Аутохронометрия у больных локально-обусловленной эпилепсией

Асп. Ю.В. ЛАГУТИН, д.м.н., проф. Г.Н. АВАКЯН[1], к.м.н. О.М. ОЛЕЙНИКОВА, асп. М.А. БОГОМАЗОВА, асп. А.Б. ДЕЛГЕР, асп. Г.Г. АВАКЯН, асп. Е.А. ХРОМЫХ

Autochronometry in patients with focal epilepsy

YU.V. LAGUTIN, G.N. AVAKYAN, O.M. OLEINIKOVA, M.A. BOGOMAZOVA, A.B. DELGER, G.G. AVAKYAN, E.A. KHROMYKH

Кафедра неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета, Москва

Обследованы 163 больных с локально-обусловленной криптогенной и симптоматической формами эпилепсии. Контрольную группу составили 47 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Рассмотрены нарушения аутохронометрии у больных эпилепсией с учетом характера, давности, тяжести, сезонности припадков и локализации очага патологической активности по данным ЭЭГ. Установлено, что удлинение внутреннего отсчета хрономинуты и соотношения индивидуальной хрономинуты и продолжительности светового дня может свидетельствовать о приближении припадка либо раннем постприступном периоде (влияние закончившегося приступа). Поражение правого полушария оказывает большее влияние на восприятие больным времени, удлиняя его.

Ключевые слова: *локально-обусловленная эпилепсия, аутохронометрия (хрономинута).*

A study included 163 patients with focal cryptogenic and symptomatic forms of epilepsy and 47 sex- and age-matched controls. Disturbances of autochronometry in epileptic patients were studied with regard to character, duration, severity, seasonality of seizures and localization of pathological activity in EEG. The elongation of internal count of chronominutes and the ratio of individual chronominute to duration of daylight hours suggest either the approach of a seizure or the early post seizure period, the effect of the completed seizure. The right hemisphere lesion mostly impacts on the patient's perception of time making it longer.

Key words: *focal epilepsy, autochronometry (chronominute).*

Эпилепсия — одно из распространенных заболеваний ЦНС, имеющее хроническое прогредиентное течение [14]. По данным ВОЗ, в мире эпилепсией страдают более 50 млн человек. При этом *фокальные локально-обусловленные* (фокальные парциальные формы) эпилепсии — ЛОЭ составляют более 70% всех случаев заболевания [25].

Исследования последних лет позволяют рассматривать эпилепсию как заболевание из группы десинхронозов. Десинхроноз — изменение различных физиологических и психических функций организма в результате нарушения суточных ритмов его функционирования. Внешний десинхроноз наблюдается при рассогласовании временной системы организма под воздействием внешних стимулов, запускающих биологические ритмы, в первую очередь освещенности и других факторов. Внутренний десинхроноз — рассогласование биоритмов внутри организма — осуществляется супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, которые являются индикатором развития многих патологических процессов [7, 9, 24].

Имеются свидетельства причастности циркадианной ритмичности к некоторым типам судорожных припадков. Эпилептические припадки склонны к повторению в определенное время дня. Паттерн припадков связан со временем суток: дневные, ночные и смешанные. В экспериментальных исследованиях [27] показано, что на фоне постоянного режима фотопериодичности в зависимости от сезона (в феврале—апреле и июле—сентябре) изменяется судорожный порог. Циклические изменения окружающей среды — суточные, лунные, сезонные и годичные процессы — формируют многочисленные биоритмы, имеющие отчетливое эндогенное происхождение [1, 18]. К управлению временными процессами наряду с биологическими ритмами относят аутохронометрию [5]. Эндогенный отсчет времени подразделяется на биологические часы 1-го и 2-го рода. К первым относят измерение различных промежутков времени — аутохронометрию, ко вторым — оценку астрономического времени или биоритмы [2]. Как за циркадианную ритмичность [2], так и за непосредственное управление работой биологиче-

© Коллектив авторов, 2010

[1]e-mail: gavakyan@yandex.ru

ских часов 1-го рода отвечает один и тот же «комплекс осцилляторных структур» головного мозга — гиппокамп, ядра гипоталамуса, эпифиз [3, 4]. Известно, что резкое нарушение внутреннего отсчета различных отрезков времени отмечается у неврологических больных с преимущественно опухолевыми поражениями лимбических структур височной доли, гипоталамуса, эпифиза [10, 11].

Целью настоящей работы явилось изучение аутохронометрии у больных ЛОЭ с учетом характера, давности, тяжести, сезонности припадков и локализации очага патологической активности по данным ЭЭГ.

Материал и методы

Обследованы 163 больных ЛОЭ (89 мужчин и 74 женщины, средний возраст больных 32±1,32 года, длительность заболевания от 4 мес до 12 лет).

Контрольную группу составили 47 здоровых добровольцев, сопоставимую по полу и возрасту с основной группой больных.

В соответствии с Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1998), у 102 больных была криптогенная форма ФЭ, у 61 — симптоматическая. При симптоматической форме ЛОЭ локализация очага справа отмечалась у 42 больных, слева — у 19, при криптогенной форме — у 49 из 53 больных соответственно. У наблюдавшихся пациентов преобладали простые парциальные припадки со вторичной генерализацией. МРТ-исследование проведено 61 больному. Во всех случаях записывались ЭЭГ (в среднем 2—4 раза) в стандартных условиях: 16 активных электродов располагались в соответствии с Международной системой 10—20. Проводилась монополярная запись ЭЭГ с использованием ушных электродов, а также биполярная регистрация. Запись ЭЭГ велась в состоянии расслабленного бодрствования. Применялись функциональные пробы: с открыванием глаз, с гипервентиляцией в течение не менее 3 мин. Использовался 16-канальный нейрограф Нейросенсор на базе Hp Compaq dc 7900 с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 с. При визуальном анализе оценивалось изменение нормальных компонентов ЭЭГ, а также наличие патологических форм активности. Определялись локализация и выраженность патологических изменений, реакция на функциональные пробы. Для уточнения расположения эпилептического очага использовалась программа пространственной локализации источника Brain-Loc, «Статокин» (Россия). Применялась однодипольная математическая модель.

Аутохронометрия представляла трехкратную попытку внутреннего отсчета отрезка времени, равного 1 мин. Она проводилась в одно и то же время суток — с 9.00 до 15.00 ч в комнате, изолированной от шумовых раздражителей, с использованием секундомера. Аутохронометрию оценивали у каждого больного и проводили в разное время года, что предполагало влияние продолжительности светового дня. Биоритмы, как известно, задаются преимущественно геофизическими факторами, основным из которых является солнечный свет [2, 21]. В контрольной группе и группе больных эпилепсией оценивали соотношение индивидуальной хрономинуты к продолжительности светового дня в с. Оценка данного соотношения проводилась у каждого больного в зимний, весенний, летний, осенний периоды в сравнении с контролем. Оценивалось влияние эпилептического приступа на течение «внутреннего» времени в периоды до 1 сут (n=28), до 3 сут (n=23) и более 3 сут (n=20) после припадка в абсолютных значениях хрономинуты.

Результаты

Влияние продолжительности светового дня на аутохрономинуту у больных ЛОЭ. У больных эпилепсией по сравнению со здоровыми из контрольной группы как по абсолютной длительности хрономинуты, так и по соотношению продолжительности светового дня к абсолютной аутохрономинуте достоверных различий не выявлено (рис. 1). Вместе с тем у больных эпилепсией определялись достоверные различия последнего показателя при проведении аутохронометрии в зимнее время по сравнению с летним (p<0,05).

При анализе ЭЭГ больных в различные сезонные промежутки было показано, что при возрастании внутреннего отсчета временного интервала, равного 1 мин, в период зимы наблюдалось нарастание пароксизмальной разрядной активности независимо от типа кривой [17].

Больной Т., 38 лет, диагноз: артериовенозная мальформация в правой теменной области. Симптоматическая ЛОЭ с вторичными генерализованными тонико-клоническими приступами. Последний приступ 01.02.09. Аутохрономинута (усредненный результат трехкратного счета) 20.07.08 — 64 с, 05.02.09 — 78 с, что подтверждает зависимость аутохронометрии больного от функционального состояния ЦНС. Результаты МРТ головного мозга, ЭЭГ в летнее и зимнее время, анализ источника патологической активности, выполненный на основе дипольной модели, будут приведены ниже.

Аутохрономинута у здоровых и больных эпилепсией с учетом астрономической сезонности. В связи с тем, что Земля вращается по эллипсоидной орбите, оценивалось влияние так называемых афелия и перигелия — точек орбиты, соответствующих дням, когда Земля максимально удалена от Солнца – 04 июля — и максимально приближена к Солнцу – 04 января соответственно. У здоровых, как и у боль-

Средняя аутохрономинута (с) у здоровых добровольцев и больных эпилепсией в зависимости от положения Земли в перигелии и афелии

Группа исследуемых	Земля в перигелии (04 января)	Земля в афелии (04 июля)
Здоровые (n=25)	69,25±10,72 (n=11)	63,0±4,0 (n=14)
Больные эпилепсией (n=47)	70,88±12,05 (n=18)	58,77±13,15 (n=29)

Примечание. Перигелий — минимальное расстояние от Солнца (04 января), афелий — максимальное расстояние от Солнца (04 июля).

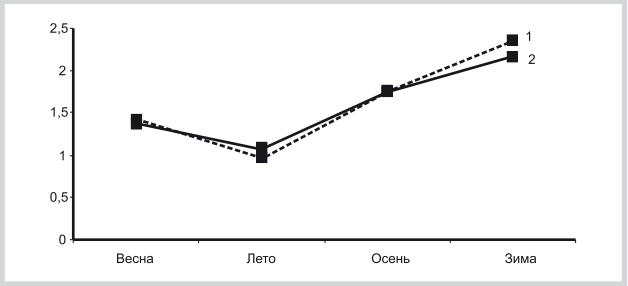


Рис. 1. **Соотношение аутохрономинуты (с) к продолжительности светового дня (×10^{-3}) по сезонам у здоровых добровольцев (кривая 1) и больных эпилепсией (кривая 2).**

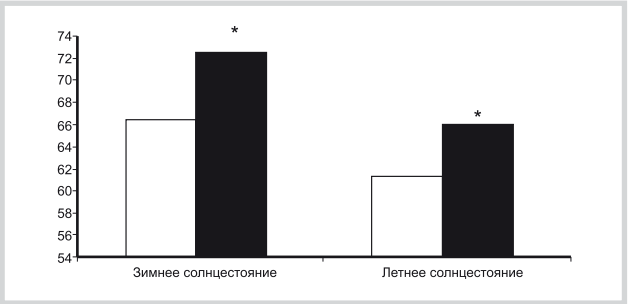


Рис. 2. **Аутохронометрия в дни летнего и зимнего солнцестояния у больных эпилепсией (темные столбцы) по сравнению со здоровыми (светлые столбцы).**

По оси ординат — длительность аутохрономинуты (с).
Здесь и на рис. 2 и 3: * — различия достоверны ($p \leqslant 0{,}05$).

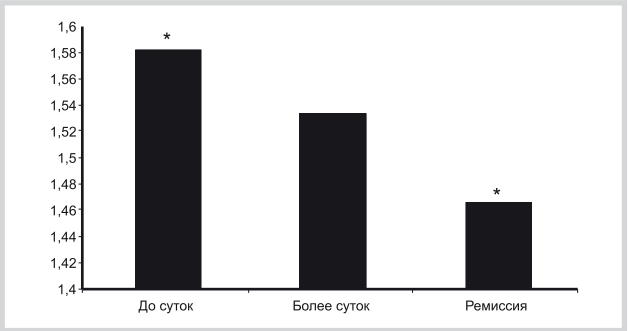


Рис. 3. **Распределение соотношения аутохрономинуты (с) к продолжительности светового дня (×10^{-3}) в зависимости от длительности постприступного периода и в ремиссии.**

ных эпилепсией, в афелии по сравнению с перигелием отмечалась лишь тенденция к увеличению хрономинуты (см. таблицу).

При анализе трехкратного счета аутохрономинуты у здоровых (n=25) и больных эпилепсией (n=47) в перигелии и в афелии было показано, что у здоровых минимальная и максимальная абсолютная хрономинута отличаются на 9%, а у больных — на 17%.

Лишь сравнительная межгрупповая аутохронометрия в дни летнего и зимнего солнцестояния выявила отчетливые различия у больных эпилепсией по длительности абсолютной аутохрономинуты (рис. 2).

Аутохронометрия в зависимости от давности приступа. Некоторые виды приступов, особенно височные пароксизмы, сопровождающиеся эпизодами дереализации, псевдоабсансами, теоретически предполагают изменения восприятия течения времени пациентом. Более того, после тяжелых припадков с генерализованными тонико-клоническими судорогами выход из приступа сопровождается состоянием спутанности сознания, постприступным сном, что ведет к изменению индивидуальной хронометрии. Коэффициент соотношения индивидуальной хрономинуты к продолжительности светового дня оценивался в течение суток после приступа, еще раз через время более суток после приступа и у больных с медикаментозной ремиссией свыше 6 мес (рис. 3). Различия с максимальными показателями в течение суток после приступа и минимальными после последнего приступа свыше 6 мес достоверны.

Аутохронометрия у больных ЛОЭ в зависимости от локализации очага в доминантном полушарии. Среди 163 больных ЛОЭ были 26 (15,95%) левшей, в то время как среди 47 здоровых левшами были лишь 2 (4,3%), что согласуется с данными о преобладании леворукости среди больных эпилепсией [6]. Чтобы оценить влияние патологического процесса на продолжительность хрономинуты анализировали корреляцию соотношения хрономинуты к наличию очага в том или ином полушарии. Эта часть работы касалась только больных ЛОЭ (у больных с генерализованной эпилепсией фокальные изменения как при нейровизуализации, так и по данным ЭЭГ отсутствовали).

Анализ эндогенного отсчета времени проводили у 72 больных ЛОЭ с наличием очага пароксизмальной активности в левом полушарии головного мозга и 91 — в правом. При сравнении групп в зависимости от латерализации очага пароксизмальной активности, без учета сезонного влияния, выявлено, что как у праворуких (n=137), так и у леворуких (n=26) при наличии очаговых изменений в правых отделах головного мозга абсолютная хрономинута (70,0±6,58 с)

превышала таковую (57,04±6,03 с) при локализации очага эпиактивности в левом полушарии.

Аутохронометрия в зависимости от тяжести приступа. Из 127 человек, страдавших криптогенной и симптоматической ЛОЭ (из 163 пациентов были исключены 36 больных со стойкой медикаментозной ремиссией), у 44 пациентов имелись приступы легкой степени тяжести, у 31 — средней и у 52 — тяжелой. Средняя аутохрономинута у пациентов с приступами легкой степени тяжести составила 58,23±7,03 с, со средней — 64,06±6,17 с, с тяжелой — 67,8±10,22 с, т.е. у пациентов с приступами тяжелой степени тяжести отмечалась тенденция к увеличению продолжительности аутохрономинуты.

Обсуждение

Значение психофизиологического феномена аутохронометрии заключается в обеспечении для организма возможности формирования адекватного поведенческого ответа в любой момент своего существования [2, 5]. Временная структура организма отражает деятельность механизмов саморегуляции и обусловлена непрерывной его адаптацией к окружающей среде. Скорость и интенсивность процессов саморегуляции отличны в разных физиологических системах и определяют ритм волновых колебательных процессов каждой из них [23].

В физиологических условиях аутохронометрия человека находится в зависимости от функционального состояния ЦНС. На сегодняшний день существует немного работ, подтверждающих факт участия ЦНС в обеспечении эндогенной фиксации временных промежутков разной длительности у человека, в которых косвенно указывается на зависимость аутохронометрии от церебральной локализации [8, 10, 11]. По мере увеличения выраженности отклонений в функционировании ЦНС данная зависимость утрачивается [1, 18]. При нарастании поражения мозгового вещества происходит угасание (вплоть до полного исчезновения) взаимосвязей аутохронометрии с показателями функционального состояния ЦНС.

Ведущий синхронизатор биоритмов (супрахиазматическое ядро гипоталамуса) выступает в роли центральной интегративной субстанции, необходимой для реализации аутохронометрии [24]. Гиппокамп, имеющий функциональные характеристики десинхронизатора, является одной из важнейших структур лимбической системы и наиболее эпилептогенной частью всего мозга [26].

Влияние циклических изменений окружающей среды — суточных, лунных, сезонных — на аутохронометрические показатели не изучено. Изучение аутохронометрии у больных ЛОЭ предполагает возможность оценки эндогенного восприятия времени в условиях поражения ЦНС, протекающего с активизацией структур мозга, являющихся десинхронизаторами биоритмов. В то же время у больных эпилепсией формируются собственные ритмы клинического проявления припадков: суточные, месячные (катамениальные припадки), припадки с обострением в определенное время года [5, 15].

Полученные нами данные о сезонных изменениях аутохронометрии у больных ЛОЭ свидетельствуют о сезонном обострении припадков. При наличии очага в правом полушарии головного мозга аутохрономинута удлинялась по сравнению с аутохронометрией больных с очагом пароксизмальной активности в левом полушарии мозга. Правое полушарие более «диффузно» по распределению своих функций, оно осуществляет симультанный анализ стимулов. Левое полушарие более «локально», оно «специализируется» на сукцессивных действиях [13, 28]. «Диффузная» организация правого полушария обусловливает то, что оно быстрее и раньше реагирует на любой стимул, даже на речевой [19], а уже потом подключается левое полушарие и осуществляет более медленный семантический анализ и синтез. Таким образом, поражение правого полушария оказывает более заметное влияние на восприятие времени субъектом, удлиняя аутохронометрию. Так как биоритмы задаются различными факторами, основным из которых является солнечный свет [2, 21], целесообразно оценивать соотношение индивидуальной хрономинуты и продолжительности светового дня.

Таким образом, удлинение внутреннего отсчета хрономинуты и соотношения индивидуальной хрономинуты к продолжительности светового дня может свидетельствовать о приближении приступа либо о только что произошедшем припадке. Метод аутохронометрии прост, доступен и может быть использован в клинической практике при обследовании больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Н.Н., Шабатура Н.Н.* Биоритмы, спорт, здоровье. М 1989.
2. *Алпатов А.М.* Толковый словарь терминов хронобиологии. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М: Триада-Х 2000;482—488.
3. *Арушанян Э.Б., Водолажская М.Г.* Роль эпифиза в формировании условной реакции на время у крыс. Журн высш нервн деят 1998;48:1:54—59.
4. *Арушанян Э.Б., Водолажская М.Г., Попов А.В.* Ускорение выработки условного рефлекса на время у крыс при разрушении супрахиазматических ядер гипоталамуса. Журн высш нервн деят 1999;49:3:517—520.
5. *Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.* Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М: Триада-Х 2000;50—64.

6. *Баулина М.Е.* Нейропсихологический подход к изучению эпилепсии. М: МГУ 2002.
7. *Буклина С.Б.* Нарушение памяти и глубинные структуры головного мозга. Журн неврол и психиат 1999;99:9:10—15.
8. *Владимирский Б.М.* Хронос и часы. Научная мысль Кавказа 1996;2: 34—41
9. *Водолажская М.Г., Бейер Э.В.* Сравнительная оценка нарушений внутреннего отсчета времени и эмоционального поведения крыс с поврежденным стриатумом и гиппокампом. Физиол журн 2001;87:2:70—81.
10. *Водолажская М.Г., Крючков Н.А., Шеховцова К.В.* Аутохронометрические отклонения у больных с разной локализацией церебральной патологии. Журн неврол и психиат 2003;103:5:26—33.
11. *Водолажская М.Г., Олейник В.В., Панова М.В.* Воздействие геофизических факторов на эндогенный отсчет коротких временных циклов у человека. Ставропольский государственный университет 2003.
12. *Водолажский Г.И.* Психофизиологические особенности формирования аутохронометрии в онтогенезе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ставрополь 2004.
13. *Гольдберг Э., Коста Л.Д.* Нейроанатомическая асимметрия полушарий мозга и способы переработки информации. В кн.:Нейропсихология сегодня. М: МГУ 1995;8—14.
14. *Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Олейникова О.М.* Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией. М 2005.
15. *Доскин В.А., Лаврентьева Н.А.* Ритмы жизни. М 1991.
16. *Жаворонкова Л.* Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Журн Наука в России 2007;3:11—12.
17. *Жирмунская Е.А.* Системы описания и классификации ЭЭГ. М: Медицина 1996.
18. *Комаров Ф.И., Раппопорт С.И.* Хронобиология и хрономедицина. Триада-Х 2000.
19. *Костандов Э.А.* Функциональная асимметрия полушарий мозга и неосознаваемое восприятие. М: Наука 1983.
20. *Куприянович Л.И.* Биологические ритмы и сон.
21. *Питтендрих И.* Циркадные системы. 1984.
22. *Роуз С.* Устройство памяти. От молекул к сознанию. Пер. с англ. М: Мир 1995.
23. *Судаков К.В.* Системные основы интеллекта. М: РАМН 2000.
24. *Bush D.E.* Post-Myocardial Infarction Depression. Evidence report/technology assessment, no. 123. Ref Type: Serial (Book, Monograph 2005;5:1).
25. *De La Courte A., Breteler M.M., Johnson A.L. et al.* Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam study. Epilepsy 1996;37:141—147.
26. *Kues W.A., Wander F.* Heterogenous expression patterns of mammalian potassium channel genes in developing and adult rat brain. Eur J Neurosci 1992;4:1296—1308.
27. *Locher W., Faedler M.* The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI Seasonal influences on maximal electrochock and PTZ seizure thresholds. Epilepsy Res 1996;25:1:3—10.
28. *Semmes J.* Hemispheric specialization: a possible clue to mechanism. Neuropsichologia 1968;6:11—26.