание, по оценкам украинских и зарубежных специалистов, наиболее соответствующее понятию «возрастзависимая патология» [1].

Учитывая тот факт, что развитие когнитивных нарушений при БА, как и ухудшение нейрофизиологических показателей высшей нервной деятельности при физиологическом старении связано с нарушением функционального взаимодействия структур мозга, изменением физиологической схемы распределения афферентных и эфферентных потоков импульсов [7,8]. Связанные с сенсомоторной реакцией электроэнцефалографические (ЭЭГ) - потенциалы являются наиболее адекватным методом, позволяющим оценить процессы обработки информации на различных уровнях головного мозга. Это, по-видимому, позволит приблизиться к пониманию причин, по которым приспособительные процессы в ЦНС при патологическом старении не активируются или оказываются недостаточными для компенсации возрастных изменений.

Целью настоящего исследования явилось уточнение возможных нейрофизиологических механизмов развития БА на основе оценки изменения параметров ЭЭГ-потенциалов мозга при БА и их связи с субъективными и объективными симптомами нарушения памяти.

**Материал и методы исследования**

Когнитивные слуховые (СВП) и зрительные (ЗВП) вызванные потенциалы мозга регистри-

ровались у двух групп испытуемых: 1 группа - пациенты с ранним началом БА в возрасте до 65

лет (35 пациентов), результаты скринингового теста MMSE [18] - у этой группы составлял  $21 \pm 3$  балла. 2 группа - контрольная - психически здоровые люди в возрасте 55-65 лет (результаты MMSE теста -  $27 \pm 1$  балл) - 30 человек.

Регистрация вызванных потенциалов (ВП) проводилась с предъявлением стимулов в случайной последовательности (согласно odd = ball парадигмы). Стимуляция для инициации СВВП осуществлялась бинаурально через головные телефоны. Предъявлялся звуковой сигнал – тон двух видов: с частотой 4000 Гц (значимый стимул) и 1000 Гц (фоновый стимул). Интенсивность стимуляции составляла 100 дБ над уровнем слышимости. Стимуляция для инициации ЗВП осуществлялась с использованием реверсивного шахматного паттерна с размером клеток 60» (для значимого стимула) и 120» (для фонового стимула). Вероятность предъявления значимого стимула составляла 20%, а фонового - 80%. На предъявление значимого стимула испытуемому предлагалось реагировать нажатием кнопки. При проведении электрофизиологического тестирования испытуемый располагался в удобном кресле в состоянии бодрствования. Перед проведением тестирования проводилась инструкция с разъяс-

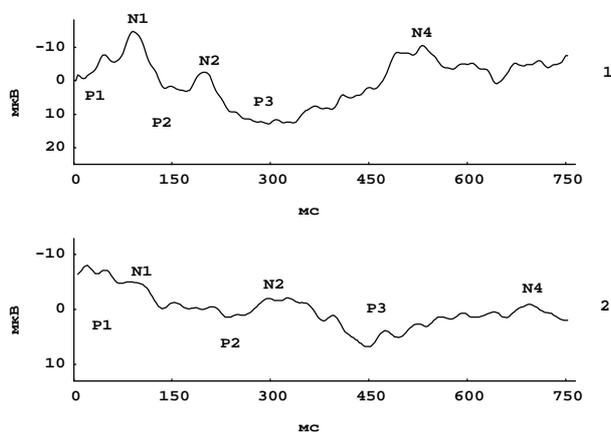
нением задачи и кратковременная тренировка. Регистрация ВП мозга осуществлялась с применением диагностического комплекса «Amplaid MK15» (Италия). Электроды располагали по системе 10/20 в точках отведений: Frpz - заземляющий электрод, Cz – активные электроды, A1+A2 – индифферентный общий ушной электрод. На предплечье располагали дополнительный заземляющий электрод. Межэлектродное сопротивление не превышало 5 ком. Эпоха анализа была равна 750 мс. Усреднение проводилось по 100 записям. При записи электрических сигналов полоса пропускания усилителя составляла от 0,1 до 50 Гц. При регистрации использовалась система режекции, предусмотренная в диагностическом комплексе для данного вида тестов. Чувствительность усилителя при записи составляла 5 мкВ/деление.

Обработка полученных результатов проводилась параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа. Спектральный анализ усредненных ВП проводился с использованием алгоритма быстрого Фурье - преобразования [15]. Для уменьшения артефактов и стабилизации спектрограммы было использовано окно Бартлетта. Спектрограммы нормировались (приводились к «1»).

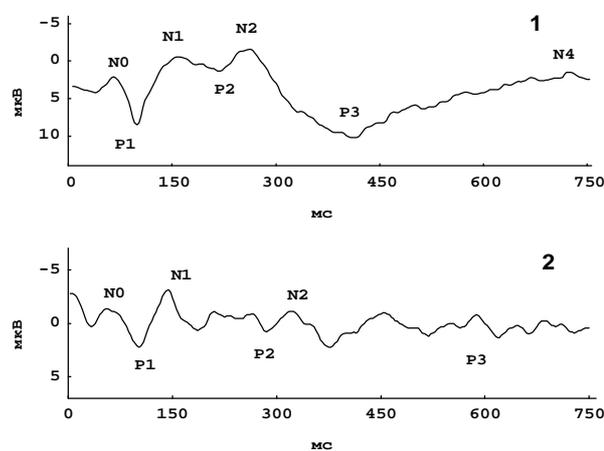
### Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение кривых ВП (рис. 1,2) требует детального анализа различий и влечет за собой необходимость обработки огромного количества параметров (латентных периодов, амплитуд основных компонентов ВП, межпиковых интервалов, интегральных величин и их производных). В связи с этим возникает необходимость минимизации данных. Для этого нами был использован нейросетевой метод «генетического отбора» [4], в результате чего были отобраны соответствующие показатели: латентные периоды компонентов N2, P3, интервал P2N2, амплитуда

P1N1 для СВВП и латентные периоды N2, P3, интервал P2N2 для ЗВП. При БА эти показатели изменяются следующим образом: для СВВП - латентный период N2 увеличивается от 180 мс до 370 мс, интервал P2N2 возрастает от 80 мс до 150 мс, латентный период P3 увеличивается от 420 мс до 520 мс, а амплитуда P1N1 снижается - от 8 до 17 мкВ. При БА параметры ЗВП изменяются так: латентный период компонента N2 увеличивается от 150 мс до 370 мс, латентный период P3 возрастает от 420 до 520 мс, а интервал P2N2 увеличивается от 80 мс до 150 мс.



**Рис. 1.** ЭЭГ – потенциалы, связанные с сенсомоторной реакцией на слуховой стимул в группе контроля (1) и при БА (2).



**Рис. 2.** ЭЭГ – потенциалы, связанные с сенсомоторной реакцией на зрительный стимул в группе контроля (1) и при БА (2).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что уже на ранних стадиях БА замедляются процессы анализа сенсорной информации в ЦНС, причем изменения в этих системах односторонне направлены.

Обнаруженные нами изменения амплитуды P1N1 указывают на то, что ухудшаются процессы сознательного обнаружения изменений физических параметров стимула. Удлинение латентных периодов N2P3 свидетельствует о том, что замедляются процессы сравнения двух сигналов и принятия решения, т.е. пациенту с БА для этого необходимо большее время.

Клинически это проявляется в наличии расстройств памяти, выраженных в такой степени, что они создают трудности в повседневной жизни больного (нарушение фиксации, хранения и воспроизведения информации, касающейся таких аспектов деятельности, как нахождение бытовых предметов, соблюдение социальных договоренностей), снижение других когнитивных способностей, при этом давно приобретенные навыки остаются пока неизменными [5]. Эти результаты подтверждают мнение о том, что на начальных стадиях БА страдает кратковременная память. Мы полагаем, что возможные нейрофизиологические механизмы этих явлений следующие: значительное увеличение латентных периодов компонентов N2, P3 как в СВП, так и в ЗВП при БА свидетельствуют о том, что максимально изменяется обработка информации в височно-теменных областях коры и гиппокампе [14]. Мы полагаем, что это нарушение обусловлено тем, что, в первую очередь, на ранних стадиях БА нарушается функция нейронов «новизны» и «тождества» гиппокампа. При этом даже простейшие особенности значимого стимула

(размер квадрата или высота тона звука) плохо запоминаются, а во время опознавания стимула, вероятно, происходит обработка в ЦНС двух потоков импульсов: первого – сенсорного, характеризующего физические параметры предъявляемого стимула и второго – о параметрах значимого стимула. Важное значение имеет, по-видимому, также и нарушение межполушарных взаимодействий [2]. Таким образом, нарушается процесс сравнения шаблона с предъявляемым стимулом, в который вовлекаются, в основном, гиппокамп и префронтальная кора. При БА, вероятно, нарушаются не только процессы потенциации синаптической передачи на нейронах «новизны», но и на нейронах «тождества» гиппокампа, а также нейронах ассоциативных областей коры, где начинается формирование программы двигательной реакции в случае определения стимула как «значимый», что отражается на увеличении латентных периодов изучаемых компонентов. [19].

Что касается выявленных нами изменений амплитуды P1N1 в СВП при БА, то, учитывая данные о том, что N1 генерируется в первичной слуховой коре и зависит от активности ретикулярной формации, лимбической системы, а возрастание амплитуды P1 отражает степень нейронной активности среднего мозга и увеличение ретикулярных влияний через корковые холинэргические проекции [20], мы полагаем, что обнаруженное нами изменение амплитуды P1N1 отражает компенсаторное увеличение активности неспецифической активирующей системы мозга для повышения возбудимости нейронов корковых структур и гиппокампа, что позволяет пациентам на ранней стадии БА сохранять функционирование долговременной памяти на уров-

не, близком к нормальному [11].

Таким образом, как слуховые так и зрительные ВП при БА отражают изменения в обработке сенсорной информации и нарушения функции кратковременной памяти, характерные для БА.

Результаты изменений частотного спектра в условиях перехода от пассивного восприятия стимулов (без двигательной реакции на них) и в режиме с активацией внимания (нажатие кнопки на сигнальный стимул) у здоровых испытуемых характеризовались в СВП: увеличением спектральной мощности тета- ритма и снижением мощности альфа-ритма; при БА - значительно увеличивалась спектральная мощность альфа- и бета- ритмов.

Для ЗВП в норме: увеличивалась спектральная мощность дельта- ритма и снижалась тета-, альфа- и бета- ритмов. При БА спектральные изменения при переходе к активному вниманию характеризовались снижением мощности дельта и тета-ритмов и значительным возрастанием мощности альфа- и бета-ритмов.

Таким образом, в норме переход к состоянию активации внимания сопровождается возрастанием спектральной мощности медленноволновых ритмов ЭЭГ и снижением спектральной мощности ритмов более высокой частоты (альфа и бета). При БА, наоборот, снижается активность медленноволновых ритмов и возрастает спектральная мощность альфа- и бета- ритмов, при этом тета- ритм значимо не изменяется.

Интерпретировать полученные результаты довольно сложно в связи с тем, что диапазон механизмов, вызывающих такие изменения достаточно велик; а психофизиологических коррелятов частотных спектров вызванных потенциалов нет. Учитывая полученные нами результаты, а также то, что возрастание амплитуды P300 сопровождается увеличением спектральной мощности в диапазоне тета- и дельта- ритмов [16, 22], можно предполагать, что доминирование высокочастотных (альфа и бета) ритмов спектрограммы при БА может быть связано с менее выраженным синхронизирующим влиянием неспецифических структур таламуса, ствола мозга и лимбической системы или необходимостью увеличения роли альфа-ритма в процессах обработки информации на фоне патологических процессов, развивающихся при БА [8].

Особый интерес представляют данные об изменении мощности бета-ритма и латентного периода P300. Показано, что при субъективном нарушении памяти увеличение спектральной

мощности бета- ритма коррелирует с увеличением латентности P300, вместе с тем, при транзиторной глобальной амнезии повышение мощности бета-ритма коррелировало с уменьшением латентного периода P300 [9]. По-видимому, нейромедиаторные механизмы, принимающие участие в формировании ритмической активности мозга различны и зависят от причин, вызывающих нарушение памяти. Вероятно, механизмы пластичности мозга обеспечивают широкую вариабельность патологических систем мозга [4], возникающих при различных заболеваниях, но цель их одна - обеспечить максимальную компенсацию нарушенной функции, используя наиболее оптимальный путь.

Изменение спектра мощности СВП в сторону возрастания альфа- и бета- ритмов свидетельствует о том, что нейронные сети при БА функционируют в ином, по сравнению с нормой, частотном ритме, что, вероятно, ограничивает возможности восприятия и передачи информации, а с другой - обеспечивает более четкое взаимодействие различных отделов коры больших полушарий мозга [8]. То есть, мозг при БА представляет собой качественно другую функциональную систему по сравнению с мозгом здорового человека такого же возраста.

В заключение хотелось бы сказать, о том, что при БА нарушаются нейрофизиологические механизмы обработки информации в мозге, в основе которых, в первую очередь, лежат изменения корково-подкорковых отношений, причем недавние результаты исследований ЗВП при нормальном старении и БА показали, что у клинически здоровых родственников больных БА выявляются нейрофизиологические отклонения, указывающие на наличие латентной нейродегенерации и патологической гиперактивности ретикуло-лимбико-кортикальных систем мозга. Это свидетельствует в пользу того, что патологический процесс дебютирует задолго до клинической манифестации заболевания [6], что требует дальнейшего изучения ЭЭГ - потенциалов в начальных стадиях развития БА. Специфичность этих процессов может быть выявлена путем использования современных методов картирования вызванной активности мозга, позволяющих обнаруживать генераторы мозговой активности.

Таким образом, комплексный компонентный и спектральный анализ ВП позволяет выявить ранние и наиболее характерные признаки нарушений обработки информации в мозгу при БА на различных уровнях его организации.

## **ЗМІНИ ЕЕГ-ПОТЕНЦІАЛОВ МОЗКУ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ СЕНСОМОТОРНОЮ РЕАКЦІЄЮ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ СТАРІННІ ТА ХВОРОБІ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Донецький державний медичний університет

Проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (ВП) мозку, зв'язаних із сенсомоторною реакцією на зорові і слухові стимули. Були досліджені психічно здорові люди у віці від 55 до 65 років (35 чоловік) і група пацієнтів у віці 59-65 років (30 чоловік) з раннім початком і ініціальною стадією хвороби Альцгеймера (ХА), як приклад патологічного психічного старіння. Реєстрація ЕЕГ - потенціалів здійснювалася з застосуванням діагностичного комплексу «Amplaid MK-15» із пред'явленням стимулів у випадковій послідовності (odd ball парадигма). Аналізувалися амплітуди, латентні періоди і міжпікові інтервали компонентів ЕЕГ- потенціалів. При ХА спостерігалася збільшення латентних періодів компонентів N2, P3 та інтервалу P2-N2 для ЕЕГ - потенціалів зорової і слухової модальності та зниження амплітуди P1N1 для слухових ВП. Відзначена характерна для ХА зміна частотного спектра ВП як слухової, так і зорової модальності. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2004. — № 2 (12). — С.97-101)

*V.N. Kazakov, B.B. Ivnev, A.G. Snegir, M.A. Snegir*

## **CHANGES OF EEG-POTENTIALS LINKED WITH SENSORIMOTOR REACTION IN NORMAL AGING AND PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE**

Donetsk state medical University

The research of cognitive evoked potentials (EP) of a brain, linked with sensorimotor reaction on visual and acoustical stimulus was conducted. The mentally healthy people in the age of from 55 till 65 years (35 men) and group of the patients in the age of 59-65 years (30 men) with an early beginning of and initial stage of Alzheimer's disease (AD) as an example of a pathological mental aging were investigated. For registration of EEG - potentials were used diagnostic complex «Amplaid MK-15» with assertion of stimulus in random series (odd ball paradigm). The amplitudes, latent periods and interpeak intervals of components EEG-potentials were analyzed. Latent periods of components N2, P3 and interval P2-N2 for a EEG - potentials of visual and acoustical modality and reduction amplitude P1N1 for acoustical EP in patients with AD was founded. Characteristic of change frequency spectrum EP both acoustical and visual modality for AD patients was marked. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2004. — № 2 (12). — P.97-101)

### *Литература*

1. Бурчинский С.Г. Анализ тенденций и перспектив развития нейрогеронтологии // Журн. невропат. и психиатр.-1997.-№5.-С. 51-54
2. Думенко В.Н. Функциональное значение высокочастотных компонентов электрической активности головного мозга в процессах формирования внутренних образов // Журнал высшей нервной деятельности.-2002.-Т.52, № 5.-С. 539-550
3. Казаков В. М., Кравцов П.Я., Івнев Б.Б., Гур'янов В.Г., Снегірь А.Г. Возможности нейромережевого моделирования у комплексному аналізі стану різних функціональних систем організму при фізіологічному старінні та хворобі Альцгеймера // Сучасні проблеми біофізики / Під ред. В.М. Казакова та М.Ф. Шуби.-Донецьк: Лебідь, 2001.-С. 50-63.
4. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы // Журнал неврол. и психиатрии.-2001,№2.-С. 4- 6
5. Нери Д. Классификация деменций // Журн. неврологии и психиатр.-2000, №1.-С. 61-67
6. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Селезнева Н.Д. Церебральная дисфункция у лиц с повышенным риском развития болезни Альцгеймера // Вестник Российской Академии медицинских наук.-1999.-№1.-С. 16-20
7. Попова Н.С., Качалова Н.М., Устиновская О.В. Пептидная коррекция нарушенных межцентральных отношений // Бюлл. эксперим. биол. и медицины.-1998.-Том 125, №5.-С. 499-503
8. Сергин В.Я. Перцептивное связывание сенсорных событий: гипотеза объемлющих характеристик // Журнал высшей нервной деятельности.-2002.-Т.52, № 6.-С. 645-655
9. Снегірь М.А., Івнев Б.Б., Снегірь А.Г., Прокофьева Н.В. Зрительные вызванные потенциалы мозга как показатель уровня активации неспецифических структур мозга // Архив клин. и эксперим. медицины.-2000.-Том. 9, №1.-С. 150-152
10. Тихонова И.В., Гнездицкий В.В., Стаховская Л.В., Скворцова В.И. Нейрофизиологическая характеристика синдрома транзиторной глобальной амнезии // Журн. неврол. и психиатрии.-2001,№1.-С. 35-39
11. Фролькис В.В. Старение, онтогенез и периоды возрастного развития // Успехи современной биологии.-1998.-Т.118, вып.4.-С.441-448.
12. Шахматов Н.Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. -М.: Медицина, 1996. - 304 с.
13. Штернберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия.- М. 1977. 231 с.
14. Amenedo E., Dnaz F. Ageing-related changes in the processing of attended and unattended standard stimuli // Neuroreport.- 1999.- Vol. 10, №11.-P. 2383-2388
15. Box G., Jenkins G. Time series analysis: Forecasting and control. – 1976.-San Francisco: Holden-Day. – 674 p.
16. Demiralp T., Ademoglu A., Schermann M., Basar Eroglu C., Basar E. Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT) // Brain Lang.- 1999.-Vol. 66,№1.-P. 108-128
17. Dickson D., Crystal H., Maltiace L. et al. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans // Neurobiol. Aging.- 1992.-Vol. 13.-P. 179 - 189
18. Folstein M., Folstein S., McHugh P. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician// J. Psychiatr. Res.-1975. - V. 12.- № 9. - P. 189-198.
19. Geula Ch. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation // Neurology.- 1998.-Vol. 51, № 1.- P.18-29
20. Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.- 1998.-Vol. 106, №2.-P. 156-164
21. Mesulam M.M. Patterns of behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system and hemispheric specialization. In: Mesulam M.M, ed. Principles of behavioral neurology. Philadelphia: FA Davis, 1985.-P. 1-70
22. Spencer K., Polich J. Poststimulus EEG spectral analysis and P300: attention, task, and probability // Psychophysiology.- 1999.-Vol. 36, №2.-P. 220-232

Поступила в редакцию 8.06.2004