

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЯВЛЕНИЙ АГРЕССИИ
И РЕГИОНАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА
У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Даниил Сергеевич Сусин^{1,2}, Галина Вадимовна Катаева², Татьяна Николаевна Резникова²,
Наталья Алексеевна Селиверстова², Ирина Владимировна Плотникова²,
Сергей Александрович Лытаев¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
кафедра нормальной физиологии, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
e-mail: spb@gpma.ru, ²Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9, e-mail: office@ihb.spb.ru

Реферат. Исследовалась взаимосвязь агрессивных явлений с региональными значениями скорости метаболизма глюкозы в головном мозге у больных эпилепсией. В состоянии спокойного бодрствования у них повышены разные виды агрессии, что связано преимущественно с изменением метаболических процессов в левом полушарии. Показано, что при увеличении физической и вербальной агрессии у больных наблюдаются повышение скорости метаболических процессов в левой теменной доле и снижение в затылочной коре левого полушария. Повышенная враждебность, раздражительность, негативизм, подозрительность связаны со снижением скорости метаболизма глюкозы в префронтальной коре левой лобной области.

Ключевые слова: агрессия, уровень метаболизма глюкозы, головной мозг, эпилепсия, позитронно-эмиссионная томография.

CORRELATION OF AGGRESSION AND REGIONAL
GLUCOSE METABOLISM RATES OF PATIENTS
WITH EPILEPSY

Daniil S. Susin^{1,2}, Kataeva Galina V. Kataeva²,
Tatyana N. Reznikova², Seliverstova Natalya A. Seliverstova²,
Irina V. Plotnikova², Sergei A. Lytaev¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2,
e-mail: spb@gpma.ru, ²Institute of the Human Brain, Russian
Academy of Sciences, 197376, Saint Petersburg, Akademik
Pavlov str., 9, e-mail: office@ihb.spb.ru

The article is dedicated to the investigation of the interconnection of and the regional glucose metabolism rates of the human brain in the patients with epilepsy. We have managed to reveal that epileptic patients in the quiet wake state demonstrate a rise of different types of aggression, which is mostly correlated with the glucose metabolism change in the left hemisphere of brain. With the rise of physical and verbal aggression, the increase of the left parietal lobe metabolic rate and the decrease of the left occipital cortex metabolic rate have been registered. Enhanced hostility, soreness, negativism, and suspicion are correlated with the decrease of the left prefrontal cortex glucose metabolism rate.

Key words: aggression, glucose metabolism rate, human brain, epilepsy, PET.

С накоплением клинического опыта, внедрением в практику методов нейровизуализации и видео-ЭЭГ-мониторинга, развитием молекулярной генетики стало очевидным, что существует целый ряд особых форм эпилепсии, для которых характерны своя клиника, течение и прогноз. Н. Luders и I. Awad [10] выделили в эпилептогенном фокусе пять зон: 1) собственно эпилептогенное повреждение, которое может носить как врожденный характер, например кортикальная дисплазия [8], так и приобретенный, например в результате травматического повреждения [6]; 2) первичная эпилептогенная, 3) симптоматогенная; 4) зона функционального дефицита, функциональные изменения нейронов которой приводят к возникновению неврологических и нейропсихологических нарушений – ее локализация определяется на основании неврологического, нейропсихологического исследований, а также методами функциональной нейровизуализации – однофотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); 5) ирритативная. При этом функциональный дефицит может быть как прямым результатом подлежащего структурного поражения, так и функционально опосредованным, т.е. возникать вследствие нарушенной нейронной передачи. Хотя чаще всего роль нейровизуализации при эпилепсии ограничивается определением локализации и природы эпилептогенного повреждения и эпилептогенной зоны [15], в то же время известно, что эпилепсия часто сопровождается различной коморбидной патологией, к которой относят интеллектуальное снижение, депрессию, тревожные состояния, психозы, агрессию и др. [5, 7], что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

В данной статье мы попытались оценить один из этих аспектов – агрессию и ее взаимосвязь с локализацией зон функционального дефицита.

В настоящий момент единого мнения у исследователей относительно нейрофизиологических механизмов модуляции агрессии нет, хотя постоянно появляются все новые данные о том, что в основе регуляции агрессии лежит интегративная работа разных отделов коры головного мозга. При этом большая часть экспериментов сводится к активации агрессивного поведения и затем к оценке изменений различными методами нейровизуализации [13]. В нашем исследовании мы оценивали уровень агрессии в обычной комфортной обстановке для испытуемого в состоянии спокойного бодрствования. Необходимость изучения агрессии у больных с эпилептической болезнью объясняется тем, что повышенный ее уровень становится причиной снижения качества жизни, влияющего на все стороны жизни больных. Наряду с этим некоторые виды агрессии интропунитивного характера разрушительно действуют на организм и психику самого больного, провоцируя и развитие, и течение заболевания.

Таким образом, своевременное выявление, контроль и адекватная терапия агрессии являются критически важными для пациентов, страдающих эпилептической болезнью.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязей агрессии (по тесту Басса–Дарки) и скорости метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга (по данным ПЭТ) у больных эпилепсией, что важно для повышения эффективности лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

Было обследовано 27 больных с эпилепсией (фокальная форма) в возрасте от 13 до 31 года (12 женщин и 15 мужчин), которые проходили лечение в клинике ИМЧ РАН и на момент исследования находились в состоянии ремиссии. Критериями исключения из обследования были высокая частота приступов (более 60 в год), выраженные морфологические изменения по данным МРТ и резкое интеллектуальное снижение. ПЭТ-исследования скорости метаболизма глюкозы (СМГ) выполнялись на позитронно-эмиссионном томографе PC2048 15B производства фирмы «Scanditronix» (Швеция) [16]. Радиофарм-препарат [^{18}F]-фтордезоксиглюкозу, синтезированную в радиохимической лаборатории ИМЧ РАН [1], вводили внутривенно в дозе 1–5 мСi в 8 мл физиологического раствора. Сканирование

длительностью 20 минут начиналось через 30–40 минут после введения ФДГ. Для предотвращения смещения головы обследуемого во время исследования ее фиксировали в поле зрения ПЭТ-камеры при помощи специального подголовника и маски.

Для анализа изображений использовалась следующая методика [2]: на первом этапе индивидуальное изображение приводилось к стандартной форме – координатному пространству стереотаксического атласа Талайрака [14] с помощью пакета программ SPM [3]. Затем с помощью программы WFU PicAtlas [4] строились паттерны средних значений накопленной активности в области интересов (ОИ), соответствующих полям Бродмана (ПБ). Поскольку зарегистрированный во время сканирования уровень накопленной активности, с одной стороны, пропорционален величине исследуемого параметра, а с другой – зависит от ряда “технических” причин, в том числе от количества введенной активности, времени сканирования, текущей чувствительности датчиков камеры, то для исключения такой вариабельности проводилась процедура нормализации накопленной активности в ОИ на среднюю накопленную активность всех интракраниальных пикселей, попавших в поле зрения томографа.

Использовался комплекс психологических методик, включающий беседу, наблюдение, опрос и метод Басса–Дарки, направленный на изучение разных видов агрессии. Опросник состоит из 75 утверждений и позволяет диагностировать 8 видов агрессии. На основании показателей этих видов агрессии по формуле высчитываются индексы враждебности и общей агрессии. Все виды агрессии оцениваются по отдельности, затем выстраивается профиль агрессии для каждого человека. Для оценки взаимосвязей между показателями разных видов агрессии и СМГ применялся коэффициент непараметрической корреляции Спирмена. Показатели считались достоверными при $p < 0,05$.

Больные обследованной группы жаловались в основном на эпилептические приступы, эмоциональные реакции и др. Однако жалобы на агрессию в виде вербальной агрессии, раздражительности, вспыльчивости отмечались лишь в 18,5% случаев. У подавляющего большинства больных (81,5%) жалоб на явления агрессивного характера не выявлялось. При проведении психологического обследования у 14,8% больных в поведении наблюдались явления раздражительности, повышенной возбудимости и вербальной агрессии.

Результаты исследования по тесту Басса–Дарки показали, что индекс общей агрессии у всех больных находился в пределах нормы, в то же время индекс враждебности у 23% больных был выше нормы (см. рис.).

Спектр сочетаний разных видов агрессии в обследованной группе различался, при этом все больные находились в состоянии спокойного бодрствования. Практически у всех пациентов наблюдались те или иные отклонения по данному тесту.

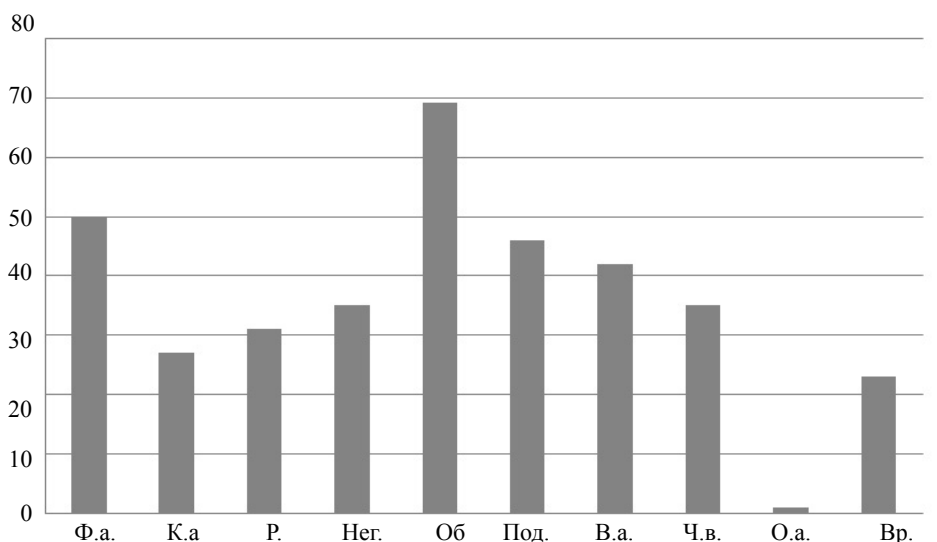


Рис. Число больных эпилепсией (в %), имеющих повышенные показатели агрессии.

Условные обозначения: О.а. – общая агрессия, Вр. – враждебность, Ф.а. – физическая агрессия, К.а. – косвенная агрессия, Р. – раздражительность, Нег. – негативизм, Об. – обида, Под. – подозрительность, В.а. – вербальная агрессия, Ч.в. – чувство вины.

Таблица

Достоверные ($p \leq 0,05$) корреляционные значения СМГ (соответственно ПБ) в левом большом полушарии с показателями опросника Басса–Дарки у больных эпилепсией

Показатели	ПБ 10	ПБ 11	ПБ 17	ПБ 18	ПБ 40
Физическая агрессия	–	–	-0,44	–	+0,53
Косвенная агрессия	–	–	–	–	–
Раздражительность	-0,49	–	–	–	–
Негативизм	-0,57	–	–	–	–
Обида	–	–	–	–	–
Подозрительность	-0,56	–	–	–	–
Вербальная агрессия	–	–	–	-0,43	+0,57
Чувство вины	–	–	–	–	–
Общая агрессия	–	–	–	-0,41	+0,64
Враждебность	-0,49	-0,47	–	–	–

Как видно из рис., у большей половины больных (69%) был повышен показатель обиды, что интерпретируется по данному методу как зависть и ненависть к окружающим, обусловленные чувством горечи, гнева на весь мир за действительные или мнимые страдания. У половины больных (52%) был увеличен уровень физической агрессии. Кроме того, имели место повышенные уровни подозрительности и вербальной агрессии соответственно у 46% и 42% больных.

Мы не делаем подробного анализа взаимосвязей разных видов агрессии у каждого индивидуума, а в связи с поставленной целью работы переходим к сопоставлению показателей агрессии с активностью метаболических процессов в разных структурах головного мозга. Данные ПЭТ исследований показали нарушение СМГ как в эпилептогенном фокусе, так и вне его. Корреляционный анализ выявил отрицательные взаимосвязи между показателями разных видов агрессии и СМГ в ПБ 10,

11, 17 и 18 в левом большом полушарии, а также положительные корреляции между разными видами агрессии и СМГ в ПБ 40 (см. табл.).

При анализе показателей в табл. обращает на себя внимание корреляция разных видов агрессии с СМГ в корковых зонах преимущественно левого полушария у больных эпилепсией в состоянии спокойного бодрствования. При этом следует отметить положительные корреляции общей агрессии, в которую входят физическая, косвенная и вербальная с СМГ в ПБ 40, и отрицательные корреляции индекса враждебности, включающей обиду и подозрительность с СМГ в префронтальной коре левого полушария. Это может свидетельствовать о том, что наряду с выраженностью имеют значение как вид агрессии, так и ее направленность. Обращает на себя внимание то, что общая агрессия, связанная с внешним поведением, положительно коррелирует с СМГ в ПБ 40, а враждебность как интропунитивный процесс имеет отрицательные корреляции с СМГ в префронтальной области коры левой лобной доли. Для общей агрессии, включающей вербальную, косвенную и физическую, была вполне ожидаема положительная корреляция с функциональной активностью нижней трети левой теменной доли (ПБ 40). По современным представлениям, данная область коры является интегративным речевым центром и активируется при семантической и фонологической обработке речи, письменной речи, а также при регуляции сложных двигательных навыков и контроле автоматических движений [9, 11]. Положительные корреляции СМГ с вербальной и физической агрессией, скорее всего, связаны с тем, что здесь находятся центры регуляции данных видов активности. С другими видами агрессии в нашем исследовании повышение СМГ в этой ОИ не коррелирует.

Существует мнение, что префронтальная кора лобных долей регулирует деятельность подкорковых эмоциональных центров, осуществляет контроль и планирование нравственного поведения. Полученные нами данные согласуются с результатами аналогичных исследований. Так, A.S. New et al., провоцируя агрессивное поведение у пациентов с пограничным расстройством личности и в группе здоровых лиц, обнаружили, что изменение уровня потребления глюкозы в префронтальной коре обоих больших полушарий характерно для агрессивного поведения [12]. Нами были выявлены корреляции СМГ в

префронтальной коре только с некоторыми видами агрессии, такими как раздражительность, негативизм и подозрительность, и только в левой большой полушарии. Возможно, при уменьшении СМГ в префронтальной коре лобных долей происходит снижение уровня тормозного контроля над эмоциональной системой, которое приводит к повышению враждебности.

Сопоставление литературных данных с полученными нами результатами об отрицательной корреляции СМГ в префронтальной коре с такими видами агрессии, как раздражительность, негативизм, подозрительность, враждебность, и отсутствии корреляции с физической и вербальной агрессией позволило предположить, что данная область коры связана в большей степени с модуляцией фона агрессии, субъективными ощущениями агрессора. Скорее всего, физическая и вербальная агрессии, являющиеся внешними проявлениями внутренних побуждений субъекта, относятся к другой группе, модулируются иными нейроанатомическими структурами и могут существовать изолированно от остальных видов агрессии.

На основании полученных данных возможен следующий вывод: каждый вид агрессии обеспечивается определенной мозаикой активности различных участков коры и подкорковых структур головного мозга, где ведущее значение имеет не только активность метаболических процессов, но и ее латерализация. В реализации различных видов агрессии участвуют разные нейроанатомические структуры, главным образом левого полушария. Показатели физической и вербальной агрессии имеют положительные корреляции с СМГ нижней трети левой теменной доли, тогда как раздражительность, негативизм, подозрительность и враждебность – отрицательную корреляцию с СМГ префронтальной коры. Разница в положительной корреляции при внешних проявлениях агрессии (внутренней готовности к агрессии) и отрицательной при субъективных ощущениях агрессора, вероятно, связана со снижением тормозного влияния на эмоциональную систему и снижением контроля во втором случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомзина Н.А., Васильев Д.А., Красикова Р.Н. Оптимизация роботизированного синтеза 2-[18F]фтор-2-дезоксид-глюкозы на основе щелочного гидролиза // Радиохимия. 2002. № 44(6). С. 527–532.
2. Катаева Г.В., Коротков А.Д., Мельничук К.В. Паттерны относительных оценок регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы в здоровом мозге человека // Медицинская визуализация. 2007. № 2. С. 84–92.

3. Пакет программ SPM. URL: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (дата обращения 01.09.2014).
4. Программа WFU PicAtlas. URL: www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/ (дата обращения 01.09.2014).
5. Alper K.R., Barry J.J., Balabanov A.J. Treatment of psychosis, aggression, and irritability in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2002. № 3(5). P. 13–18.
6. Christensen J. Traumatic brain injury: Risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment // *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). pp. 43–47.
7. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes) // *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). P. 114–126.
8. Hauptman J. S., Mathern G W. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia // *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). P. 98–104.
9. Kübler A., Dixon V., Garavan H. Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI // *J. Cogn Neurosci.* 2006. № 18(8). P. 1331–1342.
10. Lüders H.O., Awad I. Conceptual considerations. In: Lüders H.O. editor *Epilepsy surgery*. New-York: raven Press, 1992. P. 51–62.
11. McDermott K.B., Petersen S.E., Watson J.M., Ojemann J.G. A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging // *Neuropsychologia.* 2003. № 41(3). P. 293–303.
12. New A.S., Hazlett E.A., Newmark R.E., Zhang J. et al. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder // *Biol. Psychiatry.* 2009. № 66(12). P. 1107–1114.
13. Potegal M. Temporal and frontal lobe initiation and regulation of the top-down escalation of anger and aggression // *Behav. Brain Res.* 2012. № 231(2). P. 386–395.
14. Talairach J., Tournoux P. *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.* 1988. Thieme New-York.
15. Theodore W.H. Imaging in epilepsy // *Current science.* 2002. № 82(6). P. 689–697.
16. Thompson E., Marrett C. Performance Evaluation of the PC-2048: A New 15-slice Encoded-Crystal PET Scanner for Neurological Studies // *IEEE transactions on medical imaging.* 1991. № 10(1). P. 90.
4. *Programma WFU PicAtlas.* URL: www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/ (in Russian)
5. Alper K.R., Barry J.J., Balabanov A.J. Treatment of psychosis, aggression, and irritability in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2002. № 3(5). pp. 13–18.
6. Christensen J. Traumatic brain injury: Risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment. *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). pp. 43–47.
7. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). pp. 114–126.
8. Hauptman J. S., Mathern G W. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2012. № 53 (4). pp. 98–104.
9. Kübler A., Dixon V., Garavan H. Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI. *J. Cogn Neurosci.* 2006. № 18(8). P. 1331–1342.
10. Lüders H.O., Awad I. Conceptual considerations. In: Lüders H.O. editor *Epilepsy surgery*. New-York: raven Press, 1992. pp. 51–62.
11. McDermott K.B., Petersen S.E., Watson J.M., Ojemann J.G. A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia.* 2003. № 41(3). pp. 293–303.
12. New A.S., Hazlett E.A., Newmark R.E., Zhang J. et al. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry.* 2009. № 66(12). pp. 1107–1114.
13. Potegal M. Temporal and frontal lobe initiation and regulation of the top-down escalation of anger and aggression. *Behav. Brain Res.* 2012. № 231(2). pp. 386–395.
14. Talairach J., Tournoux P. *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.* 1988. Thieme New-York.
15. Theodore W.H. Imaging in epilepsy. *Current science.* 2002. № 82(6). pp. 689–697.
16. Thompson E., Marrett C. Performance Evaluation of the PC-2048: A New 15-slice Encoded-Crystal PET Scanner for Neurological Studies. *IEEE transactions on medical imaging.* 1991. № 10(1). P. 90.

Поступила 06.03.15.

REFERENCES

1. Gomzina N.A., Vasil'ev D.A., Krasikova R.N. *Radiokhimiya.* 2002. № 44(6). pp. 527–532. (in Russian)
2. Kataeva G.V., Korotkov A.D., Mel'nichuk K.V. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2007. № 2. pp. 84–92. (in Russian)
3. *Paket programm SPM.* URL: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (in Russian)