

УДК (612.825.5+612.825.1)::57.017.6

Н. С. Кожем'яко, С. А. Крижановський,
А. О. Чернінський, І. Г. Зима, І. Н. Карабань

ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

Існує досить велика кількість досліджень, які вказують на зміни структури нейромереж стану спокою в результаті розвитку різноманітних нейродегенеративних захворювань. Однак дані щодо таких ефектів для хвороби Паркінсона залишаються суперечливими. На нашу думку, такі зміни можуть позначатись на базових характеристиках функціонального стану мозку, зокрема на його ЕЕГ-активності. Проведено співставлення спектральних потужностей основних частотних діапазонів ЕЕГ окремо для першої, другої та третьої хвилин стану спокою у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП) та здорових людей середнього та похилого віку. В обстежених групах результатом природного старіння було зниження потужності ЕЕГ-піддіапазонів 4-6 Гц, 6-8 Гц, 9,5-11 Гц та 11-13 Гц. У пацієнтів з хворобою Паркінсона не було виявлено значущих відмінностей для тета-2 піддіапазону (6-8 Гц), що були характерними для контрольної групи на другій і третій хвилині стану спокою. Показано, що в групі хворих тільки на третій хвилині стану спокою потужність тета-2 діапазону була значущо вищою, ніж у здорових обстежуваних. Такі відмінності виявлялись переважно в лівій півкулі головного мозку. Отримані дані можуть вказувати на більш швидке поглиблення стану спокою і зниження рівня активації неокортексу у людей з хворобою Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, ЕЕГ стану спокою, тета-діапазон, спектральна потужність, старіння

Постановка проблеми. Хвороба Паркінсона – це одне з найпоширеніших нейродегенеративних захворювань нашого часу. Багато досліджень спрямовано на боротьбу з цим захворюванням. Одним з головних напрямків дослідження цієї проблеми є пошук швидких, зручних та точних методів діагностики ХП [3, 4].

На сьогоднішній день накопичено значну кількість даних про зміни структури ЕЕГ людини в ході розвитку даного захворювання [6, 7]. На думку більшості науковців, участь підкіркових структур в генерації і модуляції основних ритмів ЕЕГ – є беззаперечною, що підтверджується експериментальними роботами [5]. Проте доцільність застосування ЕЕГ методів в діагностиці ХП до цих пір не вирішена. На сьогоднішній день мало робіт, які давали б відповідь на це питання [1]. У різних літературних джерелах є дані, що зміни ЕЕГ показників у пацієнтів з ХП виявляються в 30-40% випадках [6]. Зміни біоелектричної активності мозку в більшості випадків мають дифузний характер і, очевидно, обумовлені порушенням багатьох нейротрансмітерних систем: дофамінергічної, холінергічної (особливо при ХП з деменцією), серотонінергічної, норепінефрічної та ін.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В цілому ЕЕГ-картина у пацієнтів з ХП характеризується зниженням реактивності, міжпівкульної асиметрії амплітуд, швидких складових спектра ЕЕГ, сповільненням основного ритму і тенденцією до появи низькочастотних ритмів [7]; рідше відмічається тенденція до десинхронізації фоновій ЕЕГ з дуже великою за частотою біоелектричною активністю [3].

Потужність α -ритму в основному знижується, рідше підвищується до 100 мкВ і більше [8]. Іноді α -ритм може бути відсутнім (це особливо характерно для пацієнтів з довготривалим перебігом захворювання). Серед повільних ритмів особливо збільшується представленість θ -ритму, найбільш характерного для акінетичних форм захворювання [3].

З наростанням тяжкості клінічних проявів захворювання підвищується вплив деактивуючих мозкових систем, наростає представленість повільних ритмів і знижується – швидких [3, 7]. А. Mogita і співавтори показали, що спектральний індекс (сума абсолютних потужностей α - і β -ритмів, поділених на суму потужностей повільних ритмів) по всіх відведеннях ЕЕГ достовірно зменшується в міру прогресування захворювання (збільшення стадії за шкалою Hoehn and Yahr) [6]. Сповільнення фонові активності особливо часто зустрічається у пацієнтів з постуральними порушеннями [9]. Однак подібні, хоч і менш виражені, перебудови ритмічної структури ЕЕГ характерні також і для нормального старіння, на фоні якого в більшості випадків розвивається ХП [4]. Відповідно, окремою проблемою є встановлення взаємодії цих двох процесів та їх специфічного відображення в активності мозку.

Зауважимо, що в більшості досліджень використовується усереднена спектрально-потужнісна ЕЕГ характеристика стану спокою пацієнтів. Таким чином, поза увагою залишаються динамічні характеристики мозкової активності, які дають можливість оцінювати флуктуації функціонального стану мозку в часі. Так, при аналізі коротких часових інтервалів (до 10 с) було встановлено, що для пацієнтів з ХП характерна дезорганізація основного ритму спокою, яка полягала у появі в різні моменти спалахів активності у відносно широкому діапазоні частот [2]. В той же час залишається відкритим питання про те, наскільки стабільними є ці особливості ЕЕГ і чи зберігаються вони при змінах функціонального стану мозку.

Виходячи з актуальності проблеми, малої кількості досліджень в цій області та відсутності спільної думки серед наукової спільноти стосовно цього питання було вирішено провести співставлення динаміки спектрально-потужнісних характеристик ЕЕГ здорових обстежуваних юнацького та пізнього дорослого віку і пацієнтів з ХП пізнього дорослого віку.

Мета статті. Встановити особливості вікових змін динаміки спектральної потужності основних частотних діапазонів ЕЕГ протягом 3 хвилин стану спокою в нормі та при хворобі Паркінсона.

Методика

Процедура обстеження полягала в реєстрації ЕЕГ обстежуваних у стані спокою із заплющеними очима.

В дослідженні брали участь 68 обстежуваних, яких було поділено на три групи. До I групи – контроль молодого віку, входили 26 обстежуваних, що не мали ХП, віком від 18 до 22 років, з яких 17 жіночої статі і 9 чоловічої; II групу – контроль похилого віку, склали 17 обстежуваних, що не мали ХП, віком від 47 до 63 року, з них 9 жіночої статі і 8 чоловічої; до III групи увійшли 25 обстежуваних з ХП (стадія захворювання 1.5-3.0 за шкалою Hoehn and Yahr) віком від 47 до 63 року, з них 15 жіночої статі і 10 чоловічої.

Електричну активність головного мозку реєстрували за допомогою апаратно-програмного комплексу «НейроКом» (Харків). Активні електроди розташовували за міжнародною системою 10-20%. Електроенцефалограма реєструвалась моно полярно у наступних стандартних відведеннях: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz. У якості референтного використовували об'єднаний вушний електрод (A1, A2). Частота дискретизації аналогового сигналу – 500 Гц, смуга пропускання - 0,3-45 Гц. Артефакти знаходили і усували за допомогою візуального аналізу та аналізу незалежних компонент (ICA). Для аналізу спектрального складу енцефалограми застосовували швидке перетворення Фур'є. Під час аналізу ЕЕГ записів визначалась спектральна потужність таких піддіапазонів: θ_1 (4,0-6,0 Гц), θ_2 (6,0-

7,5 Гц), α_1 (7,51-9,5 Гц), α_2 (9,51-11,0 Гц), α_3 (11,0-13,0 Гц), β_1 (13,1-20,0 Гц), β_2 (20,1-35,0 Гц).

Під час реєстрації ЕЕГ обстежувани знаходились у зручному кріслі в положенні напівлежачі, із заплющеними очима. Запис ЕЕГ починали одразу після закривання очей. Для подальшого аналізу відбирались 20-секундні проміжки часу першої хвилини (20-40 с), другої хвилини (80-100 с) і третьої хвилини (140-160 с) стану спокою.

Статистична обробка даних здійснювалася у пакеті програми «STATISTICA 8.0» (Stat Soft, США). Для аналізу виду розподілу даних був використаний W критерій Шапіро-Уїлка ($n \leq 50$). Оскільки розподіл даних був ненормальним, порівняння вибірок проводилося за допомогою непараметричного критерію Манна-Вітні. Розраховували медіану, верхній і нижній квантилі спектральних потужностей окремих піддіапазонів ЕЕГ. Розглядали лише ті зміни ЕЕГ-параметрів, які відповідали рівню значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Співставлення отриманих даних виявило значущі відмінності між спектральними потужностями різних піддіапазонів у парних порівняннях II і I групи, III і I групи, III і II групи.

При порівнянні енцефалограм II і I груп (здорових людей різних вікових груп, Рис. 1) було встановлено наявність значущих відмінностей між спектральними потужностями θ - і α -діапазону. А саме спектральна потужність піддіапазонів від 4 до 6 Гц θ -діапазону, від 9,51 до 11 Гц і від 11 до 13 Гц α -діапазону були значуще нижчими в II групі в порівнянні з I групою. Такі відмінності реєструвалися в майже всіх відведеннях енцефалограми і протягом всіх проміжків часу, що бралися до уваги.

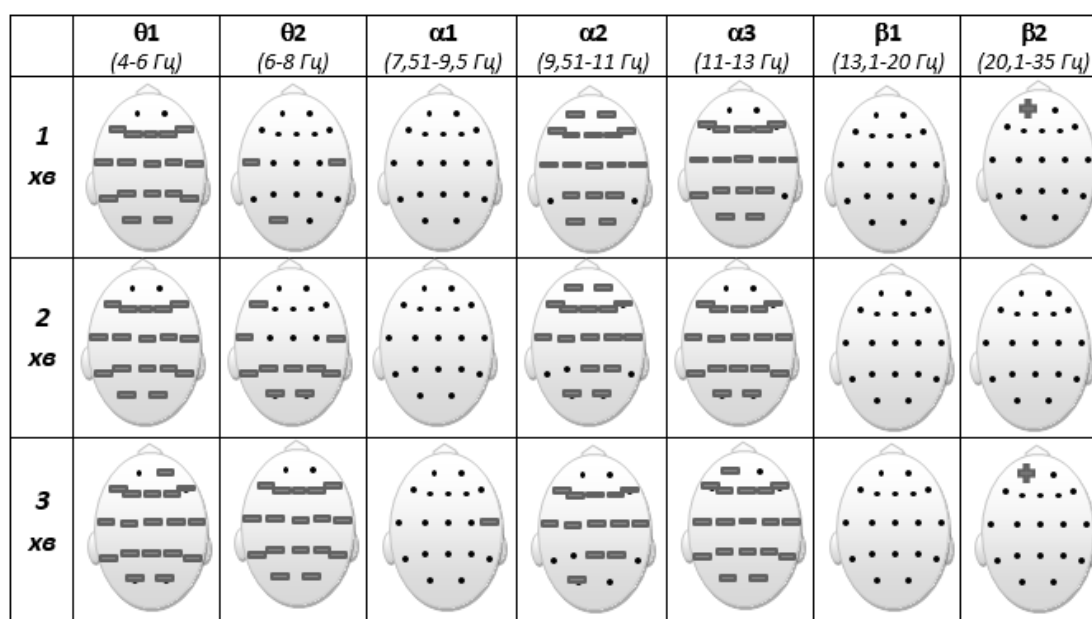


Рис. 1. Відмінності у спектральних потужностях піддіапазонів між II і I групою

Примітка:

- + більша спектральна потужність піддіапазону у II групі ($p < 0,05$);
- менша спектральна потужність піддіапазону у II групі ($p < 0,05$).

Також спостерігались значущі відмінності спектральної потужності високочастотного θ -піддіапазону, що проявлялись так само нижчою спектральною потужністю у II групі порівняно з I групою, однак ці відмінності не були стабільними в часі. Впродовж першої хвилини вони реєструвалися лише в трьох відведеннях (Т3, Т4,

01), на 20-ти секундному проміжку другої хвилини ці відмінності було встановлено між десятима відведеннями скроневих, тім'яних і потиличних ділянок кори головного мозку. Впродовж третьої хвилини відмінності поширилися на переважну більшість відведень.

Таким чином, у осіб похилого віку порівняно з молодими обстежуваними відбувалось зниження потужності коливань у широкому діапазоні частот, однак часові відмінності між цими двома групами були виражені досить слабо і проявлялись фактично лише протягом першої хвилини стану спокою. Можне припустити, що процеси нормального старіння, які супроводжуються нейродегенерацією (і, зокрема, зменшенням кількості нейронів нігрістріарного тракту, як і при ХП), незначно впливають на динаміку електричної активності мозку в ході розгортання механізмів забезпечення стану спокою.

Порівняння електроенцефалограм обстежуваних III і I груп, тобто пацієнтів з ХП та здорових молодих обстежуваних (Рис. 2) дало можливість виявити значущі відмінності між спектральними потужностями $\theta 1$ -, $\alpha 2$ - і $\alpha 3$ -піддіапазонів протягом всього часу обстеження, які майже повністю повторюють відмінності зареєстровані при порівнянні II і I груп.

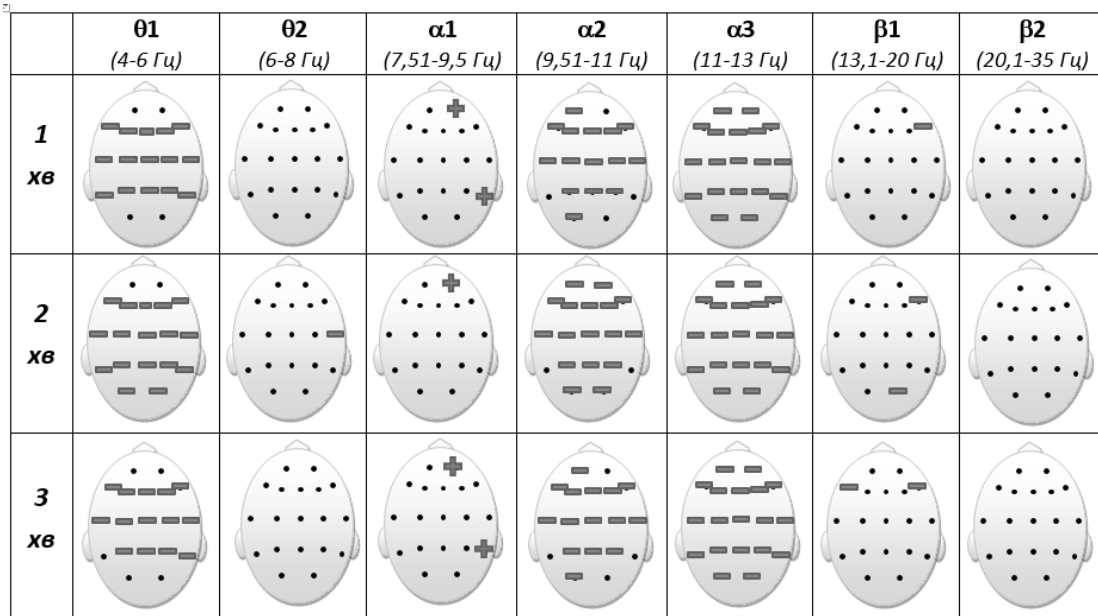


Рис. 2. Відмінності у спектральних потужностях піддіапазонів між III і I групою

Примітка:

+ більша спектральна потужність піддіапазону у групі з ХП ($p \leq 0,05$);

- менша спектральна потужність піддіапазону у групі з ХП ($p \leq 0,05$).

Проте, на відміну від попереднього співставлення, порівняння енцефалограм III і I групи фактично не виявило значущих відмінностей спектральної потужності $\theta 2$ -діапазону (6-8 Гц). Також реєструвалися локальні відмінності між спектральними потужностями $\alpha 1$ -діапазону, що полягали у більшій спектральною потужністю у правих префронтальних і темпоральних відведеннях, та $\beta 1$ -піддіапазону, які пов'язані з меншою спектральною потужністю у фронтальних і окципітальних відведеннях. Отже, найбільш виразним наслідком розвитку ХП виявилась відсутність характерного для нормальних вікових змін зниження високочастотної тета-активності мозку.

В результаті порівняння електроенцефалограм обстежуваних II і III груп, тобто пацієнтів з ХП та здорових обстежуваних такого ж віку (Рис. 3), значущі відмінності були зареєстровані переважно на третій хвилині стану спокою. Протягом перших двох

хвилинах відмічалися лише вищі значення потужності $\theta 1$ -піддіапазону у відведенні Т5 і нижчі – в β -діапазоні фронтально-скроневих зон лівої півкулі. В той же час на третій хвилині реєструється збільшена потужності $\theta 1$ -піддіапазону у відведенні Т5, $\theta 2$ -піддіапазону в більшості відведень лівої півкулі та центральних ділянках і $\alpha 1$ -піддіапазону – у відведення Cz і C4. Варто підкреслити, що виявлені відмінності стосувались переважно лівої півкулі головного мозку.

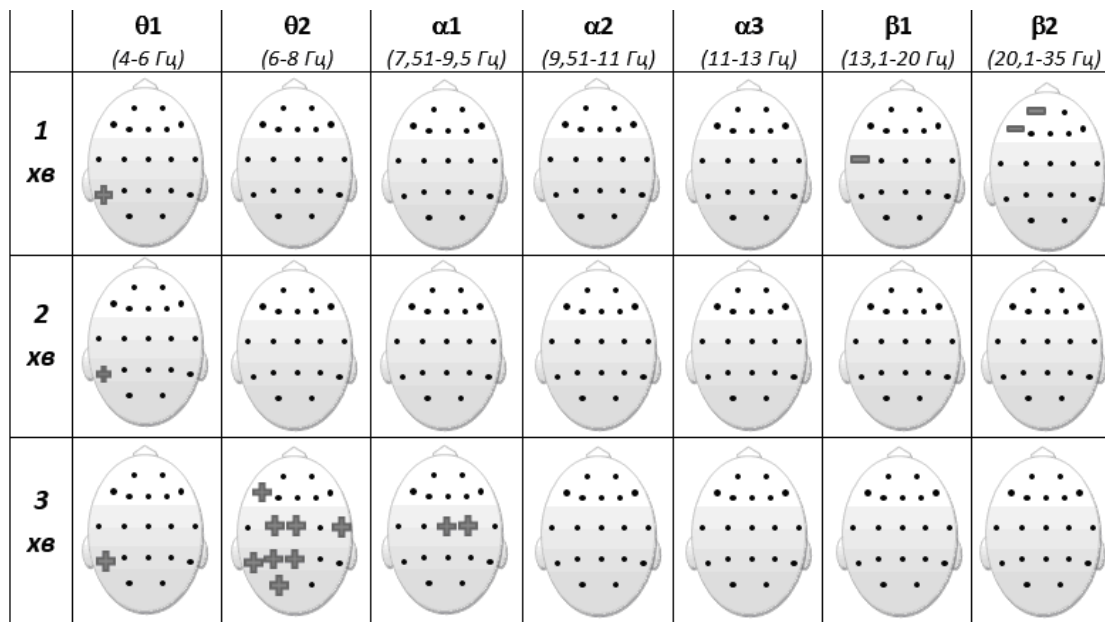


Рис.3. Відмінності у спектральних потужностях піддіапазонів між III і II групою Примітка:

- + більша спектральна потужність піддіапазону у групі з ХП ($p \leq 0,05$);
- менша спектральна потужність піддіапазону у групі з ХП ($p \leq 0,05$).

Таким чином, було встановлено, що розвиток ХП призводить до зникнення частини особливостей в динаміці ЕЕГ-характеристик стану спокою, притаманних природнім віковим змінам мозкової активності – зниження потужності коливань в діапазоні 6-8 Гц. Нормальне старіння можна розглядати як своєрідну модель нейродегенеративних процесів, оскільки відомо, що з віком відбувається поступове зменшення кількості нейронів різних структур головного мозку, в тому числі і нейронів нігрістріарного тракту. У випадку патології клінічні прояви ХП з'являються при досягненні певного порогового рівня дегенерації – зникає 50-60 % нейронів чорної субстанції і 70-80 % їх аксонів у стріатумі [4]. До цього моменту втрати компенсуються за рахунок підвищення активності інших нейронів. Спільний напрямок структурних змін в мозку здорових і хворих людей може пояснювати той факт, що в обох групах було виявлено велику кількість ідентичних відмінностей від контрольної групи молодого віку. Зростання ж вираженості $\theta 2$ -піддіапазону при ХП (а точніше, відсутність її вікового зменшення) можна розглядати як прямий або опосередкований результат недостатності компенсаторних процесів на рівні нігрістріарної системи.

Одержані результати добре узгоджується з даними про структуру джерел ЕЕГ-активності на фоні розвитку нейродегенеративних захворювань. Було встановлено, що і при хворобі Альцгеймера, і при ХП знижується активність джерел низькочастотної α -активності у задніх ділянках неокортексу, причому чим менше дана активність, тим більше у пацієнтів виражені когнітивні порушення [8]. У осіб з ХП також було виявлено зміни джерел δ -активності в центральних та θ – у задніх областях. Таким чином, перебудови низькочастотних складових ЕЕГ-спектру можуть бути специфічною

особливістю ХП, що до певним чином відрізняє її від інших захворювань подібного генезу.

Результатом таких перебудов кортикальних генераторів може бути уповільнення фонові ритміки ЕЕГ при ХП. Так, використання вейвлет-аналізу дозволило встановити, що навіть на короткотривалих фрагментах ЕЕГ при ХП спостерігається дезорганізація основного ритму ЕЕГ, поява спалахів коливань різної частоти та загальна тенденція до зсуву активності у бік низьких частот [2]. У лонгітудинальному дослідженні, яке тривало протягом 4 років, було продемонстровано значуще зниження частоти домінуючого ритму у пацієнтів з ХП, тоді як у здорових людей такі зміни не фіксувались [10]. Відповідно, такі зміни призводили у пацієнтів до росту потужності θ -діапазону на фоні депресії $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -діапазонів, причому незалежно від віку обстежуваних. При цьому зниження когнітивних функцій було пов'язане з усіма цими змінами, а от посилення моторних порушень корелювало виключно зі змінами θ -активності. Тому для останніх можна припустити наявність зв'язку з первинними причинами ХП.

Отже, виявлене в нашому дослідженні збільшення потужності $\theta 2$ -піддіапазону може бути проявом реакції синхронізації, тобто зростання амплітуди ритму спокою, частота якого була знижена внаслідок розвитку захворювання. У такому випадку можна говорити, що для пацієнтів з ХП характерне більш значне, ніж в нормі, зниження рівня активації головного мозку у стані спокою із заплющеними очима. Слід також зауважити, що такі відмінності виявляються не одразу, а через 1-2 хвилини, тобто існує певний період, протягом якого специфічні особливості ЕЕГ пацієнтів виявити важко. Тому, на нашу думку, пошук маркерів біологічної активності головного мозку у хворих на ХП необхідно вести з урахуванням описаної динамічності спектрально-потужнісних характеристик ЕЕГ.

Висновки

1. В нормі вікові зміни ЕЕГ-активності пов'язані насамперед зі зменшенням спектральної потужності $\theta 1$ -, $\theta 2$ -, $\alpha 2$ - та $\alpha 3$ -піддіапазонів. Ці зміни реєструються у більшості ділянок кори і спостерігаються протягом усього періоду спокою обстежуваних.

2. У хворих на хворобу Паркінсона не виявлено характерного для нормального старіння зниження потужності $\theta 2$ -піддіапазону. Значущі відмінності від групи здорових обстежуваних реєструються переважно у відведеннях лівої півкулі головного мозку.

3. Підвищена низькочастотна активність у пацієнтів з хворобою Паркінсона відсутня протягом перших двох хвилин стану спокою і проявляється тільки на третій хвилині.

Література

1. Аракелян Р.К. Особенности пространственной организации ЭЭГ при использовании амантадин-сульфата у больных болезнью Паркинсона и в эксперименте / Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 2004. – 28 с.
2. Габова А.В. Использование вейвлет-преобразований для анализа электрической активности мозга при болезни Паркинсона / А. В. Габова, В.В.Гнездицкий, А.В. Карабанов и др. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 2-7.
3. Крыжановский Г. Н. Болезнь Паркинсона / Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др. // М.: Медицина. – 2002. – 336 с.
4. Завалишин И.А. Нейродегенеративные болезни и старение / Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилова С.И. // М: МЕДпресс. – 2001. – 454 с.
5. Фокина Ю.О. Вероятные механизмы генерации электроэнцефалограммы / Фокина Ю.О., Павленко В. Б., Куличенко А. М. // Учебные записки. – 2007. – № 4. – С.96– 108.
6. Morita A. Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease / Morita A., Kamei S., Mizutani T. // J. Clin. Neurophysiol. – 2011. – Vol. 28, № 4. – P.384-387.

7. Serizawa K. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls / Serizawa K., Kamei S., Morita A. et al. // J. Clin. Neurophysiol. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P.361-366
8. Babiloni C. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease / Babiloni C., De Pandis M., Vecchio F. et al. // Clin. Neurophysiol. – 2011. – Vol. 122, № 12. – P.2355-2364.
9. Michalowska M. Analysis of causes for falls in people with Parkinson's disease / Michalowska M., Krygowska-Wajs A., Jedynecka U. et al. // Neurol. Neurochir. Pol. – 2002. - № 36. – P.57-68.
10. Olde Dubbelink K. T. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study / Olde Dubbelink K. T., Stoffers D., Deijen J. B. et. al. // Neurobiol Aging. – 2013. – Vol. 34(2). – P. 408-418.

Аннотация. *Кожемяко Н. С., Крижановский С. А., Чернинский А. А., Зима И. Г., Карabanь И. Н. Особенности биоэлектрической активности головного мозга при болезни Паркинсона.* Существует достаточно большое количество исследований, которые указывают на изменения структуры нейросетей состояния покоя в результате развития разнообразных нейродегенеративных заболеваний. Но данные относительно таких эффектов для болезни Паркинсона остаются спорными. С нашей точки зрения, такие изменения могут сказываться на базовых характеристиках функционального состояния мозга, в том числе и на его ЭЭГ-активности. Проведено сопоставление спектральных мощностей основных частотных диапазонов ЭЭГ отдельно для первой, второй и третьей минуты состояния покоя у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и здоровых людей молодого и пожилого возраста. В обследованных группах результатом естественного старения было снижение мощности ЭЭГ-поддиапазонов 4-6 Гц, 6-8 Гц, 9,5-11 Гц и 11-13 Гц. У пациентов с Болезнью Паркинсона не было выявлено значимых отличий для тета-2 поддиапазона (6-8 Гц), что были характерными для контрольной группы на второй и третьей минуте состояния покоя. Показано, что в группе больных только на третьей минуте мощность тета-2 поддиапазона была значимо выше, чем у здоровых обследованных. Такие отличия регистрировались в большинстве случаев в левом полушарии головного мозга. Полученные данные могут указывать на более быстрое углубление состояния покоя и снижение уровня активации неокортекса у людей с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, ЭЭГ состояния покоя, тета-диапазон, спектральная мощность, старение*

Summary. *Kozhemyako N. S., Kryzhanovskyi S. A., Cherninskyi A. O., Zyma I. G., Karaban I. N. Features of brain bioelectrical activity in Parkinson's disease.* There is a high range of investigations that show changes of networks structure in the rest state as a result of progress of many difference diseases. But there are no experimental data that gives us a generally accept point of view about effects of Parkinson's disease. In our opinion such changes may affect basic functional brain state characteristics, such as EEG-activity of brain. We made a comparison of spectral power of basic EEG frequency ranges independently for first, second and third minutes of the resting state in patients with Parkinson's disease and healthy patients in the early and late adult age. In experimental groups the result of natural aging was the reduction of power EEG-ranges 4-6 Hz, 6-8 Hz, 9,5-11 Hz and 11-13 Hz. There weren't significant differences in theta2 band (6-8 Hz) in patients with Parkinson's disease, in the control group significant differences in this EEG band were typical on the second and third minute of the resting state. It was shown, in group of patients with Parkinson's disease only in third minute of the resting state the power of theta2 band (6-8 Hz) were significantly higher than in healthy patients. These differences were registered in most cases in the left cerebral hemisphere. This experimental data points to more quickly intensification of the rest state and the reduction of neocortex activity in patients with Parkinson's disease.

Key words: *Parkinson's disease, resting state EEG, theta band, spectral power, aging.*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Одержано редакцією

21.02.2014

Прийнято до публікації

14.03.2014