

УДК 616.893 – 053.8 + 612. 822. 3

*Б.Б. Ивнев, В.А. Абрамов, А.Г. Снегирь***ИЗМЕНЕНИЯ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: вызванные потенциалы мозга, болезнь Альцгеймера

Известно, что в последнее время заметно увеличилась тенденция к повышению числа людей пожилого возраста. Значительная часть этих людей страдает различными психическими расстройствами, связанными с процессом старения. Особый интерес представляет изучение механизмов деятельности мозга при развитии болезни Альцгеймера (БА) как быстро прогрессирующего слабоумия, причины которого до сих пор не определены. Риск развития БА в возрасте 60 лет составляет около 1%, а при достижении 80 лет этот показатель увеличивается до 20% [1]. Возрастная динамика БА такова, что, составляя 2 — 3 % от общего числа лиц, достигших 70 лет, доля заболевших с увеличением возраста на каждые 5 лет удваивается, а это значит, что эта болезнь поразит практически каждого, кто доживет до 100 лет [2,3]. Это и определяет актуальность задачи ранней

диагностики деменции при БА [4].

Электрофизиологические методы позволяют определять состояние нервных элементов и соотношение активности разных отделов мозга в ходе выполнения испытуемым определенного вида деятельности, что важно для понимания нарушений, приводящих к развитию деменции при БА. В связи с этим для оценки системной деятельности мозга все более широко используется метод вызванных потенциалов (ВП) мозга, как способ получить объективную характеристику о состоянии центральных и периферических отделов сенсорных систем человека. ВП отражают электрический ответ мозговых структур на определенное событие (изменение внешней или внутренней ситуации), связанное с опознанием стимула на основе сопоставления имеющейся информации с памятью и сформировавшимся на ее основе ожиданием.

**Методика исследования**

Проведен сравнительный анализ особенностей слуховых вызванных потенциалов мозга (СВП) контрольной группы — здоровые пожилые люди (30 человек в возрасте от 60 до 65 лет) и пациентов, страдающих БА (11 пациентов в возрасте до 65 лет). Интеллектуально-мнестические функции, состояние аффективной сферы, личностные особенности и соматический статус у контрольной группы находились в обычных возрастных пределах. Диагноз БА устанавливался на основании критериев диагностики, изложенных в DSM-IV — начало заболевания в пресенильном возрасте, прогрессирующие нарушения речи, праксиса, гнозиса. Были исследованы пациенты с ранним началом БА и начальными проявлениями БА: с неосложненным течением заболевания (6 больных) и осложненным течением (депрессивное настроение) (5 больных). Диагноз БА ставился при отсутствии данных о том, что указанные симптомы могли

быть следствием травмы, опухоли, инфекционного или сосудистого заболевания. Все пациенты, страдающие БА, были обследованы на компьютерном томографе на предмет выявления характерных атрофических процессов. У всех пациентов было проведено нейропсихологическое тестирование (Mini Mental State Test).

Для исследований СВП был использован диагностический прибор Amplaid-MK-15 (Италия), соединенный с персональным компьютером. Регистрация вызванных ответов проводилась на звуковой стимул - гудок через головные телефоны. Бинаурально подавался сигнал двух звуковых тональностей: 4000 Гц (сигнальный стимул) и 1000 Гц (фоновый стимул). Интенсивность звуковых сигналов составляла 100 дБ над уровнем порога слышимости. Альтернативные стимулы подавались согласно odd ball парадигмы. Вероятность предъявления редкого — значимого стимула — составляла 20%, соответ-

ственно частого — фонового — стимула 80%. Межстимульное время — 2 секунды. Усреднение осуществлялось относительно начала подачи стимула по 100 кривым. Эпоха анализа составляла 750 мс. Запись усредненных СВП проводилась в режиме «активное внимание». В режиме «активное внимание» испытуемый должен был в ответ на предъявление значимого стимула осуществлять нажатие кнопки. Перед началом усреднения проводилась тренировка, с целью уточнения поставленной задачи. При отведении вызванной электрической активности мозга использовалась международная схема расположения электродов 10/20. Активный электрод располагался в точке

Cz, индифферентный электрод — общий ушной M1+M2. Заземляющий электрод располагался на левом предплечье, дополнительный заземляющий электрод — в точке Fz. Полоса пропускания усилителя составляла от 0,1 Гц до 50 Гц. Для защиты от помех применялась система режекции, предусмотренная в электродиагностическом комплексе «Amplaid МК 15» (Италия). Кроме того, оценивалась скорость сенсомоторной реакции (СР) : время между подачей значимого сигнала и нажатием кнопки. Статистическая обработка зрительных вызванных потенциалов проведена с использованием стандартных пакетов математических программ.

### Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования времени (СР) и результативности выполнения задания выявило статистически значимые ( $p < 0.05$ ) различия этих показателей между группой нормы и пациентами с БА (Рис. 1). Время СР у пациентов с БА увеличилось почти в 2 раза, а результативность выполнения задания снизилась с 88,7% до 66,7%. Это различие обусловлено нарушением обработки информации в мозге у пациентов с БА и изменением процессов возбуж-

дения, торможения и подвижности в центральной нервной системе (ЦНС) [5]. Отражением этих процессов и являются компоненты слуховых, связанных с событием вызванных потенциалов мозга (СВП). Анализ всех выделяемых компонентов СВП (как экзогенных, так и эндогенных) позволяет оценивать состояние не только изучаемой сенсорной системы, но и взаимодействие структур из различных функциональных систем мозга.

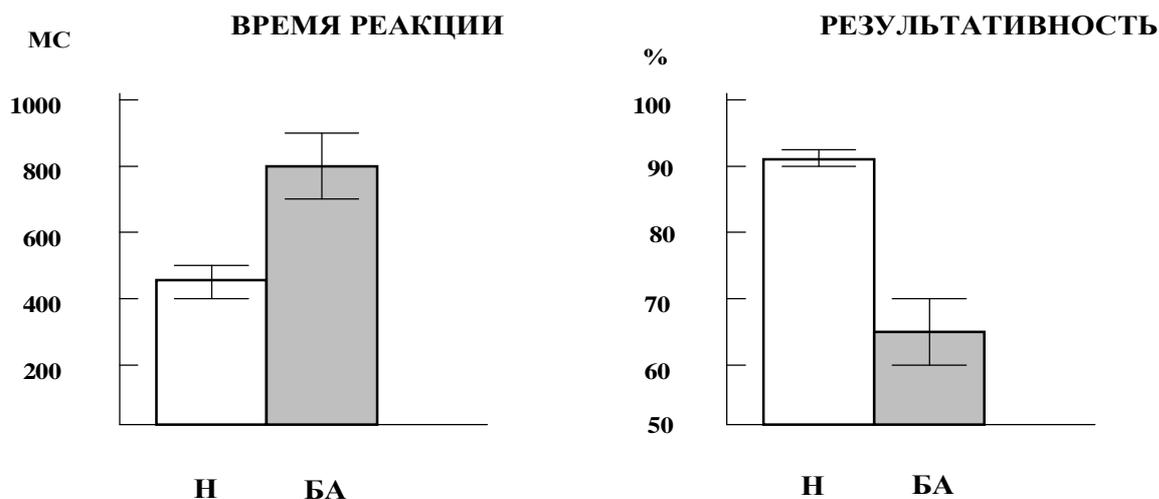


Рис. 1. Время простой сенсомоторной реакции (А) и результативность выполнения задания (Б) в норме (Н) и при болезни Альцгеймера (БА).

Покомпонентный анализ коротколатентных СВП показал, что у пациентов с БА значительно увеличивается латентность компонента N1 и амплитуда P1. В основе этих волн СВП наряду с сенсорным последствием значительную роль играет восхождение к коре больших полушарий импульсов из таламуса и гипоталамуса. Двусторонние связи между ассоциативными и

проекционными отделами и восходящие пути к проекционной коре от подкорковых эмоционально-мотивационных центров имеют значение в механизме оценки стимула. Этот процесс, вероятно, происходит в результате обработки в ЦНС двух потоков импульсов: первого — сенсорного, характеризующего физические параметры предъявляемого стимула и второго —

из подкорковых ядер и других областей коры больших полушарий мозга, содержащего информацию о параметрах значимого стимула. При этом происходит субъективная оценка предъявляемого стимула, основанная на прошлом опыте испытуемого [5]. Волна N1, генерируемая в первичной слуховой коре и зависящая от активности ретикулярной формации, лимбической системы, отражает, вероятно, изменения, происходящие в подкорковых структурах [6]. Таким образом, выявленные изменения латентности и амплитуды N1 и P1 при БА отражают нейродегенеративные процессы в проводящих путях слуховой сенсорной системы и других подкорковых структурах (голубом пятне, гиппокампе, ядрах шва) [7]. Некоторые исследователи, подтверждая значимость изменений средне — и длиннотентных компонентов СВП при БА, отмечали, что возрастание амплитуды P1 отражает степень нейронной активности среднего мозга, увеличение ретикулярных влияний через корковые холинэргические

проекции [8]. Результаты других исследований обнаруживают, напротив, снижение латентности компонента N1 при БА [9]. Анализ амплитуд компонентов P2- N4 не выявил значимых изменений при БА по сравнению со здоровыми исследуемыми, а латентный период компонентов P2, N2, P3, N4 у пациентов с БА были значительно увеличены (Рис. 3). Возникновение компонента N2 принято связывать с произвольным вниманием и ориентировочной реакцией, физическим отклонением стимула или с ситуацией не появления ожидаемого стимула [6]. Обнаруженное нами увеличение латентности компонента N2 коррелирует с увеличением времени простой сенсомоторной реакции и результативностью выполнения когнитивной задачи, что может свидетельствовать о нарушении функции как произвольного, так и произвольного внимания. В основе этих изменений могут лежать наблюдаемая при БА дисфункция и снижение количества гиппокампальных и кортикальных синапсов [10].

#### ЛАТЕНТНЫЕ ПЕРИОДЫ

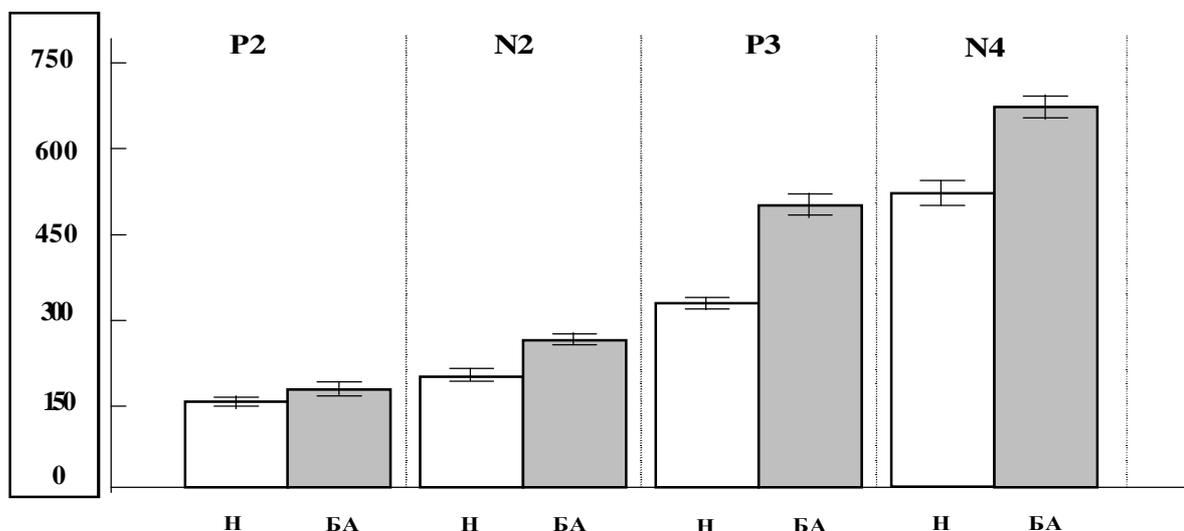


Рис. 3. Латентные периоды компонентов P2, N2, P3, N4 слуховых вызванных потенциалов мозга в норме (Н) и при болезни Альцгеймера (БА). Все отклонения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Компонент P3 СВП отражает процессы восприятия и принятия решения испытуемым. Важность именно этого компонента СВП определяется тем, что его латентность и амплитуда коррелируют с интеллектуальными возможностями и памятью человека, отражают когнитивные функции мозга в целом [11,12]. Таким образом, именно этот компонент может рассматриваться как специфический маркер для оценки познавательной функции мозга. Результаты наших исследований показывают, что нарушение ког-

нитивных функций мозга при БА коррелирует с увеличением латентности P3, что согласуется с результатами других исследований [13]. Описаны также изменения амплитуды и латентных периодов СВП при различных способах стимуляции у пациентов с БА [2]. Вместе с тем, возрастное увеличение латентного периода P3 и снижение его амплитуды не приводит к каким-либо значительным нарушениям когнитивных функций мозга. Некоторые исследователи подчеркивают, что различия в латентности P3 могут оп-

ределять даже доклинические стадии когнитивных расстройств подкоркового типа [14].

Результаты проведенного исследования позволяют выделить некоторые характерные изменения параметров СВП при БА. Статистический анализ компонентов СВП определяет значимые изменения в их латентных периодах и

амплитудах при БА, что может служить маркером БА. Обнаружены следующие, статистически значимые, нарушения параметров СВП при БА: увеличение латентного периода компонентов N1, P2, N2, P3, N3, снижение амплитуды компонента P1, что является дополнительным критерием в ранней диагностике БА.

*Івнев Б.Б., Абрамов В.А., Снегірь А.Г.*

## **ЗМІНИ СЛУХОВИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ МОЗКУ ПРИ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Вивчені особливості слухових викликаних потенціалів мозку (СВП) при хворобі Альцгеймера (ХА) з раннім початком та не ускладненою течією захворювання. Регістрація СВП здійснювалася за допомогою діагностичного приладу Amplaid - МК-15, який було з'єднано з персональним комп'ютером. Бінаурально подавався сигнал двох видів звукових тональностей: 4000 Гц (сигнальний стимул) і 1000 Гц (фоновий стимул). Інтенсивність звукових сигналів складала 100 дБ понад рівнем порога чутності. Сигнал подавався згідно з odd ball парадигмою. Аналіз СВП показав, що час сенсомоторної реакції у пацієнтів з ХА підвищився майже удвічі, а результативність виконання завдання знизилася з 88,7% до 66,7%. Проведений покомпонентний аналіз СВП виявив значиме підвищення латентності компонента N1 та амплітуди компонента P1. Амплітуди більш пізніх компонентів при ХА не змінювалися, в той час як латентні періоди P2, N2, P3, N4 були значно підвищені. Виявлені особливості амплітудо - часових параметрів СВП при ХА запропоновано використовувати як додатковий критерій в ранній діагностиці ХА. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 1999. — № 2 (6). — С. 80-83).

*Ivnev B.B., Abramov V. A., Snegir A.G.*

## **CHANGES OF ACOUSTICAL EVOKED POTENTIALS OF A BRAIN IN ALZHEIMER'S DISEASE**

Donetsk state medical university named after M. Gorky, Ukraine

The features of acoustical evoked potentials of a brain (EP) are studied in Alzheimer's disease (AD) with an early start and not complicated flow of disease. The registration of EP implemented through the diagnostic device Amplaid - MK-15, joint with the personal computer. Was binaurally applied the signal of two kinds of sound tonalities: 4000 Hz (device tone) and 1000 Hz (standard tone). The intensity of sound signals made 100 dB above a hearing threshold level. The signal moved according to odd ball paradigm. The analysis of EP has shown, that the time of sensorimotor reaction for the patients with AD was increased almost twice, and the productivity of a task execution has decreased from 88,7 % to 66,7 %. The conducted component-wise analysis of EP has revealed significant increase of a latency of a component N1 and amplitude of a component P1. The amplitudes of more late components in AD did not change, while the latent periods P2, N2, P3, N4 were considerably increased. The detected features EP parameters in AD are offered for using as padding yardsticks in early diagnostic of AD. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 1999. — № 2 (6). — P. 80-83).

### *Литература*

1. Maurer K. Epidemiologie, derzeitiger stand der Ursachenforschung und Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung // Notab med.-1996.-Vol.26, N2.-S.71-72.
2. Bachman D.L., Wolf P.A., Linn R.T., et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population.-Neurology,-1993.-Vol. 43.- N 3.-P. 515 - 519.
3. Kazee A., Eskin T.,Lapham I. Et al. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease : assesment of clinical and pathologic diagnostic criteria // Alzheimer Dis. Assoc. Disord.-1993.-V.7.-N 3.-P.152 - 164.
4. Казаков В.Н., Івнев Б.Б., Кравцов П.Я., Снегірь А.Г. Болезнь Альцгеймера. Современное состояние вопроса.- Архив клинической и экспериментальной медицины.-1987.- №1.-С. 101-1 05.
5. Механизмы деятельности мозга человека. Часть 1. Нейрофизиология человека./ Ред. Н.П.Бехтерева.-Л.: Наука, 1988.-677с.
6. Наатанен Р. Внимание и функции мозга: Учеб. пособие / Пер. с англ. Под ред. Е. Н. Соколова.- М.: Изд-во МГУ, 1998.-560 с.
7. Troncoso J., Sukhov R., Kavas H., Koliatsos V. In situ labeling of Dying cortical Neurons in normal aging and in Alzheimer's disease: correlations with senile plaques and disease progression // J. Of Neuropathology and Exp. Neurology.-1996.- V. 55, N 11.-P.1134-1142.

8. O' Mahoni D., Rowan M., Feely M. Et al. Primary auditory pathway and reticular activating system dysfunction in Alzheimer's disease // Neurology.-1994.-Vol.44.- P.2089-2094.
9. Dabic-Jeftic M, Mikula I. Auditory and visual event-related potentials in patients suffering from Alzheimer's dementia and multiinfarct dementia, before and after treatment with piracetam./ / Funct. Neurol.- 1993.-Vol.8, N5.-P.335-345.
10. Bauer J., Hull M., Berger M. Pathogenetic factors of Alzheimer's disease // G. Gerontol. Geriatr.-1995.-N 28.- P. 155 - 159.
11. Geva A., Pratt H., Zeevi Y. Multichannel wavelet-type decomposition of evoked potentials: model-based recognition of generator activity // Med. Biol. Eng. Comput.-1997.-N35.-P.40-46.
12. Kugler C. Can age-dependent cognitive functions be measured? P300 potentials - concept of brain aging - early diagnosis of dementia processes // Fortschr. Med.-1996.-N114.-P.357-360.
13. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике.- Таганрог: Изд-во ТРТУ.- 1997.-252 с.
14. Pekkonen E., Jousmaki V., Kononen M. et al. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event - related potential study // Neuroreport.-1994.-Vol.5,N18.-P. 2537 - 2540 .
15. Szelies B., Mieke R., Ground M., Heiss W. P300 in Alzheimer's disease: relationships to dementia severity and glucose metabolism // J. Of Neurol. Sciences.-1995.-Vol.130, N1.-P.77-81.

Поступила в редакцию 21.09.99г.