

УДК 616.858-092-073.97-071

АЛЕНИКОВА О.А., ЛИХАЧЕВ С.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск,
Республика Беларусь

ПАРАМЕТРЫ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА В ПЕРИОДАХ МОТОРНЫХ ФЛЮКТУАЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Резюме. Целью представленной работы явилось изучение изменений параметров мигательного рефлекса у пациентов с моторными флюктуациями при болезни Паркинсона в периоды «включения» и «выключения». Мигательный рефлекс исследовали на аппаратном комплексе Nikolet Biomedical (USA), сессия VIKING. Оценивались латентный период и амплитуда R1 и R2 компонентов ответа. Установлено, что параметры мигательного рефлекса динамичны и зависят от фазы действия ДОФА-содержащих препаратов. Выявлены три типа изменений параметров мигательного рефлекса в периоды on/off, зависящие от ведущего клинического синдрома. Вероятно, изменение порога болевой чувствительности является predisposing фактором для повышения полисинаптической рефлекторной возбудимости. Увеличение или уменьшение латентности и амплитуды основных компонентов мигательного рефлекса под действием ДОФА-содержащих препаратов отражает особенности функционального состояния сегментарного аппарата ствола головного мозга и нисходящих регулирующих влияний супrasegmentарных структур при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мигательный рефлекс, моторные флюктуации.

Одним из наиболее часто встречающихся симптомов при болезни Паркинсона (БП) является редкое мигание. Мигание может быть спонтанным и рефлекторным, представляя собой стволовой рефлекс, состоящий из афферентного звена — офтальмической ветви тройничного нерва и афферентного звена лицевого нерва. При электронейромиографическом исследовании мигательного рефлекса (МР) регистрируются ранний (R1) и поздние (R2 и R3) компоненты ответа. Если происхождение первого компонента связано с прохождением импульса через олигосинаптическую дугу, то нейрофизиология поздних компонентов до конца не изучена. Известно, что в генерации билатерального R2-ответа задействованы полисинаптические пути, широко распространенные в пределах ствола головного мозга. В настоящее время изучению МР стали уделять большое внимание, так как он отражает функциональное состояние центральной нервной системы и может менять свои характеристики при различных заболеваниях головного мозга [6, 8, 11, 14, 16].

Целью работы явилось изучение изменений параметров МР у пациентов с моторными флюктуациями при БП в периоды «включения» (on) и «выключения» (off).

Материалы и методы исследования

Мигательный рефлекс исследовали на аппаратном комплексе Nikolet Biomedical (USA), сессия VIKING. Использовали двухканальную систему. Активные электроды устанавливали в области нижнего века слева (1-й канал) и справа (2-й канал), два референтных электрода — на боковой части спинки носа с соответствующей стороны, заземляющий — в точке Frz. Стимуляция производилась электрическими импульсами в 20 мА и длительностью импульсов 0,1–1 мс в области точки выхода I ветви тройничного нерва 4 раза с каждой стороны. Регистрировались ранний ипсилатеральный (R1) и поздний (R2) компоненты ответа ипси- и контралатерально. Оценивались латентный период и амплитуда R1 и R2. Статистическая обработка полученных результатов про-

Адрес для переписки с авторами:

Аленикова Ольга Анатольевна
РНПЦ неврологии и нейрохирургии
220114, Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24
7lalenicovaolga@tut.by

© Аленикова О.А., Лихачев С.А., 2013

© «Международный неврологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

изводилась при помощи пакета статистического анализа Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев и Sign test при сравнении зависимых переменных.

Обследовано 26 пациентов с БП (2,5–4 стадии по Хен — Яру), у которых наблюдались моторные флюктуации, связанные с приемом ДОФА-содержащих препаратов. Обследование проводилось дважды в период «включения» и период «выключения». У 8 диагностирована акинетико-ригидная форма БП (I группа), у 9 — ригидно-дрожательная (II группа) и у 9 — дрожательно-ригидная форма БП (III группа). Возраст обследованных пациентов колебался в широких пределах — от 37 до 72 лет. В контрольную группу вошли сопоставимые по возрасту 10 здоровых человек.

Результаты

Сравнительный анализ МР, зарегистрированного в периоды on и off, при обследовании всех пациентов с БП без разделения их на группы выявил общие тенденции в изменении его параметров. Было установлено, что на пике действия ДОФА-содержащего препарата

латентный период всех компонентов МР, как на стороне преобладания клинической симптоматики (СПКС), так и на противоположной стороне (ПС), превышал латентность компонентов МР, зарегистрированных в период «выключения». Амплитуда компонентов R1 и R2, наоборот, была ниже в период «включения» и повышалась в период «выключения» (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, в период «выключения» отмечается тенденция к гипервозбудимости МР по сравнению с периодом «включения», что подтверждает литературные данные о том, что снижение уровня дофамина в базальных ганглиях приводит к недостаточности процессов торможения на стволовые рефлексы, в том числе и на дугу МР, с последующим растормаживанием. При восполнении дофамина в базальных ганглиях в период «включения» происходит повышение тормозного контроля на стволовые рефлексы, приводящее к снижению возбудимости МР.

Тем не менее вышеуказанная тенденция в изменении параметров МР наблюдалась не во всех случаях, а только у 11 (42,3 %) пациентов (1-й тип изменения

Таблица 1. Параметры мигательного рефлекса у пациентов с БП при моторных флюктуациях

Показатель	СПКС			ПС		
	Латентное время Ме (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)					
	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.
Off	11,64 (11; 12)	32 (27,1; 36,6)	31,6 (27,5; 35,9)	11,15 (10; 12)	33,2 (28,9; 34,9)	32,05 (27,6; 36)
On	11,3 (10,5; 11,6)	35,7 (31,7; 39,1)	31,15 (26,6; 36,3)	11,5 (10,8; 11,8)	34,5 (27,8; 39,5)	34,8 (24,7; 36,6)
Контроль	11,35 (10,7; 11,8)	35 (31,2; 38,3)	32 (28,1; 36,4)	11,35 (10,5; 11,7)	34 (29,5; 39,3)	33 (28,2; 36)
	Амплитуда Ме (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)					
Off	0,27 (0,2; 0,37)	0,35 (0,2; 0,47)	0,28 (0,1; 0,45)	0,33 (0,2; 0,45)	0,4 (0,2; 0,65)	0,28 (0,1; 0,5)
On	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,25 (0,1; 0,3)	0,25 (0,2; 0,4)	0,25 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)
Контроль	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,15; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)
		P < 0,03			P < 0,03	

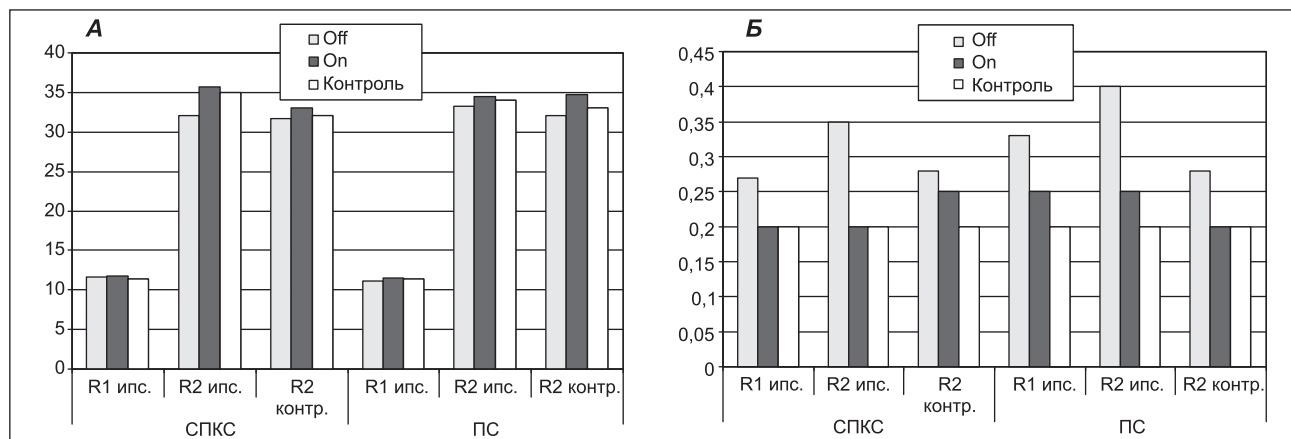


Рисунок 1. Динамика параметров мигательного рефлекса в периоды on/off моторных флюктуаций: А — латентное время; Б — амплитуда

МР под влиянием ДОФА-содержащих препаратов). Так, у 8 (30,7 %) больных параметры МР оставались стабильными и не зависели от периода действия ДОФА-содержащего препарата (2-й тип изменения МР), а у 7 (26,9 %) пациентов наблюдались противоположные изменения МР — удлинение латентности при значительном снижении амплитуды компонентов R1 и R2 в период «выключения» (3-й тип изменения МР).

Вероятно, полученные результаты отражают патофизиологическую неоднородность различных клинических форм БП. Считается, что в основе каждой клинической формы лежат разные патогенетические механизмы и топографические особенности нейродегенеративного процесса. В связи с этим мы дополнительно провели анализ изменений параметров МР в зависимости от ведущего синдрома БП (ригидность, дрожание).

В группе больных БП с акинетико-ригидной формой (группа I) латентное время компонентов МР в разные периоды действия ДОФА-содержащих препаратов фактически не различалось, хотя имелась небольшая тенденция к увеличению латентности всех пиков в период «выключения». При этом амплитуда R1 и R2 как на

СПКС, так и на ПС оказалась значительно сниженной по сравнению с периодом «включения», особенно это касалось ипсилатеральных R1 и R2 на стороне преобладания клинической симптоматики и контралатерального R2-пика на противоположной стороне (рис. 2). В табл. 2 представлены изменения значений параметров МР в периоды on/off моторных флюктуаций.

Таким образом, для большинства пациентов с акинетико-ригидной формой БП характерен 3-й тип изменения основных параметров МР.

Противоположные изменения параметров МР в периоды on/off наблюдались в группе пациентов, в клинической картине которых преобладал дрожательный гиперкинез (III группа). Латентное время почти всех компонентов МР в период «выключения» было меньше, чем в период «включения», но статистически достоверные различия были найдены только для ипси- и контралатерального R2-пика на СПКС и контралатерального R2-пика на ПС (табл. 3). При этом регистрировалось значительное возрастание амплитуды всех компонентов МР в период включения (рис. 3), т.е. для III группы характерен 1-й тип изменения параметров МР.

Таблица 2. Параметры мигательного рефлекса у пациентов с акинетико-ригидной формой БП при моторных флюктуациях

Показатель	СПКС			ПС		
	Латентное время Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)					
	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.
Off	11,85 (11,45; 12,1)	33,5 (27,75; 34,5)	32,9 (28,7; 35,15)	11,6 (10,8; 12)	34,2 (28,9; 37,7)	31,6 (28,17; 34,8)
On	11,4 (11; 11,65)	31,7 (30,4; 32,65)	29,5 (28,6; 30,5)	11,3 (10,8; 11,6)	33,1 (29,9; 35,2)	26,3 (25,15; 31,1)
	Амплитуда Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)					
Off	0,2 (0,15; 0,3)	0,2 (0,15; 0,4)	0,3 (0,15; 0,45)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,1 (0; 0,15)
On	0,3 (0,15; 0,4)	0,3 (0,2; 0,55)	0,35 (0,25; 0,5)	0,4 (0,35; 0,45)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0; 0,3)
	P < 0,05	P < 0,05				P < 0,04

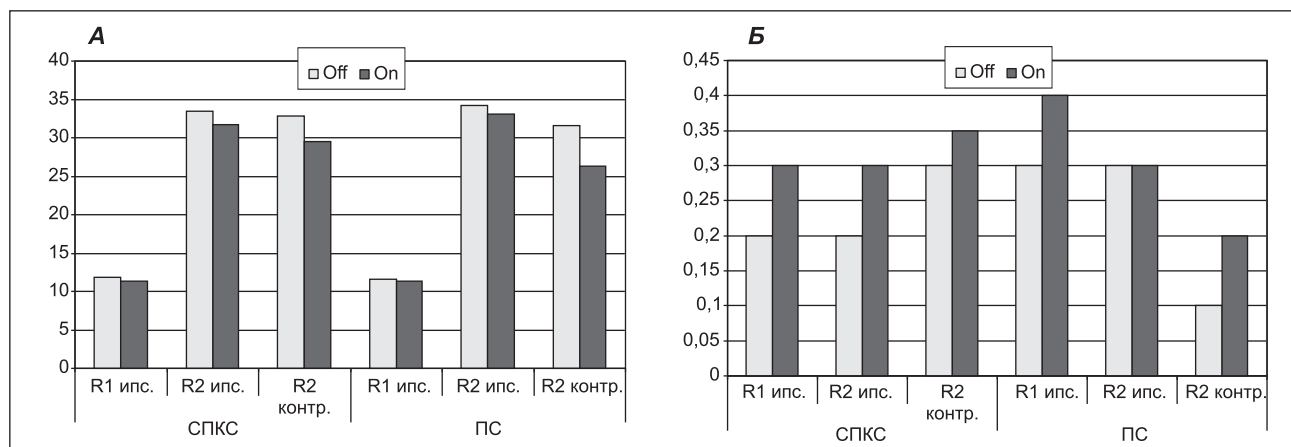


Рисунок 2. Динамика параметров мигательного рефлекса у пациентов с акинетико-ригидной формой БП в периоды on/off моторных флюктуаций: А — латентное время; Б — амплитуда

II группа занимала промежуточное положение между группой пациентов с акинетико-ригидной и дрожательно-ригидной формой заболевания. Во II группе статистически значимых различий в изменении параметров основных компонентов МР под влиянием ДОФА-содержащих препаратов получено не было (рис. 4).

Несмотря на то, что для I группы пациентов наиболее характерен 3-й тип, а для III группы — 1-й тип изменения параметров МР в периоды on/off, в ряде случаев, независимо от ведущего клинического симптома БП у пациентов, латентность и амплитуда пиков R1 и R2 не изменялись под действием препаратов. В других же случаях изменения параметров МР были противоположны тем, которые более характерны для той или иной формы БП. Так, в I группе у 4 пациентов из 8 отмечался характерный 3-й тип изменения МР, 2-й тип — у 2 и 3-й тип — у 2 пациентов. Во II группе из 9 пациентов у 4 выявлялся 2-й тип, у 3 лиц — 1-й тип и у 2 — 3-й тип изменения параметров МР. В III группе из 9 обследованных у 6 пациентов МР изменялся по 1-му типу, у 2 — по 2-му типу и у 1 — по 3-му типу.

Обсуждение

Пациенты, у которых помимо моторных флюктуаций выявлялась вариабельность параметров МР в периоды on/off, отмечали и различия по интенсивности тактильного восприятия электрической стимуляции (от слабого пощипывания до болезненного удара), несмотря на то, что сила стимуляции оставалась неизменной (20 мА). Оказалось, что у одного и того же больного в момент, когда регистрируется увеличение амплитуды ранних и/или поздних компонентов МР, наносимый стимул ощущался намного болезненней, чем в период, когда амплитуда пиков R1 и R2 была меньше. Вероятно, изменение порога болевой чувствительности, зависящего от уровня дофамина, является предрасполагающим фактом повышения полисинаптической рефлекторной возбудимости и влечет за собой увеличение или уменьшение амплитуды компонентов МР у больных БП под влиянием принимаемых препаратов.

Величина R2 зависит от изменения возбудимости интернейронов в ретикулярной формации ствола мозга, которая, в свою очередь, определяется сложными над-сегментарными регулируемыми влияниями. Основное

Таблица 3. Параметры мигательного рефлекса у пациентов с дрожательно-ригидной формой БП при моторных флюктуациях

Показатель	СПКС			ПС		
	Латентное время Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)					
	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.	R1 ипс.	R2 ипс.	R2 контр.
Off	11,6 (11,2; 12,05)	27,1 (26,7; 38,2)	28 (26,9; 36,3)	10,95 (9,9; 11,7)	29,1 (27,7; 32,6)	27,7 (26,6; 37,5)
On	11,6 (11,1; 11,8)	37,7 (35,9; 39,2)	36,5 (32,3; 37,6)	11,6 (11,4; 12,2)	35 (33,3; 40,1)	36,2 (32,6; 37,9)
		P < 0,05	P < 0,05			P < 0,05
Амплитуда Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)						
Off	0,4 (0,3; 0,45)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 0,5)	0,5 (0,3; 0,9)	0,3 (0,1; 0,5)
On	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,17; 0,3)	0,15 (0; 0,3)	0,2 (0,07; 0,3)	0,25 (0,17; 0,4)	0,2 (0,07; 0,4)
	P < 0,03	P < 0,05	P < 0,04	P < 0,03	P < 0,02	

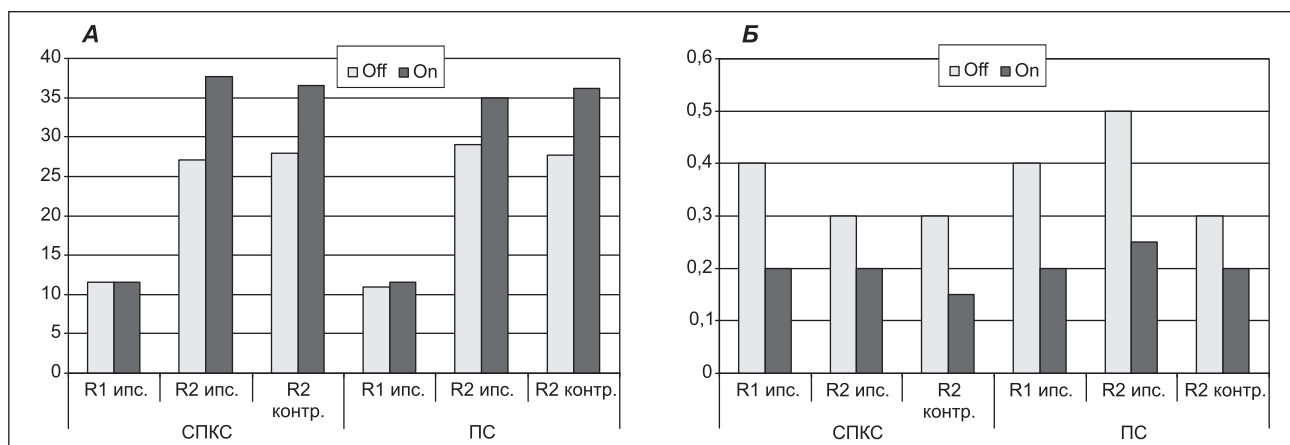


Рисунок 3. Динамика параметров мигательного рефлекса у пациентов с дрожательно-ригидной формой БП в периоды on/off моторных флюктуаций: А — латентное время; Б — амплитуда

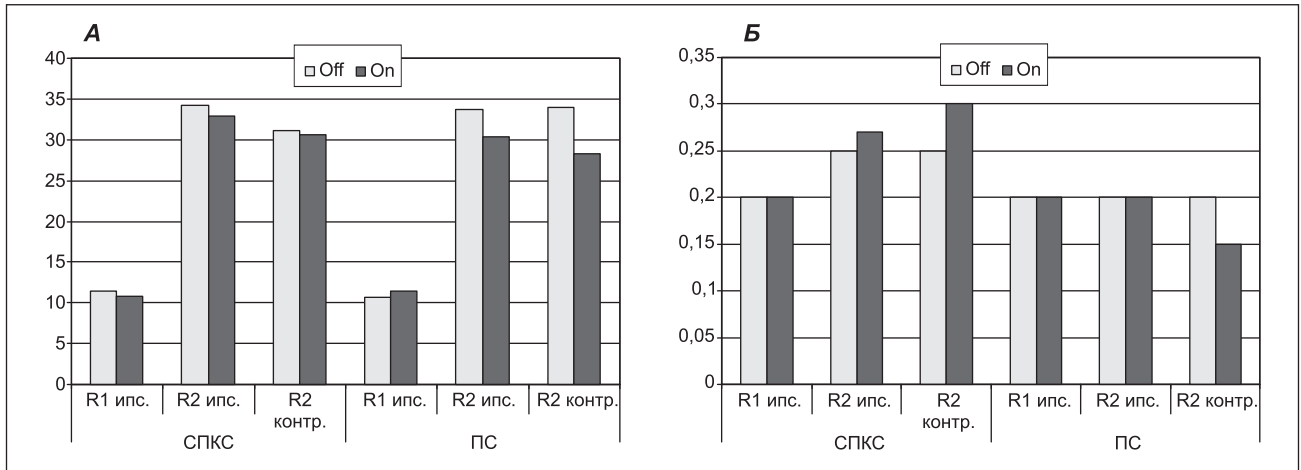


Рисунок 4. Динамика параметров мигательного рефлекса у пациентов с ригидно-дрожательной формой БП в периоды on/off моторных флюктуаций: А — латентное время; Б — амплитуда

модулирующие влияние на параметры компонентов R2 и R3 оказывают таламус, лимбическая система, базальные ядра и др. Кроме того, на параметры МР большое влияние могут оказывать процессы нейротрансмиссии в контролирующих супрасегментарных структурах. Известно, что динамичность двигательных нарушений, изменение их качественных и количественных характеристик наиболее ярко представлены у пациентов с БП при наличии у них моторных флюктуации. В связи с этим изучение характеристик МР при БП, в основе которой лежит недостаточность дофамина в базальных ганглиях, представляет интерес у исследователей, а изменение параметров этого рефлекса в различные периоды действия ДОФА-содержащих препаратов имеет теоретическое и практическое значение в клинической неврологии.

Известно, что наиболее важная роль в осуществлении модуляции МР приписывается проекциям от ретикулярной части черной субстанции (ЧС) к верхнему двухолмию (ВД), поэтому справедливо ожидать нарушений этой модуляции вследствие недостаточности дофамина в ЧС. Через базальные ганглии осуществляется фильтрация и коррекция проходящей разномодальной сенсорной информации с последующей ее передачей в ВД. Тонически активные нейроны латеральных отделов ВД отвечают на ноцицептивные раздражители и на широкий диапазон других сенсорных стимулов. Базальные ганглии регулируют сенсорный вход и тем самым предотвращают информационную перегрузку ВД, нейроны которого, в свою очередь, модулируют стволовые рефлексы и адаптируют их в соответствии с текущими задачами. Можно сказать, что базальные ганглии, таким образом, осуществляют дифференцированный контроль над поступающими сенсорными стимулами. При БП этот контроль нарушается, но выявляемые нарушения динамичны, как и параметры МР в периоды моторных флюктуаций, и имеют зависимость от фазы действия ДОФА-содержащих препаратов. Выявление различ-

ных типов изменений МР в разные фазы моторных флюктуаций, вероятно, указывает на разнородность патофизиологических процессов и топографические особенности нейродегенеративного процесса при БП в каждом конкретном случае.

Нужно отметить, что изменение параметров мигательного рефлекса — это неспецифический симптом, встречающийся при различных дегенеративных, сосудистых заболеваниях нервной системы и старении [19]. Тем не менее выявленные специфические изменения МР указывают на необходимость электронейромиографического исследования его с целью изучения функционального состояния сегментарного аппарата ствола головного мозга и нисходящих регулирующих влияний супрасегментарных структур при различных заболеваниях нервной системы, в том числе и при БП.

Список литературы

1. Якупова А.А., Исмаилов М.Ф., Якупов Р.А. Клинико-электронейрофизиологическая характеристика полисинаптической рефлекторной возбудимости при головной боли напряжения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 3. — С. 53-57.
2. Aramideh M., Ongerboer de Visser B.W., Koelman T.M. The late blink reflex response abnormality due to lesion of the lateral tegmental field // Brain. — 1997. — Vol. 120. — P. 1685-1692.
3. Basso M.A., Powers A.S., Evinger C. An Explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. I. Superior Colliculus // Copyright 1996 Society for Neuroscience. — Vol. 16, № 22. — P. 7308-7317.
4. Basso M.A., Evinger C. An Explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. II. Nucleus Raphe Magnus // Copyright 1996 Society for Neuroscience. — Vol. 16, № 22. — P. 7318-7330.
5. Costa J., Valls-Solé J., Valldeoriola F., Pech C., Rumiá J. Single subthalamic nucleus deep brain stimuli inhibit the blink reflex in Parkinson's disease patients // Brain. — 2006. — Vol. 129. — P. 1758-1767.

6. Cruccu G., Iannetti G., Marx J. Brainstem reflex circuits revisited // *Brain*. — 2005. — Vol. 125, № 2. — P. 386-394.
7. Fitzek S., Fitzek C., Marx J., Speckter H. et al. Blink reflex R2 changes and localisation of lesions in the lower brainstem (Walenberg syndrome): an electrophysiological and MRI study // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. — 1999. — Vol. 67. — P. 630-636.
8. Hopf H.C. Topodiagnostic value of brain stem reflexes [Review] // *Muscle Nerve*. — 1994. — Vol. 17. — P. 475-484.
9. Kugelberg E. Facial reflexes // *Brain*. — 1952. — Vol. 75. — P. 385-396.
10. Meincke U., Topper R., Hoff P. The electrically elicited startle blink reflex in patients with schizophrenia // *Neuropsychobiology*. — 1999. — Vol. 39, № 2. — P. 76-80.
11. Miwa H., Nohara C., Hotta M. Somatosensory-evoked blink response: investigation of the physiological mechanism // *Brain*. — 1998. — Vol. 121, № 2. — P. 281-394.
12. Nakashima K., Rothwell J.C., Thompson P.D., Day B.L., Berardelli A., Agostino R. et al. The blink reflex in patients with idiopathic torsion dystonia // *Arch. Neurol.* — 1990. — Vol. 47. — P. 413-416.
13. Napolitano A., Bonuccelli U., Rossi B. Different effects of levodopa and apomorphine on blink reflex recovery cycle in essential blepharospasm // *European Neurology*. — 1997. — Vol. 38, № 2. — P. 119-122.
14. Ongerboer de Visser B.W. Comparative study of corneal and blink reflex latencies in patients with segmental or with central lesions / Desmedt J.E. ed. // *Motor control mechanisms in health and disease*. — New York: Raven Press, 1983. — P. 757-772.
15. Orbicularis oculi and orbicularis oris reflexes in blepharospasm and torticollis spasmodica during spasm-free intervals / Eekhof J.L.A., Aramideh M., Speelman J.D., Ongerboer de Visser B.W. // *European Neurology*. — 2001. — Vol. 46, № 2. — P. 75-78.
16. Pearce J.M.S. Observations on the Blink Reflex // *Eur. Neurol.* — 2008. — Vol. 59, № 3-4. — P. 221-223.
17. Peddireddy A., Wang K., Svensson P., Arendt-Nielsen L. Influence of age and gender on the jaw-stretch and blink reflexes // *Exp. Brain Res.* — 2006. — Vol. 171. — P. 530-540.
18. Pellegrini J., Horn A., Evinger C. The trigeminally evoked blink reflex. I. Neuronal circuits // *Exp. Brain Res.* — 1995. — Vol. 107. — P. 166-180.
19. Schorr A., Ellrich J. Long-term depression of the human blink reflex // *Exp. Brain Res.* — 2002. — Vol. 147. — P. 549-553.
20. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system // *Clinical. Neurophysiology*. — 2005. — Vol. 116. — P. 2255-2265.

Получено 18.01.13 □

Аленікова О.А., Лихачов С.А.
ДУ «Республіканський науково-практичний центр
неврології та нейрохірургії», м. Мінськ,
Республіка Білорусь

ПАРАМЕТРИ МИГАЛЬНОГО РЕФЛЕКСУ В ПЕРІОДАХ МОТОРНИХ ФЛЮКТУАЦІЙ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

Резюме. Метою поданої роботи було вивчення змін параметрів мигального рефлексу у пацієнтів із моторними флюктуаціями при хворобі Паркінсона в періоди «включення» і «виключення». Мигальний рефлекс досліджували на апаратному комплексі Nicolet Biomedical (USA), сесія VIKING. Оцінювалися латентний період і амплітуда R1 і R2 компонентів відповіді. Встановлено, що параметри мигального рефлексу динамічні і залежать від фази дії ДОФА-утримуючих препаратів. Виявлено три типи змін параметрів мигального рефлексу в періоди on/off, що залежить від провідного клінічного синдрому. Імовірно, зміна порогу больової чутливості є фактором для підвищення полісинаптичної рефлексорної збудливості. Збільшення або зменшення латентності й амплітуди основних компонентів мигального рефлексу під дією препаратів, що містять ДОФА, відображає особливості функціонального стану сегментарного апарату стовбура головного мозку і низхідних регулюючих впливів супрасегментарних структур при хворобі Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, мигальний рефлекс, моторні флюктуації.

Alenikova O.A., Likhachev S.A.
Republican Scientific and Practical Center
of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

PARAMETERS OF BLINK REFLEX IN THE PERIODS OF MOTOR FLUCTUATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

Summary. The aim of the present work was to study the changes in the parameters of blink reflex in patients with motor fluctuations in Parkinson's disease during on or off periods. Blink reflex was tested for hardware complex Nicolet Biomedical (USA), session VIKING. Latent period and amplitude of the R1 and R2 components of response were evaluated. It is found that blink reflex parameters are dynamic and depend on the phase of the action of DOPA-containing preparations. Three types of changes of blink reflex parameters in on/off periods were revealed, depending on the leading clinical syndrome. Probably, the change in pain threshold is a predisposing factor for the increase in polysynaptic reflex excitability. Increase or decrease of latency and amplitude of the main components of blink reflex under the influence of DOPA-containing preparations reflects the functional state of the segmental apparatus of the brain stem and descending regulatory effects of suprasegmental structures in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, blink reflex, motor fluctuations.