

УДК 159.99

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Мишанов Г.А.

В данном обзоре рассматриваются основные закономерности биоэлектрической активности мозга при расстройствах аутистического спектра (РАС). Описываются теории, оценивающие РАС в контексте бессудорожной неврологической энцефалопатии, дисфункции системы зеркальных нейронов, нарушения мозговых связей. Приводятся данные о коморбидности РАС и эпилептиформной активности, отмечается взаимосвязь с наличием интеллектуального дефекта. Приведены аргументы и контраргументы в отношении супрессии мю-ритма при аутизме. Рассматриваются тенденции распределения спектральных мощностей ритмов, основной ЭЭГ-профиль пациентов с РАС. Подчеркиваются отличия от групп контроля, избыток коннективности локальных нейронных путей и выраженный недостаток коннективности длинных нейронных путей. Приводятся данные о наличии аномалий потенциалов, связанных с событиями при аутизме, что может свидетельствовать об атипичном характере восприятия языковой информации в группе людей с РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, фоновая ЭЭГ, кЭЭГ, эпилепсия, коннективность, вызванные потенциалы

BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Mishanov G.A.

This review examines the main patterns of brain bioelectrical activity in autism spectrum disorders (ASD). Theories describing ASD as nonconvulsive neurological encephalopathy, dysfunction of the mirror neuron system, and brain connections are described. The data on comorbidity of ASD and epileptiform activity are given, and an interrelation with the presence of an intellectual defect is noted. Arguments and counterarguments regarding the suppression of the mu rhythm in autism are presented. Trends in the distribution of rhythm spectral powers, the main EEG profile of patients with ASD are considered. It emphasizes the differences from the control groups, the excess connectivity of local neural paths and the pronounced lack of connectivity of long neural paths. The data on the presence of potential anomalies associated with events in autism, which may indicate the atypical nature of the perception of language information in a group of people with ASD.

Keywords: autism spectrum disorders, qEEG, epilepsy, connectivity, event related potentials

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся расстройством речи и моторики, нарушением социальных контактов, стереотипным поведением, особыми жестко ограниченными интересами, аномальными по своей специфичности или направленности, а также нарушениями в области сенсорного восприятия [6]. В настоящее время появляются данные, в той или иной степени подтверждающие существование ЭЭГ-нарушений, связанных с аутизмом [1, 5, 30]. Электроэнцефалография является одной из наиболее ранних методик изучения нейробиологии аутизма [23]. Признание наличия большого количества ЭЭГ-аномалий и судорожной активности в популяции детей с РАС было одним из ранних доказательств

биологической природы расстройства. Отдельными преимуществами ЭЭГ стоит считать его неинвазивность и относительную доступность в использовании.

Коморбидность РАС и эпилепсии

Существует большое количество накопленных данных, свидетельствующих о присутствии эпилептиформной активности у людей с РАС. У 25% людей с аутизмом также присутствует диагноз эпилепсии [26]. Ретроспективный анализ ЭЭГ пациентов указывает на наличие эпилептиформной активности в правой теменной области более чем у 60% людей с РАС [2]. Данные более позднего мета-анализа 2008 г. свидетельствуют о коморбидности аутизма и эпилепсии при наличии интеллектуального дефицита [2]. Также сообщается о наличии определенных закономерностей в тех исследованиях, где взаимосвязь РАС и эпилепсии была особенно высокой [7]. Эти данные лежат в основе неврологической концепции о бессудорожной неврологической энцефалопатии. Эта форма эпилепсии клинически проявляется когнитивными, аутистическими и другими расстройствами психического развития. [3, 4, 8, 9, 28] В ЭЭГ таких пациентов обнаруживается выраженная эпилептиформная активность (электрический эпилептиформный статус преимущественно в период медленноволновой стадии сна), однако клинической картины приступов не наблюдается. Существуют аргументы в пользу того, что выявленная в этих случаях эпи-активность связана с врожденными нарушениями процессов созревания мозга [5]. Появление эпи-активности в определенный период онтогенеза провоцирует значительный регресс в когнитивной и поведенческой сферах, который некоторые авторы называют аутистическим эпилептиформным регрессом [17].

Однако, данная концепция не объясняет диссоциацию развития и высокофункциональные варианты аутизма. А. Berg и S. Plioplys, обсуждая вопрос взаимосвязи эпилепсии и РАС, подчеркивают, что данные теории мало объясняют природу расстройства при отсутствии интеллектуального дефекта [17].

Теория дисфункции системы зеркальных нейронов

Согласно одной из гипотез, в основе аутистических расстройств может лежать дисфункция системы зеркальных нейронов, отвечающей за подражание, эмпатию, формирование социальных и коммуникативных навыков, создание внутренней модели сознания другого человека ("Theory of mind"). Эти клетки получили название зеркальных при исследовании мозга приматов, так как разряжались не только при собственных действиях, но и при наблюдении действий, совершаемых другим приматом. Активность зеркальных нейронов можно косвенно оценить по данным ЭЭГ, а именно по особенностям реакций мю-ритма в проекционной сенсомоторной области. В ЭЭГ

здорового человека мю-ритм подавляется как при выполнении собственных действий, так и при мысленном их представлении (воображении) и наблюдении за чьими-либо движениями. При аутизме сенсомоторный мю-ритм также подавляется при собственных движениях, но такое подавление отсутствует или снижено при просмотре других индивидуумов, что может указывать на расстройство подражания, связанного с нарушением работы зеркальных нейронов [25]. Такая гипотеза в перспективе давала бы возможность развивать и даже восстанавливать функции зеркальных нейронов с помощью систем обратной биологической связи, что активно обсуждается в литературе. На данный момент нет однозначного ответа на данный вопрос, что является первичным — отставание в развитии зеркальных нейронов, приводящее к аутизму, либо сам аутизм вызывает нарушения в работе нейронов, обладая другими патогенетическими механизмами. А также, существуют данные, подвергающие сомнению описанную теорию, где демонстрируется типичная депрессия мю-ритма у людей с РАС [25]. Такое различие в результатах в первую очередь объясняется гетерогенностью РАС, и невозможностью применения упрощенного подхода к пониманию данной проблемы [2].

Общая волновая картина РАС

Принято считать, что в популяции людей с РАС наблюдается особый паттерн нейронной активности в состоянии покоя, преобладание низкочастотных (гамма и тета), а также высокочастотных (бета и гамма) ритмов при явном недостатке ритмов средней частоты (альфа). Данный паттерн, получивший в литературе название «U-профиль» ввиду неравномерности активации, считается отличительной особенностью людей с РАС [2]. Тем не менее, в ходе обзора 14 исследований, в которых использовался анализ различий количественной ЭЭГ детей с РАС и группами контроля, были получены противоречивые сведения. Два исследования показали снижение спектральной мощности дельта-ритма во фронтальных отведениях, тогда как в одном говорится об усилении активности в дельта-диапазоне [13]. В двух исследованиях сообщается о генерализации дельта-ритма, или т.н. «Замедлении». В двух исследованиях продемонстрировано усиление тета-ритма. [14], тогда как в одном говорится об ослаблении [13]. На контрасте, большинство исследований сходятся в отношении альфа диапазона. Во всех просмотренных говорится об уменьшении мощности альфа-ритма и об увеличении мощности бета-ритма и гамма-ритма [10, 11, 13, 14]. В одном из крупнейших исследований Собен наблюдался абсолютный дельта-дефицит в лобных и центральных областях, тета-экссессы по лобной, височной и затылочной областях, избыток альфа- и бета- в нескольких регионах. В нескольких исследованиях сообщается об отсутствии межполушарных различий в спектральной

мощности у людей с РАС по сравнению с данными групп контроля. Дети с аутизмом показали снижение асимметрии по сравнению с нормотипиками или детьми с умственной отсталостью [13]. Одна из проблем заключается в том, что размеры выборок не были достаточными для того, чтобы можно было исследовать наблюдаемые несоответствия в результатах.

Теория нарушения связей

Все больше доказательств того, что кардинальные нарушения аутизма представлены нарушениями мозговой связи [17, 23]. В результате увеличения роста белого вещества и патологии шипиков в раннем возрасте (первые 1-2 года) (в течение первых 1-2 лет) наблюдалось нарастающее увеличение головного мозга [16]. Таким образом, это разрастание приводит к чрезмерной коннективности в лобных долях, [14, 17, 24], которая препятствует нормальному развитию. Это разрушение, теоретически, останавливает естественную прогрессию развития, в которой перед задними отделами мозга улучшается их синхронизация и специализация функций [27]. Эта картина наблюдалась в приведенных данных выше, показывающих фронтальную гиперкогерентность и двусторонние временные гипоккогерентности [13]. В трех исследованиях оценивался уровень корковых связей у людей с РАС при помощи показателей когерентности кЭЭГ, и во всех отмечалась недостаточность связей, особенно между удаленными точками [21]. Другие данные также подтверждают эту гипотезу. Например, Мак-Фан и др. исследовали изменения диффузности с возрастом в лобном, длинном, продольном и межполушарном трактах в возрасте от 6 до 14 лет. Их результаты показали, что показатели у детей из групп контроля меняются и развиваются по таким меркам, в то время, как у детей с аутизмом этого не происходит. Это говорит о том, что такая сложность внутрикорковых связей сохраняется у таких детей. Более конкретно, показано, что у пациентов с РАС присутствует локальная (на уровне коротких нейронных путей) гиперконнективность [29]. Кроме того, имеются и другие данные, свидетельствующие о гипоконнективности на дальних дистанциях и в лобной или затылочной областях коры. Isler et al. показали низкий уровень межполушарной когерентности в визуально вызванных потенциалах у таких детей. Исследования функциональной связности, связанной с визуоскопической обработкой и сетями социально-эмоциональной обработки, также показали низкие значения по сравнению со здоровыми детьми. Было показано, что низкая функциональная связь связана с плохой обработкой речи у детей с аутизмом. Во многих из этих исследований использовались трехмерные методы визуализации, такие как МРТ и ФМР. Coben et al. [13] недавно

показали результаты, говорящие о фронтальной гиперкогерентности и двусторонних теменно-височных гипокогерентностях. Аналогичным образом, высокая фронтальная когерентность наблюдалась в других исследованиях [15]. Кроме того, технология ЭЭГ была способна демонстрировать большой диапазон перед фронтальными и височными гипокогерентностями [12]. Все эти результаты когерентности основаны на измерениях между парами электродов. Есть основания полагать, что более продвинутое статистические подходы к когерентности ЭЭГ могут обеспечить более подробную и точную информацию.

ЭЭГ и событийно-связанные потенциалы

В последнее время все большую популярность приобретает метод изучения потенциалов, связанных с событиями (ERP-event-related-potentials), где за основу берется реакция мозга на определенное событие (экспериментальный стимул). Потенциалами, связанными с событиями (ПСС), называют нейронный ответ, получающийся засчёт усреднения нейронных ответов на массив аналогичных стимулов. ПСС в совокупности представляют собой физиологический маркер переработки информации. Они характеризуются полярностью и латентностью (позитивность/негативность волны ответа на ЭЭГ, а также время появления после предъявления стимула) [2]. В исследовании аутизма предпринимаются попытки использовать потенциалы, возникающие на предъявление речевых стимулов. Одним из таких ПСС является N400. Буква N в названии означает негативную полярность, а цифра 400 сообщает о том, что данная реакция появляется в среднем на 400 миллисекунду после предъявления стимула. N400 воспринимают как реакцию семантической интеграции при восприятии отдельных слов и предложений [20]. Это значит, что в ЭЭГ будет наблюдаться возрастание амплитуды N400 при появлении речевого стимула, отличающегося от предыдущего контекста. Такой феномен называют реакцией прайминга (предвосхищения). Так, например, в предложении «Собираясь на улицу, я надеваю на голову ... автомобиль», слово «автомобиль» вызовет увеличение амплитуды компонента N400, так как данное слово невозможно внести в контекст фразы. Литература, посвященная изучению прайминга и восприятия речи (на примере N400) у людей с РАС, весьма противоречива. Так, исследования можно условно подразделить на две категории. В первой группе у людей с РАС волна N400 отсутствует в ЭЭГ, что трактуется как отсутствие реакции предвосхищения. Во второй группе исследований волна N400 имеет аномальные для данной популяции характеристики. По мнению ряда авторов, переработка перцептивной информации у людей с РАС проходит столь же эффективно, как и у людей нормотипического развития, однако первые имеют

сложности с восприятием речевой информации [25]. Таким образом, отсутствие N400 в опытах можно воспринимать как выборочное расстройство языкового восприятия. Атипичная волна N400 не всегда означает неверный поведенческий ответ. Так, в одном исследовании группа людей с РАС показала схожий поведенческий профиль с группой контроля, в то время как реакция N400 по-прежнему была нетипичной [2]. Учитывая, что людям с РАС удается прийти к верному ответу, несмотря на нарушение нейронного ответа, можно предположить, что они используют юльшие ресурсы и механик обработки информации, чем люди без признаков аутизма [22].

Заключение

В данном обзоре представлены основные направления методов ЭЭГ исследования при аутизме. Расстройства аутистического спектра обладают большой неоднородностью клинических и параклинических проявлений. С целью подтверждения выдвигаемых гипотез, в фокус внимания исследователей попадают различные аспекты электрической активности мозга. РАС рассматривается в контекстах эпилептического процесса, дисфункции системы зеркальных нейронов, нарушений внутренних связей коры. Вводятся новые парадигмы ЭЭГ измерений, включая методы компьютерного моделирования, использование вызванных потенциалов. Однако, и в настоящий момент ключевыми проблемами данных исследований являются неоднородность получаемых результатов, недостаточный объем статистических выборок, сложность соотнесения с клинической картиной аутизма.

Литература

1. Горбачевская, Наталья Леонидовна. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития - автореферат диссертации доктора биологических наук - Москва, 2000.
2. Жукова М.А. Особенности ЭЭГ-ритмов у людей с РАС // Психологическая наука и образование. - 2016. - Том 21. № 3. С. 47–55.
3. Зенков Л.Р., Шевельчинский С.И., Константинов П.А., Мясников В.Н., Сиразитдинова Э.Б. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития// Аутизм и нарушения развития. - 2004. - №1 - С. 2-19
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. - М., 2011. - 680 с.
5. Под редакцией Н.В. Симашковой, Т.П. Ключник Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра — М. ГЭТОАР-Медиа, 2016 г. — 238 с.

6. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение: клинические рекомендации (протокол лечения). — 2015. — 5 с.
7. Ballaban G.K., Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: Association with autism and language disorders // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. - 2000. - Vol. 6. No 4.- P. 300–308.
8. Canitano, R. Autistic epileptiform regression // *Eur Child Adolesc Psychiatry* - 2007 - 16: 61.
9. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. - 2007 - Feb;16 (1)- pp/ 61-68.
10. Chan, A. S., Sze, S. L., & Cheung, M.-c. (2007). Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder // *Neuropsychology* - 21(1) – pp. 74–81.
11. Chan A. S., Leung W. W. M. (2006). Differentiating autistic children with quantitative encephalography: a 3-month longitudinal study // *J. Child Neurol*. - 21 – pp. 392–399.
12. Coben R., Clarke A. R., Hudspeth W., (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder // *Clin. Neurophysiol*. - 119 – pp. 1002–1009.
13. Coben, Robert et al. “Using quantitative and analytic EEG methods in the understanding of connectivity in autism spectrum disorders: a theory of mixed over- and under-connectivity” // *Frontiers in human neuroscience* - 2014 - vol. 8 45. 26 Feb.
14. Coben R., Myers T. . Connectivity theory of autism: use of connectivity measure in assessing and treating autistic disorders // *J. Neurother*. - 2008 - 12 – pp. 161–179.
15. Coben R., Padolsky I.. Assessment-guided neurofeedback for autistic spectrum disorder // *J. Neurother*. - 2007 - 11 – pp. 1–18.
16. Courchesne E., Carper R., Akshoomoff N.. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism // *JAMA* - 2003- 290 – p. 337–344.
17. Courchesne E., Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection // *Curr. Opin. Neurobiol*. - 2005 – 15.
18. Al Backer, Nouf Backer. “Developmental regression in autism spectrum disorder” // *Sudanese journal of paediatrics* - 2015 - vol. 15,1 - pp. 21-6.
19. Kutas M., Federmeier K. D. Thirty Years and Counting: Finding Meaning in the N400 Component of the Event–Related Brain Potential (ERP) // *Annual Review of Psychology* - 2011 - Vol. 62, - pp. 621–647.

20. Kutas M., Iragui V. The N400 in a semantic categorization task across 6 decades // Evoked Potentials– Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - 1998 - Sep. Vol. 108, no. 5 - pp. 456–471.
21. Lazarev V. V., Pontes A., Deazevedo I. Right hemisphere deficit in EEG photic driving reactivity in childhood autism // Int. J. Psychophysiol. - 2004 - 54 - p 79
22. McFadden K. L., Rojas D. C. Electrophysiology of autism/ San Diego: INTECH Open Access Publisher, - 2013 - P. 1–23
23. Minshew N. J., Williams D. L. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization // Arch. Neurol. - 2007 - 64 - p 945–950
24. Rinaldi T., Perrodin C., Markram H. Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic acid animal model of autism // Front. Neural Circuits - 2004 - 2 - p4
25. Rizzolatti G., Fabbri–Destro M. Mirror neurons: from discovery to autism // Experimental Brain Research - 2010 - Jan. Vol. 200, no. 3–4, - pp. 223–237.
26. Spence S. J., Schneider M. I. The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders // Pediatric Research. - 2009. Jun. Vol. 65. No 6. - P. 599– 606.
27. Supekar K., Mesin M., Menon V. (2009). Development of large-scale functional brain networks in children.
28. Tuchman R, Alessandri M, Cuccaro M. Autism spectrum disorders and epilepsy: moving towards a comprehensive approach to treatment // Brain Dev.- 2010 Oct;32(9) - p 719-30
29. Wass S. . Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. Brain Cogn. - 2011 - 75, - p 18–28
30. Yasuhara Children’s Clinic and YCC Education Center, Japan. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) // Brain & Development - 2010 - 32 - p 791–798.

Мишанов Георгий Александрович, очный аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: georgemishanov@mail.ru
