

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.853

**КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ОСНОВЕ
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

В статье представлены результаты изучения показателей электроэнцефалографии, когнитивного вызванного потенциала Р300 и вариабельности сердечного ритма у 110 больных эпилепсией при моделировании целенаправленной деятельности при помощи теста Шульте-Горбова. Оценена прогностическая значимость физиологических показателей для определения результативности деятельности при помощи технологии искусственных нейронных сетей. Обнаружена большая роль в реализации результативного поведения у больных эпилепсией механизмов вегетативного обеспечения и синхронизации деятельности корковых структур.

Ключевые слова: механизмы целенаправленной деятельности человека, результативность деятельности, эпилепсия, электроэнцефалография, вариабельность сердечного ритма, когнитивные вызванные потенциалы Р300, искусственные нейронные сети.

Одним из факторов, определяющих результативность целенаправленной деятельности человека, является взаимодействие физиологических механизмов, среди которых особую роль играют неспецифические модулирующие влияния стволовых структур, интегрированные в процессы мотивации и эмоционального санкционирования [2], деятельность ассоциативных корковых структур, обеспечивающих распознавание и дифференцированный ответ на стимул [1], а также механизмы вегетативного обеспечения деятельности [3].

Целью данной работы является оценка результативности деятельности и системных механизмов её обеспечения у больных эпилепсией.

Материалы и методы

Обследовано 110 больных эпилепсией, средний возраст 36,1 лет (стандартная ошибка средней 1,33 лет), из них 52 мужчины и 58 женщин.

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Шульте-Горбова, оценивался средний интервал между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок. Регистрация и анализ электроэнцефалограмм (ЭЭГ) проводились с целью оценки функциональной активности неспецифических модулирующих структур ствола мозга и корковых нейронных пулов в динамике целенаправленной деятельности при помощи 16-канального цифрового электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-3» фирмы «Нейрософт» в монополярной коммутации с референтными электродами на ушах (А1 и А2). Проводился спектральный анализ, кросс-корреляционный анализ ЭЭГ. Регистрация вызванного потенциала Р300 проводилась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт») при вероятностном появлении значимого стимула (30% веро-

ятность, высота тона 2000 Гц) по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах. Особенности вегетативной регуляции оценивались методом анализа variability сердечного ритма (BCP) при помощи прибора «Варикард 2.51» и программы «ИСКИМ 6.0» фирмы «Рамена» с оценкой статистических показателей динамического ряда кардиоинтервалов (среднеквадратичное отклонение – SDNN, индекс напряжения – SI) и данных спектрального анализа.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0. Распределение пациентов на подгруппы осуществлялось методом кластерного анализа (k-средних), сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Z), различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для описательной характеристики подгрупп пациентов применялись

средние значения параметров, медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Применение пакета программ Statistica Artificial Neural Networks 10.0 позволило осуществить решение задачи классификации исследуемых на кластеры на основе физиологических показателей; были выделены прогностически значимые факторы (предикторы). В качестве показателей эффективности работы искусственных нейронных сетей (ИНС) использовались уровень ошибки, производительность, а также результаты решения задачи классификации.

Результаты и их обсуждение

На основе кластерного анализа подгруппа больных эпилепсией разделена на 2 кластера: с меньшим числом ошибок, меньшим временем выбора числа, средним временем выбора после ошибки и до ошибки (подгруппа 1-70 человек) и подгруппа с противоположными характеристиками (подгруппа 2-40 человек) (рис. 1).

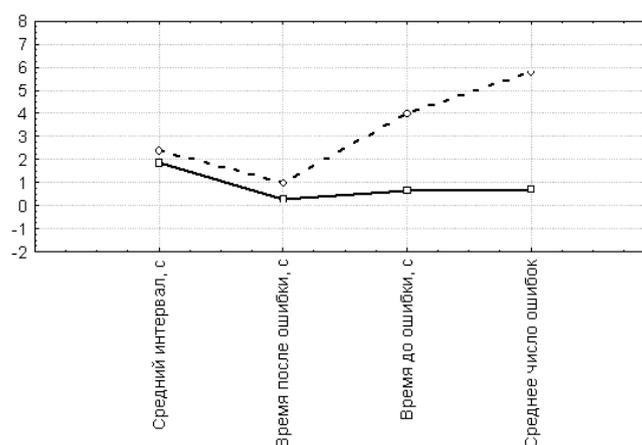


Рис. 1. Показатели теста Шульте-Горбова у больных эпилепсией
Примечание: сплошная линия – показатели в подгруппе 1 больных эпилепсией, штриховая линия – показатели в подгруппе 2 больных эпилепсией

Таблица 1

Показатели теста Шульте-Горбова

Показатели	Подгруппа 1 больных эпилепсией			Подгруппа 2 больных эпилепсией			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Средний интервал, с	1,55	1,28	2,06	2,21	1,66	2,87	-3,0	0,003
Время после ошибки, с	0,13	0,00	0,51	0,48	0,14	0,85	-3,5	0,0001
Время до ошибки, с	0,24	0,00	1,21	2,10	0,71	6,00	-4,8	0,0001
Среднее число ошибок	0,33	0,00	1,00	4,67	3,00	6,00	-7,8	0,0001

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика показателей теста Шульте-Горбова в подгруппах 1 и 2 больных эпилепсией.

Определяются различия между подгруппами по показателям теста Шульте-Горбова; при этом достоверно большее время выбора, число ошибок, среднее время выбора до и после ошибки определялось в подгруппе 2 больных эпилепсией. Важно, что различия между кластерами больных эпилепсией, выделенными на основе показателей результативности деятельности, определялись и по клини-

ческим показателям. Выявлено достоверно большее среднее ежемесячное число сложных парциальных приступов (Me в подгруппе 1 0,6, Me в подгруппе 2 1,2, $Z=-1,903$, $p=0,049$) и генерализованных приступов (как первичных, так и вторичных) за период наблюдения в подгруппе 2 больных эпилепсией (Me в подгруппе 1 0,85, Me в подгруппе 2 1,39, $Z=-1,87$, $p=0,048$).

В таблице 2 представлены показатели мощности колебаний ЭЭГ в диапазоне тета-колебаний в подгруппах.

Таблица 2

Мощность тета-колебаний ЭЭГ (мкВ²) в подгруппах

Отведения	Подгруппа 1 больных эпилепсией			Подгруппа 2 больных эпилепсией			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	72	24	66	116	39	123	-2,8	0,005
F4	76	24	66	117	34	128	-2,7	0,008
T3	59	17	48	88	26	105	-2,6	0,010
C3	83	22	69	116	42	125	-2,5	0,013
C4	81	22	76	125	36	157	-2,2	0,027
T4	73	20	56	107	29	132	-2,2	0,027
P3	71	22	71	114	34	128	-2,3	0,023
P4	75	21	77	124	31	136	-2,2	0,027

Определяются достоверные различия по показателям между подгруппами, при этом максимальная мощность тета-колебаний определяется в подгруппе 2.

Были изучены различия показателей когнитивного вызванного потенциала P300 в подгруппах (табл. 3).

Определяется большая латентность N2 и P3 пиков в подгруппе 2 больных эпилепсией, кроме того, в данной подгруппе определяется достоверно более высокий уровень амплитуды пика N2.

В таблице 4 представлены показатели ВСП, характеризующие вегетативное обеспечение деятельности в подгруппах исследуемых.

Определяется достоверно более низкий уровень SDNN и более высокий уровень SI в подгруппе 2 больных эпилепсией в фоновом состоянии и во время когнитивной нагрузки. Обращает на себя внимание сохранение высокого уровня показателя SI в период после когнитивной нагрузки в подгруппе 2.

Таблица 3

Показатели потенциала P300 в подгруппах

Показатели	Подгруппа 1 больных эпилепсией			Подгруппа 2 больных эпилепсией			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Латентность N2 компонента в Pz, мс	222	197	247	238	210	268	-2,5	0,014
Латентность P3 компонента в Pz, мс	323	293	338	380	327	407	-2,7	0,008
Амплитуда N2 в Pz, мкВ	2,7	1,6	5,8	3,8	3,1	5,3	-2,8	0,005
Амплитуда P3 в Pz, мкВ	8,9	4,3	12,0	6,5	4,0	9,5	0,8	0,418

Таблица 4

Показатели ВСП в подгруппах испытуемых

Показатели	Подгруппа 1 больных эпилепсией			Подгруппа 2 больных эпилепсией			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
SDNN, мс	35	24	49	27	20	46	3,6	0,0003
SI, у.е.	241	134	553	397	218	811	-3,0	0,0029
SDNN когн, мс	33	24	46	25	20	29	2,4	0,017
SI когн.,	266	138	513	501	399	885	-2,4	0,017
SDNN после когн., мс	32	24	44	25	19	38	2,2	0,029
SI после когн, у.е.	253	136	574	516	200	762	-2,3	0,023

Примечание: у.е. – условные единицы, когн. – когнитивная нагрузка, после когн. – после когнитивной нагрузки

При помощи технологии ИНС были созданы, обучены и протестированы нейронные сети, реализующие задачу классификации испытуемых на подгруппы на основе физиологических показателей. Из 10 созданных ИНС для больных эпилепсией была отобрана сеть с оптимальными показателями. Она представляла собой многослойный перцептрон с 9 входными нейронами, 4 нейронами в промежуточ-

ном слое и 1 выходным нейроном (производительность 0,981).

В таблице 5 представлены показатели решения задачи классификации испытуемых при помощи ИНС. Как следует из таблицы, ИНС эффективно прошла процедуру обучения, при тестировании же наибольшее количество ошибок было совершено при распределении испытуемых в подгруппу 2 (20% ошибок).

Таблица 5

Результаты работы нейронных сетей

	Обучающая выборка		Тестовая выборка	
	Группа1	Группа2	Группа1	Группа2
Общее число	29	20	41	20
Верные решения	29	20	40	16
Неверные решения	0	0	1	4
% ошибок	0	0	2	20

Технология ИНС с применением алгоритма отбора значимых переменных позволила из большого набора показате-

лей предложенных для обучения (около 150) выделить наиболее прогностически важные (табл. 6).

Таблица 6

Ранжированный список показателей, отобранных ИНС для решения задачи классификации

Ранг	Показатели
1	Частота когерентности ЭЭГ в паре отведений P4-O2
2	Общая мощность спектра ВСП во время когнитивной нагрузки
3	Амплитуда N2 потенциала P300 в Pz
4	SDNN во время когнитивной нагрузки
5	Частота когерентности ЭЭГ в паре отведений P3-O1
6	Амплитуда N2 потенциала P300 в Fz
7	Корреляция ЭЭГ в паре отведений F3-F4
8	Высокочастотная составляющая спектра ВСП в фоновой записи
9	Высокочастотная составляющая спектра ВСП во время когнитивной нагрузки

Как следует из таблицы, 44% прогностически значимых показателей составляют характеристики ВСР, 33% показателей составляют характеристики корреляции и когерентности ЭЭГ сигнала, около 20% показателей – характеристики когнитивного вызванного потенциала P300.

Эффективное решение задачи кластеризации отражает гетерогенность исследуемых по показателям результативности деятельности, при этом подгруппу 1 больных эпилепсией можно обозначить как «высокорезультативную», а подгруппу 2 как «низкорезультативную». Пациенты с эпилепсией из «низкорезультативной» подгруппы имеют более неблагоприятное течение заболевания по клиническим характеристикам, что указывает на связь между «системоквантом» моделируемой деятельности [6] и клиническими характеристиками заболевания [4, 5].

При сравнительном анализе отдельных показателей установлено, что показатели спектрального анализа ЭЭГ демонстрируют увеличение мощности тета-колебаний в «низкорезультативной» подгруппе больных эпилепсией, что указывает на усиление синхронизирующих стволовых влияний как отражение деактивации головного мозга [8, 9].

При анализе особенностей деятельности ассоциативных subsystem по данным латентности N2 и P3 показателей потенциала P300 в «низкорезультативной» подгруппе больных эпилепсией выявляется большая временная задержка в реализации механизмов опознания стимула и принятия решения в отношении реакции на него. Кроме того, у больных с низкой результативностью деятельности опознание стимула сопровождается большим биоэлектrogenезом (по показателю амплитуды N2) [1, 10].

Показатели ВСР указывают на преобладание активности симпатического отдела автономной нервной системы как компонента стресс-реализующих subsystem в низкоэффективной подгруппе больных эпилепсией [7].

Показатели, отобранные при помощи генетического алгоритма технологии ИНС,

демонстрируют специфику механизмов, включающихся в целенаправленную деятельность у больных эпилепсией. Эти данные могут указывать на большее значение активности стресс-реализующих структур по характеристикам ВСР и синхронизации деятельности корковых структур во влиянии на результативность деятельности у больных эпилепсией.

Выводы

1. Различия результативности целенаправленной деятельности у больных эпилепсией связаны с клиническими характеристиками заболевания: подгруппа пациентов с низкой результативностью характеризуется большей частотой приступов.

2. У больных эпилепсией в реализации механизмов целенаправленной деятельности большее значение имеют механизмы вегетативного обеспечения и показатели синхронизации деятельности корковых структур.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. – Иваново: ПресСто, 2011. – 532 с.
2. Данилова Н.Н. Физиология высшей нервной деятельности / Н.Н. Данилова, А.Л. Крылова. – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 478 с.
3. Димитриев Д.А. Вариабельность сердечного ритма и артериальное давление при ментальном стрессе / Д.А. Димитриев, Е.В. Саперов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. – С. 98-107.
4. Зорин Р.А. Физиологические предикторы в прогнозе особенностей течения эпилепсии / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. – 2014 – № 3.1. (64). – С. 140-149.
5. Кривцова А.Ю. Сравнительная характеристика структурно-функциональной организации больных эпилепсией с различными типами приступов / А.Ю. Кривцова, В.А. Жаднов // Российский медико-

- биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 107-112.
6. Лапкин М.М. Индивидуальные особенности животных и человека в системной организации целенаправленного поведения / М.М. Лапкин // Материалы VII Павловских научных чтений, посвящённых 160-летию со дня рождения И.П. Павлова. – Рязань, 2009. – С. 21-39.
 7. Пшенникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям / М.Г. Пшенникова // Дизрегуляторная патология под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – С. 307-324.
 8. Соколова Л.С. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Сообщение I. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ в покое / Л.С. Соколова, Р.И. Мачинская // Физиология человека. – 2006. – Т. 15. – С. 1-15.
 9. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected / C.P. Warren [et al.] // Journal Neurophysiology. – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 3530-3539.
 10. Tsai M.L. Long-term neurocognitive outcome and auditory event-related potentials after complex febrile seizures in children / M.L. Tsai, K.L. Hung, Y.Y. Tsan // Epilepsy Behav. – 2015. – Vol. 47. – P. 55-60.

CLINICO-PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH EPILEPSY WITH DIFFERENT EFFECTIVENESS OF PURPOSEFUL ACTIVITY ON THE BASIS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS

R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, M.M. Lapkin

The results of study of electroencephalographic parameters, characteristics of cognitive evoked potential P300 and heart rate variability in 110 patients with epilepsy are presented. The prognostic value of physiologic parameters for determination of effectiveness of purposeful activity was estimated using artificial neural network technology. The greater role of activity of stress-realizing systems and parameters of synchronous activity of cortical structures in effectiveness of behavior in patients with epilepsy was determined.

Keywords: mechanisms of purposeful activity, effectiveness of activity, epilepsy, electroencephalography, heart rate variability, cognitive evoked potentials P300, artificial neural networks.

Зорин Р.А. – к.м.н., ассист. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Жаднов В.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru

Лапкин М.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии с курсом психофизиологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: lapkin_rm@mail.ru