

ЧЕРВЯКОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ДЕРЕАЛИЗАЦИОННЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ**

Специальность 14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2012 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук и Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Власов Павел Николаевич;

Научный консультант доктор биологических наук, профессор
Гнездицкий Виктор Васильевич;

Официальные оппоненты:

Воробьева Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова», факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нервных болезней, профессор;

Кадыков Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НЦН» РАМН, заведующий 3-м неврологическим отделением.

Ведущая организация Государственное учреждение Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита состоится «___» _____ 2012 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по
адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Эпилепсия является одним из наиболее значимых в медицинском, психологическом и социальном плане неврологических заболеваний. В России её распространенность составляет 3,4 на 1000 населения; в Европе эпилепсией страдает не менее, чем 6 млн. человек (Гехт, 2009), а в мире эта цифра превышает 50 млн. (Карлов, 2010).

Важность изучения эпилепсии заключается в том, что данное заболевание значительно снижает качество жизни пациентов (Jacoby et al., 2009), смертность пациентов с данной патологией выше, чем в общей популяции (Lin K., Benbadis, 2009), кроме того, эпилепсия является одним из наиболее стигматизирующих заболеваний психоневрологического профиля (Михайлов и соавт., 2009).

Несмотря на то, что в последние десятилетия разработано и внедрено большое количество новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), однако продолжает сохраняться достаточно устойчивый процент резистентных случаев (30%) (Зенков, 2010; Pierzchala, 2010). Наибольшее число фармакорезистентных и труднокурабельных форм наблюдается при височной и лобной эпилепсиях.

Термином «височная эпилепсия» (ВЭ) обозначают синдром фокальных припадков, имеющих клинические и параклинические признаки происхождения из височной доли (ILAE, 1989). ВЭ — наиболее распространенная форма симптоматической парциальной эпилепсии и составляет 50-70% случаев среди идентифицированных форм эпилепсии (Карлов, 2010; Cendes et. al, 1998; Halasz, 2009), а медиальная височная эпилепсия является её основной подгруппой. Особенностью ВЭ является то, что помимо судорожных припадков, для нее характерен практически весь спектр эпилептических пароксизмов, в том числе с психопатологическими симптомами, наиболее интересными из которых являются состояния дереализации, которые встречаются примерно у 40% пациентов с эпилепсией (Киссин, 2008).

Дереализация — расстройство психической деятельности, выражающееся в чувстве нереальности и чуждости больному окружающего мира, одна из форм нарушения сознания. К феномену дереализации относятся такие явления как «уже виденное», «никогда не виденное», «уже слышанное», «предвосхищение», изменение восприятия цвета и другое (Киссин, 2008; Доброхотова, 2009; Коркина,

2006). Дерезализационные расстройтва описаны при эпилепсии, объемных образованиях головного мозга, шизофрении, синдроме Шарля-Бонне и других, а также встречаются у большого процента здоровых людей. По данным М.Я.Киссина наиболее частым дерезализационным расстройством является феномен дежа вю (ДВ) («уже виденное») (Киссин, 2008). Такое широкое распространение состояний дерезализации, в том числе у здоровых лиц, ставит законный вопрос о необходимости подтверждения в практической работе их эпилептической/психогенной природы.

В доступной литературе не удалось найти комплексного анализа дерезализационных расстройств с выявлением конкретных клинических критериев, отличающих норму от патологии, в том числе по нейрофизиологическим характеристикам. Также, не производилось определение отличий дерезализационных расстройств при различных формах эпилепсии.

Таким образом, анализ состояний дерезализации при эпилепсии является актуальной научной задачей. Изучение дерезализационных расстройств может помочь при ранней, топической диагностике объемных образований мозга и эпилепсии, что определит своевременный выбор адекватной терапии (в том числе хирургического лечения) и повысит качество жизни пациентов. Выявление клинических различий феномена дерезализации у здоровых испытуемых в сравнении с пациентами, страдающими эпилепсией, может улучшить понимание эпилептогенеза в целом и проблемы «пароксизмального мозга».

Цели и задачи исследования

Цель работы: совершенствование клиничко-электроэнцефалографической диагностики дерезализационных расстройств у здоровых испытуемых, при объемных образованиях головного мозга и эпилепсии.

Задачи:

1. Изучить основные характеристики дерезализационных расстройств (распространенность, структуру, частоту встречаемости, длительность, эмоциональный фон, ЭЭГ-проявления) у взрослых здоровых испытуемых.
2. Выявить особенности дерезализационных расстройств при объемных образованиях головного мозга, а также классифицировать феномены

- дереализации при различной локализации, гистологической структуре, клинической и нейровизуализационной картине объемных образований.
3. Определить специфику дереализационных расстройств (распространенность, структура, частота встречаемости, длительность, эмоциональный фон, ЭЭГ-характеристики и др.) при различных формах эпилепсии.
 4. Изучить ЭЭГ-паттерны при дереализационных расстройствах.
 5. Провести клинико-нейрофизиологическое сопоставление характеристик феноменов дереализации у здоровых испытуемых, при эпилепсии и при объемных образованиях головного мозга.

Научная новизна исследования:

Впервые сопоставлены характеристики одного из феноменов дереализации – дежа вю у взрослых здоровых испытуемых, пациентов с объемными образованиями мозга и больных эпилепсией.

При проведении амбулаторного длительного ЭЭГ-мониторинга удалось зарегистрировать ЭЭГ паттерн феномена дежа вю у здоровых испытуемых и больных эпилепсией.

Разработан опросник для выявления особенностей феномена дежа вю.

Впервые для характеристик дежа вю предложены термины «патологический-эпилептический» феномен и «неэпилептический-непатологический» феномен дежа вю.

Практическая и теоретическая значимость работы.

Результаты исследования свидетельствуют о важности активного выявления феномена дежа вю у пациентов с пароксизмальными проявлениями в клинике заболевания.

Проведенное исследование позволило оценить диагностическое значение феномена дежа вю для ранней диагностики опухолей головного мозга и эпилепсии.

Разработан алгоритм действия при выявлении у пациентов феномена дежа вю.

Анализ дереализационных расстройств у здоровых и пациентов с патологией ЦНС позволяет выделить «патологический-эпилептический» и «неэпилептический-непатологический» феномен дежа вю.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При пароксизмальных проявлениях в клинике заболеваний неврологи должны быть насторожены в отношении феномена дежа вю и активно его выявлять.

2. Феномен дежа вю может наблюдаться практически у любого здорового взрослого, особенно в период психо-эмоционального напряжения или усталости и характеризуется низкой частотой (несколько раз в год), кратковременностью (до 10 секунд), его положительным эмоциональным восприятием и отсутствием страха ожидания. При ЭЭГ исследовании эпилептиформные феномены не регистрируются.

3. При объемных образованиях головного мозга феномен дежа вю наблюдается преимущественно при «новообразованиях», локализованных в медио-базальных отделах правой височной доли и характеризуется высокой частотой (несколько раз в день), длительностью (более минуты), отрицательной эмоциональной окраской и страхом его возникновения.

4. У пациентов с эпилепсией феномен дежа вю, может сочетаться практически с любыми типами припадков, быть как изолированным феноменом, так и в структуре парциального и вторично генерализованного приступа. При нем на ЭЭГ регистрируется полиспайковая активность в височной доле правого полушария с переходом в медленноволновую - при более продолжительном феномене.

5. Исходя из клинико-электрофизиологических характеристик феномена дежа вю, оно может быть подразделено на 2 типа: «патологическое-эпилептическое», характерное для пациентов с патологией ЦНС и являющееся эквивалентом эпилептического припадка; «неэпилептическое-непатологическое» дежа вю, встречающееся у здоровых и являющееся психологическим феноменом.

6. Для патологического дежа вю клинически характерно удлинение, учащение, страх ожидания и негативное восприятие феномена.

Апробация работы. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников клинических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, лабораторий нейрохимии, гемореологии и гемостаза, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной

системы, клинической нейрофизиологии и патоморфологии Научного центра неврологии РАМН 03 февраля 2012 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на заседании 56, 57 Итоговых научных конференциях МГМСУ (Москва, 2008, 2009), на VII научном семинаре по онкологии (Москва, 2009), на 7-ой и 8-ой Ежегодных конференциях, посвященных памяти академика А.М. Вейна «Вейновские чтения» (Москва, 2010, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них – 4 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 141 странице; состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 3 глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 20 таблиц. Библиографический указатель включает в себя 194 источника, из них – 47 отечественных и 147 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая группа исследования составила 237 взрослых (средний возраст $27,54 \pm 13,22$ лет, от 18 до 70 лет; 41,8% мужчин, 58,2% женщин). Группа № 1 – относительно здоровые взрослые испытуемые (n=139 человек). Группа № 2 – пациенты с объемными образованиями головного мозга (ОГМ) и ДВ в клинике (n=71). Группа № 3 – пациенты с различными формами эпилепсии (n=27). Группы были сопоставимы по гендерному признаку и возрасту. У всех здоровых испытуемых (группа 1) в анамнезе исключались пароксизмальные проявления различного генеза (синкопальные состояния, вегетативные пароксизмы, психогенные припадки, эпилептические припадки, фебрильные припадки и др.) на протяжении всей жизни. Пациенты из группы 2 набирались после ретроспективного анализа 1779 выписок из историй болезни пациентов с опухолями мозга и эпилептическими приступами, проходивших с 2002 по 2010 года лечение в ГУ НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко. Диагноз опухоли головного мозга был выставлен согласно данным клинического, нейровизуализационного и гистологического обследования.

Применяемые методики: оценка соматического неврологического и психического статуса проводилась у 30 здоровых испытуемых и у всех пациентов 2 и 3 групп; одномоментное анкетирование (n=200). Все испытуемые были опрошены по специально разработанному оригинальному опроснику, для выявления характеристик наиболее часто встречающегося дереализационного расстройства – дежа вю. Опросник направлен на выявление факта наличия ДВ, его частоты, длительности, эмоций, его сопровождающих, и страха перед его наступлением. 42 респондента из группы здоровых, 31 пациент с опухолями мозга и все пациенты с эпилепсией опрашивались с использованием Кембриджского деперсонализационного опросника (Sierra, Berrios, 2000) (n=100). Опросник содержит 29 вопросов и позволяет оценить в баллах выраженность деперсонализационно-дереализационных расстройств. Аналогичное число испытуемых анкетировалось при помощи госпитальной шкалой тревоги и депрессии (n=100). Для каждого респондента рассчитывали коэффициент тревожности (А) и коэффициент депрессии (Д). В рамках диссертационной работы для выявления истинной частоты ДВ, его длительности, а также эмоций, которые его сопровождали, проводилось проспективное годовое исследование этого феномена, для чего 20 здоровых испытуемых в течение года заполняли специально разработанный «Дневник», где они отмечали и описывали каждое ДВ, которое с ними происходило. В «Дневнике» женщины регистрировали menses.

12 пациентов с эпилепсией обратились на прием, имея результаты видео-ЭЭГ мониторинга в связи с исходной сложностью диагностики. Методом случайной выборки 20 здоровым испытуемым был проведен видео-ЭЭГ мониторинг, у которых патологической активности выявлено не было.

Для регистрации ЭЭГ-паттерна при ДВ, 20 здоровым испытуемым, всем пациентам с эпилепсией и 3 пациентам с объемными образованиями мозга в период обычного бодрствования проводился длительный (до 18 часов), амбулаторный мониторинг ЭЭГ («холтер-ЭЭГ»).

Инструментальные методы исследования (магнитно-резонансная и компьютерная томография (КТ, МРТ), стандартное ЭЭГ-исследование), применялись для верификации диагноза и уточнения локализации очага поражения (объемного образования мозга, эпилептического фокуса).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 7,0 StatSoft Inc. for Windows. Применялись методы параметрической (нормальное распределение признака) и непараметрической статистики (Критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, корреляция Пирсона, метод χ^2 , дисперсионный анализ, метод доверительных интервалов (МДИ), $p \leq 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность изучения дереализационных расстройств кроется в их многообразии, относительно низкой частоте встречаемости и наличия этих феноменов как у здоровых, так и у пациентов с различной патологией головного мозга. Поэтому, до сих пор бытует мнение, что дереализация, в частности феномен ДВ, не имеют клинического значения, а оценка его затруднительна (Warren-Gash, 2003). Действительно же современные методы оценки, по-видимому, далеки от совершенства.

В проведенном исследовании не было получено достоверных отличий по результатам Кембриджского деперсонализационного опросника и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в исследуемых группах ($p > 0,05$), что потребовало поиска более адекватных методов оценки данных нарушений. В данной работе моделью изучения дереализационных расстройств выбран наиболее опознаваемый и часто встречающийся и в клинике, и у здоровых людей феномен ДВ («уже виденное»). Отметим, что согласно полученным данным ДВ у подавляющего большинства здоровых респондентов в 73,5% случаев происходил одновременно с другими состояниями дереализации («уже слышанное», «уже пережитое, испытанное») ($\chi^2 = 82,73$, $p = 0,00001$). Феномен ДВ оценивался по 5 параметрам: распространенность, частота, длительность, эмоции, страх перед возникновением ДВ.

В группе практически **здоровых испытуемых** - 97,0% ($\chi^2 = 88,36$; $p = 0,00001$) хотя бы раз в жизни испытывали ДВ, что может свидетельствовать в пользу того, что ДВ изначально не патологический феномен. В тоже время, в литературе нет никаких объяснений, почему встречаются здоровые люди, у которых ни разу не было ДВ.

Более чем половина респондентов (52,2%) отмечали появление симптома «несколько раз в год». Данный показатель достоверно превосходил остальные ($p=0,009$). Были выявлены возрастные периоды «21-25 лет», «31-35 лет» и «46-50 лет», когда ДВ появляется наиболее часто. Данные пики в частоте ДВ у взрослых психологи объясняют наличием критических периодов в психологическом развитии индивида и учащением стрессов, гормональными перестройками (Рыбин, 2005; Brown, 2003).

Испытуемые одинаково часто отмечали ($p<0,05$) длительность состояния: «1-2 секунды» (26,2%) и «5-10 секунд» (38,3%). Таким образом, у 64,5% здоровых респондентов длительность ДВ не превышала 10 секунд, что достоверно отличалось от частоты встречаемости других ответов (от 20 секунд до нескольких минут) ($p=0,01$).

У подавляющего числа респондентов (85,0%) феномен ДВ появлялся спонтанно, но мог отмечаться при сильной усталости (8,4%), депривации сна (2,8%) и приеме алкоголя (1,98%). Что касается эмоциональной окраски ДВ и страха перед его наступлением было показано, что у здоровых людей в 66% случаев ДВ вызывает положительные эмоции и лишь 4% респондентов боятся появления этого феномена ($p\leq 0,05$). Наиболее часто ДВ вызывает отрицательные эмоции у лиц с измененной моторной асимметрией: левшей и амбидекстров ($r=0,247$, $p=0,01$). Найденные корреляционные зависимости между длительностью и страхом ДВ с индивидуальным профилем асимметрии испытуемых могут подтверждать теорию о неодинаковом вовлечении полушарий в генерацию феномена (Калинин, 2004; Доброхотова, 2009).

При проспективном годовом исследовании ДВ у здоровых взрослых оказалось, что в течение года средняя частота ДВ составила $3,2\pm 1,4$, что полностью соответствует указанному ответу «несколько раз в год». Неизменна оказалась и длительность ДВ, которая по данным дневников не превышала 10 секунд у всех испытуемых, а у 13,3% не превышало 2х секунд. Однако в отличие от одномоментного анкетирования проспективное годовое исследование показало, что каждое ДВ, как правило, являлось индуцируемым феноменом и наблюдалось при стрессовой ситуации, депривации сна (более 20 часов), приеме алкоголя. Лишь в 20% случаев ДВ возникало спонтанно ($p<0,001$). Представленные результаты,

свидетельствуют об определенной неточности в самооценке респондентов при одномоментном анкетировании, а феномен ДВ, чаще всего был индуцирован. Ранее проспективное исследование ДВ проводилось только в 3х исследованиях и не включало детальной оценки характеристик ДВ (Neumans, 1904, 1906; Leeds, 1944).

При проведении обзорной ЭЭГ и видео-ЭЭГ мониторинга в группе здоровых испытуемых патологическая активность не регистрировалась. Амбулаторный ЭЭГ-мониторинг у здоровой испытуемой (23 года) при ДВ зафиксировал десинхронизацию ритмов.

В 00.30 испытуемая находилась на кухне. Возникло ощущение нереальности происходящего, подумала, что сейчас будет ДВ. Появился интерес и приятные ощущения, стала внимательна к своему состоянию. Показалось, что всё это уже было раньше. Знала, что произойдет в следующий момент (предвосхищение). Состояние длилось около 5-10 секунд (рис. 1).

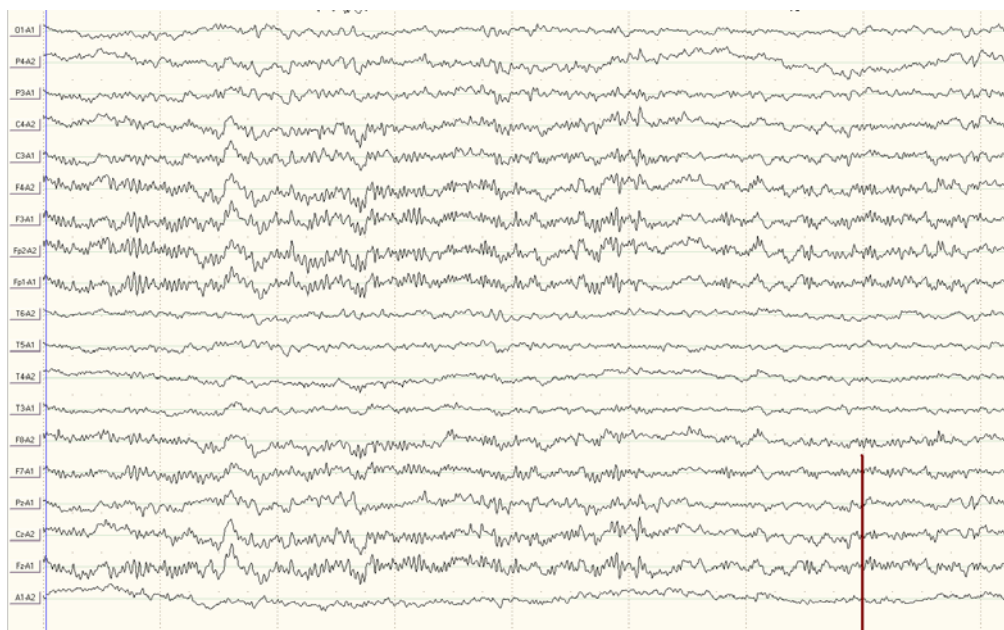


Рис. 1. ЭЭГ-мониторинг испытуемой С., 23 лет. Ощущение дежавю, соответствует метке (красная линия). На ЭЭГ – десинхронизация ритма, эпилептиформных знаков нет.

Как видно из рисунка 1 электрофизиологические характеристики свидетельствует об изначально не эпилептическом характере ДВ. Данных за эпилептиформные изменения не выявлено. Известно, что при локализации эпилептогенного очага в медио-базальных отделах головного мозга эпилептиформная активность не всегда может регистрироваться на скальповой

ЭЭГ, в тоже время зарегистрированная десинхронизация может свидетельствовать против эпилептиформного характера ДВ.

При **опухолях головного мозга** ДВ является достаточно редким симптомом: распространенность феномена у пациентов с ОГМ и эпилептическими приступами в анамнезе составила 4,0%. В подавляющем большинстве наблюдений (93,0%) феномен ДВ не являлся единственным симптомом, а сочетался с другими проявлениями ОГМ. В 5 случаях (7,0%) он оказался единственным в клинике ОГМ, а в 11 случаях (15,5%) дебютировал первым из симптомов ($p=0,0002$; МДИ). Учитывая неодинаковое влияние правого и левого полушарий мозга на генерацию ДВ, была проанализирована межполушарная частота новообразований у пациентов с ДВ. У большинства пациентов (71,8%) ДВ появляется при поражении правого полушария, в 28,2% - левого, что достоверно меньше ($\chi^2=19,01$; $p=0,00001$). При этом пациенты с поражением левой височной доли и ДВ не были левшами. Анализ МРТ снимков у пациентов с ДВ в анамнезе показал, что у большинства пациентов (84,5%) для генерации ДВ необходимо поражение медиальных отделов височной доли с вовлечением гиппокампа ($\chi^2=47,61$; $p=0,000001$) – рис.2.

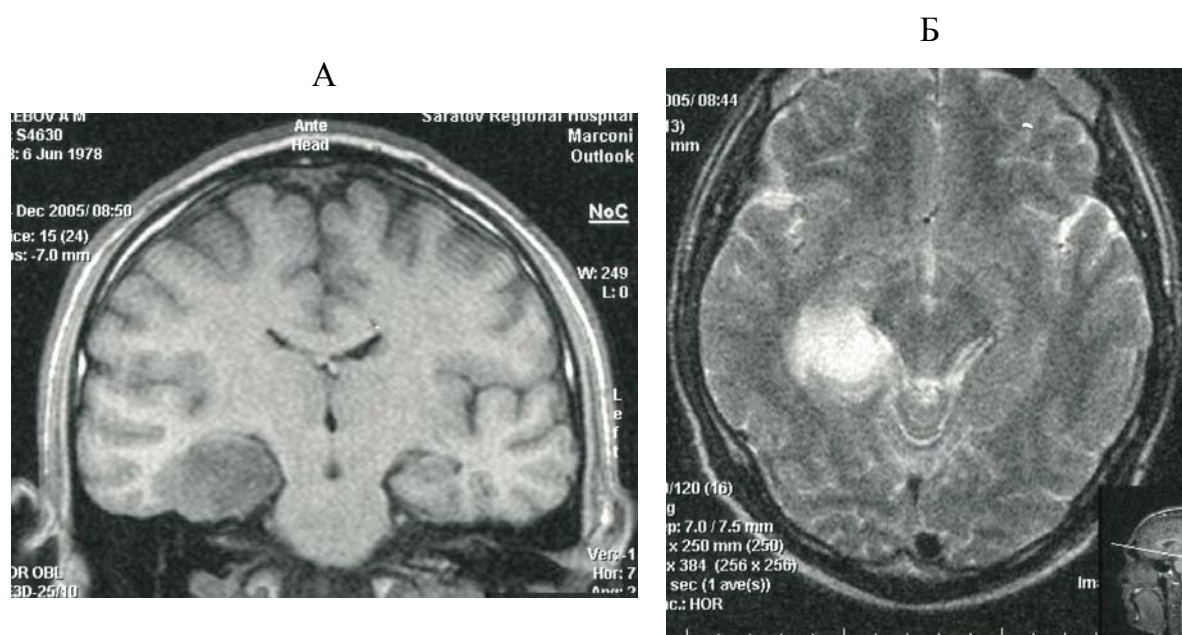


Рис. 2 МРТ головного мозга пациента Г., 30 лет. В коронарной (А) и аксиальной (Б) проекциях определяется внутримозговое объемное образование правой височной доли.

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, появление ДВ, может зависеть от гистологического строения опухоли. Среди 71 отобранного пациента с ОГМ и ДВ половину (50,7%) составили лица, имеющие опухоль,

соответствующую по гистологическому строению астроцитоме ($p=0,002$; МДИ). Это вероятно было обусловлено наибольшей встречаемостью астроцитом в структуре ОГМ, так как не было найдено корреляций между степенью злокачественности опухоли и частотой и длительностью феномена ДВ.

При изучении характеристик ДВ при ОГМ оказалось, что они достоверно отличаются от таковых у здоровых испытуемых. У пациентов с опухолями мозга ДВ происходило «несколько раз в день» - 34,6%, в 66,7% могло длиться несколько минут, имело явную негативную окраску, и перед его наступлением возникал страх. Описанные закономерности в целом подтверждены данными литературы (Warren-Gash, Zeman, 2003).

Анализ феномена ДВ при **эпилепсии** показал, что, как правило, он не наблюдался в виде моносимптома, а сочетался с вторично-генерализованными судорожными (59,3%), сложными парциальными (22,3%) и простыми парциальными (11,1%) припадками. Феномен ДВ ни у одного пациента не был первым симптомом эпилепсии и только у 4 человек (17,8%) появлялся одновременно с другими типами приступов.

Феномен «уже виденного» в виде ауры встречался у 14,8% пациентов. Достоверно чаще ДВ регистрировался отдельно (59,3%) и расценивался как простой психогенный парциальный припадок (Метод доверительных интервалов, $p<0,05$).

Наиболее характерная частота ДВ у пациентов с эпилепсией – «1-2 раза в неделю». Длительность ДВ у достоверного большинства обследуемых колебалась от 5 до 10 секунд (42,48%), у ¼ пациентов была более 0,5 минуты (24,08%) ($\chi^2=43,45$; $p=0,00001$).

В равном проценте случаев (по 43,48%) у пациентов с эпилепсией феномен ДВ сопровождался положительными и отрицательными эмоциями; в 13,04% случаев – не вызывал эмоций.

Среди пациентов с ДВ достоверно преобладали пациенты с симптоматической и криптогенной эпилепсией (метод доверительных интервалов, $p<0,95$), однако, ДВ наблюдался и при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ). При ИГЭ он по характеристикам был близок к ДВ здоровых (имел малую длительность, положительную эмоциональную окраску), но

происходил чаще – 1-2 раза в месяц. Данные результаты противоречат современной концепции о том, что психопатологическая симптоматика (дереализационные расстройства) является признаком, в первую очередь, височной эпилепсии. Феномен ДВ при ИГЭ, вероятно, может иметь неэпилептическую (психогенную) природу, что подтверждается его кратковременностью. С другой стороны ДВ при ИГЭ не исключает эпилептический характер исходя из 2 предпосылок. Во-первых, в связи с развитием новых методов обследования число ИГЭ резко сокращается при выявлении очаговых изменений вещества головного мозга, приводящих к развитию судорожных припадков (фокальные эпилепсии). Во-вторых, каждый происходящий припадок приводит к изменению в функционировании нейронов (вплоть до гибели) и нейронных сетей. Вторичный эпилептогенез заключается в избирательной потере специфических ГАМК-ергических интернейронов и формировании новых возбуждающих глутаматергических путей, которые и определяют будущие припадки (Ben-Ari, Dudek, 2010). Также вновь образованные синапсы характеризуются некоторыми особенностями, связанными со сниженным порогом возбуждения (Ben-Ari et al., 2008). При височнодолевой эпилепсии нейроны наиболее часто повреждаются в зонах СА1, СА3 и, зубчатой извилине гиппокампа, но повреждение также затрагивает и экстрагиппокампальные зоны, такие как пириформную, энториальную кору и миндалевидное тело (из Ben-Ari, Dudek, 2010), то есть зоны ответственные за генерацию ДВ (Brown, 2003). Перестройка нейрональных сетей после последующих припадков (вне зависимости от формы эпилепсии) в зонах, ответственных за генерацию ДВ, может приводить к появлению данного феномена и без его очагового поражения.

При анализе МРТ снимков у пациентов с ДВ выявлено, что у большинства пациентов (38,10%) структурной патологии выявлено не было ($\chi^2=24,45$; $p=0,000065$). Наиболее часто регистрировались глиоз и атрофия головок гиппокампа (по 19,05%).

При анализе рутинной интериктальной ЭЭГ одинаково часто встречались эпилептиформные знаки и неспецифические изменения биоэлектрической активности, что вызывало определенные трудности в диагностике. Значительно

реже (17,39% и 8,70%) встречались пациенты с отсутствием изменений на ЭЭГ и медленноволновой активностью.

Во время ЭЭГ-мониторинга у четырех пациентов с эпилепсией зафиксирован феномен ДВ. В доступной литературе ЭЭГ паттерна ДВ найдено не было. Приводим наблюдение одного из пациентов.

Пациент Д., мужчина, 29 лет. В 23.30 появилось ощущение «вне своего тела» (дереализация), тревога, после чего появилось ощущение «уже виденного», сопровождающееся неприятным ощущение тоски. Длительность эпизода до 20 секунд.

В фоновой записи у пациента не было выявлено пароксизмальной активности. За доли секунды до нажатия пациентом на кнопку (начало припадка) у пациента зафиксирована кожно-гальваническая реакция, после чего появилась билатерально-синхронная полиспайковая активность с амплитудой до 150 мкВ, большое количество артефактов от миограммы (рис 3).

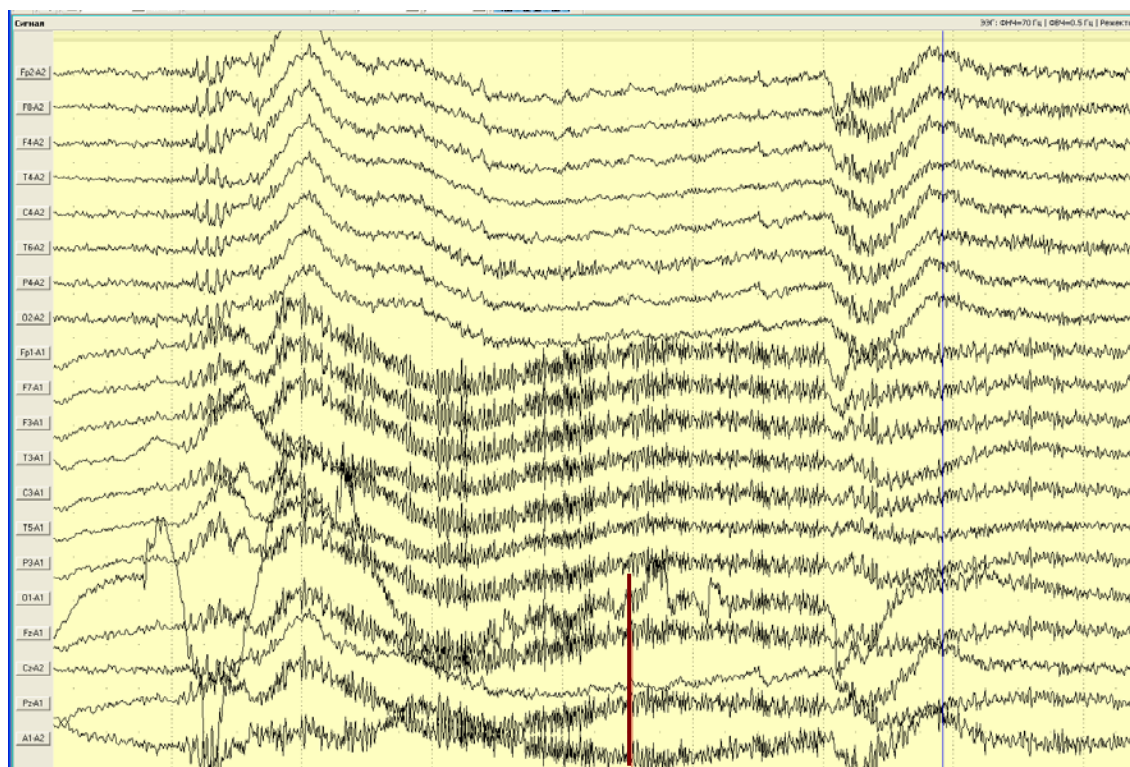


Рис. 3. Пациент Д., 29 лет. Начало ДВ. Красная линия – метка пациента.

По мере развития припадка зафиксировано появление медленноволновой активности тета-дельта диапазона, амплитудой до 200 мкВ с преобладанием по амплитуде в правых височных отведениях (рис. 4).

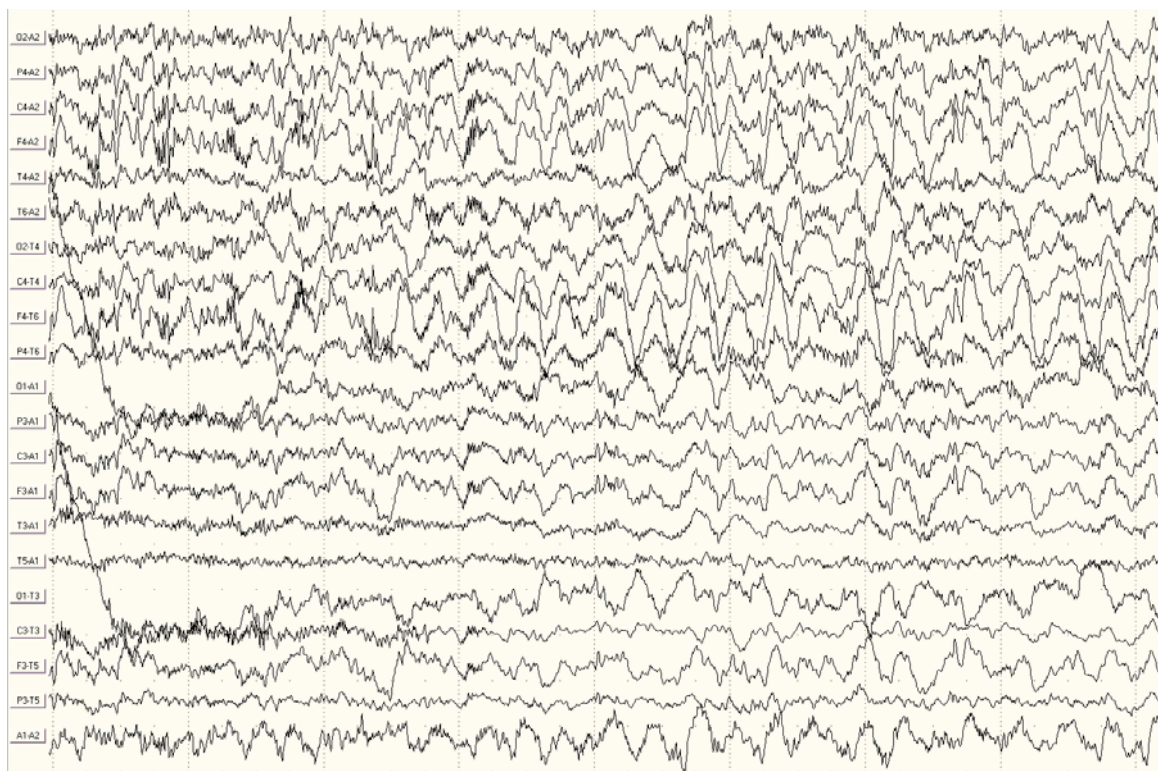


Рис. 4. Пациент Д., 29 лет. Продолжение ДВ.

При проведении процедуры дипольной локализации с помощью программы BrainLock выявлено, что у описываемого пациента очаг как начальной полиспайковой активности, так и последующей медленно волновой локализовался в медиальных отделах височной и лобной долей правого полушария (рис. 5).

В трех других записях амбулаторной ЭЭГ при ДВ полиспайковая активность регистрировалась на протяжении 8 сек, также характеризовалась чёткой правополушарной латерализацией, с преобладанием в височной доле.

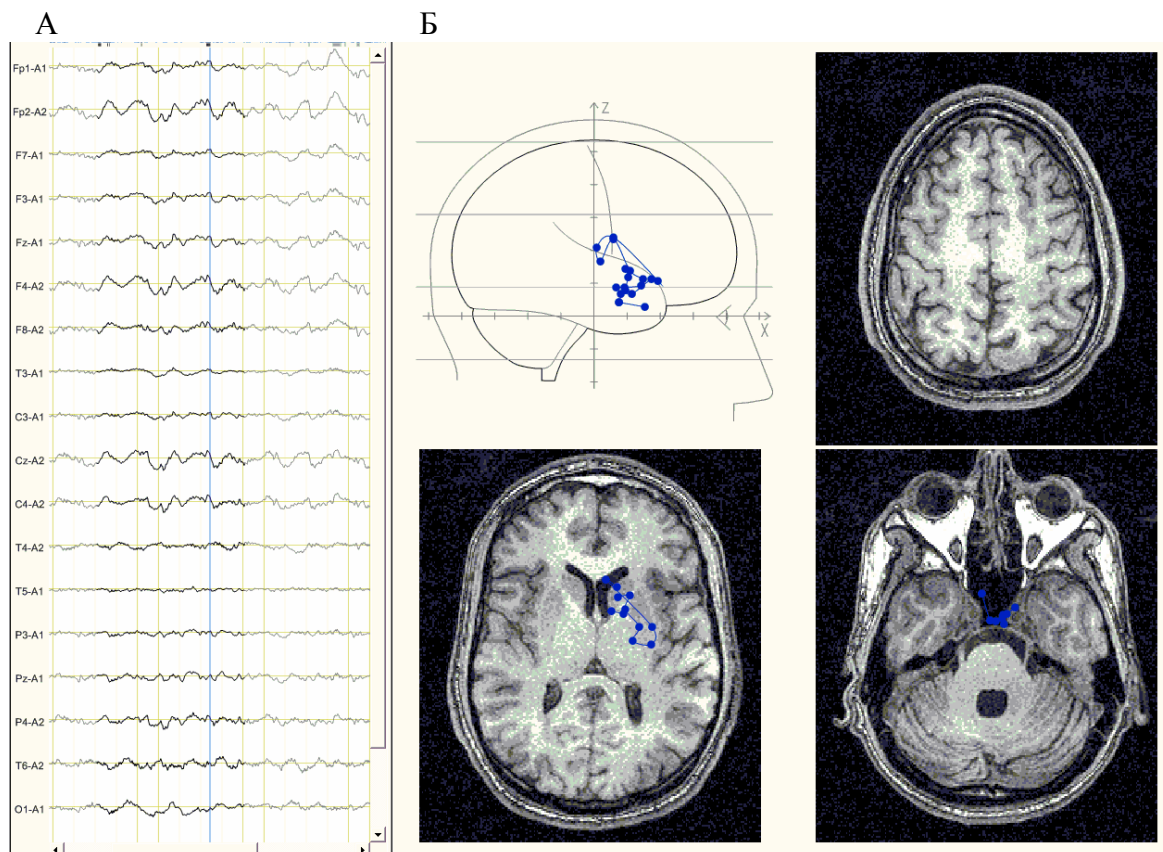


Рис. 5. Локализация очага патологической медленно волновой активности пациента Д., 29 лет методом BrainLock, во время ощущения «уже виденного».
 А - фрагмент анализируемой ЭЭГ; Б – дипольная локализация. Синими точками показана локализация активности, наложенная на шаблонную МРТ. Видна четкая правополушарная латерализация с преобладанием активности в медиальных отделах правой височной доли.

Исходя из поставленных задач, на следующем этапе проводилось сопоставление характеристик феномена ДВ у здоровых испытуемых, пациентов с ОГМ и при эпилепсии.

Что касается клинического значения характеристик феномена, оказалось, что частота ДВ (рис. 6) может являться важным диагностическим маркером, так как, при подсчёте критерия Манна-Уитни, в группе здоровых испытуемых она была достоверно ниже ($p=0.00001$; $Z=7.35$). Для здоровых взрослых наиболее характерна частота ДВ – «несколько раз в год», что значительно реже, чем ДВ при эпилепсии и объемных процессах головного мозга.

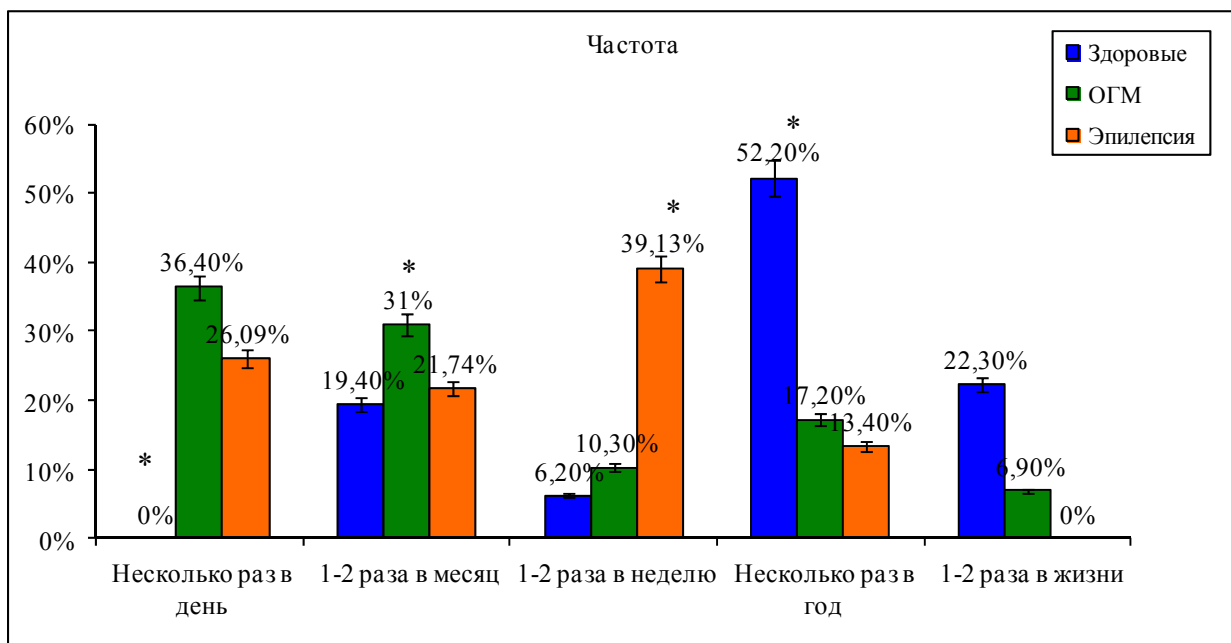


Рис. 6. Частота ДВ в группах исследования. (* - $p < 0.05$).

Наибольшая длительность ДВ была характерна для пациентов с ОГМ, у которых она достигала нескольких минут и достоверно отличалась, как от здоровых, так и от пациентов с эпилепсией (Критерий Манна-Уитни, $p = 0,0006$; $Z = -3,45$) (рис. 7). Группа здоровых испытуемых и пациентов с эпилепсией достоверно по длительности не отличались ($p > 0,05$).

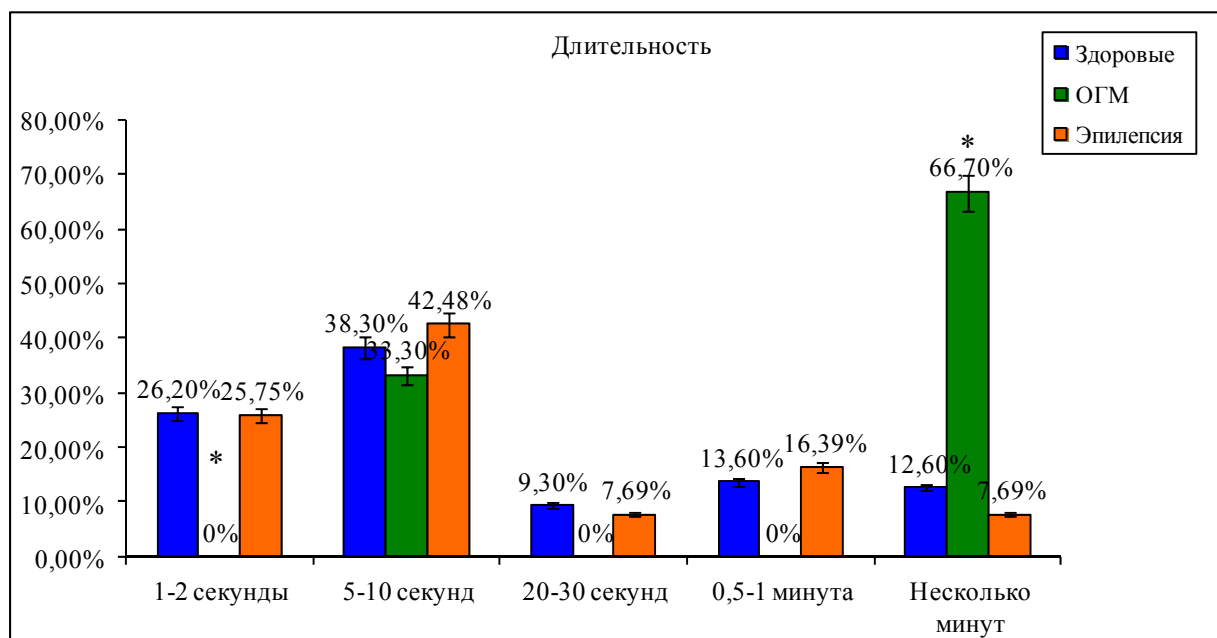


Рис. 7. Длительность ДВ в группах исследования. (* - $p < 0.05$.)

При анализе аффективных характеристик ДВ оказалось, что для большинства здоровых людей характерна положительная эмоциональная окраска (Критерий Манна-Уитни, $p=0,02$; $Z=-2,41$; $p=0,00001$) и отсутствие страха, а для пациентов с ОГМ и больных эпилепсией отрицательные эмоции (рис. 8) (более часто при органической патологии) и наличие страха (Критерий Манна-Уитни, $p=0,00001$; $Z=5,22$). Индифферентное эмоциональное восприятие феномена не указывало на его принадлежность к одной из групп испытуемых.

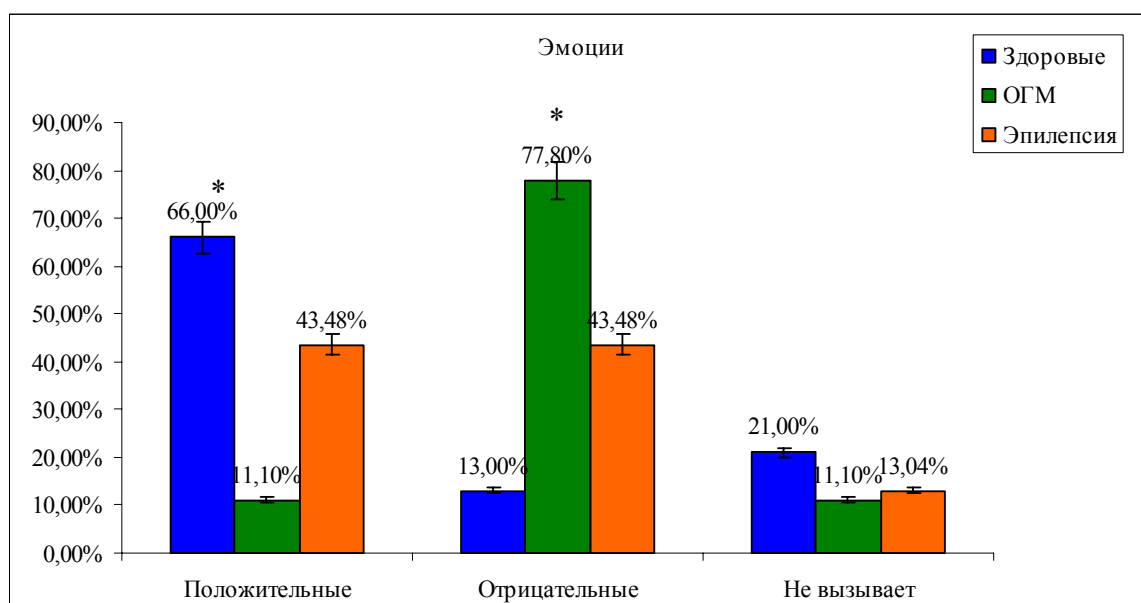


Рис. 8. Эмоции при ДВ в группах исследования. (* - $p<0.05$.)

Таким образом, для пациентов с ОГМ и эпилепсией феномен ДВ является значимым в клинике и может направить диагностический поиск в правильное русло.

Особенно следует обратить внимание на то, что у абсолютного большинства пациентов, как с эпилепсией, так и с ОГМ, при дебюте патологии, и в дальнейшем ДВ изменяло свои характеристики (удлинялось, учащалось, появлялась негативная эмоциональная окраска). Из чего следует, что наиболее важным диагностическим критерием является изменение характеристик дереализационных расстройств.

В таблице 1 отражены основные характеристики ДВ в группах сравнения.

Таблица 1.

Основные характеристики феномена ДВ при эпилепсии и ОГМ.

Признак сравнения	Здоровые	ОГМ	Эпилепсия
Дебют	4-6 лет	С началом заболевания	С началом заболевания
Распространенность	97%	4%	10-50% при ВЭ
Асимметрия	Характеристики ДВ зависят от индивидуального профиля асимметрии	Поражение правого полушария	Не имеет значения
Частота	«Несколько раз в год»	«Несколько раз в день», «1-2 раза в месяц»	«1-2 раза в неделю»
Возрастной пик	21-25 л.; 31-45 л.	-	-
Длительность	До 10 секунд	Несколько минут	5-10 секунд
Ситуация	Психо-эмоциональное напряжение; в первую фазу менструального цикла у женщин	Спонтанно	Спонтанно
Эмоции	Положительные	Отрицательные	Отрицательные
Страх перед ДВ	Отсутствует	Присутствует	Не имеет значения
ЭЭГ паттерн	Реакция активации, без эпилептиформной активности	Не удалось зафиксировать икctalный ЭЭГ-паттерн	Полиспайковая активность в височных отведениях; Медленноволновая активность в правом полушарии
MPT изменения	Без патологии	Объемное образование, вовлекающее гиппокампальную область	Без патологии, глиоз и атрофия крючка гиппокампа
Форма патологии	-	Астроцитомы	Криптогенные и симптоматические фокальные эпилепсии

Немаловажный вопрос при анализе дереализационных расстройств – возможный механизм их происхождения: являются ли они изначально патологическими или непатологическими, и, соответственно, требуют ли лечения?

Большинство авторов склоняются к тому, что ДВ не является психопатологическим феноменом, а является неврологическим, судорожным аналогом, но с вовлечением психоассоциированных зон (Brown, 2003). Согласно полученным в исследовании данным дереализационные расстройства по своему происхождению неоднородны. Учитывая данные ЭЭГ, клинического, психологического, нейровизуализационного обследований можно предположить, что существуют 2 вида ДВ: «эпилептическое-патологическое» и «неэпилептическое-непатологическое». У большинства здоровых возникает «неэпилептическое-непатологическое» ДВ, которое не имеет эпилептиформного паттерна на ЭЭГ, характеризуется низкой частотой, длительностью, как правило, является индуцируемым феноменом. При этом нельзя полностью исключить, что это «неэпилептическое-непатологическое» ДВ не связано с нарушением работы нейронов и спонтанными нейронными разрядами. Но, вероятно, распространение этой активности столь мало и локально (в пределах парагиппокампальной зоны), что не имеет отчётливого паттерна на скальповой ЭЭГ.

При органической (опухоли) и клеточной (эпилепсия) патологии мозга возникает «эпилептическое-патологическое» ДВ, которое проявляется специфическим паттерном активности на ЭЭГ и характерными клиническими симптомами: высокая частота, длительность, негативная эмоциональная окраска. То есть «эпилептическое-патологическое» ДВ возникает вследствие гиперсинхронных нейронных разрядов групп клеток и является, по сути, простым парциальным психогенным припадком. Подобное разделение на 2 вида ДВ поддерживают и зарубежные авторы, но без электрофизиологического подтверждения (Adachi et al., 2010).

Сопоставление данных ЭЭГ и МРТ говорят о вовлеченности в генерацию ДВ как правого, так и левого полушария, что несколько противоречит ранее полученным данным. Вероятнее всего, ДВ возникает при нарушении взаимодействия полушарий. Интересно, что последние данные говорят о наличие зон гипометаболизма по данным ПЭТ и ОФЭКТ в структурах височных долей (энториальной, преринальной коре) (Guedj et al., 2010, Bartolomei et al., 2004, Takeda et al., 2011). В настоящем исследовании, при проведении амбулаторной ЭЭГ у пациента с эпилепсией в развитии ДВ была зафиксирована медленноволновая

активность, что может быть электрофизиологическим проявлением описанной ранее гипоперфузии.

Таким образом, проведенное исследование и литературные данные свидетельствуют о том, что дежа вю является наиболее частым дереализационным феноменом, нередко ассоциируется с другими дереализациями, а закономерности и принципы, полученные для него, вероятно, могут быть перенесены на другие дереализационные проявления.

ВЫВОДЫ

1. У здоровых взрослых испытуемых в структуре дереализационных расстройств наиболее частым является феномен дежа вю, который встречается у 97% и характеризуется частотой «несколько раз в год», длительностью до 10 секунд, появлением в период психо-эмоционального напряжения и при усталости. Дежа вю сопровождается положительной эмоциональной окраской, отсутствием страха. При ЭЭГ исследовании эпилептиформные феномены не регистрируются.

2. При объемных образованиях головного мозга феномен дежа вю наблюдается в 4% чаще всего при опухолях, локализованных в медио-базальных отделах, преимущественно правой височной доли с вовлечением гиппокампа, может проявляться в виде ауры эпилептического припадка или быть изолированным проявлением. Феномен дежа вю характеризуется высокой частотой «несколько раз в день», длительностью «более минуты», отрицательной эмоциональной окраской и страхом перед его возникновением. Исключать опухолевый генез феномена следует при отрицательной динамике характеристик дежа вю: удлинение, учащение, появление негативных эмоций.

3. У пациентов с эпилепсией феномен дежа вю встречается преимущественно при парциальной, однако, может наблюдаться и при генерализованной эпилепсии, сочетается практически с любыми типами припадков, может быть как изолированным феноменом, так и в структуре парциального и вторично генерализованного приступа. При парциальной эпилепсии право- и левосторонние очаги встречались одинаково часто, однако во всех ЭЭГ-исследованиях во время феномена дежа вю выявлялась эпилептиформная активность в височной доле правого полушария.

4. ЭЭГ мониторинг во время феномена дежа вю у здоровых испытуемых регистрирует десинхронизацию ритмов ЭЭГ. При эпилепсии начало феномена характеризуется полиспайковой активностью в правых височных отведениях, а при большей длительности феномена - медленно-волновой, тета-дельта активностью в правом полушарии.

5. На основании комплексного клинико-электрофизиологического сопоставления выделено 2 типа дежа вю: «патологическое-эпилептическое», характерное для пациентов с патологией ЦНС и являющееся эквивалентом эпилептического припадка; «неэпилептическое-непатологическое» дежа вю, встречающееся у здоровых и являющееся психологическим феноменом. Для патологического дежа вю клинически характерно удлинение, учащение, страх ожидания и негативное восприятие феномена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с пароксизмальными проявлениями в клинике должны активно расспрашиваться в отношении наличия у них феномена дежа вю.

2. При возникновении у пациента дереализационных расстройств (дежа вю) и необходимости проведения дифференциальной диагностики «патологической-эпилептической» и «непатологической-неэпилептической» природы данных состояний, основное внимание следует уделять клиническим проявлениям, таким как частота, длительность, эмоциональный фон. Особое значение имеет динамика характеристик феномена (появление впервые в жизни, учащение, удлинение, появление отрицательных эмоций и страха ожидания).

3. Регистрация негативных изменений, говорящих в пользу патологических дереализационных расстройств, определяет необходимость проведения дальнейшей диагностики: МРТ в соответствующих режимах, включая коронарные проекции с визуализацией возможных очагов склероза, объемных образований, кортикальных дисплазий и амбулаторный или видео-ЭЭГ мониторинг.

4. Для выявления патологических дереализационных расстройств рекомендуется применение разработанного в результате проведенного исследования опросника.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков С.В., Лукшина А.А. Диагностическое значение феномена дежа вю в клинике опухолей головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, Том 5, № 3, 2011, С. 26-31.
2. Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков С.В., Лукшина А.А. Дерезализационные расстройства при объемных образованиях головного мозга в структуре эпилептических припадков // *Фарматека*, № 8, 2011, с. 74-79.
3. Власов П.Н., Червяков А.В. Психопатологическая симптоматика у здоровых. Феномен дежа вю // *Медицинский вестник Башкортостана*. Том 6. № 5, 2011, С.19-22.
4. Червяков А.В., Власов П.Н., Дрожжина Г.Р., Антонюк М.В., Орехова Н.В., Гнездицкий В.В., Носкова Т.Ю., Федин П.А. Клинические и нейрофизиологические характеристики феномена дежа вю при эпилепсии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск Эпилепсия*. 2012, С. 10-14.
5. Червяков А.В., Смирнова О.Г. Значение феномена дежа вю у здоровых испытуемых // *Материалы 56 Итоговой научной конференции МГМСУ* / под. Ред. И.Ю. Лебеденко. М.:МГМСУ, 2008. – с. 117.
6. Власов П.Н., Червяков А.В. Значение феномена дежа вю у здоровых испытуемых // *Сборника материалов XVI конгресса "Человек и лекарство"* (под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б.) М.: ЗАО РИЦ "Человек и лекарство", 2009, С. 764.
7. Chervyakov A.V. The significance of déjà vu phenomenon in a group of healthy people // *Materials of II Linguistic festival "Passions for the science – 2009"*, Moscow, MSMSU, 2009, p. 67.
8. Червяков А.В., Власов П.Н. Значение феномена дежа вю в клинике опухолей головного мозга // *Материалы VII научного семинара по онкологии*. М.: ESO, РОНЦ им. Блохина, 2009, 35 с.
9. Червяков А.В. Феномен Дежа вю в клинике опухолей головного мозга // *Материалы 57 Итоговой научной конференции МГМСУ*. Под ред. Заслуженного деятеля науки И.Ю. Лебеденко, М.: МГМСУ, 2009. – С.161-162.
10. Власов П.Н., Червяков А.В. Значение феномена дежа вю у здоровых // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, № 2, 53-57.
11. Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков С.В., Солоха А.А. Диагностическое значение феномена дежа вю в клинике глиальных опухолей мозга // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, № 3-4, 36-41.
12. Червяков А.В., Власов П.Н. К вопросу о роли психопатологической симптоматики у здоровых людей. Феномен дежа вю // *Лечение заболеваний нервной системы*, 2010, № 1 (3).
13. Червяков А.В., Власов П.Н. Головная боль и феномен Дежа вю в клинике объемных образований головного мозга // *Материалы 7-ой Ежегодной конференции, посвященной памяти академика А.М. Вейна «Вейновские чтения»*, 4-5 февраля 2011 года, стр. 13.
14. Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков С.В., Солоха А.А. Сравнительный анализ характеристик феномена «дежа вю» у здоровых людей и у пациентов с глиальными опухолями головного мозга // *Материалы конгресса «Российская эпилептология в современном мире» с международным участием, посвященного 100-летию Российской противоэпилептической лиги*, 17-19 февраля, 2010 г., с. 19.

Заказ № 90. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.
Подписано в печать 21.02.2012
Отпечатано Цифровая типография ООО «Новый стиль».
г. Москва, ул. Балтийская, д. 15. Тел. 788-7662.
www.vizitcard.ru